



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101919819 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 22

(21) 申请号 200910086500. 0

(22) 申请日 2009. 06. 16

(71) 申请人 北京双鹭药业股份有限公司

地址 100041 北京市石景山区八大处高科技
园区中园路 9 号

(72) 发明人 邓硕 吴彦卓 刘迎 徐明波

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006. 01)

A61K 47/34 (2006. 01)

A61K 31/337 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

一种以 Solutol HS 15 作为增溶剂的抗癌药物制剂

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,公开了一种抗癌药物的可注射制剂。该制剂中的抗癌活性成分是紫杉醇或者多西他赛,用量为 0.01%~10% (w/v);该制剂中的增溶剂为具有低溶血性和低组胺释放特性的新型辅料聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯 (Solutol HS 15),用量为 5%~50% (w/v),不含有除 Solutol HS 15 外的其他表面活性剂。发明的制剂能消除或降低由 Cremophor EL 及 Tween-80 引起的过敏反应及溶血作用,降低制剂毒性,具有更高的安全性,发明的制剂还具有一定的缓释及靶向作用,且具有处方组成简单、工艺简便、成本低廉的特点,在制备抗肿瘤药物实践中有广泛的应用前景。

1. 一种含抗癌药物紫杉醇或者多西他赛的可注射制剂其特征在于该制剂以 Solutol HS 15 为唯一的增溶剂。
2. 根据权利要求 1 所述的制剂,其特征在于:该制剂中紫杉醇或多西他赛的用量为 0.1%~1% (w/v), Solutol HS 15 的用量为 5%~50% (w/v)。
3. 根据权利要求 1-2 所述的制剂,其特征在于:该制剂中可以含有冻干保护剂及附加剂。
4. 根据权利要求 3 所述的制剂,其特征在于:该制剂中的冻干保护剂是葡萄糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、右旋糖酐、甘露醇、山梨醇、木糖醇中的一种或几种混合物,冻干保护剂总量为 1%~50% (w/v)。
5. 根据权利要求 3 所述的制剂,其特征在于:该制剂中的附加剂为 pH 调节剂或缓冲盐、抗氧化剂。
6. 根据权利要求 5 所述的制剂,其特征在于:该制剂中 pH 调节剂是盐酸、氢氧化钠等,调节 pH 值为 4~8;缓冲盐包括醋酸盐、磷酸盐等,缓冲盐的 pH 值为 4~8。
7. 根据权利要求 5 所述的制剂,其特征在于:该制剂中的抗氧化剂是亚硫酸氢钠、维生素 E、维生素 C 等中的一种或几种,抗氧化剂总量为 0.005~0.5% (w/v)。
8. 权利要求 1-7 所述的制剂在制备抗癌药物中的应用。

一种以 Solutol HS 15 作为增溶剂的抗癌药物制剂

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及含有抗肿瘤活性成分的紫杉醇及多西他赛的可注射制剂。本发明的重点在于改善紫杉醇及多西他赛水溶性、降低毒性,发明的制剂还具有一定的缓释和靶向作用。

背景技术

[0002] 一. 模型药物介绍:

[0003] (一) 紫杉醇

[0004] 紫杉醇是由 Wall 等人于 1963 年从红豆杉科红豆属植物短叶红豆杉的树皮中取得到的有效成分,目前也可人工合成,其化学结构是紫杉烷类中一种四环二萜类化合物。1992 年 12 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准紫杉醇用于治疗其它抗癌药无效的晚期卵巢癌的治疗,1994 年 FDA 又批准紫杉醇用于治疗晚期乳腺癌,至今英、法、日、意大利、加拿大、瑞典、德国、挪威、瑞士、巴西等 40 多个国家批准紫杉醇用于临床治疗。

[0005] 紫杉醇具有诱导和促进微管蛋白聚合和组装的作用,能够稳定微管,抑制其解聚,干扰有丝分裂纺锤体的装配,导致有丝分裂阻滞,使染色体不分离,从而抑制肿瘤细胞的分裂和增值,使肿瘤细胞停止在 G2 期和 M 期,直至死亡,从而达到抗肿瘤的作用。体外研究也表明紫杉醇以浓度依赖性方式可逆地结合到 N 段微管蛋白的 β 亚单位上,增加聚合的速度和产量。由于其独特的作用机制以及对已耐药肿瘤有效,自进入临床以来受到医药界高度重视。临床实践已证明:紫杉醇对晚期卵巢癌、晚期乳腺癌、非细胞性肺癌、头颈及某些消化道恶性肿瘤等均有一定疗效,若联合其它抗肿瘤药,其疗效可进一步提高。紫杉醇对于非癌症性疾病的防治尚处于理论探索与动物试验阶段,初步研究表明紫杉对疟疾、类风湿性关节炎、早老年痴呆与中风等有良好的治疗作用。

[0006] 据来自美国的最新统计数字,2006 年,包括天然原料加工的紫杉醇注射剂和半合成紫杉醇注射剂在内的紫杉醇制剂的国际市场总销售额已达 37 亿美元,高居世界抗癌药之首。自 92 年一上市,紫杉醇当年即创下年销 2 亿多美元的惊人奇迹,上市第 7 年全球市场销售额已突破 10 亿美元。由此,紫杉醇创造了植物抗癌药单一制剂的销售奇迹,是医院首选的抗肿瘤药物。

[0007] 然而,紫杉醇在水中的溶解度 $< 0.25 \mu\text{g/mL}$,口服几乎不吸收,为了解决难溶于水的问题,市售紫杉醇注射剂泰素 (TAXOR) 使用聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL) 和无水乙醇 1 : 1 混合稳定助溶剂,制成无色粘稠的浓溶液,紫杉醇的浓度为 6mg/mL (30mg/支)。使用时用生理盐水或 5% 葡萄糖注射液稀释成 $0.3 \sim 1.2\text{g/L}$, 3h 静滴,输注量为 $135 \sim 175\text{mg/m}^2$,最大耐受剂量 (MTD) 为 3h 内输注 $225 \sim 240\text{mg/m}^2$ 。但 Cremophor EL 有很强的副作用,易引起严重的过敏反应和低血压。另外,高浓度表面活性剂 Cremophor EL 还可赛的毒副反应可能与神经纤维结构破坏有关,继而导致感觉异常症状。用药前 12h, 6h, 0.5h 需提前给患者口服地塞米松和 H_2 受体拮抗剂 (西咪替丁, 苯海拉明等) 加以预防。另外由于紫杉醇容易析出结晶,还需使用特殊的输液装置,对已经发生过敏的病人还要对症处理,尽

管这些副作用可以通过用药等方法加以预防,但整个过程非常不便,而且还需要谨慎监测用药过程。同时,紫杉醇在体内代谢速度快,只有 1.36h,不易长时间维持有效的血药浓度。因此,急需对紫杉醇现有剂型进行改造,以降低紫杉醇的毒性,有效的发挥其抗肿瘤作用。

[0008] (二) 多西他赛

[0009] 多西他赛(多西紫杉醇)是新一代抗肿瘤药物,它与紫杉醇同属紫杉烷类,均为 FDA 批准的紫杉烷类抗癌药物。国外学者于 1994 年半合成出多西紫杉醇作为紫杉醇的替代成分活性化合物。多西紫杉醇最初由法国罗纳普朗克乐安公司开发而成,1995 年在墨西哥、南非和加拿大首次上市,1996 年 5 月获得 FDA 批准,商品名为泰索帝(Taxotere),用于化疗失败的转移性乳腺癌和铂类治疗失败的转移性非小细胞肺癌的治疗。随后在英、美、法、意、德、日等 33 个国家上市,该药物抗瘤谱广,是现有药物中治疗转移乳腺癌(MBC)和非小细胞肺癌(NSCLC)最有效的单剂化疗药物。1996 年多西紫杉醇在我国进行临床验证,之后顺利上市销售。

[0010] 多西紫杉醇具有阻断细胞有丝分裂的作用,可破坏微管的完整性。Bcl-2 基因是新的癌基因家族的成员,它可以抑制细胞凋亡而延长了肿瘤细胞的生存时间,促进肿瘤细胞生长。研究显示,多西紫杉醇可以诱导 Bcl-2 蛋白的磷酸化,从而促进细胞凋亡。目前的研究表明,多西紫杉醇还能调节体内免疫功能,从而对肿瘤细胞产生生长抑制和杀伤作用。尽管多西紫杉醇与紫杉醇两者显示相似的细胞内作用机制,但临床上表现出完全的交叉拮抗作用,表明两者仍存在着某些差异。有实验表明,在体外缺失 GTP 的条件下,作为装配稳定微管的促进剂,多西紫杉醇比紫杉醇更具潜力。与紫杉醇相比,多西紫杉醇在细胞内浓度高且储留时间长,对于过度表达 P-糖蛋白的多数人体肿瘤具有抗肿瘤活性。由于多西紫杉醇对微管有更高的亲和力,因此在抑制微管解聚方面,其作用约为紫杉醇的 2 倍,并且还不会改变微管的原丝数目。

[0011] 多西紫杉醇的水溶性比紫杉醇稍好,但是口服生物利用度仅为 8%,因此制备成注射剂以提高其疗效。市售注射剂泰索帝(Taxotere)采用吐温 80 增溶、乙醇助溶,是一个注射剂浓缩液和一个溶剂的两瓶装;其中注射剂浓缩液为含有主药的吐温 80(40mg/ml)溶液,溶剂为 13%(w/w)的注射用乙醇,使用时从冰箱取出后,室温下放置 5 分钟后,将溶剂加入浓缩液中混合均匀,手工振摇混合 15 秒,再放置 5 分钟,以消除产生的泡沫,存在不能随取随用的问题。临用前用生理盐水或 5%葡萄糖注射液稀释,使最终药物浓度达到 0.3~0.9mg/L,静滴一小时,泰索帝的推荐剂量为每三周 75mg/m²。这种使用方法操作繁琐,临床用药极不方便,并且在配制过程中容易产生二次污染,给患者的使用带来风险。另有文献报道,将多西紫杉醇溶解于吐温 80-乙醇(50:50)混合系统中配制使用,临床 I 期实验中大多数患者仍产生了明显的过敏反应。另外,吐温 80 可以干扰 p-糖蛋白表达,会与一些联合使用的药物发生瞬间相互作用,临床应用出现嗜中性白血球减少症、外周神经病变及超敏反应等不良反应。吐温 80 与普通的 PVC 静脉给药器会产生配伍禁忌,干扰多西紫杉醇与血浆蛋白的正常结合,并且这种干扰呈浓度依赖性,使药物的体内药物动力学过程发生改变,并且吐温 80 还会诱导暂时性低血压反应,产生溶血作用。因此,在使用多西紫杉醇注射液治疗的同时,需要使用皮质激素和 H₁-H 受体拮抗剂(如口服地塞米松和 H₂受体拮抗剂西咪替丁、苯海拉明),以消除不良反应的发生。鉴于现有剂型的弊端,急需对多西紫杉醇进行剂型改造,以降低多西紫杉醇的毒性,有效的发挥其抗肿瘤作用。

[0012] 二.Solutol HS 15 介绍

[0013] Solutol HS 15,一种由德国BASF公司研发的新非离子表面活性剂,收录于英国药典和德国药典。从化学角度讲,Solutol HS 15 是一种聚乙二醇 (PEG) 十二羟基硬脂酸酯,室温下外观为淡黄白的糊剂。12- 羟基族中的一小部分能被聚乙二醇醚化。在水中的溶解度随温度的增加而减少。如果贮存在 25℃,能保证 24 个月的稳定性。Solutol HS 15 符合现代高效增溶剂的标准,与传统增溶剂(如吐温 80)相比,具有增溶能力强、低毒性、耐高温蒸汽灭菌等特性。其低毒性具体表现在(1) 低溶血作用:溶血作用较吐温 80 低 10 倍;(2) 低组胺释放:血清组胺水平较吐温 80 低 30 倍,临床前无需使用抗组胺剂和类皮质激素药物进行过敏预处理;(3) 高的生理耐受性:高浓度时仍能保证溶液的低粘度,30%时仍达到无痛给药。

[0014] 因此,以 Solutol HS 15 辅料的可注射抗癌药物制剂具有更好的稳定性,安全性,更低的毒副作用。

发明内容

[0015] 本发明旨在提供一种性质稳定的紫杉醇及多西他赛可注射制剂,该制剂中的增溶剂只有 Solutol HS 15,发明的制剂能消除因 Cremophor EL 及吐温 80 引起的过敏反应及溶血作用,减少紫杉醇及多西他赛自身的毒性反应,还能起到一定的缓释和靶向作用。本发明处方组成简单,制备工艺简便、质量可控、成本低廉,适合工业化生产。

[0016] 本发明制剂中各组分含量(按重量体积比):紫杉醇为 0.1%~1% (w/v), Solutol HS 15 为 5%~50% (w/v),冻干保护剂总量为 1%~50% (w/v)。紫杉醇或多西他赛与 Solutol HS 15 的用量比为 0.2%~20%。

[0017] 本发明制剂中除了 Solutol HS 15,不含其它表面活性剂,增溶剂及助溶剂,该制剂中不含任何有机溶剂。

[0018] 本发明的冻干保护剂是葡萄糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、右旋糖酐、甘露醇、山梨醇、木糖醇中的一种或几种混合物,冻干保护剂总量为 1%~50% (w/v)。附加剂为 pH 调节剂或缓冲盐、抗氧化剂。pH 调节剂包括盐酸、氢氧化钠等,调节 pH 值为 4~8;缓冲盐包括醋酸盐、磷酸盐等,缓冲盐的 pH 值为 4~8。抗氧化剂为亚硫酸氢钠、维生素 E、维生素 C 等中的一种或几种,抗氧化剂总量为 0.005~0.5% (w/v)。

[0019] 本发明的制备方法如下,一定温度下,将处方量的紫杉醇或多西他赛溶解在适量 Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将处方量的冻干保护剂,抗氧化剂溶解在适量的注射用水或缓冲盐中,搅拌至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,定容至全量, pH 值为 4~8,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0020] 文献曾经报道过以 Solutol HS 15 为辅料的制剂研究。CN 1946394A 用于治疗癌症的可注射组合物,专利中四氢呋喃聚乙二醇醚和 Solutol HS 15 联合使用共同增溶紫杉醇及多西他赛,其中不仅包括增溶剂 Solutol HS 15,还包括助溶剂四氢呋喃聚乙二醇醚。CN 1660072A 紫杉烷类速溶固体注射液、制备方法及应用,专利中将紫杉醇或多西他赛溶于乙醇,然后加入聚氧乙烯蓖麻油或吐温-80 或聚乙二醇十二羟基硬脂酸酯得溶液相 1,再与水相混合,最后真空除去乙醇后冷冻干燥或喷雾干燥制备固体注射液。CN 101138550A 多种表面活性剂联合使用制备的混合胶束药物制剂及其制备方法,专利中通过聚乙二醇十二羟

基硬脂酸酯与一种或一种以上其他表面活性剂联用制备混合胶束来增溶紫杉醇或多西他赛。与这些研究相比,本发明的特点是发明的制剂中 Solutol HS 15 为唯一的增溶剂,不含其它表面活性剂、增溶剂和助溶剂,不使用有机溶剂,简化了处方和工艺,国内外文献未见相同研究报道,制剂的处方组成具有明显的新颖性。由于发明的制剂中不含有吐温 80 等有机溶剂,使得本发明具有更多的优点:制备的制剂无需使用抗过敏药预处理,具有低毒性,低溶血作用,高效性,高安全性,还具有一定的缓释靶向作用;该制剂具有很强的稀释稳定性,黏度小,可实现无痛给药;处方简单,工艺简便,重复性好,质量可控,便于工业化生产。

具体实施方式:

[0021] 本发明的具体实施方式,由以下的实施实例说明,但本发明的保护范围不局限于此。

[0022] 实施例一:

[0023] 处方:

[0024] 紫杉醇: 2.0g

[0025] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯: 200g

[0026] 葡萄糖: 100g

[0027] 甘露醇: 80g

[0028] PBS 溶液 (pH 值为 5.8): 1000ml

[0029] 方法:在一定温度下,将 2.0g 紫杉醇溶解在 200g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 100g 葡萄糖,80g 甘露醇溶解在适量的 PBS 溶液中,搅拌至澄清得溶液 2;将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,PBS 溶液定容至 1000ml,用 0.1M 的 NaOH 或 0.1M 的 HCL 调节 pH 值为 5.5,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0030] 实施例二:

[0031] 处方:

[0032] 紫杉醇: 3.0g

[0033] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯: 300g

[0034] 蔗糖: 200g

[0035] 甘露醇: 50g

[0036] 注射用水: 至 1000ml

[0037] 方法:在一定温度下,将 3.0g 紫杉醇溶解在 300g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 200g 蔗糖,50g 甘露醇溶解在适量的注射用水中,搅拌至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,注射用水定容至 1000ml,用 0.1M 的 NaOH 或 0.1M 的 HCL 调节 pH 值为 6.5,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0038] 实施例三:

[0039] 处方:

[0040] 紫杉醇: 4.0g

[0041] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯: 400g

[0042] 海藻糖: 200g

[0043] 乳糖: 100g

- [0044] VC : 0.5g
- [0045] PBS 溶液 (pH 值为 5.0) : 至 1000ml
- [0046] 方法 : 在一定温度下, 将 4.0g 紫杉醇溶解在 400g Solutol HS 15 中, 搅拌至澄清得溶液 1, 将 200g 海藻糖, 100g 甘露醇溶解, 0.5gVC 在适量的 PBS 溶液中, 搅拌至澄清得溶液 2, 将溶液 1, 溶液 2 混匀, 活性炭除热原, PBS 溶液定容至 1000ml, 用 0.1M 的 NaOH 或 0.1M 的 HCL 调节 pH 值为 4.5, 过滤除菌, 分装, 冷冻干燥。
- [0047] 实施例四 :
- [0048] 处方 :
- [0049] 紫杉醇 : 5.0g
- [0050] 聚乙二醇 -12- 羟基硬脂酸酯 : 500g
- [0051] 麦芽糖 : 150g
- [0052] 甘露醇 : 75g
- [0053] 亚硫酸氢钠 : 0.1g
- [0054] 注射用水 : 至 1000ml
- [0055] 方法 : 在一定温度下, 将 5.0g 紫杉醇溶解在 500g Solutol HS 15 中, 搅拌至澄清得溶液 1, 将 150g 麦芽糖, 75g 甘露醇, 0.1g 亚硫酸氢钠溶解在适量的注射用水中, 搅拌至澄清得溶液 2, 将溶液 1, 溶液 2 混匀, 活性炭除热原, 注射用水定容至 1000ml, 过滤除菌, 分装, 冷冻干燥。
- [0056] 实施例五 :
- [0057] 处方 :
- [0058] 紫杉醇 : 3.0g
- [0059] 聚乙二醇 -12- 羟基硬脂酸酯 : 150g
- [0060] 蔗糖 : 50g
- [0061] 海藻糖 : 50g
- [0062] 麦芽糖 : 50g
- [0063] 甘露醇 : 50g
- [0064] 注射用水 : 1000ml
- [0065] 方法 : 在一定温度下, 将 3.0g 紫杉醇溶解在 150g Solutol HS 15 中, 搅拌至澄清得溶液 1, 将 50g 蔗糖, 50g 海藻糖, 50g 麦芽糖, 50g 甘露醇溶解在适量的注射用水中, 搅拌至澄清得溶液 2, 将溶液 1, 溶液 2 混匀, 活性炭除热原, 注射用水定容至 1000ml, 用 0.1M 的 NaOH 或 0.1M 的 HCL 调节 pH 值为 7.0, 过滤除菌, 分装, 冷冻干燥。
- [0066] 实施例六 :
- [0067] 处方 :
- [0068] 紫杉醇 : 4.0g
- [0069] 聚乙二醇 -12- 羟基硬脂酸酯 : 250g
- [0070] 葡萄糖 : 50g
- [0071] 海藻糖 : 50g
- [0072] 乳糖 : 50g
- [0073] 甘露醇 : 50g

[0074] PBS 溶液 (pH 值为 5.0) : 1000ml

[0075] 方法 :在一定温度下,将 4.0g 紫杉醇溶解在 250g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 50g 葡萄糖,50g 海藻糖,50g 乳糖,50g 甘露醇溶解在适量的醋酸缓冲液中,搅拌至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,醋酸缓冲液定容至 1000ml,用 0.1M 的 NaOH 或 0.1M 的 HCL 调节 pH 值为 5.0,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0076] 实施例七 :

[0077] 处方 :

[0078] 紫杉醇 : 6.0g

[0079] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯 : 350g

[0080] 蔗糖 : 100g

[0081] 葡萄糖 : 100g

[0082] 甘露醇 : 100g

[0083] 注射用水 : 至 1000ml

[0084] 方法 :在一定温度下,将 6.0g 紫杉醇溶解在 350g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 100g 蔗糖,100g 葡萄糖,100g 甘露醇溶解在适量的注射用水中,搅拌至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,注射用水定容至 1000ml,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0085] 实施例八 :

[0086] 处方 :

[0087] 紫杉醇 : 8.0g

[0088] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯 : 450g

[0089] 蔗糖 : 200g

[0090] 山梨醇 : 100g

[0091] 亚硫酸氢钠 : 0.1g

[0092] 注射用水 : 至 1000ml

[0093] 方法 :在一定温度下,将 8.0g 紫杉醇溶解在 450g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 200g 蔗糖,100g 山梨醇,0.1g 亚硫酸氢钠溶解在适量的注射用水中,搅拌至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,注射用水定容至 1000ml,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0094] 实施例九 :

[0095] 处方 :

[0096] 多西他赛 : 4.0g

[0097] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯 : 200g

[0098] 葡萄糖 : 100g

[0099] 甘露醇 : 100g

[0100] 亚硫酸氢钠 : 0.5g

[0101] PBS 溶液 (pH 值为 5.0) : 至 1000ml

[0102] 方法 :在一定温度下,将 4.0g 多西他赛溶解在 200g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 100g 葡萄糖,100g 甘露醇,0.5g 亚硫酸氢钠溶解在适量的 PBS 溶液中,搅拌

至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,PBS 溶液定容至 1000ml,用 0.1M 的 NaOH 或 0.1M 的 HCL 调节 pH 值为 5.0,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0103] 实施例十:

[0104] 处方:

[0105] 多西他赛: 5.0g

[0106] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯: 250g

[0107] 海藻糖: 100g

[0108] 木糖醇: 75g

[0109] VE: 0.5g

[0110] PBS 溶液 (pH 值为 5.8): 至 1000ml

[0111] 方法:在一定温度下,将 5.0g 多西他赛,0.5gVE 溶解在 250g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 100g 海藻糖,75g 木糖醇溶解在适量的醋酸缓冲液中,搅拌至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,醋酸缓冲液定容至 1000ml,用 0.1M 的 NaOH 或 0.1M 的 HCL 调节 pH 值为 5.5,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0112] 实施例十一:

[0113] 处方:

[0114] 多西他赛: 6.0g

[0115] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯: 300g

[0116] 葡萄糖: 80g

[0117] 甘露醇: 80g

[0118] 注射用水: 至 1000ml

[0119] 方法:在一定温度下,将 6.0g 多西他赛溶解在 300g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 80g 葡萄糖,80g 甘露醇解在适量的注射用水中,搅拌至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,注射用水定容至 1000ml,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0120] 实施例十二:

[0121] 处方:

[0122] 多西他赛: 6.0g

[0123] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯: 400g

[0124] 葡萄糖: 100g

[0125] 甘露醇: 75g

[0126] 注射用水: 至 1000ml

[0127] 方法:在一定温度下,将 6.0g 多西他赛溶解在 400g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 100g 葡萄糖,75g 甘露醇溶解在适量的注射用水中,搅拌至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,注射用水定容至 1000ml,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0128] 实施例十三:

[0129] 处方:

[0130] 多西他赛: 8.0g

[0131] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯: 400g

[0132] 蔗糖: 200g

- [0133] 甘露醇：75g
- [0134] 注射用水：至 1000ml
- [0135] 方法：在一定温度下，将 8.0g 多西他赛溶解在 400g Solutol HS 15 中，搅拌至澄清得溶液 1，将 200g 蔗糖，75g 甘露醇溶解在适量的注射用水中，搅拌至澄清得溶液 2，将溶液 1，溶液 2 混匀，活性炭除热原，注射用水定容至 1000ml，过滤除菌，分装，冷冻干燥。
- [0136] 实施例十四：
- [0137] 处方：
- [0138] 多西他赛：10.0g
- [0139] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯：500g
- [0140] 海藻糖：100g
- [0141] 麦芽糖：50g
- [0142] 甘露醇：25g
- [0143] 亚硫酸氢钠：0.1g
- [0144] PBS 溶液 (pH 为 5.0)：至 1000ml
- [0145] 方法：在一定温度下，将 10.0g 多西他赛溶解在 500g Solutol HS 15 中，搅拌至澄清得溶液 1，将 100g 海藻糖，50g 麦芽糖，25g 甘露醇，0.1g 亚硫酸氢钠溶解在适量的 PBS 溶液中，搅拌至澄清得溶液 2，将溶液 1，溶液 2 混匀，活性炭除热原，PBS 溶液定容至 1000ml，用 0.1M 的 NaOH 或 0.1M 的 HCL 调节 pH 值为 5.0，过滤除菌，分装，冷冻干燥。
- [0146] 实施例十五：
- [0147] 处方：
- [0148] 多西他赛：7.5g
- [0149] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯：300g
- [0150] 海藻糖：100g
- [0151] 蔗糖：50g
- [0152] 木糖醇：50g
- [0153] VE：0.5g
- [0154] PBS 溶液 (pH 值为 6.8)：至 1000ml
- [0155] 方法：在一定温度下，将 7.5g 多西他赛，0.5gVE 溶解在 300g Solutol HS 15 中，搅拌至澄清得溶液 1，将 100g 海藻糖，50g 蔗糖，50g 木糖醇溶解在适量的 PBS 溶液中，搅拌至澄清得溶液 2，将溶液 1，溶液 2 混匀，活性炭除热原，PBS 溶液定容至 1000ml，用 0.1M 的 NaOH 或 0.1M 的 HCL 调节 pH 值为 6.8，过滤除菌，分装，冷冻干燥。
- [0156] 实施例十六：
- [0157] 处方：
- [0158] 多西他赛：10.0g
- [0159] 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯：400g
- [0160] 葡萄糖：80g
- [0161] 海藻糖：80g
- [0162] 麦芽糖：80g
- [0163] 注射用水：至 1000ml

[0164] 方法:在一定温度下,将 10.0g 多西他赛溶解在 400g Solutol HS 15 中,搅拌至澄清得溶液 1,将 80g 葡萄糖,80g 海藻糖,80g 蔗糖溶解在适量的注射用水中,搅拌至澄清得溶液 2,将溶液 1,溶液 2 混匀,活性炭除热原,注射用水定容至 1000ml,过滤除菌,分装,冷冻干燥。

[0165] 实施例十七:冻干制剂复溶后的稀释稳定性考察

[0166] 实验方法:以实施方案一,八,九,十二为例制备冻干制剂,用生理盐水或 5% 葡萄糖复溶并稀释至最终药物浓度为 0.5mg/ml 后,室温 25℃ 放置,分别在 1h, 4h, 8h, 24h 灯检观察溶液澄明度,观察是否有药物晶体析出。(其中:实验一,按实施方案一制备,生理盐水稀释;实验二,按实施方案八制备,5% 葡萄糖稀释;实验三,按实施方案九制备,生理盐水稀释;实验四,按实施方案十二制备,5% 葡萄糖稀释)

[0167] 实验结果:

[0168]

	1h	4h	8h	24h
实验一	澄清透明, -	澄清透明, -	澄清透明, -	澄清透明, -
实验二	澄清透明, -	澄清透明, -	澄清透明, -	澄清透明, -
实验三	澄清透明, -	澄清透明, -	澄清透明, -	澄清透明, -
实验四	澄清透明, -	澄清透明, -	澄清透明, -	澄清透明, -

[0169] 实验结论:四个制剂均表现良好的稀释稳定性,24 小时内澄明度均合格,且无药物晶体析出,说明制备的冻干制剂临用前用生理盐水或 5% 葡萄糖 4-20 倍可行,保证了临床用药的安全性。

[0170] 实施例十八:实施方案四制备制备的紫杉醇可注射制剂的急毒实验

[0171] 实验方法:取 20 只昆明种小鼠,体重 18—22g,分两组每组 10 只,对照组(市售泰素制剂)及给药组(实施方案四制剂),给药剂量为 150mg/kg,尾静脉注射,连续给药 3 天,三天后计算存活率。

[0172] 实验数据:

[0173]

组别	动物数 (存活/总数)	存活率(%)
对照组	2/10	20%
给药组	5/10	50%

[0174] 实验结论:该发明的制剂较市售制剂小鼠死亡数量明显减少,存活率较高,毒性明显降低。

[0175] 实施例十九:实施方案十四制备的多西他赛可注射制剂的急毒实验

[0176] 实验方法:具体操作同实施方案十八,取 20 只昆明种小鼠,体重 18—22g,分两组每组 10 只,对照组(市售泰索帝制剂)及给药组(实施方案十四),给药剂量为 75mg/kg,

尾静脉注射,连续给药 3 天,三天后计算存活率。

[0177] 实验数据:

[0178]

组别	动物数 (存活/总数)	存活率 (%)
对照组	3/10	30%
给药组	6/10	60%

[0179] 实验结论:该发明的制剂较市售制剂小鼠死亡数量明显减少,存活率较高,毒性明显降低。

[0180] 实施例二十:实施方案二制备的紫杉醇可注射制剂的药效学实验

[0181] 肿瘤模型的建立:将 Lewis 肺癌细胞株用 PBS 分散,稀释至 3.5×10^6 个/ml 备用。取 30 只昆明种小鼠,体重 18—22g,在小鼠右前肢腋下皮下进行接种,每只小鼠注射 0.2ml 细胞液,建立小鼠肺癌细胞模型。

[0182] 实验分组及给药方案:将造膜成功的小鼠随机分成 3 组,每组 10 只,组间平均体重相差不超过 1g。将 3 组小鼠分别设定为对照组(尾静脉注射生理盐水);治疗组包括阳性对照组(尾静脉注射市售泰素制剂)及给药组(实施方案二制剂)。给药剂量为 $135\text{mg}/\text{m}^2$,与接种后第 5 天开始给药,隔天给药,共给药 4 次。

[0183] 抑瘤率测定:于末次给药后第二天将符瘤小鼠处死,分离瘤块并称重,所得数据进行统计学处理,同时按下列公式计算抑瘤率。

[0184] 抑瘤率% = $C - T / C \times 100\%$, C 为对照组的平均瘤重, T 为治疗组的平均瘤重。

[0185] 实验结果:

[0186]

组别	动物数 (开始/结束)	平均瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
对照组	10/10	1.1259	--
阳性对照组	10/10	0.3554	60.78%
给药组	10/10	0.3298	70.71%

[0187] 实验结论:该发明的紫杉醇可注射制剂对荷瘤小鼠的肿瘤增长起到明显抑制作用,抑制作用较市售注射液高,具有抗肿瘤作用。

[0188] 实施例二十一:实施方案十一制备的多西他赛可注射制剂的药效学实验

[0189] 具体实验操作同实施方案二十。

[0190] 肿瘤模型的建立:将 Lewis 肺癌细胞株用 PBS 分散,稀释至 3.5×10^6 个/ml 备用。取 30 只昆明种小鼠,体重 18—22g,在小鼠右前肢腋下皮下进行接种,每只小鼠注射 0.2ml 细胞液,建立小鼠肺癌细胞模型。

[0191] 实验分组及给药方案:将造膜成功的小鼠随机分成 3 组,每组 10 只,组间平均体重相差不超过 1g。将 3 组小鼠分别设定为对照组(尾静脉注射生理盐水);治疗组包括阳性对照组(尾静脉注射市售泰索帝制剂)及给药组(实施方案十一制剂)。给药剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$,与接种后第 5 天开始给药,隔天给药,共给药 4 次。

[0192] 抑瘤率测定：于末次给药后第二天将荷瘤小鼠处死，分离瘤块并称重，所得数据进行统计学处理，同时按下列公式计算抑瘤率。

[0193] 抑瘤率% = $(C-T)/C \times 100\%$ ，C 为对照组的平均瘤重，T 为治疗组的平均瘤重。

[0194] 实验结果：

[0195]	组别	动物数 (开始/结束)	平均瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
	对照组	10/10	1.0328	--
	阳性对照组	10/10	0.2946	71.48%
	给药组	10/10	0.2581	75.01%

[0196] 实验结论：该发明的多西他赛可注射制剂对荷瘤小鼠的肿瘤增长起到明显抑制作用，抑制作用较市售注射液高，具有抗肿瘤作用。