[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1109748A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94116781.X

[51]Int.Cl[6]

[43]公开日 1995 年 10 月 11 日

A61K 31 / 365

[22]申请日 94.9.29

[30]优先权

[32]93.9.30 [33]US[31]129,526

[32]94.9.12 [33]US[31]302,190

[71]申请人 美国家用产品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 R·P·瓦兰尼斯

T·W·伦纳德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 用于静脉注射的雷帕霉素制剂

[57]摘要

本发明公开了一种水性雷帕霉素注射液，该注射液包含 40—75%（体积）浓度为 0.25—8mg / ml 的雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与含水稀释液的混合液，其中稀释液占混合液体积的 60—25%，混合液中雷帕霉素的浓度为 0.1—4mg / ml。

(BJ)第 1456 号

权　　利　　要　　求　　书

1. 一种水性雷帕霉素注射液，该注射液可用包括以下步骤的方法制得：使40－75%（体积）浓度为0.25-8mg/ml 的雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与含水稀释液混合，其中稀释液占混合液体积的60－25%，从而使注射液中雷帕霉素的浓度为0.1-4mg/ml。

2. 权利要求1的水性雷帕霉素注射液，其中雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液占注射液体积的40－60%。

3. 权利要求1或2的水性雷帕霉素注射液，其中丙二醇浓溶液中雷帕霉素的浓度为0.5-4mg/ml。

4. 一种水性雷帕霉素注射液，该注射液可用包括以下步骤的方法制得：使40－60%（体积）浓度为0.5-4mg/ml 雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与含水稀释液混合，其中稀释液占混合液体积的60－40%，从而使注射液中雷帕霉素的浓度为0.25-2mg/ml。

5. 权利要求1-4 中任一项的水性雷帕霉素注射液，其中雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液占注射液体积的40－50%。

6. 权利要求1-5 中任一项的水性雷帕霉素注射液，其中丙二醇浓溶液中雷帕霉素的浓度为0.6-3.3mg/ml。

7. 权利要求1－6中任一项的水性雷帕霉素注射液，其中注射液中雷帕霉素的浓度为0.5-1.5mg/ml。

8. 权利要求1的供快速浓注的水性雷帕霉素注射液，其中注射液中雷帕霉素的浓度为0.25-2mg／ml。

9. 一种水性雷帕霉素注射液，所述注射液包含溶于丙二醇和水的溶液中的雷帕霉素，其中水占溶液体积的40－75%，溶液中雷帕霉素的浓度为0.1-4mg/ml。

10. 一种含有雷帕霉素浓溶液和稀释液的产品，该产品是一种组合制剂，用于在静脉注射前进行混合而得到雷帕霉素浓度为0.1-4mg/ml的溶液，所述浓溶液包含浓度为0.25-8mg/ml 的雷帕霉素在丙二醇中的溶液，所述稀释液包含水，浓溶液与稀释液的比例为40:60至75:25(体积百分比)。

11. 权利要求10的产品，其中浓溶液与稀释液的比例为60:40至40:60(体积百分比)。

12. 权利要求10或11的产品，其中丙二醇浓溶液中雷帕霉素的浓度为0.5-4mg/ml。

13. 权利要求10的供快速浓注的产品，其中雷帕霉素浓溶液与稀释液混合后的浓度为0.25-2mg/ml。

14. 一种含有雷帕霉素浓溶液和稀释液的产品，该产品是一种组合制剂，用于在静脉注射前进行混合而得到雷帕霉素浓度为0.1-4mg/ml的溶液，所述浓溶液包含浓度为0.5-4mg/ml的雷帕霉素在丙二醇中的溶液，所述稀释液包含水，浓溶液与稀释液的比例为40:60至75:25(体积百分比)。

15. 一种制备水性雷帕霉素注射液的方法，该方法包括：使40－75%(体积)浓度为0.25-8mg/ml的雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与含水稀释液混合，其中稀释液占混合液体积的60－25%，从而使注射液中雷帕霉素的浓度为0.1-4mg/ml。

16. 权利要求15的方法，其中雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液占注射液体积的40－60%。

17. 权利要求15或16的方法，其中丙二醇浓溶液中雷帕霉素的浓度为0.5-4mg/ml。

18. 一种制备水性雷帕霉素注射液的方法，该方法包括：使40－60%(体积)浓度为0.5-4mg/ml的雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与含

水稀释液混合，其中稀释液占混合液体积的60－40％，从而使注射液中雷怕霉素的浓度为0.25-2mg/ml。

说　　明　　书

用于静脉注射的雷帕霉素制剂

本发明涉及用于静脉注射的雷帕霉素制剂及其制备方法。本文所公开的发明提供了一种不需要表面活性剂的静脉注射用水性雷帕霉素制剂。本发明的一个方面包括雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与由水组成的稀释剂的混合液，其比例如下所述。

雷帕霉素是一种由吸水链霉菌产生的大环内酯类抗生素，它最初是由于具有抗真菌剂性质而被发现的。它对诸如白假丝酵母和石膏状小孢霉等真菌的生长有不利影响。1975年12月30日授予Surendra等人的美国专利3,929,992描述了雷帕霉素、其制备方法及其抗生活性。1977年，Martel,R.R.等人(Canadian Journal of Physiological Pharmacology 55:48-51,1977) 报导了雷帕霉素对实验性变应性脑炎和佐剂关节炎的免疫抑制性质。1989年,Calne,R.Y.等人(Lancet 2:227,1989)及Morris,R.E.和Meiser,B.M(Medicinal Science Research,17:609-10,1989) 分别报导了雷帕霉素在抑制异体移植物体内移植排斥中的效力。随后有许多文章描述雷帕霉素的免疫抑制和排斥抑制性质，并已开始了应用雷帕霉素抑制人体内移植排斥的临床研究。

雷帕霉素不溶于水，仅微溶于制备肠胃外制剂时常用的加溶剂，如丙二醇、甘油和PEG400。它仅微溶于PEG300，不溶或极微溶于常用的注射用水性共溶剂体系，如20%乙醇／水、10%DMA／水、20% Cremophor EL R／水和20%多乙氧基醚／水。由于这些原因，难于制备可临床应用的和可商业化的雷帕霉素注射剂。1981年12月16日公开的欧洲专利公开 0041795描述了一种注射用雷帕霉素组合物。在该注

射剂中，先把雷帕霉素溶于低沸点有机溶剂即丙酮、甲醇或乙醇中，然后把该溶液与非离子表面活性剂混合，所述非离子表面活性剂选自聚氧乙烯化的脂肪酸；聚氧乙烯化的脂肪醇；聚氧乙烯化的甘油羟基脂肪酸酯，例如聚氧乙烯化的蓖麻油（如Cremophor® EL）和聚氧乙烯化的氢化蓖麻油（如Cremophor® RH和Cremophor® RH60）。实施例中使用的非离子表面活性剂主要是Cremophor® EL。

目前用于抑制人体内异体器官移植排斥的主要免疫抑制剂是环孢菌素（Sandimmune®）。环孢菌素是一种由11个氨基酸组成的环形多肽。Sandimmune® 的静脉注射剂（IV）是一种无菌安瓿，每毫升含有50mg环孢菌素、650mg Cremophor® EL和醇Ph Helv.（体积含量为32.9%）（在氮中）。临用前，该混合物要用0.9%氯化钠注射液或5%右旋糖注射液进一步稀释（Physicians' Desk Reference, 45 th ed., 1991, pp1962-64, Medical Economics Company, Inc.）。目前还在对称为FK506的大环内酯分子进行抑制人体内异体器官移植排斥的临床研究。FK506与雷帕霉素有某种结构相似性，是从Streptomyces tsuskubaensis中分离出来的，并描述于1990年授予Okuhara等人的美国专利4,894,366中。R. Venkataramanan等人（Transplantation Proceedings, 22, No.1, Suppl., 1pp52-56, 1990年2月）报导，制成了FK506的静脉注射剂，为FK506在聚氧乙烯化蓖麻油（HCO-60，一种表面活性剂）和醇中的10mg/ml溶液。该静脉制剂必须用盐水或右旋糖稀释，并输注1－2小时。

申请人现已出人意料地发现，在雷帕霉素浓缩液和水稀释剂的两部分体系中，利用丙二醇使雷帕霉素增溶，便可以在不使用表面活性剂的情况下制得可药用的雷帕霉素水性注射液。其特殊优点是使用水作为单组分稀释剂，而水因其组织耐受性好而是优选的注射液稀释剂。此外，还避免了其他稀释剂成分的混入。本发明的雷帕霉素注射剂既非常适于快速浓注，又非常适于输注。

本发明的一个方面是一种水基雷帕霉素注射液，该注射液包含雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与含水稀释液的混合液。具体地说，本发明是一种水性雷帕霉素注射液，该注射液包含40－75%（体积）浓度为0.25-8mg／ml的雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与含水稀释液混合液，其中稀释液占混合液体积的60－25%，混合液中雷帕霉素的浓度为0.1-4mg/ml。优选的水性雷帕霉素注射液是稀释液占混合液体积40-60%的注射液。稀释液优选水，但也可含有其他溶剂，如少量（如10%体积或更少）的丙二醇。

本发明的这一方面优选的水性雷帕霉素注射液，是丙二醇浓溶液中雷帕霉素的浓度为0.5-4mg/ml的注射液。更为优选的是丙二醇浓溶液中雷帕霉素的浓度为0.6-3.3mg/ml的注射液。本发明优选的水性雷帕霉素注射液还有：混合液中雷帕霉素浓度为0.25-2mg/ml的注射液；以及丙二醇占混合液体积60－40%的注射液。

本发明这一方面特别优选的水性雷帕霉素注射液，包括40－60%雷帕霉素浓度为0.5-4mg/ml的雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与60-40%（体积）含水稀释剂的混合液，其中混合液中雷帕霉素的浓度为0.25-2mg/ml。

本发明还提供如上所述供快速浓注的水性雷帕霉素注射液，其中注射液中雷帕霉素的浓度优选为0.25-2mg/ml。

本发明的第二方面是一种水性雷帕霉素注射液，所述注射液包含溶于丙二醇和水的溶液中的雷帕霉素，其中水占溶液体积的40－75%，溶液中雷帕霉素的浓度为0.1-4mg/ml。

本发明的这一方面优选的水性雷帕霉素注射液是溶液中雷帕霉素浓度为0.25-1mg/ml注射液。与其相独立而亦为优选的是水占溶液体积60－40%的注射液。

本发明还提供一种含有雷帕霉素浓溶液和稀释液的产品，该产品

是一种组合制剂，用于在静脉注射前进行混合而得到雷帕霉素浓度为0.1-4mg/ml的溶液，所述浓溶液包含浓度为0.25-8mg/ml的雷帕霉素在丙二醇中的溶液，所述稀释液包含水，浓溶液与稀释液的比例为40:60至75:25(体积百分比)。

雷帕霉素静脉浓溶液的制备方法包括：将雷帕霉素加到丙二醇中并混合至形成溶液，该过程可在室温下进行。然后以已知方式将溶液过滤灭菌。将适当体积的浓溶液装入安瓿，然后以已知方式密封。按照注射剂的标准制备操作步骤，在过滤、灌装和密封操作的整个过程中都保持无菌条件。雷帕霉素浓溶液产品最好冷藏。

每个雷帕霉素静脉稀释剂体系的制备方法包括：在管形瓶中装适当体积的无菌水，然后将管形瓶盖好、密封并高压灭菌。制成的雷帕霉素稀释液可在室温下贮藏或冷藏。

配成最终给药配方的操作步骤包括：将一份雷帕霉素静脉浓溶液注入装有雷帕霉素静脉稀释剂的管形瓶中，振荡约一分钟或直至形成澄清的溶液。配好的溶液应在指定的使用期内给药。配好的雷帕霉素注射液的使用期是配好的溶液保持澄清和无色的那段时间。使用期最多可达4小时，但优选至多1小时的使用期。

药用丙二醇容易从各种商业机构得到。

因此，本发明还提供了一种制备水性雷帕霉素注射液的方法，该方法包括：使40－75%(体积)浓度为0.25-8mg/ml的雷帕霉素在丙二醇中的浓溶液与含水稀释液混合，其中稀释液占混合液体积的60-25%，从而使注射液中雷帕霉素的浓度为0.1-4mg/ml。

下列实施例进一步说明本发明的实施。

实施例 1

雷帕霉素注射剂(1mg/ml)的制备

A.2mg/ml雷帕霉素在丙二醇中的静脉浓溶液的制备:

配方(密度: 1.036g/ml):

成分	量
雷怕霉素100%	0.2g
丙二醇(美国药典级)	加至100ml或103.6g

操作步骤:

1.在经过适当校准的容器中称取雷怕霉素。

2.用丙二醇将体积调至100ml。

3.混合至形成均匀溶液。

4.将溶液无菌过滤。

5.装入安瓿或管形瓶中并密封。

B.1.0mg/ml 雷怕霉素静脉稀释液

配方(密度: 1.00g/ml) :

成分	量
注射用水(美国药典级)	加至100ml或100g

操作步骤:

1.在每个5ml 无色管形瓶中装入1.0ml ±0.01ml, 密封并卷边。

2.高压灭菌。

C.1mg/ml 雷怕霉素静脉注射液(配好的)

配方(密度: 1.035g/ml)

成分	量
雷怕霉素静脉浓溶液2mg/ml	1ml
雷怕霉素静脉稀释液	1ml

操作步骤:

1.利用严格的无菌技术, 在装有1ml 雷怕霉素静脉稀释液的管形瓶中, 注入1ml 浓度为2mg/ml 雷怕霉素静脉浓溶液。

2.振荡至形成澄清溶液。

3. 在使用期内给药。

实施例 2

雷帕霉素注射剂(2mg/ml)的制备

A. 4mg/ml 雷帕霉素在丙二醇中的静脉浓溶液的制备:

配方(密度: 1.036g/ml):

成分	量
雷帕霉素100%	0.4g
丙二醇(美国药典级)	加至100ml 或103.6g

操作步骤:

1. 在经过适当校准的容器中称取雷帕霉素。

2. 用丙二醇将体积调至100ml。

3. 混合至形成均匀溶液。

4. 将溶液无菌过滤。

5. 装入安瓿或管形瓶中并密封。

B. 2mg/ml 雷帕霉素静脉稀释液

成分	量
丙二醇(美国药典级)	10ml
注射用水(美国药典级)	加至100ml 或100g

操作步骤:

1. 将丙二醇置于合适的容器中。

2. 用注射用水将体积调至100ml。

3. 混合至形成均匀溶液。

4. 将溶液无菌过滤。

5. 包装。

6. 高压灭菌。

C. 4mg/ml 雷帕霉素静脉注射液(配好的)

配方(密度: 1.035g/ml)

成分	量
雷怕霉素静脉浓溶液4mg/ml	1ml
雷怕霉素静脉稀释液	1ml

操作步骤:

1.利用严格的无菌技术，在装有1ml 雷怕霉素静脉稀释液的管形瓶中，注入1ml 浓度为2mg/ml 雷怕霉素静脉浓溶液。

2.振荡至形成澄清溶液。

3.在使用期内给药。

实施例 3

雷怕霉素注射剂(3mg/ml)的制备

A.6mg/ml 雷怕霉素在丙二醇中的静脉浓溶液的制备:

配方(密度: 1.036g/ml):

成分	量
雷怕霉素100%	0.6g
丙二醇(美国药典级)	加至100ml 或103.6g

操作步骤:

1.在经过适当校准的容器中称取雷怕霉素。

2.用丙二醇将体积调至100ml。

3.混合至形成均匀溶液。

4.将溶液无菌过滤。

5.装入安瓿或管形瓶中并密封。

B.3mg/ml 雷怕霉素静脉稀释液

配方(密度: 1.00g/ml) :

成分	量
丙二醇(美国药典级)	10ml

注射用水(美国药典级)	加至100ml 或100g

操作步骤:

1. 将丙二醇置于合适的容器中。

2. 用注射用水将体积调至100ml 。

3. 混合至形成均匀溶液。

4. 将溶液无菌过滤。

5. 包装。

6. 高压灭菌。

C. 3mg /ml 雷怕霉素静脉注射液(配好的)

配方(密度: 1. 035g /ml):

成分	量
雷怕霉素静脉浓溶液6mg /ml	1ml
雷怕霉素静脉稀释液	1ml

操作步骤:

1. 利用严格的无菌技术, 在装有1ml 雷怕霉素静脉稀释液的管形瓶中, 注入1ml 浓度为6mg /ml 雷怕霉素静脉浓溶液。

2. 振荡至形成澄清溶液。

3. 在使用期内给药。

实施例 4

雷怕霉素注射剂(4mg /ml) 的制备

A. 8mg /ml 雷怕霉素在丙二醇中的静脉浓溶液的制备:

配方(密度: 1. 036g /ml):

成分	量
雷怕霉素100%	0. 8g
丙二醇(美国药典级)	加至100ml 或103. 6g

操作步骤:

1. 在经过适当校准的容器中称取雷帕霉素。

2. 用丙二醇将体积调至100ml。

3. 混合至形成均匀溶液。

4. 将溶液无菌过滤。

5. 装入安瓿或管形瓶中并密封。

B. 4mg/ml 雷帕霉素静脉稀释液

成分	量
丙二醇(美国药典级)	10ml
注射用水(美国药典级)	加至100ml或100g

操作步骤:

1. 将丙二醇置于合适的容器中。

2. 用注射用水将体积调至100ml。

3. 混合至形成均匀溶液。

4. 将溶液无菌过滤。

5. 包装。

6. 高压灭菌。

C. 4mg/ml 雷帕霉素静脉注射液(配好的)

配方(密度: 1.035g/ml)

成分	量
雷帕霉素静脉浓溶液8mg/ml	1ml
雷帕霉素静脉稀释液	1ml

操作步骤:

1. 利用严格的无菌技术，在装有1ml 雷帕霉素静脉稀释液的管形瓶中，注入1ml 浓度为8mg/ml 雷帕霉素静脉浓溶液。

2. 振荡至形成澄清溶液。

3. 在使用期内给药。