



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102106846 A

(43) 申请公布日 2011.06.29

(21) 申请号 200910264469.5

(22) 申请日 2009.12.23

(71) 申请人 南京海辰药业有限公司

地址 210046 江苏省南京市经济技术开发区
恒发路1号

(72) 发明人 冒宜兰 汪宗华 郁博媛 冯明声
姚晓敏 倪桃 曹于平 张璐

(51) Int. Cl.

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

左旋盐酸艾司洛尔药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及固体状态和液态状态下均稳定的左旋盐酸艾司洛尔药物组合物和制备这些组合物的方法。这些组合物包括左旋盐酸艾司洛尔、适当的碳水化合物以及酸、碱或缓冲剂。

1. 组合物,该组合物包含左旋盐酸艾司洛尔、至少一种适当的碳水化合物以及碱或缓冲剂。
2. 权利要求 1 的组合物,其中适当的碳水化合物选自甘露醇、乳糖、右旋糖酐、葡萄糖、山梨醇。
3. 权利要求 2 的组合物,其中适当的碳水化合物为甘露醇。
4. 根据权利要求 1-3 中的任何一项的组合物,其中组合物是冻干的。
5. 根据权利要求 1-4 中的任何一项的组合物,该化合物还包括药学上可接受的稀释剂。
6. 权利要求 5 的组合物,其中药学上可接受的稀释剂为盐水、乳酸钠林格注射液或葡萄糖溶液。
7. 权利要求 5 的组合物,其中组合物的 pH 为约 4.0 至约 6.0。
8. 权利要求 7 的组合物,其中组合物的 pH 为约 4.5 至约 5.5。
9. 权利要求 1-8 中的任何一项的组合物,其中碱是 0.1mol/L 氢氧化钠溶液。
10. 权利要求 1-8 中的任何一项的组合物,其中碱是碳酸氢钠。
11. 制备左旋盐酸艾司洛尔组合物的方法,该方法包括将至少一种适当的碳水化合物与左旋盐酸艾司洛尔和水混合以形成溶液;用碱或缓冲剂调节溶液的 pH 以减少药物氧化水解以及药物的消旋;并冻干溶液至干燥。
12. 权利要求 11 的方法,其中适当的碳水化合物选自甘露醇、乳糖、右旋糖酐、葡萄糖、山梨醇。
13. 权利要求 12 的方法,其中适当的碳水化合物为甘露醇。
14. 权利要求 12 的方法,该方法还包括将由冻干溶液至干燥得到的组合物与盐水、乳酸钠林格注射液或葡萄糖溶液混合。
15. 权利要求 11-14 中的任何一项的方法,其中用碱或缓冲剂将溶液 pH 调节到约 4.0 至约 6.0。
16. 权利要求 15 的方法,其中将溶液 pH 调节到约 4.5 至约 5.5。
17. 如权利要求 11-16 的任何一项中要求保护的方法,其中碱是 0.1mol/L 氢氧化钠溶液。
18. 如权利要求 11-16 的任何一项中要求保护的方法,其中碱是碳酸氢钠。

左旋盐酸艾司洛尔药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及左旋盐酸艾司洛尔组合物及制备这些组合物的方法。本发明的组合物在固体状态和液体状态下的稳定性都得到提高。本发明的组合物包含左旋盐酸艾司洛尔、适当的碳水化合物以及碱或缓冲剂。如下面说明,适当的碳水化合物及碱或缓冲剂的组合物可以减少左旋盐酸艾司洛尔的消旋与降解。

背景技术

[0002] 左旋盐酸艾司洛尔(英文名:Levoesmolol Hydrochloride;化学名:(4S)-4-[2-羟基-3-(异丙氨基)丙氧基]苯丙酸甲酯盐酸盐)是盐酸艾司洛尔(Esmolol Hydrochloride,CAS:81161-17-3)的左旋体。盐酸艾司洛尔是一种临床上广泛用于治疗心血管疾病的 β -受体阻滞剂,它起效快,疗效确切。据报导(W08801614),左旋盐酸艾司洛尔的药效约为盐酸艾司洛尔的2倍。目前有其合成方法的报导(W08703583、W08801614和中国专利申请号200910027791.6),但未公开其制备为可供临床使用的制剂。目前国内外尚无左旋盐酸艾司洛尔制剂的相关报道。

发明内容

[0003] 由于左旋盐酸艾司洛尔口服给药时生物利用度通常较差,所以选择静脉给药的方式较合适。然而左旋盐酸艾司洛尔在水溶液中长时间放置稳定性不是很好,所以考虑将其制成冻干粉针制剂,这样既保证了良好的生物利用度又保证了药物的稳定性。

[0004] 这类制剂的经典制备方法为将左旋盐酸艾司洛尔和适当的冻干保护剂一起溶解到水中(混合)和将溶液冻干(冷冻干燥)以形成无定形固体块状物,然后在氮气环境下将这些块状物装入带塞玻璃管形瓶中,并运送到如医院药房的终端用户。在对病人给药前,这些块状物被重构(通常用0.9%盐水)到适当的浓度。

[0005] 然而,在溶液状态下,左旋盐酸艾司洛尔容易发生消旋。经研究发现,配液时升高溶液的pH值可有效抑制左旋盐酸艾司洛尔的消旋。然而,在高pH值时,另一降解过程发生,即酯基水解。

[0006] 由于这两种降解途径均与pH值有关,而且与pH值的相关性相反,因此可以寻找合适的pH值范围,将溶液pH值控制在此范围内以达到以上两种降解作用的最小化。

[0007] 将左旋盐酸艾司洛尔与适当的碳水化合物混合(如甘露醇),并溶于水中。将溶液调节成pH值各不相同的溶液,测定中间体含量,加注射用水至处方量,用0.22 μ m微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中;将药液分装于西林瓶中,半压塞,用冻干机将溶液冻干,以生成冻干粉或冻干块。

[0008] 按以上方法生产的不同pH值的样品用HPLC分析,结果见表1:

[0009] 表1

[0010]

样品 ID	水解产物 (%)	右旋体 (%)	左旋盐酸艾司洛尔 (%)
pH 3.0	0	4.83	95.14
pH 3.5	0	2.16	97.71
pH 4.0	0	0.97	98.29
pH 4.5	0	0.10	99.67
pH 5.0	0	0	99.93
pH 5.5	0.08	0	99.88
pH 6.0	0.63	0	97.52
pH 6.5	1.56	0	95.13
pH 7.0	3.78	0	92.56

[0011] 通过实验发现,溶液 pH 值高于 4.5 时,药物基本不会出现消旋,而溶液 pH 值低于 5.5 时,药物的水解基本可以忽略。因此在配制左旋盐酸艾司洛尔和适当的碳水化合物的混合溶液时需控制溶液 pH 值在 4.5 ~ 5.5 范围内。

[0012] 本发明的目的在于提供一种用于快速室上性心律失常,如心房颤动、心房扑动或窦性心动过速的快速控制及围术期、麻醉时出现的高血压的药效优于注射用盐酸艾司洛尔冻干粉针剂的左旋盐酸艾司洛尔药物组合物及其制备方法。

[0013] 本发明通过加入适当的碳水化合物和碱或缓冲剂,制得了固体和液体形式均较稳定的药物组合物。

[0014] 左旋盐酸艾司洛尔药物组合物及其制备方法是采取以下方案实现:

[0015] 一种左旋盐酸艾司洛尔药物组合物,其特征在于由活性物质左旋盐酸艾司洛尔、医学上可接受的适当的碳水化合物、可接受的碱或缓冲剂以及注射用水配制而成;药用原料活性物质左旋盐酸艾司洛尔与医学上可接受的碳水化合物重量比为 5 ~ 30 : 5 ~ 50,注射用水适量。

[0016] 适当的碳水化合物是具有如下性质的碳水化合物,即该碳水化合物能够在至少一种 pH 环境下制备的至少一种固体形式中减少消旋体的生成。适当的碳水化合物包括无水、水合和溶剂化形式的化合物,如甘露醇、乳糖、右旋糖酐、葡萄糖和山梨醇。适当的碳水化合物包括醛糖单糖或二糖。优选碳水化合物为甘露醇。

[0017] 可接受的碱或缓冲剂包括任何能将左旋盐酸艾司洛尔 / 适当的碳水化合物溶液的 pH 调至约 4.0 ~ 6.0 或约 4.5 ~ 5.5 的药学上可接受的碱或缓冲剂。这些碱的示例包括但不限于氢氧化钠(包括 0.1N NaOH 溶液)、碳酸氢钠、枸橼酸钠和精氨酸。适当的缓冲剂的示例包括磷酸盐。

[0018] 本发明的组合物包括溶液,例如在冻干前制备的溶液,其中包含左旋盐酸艾司洛尔、适当的碳水化合物以及碱或缓冲剂。本发明的组合物此外还包括含有左旋盐酸艾司洛

尔、适当的碳水化合物以及碱或缓冲剂的冻干粉或冻干块。

[0019] 本发明的组合物也包括溶液,其通过例如用盐水或其它药学上可接受稀释剂重构冻干粉或冻干块制得。本发明的组合物另外还包括溶液,该溶液用可用于静脉袋中的药学上可接受稀释剂稀释上述重构溶液制得。这些稀释剂的示例包括盐水、乳酸钠林格注射液或葡萄糖溶液。

[0020] 本发明的化合物可以经过许多可接受的方法制备。下面所述的方法是示例性的,不意味着对本发明进行限制。

[0021] 在本发明的一个方法中,将左旋盐酸艾司洛尔溶解在水中制成溶液。接着通过加入碱或缓冲剂调节溶液的pH(4.5~5.5),然后将适当的碳水化合物溶在溶液中(左旋盐酸艾司洛尔与碳水化合物重量比为5~30:5~50),测定中间体含量,加注射用水至处方量,用0.22 μm微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中;将药液分装于西林瓶中,半压塞,用冻干机将溶液冻干,以生成冻干粉或冻干块。

[0022] 左旋盐酸艾司洛尔可以与适当的碳水化合物混合(重量比为5~30:5~50),并溶于水中。调节溶液的pH(4.5~5.5)后,测定中间体含量,加注射用水至处方量,用0.22 μm微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中;将药液分装于西林瓶中,半压塞,用冻干机将溶液冻干,以生成冻干粉或冻干块。

[0023] 本发明的溶液的冻干可以用任何药学上可接受的方法完成。下面所述的方法是示例性的,不意味着对本发明进行限制。

[0024] 在本发明的一个方法中,左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的溶液冻干,其特征在于冷冻干燥包括预冻和升华干燥;其中预冻过程中冻干机的前箱的预冻温度为-35℃~-45℃,保温,保温期间冻干机的后箱温度降至-40℃~-50℃;在升华干燥过程中,在抽真空条件下,以每小时2~4℃升温升华,直至干燥。

[0025] 该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物组方合理,制剂疏松多孔而复溶性好,水分低,纯度高,符合国家标准。其生产全过程无菌操作,采用微孔过滤除菌,低温干燥,产品不被破坏,真空或惰性气体填充,不易发生氧化,贮存时间长,稳定性好,有效期长,便于运输、贮存。

具体实施方式

[0026] 以下结合实例详细说明。

[0027] 实施例1:0.1g/瓶规格,1000支冻干粉针剂配方:

[0028] 左旋盐酸艾司洛尔 100g

[0029] 甘露醇 50g

[0030] 注射用水 加至2000mL,共制成1000支

[0031] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔0.1g。

[0032] 甘露醇为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与甘露醇的比例10:5的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下:

[0033] a. 按实施例 1 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 100g,加 2000mL 注射用水溶解后,加入 50g 甘露醇,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0034] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0035] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 2mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0036] 实施例 2 :0.3g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方 :

[0037] 左旋盐酸艾司洛尔 300g

[0038] 甘露醇 500g

[0039] 注射用水 加至 4000mL,共制成 1000 支

[0040] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.3g。

[0041] 甘露醇为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与甘露醇的比例 30 : 50 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下 :

[0042] a. 按实施例 2 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 300g,加 4000mL 注射用水溶解后,加入 500g 甘露醇,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0043] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0044] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 4mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0045] 实施例 3 :0.05g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方 :

[0046] 左旋盐酸艾司洛尔 50g

[0047] 甘露醇 100g

[0048] 注射用水 加至 2000mL,共制成 1000 支

[0049] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.05g。

[0050] 甘露醇为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与甘露醇的比例 5 : 10 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及

每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下:

[0051] a. 按实施例 3 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 50g,加 2000mL 注射用水溶解后,加入 100g 甘露醇,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0052] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0053] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 2mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0054] 实施例 4 :0.1g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方:

[0055] 左旋盐酸艾司洛尔 100g

[0056] 右旋糖酐 50g

[0057] 注射用水 加至 2000mL,共制成 1000 支

[0058] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.1g。

[0059] 右旋糖酐为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与右旋糖酐的比例 10 : 5 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下:

[0060] a. 按实施例 1 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 100g,加 2000mL 注射用水溶解后,加入 50g 右旋糖酐,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0061] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0062] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 2mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0063] 实施例 5 :0.3g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方:

[0064] 左旋盐酸艾司洛尔 300g

[0065] 右旋糖酐 500g

[0066] 注射用水 加至 4000mL,共制成 1000 支

[0067] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.3g。

[0068] 右旋糖酐为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试

验,确定主药与右旋糖酐的比例 30 : 50 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下:

[0069] a. 按实施例 5 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 300g,加 4000mL 注射用水溶解后,加入 500g 右旋糖酐,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0070] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0071] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 4mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃ 时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃ 时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0072] 实施例 6 :0.05g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方:

[0073] 左旋盐酸艾司洛尔 50g

[0074] 右旋糖酐 100g

[0075] 注射用水 加至 4000mL,共制成 1000 支

[0076] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.05g。

[0077] 右旋糖酐为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与右旋糖酐的比例 5 : 10 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下:

[0078] a. 按实施例 6 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 50g,加 4000mL 注射用水溶解后,加入 100g 右旋糖酐,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0079] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0080] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 4.0mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃ 时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃ 时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0081] 实施例 7 :0.05g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方:

[0082] 左旋盐酸艾司洛尔 50g

[0083] 乳糖 50g

[0084] 注射用水 加至 2000mL,共制成 1000 支

[0085] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.05g。

[0086] 乳糖为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据

文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与乳糖的比例 5 : 5 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下 :

[0087] a. 按实施例 7 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 50g,加 2000mL 注射用水溶解后,加入 50g 甘露醇,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0088] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0089] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 2.0mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40°C 时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50°C 时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4°C 进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35°C ,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0090] 实施例 8 :0.3g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方 :

[0091] 左旋盐酸艾司洛尔 300g

[0092] 乳糖 500g

[0093] 注射用水 加至 2000mL,共制成 1000 支

[0094] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.3g。

[0095] 乳糖为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与乳糖的比例 30 : 50 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下 :

[0096] a. 按实施例 8 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 300g,加 4000mL 注射用水溶解后,加入 500g 乳糖,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0097] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0098] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 4.0mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40°C 时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50°C 时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4°C 进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35°C ,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0099] 实施例 9 :0.05g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方 :

[0100] 左旋盐酸艾司洛尔 50g

[0101] 葡萄糖 50g

[0102] 注射用水 加至 2000mL,共制成 1000 支

[0103] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.05g。

[0104] 葡萄糖为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与葡萄糖的比例 5 : 5 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下:

[0105] a. 按实施例 9 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 50g,加 2000mL 注射用水溶解后,加入 50g 葡萄糖,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0106] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0107] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 2.0mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃ 时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃ 时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0108] 实施例 10 :0.3g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方:

[0109] 左旋盐酸艾司洛尔 300g

[0110] 葡萄糖 500g

[0111] 注射用水 加至 4000mL,共制成 1000 支

[0112] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.3g。

[0113] 葡萄糖为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与葡萄糖的比例 30 : 50 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下:

[0114] a. 按实施例 10 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 300g,加 4000mL 注射用水溶解后,加入 500g 葡萄糖,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0115] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0116] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 4.0mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃ 时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃ 时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0117] 实施例 11 :0.05g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方:

[0118] 左旋盐酸艾司洛尔 50g

[0119] 山梨醇 50g

[0120] 注射用水 加至 2000mL,共制成 1000 支

[0121] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔

0.05g。

[0122] 山梨醇为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与山梨醇的比例 5 : 5 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下:

[0123] a. 按实施例 11 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 50g,加 2000mL 注射用水溶解后,加入 50g 山梨醇,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0124] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0125] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 2.0mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃ 时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃ 时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0126] 实施例 12 :0.3g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方:

[0127] 左旋盐酸艾司洛尔 300g

[0128] 山梨醇 500g

[0129] 注射用水 加至 4000mL,共制成 1000 支

[0130] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.3g。

[0131] 山梨醇为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与山梨醇的比例 30 : 50 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下:

[0132] a. 按实施例 12 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 300g,加 4000mL 注射用水溶解后,加入 500g 山梨醇,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0133] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0134] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 4.0mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃ 时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃ 时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0135] 实施例 13 :0.05g/ 瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方:

[0136] 左旋盐酸艾司洛尔 50g

[0137] 甘露醇 25g

[0138] 乳糖 25g

[0139] 注射用水 加至 2000mL, 共制成 1000 支

[0140] 其中, 左旋盐酸艾司洛尔为主药, 本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.05g。

[0141] 甘露醇和乳糖为碳水化合物, 作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验, 确定主药与甘露醇、乳糖的比例 2 : 1 : 1 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂, 根据药液浓度及每支药的装量加入适量, 制剂的制备工艺如下 :

[0142] a. 按实施例 13 制剂处方配料, 取左旋盐酸艾司洛尔 50g, 加 2000mL 注射用水溶解后, 加入 25g 甘露醇和 25g 乳糖, 搅拌溶解, 用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0143] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌, 贮存在贮液罐中, 测定中间体含量, 加注射用水至处方量。

[0144] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中, 每瓶装 2.0mL, 半压塞, 将装盘待冻干样品置冻干箱中, 关闭箱门, 开机制冷, 利用导热油使品温下降, 当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时, 当品温达 -40℃ 时, 停导热油, 开启冷凝器, 当冷凝器温度达 -50℃ 时, 开启真空系统, 以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥, 最后干燥温度为 35℃, 保持该温度 3 小时后, 压塞、出箱, 用铝塑盖扎口, 经质检合格后包装, 即得。

[0145] 实施例 14 : 0.3g/ 瓶规格, 1000 支冻干粉针剂配方 :

[0146] 左旋盐酸艾司洛尔 300g

[0147] 甘露醇 250g

[0148] 乳糖 250g

[0149] 注射用水 加至 4000mL, 共制成 1000 支

[0150] 其中, 左旋盐酸艾司洛尔为主药, 本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.3g。

[0151] 甘露醇和乳糖为碳水化合物, 作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验, 确定主药与甘露醇、乳糖的比例 3 : 2.5 : 2.5。注射用水作为溶解原料的溶剂, 根据药液浓度及每支药的装量加入适量, 制剂的制备工艺如下 :

[0152] a. 按实施例 14 制剂处方配料, 取左旋盐酸艾司洛尔 300g, 加 4000mL 注射用水溶解后, 加入 250g 甘露醇和 250g 乳糖, 搅拌溶解, 用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0153] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌, 贮存在贮液罐中, 测定中间体含量, 加注射用水至处方量。

[0154] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中, 每瓶装 4.0mL, 半压塞, 将装盘待冻干样品置冻干箱中, 关闭箱门, 开机制冷, 利用导热油使品温下降, 当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时, 当品温达 -40℃ 时, 停导热油, 开启冷凝器, 当冷凝器温度达 -50℃ 时, 开启真空系统, 以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥, 最后干燥温度为 35℃, 保持该温度 3 小时后, 压塞、出箱, 用铝塑盖扎口, 经质检合格后包装, 即得。

[0155] 实施例 15 : 0.05g/ 瓶规格, 1000 支冻干粉针剂配方 :

- [0156] 左旋盐酸艾司洛尔 50g
[0157] 甘露醇 25g
[0158] 右旋糖酐 25g
[0159] 注射用水 加至 2000mL, 共制成 1000 支
[0160] 其中, 左旋盐酸艾司洛尔为主药, 本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.05g。

[0161] 甘露醇和右旋糖酐为碳水化合物, 作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验, 确定主药与甘露醇、右旋糖酐的比例 2 : 1 : 1 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂, 根据药液浓度及每支药的装量加入适量, 制剂的制备工艺如下:

[0162] a. 按实施例 13 制剂处方配料, 取左旋盐酸艾司洛尔 50g, 加 2000mL 注射用水溶解后, 加入 25g 甘露醇和 25g 右旋糖酐, 搅拌溶解, 用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0163] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌, 贮存在贮液罐中, 测定中间体含量, 加注射用水至处方量。

[0164] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中, 每瓶装 2.0mL, 半压塞, 将装盘待冻干样品置冻干箱中, 关闭箱门, 开机制冷, 利用导热油使品温下降, 当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时, 当品温达 -40℃ 时, 停导热油, 开启冷凝器, 当冷凝器温度达 -50℃ 时, 开启真空系统, 以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥, 最后干燥温度为 35℃, 保持该温度 3 小时后, 压塞、出箱, 用铝塑盖扎口, 经质检合格后包装, 即得。

[0165] 实施例 16 : 0.3g/ 瓶规格, 1000 支冻干粉针剂配方:

- [0166] 左旋盐酸艾司洛尔 300g
[0167] 甘露醇 250g
[0168] 右旋糖酐 250g
[0169] 注射用水 加至 4000mL, 共制成 1000 支

[0170] 其中, 左旋盐酸艾司洛尔为主药, 本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.3g。

[0171] 甘露醇和右旋糖酐为碳水化合物, 作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验, 确定主药与甘露醇、右旋糖酐的比例 3 : 2.5 : 2.5。注射用水作为溶解原料的溶剂, 根据药液浓度及每支药的装量加入适量, 制剂的制备工艺如下:

[0172] a. 按实施例 14 制剂处方配料, 取左旋盐酸艾司洛尔 300g, 加 4000mL 注射用水溶解后, 加入 250g 甘露醇和 250g 右旋糖酐, 搅拌溶解, 用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0173] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌, 贮存在贮液罐中, 测定中间体含量, 加注射用水至处方量。

[0174] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中, 每瓶装 4.0mL, 半压塞, 将装盘待冻干样品置冻干箱中, 关闭箱门, 开机制冷, 利用导热油使品温下降, 当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时, 当品温达 -40℃ 时, 停导热油, 开启冷凝器, 当冷凝器温度达 -50℃ 时, 开启真空系统, 以

每小时升高 2 ~ 4℃进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0175] 实施例 17 :0.05g/瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方 :

[0176] 左旋盐酸艾司洛尔 50g

[0177] 甘露醇 25g

[0178] 葡萄糖 25g

[0179] 注射用水 加至 2000mL,共制成 1000 支

[0180] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.05g。

[0181] 甘露醇和葡萄糖为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与甘露醇、葡萄糖的比例 2 : 1 : 1 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下 :

[0182] a. 按实施例 13 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 50g,加 2000mL 注射用水溶解后,加入 25g 甘露醇和 25g 葡萄糖,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0183] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0184] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 2.0mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0185] 实施例 18 :0.3g/瓶规格,1000 支冻干粉针剂配方 :

[0186] 左旋盐酸艾司洛尔 300g

[0187] 甘露醇 250g

[0188] 葡萄糖 250g

[0189] 注射用水 加至 4000mL,共制成 1000 支

[0190] 其中,左旋盐酸艾司洛尔为主药,本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.3g。

[0191] 甘露醇和葡萄糖为碳水化合物,作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验,确定主药与甘露醇、葡萄糖的比例 3 : 2.5 : 2.5。注射用水作为溶解原料的溶剂,根据药液浓度及每支药的装量加入适量,制剂的制备工艺如下 :

[0192] a. 按实施例 14 制剂处方配料,取左旋盐酸艾司洛尔 300g,加 4000mL 注射用水溶解后,加入 250g 甘露醇和 250g 葡萄糖,搅拌溶解,用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0193] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0194] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中, 每瓶装 4.0mL, 半压塞, 将装盘待冻干样品置冻干箱中, 关闭箱门, 开机制冷, 利用导热油使品温下降, 当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时, 当品温达 -40°C 时, 停导热油, 开启冷凝器, 当冷凝器温度达 -50°C 时, 开启真空系统, 以每小时升高 $2 \sim 4^{\circ}\text{C}$ 进行升温升华干燥, 最后干燥温度为 35°C , 保持该温度 3 小时后, 压塞、出箱, 用铝塑盖扎口, 经质检合格后包装, 即得。

[0195] 实施例 19 :0.05g/ 瓶规格, 1000 支冻干粉针剂配方 :

[0196] 左旋盐酸艾司洛尔 50g

[0197] 乳糖 25g

[0198] 右旋糖酐 25g

[0199] 注射用水 加至 2000mL, 共制成 1000 支

[0200] 其中, 左旋盐酸艾司洛尔为主药, 本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.05g。

[0201] 乳糖和右旋糖酐为碳水化合物, 作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验, 确定主药与乳糖、右旋糖酐的比例 $2 : 1 : 1$ 的比例。注射用水作为溶解原料的溶剂, 根据药液浓度及每支药的装量加入适量, 制剂的制备工艺如下 :

[0202] a. 按实施例 13 制剂处方配料, 取左旋盐酸艾司洛尔 50g, 加 2000mL 注射用水溶解后, 加入 25g 乳糖和 25g 右旋糖酐, 搅拌溶解, 用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 $4.5 \sim 5.5$ 。

[0203] b. 将配好的 pH $4.5 \sim 5.5$ 的溶液, 用 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤除菌, 贮存在贮液罐中, 测定中间体含量, 加注射用水至处方量。

[0204] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中, 每瓶装 2.0mL, 半压塞, 将装盘待冻干样品置冻干箱中, 关闭箱门, 开机制冷, 利用导热油使品温下降, 当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时, 当品温达 -40°C 时, 停导热油, 开启冷凝器, 当冷凝器温度达 -50°C 时, 开启真空系统, 以每小时升高 $2 \sim 4^{\circ}\text{C}$ 进行升温升华干燥, 最后干燥温度为 35°C , 保持该温度 3 小时后, 压塞、出箱, 用铝塑盖扎口, 经质检合格后包装, 即得。

[0205] 实施例 20 :0.3g/ 瓶规格, 1000 支冻干粉针剂配方 :

[0206] 左旋盐酸艾司洛尔 300g

[0207] 乳糖 250g

[0208] 右旋糖酐 250g

[0209] 注射用水 加至 4000mL, 共制成 1000 支

[0210] 其中, 左旋盐酸艾司洛尔为主药, 本实施例中规格为每瓶含左旋盐酸艾司洛尔 0.3g。

[0211] 乳糖和右旋糖酐为碳水化合物, 作为该左旋盐酸艾司洛尔药物组合物的骨架支撑部分。根据文献报道并结合我公司其他冻干制剂的生产实践经验。通过模拟实际生产进行了试验, 确定主药与乳糖、右旋糖酐的比例 $3 : 2.5 : 2.5$ 。注射用水作为溶解原料的溶剂, 根据药液浓度及每支药的装量加入适量, 制剂的制备工艺如下 :

[0212] a. 按实施例 14 制剂处方配料, 取左旋盐酸艾司洛尔 300g, 加 4000mL 注射用水溶解后, 加入 250g 乳糖和 250g 右旋糖酐, 搅拌溶解, 用 0.1mol/L 盐酸溶液或 0.1mol/L 氢氧

化钠溶液调节 pH 至 4.5 ~ 5.5。

[0213] b. 将配好的 pH4.5 ~ 5.5 的溶液,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌,贮存在贮液罐中,测定中间体含量,加注射用水至处方量。

[0214] c. 将药液分装于 10mL 西林瓶中,每瓶装 4.0mL,半压塞,将装盘待冻干样品置冻干箱中,关闭箱门,开机制冷,利用导热油使品温下降,当品温达共晶点以下时继续冷冻 2 小时,当品温达 -40℃ 时,停导热油,开启冷凝器,当冷凝器温度达 -50℃ 时,开启真空系统,以每小时升高 2 ~ 4℃ 进行升温升华干燥,最后干燥温度为 35℃,保持该温度 3 小时后,压塞、出箱,用铝塑盖扎口,经质检合格后包装,即得。

[0215] 以上述制备方法生产的注射用左旋盐酸艾司洛尔冻干粉针剂进行质量检验,结果见表 2。

[0216] 表 2 注射用左旋盐酸艾司洛尔冻干粉针剂三批检验结果

[0217]

批号	外观	澄明度	pH 值	水分 (%)	有关物质 (HPLC, %)	标示量 (%)
20090301	白色疏松块状物及粉末	符合规定	5.10	1.21	0.31	100.2
20090302	白色疏松块状物及粉末	符合规定	5.09	1.33	0.36	99.81
20090303	白色疏松块状物及粉末	符合规定	5.13	1.18	0.35	99.77

[0218] 对上述制备方法生产的注射用左旋盐酸艾司洛尔冻干粉针剂进行稳定性试验,结果见表 3、表 4、表 5。

[0219] 表 3 注射用左旋盐酸艾司洛尔影响因素试验结果 (批号:20090301)

[0220]

条件	时间 (天)	外观	溶液的澄清度与颜色	pH 值	有关物质 (HPLC, %)	标示量 (%)
光照	0	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.10	0.31	100.2
	5	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.11	0.33	99.58
	10	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.07	0.36	98.46
40℃	5	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.15	0.30	99.88
	10	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.08	0.32	98.89
60℃	5	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.18	0.36	99.13
	10	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.19	0.39	99.34

[0221] 表 4 注射用左旋盐酸艾司洛尔的加速试验结果 (40℃, RH75%)

[0222]

批号	时间 (月)	性状	溶液的澄清 度与颜色	pH 值	有关物质 (HPLC, %)	标示量 (%)
20090301	0	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.10	0.31	100.2
	1	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.11	0.31	99.12
	2	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.08	0.35	99.01
	3	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.01	0.33	98.97
	6	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	4.99	0.39	99.25
20090302	0	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.09	0.36	99.81
	1	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.21	0.31	99.91
	2	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.19	0.36	100.0
	3	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.16	0.34	99.11
	6	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.14	0.44	99.41
20090303	0	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.13	0.35	99.77
	1	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.09	0.36	100.1
	2	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.13	0.36	99.37
	3	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.17	0.39	99.24
	6	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.20	0.41	99.51

[0223] 表 5 注射用左旋盐酸艾司洛尔的长期试验稳定性 (25°C ± 2°C, RH60% ± 10%)

[0224]

批号	时间 (月)	性状	溶液的澄清 度与颜色	pH 值	有关物质 (HPLC, %)	标示量 (%)
20090301	0	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.10	0.31	100.2
	3	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.10	0.33	99.26
	6	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.05	0.33	99.41
20090302	0	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.09	0.36	99.81
	3	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.13	0.34	99.85
	6	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.15	0.37	99.71
20090303	0	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.13	0.35	99.77
	3	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.04	0.33	99.35
	6	白色疏松块状物及粉末	澄清无色	5.11	0.37	99.34

[0225] 通过上述稳定性考察及质量检验,证明注射用左旋盐酸艾司洛尔质量好、稳定性高。