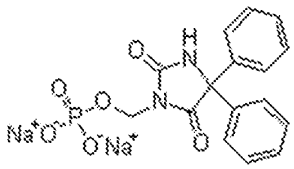
磷苯妥英钠固体组合物、冻干方法、及其用途

技术领域

本发明涉及磷苯妥英钠固体组合物、冻干方法、及其用途。

背景技术

磷苯妥英钠是苯妥英的磷酸酯前药，于 1996 年 9 月美国 FDA 批准上市，用于治疗和控制癫痫和其他类型的惊厥状态。在体内转化为苯妥英之前，磷苯妥英钠没有药理活性。因此其药理作用归因于苯妥英。

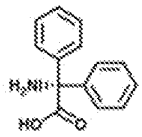


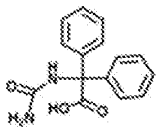
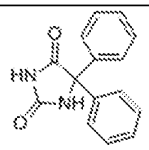
磷苯妥英钠

开发磷苯妥英钠旨在替代苯妥英。市场上销售的苯妥英钠注射剂配方中含有过量的丙二醇和较高高的 pH 值（12），会引起给药部位的严重疼痛，低血压，输液部位远端进行性肢体缺血以及其他血管并发症，包括“紫色手套综合征（Purple Glove Syndrome）”。使用磷苯妥英钠可避免苯妥英钠相关的问题。

目前，市售的磷苯妥英钠剂型为注射液，该制剂需要在 2-8℃保存，室温保存不能超过 48 小时。由于磷苯妥英钠注射液室温下不稳定，容易发生降解，产生降解杂质，如二苯基甘氨酸、二苯基海因酸以及苯妥英，从而影响其临床使用的有效性。此外，2-8℃的储存条件增加了磷苯妥英钠注射液的运输和保存成本。磷苯妥英钠在保存中产生的主要降解杂质结构如表 1 所示：

表 1　磷苯妥英钠降解杂质结构

杂质名称	杂质结构	杂质简称
二苯基甘氨酸		杂质 A

二苯基海因酸		杂质 B
苯妥英		杂质 C

鉴于此，亟需开发磷苯妥英钠的替代剂型，以解决上述技术问题。

美国专利文献 US 4,925,860 中公开了磷苯妥英钠的药物组合物。该专利文献中描述了磷苯妥英钠易于降解，降解产物包括甲醛，5,5-二苯基-4-咪唑啉酮（DIZ），二苯基甘氨酰胺，二苯甲酮，杂质 A 和杂质 C。该专利文献中表明，pH 下降会导致苯妥英的生成速率增加，同时在较低的 pH 值下杂质 C 溶解度会降低。由于杂质 C 是水不溶性的，这使得磷苯妥英钠水性制剂中产生杂质 C 沉淀，降低了磷苯妥英钠的保存期限，并导致可见颗粒物的问题。该专利文献中教导了使用合适的有机缓冲液如氨丁三醇将 pH 维持在 8.3 至 9.4，该 pH 范围可以使得磷苯妥英钠的降解产物主要为二苯基甘氨酰胺，而使得杂质 C 的产生最小化，从而延长磷苯妥英钠的保质期。该组合物 pH 范围满足美国药典（USP 28）要求。然而，该专利并未教导如何避免磷苯妥英钠的降解，也没有教导如何获得可以在室温保存的磷苯妥英钠制剂。

本发明人研究发现，按照专利文献 US 4,925,860 中处方制得的药物组合物，在 25℃和 40℃条件下存储不稳定，会产生杂质 B。

欧洲专利文献 EP2303228B1 公开了含有不同缓冲液的磷苯妥英钠液体制剂。该发明要求保护一种水性药物组合物，其包含磷苯妥英或其盐，和选自碳酸氢钠，磷酸钠，硼酸或甘氨酸的缓冲液，其中该组合物的 pH 小于 8.3。该发明没有教导这些组合物是否稳定，也没有教导这些组合物是否可以冻干并获得室温下稳定的冻干组合物。

本发明人研究发现，使用专利文献 EP2303228B1 披露的处方所制得的磷苯妥英钠液体制剂，在 25℃和 40℃条件下存储不稳定，会产生杂质 B。而将这些液体制剂冻干后，在 25℃和 40℃条件下存储仍不稳定，会产生杂质 A。

专利文献 US 6,133,248 描述了一种具有延长的保质期的药物组合物，其包含

磷苯妥英钠、环糊精和药学上可接受的载体。该专利文献表明，在 37℃下放置 10 天，会新产生约 10μg/ mL 的杂质 C。杂质 C 在水性条件下不溶，该专利文献中环糊精的作用是增加杂质 C 的溶解度，但并不会影响该杂质的产生速率。此外，该专利文献没有提供有效减少杂质 C 及其他杂质产生的方法。

专利文献 WO 9904798A1 描述了冻干形式的磷苯妥英钠组合物，其可以通过添加药学上可接受的稀释剂（最好是水）来复溶。根据该专利文献的记载，在 100mM 氨丁三醇缓冲液中配制并冷冻干燥的磷苯妥英钠在复溶时达到大于 140mg/mL 的溶解度。但是，该专利没有教导磷苯妥英钠的冻干制剂是否稳定。本发明人研究发现，将含有缓冲液（包括氨丁三醇）的磷苯妥英钠组合物冻干后，在 25℃和 40℃放置 14 天，会生成杂质 A。

常规的冷冻干燥过程包括：

1）制品的制备（前处理）；

2）制品的冻结（预冻）：将制品冻结成固态；

3）第一阶段干燥（升华干燥）：将制品中的冰晶以升华方式除去；

4）第二阶段干燥（解析干燥）：将残留于制品的水分在较高温度下蒸发一部分，使残余水分达到预定要求；

5）密封包装。

在第一阶段干燥中，物料需要吸收热量。如果不对药品进行加热或热量不足，则水分在升华时会吸收药品本身的热量而使药品的温度降低，致使药品的蒸气压降低，于是引起升华速度的降低，整个干燥的时间就会延长，生产率下降；如果对药品加热过多，药品的升华速率固然会提高，但在抵消了药品升华所吸收的热量之后，多余的热量会使冻结药品本身的温度上升，使药品出现局部甚至全部熔化，引起药品的干缩起泡现象，整个干燥就会失败。因此，第一阶段干燥中，热量的提供必需合适，冻干层必须控制在产品共熔点以下，才不致使冰晶熔化。

第二阶段干燥也称为解析干燥。在第一阶段干燥后，在干燥物质的毛细管壁和极性基团上还吸附有一部分水分，这些水分是未被冻结的。当他们达到一定含量时，就为微生物的生长繁殖和某些化学反应提供了条件。实验表明，即使是单分子层吸附的低含水量，也可能成为某些化合物的溶液，产生与水溶液相同的移

动性和反应性。因此为了改善产品储存稳定性，延长其保存期，需要尽可能除去这些水分。

常规的的冻干工艺中，为了更好的除去产品中的水分，会选择延长冻干时间，从而使得产品的总冻干时间过长，导致冻干时间成本增加，冻干效率下降。目前没有关于磷苯妥英钠高效的冻干方法的研究报道。

发明内容

针对现有技术中存在的磷苯妥英钠制剂易降解，无法室温保存等技术问题，本发明旨在提供一种磷苯妥英钠固体组合物，以解决上述技术问题。本发明另一个目的在于提供一种高效的磷苯妥英钠冻干方法。

本发明提供一种磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，含有磷苯妥英钠和至少一种碳水化合物。

优选地，所述固体组合物可室温保存。

优选地，所述固体组合物是冻干组合物。

优选地，所述碳水化合物选自糖、寡糖的至少一种。

优选地，所述糖选自单糖、二糖、糖醇中的至少一种。

优选地，所述单糖选自葡萄糖、半乳糖、果糖中的至少一种。

优选地，所述二糖选自蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、异麦芽糖中的至少一种。

优选地，所述糖醇选自山梨醇、甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇中的至少一种。

优选地，所述寡糖选自棉籽糖、水苏糖、异麦芽低聚糖、低聚果糖、低聚甘露糖、大豆低聚糖中的至少一种。

优选地，在冻干前，所述碳水化合物在组合物中的重量体积比为 1~20% ，优选 3~15%，更优选 5~10%。

优选地，所述固体组合物还含有缓冲剂。

优选地，所述缓冲剂为选自磷酸盐缓冲剂、磷酸氢盐缓冲剂、磷酸二氢盐缓冲剂、碳酸氢盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、硼酸缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、氨基酸缓冲剂、三烷基胺缓冲剂、氨丁三醇缓冲剂、焦磷酸盐缓冲剂、甘氨酰甘氨酸（双甘氨肽）缓冲剂中的一种或多种；优选地，所述磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、

碳酸氢盐、碳酸盐、硼酸盐、焦磷酸盐各自独立地为钠盐、和/或钾盐；所述三烷基胺为三甲胺。

优选地，在冻干前中，所述缓冲剂的浓度为 10~150mM，更优选 20~100mM。

优选地，所述磷苯妥英钠固体组合物在冻干前、或复溶后的 pH 值为 8~10，优选为 8~9.3，更优选为 8~9。

优选地，在冻干前，所述磷苯妥英钠的浓度为 75mg/mL 至 150mg/mL，优选为 75mg/mL 至 100mg/mL；更优选为 75mg/mL 或 100mg/mL。

优选地，在复溶后，所述磷苯妥英钠的浓度为 75mg/mL 至 150mg/mL，优选为 75mg/mL 至 100mg/mL；更优选为 75mg/mL。

优选地，所述磷苯妥英钠固体组合物在 25℃和 60％的相对湿度下 14 天没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生。

优选地，所述磷苯妥英钠固体组合物在 25℃和 60％的相对湿度下 3 个月没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生。

优选地，所述磷苯妥英钠固体组合物在 40℃和 75％相对湿度下放置 14 天没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生。

优选地，所述磷苯妥英钠固体组合物在 40℃和 75％相对湿度下放置 3 个月没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生。

优选地，所述固体组合物是冻干组合物，所述冻干组合物含有磷苯妥英钠、缓冲剂和至少一种碳水化合物；所述缓冲剂选自氨丁三醇；所述碳水化合物选自海藻糖、蔗糖、甘露醇或乳糖；所述冻干组合物在冻干前、或复溶后的 pH 值为 8~9。

优选地，冻干前，所述磷苯妥英钠的浓度为 75mg/mL 或 100mg/mL，所述缓冲剂的浓度为 20~100mM，所述碳水化合物在组合物中的重量体积比为 5~10%。

另一方面，本发明还提供一种磷苯妥英钠的冻干方法，其特征在于，所述冻干方法的总冻干时间比常规冻干方法的总冻干时间减少 60%以上，优选减少 70%以上。

优选地，所述方法包括：（1）配制磷苯妥英钠溶液；（2）将所述磷苯妥英钠溶液进行预冻；（3）不单独设置升华干燥步骤和解析干燥步骤，而以一定的升温速率将隔板温度直接升温至预定的温度进行干燥。

优选地，所述磷苯妥英钠溶液中含有磷苯妥英钠和至少一种碳水化合物；

优选地，所述碳水化合物选自糖、寡糖中的至少一种，所述糖选自单糖、二糖、糖醇中的至少一种；

优选地，所述单糖选自葡萄糖、半乳糖、果糖中的至少一种；

优选地，所述二糖选自蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、异麦芽糖中的至少一种；

优选地，所述糖醇选自山梨醇、甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇中的至少一种；

优选地，所述寡糖选自棉籽糖、水苏糖、异麦芽低聚糖、低聚果糖、低聚甘露糖、大豆低聚糖中的至少一种；

优选地，所述碳水化合物的重量体积比为 1~20% ，优选 3~15%，更优选 5~10%；

优选地，所述磷苯妥英钠溶液的 pH 值为 8~10，优选为 8~9.3，更优选为 8~9；

优选地，所述磷苯妥英钠溶液还含有缓冲剂；

优选地，所述缓冲剂为选自磷酸盐缓冲剂、磷酸氢盐缓冲剂、磷酸二氢盐缓冲剂、碳酸氢盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、硼酸缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、氨基酸缓冲剂、三烷基胺缓冲剂、氨丁三醇缓冲剂、焦磷酸盐缓冲剂、甘氨酰甘氨酸（双甘氨肽）缓冲剂中的一种或多种；优选地，所述磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、碳酸氢盐、碳酸盐、硼酸盐、焦磷酸盐各自独立地为钠盐、和/或钾盐；所述三烷基胺为三甲胺；

优选地，所述缓冲剂的浓度为 10~150mM，更优选 20~100mM；

优选地，所述磷苯妥英钠的浓度为 75mg/mL 至 150mg/mL；更优选为 75mg/mL 至 100mg/ mL；进一步优选为 75mg/ mL 或 100mg/mL。

优选地，所述的冻干方法中，第（2）步骤中预冻温度为-40~-60℃，优选为-45~-55℃，更优选为-45~-50℃。

优选地，降温至所述预冻温度的降温速率为 0.5~6℃/min，优选为 1~5℃/min，更优选为 1~1.5℃/min。

优选地，所述第（3）步骤中，所述升温速率为 0.01~5℃/min，优选为 0.025~3℃/min，更优选为 0.05~1.5℃/min。

优选地，所述隔板温度直接升温至 5~25℃，优选升温至 10~25℃，更优选升

温至 20~25℃。

优选地，所述的磷苯妥英钠固体组合物用于治疗癫痫或其他惊厥状态。

另一方面，还提供所述的磷苯妥英钠固体组合物在制备治疗癫痫或其他惊厥状态的药物中的用途。

另一方面，还提供一种治疗癫痫或其他惊厥状态的方法，包括给予需要的患者治疗癫痫或其他惊厥状态有效量的上述磷苯妥英钠固体组合物。

本发明说明书和权利要求中，除非另有说明，否则本发明中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而，为了更好地理解本发明，下面提供部分相关术语的定义和解释。

本发明中碳水化合物的分类引自文献“Carbohydrates in human nutrition: Report of a joint FAO/WHO expert consultation, Rome, 14-18 April 1997”。其中糖是指聚合度为 1~2 的糖类总称，包括单糖、二糖及糖醇，如葡萄糖、半乳糖、果糖、蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、异麦芽糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇。寡糖是指聚合度为 3~9 的糖类总称，如棉籽糖、水苏糖、异麦芽低聚糖、低聚果糖、低聚甘露糖、大豆低聚糖。

本发明中碳水化合物的百分比（%）指重量体积比，所述的“重量体积比”是指每 100mL 液体体系中含有所述成分的重量（单位 g），即 g/100mL。

本发明中缓冲剂的浓度单位 mM 指毫摩尔浓度，所述的“毫摩尔浓度”是指每 1L 液体体系中含有所述成分的毫摩尔数（单位 mmol），即 mmol/L。

本发明中所有稳定性研究中，25℃条件下，相对湿度为 60%；40℃条件下，相对湿度为 75%。

本发明中 RP-HPLC，是指反相高效液相色谱。

本发明中检测限是指样品中被测物能被检测到的最低量。其中，本发明中杂质 A 的检测限是 11.0 pg，杂质 B 的检测限为 6.3 pg，杂质 C 的检测限为 4.5 ng。

本发明中所述的“无杂质产生”、“没有杂质 A、杂质 B 以及杂质 C 产生”、“没有检测到杂质 A、杂质 B、以及杂质 C，也没有检测到其他杂质”、“没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 以及其他杂质的产生”、“未出现杂质”等类似表述均指待测物

中相应杂质低于检测限。

本发明中所述的“未检出”是指待测物中相应杂质低于检测限。

本发明中附图 2、附图 3 中杂质含量为 0，表示相应杂质未检出，也即杂质低于检测限。

本发明中所述的“N/A”表示不适用。

本发明中所述的“PES”表示聚醚砜。

本发明中水含量通过 Karl Fischer 滴定法测定。

本发明中采用 FTS Lyo Star II 冻干机中冻干。

本发明中的术语“复溶”表示用水性溶液（包括但不限于乙醇、水、缓冲液、氯化钠溶液、葡萄糖水溶液或其混合物，例如注射用水、生理盐水等）将冻干制剂的各组分溶解以获得复溶后的药物制剂。本发明中冻干制剂的复溶可以采用本领域技术人员通常所熟知的技术手段进行。因此，将冻干制剂复溶后可获得复溶制剂。

有益效果

本发明提供的磷苯妥英钠固体组合物，稳定性好，能够在室温下保存。而市售的磷苯妥英钠注射液必须在 2-8℃储存，即使在如此低温下保存，市售产品仍不可避免会产生杂质。

作为本发明本发明中一方面的技术方案，所提供的磷苯妥英钠固体组合物，其在 25℃和 60%湿度条件、40℃和 75%湿度条件下放置 14 天，没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生。

作为本发明中另一方面的技术方案，所提供的磷苯妥英钠固体组合物，其在 2-8℃、25℃和 60%湿度条件、40℃和 75%湿度条件下放置 1 个月、2 个月和 3 个月，没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生。

另外，本发明提供的磷苯妥英钠的冻干方法，所述冻干方法采用非常规冻干方法，没有设置独立的升华干燥和解析干燥阶段，而以一定升温速率将隔板温度直接升温至预定温度（例如 20℃等）进行冻干，水分含量符合质量要求，冻干时间有了明显的缩短，而且冻干后的产品复溶性较好，在 1 分钟内可以完全复溶，方便临床上使用。

作为本发明中另一方面的技术方案，所提供的冻干工艺，冻干产品质量稳定，在25℃和60%湿度条件、40℃和75%湿度条件下放置14天，没有杂质A、杂质B和杂质C产生。

作为本发明中另一方面的技术方案，所提供的冻干工艺，冻干产品质量稳定，在2-8℃、25℃和60%湿度条件、40℃和75%湿度条件下放置1个月、2个月和3个月，没有杂质A、杂质B和杂质C产生。

附图说明

图1：试验1中的液体制剂于25℃和40℃放置14天后杂质B的百分含量柱状图。其中，每个样品对应的左侧柱状图为25℃下放置14天后的样品数据图，右侧柱状图为40℃下放置14天后的样品数据图。

图2：试验1中冻干制剂于25℃和40℃放置14天后的杂质A的百分含量柱状图；其中，每个样品对应的左侧柱状图为25℃下放置14天后的样品数据图，右侧柱状图为40℃下放置14天后的样品数据图。

图3：试验1中液体制剂和冻干制剂于25℃和40℃放置14天后的总杂的百分量柱状图。

图4：试验1中含甘氨酸的冻干制剂于40℃放置14天后的色谱图。

图5：试验1中含甘氨酸的冻干制剂于40℃放置14天后的放大色谱图。

图6：试验5中采用放大冻干工艺#7-1进行冻干的冻干压力曲线（填充量为1.5 mL）；其中CM线表示冻干机压力设定值；Pirani线表示冻干机压力监测值。

图7：试验5中采用放大冻干工艺#7-1进行冻干的冻干温度曲线（填充量为1.5 mL）；其中SHELF SETPT线表示隔板温度设定值；Left线表示冻干机中左侧探头温度监测值；Right线表示冻干机中右侧探头温度监测值。

图8：试验5中采用放大冻干工艺#7-2进行冻干的冻干压力曲线（填充量为7.5 mL）；其中CM线表示冻干机压力设定值；Pirani线表示冻干机压力监测值。

图9：试验5中采用放大冻干工艺#7-2进行冻干的冻干温度曲线（填充量为7.5 mL）；其中SHELF SETPT线表示隔板温度设定值；Left线表示冻干机中左侧探头温度监测值；Right线表示冻干机中右侧探头温度监测值。

图10：试验5中采用放大冻干工艺#7-1进行冻干所得冻干制剂的代表性样

品外观图（填充量为 1.5 mL）。

图 11：试验 5 中采用放大冻干工艺#7-1 进行冻干所得冻干制剂的代表性样品瓶底视图（填充量为 1.5 mL）。

图 12：试验 5 中采用放大冻干工艺#7-2 进行冻干所得冻干制剂的代表性样品外观图（填充量为 7.5 mL）。

图 13：试验 5 中采用放大冻干工艺#7-2 进行冻干所得冻干制剂的代表性样品瓶底视图（填充量为 7.5 mL）。

具体实施方式

通过以下实施例对本发明的实施方案进行详细说明，这些实施例仅用于示例性地说明本发明，而并不用于限制本发明的范围。

材料和方法

分析检测方法

本发明中分析检测方法同美国药典（USP 42）中磷苯妥英钠注射液的分析检测方法。具体检测方法为反相高效色谱法，检测条件如下：

色谱条件：

仪器：高效液相色谱仪 Agilent 1290 Infinity

色谱柱：ZORBAX Eclipse SB 80Å Phenyl, 4.6 x 150mm, 3.5 μm；

流动相：甲醇：乙腈：缓冲液（8.2g/L 的磷酸二氢钾溶液用 6mol/L 的氢氧化钾溶液调节 pH 值至 6.5）=25：2：73

洗脱方式：等度洗脱；

检测波长：214nm；

供试品浓度：0.15mg/mL；

流速：1.25mL/min

进样量：40μL；

系统适用性：杂质 A、杂质 B、杂质 C；

分离度：杂质 A 与杂质 B 的分离度不小于 4.0；

拖尾因子：磷苯妥英钠峰的拖尾因子不大于 1.8；

%RSD：磷苯妥英钠峰面积的相对标准偏差不大于 1.0%；

理论板数：按磷苯妥英钠峰计算不低于 2250。

（2）溶液配制：

缓冲液配制：制备 8.2g/L 磷酸二氢钾水溶液，用 6N 氢氧化钾溶液调节 pH 至 6.5±0.05。

对照品贮备液 A：取磷苯妥英钠对照品适量，用少量甲醇溶解后，用流动相稀释制成每 1mL 约含磷苯妥英钠 0.75mg 的溶液。

对照品贮备液 B：二苯基甘氨酸（杂质 A）对照品、二苯基海因酸（杂质 B）对照品和苯妥英对照品（杂质 C）各适量，加甲醇溶解并定量稀释制成每 1mL 中含、杂质 A 约 7.5μg、杂质 B 约 15μg 与杂质 C 约 7.5μg 的溶液。

对照品溶液：取对照品贮备液 A 和对照品贮备液 B 各适量用缓冲液定量稀释制成每 1mL 含磷苯妥英钠 150μg、杂质 A 约 0.75μg、杂质 B 约 1.5μg 与杂质 C 约 0.75μg 的溶液。

供试品溶液（液体制剂）：取 7.5μL 浓度为 100 mg/mL 的磷苯妥英钠液体制剂，用含 10%甲醇的缓冲液（pH 6.5）稀释至 5mL，制成每 1mL 中约含 150μg 磷苯妥英钠的溶液。

供试品溶液（冻干制剂）：取 10μL 浓度为 75mg/mL 的磷苯妥英钠冻干制剂复溶溶液，用含 10%甲醇的缓冲液（pH 6.5）稀释至 5mL，制成每 1mL 中约含 150μg 磷苯妥英钠的溶液。

pH

使用配备有 Ross PerpHecT 微电极（型号 8220BNWP）的 Thermo Scientific, OrionStar Model A 211 pH 计测量磷苯妥英钠制剂样品的 pH。对于缓冲溶液制剂，使用三极管电极测量 pH(Thermo Scientific, US Gel-filled Ultra Triode Electrodes)。在每次使用之前，使用 pH 4、7 和 10 缓冲液将仪器标准化。

Karl-Fischer

使用 Mettler Toledo DL36 KF Coulometer 和 Mettler Toledo DO305 Drying Oven 测定水分含量。用 Hydranal 水标准品对 KF-Oven (Sigma, 34784, Lot# SZBD

226AV)校准仪器。将大约 50 毫克冻干粉末转移到一个 3mL 13mm 的小瓶中并加塞。将具有冻干粉的小瓶在干燥箱中在 100℃下加热，将样品中的残余水蒸气鼓泡到具有阴极和阳极溶液的容器的 Hydranal (Sigma, 34836, Lot#SZBE 2830V)中，以库仑法滴定产生的水蒸气。

试验 1 含有不同缓冲液的 75 mg / mL 磷苯妥英钠制剂的稳定性研究

本发明人将含有不同缓冲液和不含缓冲液的 75 mg / mL 磷苯妥英钠的液体制剂及冻干制剂在 25℃和 40℃放置 14 天，评估其稳定性。

表 2 含有不同缓冲液和不含缓冲液的 75 mg / mL 磷苯妥英钠冻干前溶液处方

编号	处方组成				溶液 pH
	活性成分	缓冲剂	溶剂	pH 调节剂	
处方 1	75mg/mL 磷苯妥英钠	/	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.54
处方 2	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 焦磷酸钠	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.63
处方 3	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 磷酸钠	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.55
处方 4	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 甘氨酸	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.99
处方 5	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 甘氨酰甘氨酸	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.87
处方 6	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 碳酸氢钠	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	9.00
处方 7	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 硼酸钠	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.94

注： “/”是指处方中无该成分。

制备方法：

（1）将处方量缓冲剂加入注射用水中，pH 调节剂调节 pH 至 8.8，加注射用水定容至 100mL，配制成 100mM 浓度的缓冲液，用 0.2μm PES 滤膜过滤；

（2）采用步骤（1）制得的缓冲液，加入磷苯妥英钠，配制成磷苯妥英钠浓度为 75mg/mL 的液体制剂，以 2mL 的规格灌装到 5mL 西林瓶中，采用冻干工艺冻干，制得磷苯妥英钠冻干制剂。其中冻干制剂的冻干参数见表 3。

表 3 冻干制剂的冻干参数

步骤	隔板温度	升温速率(℃/min)	保持时间（小时）	压力

装载样品	室温	N/A	N/A	N/A
预冻	-50℃	-1℃/min.	2	N/A
升华干燥	-30℃	1℃/min	32.3	70 mTorr
解析干燥	20℃	1℃/min	7.0	70 mTorr

表 4 列出了含有不同缓冲液的磷苯妥英钠冻干前液体制剂、冻干制剂复溶后 0 天浓度和含量的 RP-HPLC 分析结果。数据表明，冻干前后制剂的浓度均在目标值范围内。根据美国药典（USP-42），磷苯妥英钠的可接受含量限度为 90-110%。含有甘氨酰甘氨酸的制剂（处方 5）的含量稍高，为 111-112%。

表 4

编号	0 天			
	液体制剂		冻干制剂	
	浓度(mg/mL)	含量%	浓度 (mg/mL)	含量%
处方 1	79.2	105.6	76.7	102.3
处方 2	76.1	101.5	73.1	97.4
处方 3	77.1	102.9	76.2	101.6
处方 4	79.6	106.2	78.1	104.1
处方 5	83.4	111.2	84.7	112.9
处方 6	78.1	104.1	82.6	110.2
处方 7	81.7	108.9	77.9	103.9

表 5-6 列出了液体制剂和冻干制剂 25℃和 40℃下放置 14 天的浓度和含量。数据表明，液体制剂和冻干制剂基本处于目标浓度。

表 5

编号	25℃放置 14 天			
	液体制剂		冻干制剂	
	浓度(mg/mL)	含量%	浓度 (mg/mL)	含量%

处方 1	70.8	94.4	83.0	110.7
处方 2	85.2	113.6	74.6	99.5
处方 3	69.4	92.5	76.8	102.4
处方 4	75.2	100.2	77.2	102.9
处方 5	68.3	91.1	78.7	104.9
处方 6	78.2	104.2	61.6	82.1
处方 7	96.8	129.1	79.1	105.5

表 6

编号	40℃放置 14 天			
	液体制剂		冻干制剂	
	浓度(mg/mL)	含量%	浓度 (mg/mL)	含量%
处方 1	70.2	93.6	76.3	101.8
处方 2	74.4	99.2	80.1	106.8
处方 3	71.7	95.6	76.0	101.4
处方 4	79.7	106.3	77.3	103.0
处方 5	67.5	90.0	79.0	105.4
处方 6	76.1	101.4	77.6	103.5
处方 7	77.4	103.2	76.0	101.3

表 7-8 列出了冻干前后含有不同缓冲液的磷苯妥英钠制剂放置 14 天后的纯度变化情况。

表 7

编号	液体制剂						
	0 天	25℃放置 14 天			40℃放置 14 天		
	纯度%	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%
处方 1	100	未检出	0.30	未检出	未检出	0.75	未检出
处方 2	100	未检出	0.21	未检出	未检出	1.27	未检出
处方 3	100	未检出	0.10	未检出	未检出	0.97	未检出

处方 4	100	未检出	0.13	未检出	未检出	0.91	未检出
处方 5	100	未检出	0.13	未检出	未检出	0.89	未检出
处方 6	100	未检出	0.25	未检出	未检出	1.35	未检出
处方 7	100	未检出	0.30	未检出	0.02	1.34	未检出

表 8

编号	冻干制剂						
	0 天	25℃放置 14 天			40℃放置 14 天		
	纯度%	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%
处方 1	100	0.05	未检出	未检出	0.15	未检出	未检出
处方 2	100	0.08	未检出	未检出	0.15	未检出	未检出
处方 3	100	0.02	未检出	未检出	0.05	未检出	未检出
处方 4	100	0.04	未检出	未检出	0.12	未检出	未检出
处方 5	100	0.02	未检出	未检出	0.07	0.09	未检出
处方 6	100	未检出	未检出	未检出	0.04	未检出	未检出
处方 7	100	0.02	未检出	未检出	0.07	未检出	未检出

如表 7 和图 1 所示，在 25℃和 40℃放置 14 天后，液体制剂有杂质 B 生成。

如表 8 和图 2 所述，在 25℃和 40℃放置 14 天后，冻干制剂有杂质 A 生成。

图 3 显示了液体制剂和冻干制剂于 25℃和 40℃放置 14 天后的总杂的百分含量。

图 4-5 显示了代表性冻干制剂（含甘氨酸的冻干制剂）的色谱图，在 40℃放置 14 天后，显示有杂质 A。

试验 2 碳水化合物对磷苯妥英钠制剂的稳定性影响研究

本试验考察在碳水化合物存在下，对磷苯妥英钠制剂稳定性影响。处方如表 9 所示。

表 9 磷苯妥英钠冻干前溶液处方

编号	处方组成					溶液 pH
	活性成分	缓冲剂	碳水化合	溶剂	pH 调节剂	

			物			
处方 8	75mg/mL 磷苯妥英钠	/	/	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.87
处方 9	75mg/mL 磷苯妥英钠	/	5%甘露醇	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.77
处方 10	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 氨丁三醇	/	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.86
处方 11	75mg/mL 磷苯妥英钠	100 mM 氨丁三醇	5%甘露醇	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.90
处方 12	75mg/mL 磷苯妥英钠	20mM 碳酸钠	/	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.76
处方 13	75mg/mL 磷苯妥英钠	20 mM 碳酸钠	5%甘露醇	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.88
处方 14	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 赖氨酸	/	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.88
处方 15	75mg/mL 磷苯妥英钠	100 mM 赖氨酸	5%甘露醇	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.86
处方 16	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 精氨酸	/	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.88
处方 17	75mg/mL 磷苯妥英钠	100 mM 精氨酸	5%甘露醇	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.768.88？
处方 18	75mg/mL 磷苯妥英钠	100mM 甘氨酸	/	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.84
处方 19	75mg/mL 磷苯妥英钠	100 mM 氨丁三醇	10%蔗糖	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.88
处方 20	75mg/mL 磷苯妥英钠	100 mM 氨丁三醇	10% 海藻糖	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.86
处方 21	75mg/mL 磷苯妥英钠	100 mM 氨丁三醇	10%乳糖	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.86
处方 22	75mg/mL 磷苯妥英钠	10 mM 碳酸钠，20 mM 氨丁三醇	5%甘露醇	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.79

注： “/”是指处方中无该成分。

制备方法：

将上述处方中的磷苯妥英钠、缓冲剂、碳水化合物加入注射用水中，搅拌溶解后，用 pH 调节剂调节 pH 至 8.8±0.1，加注射用水定容至 100mL， 0.2μm PES 滤膜过滤，配制成如处方中所示浓度的磷苯妥英钠液体制剂；以 1mL 灌装到 3mL 西林瓶中后，按表 10 中工艺参数进行冻干制备。

表 10

步骤	隔板温度	升温速率	保持时间	压力
装载	环境温度	N/A	N/A	N/A
预冻	-50℃	-1℃/min	2h	N/A
升华干燥	-30℃	1℃/min	33h	70mTorr
解析干燥	20℃	1℃/min	7.1h	70mTorr

实验结果表明，各液体制剂和冻干制剂在第 0 天和第 14 天的浓度基本上都处于目标浓度。

各制剂的 RP-HPLC 结果表明，所有的液体制剂和冻干制剂 0 天 RP-HPLC 分析纯度均为 100％。

磷苯妥英钠液体制剂和冻干制剂分别于 25℃和 40℃下放置 14 天后的杂质情况见表 11。

表 11

处方	液体制剂						冻干制剂					
	25℃放置 14 天			40℃放置 14 天			25℃放置 14 天			40℃放置 14 天		
	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%
处方 8	未检出	0.0944	未检出	未检出	0.5101	未检出	0.0727	未检出	未检出	0.1583	未检出	未检出
处方 9	未检出	0.0769	未检出	未检出	0.4475	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 10	未检出	0.1472	未检出	未检出	0.5421	未检出	未检出	未检出	未检出	0.0448	未检出	未检出
处方 11	未检出	0.1465	未检出	未检出	0.5335	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 12	未检出	0.1524	未检出	未检出	0.9002	未检出	0.0336	未检出	未检出	0.0850	未检出	0.3225
处方 13	未检出	0.1747	未检出	未检出	1.0638	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 14	未检出	0.1832	未检出	未检出	0.6690	未检出	0.0257	未检出	未检出	0.0590	未检出	0.2048
处方 15	未检出	0.1696	未检出	未检出	0.6151	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 16	未检出	0.1483	未检出	未检出	0.5482	未检出	0.0198	未检出	未检出	0.0649	未检出	未检出
处方 17	未检出	0.1346	未检出	未检出	0.5120	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 18	未检出	0.1307	未检出	未检出	0.5071	未检出	0.0587	未检出	未检出	0.1349	未检出	0.3153
处方 19	未检出	0.1321	未检出	未检出	0.4992	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 20	未检出	0.1260	未检出	未检出	0.4770	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出

处方21	未检出	0.1187	未检出	未检出	0.3702	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
处方22	未检出	0.1403	未检出	未检出	0.6225	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出

市售的磷苯妥英钠液体制剂，其含有 100 mM 氨丁三醇和 75 mg / mL 磷苯妥英钠，说明书中披露该制剂的 pH 范围为 8.6-9.0。该制剂的储存条件为 2-8℃。本发明按照市售处方制备了磷苯妥英钠液体制剂（处方 10），并考察了其稳定性。如表 11 所示，当在 25℃和 40℃下储存时，该制剂会因水解而产生含量较高的杂质 B。而将该液体制剂进行冻干后于 40℃放置 14 天，产生杂质 A。

此外，含水、碳酸钠、赖氨酸、精氨酸或甘氨酸的 75 mg/mL 磷苯妥英钠冻干制剂（处方 8、10、12、14、16、18）在 40℃放置 14 天后，均产生杂质 A。其中含有碳酸钠、赖氨酸或甘氨酸的磷苯妥英冻干制剂（处方 12、14、18）产生杂质 C。

出乎意料的是，在 5%乳糖、5%甘露醇、10%海藻糖或 10%蔗糖的存在下，所有冻干制剂（处方 9、11、13、15、17、19、20、21、22）在 25℃和 40℃下放置 14 天后，没有检测到杂质 A、杂质 B、以及杂质 C，也没有检测到其他杂质。

可见，在碳水化合物的存在下，分别含有水、氨丁三醇、碳酸钠、精氨酸、赖氨酸或甘氨酸的 75 mg/mL 磷苯妥英钠冻干制剂，在 25℃和 40℃下放置 14 天后无杂质生成。这表明冻干制剂中碳水化合物可以使磷苯妥英钠稳定，避免降解产生杂质 A 等各种杂质。

与液体制剂相比，本发明公开的冻干制剂在 25℃和 40℃下放置后无杂质产生，稳定性好。

试验 3 含碳水化合物的 100mg/mL 磷苯妥英钠冻干制剂的稳定性研究

在试验 2 中，显示了含碳水化合物的 75mg/mL 磷苯妥英钠冻干制剂在 40℃放置 14 天后无杂质产生。

在本试验中考察了含碳水化合物的 100mg/mL 磷苯妥英钠冻干制剂（含有或不含氨丁三醇）的稳定性。

通常对于冻干而言，装量是重要参数之一，特别是填充体积的高度。因此，探索以更大浓度配制 API 以最大程度减少 500 mg 剂量的装量。尽管配制浓度更高，但有效剂量仍相同或可以按所需剂量重新配制。

当磷苯妥英钠配制浓度为 112.5mg/mL 时，含有甘露醇的制剂澄清度好于含有海藻糖或蔗糖的制剂，表明磷苯妥英钠在甘露醇溶液中溶解性更好，当稀释到 100mg/mL 时，都能完全溶解。

包含碳水化合物，含有或不含缓冲液的 100mg/mL 磷苯妥英钠冻干前溶液处方见表 12。

表 12

编号	处方组成					溶液 pH
	活性成分	缓冲剂	碳水化合物	溶剂	pH 调节剂	
处方 23	100mg/mL 磷苯妥英钠	/	10%海藻糖	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.88
处方 24	100mg/mL 磷苯妥英钠	100 mM 氨丁三醇	10%海藻糖	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.94
处方 25	100mg/mL 磷苯妥英钠	/	10%蔗糖	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.87
处方 26	100mg/mL 磷苯妥英钠	100 mM 氨丁三醇	10%蔗糖	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.95
处方 27	100mg/mL 磷苯妥英钠	/	5%甘露醇	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.87
处方 28	100mg/mL 磷苯妥英钠	100 mM 氨丁三醇	5%甘露醇	注射用水	1N HCl 或 NaOH 溶液	8.93

制备方法：

将上述处方中的碳水化合物、磷苯妥英钠、缓冲剂加入注射用水中，搅拌溶解后，用 pH 调节剂调节 pH 至 8.8±0.1，加注射用水定容至 100mL，0.2μm PES 滤膜过滤，配制成如处方中所示浓度的磷苯妥英钠液体制剂；以 1mL 灌装到 3mL 西林瓶中后，按表 13 中工艺参数进行冻干制备。

表 13

步骤	隔板温度	升温速率	保持时间	压力
装载	环境温度	N/A	N/A	N/A
预冻	-50℃	-1℃/min	2	N/A
升华干燥	-30℃	1℃/min	30.45	70mTorr
解析干燥	20℃	1℃/min	10	70mTorr

澄清度试验结果表明，所有液体制剂在第 0 天和 40℃放置 14 天后都是澄清的，所有

冻干制剂在第 0 天和 40℃放置 14 天后的复溶制剂都是澄清的。

表 14 列出了含有 100 mg/mL 磷苯妥英钠的各液体制剂和冻干制剂的测定浓度。各液体制剂和冻干制剂在 40℃放置 14 天后浓度基本都处于目标浓度。

表 14

编号	40℃放置 14 天			
	液体制剂		冻干制剂	
	浓度(mg/ml)	含量%	浓度(mg/ml)	含量%
处方 23	97.1	97.1	99.9	99.9
处方 24	96.6	96.6	99.3	99.3
处方 25	99.6	99.6	104.9	104.9
处方 26	100.1	100.1	102.4	102.4
处方 27	98.4	98.4	98.2	98.2
处方 28	101.0	101.0	104.5	104.5

表 15 列出了各液体制剂和冻干制剂于 40℃下放置 14 天后的纯度。各冻干制剂于 40℃下放置 14 天后纯度均为 100%。

表 15

编号	0 天纯度%	液体制剂 40℃放置 14 天后纯度%	冻干制剂 40℃放置 14 天后纯度%
处方 23	100	99.53	100
处方 24	100	99.46	100
处方 25	100	99.54	100
处方 26	100	99.47	100
处方 27	100	99.55	100
处方 28	100	99.48	100

表 16 列出了各液体制剂和冻干制剂于 40℃下放置 14 天后杂质含量情况。

表 16

编号	40℃放置 14 天					
	液体制剂			冻干制剂		
	杂质 A %	杂质 B%	杂质 C %	杂质 A%	杂质 B %	杂质 C%
处方 23	未检出	0.469	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 24	未检出	0.541	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 25	未检出	0.457	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 26	未检出	0.532	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 27	未检出	0.448	未检出	未检出	未检出	未检出
处方 28	未检出	0.525	未检出	未检出	未检出	未检出

如表 16 所示，各液体制剂中均产生了杂质 B。在存在 5％甘露醇、10％海藻糖或 10％蔗糖的情况下，各磷苯妥英钠的冻干制剂（100mg/mL）在 40℃下放置 14 天后，出乎意料地没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 以及其他杂质的产生，表明冻干制剂中碳水化合物可以使得磷苯妥英钠稳定，不发生降解。

试验 4 冻干工艺研究

对含有 100 mg/mL 磷苯妥英钠、5％甘露醇和 100 mM 氨丁三醇的 pH 值为 8.8 的溶液进行了不同的冻干工艺研究。

用于冻干的磷苯妥英钠液体制剂处方如下表 17 所示。

表 17

处方组成	溶液 pH
100mg/mL 磷苯妥英钠，100 mM 氨丁三醇，5%甘露醇，注射用水，1N HCl 或 NaOH 溶液	8.8

制备方法：

将磷苯妥英钠溶于 25℃注射用水中，向溶液中加入氨丁三醇、甘露醇，搅拌溶解后，用 1N HCl 或 NaOH 调节 pH 值至 8.8，加注射用水定容至 100mL，0.2μm PES 滤膜过滤，配制成如处方中所示的磷苯妥英钠液体制剂；以 7.5mL 灌装到 15mL 西林瓶中；

将按上述方法配制的液体制剂，分别按表 18 中工艺参数进行冻干制备。

表 18

工艺	步骤	隔板温度	升温速率	保持时间	压力	冻干总时间
#1	装载	环境温度	N/A	N/A	N/A	95h
	预冻	-50℃	-1℃/min	2 h	N/A	
	退火	-20℃	1℃/min	1h	N/A	
	预冻	-50℃	-1℃/min	2h	N/A	
	升华干燥	-20℃	1℃/min	78h	70mTorr	
	解析干燥	30℃	1℃/min	12h	70mTorr	
#2	装载	环境温度	N/A	N/A	N/A	141h
	预冻	-50℃	-1℃/min	3 h	N/A	
	升华干燥	-30℃	1℃/min	125 h	70mTorr	
	解析干燥	20℃	1℃/min	13 h	70mTorr	
#3	装载	环境温度	N/A	N/A	N/A	141h
	预冻	-50℃	-1℃/min	3 h	N/A	
	升华干燥	-30℃	1℃/min	125 h	70mTorr	
	解析干燥	30℃	1℃/min	13 h	70mTorr	
#4	装载	4℃	-1℃/min	1 h	N/A	142h
	预冻	-50℃	-5℃/min	3 h	N/A	
	升华干燥	-30℃	1℃/min	128 h	70mTorr	
	解析干燥	30℃	1℃/min	10 h	70mTorr	
#5	装载	环境温度	N/A	N/A	N/A	51h
	预冻	-50℃	-1℃/min	3 h	N/A	
	干燥	20℃	0.05℃/min	47 h	70mTorr	
#6	装载	环境温度	N/A	N/A	N/A	44h
	预冻	-50℃	-1.5℃/min	3 h	N/A	
	干燥	20℃	1.5℃/min	41 h	75mTorr	

注：环境温度为 20℃。

经不同冻干工艺所得的冻干样品含水量、复溶时间以及稳定性考察结果如表 19 所示。

表 19

工艺	0 天冻干样品含水量（%）	0 天冻干样品复溶时间（s）	2-8℃放置 14 天后杂质含量（%）	25℃放置 14 天后杂质含量（%）	40℃放置 14 天后杂质含量（%）
#1	2.50	1 小时不能完全复溶	未检出	未检出	未检出

#2	3.23	55s	未检出	未检出	未检出
#3	2.47	40s	未检出	未检出	未检出
#4	2.85	45s	未检出	未检出	未检出
#5	3.39	40s	未检出	未检出	未检出
#6	3.60	27s	未检出	未检出	未检出

表 18 和表 19 结果表明，所有冻干工艺所得冻干产品均为饼状物，含水量为 2.5-3.6%。所有冻干产品在 2-8℃、25℃和 40℃下保存 14 天无杂质产生。

冻干工艺#2~6 所得冻干产品的复溶时间均在 1 分钟以内，而冻干工艺#1 所得的冻干产品复溶时间较长。常规的冻干工艺（冻干工艺#1~4）的冻干总时间为约 4 到 6 天不等。出乎意料的是，本发明冻干工艺#5 和冻干工艺#6 冻干时间非常快，冻干时间缩短到 2 天左右。相较于常规冻干工艺（#2、#3、4）的冻干时间至少为 141 小时，本发明冻干工艺（#5、#6）的冻干时间至少减少了 60%，其中冻干工艺#5 冻干时间减少了约 64%，冻干工艺#6 冻干时间减少了约 69%。（冻干工艺#5 减少时间={[（冻干工艺#4 冻干时间-冻干工艺#5 冻干时间）/冻干工艺#4 冻干时间]×100%；冻干工艺#6 减少时间=[（冻干工艺#4 冻干时间-冻干工艺#6 冻干时间）/冻干工艺#4 冻干时间]×100%}

表 20 列出了冻干工艺#6 所得冻干样品 0 天和不同条件放置 14 天后的产品外观、复溶时间及 pH。

表 20

样品	冻干工艺	冻干制剂		冻干复溶制剂	
		外观	复溶时间（s）	外观	pH
0 天冻干制剂	#6	白色，微有裂纹，无塌陷	27	澄清无色	8.95
2-8℃放置 14 天的冻干制剂	#6	白色，微有裂纹，无塌陷	18	澄清无色	8.99
25℃放置 14 天的冻干制剂	#6	白色，微有裂纹，无塌陷	21	澄清无色	9.00
40℃放置 14 天的冻干制剂	#6	白色，微有裂纹，无塌陷	22.8	澄清无色	8.98

表 20 结果表明，按照#6 号冻干工艺制备的冻干产品，0 天样品与分别于 2-8℃、25℃、40℃放置 14 天后的样品，产品外观无变化，均为白色无塌陷的饼状物。使用注射用水将

冻干产品复溶为 75 mg/mL 的磷苯妥英钠溶液，所有产品的复溶时间均少于一分钟。冻干产品复溶后，样品澄清、无色且无颗粒，pH 值为目标值 8.8-9.0。

表 21 列出了冻干工艺#6 所得冻干样品 0 天和不同条件放置 14 天后的产品 RP-HPLC 分析结果。

表 21

样品	浓度 (mg/mL)	含量%	纯度%	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%
0 天液体制剂	97.2	97.2	100	未检出	未检出	未检出
0 天冻干制剂	74.3	99.1	100	未检出	未检出	未检出
2-8℃放置 14 天的冻干制剂	70.6	94.1	100	未检出	未检出	未检出
25℃放置 14 天的冻干制剂	79.7	106.2	100	未检出	未检出	未检出
40℃放置 14 天的冻干制剂	79.6	106.2	100	未检出	未检出	未检出

表 21 结果表明，冻干前后的制剂第 0 天均无杂质产生，浓度和含量均符合美国药典（USP 42）要求。对于在 2-8℃，25℃和 40℃下放置 14 天的冻干制剂，产品纯度均为 100%，没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 以及其他杂质的产生。

试验 5 放大冻干研究

用于冻干的磷苯妥英钠液体制剂处方如表 22 所示。

表 22

处方组成	溶液 pH
100mg/mL 磷苯妥英钠，100 mM 氨丁三醇，5%甘露醇，注射用水，pH 调节剂	8.8

冻干前溶液配制：

将磷苯妥英钠溶于 40℃注射用水中，向溶液中加入氨丁三醇、甘露醇，搅拌溶解后，用 1N HCl 或 NaOH 调节 pH 值至 8.8，加注射用水定容至 1L，0.2μm PES 滤膜过滤，配制成如处方中所示浓度的磷苯妥英钠液体制剂。

放大冻干工艺#7-1

将冻干前溶液以 1.5mL 灌装到 5mL 西林瓶中；按表 23 所示工艺参数进行冻干。

表 23

步骤	隔板温度	升温速率(℃/min)	保持时间（小时）	压力
装载	环境温度	N/A	N/A	N/A
预冻	-50℃	-1.5℃/min	3	N/A
干燥	20℃	1.5℃/min	27	75 mTorr
二次干燥	30℃	1.5℃/min	12	75 mTorr

环境温度：20℃

放大冻干工艺#7-2

将冻干前溶液以 7.5mL 灌装到 15mL 西林瓶中；按表 24 所示的工艺参数进行冻干。

表 24

步骤	隔板温度	升温速率(℃/min)	保持时间（小时）	压力
装载	环境温度	N/A	N/A	N/A
预冻	-50℃	-1.5℃/min.	3	N/A
干燥	20℃	1.5℃/min	35	75 mTorr
二次干燥	30℃	1.5℃/min	12	75 mTorr

环境温度：20℃

冻干工艺操作如下：

20℃下装载样品，并以 1.5℃/ min 的速率将隔板温度降温至-50℃进行预冻。将制剂在-50℃下冷冻 3 小时。设定冻干机压力为 75 mTorr，然后以 1.5℃/ min 的升温速率将隔板温度升至 20℃。一旦 Pirani 压力达到设定压力，将隔板温度以 1.5℃ /min 的升温速率升温至 30℃。数据表明，按照放大冻干工艺#7-1（1.5 mL 装量）配制的样品，冻干过程在不到 2 天的时间内完成。按照放大冻干工艺#7-2（7.5 mL 装量）配制的样品，冻干过程在不到 3 天的时间内完成。

放大冻干工艺的温度和压力曲线

放大冻干工艺#7-1、7-2 的温度和压力曲线如图 6-9 所示。

1.5mL 装量的样品，20 小时后，Pirani 压力达到 75m torr，并且在干燥 30 小时后，

在 30℃进行二次干燥。在 30℃的二次干燥过程中释放出更多的水分，Pirani 压力的增加证明了这一点。

7.5mL 装量的样品，30 小时后，Pirani 压力达到 75m torr，并在干燥 38 小时后，在 30℃下进行二次干燥。在 30℃的二次干燥过程中释放出更多的水分，Pirani 压力的增加证明了这一点。

放大冻干工艺 7-1、7-2 的温度曲线数据表明，在干燥过程中，在-20℃下，1.5 ml 装量产品保持约 4 小时，7.5 mL 装量产品保持约 10 小时。

放大冻干工艺中，0 天冻干样品为白色、微有裂纹的饼状物，无塌陷（图 10-13），样品复溶时间为约 56-70 秒，水分含量约为 2-3％。将冻干样品在 2-8℃、25℃和 40℃下放置 1 个月后，仍为白色、微有裂纹的饼状物，其中 7.5 毫升装量的样品含水量约为 3％，而 1.5 毫升装量的样品含水量约为 3-6％，冻干样品复溶时间为约 31-88 秒（表 25）。

表 25

样品	冻干工艺	填充体积 mL	冻干制剂外观	复溶时间（s）	含水量 %
0 天冻干样品	#7-1	1.5	白色，微有裂纹，无塌陷	70	2.17
	#7-2	7.5	白色，微有裂纹，无塌陷	56	3.36
2-8℃放置 1 个月的冻干样品	#7-1	1.5	白色，微有裂纹，无塌陷	56	3.88
	#7-2	7.5	白色，微有裂纹，无塌陷	31	3.27
25℃放置 1 个月的冻干样品	#7-1	1.5	白色，微有裂纹，无塌陷	81	6.67
	#7 -2	7.5	白色，微有裂纹，无塌陷	33	3.01
40℃放置 1 个月的冻干样品	#7-1	1.5	白色，微有裂纹，无塌陷	88	2.60
	#7-2	7.5	白色，微有裂纹，无塌陷	41	3.00

使用注射用水复溶冻干制剂至浓度为 75mg / mL 的磷苯妥英钠溶液，0 天和在 2-8℃、25℃和 40℃下放置 1 个月的样品复溶后，pH 值为 8.8-8.9，无明显变化（表 26）。

表 26

样品	冻干工艺	填充体积（mL）	复溶制剂外观	复溶制剂 pH

0 天冻干样品	#7-1	1.5	澄清无色	8.91
	#7-2	7.5	澄清无色	8.94
2-8℃放置 1 个月的冻干样品	#7-1	1.5	澄清无色	8.90
	#7-2	7.5	澄清无色	8.85
25℃放置 1 个月的冻干样品	#7-1	1.5	澄清无色	8.88
	#7 -2	7.5	澄清无色	8.84
40℃放置 1 个月的冻干样品	#7-1	1.5	澄清无色	8.87
	#7-2	7.5	澄清无色	8.83

表 27 显示了放大冻干工艺#7-1、#7-2 所得制剂的 RP-HPLC 分析结果。0 天的液体和冻干制剂，无杂质 A 和杂质 B。制剂处于目标浓度。

表 27

第 0 天冻干制剂			
样品	浓度(mg/mL)	含量%	纯度%
液体制剂	100.2	100.2	100.0
1.5 mL 冻干制剂（工艺#7-1）	80.7	107.6	100.0
7.5 mL 冻干制剂（工艺#7-2）	80.7	107.7	100.0

表 28-30 给出了冻干制剂于 2-8℃，25℃和 40℃下放置 1 个月、2 个月、3 个月的 RP-HPLC 分析结果。数据表明将冻干制剂在 2-8℃，25℃和 40℃放置 3 个月后，无杂质产生。

表 28

放大冻干工艺：不同条件下放置 1 个月的冻干瓶（1.5 mL 冻干制剂，放大工艺#7-1；7.5 mL 冻干制剂，放大工艺#7-2）					
样品	含量 %	纯度 %	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%
1.5 mL 冻干制剂，2-8℃	97.1	100.0	未检出	未检出	未检出
7.5 mL 冻干制剂，2-8℃	100.4	100.0	未检出	未检出	未检出
1.5 mL 冻干制剂，25℃	104.5	100.0	未检出	未检出	未检出

7.5 mL 冻干制剂，25℃	101.5	100.0	未检出	未检出	未检出
1.5 mL 冻干制剂，40℃	109.4	100.0	未检出	未检出	未检出
7.5 mL 冻干制剂，40℃	102.2	100.0	未检出	未检出	未检出

表 29

放大冻干工艺：不同条件下放置 2 个月的冻干瓶（1.5 mL 冻干制剂，放大工艺#7-1；7.5 mL 冻干制剂，放大工艺#7-2）					
样品	含量 %	纯度 %	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%
1.5 mL 冻干制剂，2-8℃	104.2	100.0	未检出	未检出	未检出
7.5 mL 冻干制剂，2-8℃	100.7	100.0	未检出	未检出	未检出
1.5 mL 冻干制剂，25℃	105.9	100.0	未检出	未检出	未检出
7.5 mL 冻干制剂，25℃	96.3	100.0	未检出	未检出	未检出
1.5 mL 冻干制剂，40℃	101.4	100.0	未检出	未检出	未检出
7.5 mL 冻干制剂，40℃	95.7	100.0	未检出	未检出	未检出

表 30

放大冻干工艺：不同条件下放置 3 个月的冻干瓶（1.5 mL 冻干制剂，放大工艺#7-1；7.5 mL 冻干制剂，放大工艺#7-2）					
样品	含量 %	纯度 %	杂质 A%	杂质 B%	杂质 C%
1.5 mL 冻干制剂，2-8℃	102.9	100.0	未检出	未检出	未检出
7.5 mL 冻干制剂，2-8℃	99.5	100.0	未检出	未检出	未检出
1.5 mL 冻干制剂，25℃	99.5	100.0	未检出	未检出	未检出
7.5 mL 冻干制剂，25℃	101.9	100.0	未检出	未检出	未检出
1.5 mL 冻干制剂，40℃	104.0	100.0	未检出	未检出	未检出
7.5 mL 冻干制剂，40℃	101.8	100.0	未检出	未检出	未检出

权 利 要 求 书

1.一种磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，含有磷苯妥英钠和至少一种碳水化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，所述固体组合物可室温保存。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在在于，所述固体组合物是冻干组合物。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，所述碳水化合物选自糖、寡糖中的至少一种；

优选地，所述糖选自单糖、二糖、糖醇中的至少一种；

优选地，所述单糖选自葡萄糖、半乳糖、果糖中的至少一种；

优选地，所述二糖选自蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、异麦芽糖中的至少一种；

优选地，所述糖醇选自山梨醇、甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇中的至少一种；

优选地，所述寡糖选自棉籽糖、水苏糖、异麦芽低聚糖、低聚果糖、低聚甘露糖、大豆低聚糖中的至少一种。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，在冻干前，所述碳水化合物在组合物中的重量体积比为 1~20% ，优选 3~15%，更优选 5~10%。

6. 根据权利要求 1-4 任一项所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，所述固体组合物还含有缓冲剂。

7. 根据权利要求 6 所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，所述缓冲剂为选自磷酸盐缓冲剂、磷酸氢盐缓冲剂、磷酸二氢盐缓冲剂、碳酸氢盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、硼酸缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、氨基酸缓冲剂、三烷基胺缓冲剂、氨丁三醇缓冲剂、焦磷酸盐缓冲剂、甘氨酰甘氨酸（双甘氨肽）缓冲剂中的一种或多种；优选地，所述磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、碳酸氢盐、碳酸盐、硼酸盐、焦磷酸盐各自独立地为钠盐、和/或钾盐；所述三烷基胺为三甲胺；优选地，在冻干前中，所述缓冲剂的浓度为 10~150mM，更优选 20~100mM。

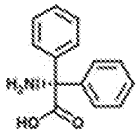
8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的磷苯妥英钠固体组合物，其中所述磷苯妥英钠固体组合物在冻干前、或复溶后的 pH 值为 8~10，优选为 8~9.3，更优选为

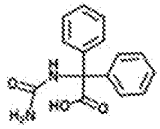
8~9。

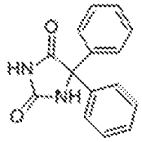
9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，在冻干前，所述磷苯妥英钠的浓度为 75mg/mL 至 150mg/mL，优选为 75mg/mL 至 100mg/mL；更优选为 75mg/mL 或 100mg/mL。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，在复溶后，所述磷苯妥英钠的浓度为 75mg/mL 至 150mg/mL，优选为 75mg/mL 至 100mg/mL；更优选为 75mg/mL。

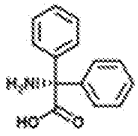
11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的磷苯妥英钠固体组合物，其中所述磷苯妥英钠固体组合物在 25℃和 60％的相对湿度下 14 天没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生；优选地，所述磷苯妥英钠固体组合物在 25℃和 60％的相对湿度下 3 个月没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生，

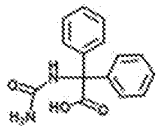

杂质 A

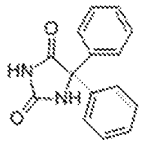

杂质 B


杂质 C。

12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的磷苯妥英钠固体组合物，其中所述磷苯妥英钠固体组合物在 40℃和 75％相对湿度下放置 14 天没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生；优选地，所述磷苯妥英钠固体组合物在 40℃和 75％相对湿度下放置 3 个月没有杂质 A、杂质 B 和杂质 C 产生，


杂质 A


杂质 B


杂质 C。

13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，所述固体组合物是冻干组合物，所述冻干组合物含有磷苯妥英钠、缓冲剂和至少一种碳水化合物；所述缓冲剂选自氨丁三醇；所述碳水化合物选自海藻糖、蔗糖、甘露醇或乳糖；所述冻干组合物在冻干前、或复溶后的 pH 值为 8~9。

14. 根据权利要求 13 所述的磷苯妥英钠固体组合物，其特征在于，冻干前，所述磷苯妥英钠的浓度为 75mg/mL 或 100mg/mL，所述缓冲剂的浓度为

20~100mM，所述碳水化合物在组合物中的重量体积比为 5~10%。

15. 一种磷苯妥英钠的冻干方法，其特征在于，所述冻干方法的总冻干时间比常规冻干方法的总冻干时间减少 60%以上，优选减少 70%以上。

16. 根据权利要求 15 所述的磷苯妥英钠的冻干方法，其特征在于，所述方法包括：（1）配制磷苯妥英钠溶液；（2）将所述磷苯妥英钠溶液进行预冻；（3）不单独设置升华干燥步骤和解析干燥步骤，而以一定的升温速率将隔板温度直接升温至预定的温度进行干燥。

17. 根据权利要求 16 所述的冻干方法，其中所述磷苯妥英钠溶液中含有磷苯妥英钠和至少一种碳水化合物；优选地，所述碳水化合物选自糖、寡糖中的至少一种，所述糖选自单糖、二糖、糖醇中的至少一种；优选地，所述单糖选自葡萄糖、半乳糖、果糖中的至少一种；优选地，所述二糖选自蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、异麦芽糖中的至少一种；优选地，所述糖醇选自山梨醇、甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇中的至少一种；优选地，所述寡糖选自棉籽糖、水苏糖、异麦芽低聚糖、低聚果糖、低聚甘露糖、大豆低聚糖中的至少一种；优选地，所述碳水化合物的重量体积比为 1~20% ，优选 3~15%，更优选 5~10%；优选地，所述磷苯妥英钠溶液的 pH 值为 8~10，优选为 8~9.3，更优选为 8~9；优选地，所述磷苯妥英钠溶液还含有缓冲剂，优选地，所述缓冲剂为选自磷酸盐缓冲剂、磷酸氢盐缓冲剂、磷酸二氢盐缓冲剂、碳酸氢盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、硼酸缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、氨基酸缓冲剂、三烷基胺缓冲剂、氨丁三醇缓冲剂、焦磷酸盐缓冲剂、甘氨酰甘氨酸（双甘氨肽）缓冲剂中的一种或多种；优选地，所述磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、碳酸氢盐、碳酸盐、硼酸盐、焦磷酸盐各自独立地为钠盐、和/或钾盐；所述三烷基胺为三甲胺；优选地，所述缓冲剂的浓度为 10~150mM，更优选 20~100mM；优选地，所述磷苯妥英钠的浓度为 75mg/mL 至 150mg/mL；更优选为 75mg/ mL 至 100mg/ mL；进一步优选为 75mg/ mL 或 100mg/mL。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的冻干方法，其中，第（2）步骤中预冻的温度为-40~-60℃，优选为-45~-55℃，更优选为-45~-50℃；优选地，降温至所述预冻温度的降温速率为 0.5~6℃/min，优选为 1~5℃/min，更优选为 1~1.5℃/min；优选地，所述第（3）步骤中，所述升温速率为 0.01~5℃/min，优选为 0.025~3℃/min，更优选为 0.05~1.5℃/min；优选地，所述隔板温度直接升温至 5~25℃，优

选升温至 10~25℃，更优选升温至 20~25℃。

19. 权利要求 1-14 任一项所述的磷苯妥英钠固体组合物在制备治疗癫痫或其他惊厥状态的药物中的用途。