

[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 200610139131.3

[51] Int. Cl.

*C07C 309/42 (2006.01)*

*A61K 31/185 (2006.01)*

*A61P 9/14 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2009年8月12日

[11] 授权公告号 CN 100526293C

[22] 申请日 2006.10.12

[21] 申请号 200610139131.3

[30] 优先权

[32] 2006.5.30 [33] CN [31] 200610082105.1

[73] 专利权人 山东轩竹医药科技有限公司

地址 250101 山东省济南市高新开发区天  
辰大街2518号A座

[72] 发明人 黄振华

[56] 参考文献

CN1744891A 2006.3.8

US4513007A 1985.4.23

2,5-二羟基苯磺酸钙治疗糖尿病肾病的作用机理. 张晓倩等. 山东医药, 第44卷第4期. 2004

Dobesilate enhances endothelial nitricoxidesynthase - activity in macro - and microvascular endothelial cells. Christoph Suschek, et al. British Journal of Pharmacology, Vol. 122 . 1997

审查员 李哲

权利要求书1页 说明书10页

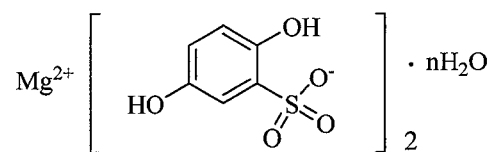
[54] 发明名称

2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物

[57] 摘要

本发明属于医药技术领域,公开了2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物、其制备方法以及在改善微血管循环和血管保护方面的应用。2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物在高温、光照和高湿等条件下稳定性有了显著的提高,吸湿性有明显的降低,遇光放置颜色改变不大、不易变质,而且溶解性也有所提高,出现了意想不到的效果,更便于储存,方便了生产和临床应用,具有广泛的应用前景。

1、如下所示的 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物：



其中， $n=4$ 。

2、根据权利要求 1 所述的 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物的制备方法，其特征在于，以 2,5-二羟基苯磺酸钾为起始原料，经强酸性阳离子交换树脂交换，生成 2,5-二羟基苯磺酸水溶液，减压蒸馏浓缩后充入氮气，密封避光保存；再将 2,5-二羟基苯磺酸水溶液与氧化镁、碳酸镁、氢氧化镁成盐，反应液浓缩至干，得粗品，将粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附得纯品，在一定条件下干燥得 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物。

3、药学上可接受的剂型，其特征在于，由权利要求 1 所述的 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物与辅料混合制成。

4、权利要求 3 所述的药学上可接受的剂型，为口服制剂或注射剂。

5、根据权利要求 1 所述的 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物在制备作为微血管循环改善剂和血管保护剂的药物中的应用。

## 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物

### 1、技术领域

本发明涉及 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物、其制备方法以及在改善微血管循环和血管保护方面的应用，属于医药技术领域。

### 2、背景技术

羟苯磺酸钙（Dobesilate Calcium）为 2,5-二羟基苯磺酸钙的一水合物，是法国 Carroin 公司于 1971 年首次上市，羟苯磺酸钙于 1997 年载入欧洲药典，1998 年载入英国药典，国内已于 2001 年 6 月将该药推向市场。羟苯磺酸钙是广泛应用的微血管循环改善剂或血管保护剂，具有降血糖，抑血小板聚集，降低毛细血管通透性等药理作用，特别对糖尿病导致的视网膜病变等疾病有明显抑制作用和转逆作用，是糖尿病视网膜病变唯一成熟产品。

现有上市的羟苯磺酸钙为 2,5-二羟基苯磺酸钙的一水合物，是较为理想的毛细血管疾病治疗药物，但遇光易变色、变质，有吸湿性，稳定性差，给生产、储存、流通和使用带来极大的不便。因此，改善 2,5-二羟基苯磺酸钙的一水合物的稳定性成为目前亟待解决的问题。

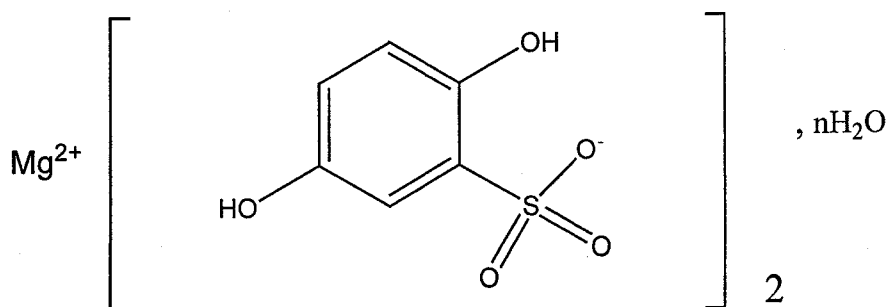
### 3、发明内容

为了解决上述问题，本发明提供了 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物、其制备方法以及在改善微血管循环和血管保护方面的应用。本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物与上市的钙盐相比，在高温 40℃、60℃、高湿 92.5%和光照 4500LX 的试验条件下，稳定性有了非常显著的提高，而且溶解性也有所提高。

本发明的具体技术方案如下：

本发明提供了 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物，另外还提供了这些化合物的制备方法及应用。

2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物的结构式如下：



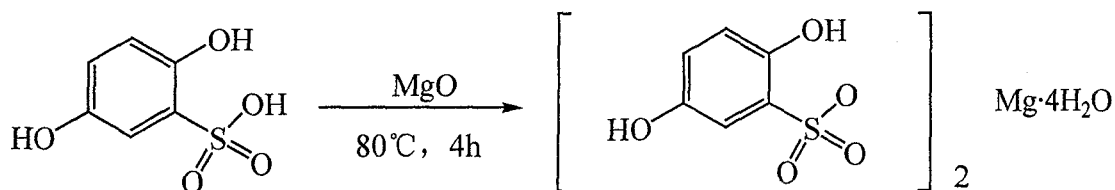
其中,  $n=0、1、2、3、4、5、6$ 。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁的水合物可以是一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物或六水合物, 优选为一水合物和四水合物。经过发明人大量的筛选试验, 结果证明上述化合物的四水合物具有更好的稳定性且在吸湿性能方面有明显的改善, 因此进一步优选为四水合物。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物可通过下述方法制备: 以 2,5-二羟基苯磺酸钾为起始原料, 经强酸性阳离子交换树脂交换, 生成 2,5-二羟基苯磺酸水溶液, 减压蒸馏浓缩后充入氮气, 密封避光保存, 再将 2,5-二羟基苯磺酸水溶液与相应的碱性含镁化合物成盐, 反应液浓缩至干, 得粗品 2,5-二羟基苯磺酸镁, 将粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附得纯品, 在不同条件下干燥得 2,5-二羟基苯磺酸镁或其水合物。所述的碱性含镁化合物为氧化镁、碳酸镁、氢氧化镁、碳酸氢镁。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其四水合物具体可通过下述方法制备: 取 2,5-二羟基苯磺酸钾, 加水溶解, 加入到强酸性阳离子树脂交换柱中进行交换, 收集所需的组分 2,5-二羟基苯磺酸溶液, 所得溶液 50°C 下减压蒸馏, 浓缩后充入氮气, 密封避光保存备用; 量取制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液, 搅拌情况下缓慢加入相应的碱性含镁化合物 (氧化镁、碳酸镁、氢氧化镁或碳酸氢镁) 搅拌溶解, 直至 pH=2 左右, 将反应液浓缩至干, 得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸镁水合物粗品, 将粗品固体化合物用丙酮洗涤, 过滤, 在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附得纯品; 所得纯品在 1.33 kPa 压力、120°C 条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁; 所得纯品在 1.33 kPa 压力、80°C 条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物。

由 2,5-二羟基苯磺酸制备 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物的化学反应式如下:



上述反应式中的氧化镁可以用碳酸镁、氢氧化镁或碳酸氢镁等碱性含镁化合物代替。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物可以与辅料混合制成任一临床上或药学上可接受的剂型, 优选口服制剂或注射剂, 以口服或肠胃外给药的方式施用于需要这种治疗的患者。

用于口服时, 可制成常规的固体制剂, 如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等; 也可制成口服液体制剂, 如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。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等。丸剂包括滴丸、糖丸、小丸等。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。

用于肠胃外给药时，可制成注射剂。注射剂可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。注射液包括无菌溶液型注射液、乳液型注射液、混悬型注射液等，可用于肌内注射、静脉注射、静脉滴注等。注射用无菌粉末为无菌粉末或无菌块状物，可用溶媒结晶法、喷雾干燥法或冷冻干燥法等制得。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物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学上可接受的载体。所述的载体包括药学领域常规的赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂等。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物在制成口服制剂时，可选择的填充剂有：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；可选择的粘合剂有：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；可选择的崩解剂有：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；可选择的润滑剂有：硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物在制成注射剂时，为了增加其溶解度，可以加入聚山梨酯 80 等增溶剂。输液中可以加入用于调节渗透压的等渗调节剂，例如，氯化钠、氯化、氯化镁、氯化钙、乳酸钠、葡萄糖、木糖醇、山梨醇和右旋糖苷等，优选氯化钠或葡萄糖。粉针中可加入赋形剂，例如，甘露醇、葡萄糖等。

本发明进一步要求保护本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物在制备作为微血管循环改善剂和血管保护剂的药物中的应用。本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物既能调整和改善毛细血管壁的渗透性及脆性，又能抑制缓激肽等生物活性物质，主要用于治疗多种原因引起的毛细血管疾病，如糖尿病视网膜病变、静脉曲张、静脉炎、脑痉挛、瘙痒性皮炎等症。本品生物利用度高，毒性较低，治疗指数高，是较为理想的毛细血管疾病治疗药物。

据专家介绍，糖尿病是维生素 B6、镁这两种物质缺乏而引起的，凡患糖尿病的人，血中的含镁量特别低，因此补充镁可减少身体对 B6 的需要量，同时减少有毒物质黄尿酸的产生，对糖尿病的并发症也应有一定的改善作用。因此，本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物与钙盐相比，对糖尿病引起的视网膜病变应有更好的作用。

本发明的 2,5-二羟基苯磺酸镁及其四水合物与已上市的 2,5-二羟基苯磺酸钙的一水合物相比，溶解度有所改善，结果见表 1。

表1 溶解度比较

溶解度	2,5-二羟基苯磺酸钙 一水合物	2,5-二羟基苯磺酸镁	2,5-二羟基苯磺酸镁 四水合物
水	极易溶解	极易溶解	极易溶解
甲醇	易溶	易溶	易溶

本发明的化合物与上市的2,5-二羟基苯磺酸钙一水合物相比,在高温、高湿及强光照射条件下有更好的稳定性。以下是2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物、2,5-二羟基苯磺酸镁与2,5-二羟基苯磺酸钙一水合物在高温40℃、60℃、光照4500Lx、高湿92.5%的条件下放置10天的稳定性结果,考察指标主要为性状和含量,结果见表2。

表2 稳定性比较(10天)

名称		0天	高温 40℃	高温 60℃	光照 4500Lx	高湿 92.5%
2,5-二羟基苯磺酸钙一水合物	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	微黄色粉末	吸湿严重 棕褐色液体
	含量	99.13%	99.07%	96.95%, 降低2.18%	95.12%, 降低4.01%	88.06%, 降低11.07%
2,5-二羟基苯磺酸镁	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	黄色块状物
	含量	99.45%	99.39%	99.26%, 降低0.19%	97.23%, 降低2.22%	93.35%, 降低6.10%
2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物	性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	微黄色块状物
	含量	99.57%	99.53%	99.46%, 降低0.11%	98.15%, 降低1.42%	96.36%, 降低3.21%

以上表2的结果说明,2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物、2,5-二羟基苯磺酸镁与2,5-二羟基苯磺酸钙一水合物比较,在高温、光照和高湿等条件下稳定性有了显著的提高,出现了意想不到的效果。

本发明的2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物与现有技术相比,具有以下意想不到的优点:

(1) 首次提供了一种药学上可应用的2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物(尤其是四水合物),与上市的钙盐相比,在高温40℃、60℃、高湿92.5%和光照4500LX的试验条件下,稳定性有了极其显著的提高,尤其是吸湿性能有明显改善;

(2) 首次提供了新的2,5-二羟基苯磺酸镁及其水合物的制备方法,其制备工艺简单,药品纯度高,质量稳定;

(3) 本发明提供的2,5-二羟基苯磺酸镁水合物尤其是四水合物与钙盐相比,对糖尿病引起的视网膜病变有更好的作用。

#### 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的实施例。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 2,5-二羟基苯磺酸溶液的制备

取2,5-二羟基苯磺酸钾100g (439mmol)，用400ml水溶解，然后加入到强酸性阳离子树脂交换柱中进行交换，收集所需的组分2,5-二羟基苯磺酸溶液，所得溶液50℃下减压蒸馏浓缩至300ml后充入氮气，密封避光保存备用。

### 实施例 2 2,5-二羟基苯磺酸镁的制备

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁粉末，搅拌溶解，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸镁粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、120℃条件下干燥 24 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁。

含量 (HPLC) : 99.7% (以无水物计)

元素分析 ( $C_{12}H_{10}O_{10}S_2 Mg$ )

分子量: 402.6

实测值: C: 35.75%; H: 2.48%; Mg: 6.06%; S: 15.95%

理论值: C: 35.80%; H: 2.50%; Mg: 6.04%; S: 15.93%

$^1H-NMR$  (600MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  : 5.02 (4H,w) ,6.63 (2H,d) ,6.85(2H,d),7.24(2H,s)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3055, 1976, 1765, 1628, 1186, 758, 704

### 实施例 3 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物的制备 1

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氧化镁粉末，搅拌溶解，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸镁粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物。

含量 (HPLC) : 99.6% (以无水物计)

元素分析 ( $C_{12}H_{10}O_{10}S_2Mg \cdot 4H_2O$ )

分子量: 474.7

实测值: C: 30.29% H: 3.86% S: 13.48% Mg: 5.15%

理论值: C: 30.36% H: 3.82% S: 13.51% Mg: 5.12%

$^1H-NMR$  (600MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  : 5.05 (4H, w) , 6.64 (2H, d) , 6.85(2H,d) , 7.26(2H,s)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3051, 1974, 1765, 1625、1185, 755, 703

取本实施例制备的样品进行热失重及差热分析: 实验结果显示, 本法制备的样品在 140℃前无失重现象, 即样品中无游离水或挥发性溶剂, 100℃~200℃失重约 15.84%, 这与样品中含 4 分子结晶水的结果 (理论值 15.2%) 一致; 差热分析结果表明: 本样品在 172.5℃有吸热峰, 说明样品中含有结晶水或结晶溶剂; 干燥失重及水分分析: 将本实施例制备的样品在

120℃干燥至恒重，减失重量为 15.82%；另按卡式水分测定法测定其中的水分，水分测定结果为 15.80%。两种结果一致，表明样品中仅含有水分，不含其他溶剂。

综合元素分析、热失重和差热分析结果，可以证明样品中含有 4 分子的结晶水。

#### **实施例 4 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物的制备 2**

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入 1N 氢氧化镁溶液，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸镁粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物。

含量 (HPLC)：99.8% (以无水物计)

取本实施例制备的样品按实施例 3 方法测定结晶水：热失重及差热分析，100℃~200℃失重约 15.86%；差热分析，172.5℃有吸热峰，说明样品中含有结晶水或结晶溶剂；干燥失重及水分分析，120℃干燥至恒重，减失重量为 15.83%；另按卡式水分测定法测定其中的水分，水分测定结果为 15.81%。两种结果一致，表明样品中仅含有水分，不含其他溶剂。

综合元素分析、热失重和差热分析结果，可以证明样品中含有 4 分子的结晶水。

#### **实施例 5 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物的制备 3**

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体碳酸镁粉末，搅拌溶解，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸镁粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物。

含量 (HPLC)：99.5% (以无水物计)

取本实施例制备的样品按实施例 3 方法测定结晶水：热失重及差热分析，100℃~200℃失重约 15.85%；差热分析，172.5℃有吸热峰，说明样品中含有结晶水或结晶溶剂；干燥失重及水分分析，120℃干燥至恒重，减失重量为 15.84%；另按卡式水分测定法测定其中的水分，水分测定结果为 15.82%。两种结果一致，表明样品中仅含有水分，不含其他溶剂。

综合元素分析、热失重和差热分析结果，可以证明样品中含有 4 分子的结晶水。

#### **实施例 6 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物的制备 4**

量取实施例 1 所制得的 2,5-二羟基苯磺酸溶液 10ml，搅拌情况下缓慢加入固体氢氧化镁粉末，搅拌溶解，直至 pH=2 左右，将反应液浓缩至干，得浅粉红色 2,5-二羟基苯磺酸镁粗品。粗品固体化合物用丙酮洗涤，过滤，固体在氯仿和甲醇的混合溶液中用硅胶吸附得纯品。纯品在 1.33 kPa 压力、80℃条件下干燥 4 小时得 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物。

含量 (HPLC)：99.7% (以无水物计)

取本实施例制备的样品按实施例 3 方法测定结晶水：热失重及差热分析，100℃~200℃失重约 15.83%；差热分析，172.5℃有吸热峰，说明样品中含有结晶水或结晶溶剂；干燥失重



及水分分析, 120℃干燥至恒重, 减失重量为 15.81%; 另按卡式水分测定法测定其中的水分, 水分测定结果为 15.82%。两种结果一致, 表明样品中仅含有水分, 不含其他溶剂。

综合元素分析、热失重和差热分析结果, 可以证明样品中含有 4 分子的结晶水。

### 实施例 7 本发明化合物胶囊剂的制备

处方 1:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	240g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
预胶化淀粉	50g
低取代羟丙基纤维素	40g
微晶纤维素	40g
2%HPMC 水溶液	适量
微粉硅胶	4.0g
硬脂酸镁	2.0g
共制备	1000 粒

处方 2:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	480g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
预胶化淀粉	80g
低取代羟丙基纤维素	50g
微晶纤维素	50g
2%HPMC 水溶液	适量
微粉硅胶	8.0g
硬脂酸镁	4.0g
共制备	1000 粒

制备工艺:

- 1) 将原料粉碎过 100 目筛, 其余辅料分别过 100 目筛, 备用。
- 2) 按照处方量称取原料和辅料。
- 3) 将羟丙甲纤维素溶于水中制成 2%的水溶液备用。
- 4) 将 2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物、预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素混合均匀, 加入 2%HPMC 水溶液适量, 搅拌均匀, 制成适宜软材。
- 5) 过 20 目筛制颗粒。
- 6) 颗粒在 60℃的条件下烘干。
- 7) 干燥好的颗粒加入硬脂酸镁、微粉硅胶, 过 18 目筛整粒, 混合均匀。
- 8) 取样, 半成品化验。
- 9) 按照化验确定的装量装入胶囊。
- 10) 成品全检, 包装入库。

### 实施例 8 本发明化合物片剂的制备

处方 1:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	240g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
预胶化淀粉	50g
低取代羟丙基纤维素	40g
微晶纤维素	40g
2%HPMC 水溶液	适量
微粉硅胶	4.0g
硬脂酸镁	2.0g
羧甲淀粉钠	1.0g
共制备	1000 粒

## 处方 2:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	480g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
预胶化淀粉	80g
低取代羟丙基纤维素	50g
微晶纤维素	50g
2%HPMC 水溶液	适量
微粉硅胶	8.0g
硬脂酸镁	4.0g
羧甲淀粉钠	2.0g
共制备	1000 粒

## 制备工艺:

- 1) 将原料粉碎过 100 目筛, 其余辅料分别过 100 目筛, 备用。
- 2) 按照处方量称取原料和辅料。
- 3) 将羟丙甲纤维素溶于水中制成 2%的水溶液备用。
- 4) 将 2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物、预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素混合均匀, 加入 2%HPMC 水溶液适量, 搅拌均匀, 制成适宜软材。
- 5) 过 20 目筛制颗粒。
- 6) 颗粒在 60℃的条件下烘干。
- 7) 干燥好的颗粒加入硬脂酸镁、微粉硅胶和羧甲淀粉钠, 过 18 目筛整粒, 混合均匀。
- 8) 取样, 半成品化验。
- 9) 按照化验确定的片重压片。
- 10) 成品全检, 包装入库。

**实施例 9 本发明化合物颗粒剂的制备**

## 处方 1:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	240g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
糖粉	2000.0g
2%HPMC60%乙醇溶液	适量
共制备	1000 包

## 处方2:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	480g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
糖粉	4000.0g
2%HPMC60%乙醇溶液	适量
共制备	1000 包

## 制备工艺:

- 1) 将蔗糖粉碎过 100 目筛备用。将 2,5-二羟基苯磺酸镁四水合物粉碎过 100 目筛备用。
- 2) 按照处方量称取原料和辅料。
- 3) 将 2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物与糖粉以等量递加的方法混合均匀, 加入 2%HPMC60%乙醇溶液适量, 搅拌均匀, 制成适宜软材,
- 4) 过 20 目筛制颗粒。
- 5) 颗粒在 60℃ 的条件下烘干。
- 6) 干颗粒过 18 目筛整粒。
- 7) 取样, 半成品化验颗粒中主药的含量, 确定装量。
- 8) 包装, 成品全检, 包装入库。

**实施例10 本发明化合物分散片的制备**

## 处方1:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	240g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
交联聚维酮	30g
预胶化淀粉	30g
微晶纤维素	20g
羟丙基纤维素	20g
水	适量
硬脂酸镁	2g
二氧化硅	4g
交联聚乙烯吡咯烷酮	5g
共制备	1000 片

## 处方2:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	480g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
交联聚维酮	40g
预胶化淀粉	40g
微晶纤维素	20g
羟丙基纤维素	30g
水	适量
硬脂酸镁	4g
二氧化硅	8g
交联聚乙烯吡咯烷酮	15g
共制备	1000 片

## 制备工艺:

- 1) 将原料粉碎过 100 目筛，其余辅料分别过 100 目筛，备用。
- 2) 按照处方量称取原料和辅料。
- 3) 将 2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物、预胶化淀粉、交联聚维酮、微晶纤维素、羟丙基纤维素混合均匀，加入水适量，搅拌均匀，制成适宜软材。
- 4) 20 目筛制颗粒。
- 5) 颗粒在 60℃ 的条件下烘干。
- 6) 干燥好的颗粒加入硬脂酸镁、二氧化硅和交联聚乙烯吡咯烷酮，过 18 目筛整粒，混合均匀。
- 5) 取样，半成品化验。
- 6) 按照化验确定的片重压片。
- 7) 成品全检，包装入库。

#### **实施例11 本发明化合物水针剂的制备**

处方 1:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	240g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

处方 2:

2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物	480g (以 2,5-二羟基苯磺酸镁计)
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

制备工艺:

- 1) 首先将配液用的容器、安瓿、生产用设备、仪器等进行预处理。
- 2) 按处方量称取原料。
- 3) 将 2,5-二羟基苯磺酸镁或其四水合物加入配液量 80% 的注射用水中搅拌溶解，加入 0.1% 的针用活性炭控温 50℃ 搅拌 10 分钟，过滤脱炭。
- 4) 测溶液的 pH 值，加水定容至总体积。
- 5) 用 0.45μm 的微孔滤膜过滤。
- 6) 检查溶液的澄明度。
- 7) 半成品检验。
- 8) 半成品检验合格后熔封于安瓿中。
- 9) 100℃ 流通蒸汽灭菌 30 分钟。
- 10) 趁热将样品放入 0.05% 的亚甲蓝溶液中检漏。
- 11) 成品全检、包装入库。