



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103040834 A

(43) 申请公布日 2013.04.17

(21) 申请号 201210569901.3

(22) 申请日 2012.12.25

(71) 申请人 山西普德药业股份有限公司

地址 037010 山西省大同市经济技术开发区  
湖滨大街 55 号

(72) 发明人 李立忠 王勇 解晓荣 李润宝  
苏志强 姚荷云 闫洁 胡成伟

(74) 专利代理机构 北京鼎佳达知识产权代理事  
务所(普通合伙) 11348

代理人 侯蔚寰

(51) Int. Cl.

A61K 31/519(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

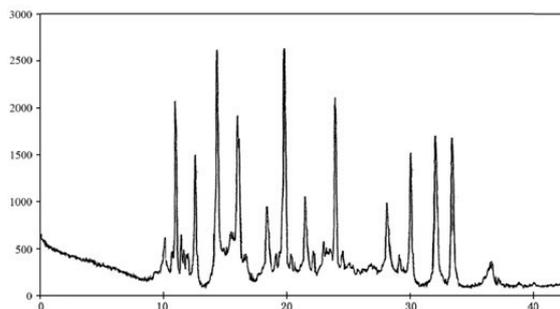
权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种注射用培美曲塞二钠及其制备方法

(57) 摘要

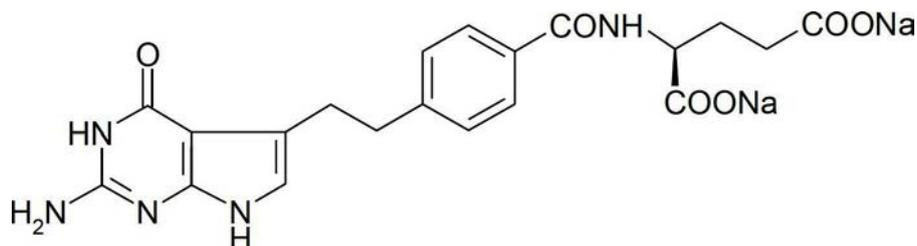
本发明公开了一种注射用培美曲塞二钠,所述注射用培美曲塞二钠按重量份计,由包括如下组分的原料制备而成:培美曲塞二钠化合物 50-60 份、甘露醇 20-40 份及精氨酸 2-4 份;此外,本发明还提供了一种培美曲塞二钠化合物,该培美曲塞二钠化合物稳定性得到显著提高,有机溶剂残余量低,质量可控,长时间放置不易发生变化,大大提高了患者用药安全。



1. 一种注射用培美曲塞二钠,其特征在于,所述注射用培美曲塞二钠按重量份计,由包括如下组分的原料制备而成:培美曲塞二钠化合物 5-60 份、甘露醇 20-40 份、精氨酸 2-4 份。

2. 根据权利要求 1 所述的注射用培美曲塞二钠,其特征在于:由包括如下组分的原料制备而成:培美曲塞二钠化合物 55.1 份、甘露醇 30 份、精氨酸 3 份。

3. 根据权利要求 1 所述的注射用培美曲塞二钠,其特征在于:所述培美曲塞二钠化合物用粉末 X 射线衍射测定法测定,以  $2\theta \pm 0.2$  衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱在在  $10.05^\circ$ 、 $10.90^\circ$ 、 $11.40^\circ$ 、 $12.51^\circ$ 、 $14.22^\circ$ 、 $15.94^\circ$ 、 $18.33^\circ$ 、 $19.72^\circ$ 、 $21.44^\circ$ 、 $22.92^\circ$ 、 $23.84^\circ$ 、 $28.08^\circ$ 、 $29.98^\circ$ 、 $31.95^\circ$  和  $33.32^\circ$  处显示出特征衍射峰;



式(I)。

4. 根据权利要求 1 所述的注射用培美曲塞二钠,其特征在于,所述的培美曲塞二钠化合物采用如下方法制备而成:

(1)称取 100 份培美曲塞二钠粗品,将其中的 94-98 份溶于体积相当于培美曲塞二钠粗品重量 10-15 倍的水中,搅拌均匀,得溶液 A;

(2)在  $40^\circ\text{C}$  - $45^\circ\text{C}$  下,以 20-30rpm 的搅拌速度将剩余 2-6 份培美曲塞二钠粗品充分溶解于丙酮与异丙醇的混合液中形成溶液 B,混合液中丙酮与异丙醇的用量体积为 1:3-7;

(3)在 2-4 小时内,将溶液 B 匀速滴加到溶液 A 中,同时控制溶液 A 的温度为  $20^\circ\text{C}$  - $25^\circ\text{C}$ ,滴加过程中以 5-10rpm 的低速搅拌;

(4)滴加完毕后,将溶液温度降至  $0\sim 5^\circ\text{C}$ ,静置养晶 8~12 小时,过滤,滤饼用丙酮洗涤,  $40^\circ\text{C}$  以下低温干燥 2 小时以上,得培美曲塞二钠化合物。

5. 根据权利要求 4 所述的注射用培美曲塞二钠,其特征在于,所述的培美曲塞二钠化合物采用如下方法制备而成:

(1)称取 100g 培美曲塞二钠粗品,将其中的 96 份溶于体积相当于培美曲塞二钠粗品重量 12 倍的水中,搅拌均匀,得溶液 A。

(2)在  $42^\circ\text{C}$  下,以 25rpm 的搅拌速度将剩余 4 份培美曲塞二钠粗品充分溶解于丙酮与异丙醇的混合液中形成溶液 B,混合液中丙酮与异丙醇的用量体积为 1:6;混合液的体积为溶液 A 的 0.8-2 倍。

(3)在 3 小时内,将溶液 B 匀速滴加到溶液 A 中,同时控制溶液 A 的温度为  $22^\circ\text{C}$ ,滴加过程中以 8rpm 的低速搅拌。

(4)滴加完毕后,将溶液温度降至  $2^\circ\text{C}$ ,静置养晶 10 小时,过滤,滤饼用丙酮洗涤,  $30\sim 40^\circ\text{C}$  干燥 2.5 小时,得培美曲塞二钠化合物。

6. 权利要求 1 或 3 所述注射用培美曲塞二钠的制备方法,其特征在于,所述的制备方法包括如下步骤:

(1) 称取处方量的甘露醇和精氨酸,加入全量 50-80% 注射用水,搅拌使溶解后,加入处方量的培美曲塞二钠化合物,搅拌使主药充分溶解;

(2) 以 pH 调节剂将 pH 值调至 7.5 ~ 8.0,加入 0.5-1.5% 针用活性炭,在 50-65℃ 搅拌 25-35 分钟后除炭过滤,以 0.22 μm 滤膜过滤除菌;

(3) 检测合格后,半压塞,冻干,压塞,即得。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 1 中的溶解在 40-50℃ 下完成。

8. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 2 中 pH 调节剂为 0.1mol/L HCl 或 0.1mol/L NaOH。

9. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 3 中冻干过程具体如下:

(1) 预冻:把分装的药品放入冻干箱内隔板上预冻至 -35~-45℃;保温 2-4h;

(2) 升华干燥:制品温度升温至 -8 ~ -12℃,保温 3-5 小时;后继续升温至 -0.2~0℃,保温 3-5 小时;

(3) 再干燥:将制品温度自 -0.2~0℃ 梯度依次升至 10℃、20℃、30℃,各温度分别保持 6-8h、11-13h 和 5-7h,再升温至 35-40℃,保温干燥 1-7h。

10. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,所述的制备方法具体为处方:

培美曲塞二钠	551g
甘露醇	300g
精氨酸	30g
注射用水加至	8000ml
制成	1000 瓶

制备方法:

配制:称取处方量的甘露醇和精氨酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解后,加入处方量的培美曲塞二钠,搅拌使主药溶解完全,以 0.1mol/L HCl 或 0.1mol/L NaOH 调 pH 值至 7.5 ~ 8.0,加入 1.0% 针用活性炭 60℃ 搅拌 30 分钟后除炭过滤,以 0.22 μm 滤膜过滤除菌;用 20ml 西林瓶,以 8ml/ 瓶的装量分装,半压塞,冻干,压塞,即得。

冻干曲线:预冻时制品温度为 ≤ -35℃,预冻时间为 3h;所执行冻干曲线如下:

温度(℃)	时间(分钟)
-40	1
-10	240
-0.1	240
10	420

---

20	480
30	360
37	360

## 一种注射用培美曲塞二钠及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种注射用培美曲塞二钠及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 培美曲塞二钠是一种新型叶酸抗代谢制剂,可抑制多种叶酸依赖性酶的活性而发挥其抗癌作用。2004年2月4日,FDA批准培美曲塞二钠和顺铂联用治疗恶性胸膜间皮瘤。2004年8月19日,FDA又批准培美曲塞二钠作为局部晚期或者转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的二线用药。由于该产品作用的靶点比较多,并且毒副作用相对较轻,所以国际上进行了很多瘤种的临床试验,显示了该产品抗肿瘤的广阔前景。

[0003] 现有技术公开了多种培美曲塞二钠及其相关制剂,如从制剂处方和制备方法角度提出的改进方案:

[0004] 中国申请201110420626公开了一种注射用培美曲塞二钠的制备工艺。其处方为:培美曲塞二钠200g、甘露醇200g、盐酸或氢氧化钠适量及注射用水10000ml,该技术方案无法显著改善制剂的稳定性。

[0005] 中国申请201110218616公开了一种培美曲塞二钠的药物组合物。处方:培美曲塞二钠110份、海藻糖60-105份、冻干赋形剂0-40份;所述赋形剂选自甘露醇、山梨醇和乳糖中的一种或多种,优选甘露醇。其解决的技术问题是培美曲塞二钠不稳定易降解,常规需要加入抗氧化剂,但溶液稳定性难以达到制剂要求,液体保存溶液出现活性成分降解和有关物质增加的问题,导致疗效下降和不良反应风险。礼来公司上市了冻干制剂,甘露醇为唯一辅料,疗效显著。但注射用冻干粉针应用过程中常发生输注疼痛的情况,甚至出现患者局部炎性反应,据报道,临床应用培美曲塞二钠有时需要与激素类药物或局麻药结合使用以降低患者不适感。出现药物局部刺激作用大多是由于主药本身具有强刺激性,但也有部分情况是由于主辅药之间的配伍问题,而后者可以通过改变辅料种类和配比来解决。但该制剂使用的辅料用量过大,对主药产生较大影响,容易引起副作用。

[0006] 中国专利ZL200810234188公开了一种培美曲塞二钠冻干粉针剂及其制备方法。处方:培美曲塞二钠50份、甘露醇10-50份、亚硫酸钠0.1-1份,pH7-8。其解决的技术问题是:培美曲塞二钠稳定性较差,在高温、氧化和光照条件下易发生降解,产生可能引发毒副作用的杂质,冻干制剂稳定性差,临床使用时配伍溶液不能放置长时间。但其冻干复杂,生产成本低,不宜推广。

[0007] 中国专利ZL201110036849.0公开了一种培美曲塞二钠冻干粉针剂及其制备方法。培美曲塞二钠冻干粉针剂处方:培美曲塞二钠:甘露醇为1:0.6-2.0。其解决的技术问题:培美曲塞二钠的稳定性较差。在高温、氧化条件下易发生降解产生可能引发毒副作用的杂质,不适合支撑注射液。但现有培美曲塞二钠冻干粉针在运输和储存过程中也常因为温度控制不严格而导致有关物质的含量明显增加。且现有技术冻干工艺粗糙,成品水分含量高,且冻干过程中升温缓慢,能耗大,效益低。该申请给出的方案对上述问题的改进效果并不明显。

[0008] 此外,现有技术也公开了从培美曲塞二钠本身提出纯化方法或者制备出新的培美曲塞二钠化合物,以改进其相关制剂的稳定性,如:

[0009] 中国申请 200910198326 公开了一种制备培美曲塞二钠 2.5 水结晶的方法。具体将培美曲塞二钠溶于水,将其滴加到能与水互溶的有机溶剂中进行析晶,过滤,收集。其中,有机溶剂为 C1-C5 的直链或支链的醇、C3-C5 的酮、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚、四氢呋喃或 1,4- 二氧六环中的一种以上,进一步优选甲醇、乙醇、1- 丙醇、2- 丙醇、正丁醇、异丁醇、丙酮、丁酮或戊酮。其解决的问题为:现有 2.5 水结晶的吸湿性较强,现有制备难以控制 2.5 水,7 水何物和 3 水合物容易出现,7 水合物虽无吸湿性,但在较高温度,较低适度或真空条件下易失水成小于 7 水的水合物。

[0010] 中国申请 201110071294.3 公开了一种高纯度培美曲塞二钠的纯化方法。具体方法:将培美曲塞二钠溶于水,调 pH7.5-8.5,加入氯化钠溶液,搅拌,至氯化钠溶液浓度为 8-20%,静置析晶;过滤,滤饼用 8-20% 氯化钠溶液洗涤,滤饼加入水中使之溶解,再加入能与水混溶的有机溶剂,搅拌至有机溶剂量达 70-90%,静置析晶,过滤,干燥,即得。其中有机溶剂选自乙醇、乙腈和二甲基甲酰胺中一种或多种。

[0011] 中国申请 200810037024.9 公开了一种培美曲塞二钠无定形多晶型物及其制备方法。具体制备方法为:将原料培美曲塞加入到有机溶剂中;将氢氧化钠或者氢氧化钠的醇溶液加入到上述混合物中,10-80℃ 反应 0.5-6 小时,降温析晶,冷却,过滤,收集滤饼,减压干燥得产物。解决的问题:目前公开的培美曲塞二钠晶型有 W00114379 公开的 2.5 水合物晶型和 W00162760 公开的 7 水合物晶型以及 CN1778802A 公开的三水合物晶型。但 2.5 水合物不稳定,3 水合物虽然稳定性较前者好,但干燥时难以控制结晶水数量,可能出现 2.5 水合物。7 水合物质量稳定,但在较高温度、较低湿度或真空条件下储存非常容易失去部分结晶水,且该水合物的干燥过程还增加了用湿氮气流处理的过程及相应的设备,增加了生产成本。

[0012] 中国专利 ZL200710092879.7 公开了一种培美曲塞盐的纯化方法。其制备方法:通过盐析操作实现,所述盐析操作包括使培美曲塞盐从保护培美曲塞盐、另一种或多种水溶性盐的水溶液中析晶出来。解决的技术问题:目前培美曲塞二钠和培美曲塞的纯化方法均涉及到用混合溶剂加热析晶的过程,由于培美曲塞二钠和培美曲塞都具有较易氧化的特性,因此在受热过程中势必会加速它们的氧化降低产品的质量和收率。此外,有机溶剂的回收难度和成本也很大。该申请仅利用盐析,不使用加热和有机溶剂即可以对培美曲塞二钠实现纯化。

[0013] 中国专利 ZL201010606198.x 公开了一种高纯度培美曲塞二钠的工业化生产方法。具体制备方法:将培美曲塞二钠粗品加入反应器中,在 10-30 度下加水搅拌至溶解,粗品与水的重量比为 1:5-25;向其中加入四氢呋喃或乙腈作为溶剂,析出部分固体,再加入硅藻土或硅胶,搅拌 5-30min,其中四氢呋喃或者乙腈的体积是步骤 1 水体积的 1-10 倍,吸附剂与粗品重量比为 0.01-0.2:1;将所得反应液过滤,滤液中加入步骤 2 相同的溶剂,在 10-30 度下析晶 0.5-10 小时,分离出固体,在 20-40 度下干燥 0.5-10 小时,即得高纯度培美曲塞二钠,其中溶剂为步骤 1 水体积的 5-15 倍。其解决的技术问题:现有公开的产品析晶方法,如水溶解,加入乙醇、异丙醇等直接析晶的方法,由于培美曲塞二钠合成过程中所得的杂质在艰辛条件下和产品一样溶解在水中,然后加入反溶剂如乙醇、异丙醇等溶剂。杂质

一并析出,基本达不到去除杂质的效果。盐析法一是由于培美曲塞二钠在水中的溶解性交大,加入饱和的钠盐等一般析出的产品很少,损耗太大,且该产品中往往包裹过量的盐,使产品含量低,引入无机杂质。以上公知技术均无法有效去除杂质,所得产品为类白色或浅绿色,单个杂质一般在 0.2% 以上,想将其进一步控制在 0.1% 以下是无法达到的,难以满足注射剂原料的质量要求,应用在注射剂中势必会给患者带来较高的不良反应。

[0014] 中国专利 ZL200410097283.2 公开了培美曲塞二钠的一种新晶型及其制备方法。具体保护一种新晶型,优选为培美曲塞二钠三水合物,其制备方法包括使培美曲塞二钠盐从包含培美曲塞二钠盐、水和能与水混溶的溶剂中结晶出来,然后减压干燥结晶,控制真空度为 400-760mmHg,其中与水混溶的溶剂为乙醇,所得培美曲塞二钠的 X 射线粉末衍射图见图 2。

[0015] 但上述技术方法都无法真正满足冻干制剂本身及临床应用过程中对培美曲塞二钠原料提出的高要求,因此,依然有待于找到一种理想的培美曲塞二钠化合物,以进一步得到稳定性、疗效等显著优于现有技术的注射用培美曲塞二钠。

## 发明内容

[0016] 本发明的第一目的在于提供一种注射用培美曲塞二钠,为实现上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0017] 一种注射用培美曲塞二钠,所述注射用培美曲塞二钠按重量份计,由包括如下组分的原料制备而成:培美曲塞二钠化合物 5-60 份、甘露醇 20-40 份、精氨酸 2-4 份。

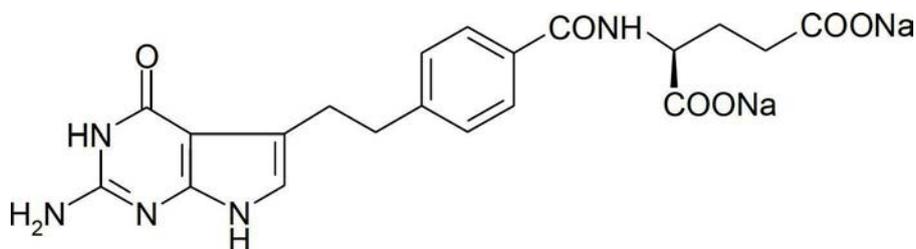
[0018] 优选由包括如下组分的原料制备而成:培美曲塞二钠化合物 55.1 份、甘露醇 30 份、精氨酸 3 份。

[0019] 本发明所述注射用培美曲塞二钠采用了新处方,以甘露醇和精氨酸结合作为辅料与培美曲塞二钠化合物制成注射用培美曲塞二钠。该处方通过对辅料的选择及主辅料配比的优化,能够避免现有以甘露醇单一辅料制的注射用冻干粉针在应用过程中发生输注疼痛的情况,保证了患者的用药安全。

[0020] 上述注射用培美曲塞二钠化合物可以采用现有技术公开的任意培美曲塞二钠化合物,如市售的培美曲塞二钠,W00114379 公开的 2.5 水合物晶型和 W00162760 公开的 7 水合物晶型以及 CN1778802A 公开的三水合物晶型,可以预见的是,由于本发明所提供的处方合理,所得注射用培美曲塞二钠自然具有显著的稳定性和有效性。但与此同时,发明人意外在实验过程中发现,以下述培美曲塞二钠化合物作为原料具有更显著的效果,能够极大的突出本发明处方的合理性,更进一步确保制剂的稳定性和疗效,在应用过程中体现了极大的优势。

[0021] 所述培美曲塞二钠化合物结构如式(I)所示,所述培美曲塞二钠化合物用粉末 X 射线衍射测定法测定,以  $2\theta \pm 0.2$  衍射角表示的 X 射线粉末衍射图谱在  $10.05^\circ$ 、 $10.90^\circ$ 、 $11.40^\circ$ 、 $12.51^\circ$ 、 $14.22^\circ$ 、 $15.94^\circ$ 、 $18.33^\circ$ 、 $19.72^\circ$ 、 $21.44^\circ$ 、 $22.92^\circ$ 、 $23.84^\circ$ 、 $28.08^\circ$ 、 $29.98^\circ$ 、 $31.95^\circ$  和  $33.32^\circ$  处显示出特征衍射峰;

[0022]



[0023] 式(I)。

[0024] 本发明所述的培美曲塞二钠化合物采用如下方法制备而成：

[0025] (1)称取 100 份培美曲塞二钠粗品，将其中的 94-98 份溶于体积相当于培美曲塞二钠粗品重量 10-15 倍的水中，搅拌均匀，得溶液 A；

[0026] (2)在 40℃ -45℃ 下，以 20-30rpm 的搅拌速度将剩余 2-6 份培美曲塞二钠粗品充分溶解于丙酮与异丙醇的混合液中形成溶液 B，混合液中丙酮与异丙醇的用量体积为 1:3-7；

[0027] (3)在 2-4 小时内，将溶液 B 匀速滴加到溶液 A 中，同时控制溶液 A 的温度为 20℃ -25℃，滴加过程中以 5-10rpm 的低速搅拌；

[0028] (4)滴加完毕后，将溶液温度降至 0~5℃，静置养晶 8~12 小时，过滤，滤饼用丙酮洗涤，40℃ 以下低温干燥 2 小时以上，得培美曲塞二钠化合物。

[0029] 现有技术公开了多种培美曲塞二钠的纯化方法，试图提高培美曲塞二钠的纯度以进一步改善制剂的稳定性及疗效。现有技术也公开了以培美曲塞粗品制备的新晶型。但发明人在实际应用过程中发现，如 ZL200410097283.2 公开的培美曲塞二钠三水合物新晶体虽然较粗品或现有的 2.5 水合物晶体和 7 水合物晶体的吸湿性和失水性有所改善，但当将其进一步制备成组合物制剂后，培美曲塞二钠的稳定性与现有产品无异，究其原因，可能是冻干过程中使上述三水合物新晶型丧失了其作为原料时的优越性能，充分溶于水且经过复杂的冻干过程，很可能失去了 3 个结晶水，导致其稳定性下降。

[0030] 发明人在试验过程中意外发现，在采用反溶剂重结晶法对培美曲塞二钠化合物进行处理时，将少量培美曲塞二钠粗品充分溶解于反溶剂中，再以滴加的方式对培美曲塞二钠水溶剂进行析晶操作，出人意的能够诱导出一种化合物，将该化合物的 X 射线粉末衍射图与现有公开的培美曲塞二钠粉末衍射图比较可知，本发明得到的是一种全新的培美曲塞二钠化合物。该新型培美曲塞二钠化合物本身及其制剂在稳定性试验等均表现出显著优于现有培美曲塞二钠化合物的优势。由于培美曲塞二钠化合物能够显著改善制剂的稳定性，这就能够保障患者的用药安全。

[0031] 此外，为了获得一种成熟的，可重复实现并工业化推广应用的重结晶方法，发明人对此做了大量针对性试验，进一步优化了各操作步骤，使所述的制备方法能够稳定地实现，获得均一的高质量培美曲塞二钠化合物。

[0032] 值得注意的是，本发明所述的培美曲塞二钠粗品即市售的培美曲塞二钠，具体的选择为本领域技术人员所理解。

[0033] 本发明优选所述的制备方法包括如下步骤：

[0034] (1)称取 100g 培美曲塞二钠粗品，将其中的 96 份溶于体积相当于培美曲塞二钠粗品重量 12 倍的水中，搅拌均匀，得溶液 A。

[0035] (2)在 42℃ 下，以 25rpm 的搅拌速度将剩余 4 份培美曲塞二钠粗品充分溶解于丙

酮与异丙醇的混合液中形成溶液 B,混合液中丙酮与异丙醇的用量体积为 1:6;混合液的体积为溶液 A 的 0.8-2 倍。

[0036] (3) 在 3 小时内,将溶液 B 匀速滴加到溶液 A 中,同时控制溶液 A 的温度为 22℃,滴加过程中以 8rpm 的低速搅拌。

[0037] (4) 滴加完毕后,将溶液温度降至 2℃,静置养晶 10 小时,过滤,滤饼用丙酮洗涤,30-40℃干燥 2.5 小时,得培美曲塞二钠化合物。

[0038] 除特别说明外,本发明所述重量与体积比的单位为 g/ml。

[0039] 采用上述技术方案,本发明可以批量得到高质量的培美曲塞二钠化合物,上述制备方法操作简单,对设备和人工的要求低,再现性强,且纯度和收率高,适宜推广生产。所得培美曲塞二钠化合物显著性显著优于现有技术,应用于注射用培美曲塞二钠后,也能够显著提高制剂的稳定性及疗效,并缓解注射疼痛。

[0040] 本发明的第二目的在于提供上述注射用培美曲塞二钠的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:

[0041] (1) 称取处方量的甘露醇和精氨酸,加入全量 50-80% 注射用水,搅拌使溶解后,加入处方量的培美曲塞二钠化合物,搅拌使主药充分溶解;

[0042] (2) 以 pH 调节剂将 pH 值调至 7.5 ~ 8.0,加入 0.5-1.5% 针用活性炭,在 50-65℃ 搅拌 25-35 分钟后除炭过滤,以 0.22 μm 滤膜过滤除菌;

[0043] (3) 检测合格后,半压塞,冻干,压塞,即得。

[0044] 其中,所述步骤 1 中的溶解在 40-50℃ 下完成。

[0045] 其中,所述步骤 2 中 pH 调节剂为 0.1mol/L HCl 或 0.1mol/L NaOH。

[0046] 其中,所述步骤 3 中冻干过程具体如下:

[0047] (1) 预冻:把分装的药品放入冻干箱内隔板上预冻至 -35~-45℃;保温 2-4h;

[0048] (2) 升华干燥:制品温度升温至 -8 ~ -12℃,保温 3-5 小时;后继续升温至 -0.2~0℃,保温 3-5 小时;

[0049] (3) 再干燥:将制品温度自 -0.2~0℃ 梯度依次升至 10℃、20℃、30℃,各温度分别保持 6-8h、11-13h 和 5-7h,再升温至 35-40℃,保温干燥 1-7h。

[0050] 上述制备方法进一步保证了所得注射用培美曲塞二钠的稳定性,所得制剂的复溶性也显著优于现有技术,是一种理想的替代品。其中所述的培美曲塞二钠化合物,既可以采用现有技术公开的培美曲塞二钠,但作为优选的,最好采用本发明所得到的培美曲塞二钠化合物,以进一步保证制剂的质量。

[0051] 作为本发明的一种最佳实施方式,本发明所述的注射用培美曲塞二钠采用如下处方及制备方法:

[0052] 处方:

[0053]

培美曲塞二钠	551g
甘露醇	300g
精氨酸	30g
注射用水加至	8000ml
制成	1000 瓶

[0054] 制备方法:

[0055] 配制:称取处方量的甘露醇和精氨酸,加入适量注射用水,搅拌使溶解后,加入处方量的培美曲塞二钠,搅拌使主药溶解完全,以 0.1mol/L HCl 或 0.1mol/LNaOH 调 pH 值至 7.5~8.0,加入 1.0%针用活性炭 60℃搅拌 30 分钟后除炭过滤,以 0.22 μm 滤膜过滤除菌;用 20ml 西林瓶,以 8ml/瓶的装量分装,半压塞,冻干,压塞,即得。

[0056] 冻干曲线:预冻时制品温度为 ≤ -35℃,预冻时间为 3h;所执行冻干曲线如下:

[0057]

温度(℃)	时间(分钟)
-40	1
-10	240
-0.1	240
10	420
20	480
30	360
37	360。

[0058] 采用上述技术方案,本发明所得注射用培美曲塞二钠具有理想的稳定性和疗效,并能彻底避免现有制剂可能出现的输注疼痛,从而保证了患者的用药安全。

#### 附图说明

[0059] 图 1 为本发明所述培美曲塞二钠化合物的 X 射线粉末衍射图;

[0060] 图 2 为 ZL200410097283.2 中培美曲塞二钠三水合物的 X 射线粉末衍射图。

#### 具体实施方式

[0061] 以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。

[0062] 实施例 1 培美曲塞二钠化合物的制备

[0063] (1) 称取 100g 培美曲塞二钠粗品,将其中的 96g 溶于体积相当于培美曲塞二钠粗品重量 12 倍(g/ml)的水中,搅拌均匀,得溶液 A。

[0064] (2)在 42℃下,以 25rpm 的搅拌速度将剩余 4g 培美曲塞二钠粗品充分溶解于丙酮与异丙醇的混合液中形成溶液 B,混合液中丙酮与异丙醇的用量体积为 1:6;混合液的体积为溶液 A 的 1.5 倍。

[0065] (3)在 3 小时内,将溶液 B 匀速滴加到溶液 A 中,同时控制溶液 A 的温度为 22℃,滴加过程中以 8rpm 的低速搅拌。

[0066] (4)滴加完毕后,将溶液温度降至 2℃,静置养晶 10 小时,过滤,滤饼用丙酮洗涤,38℃干燥 2.5 小时,得培美曲塞二钠化合物,总收率为 94.76%。

[0067] 所得培美曲塞二钠化合物的 X 射线粉末衍射图见图 1 (在 10.05°、10.90°、11.40°、12.51°、14.22°、15.94°、18.33°、19.72°、21.44°、22.92°、23.84°、28.08°、29.98°、31.95° 和 33.32° 处显示出特征衍射峰)。

[0068] 实施例 2 培美曲塞二钠化合物的制备

[0069] (1) 称取 100g 培美曲塞二钠粗品,将其中的 98g 溶于体积相当于培美曲塞二钠粗品重量 15 倍的水中,搅拌均匀,得溶液 A;

[0070] (2)在 40℃下,以 20rpm 的搅拌速度将剩余 2g 培美曲塞二钠粗品充分溶解于丙酮与异丙醇的混合液中形成溶液 B,混合液中丙酮与异丙醇的用量体积为 1:3,混合液的体积

为溶液 A 的 0.8 倍；

[0071] (3) 在 2 小时内, 将溶液 B 匀速滴加到溶液 A 中, 同时控制溶液 A 的温度为 20℃, 滴加过程中以 5rpm 的低速搅拌；

[0072] (4) 滴加完毕后, 将溶液温度降至 5℃, 静置养晶 8 小时, 过滤, 滤饼用丙酮洗涤, 低温干燥 2 小时以上, 得培美曲塞二钠化合物, 总收率为 93.29%。

[0073] 所得培美曲塞二钠化合物的 X 射线粉末衍射图见图 1。

[0074] 实施例 3 培美曲塞二钠化合物的制备

[0075] (1) 称取 100g 培美曲塞二钠粗品, 将其中的 94g 溶于体积相当于培美曲塞二钠粗品重量 10-15 倍的水中, 搅拌均匀, 得溶液 A；

[0076] (2) 在 45℃ 下, 以 30rpm 的搅拌速度将剩余 6g 培美曲塞二钠粗品充分溶解于丙酮与异丙醇的混合液中形成溶液 B, 混合液中丙酮与异丙醇的用量体积为 1:7, 混合液的体积为溶液 A 的 2 倍；

[0077] (3) 在 2-4 小时内, 将溶液 B 匀速滴加到溶液 A 中, 同时控制溶液 A 的温度为 25℃, 滴加过程中以 10rpm 的低速搅拌；

[0078] (4) 滴加完毕后, 将溶液温度降至 0℃, 静置养晶 12 小时, 过滤, 滤饼用丙酮洗涤, 低温干燥 2 小时以上, 得培美曲塞二钠化合物, 总收率为 93.79%。

[0079] 所得培美曲塞二钠化合物的 X 射线粉末衍射图见图 1。

[0080] 实施例 4 培美曲塞二钠化合物的制备

[0081] (1) 称取 100g 培美曲塞二钠粗品, 将其中的 97g 溶于体积相当于培美曲塞二钠粗品重量 12 倍的水中, 搅拌均匀, 得溶液 A；

[0082] (2) 在 42℃ 下, 以 24rpm 的搅拌速度将剩余 3g 培美曲塞二钠粗品充分溶解于丙酮与异丙醇的混合液中形成溶液 B, 混合液中丙酮与异丙醇的用量体积为 1:4, 混合液的体积为溶液 A 的 1.2 倍；

[0083] (3) 在 3 小时内, 将溶液 B 匀速滴加到溶液 A 中, 同时控制溶液 A 的温度为 22℃, 滴加过程中以 6rpm 的低速搅拌；

[0084] (4) 滴加完毕后, 将溶液温度降至 4℃, 静置养晶 10 小时, 过滤, 滤饼用丙酮洗涤, 低温干燥 2 小时以上, 得培美曲塞二钠化合物, 总收率为 92.68%。

[0085] 所得培美曲塞二钠化合物的 X 射线粉末衍射图见图 1。

[0086] 实施例 5 培美曲塞二钠化合物的制备

[0087] (1) 称取 100g 培美曲塞二钠粗品, 将其中的 95g 溶于体积相当于培美曲塞二钠粗品重量 10-15 倍的水中, 搅拌均匀, 得溶液 A；

[0088] (2) 在 40℃ 下, 以 28rpm 的搅拌速度将剩余 5g 培美曲塞二钠粗品充分溶解于丙酮与异丙醇的混合液中形成溶液 B, 混合液中丙酮与异丙醇的用量体积为 1:6, 混合液的体积为溶液 A 的 1.8 倍；

[0089] (3) 在 4 小时内, 将溶液 B 匀速滴加到溶液 A 中, 同时控制溶液 A 的温度为 20℃, 滴加过程中以 6rpm 的低速搅拌；

[0090] (4) 滴加完毕后, 将溶液温度降至 3℃, 静置养晶 11 小时, 过滤, 滤饼用丙酮洗涤, 低温干燥 2 小时以上, 得培美曲塞二钠化合物, 总收率为 92.43%。

[0091] 所得培美曲塞二钠化合物的 X 射线粉末衍射图见图 1。

[0092] 实施例 6 注射用培美曲塞二钠

[0093] 处方：

[0094]

培美曲塞二钠	551g
甘露醇	300g
精氨酸	30g
注射用水加至	8000ml
制成	1000 瓶

[0095] 制备方法：

[0096] 配制：称取处方量的甘露醇和精氨酸，加入 70% 注射用水，搅拌使溶解后，加入处方量的培美曲塞二钠，搅拌使主药溶解完全，以 0.1mol/L HCl 或 0.1mol/LNaOH 调 pH 值至 7.5~8.0，加入 1.0% 针用活性炭 60℃ 搅拌 30 分钟后除炭过滤，以 0.22 μm 滤膜过滤除菌；用 20ml 西林瓶，以 8ml/ 瓶的装量分装，半压塞，冻干，压塞，即得。

[0097] 冻干曲线：预冻时制品温度为 -40℃，预冻时间为 3h；所执行冻干曲线如下：

[0098]

温度(℃)	时间(分钟)
-40	1
-10	240
-0.1	240
10	420
20	480
30	360
37	360。

[0099] 其中，所述培美曲塞二钠为实施例 1 所制备的培美曲塞二钠化合物。

[0100] 实施例 7 注射用培美曲塞二钠

[0101] 与实施例 6 相比区别点仅在于本实施例中采用的培美曲塞二钠为 现有技术公开的培美曲塞二钠粗品。

[0102] 实施例 8 注射用培美曲塞二钠

[0103] 与实施例 6 相比区别点仅在于本实施例中采用的培美曲塞二钠为 ZL200410097283.2 公开的培美曲塞二钠晶体。

[0104] 实施例 9 注射用培美曲塞二钠

[0105] 与实施例 6 相比区别点仅在于本实施例中采用的培美曲塞二钠为 W00162760 公开的 7 水合物晶体。

[0106] 实施例 10 注射用培美曲塞二钠

[0107] 处方：

[0108]

培美曲塞二钠	500g
甘露醇	200g
精氨酸	20g
注射用水加至	8000ml
制成	1000 瓶

[0109] 制备方法：

[0110] 配制：称取处方量的甘露醇和精氨酸，加入 50% 注射用水，搅拌使溶解后，加入处方量的培美曲塞二钠，搅拌使主药溶解完全，以 0.1mol/L HCl 或 0.1mol/LNaOH 调 pH 值至

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/268126116132006124>