



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104257605 A

(43) 申请公布日 2015. 01. 07

(21) 申请号 201410449713. 6

(22) 申请日 2014. 09. 04

(71) 申请人 山东新时代药业有限公司

地址 273400 山东省临沂市费县北外环路 1  
号

(72) 发明人 赵志全 赵震震 石其德 寻明金

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006. 01)

A61K 31/704 (2006. 01)

A61K 47/10 (2006. 01)

A61K 47/34 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种盐酸表柔比星注射液及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种盐酸表柔比星的注射液及其制备方法。本发明在盐酸表柔比星注射液制备过程中采用乙醇、甘油等作为稳定剂,抑制主药的降解,提高了主药的稳定性,并解决了现有技术中呈胶冻状导致的使用不便以及解冻后可见异物较差的问题。

1. 一种盐酸表柔比星注射液,其特征在于,其含有盐酸表柔比星、稳定剂、注射用水,制剂最终 pH 为为 3.0-4.0;其中,盐酸表柔比星与稳定剂的重量比为 1:(4-10);所述的稳定剂为乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇 400 中的一种或多种。

2. 如权利要求 1 所述的盐酸表柔比星注射液,其特征在于,所述的稳定剂是乙醇和甘油中的一种。

3. 如权利要求 1 所述的盐酸表柔比星注射液,其特征在于,pH 调节剂为氢氧化钠、盐酸的一种。

4. 如权利要求 1 所述的盐酸表柔比星注射液,其特征在于,该注射液中盐酸表柔比星的浓度为 2mg/mL。

5. 一种如权利要求 1-4 任一权利要求所述的盐酸表柔比星注射液的制备方法,其特征在于,

包含如下步骤:

(1) 称取处方量盐酸表柔比星,溶于约 60% 配制体积的注射用水中,按照质量体积比加入 0.1-0.15% 针用活性炭,搅拌 20-30 分钟,脱炭过滤至药液澄清;

(2) 加入处方量的稳定剂,搅拌均匀,加入注射用水至全量,调节 pH 值至 3.0 ~ 4.0,药液经微孔滤膜除菌过滤后灌装于西林瓶中,压塞、轧盖即得。

6. 如权利要求 5 所述的盐酸表柔比星注射液制备方法,其特征在于溶解盐酸表柔比星的注射用水温度应控制在 15°C 以下。

## 一种盐酸表柔比星注射液及其制备方法

[0001] 所属领域

[0002] 本发明涉及医药制剂领域,特别是盐酸表柔比星注射液及其制备方法。

### 背景技术

[0003] 盐酸表柔比星为第3代蒽环类半合成化合物,可直接嵌入DNA核碱基对之间,干扰转录过程,阻止mRNA的形成而起到抗肿瘤作用,对细胞周期各阶段均有作用,为细胞周期非特异性药物。盐酸表柔比星临床常用于治疗乳腺癌、卵巢癌、胃癌、肺癌、结直肠癌、恶性淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤。

[0004] 目前国内外上市的盐酸表柔比星均为注射剂,有冻干粉针(规格为10mg、20mg、50mg)和注射液(规格为5ml:10mg、25ml:50mg、100ml:200mg)。市售的盐酸表柔比星注射液处方为活性成分盐酸表柔比星、等渗调节剂氯化钠,pH调节剂盐酸或氢氧化钠,按此处方制备的样品,存在以下问题:①药品稳定性差,需在2-8℃环境下低温保存,不利于产品的运输、使用;②药品在2-8℃条件下呈胶冻状,无法直接使用,需放置至室温药液完全呈液体状后才能使用;③药液解冻后可见异物较差,有较多可见微粒产生,给患者用药带来了安全隐患。

### 发明内容

[0005] 针对市售品存在的上述使用便利性和安全性的问题,本发明目的之一是提供一种可存放于25℃室温条件下,且药液在室温及2-8℃冷冻条件下均流动性良好、无明显可见异物的盐酸表柔比星注射液。

[0006] 上述目的通过如下技术方案得以实现,一种盐酸表柔比星注射液,含有盐酸表柔比星、稳定剂、注射用水,制剂最终pH为3.0-4.0,盐酸表柔比星与稳定剂的重量比为1:(4-10);

[0007] 其中,所述的稳定剂为乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇400中的一种或多种,优选为乙醇和甘油中的一种;pH调节剂为氢氧化钠、盐酸的一种。

[0008] 进一步,所得盐酸表柔比星注射液中盐酸表柔比星的浓度为2mg/mL。

[0009] 作为本发明的一个实施方式,为方便叙述,便于理解,上述盐酸表柔比星注射液的配方组成可以如下表所示,该表只是为了说明其中各组分的比例,在不偏离最终制剂中各成分的浓度限定情况下,不限于各组分按比例相应增大或减少:

[0010]

盐酸表柔比星	10g
稳定剂	40g ~ 100g
PH调节剂	适量

注射用水	加至 5000ml
制得	1000 瓶

[0011] 本发明还提供了上述盐酸表柔比星注射液的制备工艺,步骤如下:

[0012] (1) 称取处方量盐酸表柔比星,溶于约 60% 配制体积(即制剂体积)的注射用水中,按照质量体积比加入 0.1% -0.15% 针用活性炭(即数值上相当于制剂体积 0.1% -0.15% 的质量),搅拌 20-30 分钟,脱炭过滤至药液澄清。

[0013] (2) 加入稳定剂,搅拌均匀,调节 pH 值至 3.0 ~ 4.0,加入注射用水至全量,药液经微孔滤膜除菌过滤后灌装于西林瓶中,压塞、轧盖即得。

[0014] 上述制备工艺中,溶解盐酸表柔比星的注射用水温度最好控制在 15℃ 以下。工艺步骤中所述的“约”是为了说明在溶解盐酸表柔比星过程中,所用注射用水的量无需严格限定,只要能够溶解盐酸表柔比星,并且剩余注射用水足够用来冲洗溶解器皿和定容即可,这属于本领域技术人员的实验常识。在本发明中可认定为 50-70% 范围内最佳。

[0015] 本发明较市售品使用便利,安全性好,主要体现在以下方面:

[0016] (1) 本发明所得盐酸表柔比星在室温条件下稳定,不必存放于 2-8℃ 条件下;

[0017] (2) 且药液不呈胶冻状,流动性良好,解决了市售品不能直接使用的问题;

[0018] (3) 本品无可见异物问题,不会造成毛细血管栓塞等问题,提高了用药安全性。

### 具体实施方式

[0019] 实施例 1

[0020] 盐酸表柔比星注射液的制备

[0021]

盐酸表柔比星	10g
乙醇	60g
0.1M 盐酸/氢氧化钠溶液	适量
注射用水加至	5000ml

[0022] 制备工艺:

[0023] (1) 按上表称取处方量盐酸表柔比星,溶于 3L 的注射用水中,按照质量体积比加入 0.1% 针用活性炭,搅拌 20 分钟,脱炭过滤至药液澄清。

[0024] (2) 加入乙醇,搅拌均匀,调节 pH 值至 3.0,加入注射用水至全量,药液经微孔滤膜除菌过滤后灌装于西林瓶中,压塞、轧盖即得。

[0025] 实施例 2

[0026] 盐酸表柔比星注射液的制备

[0027]

盐酸表柔比星	10g
甘油	40g
0.1M 盐酸/氢氧化钠溶液	适量
注射用水	加至 5000ml

[0028] 制备工艺：

[0029] (1) 按上表称取处方量盐酸表柔比星，溶于 3L 的注射用水中，按照质量体积比加入 0.1% 针用活性炭，搅拌 20 分钟，脱炭过滤至药液澄清。

[0030] (2) 加入甘油，搅拌均匀，调节 pH 值至 3.6，加入注射用水至全量，药液经微孔滤膜除菌过滤后灌装于西林瓶中，压塞、轧盖即得。

[0031] 实施例 3

[0032] 盐酸表柔比星注射液的制备

[0033]

盐酸表柔比星	10g
甘油	30g
丙二醇	70g
0.1M 盐酸/氢氧化钠溶液	适量
注射用水	加至 5000ml

[0034] 制备工艺：

[0035] (1) 按上表称取处方量盐酸表柔比星，溶于 3L 的注射用水中，按照质量体积比加入 0.1% 针用活性炭，搅拌 20 分钟，脱炭过滤至药液澄清。

[0036] (2) 加入甘油和丙二醇，搅拌均匀，加入注射用水至全量，调节 pH 值至 4.0，药液经微孔滤膜除菌过滤后灌装于西林瓶中，压塞、轧盖即得。

[0037] 实施例 4

[0038] 盐酸表柔比星注射液的制备

[0039]

盐酸表柔比星	10g
乙醇	30g
聚乙二醇 400	50g
0.1M 盐酸/氢氧化钠溶液	适量
注射用水	加至 5000ml

[0040] 制备工艺：

[0041] (1) 按上表称取处方量盐酸表柔比星，溶于 3L 的注射用水中，按照质量体积比加入 0.1% 针用活性炭，搅拌 20 分钟，脱炭过滤至药液澄清。

[0042] (2) 加入乙醇和聚乙二醇 400，搅拌均匀，调节 pH 值至 3.3，加入注射用水至全量，药液经微孔滤膜除菌过滤后灌装于西林瓶中，压塞、轧盖即得。

[0043] 对比实施例 1

[0044] 盐酸表柔比星注射液的制备

[0045]

盐酸表柔比星	10g
乳糖	50g
0.1M 盐酸/氢氧化钠溶液	适量
注射用水	加至 5000ml

[0046] 制备工艺：

[0047] (1) 按上表称取处方量盐酸表柔比星，溶于 3L 的注射用水中，按照质量体积比加入 0.1% 针用活性炭，搅拌 20 分钟，脱炭过滤至药液澄清。

[0048] (2) 加入乳糖，搅拌均匀，调节 pH 值至 3.2，加入注射用水至全量，药液经微孔滤膜除菌过滤后灌装于西林瓶中，压塞、轧盖即得。

[0049] 对比实施例 2

[0050] 盐酸表柔比星注射液的制备

[0051]

盐酸表柔比星	10g
氯化钠	45g
0.1M 盐酸/氢氧化钠溶液	适量
注射用水	加至 5000ml

[0052] 制备工艺：

[0053] (1) 按上表称取 10g 盐酸表柔比星，溶于 4L 的注射用水中，按照质量体积比加入 0.1% 针用活性炭，搅拌 20 分钟，脱炭过滤至药液澄清。

[0054] (2) 加入 45g 氯化钠，搅拌均匀，调节 pH 值至 3.0，加入注射用水至全量，药液经微孔滤膜除菌过滤后灌装于西林瓶中，压塞、轧盖即得。

[0055] 试验例

[0056] 将实施例 1、2、3、4、5 与对比实施例 1、2 所得产品室温放置进行对比，结果如下：

[0057] 表 1 盐酸表柔比星室温放置测定结果

[0058]

检查项目		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	对比实施 例 1	对比实施 例 2
0 个 月	含量 (%)	99.8	99.6	99.2	98.9	98.9	99.7
	有关物质 (%)	0.10	0.11	0.11	0.09	0.09	0.10
	可见异物	合格	合格	合格	合格	合格	合格
	pH	3.03	3.62	3.98	3.31	3.30	3.05
6 个 月	含量 (%)	99.6	99.5	99.1	98.9	98.9	99.8
	有关物质 (%)	0.16	0.14	0.18	0.11	0.19	0.28
	可见异物	合格	合格	合格	合格	合格	不合格
	pH	3.05	3.65	3.95	3.32	3.31	3.09
12 个 月	含量 (%)	99.7	99.6	99.2	98.8	98.8	99.5
	有关物质 (%)	0.22	0.24	0.26	0.19	0.36	0.39
	可见异物	合格	合格	合格	合格	不合格	不合格
	pH	3.04	3.67	3.96	3.35	3.34	3.15
24 个 月	含量 (%)	99.6	99.8	99.0	98.8	98.7	99.1
	有关物质 (%)	0.27	0.28	0.28	0.21	0.49	0.52
	可见异物	合格	合格	合格	不合格	不合格	不合格
	pH	3.10	3.71	3.99	3.40	3.39	3.17

[0059] 上述数据对比表明,室温条件下实施例 1、2、3、4 所得产品有关物质均优于对比实施例 1 和 2。

[0060] 同时,实施例 1-4 的药液澄清透明,无胶冻状,流动性良好,可见异物均优于对比实施例 1 和 2。