

[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 200610032942.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100408032C

[22] 申请日 2006.1.18

[21] 申请号 200610032942.3

[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 曾嘉铨 于娜 宝玉荣

[56] 参考文献

US5714512A 1998.2.3

审查员 孟晋东

权利要求书 1 页 说明书 3 页

[54] 发明名称

一种稳定的多西他赛注射剂

[57] 摘要

本发明是一种稳定的多西他赛注射剂。本发明包含有一定量的抗氧化剂，能有效地改善多西他赛注射剂的稳定性。

- 1、 一种多西他赛注射剂，其特征在于组成为：活性物质多西他赛；溶剂聚山梨酯 80；抗氧化剂选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、抗坏血酸、焦亚硫酸钠、硫代甘油、盐酸半胱氨酸、酒石酸、柠檬酸、依地酸二钠、没食子酸丙酯、生育酚、卵磷脂，或这些抗氧化剂的任意混合物。
- 2、 如权利要求 1 所述多西他赛注射剂，其特征在于所述抗氧化剂为柠檬酸。
- 3、 如权利要求 1~2 所述多西他赛注射剂，其特征在于所述抗氧化剂在最终产品中的量为 0.01%至 3%重量比。
- 4、 如权利要求 3 所述多西他赛注射剂，其特征在于所述抗氧化剂柠檬酸在最终处方中的量为 0.1%至 1%重量比。
- 5、 如权利要求 4 所述多西他赛注射剂，其特征在于所述抗氧化剂柠檬酸在最终处方中的量为 0.5%重量比。
- 6、 如权利要求 1~5 所述的多西他赛注射剂，其制备方法为
 - 1) 将抗氧化剂和多西他赛一起溶入乙醇中形成溶液；
 - 2) 将 1) 制得的乙醇溶液同聚山梨酯 80 混合均匀；
 - 3) 将 2) 中制得的混合物除去乙醇即可。

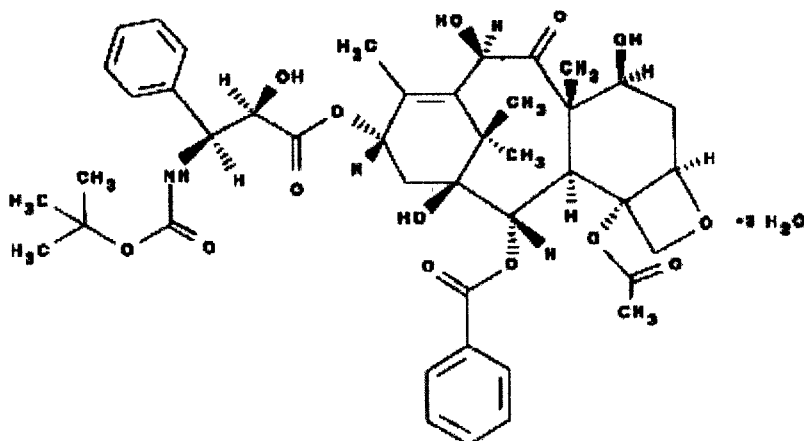
一种稳定的多西他赛注射剂

技术领域

本发明涉及一种稳定的多西他赛注射剂,确切的说是一种含有抗氧化剂的多西他赛注射剂。用于治疗癌症。

背景技术

多西他赛是一种常用的抗癌药,其结构式如下:



目前市场上常见的是多西他赛注射液,美国专利 5714512 中阐述了多西他赛注射液及其制备方法。但是目前多西他赛注射剂的稳定性较差,一般在 9 个月至 1 年后主药含量下降,有关物质增加,其疗效下降,毒副作用增加。

发明内容

本发明的目的在于提供一种稳定的多西他赛注射剂。本发明与现有制剂稳定性有较大的改善,有效期可达到 1.5 年以上。

本发明制剂组成为:活性物质多西他赛;溶剂吐温 80;抗氧化剂。所述抗氧化剂选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、抗坏血酸、焦亚硫酸钠、硫代甘油、盐酸半胱氨酸、酒石酸、柠檬酸、依地酸二钠、没食子酸丙酯、生育酚、卵磷脂,或这些抗氧化剂的任意混合物。所述抗氧化剂在最终产品中的量为 0.01% 至 3% (重量比)。抗氧化剂优选柠檬酸,其含量(重量比)优选 0.1% 至 1%,最优为 0.5%。

其制备方法为

- 1) 将抗氧化剂和多西他赛一起溶入乙醇中形成溶液;
- 2) 将 1) 制得得乙醇溶液同聚山梨酯 80 混合均匀;
- 3) 将 2) 中制得得混合物除去乙醇分装即可。

优选在无水条件下实施本方法。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明,并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

实施例 1

多西他赛	0.4g
聚山梨酯 80	10.0g
生育酚	0.03g

取 0.03g 生育酚溶于适量无水乙醇中, 搅拌溶解, 加入处方量的多西他赛, 搅拌溶解, 加入处方量的聚山梨酯 80, 搅拌混合至澄明均一液体, 混合液置于旋转蒸发仪中, 减压, 挥去乙醇, 分装于西林瓶中, 加塞, 压盖。

实施例 2

多西他赛	0.4g
聚山梨酯 80	10.0g
柠檬酸	0.01g

取 0.01g 柠檬酸溶于适量无水乙醇中, 搅拌溶解, 加入处方量的多西他赛, 搅拌溶解, 加入处方量的聚山梨酯 80, 搅拌混合至澄明均一液体, 混合液置于旋转蒸发仪中, 减压, 挥去乙醇, 分装于西林瓶中, 加塞, 压盖。

实施例 3

多西他赛	0.4g
聚山梨酯 80	10.0g
柠檬酸	0.1g

取 0.1g 柠檬酸溶于适量无水乙醇中, 搅拌溶解, 加入处方量的多西他赛, 搅拌溶解, 加入处方量的聚山梨酯 80, 搅拌混合至澄明均一液体, 混合液置于旋转蒸发仪中, 减压, 挥去乙醇, 分装于西林瓶中, 加塞, 压盖。

实施例 4

多西他赛	0.4g
聚山梨酯 80	10.0g
柠檬酸	0.05g

取 0.05g 柠檬酸溶于适量无水乙醇中, 搅拌溶解, 加入处方量的多西他赛, 搅拌溶解, 加入处方量的聚山梨酯 80, 搅拌混合至澄明均一液体, 混合液置于旋转蒸发仪中, 减压, 挥

去乙醇，分装于西林瓶中，加塞，压盖。

25℃稳定性结果如下表：

	市售样品	实施例1样品	实施例2样品	实施例3样品	实施例4样品	
	淡黄色澄明液	淡黄色澄明液	淡黄色澄明液	淡黄色澄明液	淡黄色澄明液	
	性状	体	体	体	体	
0	pH值	5.66	5.44	5.60	5.23	5.11
月	含量(%)	99.15	99.11	99.23	99.01	99.49
	有关物质(%)	0.85	0.89	0.77	0.99	0.51
6	性状	无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化
个	pH值	4.86	5.32	5.46	5.26	5.13
月	含量(%)	94.84	98.56	98.28	99.02	99.32
	有关物质(%)	5.16	1.54	1.72	0.98	0.68
12	性状	无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化
个	pH值	4.25	5.01	5.44	5.35	5.03
月	含量(%)	93.38	98.01	97.03	98.71	99.18
	有关物质(%)	6.62	1.99	2.93	1.29	0.82
18	性状	无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化
个	pH值	4.05	5.01	5.42	5.35	4.95
月	含量(%)	90.28	97.11	95.98	98.01	99.01
	有关物质(%)	9.72	2.89	4.02	1.99	0.99

从以上实验可知加入抗氧剂尤其是一定量的柠檬酸以后，稳定性良好，有效期延长至1.5年不变质。