



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106389359 B

(45)授权公告日 2019.07.26

(21)申请号 201611077638.0 *A61K 47/26*(2006.01)

(22)申请日 2016.11.30 *A61K 47/02*(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号 *A61P 35/00*(2006.01)

申请公布号 CN 106389359 A 审查员 齐洁

(43)申请公布日 2017.02.15

(73)专利权人 瑞阳制药有限公司
地址 256100 山东省淄博市沂源县城瑞阳
路1号

(72)发明人 胡清文 崔猛 曹燕 王宏光

(74)专利代理机构 青岛发思特专利商标代理有
限公司 37212

代理人 马俊荣

(51)Int.Cl.
A61K 9/19(2006.01)
A61K 31/18(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称
供注射用的贝利司他药物组合物及其制备
方法

(57)摘要
本发明涉及一种供注射用的贝利司他药物
组合物及其制备方法,属于抗癌药物的制备技术
领域。本发明所述的供注射用的贝利司他药物组
合物,该注射剂为冻干粉针,药物组合物中包含
以下成分:贝利司他、甘露醇和氢氧化钠。本发明
所述的供注射用的贝利司他药物组合物,生产成
本低、冻干时间适中、临床使用时微粒水平较好;
本发明同时提供了一种简单适用的制备方法,利
于工业化。

1. 一种供注射用的贝利司他药物组合物,其特征在于:该注射剂为冻干粉针,药物组合物中包含以下成分:贝利司他、甘露醇和氢氧化钠;

所述的供注射用的贝利司他药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

(1) 在室温下,将甘露醇和氢氧化钠加入注射用水配成甘露醇溶液;

(2) 向贝利司他中加入叔丁醇配制成贝利司他叔丁醇溶液,并且与(1)所制备的甘露醇溶液混合得到药液;

(3) 将药用炭投入(2)所制备的药液中,搅拌20-40min,脱炭;

(4) 对脱炭后的溶液测定中间体含量,根据含量灌装,冻干;

步骤(2)中,叔丁醇的加入量占总药液体积的5%-20%。

2. 根据权利要求1所述的供注射用的贝利司他药物组合物,其特征在于:甘露醇占药物组合物重量的50%-76%。

3. 根据权利要求1所述的供注射用的贝利司他药物组合物,其特征在于:氢氧化钠占药物组合物重量的2.6%-4%。

4. 根据权利要求1所述的供注射用的贝利司他药物组合物, 其特征在于:步骤(3)中,药用炭的加入量占总药液体积的3%。

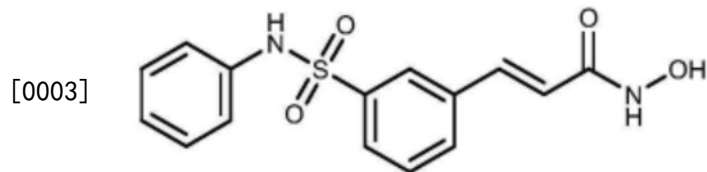
供注射用的贝利司他药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种供注射用的贝利司他药物组合物及其制备方法,属于抗癌药物的制备技术领域。

背景技术

[0002] 贝利司他 (Belinostat, 下列结构) 是一种异羟戊酸结构的小分子,为I型、II型和IV型组蛋白脱乙酰化酶抑制剂 (HDACI),由TopoTarget和Spectrum公司联合开发,主要用于治疗复发或难治性外周淋巴瘤 (PTCL)。组蛋白乙酰转移酶和组蛋白脱乙酰化酶是基因表达过程中调节器,组蛋白的乙酰化作用可以使基因表达,而脱乙酰化作用则会抑制基因表达,在肿瘤细胞中,组蛋白脱乙酰化作用可使肿瘤的抑制基因沉默,从而促进肿瘤增长。因此,组蛋白脱乙酰化酶抑制剂可以恢复肿瘤抑制基因从而抑制肿瘤生长。



[0004] 注射用贝利司他是由Spectrum生物医药公司开发的一种用于治疗外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) 的新药,于2014年7月3日获美国FDA初步批准,用于治疗成人复发难治性外周淋巴瘤,该药物为静脉注射剂,商品名为 **Beleodaq[®]**。该药物是自2009年以来用于PTCL治疗的第3种药物。在II期临床阶段,注射用贝利司他使129例PTCL患者中的25.8%病情得到改善。目前临床正在研究其单药或联合用药对白血病及实体瘤的治疗作用。

[0005] **Beleodaq[®]**的处方组成为贝利司他500mg和精氨酸1000mg。贝利司他是一种白色至类白色粉末,微溶于蒸馏水 (0.14mg/mL) 和聚乙二醇400 (约1.5mg/mL),溶于乙醇 (>200mg/mL)。由于贝利司他在水溶液中溶解度低,为了使其在适宜pH环境下达到有效溶解量,且具备一定的物理/化学稳定性,本品制剂采用冻干粉针剂的形式。精氨酸在贝利司他制剂中可以起到填充剂的作用,此外,精氨酸能够与贝利司他成盐,对贝利司他的溶解具有促进作用,亦作为增溶剂。试验研究表明以精氨酸为填充剂和增溶剂,药液共熔点低,冻干时间长,从而造成生产成本较高,且样品外型较差,复溶时间长,且在临床使用时与氯化钠注射液配伍后不溶性微粒水平高。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种供注射用的贝利司他药物组合物,其生产成本低、冻干时间适中、临床使用时微粒水平较好;本发明同时提供了一种简单适用的制备方法,利于工业化。

[0007] 本发明所述的供注射用的贝利司他药物组合物,该注射剂为冻干粉针,药物组合物中包含以下成分:贝利司他、甘露醇和氢氧化钠。

[0008] 所述甘露醇占药物组合物重量的50%-76%。

- [0009] 所述氢氧化钠占药物组合物重量的2.6%–4%。
- [0010] 所述的供注射用的贝利司他药物组合物的制备方法,包括以下步骤:
- [0011] (1) 在室温下,将处方量的甘露醇和氢氧化钠加入注射用水配成甘露醇溶液;
- [0012] (2) 向处方量的贝利司他中加入叔丁醇配制成贝利司他叔丁醇溶液,并且与(1)所制备的甘露醇溶液混合得到药液(实际根据处方的不同,混合比例也不同);
- [0013] (3) 将处方量的药用炭投入(2)所制备的药液中,搅拌20–40min,脱炭;
- [0014] (4) 对脱炭后的溶液测定中间体含量,根据含量灌装,冻干。
- [0015] 步骤(2)中,叔丁醇的加入量占总药液体积的5%–20%。
- [0016] 所述药用炭是注射剂常用辅料,用来吸附药液中的细菌内毒素,药用炭的加入量占总药液体积的3%。
- [0017] 贝利司他在水中溶解性差,而在醇中溶解性好。本发明采用叔丁醇作为贝利司他溶剂,形成叔丁醇-水体系,同时引入氢氧化钠提高体系的pH值,改善了贝利司他的溶解性。甘露醇使得药液共熔点较高,冻干时间短。5%–20%的叔丁醇水溶液在冻结过程中会产生针状冰晶,这些冰晶在升华过程中消失,在干燥层形成若干孔道,可以极大的提高冷冻干燥效率。因此本发明可以显著地降低生产成本,同时,样品成型较好,复溶时间短。
- [0018] 本发明与现有技术相比,具有以下有益效果:
- [0019] 本发明生产成本低、冻干时间适中、临床使用时微粒水平较好;本发明同时提供了一种简单适用的制备方法,利于工业化。

具体实施方式

- [0020] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明,但其并不限制本发明的实施。
- [0021] 所用原料均为市售产品。
- [0022] 实施例1
- [0023] 称取甘露醇475g,加灭菌注射用水4000g,常温搅拌10分钟,使之溶解;称取氢氧化钠25g,投入到上述药液中,搅拌使之溶解;称取贝利司他250g,加叔丁醇500mL,常温搅拌10分钟,使之溶解;将贝利司他叔丁醇溶液和甘露醇氢氧化钠溶液进行混合,补充注射用水至5000mL,搅拌10分钟;称取药用炭7.5g,投入到上述混合溶液中,常温搅拌30分钟,用滤芯进行脱炭;脱炭后的溶液测定中间体含量,根据含量灌装,冻干。
- [0024] 实施例2
- [0025] 称取甘露醇264g,加灭菌注射用水4000g,常温搅拌10分钟,使之溶解;称取氢氧化钠14g,投入到上述药液中,搅拌使之溶解;称取贝利司他250g,加叔丁醇750mL,常温搅拌10分钟,使之溶解;将贝利司他叔丁醇溶液和甘露醇氢氧化钠溶液进行混合,补充注射用水至5000mL,搅拌10分钟;称取药用炭7.5g,投入到上述混合溶液中,常温搅拌30分钟,用滤芯进行脱炭;脱炭后的溶液测定中间体含量,根据含量灌装,冻干。
- [0026] 实施例3
- [0027] 称取甘露醇950g,加灭菌注射用水4000g,常温搅拌10分钟,使之溶解;称取氢氧化钠50g,投入到上述药液中,搅拌使之溶解;称取贝利司他250g,加叔丁醇250mL,常温搅拌10分钟,使之溶解;将贝利司他叔丁醇溶液和甘露醇氢氧化钠溶液进行混合,补充注射用水至5000mL,搅拌10分钟;称取药用炭7.5g,投入到上述混合溶液中,常温搅拌30分钟,用滤芯进

行脱炭;脱炭后的溶液测定中间体含量,根据含量灌装,冻干。

[0028] 对比例1(原处方)

[0029] 称取精氨酸500g,加灭菌注射用水4000g,常温搅拌30分钟,使之溶解;称取贝利司他250g,加入精氨酸溶液中,常温搅拌60分钟,使之溶解;补充注射用水至5000mL;称取药用炭7.5g,投入到上述混合溶液中,常温搅拌30分钟,用滤芯进行脱炭;脱炭后的溶液测定中间体含量,根据含量灌装,冻干。

[0030] 将自制品(实施例1)与原处方(对比例1)的共熔点、冻干时间、外观、复溶时间、复溶稀释后不溶性微粒水平的比较如下表:

[0031] 其中,共熔点的测定方法采用电阻法,在冻干过程中由共晶点电阻与温度线交点处读出;样品外观采用目测,复溶时间采用秒表计时,不溶性微粒采用微粒测定仪进行测定,结果见表1。

[0032] 表1测试结果对比

[0033]

项目	对比例 1	实施例 1
共熔点	-25℃	-12℃
冻干时间	83 小时	45 小时
外观	样品萎缩, 内部有核	颜色均一, 无萎缩
复溶时间	5 分钟	55 秒
稀释液的不溶性微粒	>10 μ m: 21 个/mL >25 μ m: 2 个/mL	>10 μ m: 9 个/mL >25 μ m: 0 个/mL