

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610110549.1

[51] Int. Cl.

*C07D 295/18 (2006.01)*

*A61K 31/496 (2006.01)*

*A61K 9/00 (2006.01)*

*C07D 403/06 (2006.01)*

*C07D 207/00 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2010年1月27日

[11] 授权公告号 CN 100584835C

[22] 申请日 2006.8.8

[21] 申请号 200610110549.1

[30] 优先权

[32] 2006.4.21 [33] CN [31] 200610043843.5

[73] 专利权人 车冯升

地址 570125 海南省海口市国贸大道 48  
号新达商务大厦 31 层

[72] 发明人 车冯升

[56] 参考文献

CN1631877A 2005.6.29

EP0083712A1 1983.7.20

US3634411A 1972.1.11

FR2588188A1 1987.4.10

血管扩张药桂哌齐特的合成研究. 徐娟  
等. 中国新药杂志, 第 12 卷第 8 期. 2003

审查员 邹智弘

权利要求书 1 页 说明书 17 页

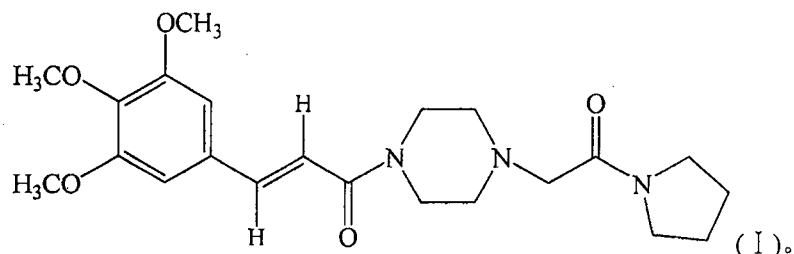
[54] 发明名称

桂哌齐特的药用盐及其制备方法

[57] 摘要

本发明属于医药技术领域, 公开了(E)-1-{4-[(3', 4', 5'-三甲氧基肉桂酰基)]-1-哌嗪}乙酰吡咯啉即桂哌齐特的新的药用盐, 尤其是其甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐, 及其制备方法和在制备用于治疗 and/或预防心脑血管和外周血管疾病的药物中的用途。桂哌齐特的新的药用盐具有稳定性好、溶解性优异的特点, 可与药理学上可接受的载体制成各种剂型。

1、桂哌齐特的药用盐，所述药用盐为甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐或酒石酸盐，其分子式中桂哌齐特与甲磺酸、枸橼酸、丁二酸或酒石酸的摩尔比为 1:1、1:2 或 1:3，所述桂哌齐特结构如式(I)所示：



2、如权利要求 1 所述的桂哌齐特的药用盐，其分子式中桂哌齐特与甲磺酸、枸橼酸、丁二酸或酒石酸的摩尔比为 1:1。

3、如权利要求 2 所述桂哌齐特的药用盐，其分子式中桂哌齐特与甲磺酸的摩尔比为 1:1。

4、如权利要求 1~3 任一项权利要求所述的桂哌齐特的药用盐的制备方法，其特征在于，将桂哌齐特和有机酸在乙醇中，进行成盐反应，得粗品，必要时还可以进一步精制，得精制品。

5、如权利要求 1~3 任一项权利要求所述的桂哌齐特的药用盐在制备用于治疗 and/或预防心脑血管和外周血管疾病的药物中的用途。

6、一种组合物，包括权利要求 1~3 任一项权利要求所述的桂哌齐特的药用盐和其他药用活性成分。

7、一种组合物，包括权利要求 1~3 任一项权利要求所述的桂哌齐特的药用盐和一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

8、权利要求 7 所述的组合物，其为口服制剂或注射剂。

9、权利要求 8 所述的组合物，含有按桂哌齐特计 10~500mg 的活性组分。

10、权利要求 9 所述组合物，含有按桂哌齐特计 50mg、62.5mg、62.6mg、125mg 或 250mg 的活性组分。

## 桂哌齐特的药用盐及其制备方法

### 1、技术领域

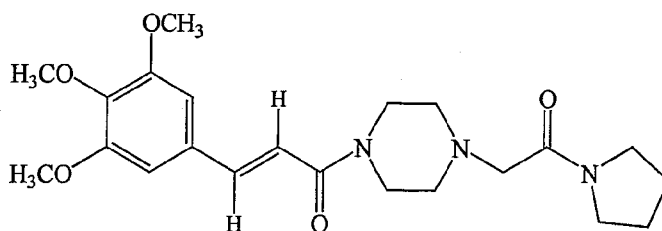
本发明涉及(E)-1-{4-[(3',4',5'-三甲氧基肉桂酰基)]-1-哌嗪}乙酰吡咯啉即桂哌齐特的新的药用盐及其制备方法和用途,属于医药技术领域。

### 2、背景技术

心脑血管疾病是目前第一位的死亡病因,是严重威胁我国人民健康的常见病和多发病,选择有效而安全的治疗药物是临床医生面临的重要课题。国外研制的马来酸桂哌齐特(Cinepazide Maleate)由于疗效确切,不良反应小,在欧洲、日本等发达国家广泛应用。我国也已成功仿制并正式用于临床。

马来酸桂哌齐特由法国 Sanofi-Aventis 公司开发,1974年首先在法国上市,此后陆续在欧洲国家、日本等上市,2002年在中国上市。马来酸桂哌齐特具有腺苷、cAMP 增效和弱钙离子阻滞的双重血管扩张机制,其药理作用为:(1)选择性抑制  $Ca^{2+}$  进入血管平滑肌细胞内,使血管平滑肌松弛,脑血管、冠状血管和外周血管扩张,从而缓解血管痉挛、降低血管阻力、增加血流量;(2)增强腺苷和环磷酸腺苷(cAMP)的作用,降低氧耗;(3)抑制 cAMP 磷酸二酯酶,使 cAMP 数量增加;(4)提高红细胞的柔韧性和变形性,提高其通过细小血管的能力,降低血液的粘性,改善微循环;(5)通过提高脑血管的血流量,改善脑的代谢。临床主要用于下列疾病的治疗:(1)脑血管疾病:脑动脉硬化,一过性脑缺血发作,脑血栓形成,脑栓塞、脑出血后遗症和脑外伤后遗症;(2)心血管疾病:冠心病、心绞痛,如用于治疗心肌梗塞,应配合有关药物综合治疗;(3)外周血管疾病:下肢动脉粥样硬化病,血栓闭塞性脉管炎,动脉炎、雷诺氏病等。

桂哌齐特的化学名为:(E)-1-{4-[(3',4',5'-三甲氧基肉桂酰基)]-1-哌嗪}乙酰吡咯啉,结构式如下:



目前国内上市的马来酸桂哌齐特注射液,贮藏时需遮光、密闭保存,见光极易分解;临床上常溶于葡萄糖注射液或生理盐水中,静脉滴注。

### 3、发明内容

本发明的目的是提供(E)-1-{4-[(3',4',5'-三甲氧基肉桂酰基)]-1-哌嗪}乙酰吡咯啉即桂哌齐特的新的药用盐及其制备方法和在制备用于治疗或/或预防心脑血管和外周血管疾病的药物中的用途。

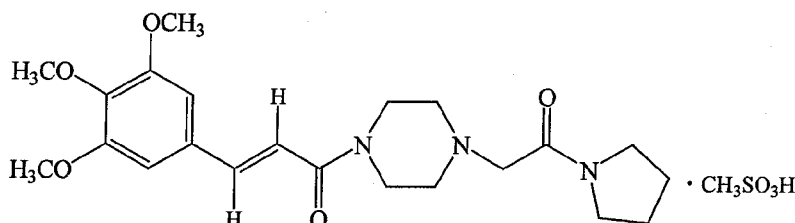
为了更好的改善桂哌齐特的溶解度和稳定性,我们进行了大量的筛选工作,现在惊奇地发现桂哌齐特

的有机羧酸盐和烷基磺酸盐显示出较马来酸盐更为优异的溶解性和稳定性，尤其是桂哌齐特的甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐更表现出意想不到的优越性，其分子式中桂哌齐特与甲磺酸、枸橼酸、丁二酸、酒石酸的摩尔配比为 1:0.5~1:5，优选为 1:1、1:2 或 1:3，最佳为 1:1，特别优选甲磺酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H$ )。

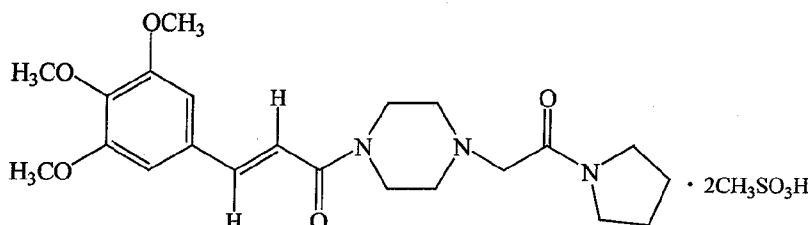
本发明的桂哌齐特的上述盐的制备方法为：将桂哌齐特和酸（如：甲磺酸、枸橼酸、丁二酸、酒石酸）在低级醇、酮、酯的含水有机溶剂或有机溶剂中，进行成盐反应，得粗品。其中，桂哌齐特与酸的摩尔配比为 1:0.5~1:10。反应液最好在-10~30℃温度范围内被搅拌，然后静置 0.1~10h。为了提高纯度，所得粗品还可再溶于溶剂中，进一步放置析晶，最好在低温或常温下放置 0.1~10h，得精制品。须注意所有操作均须在避光下进行。

按上述方法制备得到的甲磺酸桂哌齐特的结构式列举如下，但不应理解为仅限于下述发明：

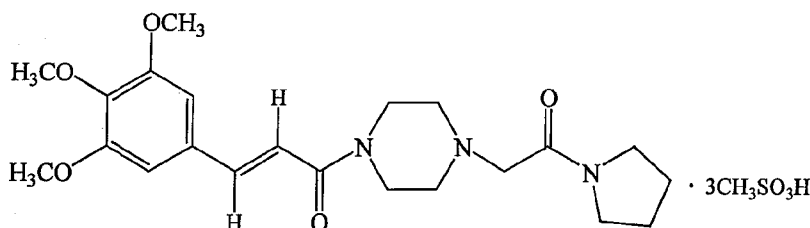
甲磺酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H$ ) 的结构式如下：



甲磺酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot 2CH_3SO_3H$ ) 的结构式如下：

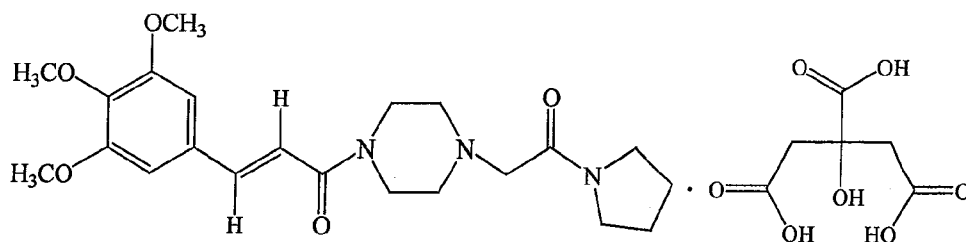


甲磺酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot 3CH_3SO_3H$ ) 的结构式如下：

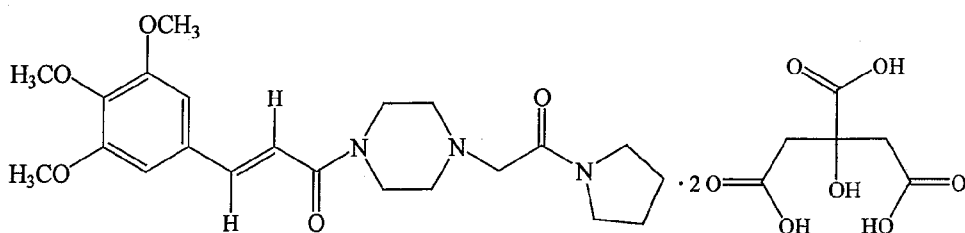


按上述方法制备得到的枸橼酸桂哌齐特的结构式列举如下，但不应理解为仅限于下述发明：

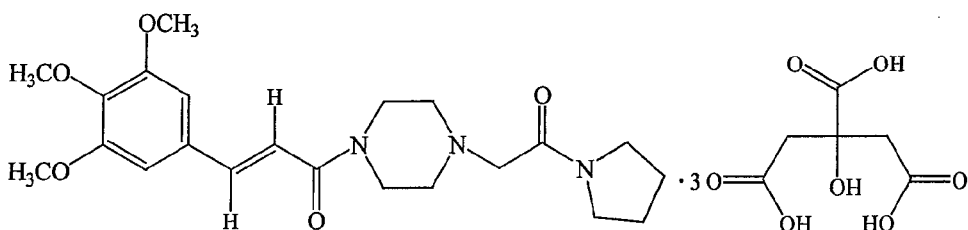
枸橼酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_6H_8O_7$ ) 的结构式如下：



枸橼酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot 2C_6H_8O_7$ ) 的结构式如下:

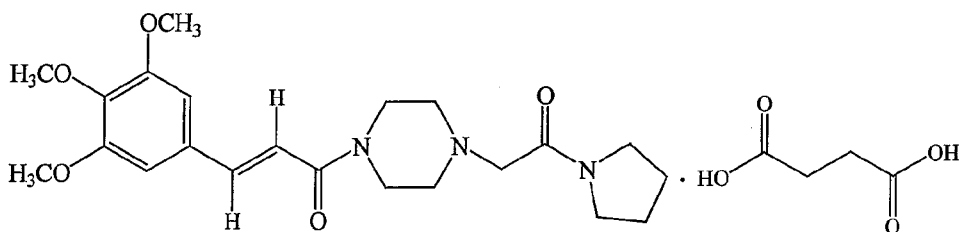


枸橼酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot 3C_6H_8O_7$ ) 的结构式如下:

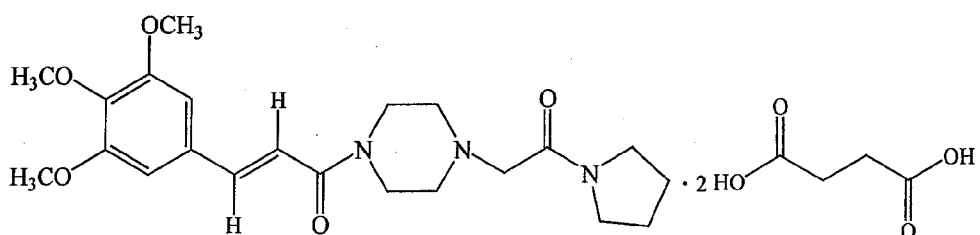


按上述方法制备得到的丁二酸桂哌齐特的结构式列举如下, 但不应理解为仅限于下述发明:

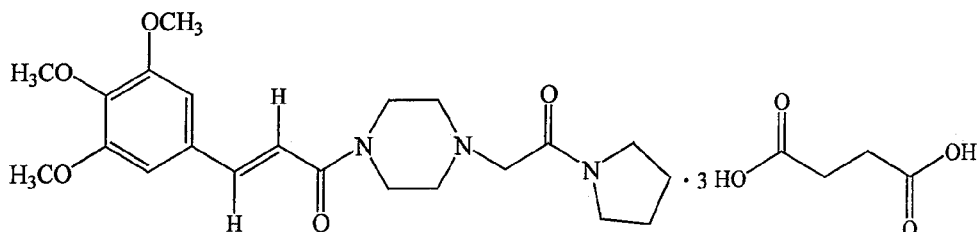
丁二酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot (CH_2COOH)_2$ ) 的结构式如下:



丁二酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot 2(CH_2COOH)_2$ ) 的结构式如下:

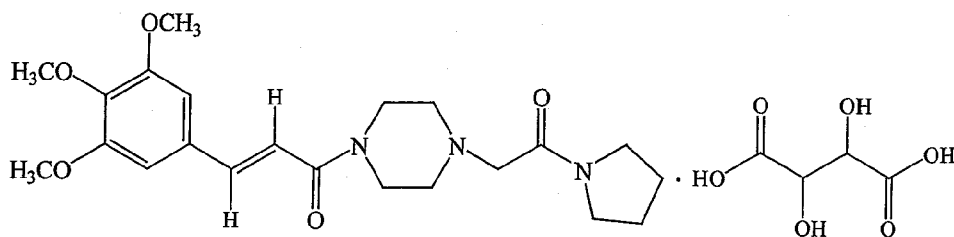


丁二酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot 3(CH_2COOH)_2$ ) 的结构式如下:

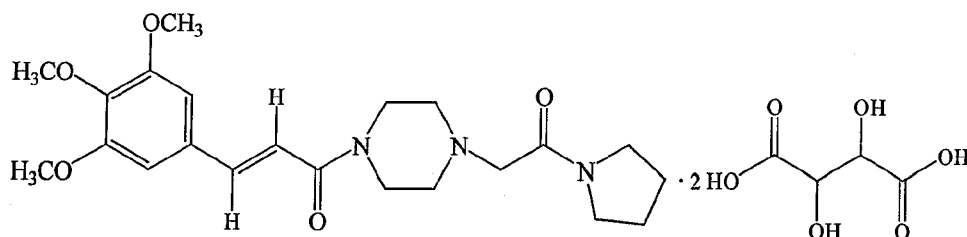


按上述方法制备得到的酒石酸桂哌齐特的结构式列举如下, 但不应理解为仅限于下述发明:

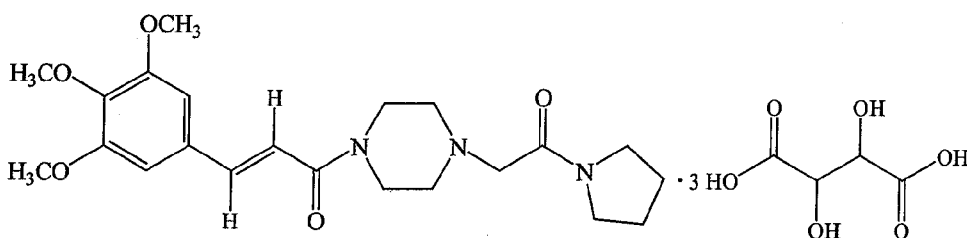
酒石酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_4H_6O_6$ ) 的结构式如下:



酒石酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot 2C_4H_6O_6$ ) 的结构式如下:



酒石酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot 3C_4H_6O_6$ ) 的结构式如下:



本发明进一步要求保护桂哌齐特的新的药用盐在制备用于治疗 and/或预防心脑血管和外周血管疾病的药物中的应用。桂哌齐特的新的药用盐可通过血脑屏障, 具有独特的内源性腺苷增效作用, 温和的钙拮抗作用, 可以改善血液流变学, 增加红细胞的柔韧性及降低血液粘度, 抑制血小板聚集, 能够多途径阻断缺血级联反应, 并对血压、心率无不良影响, 使用安全, 无明显毒副作用。

本发明的桂哌齐特的新的药用盐可与其它药用活性成分制成药物组合物, 也可与一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂制成药物组合物, 以肠胃外或口服给药的方式施用于需要这种治疗的患者。

上述药物组合物中含有按(E)-1-{4-[(3',4',5'-三甲氧基肉桂酰基)]-1-哌嗪}乙酰吡咯啉即桂哌齐特计 10~500mg 的活性组分, 例如可以是 10mg、20mg、40mg、60mg、62.5mg、62.6mg、80mg、100mg、120mg、125mg、125.2mg、150mg、156.5mg、160mg、180mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg, 优选 60mg、62.5mg、62.6mg、80mg、100mg、120mg、125mg、125.2mg、150mg、156.5mg、160mg、180mg、200mg、250mg、300mg。

用于肠胃外给药时, 可将其制成注射剂, 注射剂系指药物制成的供注入体内的溶液、乳液或混悬液及供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的无菌制剂, 包括注射液、注射用无菌粉末和注射用浓溶液。注射液系指药物制成的供注射入体内用的无菌溶液型注射液、乳液型注射液或混悬型注射液, 其

标示装量可以为 0.5ml、1ml、2ml、5ml、10ml、20ml、50ml、100ml、200ml、250ml、500ml 等，一般不小于 100ml 的供静脉滴注用的大体积注射液也称静脉输液。注射用无菌粉末系指药物制成的供临用前用适宜的无菌溶液配制成澄清溶液或均匀混悬液的无菌粉末或无菌块状物，无菌粉末可以用溶媒结晶法、喷雾干燥法或冷冻干燥法等制得。注射用浓溶液系指药物制成的供临用前稀释供静脉滴注用的无菌浓溶液。

用于口服给药时，可将其制成常规的固体制剂，包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂和口服溶液剂等。片剂系指药物与适宜的辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状的固体制剂；片剂以口服普通片为主，另有含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、缓释片、控释片与肠溶片等。胶囊剂系指药物或加有辅料充填于空心胶囊或密封于软质囊材中的固体制剂；胶囊剂依据其溶解与释放特性，可分为硬胶囊（通称为胶囊）、软胶囊（胶丸）、缓释胶囊、控释胶囊和肠溶胶囊。颗粒剂系指药物与适宜的辅料制成具有一定粒度的干燥颗粒状制剂；颗粒剂可分为可溶颗粒（通称为颗粒）、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒等。丸剂系指药物与适宜的辅料均匀混合，以适当方法制成的球状或类球状固体制剂；丸剂包括滴丸、糖丸、小丸等。口服溶液剂系指药物溶解于适宜溶剂中制成供口服的澄清液体制剂。

本发明的桂哌齐特的新的药用盐的制剂可采用现有制药领域中的常规方法生产，需要的时候可以添加各种药理学上可接受的载体。所述的载体包括药学领域常规的渗透压调节剂、pH 值调节剂、增溶剂、抗氧化剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。

本发明的桂哌齐特的新的药用盐在制成注射剂时，所用溶剂可以是水性溶剂和非水性溶剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂，如渗透压调节剂、pH 值调节剂、增溶剂、抗氧化剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂等。水性溶剂最常用的水性溶剂为注射用水，也可用 0.9%氯化钠溶液或其他适宜的水溶液；非水性溶剂常用的非水性溶剂为植物油，主要为供注射用大豆油，其他还有乙醇、丙二醇、聚乙二醇等的水溶液。常用的渗透压调节剂包括氯化钠、葡萄糖、氯化钾、氯化镁、氯化钙、山梨醇等，优选氯化钠或葡萄糖；常用的 pH 值调节剂包括醋酸+醋酸钠、乳酸、枸橼酸+枸橼酸钠、碳酸氢钠+碳酸钠等；常用的增容剂包括聚山梨酯 80、丙二醇、卵磷脂、聚氧乙烯蓖麻油等；常用的抗氧化剂包括亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠等；常用抑菌剂包括苯酚、甲酚、三氯叔丁醇、苯甲醇等。

本发明的桂哌齐特的新的药用盐在制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。填充剂包括淀粉、糖粉、磷酸钙、硫酸钙二水物、糊精、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇等；粘合剂包括羧甲基纤维素钠、PVP-K30、羟丙基纤维素、淀粉浆、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、胶化淀粉等；崩解剂包括干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等；润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等。

本发明的桂哌齐特的甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐的水溶液在光照 4500Lx 条件下放置 5 天与桂哌齐特马来酸盐的水溶液比较，其对光的稳定性有意想不到的改善，结果见表 1。

表1 桂哌齐特新的药用盐与马来酸桂哌齐特的水溶液在光照 4500Lx 条件下稳定性的比较 (10 天)

名称	0 天		10 天	
	溶液颜色	含量	溶液颜色	含量
马来酸桂哌齐特	无色	99.3%	无色	17.2%
甲磺酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H)	无色	99.6%	无色	29.1%
甲磺酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·2CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H)	无色	99.5%	无色	24.1%
甲磺酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·3CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H)	无色	99.4%	无色	20.1%
枸橼酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> )	微黄色	99.5%	微黄色	26.5%
丁二酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·(CH <sub>2</sub> COOH) <sub>2</sub> )	微黄色	99.7%	微黄色	24.3%
丁二酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·2(CH <sub>2</sub> COOH) <sub>2</sub> )	微黄色	99.1%	微黄色	21.3%
酒石酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	无色	99.2%	无色	26.6%
酒石酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·2C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	无色	99.4%	无色	23.5%
酒石酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·3C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	无色	99.5%	无色	22.8%

本发明的桂哌齐特甲磺酸盐、枸橼酸盐和丁二酸盐在水中的溶解性能远远优于桂哌齐特马来酸盐，结果见表 2。

表2 本发明的桂哌齐特新的药用盐与桂哌齐特马来酸盐在水中的溶解度比较

溶解度	水 (25°C, mg/ml)
马来酸桂哌齐特	485
甲磺酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H)	1320
甲磺酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·2CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H)	1250
甲磺酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·3CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H)	1200
枸橼酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> )	1150
丁二酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·(CH <sub>2</sub> COOH) <sub>2</sub> )	1080
酒石酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	550
酒石酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·2C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	520
酒石酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·3C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	500

本发明的桂哌齐特的甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐原料在高温 60°C 的条件下放置 5 天与桂哌齐特马来酸盐原料比较，结果表明桂哌齐特的甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐耐高温的性能优于马来酸盐。结果见表 3。



表3 桂哌齐特新的药用盐与桂哌齐特马来酸盐在高温 60℃条件下稳定性的比较 (10天)

名称	0天		10天	
	性状	含量	性状	含量
马来酸桂哌齐特	白色粉末	99.3%	白色粉末	94.2%
甲磺酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H)	白色粉末	99.6%	白色粉末	99.0%
甲磺酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·2CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H)	白色粉末	99.2%	白色粉末	98.1%
甲磺酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·3CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H)	白色粉末	99.4%	白色粉末	98.6%
枸橼酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> )	微黄色粉末	99.3%	微黄色粉末	98.0%
丁二酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·(CH <sub>2</sub> COOH) <sub>2</sub> )	微黄色粉末	99.3%	微黄色粉末	97.4%
酒石酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	白色粉末	99.5%	白色粉末	98.8%
酒石酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·2C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	白色粉末	99.6%	白色粉末	99.1%
酒石酸桂哌齐特 (C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·3C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> )	白色粉末	99.3%	白色粉末	98.7%

本发明的(E)-1-{4-[(3',4',5'-三甲氧基肉桂酰基)]-1-哌嗪}乙酰吡咯啉即桂哌齐特新的药用盐,尤其是甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐与桂哌齐特马来酸盐相比,具有以下优点:

(1) 首次发现桂哌齐特的有机羧酸盐和烷基磺酸盐表现出惊人的溶解性,尤其是其甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐。

(2) 与桂哌齐特马来酸盐相比,桂哌齐特甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐在高温 60℃的条件下放置 5 天,结果表明桂哌齐特的甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐耐高温的性能优于马来酸盐。

(3) 与桂哌齐特马来酸盐的水溶液相比,桂哌齐特甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐和酒石酸盐的水溶液在光照 4500Lx 条件下放置 5 天,其对光的稳定性提高显著,有利于贮存并提高临床应用的安全性。

(4) 与桂哌齐特马来酸盐相比,桂哌齐特甲磺酸盐、枸橼酸盐和丁二酸盐在水中的溶解度提高近 1 倍,因此可大大提高本品的生物利用度,发挥更好的疗效。

(5) 提供了桂哌齐特甲磺酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐和丁二酸盐的优选制备方法,工艺简单,成本低,药品纯度高、收率高、质量稳定,适于规模生产。

#### 4、具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。以下实施例中各剂型的辅料可以用药学上可接受的辅料替换,或者减少、增加。

### 实施例 1 甲磺酸桂哌齐特的制备 (1)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 2.9g 甲磺酸 (25mmol) /50ml 乙醇, 滴加完毕后静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到类白色甲磺酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 90ml 乙醇中, 搅拌加热至回流, 待固体全溶后溶液冷却析晶, 得到白色结晶性粉末 9.5g, 收率: 77.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO) $\delta$ : 1.94[m,4H], 1.98[brs,1H], 2.57[m,4H], 2.75[s,3H], 3.01[m,4H], 3.19[s,2H], 3.42[m,4H], 3.69[s,9H], 6.23[s,2H], 6.94[d,1H], 7.47[d,1H]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3442,2951,2868,2585,1657,1448,1425,1271,1232,1035,765,557,531

元素分析( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\cdot\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ): C, 53.70%; H, 6.94%; N, 8.17%; S, 6.23% (理论: C, 53.79%; H, 6.87%; N, 8.18%; S, 6.24%)

### 实施例 2 甲磺酸桂哌齐特的制备 (2)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 5.8g 甲磺酸 (50mmol) /80ml 乙醇, 滴加完毕后 40 $^\circ\text{C}$ 静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到类白色甲磺酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 100ml 乙醇中, 搅拌加热至回流, 待固体全溶后溶液冷却析晶, 得到白色结晶性粉末 11.1g, 收率: 76.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO) $\delta$ : 1.92[m,4H], 1.96[brs,2H], 2.55[m,4H],2.78[s,6H], 3.04[m,4H], 3.22[s,2H], 3.43[m,4H], 3.71[s,9H], 6.24[s,2H], 6.95[d,1H], 7.48[d,1H]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3440,2940,2877,2583,1653,1453,1421,1276,1224,1037,772,552,535

元素分析( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ): C: 47.21%, H: 6.48%, N: 6.82%, S: 10.49% (理论: C, 47.28%; H, 6.45%; N, 6.89%; S, 10.52%)

### 实施例 3 甲磺酸桂哌齐特的制备 (3)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 8.7g 甲磺酸 (75mmol) /120ml 乙醇, 滴加完毕后加热回流 1h, 静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到类白色甲磺酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 120ml 乙醇中, 搅拌加热至回流, 待固体全溶后溶液冷却析晶, 得到白色结晶性粉末 12.5g, 收率: 73.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO) $\delta$ : 1.99[m,4H], 2.05[brs,3H], 2.64[m,4H], 2.82[s,9H], 3.08[m,4H], 3.26[s,2H], 3.48[m,4H], 3.76[s,9H], 6.27[s,2H], 7.03[d,1H], 7.57[d,1H]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3435,2946,2875,2581,1651,1458,1427,1274,1229,1042,775,557,528

元素分析( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\cdot 3\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ): C, 42.48%; H, 6.22%; N, 5.93%; S, 13.61% (理论: C, 42.54%; H, 6.14%; N, 5.95%; S, 13.63%)

#### 实施例 4 枸橼酸桂哌齐特的制备 (1)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 4.8g 枸橼酸 (25mmol) /40ml 乙醇, 滴加完毕后静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到微黄色枸橼酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 50ml 乙醇中, 稍加热至溶解, 溶液冷却析晶, 得到微黄色固体性粉末 9.7g, 收率: 66.4%。

$^1\text{H-NMR}(600\text{MHz}, \text{DMSO})\delta$ : 2.02[m,4H], 2.05[m,1H], 2.62[m,4H], 2.65[m,4H], 3.09[m,4H], 3.29[s,2H], 3.52[m,4H], 3.78[s,9H], 6.33[s,2H], 7.05[d,1H], 7.56[d,1H], 11.33[brs,3H]

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3434,2938,2867,2561,1775,1705,1648,1440,1422,1274,1222,1032,762,555,528

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ ): C, 55.11%; H, 6.50%; N, 6.87% (理论: C, 55.17%; H, 6.45%; N, 6.89%)

#### 实施例 5 枸橼酸桂哌齐特的制备 (2)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 9.6g 枸橼酸 (50mmol) /60ml 乙醇, 滴加完毕后静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到微黄色枸橼酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 70ml 乙醇中, 稍加热至溶解, 溶液冷却析晶, 得到微黄色固体性粉末 12.3g, 收率: 64.1%。

$^1\text{H-NMR}(600\text{MHz}, \text{DMSO})\delta$ : 1.99[m,4H], 2.06[m,2H], 2.63[m,8H], 2.68[m,4H], 3.12[m,4H], 3.28[s,2H], 3.53[m,4H], 3.78[s,9H], 6.35[s,2H], 7.06[d,1H], 7.58[d,1H], 11.38[brs,6H]

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3433,2921,2867,2562,1774,1693,1640,1438,1427,1264,1224,1033,764,551,521

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ ): C, 50.87%; H, 5.97%; N, 5.23% (理论: C, 50.93%; H, 5.91%; N, 5.24%)

#### 实施例 6 枸橼酸桂哌齐特的制备 (3)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 14.4g 枸橼酸 (75mmol) /80ml 乙醇, 滴加完毕后加热回流 1h, 静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到微黄色枸橼酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 80ml 乙醇中, 稍加热至溶解, 溶液冷却析晶, 得到微黄色固体性粉末 14.5g, 收率: 60.9%。

$^1\text{H-NMR}(600\text{MHz}, \text{DMSO})\delta$ : 2.02[m,4H], 2.09[m,3H], 2.63[m,12H], 2.67[m,4H], 3.14[m,4H], 3.32[s,2H], 3.54[m,4H], 3.77[s,9H], 6.34[s,2H], 7.06[d,1H], 7.54[d,1H], 11.42[brs,9H]

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3438,2931,2857,2557,1765,1691,1634,1430,1422,1264,1215,1027,751,540,525

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 3\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ ): C, 48.29%; H, 5.63%; N, 4.23% (理论: C, 48.34%; H, 5.58%; N, 4.23%)

#### 实施例 7 丁二酸桂哌齐特的制备 (1)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加

2.9g 丁二酸 (25mmol) /30ml 乙醇, 滴加完毕后静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到类白色丁二酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 60ml 乙醇中, 搅拌加热至回流, 待固体全溶后溶液冷却析晶, 得到微黄色结晶性粉末 6.8g, 收率: 53.0%。

$^1\text{H-NMR}(600\text{MHz}, \text{DMSO})\delta$ : 2.03[m,4H], 2.56[s,4H], 2.68[m,4H], 3.13[m,4H], 3.31[s,2H], 3.50[m,4H], 3.77[s,9H], 6.30[s,2H], 7.03[d,1H], 7.64[d,1H], 11.42[brs,2H]

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3434,2935,2866,2576,1782,1705,1643,1444,1423,1273,1219,1031,769,556,532

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot (\text{CH}_2\text{COOH})_2$ ): C: 58.28%, H: 7.02%, N: 7.83% (理论: C, 58.31%; H, 6.96%; N, 7.85%)

### 实施例 8 丁二酸桂哌齐特的制备 (2)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 5.8g 丁二酸 (49mmol) /40ml 乙醇, 滴加完毕后静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到类白色丁二酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 80ml 乙醇中, 搅拌加热至回流, 待固体全溶后溶液冷却析晶, 得到微黄色结晶性粉末 8.2g, 收率: 52.4%。

$^1\text{H-NMR}(600\text{MHz}, \text{DMSO})\delta$ : 2.05[m,4H], 2.57[s,8H], 2.66[m,4H], 3.11[m,4H], 3.32[s,2H], 3.52[m,4H], 3.78[s,9H], 6.33[s,2H], 7.05[d,1H], 7.56[d,1H], 11.45[brs,4H]

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3447,2928,2861,2566,1786,1700,1634,1458,1432,1264,1231,1038,764,552,538

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2 (\text{CH}_2\text{COOH})_2$ ): C, 55.09%; H, 6.67%; N, 6.42% (理论: C, 55.12%; H, 6.63%; N, 6.43%)

### 实施例 9 丁二酸桂哌齐特的制备 (3)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 8.7g 丁二酸 (74mmol) /50ml 乙醇, 滴加完毕后加热回流 1h, 静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到类白色丁二酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 100ml 乙醇中, 搅拌加热至回流, 待固体全溶后溶液冷却析晶, 得到微黄色结晶性粉末 9.7g, 收率: 52.5%。

$^1\text{H-NMR}(600\text{MHz}, \text{DMSO})\delta$ : 2.04[m,4H], 2.59[s,12H], 2.68[m,4H], 3.14 [m,4H], 3.33[s,2H], 3.54[m,4H], 3.78[s,9H], 6.33[s,2H], 7.06[d,1H], 7.59[d,1H], 11.45[brs,6H]

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3424,2924,2854,2561,1774,1717,1640,1441,1427,1273,1214,1035,772,565,535

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 3 (\text{CH}_2\text{COOH})_2$ ): C, 52.88%; H, 6.44%; N, 5.43% (理论: C, 52.91%; H, 6.40%; N, 5.44%)

### 实施例 10 酒石酸桂哌齐特的制备 (1)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 3.8g 酒石酸 (25mmol) /50ml 乙醇溶液, 滴加完毕后加热回流 1h, 静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到类白色酒石酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 80ml 乙醇中, 搅拌加热至回流, 待固体全溶后溶液冷却析晶, 得到白色结晶性粉末 8.7g, 收率: 64.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO) $\delta$ : 2.03[m,4H], 2.08[brs,2H], 2.67[m,4H], 3.12[m,4H], 3.32[s,2H], 3.51[m,4H], 3.82[s,9H], 4.65[s,4H], 6.37[s,2H], 7.13[d,1H], 7.65[d,1H], 11.48[brs,2H]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3350,2973,2875,2563,1731,1650,1425,1308,1259,1135,1073,684

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ ): C: 54.92%, H: 6.61%, N: 7.36% (理论: C: 55.02%, H: 6.57%, N: 7.40%)

### 实施例 11 酒石酸桂哌齐特的制备 (2)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 7.6g 酒石酸 (50mmol) /80ml 乙醇溶液, 滴加完毕后加热回流 1h, 静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到类白色酒石酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 100ml 乙醇中, 搅拌加热至回流, 待固体全溶后溶液冷却析晶, 得到白色结晶性粉末 11.4g, 收率: 66.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO) $\delta$ : 2.04[m,4H], 2.10[brs,4H], 2.69[m,4H], 3.13[m,4H], 3.33[s,2H], 3.53[m,4H], 3.79[s,9H], 4.63[s,8H], 6.35[s,2H], 7.05[d,1H], 7.58[d,1H], 11.42[brs,4H]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3342,2968,2871,2567,1734,1655,1422,1307,1251,1132,1078,687

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ ): C, 50.17%; H, 6.08%; N, 5.85% (理论: C, 50.21%; H, 6.04%; N, 5.86%)

### 实施例 12 酒石酸桂哌齐特的制备 (3)

取桂哌齐特 10g (24mmol), 投入反应瓶中, 然后加入 50ml 乙醇, 搅拌溶解后, 然后在搅拌下滴加 11.4g 酒石酸 (75mmol) /100ml 乙醇溶液, 滴加完毕后加热回流 2h, 静置 1h, 然后将反应液冷冻析晶, 得到类白色酒石酸桂哌齐特粗品。将粗品加入到 120ml 乙醇中, 搅拌加热至回流, 待固体全溶后溶液冷却析晶, 得到白色结晶性粉末 13.2g, 收率: 63.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO) $\delta$ : 2.02[m,4H], 2.06[brs,6H], 2.68[m,4H], 3.10[m,4H], 3.28[s,2H], 3.52[m,4H], 3.77[s,9H], 4.58[s,12H], 6.31[s,2H], 7.02[d,1H], 7.57[d,1H], 11.45[brs,6H]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3346,2965,2877,2566,1735,1658,1424,1301,1255,1132,1071,687

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 3\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ ): C, 47.01%; H, 5.74%; N, 4.83% (理论: C, 47.06%; H, 5.69%; N, 4.84%)

以下实施例中所用的桂哌齐特的新的药用盐为桂哌齐特甲磺酸盐、枸橼酸盐、丁二酸盐或酒石酸盐，源自上述实施例1-12。

### 实施例 13 桂哌齐特药用盐注射液的制备

#### 1、处方：

##### 处方 1

桂哌齐特的新的药用盐	62.6g (以桂哌齐特计)
氯化钠	45g
注射用水	5000ml
共制备	1000 支

##### 处方 2

桂哌齐特的新的药用盐	62.5g (以桂哌齐特计)
氯化钠	45g
注射用水	5000ml
共制备	1000 支

##### 处方 3

桂哌齐特的新的药用盐	125g (以桂哌齐特计)
氯化钠	45g
注射用水	5000ml
共制备	1000 支

##### 处方 4

桂哌齐特的新的药用盐	250g (以桂哌齐特计)
氯化钠	45g
注射用水	5000ml
共制备	1000 支

##### 处方 5

甲磺酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H$ )	62.5g~250g (以桂哌齐特计)
氯化钠	45g
注射用水	5000ml
共制备	1000 支

#### 2、制备工艺：

- (1) 将生产用安瓿配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原；
- (2) 按处方称取原料和辅料；
- (3) 取氯化钠加配液量 80%的注射用水，搅拌溶解；加入配液量 0.05%的针用活性炭，搅拌 15min，过滤，脱炭；
- (4) 向溶液中加入桂哌齐特的新的药用盐，搅拌溶解；
- (5) 测溶液的 pH 值，必要时用无水  $Na_2HPO_4$  调 pH 值；

- (6) 补加注射用水至全量，定容；
- (7) 药液经过 0.22 $\mu$ m 的微孔滤膜精滤，检查澄明度；
- (8) 半成品检验；
- (9) 将药液装于安瓿中；
- (10) 100 $^{\circ}$ C流通蒸汽灭菌 30min；
- (11) 检漏，灯检；
- (12) 成品全检，包装入库。

#### 实施例 14 桂哌齐特药用盐粉针剂的制备

##### 1、处方：

###### 处方 1

桂哌齐特的新的药用盐	62.6g (以桂哌齐特计)
右旋糖苷	200g
注射用水	2000ml
共制备	1000 支

###### 处方 2

桂哌齐特的新的药用盐	62.5g (以桂哌齐特计)
右旋糖苷	200g
注射用水	2000ml
共制备	1000 支

###### 处方 3

桂哌齐特的新的药用盐	125g (以桂哌齐特计)
右旋糖苷	100g
注射用水	2000ml
共制备	1000 支

###### 处方 4

桂哌齐特的新的药用盐	250g (以桂哌齐特计)
右旋糖苷	100g
注射用水	3000ml
共制备	1000 支

###### 处方 5

甲磺酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H$ )	62.5g~250g (以桂哌齐特计)
右旋糖苷	100g
注射用水	2000ml
共制备	1000 支

##### 2、制备工艺：

- (1) 将生产所用西林瓶、胶塞及配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原；

- (2) 按处方称取原料和辅料;
- (3) 将右旋糖苷加配液量 80% 注射用水, 搅拌溶解; 然后加入配液量 0.05% 的针用活性炭, 搅拌 15min, 过滤, 脱炭;
- (4) 向溶液中加入桂哌齐特的新的药用盐, 搅拌溶解;
- (5) 测溶液的 pH 值, 必要时用无水  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  调 pH 值;
- (6) 补加注射用水至全量, 定容;
- (7) 药液经过 0.22 $\mu\text{m}$  的微孔滤膜精滤, 检查澄明度;
- (8) 半成品检验;
- (9) 药液分装于西林瓶中, 半压塞;
- (10) 将样品置冻干机中, 采用下述冻干工艺冻干:  $-40^\circ\text{C}$  预冻 4 小时,  $-30\sim 0^\circ\text{C}$  低温真空干燥 18 小时,  $0\sim 30^\circ\text{C}$  升温干燥 2 小时,  $30^\circ\text{C}$  恒温干燥 2 小时;
- (11) 冻干结束, 压塞、扎盖;
- (12) 成品全检, 包装入库。

#### 实施例 15 桂哌齐特药用盐氯化钠注射液的制备

##### 1、处方:

###### 处方 1

桂哌齐特的新的药用盐	125.2g (以桂哌齐特计)
氯化钠	2250g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

###### 处方 2

桂哌齐特的新的药用盐	250g (以桂哌齐特计)
氯化钠	2250g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

###### 处方 3

桂哌齐特的新的药用盐	62.5g (以桂哌齐特计)
氯化钠	2250g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

###### 处方 4

桂哌齐特的新的药用盐	62.6g (以桂哌齐特计)
氯化钠	2250g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶



## 处方 5

甲磺酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H$ )	62.5g~250g (以桂哌齐特计)
氯化钠	2250g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

## 2、制备工艺:

- (1) 将配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原;
- (2) 按处方称取原料和辅料;
- (3) 取氯化钠加配液量 80%的注射用水, 搅拌溶解; 加入配液量 0.05%的针用活性炭, 搅拌 15min, 过滤, 脱炭;
- (4) 向溶液中加入桂哌齐特的新的药用盐, 搅拌溶解;
- (5) 测溶液的 pH 值, 必要时用无水  $Na_2HPO_4$  调 pH 值;
- (6) 补加注射用水至全量, 定容;
- (7) 药液经过 0.22 $\mu$ m 的微孔滤膜精滤, 检查澄明度;
- (8) 半成品检验;
- (9) 将药液装于输液瓶中;
- (10) 115 $^{\circ}$ C 热压灭菌 30min;
- (11) 检漏, 灯检;
- (12) 成品全检, 包装入库。

**实施例 16 桂哌齐特药用盐葡萄糖注射液的制备**

## 1、处方:

## 处方 1

桂哌齐特的新的药用盐	125g (以桂哌齐特计)
葡萄糖	25000g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

## 处方 2

桂哌齐特的新的药用盐	250g (以桂哌齐特计)
葡萄糖	25000g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

## 处方 3

桂哌齐特的新的药用盐	62.5g (以桂哌齐特计)
葡萄糖	25000g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

## 处方 4

桂哌齐特的新的药用盐	62.6g (以桂哌齐特计)
葡萄糖	25000g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

## 处方 5

甲磺酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H$ )	62.5g~250g (以桂哌齐特计)
葡萄糖	25000g
注射用水	250000ml
共制备	1000 瓶

## 2、制备工艺:

- (1) 将配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原;
- (2) 按处方称取原料和辅料;
- (3) 取葡萄糖加配液量 80%的注射用水, 搅拌溶解; 加入配液量 0.05%的针用活性炭, 搅拌 15min, 过滤, 脱炭;
- (4) 向溶液中加入桂哌齐特的新的药用盐, 搅拌溶解;
- (5) 测溶液的 pH 值, 必要时用无水  $Na_2HPO_4$  调 pH 值;
- (6) 补加注射用水至全量, 定容;
- (7) 药液经过 0.22 $\mu$ m 的微孔滤膜精滤, 检查澄明度;
- (8) 半成品检验;
- (9) 将药液装于输液瓶中;
- (10) 115 $^{\circ}$ C 热压灭菌 30min;
- (11) 检漏, 灯检;
- (12) 成品全检, 包装入库。

**实施例 17 桂哌齐特药用盐片剂的制备**

## 1、处方:

## 处方 1

桂哌齐特的新的药用盐	62.5g (以桂哌齐特计)
微晶纤维素	50g
淀粉	35g

	2%HPMC%乙醇液	适量
	硬脂酸镁	3g
	共制备	1000 片
处方 2		
	桂哌齐特的新的药用盐	125g (以桂哌齐特计)
	微晶纤维素	50g
	淀粉	125g
	2%HPMC%乙醇液	适量
	硬脂酸镁	3g
	共制备	1000 片
处方 3		
	桂哌齐特的新的药用盐	62.6g (以桂哌齐特计)
	微晶纤维素	50g
	淀粉	35g
	2%HPMC%乙醇液	适量
	硬脂酸镁	3g
	共制备	1000 片
处方 4		
	桂哌齐特的新的药用盐	250g (以桂哌齐特计)
	微晶纤维素	50g
	淀粉	100g
	2%HPMC%乙醇液	适量
	硬脂酸镁	3g
	共制备	1000 片
处方 5		
	甲磺酸桂哌齐特 ( $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H$ )	62.5g~250g (以桂哌齐特计)
	微晶纤维素	50g
	淀粉	125g
	2%HPMC%乙醇液	适量
	硬脂酸镁	3g
	共制备	1000 片

## 2、制备工艺:

- (1) 原料和辅料分别粉碎过 80 目筛备用;
- (2) 制粒溶液制备: 取 2%HPMC 加浓度为 30~95%药用乙醇制成 5~10%的溶液, 即得;
- (3) 取原料和辅料混匀, 加入制粒溶液适量制软材, 20 目制粒, 50~70℃干燥;
- (4) 颗粒干燥后, 18 目整粒, 加入硬脂酸镁混匀;
- (5) 颗粒含量测定;
- (6) 压片, 随机检测片重;
- (7) 成品全检, 包装入库。