



(21)申請案號：109123727 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 14 日
(51)Int. Cl. : A61K31/396 (2006.01) A61K47/10 (2006.01)
A61K9/08 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)
(30)優先權：2019/07/15 中國大陸 201910635633.2
(71)申請人：大陸商深圳艾欣達偉醫藥科技有限公司(中國大陸) (CN)
中國大陸
(72)發明人：段建新 DUAN, JIANXIN (CN)
(74)代理人：楊長峯
(56)參考文獻：
TW 201706262A TW 201726695A
審查人員：劉祥音
申請專利範圍項數：22 項 圖式數：1 共 49 頁

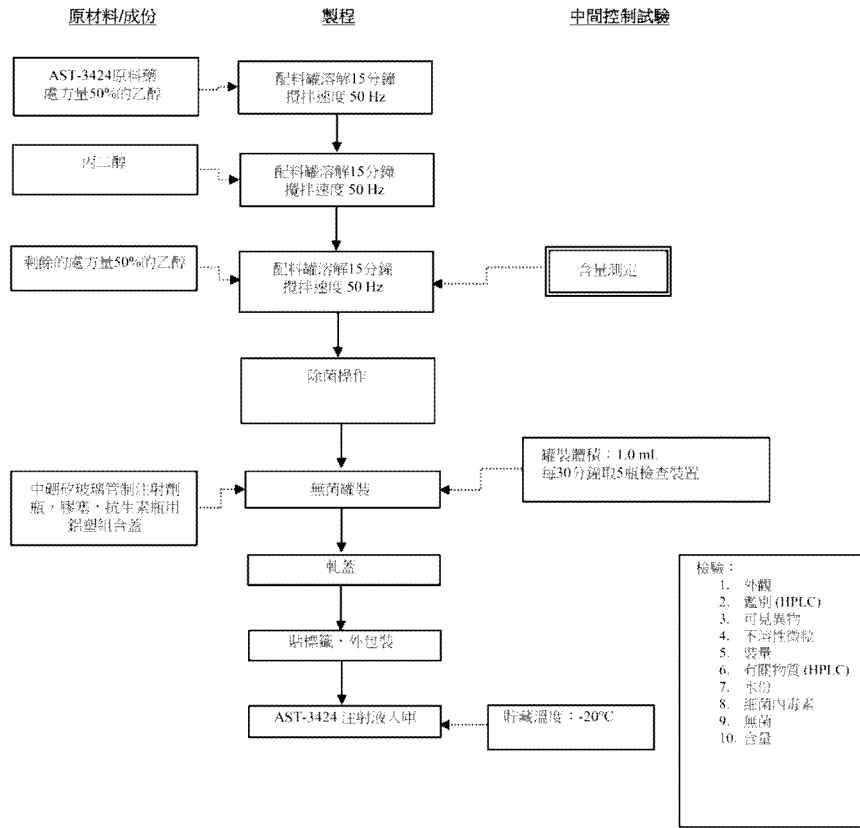
(54)名稱

穩定的 AST-3424 注射液製劑及製備方法

(57)摘要

本發明揭露了一種穩定的 AST-3424 注射液製劑及製備方法，該技術提供的注射液製劑經試驗滿足長期臨床試驗和商業生產銷售的要求。穩定的 AST-3424 注射液製劑，其為含有 0.1-200mg/ml 或 1-200mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液，該溶液的溶劑中含有 C2-C8 的一元醇。製備方法，其包括以下操作：將 AST-3424 原料藥與部分處方量的乙醇進行第一次溶解配製；加入處方量的丙二醇進行第二次的溶解配製；再加入剩餘處方量的乙醇進行混合溶解即得含有 1-200mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液。AST-3424 注射用注射液，其溶劑為水、或葡萄糖溶液、乙醇、丙二醇溶質由 AST-3424 原料藥、調節等滲試劑以及 pH 調節劑組成，該注射液的 AST-3424 原料藥的濃度為 0.001-1.000mg/ml，該注射液的 pH 為 6.8-10.5，且為等滲溶液。

指定代表圖：



【圖 1】



I844703

【發明摘要】

【中文發明名稱】 穩定的 AST-3424 注射液製劑及製備方法

【中文】

本發明揭露了一種穩定的 AST-3424 注射液製劑及製備方法，該技術提供的注射液製劑經試驗滿足長期臨床試驗和商業生產銷售的要求。穩定的 AST-3424 注射液製劑，其為含有 0.1-200 mg/ml 或 1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液，該溶液的溶劑中含有 C2-C8 的一元醇。製備方法，其包括以下操作：將 AST-3424 原料藥與部分處方量的乙醇進行第一次溶解配製；加入處方量的丙二醇進行第二次的溶解配製；再加入剩餘處方量的乙醇進行混合溶解即得含有 1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液。AST-3424 注射用注射液，其溶劑為水、或葡萄糖溶液、乙醇、丙二醇溶質由 AST-3424 原料藥、調節等滲試劑以及 pH 調節劑組成，該注射液的 AST-3424 原料藥的濃度為 0.001-1.000 mg/ml，該注射液的 pH 為 6.8-10.5，且為等滲溶液。

【指定代表圖】 圖 1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

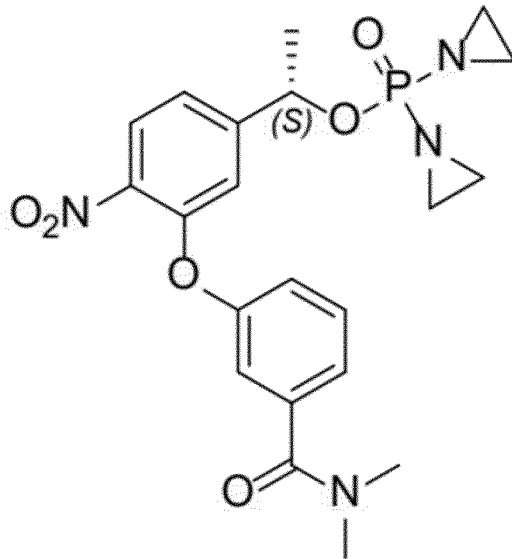
【中文發明名稱】 穩定的 AST-3424 注射液製劑及製備方法

【技術領域】

【0001】 本發明涉及對專利申請 PCT/US2016/021581，公開號 WO2016145092A1，對應中國申請號 2016800150788，公開號 CN107530556A 所公開的化合物的注射液的研發，屬於癌症治療化合物的製劑研發領域。

【先前技術】

【0002】 我公司開發的以過表達醛酮還原酶 1C3 (AKR1C3) 為標靶的 DNA 烷化癌症治療藥物 AST-3424 (參見專利申請：DNA 烷化劑，對應 PCT 申請號 PCT/US2016/021581, 公開號 WO2016/145092，對應中國申請號 2016800150788，公開號 CN107530556A 中公開化合物 TH2870；(R)-及(S)-1-(3-(3-N,N-二甲基胺基羰基) 苯氧基-4-硝基苯基)-1-乙基-N,N'-雙(伸乙基) 胺基磷酸酯、組合物及其使用及製備方法，對應 PCT 申請號 PCT/US2016/062114, 公開號 WO2017087428A1，對應中國申請號 2016800446081，公開號 CN108290911A 中的 S 構型化合物)，中文名為 (S)-1-(3-(3-N,N-二甲氨基羰基) 苯氧基-4-硝基苯基)-1-乙基-N,N'-雙(亞乙基) 氨基磷酸酯，也稱為 OBI-3424、TH-2870 的 S 構型化合物)，CAS 號為 2097713-69-2，其結構如下：



AST-3424 的化學結構式

【0003】 已有行業權威文獻（ Kathryn Evans, Jian Xin Duan, Tara Pritchard, etal. OBI-3424, A novel AKR1C3-activated prodrug, exhibits potent efficacy against preclinical models of T-ALL [J], *Clinical Cancer Research*, 2019, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0551; Richard B. Lock, Kathryn Evans, Raymond Yung, Tara Pritchard, Beverly A. Teicher, Jian Xin Duan, Yuelong Guo, Stephen W. Erickson, and Malcolm A. Smith. Abstract LB-B16: The AKR1C3-Activated Prodrug OBI-3424 Exerts Profound In Vivo Efficacy Against Preclinical Models of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL); a Pediatric Preclinical Testing Consortium Study [C]. AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics; October 26-30, 2017; Philadelphia, PA. DOI: 10.1158/1535-7163.）證實該化合物為一種廣譜的小分子抗癌前藥,對多種實體腫瘤和血液腫瘤具有療效。

【0004】 為了進行後續的臨床試驗，需要製備合適的劑型進行人體給藥：通常是口服或是注射給藥。

第 2 頁，共 42 頁(發明說明書)

【0005】 在合成製備過程中發現該物質為淡黃色液體，在儲運、製劑方面存在著多種困難：由於醯胺、磷酸酯結構使得口服給藥劑型的片劑和口服液劑型開發不便，然而研發團隊初步試驗發現常規的以水作為溶劑的注射液穩定性不夠，無法滿足後續多中心、多樣本的長期臨床試驗和商業生產銷售的要求。

【發明內容】

【0006】 本發明提供了一種穩定的 AST-3424 注射液製劑及製備方法及相關技術，該技術提供的注射液製劑經試驗滿足長期臨床試驗和商業生產銷售的要求。具體而言，本申請公開了以下技術方案。

【0007】 本發明公開的存儲穩定的濃縮形式的 AST-3424 注射液製劑，其為藥物組合物濃縮型注射劑，該組合物在給藥前需要進行稀釋，需要醫務人員或藥劑師或藥房或工廠按照要求在使用時進行稀釋或者準備。

【0008】 本發明的濃縮注射液可採用任何醫學上可接受的調節等滲試劑（作為溶質）和注射用水（作為溶劑）配製的溶液進行稀釋。

【0009】 合適的調節等滲試劑包括但不限於無水或含水形式的氯化鈉、葡萄糖、蔗糖、果糖、木糖醇、甘油、山梨醇、甘露醇、氯化鉀、甘露糖、氯化鈣、氯化鎂和其他無機鹽。優選地，滲透壓試劑為葡萄糖或者氯化鈉。

【0010】 穩定的 AST-3424 注射液製劑，其為含有 0.1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液，該溶液的溶劑中含有 C2-C8 的一元醇。

【0011】 進一步的，該溶液的溶劑為含有 C2-C8 的一元醇與 C2-C8 的二元醇或三元醇混合後的液體溶劑。

【0012】 顯然，為了進一步增強對時間和熱的穩定性，可加入無害且不與 AST-3424 原料藥反應的其他物質，一般而言這些物質包括：

【0013】 保護氣體，通過對注射液抽真空後大大減少注射液中的 O₂、CO₂ 等具有一定活性的氣體的含量，然後充入不與原料藥、一元醇、二元醇或三元醇反應的惰性氣體，比如 N₂ 或其他惰性氣體，這些保護氣體會溶解在注射液；

【0014】 抗氧化劑，通過在注射液中加入適量的抗氧化劑（如維生素 E、維生素 C 或谷胱甘肽）以進一步提高穩定性。

【0015】 為了提高患者使用的順應性，對應的，還可以加入藥典或處方集容許劑量的麻醉或鎮疼作用的藥物。

【0016】 本發明公開的注射液也可以含有另一種治療劑，形成複方製劑，發揮協同後增強治療效果的作用。特別的，這些藥物推薦為調節 AKR1C3 酶或對應基因表達水準的藥物。

【0017】 在一些情形下，為了應對特殊的環境，本發明公開的注射液也可以添加抗菌劑、抗真菌劑。

【0018】 另外，在注射液中經常使用的鹽 NaCl、KCl 等電解質、葡萄糖、氨基酸等調節水鹽、電解質及酸鹼平衡、滲透壓的物質也可以根據情況添加。

【0019】 調節 pH 的物質，包括碳酸、磷酸、檸檬酸、醋酸等弱酸的鹼金屬、鹼土金屬的鹽以及 Na、K 等鹼金屬、鹼土金屬的氫氧化物等無機

鹼：檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、醋酸鈉、醋酸鉀、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鉀、磷酸氫二鈉、磷酸鉀、磷酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀。本發明公開的一些實施例明確了某些有機胺類的有機鹼會導致注射液不穩定，雖然不穩定的機理尚不明確，但這類試驗結果指導或啟發不宜在未經嚴格穩定性試驗的結果上添加有機胺類有機鹼，比如三乙胺、三乙醇胺等有機胺。

【0020】 顯然，以上的保護氣體、抗氧化劑、麻醉或鎮疼作用的藥物、抗菌劑、抗真菌劑等添加量是十分少的，其不影響 AST-3424 原料藥的溶解性等性質或者能增強穩定性；而另一種治療劑、調節水鹽、電解質及酸鹼平衡、滲透壓的物質、調節 pH 的物質含量則需要根據目的、處方量、藥典、處方集等實際情況添加。

【0021】 C2-C8 的一元醇，包含直鏈、支鏈、環的類型的脂肪醇、芳香醇（排除酚類以及活性較高的苜醇）。

【0022】 C2-C8 的二元醇或三元醇，包含直鏈、支鏈、環的類型的脂肪醇、芳香醇（排除酚類以及活性較高的苜醇）。

【0023】 顯然本發明中限定的 C2-C8 的一元醇與 C2-C8 的二元醇或三元醇的混合溶劑，即表示上述的一元醇和二元醇或三元醇應各自在常溫、差壓下為液體或混合後的混合溶劑為液體。多元醇優選為乙二醇、丙二醇、丙三醇、甘露醇、山梨醇或其混合物。

【0024】 進一步的，該溶液的溶劑為含有 C2-C8 的一元醇與醫藥用適合的水溶性高分子聚合物混合後的液態或半液態混合物。

【0025】 在醫藥製劑中，醫藥用適合的水溶性高分子聚合物混合後的液態或半液態混合物包括很多種類：聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆 Poloxamer、聚山梨酯 Polysorbate、葡聚糖等。

【0026】 在本發明提供的注射液製劑所含有的一元醇（優選為乙醇）主要作用是溶解稀釋粘稠油狀的 AST-3424 原料藥（在合成時就以驗證乙醇等一元醇對原料藥具有良好的溶解性，但實驗證實乙醇溶液的穩定性比較差）。

【0027】 由於單一的乙醇等一元醇的溶液穩定性差，推測是由揮發性，導致溶液中濃度發生變化；或由於其溶劑乙醇分子過於活潑，使得原料藥分子運動不受阻礙，變化較快從而使得穩定性差。

【0028】 二元醇或三元醇、水溶性高分子聚合物等在加入到一元醇後，使得溶液變得粘稠，起到增稠的作用，同時加入的這些物質也會阻礙原料藥分子的運動，起到增強穩定性的作用。

【0029】 進一步，該穩定的 AST-3424 注射液的溶劑為 C2-C4 的一元醇與 C2-C3 的二元醇的混合物，更優選的為乙醇與丙二醇的混合物。

【0030】 進一步，該穩定的 AST-3424 注射液的混合溶劑中一元醇在混合溶劑中的體積比不小於 50%。

【0031】 作為一種優選，該穩定的 AST-3424 注射液的混合溶劑由體積比 75%的乙醇和 25%的丙二醇組成。

【0032】 考慮到穩定性、使用的方便等多種因素，本發明公開的穩定的 AST-3424 注射液，其為含有 10 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液，該濃度為研發團隊的推薦值，其在試驗的比較中，顯示了較好的性質。

【0033】 進一步，本檔所公開的的穩定的 AST-3424 注射液，其不添加水，水含量控制在質量比 0.5%內。

【0034】 顯然，不添加水是指在製備過程中不額外添加水，並且使用的其他試劑、溶劑等為無水級別試劑，如無水乙醇、無水丙二醇，也就是說本發明的注射液製備過程中需要對水含量進行控制，理論上注射液水含量越低穩定性越好，但研發團隊考慮技術難度以及工業大批量生產的實現，水含量（卡爾費休法測定）在質量比 0.5%之內比較好。

【0035】 穩定的 AST-3424 注射液，其由 0.75 ml 的無水乙醇和 0.25 ml 的無水丙二醇以及 10 mg 的 AST-3424 原料藥組成。

【0036】 上述 1.0 ml 的含有 10 mgAST-3424 原料藥的注射液是一個具體實施例，其被灌入 2 ml（或 5 ml）容積的中硼矽玻璃管（棕色）制注射劑瓶中，然後灌注惰性保護氣體、加蓋膠塞並加封抗生素瓶用鋁塑組合蓋。

【0037】 顯然，以上的 0.75 ml 的無水乙醇和 0.25 ml 的無水丙二醇在混合後體積會發生變化（已證明會減小），因此合理的體積變化也是本領域技術人員（醫藥研發、有機化學合成、製劑研發等領域研究人員或醫務工作人員）公知的。

【0038】 特別的，該實施例的注射液的 AST-3424 原料藥濃度會被標定為 10 mg/ml，同理，在醫藥標準中，實際測試的含量也會發生變化，在藥典或處方集或藥品標準對應範圍內都是認為合格的濃度，也就是說，上述的對應範圍濃度與標定的 10 mg/ml 是技術等同的。

【0039】 穩定的 AST-3424 注射液製劑產品，其包括包裝容器以及盛裝在該容器內的 AST-3424 注射液製劑，該注射液製劑為上述的注射液製劑，其中，該產品中 AST-3424 原料藥含量為 1-200 mg，優選為 10 mg、20 mg，且灌裝在充有保護氣體的中硼矽玻璃材質的避光玻璃瓶中。

【0040】 穩定的 AST-3424 注射液製劑產品，其實質由 0.75 ml 的無水乙醇和 0.25 ml 的無水丙二醇以及 10 mg 的 AST-3424 原料藥組成，且灌裝在充有保護氣體的 2、5、10 ml 容積的中硼矽玻璃材質的避光玻璃瓶中。

【0041】 一種穩定的 AST-3424 注射液的製備方法，其包括以下操作：

【0042】 將 AST-3424 原料藥與部分處方量的乙醇進行第一次溶解配製；

【0043】 加入處方量的丙二醇進行第二次的溶解配製；

【0044】 再加入剩餘處方量的乙醇進行混合溶解即得含有 1-200 mg/ml 或 1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液。

【0045】 以上的製備方法中必須是先將 AST-3424 原料藥與部分處方量的乙醇進行第一次溶解配製成較濃的溶液，然後二次加入丙二醇、剩餘處方量的乙醇進行稀釋。

【0046】 該操作流程是基於 AST-3424 原料藥的粘稠油狀物的性質而定的。優選的，第一次溶解配製的乙醇為處方量的 50%。

【0047】 也可以是將 AST-3424 原料藥與乙醇進行第一次溶解配製；加入處方量的丙二醇進行第二次的溶解配製即得含有 0.1-200 mg/ml 或 1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液。

【0048】 進一步，本發明還公開一種 AST-3424 注射用注射液，其為即用型藥物組合物注射劑，該組合物在給藥前不需要進行稀釋，在生產時已適用於給藥，不需要醫務人員在使用時進行稀釋或者準備。

【0049】 顯然，AST-3424 注射用注射液可以是各種方式的即用型注射液，比如皮內、皮下、肌內、靜脈注射等。

【0050】 本發明公開一種 AST-3424 注射用注射液，其溶劑為水，溶質由 AST-3424 原料藥、調節等滲試劑、乙醇、丙二醇以及 pH 調節劑組成，該注射液的 AST-3424 原料藥的濃度為 0.001-1.000 mg/ml，該注射液的 pH 為 6.8-10.5，且為等滲溶液。

【0051】 調節等滲試劑，相對於本發明的注射用注射液而言，可採用任何醫學上可接受的滲透壓試劑。合適的滲透壓試劑包括但不限於無水或含水形式的氯化鈉、葡萄糖、蔗糖、果糖、木糖醇、甘油、山梨醇、甘露醇、氯化鉀、甘露糖、氯化鈣、氯化鎂和其他無機鹽或其混合。

【0052】 等滲溶液，即對於人而言一般認定為 308m mol/L 為等滲液，如：0.9%生理鹽水及 5%的葡萄糖溶液。當然也可以放寬到 280-320m mol/L 之間的數值也被認定為等滲溶液。

【0053】 當然，如果其適應的治療物件是別的動物，比如其他靈長類動物，其等滲溶液的濃度對應的進行調整。

【0054】 進一步，AST-3424 注射用注射液，該注射液的 AST-3424 原料藥的濃度為 0.004-0.94 mg/ml。

【0055】 優選的，AST-3424 靜脈注射用注射液，該注射液的 pH 為 7.4-10.5。處於該 pH 值的靜脈注射用注射液穩定性較好，能確保滿足一定時間的儲存（比如在現場配製後，病患臨時無法按時用藥）。

【0056】 本發明提供的 AST-3424 注射用注射液，其中 pH 調節劑為檸檬酸鈉、醋酸鈉、醋酸鉀、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鉀、磷酸氫二鈉、磷酸鉀、磷酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀中的一種或其混合物。

【0057】 一種 AST-3424 靜脈注射用注射液，其溶劑為水，溶質由 AST-3424 原料藥、葡萄糖、乙醇、丙二醇以及 pH 調節劑碳酸氫鈉組成，該注射液的 AST-3424 原料藥的濃度為 0.004-0.94 mg/ml，該注射液的 pH 為 7.4，該注射液中葡萄糖的含量為質量比 4.5-5.0%，且為等滲溶液。

【0058】 穩定的 AST-3424 注射液配製為靜脈注射用注射液的方法，將適量 pH 調節劑的碳酸氫鈉溶液加入到 5%葡萄糖注射液中，使得混合溶液 pH 值為 7.4；將上述的穩定的 AST-3424 注射液加入到上述的混合溶液中混合溶解即得。

【0059】 上述稀釋配製過程中，使用的 pH 調節劑的碳酸氫鈉溶液量和濃度、5%葡萄糖注射液的量以及 AST-3424 注射液的量根據計算得到。

【圖式簡單說明】

【0060】 圖 1 為 AST-3424 藥物製劑的生產工藝流程圖。

【實施方式】

【0061】 本發明提供的一個實施例是非即用型的濃縮注射液。

【0062】 本發明公開的存儲穩定的濃縮形式的 AST-3424 注射液，其為藥物組合物濃縮型注射劑，該組合物在給藥前需要進行稀釋，需要醫務人員或藥劑師或藥房或工廠按照要求在使用時進行稀釋或者準備。

【0063】 本發明的濃縮注射液可採用任何醫學上可接受的調節等滲試劑（作為溶質）和注射用水（作為溶劑）配製的溶液進行稀釋。

【0064】 合適的調節等滲試劑包括但不限於無水或含水形式的氯化鈉、葡萄糖、蔗糖、果糖、木糖醇、甘油、山梨醇、甘露醇、氯化鉀、甘露糖、氯化鈣、氯化鎂和其他無機鹽。優選地，滲透壓試劑為葡萄糖或者氯化鈉。

【0065】 穩定的 AST-3424 注射液，其為含有 1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液，該溶液的溶劑為 C2-C8 的一元醇與 C2-C8 的二元醇或三元醇的混合溶劑。

【0066】 顯然，為了進一步增強對時間和熱的穩定性，可加入無害且不與 AST-3424 原料藥反應的其他物質，一般而言這些物質包括：

【0067】 保護氣體，通過對注射液抽真空後大大減少注射液中的 O₂、CO₂ 等具有一定活性的氣體的含量，然後充入不與原料藥、一元醇、二元醇或三元醇反應的惰性氣體，比如 N₂ 或其他惰性氣體，這些保護氣體會溶解在注射液；

【0068】 抗氧化劑，通過在注射液中加入適量的抗氧化劑（如維生素 E、維生素 C 或谷胱甘肽）以進一步提高穩定性。

【0069】 為了提高患者使用的順應性，對應的，還可以加入藥典或處方集容許劑量的麻醉或鎮疼作用的藥物。

【0070】 本發明公開的注射液也可以含有另一種治療劑，形成複方製劑，發揮協同後增強治療效果的作用。特別的，這些藥物推薦為調節 AKR1C3 酶或對應基因表達水準的藥物。

【0071】 在一些情形下，為了應對特殊的環境，本發明公開的注射液也可以添加抗菌劑、抗真菌劑。

【0072】 另外，在注射液中經常使用的鹽 NaCl、KCl 等電解質、葡萄糖、氨基酸等調節水鹽、電解質及酸鹼平衡、滲透壓的物質也可以根據情況添加。

【0073】 調節 pH 的物質，包括碳酸、磷酸、檸檬酸、醋酸等弱酸的鹼金屬、鹼土金屬的鹽以及 Na、K 等鹼金屬、鹼土金屬的氫氧化物等無機鹼。本發明公開的一些實施例明確了某些有機胺類的有機鹼會導致注射液不穩定，雖然不穩定的機理尚不明確，但這類試驗結果指導或啟發不宜在未經嚴格穩定性試驗的結果上添加有機胺類有機鹼，比如三乙胺、三乙醇胺等有機胺。

【0074】 顯然，以上的保護氣體、抗氧化劑、麻醉或鎮疼作用的藥物、抗菌劑、抗真菌劑等添加量是十分少的，其不影響 AST-3424 原料藥的溶解性等性質或者能增強穩定性；而另一種治療劑、調節水鹽、電解質及酸

鹼平衡、滲透壓的物質、調節 pH 的物質含量則需要根據目的、處方量、藥典、處方集等實際情況添加。

【0075】 C2-C8 的一元醇，包含直鏈、支鏈、環的類型的脂肪醇、芳香醇（排除酚類以及活性較高的苜醇）。

【0076】 C2-C8 的二元醇或三元醇，包含直鏈、支鏈、環的類型的脂肪醇、芳香醇（排除酚類以及活性較高的苜醇）。

【0077】 顯然本發明中限定的 C2-C8 的一元醇與 C2-C8 的二元醇或三元醇的混合溶劑，即表示上述的一元醇和二元醇或三元醇應各自在常溫、差壓下為液體或混合後的混合溶劑為液體。

【0078】 顯然，該溶液的溶劑為含有 C2-C8 的一元醇與醫藥用適合的水溶性高分子聚合物混合後的液態或半液態混合物也是可以的。以下以無水乙醇、無水丙二醇為例來進行說明。

【0079】 考慮到穩定性、使用的方便等多種因素，本發明公開的穩定的 AST-3424 注射液，其為含有 10 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液，該濃度為研發團隊的推薦值，其在試驗的比較中，顯示了較好的性質。

【0080】 進一步，本檔所公開的穩定的 AST-3424 注射液，其不添加水，水含量控制在質量比 0.5% 內。

【0081】 顯然，不添加水是指在製備過程中不額外添加水，並且使用的其他試劑、溶劑等為無水級別試劑，如無水乙醇、無水丙二醇，也就是說本發明的注射液製備過程中需要對水含量進行控制，理論上注射液水含量越低穩定性越好，但研發團隊考慮技術難度以及工業大批量生產的實現，水含量（卡爾費休法測定）在質量比 0.5% 之內比較好。

【0082】 穩定的 AST-3424 注射液，其由 0.75 ml 的無水乙醇和 0.25 ml 的無水丙二醇以及 10 mg 的 AST-3424 原料藥組成。

【0083】 上述 1.0 ml 的含有 10 mgAST-3424 原料藥的注射液是一個具體實施例，其被灌入 2 ml (或 5 ml) 容積的中硼矽玻璃管制注射劑瓶(棕色避光)中，然後灌注惰性保護氣體、加蓋膠塞並加封抗生素瓶用鋁塑組合蓋。

【0084】 顯然，以上的 0.75 ml 的無水乙醇和 0.25 ml 的無水丙二醇在混合後體積會發生變化(已證明會減小)，因此合理的體積變化也是本領域技術人員(醫藥研發、有機化學合成、製劑研發等領域研究人員或醫務工作人員)公知的。

【0085】 特別的，該實施例的注射液的 AST-3424 原料藥濃度會被標定為 10 mg/ml，同理，在醫藥標準中，實際測試的含量也會發生變化，在藥典或處方集或藥品標準對應範圍內都是認為合格的濃度，也就是說，上述的對應範圍濃度與標定的 10 mg/ml 是技術等同的。

【0086】 本發明所用的賦形劑包括增溶劑、抗氧化劑(如維生素 E、維生素 C 或谷胱甘肽)、緩衝劑、鹽、葡萄糖、穩定劑、電解質。

【0087】 本發明所用的賦形劑包括另一種治療劑、鹼化劑、抗菌劑、抗真菌劑以及它們的組合。

【0088】 本發明滿足存儲穩定混合的 AST-3424 注射液的需要，該混合注射液為商用濃縮產品。

【0089】 在某些實施例中，本發明提供的濃縮注射液在常溫（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 避光棕色西林瓶、濕度 $60\pm 5\%\text{RH}$ ）進行加速試驗存儲 6 個月後仍然具有 90% 以上的含量。

【0090】 在某些實施例中，本發明提供的濃縮注射液在常溫（ $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 避光棕色西林瓶、濕度 $60\pm 5\%\text{RH}$ ）進行加速試驗存儲 6 個月後仍然具有 95% 以上的含量。

【0091】 在某些實施例中，本發明提供的濃縮注射液在常溫（ $-20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 避光棕色西林瓶、濕度 $60\pm 5\%\text{RH}$ ）進行加速試驗存儲 6 個月後仍然具有 98% 以上的含量。

【0092】 進一步，由於 AST-3424 原料藥是 S 構型的，穩定性不僅僅是化合物的穩定性，還要考察其是否在儲存過程中發生手性翻轉（考察對映體過量 EE 值），在考察得到的比較穩定的濃縮注射液中：

【0093】 在某些實施例中，本發明提供的濃縮注射液在常溫（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 避光棕色西林瓶、濕度 $60\pm 5\%\text{RH}$ ）進行加速試驗存儲 6 個月後仍然具有 97% 以上的 EE 值。

【0094】 在某些實施例中，本發明提供的濃縮注射液在常溫（ $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 避光棕色西林瓶、濕度 $60\pm 5\%\text{RH}$ ）進行加速試驗存儲 6 個月後仍然具有 97% 以上的 EE 值。

【0095】 在某些實施例中，本發明提供的濃縮注射液在常溫（ $-20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 避光棕色西林瓶、濕度 $60\pm 5\%\text{RH}$ ）進行加速試驗存儲 6 個月後仍然具有 97% 以上的 EE 值。

【0096】特別的，在某些實施例中，由於在濃縮注射液中加入有機胺（三乙醇胺），使得觀察到的注射液較未添加有機胺（三乙醇胺）的注射液的穩定性差：含量更低、雜質量更多且出現新的雜質。

【0097】本發明組合物的 pH 值可用適量的 pH 調節劑進行調節，pH 調節劑包含酸鹼基團。合適的 pH 調節劑通常至少包括一種酸或其鹽，或者至少包含一種鹼或其鹽。加入酸鹼調節以達到期望的 pH 值。例如，如果 pH 值低於期望的 pH 值，則加入鹼（或某些鹽）以使 pH 值升高到期望的 pH 值。

【0098】能夠用於本發明的氨基酸包括，如精氨酸、甘氨酸、甲硫氨酸或賴氨酸。在某些實施例中，氨基酸至少有一個鹼性基團，其 pKa 值大於 5、6、7、8、8.5，或是它們的混合物，或是它們的鹽、或是氨基酸和其鹽的混合物。本發明中氨基酸的用量為 0.1~100 mg/ml、1~50 mg/ml 或 5~25 mg/ml。

【0099】在某些實施例中，本發明濃縮注射液是無菌的，如通過終端滅菌。

【0100】本發明的組合物注射液被包裝在醫學上可接受的包裝容器中，包裝容器可為靜脈輸液袋或者瓶子。輸液袋和瓶可以是玻璃、適用的塑膠或高分子材料。包裝容器的整體或者大部分區域可包含如下材料：聚氯乙烯、聚烯烴、聚酯、聚丙烯或它們的組合。在其他實施例中，僅僅與藥物注射液接觸的表面材料含有這些材料。本發明優選為西林瓶。

【0101】在此提供的注射液外面有一個護套（如箔或者紙）以免活性物質被光照射。在其他實施例中，在注射液包裝袋和護套間充有氮氣以免

組合物發生氧化。在其他實施例中，包裝容器（如玻璃或塑膠）可能是耐光性的。

【0102】 本發明的濃縮注射液還可包含一定量的阿片類鎮痛藥。

【0103】 阿片類鎮痛藥可選自：阿芬太尼、烯丙羅定、阿法羅定、安那裡丁、阿朴嗎啡、阿樸可待因、苻嗎啡、苯腓米特、布芬太尼、丁丙諾啡，布托啡諾、卡芬太尼、嗎拉米、可待因、環多氯聯苯、環丙諾啡、二氫去氧嗎啡、地佐辛、地恩丙胺、二氫可待因，地美沙多，地美庚醇、二甲噻丁、二氧苯基丁酸、地匹呱酮、依他佐辛、乙甲噻丁、乙基嗎啡、依託尼秦、芬太尼、海洛因、氫可酮、羥甲基嗎啡、氫嗎啡酮羥、凱托米酮、異美沙酮、左洛啡烷、左啡諾、左芬啡烷、羅芬太尼、杜冷丁、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、甲基嗎啡、美托酮，米芬太尼、嗎啡、嗎啡-6-葡萄糖醛酸、麥羅啡、納布啡、罌粟鹼、尼可、去甲左啡諾、去甲美沙酮、烯丙嗎啡、孤啡肽/孤啡肽 FQ(N/OFQ)、去甲嗎啡、諾匹呱酮、羥甲芬太尼、鴉片、羥考酮、羥二氫嗎啡酮、阿片全鹼、戊唑辛、苯嗎庚酮、非諾嗎烷、非那佐辛、苯呱利定、羥二氫嗎啡酮、去痛定、腓米特、普羅庚嗪、二甲呱替啶、普羅法朵、丙呱利定、丙吡蘭、丙氧芬、瑞芬太尼、舒芬太尼、他噴他多、曲馬多、曲芬太尼、痛立定以及納布啡；任何在阿片受體上有激動活性的屬於菲、嗎啡喃、苯基嗎啡類、美沙酮、苯基呱啶、丙醯胺苯-4-苯胺基呱啶、4-芳基呱啶以及 4-異芳基呱啶的阿片類物質；任何在阿片受體上有激動活性的具有與納美芬、納曲酮、丁丙諾啡、左啡諾、美普他酚、噴他佐辛和地佐辛相同的五環核阿片類物質；任何在阿片受體上有活

性的芬太尼類似物、前體物、衍生物或其醫學上可接受的鹽及它們以外消旋或對映體形式的混合物等藥物。

【0104】 以下實施例用於幫助理解本發明，但不應理解為對本發明的限制。對於本領域的一般技術人員，依據本發明內容的思想，在具體實施方式及應用範圍上均會有改變之處，本說明書內容不應理解為對本發明的限制，凡依本發明設計思想所作的任何改變都在本發明的保護範圍之內。

【0105】 以下是本發明的具體試驗和實施例部分。

【0106】 以下試驗將揭示申請人研發的 AST-3424 的部分與本發明的濃縮注射液、即用注射液的穩定性相關的一些理化性質，申請人在此聲明，以下的實驗資料的權利屬於申請人。

【0107】 一、AST-3424 溶解性、溶液穩定性研究

【0108】 1.1 緩衝液/溶液製備

【0109】 只要目標濃度不變，可使用與規定不同的貯備溶液和緩衝液的體積。

【0110】 氫氧化鈉溶液，0.2 mol/L:取氫氧化鈉[NaOH]8.00g，加水溶解，加水稀釋至 1000 ml。

【0111】 磷酸二氫鉀，0.2 mol/L:取磷酸二氫鉀[KH₂PO₄]27.22g，加水溶解，加水稀釋至 1000 ml。

【0112】 醋酸，2 mol/L:量取醋酸 114.4 ml，加水稀釋至 1000 ml，混合均勻。

【0113】 硼酸和氯化鉀，0.2 mol/L:取硼酸[H₃BO₃]12.37g 和氯化鉀 (KCl) 14.91g，加水溶解，加水稀釋至 1000 ml。

【0114】 pH4.5 醋酸鹽緩衝液。取醋酸鈉 $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 2.99g，置 1000 ml 量瓶中，加醋酸溶液 14.0 ml，然後加水至刻度，混合。

【0115】 pH6.8 磷酸鹽緩衝液。磷酸二氫鉀溶液 50 ml，置 200 ml 量瓶中，加氫氧化鈉溶液 22.4 ml，然後加水至刻度。

【0116】 pH7.4 磷酸鹽緩衝液。取磷酸二氫鉀溶液 50 ml，置 200 ml 量瓶中，加氫氧化鈉溶液 39.1 ml，然後加水至刻度。

【0117】 pH10.0 鹼性硼酸鹽緩衝液。取硼酸和氯化鉀溶液 50 ml，置 200 ml 量瓶中，加氫氧化鈉溶液 43.7 ml，然後加水至刻度。

【0118】 1.2 溶解度檢驗

【0119】 取 AST-3424（以下稱為原料藥或 API）適量，置裝有上述的 40 ml 溶液（對於有機溶劑為 20 ml）的適宜容器中，直至溶液中存在過量的 AST-3424 油滴。

【0120】 將樣品放入恆溫振搖培養箱中，維持溫度為 25°C，按適宜速度（100rpm）振搖。依照表 1 中的規定，在每個預定時間點處取樣，檢查 pH，然後離心分離（10000rpm，10 分鐘），加相應的溶液或有機溶劑（溶解 API 供溶解度研究）稀釋至 HPLC 分析的適宜濃度（注：精確記錄試驗後的稀釋比例），以得到溶解度數據。

【0121】 如果觀察到明顯下降的溶解度，則不需要檢驗 48h 和 72h 的溶解度。

【0122】 表 1：取樣時間和溶解度檢驗項目

溶液/緩衝液	1h	4h	8h	24h	48h	72h
乙醇	A	A	A	A	A	A
丙二醇	A	A	A	A	A	A
ph4.5 醋酸鈉緩衝液	A,P	A,P	A,P	A,P	A,P	A,P
ph6.8 磷酸鈉緩衝液	A,P	A,P	A,P	A,P	A,P	A,P
ph7.4 鹼性硼酸鹽緩衝液	A,P	A,P	A,P	A,P	A,P	A,P
純化水	A,P	A,P	A,P	A,P	A,P	A,P

備註：A=含量測定，測定溶液中 AST-3424 的含量；P=pH

【0123】 1.3 溶液穩定性研究

【0124】 取 AST-3424 (50%v/v, 乙醇) 約 107.32mg, 置 50 ml 容量瓶中, 分別加溶劑 (有機溶劑、緩衝溶液或純化水) 至刻度。在每個預定時間點處, 量取 1 ml 樣品供 HPLC 分析。如果 API 在不同 pH 溶液中穩定, 延長取樣時間點, 例如 5 天或更久。具體取樣時間以及檢測項目見下表 2。

【0125】 表 2：溶液穩定性研究的樣品分析時間

溶液/緩衝液	0h	1h	4h	8h	24h	48h	72h
乙醇	A	A	A	A	A	A	A
丙二醇	A	A	A	A	A	A	A
ph4.5 醋酸鈉緩衝液	A,P	A	A	A	A	A	A,P
ph6.8 磷酸鈉緩衝液	A,P	A	A	A	A	A	A,P
ph7.4 磷酸鈉緩衝液	A,P	A	A	A	A	A	A,P
ph10.0 鹼性硼酸鹽緩衝液	A,P	A	A	A	A	A	A,P
純化水	A,P	A	A	A	A	A	A,P

備註：A=含量測定，測定溶液中 AST-3424 的含量以及 HPLC 峰純度和總雜質；P=pH

【0126】 1.4 測試方法

【0127】 對於溶解度研究的含量測定樣品，量取培養基約 1 ml，然後按 10000rpm 離心分離 10 分鐘，收集下層澄明溶液供 HPLC 分析。對於溶液穩定性研究，可將樣品直接進樣至 HPLC 供分析。

【0128】 使用 HPLC 法測定含量：以 AST-3424 作為外標進行定量。

【0129】 UVDAD 檢測器波長 230nm，C18 柱，柱溫 25°C。

【0130】 流動相：

【0131】 A：乙酸銨溶於 95%水和 5%乙腈體積比的混合溶劑的 10mol/L 乙酸銨溶液；

【0132】 B：乙酸銨溶於 95%乙腈和 5%水體積比的混合溶劑的 8mol/L 乙酸銨溶液；

【0133】 進行梯度洗脫。

【0134】 1.5 測試結果

【0135】 表 3 中總結了 AST-3424 的溶液穩定性的資料。AST-3424 的溶液穩定性結果表明，室溫條件下，API 在乙醇、乙醇/丙二醇=1/1、pH7.4 和 pH10.0 緩衝溶液中至少 72h 穩定，在 pH6.8 溶液中至少 24h 穩定。API 在 pH4.5 溶液和水中不穩定，特別是在 pH4.5 乙酸鹽緩衝液中。

【0136】 表 3：AST-3424 在不同溶液中的溶液穩定性研究結果

溶劑	測試項目	取樣時間點						
		0h	1h	4h	8h	24h	48h	72h
乙醇	含量 (mg/mL)	1.238	1.280	1.246	1.240	1.240	1.278	1.236
	pH值	—	—	—	—	—	—	—
乙醇/丙二醇 (50:50, v/v)	含量 (mg/mL)	1.295	1.287	1.287	1.287	1.302	1.284	1.275
	pH值	—	—	—	—	—	—	—
pH4.5 醋酸鹽緩衝液	含量 (mg/mL)	0.673	0.413	0.218	0.093	0.013	NA	NA
	pH值	4.497	—	—	—	—	—	4.477
pH6.8 磷酸鹽緩衝液	含量 (mg/mL)	1.202	1.200	1.193	1.185	1.168	1.145	1.102
	pH值	6.815	—	—	—	—	—	6.855
pH7.4 磷酸鹽緩衝液	含量 (mg/mL)	1.267	1.266	1.266	1.262	1.262	1.249	1.228
	pH值	7.481	—	—	—	—	—	7.534
pH10.0 (鹼性硼酸鹽緩衝液)	含量 (mg/mL)	1.265	1.265	1.261	1.258	1.261	1.257	1.242
	pH值	9.984	—	—	—	—	—	10.023
純化水	含量 (mg/mL)	1.186	1.126	1.056	1.005	0.918	0.860	0.810
	pH值	5.152	—	—	—	—	—	6.435

【0137】 根據溶液穩定性結果，AST-3424 在 pH4.5 乙酸鹽緩衝液中的非常不穩定。因此，選擇 pH6.8 磷酸鹽緩衝液、pH7.4 磷酸鹽緩衝液、pH10.0 鹼性硼酸鹽緩衝液和純化水進行溶解度測試。稱取適量 AST-3424 至 40 ml 介質中（乙醇/丙二醇用 8mL，50:50V/V），直到溶液中存在過量絮狀物。如果 API 在水溶液中的溶解度 > 2%（20 毫克/毫升），則不需要添加更多的 API。

【0138】 表 4：AST-3424 的溶解性研究結果

緩衝鹽/溶液	溶液初始 pH值	採樣時間點和測試項目									
		1h		4h		8h		24h		48h	
		pH值	含量 (mg/mL)	pH值	含量 (mg/mL)	pH值	含量 (mg/mL)	pH值	含量 (mg/mL)	pH值	含量 (mg/mL)
乙醇/丙二醇 (50:50, v/v)	—	—	271.28	—	302.33	—	301.33	—	298.85	—	273.84
pH6.8 (磷酸鹽緩衝液)	6.817	6.856	23.01	6.837	22.92	6.855	23.03	6.841	22.59	6.860	22.06
pH7.4 (磷酸鹽緩衝液)	7.455	7.477	23.65	7.462	23.47	7.475	23.56	7.455	23.65	7.482	23.39
pH10.0 (鹼性硼酸鹽緩衝液)	10.032	9.998	23.50	9.980	23.56	9.971	23.48	9.932	23.49	9.952	23.67
純化水	6.169	5.004	20.92	5.651	20.12	5.971	19.68	6.378	18.83	6.512	17.79

【0139】 AST-3424 在乙醇/丙二醇(50:50,v/v) 溶液中的溶解度大於 270 mg/ml。API 在 pH6.8, pH7.4 和 pH10.0 中的溶解度均約為 23 mg/ml, 在水中的溶解度約為 20 mg/ml。由於 API 在 pH6.8 和水中不穩定, 溶解度隨時間增加而逐漸降低。不同時間下, API 在 pH6.8、pH7.4、pH10.0 介質中的溶液 pH 保持不變。含有 API 的水溶液中, 其 pH 值在 48h 內從 pH5.004 逐漸增加至 pH6.512。

【0140】 1.6 與注射液相關的理化性質總結

【0141】 溶解度。表 5 概括了 25°C 下 AST-3424 在不同溶劑中的溶解度。AST-3424 易溶於乙醇/丙二醇等醇類溶劑, 特別的研究人員還初步考察其他的如甲醇、丙醇、丁醇等一元醇和乙二醇、丙二醇、丙三醇、1,3-丁二醇、1,2-丁二醇等, 這些溶劑對原料藥均具有較好的溶解性。

【0142】 AST-3424 略溶於水, pH6.8 磷酸鹽緩衝液, pH7.4 磷酸鹽緩衝液和 pH10.0 鹼性硼酸鹽緩衝液。

【0143】 此外, AST-3424 在 pH7.4 磷酸鹽緩衝液中穩定, 但在水和 pH6.8 磷酸鹽緩衝液中穩定性較差, 因此注射劑的生產和存儲中應儘量減少水含量 (發明人推測可能是 AST-3424 中的含 N 三元環結構在水存在下容易開環水解變質)。

【0144】 表 5：AST-3424 溶解度

描述術語	溶劑	溶解度(mg/ml)
易溶(FS)	乙醇/丙二醇 (50:50, v/v)	273.84
略溶(SPS)	水	17.79
	pH6.8 (磷酸鹽緩衝液)	22.06

描述術語	溶劑	溶解度(mg/ml)
易溶(FS)	乙醇/丙二醇 (50:50, v/v)	273.84
	pH7.4 (磷酸鹽緩衝液)	23.39
	pH10.0 (鹼性硼酸鹽緩衝液)	23.67

【0145】 旋光度

【0146】 AST-3424 的旋光度 $[\alpha]_D^{24} = -30.04^\circ$ ($c=0.006$, EtOH)。

【0147】 二、AST-3424 注射液處方設計、配製及穩定性研究

【0148】 通過以上的溶解性以及溶液穩定性研究揭示的有關

AST-3424 在鹼性條件下穩定的性質，進行了處方設計、配製及穩定性研究。

【0149】 2.1 處方設計及配製

【0150】 AST-3424 藥物製劑處方考察包括選擇各種溶劑，製備不同的處方。

【0151】 從物質的毒性以及注射劑的溶劑安全性、易得等角度進行考慮後，發明人團隊選擇乙醇、丙二醇及三乙醇胺（有機胺，用於條件 pH 值使其為鹼性）等組成的處方溶劑，製備不同的處方。

【0152】 然後根據溶解度，選擇 10、200 mg/ml 的劑量以製備不同的處方，進行研究。

【0153】 隨後在 -20°C 、 $2-8^\circ\text{C}$ 和 25°C 下進行這些不同處方的穩定性研究。

【0154】 使用 HPLC 方法來監測產品的化學性質，包括含量、有關物質和 ee 值（對映體過量）以確定 AST-3424 的最優處方。

【0155】 下表 6 列出了 10 mg/mlAST-3424 注射液的不同處方組成

【0156】 表 6：AST-3424 注射液的不同處方組成（10 mg/ml）

處方 \ 材料	乙醇 (EtOH)	丙二醇 (PG)	三乙醇胺 (Tris)
F1	100%	NA	NA
F2	99.5%	NA	0.5%
F3	2%	98%	NA
F4	2%	97.5%	0.5%
F5	25%	75%	NA
F6	25%	74.5%	0.5%
F7	50%	50%	NA
F8	50%	49.5%	0.5%
F9	75%	25%	NA
F10	75%	24.5%	0.5%
F1-1	70%	30%	NA

【0157】 下表 7 列出了 200 mg/mlAST-3424 注射液的不同處方組成。

【0158】 表 7：AST-3424 注射液的不同處方組成（200 mg/ml）

處方 \ 材料	乙醇 (EtOH)	丙二醇 (PG)	三乙醇胺 (Tris)
F1	100%	NA	NA
F2	99.5%	NA	0.5%
F3	50%	50%	NA
F4	50%	49.5%	0.5%

F2-1	70%	30%	NA
------	-----	-----	----

【0159】 準確稱量 AST-3424（溶解於乙醇），置適用的量瓶中，然後加不同溶劑，製成 10 mg/ml 或 200 mg/ml 的 API 最終濃度。不同處方組成列在表 3 和表 4 中。量取一毫升散裝溶液，灌注至 6ml 棕色西林瓶中。用橡皮塞和鋁蓋密封後，將藥物製劑在 $-20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 或 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，避光棕色西林瓶、濕度 $60\pm 5\% \text{RH}$ 下貯藏不同時長。在預定時間處，取出樣品並檢驗。檢驗方法和上述第一節的溶解性、溶液穩定性一樣。

【0160】 2.2 穩定性試驗結果

【0161】 在每個預定時間處，取出樣品，對注射液中的原料藥含量、有關物質（就是雜質）進行 HPLC 檢測，得到表 8-10 的取樣時間表分析含量和有關物質的穩定性試驗資料。

【0162】 表 8：不同處方在 25°C 下穩定性的資料總結（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ）

處方		0		1 個月		2 個月		3 個月		6 個月	
		含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%
AST-3424 注射液 (10 mg/mL)	F1	98.7	1.4	99.3	2.1	94.9	2.6	94.8	3.5	93.1	7.4
	F2	98.6	1.4	100.2	3.6	95.0	5.6	88.8	8.0	80.1	14.9
	F3	96.1	1.3	97.0	2.5	91.1	3.8	87.0	5.9	88.7	6.7
	F4	96.1	1.3	98.3	8.4	78.1	17.7	64.7	24.3	40.8	41.4
	F5	97.9	1.3	98.6	2.4	94.8	3.6	89.3	5.8	88.0	6.1
	F6	97.4	1.3	98.5	7.2	81.2	15.1	69.3	22.0	47.7	37.2
	F7	98.8	1.4	100.3	2.3	93.8	3.1	89.6	4.1	89.0	6.1
	F8	98.7	1.3	99.5	5.9	85.4	11.7	73.3	17.6	55.8	31.8
	F9	98.7	1.4	100.3	2.0	96.6	2.7	90.9	3.5	91.1	4.9
	F10	98.5	1.4	100.3	4.5	88.5	8.7	78.6	12.9	68.2	24.3
	F1-1	100.9	1.2	100.5	1.8	95.4	2.6	ND	ND	TBD	TBD
AST-3424 注射液 (200 mg/mL)	F1	98.2	1.3	101.9	1.6	99.5	1.1	92.0	2.8	91.8	4.5
	F2	99.8	1.3	101.7	3.6	88.9	2.9	79.5	8.2	72.4	13.2
	F3	97.9	1.3	102.0	1.7	94.0	0.9	87.5	3.3	84.4	6.8
	F4	97.4	1.5	100.7	9.6	73.0	5.1	62.0	18.5	47.5	21.1
	F2-1	101.8	0.6	99.8	1.7	94.9	2.9	ND	ND	TBD	TBD

【0163】 表 9：不同處方在 5°C 下穩定性的資料總結（ $2-8^{\circ}\text{C}$ ）

處方		0		1 個月		2 個月		3 個月		6 個月	
		含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%
AST-3424 注射液 (10 mg/mL)	F1	98.7	1.4	99.0	1.3	99.2	1.3	99.7	1.2	96.9	1.4
	F2	98.6	1.4	100.1	1.5	99.2	1.6	97.5	1.6	98.5	2.2
	F3	96.1	1.3	98.5	1.2	96.6	1.5	95.1	1.4	96.9	1.5
	F4	96.1	1.3	97.6	1.3	95.6	2.6	92.6	3.2	91.4	5.3
	F5	97.9	1.3	99.2	1.2	97.5	1.4	95.2	19.5*	96.9	1.4
	F6	97.4	1.3	99.2	1.8	96.4	2.2	92.7	2.8	93.0	4.4
	F7	98.8	1.4	100.0	1.3	96.6	1.3	93.9	1.6	97.0	1.3
	F8	98.7	1.3	99.0	1.6	96.3	1.3	93.8	2.3	95.2	3.6
	F9	98.7	1.4	99.1	1.3	97.8	1.3	95.0	1.9	97.9	1.3
	F10	98.5	1.4	100.6	1.5	98.0	1.3	93.5	2.0	96.4	2.9
F1-1	100.9	1.2	99.7	1.1	96.2	1.2	ND	ND	TBD	TBD	
AST-3424 注射液 (200 mg/mL)	F1	98.2	1.3	101.4	1.2	99.1	0.7	100.0	1.1	98.1	1.2
	F2	99.8	1.3	100.1	1.3	98.7	0.6	97.1	1.6	102.5	2.3
	F3	97.9	1.3	100.0	1.1	97.3	0.4	96.4	1.2	97.7	1.2
	F4	97.4	1.5	99.6	1.5	95.9	0.8	92.6	2.8	88.1	6.1
	F2-1	101.8	0.6	101.2	1.1	97.9	1.2	ND	ND	TBD	TBD

【0164】 表 10：不同處方在-20°C下穩定性的資料總結 (-22 - -18°C)

處方		0		1 個月		2 個月		3 個月		6 個月	
		含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%	含量測定%	雜質%
AST-3424 注射液 (10 mg/mL)	F1	98.7	1.4	99.3	1.1	96.4	1.2	96.0	1.1	95.9	1.2
	F2	98.6	1.4	100.2	1.2	96.9	1.2	98.6	1.1	98.3	1.3
	F3	96.1	1.3	97.0	1.2	95.7	1.2	99.2	1.1	98.6	1.2
	F4	96.1	1.3	98.3	1.3	95.3	1.3	97.6	1.1	96.4	1.6
	F5	97.9	1.3	98.6	1.2	95.9	1.1	96.8	3.2	96.7	1.2
	F6	97.4	1.3	98.5	1.3	96.6	1.4	98.1	1.2	96.1	1.4
	F7	98.8	1.4	100.3	1.2	96.8	1.2	97.3	1.5	97.5	1.1
	F8	98.7	1.3	99.5	1.2	97.6	1.3	97.7	1.2	97.2	1.3
	F9	98.7	1.4	100.3	1.2	98.5	1.1	98.4	1.1	98.0	1.1
	F10	98.5	1.4	100.3	1.3	98.7	1.2	94.0	1.1	97.9	1.3
	F1-1	100.9	1.2	101.9	1.1	96.4	1.1	ND	ND	TBD	TBD
AST-3424 注射液 (200 mg/mL)	F1	98.2	1.3	101.9	1.1	101.3	0.8	99.2	1.1	99.9	1.1
	F2	99.8	1.3	101.7	1.1	99.9	0.8	97.8	1.0	94.7	1.1
	F3	97.9	1.3	102.0	1.1	98.0	0.5	97.1	0.9	97.4	1.0
	F4	97.4	1.5	100.7	1.1	97.6	0.5	97.2	0.9	97.9	1.2
	F2-1	101.8	0.6	101.9	1.0	98.0	1.2	ND	ND	TBD	TBD

【0165】 將比較穩定的 7 個處方的 EE 值測定並記錄如下表 11：

【0166】 表 11：相對穩定處方的 EE%值

貯藏條件	處方	取樣時間點				
		0	1 個月	2 個月	3 個月	6 個月
25°C	F1 (10 mg/mL)	/	97.86	97.85	97.89	97.86
	F7 (10 mg/mL)	/	97.85	97.85	97.91	97.89
	F9 (10 mg/mL)	/	97.85	97.84	97.90	97.87
	F1-1 (10 mg/mL)	97.84	97.91	/	/	TBD
	F1 (200 mg/mL)	/	97.63	97.55	97.62	97.67
	F3 (200 mg/mL)	/	97.69	97.68	97.65	97.57
	F2-1 (200 mg/mL)	97.84	97.89	/	/	TBD
2-8°C	F1 (10 mg/mL)	/	97.85	97.84	97.92	97.94
	F7 (10 mg/mL)	/	97.84	97.84	97.93	97.94
	F9 (10 mg/mL)	/	97.85	97.84	97.93	97.89
	F1-1 (10 mg/mL)	97.84	97.94	/	/	TBD
	F1 (200 mg/mL)	/	97.68	97.69	97.77	97.83
	F3 (200 mg/mL)	/	97.71	97.72	97.77	97.87
	F2-1 (200 mg/mL)	97.84	97.94	/	/	TBD
-20°C	F1 (10 mg/mL)	/	/	/	97.95	97.93
	F7 (10 mg/mL)	/	/	/	97.95	97.92
	F9 (10 mg/mL)	/	/	/	97.95	97.89
	F1-1 (10 mg/mL)	97.84	97.97	/	/	TBD
	F1 (200 mg/mL)	/	/	/	97.79	97.84
	F3 (200 mg/mL)	/	/	/	97.81	97.85
	F2-1 (200 mg/mL)	97.84	97.97	/	/	TBD

備註：/表示沒有測試；TBD 表示未檢測，*表示該資料為壞值；ND

表示低於儀器檢測限而未檢測到；N/A 表示不含有

【0167】 2.3 結果和討論

【0168】 AST-3424 注射液的不同處方的穩定性結果，見表 8-11。對於 25°C 下貯藏的不同處方的穩定性結果，發現處方的穩定性隨處方中乙醇的比例升高而增大。對於含三乙醇胺的處方，這些處方的穩定性低於不含三乙醇胺的處方。

【0169】 在 10 mg/ml 的劑量規格下，F9 是其他處方中最穩定的處方。

【0170】 對於 2-8°C 和 -20°C 下貯藏的處方，樣品的穩定性顯著升高。與 2-8°C 下貯藏的處方相比，-20°C 下貯藏的樣品更穩定。檢驗穩定處方(即

F1 (10 mg/ml)、F7 (10 mg/ml)、F9 (10 mg/ml)、F1-1 (10 mg/ml)、F1 (200 mg/ml)、F3 (200 mg/ml) 和 F2-1 (200 mg/ml) 的對映體過量 (EE)，相對穩定處方的 EE 值見表 11。所有處方的 EE 值，在不同貯藏條件下 6 個月未改變，表明這些處方中的活性成分未發生異構體轉化。

【0171】 通過比較不同處方的穩定性試驗結果，可知：

【0172】 (1) 根據上表處方篩選研究結果，隨著處方中乙醇的比例增加，藥物製劑的穩定性隨之提高。另一方面，如果在製劑中加入三乙醇胺，則藥物製劑就變得不穩定。

【0173】 (2) 穩定性研究結果表明，藥物製劑在-20°C下的貯藏溫度比在 2-8°C或 25°C下貯藏更穩定。貯藏溫度對藥物製劑穩定性有顯著影響。

【0174】 (3) 通過 AST-3424 藥物製劑濃度篩選，確定了代碼為 F9 的候選處方是候選處方中最穩定的。六個月穩定性結果顯示相關物質和 ee 值檢測項目沒有顯著變化。

【0175】 (4) 根據處方考察結果，選取處方 F9 (75.0%乙醇和 25.0%丙二醇) 作為 AST-3424 藥物製劑的最終候選處方。

【0176】 三、AST-3424 注射液光穩定性研究

【0177】 3.1 樣品製備和檢測結果

【0178】 製備好 AST-3424 注射液 (1 ml : 10 mg，處方 F9) 後，將其分別置於 1.1 ml 透明小瓶和棕色小瓶中，並密封。開始光穩定性研究之前測定穩定性試驗箱光照強度，確保測試樣品總照度大於 $1.2 \times 10^6 \text{Lux} \cdot \text{hrs}$ ，並計算光穩定性實驗的結束時間 (樣品所在的光穩定室的光強度為 5200Lux，並且需要試驗期不少於 10 天)。所有樣品置於光穩

定室中，並於 5 天，10 天和 20 天取樣，檢查各樣品性狀、含量和有關物質。

【0179】透明小瓶為中硼矽玻璃管制西林瓶（藥用級），棕色小瓶為中硼矽玻璃管制西林瓶（藥用級）。試驗時，考慮到酸鹼性的影響，中硼矽玻璃管成分和 pH 適合本發明的 AST-3424 注射液的偏鹼性條件下穩定的特點。

【0180】將初始製備的 AST-3424 注射液的置於棕色小瓶中作為測試樣品對照，並儲存在-20°C條件下，並且在每個採樣時間點與存儲在光穩定室中的樣品一起檢測。將用鋁箔包裹的透明小瓶用作光穩定性研究的對照組，並按照相同的採樣時間表進行取樣檢測（1.4 節的 HPLC 方法），結果如下表 12。

【0181】表 12：AST-3424 注射液光穩定研究結果

產品名稱	測試時間	測試項目		
		性狀	含量%	有關物質%
AST-3424 注射劑 (1mL:10mg) 儲存在透明小瓶中	對照樣品測試-1 (5 天)	淡黃色液體	97.2	1.3
	5 天	棕色液體	79.3	N/A
	對照樣品測試-2 (10 天)	淡黃色液體	100.6	1.3
	10 天	棕色液體	72.7	N/A
	對照樣品測試-3 (20 天)	淡黃色液體	99.9	1.3
	20 天	棕色液體	56.6	N/A
AST-3424 注射劑 (1mL:10mg) 儲存在棕色小瓶中	對照樣品測試-1 (5 天)	淡黃色液體	97.2	1.3
	5 天	淡黃色液體	98.3	1.3
	對照樣品測試-2 (10 天)	淡黃色液體	100.6	1.3
	10 天	淡黃色液體	99.9	1.3
	對照樣品測試-3 (20 天)	淡黃色液體	99.9	1.3
	20 天	淡黃色液體	97.3	1.6
AST-3424 注射劑 (1mL:10mg) 儲存在用鋁箔包裹的透明小瓶中 (對照組)	對照樣品測試-1 (5 天)	淡黃色液體	97.2	1.3
	5 天	淡黃色液體	98.0	1.3
	對照樣品測試-2 (10 天)	淡黃色液體	100.6	1.3
	10 天	淡黃色液體	99.7	1.3
	對照樣品測試-3 (20 天)	淡黃色液體	99.9	1.3
	20 天	淡黃色液體	99.3	1.4

備註：含量，即 HPLC 測試的對應物質的相對百分比含量；有關物質，即原料藥 API 中的雜質。

【0182】 3.2 結論

【0183】 儲存於透明小瓶中的 AST-3424 注射劑光穩定性結果表明，光照 5 天 AST-3424 注射液的性狀由淡黃色轉變為棕色。各取樣點活性成分含量均下降，光照 20 天結束時，活性成分含量從 99.9% 下降到 56.6%。

【0184】 採用透明小瓶並用鋁箔包裹儲存的 AST-3424 注射劑樣品，光照 20 天，活性成分含量和雜質基本保持不變。

【0185】 儲存於棕色小瓶中的 AST-3424 注射劑，光照 10 天樣品含量和有關物質保持不變，但光照 20 天時，活性成分含量從 99.9% 下降到 97.3%。

【0186】 光穩定性研究結果表明，AST-3424 注射劑在光照條件下不穩定，應將其儲存在琥珀色（棕色）小瓶中以避免光源直接照射。

【0187】 四、AST-3424 注射液溫度循環穩定性研究

【0188】 為了評估溫度循環中活性物質 AST-3424 的穩定性，將研究 AST-3424 注射液的溫度循環穩定性，為本品在運輸、儲存和使用過程中產品儲存方式提供指導。

【0189】 由於上述的第二部分已經明確了 AST-3424 注射液的最佳儲存溫度為 -20°C，而在使用時，需要將存放的注射液從低溫環境中拿出到常溫的 25°C 環境中，或者將注射液從常溫的 25°C 環境放回到最佳儲存溫

度-20°C的低溫環境中，如此的溫度循環衝擊將有可能對注射液的穩定性產生影響，為此需要進行注射液溫度循環穩定性研究。

【0190】 4.1 試驗操作

【0191】 將製備好的 AST-3424 注射液（1 ml:10 mg）先置於-20°C 下貯存 2 天，然後將樣品轉移至 2~8°C 環境中貯存兩天，並以此作為一個溫度循環。將進行三個溫度循環，並在每個溫度循環後對樣品進行分析。最初製備的 AST-2424 注射劑儲存在-20°C 冰箱中，作為對照。檢測項目包括性狀、含量和有關物質。重複上述過程進行從-20°C 到 25°C 的溫度循環。

【0192】 4.2 試驗結果

【0193】 每個溫度循環中準備兩份樣品（4 瓶），測試一份樣品（2 個樣品瓶），另一份樣品（2 個樣品瓶）作為備用。表 13 列出了原始試驗記錄中的循環時間情況，表 14 中總結了溫度循環穩定性的結果。

【0194】 表 13：溫度循環研究取樣時間表

產品名稱	週期	放入 -20°C	取出 -20°C	放入 2-8°C	取出 2-8°C	Pull
AST-3424 注射液 (1mL:10mg)	第一次	11AUG2017 (12 vials)	13AUG2017 (12 vials)	13AUG2017 (12 vials)	15AUG2017 (12 vials)	4 瓶
	第二次	15AUG2017 (8 vials)	17AUG2017 (8 vials)	17AUG2017 (8 vials)	19AUG2017 (8 vials)	4 瓶
	第三次	19AUG2017 (4 vials)	21AUG2017 (4 vials)	21AUG2017 (4 vials)	23AUG2017 (4 vials)	4 瓶
	週期	放入 -20°C	取出 -20°C	放入 25°C	取出 25°C	Pull
	第一次	11AUG2017 (12 vials)	13AUG2017 (12 vials)	13AUG2017 (12 vials)	15AUG2017 (12 vials)	4 瓶
	第二次	15AUG2017 (8 vials)	17AUG2017 (8 vials)	17AUG2017 (8 vials)	19AUG2017 (8 vials)	4 瓶
	第三次	19AUG2017 (4 vials)	21AUG2017 (4 vials)	21AUG2017 (4 vials)	23AUG2017 (4 vials)	4 瓶

Vials：表示放入藥物小瓶 vial 的數目；Pull：表示取樣的數目

【0195】 表 14：AST-3424 注射液的溫度循環穩定性結果

產品名稱	測試週期 (-20°C to 2-8°C)	測試項目		
		性狀	含量%	有關物質%
AST-3424 注射液 (1mL:10mg)	Control-1	淡黃色液體	95.9	1.3
	First cycle	淡黃色液體	97.1	1.3
	Control-2	淡黃色液體	98.3	1.3
	Second cycle	淡黃色液體	97.6	1.3
	Control-3	淡黃色液體	98.7	1.3
	Third cycle	淡黃色液體	100.0	1.3
	測試週期 (-20°C to 25°C)	測試項目		
		性狀	含量%	有關物質%
	對照-1	淡黃色液體	95.9	1.3
	第一次循環	淡黃色液體	97.6	1.3
	對照-2	淡黃色液體	98.3	1.3
	第二次循環	淡黃色液體	98.2	1.4
	對照-3	淡黃色液體	98.7	1.3
	第三次循環	淡黃色液體	100.5	1.4

Control：對照組；first cycle、second cycle、third cycle：第一次、第二次、第三次循環

【0196】 4.3 試驗結果

【0197】 AST-3424 注射液從-20°C到 2-8°C的三次溫度循環結果表明，樣品的含量和雜質在此期間沒有變化。AST-3424 注射液從-20°C至 25°C的溫度循環測試結果表明，樣品中的含量也沒有變化，有關物質僅略有增加（1.3%變為 1.4%）。以上結果表明，AST-3424 注射液在-20°C至 2-8°C和-20°C至 25°C的三個溫度循環中都是穩定的。

【0198】 五、濃縮型注射液的製備工藝及具體實施例

【0199】 AST-3424 藥物製劑的生產工藝流程圖見圖 1。

【0200】 步驟 1：溶解與混合

【0201】 步驟 2-1：加乙醇溶液

【0202】 用燒杯稱取處方量的 AST-3424 原料藥（已除熱原），投入配料罐中。加入處方量 50%的藥用無水乙醇（已除熱原）攪拌至溶解（溶解時間 15min，攪拌速度 50HZ 即 50 轉每分鐘）。

【0203】 步驟 2-2：加丙二醇

【0204】 加入處方量丙二醇（已除熱原），攪拌至溶解（溶解時間 15min，攪拌速度 50HZ 即 50 轉每分鐘）。

【0205】 步驟 2-3：混合

【0206】 加入處方量 50%的藥用無水乙醇（已除熱原），攪拌至溶解（溶解時間 15min，攪拌速度 50HZ 即 50 轉每分鐘）。

【0207】 步驟 3：除菌

【0208】 對步驟 2 中得到的溶液進行除菌操作。

【0209】 步驟 4：無菌灌裝

【0210】 進行無菌灌裝，裝量為 1.0-1.2 ml(0.860-1.032g)。

【0211】 步驟 5：軋蓋和外觀檢查

【0212】 灌裝好的藥瓶經輸送網帶傳至軋蓋間進行軋蓋。進行外觀檢查。

【0213】 步驟 6：放行檢驗

【0214】 取樣 AST-3424 注射液供 QC 檢驗，QA 放行後的供臨床使用期間在-20°C貯藏。

【0215】 以上研究了濃縮的注射液的處方設計、穩定性等性質和具體的製備實施例，以下將揭露即用注射液的製備過程並進行穩定性研究。

【0216】 六、即用型靜脈注射液的複配和穩定性研究

【0217】 為了提供 AST-3424 注射劑與配伍溶液的相容性資訊，需考察注射劑在常用的靜脈稀釋劑 5%葡萄糖注射液中的短期使用穩定性。考慮到 API 在酸性環境中不穩定，故先用碳酸氫鈉溶液調節 5%葡萄糖注射液的 pH 至 7.4。

【0218】 6.1 實驗方法及過程

【0219】 製備 5%葡萄糖注射液

【0220】 用 1 ml 注射器向 5%葡萄糖注射液(250 ml:12.5g) 加入 0.22 ml 碳酸氫鈉溶液，混合均勻，此時混合溶液 pH 值約 7.4。

【0221】 AST-3424 複配溶液的製備

【0222】 採用 AST-3424 注射液(1 ml:10 mg，臨床批號：20170701) 和 5%葡萄糖注射液配製濃度為 0.004 mg/ml、0.071 mg/ml 和 0.94 mg/ml 複配溶液。

【0223】 0.004 mg/ml 複配溶液的製備

【0224】 取一支 AST-3424 注射液(1 ml:10 mg)，用 1 ml 注射器抽取 0.1 ml 加入含有 250 ml 的 5%葡萄糖注射液（用 pH 調節劑調節 pH 至 7.4）的混合袋中。並在儲存和取樣之前通過多次翻轉混合袋確保混合液混合均勻。

【0225】 0.071 mg/ml 複配溶液的製備

【0226】 用 2.5 ml 注射器從兩瓶 AST-3424 注射液中抽取 1.8mL 樣品，加入到含有 250 ml 5%葡萄糖注射液(預先用 pH 調節劑調節 pH 至 7.4) 的混合袋中。並在儲存和取樣之前通過多次翻轉混合袋確保混合液混合均勻。

【0227】 0.94 mg/ml 複配溶液的製備

【0228】 用 30 ml 注射器從 26 瓶 AST-3424 注射液中抽取 26mL 樣品，加入到含有 250 ml 5% 葡萄糖注射液(預先用 pH 調節劑調節 pH 至 7.4) 的混合袋中。並在儲存和取樣之前通過多次翻轉混合袋確保混合液混合均勻。

【0229】 溫度和光照條件

【0230】 所有複配溶液樣品置於自然光照條件下，室溫 ($25\pm 3^{\circ}\text{C}$) 儲存 24h。

【0231】 取樣時間點和測試項目

【0232】 用 20 ml 注射器分別於 0、1、2、4、8 和 24h 在每個袋中取兩個 10 ml 複配溶液樣品，其中一個樣品用於檢測，另一個樣品作為備份。測試項目如下：

【0233】 1) 目視檢查；

【0234】 2) 滲透壓（初始和最後採樣時間點）；

【0235】 3) 複配溶液 pH 值；

【0236】 4) 含量（使用 1.4 節中測試方法測試）；

【0237】 5) 有關物質（使用 1.4 節中測試方法測試）；

【0238】 6) e.e.

【0239】 表 15：AST-3424 複配溶液取樣時間點和測試項目

樣品濃度	時間點 (h)					
	0	1	2	4	8	24
0.004 mg/mL	I, O, P, A	I, P, A	I, P, A	I, P, A	I, O, P, A	I, O, P, A
0.071 mg/mL	I, O, P, A, R, E	I, P, A, R, E	I, P, A, R, E	I, P, A, R, E	I, O, P, A, R, E	I, O, P, A, R, E
0.94 mg/mL	I, O, P, A, R, E	I, P, A, R, E	I, P, A, R, E	I, P, A, R, E	I, O, P, A, R, E	I, O, P, A, R, E

備註:I=目視檢查；O=滲透壓；P=pH 值；A=含量；R=有關物質；E=e.e.

值。

【0240】 6.2 實驗結果

【0241】 所有實驗資料將記錄在表 16-20 中，表格中總結了稀釋到不同濃度的 AST-3424 複配溶液的穩定性資料。

【0242】 表 16: 濃度為 0.004 mg/mlAST-3424 注射液(1 ml:10 mg) 和 5%葡萄糖注射液複配溶液穩定性資料匯總

時間：07MAR2018-08MAR2018 溫度：25.6-26.2°C相對濕度：

26.8-33.8%

取樣時間點 (hr)	測試項目					
	性狀	滲透壓 (mOsmol/kg)	pH	含量 ¹ (mg/mL)	初始值 (%)	e.e. (%)
0	無色透明溶液	253	7.64	0.0055	Initial	—
1	無色透明溶液	—	7.74	0.0055	100.0	—
2	無色透明溶液	—	7.74	0.0055	100.0	—
4	無色透明溶液	—	7.72	0.0055	100.0	—
8	無色透明溶液	255	7.76	0.0055	100.0	—
24	無色透明溶液	262	7.89	0.0055	100.0	—

【0243】 表 17:濃度為 0.071 mg/mlAST-3424 注射液(1 ml:10 mg) 和 5%葡萄糖注射液複配溶液穩定性資料匯總

時間：08MAR2018-09MAR2018 溫度：23.9-26.6°C相對濕度：

18.1-28.9%

取樣時間點 (hr)	測試項目					
	性狀	滲透壓 (mOsmol/kg)	pH	含量 ² (mg/mL)	初始值 (%)	e.e. (%)
0	無色透明溶液	284	7.52	0.067	Initial	97.2
1	無色透明溶液	—	7.53	0.067	100.0	97.6
2	無色透明溶液	—	7.60	0.066	98.5	97.6
4	無色透明溶液	—	7.52	0.066	98.5	97.6
8	無色透明溶液	284	7.55	0.067	100.0	97.5
24	無色透明溶液	288	7.62	0.068	101.5	97.6

【0244】 表 18:濃度為 0.071 mg/mlAST-3424 注射液(1 ml:10 mg) 和 5%葡萄糖注射液複配溶液有關物質資料匯總

取樣時間 (hr)	0	1	2	4	8	24
有關 物質	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目
	3	4	4	4	4	5
總雜質 含量	0.5%	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	0.9%

【0245】 表 19:濃度為 0.94 mg/mlAST-3424 注射液(1 ml:10 mg) 和 5%葡萄糖注射液複配溶液穩定性資料匯總

時間：09MAR2018-10MAR2018 溫度：22.1-27.2°C相對濕度：

18.1-25.2%

取樣時間點 (hr)	測試項目					
	性狀	滲透壓 (mOsmol/kg)	pH	含量 ² (mg/mL)	初始值 (%)	e.e. (%)
0	淺黃色透明溶液	564	7.49	0.86	Initial	97.5
1	淺黃色透明溶液	—	7.62	0.85	98.8	97.5
2	淺黃色透明溶液	—	7.59	0.85	98.8	97.5
4	淺黃色透明溶液	—	7.57	0.86	100.0	97.5
8	淺黃色透明溶液	571	7.58	0.85	98.8	97.4
24	淺黃色透明溶液	561	7.47	0.85	98.8	97.4

【0246】 表 20：濃度為 0.94 mg/mlAST-3424 注射液(1 ml:10 mg) 和 5%葡萄糖注射液複配溶液有關物質資料匯總

取樣時間 (hr)	0	1	2	4	8	24
有關 物質	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目	超過 0.05%雜 質數目
	5	5	5	6	6	7
總雜質 含量	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	0.7%	0.9%

【0247】 備註：

【0248】 關於複配溶液的含

【0249】 1) 製備 0.004 mg/ml 的複配溶液需要 AST-3424 注射液體積為 0.1 ml，但 0.1 ml 樣品不易用 1 ml 注射器精確量取。0.0055 mg/ml 是初始時間點的實際測定結果，其值約為理論值的 138%；

【0250】 2) 5%葡萄糖注射液的實際體積約為 268mL，而理論體積為 250 ml，故在配製濃度為 0.071g/mL 和 0.94g/mL 樣品時，初始時間點的實際結果分別為 0.067 mg/ml 和 0.86 mg/ml。

【0251】 3) PRT，保留時間，單位為分鐘，在 1.4 節的 HPLC 方法中檢測到對應的某個雜質的色譜峰的保留時間，其對應某個雜質。

【0252】 4) Initial，初期值。

【0253】 6.3 試驗結論

【0254】 1) 各樣品在自然光照條件下室溫(25±3°C) 儲存 24h 均未發生顯著變化，濃度為 0.004 mg/ml 和 0.071 mg/ml 的複配溶液的外觀為無色透明溶液，濃度為 0.96 mg/ml 的複配溶液為淡黃色透明溶液。

【0255】 2) 低濃度 (0.004 mg/ml) 複配溶液的滲透壓低於等滲壓，濃度為 0.071 mg/ml (284-288 mmol/kg) 時幾乎是等滲的 (0.074 mg/ml 為等滲溶液)。高濃度(0.94 mg/ml)的複配溶液高滲(561-571 mmol/kg)。0、8 和 24h 取樣點的滲透壓資料表明，在三種濃度下複配溶液的滲透壓在 24h 內保持恒定。

【0256】 3) 24h 考察期間，濃度為 0.004 mg/ml、0.071 mg/ml 和 0.94 mg/ml 的複配溶液的 pH 值在儲存期間波動很小。

【0257】 4) 含量測定結果表明，濃度為 0.004 mg/ml、0.071 mg/ml 和 0.94 mg/ml 複配溶液在 24h 儲存期內穩定。

【0258】 5) 有關物質方面，濃度為 0.071 mg/ml 和 0.94 mg/ml 的複配溶液總雜質在 24h 內均不超過 2.0%，並且在室溫條件下（ $25\pm 3^{\circ}\text{C}$ ）8 小時基本保持不變。但濃度為 0.94 mg/ml 的複配溶液總雜質在 24h 內增加。濃度為 0.071 mg/ml 和 0.94 mg/ml 的複配溶液分別在儲存 8 小時和 4 小時後觀察到一個含量約 0.26-0.35% 的新的雜質峰。此外，在儲存 24h 濃度為 0.071 mg/ml 和 0.94 mg/ml 的複配溶液中觀察到新增的一個含量約為 0.10-0.13% 的雜質峰。低濃度下的複配溶液（0.004 mg/ml）由於 AST-3434 的含量由於低於定量極限，不進行有關物質測定。

【0259】 6) 在 0.071 mg/ml 和 0.94 mg/ml 的兩種濃度下，複配溶液的 e.e. 值在 24h 儲存期內保持不變。低濃度下的複配溶液（0.004 mg/ml），由於其低含量不滿足方法的要求，沒有進行 e.e. 值的測定。

【0260】 7) 以上結果表明，在自然光照和室溫（ $25\pm 3^{\circ}\text{C}$ ）條件下，AST-3424 注射液（1 ml:10 mg 製劑）與 5% 葡萄糖注射液（調節 pH 值為 7.4）的複配溶液（濃度範圍：0.004 mg/ml-0.94 mg/ml）最好在 8h 內使用。

【0261】 複配時，根據以上實驗中關於 AST-3424 溶液在 pH 鹼性條件下穩定的實驗結論可知，其必須是先通過 NaHCO_3 等鹼性溶液調節 5% 葡萄糖注射液（藥典規定 pH 為 3.2-6.5）或生理鹽水（藥典規定 pH 為 4.5-7.0）至 pH 6.8-10.5，最好是偏鹼性的，優選為 7.4，這樣後續加入的濃縮的 AST-3424 注射液製劑後的配製過程才能配製得到合格的現場使用的注射液。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種穩定的 AST-3424 注射液製劑，其為含有 0.1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液，該溶液的溶劑中含有 C2-C4 的一元醇與 C2、C3 的二元醇，

其中所述一元醇在混合後的所述液體溶劑中的體積比不小於 50%，且所述一元醇不為苜醇，以及

其中所述液體溶劑不添加水，水含量控制在質量比 0.5% 內。

【請求項2】 一種在不高於 $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 溫度下儲存之穩定的 AST-3424 注射液製劑，其為含有 0.1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液，該溶液的溶劑中含有 C2-C4 的一元醇與 C2、C3 的二元醇，

其中所述一元醇不為苜醇，以及

其中所述溶液的溶劑不添加水，水含量控制在質量比 0.5% 內。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的穩定的 AST-3424 注射液製劑，其中所述 AST-3424 原料藥的濃度為 1-200 mg/ml。

【請求項4】 如請求項 1 或 2 所述的穩定的 AST-3424 注射液製劑，該溶液的溶劑為含有所述一元醇與醫藥用適合的水溶性高分子聚合物混合後的液態或半液態混合物，其中所述水溶性高分子聚合物選自由聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆 Poloxamer、聚山梨酯 Polysorbate 和葡聚糖所組成群組中。

【請求項5】 如請求項 1 或 2 所述的穩定的 AST-3424 注射液製劑，該溶液的溶劑中含有的所述二元醇為乙二醇、丙二醇。

【請求項6】 如請求項 1 或 2 所述的穩定的 AST-3424 注射液製劑，該溶液的溶劑中含有的所述一元醇為乙醇。

【請求項7】 如請求項 1 或 2 所述的穩定的 AST-3424 注射液製劑，其中，所述溶液的溶劑為乙醇與丙二醇的混合物。

【請求項8】 如請求項 1 或 2 所述的穩定的 AST-3424 注射液製劑，其中，所述溶液的溶劑由體積比 75%的乙醇和 25%的丙二醇組成。

【請求項9】 如請求項 1 或 2 所述的穩定的 AST-3424 注射液製劑，其為含有 10 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液。

【請求項10】 一種穩定的 AST-3424 注射液製劑，其實質由 0.75 ml 的無水乙醇和 0.25 ml 的無水丙二醇以及 10 mg 的 AST-3424 原料藥組成。

【請求項11】 一種穩定的 AST-3424 注射液製劑產品，其包括包裝容器以及盛裝在該容器內的 AST-3424 注射液製劑，該注射液製劑為請求項 1-10 中任意一項所述的注射液製劑，其中，該產品中 AST-3424 原料藥含量為 1-200 mg，且灌裝在充有保護氣體的中硼矽玻璃材質的避光玻璃瓶中。

【請求項12】 如請求項 11 所述之穩定的 AST-3424 注射液製劑產品，其中該產品中 AST-3424 原料藥含量為 10 mg 或 20 mg。

【請求項13】 一種穩定的 AST-3424 注射液製劑產品，其實質由 0.75 ml 的無水乙醇和 0.25 ml 的無水丙二醇以及 10 mg 的 AST-3424 原料藥組成，且灌裝在充有保護氣體的中硼矽玻璃材質的 2、5 或 10 ml 容積的中硼矽玻璃材質的避光玻璃瓶中。

【請求項14】 一種穩定的 AST-3424 注射液製劑的製備方法，其包括以下操作：

將 AST-3424 原料藥與無水乙醇進行第一次溶解配製；以及
加入處方量的無水丙二醇進行第二次的溶解配製即得含有 0.1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液。

【請求項15】 如請求項 14 所述之穩定的 AST-3424 注射液製劑的製備方法，其中所述 AST-3424 原料藥的濃度為 1-200 mg/ml。

【請求項16】 一種穩定的 AST-3424 注射液製劑的製備方法，其包括以下操作：

將 AST-3424 原料藥與部分處方量的無水乙醇進行第一次溶解配製；
加入處方量的無水丙二醇進行第二次的溶解配製；以及
再加入剩餘處方量的無水乙醇進行混合溶解即得含有 0.1-200 mg/ml 的 AST-3424 原料藥的溶液。

【請求項17】 如請求項 16 所述之穩定的 AST-3424 注射液製劑的製備方法，其中所述 AST-3424 原料藥的濃度為 1-200 mg/ml。

【請求項18】 一種 AST-3424 注射用注射液，其溶劑為水，溶質包括 AST-3424 原料藥、調節等滲試劑、乙醇、丙二醇以及 pH 調節劑，該注射液的 AST-3424 原料藥的濃度為 0.001-1.000 mg/ml，該注射液的 pH 為 6.8-10.5，且為等滲溶液，

其中所述 pH 調節劑為檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、醋酸鈉、醋酸鉀、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鉀、磷酸氫二鈉、磷酸鉀、磷酸鈉、氫氧

化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉和碳酸鉀中的一種或其混合物，

所述調節等滲試劑為氯化鈉、葡萄糖、蔗糖、果糖、木糖醇、甘油、山梨醇、甘露醇、氯化鉀、甘露糖、氯化鈣或氯化鎂。

【請求項19】 如請求項 18 所述的 AST-3424 注射用注射液，該注射液的 AST-3424 原料藥的濃度為 0.004-0.94 mg/ml。

【請求項20】 如請求項 18 所述的 AST-3424 注射用注射液，該注射液的 pH 為 7.4-10.5。

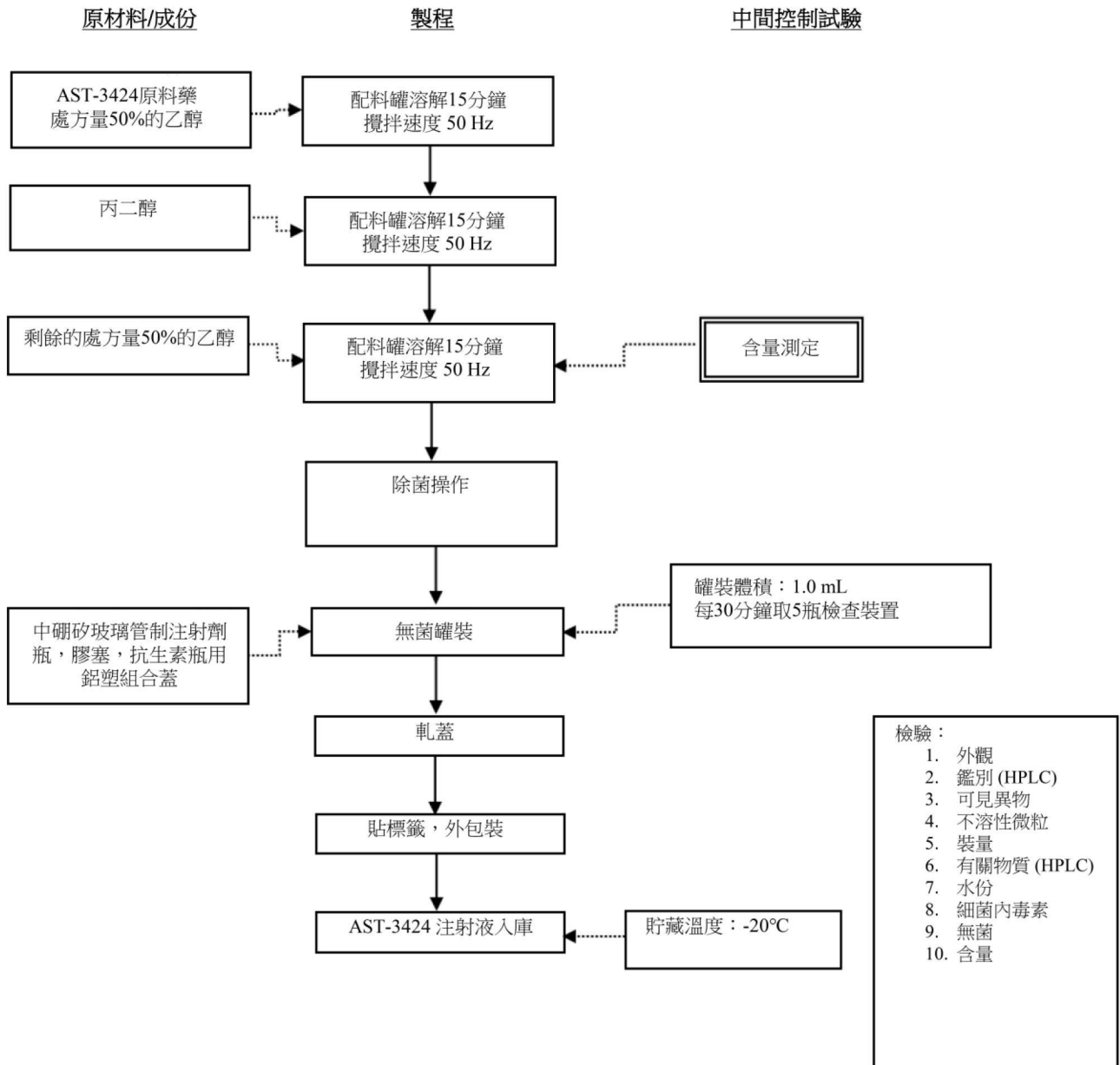
【請求項21】 一種 AST-3424 靜脈注射用注射液，其溶劑為水，溶質由 AST-3424 原料藥、葡萄糖、乙醇、丙二醇以及 pH 調節劑碳酸氫鈉組成，該注射液的 AST-3424 原料藥的濃度為 0.004-0.94 mg/ml，該注射液的 pH 為 7.4，該注射液中葡萄糖的含量為質量比 4.5-5.0%，且為等滲溶液，其中該 pH 調節劑為檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、醋酸鈉、醋酸鉀、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鉀、磷酸氫二鈉、磷酸鉀、磷酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉和碳酸鉀中的一種或其混合物。

【請求項22】 一種穩定的 AST-3424 注射液配製為靜脈注射用注射液的方法，包括：

將適量 pH 調節劑的碳酸氫鈉溶液加入到 5%葡萄糖注射液中，使得混合溶液 pH 值為 7.4；以及

將請求項 1-10 中任意一項所述的穩定的 AST-3424 注射液製劑或請求項 11-13 中任意一項所述的穩定的 AST-3424 注射液製劑產品中的注射液製劑加入到上述的混合溶液中混合溶解即得。

【發明圖式】



【圖 1】