

[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 200610157023.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/16 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 4 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 100477998C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.11.24

[21] 申请号 200610157023.9

[73] 专利权人 深圳万乐药业有限公司

地址 518029 广东省深圳市福田区八卦三路万乐药业大厦

[72] 发明人 欧阳德方 卓秋绮 王长平 张汉利
白玉荣

[56] 参考文献

JP7-76515A 1995.3.20

CN85107562A 1986.7.23

CN1814612A 2006.8.9

审查员 王 宏

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种速溶型注射用吡柔比星冻干粉针及其制备方法

[57] 摘要

一种速溶型注射用吡柔比星包含吡柔比星、赋形剂和一定量的助溶剂。此速溶冻干粉针可以显著改善在生理盐水中的溶解度。其制备方法在于将吡柔比星、赋形剂和一定量的助溶剂溶于注射用水中，无菌过滤，分装，然后进行冻干。

1. 一种速溶型注射用吡柔比星冻干粉针，其特征在于：包含
 - (i) 吡柔比星或其药学上可接受的盐；
 - (ii) 赋形剂；
 - (iii) 助溶剂；所述助溶剂是羟基、巯基或氨基取代的苯甲酸或其碱金属盐或其 C₁-C₄ 烷基酯，或是上述化合物中两种或多种的组合物，对于每 10 份重量的吡柔比星，该助溶剂的加入量为 0.001~0.05 份重量。
2. 根据权利要求 1 所述的速溶型注射用吡柔比星冻干粉针，其中的助溶剂选自对羟基苯甲酸及其甲酯，对氨基苯甲酸及其甲酯、邻羟基苯甲酸及其甲酯、对羟基苯甲酸乙酯，或是两种或多种上述化合物的组合物。
3. 根据权利要求 2 所述的速溶型注射用吡柔比星冻干粉针，其中的助溶剂是对羟基苯甲酸甲酯。
4. 根据权利要求 1 至 3 任一权利要求所述的速溶型注射用吡柔比星冻干粉针，其特征在于对于每 10 份重量的吡柔比星，该助溶剂的加入量为 0.01~0.05 份重量。
5. 根据权利要求 4 所述的速溶型注射用吡柔比星冻干粉针，其特征在于对于每 10 份重量的吡柔比星，该助溶剂的加入量为 0.02 份重量。
6. 根据权利要求 4 所述的速溶型注射用吡柔比星冻干粉针，赋形剂为乳糖。
7. 根据权利要求 4 所述的速溶型注射用吡柔比星冻干粉针，所用的为吡柔比星盐酸盐。
8. 根据权利要求 4 所述的速溶型注射用吡柔比星冻干粉针的制备方法，为先将药用固体物质溶于注射用水中，调节 PH 值 3.5-6.5，然后 0.22 μ m 微孔滤膜无菌过滤，分装于西林瓶中，然后冻干。
9. 根据权利要求 8 所述的速溶型注射用吡柔比星冻干粉针的制备方法，其中冷冻干燥包括预冻和升华干燥，其中预冻过程中冻干机的前箱的预冻温度为-35~-45℃，保温，保温期间冻干机的后箱的温度降至-50~-60℃；升华干燥过程中，在抽真空条件下，升温至 0-15℃，直至不再有晶体存在，再升温除去残留水分。

一种速溶型注射用吡柔比星冻干粉针及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种速溶型注射用吡柔比星及其制备方法。此冻干粉针可以改善吡柔比星在生理盐水中的溶解度。

背景技术

目前上市的注射用盐酸吡柔比星冻干粉针一般都是用注射用水或 5% 葡萄糖溶液溶解，而不能用生理盐水溶解，因为吡柔比星用生理盐水溶解时，速度很慢，在临床上用药很不方便。

在中国发明专利 CN85107562 “改进一种蒽环糖苷化合物在一种注射溶液中的溶解性的方法” 中提出，对于每 10 份重量的蒽环糖苷，加入 0.1~10 份重量的对羟基苯甲酸甲酯可以解决所提到的蒽环糖苷在生理盐水中的溶解度问题，如阿霉素、表阿霉素、伊索红霉素、道诺霉素、或伊达霉素。

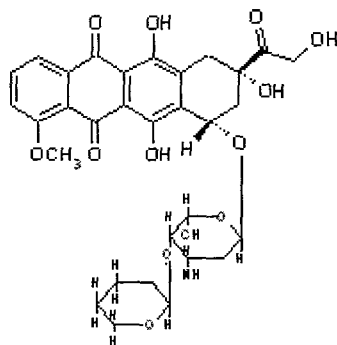
日本发明专利 JP776515 中提出加入有机溶剂可以改善吡柔比星冻干制剂在生理盐水中的溶解度。

发明内容

然而通过大量的试验发现，以上两种方法均不能解决吡柔比星冻干粉针在生理盐水中的溶解度问题，因为使用以上方法后，用生理盐水复溶的溶液不澄清，不符合中国药典中有关注射剂的澄明度的要求。所以有必要对此进行详尽的研究，以解决吡柔比星冻干粉针在生理盐水中的溶解度问题。

本发明所涉及的吡柔比星，其化学名为 (8S, 10S) -[[[3-氨基-2, 3, 6-三去氧-4-O- (2-四氢吡喃基) - α -L-阿拉伯吡喃糖基]氧]-7, 8, 9, 10-四氢-6, 8, 11-三羟基-8-羟乙酰基-1-甲氧基-5, 12-萘二酮。

其结构式如下：



因此，进行了大量的试验后发现，使用较少量的助溶剂能显著改善吡柔比星冻干粉针在生理盐水中的溶解度问题，并且复溶后的溶液澄清。

一种速溶型注射用吡柔比星冻干粉针，包含：

- (i) 吡柔比星或其药学上可接受的盐；
- (ii) 赋形剂；
- (iii) 助溶剂；

所述助溶剂是羟基、巯基或氨基取代的苯甲酸或其碱金属盐或其 C₁-C₄ 烷基酯，或是上述化合物中两种或多种的组合物，对于每 10 份重量的吡柔比星，该助溶剂的加入量为 0.001~0.05 份重量。

优选的助溶剂是对羟基苯甲酸及其甲酯，对氨基苯甲酸及其甲酯、邻羟基苯甲酸及其甲酯、对羟基苯甲酸乙酯，或是两种或多种上述化合物的组合物。最优选的助溶剂为对羟基苯甲酸甲酯（即尼泊金甲酯）；对于每 10 份重量的吡柔比星，该助溶剂的加入量为 0.01~0.05 份重量，最优选 0.02 份重量。

本发明的组合物中吡柔比星药学上可接受的盐可以或是与无机酸的盐，例如盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸，或与有机酸的盐，例如醋酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、枸橼酸、草酸、二羟乙酸、甲基磺酸、乙基磺酸、苯磺酸，优选的盐是与盐酸成的盐。

本发明真空冷冻干燥配方中的主要成分是吡柔比星，和上面描述的助溶剂，通常加入一种适当量的赋形剂，如乳糖、甘露醇、山梨醇和右旋糖苷等，优选乳糖，因为乳糖作为赋形剂时稳定性最好。

如上所述，在本发明冻干制剂中所存在的助溶剂能大幅度地提高药物的溶解度，这样在加入生理盐水时，溶解时间大大缩短，可以从 2 分钟（不含助溶剂的冻干处方加入生理盐水溶解）缩短到约 20—30 秒或更少。

本发明所用的冻干配方可用通常的冷冻干燥方法来制备，将吡柔比星、赋形剂和助溶剂在搅拌下溶解于适量注射用水中，调节 PH 值 3.5-6.5，然后 0.22 μm 微孔滤膜无菌过滤，分装于西林瓶中，然后冻干。

制备方法中冷冻干燥包括预冻和升华干燥，其中预冻过程中冻干机的前箱的预冻温度为-35--45℃，保温，保温期间冻干机的后箱的温度降至-50--60℃；升华干燥过程中，在抽真空条件下，升温至 0-15℃，直至不再有晶体存在，再升温除去残留水分。

本发明制得的产品在阴凉干燥处可保存 2 年保持稳定。

具体实施方式

实施例 1

处方	5	6	7	8
盐酸吡柔比星	10mg	10mg	10mg	10mg
乳糖	90mg	90mg	90mg	90mg
	尼泊金甲酯 1mg	尼泊金乙酯 1mg	对羟基苯甲酸 1mg	对氨基苯甲酸 1mg
注射用水	2ml	2ml	2ml	2ml
冻干后外观	饱满较好	饱满较好	饱满较好	饱满较好
生理盐水复溶性	25 秒分散，溶液不澄清	55 秒分散，溶液不澄清	45 秒分散，溶液不澄清	60 秒分散，溶液不澄清

采用上述制备工艺。

实施例 2

处方	1	2	3
吡柔比星	10mg	10mg	10mg
甘露醇	30mg	60mg	90mg
注射用水	2ml	2ml	2ml
	丙酮 50ul	乙醇 50ul	叔丁醇 50ul
冻干后外观	外观良好，表面不光滑，颜色较浅	外观良好，表面光滑	外观良好，表面粗糙，颜色较浅
生理盐水复溶性	30 秒溶解，溶液	60 秒溶解，溶液	45 秒溶解，溶液

	不澄清，溶液中有胶状物存在在。	不澄清，溶液中有胶状物存在在。	不澄清，溶液中有胶状物存在在。
--	-----------------	-----------------	-----------------

采用上述制备工艺。

实施例 3

处方	5	6	7	8
盐酸吡柔比星	10mg	10mg	10mg	10mg
乳糖	90mg	90mg	90mg	90mg
	尼泊金甲酯	尼泊金乙酯	对羟基苯甲酸	对氨基苯甲酸
	0.05mg	0.05mg	0.05mg	0.05mg
注射用水	2ml	2ml	2ml	2ml
冻干后外观	饱满较好	饱满较好	饱满较好	饱满较好
生理盐水复溶性	25 秒溶解，溶液澄清	30 秒溶解，溶液澄清	35 秒溶解，溶液澄清	40 秒溶解，溶液澄清

采用上述制备工艺。

实施例 4

处方	1	2	3	4	5
盐酸吡柔比星	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg
乳糖	90mg	90mg	90mg	90mg	90mg
注射用水	2ml	2ml	2ml	2ml	2ml
尼泊金甲酯	0.01mg	0.02mg	0.05mg	0.1mg	0.2mg
冻干后外观	饱满较好	饱满较好	饱满较好	饱满较好	饱满较好
生理盐水复溶性	27 秒溶解，溶液澄清	26 秒溶解，溶液澄清	25 秒溶解，溶液澄清	27 秒溶解，溶液澄清	30 秒溶解，溶液不澄清

采用上述制备工艺。

实施例 5 稳定性研究

	处方 1	处方 2
盐酸吡柔比星	10mg	10mg
赋形剂	乳糖 90mg	甘露醇 90mg

注射用水 尼泊金甲酯	2ml 0.02mg 采用上述制备工艺	2ml 0.02mg 采用上述制备工艺
0天 含量 有关物质	99.8% 0.2%	99.7% 0.3%
60℃5天 含量 有关物质	99.2% 0.8%	80.5% 19.5%
60℃10天 含量 有关物质	98.1% 1.9%	58.0% 42.0%

由试验结果可知，以乳糖作为赋形剂时，处方的稳定性大大优于甘露醇，所以选择赋形剂时乳糖较好。