



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103315967 A

(43) 申请公布日 2013.09.25

(21) 申请号 201310240940.3

(22) 申请日 2013.06.18

(71) 申请人 江苏奥赛康药业股份有限公司

地址 211112 江苏省南京市江宁科学园科建
路 699 号

(72) 发明人 陈庆财 吉同琴 赵霞

(74) 专利代理机构 南京众联专利代理有限公司
32206

代理人 张慧清

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

一种含奈达铂的冻干组合物、用途及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种新的含奈达铂的冻干组合物、用途及其制备方法。本发明提供的含奈达铂的冻干组合物具有产品外观良好、残留水分低等优点；本发明提供的奈达铂冻干粉针的制备方法具有耗时少、易于工业化，制备过程中产生的有关物质少等优点。本发明提供的含奈达铂的冻干组合物，由质量比为 1:3 的奈达铂与右旋糖酐-40 的水溶液经冷冻干燥制得；所述水溶液中含有体积百分数 1~5% 的叔丁醇。

1. 一种含奈达铂的冻干组合物,其特征在于所述冻干组合物由奈达铂与右旋糖酐-40组成,奈达铂与右旋糖酐-40的质量比为1:(3~5)。

2. 根据权利要求1所述的含奈达铂的冻干组合物,其特征在于奈达铂与右旋糖酐-40的质量比优选为1:3。

3. 根据权利要求1所述的含奈达铂的冻干组合物,其特征在于所述冻干组合物是由奈达铂与右旋糖酐-40的水溶液经冷冻干燥而成,所述水溶液为含有体积百分数1~5%的叔丁醇水溶液。

4. 根据权利要求3所述的含奈达铂的冻干组合物,其特征在于所述水溶液为含有体积百分数3~5%的叔丁醇水溶液。

5. 根据权利要求3或4所述的含奈达铂的冻干组合物,其特征在于所述的含奈达铂的冻干组合物是由以下制备方法制备得到的:

(a) 将占配液总体积40~70%的注射用水与叔丁醇混合均匀后,向叔丁醇水溶液中加入右旋糖酐-40,搅拌溶解得辅料溶液;

(b) 向辅料溶液中加入活性炭,搅拌,经过滤脱炭得第一滤液;

(c) 将第一滤液冷却至30℃以下;或将第一滤液加注射用水至不超过配液总体积90%后,冷却至30℃以下;

(d) 将奈达铂加入至步骤(c)所得溶液中,搅拌溶解,加注射用水至配液总体积,除菌过滤得第二滤液;

(e) 第二滤液经冷冻干燥制得所述的含奈达铂的冻干组合物。

6. 根据权利要求5所述的含奈达铂的冻干组合物,其特征在于:

所述制备方法中优选以下任意一个或者几个条件,

除菌过滤为0.22 μm微孔滤膜过滤;

和/或

第二滤液中奈达铂的浓度为3mg/mL~8mg/mL;

和/或

第二滤液分装于药用容器中冷冻干燥,每一药用容器中奈达铂的含量为10mg~100mg。

7. 根据权利要求6中所述的含奈达铂的冻干组合物,其特征在于:

第二滤液中奈达铂的浓度为4mg/mL~5mg/mL;

和/或

第二滤液分装于药用容器中冷冻干燥,每一药用容器中奈达铂的含量为10mg、25mg、50mg或100mg。

8. 根据权利要求3所述的含奈达铂的冻干组合物,其特征在于所述冷冻干燥的方法为:

(f) 将制品-60~-30℃冷冻2~3小时;

(g) 抽真空,待真空度不高于30Pa时,设定导热油升温至5~15℃,保持15~25小时;

(h) 设定导热油升温至32℃,待制品升温至28℃开始保温计时,保持制品温度28~32℃干燥4~6小时。

9. 权利要求1~8中任一项所述的含奈达铂的冻干组合物在制备治疗抗肿瘤药物中的用途。

10. 一种奈达铂冻干粉针的制备方法,其特征在于:

(a) 将体积为配液总体积 40~70% 的注射用水与体积为配液总体积 1~5% 的叔丁醇混合,加入右旋糖酐 -40,搅拌溶解得辅料溶液;

(b) 向辅料溶液中加入活性炭,搅拌,经过滤脱炭得第一滤液;

(c) 将第一滤液冷却至 30℃ 以下;或将第一滤液加注射用水至不超过配液总体积 90% 后,冷却至 30℃ 以下;

(d) 将奈达铂加入步骤 (c) 所得溶液中,搅拌溶解,加注射用水至配液总体积, 0.22 μm 微孔滤膜除菌过滤得第二滤液;第二滤液中奈达铂的浓度为 3mg/mL~8mg/mL;奈达铂与右旋糖酐 -40 的质量比为 1:(3~5);

(e) 第二滤液分装于药用容器中,经冷冻干燥制得所述的含奈达铂的冻干粉针;每一药用容器中奈达铂的含量为 10mg~100mg;

所述冷冻干燥的方法为:

(f) 将制品 -60~-30℃ 冷冻 2~3 小时;

(g) 抽真空,待真空度不高于 30Pa 时,设定导热油升温至 5~15℃,保持 15~25 小时;

(h) 设定导热油升温至 32℃,待制品升温至 28℃ 开始保温计时,保持制品温度 28~32℃ 干燥 4~6 小时。

一种含奈达铂的冻干组合物、用途及其制备方法

[0001]

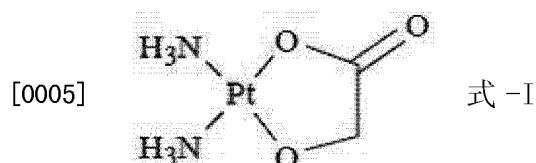
技术领域

[0002] 本发明涉及医药领域,更为具体地说涉及一种含奈达铂的冻干组合物、用途及其制备方法。

[0003]

背景技术

[0004] 奈达铂 (Nedaplatin) 是继顺铂、卡铂之后的又一个铂类抗肿瘤药物;1995 年 6 月由日本盐野义公司以商品名 Aqupla 首先开发上市。奈达铂化学结构如式 -I 所示,在临床上主要用于头颈部癌,小细胞肺癌,非小细胞肺癌,食管癌,卵巢癌等实体瘤的治疗。奈达铂具有抗肿瘤谱广,联合化疗面宽,联合化疗增效,与顺铂无交叉耐药性以及不良反应低等特点。



奈达铂在水中略溶,在甲醇、乙醇等大部分有机溶剂中几乎不溶,同时稳定性较差,在酸性或碱性溶液中易破坏,仅在中性溶液中稳定。

[0006] EP0216362A2 公开了采用多聚葡萄糖作为稳定剂,采用常规冷冻干燥方法,可以有效阻止奈达铂冻干粉针颜色的变化,制备的样品可以室温放置。优选地多聚葡萄糖稳定剂为分子量 40,000~70,000 的优选糖苷,右旋糖酐与奈达铂优选的质量比为 (0.3~1):1。但随着右旋糖酐用量的增加,溶液粘度增加,水分升华变得困难,冻干时间延长。

[0007] 右旋糖酐 (dextran) 系蔗糖经膜状串珠菌 (*Leucinstoc mesenteroides*) 发酵后生成的高分子葡聚糖聚合物,经处理精制而得。右旋糖酐为白色、无臭、无味的无定形粉末,在热水中易溶,在乙醇中不溶。右旋糖酐是一种可供选择的稳定剂,目前已经发现其作为奈达铂冻干组合物中的稳定剂,可以有效阻止奈达铂冻干粉针的颜色变深,利用右旋糖酐作为稳定剂制备得到的产品可以在室温下放置。但是右旋糖酐本身随着平均分子量的增加,其黏度参数增加;同时随着粉针制备过程中右旋糖酐用量的增加,溶液的粘稠度也增加,因此,采用右旋糖酐作为稳定剂后,水分升华变得困难,冻干时间变长。

[0008] 因此,如何改善右旋糖酐在奈达铂冻干组合物中的黏度成为一个亟待解决的问题。

[0009]

发明内容

[0010] 本发明的目的提供了一种新的含奈达铂的冻干组合物及其制备方法,经本发明所

公开的技术方案制备得到的含奈达铂的冻干组合物具有产品外观良好、残留水分低等优点,同时本发明提供的制备方法具有耗时少,制备过程中产生的有关物质少等优点。

[0011] 本发明公开了一种含奈达铂的冻干组合物,所述冻干组合物由奈达铂与右旋糖酐-40 组成,其中奈达铂与右旋糖酐-40 的质量比为 1:(3~5)。

[0012] 优选地奈达铂与右旋糖酐-40 的质量比为 1:3。

[0013] 优选地所述含奈达铂的冻干组合物由含奈达铂与右旋糖酐-40 的水溶液经冷冻干燥制得;所述水溶液中含有体积百分数 1~5% 的叔丁醇。

[0014] 更优选地所述水溶液中含有体积百分数 3~5% 的叔丁醇。

[0015] 优选地所述的含奈达铂的冻复合肥物的制备方法为:

(a) 将占配液总体积 40~70% 的注射用水与叔丁醇混合均匀后,向叔丁醇水溶液中加入右旋糖酐-40,搅拌溶解得辅料溶液;更为优选地叔丁醇体积为配液总体积 3~5%;在这里配液总体积是一个本领域内的常用说法,根据不同的制备需要,1000mL,2000mL 等都可以作为配液总体积。

[0016] (b) 向辅料溶液中加入活性炭,搅拌,经过滤脱炭得第一滤液;

(c) 将第一滤液冷却至 30℃ 以下;或将第一滤液加注射用水至不超过配液总体积 90% 后,冷却至 30℃ 以下;

(d) 将奈达铂加入步骤 (c) 所得溶液中,搅拌溶解,加注射用水至配液总体积,除菌过滤得第二滤液;

(e) 第二滤液经冷冻干燥制得所述的含奈达铂的冻干组合物。

[0017] 作为上述优选条件的进一步优选,本发明还进一步公开了以下优选条件,当然同样可以根据需要单独地、不排斥地选择其中的一个或者多个优选条件,其具体如下:

优选地所述除菌过滤为 0.22 μm 微孔滤膜过滤;

和/或

优选地第二滤液中奈达铂的浓度为 3mg/mL~8mg/mL;进一步优选地为 4mg/mL~5mg/mL;

和/或

优选地第二滤液分装于药用容器中冷冻干燥,每一药用容器中奈达铂的含量为 10mg~100mg;进一步优选地每一药用容器中奈达铂的含量为 10mg、25mg、50mg 或 100mg。

[0018] 本发明同时公开了含奈达铂的冻干复合肥物的优选冷冻干燥方法:

(f) 将制品 -60~-30℃ 冷冻 2~3 小时;

(g) 抽真空,待真空度不高于 30Pa 时,设定导热油升温至 5~15℃,保持 15~25 小时;

(h) 设定导热油升温至 32℃,待制品升温至 28℃ 开始保温计时,保持制品温度 28~32℃ 干燥 4~6 小时。

[0019] 本发明同时公开了所述含奈达铂的冻干组合物在制备治疗抗肿瘤药物中的用途。优选地为制备治疗头颈部癌,小细胞肺癌,非小细胞肺癌,食管癌,卵巢癌等实体瘤药物的用途。

[0020] 本发明还公开了一种奈达铂的冻干粉针的制备方法,

(a) 将体积为配液总体积 40~70% 的注射用水与体积为配液总体积 1~5% 的叔丁醇混合,加入右旋糖酐-40,搅拌溶解得辅料溶液;

其中更为优选地是叔丁醇体积为配液总体积 3~5%;

(b) 向辅料溶液中加入活性炭,搅拌,经过滤脱炭得第一滤液;

(c) 将第一滤液冷却至 30℃以下;或将第一滤液加注射用水至不超过配液总体积 90% 后,冷却至 30℃以下;

(d) 将奈达铂加入步骤(c)所得溶液中,搅拌溶解,加注射用水至配液总体积, 0.22 μm 微孔滤膜除菌过滤得第二滤液;奈达铂与右旋糖酐-40 的质量比为 1:(3~5);优选地质量比为 1:3;

(e) 第二滤液经冷冻干燥制得所述的含奈达铂的冻干粉针;具体为,第二滤液分装于药用容器中,经冷冻干燥制得所述的含奈达铂的冻干粉针;每一药用容器中奈达铂的含量为 10mg~100mg;

优选地所述冷冻干燥的方法为:

(f) 将制品 -60~-30℃冷冻 2~3 小时;

(g) 抽真空,待真空度不高于 30Pa 时,设定导热油升温至 5~15℃,保持 15~25 小时;

(h) 设定导热油升温至 32℃,待制品升温至 28℃开始保温计时,保持制品温度 28~32℃干燥 4~6 小时。

[0021] 作为上述制备方法的进一步优选,本发明还进一步公开了以下优选条件,当然同样可以根据需要单独地、不排斥地选择其中的一个或者多个优选条件,其具体如下:

优选地第二滤液中奈达铂的浓度为 3mg/mL~8mg/mL;进一步优选地为 4mg/mL~5mg/mL;和/或

优选地第二滤液分装于药用容器中冷冻干燥,每一药用容器中奈达铂的含量为 10mg~100mg;进一步优选地每一药用容器中奈达铂的含量为 10mg、25mg、50mg 或 100mg。

[0022] 本发明中所述药用容器优选为带有弹性塞和卷边铝制盖的琥珀色或无色的玻璃药瓶或任何适用于即时使用系统的琥珀色或无色容器。本发明中所述药用容器包括但不限于安瓿或西林瓶,优选地为西林瓶。

[0023] 本发明提供的含奈达铂的冻干组合物具有产品外观良好、残留水分低等优点。同时本发明公开的奈达铂的冻干粉针的制备方法具有耗时少,冻干效果好,制备过程中产生的有关物质少等优点。

[0024]

具体实施方式

[0025] 在以下的实施例中,未详细描述的各种过程与方法是本领域中公知的常规方法。应该正确理解的是:本发明的实施例是为了说明本发明而说出,而不是对本发明的限制。

[0026] 以下所用试剂、药品非特殊说明外,均为市售产品。

[0027] 实施例 1

奈达铂	10g
右旋糖酐-40	30g
叔丁醇	125mL
加注射用水至	2500mL

向配料罐中加入 1.25L 的注射用水和 125mL 叔丁醇,搅拌,将 30g 右旋糖酐-40 加入配料罐中,搅拌使完全溶解。配料罐中加入润湿好的活性炭,在 80℃搅拌 30 分钟,以循环泵或

压缩空气为动力,将辅料溶液经钛棒脱炭得滤液。滤液中加入注射用水约至 2.25L,搅拌,利用循环冷冻液将溶液冷却至 30℃ 以下后,将 10g 奈达铂加入配料罐中,搅拌约 15 分钟使完全溶解,加注射用水至 2.5L,搅拌 10 分钟。经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后,分装于 1000 个西林瓶中,每瓶含奈达铂 10mg;按下述冻干曲线冷冻干燥。

[0028] 冻干曲线:产品进箱,冻至 -30℃ 保温 3 小时后,开真空泵。当前箱真空度降至 20Pa 时,按下列程序升温升华。第一次升温:设定导热油 5 分钟升温至 15℃,保持 15 小时。第二次升温:设定导热油 2 分钟升温至 32℃,保持导热油温度不变,待制品升温至 28℃ 开始保温计时,保持制品温度 28 ~ 32℃ 干燥 4 小时,压塞、出箱。

[0029]

实施例 2

奈达铂	50g
右旋糖酐 -40	150g
叔丁醇	300mL
加注射用水至	10L

向配料罐中加入 4L 的注射用水和 400mL 叔丁醇,搅拌,将 150g 右旋糖酐 -40 加入配料罐中,搅拌使完全溶解。配料罐中加入润湿好的活性炭,在 80℃ 搅拌 30 分钟,以循环泵或压缩空气为动力,将辅料溶液经钛棒脱炭得滤液。滤液中加入注射用水约至 9L,搅拌,利用循环冷冻液将溶液冷却至 30℃ 以下后,将 50g 奈达铂加入配料罐中,搅拌约 15 分钟使完全溶解,加注射用水至 10L,搅拌 10 分钟。经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后,分装于 1000 个西林瓶中,每瓶含奈达铂 50mg;按下述冻干曲线冷冻干燥。

[0030] 冻干曲线:产品进箱,冻至 -45℃ 以下保温 2 小时后,开真空泵。当前箱真空度降至 10Pa 时,按下列程序升温升华。第一次升温:设定导热油 4 分钟升温至 10℃,保持 20 小时。第二次升温:设定导热油 2 分钟升温至 32℃,保持导热油温度不变,待制品升温至 28℃ 开始保温计时,保持制品温度 28 ~ 32℃ 干燥 5 小时,压塞、出箱。

[0031]

实施例 3

奈达铂	50g
右旋糖酐 -40	150g
叔丁醇	300mL
加注射用水至	10L

向配料罐中加入 4L 的注射用水和 300mL 叔丁醇,搅拌,将 150g 右旋糖酐 -40 加入配料罐中,搅拌使完全溶解。配料罐中加入润湿好的活性炭,在 80℃ 搅拌 30 分钟,以循环泵或压缩空气为动力,将辅料溶液经钛棒脱炭得滤液。滤液中加入注射用水约至 9L,搅拌,利用循环冷冻液将溶液冷却至 30℃ 以下后,将 50g 奈达铂加入配料罐中,搅拌约 15 分钟使完全溶解,加注射用水至 10L,搅拌 10 分钟。经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后,分装于 500 个西林瓶中,每瓶含奈达铂 100mg;按下述冻干曲线冷冻干燥。

[0032] 冻干曲线:产品进箱,冻至 -60℃ 以下保温 2 小时后,开真空泵。当前箱真空度降至 15Pa 时,按下列程序升温升华。第一次升温:设定导热油 5 分钟升温至 5℃,保持 25 小时。第二次升温:设定导热油 2 分钟升温至 32℃,保持导热油温度不变,待制品升温至 28℃

开始保温计时,保持制品温度 28 ~ 32℃干燥 6 小时,压塞、出箱。

[0033]

对照例 1
奈达铂 50g
右旋糖酐 -40 150g
加注射用水至 10L

向配料罐中加入 4L 的注射用水,搅拌,将 150g 右旋糖酐 -40 加入配料罐中,搅拌使完全溶解。配料罐中加入润湿好的活性炭,在 80℃搅拌 30 分钟,以循环泵或压缩空气为动力,将辅料溶液经钛棒脱炭得滤液。滤液中加入注射用水约至 9L,搅拌,利用循环冷冻液将溶液冷却至 30℃以下后,将 50g 奈达铂加入配料罐中,搅拌约 15 分钟使完全溶解,加注射用水至 10L,搅拌 10 分钟。经 0.22 μ m 微孔滤膜过滤后,分装于 1000 个西林瓶中,每瓶含奈达铂 50mg ;按下述冻干曲线冷冻干燥。

[0034] 冻干曲线 :与实施例 2 相同。

[0035]

对照例 2
奈达铂 50g
右旋糖酐 -70 150g
叔丁醇 300mL
加注射用水至 10L

向配料罐中加入 4L 的注射用水和 300mL 叔丁醇,搅拌,将 150g 右旋糖酐 -70 加入配料罐中,搅拌使完全溶解。配料罐中加入润湿好的活性炭,在 80℃搅拌 30 分钟,以循环泵或压缩空气为动力,将辅料溶液经钛棒脱炭得滤液。滤液中加入注射用水约至 9L,搅拌,利用循环冷冻液将溶液冷却至 30℃以下后,将 50g 奈达铂加入配料罐中,搅拌约 15 分钟使完全溶解,加注射用水至 10L,搅拌 10 分钟。经 0.22 μ m 微孔滤膜过滤后,分装于 500 个西林瓶中,每瓶含奈达铂 100mg ;按下述冻干曲线冷冻干燥。

[0036] 冻干曲线 :与实施例 3 相同。

[0037] 实施例 4

将实施例 2、3 与对照例 1、2 制得的产品进行比较,结果见下表 -1。

[0038] 表 -1

观察指标	实施例 2	实施例 3	对照例 1	对照例 2
原料溶解时间	22min	23min	27min	23min
冻干周期	28 小时	33 小时	34 小时	37 小时
产品外观	疏松的块状物及粉末	疏松的块状物及粉末	块状物及粉末	块状物及粉末
水分	0.91%	0.96%	2.50%	1.43%
有关物质(总杂)	0.56%	0.59%	0.63%	0.60%
溶剂残留	未检出	未检出	-	未检出

以上数据表明 :加入实施例 2 中加入叔丁醇进行配制的处方,原料的溶解速度大大增加,冻干周期缩短,且产品的外观得到了改善,在相同的冻干参数控制下,产品中的含水量也有所降低 ;水分测定按照中国药典 2010 版第二部附录 VIII M 中方法测定。实施例 2 由于冻干周期缩短,在能耗方面也能够得到节省。

[0039] 实施例 5 叔丁醇加入量对冻干过程及冻干产品外观的影响：

参照实施例 1 的操作方法,对其中叔丁醇的体积比进行调节,对原料的溶解速度、冻干周期和产品的外观进行考察,主要结果如表 -2。

[0040] 表 -2

叔丁醇 体积比	1%	3%	5%	7%	10%
原料溶解 时间(min)	28	23	25	21	23
冻干周期 (小时)	29	28	28	32	32
冻干产 品外观	白色疏松块 状物及粉末	白色疏松块 状物及粉末	白色疏松块 状物及粉末	白色粉末	白色粉末

随着叔丁醇加入量的增加,为保证产品中叔丁醇残留在 0.5% 以下,冻干周期相应进行了延长,当叔丁醇用量达到 7% 时,产品外观非常松散,出箱后大多为白色粉末,因此优选范围为 1~5%。

[0041]

实施例 6 奈达铂与右旋糖酐 -40 的不同质量比对溶液稳定性的影响

参照实施例 1 的操作方法,对其中右旋糖酐 -40 的量进行调节,对制得的药液进行溶液稳定性考察,主要考察指标为有关物质,检测方法如下：

色谱条件

色谱柱:Shim-pack CLC-ODS(4.6mm x150mm)

流动相:甲醇 -0.01mol/L 枸橼酸溶液(用三乙胺调节 pH 至 6.0)(30:70)

流速:0.7 mL/min

检测波长:220nm

柱温:30℃

奈达铂峰理论板数不得低于 2000。检测结果见表 -3。

[0042] 表 -3

质量比 (奈达铂:右旋 糖酐 40)		1:1	1:2	1:3	1:4	1:5
时间	0小时	0.32%	0.36%	0.39%	0.33%	0.38%
	4小时	0.54%	0.55%	0.43%	0.44%	0.43%
	8小时	0.82%	0.76%	0.56%	0.53%	0.55%

由上表可知:适当的右旋糖酐的量,能有效控制药液中有关物质的量,当主药与右旋糖酐比例大于或者等于 1:3 时,效果明显好于 1:1 及 1:2,但 1:3 和更高量相比,更高量没有明显优势,因此根据辅料最少原则,最终选择了辅料用量为 1:3。