



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103315970 A

(43) 申请公布日 2013.09.25

(21) 申请号 201310298556.9

(22) 申请日 2013.07.16

(71) 申请人 成都天台山制药有限公司

地址 611531 四川省成都市邛崃市天兴大道  
88 号天台山制药

(72) 发明人 赵东明 贾红军 方专 丁多浩  
董国明

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

权利要求书2页 说明书19页

(54) 发明名称

注射用盐酸雷尼替丁粉针剂

(57) 摘要

本发明涉及注射用盐酸雷尼替丁粉针剂。具体地说,本发明涉及一种药物组合物,其中包含:雷尼替丁、冻干赋形剂以及任选的酸碱调节剂。本发明还涉及该药物组合物的制备方法。本发明的药物组合物作为一种优良、强效的组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂,并能有效地抑制组胺、五肽胃泌素和氨甲酰胆碱刺激后引起的胃酸分泌,降低胃酸和胃酶活性,主要用于胃酸过多、烧心的治疗的优良胃病药物,该粉针剂具有良好的药学性质。

1. 一种药物组合物,其中包含:雷尼替丁、冻干赋形剂以及任选的酸碱调节剂。
2. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述冻干赋形剂选自甘露醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、甘氨酸、右旋糖苷、氯化钠、及其组合。
3. 根据权利要求1至2的药物组合物,其中还包括甘氨酸。
4. 根据权利要求1至3的药物组合物,其中包含的物料以每100重量份的雷尼替丁计,冻干赋形剂的量为20~200重量份(例如50-150重量份,例如50~100重量份),甘氨酸的量为5~50重量份(例如5~25重量份,例如10~20重量份)。
5. 根据权利要求1至4的药物组合物,其加水溶解并稀释制成每1ml中含雷尼替丁20mg的溶液,该溶液的pH值为4.5~6.5,例如该溶液的pH值为5.0~6.0。
6. 根据权利要求1至5的药物组合物,其中包含:雷尼替丁100重量份、冻干赋形剂20~200重量份、甘氨酸5~50重量份,以及任选的酸碱调节剂;或者,其中包含:  
雷尼替丁100重量份、冻干赋形剂50-150重量份、甘氨酸5~25重量份,以及任选的酸碱调节剂;或者,其中包含:  
雷尼替丁100重量份、冻干赋形剂50-100重量份、甘氨酸10~20重量份,以及任选的酸碱调节剂。
7. 根据权利要求1至6的药物组合物,其是冷冻干燥粉针剂;进一步地,其在冷冻干燥之前的溶液除包括雷尼替丁、冻干赋形剂、以及任选的甘氨酸和任选的酸碱调节剂外,还包括注射用水;进一步地,所述溶液的固形物含量为5~25%(w/v),例如5~20%(w/v),例如10~20%(w/v)。
8. 根据权利要求1至7的药物组合物,其特征在于:  
所述的酸碱调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、或其组合;  
其中包含雷尼替丁100重量份、冻干赋形剂20~200重量份(例如50-150重量份,例如50~100重量份)、甘氨酸5~50重量份(例如5~25重量份,例如10~20重量份)、和任选的酸碱调节剂;  
其水分含量低于8%,特别是通常低于5%,特别是通常低于3%;  
其中还任选地包含选自下列的赋形剂:甘露醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、甘氨酸、右旋糖苷、氯化钠、及其组合。
9. 根据权利要求1至8的药物组合物,其特征在于:  
其照下文【HPLC法X】测定,其中杂质C相对于活性成分的量低于0.5%,特别是低于0.25%,特别是低于0.2%,例如低于0.15%,例如低于0.1%;和/或  
其经历45°C4个月处理后与20°C4个月处理相比,杂质C含量变化百分数(%)在10%~150%范围内,例如在10%~100%范围内,例如在10%~75%范围内,例如在10%~60%范围内。
10. 制备权利要求1-9任一项所述的药物组合物的方法,其基本上包括以下步骤:
  - (a) 称取处方量的雷尼替丁和冻干赋形剂、任选的甘氨酸,加入适量注射用水,使溶解,再加入活性炭,搅拌,过滤脱炭;
  - (b) 补加注射用水至其处方量,搅拌均匀,测定溶液pH值和任选的测定活性成分含量,必要时用酸碱调节剂调节该溶液至pH符合规定的范围;

- (c) 将药液除菌过滤,灌装于西林瓶中;
- (d) 冷冻干燥除去水分,压塞,即得。

## 注射用盐酸雷尼替丁粉针剂

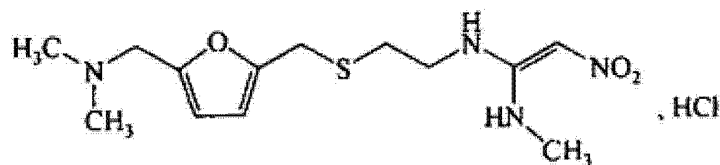
### 技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂技术领域,涉及一种强效组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂,并能有效地抑制组胺、五肽胃泌素和氨甲酰胆碱刺激后引起的胃酸分泌,降低胃酸和胃酶活性,主要用于胃酸过多、烧心的治疗的优良胃病药物,特别是涉及一种注射用盐酸雷尼替丁粉针剂,该粉针剂具有良好的药学性质。

### 背景技术

[0002] 本发明涉及的雷尼替丁(在临床上以其盐酸盐使用,在本发明中提及雷尼替丁时,如未另外说明,均是指其盐酸盐, Ranitidine Hydrochloride)是一种能有效地抑制组胺、五肽胃泌素和氨甲酰胆碱刺激后引起的胃酸分泌,降低胃酸和胃酶活性,主要用于胃酸过多、烧心的治疗的优良胃病药物。雷尼替丁的化学名称为:N'-甲基-N-[2-[[[5-[(二甲氨基)甲基]-2-呋喃基]甲基]硫代]乙基]-2-硝基-1,1-乙烯二胺盐酸盐,其化学结构式为:

[0003]



[0004] 分子式: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · HCl, 分子量: 350.9

[0005] 雷尼替丁与西咪替丁一样是目前应用最广泛的治疗溃疡病的药品。由英国葛兰素(glaxo)公司开发。1976年由英国普赖斯(price)等合成,1979年布拉德肖(bradshaw)阐明其药理,1980年贝斯塔(berstad)报告用于十二指肠溃疡有效,1981年上市,在世界近百个国家应用。我国于1985年由上海第六制药厂生产。

[0006] 临床应用的盐酸雷尼替丁为类白色或淡黄色结晶性粉末;有异臭,味微苦带涩;极易潮解,吸潮后颜色变深。在水或甲醇中易溶,在乙醇中略溶,在丙酮中几乎不溶。熔点 137℃~143℃。在注射用含氨基酸的营养液中,置室温下 24 小时内可保持稳定,溶液的颜色、pH、药物含量等,均无明显变化。

[0007] 雷尼替丁为一选择性的 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂,能有效地抑制组胺、五肽胃泌素及食物刺激后引起的胃酸分泌,降低胃酸和胃酶的活性,但对胃泌素及性激素的分泌无影响。作用比西咪替丁强 5~8 倍,对胃及十二指肠溃疡的疗效高,具有速效和长效的特点,副作用小而且安全。单次口服 80mg 后 30~90 分钟,平均 C<sub>max</sub> 为 165ng/ml,作用持续 12 小时。

[0008] 雷尼替丁吸收快,不受食物和抗酸剂的影响。口服生物利用度约为 50%, t<sub>1/2</sub> 约为 2~2.7 小时,较西咪替丁稍长。口服后 12 小时内能使五肽胃泌素引起的胃酸分泌减少 30%。静注 1mg/kg,瞬时血浓度为 3000ng/ml,维持在 100ng/ml 以上可达 4 小时;以每小时 0.5ng/kg 速度静滴后 30~60 分钟血浓度达峰值,峰浓度与剂量间呈正相关。大部分以原形从肾排泄,肾清除率为每分 7.2ml/kg。

[0009] 雷尼替丁在体内少量被代谢为 N-氧化物或 S-氧化物和去甲基类似物从尿中排出。24 小时尿中回收原形及代谢产物为口服总量的 45%，雷尼替丁与西咪替丁不同，它与细胞色素 P450 的亲和力较后者小 10 倍，因而不干扰华法林、地西洋及茶碱在肝中的灭活和代谢过程。临床上主要用于治疗十二指肠溃疡、良性胃溃疡、术后溃疡、反流性食管炎及卓-艾综合征等。静注可用于上消化道出血。

[0010] 口服雷尼替丁每日 2 次，每次 150mg，早晚饭时服。维持剂量每日 150mg，于饭前顿服。有报道每晚 1 次服 300mg，比每日服 2 次，每次 150mg 的疗效好。多数病例可于 4 周内收到良效，4 周溃疡愈合率为 46%，6 周为 66%，用药 8 周愈合率可达 97%。用于反流性食管炎的治疗，每日 2 次，每次 150mg，共用 8 周。对卓-艾综合征，开始每日 3 次，每次 150mg，必要时剂量可加至每日 900mg。

[0011] 对慢性溃疡病有复发史患者，应在睡前给予维持量。对急性十二指肠溃疡愈合后的患者，应进行 1 年以上的维持治疗。长期（应不少于 1 年）在晚上服用 150mg，可避免溃疡（愈后）复发。吸烟者早期复发率较高。有关资料表明，用药 1 年后的复发率：胃溃疡约 25%；十二指肠溃疡约 32%。治疗上消化道出血，可用本品 50mg 肌注或缓慢静注（一分钟以上），或以每小时 25mg 的速率间歇静脉滴注 2 小时。以上方法一般 1 日 2 次或每 6～8 小时 1 次。

[0012] 在肾功能不全者，本品的血浆浓度升高， $t_{1/2}$  延长。因而，当病人肌酐清除率  $<50\text{ml/分}$  时，剂量应减少一半。老年人的肝肾功能降低，为保证用药安全，剂量应进行调整。

[0013] 雷尼替丁静注后部分病人出现面热感、头晕、恶心、出汗及胃刺激，持续 10 余分钟可自行消失。有时在静注部位出现瘙痒、发红，1 小时后消失。有时还可产生焦虑、兴奋、健忘等。

[0014] 动物实验证明，雷尼替丁具有竞争性阻滞组胺与  $H_2$  受体结合的作用。抑制胃酸作用，以摩尔计为西咪替丁的 5～12 倍。因此为强效的  $H_2$  受体阻滞剂。

[0015] 口服易吸收，且不受食物及制酸剂的影响。服药后 1～3h 达血药浓度高峰，消除半减期为 2～2.5h。蛋白结合率为 15%，绝对生物利用度约 50%。本品大部分以原形从肾排泄，24h 从尿中排出给药量的 45%。与西咪替丁所不同的是本品并不是肝药酶抑制剂，故不干扰华法林等依靠肝药酶代谢的药物在体内的生物转化。

[0016] 雷尼替丁可用于治疗活动性溃疡病及高胃酸分泌疾病。静注雷尼替丁可使胃酸分泌降低 90%，可用于应激状态时并发的急性胃粘膜损害，和阿司匹林引起的急性胃粘膜损伤。对 Zollinger-Ellison 综合征，大量的雷尼替丁可抑制高胃酸分泌，促使症状缓解。也用于全身麻醉或大手术后以及衰弱昏迷患者防止胃酸返流合并吸入性肺炎。因而在临床上雷尼替丁适用于胃溃疡、十二指肠溃疡、术后溃疡、返流性食道炎等。

[0017] 另外，已经发现雷尼替丁的一些新用途，包括：

[0018] 复发性口腔溃疡：运用雷尼替丁治疗复发性口腔溃疡，一般 1～2 天内止痛，3～5 天内愈合，总有效率为 100%，而用甲硝唑等治疗的对照组总有效率为 85%，有显著的差异。用法：口服雷尼替丁，150 毫克/次，2 次/天，或者用雷尼替丁研成细末，直接涂在溃疡面上，3 次/天，直至症状消失止。

[0019] 流行性腮腺炎：有人应用雷尼替丁治疗流行性腮腺炎患者，效果显著，疗效明显优于用吗啉呱治疗的对照组。用法：口服雷尼替丁，15 毫克/千克体重·天，分 2 次服，连续服药 3 天。若发热过高，可配合物理降温。

[0020] 溃疡性结肠炎 :运用雷尼替丁治疗溃疡性结肠炎患者,总有效率为 95%。用法 :口服雷尼替丁,150 毫克 / 次,每日早、晚各 1 次,连续服用 3 月。

[0021] 疣状胃炎 :应用雷尼替丁治疗疣状胃炎患者,多在一周内获得显著疗效,总有效率为 87%,而对照组总有效率仅为 33%,两组对照差异非常显著。用法 :口服雷尼替丁,150 毫克 / 次,早、晚各 1 次,温开水送服,5 周为 1 个疗程。

[0022] 嗜酸性筋膜炎 :应用雷尼替丁治疗嗜酸性筋膜炎患者,疗效满意。一般用药 1 个月即可显效,半年后皮损局部得到恢复。用法 :口服雷尼替丁,150 毫克 / 次,早、中、晚各服 1 次,温开水送服。

[0023] 非溃疡性消化不良 :口服雷尼替丁用于治疗非溃疡性消化不良患者,效果显著,其中症状缓解率为 76%,治疗组疗效明显优于对照组。用法 :口服雷尼替丁 150 毫克 / 次,2 次 / 天,疗程为 6 周。

[0024] 慢性腹泻 :该病可能导致肠壁肥大细胞增多,受刺激后释放组胺,引起肠道局部充血、水肿、平滑肌痉挛而出现的腹泻。雷尼替丁可以通过抑制组胺释放而起到良好的治疗作用。多数患者 1 周内即可大便成形,次数减少,而获得痊愈效果。用法 :口服雷尼替丁,150 毫克 / 次,早、中、晚各 1 次,温开水送服。

[0025] 单纯性疱疹 :用雷尼替丁治疗单纯性疱疹,一般涂用 3 ~ 5 次后疼痛消失,早期病例不出现水疱,已有水疱者水疱干涸,均在 2 天内结痂。另有人用雷尼替丁治疗单纯性疱疹 29 例,均在用药 2 ~ 4 天内全部获得治愈。且愈后未见瘢痕发生。用法 :取雷尼替丁胶囊 (150 毫克) 1 粒,将其粉末溶解于水中,制成溶液后外涂于患处,1 ~ 2 小时换药 1 次。

[0026] 荨麻疹 :有人应用雷尼替丁治疗荨麻疹,效果满意,用药 1 疗程后显效率为 80%,总有效率为 90%。方法 :取 5% 雷尼替丁霜剂,敷贴于神阙、风池、血海穴,每穴 50 毫克,外盖 3.5 ~ 6 平方厘米胶布,每 3 天换药 1 次,2 次为 1 个疗程,连续用药至症状消失止。

[0027] 血友病 :应用雷尼替丁治疗血友病,可使血浆 VIII 因子或 IX 因子浓度增加,临床症状得到明显改善,用药后 12 小时可止血。用法 :口服雷尼替丁,150 毫克 / 次,早、晚各 1 次。小儿用量按年龄递减,疗程为 15 天。另有人用雷尼替丁持续维持治疗,亦获佳效。

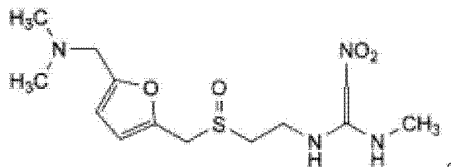
[0028] CN1621036A ( 中国专利申请号 200310115718.7, 刘军 ) 公开了一种盐酸雷尼替丁粉针剂及其制备方法。该盐酸雷尼替丁针剂由盐酸雷尼替丁和药理允许的注射用辅料组成。据信所述粉针剂运输方便,贮存期长,较水针剂产品的稳定性好,质量高,可大规模生产。

[0029] CN1795849A ( 中国专利申请号 200410155568.7, 闽东力捷迅 ) 公开了一种盐酸雷尼替丁冻干粉针剂及制备方法,其处方组成包括盐酸雷尼替丁、冻干粉支持剂、稳定剂及 pH 调节剂,重量份数为盐酸雷尼替丁 1 份,冻干粉支持剂 0 ~ 5 份,稳定剂 0 ~ 0.04 份 ;制备方法 :按处方量称取所需试剂,加入注射用水后,微热、搅拌使其溶解,用 pH 调节剂调节溶液 pH 值至中性,再加入 0.5 ~ 2 克 / 升药液体积的针用炭,室温搅拌,过滤去炭,用 0.45um 的微孔滤膜粗滤,再用 0.22um 的微孔滤膜精滤除菌 ;取精滤后溶液测定含量,计算分装量 ;瓶装,冷冻干燥,真空落盖,压盖。据信该发明构思新颖,提供的制备工艺简单,产品质量易控,稳定性强,储存和运输更加方便。

[0030] 目前雷尼替丁已载入多国药典,包括中国药典、美国药典、英国药典、欧洲药典、日本药典、印度药典等。例如中国药典收录了雷尼替丁的原料、片剂、胶囊剂和小容量注射液。

这些药品标准对该产品进行了不同程度的质量控制。例如,英国药典对药物的药料进行了严格的有关物质检测,规定了某些特定杂质的限定,例如特别规定了下式所示杂质 C 化合物不超过 0.2%:

[0031]



[0032] 因此,本领域技术人员仍然期待有新的方法来制备具有良好药学性能的注射用雷尼替丁冻干粉针剂,例如该粉针剂具有良好的化学稳定性。

## 发明内容

[0033] 本发明目的在于提供一种具有良好药学性能的注射用雷尼替丁冻干粉针剂。本发明人已经出人意料地发现,具有本发明组合物特征的注射用雷尼替丁冻干粉针剂能够有益地实现上述目的。本发明因此而得以完成。在本发明中,以下提及雷尼替丁时,如未另外说明,均是指雷尼替丁盐酸盐 ( $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ , HCl)。

[0034] 为此,本发明第一方面提供了一种药物组合物,其中包含:雷尼替丁、冻干赋形剂以及任选的酸碱调节剂。

[0035] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述冻干赋形剂选自甘露醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、甘氨酸、右旋糖苷、氯化钠、及其组合。根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述冻干赋形剂是甘露醇。

[0036] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中包含的物料以每 100 重量份的雷尼替丁计,冻干赋形剂的量为 20 ~ 200 重量份,例如 50-150 重量份,例如 50 ~ 100 重量份。

[0037] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中还任选地包括甘氨酸。

[0038] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中包含的物料以每 100 重量份的雷尼替丁计,甘氨酸的量为 5 ~ 50 重量份,例如 5 ~ 25 重量份,例如 10 ~ 20 重量份。

[0039] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中还任选地包括酸碱调节剂。

[0040] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其加水溶解并稀释制成每 1ml 中含雷尼替丁 20mg 的溶液,该溶液的 pH 值为 4.5 ~ 6.5,例如该溶液的 pH 值为 5.0 ~ 6.0。

[0041] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中包含:雷尼替丁 100 重量份、冻干赋形剂 20 ~ 200 重量份、甘氨酸 5 ~ 50 重量份,以及任选的酸碱调节剂。

[0042] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中包含:雷尼替丁 100 重量份、冻干赋形剂 50-150 重量份、甘氨酸 5 ~ 25 重量份,以及任选的酸碱调节剂。

[0043] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中包含:雷尼替丁 100 重量份、冻干赋形剂 50-100 重量份、甘氨酸 10 ~ 20 重量份,以及任选的酸碱调节剂。

[0044] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其加水溶解并稀释制成每 1ml 中含雷尼替丁 20mg 的溶液,该溶液的 pH 值为 4.5 ~ 6.5,例如该溶液的 pH 值为 5.0 ~ 6.0。

[0045] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其是冷冻干燥粉针剂。

[0046] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其在冷冻干燥之前的溶液除包括雷尼替丁、冻干赋形剂、以及任选的甘氨酸和任选的酸碱调节剂外,还包括注射用水。

[0047] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其在冷冻干燥之前的溶液除包括雷尼替丁、冻干赋形剂、以及任选的甘氨酸和任选的酸碱调节剂外还包括注射用水,所述溶液的固形物含量为 5 ~ 25%(w/v),例如 5 ~ 20%(w/v),例如 10 ~ 20%(w/v)。

[0048] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其用注射用水复溶到基本上与冷冻干燥前溶液相同的体积,所得溶液中的固形物含量为 5 ~ 25%(w/v),例如 5 ~ 20%(w/v),例如 10 ~ 20%(w/v)。

[0049] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述的酸碱调节剂(在本领域亦可称为 pH 调节剂)选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、或其组合。在一个实施方案中,所述的酸碱调节剂是盐酸溶液或者氢氧化钠溶液,例如 1M 盐酸溶液或者 1M 氢氧化钠溶液。

[0050] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中包含雷尼替丁 100 重量份、冻干赋形剂 20 ~ 200 重量份(例如 50-150 重量份,例如 50 ~ 100 重量份)、甘氨酸 5 ~ 50 重量份(例如 5 ~ 25 重量份,例如 10 ~ 20 重量份)、和任选的酸碱调节剂。

[0051] 众所周知,经低温冷冻-真空干燥而获得的冷冻干燥粉针剂(通常简称为冻干粉针剂或冻干粉针),其是首先将各物料用溶剂溶解(通常而言是用水溶解),配制成一溶液,然后使该溶液进行低温冷冻,再进行抽真空、升华、干燥而获得的一种基本无水(通常而言水含量低于 8%,特别是通常低于 5%,特别是通常低于 3%)的粉末状物或块状物。因此,该固体冻干物的酸碱度通常通过配制过程调节溶液的 pH 值来控制;或者可以通过处方调整以使获得的固体冻干物在规定的溶解/稀释程度下控制该溶解/稀释液的 pH 值来控制(此称为控制固体冻干物的酸碱度);后一方式通常更为普遍使用,例如药典中所载的诸多冻干粉针剂均以此方式控制制品的酸碱度,而这种方式控制产品的酸碱度通常可以不具体规定酸碱调节剂的处方量,而仅规定终产品的酸碱度即可。同样适用于本发明的是,根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中所述任选的酸碱调节剂的量是,使所述冻干粉针剂用注射用水溶解成含活性成分 20mg/ml 浓度的溶液时该溶液的 pH 值在 4.5 ~ 6.5 范围内的量,例如该溶液的 pH 值在 5.0 ~ 6.0 范围内的量。

[0052] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中还任选地包含选自下列的赋形剂:甘露醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、甘氨酸、右旋糖苷、氯化钠、及其组合。

[0053] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其基本上是按包括如下的步骤制备的:

[0054] (a) 称取处方量的雷尼替丁和冻干赋形剂、任选的甘氨酸,加入适量注射用水,使溶解,再加入活性炭,搅拌,过滤脱炭;

[0055] (b) 补加注射用水至其处方量,搅拌均匀,测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量,必要时用酸碱调节剂调节该溶液至 pH 符合规定的范围;

[0056] (c) 将药液除菌过滤,灌装于西林瓶中;

[0057] (d) 冷冻干燥除去水分,压塞,即得。

[0058] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中步骤 (b) 所述 pH 符合规



定的范围是指：当将该溶液用注射用水稀释至 20mg/ml 的浓度时，所得稀释溶液的 pH 值在 4.5 ~ 6.5 范围内，例如该稀释溶液的 pH 值在 5.0 ~ 6.0 范围内，例如该稀释溶液的 pH 值为 5.5。尽管步骤 (b) 所得溶液的活性成分浓度高于终产品测定 pH 值的规定浓度，但是本领域技术人员可以容易地将步骤 (b) 溶液适当稀释（至约 20mg/ml 的浓度）并测定所得稀释液的 pH 值，根据该 pH 值确定步骤 (b) 所得溶液需要调节酸碱性的幅度。

[0059] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物，其中步骤 (c) 所得经过滤的滤液，其中固形物含量为 5 ~ 25%(w/v)，例如 5 ~ 20%(w/v)，例如 10 ~ 20%(w/v)。

[0060] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物，其为冷冻干燥粉针剂，其照中华人民共和国药典 2010 年版二部（在本发明中可简称为“中国药典 2010 版二部”或类似称呼）附录 IX C 不溶性微粒检查法中的“第一法（光阻法）”检查，每个供试品容器中含  $\geq 10 \mu\text{m}$  的微粒数小于 6000 粒，例如小于 3000 粒，例如小于 1500 粒，例如小于 1000 粒，例如小于 500 粒，例如小于 250 粒；和 / 或，每个供试品容器中含  $\geq 25 \mu\text{m}$  的微粒数小于 600 粒，例如小于 300 粒，例如小于 150 粒，例如小于 100 粒，例如小于 50 粒，例如小于 25 粒。

[0061] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物，其照下文【HPLC 法 X】测定，其中杂质 C 相对于活性成分的量（在本发明中可称为杂质 C 含量，或类似地称呼）低于 0.5%，特别是低于 0.25%，特别是低于 0.2%，例如低于 0.15%，例如低于 0.1%。

[0062] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物，其经历 45° C4 个月处理后与 20° C4 个月处理相比，杂质 C 含量变化百分数 (%) 均小于 200%，例如在 10% ~ 150% 范围内，例如在 10% ~ 100% 范围内，例如在 10% ~ 75% 范围内，例如在 10% ~ 60% 范围内。

[0063] 本发明已经出人意料地发现，在本发明组合物中添中适量甘露醇和甘氨酸时，可以赋予本发明冷冻干燥粉针组合物良好的稳定性能和任选的其它制剂性能。

[0064] 进一步地，本发明第二方面提供了制备本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物的方法，其基本上包括以下步骤：

[0065] (a) 称取处方量的雷尼替丁和冻干赋形剂、任选的甘氨酸，加入适量注射用水，使溶解，再加入活性炭，搅拌，过滤脱炭；

[0066] (b) 补加注射用水至其处方量，搅拌均匀，测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量，必要时用酸碱调节剂调节该溶液至 pH 符合规定的范围；

[0067] (c) 将药液除菌过滤，灌装于西林瓶中；

[0068] (d) 冷冻干燥除去水分，压塞，即得。

[0069] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法，其中步骤 (b) 所述 pH 符合规定的范围是指：当将该溶液用注射用水稀释至 20mg/ml 的浓度时，所得稀释溶液的 pH 值在 4.5 ~ 6.5 范围内，例如该稀释溶液的 pH 值在 5.0 ~ 6.0 范围内，例如该稀释溶液的 pH 值为 5.5。

[0070] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中步骤 (c) 所得经过滤的滤液，其中固形物含量为 5 ~ 25%(w/v)，例如 5 ~ 20%(w/v)，例如 10 ~ 20%(w/v)。

[0071] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中步骤 (a) 所述适量注射用水是注射用水处方量的约 70 ~ 90%。

[0072] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中步骤 (b) 中“补加注射用水至其处方量”中的所述“处方量”的注射用水是所加入的固形物重量的 5-20 倍，例如 5-15 倍，例如约 8 倍。此注射用水的量可通过步骤 (c) 中所述固形物含量而容易地控制。

[0073] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中步骤(a)所述活性炭用量是溶液重量的 0.02% ~ 0.5%(w/v),优选 0.05% ~ 0.5%。

[0074] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中步骤(b)中所述酸碱调节剂是选自下列的酸碱调节剂的水溶液:氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、或其组合。这些水溶液的浓度是本领域技术人员公知的,例如 1 ~ 10%,例如 2% ~ 5%。在一个实施方案中,所述的酸碱调节剂是盐酸溶液或者氢氧化钠溶液,例如 1M 盐酸溶液或者 1M 氢氧化钠溶液。

[0075] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中步骤(d)中除去水分后所得冷冻干燥物料中水分含量低于 10%,优选低于 8%,优选低于 5%,更优选低于 3%。

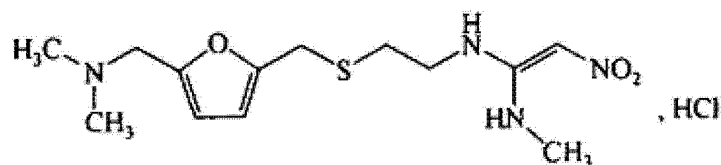
[0076] 在本发明上述制备方法的步骤中,虽然其描述的具体步骤在某些细节上或者语言描述上与下文具体实施方式部分的制备例中所描述的步骤有所区别,然而,本领域技术人员根据本发明全文的详细公开完全可以概括出以上所述方法步骤。

[0077] 本发明的任一方面的任一实施方案,可以与其它实施方案进行组合,只要它们不会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任一实施方案中,任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。下面对本发明作进一步的描述。

[0078] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。

[0079] 根据本发明的药物组合物,其中的活性成分是具有下式结构的化合物:

[0080]



[0081] 本发明以粉针剂形式提供的药物组合物,通常可称为注射用盐酸雷尼替丁,其作为一种有效的抑酸药,主要用于:消化性溃疡出血、弥漫性胃黏膜病变出血、吻合口溃疡出血、胃手术后预防再出血等;应激状态时并发的急性胃黏膜损害和阿司匹林引起的急性胃黏膜损伤;亦常用于预防重症疾病(如脑出血、严重创伤等)应激状态下应激性溃疡大出血的发生;全身麻醉或大手术后以及衰弱昏迷患者防止胃酸反流合并吸入性肺炎。

[0082] 用法用量:成人:上消化道出血:每次 50mg,稀释后缓慢静滴(1-2 小时),或缓慢静脉推注(超过 10 分钟),或肌注 50mg,以上方法可每日 2 次或每 6-8 小时给药 1 次;术前给药:全身麻醉或大手术前 60-90 分钟缓慢静注 50-100mg,或 5% 葡萄糖注射液 200ml 稀释后缓慢静脉滴注 1-2 小时。小儿:静注:每次 1-2mg/kg,每 8-12 小时一次;静滴:每次 2-4mg/kg,24 小时连续滴注。

[0083] 药理作用:本品为 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂,以呋喃环取代了西咪替丁的咪唑环,对 H<sub>2</sub> 受体具有更高的选择性,能显著抑制正常人和溃疡病人的基础和夜间胃酸分泌,以及五肽胃泌素、组胺和进餐引起的胃酸分泌,其抑制胃酸分泌的效价按摩尔计为西咪替丁的 5-12 倍。

静注本品可使胃酸分泌降低 90% ;对胃蛋白酶原的分泌有一定的抑制作用。对实验性胃粘膜损伤和急性溃疡有保护作用。对胃泌素和性激素的分泌无影响。

[0084] 毒理研究结果主要包括 :生殖毒性 :在一项显性致死试验中,雄性大鼠一次经口给与雷尼替丁 1000mg/kg,给药后的 9 周内动物交配(每周二次)未受影响。遗传毒性 :在标准的细菌诱变试验(沙门氏菌、大肠杆菌)中,雷尼替丁在推荐的最大试验浓度下未表现出诱变作用。大鼠和家兔经口给与雷尼替丁(剂量达人口服用剂量的 160 倍),对动物的生育力或胎仔未见明显影响。但目前尚无有关妊娠妇女的充分和严格控制的研究。鉴于动物生殖毒性试验不能完全预测人体的反应,只有在确实必要时,本品才可用于妊娠妇女。盐酸雷尼替丁可以从人乳汁中分泌,授乳妇女应慎用本品。致癌性 :大鼠和小鼠终生经口给与雷尼替丁(剂量达 2000mg/kg/天),未见致瘤或致癌作用。

[0085] 药代动力学 :本品一次给药后作用时间可持续 12 小时。在体内分布广泛,且可通过血脑屏障。30% 经肝代谢,50% 以原形随尿排出, $t_{1/2}$  为 2-3 小时。肾清除率为 489-512ml/min,肾功能不全时降低,血浆浓度升高, $t_{1/2}$  延长。本品可透过胎盘,乳汁中浓度高于血浆浓度。

[0086] 根据本发明,术语“赋形剂”亦可称为辅料、填充剂等。本文所用的“药学可接受的赋形剂”指的是可用于配制药物的赋形剂,其对生物体基本上没有不良影响,并且通常是生物体可耐受的。

[0087] 冷冻干燥粉针剂的制备过程是本领域技术人员公知的制药工艺,例如如下冻干曲线 A 和冻干曲线 B 所示的两种示意性的冻干曲线 :

[0088]

冻干曲线 A			冻干曲线 B		
时间/h	样品真空/mba	样品温度/°C	时间/h	样品真空/mba	样品温度/°C
0	—	25	0	—	22
0.5	—	2	0.5	—	-4
1	—	-3	1	—	-25
2	—	-42	2	—	-45
3	—	-43	3	410	-45
4	—	-44	3.5	0.2	-35
5	—	-46	4	0.1	-32
6	600	-42	5	0.15	-28
6.5	0.2	-37	6	0.15	-25
7	0.18	-35	8	0.15	-25
8	0.18	-29	10	0.15	-21
9	0.18	-25	12	0.15	-18
10	0.18	-24	15	0.18	-10
12	0.2	-20	18	0.18	5
15	0.4	-18	18.5	0.17	28
18	0.3	-15	19	0.17	34
21	0.15	-14	20	0.18	40
24	0.17	-3	24	0.2	40
25	0.1	21			
26	0.1	33			
28	0.1	40			
30	0.1	41			
33	0.1	42			

[0089] 在下文制备冷冻干燥粉针剂中的具体实例中,如未另外特别说明,所用的冻干曲线是冻干曲线 A。

[0090] 冷冻干燥粉针剂中的水分含量是一般在 8% 以下,优选低于 5%,更优选低于 3%。水分控制可通过适当调整冷冻干燥程序来控制。该冷冻干燥粉针剂中的水分含量可根据许多已知方法来测定,例如干燥失重法。

[0091] 在本发明中,为了在必要时调节药液的 pH 值,可以向组合物中加入适当的 pH 调节

剂。尽管本发明人仅用不具缓冲能力的强酸或强碱溶液例如氢氧化钠水溶液和盐酸水溶液进行调节,然而,本领域技术人员理解,如果用这种不具缓冲能力的 pH 调节剂处理能满足体系的 pH 要求,则具有缓冲能力的 pH 调节剂将更加能够实现本发明目的,因此这些缓冲剂不但能够调节 pH 值,而且能稳定 pH 值。因此本发明所列任一 pH 调节剂或其组合均包括在本发明精神和范围内。

[0092] 在制备本发明冻干粉针剂时,所配制的药液中,固形物含量是为 5 ~ 25%(w/v),例如 5 ~ 20%(w/v),例如 10 ~ 20%(w/v)。由于冻干粉针剂通常是在管状西林瓶中进行冷冻干燥得到,本领域技术人员理解这种产品在获得成品甚至在供医生使用之前,通常均呈现一个圆饼状,尽管该圆饼的体积理论上讲会比原有水溶液的体积少(稍有缩小),然而通常这种缩小通常不会缩小到原水溶液体积 50%,通常会在原水溶液体积的 80-120% 之间,更通常在原水溶液体积的 90-100% 之间,而从终产品西林瓶内可观察到原水溶液液面痕迹(主体饼状物因冻干缩小后残留在瓶壁上的液面痕迹,即便西林瓶中的冻干品因各种原因例如碰撞等原因而呈粉末状,通常仍然可以保留原有的液面痕迹),据此痕迹亦可估计出该冷冻干燥组合物在冷冻干燥之前的水溶液体积。因此,虽然本发明提供的是一种基本无水的冷冻干燥粉针剂,然而根据该粉针剂仍然可以大致估计出其在配制时,至少在冷冻干燥开始之前的药液体积,根据该估计出的体积以及西林瓶中的干燥终产物的重量,亦可计算到在制备本发明冻干粉针剂时,所配制的药液中的固形物的含量。因此,根据本发明第一方面的冻干粉针剂,其在配制时的药液的固形物含量为 5 ~ 25%(w/v),例如 5 ~ 20%(w/v),例如 10 ~ 20%(w/v)。

[0093] 术语“固形物含量”是指固体物质(例如本发明活性化合物及所用的全部赋形剂,重量/克)加入到溶剂(例如注射用水)中,溶解后得到一个溶液,所述固体物质的重量除以终溶液体积的百分数(重量/体积百分数,例如 g/100ml)。例如在本发明中,以 100mg 活性化合物和总计约 50mg 的其它固形物加适量注射用水溶液,配制成终体积为 1ml 的溶液,其固形物含量即为 15%。

[0094] 在本发明中,符号 %,根据其所使用的语境,可以具有本领域技术人员容易理解的含义。例如在提及固形物含量时,该符号表示重量/体积的百分数(w/v,例如 g/100ml);又例如在提及冷冻干燥粉针剂中的“水含量”时,例如水含量在 8% 以下,此时该符号 % 表示重量/重量的百分数(w/w, g/100g)。一般而言,在固体分散在液体中时,% 表示重量/体积百分数;在固体分散在固体中或者液体分散在固体中(例如粉针的含水量)时,% 表示重量/重量百分数。在其它情况下,如无另外说明,符号 % 表示重量/重量百分数。

[0095] 在配制本发明的药液时,本领域技术人员公知,可使用例如约 0.45um 的微孔滤膜进行粗滤过滤,在将药液灌装到西林瓶中之前,可以使用例如约 0.22um 的微孔滤膜进行精滤过滤以除菌,必要时可以过滤多次。

[0096] 根据本发明的药物组合物,其为冷冻干燥粉针剂。在一个实施方案中,该冷冻干燥粉针剂为单剂量制剂(例如西林瓶装的粉针剂),每一单位剂量中活性化合物的量(其在本发明中如未另外说明,均折算成以雷尼替丁计)可以例如但不限于约 20mg、约 50mg、约 150mg、约 200mg。

[0097] 根据本发明的药物组合物,其用注射用水复溶,通常而言复溶时间在 30 秒内,优选在 20 秒内,更优选在 15 秒内。

[0098] 根据本发明的冻干粉针剂,其用水制成每 1ml 中含活性化合物 20mg 的溶液并根据中国药典 2010 年版二部附录 VI H 项下的方法测定,该溶液的 pH 值为 4.5 ~ 6.5,例如该溶液的 pH 值为 5.0 ~ 6.0。

[0099] 本发明提供的冻干粉针剂可以在 25℃ 以下干燥处保存至少 24 个月,可以满足一般的冷冻干燥粉针剂的贮藏要求。

[0100] 本发明所得冻干粉针剂特别是冷冻干燥粉针剂通常为白色或类白色的冻干块状物或其碎块或其粉末,无臭、味苦,易溶于水。

### 具体实施方式

[0101] 通过下面的实施例可以对本发明进行进一步的描述,然而,本发明的范围并不限于下述实施例。本领域的专业人员能够理解,在不背离本发明的精神和范围的前提下,可以对本发明进行各种变化和修饰。本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和/或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。以下实施例进一步说明本发明,而不是限制本发明。在下面的例子中,使用的 pH 调节剂(在本发明中亦即酸碱调节剂),如无另外说明,是 1M 氢氧化钠溶液或者 1M 盐酸溶液,其用量是使制备粉针剂时,使冷冻干燥前所配制的溶液的 pH 值调节至某一规定值或范围,该规定值或范围是冷冻干燥所得干粉用注射用水稀释成含活性成分 20mg/ml 的溶液所测定的 pH 值的值或范围。下文制备步骤为了举例的目的,并基于各举例的可比较性而作了某些具体描述,本领域技术人员根据已有知识完全可以从概括得到本发明制备冻干粉针剂的方法。在下面配液制备各种组合物中,如未另外说明,每批的总配液量为 1000ml,但是列明配方时,均以每瓶含活性成分 100mg 的量阐明,并且以每瓶含活性成分 100mg 的量分装到玻璃瓶中密封保存。

[0102] 本发明的粉针剂的含量和有关物质测定方法和限度标准可以参照中国药典 2010 版二部 798 页所载“盐酸雷尼替丁注射液”中的具体方法和标准进行。另外,粉针剂的不溶性微粒检查的方法照中国药典 2010 版二部附录 IX C 不溶性微粒检查法中的“第一法(光阻法)”进行。

[0103] 本发明粉针剂组合物中的某些特定杂质及其变化情况,可借鉴 2012 年版英国药典方法来进行,具体是以下【HPLC 法 X】所述的方法。

[0104] 【HPLC 法 X】

[0105] 缓冲溶液的配制:使 6.8g 磷酸二氢钾溶解于 950mL 水中,用浓氢氧化钠溶液调节至 pH7.1 并用水稀释至 1000mL;

[0106] 测试溶液的配制:使待检测的包含 13mg 活性成分的本发明粉针组合物(亦可以是原料药物,或者是包含相当量的其它形式的混合物例如水溶液)溶解于流动相 A 中并用流动相 A 稀释至 100.0mL;

[0107] 参比溶液(a)的配制:使系统适用性试验用雷尼替丁(其中包含杂质 A、D 和 H) 6.5mg 溶解于流动相 A 中并用流动相 A 稀释至 50.0mL;

[0108] 参比溶液(b)的配制:使 1.0mL 测试溶液用流动相 A 稀释至 100.0mL;

[0109] 参比溶液(c)的配制:使杂质 J 溶解于 1.0mL 测试溶液中;

[0110] 色谱柱:规格:柱长=0.1m,  $\varnothing$ =4.6 mm;固定相:十八烷基硅烷无定形有机硅聚合

物 (Octadecyl silyl amorphous organosilica polymer,  $3.5\mu\text{m}$ ) ;柱温 : $35^{\circ}\text{C}$  ;

[0111] 流动相 :流动相 A :乙腈 :缓冲溶液 =2:98 (V/V) ,流动相 B :乙腈 :缓冲溶液 =22:78 (V/V) ;

[0112] 洗脱梯度 :

[0113]

时间 (min)	流动相 A(% , v/v)	流动相 B(% , v/v)
0-10	100—>0	0—>100
10-15	0	100

[0114] 流速 :1.5mL/min ;

[0115] 检测 :紫外检测器,230nm ;

[0116] 注入  $10\mu\text{L}$  的测试溶液、参比溶液 (a)、(b) 和 (c) 以及作为空白的流动相 A ;

[0117] 相对保留值 :用雷尼替丁作为参比 (保留时间约为 6.8min) ;杂质 H= 约 0.1 ;杂质 G= 约 0.2 ;杂质 F= 约 0.4 ;杂质 B= 约 0.5 ;杂质 C= 约 0.6 ;杂质 E= 约 0.7 ;杂质 D= 约 0.8 ;杂质 J= 约 0.9 ;杂质 I= 约 1.3 ;杂质 A= 约 1.7。

[0118] 系统适用性 :

[0119] 一分离度 :在参比溶液 (c) 所得色谱图中杂质 J 和雷尼替丁峰之间至少为 1.5 ;

[0120] 一参比溶液 (a) 所得色谱图与用系统适用性试验用雷尼替丁所得色谱图相似 ;

[0121] 一空白溶液色谱图未显示任何与参比溶液 (a) 色谱图中杂质 A 相对保留值相同的峰 ;

[0122] 一辅料 :用不含活性成分但包括其它辅料的空白粉针组合物测试,辅料未显示色谱峰 ;

[0123] 英国药典 2012 年版规定的限定为 :

[0124] 一校正因子 :计算含量时,杂质 J 峰面积乘以 2 ;

[0125] 一杂质 A :不超过参比溶液 (b) 色谱图主峰面积的 0.5 倍 (0.5%) ;

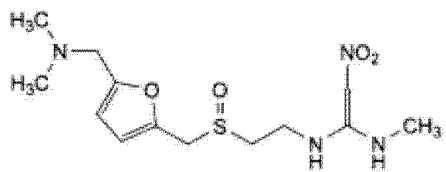
[0126] 一杂质 B、C、D、E、F、G、H、I、J :对于每一种杂质,不超过参比溶液 (b) 色谱图主峰面积的 0.2 倍 (0.2%) ;

[0127] 一未知杂质 :对于每一种杂质,不超过参比溶液 (b) 色谱图主峰面积的 0.1 倍 (0.1%) ;

[0128] 一除了杂质 A 以外的总杂质 :不超过参比溶液 (b) 色谱图主峰面积的 0.5 倍 (0.5%) ;

[0129] 一忽略限 :参比溶液 (b) 色谱图主峰面积的 0.05 倍 (0.05%) ,忽略空白或辅料的色谱峰。

[0130] 其中杂质 C 的结构式为 :



化学名为 :

N-[2-[[[5-[(二甲氨基)甲基]呋喃-2-基]甲基]亚磺酰基]乙基]-N'-甲基-2-硝

基乙烯-1,1-二胺,英文名:N-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfinyl]ethyl]-N'-methyl-2-nitroethane-1,1-diamine。

[0131] 稳定性考察方法:

[0132] 本方法可以用于考察本发明各种产品模拟长期贮藏条件下的稳定性(例如物理稳定性和/或化学稳定性)。具体方法为:将制得的冷冻干燥粉针剂在45°C下放置4个月,测定试样中雷尼替丁的含量[45°C4月,可称为高温平均含量,mg/瓶,测定10瓶的平均值]相对于该试样在20°C下处理相应时间时活性成分的含量[20°C4月,可称为常温平均含量,mg/瓶,测定10瓶的平均值]的百分数,可简称为残余含量(%),计算式如下:

[0133]

$$\text{残余含量(\%)} = \frac{\text{高温平均含量}}{\text{常温平均含量}} \times 100\%$$

[0134] 其中,高温平均含量(mg/瓶)和常温平均含量(mg/瓶)是样品照药典所载雷尼替丁注射液产品含量测定方法获得的。上述残余含量(%)越接近100%表明越产品稳定,低于100%则不稳定,越低越不稳定。

[0135] 另外,检查各样品的不溶性微粒,统计每个样品的 $\geq 10 \mu\text{m}$ 微粒数。对于每一个样品,计算 $\geq 10 \mu\text{m}$ 微粒数经上述高温处理后的变化百分数,该参数称为微粒变化百分数,计算式如下:

[0136]

$$\text{微粒变化百分数(\%)} = \frac{\text{高温处置后} \geq 10 \mu\text{m} \text{ 微粒数}}{\text{常温处置后} \geq 10 \mu\text{m} \text{ 微粒数}} \times 100\%$$

[0137] 其中,高温处置后 $\geq 10 \mu\text{m}$ 微粒数和常温处置后 $\geq 10 \mu\text{m}$ 微粒数是样品照上文所述光阻法测定方法获得的。上述微粒变化百分数(%)越接近100%表明越稳定,高于100%则不溶性微粒增加,产品不稳定,值越高越不稳定。

[0138] 另外,对于经45°C-4个月考察的样品(可简称为高温处置样品),以及同一样品经20°C-4个月考察的样品(可简称为常温处置样品),使用【HPLC法X】测定二者的杂质C含量,然后用下式计算某样品以两个温度处置后的杂质C含量变化百分数(%):

[0139]

$$\text{杂质C含量变化百分数(\%)} = \frac{\text{高温处置后杂质C含量} - \text{常温处置后杂质C含量}}{\text{常温处置后杂质C含量}} \times 100\%$$

[0140] 上述杂质C含量变化百分数(%)越小表明越产品稳定,例如小于100%时表明杂质C含量经高温处理后增加不越过1倍,越大则越不稳定。

[0141] 组合物制备例部分

[0142] 制备例1、制备包含雷尼替丁的粉针剂

[0143] 配方:

[0144]

雷尼替丁	100mg,
------	--------

[0145]



甘露醇	75mg,
甘氨酸	15mg,
pH 调节剂	至 pH5. 5,
注射用水	适量, 加至 2ml。

[0146] 制备方法：

[0147] (1) 称取处方量的主药（市售品，国药准字 H20065262；下文如无另外说明，均使用该原料药）和辅料（pH 调节剂除外），置于不锈钢桶中，加入处方量约 80% 的注射用水，搅拌使溶解，再按溶液体积加入 0. 1%(w/v) 的活性炭，搅拌 30 分钟，过滤脱炭，补加注射用水至接近处方全量。

[0148] (2) 滤液取样，测定 pH 值，必要时用 pH 调节剂调节至规定值（即，取滤液适量加注射用水稀释至含活性成分 20mg/ml，测定该稀释液的 pH 值应达到 5. 5，否则再用 pH 调节剂即酸碱调节剂适当调节），再补加注射用水至处方全量，测定 pH 值，必要时再次如上所述用 pH 调节剂调节至规定的 pH5. 5；测定药液中活性成分的含量。

[0149] (3) 药液先用 0. 45um 微孔滤膜过滤，再用 0. 22um 微孔滤膜过滤 2 次。

[0150] (4) 以每瓶灌装药液 2ml 灌装于 7ml 西林瓶中（在以下各例子中，引用本制备例方法时，如未另外说明，灌装药液量为包含 100mg 活性化合物的药液体积；在其它例子中如果灌装药液体积明显增加或者明显减小，可以根据经验适当调整西林瓶的体积），半加胶塞。

[0151] (5) 按照本文所述冻干曲线 A 进行冷冻干燥，至水分低于 3%；冻干结束后，进行液压加塞；扎铝盖，即得。在本发明中制备例 1 的样品可简称为 Ex1；其它制备例的样品亦可类似表示。

[0152] 补充制备例 1：参考以上制备例 1 的方法，不同的是将其中的甘露醇的量进行调整，分别为 0mg、10mg、25mg、50mg、80mg、100mg、125mg、150mg、200mg，得到的粉针剂编号分别为 Ex101、Ex102、Ex103、Ex104、Ex105、Ex106、Ex107、Ex108、Ex109。

[0153] 补充制备例 2：参考以上制备例 1 的方法，不同的是将其中的甘氨酸的量进行调整，分别为 0mg、3mg、7mg、10mg、14mg、20mg、25mg、30mg、50mg，得到的粉针剂编号分别为 Ex121、Ex122、Ex123、Ex124、Ex125、Ex126、Ex127、Ex128、Ex129。

[0154] 补充制备例 3：参考以上制备例 1 的方法，不同的是甘氨酸的量为 10mg，甘露醇的量为 0mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg，得到的粉针剂编号分别为 Ex131、Ex132、Ex133、Ex134、Ex135、Ex136、Ex137。

[0155] 补充制备例 4：参考以上制备例 1 的方法，不同的是甘氨酸的量为 20mg，甘露醇的量为 0mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg，得到的粉针剂编号分别为 Ex141、Ex142、Ex143、Ex144、Ex145、Ex146、Ex147。

[0156] 补充制备例 5：参考以上制备例 1 的方法，不同的是甘露醇的量为 50mg，甘氨酸的量为 0mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、或 50mg，得到的粉针剂编号分别为 Ex151、Ex152、Ex153、Ex154、Ex155、Ex156、Ex157。

[0157] 补充制备例 6：参考以上制备例 1 的方法，不同的是甘露醇的量为 100mg，甘氨酸

的量为 0mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、或 50mg，得到的粉针剂编号分别为 Ex161、Ex162、Ex163、Ex164、Ex165、Ex166、Ex167。

[0158] 补充制备例 7：参考以上制备例 1 的方法，不同的是甘露醇的量为 25mg，甘氨酸的量为 0mg、或 5mg，得到的粉针剂编号分别为 Ex171、Ex172；参考以上制备例 1 的方法，不同的是甘露醇的量为 0mg，甘氨酸的量为 0mg、或 5mg，得到的粉针剂编号分别为 Ex173、Ex174。

[0159] 补充制备例 8：参考以上制备例 1 的方法，不同的是甘露醇替换为等量的右旋糖苷、山梨醇、乳糖或葡萄糖，得到的粉针剂编号分别为 Ex181、Ex182、Ex183、Ex184；参考以上制备例 1 的方法，不同的是甘氨酸替换为等量的精氨酸、赖氨酸、半胱氨酸、或丙氨酸，得到的粉针剂编号分别为 Ex185、Ex186、Ex187、Ex188。

[0160] 制备例 2、制备包含雷尼替丁的粉针剂

[0161] 配方：

[0162]

雷尼替丁	100mg,
甘露醇	100mg,
甘氨酸	10mg,
pH 调节剂	至 pH5.5,
注射用水	适量, 加至 1.05ml。

[0163] 制法：参考以上制备例 1 的方法制备，但按照本文所述冻干曲线 B 进行冷冻干燥，所得粉针剂记为 Ex2。

[0164] 制备例 3、制备包含雷尼替丁的粉针剂

[0165] 配方：

[0166]

雷尼替丁	100mg,
甘露醇	50mg,
甘氨酸	20mg,
pH 调节剂	至 pH5.5,
注射用水	适量, 加至 3ml。

[0167] 制法：参考以上制备例 1 的方法制备（原料药为市售品，国药准字 H44021514），所得粉针剂记为 Ex3。

[0168] 制备例 4、制备包含雷尼替丁的粉针剂

[0169] 配方：

[0170]

雷尼替丁	100mg,
甘露醇	80mg,
甘氨酸	17mg,
氯化钠	15mg,
pH 调节剂	至 pH5.0,
注射用水	适量,加至 1.5ml。

[0171] 制法:参考以上制备例 1 的方法制备,所得粉针剂记为 Ex4。

[0172] 制备例 5、制备包含雷尼替丁的粉针剂

[0173] 配方:

[0174]

雷尼替丁	100mg,
甘露醇	60mg,
甘氨酸	12mg,
右旋糖苷	30mg,
pH 调节剂	至 pH6.0,
注射用水	适量,加至 2ml。

[0175] 制法:参考以上制备例 1 的方法制备,所得粉针剂记为 Ex5。

[0176] 对照例 1:照 CN1795849A(中国专利申请号 2004101555687)说明书实施例 1 的处方和制法来制备(每瓶分装的活性成分按雷尼替丁计为 100mg,其中包含活性成分和甘露醇、EDTA-2Na、亚硫酸氢钠。

[0177] 对照例 2:市售注射用盐酸雷尼替丁冻干粉针剂(国药准字 H20064254)。

[0178] 试验例部分

[0179] 稳定性考察例 1:

[0180] 照上文稳定性考察方法,考察以上组合物制备例部分中各制备例和对照例所得的粉针试样在 45°C 下放置 4 个月后的物理稳定性和化学稳定性,特别是测定它们的残余含量(%)、微粒变化百分数(%)、杂质 C 变化情况。

[0181] 结果:(1)全部制备例和对照例粉针剂残余含量(%)均在 97.2~99.4% 范围内,例如 Ex1、Ex2、Ex3 的残余含量分别为 99.3%、98.8%、98.9%;显示它们均具有较好的化学稳定性,从含量的角度讲这些粉针均符合一般的药品标准规定。

[0182] (2)全部制备例和对照例粉针剂,在 0 月时,≥10 μm 微粒数均在 2~26 范围内,例如 Ex1、Ex2、Ex3 三个样品的 ≥10 μm 微粒数分别为 7 个、3 个、5 个。

[0183] (3) 对于 Ex1、Ex2、Ex3、Ex4、Ex5、Ex104、Ex105、Ex106、Ex124、Ex125、Ex126、Ex133、Ex134、Ex135、Ex143、Ex144、Ex145、Ex153、Ex154、Ex155、Ex163、Ex164、Ex165 这些具有本发明组合物特征的试样,以及 Ex101、Ex102、Ex103、Ex121、Ex122、Ex123、Ex131、Ex132、Ex141、Ex142、Ex151、Ex152、Ex161、Ex162、Ex171、Ex172、Ex173、Ex174 这些具有较低甘露醇和 / 或甘氨酸特征的粉针剂组合物的试样,它们在经历 45° C4 个月处理后与 20° C4 个月处理相比,微粒变化百分数 (%) 均在 82% ~ 156% 范围内,例如 Ex1、Ex2、Ex5 的微粒变化百分数分别为 108%、93%、和 133%。

[0184] (4) 对于 Ex107、Ex108、Ex109、Ex127、Ex128、Ex129、Ex136、Ex137、Ex146、Ex147、Ex156、Ex157、Ex166、Ex167 这些具有较高甘露醇和 / 或甘氨酸特征的粉针剂组合物的试样,它们在经历 45° C4 个月处理后与 20° C4 个月处理相比,微粒变化百分数 (%) 均在 280% ~ 430% 范围内;例如 Ex107、Ex128、Ex146 的微粒变化百分数分别为 355%、321%、393%。上述出人意料地发现,当使用较高量的甘露醇和 / 或甘氨酸时,所得粉针剂组合物在模拟长期贮藏过程中不溶性微粒明显增加,而使用适当量和 / 或较少量的甘露醇和 / 或甘氨酸时,显示不会出现这种不溶性微粒明显增加的不良的物理稳定性现象;尽管甘露醇和 / 或甘氨酸以及活性成分和任选的其它物料均是水溶性极好的物料,但出现这种物理不稳定现象是现有技术完全无法预见的。可见,本发明组合物有利的是其中甘露醇含量低于 100 重量份,和 / 或有利的是其中甘氨酸含量低于 20 重量份(均相对于每 100 重量份的活性成分而言)。

[0185] 稳定性考察例 2:

[0186] 照中国药典 2010 版二部 798 页所载“盐酸雷尼替丁注射液”中的具体方法和标准,测定 Ex1、Ex2、Ex3、Ex4、Ex5、Ex104、Ex105、Ex106、Ex124、Ex125、Ex126、Ex133、Ex134、Ex135、Ex143、Ex144、Ex145、Ex153、Ex154、Ex155、Ex163、Ex164、Ex165 这些具有本发明组合物特征的试样这些具有本发明组合物特征的试样的:酸碱度、溶液的澄清度、有关物质、水分、含量。结果这些样品的酸碱度(用水稀释至含活性成分 20mg/ml 浓度)、有关物质、水分、含量均在药典标准规定的范围内,例如 Ex1 的酸碱度为 5.9、溶液的澄清度合格、有关物质总量 0.21%、水分 1.8%、含量 100.7%。

[0187] 将上述这些具有本发明组合物特征的试样经历 45° C4 个月处理,再照中国药典 2010 版二部 798 页所载“盐酸雷尼替丁注射液”中的具体方法和标准,测定它们的:酸碱度、溶液的澄清度、有关物质、水分、含量。结果这些样品的酸碱度、溶液的澄清度、有关物质、水分、含量仍然均在本领域通常可接受的范围内,特别虽它们的酸碱度 pH 均在 5.0 ~ 6.0 范围内、溶液的澄清度均合格、有关物质总量均在 0.33% 以下、水分均在 2.8% 以下、含量均在 97.3 ~ 100.5% 范围内。显示它们具有良好的物理和化学稳定性

[0188] 稳定性考察例 3:

[0189] 照上文稳定性考察方法,考察以上组合物制备例部分中各制备例和对照例所得的粉针试样在 45° C 下放置 4 个月后的化学稳定性即杂质 C 变化情况。对于每一个试样,其经 45° C-4 个月考察的样品(可简称为高温处置样品),以及同一样品经 20° C-4 个月考察的样品(可简称为常温处置样品),使用本发明上文所述【HPLC 法 X】测定这些粉针中各种特定杂质的变化情况。

[0190] 已经发现,使用上述【HPLC 法 X】测定显示以上组合物制备例部分中各制备例和

对照例中的全部粉针剂,以及所使用的制备制剂用的原料药,全部粉针剂和原料药样品在 0 月时杂质 A 均低于 0.26%,均在 0.06 ~ 0.26% 范围内;全部粉针剂样品在 0 月时杂质 B、C、D、E、F、G、H、I、J 均低于 0.11%,均在 0.02 ~ 0.11% 范围内。表明不论是本发明制得的产品还是市售品,在未经高温处理的情况下,照 2012 年版英国药典方法显示上述已知的特定杂质均在药典规定的范围内。还发现,使用上述【HPLC 法 X】测定显示以上组合物制备例部分中各制备例和对照例中的全部粉针剂,以及所使用的制备制剂用的原料药,全部粉针剂和原料药样品在 45° C 下放置 4 个月后,杂质 A 以及杂质 B、D、E、F、G、H、I、J 各自的含量变化百分数 (%) 均不超过 100%,特别是均不超过 85%,均在 33.2 ~ 84.4% 范围内,显示使用典型的 2012 年版英国药典方法测定时全部样品(包括原料和制剂),这些杂质在经高温处置后显示均增加不明显。

[0191] 但是对于杂质 C,却出现完全令人意外的结果,全部粉针剂样品和原料药在 45° C 下放置 4 个月,测定试样中杂质 C 的含量相对于该试样在 20° C 下处理相应时间时的量,不同的样品杂质 C 显示完全不同的情况,具体是:对于 Ex1、Ex2、Ex3、Ex4、Ex5、Ex104、Ex105、Ex106、Ex124、Ex125、Ex126、Ex133、Ex134、Ex135、Ex143、Ex144、Ex145、Ex153、Ex154、Ex155、Ex163、Ex164、Ex165 这些具有本发明组合物特征的试样,以及对于 Ex107、Ex108、Ex109、Ex127、Ex128、Ex129、Ex136、Ex137、Ex146、Ex147、Ex156、Ex157、Ex166、Ex167 这些具有较高甘露醇和 / 或甘氨酸特征的粉针剂组合物的试样,它们的杂质 C 含量变化百分数 (%) 均在 14 ~ 73% 范围内,例如 Ex1、Ex3、Ex4 的杂质 C 含量变化百分数 (%) 分别为 33.7%、21.9%、50.4%;而对于 Ex101、Ex102、Ex103、Ex121、Ex122、Ex123、Ex131、Ex132、Ex141、Ex142、Ex151、Ex152、Ex161、Ex162、Ex171、Ex172、Ex173、Ex174 这些具有较低甘露醇和 / 或甘氨酸特征的粉针剂组合物的试样,它们的杂质 C 含量变化百分数 (%) 均在 196 ~ 420% 范围内,例如 Ex122、Ex151、Ex173 的杂质 C 含量变化百分数 (%) 分别为 313.7%、241.2%、350.4%;对于 Ex181、Ex182、Ex183、Ex184、Ex185、Ex186、Ex187、Ex188 这些不使用甘露醇和 / 或甘氨酸的粉针剂组合物,以及对照例 1、对照例 2 现有技术的产品以及两批原料药(H20065262、H44021514),它们杂质 C 含量变化百分数 (%) 均在 211 ~ 405% 范围内,例如 Ex183、Ex187 的杂质 C 含量变化百分数 (%) 分别为 341.2%、288.4%。

[0192] 上述不同样品尽管总有关物质(照中国药典方法测定)和杂质 A 以及杂质 B、D、E、F、G、H、I、J(照英国药典方法测定)显示它们在粉针剂组合物中均具有在模拟长期留样试验中显示较低程度的增加,但是杂质 C 却显示较高程度的增加;而配制成具有本发明特征的粉针剂组合物时,尽管本发明添加的辅料是极其常规的辅料,特别是甘露醇和甘氨酸均在粉针剂制备过程中通常用作改进制剂形态的赋形作用(亦称为支架作用),但是出人意料的是这两种物质(并且是在特定量的组合使用时)对杂质 C 增长有显著的抑制作用,这是现有技术完全无法预见的,并且也完全无法用现有的任何理论来解释。

[0193] 性能考察例:粉针剂的外观和溶解性测定

[0194] 分别取制备例和对照例中制备的各试样粉针剂,揭开瓶盖塑料顶,用注射器从瓶塞穿刺注入注射用水(用量约为相应样品冷冻干燥前溶液体积的 3 倍),用秒表记录复溶时间,每批样品测试 5 次,取平均值。结果,Ex1、Ex2、Ex3、Ex4、Ex5、Ex104、Ex105、Ex106、Ex124、Ex125、Ex126、Ex133、Ex134、Ex135、Ex143、Ex144、Ex145、Ex153、Ex154、Ex155、Ex163、Ex164、Ex165 这些具有本发明组合物特征的试样的复溶时间均在 6 ~ 31 秒的范围

内,例如 Ex1 的复溶时间为 13 秒,例如 Ex2、Ex5 的复溶时间分别为 9 秒和 21 秒;此外,这些试样的外观均呈结实、完整的圆饼状,无裂块、喷瓶等异常情况。但是,出人意料地发现,Ex107、Ex108、Ex109、Ex127、Ex128、Ex129、Ex136、Ex137、Ex146、Ex147、Ex156、Ex157、Ex166、Ex167 这些甘露醇和 / 或甘氨酸添加量超出本发明典型范围时,它们的复溶时间均在 88 ~ 252 秒范围内,例如 Ex129、Ex137、Ex146 的复溶时间分别为 224 秒、135 秒、198 秒。可见甘露醇和 / 或甘氨酸的相对用量过大时不利于获得溶解性良好的粉针。

[0195] 安全性试验例:对本发明组合物粉针进行安全性试验考察

[0196] 本发明所得试样 Ex1、Ex2、Ex3 以及对照试样(市售品,注射用盐酸雷尼替丁, H20040833,成都天台山制药产),照现行的药品注册法规要求,进行血管刺激性实验、溶血实验、过敏性实验,结果显示这些试样均符合血管刺激性实验、溶血实验、过敏性实验的规定。显示本发明组合物具有良好的安全性。