



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103070835 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 07

(21) 申请号 201310038299. 5

审查员 郭雨姗

(22) 申请日 2013. 01. 31

(73) 专利权人 江苏奥赛康药业股份有限公司

地址 211112 江苏省南京市南京江宁科学院
科建路 699 号

(72) 发明人 陈庆财 宗在伟 贾元超

(74) 专利代理机构 南京众联专利代理有限公司

32206

代理人 张慧清

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006. 01)

A61K 38/05 (2006. 01)

A61K 31/69 (2006. 01)

A61K 47/26 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

一种含硼替佐米的冻干组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,特别是涉及化学制药领域,更为具体的说是涉及一种含硼替佐米的冻干组合物及其制备方法。本发明的目的在于克服主药溶解困难以及对环境中氧环境敏感的问题。为了实现这一发明目的,本发明公开了一种硼替佐米的冻干组合物,以及这种冻干组合物的制备方法,利用添加有甘露醇、叔丁醇的混合溶剂,显著增加了硼替佐米的溶解速率,同时通过物料的添加顺序可以进一步提高硼替佐米的溶解速率。利用充氮环境不但配液时间大大缩短,而且有效避免了主药成分与有氧环境的接触,降低了最终成品的有关物质和总杂含量。

1. 一种含有硼替佐米的冻干组合物,其特征在于:所述的冻干组合物含有活性成分硼替佐米,甘露醇、以及以质量百分数计残留量不高于 1.5% 的叔丁醇;所述硼替佐米、甘露醇的质量比为 1:(5~20);其制备过程如下,

(1) 将叔丁醇加热至 26~50℃,取叔丁醇加注射用水至配液总体积的 50%~95%,混合均匀,得到混合溶液;

(2) 取甘露醇加入混合溶液中,在 25~60℃条件下,搅拌至甘露醇完全溶解,得到辅料溶液;

(3) 取硼替佐米加入辅料溶液中,在 25~60℃条件下搅拌至完全溶解,补加注射用水、和 / 或叔丁醇至配液总体积,得到制剂中间体溶液;

(4) 步骤 (3) 所得制剂中间体溶液经过滤、灌装、冻干得到含有硼替佐米的冻干组合物

所述制剂中间体溶液中硼替佐米的浓度为 0.5~5mg/ml;

所述制备过程均处于充氮保护状态下,其具体为:首先加入甘露醇之前,将混合溶液充氮去氧 0.5~2 小时,然后一直保持充氮保护状态至制备得到冻干组合物;

所述冻干包括以下步骤:灌装得到的制品进箱后,降温至 -42~-52℃预冻,保持 1~5 小时;开冷阱,开真空;3-10 小时升温至 -25~-35℃,然后保温 5~15 小时;1~5 小时升温至 -10~-20℃,然后保温 3-10 小时;1-10 分钟升温至 25~45℃,然后保温 3-10 小时。

2. 根据权利要求 1 所述的含有硼替佐米的冻干组合物的制备方法,其特征是制备过程如下:

(1) 将叔丁醇加热至 26~50℃,取 100~500 质量份的叔丁醇,加注射用水至配液总体积的 50%~95%,混合均匀,得到混合溶液;

(2) 取 5~20 质量份的甘露醇加入混合溶液中,在 25~60℃条件下,搅拌至甘露醇完全溶解,得到辅料溶液;

(3) 取 1 质量份的硼替佐米加入辅料溶液中,在 25~60℃条件下搅拌至完全溶解,补加注射用水、和 / 或叔丁醇至配液总体积,得到制剂中间体溶液;

(4) 步骤 (3) 所得制剂中间体溶液经过滤、灌装、冻干得到含有硼替佐米的冻干组合物。

3. 根据权利要求 2 中所述的含有硼替佐米的冻干组合物的制备方法,其特征是所述硼替佐米以三聚体和 / 或单体的形式加入。

4. 根据权利要求 2 中所述的含有硼替佐米的冻干组合物的制备方法,其特征是制剂中间体溶液过滤后灌装时每一灌装单位中含硼替佐米 0.5~5mg。

一种含硼替佐米的冻干组合物及其制备方法

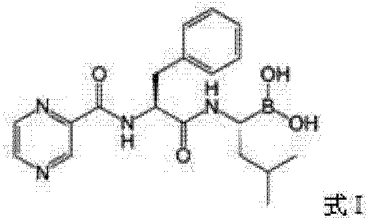
技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,特别是涉及化学制药领域,更为具体的说是涉及一种含硼替佐米的冻干组合物及其制备方法。

背景技术

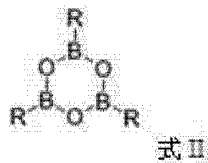
[0002] 硼替佐米 (Bortezomib) 为一种蛋白酶体抑制剂,结构如式 I 所示。硼替佐米能够特异性抑制哺乳动物细胞内 26S 蛋白酶体的类胰凝乳蛋白酶(chymotrypsin-like)活性,对细胞内一连串的信号发送产生影响,最终导致癌细胞死亡。

[0003]



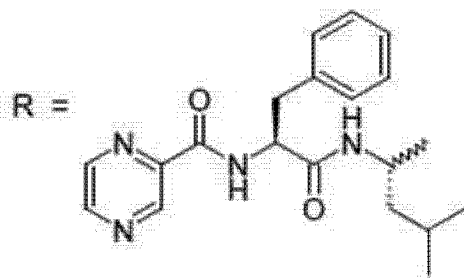
[0004] 硼替佐米是由亮氨酸和苯丙氨酸形成的二肽硼酸衍生物,可以以式 II 所示的三聚体形式存在。在 pH2~6.5 范围内,硼替佐米在水中的溶解度为 3.3~3.8mg/ml。

[0005]



[0006] 其中：

[0007]



[0008] 硼替佐米(bortezomib)是一种二肽基硼酸化合物,其具有高效专一的蛋白酶抑制作用,以前也被称为 LDP-341 和 PS-341,最早由美国 Millennium Pharmaceuticals 公司研发,并于 2003 年 5 月 19 获得 FDA 的批准,以 Velcade® 商品名上市销售,临床剂型为注射剂,用于治疗复发性和难治性多发性骨髓瘤。本品于 2004 年 5 月在英国获准上市,用于先前至少已经接受过两种疗法的治疗并在最后一次治疗后,疾病出现进展的多发性骨髓瘤。本品制剂国内已有进口上市,最早于 2005 年批准上市,上市厂家为西安杨森制药有限公司,

上市规格为 1mg 和 3.5mg 两个规格。

[0009] 但是,由于硼替佐米水溶性差、易于氧化。因此在药物制备过程中存在两大难点,一是主药难溶;二是容易氧化,成品中氧化杂质含量高。

[0010] 因此,在以硼替佐米为主药的药物制备领域,一直将注意力集中在增加硼替佐米在制剂中的溶解性和避免制备过程中氧化产生氧化杂质这两个问题上。专利 US20110230441 中公开了五种无水硼替佐米制剂及其制备过程,在其处方工艺中使用乙醇、丙二醇及其多种抗氧化剂混合作为溶剂,进行冻干制备成品。利用该工艺制备的硼替佐米制剂使用了较多的有机溶剂,以及多种、大量的抗氧化剂。因此造成成品冻干温度要求严苛,药品需要在较低的冻干温度下长时间冻干,严重增大了制备难度。同时,有机溶剂容易残留在冻干成品中,增大成品杂质。

[0011] 因此,采用现在的制备工艺,制备过程时间长,成品有关物质含量高;多种无水有机溶剂溶解主药虽然在一定程度上增加了主药溶解性,但是制备冻干成品的冻干过程长,对生产设备伤害大;同时有机残留量高,产品品质低。

发明内容

[0012] 本发明的目的在于克服主药溶解困难以及对环境中氧环境敏感的问题。

[0013] 为了实现这一发明目的,本发明公开了一种硼替佐米的冻干组合物,以及这种冻干组合物的制备方法,利用添加有甘露醇的叔丁醇与注射用水的混合溶剂,显著增加了硼替佐米的溶解速率,即通过物料的不同添加顺序可以进一步提高硼替佐米的溶解速率。利用充氮环境有效避免了主药成分与有氧环境的接触,降低了最终成品的有关物质和总杂含量。

[0014] 具体地,本发明公开了以下技术方案:

[0015] 一种含有硼替佐米的冻干组合物,所述的冻干组合物包含活性成分硼替佐米,甘露醇、以及以质量百分数计残留量不高于 1.5% 的叔丁醇。

[0016] 同时,本发明还公开了所述硼替佐米、甘露醇的质量比为 1:(5~20) 的优选配比方式。

[0017] 同时,在本发明中还公开了含有硼替佐米的冻干组合物的制备方法,具体制备过程如下:首先将叔丁醇与注射用水混合均匀,得到混合溶液;然后将甘露醇溶解在混合溶液中,得到辅料溶液;将硼替佐米加入到辅料溶液中,搅拌至完全溶解;利用叔丁醇、和/或注射用水补足至配液总体积,得到制剂中间体溶液;将所得制剂中间体溶液过滤、灌装、冻干得到含有硼替佐米的冻干组合物。

[0018] 作为一种优选,制备过程如下:

[0019] (1) 将叔丁醇加热至 26~50℃,取叔丁醇加注射用水至配液总体积的 50%~95%,混合均匀,得到混合溶液;

[0020] (2) 取甘露醇加入混合溶液中,在 25~60℃条件下,搅拌至甘露醇完全溶解,得到辅料溶液;

[0021] (3) 取硼替佐米加入辅料溶液中,在 25~60℃条件下搅拌至完全溶解,补加注射用水、和/或叔丁醇至配液总体积,得到制剂中间体溶液;

[0022] (4) 步骤(3)所得中间体溶液经过滤、灌装、冻干得到含有硼替佐米的冻干组合

物。

[0023] 更为优选地,本发明还公开了制备过程如下:

[0024] (1) 将叔丁醇加热至 26~50℃,取 100~500 质量份的叔丁醇,加注射用水至配液总体积的 50%~95%,混合均匀,得到混合溶液;

[0025] (2) 取 5~20 质量份的甘露醇加入混合溶液中,在 25~60℃条件下,搅拌至甘露醇完全溶解,得到辅料溶液;

[0026] (3) 取 1 质量份的硼替佐米加入辅料溶液中,在 25~60℃条件下搅拌至完全溶解,补加注射用水、和 / 或叔丁醇至配液总体积,得到制剂中间体溶液;

[0027] (4) 步骤 (3) 所得制剂中间体溶液经过滤、灌装、冻干得到含有硼替佐米的冻干组合物。

[0028] 特别地,在上述制备方法中本发明还优选公开了制剂中间体溶液中硼替佐米的浓度为 0.5~5mg/ml。

[0029] 作为制备中的另一种优选,本发明还公开了所述制备过程均处于充氮保护状态下,其具体为:首先在加入甘露醇之前充氮 0.5~2 小时,然后一直保持充氮保护状态至制备得到冻干组合物。同时,本发明还公开了采用本发明所公开的冻干组合物后相应的冻干方法,所述冻干包括以下步骤:灌装得到的制品进箱后,降温至 -42~-52℃预冻,保持 1~5 小时;开冷阱,开真空;3-10 小时升温至 -25~-35℃,然后保温 5~15 小时;1~5 小时升温至 -10~-20℃,然后保温 3-10 小时;1-10 分钟升温至 25~45℃,然后保温 3-10 小时。

[0030] 进一步地,本发明还公开了所述硼替佐米以三聚体和 / 或单体的形式加入。

[0031] 同时,由于灌装单位中硼替佐米的含量也在一定程度上影响冻干制剂的质量,所以本发明还特别公开了制剂中间体溶液过滤后灌装时每一灌装单位中含硼替佐米 0.5~5mg。

[0032] 这里的灌装单位是指灌装时,每一最小剂量产品的体积。

[0033] 通过本发明获得的硼替佐米药物组合物与现有的技术相比,具有以下技术效果:

[0034] (1) 明显缩短了制剂溶液配制的时间,能够在有效时间内完成制剂溶液的配制,简化了生产过程,有效降低生产成本;

[0035] (2) 制剂生产过程中保持充氮环境,有效避免了主药与含氧环境的接触,减少了氧化杂质的生成,提高了最终产品品质;

[0036] (3) 通过本发明提供的生产工艺所获得的最终生产成品,制剂稳定性有了明显提高,提高了临床使用的安全性。

具体实施方式

[0037] 下面通过具体的实施例来说明本发明,应该正确理解的是:本发明的实施例是为了说明本发明而做出,而不是对本发明的限制,所以在本发明的方法前提下对本发明的简单改造也属于本发明的保护范围。

[0038] 在以下的实施例中,未详细描述的各种过程与方法是本领域中公知的常规方法,未特别强调的试剂、药品以及设备、器皿等均为市售产品。

[0039] 本发明中 pH 值采用中国药典(2010 年版)第二部附录 VI H 项 pH 值测定法。本发明中无菌检测采用中国药典(2010 年版)第二部附录 XI H 无菌检查法。

[0040] 本发明中细菌内毒素采用中国药典(2010年版)第二部附录XI E细菌内毒素检查法。

[0041] 本发明中有关物质测定采用高效液相色谱法(中国药典2010年版二部附录V D)测定。采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(4.6×250mm, 5 μm);以 THF-乙腈-水-甲酸为流动相A,乙腈-水-甲酸为流动相B,采用梯度洗脱方式进行测定,检测波长270nm,柱温25℃。

[0042] 本发明中含量测定采用高效液相色谱法(中国药典2010年版二部附录V D)测定。采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,采用乙腈-水-甲酸为流动相,等度洗脱进行测定,检测波长270nm,柱温25℃。

[0043] 对照例1 US6713446公开的制备方法

[0044] 处方:

[0045]

硼替佐米	40mg
甘露醇	400mg
叔丁醇	16ml
注射用水	定容至40ml
共制成	40支

[0046] 制备工艺:称取40mg硼替佐米加入16ml的叔丁醇中,密封加热至45℃,搅拌至完全溶解,补水至全量,加入400mg的甘露醇,搅拌溶解,混合溶液除菌过滤,灌装冻干。

[0047] 实验过程及结果:主药硼替佐米在30min左右溶解,近40min时溶液澄明,配液时间较长。

[0048] 样品有关物质最大单杂0.087%,总杂0.682%,含量99.1%。

[0049] 对照例2 US20110230441公开的制备方法

[0050] 处方:

[0051]

	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5
硼替佐米	4.0mg	4.0mg	4.0mg	4.0mg	4.0mg
乙醇	2.0ml	2.4ml	2.2ml	2.2ml	10.0ml
丙二醇	8.0ml	7.6ml	7.8ml	7.8ml	-
维生素E		0.05	0.05	0.05	
二丁基羟基甲苯		0.00003		0.00003	
丁基羟基苯甲醚		0.00003		0.00003	

[0052] 对应地,制备工艺及结果

[0053]

	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5
制备工艺	将维生素 E 及抗氧化剂溶解于乙醇中，混合丙二醇，将主药加入溶解，完成溶液配制，灌装冻干				
成品外形	块状粉末	松散粉末	松散粉末	松散粉末	贴壁斑状
冻干现象	时间较长	时间较长	时间较长	时间较长	喷瓶
有机残留	1.8%	1.5%	1.7%	1.9%	0.2%

[0054] 根据以上处方及工艺制备冻干样品，不但冻干时间较长，成形性差，而且各样品有机残留含量较高，样品杂质含量高。

[0055] 实施例 1

[0056] 处方：

[0057]

硼替佐米	50mg
甘露醇	1000mg
叔丁醇	5g
注射用水	定容至 100ml

[0058] 制备工艺：将叔丁醇加热至 26℃，使其融化为液态，称取 5g 叔丁醇，补加注射用水至配液总体积的 50%，混合均匀，充氮保护 0.5 小时；称取 1000mg 的甘露醇，加入混合溶液中，在 60℃ 条件下，搅拌至甘露醇完全溶解，得辅料溶液；称取 50mg 硼替佐米加入辅料溶液中，在 60℃ 下，搅拌至完全溶解，补充注射用水至配液总体积，得到制剂中间体溶液，配置过程全程充氮保护；制剂中间体溶液检测合格后，过滤，按照 1ml 体积进行灌装，送入冻干机冻干，获得冻干成品。

[0059] 冻干方法：制品进箱后，降温至约 -52℃ 预冻，保持该温度 1 小时；开冷阱，开真空；10 小时升温至约 -30℃，然后保持 5 小时；4 小时升温至约 -15℃，然后保持 4 小时；1 分钟升温至 25℃，然后保持 3 小时；充氮压塞。

[0060] 成品经 HPLC 检测得其含量 100.1%，总杂质为 0.315%，最大单杂 0.043%，成品 pH 值 5.9，含量和有关物质均采用 HPLC 检测。

[0061] 实施例 2

[0062] 处方：

[0063]

硼替佐米	500mg
甘露醇	2500mg
叔丁醇	50g
注射用水	定容至 100ml

[0064] 制备工艺：将叔丁醇加热至 50℃，使其融化为液态，称取 50g 叔丁醇，补加注射用水至配液总体积的 95%，混合均匀，充氮保护 2 小时；称取 2500mg 的甘露醇，加入混合溶液中，在 50℃ 条件下，搅拌至甘露醇完全溶解，得辅料溶液；称取 500mg 硼替佐米加入辅料溶

液中,在 50℃下,搅拌至完全溶解,补充注射用水至配液总体积,得到制剂中间体溶液,配置过程全程充氮保护;制剂中间体溶液检测合格后,过滤,按照 1ml 体积进行灌装,送入冻干机冻干,获得冻干成品。

[0065] 冻干方法:制品进箱后,降温至约 -50℃预冻,保持该温度 2 小时;开冷阱,开真空;8 小时升温至约 -30℃,然后保持 15 小时;5 小时升温至约 -10℃,然后保持 10 小时;5 分钟升温至 35℃,然后保持 5 小时;充氮压塞。

[0066] 成品经 HPLC 检测得其含量 99.2%,总杂质为 0.293%,最大单杂 0.032%,成品 pH 值 5.6,含量和有关物质均采用 HPLC 检测。

[0067] 实施例 3

[0068] 处方:

[0069]

硼替佐米	175mg
甘露醇	1750mg
叔丁醇	40g
注射用水	定容至 100ml

[0070] 制备工艺:将叔丁醇加热至 40℃,使其融化为液态,称取 40g 叔丁醇,补加注射用水至配液总体积的 90%,混合均匀,充氮保护 1 小时;称取 1750mg 的甘露醇,加入混合溶液中,在 40℃条件下,搅拌至甘露醇完全溶解,得辅料溶液;称取 175mg 硼替佐米加入辅料溶液中,在 40℃下,搅拌至完全溶解,补充注射用水至配液总体积,得到制剂中间体溶液,配置过程全程充氮保护;制剂中间体溶液检测合格后,过滤,按照 2ml 体积进行灌装,送入冻干机冻干,获得冻干成品。

[0071] 冻干方法:制品进箱后,降温至约 -47℃预冻,保持该温度 3 小时;开冷阱,开真空;7 小时升温至约 -25℃,然后保持 12 小时;1 小时升温至约 -20℃,然后保持 8 小时;3 分钟升温至 30℃,然后保持 10 小时;充氮压塞。

[0072] 成品经 HPLC 检测得其含量 99.8%,总杂质为 0.237%,最大单杂 0.028%,成品 pH 值 5.4,含量和有关物质均采用 HPLC 检测。

[0073] 实施例 4

[0074] 处方:

[0075]

硼替佐米	100mg
甘露醇	500mg
叔丁醇	50g
注射用水	定容至 100ml

[0076] 制备工艺:将叔丁醇加热至 40℃,使其融化为液态,称取 50g 叔丁醇,补加注射用水至配液总体积的 80%,混合均匀,充氮保护 1 小时;称取 500mg 的甘露醇,加入混合溶液中,在 25℃条件下,搅拌至甘露醇完全溶解,得辅料溶液;称取 100mg 硼替佐米加入辅料溶液中,在 25℃下,搅拌至完全溶解,补充注射用水至配液总体积,得到制剂中间体溶液,配置过程全程充氮保护;制剂中间体溶液检测合格后,过滤,按照 0.5ml 体积进行灌装,送入冻干机冻干,获得冻干成品。

[0077] 冻干方法:制品进箱后,降温至约 -44℃预冻,保持该温度 4 小时;开冷阱,开真空;5 小时升温至约 -25℃,然后保持 10 小时;3 小时升温至约 -15℃,然后保持 6 小时;8 分钟

升温至 40℃, 然后保持 5 小时; 充氮压塞。

[0078] 成品经 HPLC 检测得其含量 99.6%, 总杂质为 0.437%, 最大单杂 0.054%, 成品 pH 值 5.7, 含量和有关物质均采用 HPLC 检测。

[0079] 实施例 5

[0080] 处方:

[0081]

硼替佐米	50mg
甘露醇	1000mg
叔丁醇	15g
注射用水	定容至 100ml

[0082] 制备工艺: 将叔丁醇加热至 40℃, 使其融化为液态, 称取 15g 叔丁醇, 补加注射用水至配液总体积的 80%, 混合均匀, 充氮保护 1 小时; 称取 1000mg 的甘露醇, 加入混合溶液中, 在 40℃ 条件下, 搅拌至甘露醇完全溶解, 得辅料溶液; 称取 50mg 硼替佐米加入辅料溶液中, 在 40℃ 下, 搅拌至完全溶解, 补充注射用水至配液总体积, 得到制剂中间体溶液, 配置过程全程充氮保护; 制剂中间体溶液检测合格后, 过滤, 按照 5ml 体积进行灌装, 送入冻干机冻干, 获得冻干成品。

[0083] 冻干方法: 制品进箱后, 降温至约 -42℃ 预冻, 保持该温度 5 小时; 开冷阱, 开真空; 3 小时升温至约 -35℃, 然后保持 8 小时; 2 小时升温至约 -18℃, 然后保持 3 小时; 10 分钟升温至 45℃, 然后保持 3 小时; 充氮压塞。

[0084] 成品经 HPLC 检测得其含量 99.5%, 总杂质为 0.482%, 最大单杂 0.061%, 成品 pH 值 5.9, 含量和有关物质均采用 HPLC 检测。

[0085] 实施例 6:

[0086] 根据对照专利, 我们进行了对照实施例制剂的制备, 并与本发明所提供的技术方法进行对比研究, 对制剂的制备工艺及成品质量进行对照比较, 其具体结果对比显示本发明提供的含硼酸化合物的新型药物组合物的制备方法具有较大的技术优势, 具体结果见表 1:

[0087] 表 1 对照例和实施例制备工艺比较

[0088]

	对照例 1	对照例 2 (处方 1)	实施例 3
制备工艺过程	主药溶解较慢, 超过 40 分钟, 制剂溶液完全澄清	主药溶解速度大约 20~30 分钟, 但是溶液粘度较大, 过滤十分困难	主药溶解约 10~20 分钟, 过滤较容易
冻干过程	成品挂壁斑点明显	冻干过程较长, 冻干过程中有明显的喷瓶现象	冻干过程较稳定, 成品基本无斑点挂壁
成品性状	成品为块状或疏松粉末	样品成形性较差, 粉末状较少, 挂壁严重	成品为块状或疏松粉末

[0089] 根据实施结果对比, 本发明提供的新型制备工艺明显优于对照例制备工艺, 能够制备更稳定的产品, 具有较高生产可行性。

[0090] 实施例 7:

[0091] 根据以上实施例的具体操作方式, 可以进一步阐述该药物组合物的具体组成及制备过程, 我们对各组实施例制备的样品进行加速稳定性考察, 通过稳定性考察的数据可以进一步验证本发明所制备药物组合物的性质。

[0092] 我们将对照例和实施例 1 ~ 5 制备的样品在 40℃ 条件下进行加速稳定性考察, 具体结果如表 2 所示:

[0093] 表 2 各组样品加速条件下稳定性考察

[0094]

样品	参数	可接受限度	月份				
			0	1	2	3	6
对照例 1	pH 值	4.7	5.7	5.6	5.4	5.5	5.4
	有关物质	单杂 $\leq 0.5\%$	0.087%	0.224%	0.256%	0.289%	0.335%
		总杂 $\leq 3.5\%$	0.682%	0.875%	0.903%	0.951%	1.039%
	含量	90%~110%	99.1%	98.9%	99.2%	98.8%	98.8%
	残留	1.5%	0.8%	—	—	—	—
对照例 2 (处方 1)	pH 值	4.7	4.5	4.6	4.8	4.9	5.1
	有关物质	单杂 $\leq 0.5\%$	0.323%	1.032%	1.224%	1.338%	1.875%
		总杂 $\leq 3.5\%$	2.478%	3.721%	4.123%	4.384%	4.997%
	含量	90%~110%	97.2%	96.0%	95.7%	95.3%	94.5%
	残留	1.5%	1.8%	—	—	—	—
实施例 1	pH 值	4.7	5.9	5.9	5.8	5.7	5.8
	有关物质	单杂 $\leq 0.5\%$	0.043%	0.135%	0.157%	0.189%	0.201%
		总杂 $\leq 3.5\%$	0.315%	0.487%	0.501%	0.526%	0.599%
	含量	90%~110%	100.1%	99.7%	99.5%	99.7%	99.5%
	残留	1.5%	0.3%	—	—	—	—
实施例 2	pH 值	4.7	5.6	5.6	5.7	5.4	5.5
	有关物质	单杂 $\leq 0.5\%$	0.032%	0.121%	0.137%	0.153%	0.188%
		总杂 $\leq 3.5\%$	0.293%	0.426%	0.452%	0.489%	0.531%
	含量	90%~110%	99.2%	99.1%	98.9%	98.8%	98.7%
	残留	1.5%	0.8%	—	—	—	—
实施例 3	pH 值	4.7	5.4	5.4	5.3	5.5	5.5
	有关物质	单杂 $\leq 0.5\%$	0.028%	0.089%	0.127%	0.135%	0.187%
		总杂 $\leq 3.5\%$	0.237%	0.398%	0.407%	0.437%	0.477%
	含量	90%~110%	99.8%	99.9%	99.8%	99.7%	99.6%
	残留	1.5%	0.4%	—	—	—	—
实施例 4	pH 值	4.7	5.7	5.6	5.5	5.5	5.6
	有关物质	单杂 $\leq 0.5\%$	0.054%	0.168%	0.199%	0.207%	0.254%
		总杂 $\leq 3.5\%$	0.437%	0.506%	0.583%	0.641%	0.701%
	含量	90%~110%	99.6%	99.5%	99.6%	99.4%	99.3%
	残留	1.5%	0.5%	—	—	—	—
实施例 5	pH 值	4.7	5.9	5.8	5.7	5.8	5.7
	有关物质	单杂 $\leq 0.5\%$	0.061%	0.185%	0.203%	0.249%	0.298%
		总杂 $\leq 3.5\%$	0.482%	0.532%	0.587%	0.605%	0.677%
	含量	90%~110%	99.5%	99.6%	99.5%	99.4%	99.2%
	残留	1.5%	0.3%	—	—	—	—

[0095] 根据以上结果可以得知,在 40°C 加速放样条件下,通过本发明制备的实施例样品各项指标与 0 天检测结果相比,没有明显变化,而对照例制备样品加速稳定性明显差于实

施例组。

[0096] 在本发明中,通过具体的各组实施例的操作过程可以得知本发明药物组合物的具体制备过程,而通过对各实施例获得的药物组合物进行加速试验考察,可以得知该药物组合物在 40℃加速条件下可以稳定保存 6 个月,稳定性良好。