



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103212055 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201310139272. 5

(22) 申请日 2013. 04. 19

(73) 专利权人 海南锦瑞制药股份有限公司

地址 570216 海南省海口市南海大道海口保税  
区 8 号厂房

(72) 发明人 钟正明 陈颖江 王小树 马鹰军

(74) 专利代理机构 北京元中知识产权代理有限  
责任公司 11223

代理人 另婧

(51) Int. Cl.

A61K 38/05 (2006. 01)

A61K 33/14 (2006. 01)

A61K 31/69 (2006. 01)

A61K 9/19 (2006. 01)

A61K 47/10 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2010039762 A2, 2010. 04. 08, 实施例 9,  
说明书第 12 页第 3 行至第 13 页第 5 行, 说明书第  
13 页第 28-31 行。 .

WO 2010039762 A2, 2010. 04. 08, 实施例 9,  
说明书第 12 页第 3 行至第 13 页第 5 行, 说明书第  
13 页第 28-31 行。 .

CN 102784114 A, 2012. 11. 21, 说明书第  
[0016] 段。 .

US 2012083457 A1, 2012. 04. 05, 说明书第  
[0008] 段, 第 [0052]-[0054] 段。 .

CN 102387790 A, 2012. 03. 21, 全文。 .

S. Stegemann, et al.. When poor  
solubility becomes an issue from early  
stage to proof of concept. 《European Journal  
of pharmaceutical sciences》. 2007, 第 31 卷第  
249-261 页。 .

审查员 王涛

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

一种硼替佐米的药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域, 具体涉及一种硼替佐米的药物组合物及其制备方法。本发明所述的药物组合物中含有硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂, 其中, 所述的硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂的质量比为 1 : 0. 5 : 1 ~ 5 : 5 ~ 20。所述的药物组合物为冻干粉针剂或水针剂, 优选冻干粉针剂。该药物组合物中除含有常用的赋形剂外, 还含有叔丁醇和氯化钠。叔丁醇的添加可以使硼替佐米快速地溶解, 从而快速和甘露醇等多元醇类赋形剂反应形成更加稳定的硼酸酯, 解决了硼替佐米冻干粉针剂本身的稳定性问题 ; 而药物活性成分氯化钠的添加, 则使其充分保证了体内正常的生理、生化活动和功能。

1. 一种硼替佐米的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物中含有硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂,其中,所述的硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂的质量比为 1 :0.5 : 1 ~ 5 :5 ~ 20 ;所述的药物组合物为冻干粉针剂 ;所述的冻干粉针剂的制备方法为 :

1) 按比例称取硼替佐米、叔丁醇、赋形剂和氯化钠 ;

2) 在配液罐中加入硼替佐米,再加入叔丁醇,密闭容器,得到混悬液,将混悬液加热至 40 ~ 50℃ 保持 3 ~ 8min 使药物完全溶解,得到溶液 ;

3) 向步骤 2) 的溶液中加入注射用水,搅拌,再加入赋形剂和氯化钠,所得混合物搅拌完全溶解,冷却至室温 ;再补加注射用水至全量,搅拌至均匀 ;

4) 配制好的溶液经 0.22 μ m 的微孔滤膜进行二次终端过滤除菌,得滤液 ;

5) 将滤液装入到注射剂瓶中,低温冷冻干燥,充氮气,压塞,轧盖,包装,得到冻干粉针剂。

2. 根据权利要求 1 所述的硼替佐米的药物组合物,其特征在于,所述的硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂的质量比为 1 :0.5 :1 :10。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的硼替佐米的药物组合物,其特征在于,所述的赋形剂选自甘露醇、葡萄糖或乳糖中的至少一种。

4. 根据权利要求 3 所述的硼替佐米的药物组合物,其特征在于,所述的赋形剂为甘露醇。

5. 根据权利要求 1 所述的硼替佐米的药物组合物,其特征在于,步骤 2) 中将混悬液加热至 45℃ 保持 5min。

6. 根据权利要求 1 所述的硼替佐米的药物组合物,其特征在于,步骤 5) 中所述的低温冷冻干燥包括如下三个阶段 :

预冻阶段 :将搁板温度降至 -50℃,迅速放入制品,待制品温度达 -35±2℃ 后,继续保温 3 ~ 5 小时,保持箱内真空度 10±2Pa ;

一次干燥阶段 :保持箱内真空度为 4 ~ 8Pa ;以 0.25℃ /min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 -3±2℃,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温 3 ~ 5 小时 ;

二次干燥阶段 :以 0.35℃ /min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 18±2℃,保温 0.5 ~ 1h,再以 0.7℃ /min 的升温速度升温,待制品温度达 37±2℃ 后,继续保温 3 ~ 5 小时。

## 一种硼替佐米的药物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,具体涉及一种硼替佐米的药物组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 硼替佐米 (Bortezomib, PS-341), 商品名万珂 (Velcade), 是由美国 Millennium 制药公司研发的新型抗肿瘤药物。该药通过阻断细胞内多种调控细胞凋亡及信号传导的蛋白质的降解, 导致肿瘤细胞死亡。大量研究发现, 硼替佐米对多种肿瘤, 尤其是血液肿瘤中的多发性骨髓瘤、套细胞型淋巴瘤及其他 B 细胞类型淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤有较强的抗肿瘤活性。

[0003] 易文渊等在《蛋白酶体抑制剂逆转肿瘤多药耐药的研究进展》(《国外医学药学分册》, 2007 年 4 月, 第 34 卷第 2 期) 中指出, 硼酸肽类包括硼替佐米 (bortezomib, Velcade™, PS-341)、dansyl-phenylalanyl-leucyl-boronic acid (DFLB) 等, 比醛肽类具有更强的蛋白酶体抑制作用。此类抑制剂作用可逆, 与活性位点结合与解离的速度均较慢, 在体内作用时间长, 不易氧化失效, 代谢稳定。此外, 硼酸肽类比醛肽类更具选择性, 是很弱的硫醇蛋白酶抑制剂。因此, 硼酸肽类是比较理想的蛋白酶体抑制剂。其中, PS-341 选择性高, 副作用小, 是第一个应用于临床研究的蛋白酶体抑制剂。

[0004] 目前仅有进口注射用粉针上市, 规格为 1mg 和 3.5mg, 但是该制剂复溶后澄明度较差, 且随着放置时间增加杂质增加很快, 给用药带来一定的安全隐患。

[0005] 在《国家食品药品监督管理局进口药品注册标准》中, 注射用硼替佐米为硼替佐米与甘露醇的无菌冻干品。由于硼替佐米可以与多元醇类如甘露醇、葡萄糖、聚乙二醇等形成硼酸酯, 因此会影响其溶解度与溶解速度。但将硼替佐米加入到多元醇溶液中并不能快速反应, 需要使用加热、超声等方法加快其反应, 而加热会导致硼替佐米降解, 杂质增多, 超声时间过长也会出现同样的问题。而且由于硼替佐米本身溶解度较小, 仅为 3mg/mL 左右, 在水中溶解需要较长时间。在生产过程中为了使硼替佐米较快溶解, 通常也采用加热、超声等方法, 然而这些方法都会导致杂质增加, 影响药物稳定性。

[0006] CN102784114A 采用将硼替佐米与多元醇类赋形剂混合研磨的方法, 使两者在研磨过程中充分混合, 加入注射用水后形成均匀的混悬液, 搅拌十几分钟可以全部溶解, 避免了加热、超声等方法的使用, 可以有效避免药品杂质在配药过程中的增大。同时为了增加稳定性, 另外加入了抗氧化剂。

[0007] 上述方法虽然可以使硼替佐米较为快速的溶解, 并解决配药时间过长导致的药液杂质增加的不稳定性问题。然而对于硼替佐米冻干粉针剂中如何使硼替佐米快速地溶解, 从而快速和甘露醇等多元醇类赋形剂反应形成更加稳定的硼酸酯, 以解决硼替佐米冻干粉针剂本身的稳定性问题, 现有技术并没有给出任何技术启示; 而辅料抗氧化剂的加入并存在于终产品硼替佐米冻干粉针中会带来潜在的用药风险。

[0008] 有鉴于此, 特提出本发明。

## 发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种硼替佐米的药物组合物,该药物组合物可以使硼替佐米快速地溶解,从而快速和甘露醇等多元醇类赋形剂反应形成更加稳定的硼酸酯,而将该药物组合物制备成冻干粉针剂时则不需要另外加入抗氧化剂就能可以很好地解决硼替佐米冻干粉针剂本身的稳定性问题以及复溶性差的问题。

[0010] 为实现本发明的目的,本发明采用如下技术方案:

[0011] 一种硼替佐米的药物组合物,所述的药物组合物中含有硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂,其中,所述的硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂的质量比为 1 :0.5 :1 ~ 5 :5 ~ 20。

[0012] 本发明的药物组合物中除了含有常用的赋形剂外,还含有叔丁醇和氯化钠。

[0013] 由于硼替佐米可以与多元醇类如甘露醇、葡萄糖、聚乙二醇等形成硼酸酯,因此会影响其溶解度与溶解速度。但将硼替佐米加入到多元醇溶液中并不能快速反应、形成稳定的硼酸酯。本发明人经过大量的试验后,惊喜地发现添加一定量的叔丁醇不仅可以加快硼替佐米的溶速、减少不溶性微粒和增加澄明度,而且还有助于硼替佐米与甘露醇等多元醇类赋形剂反应形成更加稳定的硼酸酯。

[0014] 本发明通过试验例确定了硼替佐米与叔丁醇的质量比为 1 :0.5。

[0015] 同时,本发明的药物组合物中还含有氯化钠,由于氯化钠是人体组织中的一种基本成分,对保证体内正常的生理、生化活动和功能起着重要作用。 $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  在体内的作用是与  $\text{K}^+$  等元素相互联系在一起的,错综复杂。其最主要的作用是控制细胞、组织液和血液内的电解质平衡,以保持体液的正常流通和控制体内的酸碱平衡。 $\text{Na}^+$  与  $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  还有助于保持神经和肌肉的适当应激水平; $\text{NaCl}$  和  $\text{KCl}$  对调节血液的适当粘度或稠度起作用;胃里开始消化某些食物的酸和其他胃液、胰液及胆汁里的助消化的化合物,也是由血液里的钠盐和钾盐形成的。此外,适当浓度的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  和  $\text{Cl}^-$  对于视网膜对光反应的生理过程也起着重要作用。本发明的药物组合物中含有药物活性成分氯化钠,使其充分保证了体内正常的生理、生化活动和功能。

[0016] 作为本发明的一种优选方案,本发明的硼替佐米的药物组合物中所述的硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂的质量比为 1 :0.5 :1 :10。

[0017] 所述的赋形剂选自甘露醇、葡萄糖或乳糖中的至少一种,优选甘露醇。

[0018] 所述的药物组合物为冻干粉针剂或水针剂,优选冻干粉针剂。

[0019] 为了避免液体制剂的不稳定性,本发明优选冻干粉针剂。

[0020] 本发明所述的冻干粉针剂是由硼替佐米、叔丁醇、氯化钠、赋形剂和注射用水制备而成的,其中,所述的硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂的质量比为 1 :0.5 :1 ~ 5 :5 ~ 20。

[0021] CN102784114A 公开的硼替佐米冻干粉针剂虽然解决了硼替佐米制剂复溶后澄明度较差、且随着放置时间增加杂质增加较快的问题。但是为了提高硼替佐米的稳定性,需要另外加入抗氧化剂,且抗氧化剂存在于终产品硼替佐米冻干粉针中。而辅料种类和用量的增加对制剂过程的控制要求过高,操作不方便,冻干工艺较为复杂,成本较高。此外大量的辅料在储存过程中可能相互作用影响产品的稳定性,不利于推广,并且会增加潜在用药风险。本发明中,以硼替佐米和氯化钠为药物活性成分,叔丁醇为助溶剂,添加一定量的赋形剂,且硼替佐米、叔丁醇、氯化钠和赋形剂的质量比为 1 :0.5 :1 ~ 5 :5 ~ 20 就能制得稳定性较好

的硼替佐米冻干粉针剂,可能由于叔丁醇的存在一方面加快了硼替佐米的溶解,另一方面为硼替佐米和甘露醇等二元醇类赋形剂发生反应形成更加稳定的硼酸酯提供了环境。本发明不仅不需要另外加入抗氧化剂,而且所加入的叔丁醇在制备过程中也会挥发出去,不会残留在终产品硼替佐米冻干粉针剂中,从而降低了辅料带来的潜在的用药风险。

[0022] 本发明中,所述的冻干粉针剂的制备方法为:

[0023] 1) 按比例称取硼替佐米、叔丁醇、赋形剂和氯化钠;

[0024] 2) 在配液罐中加入硼替佐米,再加入叔丁醇,密闭容器,得到混悬液,将混悬液加热至 40 ~ 50℃保持 3 ~ 8min 使药物完全溶解,得到溶液;

[0025] 3) 向步骤 2) 的溶液中加入注射用水,搅拌,再加入赋形剂和氯化钠,所得混合物搅拌完全溶解,冷却至室温;再补加注射用水至全量,搅拌至均匀;

[0026] 4) 配制好的溶液经 0.22 μm 的微孔滤膜进行二次终端过滤除菌,得滤液;

[0027] 5) 将滤液装入到注射剂瓶中,低温冷冻干燥,充氮气,压塞,轧盖,包装,得到冻干粉针剂。

[0028] 本发明所提供的硼替佐米冻干粉针剂的制备方法中,通过加入叔丁醇可以使硼替佐米快速溶解,并为硼替佐米和甘露醇等二元醇类赋形剂发生反应形成更加稳定的硼酸酯提供了环境。

[0029] 优选的,步骤 2) 中将混悬液加热至 45℃保持 5min。

[0030] 步骤 5) 中所述的低温冷冻干燥包括如下三个阶段:

[0031] 预冻阶段:将搁板温度降至 -50℃,迅速放入制品,待制品温度达 -35±2℃后,继续保温 3 ~ 5 小时,保持箱内真空度 10±2Pa;

[0032] 一次干燥阶段:保持箱内真空度为 4 ~ 8Pa;以 0.25℃/min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 -3±2℃,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温 3 ~ 5 小时;

[0033] 二次干燥阶段:以 0.35℃/min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 18±2℃,保温 0.5 ~ 1h,再以 0.7℃/min 的升温速度升温,待制品温度达 37±2℃后,继续保温 3 ~ 5 小时。

[0034] 作为一种优选方式,所述的低温冷冻干燥包括如下三个阶段:

[0035] 预冻阶段:将搁板温度降至 -50℃,迅速放入制品,待制品温度达 -35℃后,继续保温 4 小时,保持箱内真空度为 10Pa;

[0036] 一次干燥阶段:保持箱内真空度为 6Pa;以 0.25℃/min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 -3℃,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温 4 小时;

[0037] 二次干燥阶段:以 0.35℃/min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 18℃,保温 0.5h,再以 0.7℃/min 的升温速度升温,待制品温度达 37℃后,继续保温 4 小时。

[0038] 与现有技术相比,本发明具有如下优点:

[0039] (1) 本发明的药物组合物中叔丁醇的添加一方面可以加快硼替佐米的溶速、减少不溶性微粒和增加澄明度,另一方面有助于硼替佐米与甘露醇等多元醇类赋形剂反应形成更加稳定的硼酸酯;

[0040] (2) 本发明的药物组合物中含有药物活性成分氯化钠,使其充分保证了体内正常的生理、生化活动和功能;

[0041] (3) 本发明的药物组合物具有更加优良的稳定性。

### 具体实施方式

[0042] 以下为本发明的具体实施方式,所述的实施例是为了进一步描述本发明,而不是限制本发明。

[0043] 以下实施例 1-7 为硼替佐米的药物组合物,组成如下表所示:

[0044]

组分 \ 实施例编号	1	2	3	4	5	6	7
硼替佐米	3.5g	1g	3.5g	3.5g	3.5g	3.5g	3.5g
叔丁醇	1.75g	0.5g	1.75g	1.75g	1.75g	1.75g	1.75g
氯化钠	3.5	1g	17.5g	10.5g	8.5g	12.5g	5.5g
甘露醇	35g	10g	17.5g	70g	—	—	17g
葡萄糖	—	—	—	—	52.5g	—	—
乳糖	—	—	—	—	—	28g	28g

[0045] 以下制剂实施例 1-7 为硼替佐米冻干粉针剂

[0046] 制剂实施例 1、硼替佐米冻干粉针剂

[0047] 处方:

[0048]

硼替佐米 3.5g

[0049]

叔丁醇 1.75g

甘露醇 35g

氯化钠 3.5g

注射用水加至 3500ml

制成 1000 瓶

[0050] 制备方法:

[0051] 1) 按上述处方量称取 3.5g 硼替佐米、1.75g 叔丁醇、35g 甘露醇和 3.5g 氯化钠;

[0052] 2) 在配液罐中加入处方量的硼替佐米,再加入处方量的叔丁醇,密闭容器,得到混悬液,将混悬液加热至 45°C 保持 5min 使药物完全溶解,得到溶液;

[0053] 3) 向步骤 2) 的溶液中加入 80% 的注射用水,搅拌,再加入处方量的甘露醇和氯化钠,所得混合物搅拌完全溶解,冷却至室温;再加入 20% 处方量的注射用水,搅拌至充分均匀;

[0054] 4) 配制好的溶液经 0.22  $\mu$ m 的微孔滤膜进行二次终端过滤除菌,得滤液;

[0055] 5) 将滤液装入到注射剂瓶中,低温冷冻干燥,充氮气,压塞,轧盖,包装,得到冻干粉针剂;所述的低温冷冻干燥包括如下三个阶段:

[0056] 预冻阶段:将搁板温度降至 -50°C,迅速放入制品,待制品温度达 -35°C 后,继续保

温 4 小时,保持箱内真空度为 10Pa ;

[0057] 一次干燥阶段 :保持箱内真空度为 6Pa ;以 0.25℃ /min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 -3℃,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温 4 小时 ;

[0058] 二次干燥阶段 :以 0.35℃ /min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 18℃,保温 0.5h,再以 0.7℃ /min 的升温速度升温,待制品温度达 37℃后,继续保温 4 小时。

[0059] 制剂实施例 2、硼替佐米冻干粉针剂

[0060] 处方 :

[0061]

硼替佐米	3.5g
叔丁醇	1.75g
甘露醇	17.5g
氯化钠	17.5g
注射用水加至	3500ml

制成 1000 瓶

[0062] 制备方法 :

[0063] 1) 按上述处方量称取 3.5g 硼替佐米、1.75g 叔丁醇、17.55g 甘露醇和 17.5g 氯化钠 ;

[0064] 2) 在配液罐中加入处方量的硼替佐米,再加入处方量的叔丁醇,密闭容器,得到混悬液,将混悬液加热至 40℃保持 3min 使药物完全溶解,得到溶液 ;

[0065] 步骤 3) 和步骤 4) 同制剂实施例 1 ;

[0066] 步骤 5) 所述的低温冷冻干燥包括如下三个阶段 :

[0067] 预冻阶段 :将搁板温度降至 -50℃,迅速放入制品,待制品温度达 -37℃后,继续保温 3 小时,保持箱内真空度 8Pa ;

[0068] 一次干燥阶段 :保持箱内真空度为 8Pa ;以 0.25℃ /min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 -1℃,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温 3 小时 ;

[0069] 二次干燥阶段 :以 0.35℃ /min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 16℃,保温 0.5h,再以 0.7℃ /min 的升温速度升温,待制品温度达 35℃后,继续保温 3 小时。

[0070] 制剂实施例 3、硼替佐米冻干粉针剂

[0071] 处方 :

[0072]

硼替佐米	3.5g
叔丁醇	1.75g
甘露醇	70g
氯化钠	10.5g
注射用水加至	3500ml

制成 1000 瓶

[0073] 制备方法 :

- [0074] 1) 按上述处方量称取 3.5g 硼替佐米、1.75g 叔丁醇、70g 甘露醇和 10.5g 氯化钠；
- [0075] 2) 在配液罐中加入处方量的硼替佐米，再加入处方量的叔丁醇，密闭容器，得到混悬液，将混悬液加热至 48℃ 保持 8min 使药物完全溶解，得到溶液；
- [0076] 步骤 3) 和步骤 4) 同制剂实施例 1；
- [0077] 步骤 5) 所述的低温冷冻干燥包括如下三个阶段：
- [0078] 预冻阶段：将搁板温度降至 -50℃，迅速放入制品，待制品温度达 -33℃ 后，继续保温 5 小时，保持箱内真空度 12Pa；
- [0079] 一次干燥阶段：保持箱内真空度为 4Pa；以 0.25℃/min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 -5℃，保温待制品冰晶完全消失后，继续保温 5 小时；
- [0080] 二次干燥阶段：以 0.35℃/min 的升温速度将搁板温度缓慢升至 20℃，保温 1h，再以 0.7℃/min 的升温速度升温，待制品温度达 39℃ 后，继续保温 5 小时。

[0081] 制剂实施例 4、硼替佐米冻干粉针剂

[0082] 处方：

[0083]

	硼替佐米	3.5g
[0084]	叔丁醇	1.75g
	葡萄糖	52.5g
	氯化钠	8.5g
	注射用水加至	3500ml
		制成 1000 瓶

[0085] 制备方法：

- [0086] 1) 按上述处方量称取 3.5g 硼替佐米、1.75g 叔丁醇、52.5g 葡萄糖和 8.5g 氯化钠；
- [0087] 2) 在配液罐中加入处方量的硼替佐米，再加入处方量的叔丁醇，密闭容器，得到混悬液，将混悬液加热至 46℃ 保持 4min 使药物完全溶解；
- [0088] 3) 向步骤 2) 的溶液中加入 80% 的注射用水，搅拌，再加入处方量的葡萄糖和氯化钠，所得混合物搅拌完全溶解，冷却至室温；再加入 20% 处方量的注射用水，搅拌至充分均匀；
- [0089] 步骤 4) 和步骤 5) 同制剂实施例 1。
- [0090] 制剂实施例 5、硼替佐米冻干粉针剂
- [0091] 处方：
- [0092]



硼替佐米	3.5g
叔丁醇	1.75g
乳糖	28g
氯化钠	12.5g
注射用水加至	3500ml

制成 1000 瓶

[0093] 制备方法：

[0094] 1) 按上述处方量称取 3.5g 硼替佐米、1.75g 叔丁醇、28g 乳糖和 12.5g 氯化钠；

[0095] 2) 在配液罐中加入处方量的硼替佐米，再加入处方量的叔丁醇，密闭容器，得到混悬液，将混悬液加热至 43℃ 保持 6min 使药物完全溶解，得到溶液；

[0096] 3) 向步骤 2) 的溶液中加入 80% 的注射用水，搅拌，再加入处方量的乳糖和氯化钠，所得混合物搅拌完全溶解，冷却至室温；再加入 20% 处方量的注射用水，搅拌至充分均匀；

[0097] 步骤 4) 和步骤 5) 同制剂实施例 1。

[0098] 制剂实施例 6、硼替佐米冻干粉针剂

[0099] 处方：

[0100]

硼替佐米	3.5g
叔丁醇	1.75g

[0101]

甘露醇	17g
乳糖	28g
氯化钠	5.5g
注射用水加至	3500ml

制成 1000 瓶

[0102] 制备方法：

[0103] 1) 按上述处方量称取 3.5g 硼替佐米、1.75g 叔丁醇、17g 甘露醇、28g 乳糖和 5.5g 氯化钠；

[0104] 2) 在配液罐中加入处方量的硼替佐米，再加入处方量的叔丁醇，密闭容器，得到混悬液，将混悬液加热至 42℃ 保持 7min 使药物完全溶解，得到溶液；

[0105] 3) 向步骤 2) 的溶液中加入 80% 的注射用水，搅拌，再加入处方量的甘露醇、乳糖和氯化钠，所得混合物搅拌完全溶解，冷却至室温；再加入 20% 处方量的注射用水，搅拌至充分均匀；

[0106] 步骤 4) 和步骤 5) 同制剂实施例 1。

[0107] 制剂实施例 7、硼替佐米冻干粉针剂

[0108] 处方：

[0109]

硼替佐米	1g
叔丁醇	0.5g
甘露醇	10g
氯化钠	1g
注射用水加至	1000ml

制成 1000 瓶

[0110] 制备方法：

[0111] 1) 按上述处方量称取 1g 硼替佐米、0.5g 叔丁醇、10g 甘露醇和 1g 氯化钠；

[0112] 步骤 2) ——步骤 5) 同制剂实施例 1。

[0113] 试验例 1

[0114] 因硼替佐米对光照不稳定，故该试验例考察了叔丁醇的添加与否对所制得的硼替佐米冻干粉针剂在强光照射条件下稳定性的影响。

[0115] 一、试验用药物

[0116] 试验药：本发明制剂实施例 1 制得的硼替佐米冻干粉针剂；

[0117] 对照药：与本发明制剂实施例 1 不同的是处方中不含叔丁醇，其它同制剂实施例 1。

[0118] 二、方法

[0119] 将试验药和对照药各取适量置 4500lx 条件下，于第 10 天考察其外观、澄清度、澄明度、有关物质等项目，与 0 天比较。结果如下表 1：

[0120] 表 1、叔丁醇对硼替佐米冻干粉针剂在强光照射条件下稳定性的影响

[0121]

	项目	外观	溶液澄清度	含量	有关物质
试验药	0 天	白色疏松粉末	澄清	100.1	0.9
	10 天	白色疏松粉末	澄清	99.8	1.0
对照药	0 天	白色疏松粉末	澄清	98.1	3.7
	10 天	白色疏松粉末	浑浊	96.3	5.1

[0122] 从上表可以看出，处方中增加叔丁醇可以增加硼替佐米冻干粉针剂在强光照射下的稳定性，可能由于叔丁醇的增加有助于硼替佐米和甘露醇形成更加稳定的甘露醇硼酸酯。

[0123] 对赋形剂为葡萄糖或乳糖或两者的组合或其与甘露醇的组合的情况也进行了上述试验，其获得的结果与赋形剂为甘露醇的情况相似。表明可能由于叔丁醇的增加有助于硼替佐米和甘露醇、葡萄糖或乳糖形成更加稳定的硼酸酯。

[0124] 试验例 2

[0125] 该试验例考察了不同用量的叔丁醇对所制得的硼替佐米冻干粉针剂的质量的影响。

[0126] 处方：

[0127]

硼替佐米	3.5g
叔丁醇	Xg
甘露醇	35g
氯化钠	3.5g
注射用水加至	3500ml

制成 1000 瓶

[0128] 制备方法同制剂实施例 1。

[0129] 对制得的硼替佐米冻干粉针剂测定溶速、不溶性微粒和澄清度。

[0130] 测定溶速、不溶性微粒和澄清度的方法如下：

[0131] 1、药物和仪器

[0132] 1.1 药物

[0133] 按照上述处方和制备方法采用不同用量的叔丁醇制得的硼替佐米冻干粉针剂。

[0134] 1.2 仪器

[0135] ZWF-J6 激光注射液微粒分析仪(天津天河医疗仪器有限公司)、YB-2 型澄明度检测仪(天津大学精密仪器厂)。

[0136] 2、方法及结果

[0137] 2.1 溶解速度

[0138] 取样品,加 6mL 注射用水振摇至全溶,同时用秒表计时,记录溶解时间,结果见表 5。

[0139] 2.2 不溶性微粒采用光阻法测定

[0140] 2.2.1 检测注射用水

[0141] 取 50mL 经 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤的注射用水进行检测,每次取 5mL,共测 5 次,记录  $\geq 10 \mu\text{m}$  的不溶性微粒,分别为 1、2、1、0、0,总数为 4,少于 25 个视为无粒子水,可进行样品测定。

[0142] 2.2.2 样品测定

[0143] 每批样品取 10 瓶,每瓶加无粒子水 5mL,轻摇使之溶解后一并转至测液杯中测定。每次取样 5mL,分别测量 3 次,记录  $\geq 10 \mu\text{m}$  和  $\geq 25 \mu\text{m}$  的不溶性微粒数(见表 5)。

[0144] 2.3 溶液澄清度检查

[0145] 按照《中国药典》(2005 年版附录 IX B)方法检查样品,结果见表 2。

[0146] 表 2、不同用量的叔丁醇对硼替佐米冻干粉针剂质量的影响

[0147]

叔丁醇用量 (g)		0	1	1.5	1.75	2	2.5
溶速		—	23 分钟	15 分钟	18 秒	87 秒	95 秒
不溶性微粒	$\geq 10 \mu\text{m}$	—	231	203	18	203	210
	$\geq 25 \mu\text{m}$	—	68	46	0	51	57
澄清度		不合格	合格	合格	合格	合格	合格

[0148] 从上表可以看出,在硼替佐米冻干粉针剂中添加一定量的叔丁醇可以加快其溶速、减少不溶性微粒和增加澄明度,且随着叔丁醇用量的增加,溶速加快、不溶性微粒减少,当叔丁醇的用量为 1.75g 时,所制得的硼替佐米冻干粉针剂的溶速、不溶性微粒和澄清度是最好的;而当叔丁醇的用量增加至 2g 后其溶速又呈现减慢的趋势,不溶性微粒呈现增加的趋势。因此,在其它条件一定的情况下,叔丁醇的用量为 1.75g,即硼替佐米与叔丁醇的质量比为 1:0.5 时是最好的。

[0149] 对上述处方进行工艺放大后,其获得的结果相似。因此,本发明中硼替佐米与叔丁醇的质量比为 1:0.5。

[0150] 试验例 3

[0151] 该试验例是硼替佐米和叔丁醇溶解时混悬液加热温度的筛选试验,其它参数及工艺参考实施例 1。

[0152] 表 3、溶解时混悬液加热温度的筛选试验

[0153]

温度(°C)	30	35	40	45	50	55	60
澄明度	浑浊	乳光	澄明	澄明	澄明	乳光	乳光
溶解速度(min)	—	—	8	5	3	—	—
有关物质	3.5%	3.1%	1.5%	0.9%	1.8%	3.1%	3.3%

[0154] 从表中试验数据可以看出,当混悬液加热至 40 ~ 50°C 所得溶液澄明、溶解速度较快,有关物质含量较小,而以混悬液加热至 45°C 为最优。

[0155] 试验例 4

[0156] 该试验例比较了本发明所制备的硼替佐米冻干粉针剂和 CN102784114A 公开的硼替佐米冻干粉针的溶速、不溶性微粒和澄清度。

[0157] 药物:

[0158] 对照药:按照 CN102784114A 的实施例 1 的方法制备的硼替佐米冻干粉针;

[0159] 试验药 A:本发明制剂实施例 1 制备的硼替佐米冻干粉针剂;

[0160] 试验药 B:本发明制剂实施例 5 制备的硼替佐米冻干粉针剂。

[0161] 溶速、不溶性微粒和澄清度的检测方法同试验例 2。检测结果见表 4:

[0162] 表 4

[0163]

样品	溶速	不溶性微粒		澄清度
		$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	
对照药	39 秒	167	24	合格
试验药 A	18 秒	17	0	合格
试验药 B	20 秒	20	1	合格

[0164] 从上表可以看出,对照药复溶所需的时间长于本发明,不溶性微粒也较多。而本发明所制备的硼替佐米冻干粉针剂复溶所需的时间较短,不溶性较少。

[0165] 对本发明其它制剂实施例所制备的硼替佐米冻干粉针剂也进行了上述试验,其获得的结果相似。

[0166] 试验例 5

[0167] 该试验例比较了本发明所制备的硼替佐米冻干粉针剂和 CN102784114A 公开的硼替佐米冻干粉针在强光照射条件下的稳定性。

[0168] 一、试验用药物：

[0169] 对照药：按照 CN102784114A 的实施例 1 的方法制备的硼替佐米冻干粉针；

[0170] 试验药 A：本发明制剂实施例 1 制备的硼替佐米冻干粉针剂；

[0171] 试验药 B：本发明制剂实施例 5 制备的硼替佐米冻干粉针剂。

[0172] 二、方法

[0173] 将试验药和对照药各取适量置 4500lx 条件下,于第 10 天考察其外观、澄清度、澄明度、有关物质等项目,与 0 天比较。结果如下表 5：

[0174] 表 5、不同的硼替佐米冻干粉针剂在强光照射条件下的稳定性

[0175]

	项目	外观	溶液澄清度	含量	有关物质
对照药	0 天	白色疏松粉末	澄清	98.1	1.2
	10 天	白色疏松粉末	浑浊	96.3	4.7
试验药 A	0 天	白色疏松粉末	澄清	100.1	0.8
	10 天	白色疏松粉末	澄清	99.9	1.0
试验药 B	0 天	白色疏松粉末	澄清	100.0	0.9
	10 天	白色疏松粉末	澄清	99.7	1.2

[0176] 从上表可以看出,较现有技术相比,本发明的硼替佐米冻干粉针剂在强光照射条件下具有较好的稳定性,可能由于本发明的硼替佐米冻干粉针剂中叔丁醇的添加有助于硼替佐米和甘露醇、葡萄糖或乳糖形成更加稳定的硼酸酯。

[0177] 对本发明其它制剂实施例所制备的硼替佐米冻干粉针剂也进行了上述试验,其获得的结果相似。

[0178] 试验例 7

[0179] 1、仪器与试药

[0180] 6890 气相色谱仪及工作站（美国 Agilent 公司）。

[0181] 硼替佐米冻干粉针剂（本发明制剂实施例 1-7 制得的）；叔丁醇、N,N- 二甲基乙酰胺（溶剂）均为分析纯。

[0182] 2、方法与结果

[0183] 2.1 色谱条件

[0184] 色谱柱：AT-1301 毛细管柱；载气：氮气；检测器：火焰离子化检测器（FID）；柱温采取程序升温，初始柱温为 40℃，以 7℃ /min<sup>-1</sup> 升至 80℃，然后以 20℃ /min<sup>-1</sup> 升至 200℃ 保持 2min；进样口温度：250℃；检测器温度：280℃；分流比：100：1；载气流速：1mL·min<sup>-1</sup>；进样量：1 μL。按外标法以峰面积计算含量。

[0185] 2.2 溶液的制备

[0186] 2.2.1 对照贮备液的制备

[0187] 称取叔丁醇约 0.500g，置于 100mL 容量瓶中，用 N,N- 二甲基乙酰胺稀释至刻度，即得，备用。

[0188] 2.2.2 对照混合溶液的制备

[0189] 移取上述溶剂对照贮备液适量，置于 25mL 容量瓶中，用 N,N- 二甲基乙酰胺稀释至刻度，制备对照混合溶液。

[0190] 2.2.3 样品溶液的制备

[0191] 称取样品约 110g，置于 5mL 容量瓶中，加入 N,N- 二甲基乙酰胺，使溶解，静置，取上清液，即得。

[0192] 2.3 样品中有机溶剂残留量的测定

[0193] 分别精密吸取对照混合溶液和样品溶液各 1 μL，进样测定，记录色谱，按外标法测定有机溶剂的峰面积，计算其含量。

[0194] 结果：7 个实施例制得的硼替佐米冻干粉针剂中叔丁醇的残留量见表 6。

[0195] 表 6、样品中叔丁醇残留量测定结果（%）

[0196]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
叔丁醇	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出

[0197] 可见，本发明的硼替佐米冻干粉针剂中不含叔丁醇。

[0198] 试验例 7

[0199] 一、硼替佐米冻干粉针剂的长期试验

[0200] 1、试验目的

[0201] 在接近药物的实际贮存条件下，通过长期观察药物制剂的化学或物理变化，探讨药物制剂的稳定性，为制定药物的有效期提供依据。

[0202] 2、试验方法

[0203] 按照本发明制剂实施例 1 的方法制备三批硼替佐米冻干粉针剂（批号分别为：20100201、20100801、20100102）：按照市售包装，将样品装于纸盒中，存放于产品贮藏条件下，于不同时间定期取样进行分析。

[0204] 3、考察项目

[0205] 参考“中国药典 2005 年版二部附录 XI X C 原料药及药物制剂稳定性试验指导原

则”中“原料药及药物制剂稳定性重点考察项目参考表”中注射剂项下的项目：重点考察：性状、可见异物、含量、无菌等。

[0206] 4、试验数据见下表：

[0207] 长期试验记录表格 1

[0208] 样品名称：硼替佐米冻干粉针剂

[0209] 规格：3.5mg

[0210] 批号：20100201

[0211] 包装：模拟市售包装。

[0212] 温度：常温留样，10-30℃

[0213]

贮存 时间 (月)	考察项目							
	外观性状	可见异物	溶液的 澄清度	不溶性微粒	有关物质 (%)	含量 (%)	细菌 内毒素	无菌
0	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.0	100.4	符合 规定	符合 规定
3	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.2	101.9	符合 规定	符合 规定
6	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.1	102.1	符合 规定	符合 规定
9	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.3	100.4	符合 规定	符合 规定
12	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.3	101.1	符合 规定	符合 规定
18	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.4	101.1	符合 规定	符合 规定
24	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.4	101.8	符合 规定	符合 规定

[0214] 长期试验记录表格 2

[0215] 样品名称：硼替佐米冻干粉针剂

[0216] 规格：3.5mg

[0217] 批号：20100801

[0218] 包装：模拟市售包装。

[0219] 温度：常温留样，10-30℃

[0220]

贮存 时间 (月)	考察项目							
	外观性状	可见异物	溶液的 澄清度	不溶性微粒	有关物质 (%)	含量 (%)	细菌 内毒素	无菌
0	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.1	102.8	符合 规定	符合 规定
3	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.2	102.1	符合 规定	符合 规定
6	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.2	101.6	符合 规定	符合 规定
9	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.3	102.0	符合 规定	符合 规定
12	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.4	100.8	符合 规定	符合 规定
18	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.5	100.4	符合 规定	符合 规定

[0221] 长期试验记录表格 3

[0222] 样品名称 : 硼替佐米冻干粉针剂

[0223] 规格 : 3.5mg

[0224] 批号 : 20100102

[0225] 包装 : 模拟市售包装

[0226] 温度 : 常温留样, 10-30℃

[0227]

贮存 时间 (月)	考察项目							
	外观性状	可见异物	溶液的 澄清度	不溶性微粒	有关物质 (%)	含量 (%)	细菌 内毒素	无菌
0	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.0	104.2	符合 规定	符合 规定
3	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.1	101.8	符合 规定	符合 规定
6	白色疏松 块状物	符合规定	符合 规定	符合 规定	1.2	101.4	符合 规定	符合 规定



[0228]

9	白色疏松块状物	符合规定	符合规定	符合规定	1.3	101.6	符合规定	符合规定
12	白色疏松块状物	符合规定	符合规定	符合规定	1.3	101.8	符合规定	符合规定

[0229] 5、结论

[0230] 长期试验表明,本发明的硼替佐米冻干粉针剂按照市售包装,存放于产品规定的贮藏条件下,本品的外观在12个月内无明显变化,含量在有效期内变化不大,溶液的澄清度、可见异物、不溶性微粒、细菌内毒素与无菌检查均符合规定。综合上述结果,按照现行生产工艺生产的产品稳定性良好,在有效期内符合质量标准的要求。

[0231] 二、加速试验

[0232] 取本品三批样品(按照本发明实施例1的方法制备三批硼替佐米冻干粉针剂,批号分别为:20100201、20100801、20100102),模拟市售包装,在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{RH}75\% \pm 5\%$ 的条件下放置6个月,期间分别于第1、2、3、6个月取样,按照稳定性检查项目检测,并与0天数据对比:

[0233] 20100201批样品加速试验结果

[0234]

时间(月)	性状	溶液澄清度	澄明度	有关物质(%)	含量(%)
0	白色疏松粉末	澄清	符合规定	0.9	99.70
1	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.0	100.1
2	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.1	99.61
3	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.1	100.5
6	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.2	99.95

[0235] 20100801批样品加速试验结果

[0236]

时间(月)	性状	溶液澄清度	澄明度	有关物质(%)	含量(%)
0	白色疏松粉末	澄清	符合规定	0.8	98.85
1	白色疏松粉末	澄清	符合规定	0.9	100.3
2	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.0	99.64
3	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.1	100.7
6	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.2	98.75

[0237] 20100102批样品加速试验结果

[0238]

时间(月)	性状	溶液澄清度	澄明度	有关物质(%)	含量(%)
0	白色疏松粉末	澄清	符合规定	0.9	99.25
1	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.1	99.71
2	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.2	99.57
3	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.2	99.85
6	白色疏松粉末	澄清	符合规定	1.3	99.28

[0239] 对本发明其它制剂实施例所制备的硼替佐米冻干粉针剂也进行了该试验,其具有相似的结果。