



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101559037 B

(45) 授权公告日 2013.01.30

(21) 申请号 200810104162.4

CN 1635871 A, 2005.07.06, 权利要求

(22) 申请日 2008.04.16

23-29, 说明书第1页第5-7段、第2页
4-8段、第4页第2段、第5页第7-10段、第8页
第7段.

(73) 专利权人 北京京卫燕康药物研究所有限公
司

审查员 封明艳

地址 100070 北京市丰台区星火路9号

(72) 发明人 张秀国 冯志媛 尹永祥

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/4188(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1600307 A, 2005.03.30, 说明书全文.

CN 1923197 A, 2007.03.07, 说明书第1页第
3段、第2页第1段.

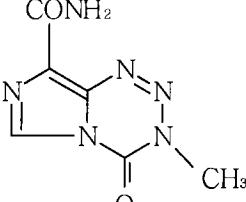
权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

用于静脉和脑内注射的两元溶液型制剂

(57) 摘要

本发明公开了一种用于静脉和脑内注射的二

元溶液型制剂。该制剂的主


要活性成分为替莫唑胺，其组成为二元体系，包括替莫唑胺无菌粉和溶解药物的溶剂。利用该溶剂的组合配伍可获得使用型替莫唑胺溶液剂。本发明的特点是：①二元制剂在室温稳定两年以上；②配制使用的药液在室温至少稳定10天，可以满足注射给药的使用要求；③溶剂无毒无刺激，配制药物可用于手术中脑内给药，立体定位瘤内注射局部化疗。

1. 一种替莫唑胺二元溶液剂型，其组成为替莫唑胺粉针和由注射用水和酸性物质组成的溶解药物的溶剂，其中所述酸性物质为柠檬酸与醋酸或磷酸的混合酸，混合酸总量与药物替莫唑胺的比例为 0.125 : 1-0.5 : 1，上述比例按分子量计算。

2. 权利要求 1 中的替莫唑胺二元溶液剂型，其中所述酸性物质即混合酸的总量与药物替莫唑胺的比例为 0.25 : 1，上述比例按分子量计算。

用于静脉和脑内注射的两元溶液型制剂

技术领域：

[0001] 本发明涉及一种药物的溶液型制剂，具体地说是替莫唑胺 (Temozolomide) 和溶解替莫唑胺的溶剂组成的供静脉和脑内局部应用的新制剂。

[0002] 技术背景：

[0003] 替莫唑胺 (Temozolomide) 化学名 3,4- 二氢 -3- 甲基 -4- 氧代咪唑并 [5,1-d]-1,2,3,5- 四嗪 -8- 酰胺，由 Schering-Plough 公司开发。1999 年 FDA 批准其口服胶囊制剂，用于治疗成人胶质细胞瘤和黑色素瘤，特别是多形性胶质母细胞瘤或间变性星形细胞瘤的一线治疗。据欧美的临床统计表明，颅内原发恶性肿瘤的发病率为 21/10 万，胶质瘤约占 60%，其中高度恶性的胶质瘤占 70%~85%，由于恶性的胶质细胞瘤分化不全，且深入神经细胞深处，手术不可能全部切除，复发率 100%。替莫唑胺的出现是治疗恶性神经胶质瘤一大进展。目前替莫唑胺只有口服胶囊制剂，虽然口服制剂使用方便，但口服药物影响吸收的因素较多，文献报道替莫唑胺口服给药后吸收呈明显的个体差异，其生物利用度在 70~90%，这是由于在口服后 7/29 的病人出现恶心，胃肠道功能紊乱所致。而且对于口服制剂在临床应用的治疗方案是一次 150mg/m²，一日一次连续 28 天为一个疗程，治疗时间长，每日的恶心和呕吐的强烈反应极大的影响了患者的适应性。另外，口服制剂冷藏 (2~10°C) 保存，使用不方便。静脉给药不直接刺激胃肠道，而且可调节经脉给药的速度，控制血中药物浓度，改变给药周期，如每周一次，给四次，提高疗效和减少毒性。静脉给药在体内可以获得稳定的、最佳的药物浓度，不存在生物利用度的问题（在研究生物利用度时，静脉给药作为 100%，非静脉途径给药存在吸收多少的问题）。替莫唑胺是治疗脑肿瘤和黑色素瘤的有效药物，脑瘤手术后的病人往往有神志不清，口服困难，因此不能及时服用药物从而拖延治疗时间，而静脉给药可及时治疗，提高病人治疗效果，在术后和术中的脑瘤病人可将静脉注射药物直接用到肿瘤部位，以提高治疗作用。黑色素瘤常引起肝转移，静脉注射剂可用于肝动脉给药。替莫唑胺是药前药物，本身没有药物活性，因此静脉给药对血管没有刺激性，适合作静脉注射剂。但由于替莫唑胺特殊的理化性质，开发液体制剂十分具有难度。由于替莫唑胺在水溶液中极不稳定，按常规制剂技术不能制成静脉注射液。

[0004] 先灵公司对该品的后续开发也进行了不懈的努力，在 usp6251886 中公开了一种以微粒化的悬浮液形式给药的替莫唑胺，但是因为容易导致血管堵塞该制剂并不理想。Usp005018(CN1685371) 公开了该品的一种冻干粉针剂，用于静脉注射。冷冻干燥一般是将药物各种赋型成份和溶剂，预先进行低温冻结成固体，然后在真空的条件下使水蒸汽直接升华出来，而物质本身剩留在冻结时的冰架中，因此真空干燥技术费工费时，成本高昂，且过多的赋型成份不能用于脑内的局部治疗。研究发现，按常规方法配制替莫唑胺注射液，即用注射用水，0.9% 氯化钠配制替莫唑胺注射液，替莫唑胺极不稳定，在室温放置 1 小时含量下降达 0.5~2%，5 小时后即可下降达 5% 以上，而在 40°C 半小时内含量即可下降 30% 以上。所以普通的溶剂配制的替莫唑胺，在输注期间，短短几小时内，药物含量下降，很难满足替莫唑胺质量稳定性的要求，因此需要研究使替莫唑胺稳定且无刺激的溶剂技术。

发明内容：

[0005] 本发明是研制一种供静脉和脑内局部应用的注射液，研究内容是发明替莫唑胺的稳定剂。冻干粉制剂含多种赋型成份，仅可供静脉注射，不能脑内局部应用，且生产工艺复杂和成本高。本发明①采用二元制剂方法，即药物和溶剂分别装在两个不同制剂瓶中，使用时将溶剂注射药物中，溶解后使用，二元制剂方法可解决药物长期稳定性问题（2年以上）；本发明②是发现使替莫唑胺稳定的溶剂，解决了替莫唑胺在输液过程中不稳定的问题，且溶剂对人体无毒无刺激，可用于脑内局部应用。

[0006] 本发明的替莫唑胺溶剂为对人体无毒无害酸性物质，如醋酸，乳酸，磷酸等。更为重要的是本发明酸性物质用于稳定替莫唑胺的用量极微，酸碱度符合制剂的要求，因此没有刺激性。

[0007] 具体研究方法和内容：通过研究替莫唑胺溶液剂化学稳定性来完成的，化学稳定性是测定替莫唑胺的含量变化和有关物质的变化情况，HPLC 测定替莫唑胺含量，流动相：甲醇：水 = 80 : 20, pH4, 检测波长 254nm。替莫唑胺和稳定剂均配置成分子浓度 (mmol)，在一定量替莫唑胺中加入不同量的稳定剂，具体试验是：替莫唑胺 10ml，分别加入稳定剂 40、20、10、5、2.5、1.25ml，按分子浓度计算，稳定剂分别是替莫唑胺的 4、2、1、0.5、0.25、0.125 倍。为了比较本发明和冻干粉在脑内使用的可行性，在小鼠脑内注射观察药物溶剂毒性反应。

[0008] 一、混合酸对替莫唑胺稳定性影响

[0009]

表 1 稳定剂混合酸（柠檬酸+醋酸）对替莫唑胺稳定性的影响
室温放置

替莫唑胺 (ml)	混合酸 (ml)	含量变化(%) 和室温放置时间(天)		
		0	5	10
10	混合酸 10.0	100.0	97.2	90.1
10	混合酸 5.0	100.0	99.4	99.0
10	混合酸 2.5	100.0	99.8	99.5
10	混合酸 1.25	100.0	99.7	99.3
10	柠檬酸对照 2.5	100.0	98.5	90.1
10	醋酸对照 2.5	100.0	97.1	94.2
10	0.9%盐水	100.0	69.1	34.2

[0010]

表 2 稳定剂混合酸（柠檬酸+磷酸）对替莫唑胺稳定性的影响
室温放置

替莫唑胺 (ml)	混合酸 (ml)	含量变化(%) 和室温放置时间(天)		
		0	5	10
10	混合酸 2.5	100.0	99.9	99.6
10	混合酸 1.25	100.0	99.6	99.1
10	醋酸对照 2.5	100.0	97.2	94.4
10	0.9%盐水	100.0	70.1	34.1

[0011] 以上结果表明,混合酸(柠檬酸与醋酸或磷酸)最佳的稳定用量是替莫唑胺的0.25倍,在此浓度下,加盐酸的替莫唑胺溶液pH不符合药物制剂要求,加醋酸、磷酸酸的替莫唑胺溶液符合制剂要求,所以醋酸、磷酸酸优于盐酸。在室温条件下10天放置,混合酸比单酸作用好(表1、2),且用量仅是替莫唑胺的0.125~0.5倍,pH符合要求,刺激性最小。

[0012] 口服和静脉给药对小鼠抑瘤作用,昆明种小鼠,雄性,S180肿瘤,0.2ml接种小鼠右侧前肢下,第二天给药,静脉给药为300mg/kg,每三次一次,给药两次,总药量600mg/kg;口服给药为100mg/kg,每天一次,给药六次。总药量600mg/kg,

[0013] 结果表明,在总剂量相同的情况下,静脉给药作用明显好于口服给

[0014] 口服和静脉给药对小鼠抑瘤作用

[0015]

组别	剂量 (mg/kg)	给药方案	体重变化		平均瘤重(g) 结束	抑瘤率(%)
			开始	结束		
对照			23.3	28.5	2.3	0
静脉给药	300	q3d×2	23.5	26.8	0.8	65.2
口服给药	100	, qd×6	23.2	26.4	1.2	47.8

[0016] 动物数:每组10只;q3d×2:3天给药1次,共给2次;qd×6:每天一次,共给6次脑内注射的毒性比较:

[0017] 本发明制剂,混合酸:柠檬酸+醋酸(1:1)作为稳定剂,用量为替莫唑胺的0.25倍,替莫唑胺配制浓度为50mg/ml。替莫唑胺粉针剂。按专利200510014962.3配制,先将冻干支撑剂溶解在注射用溶剂里,再加入替莫唑胺,用冷冻干燥技术制备出符合静脉注射要求的冻干粉针剂,配制浓度为50mg/ml。

[0018] 昆明种小鼠,分生理水组,本制剂组,粉针剂组,每组动物10只,脑内注射50微升药物,观察一周动物死亡数。

[0019] 结果表明,生理盐水组死亡2/10,本制剂组2/10,粉针组8/10。

[0020] 实施例:

[0021] 1用柠檬酸、醋酸配制替莫唑胺浓度为50mg/ml,混合酸的量为替莫唑胺的0.25倍(按分子量计算),放置10天后含量符合。

[0022] 2用柠檬酸、磷酸配制替莫唑胺浓度为50mg/ml,混合的量为替莫唑胺的0.25倍(按分子量计算),放置10天后含量符合。