

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92122190

※ 申請日期： 92. 8. 13. ※IPC 分類： A61K 9/08

壹、發明名稱：(中文/英文)

Gemcitabine 水溶液針劑及其製法

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

台灣東洋藥品工業股份有限公司(TTY Biopharm Company, Limited)

代表人：(中文/英文)

林 榮 錦(Lin, Jung-Chin)

住居所或營業所地址：(中文/英文)

台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

3F., No.3-1, Yuanqu St., Nangang Dist., Taipei City 11503, Taiwan R.O.C.

國 籍：(中文/英文)

中華民國(R.O.C.)

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 胡宇方、2. 蔡世華、3. 黃堯焜、4. 林暉棠

住居所地址：(中文/英文)

1. 桃園縣中壢市新興里 31 鄰執信一街 173 之 1 號 6 樓

2. 台北市士林區承德路四段 10 巷 83 號 2 樓

3. 桃園縣中壢市龍昌里 30 鄰龍川街 29 號 5 樓

4. 桃園縣桃園市大有路 518 之 1 號 3 樓

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 3. 4. 中華民國(R. O.C.)

100年8月2日修(更)正本

肆、聲明事項：

無

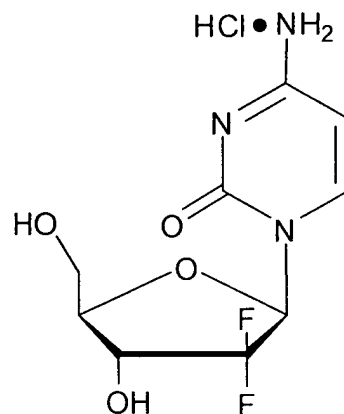
玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關於一種針劑及其製法，尤其是指將 Gemcitabine 形成水溶液針劑者。

【先前技術】

健擇 (GEMZAR[®]) 是將 2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride (β型異構物)加入甘露醇(mannitol)和醋酸鈉(sodium acetate)進行冷凍乾燥，最終得到凍晶粉末靜脈注射製劑(Eli Lilly and Company)，其所含的主成份為 Gemcitabine HCl，在臨床上可治療非小細胞之肺癌、胰臟癌。此化合物與其衍生物合成製造已在 U.S. Pat. No. 4,211,773、4,526,988、4,808,614、5,223,608、GB 213,642,5 等有所揭露，其結構式如下：



非小細胞肺癌－Gemcitabine HCl 併用氯氨鉑 (Cisplatin)是治療無法手術、局部晚期（第 IIIa 期或第 IIIb 期）或有轉移（第 IV 期）之非小細胞肺癌之第一線治療用藥。胰臟癌－Gemcitabine HCl 是治療局部惡化性（無法手術治療之第 II 期或第 III 期）或有轉移（第 IV 期）之胰

臟腺癌之第一線治療用藥；亦可用於曾接受過 5-FU 治療之病患。

市售健擇 (GEMZAR[®]) 凍晶粉末靜脈注射製劑有數個缺點，(1) 因為使用凍晶乾燥其製程條件相對複雜，產品品質不易控制，而且生產成本相當昂貴。(2) 凍晶乾燥產品需要加入 0.9% NaCl 溶解液加以震盪溶解成真溶液，此 reconstituted 過程中並且必須小心注意藥品是否已經達到完全溶解狀態。(3) reconstituted 過程中增加微生物污染的風險，破壞產品之無菌狀態。

但液態針劑相對於凍晶乾燥產品易使用過濾方法 (filtration) 加以滅菌。

【發明內容】

本發明的目的就是製造出穩定的 Gemcitabine 水溶液針劑，使其產品製造成本、最終產品調配難度大幅降低且無產品溶解速率的問題，在臨床應用上更為便利。更重要的是具有簡易的製造特點，產品品質均一性增加，增加大規模製造的可行性。如此的發明將可嘉惠病患，進而提昇醫療的品質。

本發明是針對健擇 (GEMZAR[®]) 凍晶粉末靜脈注射製劑加以改良，成為便利的水溶液針劑產品。

由於健擇 (GEMZAR[®]) 凍晶粉末靜脈注射製劑中含有甘露醇 (bulk agent)、醋酸鈉 (酸鹼值調整劑)，而甘露

醇、醋酸鈉為凍晶乾燥製程中所必須加入的賦型劑，造成該產品是否能完全溶解難以被醫療人員正確判定。

此溶液已可加入緩衝溶液將產品 pH 值維持在一定範圍內，此產品選用的緩衝溶液包括檸檬酸、醋酸、磷酸或草酸，將產品 pH 值控制在 2 到 6 範圍內。

此 Gemcitabine 之水溶液針劑產品可以使用過濾或以輻射線照射來滅菌。

此 Gemcitabine 之水溶液針劑產品可供靜脈點滴注射。

【實施方式】

本發明之目的是設計出一個藥學可接受並且將 Gemcitabine 形成水溶液針劑之新處方，使新處方產品的生產成本降低且增加臨床使用之便利性。

將 Gemcitabine 及其相關鹽類（其中該相關鹽類為鹽酸鹽、硫酸鹽、檸檬酸鹽或蘋果酸鹽）乾粉加入無菌水，在室溫下進行攪拌溶解，再將此澄清溶液充填至注射用已滅菌之玻璃小瓶中即可。因此，本發明在量產和商品化上都有相當高的可行性。

實施例一

將 Gemcitabine HCl 粉末 60 g 加入 1.5 公升注射用水，濃度為 40mg/mL，通過 0.2 μ m 濾膜加以過濾滅菌，每個注射瓶(vial)填充 5 mL 之 Gemcitabine 水溶液，每個注射

瓶內含有 200 mg 之 Gemcitabine。

在製作上可將 Gemcitabine 以注射用水加以溶解，將此溶液於 $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $15\pm 2^{\circ}\text{C}$ 及 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的環境下儲存，在 6 個月內皆無明顯降解的現象，其試驗結果如表一所示。

表一、Gemcitabine 40 mg/mL (5 mL)安定性試驗結果

時間	Assay (%)		
	$5\pm 2^{\circ}\text{C}$	$15\pm 2^{\circ}\text{C}$	$25\pm 2^{\circ}\text{C}$
開始	100.44 $\pm$ 0.09%	100.44 $\pm$ 0.09%	100.44 $\pm$ 0.09%
第一個月	100.62 $\pm$ 0.05%	100.25 $\pm$ 0.06%	100.52 $\pm$ 0.03%
第二個月	100.27 $\pm$ 0.10%	99.45 $\pm$ 0.14%	99.21 $\pm$ 0.02%
第三個月	99.54 $\pm$ 0.03%	98.66 $\pm$ 0.04%	98.89 $\pm$ 0.07%
第六個月	99.53 $\pm$ 0.13%	97.95 $\pm$ 0.15%	98.06 $\pm$ 0.14%

此 40mg/ml 之注射針劑產品可以直接對患者實施靜脈點滴注射。

實施例二

將 Gemcitabine HCl 粉末 60 g 加入 1.5 公升檸檬酸鈉緩衝溶液，Gemcitabine 濃度調製成為 40mg/mL，每個注射瓶(vial)填充 5 mL 之 Gemcitabine 水溶液，每個注射瓶內含有 200 mg 之 Gemcitabine。

將此溶液於 $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $15\pm 2^{\circ}\text{C}$ 及 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的環境下儲存，在 6 個月內皆無明顯降解的現象，其試驗結果如表二所示。

表二、Gemcitabine 40 mg/mL(檸檬酸鈉緩衝溶液)安定性試驗結果

時間	Assay (%)		
	5±2°C	15±2°C	25±2°C
開始	100.28±0.11%	100.28±0.11%	100.28±0.11%
第一個月	100.31±0.07%	100.23±0.12%	100.24±0.08%
第二個月	100.19±0.15%	99.83±0.05%	99.41±0.09%
第三個月	99.77±0.07%	99.46±0.12%	98.92±0.08%
第六個月	99.04±0.10%	98.72±0.16%	98.52±0.09%

此 40mg/ml 之注射針劑產品可以直接對患者實施靜脈點滴注射。

實施例三

將 Gemcitabine HCl 粉末 300 g 加入 7.5 公升注射用水，濃度為 40mg/mL，通過 0.2µm 濾膜加以過濾滅菌，每個注射瓶(vial)填充 25 mL 之 Gemcitabine HCl 水溶液，每個注射瓶內含有 1,000 mg 之 Gemcitabine。

在製作上可將 Gemcitabine 以注射用水加以溶解，將此溶液於 5±2°C、15±2°C 及 25±2°C 的環境下儲存，在 6 個月內皆無明顯降解的現象，其試驗結果如表三所示。

表三、Gemcitabine 40 mg/mL (25 mL)安定性試驗結果

時間	Assay (%)		
	5±2°C	15±2°C	25±2°C
開始	101.01±0.05%	101.01±0.05%	101.01±0.05%
第一個月	100.53±0.10%	100.09±0.07%	100.07±0.04%
第二個月	100.30±0.08%	100.11±0.05%	100.04±0.07%
第三個月	99.77±0.13%	99.52±0.11%	99.16±0.15%
第六個月	99.44±0.12%	98.74±0.10%	98.44±0.08%

此 40mg/ml 之注射針劑產品可以直接對患者實施靜脈點滴注射。

本發明之精神與範圍僅受限於下述申請專利範圍，不
受限於上述之特例。

【圖式簡單說明】

(一) 圖式部分

無

(二) 元件代表符號

無

伍、中文發明摘要：

本發明是針對核准上市的健擇（GEMZAR[®]）凍晶粉末靜脈注射製劑加以改良，成為穩定的 Gemcitabine 水溶液針劑，使用在癌症的治療，此方法可以增加產品使用上的便利性。

陸、英文發明摘要：

拾、申請專利範圍：

1. 一種 Gemcitabine 相關化合物之安定性水性組合物，其包含：

- a) 10%(w/w)以上之親水之 Gemcitabine 相關化合物；以及
- b) 水

其中該組合物在 25℃，pH 範圍為 2.0~6.0 下可安定至少六個月。

2. 如申請專利範圍第 1 項之 Gemcitabine 相關化合物之安定性水性組合物，其 Gemcitabine 相關化合物為 Gemcitabine 鹽酸鹽。

拾壹、圖式：

無

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無