



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105560182 B

(45)授权公告日 2017.07.11

(21)申请号 201610080700.5 *A61K 47/44*(2017.01)
(22)申请日 2016.02.04 *A61K 47/24*(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号 *A61K 47/22*(2006.01)
申请公布号 CN 105560182 A *A61K 47/18*(2006.01)
(43)申请公布日 2016.05.11 *A61P 35/00*(2006.01)
(73)专利权人 索安克(上海)投资有限公司 *A61K 31/355*(2006.01)
地址 200030 上海市嘉定区宝安公路2968
号7幢5024室
(72)发明人 游剑 姜新东 李青坡
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
代理人 陆岩
(51)Int.Cl.
A61K 9/107(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)

(56)对比文件

CN 103006558 A,2013.04.03,
CN 102871963 A,2013.01.16,
CN 104306333 A,2015.01.28,
CN 103006558 A,2013.04.03,

审查员 韦轶

权利要求书2页 说明书18页 附图2页

(54)发明名称

注射用卡巴他赛组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明提供一种注射用卡巴他赛组合物,其包含卡巴他赛、注射用油、乳化剂、和稳定剂,所述注射用油为选自大豆油、橄榄油、薏仁油、中链甘油三酯、以及维生素E及其衍生物中的至少一种,所述乳化剂为选自蛋黄卵磷脂、大豆磷脂和合成磷脂中的至少一种、以及氨基酸。本发明还提供注射用卡巴他赛组合物的制备方法,其中,在制备油相时,将卡巴他赛、乳化剂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入注射用油和稳定剂,进一步搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相。本发明所述的注射用卡巴他赛组合物的载药量高、脂质含量低、稳定性好,且可降低注射用卡巴他赛组合物的用药风险,提高患者的顺应性。

1. 一种注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,
包含卡巴他赛、注射用油、乳化剂、和稳定剂,

所述注射用油为选自大豆油、橄榄油、薏仁油、中链甘油三酯、以及维生素E及其衍生物中的至少一种,其中,所述注射用油至少含有维生素E及其衍生物中的至少一种,所述维生素E及其衍生物为选自d- α -生育酚、d1- α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、d- α -生育酚醋酸酯、d1- α -生育酚醋酸酯、d- α -生育酚琥珀酸酯、d1- α -生育酚琥珀酸酯和聚乙二醇维生素E琥珀酸酯中的一种以上,

所述乳化剂为磷脂和氨基酸,所述磷脂为蛋黄卵磷脂,或者为蛋黄卵磷脂和选自大豆磷脂和合成磷脂中的至少一种,所述氨基酸为精氨酸,或者为精氨酸和组氨酸,

选自维生素E及其衍生物中的至少一种注射用油、与选自大豆油、橄榄油、薏仁油和中链甘油三酯中的至少一种注射用油,以重量比计,为1:0~4,

所述磷脂与所述氨基酸,以重量比计,为1:0.05~0.5。

2. 根据权利要求1所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,

选自维生素E及其衍生物中的至少一种注射用油、与选自大豆油、橄榄油、薏仁油和中链甘油三酯中的至少一种注射用油,以重量比计,为1:0~2,

所述磷脂与所述氨基酸,以重量比计,为1:0.1~0.3。

3. 根据权利要求1或2所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,为注射用卡巴他赛微乳,其中,按重量百分比计,含有下述成分:

卡巴他赛	0.1~1.0%、
注射用油	2~15%、
乳化剂	1~8%、
稳定剂	5~25%、
其余为注射用水。	

4. 根据权利要求3所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,按重量百分比计,含有下述成分:

卡巴他赛	0.3~0.6%、
注射用油	4~12%、
乳化剂	2.5~6%、
稳定剂	10~20%、
其余为注射用水。	

5. 根据权利要求1或2所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,为注射用卡巴他赛冻干微乳,其中,按重量百分比计,含有下述成分:

卡巴他赛	1~3%、
注射用油	15~45%、
乳化剂	10~25%、
稳定剂	35~70%。

6. 根据权利要求5所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,按重量百分比计,含有下述成分:

卡巴他赛	1.3~2.5%、
注射用油	18~40%、
乳化剂	12~22%、
稳定剂	40~66%。

7. 权利要求1~6中任一项所述的注射用卡巴他赛组合物的制备方法,其特征在于,在制备油相时,将卡巴他赛、乳化剂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入注射用油和稳定剂,进一步搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相。

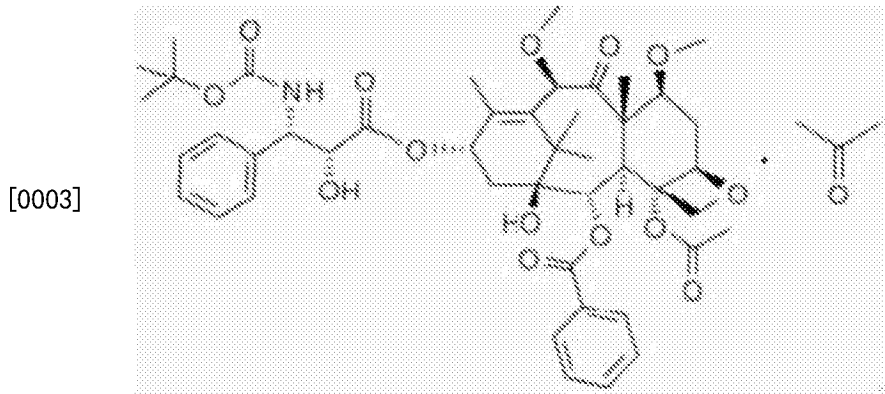
注射用卡巴他赛组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及注射用卡巴他赛组合物及其制备方法。

技术背景

[0002] 卡巴他赛(cabazitaxel)是一种半合成紫杉烷类化合物,其前体物是从紫杉树针叶中提取而获得的,卡巴他赛结构式如下:



[0004] 卡巴他赛的药理作用机制如下:与游离的微管蛋白结合,促进微管蛋白装配成稳定的微管,同时抑制其解聚,由此导致丧失了正常功能的微管束的产生和微管的固定,从而抑制细胞的有丝分裂期和分裂间期的肿瘤细胞功能,起到抗肿瘤作用。

[0005] 美国FDA已于2010年6月17日批准卡巴他赛上市,其商品名为Jevtana,其与泼尼松联用来治疗既往用含多西他赛治疗方案的激素难治性转移性前列腺癌(hormone-refractory metastatic prostate cancer,HRPC)患者,并且,I期临床研究结果证实了Jevtana的安全性和有效性。与接受有效化疗方案(由标准剂量的米托蒽醌与泼尼松构成)的患者相比,服用Jevtana配伍泼尼松的患者死于激素难治性转移性前列腺癌的风险减少30%。

[0006] 具体来说,目前已上市的卡巴他赛注射液为两支西林瓶的组合包装,其中一支为含药液,其规格为60mg/1.5ml,即含60mg卡巴他赛(无水、无溶剂)和1.56g吐温80,另一支为稀释剂,即为一种无色透明、无菌、无热原的13%乙醇水溶液,约5.7ml。卡巴他赛注射液在静脉滴注之前需要使用两种稀释剂进行稀释,首先利用产品所配的稀释剂进行稀释,然后再利用0.9%生理盐水溶液或5%葡萄糖溶液进行稀释。但是,卡巴他赛注射液存在以下不足:

[0007] (1) 临床使用前,卡巴他赛注射液需进行两步稀释,对临床使用带来极大的不便,而且增加了制剂污染的风险;

[0008] (2) 处方中使用吐温-80来溶解药物,静脉注射吐温-80可能引发患者的严重不良反应,包括严重的过敏反应和外周神经病变,因此,在使用前均须使用抗组胺类药物和非甾体抗炎药物进行预处理,即使处理后,患者仍有可能出现不同程度的过敏反应,需随时进行观察;

[0009] (3) 采用13%的乙醇溶液作为稀释剂,然而乙醇在注射给药时会产生较大的刺激性,事实上,注射剂应尽可能降低乙醇的用量(《药剂学》第五版,崔福德主编,人民卫生出版社);

[0010] (4) 卡巴他赛注射液稀释后需尽快使用,在室温下最多可放置8小时,这对卡巴他赛的临床使用带来不便,同时还有可能造成药物的极大浪费。

[0011] 另外,专利文献1公开了一种卡巴他赛注射液及其制备方法,采用该方法制备的卡巴他赛注射液是仅一支西林瓶包装的药物溶液,然而,其制备过程仍然采用乙醇为溶剂,吐温-80为增溶剂,只不过仅仅减少了稀释步骤,因此,仍然存在上述上市产品中所存在的不足。专利文献2公开了一种卡巴他赛脂质体注射剂及其制备方法,该卡巴他赛脂质体注射剂包括卡巴他赛、磷脂、胆固醇、甘露醇或葡萄糖,四者的重量比为1:20~100:0.25~5:10~60,该方法毒性较低,临床使用简便,但是存在着制剂体外稳定性较差且载药量较低的缺点,具体来说,分散在脂质体磷脂双分子层中的卡巴他赛容易受到载药量、温度等因素的影响而在体系中析出,制备方法繁琐,尚无法进行工业化大生产。专利文献3公开了一种注射用卡巴他赛组合物和一种注射用卡巴他赛稀释液及其制备方法,注射用卡巴他赛组合物中的主要成份为卡巴他赛丙酮化物,辅料为牛磺酸,乙醇溶液,专利文献3中还公开了一种稀释剂,其成份如下:聚山梨酯-80、乙醇,也就是说,专利文献3所公开的产品中含有乙醇且需要相应的稀释液(聚山梨酯-80、乙醇)来溶解稀释,因此,也存在上述上市品中所存在的不足之处。

[0012] 现有技术文献

[0013] 专利文献

[0014] 专利文献1:CN102068407A

[0015] 专利文献2:CN103768018A

[0016] 专利文献3:CN105030701A

发明内容

[0017] 本发明所要解决的课题

[0018] 如上所述,现有的卡巴他赛制剂存在下述问题:因存在稀释步骤而对临床使用带来极大的不便,且增加了制剂污染的风险;因使用吐温-80来溶解药物而存在导致严重的过敏反应和外周神经病变的可能性;因采用较高浓度的乙醇溶液作为稀释剂而在注射给药时对血管产生较大的刺激性;需稀释的卡巴他赛注射液在稀释后的保存时间短,这对临床使用带来不便,且还会造成药物的浪费;以及卡巴他赛脂质体注射剂的稳定性差,容易出现药物析出等情况,因此无法产业化生产。

[0019] 本发明的发明人等为了克服上述现有的卡巴他赛制剂的不足而进行了深入的研究,结果发现,通过采用特定的组成成分,从而能够提供下述的注射用卡巴他赛组合物,其载药量高、脂质浓度低、稳定性好(例如粒径较小且分布窄、不易分层、包封率高、可耐受高压灭菌等)。另外,在本发明的注射用卡巴他赛组合物中,无需专用稀释剂进行稀释,因此可减少对制剂造成污染的机会。而且,在本发明的注射用卡巴他赛组合物中,并未使用吐温-80这样的增溶剂,因此可避免导致严重的过敏反应和外周神经病变的可能性,提高了患者的顺应性。再者,在本发明中,虽然在制备过程中采用了无水乙醇,但是在最终制剂中已在

真空条件下将无水乙醇挥去,因此也能够避免因乙醇溶液作为稀释剂而在注射给药时对血管产生较大的刺激性这一情况。进而,本发明所述的注射用卡巴他赛组合物易于产业化。至此,完成了本发明。另外,本发明还提供上述注射用卡巴他赛组合物的制备方法。

[0020] 用于解决课题的手段

[0021] 本发明包括下述内容。

[0022] [1] 一种注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,

[0023] 包含卡巴他赛、注射用油、乳化剂、和稳定剂,

[0024] 所述注射用油为选自大豆油、橄榄油、薏仁油、中链甘油三酯、以及维生素E及其衍生物中的至少一种,

[0025] 所述乳化剂为选自蛋黄卵磷脂、大豆磷脂和合成磷脂中的至少一种、以及氨基酸。

[0026] [2] 根据上述 [1] 所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,

[0027] 所述注射用油至少含有维生素E及其衍生物中的至少一种。

[0028] [3] 根据上述 [1] 或 [2] 所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,

[0029] 所述氨基酸为选自组氨酸、谷氨酸、精氨酸、赖氨酸、缬氨酸和亮氨酸中的至少一种。

[0030] [4] 根据上述 [1] ~ [3] 中任一项所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,为注射用卡巴他赛微乳,其中,按重量百分比计,含有下述成分:

	卡巴他赛	0.1~1.0%、
[0031]	注射用油	2~15%、
	乳化剂	1~8%、
	稳定剂	5~25%、

[0032] 其余为注射用水。

[0033] [5] 根据上述 [4] 所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,按重量百分比计,含有下述成分:

	卡巴他赛	0.3~0.6%、
[0034]	注射用油	4~12%、
	乳化剂	2.5~6%、
	稳定剂	10~20%、

[0035] 其余为注射用水。

[0036] [6] 根据上述 [1] ~ [3] 中任一项所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,为注射用卡巴他赛冻干微乳,其中,按重量百分比计,含有下述成分:

	卡巴他赛	1~3%、
[0037]	注射用油	15~45%、
	乳化剂	10~25%、
[0038]	稳定剂	35~70%。

[0039] [7] 根据上述 [6] 所述的注射用卡巴他赛组合物,其特征在于,按重量百分比计,含

有下述成分：

	卡巴他赛	1.3~2.5%、
[0040]	注射用油	18~40%、
	乳化剂	12~22%、
	稳定剂	40~66%。

[0041] [8] 根据上述 [1] ~ [7] 中任一项所述的注射用卡巴他赛组合物，其特征在于，

[0042] 选自维生素E及其衍生物中的至少一种注射用油、与选自大豆油、橄榄油、薏仁油和中链甘油三酯中的至少一种注射用油，以重量比计，为1:0~4，

[0043] 选自蛋黄卵磷脂、大豆磷脂和合成磷脂中的至少一种乳化剂、与氨基酸，以重量比计，为1:0.05~0.5。

[0044] [9] 根据上述 [8] 所述的注射用卡巴他赛组合物，其特征在于，

[0045] 选自维生素E及其衍生物中的至少一种注射用油、与选自大豆油、橄榄油、薏仁油和中链甘油三酯中的至少一种注射用油，以重量比计，为1:0~2，

[0046] 选自蛋黄卵磷脂、大豆磷脂和合成磷脂中的至少一种乳化剂、与氨基酸，以重量比计，为1:0.1~0.3。

[0047] [10] 上述 [1] ~ [9] 中任一项所述的注射用卡巴他赛组合物的制备方法，其特征在于，

[0048] 在制备油相时，将卡巴他赛、乳化剂和无水乙醇混合并搅拌至澄清，再加入注射用油和稳定剂，进一步搅拌至澄清，真空挥去乙醇，即得油相。

[0049] 发明效果

[0050] 根据本发明，通过采用特定的组成成分，从而能够提供下述的注射用卡巴他赛组合物及其制备方法，所述注射用卡巴他赛组合物的载药量高、脂质含量低、稳定性好（例如粒子粒径分布均匀且平均粒径约为100~200nm，100%的粒子在1 μ m以下，不易分层、包封率高、可耐受高压灭菌等）。并且，根据本发明，无需用稀释剂进行稀释，因此可减少对制剂造成污染的机会，另外，因并未使用吐温-80这样的增溶剂，所以可避免导致严重的过敏反应和外周神经病变的可能性。进而，在本发明中，因在最终制剂中已在真空条件下将远小于现有制剂的处方量的无水乙醇挥去，因此也能够避免因乙醇所造成的在注射给药时对血管产生较大的刺激性这一情况。再者，本发明的注射用卡巴他赛组合物易于产业化。

附图说明

[0051] 图1为实施例1所述的注射用卡巴他赛冻干微乳在冻干前的粒径分布图。

[0052] 图2为实施例1所述的注射用卡巴他赛冻干微乳在复溶后的粒径分布图。

[0053] 图3为实施例1所述的注射用卡巴他赛冻干微乳在复溶后在室温下放置30天的粒径分布图。

[0054] 图4为实施例1所述的注射用卡巴他赛冻干微乳在复溶后在4 $^{\circ}$ C下放置30天的粒径分布图。

具体实施方式

[0055] [注射用卡巴他赛组合物]

[0056] 本发明的注射用油为选自大豆油、橄榄油、薏仁油、中链甘油三酯、以及维生素E及其衍生物中的至少一种。

[0057] 其中,作为油相的维生素E及其衍生物具有显著地抗氧化、消除体内自由基、预防癌症发生、提高机体免疫力的功能,因此,维生素E及其衍生物与卡巴他赛的并用可发挥出协同效应,提高机体免疫力,增强卡巴他赛的抗肿瘤活性。而且,卡巴他赛在维生素E或其衍生物中的溶解性高,由此,通过采用维生素E及其衍生物作为注射用卡巴他赛组合物的油相中的一种注射用油,从而可在减少油相的使用量的同时提高载药量,另外,在减少油相的使用量的同时也可相应地降低乳化剂的用量,从而降低脂质浓度。并且,通过采用维生素E及其衍生物作为注射用卡巴他赛组合物的油相中的一种注射用油,可使油相稳定性良好,进而使所制得的注射用卡巴他赛组合物的稳定性良好,即,所制得的注射用卡巴他赛组合物的粒径分布均匀且平均粒径约为100~200nm、不易分层、包封率高、可耐受高压灭菌等。

[0058] 作为维生素E及其衍生物,可列举出d- α -生育酚、d1- α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、d- α -生育酚醋酸酯、d1- α -生育酚醋酸酯、d- α -生育酚琥珀酸酯、d1- α -生育酚琥珀酸酯、聚乙二醇维生素E琥珀酸酯(TPGS)等。

[0059] 从对卡巴他赛的溶解度良好,减少油相的用量以及乳化剂的用量的方面出发,所述维生素E及其衍生物优选为d- α -生育酚、d1- α -生育酚、d- α -生育酚醋酸酯、d1- α -生育酚醋酸酯、d- α -生育酚琥珀酸酯、或d1- α -生育酚琥珀酸酯。

[0060] 上述维生素E及其衍生物可以单独使用一种,也可以并用两种以上。

[0061] 另外,本发明的注射用卡巴他赛组合物中,并用磷脂和氨基酸作为乳化剂,两者均为临床安全的注射用辅料。通过并用磷脂和氨基酸作为乳化剂,从而在避免使用其他高分子材料的表面活性剂的情况下就可以很好地乳化注射用油,而制备出稳定性良好的注射用卡巴他赛组合物。进而,因为并未使用其他高分子材料的表面活性剂,因此所制得的注射用卡巴他赛组合物的生物相容性好,可降低临床安全性方面的风险。

[0062] 具体来说,本发明中使用的磷脂为蛋黄卵磷脂、大豆磷脂和合成磷脂中的至少一种。作为合成磷脂,可列举出二棕榈酰基卵磷脂(DPPC)、二硬脂酰基卵磷脂(DSPC)、二油酰基卵磷脂(DOPC)、1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基卵磷脂(MPPC)、1-棕榈酰基-2-硬脂酰基卵磷脂(PSPC)、1-硬脂酰基-2-棕榈酰基卵磷脂(SPPC)、1-棕榈酰基-2-油酰基卵磷脂(POPC)、或1-硬脂酰基-2-油酰基卵磷脂(SOPC)等。

[0063] 上述磷脂可以单独使用一种,也可以并用2种以上。从乳化效果、以及所制备的注射用卡巴他赛组合物的稳定性等方面考虑,优选为蛋黄卵磷脂和大豆磷脂中的一种以上,更优选为蛋黄卵磷脂。

[0064] 本发明所使用的氨基酸为选自组氨酸、谷氨酸、精氨酸、赖氨酸、缬氨酸和亮氨酸中的至少一种。进而,从乳化效果、以及所制备的注射用卡巴他赛组合物的稳定性等方面考虑,优选为精氨酸。

[0065] 另外,本发明所使用的稳定剂为糖类、醇类、以及油酸、油酸钠、去氧胆酸、去氧胆酸钠、聚乙二醇-300或聚乙二醇-400等。作为糖类,可举出乳糖、蔗糖、海藻糖等,作为醇类,可举出甘露醇、山梨醇、木糖醇等。上述稳定剂可以单独使用其中的一种,也可以并用2种以上。上述稳定剂在注射用卡巴他赛组合物中发挥出作为等渗调节剂、冻干保护剂等的的作用。

[0066] 进而,本发明的注射用卡巴他赛组合物,可以是注射用卡巴他赛微乳,也可以是注射用卡巴他赛冻干微乳。而注射用冻干微乳与注射用微乳相比,冻干微乳轻便,且能够在较高的温度下存放,降低了低温储存和冷链运输的成本。

[0067] 另外,作为本发明所述的注射用卡巴他赛微乳,从载药量和稳定性等方面考虑,优选:按重量百分比计,含有下述成分:

	卡巴他赛	0.1~1.0%、
[0068]	注射用油	2~15%、
	乳化剂	1~8%、
	稳定剂	5~25%、

[0069] 其余为注射用水;

[0070] 更优选:按重量百分比计,含有下述成分:

	卡巴他赛	0.3~0.6%、
[0071]	注射用油	4~12%、
	乳化剂	2.5~6%、
	稳定剂	10~20%、

[0072] 其余为注射用水。

[0073] 进而,作为本发明所述的注射用卡巴他赛冻干微乳,从载药量和稳定性等方面考虑,优选:按重量百分比计,含有下述成分:

	卡巴他赛	1~3%、
[0074]	注射用油	15~45%、
	乳化剂	10~25%、
	稳定剂	35~70%。

[0075] 更优选:按重量百分比计,含有下述成分:

	卡巴他赛	1.3~2.5%、
[0076]	注射用油	18~40%、
	乳化剂	12~22%、
	稳定剂	40~66%。

[0077] 进而,从卡巴他赛的载药量、所制备的注射用卡巴他赛组合物的稳定性、以及临床用药安全性等方面考虑,优选:选自维生素E及其衍生物中的至少一种注射用油、与选自大豆油、橄榄油、薏仁油和中链甘油三酯中的至少一种注射用油,以重量比计,为1:0~4,选自蛋黄卵磷脂、大豆磷脂和合成磷脂中的至少一种乳化剂、与氨基酸,以重量比计,为1:0.05~0.5;更优选:选自维生素E及其衍生物中的至少一种注射用油、与选自大豆油、橄榄油、薏仁油和中链甘油三酯中的至少一种注射用油,以重量比计,为1:0~2,选自蛋黄卵磷脂、大豆磷脂和合成磷脂中的至少一种乳化剂、与氨基酸,以重量比计,为1:0.1~0.3。

[0078] [注射用卡巴他赛组合物的制备]

[0079] 本发明提供一种注射用卡巴他赛组合物的制备方法,其特征在于,在制备油相时,将卡巴他赛、乳化剂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入注射用油和稳定剂,进一步搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相。

[0080] 具体来说,在制备本发明的注射用卡巴他赛组合物时,所使用的无水乙醇的用量远低于现有技术中记载的处方量,并且最终在真空条件下将其除去。由此,可降低乙醇刺激的风险,并且,与采用其他有机溶剂如丙酮等的情况相比,用药安全性更好。

[0081] 下面,对本发明的注射用卡巴他赛组合物为注射用卡巴他赛微乳、以及注射用卡巴他赛冻干微乳的情况分别进行说明。

[0082] 具体来说,所述注射用卡巴他赛微乳按照以下步骤进行制备:

[0083] (1) 油相的制备:在40-70℃条件下,将卡巴他赛、乳化剂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入注射用油和稳定剂,搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0084] (2) 水相的制备:将稳定剂加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22μm微孔滤膜过滤,即得水相;

[0085] (3) 初乳:将水相和油相预热至50~70℃,然后利用高速分散机在5000~20000rpm的剪切搅拌下,将水相缓慢地加入到油相中并继续搅拌5~30分钟至初乳平均粒径不超过5μm,即得初乳;

[0086] (4) 终乳:将初乳冷却至室温,然后将其转移至高压均质机中,在25~45℃下,在500~1500bar的压力下均质3~10次至粒径不再明显下降;

[0087] (5) 分装灭菌:采用0.45μm微孔滤膜将终乳过滤后,将其分装于西林瓶中,充氮气,压盖密封,在121℃下高压蒸汽灭菌12~15分钟,然后迅速冷却降温,即得注射用卡巴他赛微乳。

[0088] 另外,本发明的注射用卡巴他赛冻干微乳按照以下步骤进行制备:

[0089] (1) 油相的制备:在40-70℃条件下,将卡巴他赛、乳化剂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入注射用油和稳定剂,搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0090] (2) 水相的制备:将稳定剂加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22μm微孔滤膜过滤,即得水相;

[0091] (3) 初乳:将水相和油相预热至50~70℃,然后利用高速分散机在5000~20000rpm剪切搅拌下,将水相缓慢地加入到油相中并继续搅拌5~30分钟至初乳平均粒径不超过5μm,即得初乳;

[0092] (4) 终乳:将初乳冷却至室温,然后将其转移至高压均质机中,在25~45℃下,在500~1500bar压力下均质3~10次至粒径不再明显下降;

[0093] (5) 过滤分装:采用0.45μm微孔滤膜将终乳过滤后,将其分装于西林瓶中并充氮气;

[0094] (6) 冷冻干燥:利用冷冻干燥机,将分装好的终乳在预冻温度-30℃~-55℃、预冻时间8~24小时、冻干温度-15℃~-30℃、冻干时间24~72小时、真空度12bar以下的条件下进行冷冻干燥。

[0095] 本发明的注射用卡巴他赛微乳可使难溶性的卡巴他赛很好地分散在微乳中,稳定性良好。本发明的注射用卡巴他赛冻干微乳在复溶后仍为一种水包油结构的呈乳光的微乳,流动性好,且粒径分布窄,平均粒径约为100~200nm,100%的粒子在1μm以下,由此表明

卡巴他赛很好地分散在复溶后的微乳中。进而,本发明的注射用卡巴他赛组合物的制备工艺简单,产品质量稳定,便于工业化生产。因此,本发明为开发出安全、稳定、有效的注射用卡巴他赛组合物提供了全新的思路,在卡巴他赛的临床应用方面具有极为重要的意义。

[0096] 实施例

[0097] 下面列举出实施例,从而进一步对本发明详细地进行说明,但本发明并不限于下述实施例。需要说明的是,在各实施例中,对于处方中的各组成成分的使用量,若无特别说明,则均为“按重量比计”。

[0098] 下述实施例中所使用的原辅料及设备具体示于表1和表2。

[0099] [表1]

[0100]

名称	规格	制造商	执行标准
卡巴他赛	98.0%~102.0%	江苏红豆杉	企业标准
大豆油	Lipoid purified soybean oil	德国lipoid公司	进口注册标准
中链甘油三酯	Lipoid MCT	德国lipoid公司	进口注册标准
维生素E	药用级	浙江新和成	中国药典二部2015版
dl- α -生育酚	96.0~102.0%	浙江新和成	企业标准
蛋黄卵磷脂	Lipoid E80	德国lipoid公司	进口注册标准
大豆磷脂	Lipoid S100	德国lipoid公司	进口注册标准
精氨酸	药用级	无锡晶海氨基酸	中国药典二部2015版
组氨酸	药用级	无锡晶海氨基酸	中国药典二部2015版
油酸	Lipoid FA 18:1	德国lipoid公司	进口注册标准
蔗糖	药用级	南宁糖业	中国药典四部2015版
聚乙二醇-400	药用级	南京威尔化工	中国药典四部2015版
DPPC	Lipoid PC 16:0/16:0	德国lipoid公司	企业标准
甘露醇	药用级	广西南宁化学制药	中国药典四部2015版
乳糖	药用级	德国美剂乐	中国药典四部2015版
无水乙醇	药用级	太仓新太酒精	中国药典四部2015版

[0101] [表2]

[0102]

名称	型号	制造商
高速分散机	T18	德国IKA公司
高压均质机	Panda PLUS 2000	GEA Niro Soavi公司
冷冻干燥机	2.5L Triad Freeze Dry System	美国LABCONCO公司
纳米粒度仪	ZS90	英国Malvern公司
激光粒度仪	Accusizer 780APS	美国PSS公司
超纯水仪	Milli-Q	美国Millipore公司
液相色谱仪	1260、UV检测器	安捷伦公司

[0103] 实施例1 (注射用卡巴他赛冻干微乳)

[0104] 处方

	卡巴他赛	1
	维生素E	15
	蛋黄卵磷脂	5
	大豆磷脂	5
[0105]	精氨酸	1
	油酸	3
	蔗糖	30
	注射用水	200
	无水乙醇	适量

[0106] 制备方法:

[0107] (1) 油相:在40-70℃条件下,将卡巴他赛、蛋黄卵磷脂、大豆磷脂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入维生素E和油酸,进一步搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0108] (2) 水相:将精氨酸、蔗糖加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22μm微孔滤膜过滤,即得水相;

[0109] (3) 初乳:首先预热水相和油相至50-70℃,然后利用高速分散机在5000~20000rpm的剪切搅拌下,将水相缓慢加入油相中,待完全加入后,以10000rpm持续剪切30分钟,即得初乳;

[0110] (4) 终乳:将初乳转移至高压均质机中,在25~45℃下,在1200bar条件下,均质4次;

[0111] (5) 过滤分装:采用0.45μm微孔滤膜过滤终乳,然后将经过滤的终乳分装于西林瓶中,并充氮气;

[0112] (6) 冷冻干燥:将分装后的终乳置于冷冻干燥机中,在预冻温度-55℃、预冻时间8小时、冻干温度-15℃、冻干时间36小时、真空度12bar以下的条件下进行冷冻干燥,即得注射用卡巴他赛冻干微乳。

[0113] 对于实施例1中制备的注射用卡巴他赛冻干微乳,进行以下方面的考察。

[0114] 1、冻干前与复溶后的粒径的对比

[0115] 复溶的操作具体如下:将实施例1所制得的注射用卡巴他赛冻干微乳复溶(即,向所制得的一瓶注射用卡巴他赛冻干微乳内加入5ml注射用水、0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液,振摇0.5~5分钟,勿倒置,至完全复溶)。

[0116] 粒径测定的操作具体如下:在测定前,利用超纯水将实施例1中制得的冻干前的微乳或复溶后的微乳稀释500倍,然后采用纳米粒度仪测定粒径。实施例1的测定结果示于表3。

[0117] 需要说明的是,在测定后述的实施例2~10中制备的注射用卡巴他赛微乳的粒径时,与上述同样地,在测定前利用超纯水将所制得的注射用卡巴他赛微乳稀释500倍,然后采用纳米粒度仪测定粒径。

[0118] 2、冻干前与复溶后的包封率的对比

[0119] 对于实施例1中制得的冻干前的微乳、复溶后的微乳、以及后述的实施例2~10中

制备的注射用卡巴他赛微乳,采用透析法测定其包封率。实施例1的测定结果示于表3。

[0120] 包封率的具体测定方法如下:

[0121] (1) 透析袋(mW=3000~3500)处理:将透析袋剪成所需的规格,在沸水中煮沸10min。

[0122] (2) 透析条件的确定:精密移取1mL微乳于处理好的透析袋中,两端夹紧后放入装有200mL 2%的吐温-80水溶液的烧杯中,室温下置于磁力搅拌器上搅拌。定时量取透析液,并利用液相色谱仪测定其中的卡巴他赛含量,直至透析达到平衡。

[0123] (3) 包封率计算:量取透析袋内一定体积的微乳,并利用无水乙醇破乳,同时量取1mL的未经透析的微乳并利用无水乙醇破乳,然后利用液相色谱仪测定其中的卡巴他赛含量,依照下述式来计算包封率,

[0124] $EE\% = mAU/mAU_0 \times 100\%$,

[0125] 其中,“EE%”表示包封率,“mAU”表示利用液相色谱仪测得的透析袋内的微乳中的卡巴他赛含量,“mAU₀”表示利用液相色谱仪测得的未经透析的微乳中的卡巴他赛含量。

[0126] 3、注射用卡巴他赛冻干微乳复溶后的稳定性考察

[0127] 将实施例1所制得的注射用卡巴他赛冻干微乳复溶后,分别在4℃和室温下放置,分别在0、5、10、30天时利用纳米粒度仪和激光粒度仪来测定粒径,将测定结果示于表4。

[0128] [表3]

[0129]

冻干前				复溶后			
外观	平均粒径 (nm)	PDI*	包封率 (%)	外观	平均粒径 (nm)	PDI	包封率 (%)
半透明 乳状液体	153.2	0.236	99.2	半透明 乳状液体	146.2	0.235	99.5

[0130] *:PDI:Polydispersity Index

[0131] 由表3可知,实施例1中制备的注射用卡巴他赛冻干微乳在冻干前与复溶后外观一致,未产生沉淀,未发生破乳,粒径分布也基本一致,并且粒径小且分布窄,而且包封率高。由此,可确认出实施例1中制备的注射用卡巴他赛冻干微乳在冻干前和复溶后稳定性均良好。另外,实施例1中制备的注射用卡巴他赛冻干微乳的冻干前和复溶后的粒径分布图分别示于图1和图2。

[0132] [表4]

[0133]

		外观	平均粒径 (nm)	PDI	包封率 (%)	大于5 μ m乳粒
0天		半透明 乳状液体	146.2	0.235	98.8	未检出
5天	室温	半透明 乳状液体	147.3	0.208	98.9	未检出
	4 $^{\circ}$ C	半透明 乳状液体	147.7	0.218	98.8	未检出
10天	室温	半透明 乳状液体	150.1	0.222	97.9	未检出
	4 $^{\circ}$ C	半透明 乳状液体	139.6	0.233	98.1	未检出
30天	室温	半透明 乳状液体	151.5	0.241	98.6	未检出
	4 $^{\circ}$ C	半透明 乳状液体	141.6	0.262	98.9	未检出

[0134] 由表4可知,将实施例1中制得的注射用卡巴他赛冻干微乳复溶后,其在4 $^{\circ}$ C及室温条件下放置30天时,粒径基本没有发生变化,未发生分层破乳等现象,且包封率高。由此可确认出实施例1中制备的注射用卡巴他赛冻干微乳的复溶后的放置稳定性良好。另外,实施例1所述的注射用卡巴他赛冻干微乳在复溶后在室温下和4 $^{\circ}$ C下放置30天时的粒径分布图分别示于图3和图4。

[0135] 实施例2~4(注射用卡巴他赛微乳)

[0136] 处方

	实施例 2	实施例 3	实施例 4
卡巴他赛	1	1	1
维生素 E	10	10	10
dl- α -生育酚	5	5	5
蛋黄卵磷脂	10	10	10
[0137] 精氨酸	-	1	2.5
组氨酸	1	-	-
油酸	3	3	3
蔗糖	30	30	30
注射用水	200	200	200
无水乙醇	适量	适量	适量

[0138] 制备方法:

[0139] (1) 油相:在40-70 $^{\circ}$ C条件下,将卡巴他赛、蛋黄卵磷脂和无水乙醇混合并搅拌至澄

清,再加入维生素E、d1- α -生育酚和油酸,搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0140] (2) 水相:将组氨酸或精氨酸、以及蔗糖加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22 μ m微孔滤膜过滤,即得水相;

[0141] (3) 初乳:首先预热水相和油相至50-70 $^{\circ}$ C,然后利用高速分散机在5000~20000rpm的剪切搅拌下,将水相缓慢加入油相中,待完全加入后,以18000rpm持续搅拌15分钟,即得初乳;

[0142] (4) 终乳:将初乳冷却至室温,然后将其转移至高压均质机中,在25~45 $^{\circ}$ C下,在1000bar条件下,均质6次;

[0143] (5) 分装灭菌:采用0.45 μ m微孔滤膜将终乳过滤后,将其分装于西林瓶中,充氮气,压盖密封,在121 $^{\circ}$ C下高压蒸汽灭菌15分钟,然后迅速冷却降温,即得注射用卡巴他赛微乳。

[0144] 实施例5~7(注射用卡巴他赛微乳)

	实施例 5	实施例 6	实施例 7
卡巴他赛	1	1	1
维生素 E	15	15	15
蛋黄卵磷脂	8	-	-
大豆磷脂	-	8	-
[0145] DPPC	-	-	10
精氨酸	2	4	3
油酸	3	3	1.5
蔗糖	30	30	30
注射用水	200	200	300
无水乙醇	适量	适量	适量

[0146] 制备方法:

[0147] (1) 油相:在40-70 $^{\circ}$ C条件下,将卡巴他赛、蛋黄卵磷脂或大豆磷脂或DPPC、以及无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入维生素E和油酸,搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0148] (2) 水相:将精氨酸和蔗糖加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22 μ m微孔滤膜过滤,即得水相;

[0149] (3) 初乳:首先预热水相和油相至50-70 $^{\circ}$ C,然后利用高速分散机在5000~20000rpm的剪切搅拌下,将水相缓慢加入油相中,待完全加入后,以18000rpm持续搅拌15分钟,即得初乳;

[0150] (4) 终乳:将初乳冷却至室温,然后将其转移至高压均质机中,在25~45 $^{\circ}$ C下,在1200bar条件下,均质3次;

[0151] (5) 分装灭菌:采用0.45 μ m微孔滤膜将终乳过滤后,将其分装于西林瓶中,充氮气,压盖密封,在121 $^{\circ}$ C下高压蒸汽灭菌15分钟,然后迅速冷却降温,即得注射用卡巴他赛微乳。

[0152] 实施例8-10(注射用卡巴他赛微乳)

	卡巴他赛	1	1	1
[0153]	维生素E	12	15	15
	蛋黄卵磷脂	8	7.5	4
	大豆磷脂	-	-	4
	精氨酸	2	3	3
[0154]	油酸	1.5	3	3
	蔗糖	30	30	30
	注射用水	200	200	200
	无水乙醇	适量	适量	适量

[0155] 制备方法:

[0156] (1) 油相:在40-70℃条件下,将卡巴他赛、蛋黄卵磷脂和/或大豆磷脂、以及无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入维生素E和油酸,搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0157] (2) 水相:将精氨酸、蔗糖加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22μm微孔滤膜过滤,即得水相;

[0158] (3) 初乳:首先预热水相和油相至50-70℃,然后利用高速分散机在5000~20000rpm的剪切搅拌下,将水相缓慢加入油相中,待完全加入后,以15000rpm持续搅拌20分钟,即得初乳;

[0159] (4) 终乳:将初乳冷却至室温,然后将其转移至高压均质机中,在25~45℃下,在1400bar条件下,均质3次;

[0160] (5) 分装灭菌:采用0.45μm微孔滤膜将终乳过滤后,将其分装于西林瓶中,充氮气,压盖密封,在121℃下高压蒸汽灭菌15分钟,然后迅速冷却降温,即得注射用卡巴他赛微乳。

[0161] 对于上述实施例2~10所制得的注射用卡巴他赛微乳,对其外观、包封率以及粒径进行了考察,具体结果示于表5。

[0162] [表5]

[0163]

实施例	外观	平均粒径nm	PDI	大于5 μ m乳粒	包封率%
实施例2	半透明乳状液体	137.7	0.262	未检出	98.8
实施例3	半透明乳状液体	125.1	0.255		99.1
实施例4	半透明乳状液体	133.8	0.235		98.5
实施例5	半透明乳状液体	135.1	0.248		99.4
实施例6	半透明乳状液体	144.8	0.273		98.3
实施例7	半透明乳状液体	127.4	0.282		99.2
实施例8	半透明乳状液体	147.1	0.236		98.8
实施例9	半透明乳状液体	141.8	0.234		98.9
实施例10	半透明乳状液体	154.8	0.277		99.0

[0164] 由表5可知,对于实施例2~10中制得的注射用卡巴他赛微乳来说,其外观良好,均为半透明乳状液体,并未发生分层破乳等现象,另外,其粒径较小且分布窄,均未检出大于5 μ m的微乳粒子,并且其包封率高。

[0165] 实施例11(注射用卡巴他赛冻干微乳)

卡巴他赛	1
维生素E	15
蛋黄卵磷脂	10
聚乙二醇 400	3
[0166] 精氨酸	1
油酸	3
蔗糖	25
乳糖	5
注射用水	166.7

[0167] 无水乙醇 适量

[0168] 制备方法:

[0169] (1) 油相:在40-70 $^{\circ}$ C条件下,将卡巴他赛、蛋黄卵磷脂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入维生素E、聚乙二醇400和油酸,搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0170] (2) 水相:将精氨酸、蔗糖和乳糖加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得水相;

[0171] (3) 初乳:首先预热水相和油相至50-70 $^{\circ}\text{C}$,然后利用高速分散机在5000~20000rpm的剪切搅拌下,将水相缓慢加入油相中,待完全加入后,以10000rpm持续搅拌30分钟,即得初乳;

[0172] (4) 终乳:将初乳冷却至室温,然后将其转移至高压均质机中,在25~45 $^{\circ}\text{C}$ 下,在1000bar条件下,均质6次;

[0173] (5) 过滤分装:采用0.45 μm 微孔滤膜过滤终乳,然后将经过滤的终乳分装于西林瓶中,并充氮气;

[0174] (6) 冷冻干燥:将分装后的终乳置于冷冻干燥机中,在预冻温度-55 $^{\circ}\text{C}$ 、预冻时间12小时、冻干温度-30 $^{\circ}\text{C}$ 、冻干时间24小时、真空度12bar以下的条件下进行冷冻干燥,即得注射用卡巴他赛冻干微乳。

[0175] 实施例12~15(注射用卡巴他赛冻干微乳)

[0176]

	实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15
卡巴他赛	1	1	1	1
维生素 E	10	10	12	25
蛋黄卵磷脂	10	5	8	6
精氨酸	1	1	2	4
油酸	3	3	3	1
蔗糖	20	20	20	15
甘露醇	10	10	5	20
注射用水	150	150	150	200
无水乙醇	适量	适量	适量	适量

[0177] 制备方法:

[0178] (1) 油相:在40-70 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,将卡巴他赛、蛋黄卵磷脂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入维生素E和油酸,搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0179] (2) 水相:将精氨酸、蔗糖和甘露醇加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得水相;

[0180] (3) 初乳:首先预热水相和油相至50-70 $^{\circ}\text{C}$,然后利用高速分散机在5000~20000rpm的剪切搅拌下,将水相缓慢加入油相中,待完全加入后,以12000rpm持续搅拌30分钟,即得初乳;

[0181] (4) 终乳:将初乳冷却至室温,然后将其转移至高压均质机中,在25~45 $^{\circ}\text{C}$ 下,在1000bar条件下,均质4次;

[0182] (5) 过滤分装:采用0.45 μm 微孔滤膜过滤终乳,然后将经过滤的终乳分装于西林瓶中,并充氮气;

[0183] (6) 冷冻干燥:将分装后的终乳置于冷冻干燥机中,在预冻温度-55 $^{\circ}\text{C}$ 、预冻时间12

小时、冻干温度-25℃、冻干时间24小时、真空度12bar以下的条件下进行冷冻干燥,即得注射用卡巴他赛冻干微乳。

[0184] 实施例16~18

	实施例 16	实施例 17	实施例 18
卡巴他赛	1	1	1
维生素E	20	15	10
大豆油	5	10	15
蛋黄卵磷脂	12	12	6
[0185] 精氨酸	1	1	6
油酸	2	2	1
蔗糖	10	10	4
乳糖	-	20	25
甘露醇	15	-	-
注射用水	180	180	150
无水乙醇	适量	适量	适量

[0186] 制备方法:

[0187] (1) 油相:在40-70℃条件下将卡巴他赛、蛋黄卵磷脂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入维生素E、大豆油和油酸,搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0188] (2) 水相:将精氨酸、蔗糖、以及乳糖和/或甘露醇加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22μm微孔滤膜过滤,即得水相;

[0189] (3) 初乳:首先预热水相和油相至50-70℃,然后利用高速分散机在5000~20000rpm的剪切搅拌下,将水相缓慢加入油相中,待完全加入后,以15000rpm持续搅拌30分钟,即得初乳;

[0190] (4) 终乳:将初乳冷却至室温,然后将其转移至高压均质机中,在25~45℃下,在1300bar条件下,均质3次;

[0191] (5) 过滤分装:采用0.45μm微孔滤膜过滤终乳,然后将经过滤的终乳分装于西林瓶中,并充氮气;

[0192] (6) 冷冻干燥:将分装后的终乳置于冷冻干燥机中,在预冻温度-55℃、预冻时间12小时、冻干温度-20℃、冻干时间36小时、真空度12bar以下的条件下进行冷冻干燥,即得注射用卡巴他赛冻干微乳。

[0193] 实施例19~21

	实施例 19	实施例 20	实施例 21
卡巴他赛	1	1	1
维生素 E	15	10	-
dl- α -生育酚	-	-	5
中链甘油三酯	10	15	15
[0194] 蛋黄卵磷脂	12	12	12
精氨酸	1	1	1
油酸	4	4	4
甘露醇	30	30	30
注射用水	200	200	200
无水乙醇	适量	适量	适量

[0195] 制备方法:

[0196] (1) 油相:在40-70℃条件下,将卡巴他赛、蛋黄卵磷脂和无水乙醇混合并搅拌至澄清,再加入维生素E或dl- α -生育酚、以及中链甘油三酯和油酸,搅拌至澄清,真空挥去乙醇,即得油相;

[0197] (2) 水相:将精氨酸和甘露醇加入到注射用水中,搅拌至完全溶解,利用0.22 μ m微孔滤膜过滤,即得水相;

[0198] (3) 初乳:首先预热水相和油相至50-70℃,然后利用高速分散机在5000~20000rpm的剪切搅拌下,将水相缓慢加入油相中,待完全加入后,以15000rpm持续搅拌30分钟,即得初乳;

[0199] (4) 终乳:将初乳冷却至室温,然后将其转移至高压均质机中,在25~45℃下,在1300bar条件下,均质3次;

[0200] (5) 过滤分装:采用0.45 μ m微孔滤膜过滤终乳,然后将经过滤的终乳分装于西林瓶中,并充氮气;

[0201] (6) 冷冻干燥:将分装后的终乳置于冷冻干燥机中,在预冻温度-55℃、预冻时间12小时、冻干温度-20℃、冻干时间36小时、真空度12bar以下的条件下进行冷冻干燥,即得注射用卡巴他赛冻干微乳。

[0202] 对于上述实施例11~21所制得的注射用卡巴他赛冻干微乳,对其外观、

[0203] 包封率以及粒径(冻干前和复溶后)进行了考察,具体结果示于表6。

[0204] [表6]

[0205]

实施例	冻干前				复溶后			
	外观	平均粒径 (nm)	PDI	包封率 (%)	外观	平均粒径 (nm)	PDI	包封率 (%)
实施例11	半透明 乳状液体	149.8	0.204	99.6	半透明 乳状液体	153	0.235	99.8
实施例12	半透明 乳状液体	142.8	0.203	98.8	半透明 乳状液体	165.6	0.248	99.7
实施例13	半透明 乳状液体	160.5	0.234	98.9	半透明 乳状液体	152	0.273	98.9
实施例14	半透明 乳状液体	148.1	0.172	98.7	半透明 乳状液体	180.4	0.282	98.5
实施例15	半透明 乳状液体	154.8	0.247	98.8	半透明 乳状液体	153.2	0.236	99.7
实施例16	半透明 乳状液体	150.5	0.226	99.0	半透明 乳状液体	160.6	0.234	99.0
实施例17	半透明 乳状液体	153.7	0.213	99.6	半透明 乳状液体	167.6	0.266	98.5
实施例18	半透明 乳状液体	154.8	0.239	98.4	半透明 乳状液体	164.6	0.246	98.9
实施例19	半透明 乳状液体	160.1	0.232	99.5	半透明 乳状液体	165.8	0.248	99.8
实施例20	半透明 乳状液体	143.7	0.217	99.4	半透明 乳状液体	146.2	0.235	99.4
实施例21	半透明 乳状液体	141.2	0.212	98.9	半透明 乳状液体	147.3	0.208	99.1

[0206] 由表6可知,实施例11~21中制备的注射用卡巴他赛冻干微乳在冻干前与复溶后外观一致,未产生沉淀,未发生分层破乳等现象,粒径分布也基本一致,并且粒径较小且分布窄,而且包封率高。由此,可确认出实施例11~21中制备的注射用卡巴他赛冻干微乳在冻干前和复溶后稳定性均良好。

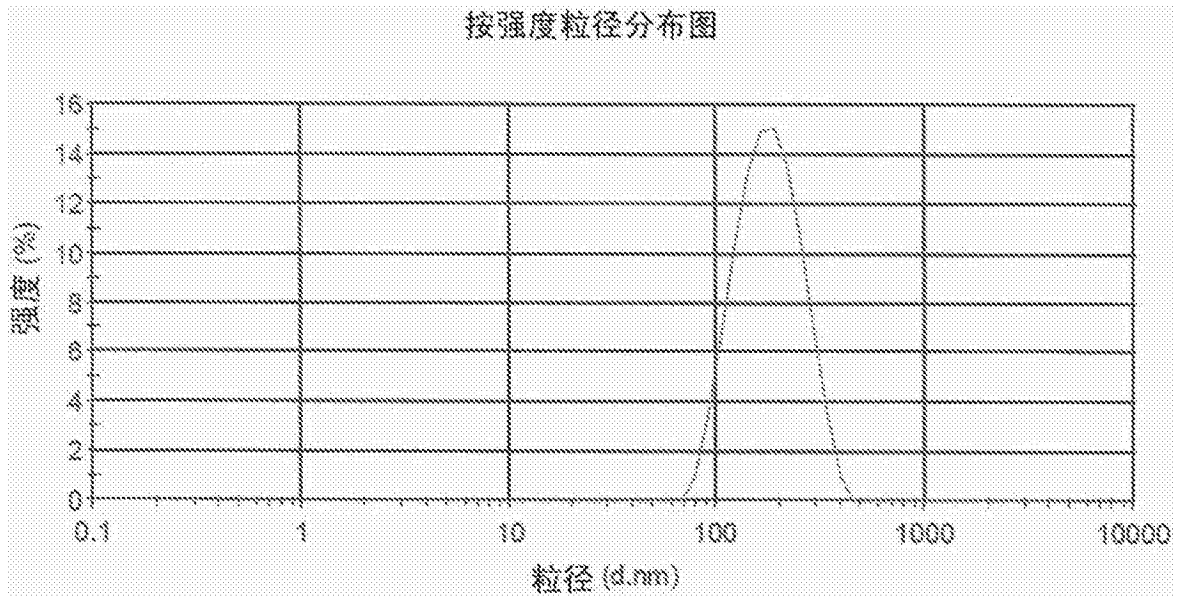


图1

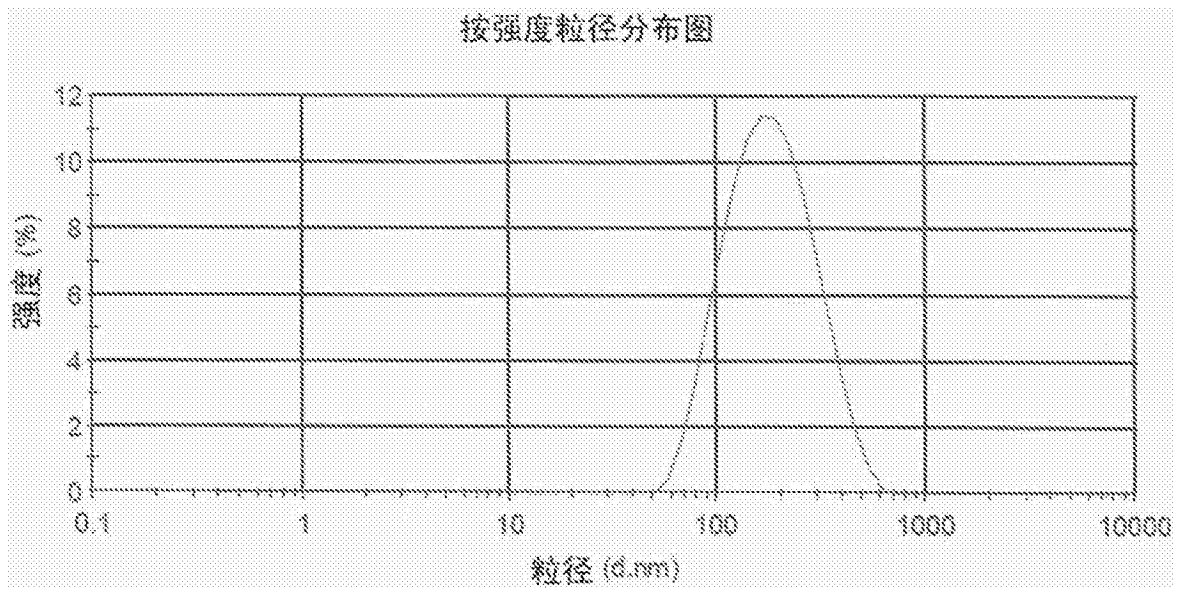


图2

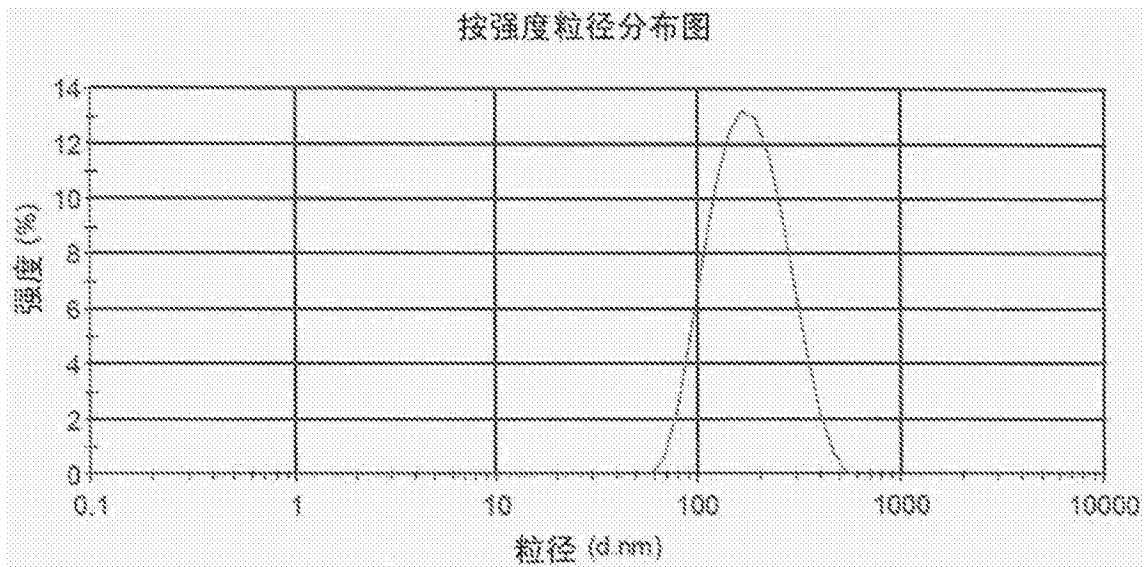


图3

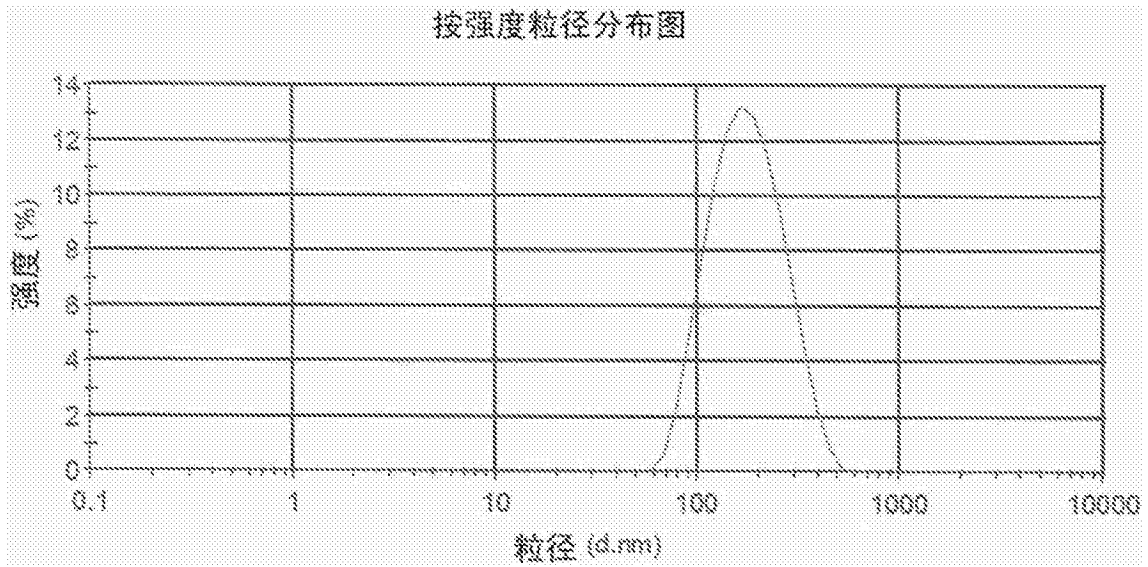


图4