



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102038637 A

(43) 申请公布日 2011.05.04

(21) 申请号 200910075773.5

(22) 申请日 2009.10.23

(71) 申请人 华北制药集团制剂有限公司

地址 050015 河北省石家庄市体育北大街  
135 号

(72) 发明人 张西果 李晓斌 路玉锋 赵霞  
刘书睿

(74) 专利代理机构 石家庄国域专利商标事务所  
有限公司 13112

代理人 白海静

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种盐酸雷莫司琼注射液的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种盐酸雷莫司琼注射液的制备方法,它包括以下步骤:(a) 以注射用水为溶媒,有效剂量的盐酸雷莫司琼为药物活性成分,乳酸或醋酸钠为稳定剂;(b) 在洁净、避光环境中,将稳定剂溶于约规定量的注射用水中,然后加入渗透压调节剂调节等渗,溶解后,加入药物活性成分;搅拌溶解后,补足体积;(c) 加入 0.05 ~ 0.25% 的活性炭搅拌 20 ~ 30 分钟,脱去活性炭,pH 控制在 4.0 ~ 5.0,过滤,灌装,封口。本发明方法简单、易操作,可有效降低盐酸雷莫司琼注射液中的有关物质的数量,提高盐酸雷莫司琼注射液的稳定性。

1. 一种盐酸雷莫司琼注射液的制备方法,其特征在于它包括以下步骤:

(a) 以注射用水为溶媒,有效剂量的盐酸雷莫司琼为药物活性成分,乳酸或醋酸钠为稳定剂;

(b) 在洁净、避光环境中,将稳定剂溶于约规定量的注射用水中,然后加入渗透压调节剂调节等渗,溶解后,加入药物活性成分;搅拌溶解后,补足体积;

(c) 加入 0.05 ~ 0.25% 的活性炭搅拌 20 ~ 30 分钟,脱去活性炭, pH 控制在 4.0 ~ 5.0, 过过滤,灌装,封口。

2. 根据权利要求 1 所述的盐酸雷莫司琼注射液的制备方法,其特征在于所述的药物活性成分、稳定剂的用量配比以溶媒的质量比计:盐酸雷莫司琼为 0.0165% ~ 0.03%, 乳酸 0.05% ~ 0.3% 或醋酸钠 0.3% ~ 0.6%。

## 一种盐酸雷莫司琼注射液的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂的制备方法,具体地说是盐酸雷莫司琼注射液的制备方法。

### 技术背景

[0002] 盐酸雷莫司琼 (ramosetron hydrochloride) 属于 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂,也是目前为止作用最强的止吐药物。由于该药物对化疗引起的恶心、呕吐有效显著的治疗作用,且与以往上市的同类药物相比,用量小、作用时间长。因此深受临床医师及患者的青睐。但由于盐酸雷莫司琼对光、热不稳定,容易被氧化。而在生产过程中,即使加入亚硫酸氢钠等常规抗氧化剂,亦不能有效控制成品中的有关物质数量。

[0003] 众所周知,随着有关物质的增加,药品发生不良反应的风险增大。随着医药行业对药品质量要求越来越高,因此如何提高盐酸雷莫司琼注射液的稳定性、有效降低注射液中有有关物质的数量、减少药物不良反应的发生几率、增加药物的安全性已成为医药研究中的重中之重。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的就是要提供一种盐酸雷莫司琼注射液的新制备方法,以有效控制盐酸雷莫司琼注射液中的有关物质。

[0005] 本发明的目的是这样实现的:

[0006] 本发明所提供的盐酸雷莫司琼注射液的制备方法,包括以下步骤:

[0007] (a) 以注射用水为溶媒,有效剂量的盐酸雷莫司琼为药物活性成分,乳酸或醋酸钠为稳定剂;

[0008] (b) 在洁净、避光环境中,将稳定剂溶于规定量的注射用水中,然后加入渗透压调节剂调节等渗,溶解后,加入药物活性成分;搅拌溶解后,补足体积;

[0009] (c) 加入 0.05 ~ 0.25% 的活性炭搅拌 20 ~ 30 分钟,脱去活性炭,pH 控制在 4.0 ~ 5.0,过滤,灌装,封口。

[0010] 本发明所述的药物活性成分、稳定剂的用量配比以溶媒的质量比计优选:盐酸雷莫司琼为 0.0165% ~ 0.03%,乳酸 0.05% ~ 0.3% 或醋酸钠 0.3% ~ 0.6%。

[0011] 本发明方法简单、易操作,可有效降低盐酸雷莫司琼注射液中的有关物质的数量,提高盐酸雷莫司琼注射液的稳定性。

[0012] 以下通过具体实例对本发明作进一步详细,但其并不对本发明构成限制。

### 具体实施方式

[0013] 实施例 1

[0014]

工艺配方：	活性成分	盐酸雷莫司琼	0.23g
	稳定剂	乳酸	2g
	渗透压调节剂	氯化钠	9g
	注射用水		1000ml

[0015] 制备方法：在空气洁净度级别为 10000 级、100 级条件下，采用全程避光操作，首先将乳酸溶于 800ml 注射用水中，然后加入氯化钠搅拌溶解，再加入盐酸雷莫司琼搅拌溶解后，补足体积至 1000ml，加入 0.1% 的活性炭搅拌 30 分钟，脱炭，pH 控制在 4.0-5.0，过 0.22  $\mu$ m 筒式滤器过滤，灌装，封口，即得盐酸雷莫司琼注射液。

[0016] 实施例 2

[0017]

工艺配方：	活性成分	盐酸雷莫司琼	0.23g
	稳定剂	醋酸钠	4.5g
	渗透压调节剂	氯化钠	9g
	注射用水		1000ml

[0018] 空气洁净度级别为 10000 级、100 级条件下，采用全程避光操作，首先将有效剂量稳定剂醋酸钠溶于 80% 体积的注射用水中，并醋酸调节 pH 在 4.5，然后加入氯化钠搅拌溶解，再加入盐酸雷莫司琼搅拌溶解后，补足体积，加入 0.25% 的活性炭搅拌 20 分钟，除去活性炭，pH 控制在 4.0-5.0，过 0.22  $\mu$ m 筒式滤器过滤，灌装，封口，即得盐酸雷莫司琼注射液。

[0019] 实施例 3 按照常规制备方法生产盐酸雷莫司琼注射液。

[0020]

工艺配方：	活性成分	盐酸雷莫司琼	0.23g
	稳定剂	亚硫酸氢钠	2g

[0021]

渗透压调节剂	氯化钠	9g
注射用水		1000ml

[0022] 空气洁净度级别为 10000 级、100 级条件下，首先将亚硫酸氢钠溶于 80% 体积的注射用水中，并盐酸调节 pH 在 4.5，然后加入氯化钠搅拌溶解，再加入盐酸雷莫司琼搅拌溶解后，补足体积，加入 0.25% 的活性炭搅拌 20 分钟，除去活性炭，pH 控制在 4.0-5.0，过 0.22  $\mu$ m 筒式滤器过滤，灌装，封口，即得盐酸雷莫司琼注射液。

[0023] 实施例 4

[0024] 在以下条件下，对实施例 1、2、3 所制盐酸雷莫司琼注射液的稳定性进行考察。考察结果详见表 1。

[0025] 表 1：

[0026]

40±5℃ 温度考察	实施例 1 所制样品 中的有关物质 (杂合) %	实施例 2 所制样品中 的有关物质 (杂合) %	实施例 3 所制样品中的有 关物质 (杂合) %
0 天	0.12	0.15	0.13
1 个月	0.13	0.14	0.15
3 个月	0.15	0.16	0.23
6 个月	0.17	0.16	0.52
12 个月	0.18	0.18	0.98
24 个月	0.24	0.20	2.01

[0027] 注:有关物质按照国家药典相关标准进行检测。按照国家食品药品监督管理局 YBH11522005 的标准规定,盐酸雷莫司琼注射液有关物质为不得超过 1%。

[0028] 上述试验表明,通过长期留样考察结果表明,用本发明制得产品能够很好得控制有关物质的增长。而按照常规方法制备的盐酸雷莫司琼注射液随着存放时间的延长,有关物质呈显著的正增长。