



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202327659 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111139388

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 18 日

(51)Int. Cl.：

*A61K47/64 (2017.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K9/19 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)*

(30)優先權：2021/10/19

中國大陸

202111215700.9

(71)申請人：大陸商同宜醫藥(蘇州)有限公司(中國大陸) COHERENT BIOPHARMA (SUZHOU) LIMITED (CN)

中國大陸

(72)發明人：范思祥(CN)；商培培(CN)；吳凡(CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：1 共 58 頁

(54)名稱

偶聯體藥物製劑及其製備方法和用途

(57)摘要

本發明屬於生物醫藥領域，具體而言，本發明涉及偶聯體藥物製劑及其製備方法和用途。該製劑中含有配體-藥物偶聯體、pH 調節劑和凍乾賦形劑。透過對上述包含配體-藥物偶聯體的製劑進行 pH 篩選，並限定其所使用的 pH 調節劑和凍乾賦形劑，同時研究藥物製備時的投藥順序和配液環境，並篩選凍乾工藝參數，最終達到了使該製劑在儲存期間性狀、水分含量、雜質含量、pH 值等均可以保持穩定的效果。



## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 偶聯體藥物製劑及其製備方法和用途

【中文】

本發明屬於生物醫藥領域，具體而言，本發明涉及偶聯體藥物製劑及其製備方法和用途。該製劑中含有配體-藥物偶聯體、pH調節劑和凍乾賦形劑。透過對上述包含配體-藥物偶聯體的製劑進行pH篩選，並限定其所使用的pH調節劑和凍乾賦形劑，同時研究藥物製備時的投藥順序和配液環境，並篩選凍乾工藝參數，最終達到了使該製劑在儲存期間性狀、水分含量、雜質含量、pH值等均可以保持穩定的效果。

【指定代表圖】 無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 偶聯體藥物製劑及其製備方法和用途

【技術領域】

【0001】 本申請主張於2021年10月19日提交中國專利局、申請號為202111215700.9、發明名稱為“偶聯體藥物製劑及其製備方法和用途”的中國專利申請的優先權，其全部內容透過引用結合在本申請中。

【0002】 本發明涉及生物醫藥領域，具體而言，本發明涉及一種偶聯體藥物製劑，具體為包含配體-藥物偶聯體的藥物製劑，及其製備方法和用途。

【先前技術】

【0003】 近年來，儘管腫瘤化療取得了相當大的進步，但對危害人類生命健康最嚴重的，占惡性腫瘤90%以上的固態腫瘤的治療未能達到滿意的效果。行業內的藥學家和腫瘤學家越來越深刻地意識到：要提高腫瘤治療的療效，必須從腫瘤發生發展的機制著手，才能取得突破性進展。

【0004】 有關腫瘤發生發展的分子機制的研究表明，在腫瘤細胞中，細胞內的各種基本過程存在調節失控。因此研究者將注意力

轉向了癌症病理過程中起作用的特異的分子及生物標的。在腫瘤細胞和發生病變的細胞表面存在著多種特異性或過度表現受體。這些受體的配體可分為蛋白類，多肽類和小分子類。這些配體與受體結合具有特異性好、親和力適中和生物效應明顯的特性，與治療性藥物偶聯形成配體-藥物偶聯體(LDC)可以明顯提高藥物的標靶性和藥效，同時降低毒性。

**【0005】** 配體-藥物偶聯體具有細胞內吞媒介功能，其可以實現標靶和內吞結構的結合，利用雙標靶配體增強藥物偶聯體對病變細胞的親和性和標靶性，從而可以攜帶高效的毒素藥物如一甲基澳瑞他汀E (MMAE)，連接子使偶聯體在細胞外部(細胞間質、血液循環系統等)無法釋放藥物分子，保證了藥物在體內循環時的穩定性，並降低藥物毒性，不會對正常細胞產生毒害作用。進入標靶細胞內部後，連接子裂解釋放出具有治療作用的藥物分子，可避免產生多重抗藥性(MDR)。

**【0006】** LDC製劑需要保證其在製備過程中、長期儲存過程中以及後續使用期間維持良好的穩定性。LDC在製劑中的穩定性取決於製劑中所使用的pH調節劑、穩定劑和界面活性劑等。如果LDC沒有適當地在液體中得以調配，則液體溶液中的LDC傾向於分解、聚集或發生不希望的化學修飾等。在本領域中對於含有足夠穩定且適

於施用給受試者的LDC的新穎藥物製劑存在需要，因此，需要製備合適的LDC製劑，用來治療或預防疾病。

### 【發明內容】

發明要解決的問題

【0007】 針對上述本領域中對於穩定且適於施用給受試者的LDC新穎藥物製劑的需求，本發明擬提供一種偶聯體藥物製劑，具體為包含配體-藥物偶聯體的藥物製劑，及其製備方法和用途。透過限定pH值、pH調節劑種類及用量、凍乾賦形劑、藥物製備時的投藥順序和配液環境以及凍乾工藝的參數，來滿足其在儲存期間保持良好穩定性的需求。

用於解決問題的方案

【0008】 [1].一種藥物製劑，其包含活性藥物及任選的藥學上可接受的佐劑。

【0009】 [2].根據[1]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述活性藥物包含配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽；所述藥學上可接受的佐劑包含凍乾賦形劑和pH調節劑中的一種或多種。

【0010】 [3].根據[1]或[2]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述活性藥物包含配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽；所述藥學上可接受的佐劑包含凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑中的一種或多種。

【0011】 [4].根據[3]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述溶劑為水；優選地，所述溶劑為純化水；更優選地，所述純化水為無菌水、蒸餾水或去離子水；更優選地，所述無菌水為無菌注射用水、一次蒸餾水或二次蒸餾水。

【0012】 [5].根據[3]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述活性藥物的濃度為2 mg/mL-8 mg/mL，例如2.0 mg/mL、2.2 mg/mL、2.4 mg/mL、2.6 mg/mL、2.8 mg/mL、3.0 mg/mL、3.2 mg/mL、3.4 mg/mL、3.6 mg/mL、3.8 mg/mL、4.0 mg/mL、4.2 mg/mL、4.4 mg/mL、4.6 mg/mL、4.8 mg/mL、5.0 mg/mL、5.2 mg/mL、5.4 mg/mL、5.6 mg/mL、5.8 mg/mL、6.0 mg/mL、6.2 mg/mL、6.4 mg/mL、6.6 mg/mL、6.8 mg/mL、7.0 mg/mL、7.2 mg/mL、7.4 mg/mL、7.6 mg/mL、7.8 mg/mL、8.0 mg/mL。

【0013】 [6].根據[2]或[3]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述pH調節劑包含緩衝鹽。

【0014】 [7].根據[6]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述pH調節劑還包含酸性物質和/或鹼性物質。

【0015】 [8].根據[6]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述緩衝鹽包含醋酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽或其水合物中的一種或多種；優選地，每1分子所述水合物包含0.5、1、1.5、2.0、2.5或3分子水；

優選地，所述緩衝鹽為醋酸鈉、無水檸檬酸鈉、二水合檸檬酸鈉或磷酸二氫鈉中的一種或多種。

**【0016】** [9].根據[7]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述酸性物質包含酸；優選地，所述酸性物質為鹽酸、醋酸或檸檬酸中的一種或多種；所述鹼性物質包含鹼或鹽；優選地，所述鹼性物質為氫氧化鈉、碳酸鈉或碳酸氫鈉中的一種或多種。

**【0017】** [10].根據[6]至[9]中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，當所述緩衝鹽選自無水檸檬酸鈉或二水合檸檬酸鈉時，所述緩衝鹽的濃度為2.85 mg/mL~11.4 mg/mL，例如2.85 mg/mL、3.5 mg/mL、4.2 mg/mL、5.7 mg/mL、6.5 mg/mL、7.6 mg/mL、8.5 mg/mL、9.8 mg/mL、10.5 mg/mL、11.4 mg/mL。

**【0018】** [11].根據[2]或[3]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述凍乾賦形劑包含多元醇，例如甘露醇、木糖醇中的一種或多種；優選地，所述凍乾賦形劑為甘露醇，優選濃度為20 mg/mL-150 mg/mL，例如20 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/mL；更優選濃度為40-60 mg/mL。

**【0019】** [12].根據[11]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述凍乾賦形劑還包含醣類，例如單醣、雙醣、多醣中的一種或多種；優

選地，所述醣類與所述多元醇的質量比為1:1~1:5，例如1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、1:5；更優選地，所述醣類與所述多元醇的質量比為1:2~1:4。

**【0020】** [13].根據[12]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述單醣包含葡萄糖、果糖中的一種或多種；所述雙醣包含蔗糖、海藻糖、麥芽糖中的一種或多種；所述多醣包含環糊精、右旋糖酐中的一種或多種。

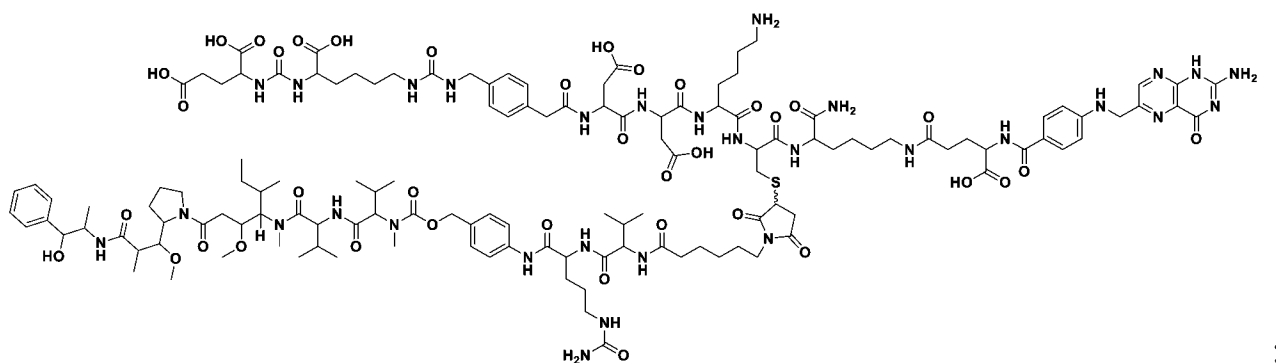
**【0021】** [14].根據[11]至[13]中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，所述凍乾賦形劑為甘露醇和蔗糖；優選地，所述蔗糖與甘露醇的質量比為1:4。

**【0022】** [15].根據[3]至[14]中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，所述藥物製劑的pH值為5.0~8.0；例如5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0。

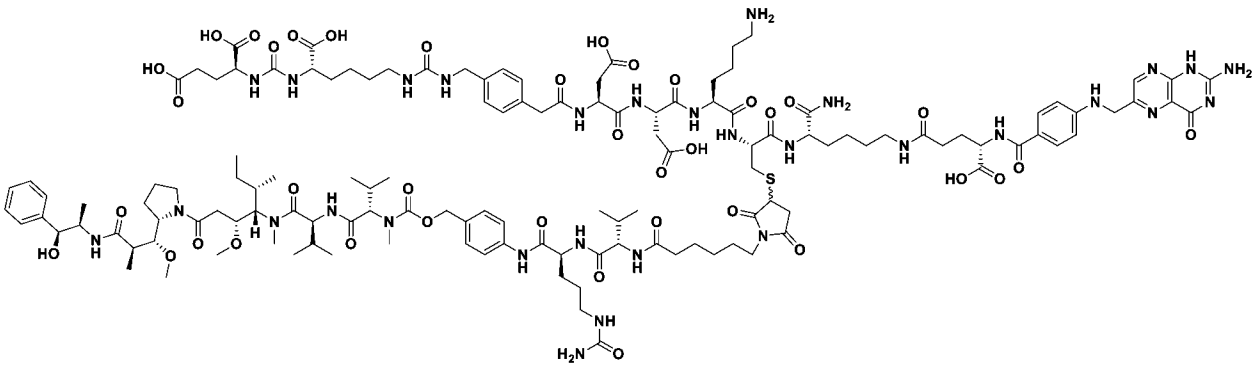
**【0023】** [16].根據[1]所述的藥物製劑，其特徵在於，所述藥物製劑包含配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0；優選地，每1 mL所述藥物製劑包含5 mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、50 mg甘露醇、5.7 mg二水合檸檬酸鈉和任選的酸性物質或鹼

性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0；優選地，每1 mL所述藥物製劑包含5 mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、40 mg甘露醇、10 mg蔗糖、4.5 mg無水檸檬酸鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0；優選地，每1 mL所述藥物製劑包含4 mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、50 mg甘露醇、適量的醋酸鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0；優選地，每1 mL所述藥物製劑包含6 mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、50 mg甘露醇、適量的磷酸二氫鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0。

【0024】 [17].根據[2]至[16]中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，所述配體-藥物偶聯體為雙配體-藥物偶聯體；優選地，所述雙配體-藥物偶聯體為標靶PSMA受體和TRPV6受體的藥物偶聯體；優選地，所述雙配體-藥物偶聯體具有如下結構：



更優選地，所述雙配體-藥物偶聯體具有如下結構：



【0025】 [18].根據[1]至[17]中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，所述藥物製劑是無菌的。

【0026】 [19].根據[1]至[17]中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，所述藥物製劑在冷凍和解凍時是穩定的。

【0027】 [20].根據[1]至[19]中任一項所述的藥物製劑的製備方法，其包括如下步驟：取處方量的活性藥物及任選的藥學上可接受的佐劑，混勻，即得。

【0028】 [21].根據[20]所述的製備方法，其特徵在於，其包括如下步驟：取處方量的配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑，在溶劑中一次性或分批地溶解各組分，任選地利用pH調節劑中的酸性物質或鹼性物質調節pH值至5.0~8.0，混勻，即得；優選地，在溶劑中溶解各組分時，將pH調節劑同時或者優先於配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽溶於溶劑中。

**【0029】** [22].根據[20]或[21]所述的製備方法，其特徵在於，所述製備方法任選地在避光的條件下進行；優選地，所述製備方法在避光的條件下進行。

**【0030】** [23].根據[20]至[22]中任一項所述的製備方法，其特徵在於，所述製備方法在溫度為 $15^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ 的條件下進行。

**【0031】** [24].根據[20]至[23]中任一項所述的製備方法，其特徵在於，所述製備方法任選地在氮氣保護的條件下進行；優選地，所述製備方法不在氮氣保護的條件下進行。

**【0032】** [25].一種凍乾製劑，其特徵在於，所述凍乾製劑透過將根據[1]至[19]中任一項所述的藥物製劑凍乾來製備。

**【0033】** [26].根據[25]所述的凍乾製劑的製備方法，其包括如下步驟：(i)- $45^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行冷凍；(ii)在 $-15^{\circ}\text{C}$ ~- $5^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行一次乾燥；(iii)在 $15^{\circ}\text{C}$ ~ $25^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行二次乾燥；例如，所述一次乾燥的溫度為 $-15^{\circ}\text{C}$ 、 $-10^{\circ}\text{C}$ 或 $-5^{\circ}\text{C}$ ；所述二次乾燥的溫度為 $15^{\circ}\text{C}$ 或 $25^{\circ}\text{C}$ ；優選地，所述製備方法包括如下步驟：(i)- $45^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行冷凍；(ii)在 $-15^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行一次乾燥；(iii)在 $25^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行二次乾燥。

**【0034】** [27].根據[25]所述的凍乾製劑，其特徵在於，所述凍乾製劑在室溫條件下是穩定的。

【0035】 [28].一種液體製劑，其由根據[25]所述的凍乾製劑用水回溶而成。

【0036】 [29].根據[28]所述的液體製劑，其特徵在於，所述水包括蒸餾水、純水、無菌水中的一種或多種；優選地，所述凍乾製劑用水回溶後的pH為5.0~8.0。

【0037】 [30].根據[28]或[29]所述的液體製劑的製備方法，其包括如下步驟：將所述凍乾製劑與無菌水混合，即得。

【0038】 [31].一種含藥遞送裝置，其包含下列製劑中的一種：根據[1]至[19]中任一項所述的藥物製劑、根據[25]所述的凍乾製劑或者根據[28]或[29]所述的液體製劑。

【0039】 [32].一種預填裝注射器，其包含下列製劑中的一種：根據[1]至[19]中任一項所述的藥物製劑、根據[25]所述的凍乾製劑或者根據[28]或[29]所述的液體製劑，優選用於靜脈內注射或者肌肉內注射。

【0040】 [33].根據[1]至[19]中任一項所述的藥物製劑、根據[25]所述的凍乾製劑或者根據[28]或[29]所述的液體製劑在製備用於在受試者中增強免疫反應細胞反應和/或減少免疫抑制的遞送裝置或預填裝注射器或藥物中的用途。

【0041】 [34].根據[1]至[19]中任一項所述的藥物製劑、根據[25]所述的凍乾製劑或者根據[28]或[29]所述的液體製劑在製備用

於在受試者中治療和/或預防癌症、免疫性疾病、心血管疾病、代謝疾病和神經疾病的遞送裝置或預填裝注射器或藥物中的用途。

**【0042】** [35].根據[34]所述的用途，其特徵在於，所述癌症包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌、腎癌、白血病、卵巢癌、胃癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、肝癌、結腸癌、甲狀腺癌、胰腺癌、結直腸癌、食道癌、睪丸癌、皮膚癌、淋巴瘤、多發性骨髓瘤中的一種或多種；所述免疫性疾病包括結締組織病、全身性硬化症、類風濕性關節炎和全身性紅斑狼瘡中的一種或多種；所述心血管疾病包括心絞痛、心肌梗塞、中風、心臟病發作、高血壓性心臟病、風濕性心臟病、心肌病變、心臟心律不整和先天性心臟病中的一種或多種；所述代謝疾病包括糖尿病、痛風、肥胖症、低血糖症、高血糖症和血脂異常中的一種或多種；所述神經疾病包括阿茲海默氏症、帕金森病、亨汀頓氏舞蹈症、頭部損傷、多發性硬化症、眩暈、昏迷和癲癇中的一種或多種。

發明的效果

**【0043】** 本發明透過對包含配體-藥物偶聯體的製劑進行pH篩選，並限定其所使用的pH調節劑和凍乾賦形劑，同時研究藥物製備時的投藥順序和配液環境，並篩選凍乾工藝參數，最終達到了使該製劑在儲存期間性狀、水分含量、雜質含量、pH值等均可以保持穩定的效果。

**【圖式簡單說明】**

**【0044】** 圖1為含有CR19213的藥物處方溶液的DSC曲線圖。

**【實施方式】****具體實施方式**

**【0045】** 以下對本發明的實施方式進行說明，但本發明不限定於此。本發明不限於以下說明的各構成，在發明請求保護的範圍內可以進行各種變更，而適當組合不同實施方式、實施例中各自揭示的技術手段而得到的實施方式、實施例也包含在本發明的技術範圍中。另外，本說明書中記載的文獻全部作為參考文獻在本說明書中進行援引。

**【0046】** 除非另有說明，本發明中使用的儀器設備、試劑、材料等均可透過常規商業手段獲得。

**【0047】** 除非另有定義，本發明所用的技術和科學術語具有與本發明所屬技術領域中的普通技術人員所通常理解的相同含義。

**【0048】** 本說明書中，所提及的“一些具體/優選的實施方式”、“另一些具體/優選的實施方式”、“一些具體/優選的技術方案”、“另一些具體/優選的技術方案”等是指所描述的與該實施方式有關的特定要素(例如，特徵、結構、性質和/或特性)包括在此處所述的至少一種實施方式中，並且可存在於其它實施方式中或者可不存在於其

它實施方式中。另外，應理解，所述要素可以任何合適的方式組合在各種實施方式中。

**【0049】** 本說明書中，使用“數值A~數值B”或“數值A-數值B”表示的數值範圍是指包含端點數值A、B的範圍。

**【0050】** 本說明書中，出現“%”時，表示質量或重量百分含量，即“質量%”或“重量%”，除非有其他特殊說明。

**【0051】** 本說明書中，使用“可以”表示的含義包括了進行某種處理以及不進行某種處理兩方面的含義。本說明書中，“任選的”或“任選地”是指接下來描述的事件或情況可發生或可不發生，並且該描述包括該事件發生的情況和該事件不發生的情況。

**【0052】** 本說明書中，“室溫”或“常溫”表示約25℃的環境溫度。

**【0053】** 本發明的說明書和申請專利範圍及上述附圖中的術語“包括”以及它們任何變形，意圖在於覆蓋不排除他的包含。

**【0054】** 本發明中，“藥學上可接受的”指的是在合理的醫學判斷範圍內，其適用於與人和其他動物的細胞接觸而沒有不適當的毒性、刺激性、過敏反應等，並且與合理的效益/風險比是相稱的。

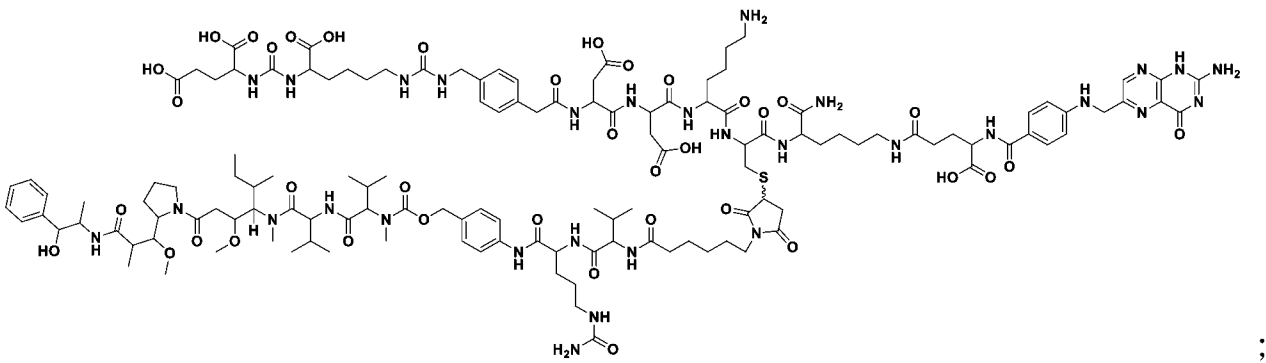
**【0055】** 本發明中，“藥學上可接受的佐劑”是指生產藥品和調配處方時使用的賦形劑和附加劑，例如pH調節劑；是除活性成分或前驅物以外，在安全性方面已進行了合理的評估，且包含在藥物製劑中的物質。藥用佐劑除了賦形、調節pH值、充當載體、提高穩定

性外，還具有增溶、助溶、調控釋放等重要功能，是可能會影響到藥品的品質、安全性和有效性的重要成分。

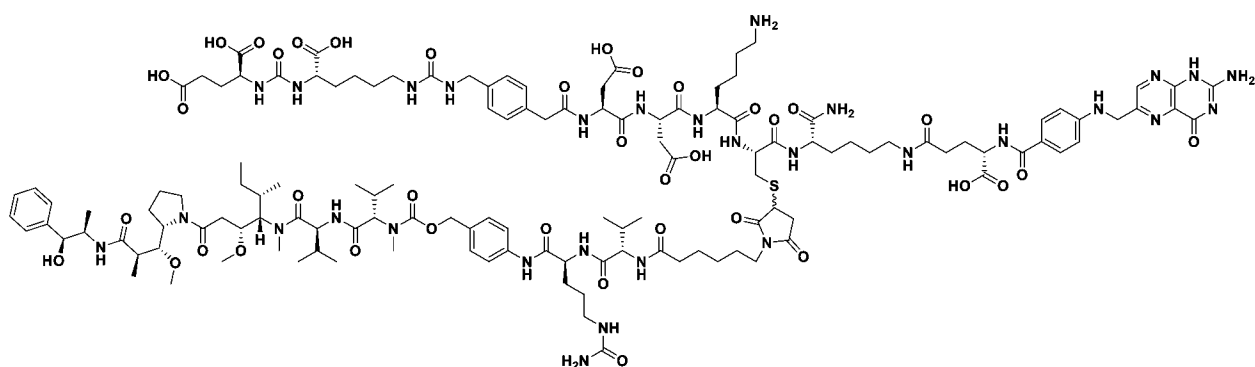
**【0056】** 本發明中，“藥物上可接受的鹽”指的是本申請的偶聯體化合物的相對無毒性的、無機和有機酸加成鹽和鹼加成鹽。代表性的酸加成鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽、氨基磺酸鹽、丙二酸鹽、水楊酸鹽、丙酸鹽、亞甲基-雙-b-羥基萘甲酸鹽、龍膽酸鹽、羥乙基磺酸鹽、二對甲苯甲醯基酒石酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、環己基氨基磺酸鹽和奎尼酸月桂基磺酸鹽等。鹼加成鹽包括藥學上可接受的金屬和胺鹽。適宜的金屬鹽包括鈉、鉀、鈣、鋇、鋅、鎂和鋁鹽。在一些實施方式中，鈉鹽和鉀鹽是首選的。適宜的無機鹼加成鹽由金屬鹼製備，所述金屬鹼包括例如氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鋁、氫氧化鋰、氫氧化鎂和氫氧化鋅。適宜的胺鹼加成鹽由具有足夠鹼性的胺製備，以形成穩定的鹽，並且首選包括以下常用於藥物化學的胺，因為其毒性較低並且是醫療用途可接受的：氨、乙二胺、N-甲基葡糖胺、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、普魯卡因、

N-苄基苯乙胺、二乙胺、呱嗪、三羥甲基胺基甲烷、四甲基氫氧化銨、三乙胺、二苄胺、二苯羥甲胺、脫氫橿胺、N-乙基呱啶、苄胺、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、鹼性胺基酸(例如，離胺酸和精胺酸)以及二環己胺等。

【0057】 本發明中，“配體-藥物偶聯體”或“配體-藥物偶聯物”(LDC)是透過一個化學鏈接將具有生物活性的藥物連接到配體上，配體作為載體將小分子藥物標靶運輸到目標細胞中，其中配體可以是多肽或小分子，具有生物活性的藥物可以是一甲基澳瑞他汀E (Monomethyl auristatin E, MMAE)。優選地，所述配體-藥物偶聯體為雙配體藥物偶聯體，優選地，所述雙配體藥物偶聯體為標靶PSMA受體和TRPV6受體的藥物偶聯體。更優選地，本發明的配體-藥物偶聯體為雙配體偶聯物CR19213，配體分別標靶PSMA受體和TRPV6受體，裝載藥物為MMAE，其結構如下所示：



進一步優選地，所述雙配體-藥物偶聯體具有如下結構：



【0058】 本發明中，“pH調節劑”是可以將溶液的pH維持在可接受範圍的試劑，主要為酸、鹼以及具有緩衝作用的鹽類，例如常用的鹽酸、醋酸、氫氧化鈉、磷酸二氫鈉、醋酸鈉等。在一些實施方案中，用於本發明製劑中的pH調節劑可以將本發明製劑的pH控制在大約5.0~8.0的pH範圍。在一些具體的實施方案中，本發明的製劑具有約5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、8.0的pH。

【0059】 本發明中，“多元醇”是指分子中含有二個或二個以上羥基的一大類醇類，例如可以是甘露醇、肌醇、乙二醇、聚乙二醇等。

【0060】 本發明中，“回溶”是指將固體製劑(例如凍乾製劑)溶解和/或懸浮於生理可接受的溶液中。

【0061】 本發明中，“約”是指所限定的數值為大概的，在相關數據中某特定數值不需要非常精確。

【0062】 本發明中，“凍乾製劑”是指用冷凍乾燥法製得的注射用無菌固體。

【0063】 本發明中，“凍乾賦形劑”又稱凍乾保護劑，是指在食品、藥品以及生物體的冷凍乾燥和儲藏過程中添加的添加劑，目的為了使產品在很多因素(如化學成分、凍結速率、凍結和脫水應力、玻璃化轉變溫度、乾燥固體中剩餘水分、儲藏環境的溫度和濕度等)的影響下依然保持穩定性和活性。例如凍乾賦形劑可以是多元醇、醣類、胺基酸類、無機鹽類和蛋白質類等，如甘露醇、乙二醇、蔗糖、麩胺酸鈉、乙酸鈉、碳酸鈣和牛血清蛋白等。

【0064】 本發明中，“製劑的穩定”或“穩定的製劑”中的“穩定”是指在產品製備及儲藏過程中水分含量、外觀、pH值、有關物質、含量、不溶性微粒及回溶性狀等基本保持不變、未明顯變化或變化在藥學上可接受的範圍內，且該製劑可至少在24個月內品質可控。

【0065】 本發明中，“DSC”是指差示掃描量熱法(differential scanning calorimetry)，一種熱分析法。在程式控制溫度下，測量輸入到試樣和參考物質的功率差與溫度的關係。差示掃描量熱儀記錄到的曲線稱DSC曲線，它以樣品吸熱或放熱的速率，即熱流率為縱坐標，以溫度T或時間t為橫坐標，可以測量多種熱力學和動力學參數，該法使用溫度範圍寬、分辨率高、試樣用量少。適用於無機物、有機化合物及藥物分析。

[包含CR19213的藥物製劑及其製備方法]

【0066】 本發明提供了一種藥物製劑，其可以包含活性藥物和任選的藥學上可接受的佐劑。

【0067】 在一項實施方案中，上述藥物製劑可以包含配體-藥物偶聯體、凍乾賦形劑和pH調節劑。

【0068】 在一項實施方案中，上述藥物製劑可以包含配體-藥物偶聯體、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑。

【0069】 在一項實施方案中，上述藥物製劑中的配體-藥物偶聯體可以是雙配體-藥物偶聯體，標靶PSMA受體和TRPV6受體。

【0070】 在一項實施方案中，上述藥物製劑中的溶劑為水。

【0071】 在一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的溶劑為純化水。

【0072】 在另一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的溶劑為無菌水、蒸餾水或去離子水。

【0073】 在一項更優選的實施方案中，上述藥物製劑中的溶劑為無菌注射用水、一次蒸餾水或二次蒸餾水。

【0074】 在一項實施方案中，上述藥物製劑中的活性藥物濃度為2 mg/mL-8 mg/mL，例如2.0 mg/mL、2.2 mg/mL、2.4 mg/mL、2.6 mg/mL、2.8 mg/mL、3.0 mg/mL、3.2 mg/mL、3.4 mg/mL、3.6 mg/mL、3.8 mg/mL、4.0 mg/mL、4.2 mg/mL、4.4 mg/mL、4.6 mg/mL、4.8 mg/mL、5.0 mg/mL、5.2 mg/mL、5.4 mg/mL、

5.6 mg/mL、5.8 mg/mL、6.0 mg/mL、6.2 mg/mL、6.4 mg/mL、  
6.6 mg/mL、6.8 mg/mL、7.0 mg/mL、7.2 mg/mL、7.4 mg/mL、  
7.6 mg/mL、7.8 mg/mL、8.0 mg/mL。

**【0075】** 在一項實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含緩衝鹽。

**【0076】** 進一步地，上述藥物製劑中的pH調節劑包含的緩衝鹽可以選自醋酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽或其水合物中的一種或多種。

**【0077】** 進一步地，上述藥物製劑中的每1分子所述緩衝鹽水合物包含0.5、1、1.5、2.0、2.5或3分子水。

**【0078】** 在一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含醋酸鈉。

**【0079】** 在另一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含磷酸二氫鈉。

**【0080】** 在又一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含無水檸檬酸鈉。

**【0081】** 在又一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含二水合檸檬酸鈉。

**【0082】** 在一項實施方案中，當上述藥物製劑中的pH調節劑包含的緩衝鹽選自無水檸檬酸鈉或二水合檸檬酸鈉時，所述緩衝鹽的

濃度為 2.85 mg/mL~11.4 mg/mL，例如 2.85 mg/mL、5.7 mg/mL、11.4 mg/mL。

【0083】 在一項實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含緩衝鹽和酸性物質和/或鹼性物質。

【0084】 進一步地，上述藥物製劑中的pH調節劑包含的緩衝鹽可以選自醋酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽或其水合物中的一種或多種；酸性物質可以選自酸，例如鹽酸、醋酸或檸檬酸中的一種或多種；鹼性物質可以選自鹼或鹽，例如氫氧化鈉、碳酸鈉、或碳酸氫鈉中的一種或多種。

【0085】 在一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含醋酸鈉和鹽酸或氫氧化鈉。

【0086】 在另一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含磷酸二氫鈉和鹽酸或氫氧化鈉。

【0087】 在又一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含無水檸檬酸鈉和鹽酸或氫氧化鈉，所述無水檸檬酸鈉的濃度為 2.85 mg/mL~11.4 mg/mL，例如 2.85 mg/mL、3.5 mg/mL、4.2 mg/mL、5.7 mg/mL、6.5 mg/mL、7.6 mg/mL、8.5 mg/mL、9.8 mg/mL、10.5 mg/mL、11.4 mg/mL。

【0088】 在又一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的pH調節劑可以包含二水合檸檬酸鈉和鹽酸或氫氧化鈉，所述二水合檸檬

酸鈉的濃度為2.85 mg/mL~11.4 mg/mL，例如2.85 mg/mL、3.5 mg/mL、4.2 mg/mL、5.7 mg/mL、6.5 mg/mL、7.6 mg/mL、8.5 mg/mL、9.8 mg/mL、10.5 mg/mL、11.4 mg/mL。

**【0089】** 在一項實施方案中，上述藥物製劑中的凍乾賦形劑可以包含多元醇，例如甘露醇、木糖醇中的一種或多種。

**【0090】** 在一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的凍乾賦形劑包含甘露醇，優選地，所述甘露醇的濃度為20-150 mg/mL，例如20 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/mL；更優選濃度為40-60 mg/mL。

**【0091】** 在一項實施方案中，上述藥物製劑中的凍乾賦形劑包含多元醇和醣類，其中醣類為單醣、雙醣、多醣中的一種或多種，優選地，所述醣類與所述多元醇的質量比為1:1~1:5，例如1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、1:5；優選地，所述醣類與所述多元醇的質量比為1:2~1:4。

**【0092】** 進一步地，上述藥物製劑中的凍乾賦形劑中的單醣包括葡萄糖、果糖中的一種或多種；雙醣包括蔗糖、海藻糖、麥芽糖中的一種或多種；多醣包括環糊精、右旋糖酐中的一種或多種。

【0093】 在一項優選的實施方案中，上述藥物製劑中的凍乾賦形劑可以包含甘露醇和蔗糖，優選地，所述蔗糖與甘露醇的質量比為1:4。

【0094】 在一項實施方案中，上述藥物製劑的pH值可以為5.0~8.0，例如5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0。

【0095】 在一項優選的實施方案中，上述藥物製劑的pH值可以為5.5~6.5，例如5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5。

【0096】 在一項實施方案中，上述藥物製劑包含配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0。

【0097】 在一項優選的實施方案中，每1 mL上述藥物製劑包含5 mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、50 mg甘露醇、5.7 mg二水合檸檬酸鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0。

【0098】 在一項優選的實施方案中，每1 mL上述藥物製劑包含5 mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、40 mg甘露醇、

10 mg 蔗糖、4.5 mg 無水檸檬酸鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0。

【0099】 在一項優選的實施方案中，每1 mL所述藥物製劑包含4 mg 雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、50 mg 甘露醇、適量的醋酸鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0。

【0100】 在一項優選的實施方案中，每1 mL所述藥物製劑包含6 mg 雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、50 mg 甘露醇、適量的磷酸二氫鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0。

【0101】 在一項實施方案中，上述藥物製劑是無菌的。

【0102】 在一項實施方案中，上述藥物製劑在冷凍和解凍時是穩定的。

【0103】 在一項實施方案中，上述藥物製劑的製備方法包括下列步驟：取處方量的活性藥物及任選的藥學上可接受的佐劑，混勻，即得。

【0104】 在一項優選的實施方案中，上述藥物製劑的製備方法包括如下步驟：取處方量的配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑，在溶劑中一次性溶解各組分，

混勻，即得；優選地，在溶劑中溶解各組分時，將pH調節劑同時或者優先於配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽溶於溶劑中。

**【0105】** 在一項優選的實施方案中，上述藥物製劑的製備方法包括如下步驟：取處方量的配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑，在溶劑中分批地溶解各組分，混勻，即得；優選地，在溶劑中溶解各組分時，將pH調節劑同時或者優先於配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽溶於溶劑中。

**【0106】** 在另一項優選的實施方案中，上述藥物製劑的製備方法包括如下步驟：取處方量的配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑，在溶劑中一次性溶解各組分，利用pH調節劑中的酸性物質或鹼性物質調節pH值至5.0~8.0，混勻，即得；優選地，在溶劑中溶解各組分時，將pH調節劑同時或者優先於配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽溶於溶劑中。

**【0107】** 在另一項優選的實施方案中，上述藥物製劑的製備方法包括如下步驟：取處方量的配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑，在溶劑中分批地溶解各組分，利用pH調節劑中的酸性物質或鹼性物質調節pH值至5.0~8.0，混勻，即得；優選地，在溶劑中溶解各組分時，將pH調節劑同時或者優先於配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽溶於溶劑中。

【0108】 在一項實施方案中，上述藥物製劑的製備方法在不避光的條件下進行。

【0109】 在一項實施方案中，上述藥物製劑的製備方法在避光的條件下進行。

【0110】 在一項實施方案中，上述藥物製劑的製備方法在溫度為 $15^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ 的條件下進行，例如 $15^{\circ}\text{C}$ 、 $20^{\circ}\text{C}$ 、 $25^{\circ}\text{C}$ 、 $30^{\circ}\text{C}$ 、 $35^{\circ}\text{C}$ 、 $40^{\circ}\text{C}$ 。

【0111】 在一項實施方案中，上述藥物製劑的製備方法在氮氣保護的條件下進行。

【0112】 在一項實施方案中，上述藥物製劑的製備方法不在氮氣保護的條件下進行。

【0113】 在一項優選的實施方案中，上述藥物製劑的製備方法在避光、溫度為 $15^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ 且不在氮氣保護的條件下進行。

[凍乾製劑及其製備方法]

【0114】 本發明提供了一種凍乾製劑，其由本發明的藥物製劑經冷凍乾燥製得。

【0115】 本發明還提供了上述凍乾製劑的製備方法，其包括下列步驟：將本發明的藥物製劑冷凍乾燥，即得。

【0116】 在一項實施方案中，在上述製備方法中，所述冷凍乾燥包括下列步驟： $-45^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行冷凍；在 $-15^{\circ}\text{C}$ ~- $5^{\circ}\text{C}$

對所述藥物製劑進行一次乾燥；在 $15^{\circ}\text{C}$ ~ $25^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行二次乾燥。

**【0117】** 在一項優選的實施方案中，在上述製備方法中，所述冷凍乾燥包括下列步驟： $-45^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行冷凍；在 $-5^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行一次乾燥；在 $15^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行二次乾燥。

**【0118】** 在另一項優選的實施方案中，在上述製備方法中，所述冷凍乾燥包括下列步驟： $-45^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行冷凍；在 $-10^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行一次乾燥；在 $15^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行二次乾燥。

**【0119】** 在又一項優選的實施方案中，在上述製備方法中，所述冷凍乾燥包括下列步驟： $-45^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行冷凍；在 $-15^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行一次乾燥；在 $25^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行二次乾燥。

**【0120】** 在一項更優選的實施方案中，在上述製備方法中，所述冷凍乾燥包括下列步驟： $-45^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行冷凍120 min；在 $-15^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行一次乾燥720 min；在 $25^{\circ}\text{C}$ 對所述藥物製劑進行二次乾燥720 min。

**【0121】** 在一項實施方案中，上述凍乾製劑在室溫條件下是穩定的。

[液體製劑及其製備方法]

【0122】 本發明提供了一種液體製劑，其由本發明的凍乾製劑用水回溶製得。

【0123】 本發明還提供了上述液體製劑的製備方法，其包括下列步驟：將本發明的凍乾製劑與水混合，即得。

【0124】 在一項實施方案中，在上述製備方法中，所述回溶採用蒸餾水、純水或無菌水來完成。

【0125】 在一項實施方案中，所述凍乾製劑用水回溶後的pH為5.0~8.0。

#### [裝置]

【0126】 本發明提供了一種含藥遞送裝置，其包含上述藥物製劑、上述凍乾製劑或上述液體製劑中的一種。

【0127】 本發明還提供了一種預填裝注射器，其包含上述藥物製劑、上述凍乾製劑或上述液體製劑中的一種。

#### [醫藥用途]

【0128】 本發明提供了包含活性藥物的上述藥物製劑、上述凍乾製劑或上述液體製劑在製備遞送裝置或預填裝注射器或藥物中的用途。

【0129】 在一項實施方案中，上述用途中的遞送裝置或預填裝注射器或藥物用於在受試者中增強免疫反應細胞反應。

**【0130】** 在一項實施方案中，上述用途中的遞送裝置或預填裝注射器或藥物用於在受試者中減少免疫抑制。

**【0131】** 在一項實施方案中，上述用途中的遞送裝置或預填裝注射器或藥物用於在受試者中治療和/或預防癌症。

**【0132】** 進一步地，上述用途中的癌症包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌、腎癌、白血病、卵巢癌、胃癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、肝癌、結腸癌、甲狀腺癌、胰腺癌、結直腸癌、食道癌、睪丸癌、皮膚癌、淋巴瘤、多發性骨髓瘤中的一種或多種。

**【0133】** 在一項實施方案中，上述用途中的遞送裝置或預填裝注射器或藥物用於在受試者中治療和/或預防免疫性疾病。

**【0134】** 進一步地，上述用途中的免疫性疾病包括結締組織病、全身性硬化症、類風濕性關節炎和全身性紅斑狼瘡中的一種或多種。

**【0135】** 在一項實施方案中，上述用途中的遞送裝置或預填裝注射器或藥物用於在受試者中治療和/或預防心血管疾病。

**【0136】** 進一步地，上述用途中的心血管疾病包括心絞痛、心肌梗塞、中風、心臟病發作、高血壓性心臟病、風濕性心臟病、心肌病變、心臟心律不整和先天性心臟病中的一種或多種。

**【0137】** 在一項實施方案中，上述用途中的遞送裝置或預填裝注射器或藥物用於在受試者中治療和/或預防代謝疾病。

【0138】 進一步地，上述用途中的代謝疾病包括糖尿病、痛風、肥胖症、低血糖症、高血糖症和血脂異常中的一種或多種。

【0139】 在一項實施方案中，上述用途中的遞送裝置或預填裝注射器或藥物用於在受試者中治療和/或預防神經疾病。

【0140】 進一步地，上述用途中的神經疾病包括阿茲海默氏症、帕金森病、亨汀頓氏舞蹈症、頭部損傷、多發性硬化症、眩暈、昏迷和癲癇中的一種或多種。

【0141】 以下將結合具體的實施例來進一步闡述本發明的技術方案。

## 實施例1

### 1.1 pH調節劑種類篩選

【0142】 CR19213水中溶解性差，對酸、鹼不穩定。因此在含有CR19213的藥物處方中需添加合適的pH調節劑以保證產品的製備和穩定性。

【0143】 注射級的pH調節劑主要為緩衝鹽類，選擇常用的Tris、醋酸鹽、檸檬酸鹽和磷酸鹽，暫定濃度為0.5%；由於CR19213對酸和鹼均敏感，緩衝鹽溶液pH暫定為7.0（用1 M鹽酸或氫氧化鈉調節）；凍乾賦形劑暫定為常用的5%甘露醇。分別用上述緩衝鹽溶液溶解CR19213製備樣品，並進行高溫(40℃)和強光(4500lx，近

紫外光85 μw/cm<sup>2</sup>) 10天影響因素試驗，研究產品的性狀、酸度、回溶時間、水分、回溶性狀、含量和有關物質。

1.1.1 處方

表1 pH調節劑種類篩選用處方組成

| 名稱                       | 批號      |         |         |         |
|--------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                          | 處方 1    | 處方 2    | 處方 3    | 處方 4    |
| CR19213                  | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg |
| 甘露醇                      | 100 mg  | 100 mg  | 100 mg  | 100 mg  |
| 0.5 % Tris 溶液<br>(pH7.0) | 至 2 mL  | /       | /       | /       |
| 0.5 % 醋酸鈉溶液<br>(pH7.0)   | /       | 至 2 mL  | /       | /       |
| 0.5 % 檸檬酸鈉溶液<br>(pH7.0)  | /       | /       | 至 2 mL  | /       |
| 0.5 % 磷酸二氫鈉溶液<br>(pH7.0) | /       | /       | /       | 至 2 mL  |

1.1.2 工藝

【0144】 (1)分別配製pH7.0 (用0.1 M鹽酸或氫氧化鈉調節)的0.5 % Tris 溶液、0.5 % 醋酸鈉溶液、0.5 % 檸檬酸鈉、0.5 % 磷酸二氫鈉溶液備用；

【0145】 (2)分別稱取處方量甘露醇，加入全量70%的對應緩衝鹽溶液，攪拌溶解後加入處方量的原料CR19213，室溫下避光攪拌溶解；

【0146】 (3)分別補加對應量的緩衝鹽溶液至全量；

【0147】 (4)灌裝，每瓶2 mL，半壓塞；

- 【0148】 (5)冷凍乾燥，真空條件下壓塞；
- 【0149】 (6)封蓋，既得。

表2 凍乾參數設置

| 階段   | 板層溫度<br>(°C) | 升溫時間<br>(min) | 保持時間<br>(min) | 壓力控制<br>(mbar) |
|------|--------------|---------------|---------------|----------------|
| 預凍   | -45          | 50            | 120           | /              |
| 預抽真空 | /            | /             | /             | 0.2            |
| 一次乾燥 | -15          | 150           | 780           | 0.2            |
| 二次乾燥 | 25           | 200           | 720           | /              |

1.1.3 檢測結果

表3 pH調節劑種類篩選結果

| 檢測項目<br>樣品 |      | 性狀           | 酸度   | 回溶時間   | 水分<br>(%) | 回溶後<br>性狀 | 含量<br>(%) | 有關物質(%) |      |
|------------|------|--------------|------|--------|-----------|-----------|-----------|---------|------|
|            |      |              |      |        |           |           |           | 最大單一雜質  | 總雜質  |
| 0 天        | 處方 1 | 原料在配製過程中未能溶解 |      |        |           |           |           |         |      |
|            | 處方 2 | 淡黃色疏松塊狀物     | 6.36 | 20s 以內 | 0.440     | 黃綠色澄清液體   | 100.6     | 2.39    | 2.72 |
|            | 處方 3 | 淡黃色疏松塊狀物     | 5.90 | 20s 以內 | 0.402     | 黃綠色澄清液體   | 101.2     | 2.16    | 2.42 |
|            | 處方 4 | 淡黃色疏松塊狀物     | 6.55 | 20s 以內 | 0.296     | 黃綠色澄清液體   | 104.3     | 2.28    | 2.62 |
| 高溫<br>10 天 | 處方 2 | 淡黃色疏松塊狀物     | 6.41 | 20s 以內 | /         | 黃綠色澄清液體   | 99.4      | 3.05    | 3.31 |
|            | 處方 3 | 淡黃色疏松塊狀物     | 5.93 | 20s 以內 | /         | 黃綠色澄清液體   | 99.8      | 2.72    | 2.91 |
|            | 處方 4 | 淡黃色疏松塊狀物     | 6.55 | 20s 以內 | /         | 黃綠色澄清液體   | 101.6     | 3.04    | 3.41 |
| 強光<br>10 天 | 處方 2 | 淡黃色疏松塊狀物     | 6.37 | 20s 以內 | /         | 黃綠色澄清液體   | 94.9      | 4.92    | 5.57 |
|            | 處方 3 | 淡黃色疏松塊狀物     | 5.91 | 20s 以內 | /         | 黃綠色澄清液體   | 95.1      | 4.52    | 5.52 |
|            | 處方 4 | 淡黃色疏松塊狀物     | 6.53 | 20s 以內 | /         | 黃綠色澄清液體   | 97.3      | 5.09    | 5.80 |

【0150】 結果顯示：處方1 (pH7.0 0.5% Tris溶液) CR19213不能溶解，其餘處方均可溶解。成品經高溫(40℃)和強光(4500lx，近紫外光85 μw/cm<sup>2</sup>) 10天影響因素試驗研究，高溫條件有所降解，強光條件降解顯著(高溫，強光的降解主要與CR19213對溫度和強光敏感有關)。其中，處方3 (pH7.0 0.5%檸檬酸鈉溶液)雜質位準最低，因此pH調節劑優選檸檬酸鈉。

1.2 pH值篩選

【0151】 pH值對藥物穩定性有著特別重要的意義，因此，在配製注射劑中間體的過程中，必須對pH值進行必要的控制，以保證凍乾過程中和貯藏過程中注射劑的品質穩定。

【0152】 設計實驗分別調節中間體溶液pH值至4.0、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0和8.0，以成品pH值、含量、有關物質作為主要研究指標對比成品品質。

1.2.1 處方

表4 pH值篩選用處方組成

| 名稱      | 處方 13   | 處方 14   | 處方 15   | 處方 16   | 處方 17   | 處方 18   | 處方 19   |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| CR19213 | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg |
| 檸檬酸鈉    | 11.4 mg | 11.4 mg | 11.4 mg | 11.4 mg | 11.4 mg | 11.4 mg | 11.4 mg |
| 甘露醇     | 100 mg  | 100 mg  | 100 mg  | 100 mg  | 100 mg  | 100 mg  | 100 mg  |
| 鹽酸/氫氧化鈉 | 適量      | 適量      | 適量      | 適量      | 適量      | 適量      | 適量      |
| 水       | 2 mL    | 2 mL    | 2 mL    | 2 mL    | 2 mL    | 2 mL    | 2 mL    |
| pH 值    | 4.0     | 5.0     | 5.5     | 6.0     | 6.5     | 7.0     | 8.0     |

### 1.2.2 工藝

【0153】 (1)在配製容器內加入處方量70%的注射用水，加入處方量的檸檬酸鈉，攪拌使其溶解；

【0154】 (2)稱取處方量的甘露醇，加入配製容器內；攪拌溶解後加入處方量的CR19213，室溫下避光攪拌溶解；

【0155】 (3)用鹽酸/氫氧化鈉調節pH至選定值，加水至全量；

【0156】 (4)灌裝，每瓶2 mL，半壓塞；

【0157】 (5)冷凍乾燥，真空條件下壓塞；冷凍乾燥具體參數同表2；

【0158】 (6)封蓋，既得。

### 1.2.3 研究結果

表5 pH值篩選結果

| 檢測項目<br>樣品      |              | 設計<br>pH | 性狀                | pH   | 回溶時間   | 水分<br>(%) | 回溶後<br>性狀       | 含量<br>(%) | 有關物質（%）    |         |
|-----------------|--------------|----------|-------------------|------|--------|-----------|-----------------|-----------|------------|---------|
|                 |              |          |                   |      |        |           |                 |           | 最大單<br>一雜質 | 總雜<br>質 |
| 0 天             | 處<br>方<br>13 | 4.0      | 中間體調節 pH 過程中析出不溶物 |      |        |           |                 |           |            |         |
|                 | 處<br>方<br>14 | 5.0      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 5.08 | 20s 以內 | 0.688     | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 100.4     | 3.03       | 3.33    |
|                 | 處<br>方<br>15 | 5.5      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 5.55 | 20s 以內 | 0.545     | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 99.1      | 2.97       | 3.21    |
|                 | 處<br>方<br>16 | 6.0      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 6.06 | 20s 以內 | 0.650     | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 100.7     | 2.96       | 3.28    |
|                 | 處<br>方<br>17 | 6.5      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 6.56 | 20s 以內 | 0.704     | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 101.4     | 2.92       | 3.23    |
|                 | 處<br>方<br>18 | 7.0      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 7.05 | 20s 以內 | 0.600     | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 102.0     | 2.89       | 3.17    |
|                 | 處<br>方<br>19 | 8.0      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 7.73 | 20s 以內 | 0.665     | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 101.1     | 2.87       | 3.26    |
| 40<br>℃<br>10 天 | 處<br>方<br>14 | 5.0      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 5.10 | 20s 以內 | /         | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 101.4     | 2.72       | 3.24    |
|                 | 處<br>方<br>15 | 5.5      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 5.62 | 20s 以內 | /         | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 101.1     | 3.02       | 3.33    |
|                 | 處<br>方<br>16 | 6.0      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 6.13 | 20s 以內 | /         | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 101.0     | 2.76       | 3.17    |
|                 | 處<br>方<br>17 | 6.5      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 6.61 | 20s 以內 | /         | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 100.9     | 2.71       | 3.31    |
|                 | 處<br>方<br>18 | 7.0      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 7.11 | 20s 以內 | /         | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 101.2     | 2.75       | 3.15    |
|                 | 處<br>方<br>19 | 8.0      | 淡黃色<br>疏鬆塊<br>狀物  | 7.84 | 20s 以內 | /         | 黃綠色<br>澄清液<br>體 | 101.6     | 2.61       | 3.16    |

【0159】 結果表明：處方13 (pH4.0)在製備過程中析出不溶物。其餘各處方(中間體pH5.0～8.0)樣品品質相當，經40℃ 10天影響因素研究，產品品質無顯著變化。由於原佐劑加入後pH值約為6.0 (不經過酸或鹼調節)，此酸度下的產品品質穩定。因此，確定中間體酸度目標值為pH6.0，可接受範圍為5.5～6.5。

1.3 pH調節劑用量篩選

【0160】 CR19213的溶解性與溶液pH值有關，pH調節劑用量(體現為緩衝鹽的濃度)直接影響溶液pH值，因此，需要對緩衝鹽濃度進行篩選。因為CR19213加入至pH7.0的檸檬酸鈉溶液，完全溶解後呈酸性。為使成品更接近中性，配製pH7.5 (檸檬酸調節)的1.0%的檸檬酸鈉溶液(11.4 mg/mL)，並分別用水稀釋獲得濃度為0.1%、0.25%和0.5%的檸檬酸鈉溶液。採用上述不同濃度的檸檬酸鈉溶液，製備中間體溶液，研究中間體溶液配製過程中的溶解情況。

1.3.1 處方

表6 pH調節劑用量篩選用處方組成

| 名稱          | 批號      |         |         |         |
|-------------|---------|---------|---------|---------|
|             | 處方 5    | 處方 6    | 處方 7    | 處方 8    |
| CR19213     | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg |
| 甘露醇         | 100 mg  | 100 mg  | 100 mg  | 100 mg  |
| 0.1%檸檬酸鈉溶液  | 至 2 mL  | /       | /       | /       |
| 0.25%檸檬酸鈉溶液 | /       | 至 2 mL  | /       | /       |
| 0.5%檸檬酸鈉溶液  | /       | /       | 至 2 mL  | /       |
| 1.0%檸檬酸鈉溶液  | /       | /       | /       | 至 2 mL  |

1.3.2 工藝

【0161】 (1)配製pH7.5 (檸檬酸調節)的1.0%的檸檬酸鈉溶液，備用；

【0162】 (2)用水分別稀釋成0.1%、0.25%和0.5%的檸檬酸鈉溶液；

【0163】 (3)稱取處方量甘露醇，加入全量70%的檸檬酸鈉溶液，攪拌溶解後加入處方量的CR19213，室溫下避光攪拌溶解；

【0164】 (4)補加相應量的檸檬酸鈉溶液至全量，既得。

1.3.3 研究結果

表7 pH調節劑用量研究結果

| 批號  | 檸檬酸鈉溶液濃度 | 溶解現象      | 溶液性狀    |
|-----|----------|-----------|---------|
| 處方5 | 0.1%     | 有較多不溶物    | 呈懸浮液    |
| 處方6 | 0.25%    | 攪拌3小時後溶解  | 黃綠色澄明液體 |
| 處方7 | 0.5%     | 攪拌20分鐘後溶解 | 黃綠色澄明液體 |
| 處方8 | 1.0%     | 攪拌12分鐘後溶解 | 黃綠色澄明液體 |

【0165】 溶解現象顯示，0.1%濃度的檸檬酸鈉溶液不能完全溶解CR19213，0.25%濃度的檸檬酸鈉溶液(處方6)溶解CR19213需3小時，0.5%(處方7)和1.0%(處方8)濃度的檸檬酸鈉溶液可在半小時內溶解CR19213。

【0166】 經檢測，0.5%檸檬酸鈉溶液pH值為8.42，加入甘露醇、CR19213溶解後pH值為5.95。由於原料藥顯酸性，為使成品更接近中性，故可不用檸檬酸預調pH值。

實施例2

【0167】 為獲得美觀、易於回溶、穩定性良好的凍乾產品，需對保護劑進行篩選。選用常用的甘露醇、蔗糖、乳糖和山梨醇作為凍乾賦形劑進行對比研究。

2.1 處方

表8 凍乾賦形劑篩選用處方組成

| 名稱       | 處方 9    | 處方 10   | 處方 11   | 處方 12   |
|----------|---------|---------|---------|---------|
| CR19213  | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg | 10.0 mg |
| 檸檬酸鈉(二水) | 11.4 mg | 11.4 mg | 11.4 mg | 11.4 mg |
| 甘露醇      | 100 mg  | 80 mg   | /       | /       |
| 蔗糖       | /       | 20 mg   | /       | /       |
| 乳糖       | /       | /       | 100 mg  | /       |
| 山梨醇      | /       | /       | /       | 100 mg  |
| 鹽酸/氫氧化鈉  | 適量      | 適量      | 適量      | 適量      |
| 注射用水至    | 2 mL    | 2 mL    | 2 mL    | 2 mL    |

2.2 工藝

【0168】 (1)在配製容器內加入處方量70%的注射用水，加入處方量的檸檬酸鈉(二水)，攪拌使其溶解；

【0169】 (2)稱取處方量的凍乾賦形劑，加入配製容器內；攪拌溶解後加入處方量的CR19213，室溫下避光攪拌溶解；

【0170】 (3)如有必要用0.1 M鹽酸/氫氧化鈉調節pH5～7，加水至全量；

【0171】 (4)灌裝，每瓶2 mL，半壓塞；

【0172】 (5)冷凍乾燥，真空條件下壓塞；冷凍乾燥具體參數同表2

【0173】 (6)封蓋，既得。

2.3 研究結果

表9 凍乾賦形劑篩選結果

| 檢測項目<br>樣品 |                 | 性狀           | 酸度   | 回溶時間  | 水分(%) | 回溶後性狀   | 含量(%) | 有關物質(%) |      |
|------------|-----------------|--------------|------|-------|-------|---------|-------|---------|------|
|            |                 |              |      |       |       |         |       | 最大單一雜質  | 總雜質  |
| 0天         | 處方 9<br>甘露醇     | 淡黃色疏松塊狀物     | 5.99 | 20s以內 | 0.445 | 黃綠色澄清液體 | 99.7  | 2.96    | 3.38 |
|            | 處方 10<br>甘露醇+蔗糖 | 淡黃色疏松塊狀物     | 6.00 | 20s以內 | 0.503 | 黃綠色澄清液體 | 99.4  | 2.94    | 3.36 |
|            | 處方 11<br>乳糖     | 淡黃色疏松塊狀物，有萎縮 | 5.99 | 20s以內 | 0.872 | 黃綠色澄清液體 | 100.3 | 2.50    | 3.41 |
|            | 處方 12<br>山梨醇    | 淡黃色固體，萎縮嚴重   | /    | /     | /     | /       | /     | /       | /    |
| 40℃<br>10天 | 處方 9<br>甘露醇     | 淡黃色疏松塊狀物     | 6.03 | 20s以內 | /     | 黃綠色澄清液體 | 100.3 | 3.30    | 3.93 |
|            | 處方 10<br>甘露醇+蔗糖 | 淡黃色疏松塊狀物     | 5.98 | 20s以內 | /     | 黃綠色澄清液體 | 101.5 | 2.95    | 3.51 |
|            | 處方 11<br>乳糖     | 淡黃色疏松塊狀物，有萎縮 | 5.97 | 20s以內 | /     | 黃綠色澄清液體 | 100.3 | 2.35    | 4.22 |
|            | 處方 12<br>山梨醇    | /            | /    | /     | /     | /       | /     | /       | /    |

【0174】 結果顯示：乳糖(處方11)和山梨醇(處方12)作為本產品賦形劑使用時成品萎縮。處方9和處方10成品經40℃ 10天影響因素研究，產品品質相當。

實施例3

【0175】 選擇研究確定的處方進行工藝研究，以獲得可穩定製備的注射用凍乾製劑。

表10 生產工藝研究用處方組成

| 名稱      | 用量      |
|---------|---------|
| CR19213 | 10.0 mg |
| 檸檬酸鈉    | 11.4 mg |
| 甘露醇     | 100 mg  |
| 鹽酸/氫氧化鈉 | 適量      |
| 注射用水至   | 2 mL    |

3.1 投料順序研究

【0176】 不同的佐劑，酸鹼性、穩定性的不同。原佐劑的加入順序可能對注射液品質產生影響。設計不同的原佐劑投料順序，研究原料與各佐劑的加料順序對產品品質的影響。

表11 注射用CR19213不同投料順序研究

| 工藝編號 |      | 投料工藝                                          |
|------|------|-----------------------------------------------|
| 小試   | 工藝 1 | 先加甘露醇、檸檬酸鈉，攪拌溶解後再加入處方量的 CR19213，室溫下避光條件下攪拌溶解。 |
|      | 工藝 2 | 先加檸檬酸鈉，溶解後再加 CR19213，最後加甘露醇，室溫下避光條件下攪拌溶解。     |
|      | 工藝 3 | 先加甘露醇，溶解後再加 CR19213，最後加檸檬酸鈉，室溫下避光條件下攪拌溶解。     |
|      | 工藝 4 | 同時加入甘露醇、檸檬酸鈉、CR19213，室溫下避光條件下攪拌溶解。            |

【0177】 投料工藝輸出的中間體品質屬性為含量、酸度、性狀和有關物質。

表12 不同原佐劑加入順序研究結果

| 樣品    | 工藝 1    | 工藝 2    | 工藝 3                                        | 工藝 4    |
|-------|---------|---------|---------------------------------------------|---------|
| 中間體性狀 | 黃綠色澄清液體 | 黃綠色澄清液體 | 黃綠色澄清液體；<br>CR19213 不能溶解，加入<br>檸檬酸鈉 1 小時後溶解 | 黃綠色澄清液體 |
| 酸度    | 6.02    | 6.03    | 6.02                                        | 5.96    |
| 含量(%) | 99.9    | 99.0    | 99.7                                        | 100.2   |

【0178】 結果顯示，不同的投料順序獲得的中間體溶液性狀、酸度和含量均相當。

3.2 配液環境

【0179】 配液環境包含溶液的含氧量、配液暴露的光環境、及配液溫度和時間。

3.2.1 溶液含氧量

【0180】 CR19213對1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>敏感，溶液狀態容易被氧化。故需研究產品在製備過程中是否需要氮氣保護以實現降低氧含量。

【0181】 分別採用氮氣保護工藝和不採用氮氣保護工藝製備中間體溶液，並放置24小時，研究中間體溶液的穩定性。主要研究中間體溶液性狀、含量、pH、有關物質是否有顯著差異。

3.2.1.1 工藝

表13 溶液含氧量研究用工藝

| 工藝           | 工藝過程                                                                                                                                                                                     |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 工藝 5<br>不充氮氣 | (1)加入處方量 70%的注射用水，加入處方量佐劑，攪拌使其溶解；<br>(2)加入處方量的 CR19213，室溫下避光攪拌溶解；<br>(3)如有必要用 0.1 M 鹽酸/氫氧化鈉調節 pH5.5～6.5，加水至全量；<br>(4)室溫避光條件放置 24 小時，在 0 小時、8 小時、20 小時、24 小時取樣檢測中間體溶液。                    |
| 工藝 6<br>充氮氣  | (1)加入處方量 70%的注射用水，連續充氮氣 30 分鐘，加入處方量的佐劑，攪拌使其溶解；<br>(2)加入處方量的 CR19213，室溫避光充氮條件下攪拌溶解；<br>(3)如有必要用 0.1 M 鹽酸/氫氧化鈉調節 pH5.5～6.5，加水至全量；<br>(4)室溫避光充氮條件放置 24 小時，在 0 小時、8 小時、20 小時、24 小時取樣檢測中間體溶液。 |

3.2.1.2 研究結果

表14 氮氣保護工藝研究結果

| 樣品       |        | 工藝 5<br>不充氮 | 工藝 6<br>充氮 |
|----------|--------|-------------|------------|
| 性狀       | 0 小時   | 黃綠色澄清液體     | 黃綠色澄清液體    |
|          | 8 小時   | 黃綠色澄清液體     | 黃綠色澄清液體    |
|          | 20 小時  | 黃綠色澄清液體     | 黃綠色澄清液體    |
|          | 24 小時  | 黃綠色澄清液體     | 黃綠色澄清液體    |
| pH       | 0 小時   | 6.07        | 6.06       |
|          | 8 小時   | 6.07        | 6.06       |
|          | 20 小時  | 6.08        | 6.07       |
|          | 24 小時  | 6.09        | 6.08       |
| 含量 (%)   | 0 小時   | 100.5       | 101.1      |
|          | 8 小時   | 101.0       | 101.7      |
|          | 20 小時  | 100.4       | 100.2      |
|          | 24 小時  | 100.8       | 100.8      |
| 有關物質 (%) | 最大單一雜質 | 0 小時        | 2.15       |
|          |        | 8 小時        | 2.08       |
|          |        | 20 小時       | 2.02       |
|          |        | 24 小時       | 2.01       |
|          | 總雜質    | 0 小時        | 2.76       |
|          |        | 8 小時        | 2.58       |
|          |        | 20 小時       | 2.76       |
|          |        | 24 小時       | 2.50       |

【0182】 結果顯示，藥液中間體充氮氣與否在24小時內性狀、含量、pH、有關物質是均無顯著差異，表明無需使用氮氣保護工藝。

3.2.2 光照對配液的影響研究

【0183】 CR19213原料對光照敏感，考慮到實際配液過程中會接觸室內燈光，為研究配製過程中光照的影響，設計實驗研究配液過程中室內燈光對產品穩定性的影響。

【0184】 配製中間體溶液，在避光條件和室內燈光照射條件下放置24小時，檢測藥液中間體的性狀、pH、含量、有關物質。

表15 配製過程中光照影響研究結果

| 工 藝               |            | 工 藝 7  |         | 工 藝 8 |         |  |
|-------------------|------------|--------|---------|-------|---------|--|
| 光照條件              |            | 避 光    |         | 不避光   |         |  |
| 性 狀               |            | 0 小 時  | 黃綠色澄清液體 |       |         |  |
|                   |            | 8 小 時  | 黃綠色澄清液體 |       | 黃綠色澄清液體 |  |
|                   |            | 20 小 時 | 黃綠色澄清液體 |       | 黃綠色澄清液體 |  |
|                   |            | 24 小 時 | 黃綠色澄清液體 |       | 黃綠色澄清液體 |  |
| pH                |            | 0 小 時  | 6.07    |       |         |  |
|                   |            | 8 小 時  | 6.07    |       | 6.06    |  |
|                   |            | 20 小 時 | 6.08    |       | 6.07    |  |
|                   |            | 24 小 時 | 6.09    |       | 6.08    |  |
| 含 量 (%)           |            | 0 小 時  | 100.5   |       |         |  |
|                   |            | 8 小 時  | 101.0   |       | 101.0   |  |
|                   |            | 20 小 時 | 100.4   |       | 100.8   |  |
|                   |            | 24 小 時 | 100.8   |       | 101.0   |  |
| 有 關<br>物 質<br>(%) | 最大單<br>一雜質 | 0 小 時  | 2.15    |       |         |  |
|                   |            | 8 小 時  | 2.08    |       | 2.05    |  |
|                   |            | 20 小 時 | 2.02    |       | 2.06    |  |
|                   |            | 24 小 時 | 2.01    |       | 2.13    |  |
|                   | 總雜質        | 0 小 時  | 2.76    |       |         |  |
|                   |            | 8 小 時  | 2.58    |       | 2.55    |  |
|                   |            | 20 小 時 | 2.76    |       | 2.65    |  |
|                   |            | 24 小 時 | 2.50    |       | 2.69    |  |

【0185】 結果表明：24小時內室內燈光條件下中間體溶液的性狀、pH、含量和有關物質與避光條件下中間體溶液無顯著差異。

3.2.3 配液溫度控制

【0186】 CR19213對溫度敏感，為確定生產配製過程中的溫度控制，將配製的中間體溶液分別於15℃、25℃和40℃條件下保溫，

並在0小時、8小時、20小時和24小時取樣檢測。研究溫度對中間體溶液性狀、pH、含量和有關物質的影響。

表16 中間體溶液不同溫度穩定性研究

| 工藝          |        | 工藝 9    | 工藝 10   | 工藝 11   |
|-------------|--------|---------|---------|---------|
| 放置溫度        |        | 15℃     | 25℃     | 40℃     |
| 性狀          | 0 小時   | 黃綠色澄清液體 |         |         |
|             | 8 小時   | 黃綠色澄清液體 | 黃綠色澄清液體 | 黃綠色澄清液體 |
|             | 20 小時  | 黃綠色澄清液體 | 黃綠色澄清液體 | 黃綠色澄清液體 |
|             | 24 小時  | 黃綠色澄清液體 | 黃綠色澄清液體 | 黃綠色澄清液體 |
| pH          | 0 小時   | 6.12    |         |         |
|             | 8 小時   | 6.11    | 6.11    | 6.10    |
|             | 20 小時  | 6.10    | 6.11    | 6.10    |
|             | 24 小時  | 6.09    | 6.11    | 6.10    |
| 含量(%)       | 0 小時   | 102.5   |         |         |
|             | 8 小時   | 102.5   | 102.8   | 102.8   |
|             | 20 小時  | 102.5   | 103.4   | 102.9   |
|             | 24 小時  | 102.3   | 102.9   | 102.4   |
| 有關物質<br>(%) | 最大單一雜質 | 0 小時    | 1.92    |         |
|             |        | 8 小時    | 2.09    | 1.98    |
|             |        | 20 小時   | 1.99    | 1.92    |
|             |        | 24 小時   | 1.92    | 1.92    |
|             | 總雜質    | 0 小時    | 2.50    |         |
|             |        | 8 小時    | 2.50    | 2.53    |
|             |        | 20 小時   | 2.44    | 2.25    |
|             |        | 24 小時   | 2.47    | 2.20    |

【0187】 結果表明，中間體溶液在15℃、25℃、40℃條件下保溫24小時後，中間體溶液性狀、pH、含量和有關物質均未發生顯著變化。

3.3 凍乾參數

【0188】 為更好的最佳化凍乾參數，我們對處方溶液進行DSC檢測，結果見圖1。

【0189】 DSC檢測結果顯示，共晶點為-19.72℃，共熔點為-3.90℃，由此確定預凍溫度為-45℃（低於共晶點約25℃）。

【0190】 凍乾工藝參數主要對一次乾燥和二次乾燥溫度進行研究。一次乾燥溫度為分別選擇-15℃、-10℃、-5℃，二次乾燥溫度分別選擇25℃、15℃、15℃，製備樣品並研究產品的性狀、酸度、水分、回溶時間、回溶性狀、含量和有關物質。

表17 凍乾參數設置

| 工藝   |            | 工藝 12 | 工藝 13 | 工藝 14 |
|------|------------|-------|-------|-------|
| 預凍   | 板層溫度(℃)    | -45   | -45   | -45   |
|      | 升溫時間(min)  | 50    | 50    | 50    |
|      | 保持時間(min)  | 120   | 120   | 120   |
|      | 壓力控制(mbar) | /     | /     | /     |
| 一次乾燥 | 板層溫度(℃)    | -15   | -10   | -5    |
|      | 升溫時間(min)  | 150   | 150   | 150   |
|      | 保持時間(min)  | 720   | 720   | 720   |
|      | 壓力控制(mbar) | 0.2   | 0.2   | 0.2   |
| 二次乾燥 | 板層溫度(℃)    | 25    | 15    | 15    |
|      | 升溫時間(min)  | 200   | 200   | 200   |
|      | 保持時間(min)  | 720   | 720   | 720   |
|      | 壓力控制(mbar) | /     | /     | /     |

表18 凍乾參數最佳化研究結果

| 凍乾工藝  |         | 工藝 12    | 工藝 13    | 工藝 14    |
|-------|---------|----------|----------|----------|
| 性狀    |         | 淡黃色疏鬆塊狀物 | 淡黃色疏鬆塊狀物 | 淡黃色疏鬆塊狀物 |
| 酸度    |         | 6.08     | 6.07     | 6.09     |
| 水分（%） |         | 0.754    | 0.898    | 1.464    |
| 回溶時間  |         | 20s 以內   | 20s 以內   | 20s 以內   |
| 回溶性狀  |         | 黃綠色澄清液體  | 黃綠色澄清液體  | 黃綠色澄清液體  |
| 含量（%） |         | 100.6    | 100.9    | 101.3    |
| 有關物質  | 最大單一雜質% | 2.05     | 2.07     | 2.28     |
|       | 總雜質%    | 2.41     | 2.51     | 2.83     |

【0191】 結果顯示：採用凍乾工藝12、13、14製備的樣品性狀、酸度、水分、回溶時間、回溶性狀、含量和有關物質均無顯著差異。工藝12水分相對略少，選擇工藝12作為注射用CR19213的凍乾參數。

表19 確定的凍乾參數

| 階段   | 板層溫度 (°C) | 升溫時間 (min) | 保持時間 (min) | 壓力控制 (mbar) |
|------|-----------|------------|------------|-------------|
| 預凍   | -45       | 50         | 120        | /           |
| 一次乾燥 | -15       | 150        | 720        | 0.2         |
| 二次乾燥 | 25        | 200        | 720        | /           |

實施例4

【0192】 選擇研究確定的處方組成，進行穩定性研究。

表20 處方組成

| 名稱      | 用量      |
|---------|---------|
| CR19213 | 10.0 mg |
| 檸檬酸鈉    | 11.4 mg |
| 甘露醇     | 100 mg  |
| 注射用水至   | 2 mL    |

【0193】 按照上述處方和實施例1-3的工藝製備CR19213凍乾製劑，放置在25℃條件下。穩定性檢測結果如下：

表21 確定處方和工藝的藥物凍乾製劑穩定性

| 檢驗項目  |        | 25℃ 穩定性  |          |          |          |          |
|-------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|
|       |        | 0月       | 1月       | 2月       | 3月       | 6月       |
| 性狀    |        | 淡黃色疏松塊狀物 | 淡黃色疏松塊狀物 | 淡黃色疏松塊狀物 | 淡黃色疏松塊狀物 | 淡黃色疏松塊狀物 |
| 水分    |        | 0.8 %    | 2.1 %    | 2.1 %    | 2.2 %    | 2.2 %    |
| pH值   |        | N/A      | 6.1      | 5.6      | 6.1      | 5.9      |
| 有關物質  |        | 4.1 %    | 4.4 %    | 5.2 %    | 4.3 %    | 4.9 %    |
| 含量測定  |        | 103.1 %  | 105.0 %  | 105.0 %  | 105.0 %  | 102.6 %  |
| 不溶性微粒 | ≥10 μm | 0        | 12粒/瓶    | 30粒/瓶    | 12粒/瓶    | 8粒/瓶     |
|       | ≥25 μm | 0        | 0粒/瓶     | 0粒/瓶     | 0粒/瓶     | 2粒/瓶     |

【0194】 結果顯示，性狀、水分、pH值、有關物質、含量和不溶性微粒在25℃ 6個月內均未明顯變化，說明確定的處方和工藝可獲得在25℃至少穩定保存6個月的產品。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物製劑，其包含活性藥物及任選的藥學上可接受的佐劑。

【請求項2】 根據請求項1所述的藥物製劑，其特徵在於，

所述活性藥物包含配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽；

所述藥學上可接受的佐劑包含凍乾賦形劑和pH調節劑中的一種或多種。

【請求項3】 根據請求項1或2所述的藥物製劑，其特徵在於，

所述活性藥物包含配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽；

所述藥學上可接受的佐劑包含凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑中的一種或多種。

【請求項4】 根據請求項3所述的藥物製劑，其特徵在於，所述溶劑為水；

優選地，所述溶劑為純化水；

更優選地，所述純化水為無菌水、蒸餾水或去離子水；

更優選地，所述無菌水為無菌注射用水、一次蒸餾水或二次蒸餾水。

【請求項5】 根據請求項3所述的藥物製劑，其特徵在於，

所述活性藥物的濃度為2 mg/mL-8 mg/mL，例如2.0 mg/mL、2.2 mg/mL、2.4 mg/mL、2.6 mg/mL、2.8 mg/mL、3.0 mg/mL、3.2 mg/mL、3.4 mg/mL、

第1頁，共9頁(發明申請專利範圍)

3.6 mg/mL、3.8 mg/mL、4.0 mg/mL、4.2 mg/mL、  
4.4 mg/mL、4.6 mg/mL、4.8 mg/mL、5.0 mg/mL、  
5.2 mg/mL、5.4 mg/mL、5.6 mg/mL、5.8 mg/mL、  
6.0 mg/mL、6.2 mg/mL、6.4 mg/mL、6.6 mg/mL、  
6.8 mg/mL、7.0 mg/mL、7.2 mg/mL、7.4 mg/mL、  
7.6 mg/mL、7.8 mg/mL、8.0 mg/mL。

【請求項6】 根據請求項2或3所述的藥物製劑，其特徵在於，  
所述pH調節劑包含緩衝鹽。

【請求項7】 根據請求項6所述的藥物製劑，其特徵在於，  
所述pH調節劑還包含酸性物質和/或鹼性物質。

【請求項8】 根據請求項6所述的藥物製劑，其特徵在於，  
所述緩衝鹽包含醋酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽或其水  
合物中的一種或多種；優選地，每1分子所述水合物包  
含0.5、1、1.5、2.0、2.5或3分子水；

優選地，所述緩衝鹽為醋酸鈉、無水檸檬酸鈉、二  
水合檸檬酸鈉或磷酸二氫鈉中的一種或多種。

【請求項9】 根據請求項7所述的藥物製劑，其特徵在於，  
所述酸性物質包含酸；優選地，所述酸性物質為鹽  
酸、醋酸或檸檬酸中的一種或多種；

所述鹼性物質包含鹼或鹽；優選地，所述鹼性物質  
為氫氧化鈉、碳酸鈉或碳酸氫鈉中的一種或多種。

【請求項10】 根據請求項6至9中任一項所述的藥物製劑，其特徵在  
於，當所述緩衝鹽選自無水檸檬酸鈉或二水合檸檬酸鈉  
時，所述緩衝鹽的濃度為2.85 mg/mL~11.4 mg/mL，

第2頁，共9頁(發明申請專利範圍)

例如 2.85 mg/mL、3.5 mg/mL、4.2 mg/mL、5.7 mg/mL、6.5 mg/mL、7.6 mg/mL、8.5 mg/mL、9.8 mg/mL、10.5 mg/mL、11.4 mg/mL。

**【請求項11】** 根據請求項2或3所述的藥物製劑，其特徵在於，

所述凍乾賦形劑包含多元醇，例如甘露醇、木糖醇中的一種或多種；

優選地，所述凍乾賦形劑為甘露醇，優選濃度為20 mg/mL-150 mg/mL，例如20 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/mL；更優選濃度為40-60 mg/mL。

**【請求項12】** 根據請求項11所述的藥物製劑，其特徵在於，

所述凍乾賦形劑還包含醣類，例如單醣、雙醣、多醣中的一種或多種；

優選地，所述醣類與所述多元醇的質量比為1:1~1:5，例如1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、1:5；

更優選地，所述醣類與所述多元醇的質量比為1:2~1:4。

**【請求項13】** 根據請求項12所述的藥物製劑，其特徵在於，

所述單醣包含葡萄糖、果糖中的一種或多種；

所述雙醣包含蔗糖、海藻糖、麥芽糖中的一種或多種；

所述多醣包含環糊精、右旋糖酐中的一種或多種。

【請求項14】 根據請求項11至13中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，

所述凍乾賦形劑為甘露醇和蔗糖；優選地，所述蔗糖與甘露醇的質量比為1:4。

【請求項15】 根據請求項3至14中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，

所述藥物製劑的pH值為5.0~8.0；例如5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0。

【請求項16】 根據請求項1所述的藥物製劑，其特徵在於，所述藥物製劑包含配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0；

優選地，每1 mL所述藥物製劑包含5mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、50 mg甘露醇、5.7 mg二水合檸檬酸鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0；

優選地，每1 mL所述藥物製劑包含5 mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、40 mg甘露醇、10 mg蔗糖、4.5 mg無水檸檬酸鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0；

優選地，每1 mL所述藥物製劑包含4 mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、50 mg甘露醇、適量的醋酸鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0；

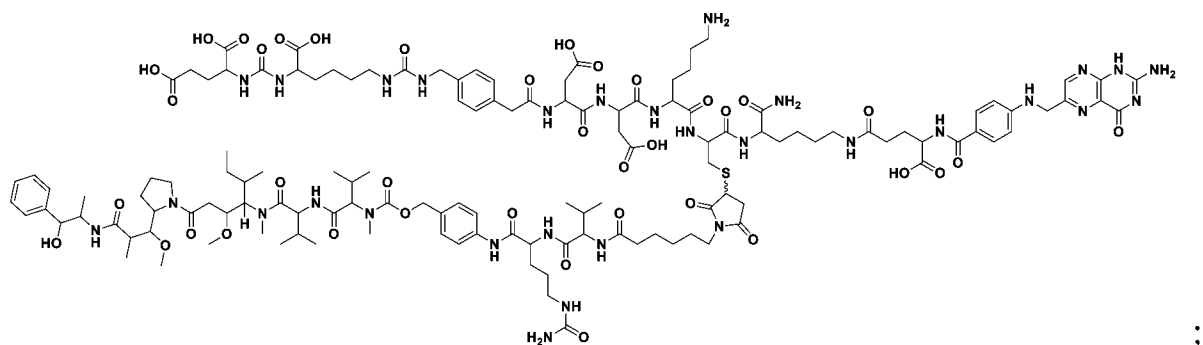
優選地，每1 mL所述藥物製劑包含6 mg雙配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、50 mg甘露醇、適量的磷酸二氫鈉和任選的酸性物質或鹼性物質以及餘量的水；其中所述藥物製劑的pH為5.0~8.0。

【請求項17】 根據請求項2至16中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，

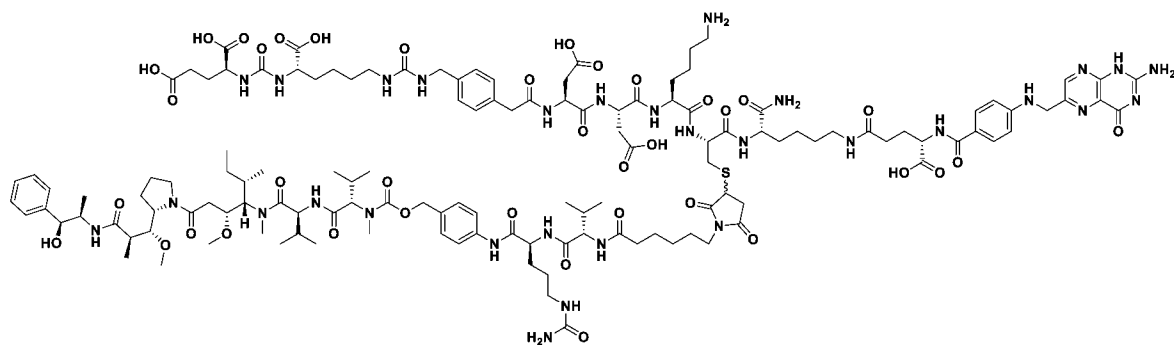
所述配體-藥物偶聯體為雙配體-藥物偶聯體；

優選地，所述雙配體-藥物偶聯體為標靶PSMA受體和TRPV6受體的藥物偶聯體；

優選地，所述雙配體-藥物偶聯體具有如下結構：



更優選地，所述雙配體-藥物偶聯體具有如下結構：



【請求項18】 根據請求項1至17中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，所述藥物製劑是無菌的。

【請求項19】 根據請求項1至17中任一項所述的藥物製劑，其特徵在於，所述藥物製劑在冷凍和解凍時是穩定的。

【請求項20】 根據請求項1至19中任一項所述的藥物製劑的製備方法，其包括如下步驟：

取處方量的活性藥物及任選的藥學上可接受的佐劑，混勻，即得。

【請求項21】 根據請求項20所述的製備方法，其特徵在於，其包括如下步驟：取處方量的配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽、凍乾賦形劑、pH調節劑和溶劑，在溶劑中一次性或分批地溶解各組分，任選地利用pH調節劑中的酸性物質或鹼性物質調節pH值至5.0~8.0，混勻，即得；

優選地，在溶劑中溶解各組分時，將pH調節劑同時或者優先於配體-藥物偶聯體或其藥物上可接受的鹽溶於溶劑中。

【請求項22】 根據請求項20或21所述的製備方法，其特徵在於，所述製備方法任選地在避光的條件下進行；

優選地，所述製備方法在避光的條件下進行。

【請求項23】 根據請求項20至22中任一項所述的製備方法，其特徵在於，

所述製備方法在溫度為15℃~40℃的條件下進行。

【請求項24】 根據請求項20至23中任一項所述的製備方法，其特徵在於，

所述製備方法任選地在氮氣保護的條件下進行；

優選地，所述製備方法不在氮氣保護的條件下進行。

【請求項25】 一種凍乾製劑，其特徵在於，所述凍乾製劑透過將根據請求項1至19中任一項所述的藥物製劑凍乾來製備。

【請求項26】 根據請求項25所述的凍乾製劑的製備方法，其包括如下步驟：(i)-45℃對所述藥物製劑進行冷凍；(ii)在-15℃~-5℃對所述藥物製劑進行一次乾燥；(iii)在15℃~25℃對所述藥物製劑進行二次乾燥；例如，所述一次乾燥的溫度為-15℃、-10℃或-5℃；所述二次乾燥的溫度為15℃或25℃；

優選地，所述製備方法包括如下步驟：(i)-45℃對所述藥物製劑進行冷凍；(ii)在-15℃對所述藥物製劑進行一次乾燥；(iii)在25℃對所述藥物製劑進行二次乾燥。

【請求項27】 根據請求項25所述的凍乾製劑，其特徵在於，所述凍乾製劑在室溫條件下是穩定的。

【請求項28】 一種液體製劑，其由根據請求項25所述的凍乾製劑用水回溶而成。

【請求項29】 根據請求項28所述的液體製劑，其特徵在於，所述水包括蒸餾水、純水、無菌水中的一種或多種；優選地，所述凍乾製劑用水回溶後的pH為5.0~8.0。

【請求項30】 根據請求項28或29所述的液體製劑的製備方法，其包括如下步驟：

將所述凍乾製劑與無菌水混合，即得。

【請求項31】 一種含藥遞送裝置，其包含下列製劑中的一種：根據請求項1至19中任一項所述的藥物製劑、根據請求項25所述的凍乾製劑或者根據請求項28或29所述的液體製劑。

【請求項32】 一種預填裝注射器，其包含下列製劑中的一種：根據請求項1至19中任一項所述的藥物製劑、根據請求項25所述的凍乾製劑或者根據請求項28或29所述的液體製劑，優選用於靜脈內注射或者肌內注射。

【請求項33】 根據請求項1至19中任一項所述的藥物製劑、根據請求項25所述的凍乾製劑或者根據請求項28或29所述的液體製劑在製備用於在受試者中增強免疫反應細胞反應和/或減少免疫抑制的遞送裝置或預填裝注射器或藥物中的用途。

【請求項34】 根據請求項1至19中任一項所述的藥物製劑、根據請求項25所述的凍乾製劑或者根據請求項28或29所述的液體製劑在製備用於在受試者中治療和/或預防癌症、免

疫性疾病、心血管疾病、代謝疾病和神經疾病的遞送裝置或預填裝注射器或藥物中的用途。

**【請求項35】** 根據請求項34所述的用途，其特徵在於，

所述癌症包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌、腎癌、白血病、卵巢癌、胃癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、肝癌、結腸癌、甲狀腺癌、胰腺癌、結直腸癌、食道癌、睪丸癌、皮膚癌、淋巴瘤、多發性骨髓瘤中的一種或多種；

所述免疫性疾病包括結締組織病、全身性硬化症、類風濕性關節炎和全身性紅斑狼瘡中的一種或多種；

所述心血管疾病包括心絞痛、心肌梗塞、中風、心臟病發作、高血壓性心臟病、風濕性心臟病、心肌病變、心臟心律不整和先天性心臟病中的一種或多種；

所述代謝疾病包括糖尿病、痛風、肥胖症、低血糖症、高血糖症和血脂異常中的一種或多種；

所述神經疾病包括阿茲海默氏症、帕金森病、亨汀頓氏舞蹈症、頭部損傷、多發性硬化症、眩暈、昏迷和癲癇中的一種或多種。

