



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1893892 B

(45) 授权公告日 2012.03.28

(21) 申请号 200480037770.8

(22) 申请日 2004.11.01

(30) 优先权数据

60/530,154 2003.12.17 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.06.16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/036191 2004.11.01

(87) PCT申请的公布数据

W02005/060871 EN 2005.07.07

(73) 专利权人 比奥纽默里克药物公司

地址 美国得克萨斯

(72) 发明人 F·H·豪希尔 J·王 H·科夏特

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51) Int. Cl.

A61F 2/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1187126 A, 1998.07.08, 说明书第4页表

权利要求书 2 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

喜树碱的药物制剂和制备它们的方法

(57) 摘要

本发明涉及高亲脂性喜树碱衍生物的药物上精致的制剂。

1. 制备适合于对病人给药的药物制剂的方法,所述的制剂包含有效量的药用级别的 7-(2- 三甲基甲硅烷基乙基) 喜树碱,其溶于基本上由下列物质组成的溶液中:

a) 按重量计 10%~20%的一种或多种选自 N- 甲基吡咯烷酮和 N,N- 二甲基乙酰胺的溶剂;

b) 按重量计 5%~25%的非离子型表面活性剂;

c) 按重量计 1%~10%的低分子量醇;

d) 按重量计 50%~80%的低分子量聚乙二醇;以及

e) 按重量计 0.1%~2.0%药学上可接受的酸,

该方法包括以下步骤:

a) 称量期望量的低分子量醇,并加到第一混合容器中;

b) 称量期望量的药学上可接受的酸,加到第一混合容器中,并混合到酸完全溶解;

c) 将期望量的溶剂加到第二混合容器中;

d) 称量期望量的 7-(2- 三甲基甲硅烷基乙基) 喜树碱,并加到第二混合容器中;

e) 将第二混合容器的内容物混合,直到 7-(2- 三甲基甲硅烷基乙基) 喜树碱分散,并将第二混合容器加热到 30℃~60℃;

f) 将第二混合容器的内容物声处理,直到 7-(2- 三甲基甲硅烷基乙基) 喜树碱溶解;

g) 将非离子型表面活性剂和低分子量聚乙二醇加到第一混合容器中,并加热到 30℃~60℃;以及

h) 在维持加热到 30℃~60℃的同时,将第二混合容器的内容物转移到第一混合容器中,并混合直至形成均质溶液。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中该方法包括下列附加的步骤:

i) 过滤来自步骤 h 的均质溶液,以从中除去微粒;

j) 提供无菌瓶,并分装预定量的过滤溶液到所述的无菌瓶中;和

k) 用无菌密封物密封所述的无菌瓶。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中该方法包括下列附加的步骤:c1) 将 25%~90% 溶剂转移到备用容器中;以及 h1) 用备用容器中的内容物冲洗第二混合容器,然后再将第二混合容器的内容物转移到第一混合容器。

4. 权利要求 1 的方法,其中 7-(2- 三甲基甲硅烷基乙基) 喜树碱的有效量是 0.01mg/mL ~ 0.5mg/mL。

5. 权利要求 1 的方法,其中非离子型表面活性剂是聚山梨酯 80。

6. 权利要求 1 的方法,其中药学上可接受的酸是枸橼酸。

7. 权利要求 1 的方法,其中低分子量醇是乙醇。

8. 权利要求 1 的方法,其中 N- 甲基吡咯烷酮和 N,N- 二甲基乙酰胺是共溶剂,按溶液重量计各自被含 5%~15%。

9. 权利要求 1 的方法,其中所述制剂在给药前被溶于药学上可接受的稀释剂中。

10. 权利要求 9 的方法,其中稀释剂是 5%葡萄糖溶液。

11. 权利要求 9 的方法,其中稀释剂是 0.9%氯化钠溶液。

12. 权利要求 1 的方法,其中所述制剂基本上由以下物质组成:

a) 0.01mg/mL ~ 0.50mg/mL 药用级别的 7-(2- 三甲基甲硅烷基乙基) 喜树碱;

- b) 按重量计 10%~20%的 N- 甲基吡咯烷酮；
- c) 按重量计 5%~25%的聚山梨酯 80；
- d) 按重量计 1.0%~10.0%的乙醇；
- e) 按重量计 50%~80%的 PEG 300；以及
- f) 按重量计 0.1%~2.0%的枸橼酸。

13. 权利要求 12 的方法,其中乙醇是变性乙醇。

14. 权利要求 12 的方法,其中所述制剂基本上由以下物质组成：

- a) 0.05~0.2mg/mL 实质上纯的 7-(2- 三甲基甲硅烷基乙基) 喜树碱；
- b) 按重量计 13%~14%的 N- 甲基吡咯烷酮；
- c) 13%~14%的聚山梨酯 80；
- d) 按重量计 64%~66%的 PEG 300；
- e) 按重量计 6%~7%的变性乙醇；以及
- f) 按重量计 1.0%~1.4%的枸橼酸。

15. 权利要求 14 的方法,其中所述制剂被贮存于无菌的单元剂量容器中,该容器是无菌密封和避光的。

16. 权利要求 15 的方法,其中在对患者给药前所述制剂被稀释在药学上可接受的稀释剂中。

喜树碱的药物制剂和制备它们的方法

发明领域

[0001] 本申请涉及药物制剂,并将尤其适用于高亲脂性喜树碱化合物的制剂,其适合静脉内给予经历癌症和其他疾病治疗的病人。

[0002] 发明背景

[0003] 喜树碱 (CPT) 及其某些衍生物是有效的抗肿瘤剂,其为当前进行的许多科学研究的主题。近来,美国食品与药品管理局首次批准了两个用于人的 CPT 衍生物 (伊立替康和托泊替康,下面讨论),用作多种形式的实体瘤的治疗。

[0004] 喜树碱由 Wall 和 Wani 于 1966 年首次从喜树 (*Camptotheca acuminata*),中国短叶紫衫中分离出来。随后观察到 CPT 具有有效的抗癌活性,并且在 20 世纪 70 年代后期进入人临床试验。注意到 CPT 闭合的 E- 环内酯形式是非常不溶于水的 (1mL 水中溶解约 0.1 微克药物)。为了使 CPT 在人临床试验中施用,最初用氢氧化钠制备它。这种制剂导致喜树碱分子的内酯 E- 环水解,形成水溶性的羧酸盐类。CPT 的氢氧化钠制剂创立了水溶性 CPT 类,它允许临床医师将大剂量的药物给予正进行 I 期和 II 期临床试验的癌症患者。直到很久以后才知道,CPT 的羧酸盐形式只有 CPT 内酯形式的大约十分之一或更少的抗肿瘤效价。由于经常观察到显著的全身毒性并缺乏抗肿瘤活性,因此使用氢氧化钠配制的 CPT 的临床试验令人失望,CPT 的临床研究在 20 世纪 80 年代早期就中止了。

[0005] 直到 20 世纪 80 年代中期,才进行进一步 CPT 衍生物的临床开发。那时,据报道 CPT 具有独特的作用机理,它涉及通过与普遍存在的细胞酶拓扑异构酶 I (Topo I) 相互作用,抑制 DNA 合成和 DNA 复制。有关 CPT 衍生物的作用机理的新信息再次引起开发新 Topo I 抑制剂作为抗肿瘤药的兴趣,并且随后数个研究组开始尝试开发新的 CPT 衍生物,用于癌症治疗。一般而言,据观察如同 CPT,许多 CPT 衍生物也非常不溶于水 (小于 $1 \mu\text{g/mL}$)。这种低水溶解度极大地限制了该药物的实际临床效用,因为为了提供有效剂量的药物,不得不对患者给予禁用的大容量的流体。因为 CPT 及其许多衍生物的有效抗肿瘤活性和在水中的低水溶解度,所以大量的研究努力指向产生新的水溶性 CPT 衍生物。下面讨论这种研究。

[0006] 如前文所述,CPT 及其许多衍生物 (Wall 和 Wani, *Camptothecin and taxol: Discovery to Clinic-Thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture Cancer Research* 55:753-760;1995) 非常不溶于水,并且据报道在许多药学上可接受的有机溶剂中也不溶。有许多新近创造的水溶性 CPT 衍生物的报道 (Sawada, S. 等;Kingsbury, W. D. 等, Luzzio 等. *Synthesis and Antitumor Activity of Novel Water Soluble Derivatives of Camptothecin as Specific Inhibitors of Topoisomerase I* *Jour. Med. Chem.* 38: 395-401;1995),为了试图克服在对癌症患者给药非常不溶于水的喜树碱中的一些有意义的技术问题,合成了这些衍生物。为了试图解决低水溶解度和对患者给药的困难,合成了数个水溶性 CPT 衍生物。众所周知的这些水溶性 CPT 衍生物的实例包括:9-二甲基氨基甲基-10-羟基喜树碱 (托泊替康)、7-[(4-甲基哌嗪子基)甲基]-10,11-亚乙二氧基喜树碱、7-[(4-甲基哌嗪子基)甲基]-10,11-亚甲二氧基喜树碱和 7-乙基-10-[4-(1-哌啶子基)-1-哌啶子基]羰基氧基喜树碱 (伊立替康或 CPT-11)。

[0007] 也合成了具有不同溶解性和药理学性质的其他取代的 CPT 衍生物；这些喜树碱衍生物的实例包括：9-氨基喜树碱和 9-硝基喜树碱（卢比替康），它们在水性和非水性介质中都是低溶解性的并在人身上进行了测试。9-硝基喜树碱是 9-氨基喜树碱的前体药物，在水性介质中和在小鼠、犬和人的体内，它自发地转化为 9-氨基喜树碱（Hinz 等., Pharmacokinetics of the in vivo and vitro Conversion of 9-Nitro-20(S)-camptothecin to 9-Amino-20(S)-camptothecin in Humans, Dogs and Mice, Cancer Research 54:3096-3100;1994)。

[0008] 9-硝基喜树碱和 9-氨基喜树碱的药物动力学行为类似于水溶性喜树碱衍生物（托泊替康和伊立替康），因为血浆半衰期比脂溶性更大的 CPT 衍生物短得多。9-氨基喜树碱的另一个主要问题是它的使用半合成法的化学合成是通过 CPT 的硝化，随后还原成氨基来实现的，这是低收率的合成。另外，9-氨基喜树碱是光敏感的、热敏感的和氧敏感的化合物，这使 9-氨基喜树碱的生产和稳定变得困难。9-氨基喜树碱的化学分解反应可以形成在裸小鼠中表现出大程度毒性的化合物，而纯 9-氨基喜树碱的毒性明显更小。

[0009] 9-氨基喜树也是难于对患者给药，因为它在水性和有机溶剂中都是低溶解性的。9-硝基喜树碱更容易制得，并且是化学上更稳定的，但是在转化为 9-氨基喜树碱时，据报道该药物对 MDR/MRP 介导的耐药性敏感，这进一步限制它在具有令人遗憾地共同背景的药物耐受性肿瘤中的效用。基于药物动力学行为和化学性质，预测 9-氨基喜树碱相对脂溶性更大的喜树碱衍生物具有更少的组织穿透和贮留。此外，其低溶解性减少了能够穿过血/脑屏障的药物的量。

[0010] 在正在进行人类临床开发的这类多种取代的 CPT 衍生物中，伊立替康（CPT-11）是在 I 期和 II 期临床试验的癌症病人中进行最深入研究的药物之一。值得注意的是，伊立替康（它是一种水溶性前体药物）为生物学上无活性，需要被公认的羧酸酯酶活化。伊立替康的活性类是去哌啶基内酯化的（depiperidenylated）10-羟基-7-乙基喜树碱（要求保护在 Miyasaka 等的美国专利 #4,473,692(1984) 中），它也被称为 SN38。SN38 是一种有毒的亲脂性代谢产物，通过被公认的羧酸酯酶在体内生物活化伊立替康而形成。

[0011] SN38 具有非常低的水溶性，不能直接给癌症病人使用。最近，据报道在病人中 SN38 经历进一步代谢，形成葡萄糖苷酸类，就抗肿瘤活性而论，它是该药物的无活性形式，也似乎参与产生人的毒性（腹泻、白细胞减少）和实质的患者间游离代谢产物及其葡萄糖苷酸的药物水平变异性。

[0012] 伊立替康一直在美国、欧洲和日本的人临床试验中进行试验。单独在日本报道了直接归因于伊立替康药物毒性的近 100 患者的死亡。Miyasaka 等专利（美国专利 #4,473,692 和 4,604,463）声称，他们的发明目的是“提供 10-取代的喜树碱，它们具有强的抗肿瘤活性并具有优良的活体内吸收性和非常低的毒性”，并且“提供新的喜树碱衍生物，它们具有强的抗肿瘤活性并具有优良的水溶性和极低的毒性”。

[0013] 具有多名药物相关的人死亡和严重的患者毒性，明显是 Miyasaka 等发明实现他们所声称目的的失败。值得注意的是，在癌症受试人中使用伊立替康时，报道了关于多种形式的药物水平、药物代谢、某些药物动力学性质和毒性的巨大患者间变异性。肠胃外给予伊立替康能获得微摩尔血浆浓度的伊立替康，它通过代谢成 SN38，能产生纳摩尔浓度的活性代谢物 SN38。最近报道了在受试人中，SN38 进一步代谢形成 SN38 葡萄糖苷酸。（Gupta

等, Metabolic Fate of Irinotecan in Humans: Correlation of Glucuronidation with Diarrhea. Cancer Research 54 :3723-3725)。

[0014] 伊立替康的这种进一步代谢转化是重要的, 由于也报道了伊立替康转化成 SN38 中巨大的变异性和 SN38 在受试人体内代谢成无活性 (和毒性) 的 SN38 葡萄糖苷酸的大患者间变异性。(Gupta 等, Metabolic Fate of Irinotecan in Humans: Correlation of Glucuronidation with Diarrhea. Cancer Research 54 :3723-3725 和 Ohe, Y. 等, Phase I Study and Pharmacokinetics of CPT-11 with 5-Day Continuous Infusion. JNCI 84(12) : 972-974, 1992)。

[0015] 由于在个体患者中伊立替康和代谢的 SN38 的量是不可预测的, 因此具有明显的临床局限性并产生危及生命的药物毒性的风险, 和 / 或归咎于下列 5 种可能机制的药物失活的风险: (1) 更大的伊立替康转化成 SN38; (2) SN38 通过葡萄糖苷酸化失活; (3) SN38 葡萄糖苷酸转化成游离的 SN38; (4) 由于更少量的伊立替康转化成 SN38 而缺乏抗肿瘤活性; 和 (5) 由于 SN38 更迅速和更广泛地转化成葡萄糖苷酸类而缺乏抗肿瘤活性。重要的是注意到, 甚至有效伊立替康代谢物 SN38 血浆浓度的加倍可能导致显著的毒性, 因为游离的 SN38 在纳摩尔浓度时呈现抗肿瘤活性。

[0016] 患者间变异性和毒性的另一个来源是体内 SN38 的脱葡萄糖苷酸化作用和相似的 CPT 衍生物产生游离和活性的药物类。易遭受 A- 环葡萄糖苷酸化的 CPT 衍生物 (例如 SN38) 的脱葡萄糖苷酸化作用, 导致药物的游离和活性形式的血浆或局部组织浓度的增加, 并且如果达到足够高的水平, 可能产生患者毒性, 甚至死亡。

[0017] 除了两个批准的药物之外, 目前至少还有九个喜树碱衍生物处于人临床试验的各期中:

[0018] 1. Karenitecin (BNP1350)

[0019] BNP1350 是具有 7- 三甲基甲硅烷基乙基部分的高亲脂性喜树碱衍生物。连同其制剂及用途, 被要求保护在美国专利 5, 910, 491 中。BNP1350 与 N- 甲基吡咯烷酮 (NMP) 的制剂被要求保护在美国专利 5, 726, 181 及其它中。

[0020] 2. 勒托替康 (NX211)

[0021] NX211 是具有 10, 11- 亚乙二氧基部分和在 C7 位具有可裂解的 4- 甲基哌嗪子基甲基部分的水溶性喜树碱。美国专利 5, 559, 235 及其它描述和要求保护该化合物及其制剂和用途。

[0022] 3. 依沙替康 (DX-8951f)

[0023] DX-8951f 是六环喜树碱衍生物, 具有 10- 甲基和 11- 氟取代, 并且其第六个环在 C7 和 C9 之间稠合。美国专利 5, 637, 770 及其它描述和要求保护该化合物及其制剂和用途。

[0024] 4. Diflomotecan (BN80915)

[0025] BN80915 是具有 7- 元 E- 环的 10, 11 二氟代喜树碱 (高喜树碱) (homocamptothecin)。美国专利 5, 981, 542 及其它描述和要求保护该化合物及其用途和制剂。

[0026] 5. 卢比替康 (9- 硝基 CPT)

[0027] 如上所述, 9- 硝基喜树碱在水性和有机溶剂中都是低溶解性的, 被描述但没有要求保护在任何美国专利中, 该化合物的首次公开出现在 1982 年日本专利申请

No. 82-160944 中。自那以后颁发了数个专利,都是关于制备该化合物的方法及其用途的。

[0028] 6. Afeletecan (CPT 糖缀合物)

[0029] Afeletecan 是 C20 糖缀合的、水溶性的喜树碱衍生物,被描述和要求保护在美国专利 6,492,335 中。

[0030] 7. Gimatecan (ST1481)

[0031] ST1481 是水溶性的前体药物,具有 C7 亚氨基部分,其键接至末端叔丁氧基。该化合物被描述和要求保护在美国专利 6,242,257 中。

[0032] 8. Mureletecan (PNU166148)

[0033] Mureletecan 是另一个水溶性的前体药物,具有可裂解的肽部分,它键接到 C20 位以形成酯。

[0034] 9. Pegbetotecan, Pegcamotecan, Peglinxotecan

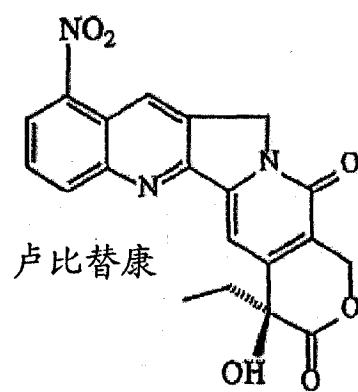
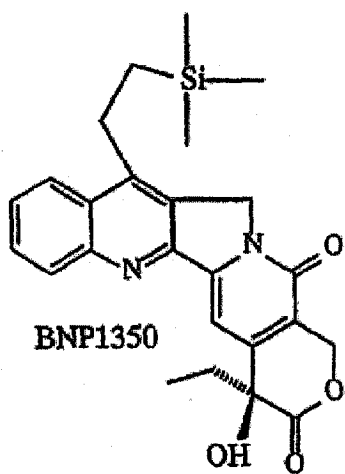
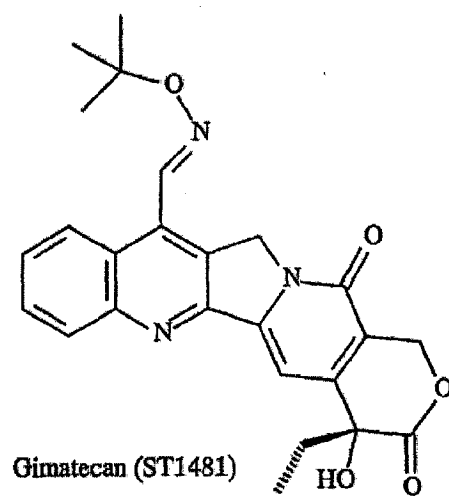
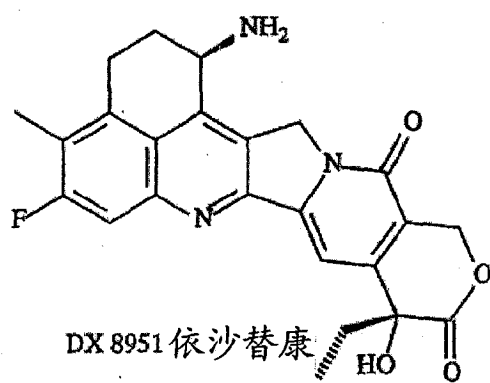
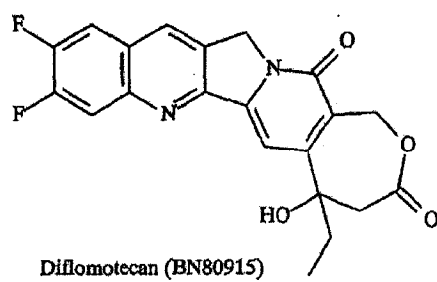
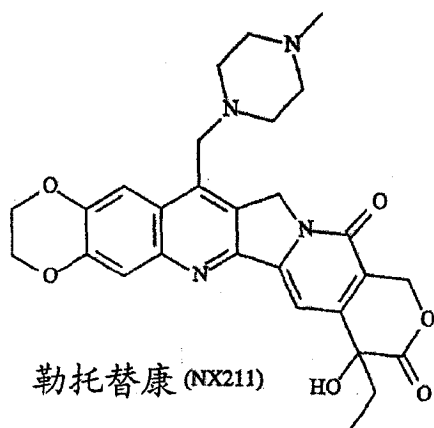
[0035] (PEG CPT ;Prothecan[®])

[0036] 该前体药物包括可裂解的水溶性聚乙二醇部分,它在 C20 位形成酯。该化合物被描述和要求保护在美国专利 5,840,900 中。

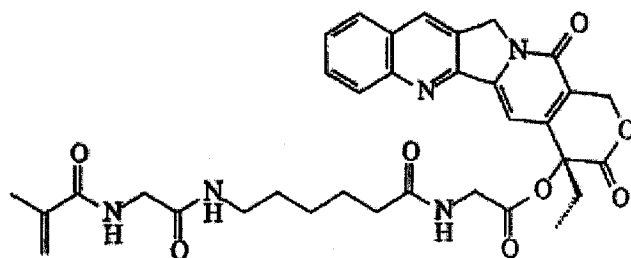
[0037] 以上分子的结构在下表 1 中给出:

[0038] 表 1

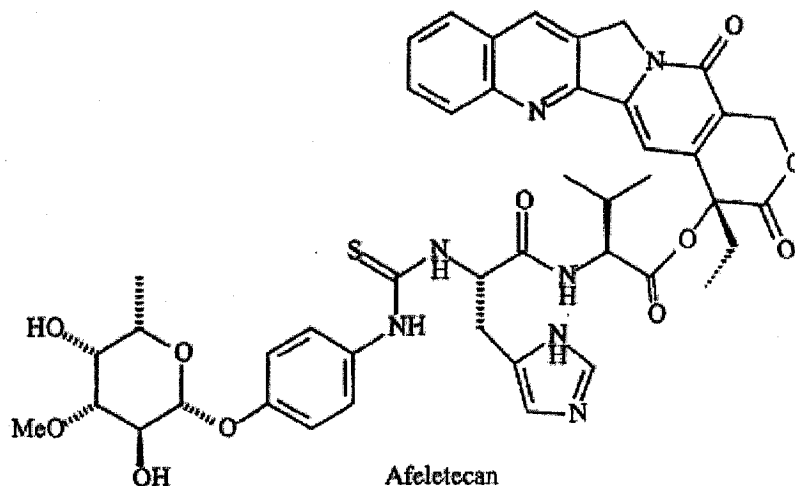
[0039]



[0040]



Mureletecan



Afeletecan

[0041] 为了给药,必需通过溶解或混悬于有机溶剂中来配制低水溶性喜树碱。美国专利 5,447,936 ;5,726,181 ;5,859,022 ;5,859,023 ;5,880,133 ;5,900,419 ;5,935,967 ;5,955,467 ;以及其它描述了高亲脂、低水溶性喜树碱衍生物在多种有机溶剂中的药物制剂,所述有机溶剂为 N,N-二甲乙酰胺 (DMA) ;N,N-二甲基异山梨醇 (DMI) ;和 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。

[0042] 发明概述

[0043] 本发明涉及低水溶性喜树碱衍生物的药物制剂,尤其涉及具有 C7 甲硅烷基取代部分的高亲脂性喜树碱。本制剂适合通过静脉内途径给予病人,作为多种实体瘤的治疗。

[0044] 本制剂含有有效量的高亲脂性喜树碱衍生物作为其活性成份,一般用于治疗实体瘤。将活性成份溶解在下列的溶液中:

- [0045] a. 按重量计 10%~20%的一种或多种溶剂;
- [0046] b. 按重量计 5%~25%的非离子型表面活性剂;
- [0047] c. 按重量计 1%~10%低分子量醇;
- [0048] d. 按重量计 50%~80%低分子量聚乙二醇;和
- [0049] e. 按重量计 0.1%~2.0%药学上可接受的酸。

[0050] 溶解后,本制剂优选以单元剂量形式包装,用于肠胃外给予正经历癌症或使用该活性成份治疗的其他疾病的治疗的患者。

[0051] 也描述了用于产生本发明制剂的方法。如同大多数肿瘤学药物,活性成份的治疗指数是狭窄的,要求精确测量的递送剂量。用于产生本制剂的方法包括:

- [0052] a. 称量期望量的低分子量醇,并加到第一化合容器中;
- [0053] b. 称量期望量的药学上可接受的酸,加到第一化合容器中,混合直到酸完全溶

解；

[0054] c. 将期望量的溶剂加到第二化合容器中；

[0055] d. 将 25%～90%溶剂转移到备用容器中；

[0056] e. 称量期望量的高亲脂性喜树碱衍生物，并加到第二化合容器中；

[0057] f. 将第二化合容器的内容物混合，直到高亲脂性喜树碱衍生物溶解，并将第二化合容器加热到 30℃～60℃；

[0058] g. 将第二化合容器的内容物声处理，直到高亲脂性喜树碱衍生物溶解；

[0059] h. 将非离子型表面活性剂和低分子量聚乙二醇加到第一化合容器中，并加热到 30℃～60℃；和

[0060] i. 在维持加热到 30℃～60℃的同时，将第二化合容器的内容物转移到第一化合容器中，并混合直到形成均质溶液。

[0061] 备用容器中的内容物用于冲洗第二化合容器，以确保其内容物完全转移到第一化合容器中。

[0062] 另外，本方法也可以包括过滤最终产物，并将滤过后的溶液装入单元剂量容器中用于给患者用药的步骤。优选制剂公开在下列说明中，并且不限制本发明的范围，本发明由权利要求书限定。

[0063] 优选实施方案的描述

[0064] 在此描述的优选实施方案不是穷尽的，或者无意限制本发明到下述确定的细节。它们被选择和描述用来说明本发明，并对本领域技术人员解释本发明的原理及其应用和实际使用。

[0065] 本发明的制剂尤其适合给病人用药。本制剂最优选适合静脉内给药，但是可以以任何适宜的胃肠外途径给药。本制剂包括作为其活性成份的高亲脂性喜树碱衍生物 (HLCD)，此术语是本领域公认的。HLCDs 被定义为具有每毫升水中小于 5 微克的水溶解度。HLCD 优选是适合给病人用药的药用级别。为了本申请的目的，药用级别意指 HLCD 至少是 98% 纯。

[0066] 本制剂也包括下列成分：

[0067] a) 按重量计 10%～20%的一种或多种溶剂；

[0068] b) 按重量计 5%～25%的非离子型表面活性剂；

[0069] c) 按重量计 1%～10%低分子量醇；

[0070] d) 按重量计 50%～80%低分子量聚乙二醇；和

[0071] e) 按重量计 0.1%～2.0%药学上可接受的酸。

[0072] 制剂依照下列通用的方法制得：

[0073] a. 称量期望量的低分子量醇，并加到第一化合容器中；

[0074] b. 称量期望量的药学上可接受的酸，加到第一化合容器中，并且混合直到酸完全溶解；

[0075] c. 将期望量的溶剂加到第二化合容器中；

[0076] d. 称量期望量的高亲脂性喜树碱衍生物，并加到第二化合容器中；

[0077] e. 将第二化合容器的内容物混合，直到高亲脂性喜树碱衍生物分散，并将第二化合容器加热到 30℃～60℃；

[0078] f. 将第二化合容器的内容物声处理,直到高亲脂性喜树碱衍生物溶解;

[0079] g. 将非离子型表面活性剂和低分子量聚乙二醇加到第一化合容器中,并加热到 30℃~60℃;和

[0080] h. 在维持加热到 30℃~60℃的同时,将第二化合容器的内容物转移到第一化合容器中,并混合直至形成均质溶液。

[0081] 在优选的制剂中,HLCD 是 C7 取代的喜树碱衍生物;最优选 HLCD 是 7-(2-三甲基甲硅烷基乙基)喜树碱 (BNP1350 ;Karenitecin)。优选的溶剂包括 N-甲基吡咯烷酮 (NMP);二甲基乙酰胺 (DMA);和 / 或二甲基异山梨醇 (DMI) 或上述的两种或两种以上的组合可以用作共溶剂。最优选的溶剂是 NMP,或 NMP 和 DMA 的组合作为共溶剂。

[0082] 优选的表面活性剂包括聚山梨酯、山梨坦酯、壬苯醇醚和其它,最优选的表面活性剂是聚山梨酯 80。优选的醇包括乙醇和苯甲醇,最优选的是乙醇。优选的低分子量聚乙二醇 (PEG) 包括 PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG800,最优选的是 PEG300。

[0083] 成份混合后,将本制剂过滤、纯化,然后分装入无菌的单元剂量容器中。容器是有色的,以保护内容物免受光照,并在装入后用无菌密封物密封。将一个或多个标签贴到单元剂量容器上,以鉴别容器的内容物,和 / 或提供关于其中包含制剂的给药和安全操作的说明。

[0084] 下列实施例举例说明用于制备本发明制剂的方法。

[0085] 实施例 1

[0086] 原制剂

[0087]

材料	量
枸橼酸,无水的,USP	400.0g
脱水乙醇,USP	2559.0mL
N-甲基吡咯烷酮 (NMP)	4143.3g
BNP1350(至少 98%纯度)	2800.0mg
聚山梨酯 80, NF	4000.0g
PEG-300NF	适量至 30,240.0g

[0088] 仪器

[0089] 40L 坛,9L 坛,4L 量筒,具有聚四氟乙烯涂布的叶轮和搅拌杆的 Lightnin' Labmaster 混合器,加热带,有声处理能力的水浴器

[0090] 操作

[0091] 核实所有的设备和仪器是洁净的,并适用于制备药物制剂。将 40L 坛称重并放置在一边。量取 2559.0mL USP 级别的脱水乙醇,放入 4L 量筒中,将搅拌器放入量筒中并搅拌。称取 400.0g USP 级别的无水枸橼酸并加到脱水乙醇中。覆盖量筒以防止乙醇蒸发,继续搅拌直到酸完全溶解。如必要,混合物可以加热至 25℃~30℃以帮助溶解,然后冷却至室温。

将坛和溶液称重,记录重量。

[0092] 将 4143.3g 的 NMP 加入 9L 坛中。取出 500 ~ 600mL 至单独容器中,稍后用作冲洗液。称取 2800.0mg BNP1350,加到 9L 坛中。将 Labmaster 混合器的杆放入坛中,启动,以 500rpm 转动至少 10 分钟,使 BNP1350 分散在 NMP 中。如果溶液开始起泡,则降低转速。使用加热带和水浴器加温混合物至 45℃ ~ 50℃,并将混合物声处理至少 30 分钟,或者直到看不见颗粒物。然后将 Labmaster 杆从坛中抽出。

[0093] 声处理后,将 NMP/BNP1350 的混合物加到含有乙醇和酸溶液的 40L 坛中。用取出的 NMP 冲洗 9L 坛,并将内容物加到 40L 瓶中。

[0094] 然后将 4000.0g 聚山梨酯 80 (NF) 称入 40L 坛中。将 PEG-300 加到坛中,直到总溶液重量为 30,240.0g,重新插入 Labmaster 杆,慢速启动。为防止溶液起泡,慢速彻底混合溶液至少 60 分钟。

[0095] 视觉检查溶液的透明度和溶解的完全度,过滤前取出 5mL 样品,测定 BNP1350 的浓度 ($0.1\text{mg/mL} \pm 0.005$)。

[0096] 实施例 2

[0097] 过滤和分装原制剂到单元剂量容器中

[0098] 仪器

[0099] Pall HDC II0.6 微米 Abs 无菌预滤器

[0100] Pall Sol-vent DCF 膜盒 0.2 微米无菌过滤器

[0101] 5mL 琥珀色装填瓶,20mm 瓶口 - 无菌

[0102] 20mmTeflon[®] 4432/50 灰色塞子 - 无菌

[0103] 20mm 白色易拉密封物 - 无菌

[0104] 无菌过滤管

[0105] 操作

[0106] 核实所有的设备和仪器是洁净的,并适用于所述滤器中和药物产品的装填操作。在核实设备(此后,洁净室)是适当无菌后,将实施例 1 的溶液转移到洁净室。连续地监测洁净室的空中传播的颗粒和有活力的菌丛,以及与洁净室外压力相比的压力差。将加热带应用到含有实施例 1 溶液的 40L 坛,以加温溶液至 35℃ ~ 40℃。溶液在此温度保温过夜后,将溶液通过 0.6 微米无菌预滤器,然后通过 0.2 微米无菌过滤器滤过。当溶液全部通过过滤器时,然后使用 60% 异丙醇和 40% 水的溶液对过滤器进行鼓泡检测并冲洗,应该达到每平方英寸 11 个水起泡点。如果试验失败,必须用新的过滤器重新过滤,直到获得成功的鼓泡试验为止。进行分装步骤前,取出 5mL 溶液样品,并用于测定纯度。

[0107] 然后将溶液转移到 Flexicon[®] 半自动灌装机中,它向每个无菌瓶中灌入 $6.0\text{g} \pm 0.1\text{g}$ 。然后将每瓶盖上无菌塞子,最后将每瓶无菌密封,紧闭。在分装和密封后,取 20-40 瓶用于测试。记录分装的瓶数,将其转移到留验区域等待检验。检验所述瓶后,将印有关于内容物信息、使用说明和 / 或安全信息的标签贴到每个瓶上。每瓶含有的 BNP1350 浓度为 0.1mg/mL ,贴上用作注射用抗肿瘤剂的标签。

[0108] 实施例 3

[0109] 原制剂

[0110]

材料	量
无水枸橼酸, USP	127. 92g
脱水乙醇, USP	644. 40g
N- 甲基吡咯烷酮 (NMP)	894. 72g
N, N- 二甲基乙酰胺 (DMA ;Omnisolve)	1150. 44g
BNP1350(至少 98%纯度)	1200. 0mg
聚山梨酯 80, NF	1662. 12g
PEG-300NF	8307. 36g

[0111] 仪器

[0112] 13L 坛, 100mL 烧杯, 4L 烧瓶, Lightnin' Labmaster 混合器, 加热带, 水浴器

[0113] 操作

[0114] 核实所有的设备和仪器是洁净的, 并适用于制备药物制剂。将 13L 坛称重并放置在一边。称量 644. 40g USP 级别的脱水乙醇, 倒入 4L 烧瓶中, 将磁力搅拌器放入量筒中, 启动。称取 127. 92g USP 级别的无水枸橼酸并加到脱水乙醇中。覆盖量筒以防止乙醇蒸发, 继续搅拌直到酸完全溶解。如必要, 混合物可以加热至 25℃~ 30℃以帮助溶解, 然后冷却至室温。将烧瓶和溶液称重, 记录重量。

[0115] 将 894. 72g NMP 和 1150. 44g DMA 加到乙醇 / 枸橼酸溶液中, 至少混合 10 分钟以形成均质溶液。取出约 3/4 的溶液至单独容器中, 稍后用作冲洗液。称取 1200. 0mg BNP1350, 加到 100mL 烧杯中, 然后加到 4L 烧瓶中。用上述部分取回溶液冲洗烧杯, 将洗出液加到 4L 烧瓶中。将 Labmaster 混合器的杆放入烧瓶中, 启动, 以 1000rpm 转动至少 10 分钟, 使 BNP1350 分散。如果溶液开始起泡, 则降低转速。用加热带和水浴器加温混合物至 45℃~ 50℃, 并将混合物处理至少 30 分钟, 或者直到看不见颗粒物。然后将 Labmaster 杆从烧瓶中抽出。

[0116] 然后将 1662. 12g 聚山梨酯 80 (NF) 称入 13L 坛中。将 8307. 36g PEG-300 加到坛中, 将坛放在磁力搅拌器上, 以中速搅动。应用加热带至坛使温度升高到 45℃~ 50℃。在坛达到此温度后, 将 4L 烧坛中的内容物转移到 13L 坛中。用取回溶液的剩余部分冲洗 4L 烧瓶, 并将内容物转移到 13L 坛中。将坛维持在 45℃~ 50℃最少 60 分钟, 并观察搅动速度, 确保溶液不起泡。

[0117] 视觉检查溶液的透明度和溶解的完全度, 过滤前取出 5mL 样品, 并测定浓度 ($0.1 \pm 0.005\text{mg/mL}$)。

[0118] 实施例 4

[0119] 过滤和分装原制剂到单元剂量容器中

[0120] 仪器

- [0121] Pa11 HDC II0.6 微米 Abs 无菌预滤器
- [0122] Pa11 Sol-vent DCF 膜盒 0.2 微米无菌过滤器
- [0123] 5mL 琥珀色装填瓶, 20mm 瓶口 - 无菌
- [0124] 20mmTeflon[®] 4432/50 灰色塞子 - 无菌
- [0125] 20mm 白色易拉密封物 - 无菌
- [0126] 无菌过滤管
- [0127] 操作

[0128] 核实所有的设备和仪器是洁净的, 并适用于所述过滤器中和药物产品的装填操作。在核实设备 (此后, 洁净室) 是适当无菌后, 将实施例 1 的溶液转移到洁净室。连续地监测洁净室的空中传播的颗粒和有活力的菌丛, 以及与洁净室外压力相比的压力差。将加热带应用到含有实施例 1 溶液的 40L 坛, 使溶液加温至 35°C ~ 40°C。溶液在此温度保温过夜后, 将溶液通过 0.6 微米无菌预滤器, 然后通过 0.2 微米无菌过滤器滤过。当溶液全部通过过滤器时, 然后使用 60% 异丙醇和 40% 水的溶液对过滤器进行鼓泡试验和冲洗, 应该达到每平方英寸 11 个水起泡点。如果试验失败, 必须用新的过滤器重新过滤, 直到获得成功的鼓泡试验为止。进行分装步骤前, 取出 5mL 溶液样品, 并测定纯度。

[0129] 然后将溶液转移到 Flexicon[®] 半自动灌装机中, 它向每个无菌瓶中灌入 6.0g ± 0.1g。然后将每瓶盖上无菌塞子, 最后将每瓶无菌密封, 紧闭。在分装和密封后, 取 20-40 瓶测试。记录分装的瓶数, 将瓶转移到留验区域等待检验。检验所述瓶后, 将印有关于内容物信息、使用说明和 / 或安全信息的标签贴到每个瓶上。每瓶含有的 BNP1350 浓度为 0.1mg/mL, 贴上用作注射用抗肿瘤剂的标签。