



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102060808 B

(45) 授权公告日 2013.06.26

(21) 申请号 201010590132.6 1-13 页.  
 (22) 申请日 2010.12.16 CN 101058568 A, 2007.10.24, 说明书第 1-21 页.  
 (73) 专利权人 沈阳亿灵医药科技有限公司 CN 101058566 A, 2007.10.24, 说明书第 1-17 页.  
 地址 110179 辽宁省沈阳市浑南新区新隆街 10-1 号 202 室 US 2008/0312296 A1, 2008.12.18, 第 1-10 页.  
 专利权人 关屹  
 (72) 发明人 关屹 闫冬 CN 101058565 A, 2007.10.24, 说明书第 1-14 页.  
 (51) Int. Cl. 审查员 冯清伟  
*C07D 295/185* (2006.01)  
*C07C 59/105* (2006.01)  
*C07C 59/245* (2006.01)  
*C07C 309/08* (2006.01)  
*C07C 309/04* (2006.01)  
*C07C 309/29* (2006.01)  
*C07C 55/07* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 9/08* (2006.01)  
*A61P 7/02* (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101058567 A, 2007.10.24, 说明书第

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

桂哌齐特酸加成盐及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了桂哌齐特有机酸药用盐, 并提供了其制备方法及药用剂型。其中, 有机酸包括葡萄糖酸、羟基甲磺酸、羟基乙磺酸、乙磺酸、苯磺酸、苹果酸、草酸, 特别优选葡萄糖酸。主要用于治疗和预防脑血管疾病、心血管疾病及外周血管疾病。本发明中的桂哌齐特药用盐具有稳定性好、溶解性好的特点, 尤其解决了马来酸桂哌齐特光不稳定的缺点。

CN 102060808 B

1. 桂哌齐特药用盐,选自桂哌齐特葡萄糖酸盐。
2. 一种药物组合物,其特征在于含有治疗有效剂量的如权利要求 1 所述的桂哌齐特药用盐及药学上可接受的载体。
3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物,其特征在于按桂哌齐特计每个制剂单元含 10 ~ 300mg 活性成分。
4. 根据权利要求 2 所述的药物组合物,其特征在于组合物剂型为注射剂或口服制剂。
5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中所述注射剂是注射液或注射用无菌粉末。
6. 权利要求 1 所述的桂哌齐特药用盐在制备治疗、预防心脑血管和外周血管疾病药物中的应用。

## 桂哌齐特酸加成盐及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及桂哌齐特药用盐及其制备方法、剂型和用途。

### 背景技术

[0002] 心脑血管疾病是心血管疾病和脑血管疾病的总称。心血管疾病以冠心病为主,可表现为隐性心脏病、心绞痛、心肌梗死、心肌硬化和心源性猝死等多种形式;脑血管病则是指由脑血管破裂出血或血栓形成引起的以脑部出血性或缺血性损伤症状为主要临床表现的一组疾病,严重者可发生意识障碍和肢体瘫痪,是造成死亡和残疾的主要病种。及早、有效地治疗心脑血管疾病,减少患者的死亡率和致残率是十分重要的。所以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。

[0003] 马来酸桂哌齐特为钙离子通道阻滞剂,通过阻止  $\text{Ca}^{2+}$  跨膜进入平滑肌细胞内,使血等平滑肌松弛,脑血管、冠状血管和外周血管扩张,阻止血管痉挛,降低血管阻力,增加血流量。马来酸桂哌齐特注射液最早由法国 Sanofi-Anentis 公司研发,在欧美及日本已广泛应用,于 1992 年曾获准进口我国,北京四环制药有限公司在 2002 年成功开发马来酸桂哌齐特注射液并在国内上市。

[0004] 由于马来酸桂哌齐特原料药及注射液对光照极其敏感,光稳定性差,储藏时需要避光、密闭保存,给药品的生产、储存、运输和使用带来了极大不便,同时也给临床安全用药带来隐患。根据以上缺点,车冯升在中国申请发明专利“桂哌齐特的新的药用盐及其制备方法”(申请号 200710096248.2) 主要公开了桂哌齐特的新的药用盐及其制备方法,其中要求保护的 11 种桂哌齐特新药用盐与马来酸桂哌齐特相比优选甲磺酸盐和磷酸盐尤其是甲磺酸盐。

### 发明内容

[0005] 为了克服马来酸桂哌齐特光不稳定的缺点以及扩大新的药用盐的范围,本发明人进行了大量的研究工作,排除已申请专利的 11 种有机酸和无机酸,对葡萄糖酸、苹果酸、羟基甲磺酸、羟基乙磺酸、乙磺酸、苯磺酸、草酸、戊二酸、羟萘甲酸、乳酸、乳糖酸、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、琥珀酸、单宁酸、藻酸、水杨酸、果胶酸、苦味酸等 20 余种有机酸与桂哌齐特进行加成反应,并对各个药用盐的理化性质和制剂的稳定性进行了系统的研究。实验研究表明葡萄糖酸、羟基甲磺酸、苹果酸、羟基乙磺酸、乙磺酸、苯磺酸、草酸 7 种有机酸能与桂哌齐特形成盐,优选葡萄糖酸。

[0006] 本发明的目的是提供一种制备桂哌齐特葡萄糖酸盐、苹果酸盐、羟基甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐的方法。

[0007] 本发明桂哌齐特药用盐的制备方法为:将桂哌齐特先溶解到乙醇(甲醇、THF、乙酸乙酯等)有机溶剂中,强烈搅拌下滴加计算量的上述有机酸。其中,桂哌齐特和有机酸的摩尔比例为 1:1~1:5,优选 1:1。成盐 pH 值控制在 1-4 左右,然后加入弱极性有机

溶剂（乙醚、石油醚等）使盐析出，过滤，得到桂哌齐特药用盐。

[0008] 本发明的另一目的是提供一种以水溶解性好，稳定性好的桂哌齐特药用盐为主药，加适当辅料制成的药物制剂，按桂哌齐特计每个制剂单元含 10 ~ 300mg 活性成分。

[0009] 桂哌齐特药用盐为主药的制剂可以制成肠胃外给药和口服给药两类剂型，优选肠胃外给药如注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末。注射液俗称“水针”，系将药物配制成溶液（水性或非水性）、悬液或乳浊液，装入安瓿或多剂量容器中而成的制剂。主要是根据药物的性质与医疗的要求来决定的。一般水溶性药物要求在注射后达到速效，故多配成水溶液或水的复合溶液（如水溶液中另加乙醇、丙二醇、甘油等）。注射用无菌粉末俗称“粉针剂”。某些药物稳定性较差，制成溶液后易于分解变质。这类药物一般可采用无菌操作法，将供注射用的灭菌粉状药物装入安瓿或其他适宜容器中，临用时用适当的溶媒溶解或混悬。

[0010] 本品制成注射剂的溶剂包括水性溶剂和非水性溶剂。水性溶剂最常用的为注射用水。非水性溶剂常用的为植物油，常用的有大豆油、芝麻油、茶油等，主要为供注射用大豆油。根据药物的性质可以加入适当的附加剂，如增溶剂（吐温-80、胆汁、甘油等）、助溶剂（有机酸及其钠盐、酰胺与胺类）、助悬剂（吐温-80、司盘-85、普流罗尼 F-68，羧甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、甘露醇、山梨醇、单硬脂酸铝、硅油等）、乳化剂（卵磷脂、豆磷脂、普流罗尼 F-68、氧乙烯丙烯聚合物等）、抗氧化剂（焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、硫脲、抗坏血酸等）、pH 值调节剂（盐酸、硫酸、枸橼酸、氢氧化钠（钾）、碳酸氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠等）、等渗调节剂（葡萄糖、氯化钠、磷酸盐、枸橼酸盐等）、抑菌剂（苯甲醇、苯酚、对羟基苯甲酸甲酯、三氯化醇等）。

[0011] 本发明进一步要求保护桂哌齐特药用盐在治疗、预防心脑血管和外周血管疾病中的应用。桂哌齐特药用盐通过阻滞腺苷重吸收及抑制腺苷脱氨酶活动，阻滞腺苷失活过程，延缓腺苷代谢活动，从而提高病变部位内源性腺苷浓度，增强内源性腺苷生物学作用；桂哌齐特具有弱钙离子阻滞作用，可拮抗钙离子超载，显著扩张血管，对冠状动脉、脑血管及外周血管有良好的解痉和扩张作用，使血管痉挛缓解、阻力下降，血流量增加；抑制血小板凝聚，减少氧自由基产生，减少中性粒细胞对血管内皮细胞的趋化作用，增加细胞的韧性和变形能力，并降低血液黏度，改善微循环灌注。

[0012] 本发明根据《化学药品稳定性研究技术原则》和 2010 年版中国药典对 7 种桂哌齐特药用盐的理化性质和稳定性进行考察，结果如下：

[0013] 1、桂哌齐特药用盐的理化性质研究

[0014] 实验药物：桂哌齐特药用盐（由本发明实施例中自制）；马来酸桂哌齐特（由北京四环制药公司提供）。

[0015] 实验方法：参照 2010 年版中国药典第二部附录中的方法进行试验。

[0016] 实验结果：见表 1。

[0017] 表 1 桂哌齐特药用盐的理化性质

[0018]

桂哌齐特药用盐	分子式	形状	水中溶解度
马来酸盐	$C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_4H_4O_4$	白色粉末	易溶

葡萄糖酸盐	$C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_6H_{12}O_7$	白色粉末	极易溶解
苹果酸盐	$C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_4H_6O_5$	白色粉末	易溶
羟基甲磺酸盐	$C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot CH_1O_4S$	白色粉末	极易溶解
羟基乙磺酸盐	$C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_2H_6O_4S$	白色粉末	易溶
乙磺酸盐	$C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_2H_6O_3S$	白色粉末	易溶
苯磺酸盐	$C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_6H_6O_3S$	白色粉末	略溶
草酸盐	$C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_2H_2O_1$	白色粉末	易溶

[0019] 实验结论：从表 1 可见，葡萄糖酸盐和羟基甲磺酸盐的水溶性最好，苹果酸盐、羟基乙磺酸盐、乙磺酸盐和苯磺酸盐与马来酸盐的溶解度相当，苯磺酸盐略差一些。

[0020] 2、桂哌齐特药用盐的稳定性研究

[0021] 实验药物：桂哌齐特药用盐（由本发明实施例中自制）；马来酸桂哌齐特（由北京四环制药公司提供）。

[0022] 实验目的：根据原料药马来酸桂哌齐特对光敏感，稳定性差的性质，对新的药用盐进行影响因素试验。

[0023] 实验方法：影响因素试验一般包括高温、高湿、光照试验。将原料药桂哌齐特药用盐置适宜的容器中（如称量瓶或培养皿），摊成 $\leq 5\text{mm}$ 厚的薄层进行试验。

[0024] 2.1 高温试验

[0025] 桂哌齐特药用盐置密封洁净容器中，在 $60^\circ\text{C}$ 条件下放置 10 天，于第 5 天和第 10 天取样，检测有关指标。

[0026] 2.2 高湿试验

[0027] 桂哌齐特药用盐置恒湿密闭容器中，于 $25^\circ\text{C}$ 、 $\text{RH}75\% \pm 5\%$ 条件下放置 10 天，在第 5 天和第 10 天取样检测。恒湿条件可采用恒温恒湿箱或通过在密闭容器下部放置饱和盐溶液来实现。根据湿度要求，选择 NaCl 饱和溶液（ $15.5 \sim 60^\circ\text{C}$ ， $\text{RH}75\% \pm 14\%$ ）

[0028] 2.3 光照试验

[0029] 桂哌齐特药用盐置光照箱或其它适宜的光照容器内，于照度 $4500\text{Lx} \pm 500\text{Lx}$ 条件下放置 10 天，在第 5 天和第 10 天取样检测。

[0030] 含量测定法方：参照 2010 年版中国药典二部附录进行测定，以下实验例中的桂哌齐特含量测定方法均参照本实验例。

[0031] 实验结果：见表 2。

[0032] 表 2 桂哌齐特药用盐的稳定性研究

[0033]

原料药名称	高温试验		高湿实验		光照实验	
	含量 (%)	含量 (%)	含量 (%)	含量 (%)	含量 (%)	含量 (%)
	(5 天)	(10 天)	(5 天)	(10 天)	(5 天)	(10 天)
马来酸盐	99.1	98.7	98.4	96.4	98.3	97.9
葡萄糖酸盐	99.9	99.5	99.2	98.6	99.7	99.4
苹果酸盐	99.7	99.3	98.6	98.0	99.3	98.5
羟基甲磺酸盐	99.7	99.1	98.3	97.7	99.6	99.1
羟基乙磺酸盐	99.5	99.2	98.7	97.3	99.5	98.9
乙磺酸盐	99.6	99.4	98.6	97.2	99.2	98.6
苯磺酸盐	99.4	99.2	98.3	97.0	99.1	98.2
草酸盐	99.2	99.0	98.1	96.3	99.2	98.7

[0034] 实验结论：通过桂哌齐特药用盐高温、高湿、光照试验，可见葡萄糖酸盐的稳定性最好，其次是苹果酸盐，其它盐与马来酸盐相当。

[0035] 3、桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂的稳定性研究

[0036] 3.1 桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂的影响因素试验

[0037] 3.1.1 光稳定性研究

[0038] 实验药物：马来酸桂哌齐特注射液：由北京四环制药有限公司生产（规格：2ml：80mg（按马来酸桂哌齐特计））；桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂：由本发明实施例中自制（规格 2 ml：62.5mg（按马来酸桂哌齐特计 80mg））。

[0039] 实验目的：考察桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂的光稳定性。

[0040] 实验方法：桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂置光照箱或其它适宜的光照容器内，于照度 4500Lx±500Lx 条件下放置 10 天，在第 5 天和第 10 天取样检测。

[0041] 实验结果：见表 3、表 4。

[0042] 表 3 桂哌齐特药用盐注射液光稳定性研究

[0043]

制剂名称	5 天		10 天	
	性状	含量 (%)	性状	含量 (%)
马来酸盐注射液	无色澄清液体	86.9	无色澄清液体	70.8
葡萄糖酸盐注射液	无色澄清液体	92.6	无色澄清液体	83.6
苹果酸盐注射液	无色澄清液体	90.4	无色澄清液体	80.9
羟基甲磺酸盐注射液	无色澄清液体	88.3	无色澄清液体	80.3
羟基乙磺酸盐注射液	无色澄清液体	89.5	无色澄清液体	79.7
乙磺酸盐注射液	无色澄清液体	84.6	无色澄清液体	75.4
苯磺酸盐注射液	几乎无色澄清液体	82.8	几乎无色澄清液体	75.6
草酸盐注射液	无色澄清液体	81.9	微黄色澄清液体	69.8

[0044] 表 4 桂哌齐特药用盐粉针剂光稳定性研究

[0045]

制剂名称	5 天		10 天	
	性状	含量 (%)	性状	含量 (%)
马来酸盐粉针剂	白色固体	98.3	白色固体	96.1
葡萄糖酸盐粉针剂	白色固体	99.8	白色固体	97.5
苹果酸盐粉针剂	白色固体	98.9	白色固体	96.3
羟基甲磺酸盐粉针剂	白色固体	97.9	白色固体	95.8
羟基乙磺酸盐粉针剂	白色固体	99.0	白色固体	97.4
乙磺酸盐粉针剂	白色固体	99.2	白色固体	97.6
苯磺酸盐粉针剂	白色固体	98.6	白色固体	96.2
草酸盐粉针剂	白色固体	98.7	微黄色固体	96.0

[0046] 实验结论：通过桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂的光照试验，可见葡萄糖酸盐和苹果酸盐的稳定性最好，其它盐与马来酸盐相当。

[0047] 3.1.2 热稳定性研究

[0048] 实验药物：马来酸桂哌齐特注射液：由北京四环制药有限公司生产（规格：2ml：80mg（按马来酸桂哌齐特计））；桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂：由本发明实施例中自制（规格：2ml：62.5mg（按马来酸桂哌齐特计 80mg））。

[0049] 实验目的：考察桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂的热稳定性。

[0050] 实验方法：桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂置密封洁净容器中，在 60℃ 条件下放置 10 天，于第 5 天和第 10 天取样，检测有关指标。

[0051] 实验结果：见表 5、表 6。

[0052] 表 5 桂哌齐特药用盐注射液热稳定性研究

[0053]

制剂名称	5 天		10 天	
	性状	含量 (%)	性状	含量 (%)
马来酸盐注射液	无色澄清液体	95.3	无色澄清液体	89.7
葡萄糖酸盐注射液	无色澄清液体	96.2	无色澄清液体	90.4
苹果酸盐注射液	无色澄清液体	95.9	无色澄清液体	89.9
羟基甲磺酸盐注射液	无色澄清液体	94.8	微黄澄清液体	89.0
羟基乙磺酸盐注射液	无色澄清液体	96.0	无色澄清液体	89.8
乙磺酸盐注射液	无色澄清液体	95.6	无色澄清液体	90.1
苯磺酸盐注射液	几乎无色澄清	95.1	几乎无色澄清液体	88.9
	液体			
草酸盐注射液	无色澄清液体	81.9	微黄色澄清液体	89.0

[0054] 表 6 桂哌齐特药用盐粉针剂热稳定性研究

[0055]

制剂名称	5 天		10 天	
	性状	含量 (%)	性状	含量 (%)
马来酸盐粉针剂	白色固体	99.0	白色固体	98.4
葡萄糖酸盐粉针剂	白色固体	99.7	白色固体	99.0
苹果酸盐粉针剂	白色固体	99.3	白色固体	98.9
羟基甲磺酸盐粉针剂	白色固体	98.9	白色固体	97.9
羟基乙磺酸盐粉针剂	白色固体	99.0	白色固体	98.6
乙磺酸盐粉针剂	白色固体	99.1	白色固体	98.7
苯磺酸盐粉针剂	白色固体	98.6	微黄色固体	98.2
草酸盐粉针剂	白色固体	99.0	微黄色固体	98.3



[0056] 实验结论:通过桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂的热稳定性试验,可见葡萄糖酸盐的稳定性最好,其它盐与马来酸盐相当。

[0057] 3.2 桂哌齐特药用盐注射液、粉针剂的加速试验

[0058] 3.2.1 桂哌齐特药用盐注射液的加速试验

[0059] 实验药物:马来酸桂哌齐特注射液:由北京四环制药有限公司生产(规格:2ml:80mg(按马来酸桂哌齐特计));桂哌齐特药用盐注射液:由本发明实施例中自制(规格:2ml:62.5mg(按马来酸桂哌齐特计80mg))。

[0060] 实验目的:通过加快市售包装中药品的化学或物理变化速度来考察药品稳定性。

[0061] 实验方法:取桂哌齐特药用盐进行加速实验,在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\% \pm 5\%$ 条件下进行6个月试验。在试验期间第0、1、2、3、6个月末取样检测考察指标。

[0062] 实验结果:见表7。

[0063] 表7 桂哌齐特药用盐注射液的加速试验

[0064]

制剂名	0月		1月		2月		3月		6月	
	性状	含量(%)	性状	含量(%)	性状	含量(%)	性状	含量(%)	性状	含量(%)
马来酸盐	+	100.2	+	80.7	+	72.6	+	60.7	+	52.6
葡萄糖酸盐	+	100.1	+	86.7	+	80.4	+	76.5	+	72.3
苹果酸盐	+	99.9	+	83.6	+	78.9	+	73.6	+	71.0
羟基甲磺酸盐	+	99.8	-	81.3	-	73.2	-	69.6	-	65.2
羟基乙磺酸盐	+	100.4	+	82.0	+	76.4	+	70.4	+	67.3
乙磺酸盐	+	100.4	+	83.4	+	75.9	+	71.8	+	67.5
苯磺酸盐	+	99.8	+	81.9	+	73.1	+	68.1	+	65.8
草酸盐	+	99.7	+	82.3	+	74.5	+	67.5	+ *	63.7

[0065] 注明：“+”表示无色澄明液体；“-”表示微黄澄明液体；“\*”表示肉眼可见异物。

[0066] 实验结论：通过桂哌齐特药用盐注射液的加速试验，可见以上 7 种桂哌齐特药用盐注射液的稳定性均好于马来酸桂哌齐特注射液，其中，葡萄糖酸盐和苹果酸盐的稳定性最好。

[0067] 3.2.2 杜哌齐特药用盐粉针剂的加速试验

[0068] 实验药物：马来酸桂哌齐特粉针剂，桂哌齐特药用盐粉针剂：由本发明实施例中自制（规格：2ml :62.5mg（按马来酸桂哌齐特计 80mg））。

[0069] 实验目的：通过加快市售包装中药品的化学或物理变化速度来考察药品稳定性。

[0070] 实验方法：取桂哌齐特药用盐进行加速实验，在  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\% \pm 5\%$  条件下进行 6 个月试验。在试验期间第 0、1、2、3、6 个月末取样检测考察指标。

[0071] 实验结果：见表 8。

[0072] 表 8 桂哌齐特药用盐粉针剂的加速试验

[0073]

制剂名称	0 月		1 月		2 月		3 月		6 月	
	性状	含量 (%)	性状	含量 (%)	性状	含量 (%)	性状	含量 (%)	性状	含量 (%)
马来酸盐	+	100.1	+	97.1	+	95.3	+	94.0	+	91.3
葡萄糖酸盐	+	100.2	+	98.9	+	97.8	+	96.7	+	94.5
苹果酸盐	+	100.1	+	98.7	+	97.3	+	96.1	+	94.0
羟基甲磺酸盐	+	99.9	+	98.1	+	96.8	+	95.4	+	93.5
羟基乙磺酸盐	+	100.2	+	98.4	+	97.0	+	95.8	+	93.6
乙磺酸盐	+	99.8	+	98.9	+	98.2	+	96.2	+	93.4
苯磺酸盐	+	99.7	+	97.9	-	96.1	-	94.9	-	92.0
草酸盐	+	100.4	+	98.0	-	96.0	-	94.5	-	91.8

[0074] 注明：“+”表示白色固体；“-”表示微黄色固体；

[0075] 实验结论：通过桂哌齐特药用盐粉针剂的加速试验，可见以上 7 种桂哌齐特药用盐粉针剂的稳定性均好于马来酸桂哌齐特粉针剂，其中，葡萄糖酸盐和苹果酸盐的稳定性最好。

[0076] 本发明对新筛选的桂哌齐特药用盐进行了大量的实验，对桂哌齐特药用盐的原料进行了稳定性因素考察，并对桂哌齐特药用盐的注射剂和粉针剂进行了稳定性因素试验和加速试验，大量的实验数据证明桂哌齐特药用盐原料及制剂的稳定性均比马来酸桂哌齐特好，便于储存更大大提高了临床的安全性，为临床应用提供了更好、更多的选择。

### 具体实施方式

[0077] 下面结合实施例对本发明进一步描述，但不限制本发明。

[0078] 实施例 1 葡萄糖酸盐的制备

[0079] 将桂哌齐特 20g 溶解在乙醇 100ml 中，在搅拌下滴加 30% 的葡萄糖酸乙醇溶液至 pH 值为 3 左右，慢慢滴加石油醚，继续搅拌 1 小时，过滤，并用乙醇洗涤三次，烘干得到葡萄糖酸盐 23.9g，收率 82%。

[0080]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO)  $\delta$  : 2.03(m, 4H), 2.72(m, 4H), 3.12(m, 4H), 3.32(s, 2H), 3.39(m, 3H), 3.51(m, 4H), 3.69(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.78(s, 6H), 6.29(s, 2H), 7.09(d, 1H), 7.26(d, 1H), 10.38(brs, 1H)。

[0081] 实施例 2 苹果酸盐的制备方法

[0082] 将桂哌齐特 20g 溶解在乙醇 100ml 中，在搅拌下滴加 30% 的苹果酸乙醇溶液至 pH 值为 3 左右，慢慢滴加石油醚，继续搅拌 1 小时，过滤，并用乙醇洗涤三次，烘干得到苹果酸盐 20.8g，收率 79%。

[0083]  $^1\text{H NMR}$ (DMSO)  $\delta$  : 2.01(m, 4H), 2.04(t, 1H), 2.09(d, 2H), 2.68(m, 4H), 3.09(m, 4H), 3.25(s, 1H), 3.30(s, 2H), 3.49(m, 4H), 3.69(s, 3H), 3.79(s, 6H), 6.27(s, 2H), 7.03(d, 1H), 7.25(d, 1H), 10.35(brs, 2H)。

[0084] 实施例 3 羟基甲磺酸盐的制备方法

[0085] 将桂哌齐特 20g 溶解在乙醇 100ml 中，在搅拌下滴加 30% 的羟基甲磺酸乙醇溶液至 pH 值为 2 左右，慢慢滴加石油醚，继续搅拌 1 小时，过滤，并用乙醇洗涤三次，烘干得到羟基甲磺酸盐 18.5g，收率 73%。

[0086]  $^1\text{HNMR}$ (DMSO)  $\delta$  : 2.04(m, 4H), 2.56(s, 2H), 2.77(m, 4H), 3.15(m, 4H), 3.34(s, 2H), 3.49(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.81(s, 6H), 6.32(s, 2H), 7.16(d, 1H), 7.30(d, 1H), 10.69(brs, 1H)。

[0087] 实施例 4 羟基乙磺酸盐的制备方法

[0088] 将桂哌齐特 20g 溶解在乙醇 100ml 中，在搅拌下滴加 30% 的羟基乙磺酸乙醇溶液至 pH 值为 2 左右，慢慢滴加石油醚，继续搅拌 1 小时，过滤，并用乙醇洗涤三次，烘干得到羟基乙磺酸盐 22.1g，收率 85%。

[0089]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO)  $\delta$  : 2.07(m, 4H), 2.60(s, 2H), 2.71(m, 4H), 3.20(m, 4H), 3.32(s, 1H), 3.38(s, 2H), 3.55(m, 4H), 3.78(s, 3H), 3.80(s, 6H), 6.32(s, 2H), 7.19(d, 1H), 7.29(d, 1H), 10.80(brs, 1H)。

[0090] 实施例 5 磺酸盐的制备方法

[0091] 将桂哌齐特 20g 溶解在乙醇 100ml 中,在搅拌下滴加 30%的乙磺酸乙醇溶液至 pH 值为 2 左右,慢慢滴加石油醚,继续搅拌 1 小时,过滤,并用乙醇洗涤三次,烘干得到乙磺酸盐 21.3g,收率 84%。

[0092]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 2.05 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.73 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.26 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 10.78 (brs, 1H)。

[0093] 实施例 6 苯磺酸盐的制备方法

[0094] 将桂哌齐特 20g 溶解在乙醇 100ml 中,在搅拌下滴加 30%的苯磺酸乙醇溶液至 pH 值为 3 左右,慢慢滴加石油醚,继续搅拌 1 小时,过滤,并用乙醇洗涤三次,烘干得到苯磺酸盐 21.8g,收率 79%。

[0095]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 2.03 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 6.24 (d, 2H), 6.28 (s, 2H), 6.35 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 10.65 (brs, 1H)。

[0096] 实施例 7 草酸盐的制备方法

[0097] 将桂哌齐特 20g 溶解在乙醇 100ml 中,在搅拌下滴加 30%的草酸乙醇溶液至 pH 值为 2 左右,慢慢滴加石油醚,继续搅拌 1 小时,过滤,并用乙醇洗涤三次,烘干得到草酸盐 18.5g,收率 76%。

[0098]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 2.02 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 6.26 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 9.96 (brs, 2H)。

[0099] 以下桂哌齐特药用盐制剂的制备方法中,辅料可以用药学上可接受的其它辅料进行替换。

[0100] 实施例 8 桂哌齐特药用盐注射液的制备

[0101] 1、处方:

[0102] 处方 1

[0103] 桂哌齐特药用盐 62.5g (以桂哌齐特计)

[0104] 氯化钠 18g

[0105] 注射用水 2000ml

[0106] 共制备 1000 支

[0107] 处方 2

[0108] 桂哌齐特药用盐 125g (以桂哌齐特计)

[0109] 氯化钠 18g

[0110] 注射用水 2000ml

[0111] 共制备 1000 支

[0112] 处方 3

[0113] 相哌齐特药用盐 250g (以桂哌齐特计)

[0114] 氯化钠 18g

[0115] 注射用水 2000ml

[0116] 共制备 1000 支

- [0117] 2、制备工艺：
- [0118] 1) 将生产用的配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原；
- [0119] 2) 按处方称取原料和辅料；
- [0120] 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 15 分钟，过滤，脱炭；
- [0121] 4) 向溶液中加入桂哌齐特药用盐中的一种，搅拌溶解，测 pH 值，必要时调节 pH 值；
- [0122] 5) 补加注射用水至全量，定容；
- [0123] 6) 药液经过 0.22 μm 的微孔滤膜，检查澄明度；
- [0124] 7) 半成品检验；
- [0125] 8) 将药液装于 2ml/ 支的安瓿瓶中；
- [0126] 9) 100℃ 流通蒸汽灭菌 30min，检漏，灯检；
- [0127] 10) 成品检验，包装入库。
- [0128] 实施例 8 桂哌齐特药用盐粉针的制备
- [0129] 1、处方：
- [0130] 处方 1
- [0131] 桂哌齐特药用盐 62.5g (以桂哌齐特计)
- [0132] 右旋糖苷 120g
- [0133] 注射用水 2000ml
- [0134] 共制备 1000 支
- [0135] 处方 2
- [0136] 桂哌齐特药用盐 125g (以桂哌齐特计)
- [0137] 右旋糖苷 150g
- [0138] 注射用水 2000ml
- [0139] 共制备 1000 支
- [0140] 处方 3
- [0141] 桂哌齐特药用盐 250g (以桂哌齐特计)
- [0142] 右旋糖苷 170g
- [0143] 注射用水 2000ml
- [0144] 共制备 1000 支
- [0145] 处方 4
- [0146] 马来酸桂哌齐特 62.5g (以桂哌齐特计)
- [0147] 右旋糖苷 120mg
- [0148] 注射用水 2000ml
- [0149] 共制备 1000 支
- [0150] 2、制备工艺：
- [0151] 1) 将生产用的配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原；
- [0152] 2) 按处方称取原料和辅料；
- [0153] 3) 取右旋糖苷加配液量 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 15 分钟,过滤,脱炭;

[0154] 4) 向溶液中加入桂哌齐特药用盐中的一种,搅拌溶解,测 pH 值,必要时调节 pH 值;

[0155] 5) 补加注射用水至全量,定容;

[0156] 6) 药液经过 0.22  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜,检查澄明度;

[0157] 7) 半成品检验;

[0158] 8) 将药液装于西林瓶中,半压塞;

[0159] 9) 将样品置冻干机中冻干,冻干结束,压塞,扎盖;

[0160] 10) 成品检验,包装入库。