



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102106847 A

(43) 申请公布日 2011. 06. 29

(21) 申请号 201010607372. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 12. 27

A61K 31/282 (2006. 01)

(66) 本国优先权数据

A61K 9/10 (2006. 01)

200910265415. 0 2009. 12. 28 CN

A61P 35/00 (2006. 01)

(71) 申请人 齐鲁制药有限公司

地址 250100 山东省济南市工业北路 243 号

(72) 发明人 王晶翼 蒋朝军 杨清敏 胡晓菲  
张明会(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 袁志明

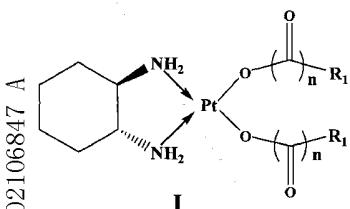
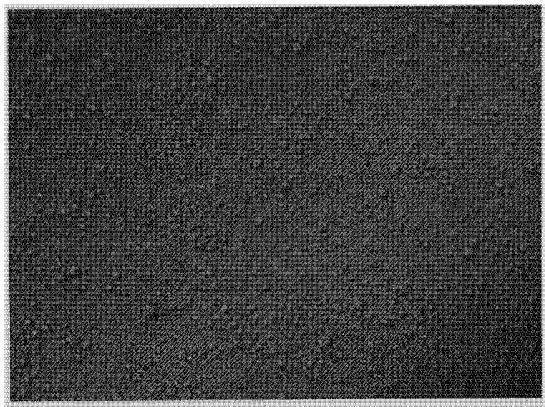
权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 4 页

## (54) 发明名称

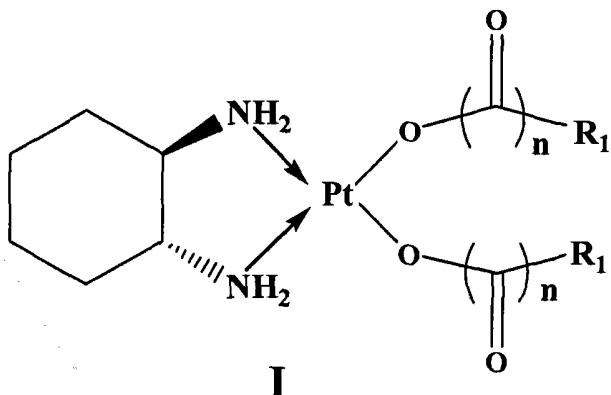
一种新的脂溶性铂类注射制剂及其制备方法  
和用途

## (57) 摘要

本发明涉及一种新的脂溶性铂类注射制剂及其制备方法和用途。具体涉及包含式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物的注射用制剂，各符号具有说明书所述的定义，其具有 2-20 μm 的平均粒径和不超过 40 μm 的 D<sub>90%</sub> 的颗粒，并且其是通过本发明所述方法制备的。本发明还提供制备所述注射用制剂的方法，所述注射用制剂的治疗用途，以及包含所述注射用制剂的注射用混悬液。本发明提供的脂溶性米铂的注射用制剂可容易地混悬于碘化油中，形成的混悬剂的粘度不随时间延长而增加，方便临床使用；此外，本发明无菌注射制剂的制备方法操作简单，安全可控，适合工业化生产。



1. 制备注射用制剂的方法,该注射用制剂包含以下式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物:



其中,

各 n 独立地是 0 或 1,

各 R<sub>1</sub> 独立地是 -C<sub>1-20</sub> 烷基、-C<sub>6-20</sub> 芳基或 -C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>6-20</sub> 芳基;并且

该注射用制剂具有 2 ~ 20 μm 的平均粒径和不超过 40 μm 的 D<sub>90%</sub> 的颗粒,

该方法包括下述步骤:

(1) 将式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物溶于亲脂性溶剂中,制备得到分散相;

(2) 将步骤 (1) 制备的分散相加入到与该分散相不互溶的连续相中形成乳剂,并且所述的连续相由 60 ~ 100% 非水溶剂、0 ~ 20% 乳化剂和 0 ~ 20% 水组成;

(3) 除去分散相,得到细微颗粒在所述连续相中的混悬液;

(4) 洗涤除去连续相;

(5) 收集颗粒,干燥。

2. 权利要求 1 的方法,其中 n 是 1,并且 R<sub>1</sub> 是十三烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷、三氯乙烯、四氢呋喃、二甲亚砜、氯苯、氯仿或其任意组合;优选地,所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷、氯仿;优选地,所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷。

4. 权利要求 1 ~ 3 任一项的方法,其中所述的非水溶剂选自多元醇及其衍生物、亲水性高分子聚合物或其任意组合;优选地,所述的多元醇类选自乙二醇、丙二醇、甘油、季戊四醇、失水山梨醇、以及它们的脂肪酸酯及其衍生物如吐温、司盘、辛癸酸甘油酯;优选地,所述的亲水性高分子聚合物选自聚乙二醇、聚氧乙烯脂肪醇醚、聚氧乙烯烷基酚醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮;优选地,所述的非水溶剂优选乙二醇、聚乙二醇和甘油;更进一步优选甘油和液状聚乙二醇(例如聚乙二醇 400),再更进一步优选甘油。

5. 权利要求 1 ~ 4 任一项的方法,其中所述的连续相中含有非水溶剂的比例优选 60 ~ 100%,优选 70 ~ 100%,优选 80 ~ 100%,优选 90 ~ 100%,优选 95 ~ 100%,优选 97 ~ 100%,或 100%。

6. 权利要求 1 ~ 5 任一项的方法,在形成乳剂的过程中,分散相与连续相的体积比为 1 : 1 ~ 1 : 100,优选 1 : 1.2 ~ 1 : 90,优选 1 : 1.2 ~ 1 : 80,优选 1 : 10 ~ 1 : 80,

优选 1 : 20 ~ 1 : 80, 优选 1 : 25 ~ 1 : 80, 优选 1 : 30 ~ 1 : 80, 例如约 1 : 1.2、约 1 : 10、约 1 : 20、约 1 : 25、约 1 : 30、约 1 : 40、约 1 : 50、约 1 : 60 或约 1 : 80。

7. 权利要求 1 ~ 6 任一项的方法, 其中, 在所述步骤 (2) 形成乳剂的过程中, 还可以在连续相中添加乳化剂, 乳化剂选自聚乙烯醇、吐温 (例如吐温 -20、吐温 -40、吐温 -60、吐温 -80, 特别是例如吐温 -80)、司盘 (例如司盘 -60、司盘 -80)、十二烷基硫酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氯化蓖麻油、阿拉伯胶、卵磷脂。

8. 权利要求 1 ~ 7 任一项的方法, 其中在步骤 (3) 中, 可以在小于 200 分钟的时间内除去分散相溶剂, 例如在小于 150 分钟的时间内除去分散相溶剂, 例如在小于 120 分钟的时间内除去分散相溶剂, 例如在小于 90 分钟的时间内除去分散相溶剂; 优选地, 在步骤 (3) 中, 在小于 90 分钟的时间内通过减压蒸发除去分散相溶剂, 优选在小于 60 分钟内挥发除去分散相溶剂。

9. 权利要求 1 ~ 8 任一项的方法, 其中在步骤 (4) 中, 使用注射用水洗涤除去连续相; 优选地, 其中在步骤 (4) 中, 使用注射用水洗涤并结合过滤的方式除去连续相。

10. 权利要求 1 ~ 9 任一项的方法, 在经步骤 (5) 干燥后的颗粒中, 所述作为分散相的亲脂性溶剂残留量低于 0.5%, 优选低于 0.25%, 优选低于 0.1%, 优选低于 0.05%, 优选低于 0.025%, 优选低于 0.02%, 例如低于 0.015%、低于 0.01% 或低于 0.005%。

11. 通过权利要求 1 ~ 10 任一项的方法制备得到的注射用制剂。

12. 权利要求 11 的注射用制剂, 其具有 2 ~ 20  $\mu\text{m}$  的平均粒径, 优选具有 3 ~ 18  $\mu\text{m}$  的平均粒径, 优选具有 4 ~ 16  $\mu\text{m}$  的平均粒径, 优选具有 5 ~ 15  $\mu\text{m}$  的平均粒径, 例如具有约 2 ~ 约 5  $\mu\text{m}$ 、约 5 ~ 约 7.5  $\mu\text{m}$ 、约 7.5 ~ 约 10  $\mu\text{m}$ 、约 10 ~ 约 12.5  $\mu\text{m}$ 、约 12.5 ~ 约 15  $\mu\text{m}$  或约 15 ~ 约 20  $\mu\text{m}$  的平均粒径。

13. 权利要求 11 的注射用制剂, 其具有不超过 40  $\mu\text{m}$  的  $D_{90\%}$  值, 优选具有不超过 38  $\mu\text{m}$  的  $D_{90\%}$  值, 优选具有不超过 36  $\mu\text{m}$  的  $D_{90\%}$  值, 优选具有不超过 34  $\mu\text{m}$  的  $D_{90\%}$  值, 优选具有不超过 30  $\mu\text{m}$  的  $D_{90\%}$  值, 例如具有约 10 ~ 20  $\mu\text{m}$  的  $D_{90\%}$  值、具有约 20 ~ 25  $\mu\text{m}$  的  $D_{90\%}$  值、具有约 25 ~ 30  $\mu\text{m}$  的  $D_{90\%}$  值或具有约 35 ~ 40  $\mu\text{m}$  的  $D_{90\%}$  值。

14. 权利要求 11 ~ 13 任一项所述注射用制剂在制备用于治疗和 / 或辅助治疗实体肿瘤的药物中的用途。

15. 权利要求 14 的用途, 其中所述的实体肿瘤选自肝癌、肝细胞癌、恶性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌或表面膀胱癌。

16. 一种注射用混悬液, 其包含权利要求 11 ~ 13 任一项所述注射用制剂以及混悬介质。

17. 权利要求 16 的注射用混悬液, 其中所述的混悬介质是注射用油, 优选碘化油。

## 一种新的脂溶性铂类注射制剂及其制备方法和用途

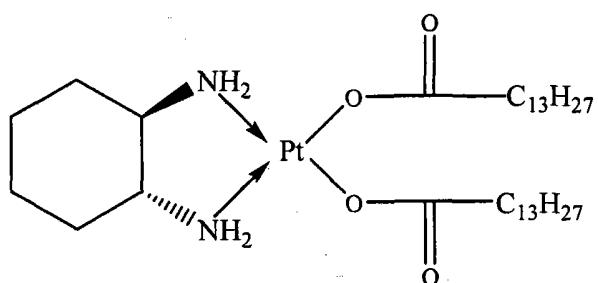
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种脂溶性铂类的无菌注射用制剂及其制备方法,具体涉及米铂的无菌注射用制剂及其制备方法;本发明还涉及所述制剂用于制备治疗或辅助治疗肝细胞癌、恶性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌或表面膀胱癌等病症的药物的用途。

### 背景技术

[0002] 米铂 (Miriplatin, SM11355) 又称顺 [((1R, 2R)-1, 2-环己烷二胺-N,N') 二 (十四烷酰基氨基)] 铂, 具有如下结构式:

[0003]



[0004] 米铂可用于治疗或辅助治疗肝细胞癌、恶性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌或表面膀胱癌等病症。米铂作为一种脂溶性铂类络合物,极低的水溶性使其难以制备成常规注射剂。在治疗肝癌时,将米铂用碘化油 (罂粟籽油的脂肪酸酯的碘加成物) 混悬后经导管肝动脉灌注后,可达到良好的治疗效果。由于肝细胞癌的血液供应与正常肝组织不同,其肿瘤血液供应的 90% 以上来源于肝动脉,10% 左右来源于门静脉;而正常肝组织血液供应 80% 以上来源于门静脉,而采用碘化油混悬后经导管肝动脉灌注后,大部分药物直接进入肿瘤血管,仅有小部分药物进入正常肝组织血管。由于肿瘤组织的血管缺乏弹力层和肌层,常发生不规则扭曲,不能冲刷出粘滞的碘化油,且肿瘤组织缺乏能清除碘化油的单核巨噬系统和淋巴系统,使得碘化油选择性聚积于肝癌组织,既能有效阻断肝细胞癌的血液供应,也可将药物靶向地输送至肿瘤细胞中,保持肿瘤部位较高的局部药物浓度,而正常组织中较低的药物浓度,可提高抗肿瘤疗效,降低毒副作用。

[0005] 临床试验显示,肝细胞癌患者经米铂治疗,患者的 TEV (肿块消失或肿瘤 100% 坏死率) 达 26.5% (22/83);2 年生存率达 75.9%,3 年生存率达 58.4%。且由于给药操作未发生肝血管损伤,可以多次给药 (J. Clin. Oncol. 2009, 27 (15s) :4583)。另一组 16 例患者参加的临床试验数据显示,肝癌患者 CR 率达 56% (9/16) (Invest. New. Drug. 2004, 22 (2) : 169–176), 耐受性好。

[0006] 日本专利 JP-B-2886247 公开了采用叔丁醇和氯仿制备米铂冻干制剂的方法,该制剂混悬于碘化油 (罂粟籽油的脂肪酸酯的碘加成物) 中,长时间放置时出现粘度随时间延长而增加、混悬液分离成两层的问题。美国专利 US7351431 描述了米铂的冻干制剂,该冻干制剂具有大约 3–25 μm 的中心粒径分布和至多 40 μm 的 D<sub>90%</sub> 值。该制剂采用叔丁醇体系冻干样品,通过添加一定量的水,使得冻干的样品呈近似球形的颗粒,在碘化油给药时,可

使混悬的时间延长并方便给药。但在冻干过程中,含水量需精确的控制,过低的含水量导致冻干产品为无定形粉末,过高含水量则使产品形成针状结晶。由于药物对水非常敏感,在含水量稍高时会立即析出针状结晶,冻干过程需加入水的量很少,在与叔丁醇混匀之前,水局部过浓会造成针状晶体的形成,影响药物的混悬。同时需要在装瓶后瞬时冷冻样品以保证粒径的均匀性,这些都导致了制备过程中可操作性降低、风险增加。为完全冻干样品并使叔丁醇残留在哺乳动物注射给药可接受的水平,在冻干 80mg 制剂时,需要至少 65 小时的升华时间和额外的继续干燥时间,冻干属于高能耗的工艺,将使生产成本较高。

[0007] 研究者发现,按常规 O/W 法,连续相含有超过 50% 的水,在将米铂制备成 O/W 乳剂的过程中,溶解在分散相中的米铂在与连续相中的水接触后,立即形成针状晶体,而无球形颗粒形成。

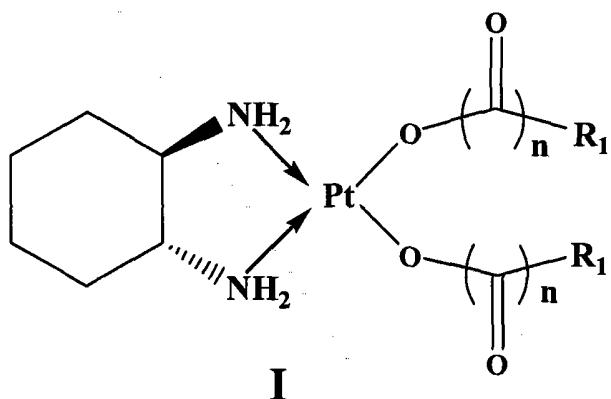
[0008] 因此,仍需开发操作简单、安全可控、易工业化的方法,以制备可用于临床应用的米铂无菌注射用制剂。

## 发明内容

[0009] 本发明人令人意外地发现,按常规 O/W 法,当连续相由 60 ~ 100% 非水溶剂、0 ~ 20% 水和 0 ~ 20% 乳化剂时组成,在形成乳剂的过程中,分散相中的米铂不形成针状晶体,而是随着溶剂的减少,逐渐形成球形的颗粒。所形成的球形颗粒可容易地混悬于碘化油中,且形成的混悬剂的粘度无明显随时间延长而增加的倾向。本发明基于上述发现而得以完成。

[0010] 本发明第一方面提供一种包含以下式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物的注射用制剂:

[0011]



[0012] 其中,

[0013] 各 n 独立地是 0 或 1,

[0014] 各 R<sub>1</sub> 独立地是 -C<sub>1-20</sub> 烷基、-C<sub>6-20</sub> 芳基或 -C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>6-20</sub> 芳基;

[0015] 该注射用制剂具有 2-20 μm 的平均粒径和不超过 40 μm 的 D<sub>90%</sub> 的颗粒,并且其是通过包括下述步骤的方法制备的:

[0016] (1) 将式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物溶于亲脂性溶剂中,制备得到分散相;

[0017] (2) 将步骤 (1) 制备的分散相加入到与该分散相不互溶的连续相中形成乳剂,并

且所述的连续相由 60 ~ 100% 非水溶剂、0 ~ 20% 乳化剂和 0 ~ 20% 水组成；

[0018] (3) 除去分散相，得到细微颗粒在所述连续相中的混悬液；

[0019] (4) 洗涤除去连续相；

[0020] (5) 收集颗粒，干燥。

[0021] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中 n 是 0。根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中 n 是 1。

[0022] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中各 R<sub>1</sub> 独立地是 -C<sub>1-20</sub> 直链烷基、-C<sub>6-20</sub> 芳基或 -C<sub>1-6</sub> 直链烷基 -C<sub>6-20</sub> 芳基。

[0023] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中各 R<sub>1</sub> 独立地是 -C<sub>6-20</sub> 直链烷基、-C<sub>6-14</sub> 芳基或 -C<sub>1-6</sub> 直链烷基 -C<sub>6-14</sub> 芳基。

[0024] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中各 R<sub>1</sub> 独立地是 -C<sub>6-9</sub> 直链烷基、-C<sub>10-16</sub> 直链烷基、-C<sub>17-20</sub> 直链烷基、-C<sub>6-10</sub> 芳基、-C<sub>11-14</sub> 芳基、-C<sub>1-6</sub> 直链烷基 -C<sub>6-10</sub> 芳基或 -C<sub>1-6</sub> 直链烷基 -C<sub>11-14</sub> 芳基。

[0025] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中各 R<sub>1</sub> 独立地是己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、苯基、萘基、苯甲基、苯乙基、苯丙基、苯丁基、苯戊基、萘甲基、萘乙基。

[0026] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中 n 是 1，R<sub>1</sub> 是十三烷基。

[0027] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中所述的亲脂性溶剂为任一可将式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物溶解的溶剂。在一个实施方案中，所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷、三氯乙烯、四氢呋喃、二甲亚砜、氯苯、氯仿或其任意组合。在一个实施方案中，所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷、氯仿。在一个实施方案中，所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷。

[0028] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中所述的连续相由 60 ~ 100% 非水溶剂、0 ~ 20% 乳化剂和 0 ~ 20% 水组成。根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中所述的非水溶剂不与所述作为分散相的亲脂性溶剂互溶，优选地，该非水溶剂是具有亲水性的溶剂，特别是具有亲水性的非水溶剂。

[0029] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中所述的非水溶剂选自多元醇及其衍生物、亲水性高分子聚合物或其任意组合。在一个实施方案中，所述的多元醇类选自乙二醇、丙二醇、甘油、季戊四醇、失水山梨醇、以及它们的脂肪酸酯及其衍生物如吐温、司盘、辛癸酸甘油酯。在一个实施方案中，所述的亲水性高分子聚合物选自聚乙二醇、聚氧乙烯脂肪醇醚、聚氧乙烯烷基酚醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中，所述的非水溶剂优选乙二醇、聚乙二醇和甘油；更进一步优选甘油和液状聚乙二醇（例如聚乙二醇 400），再更进一步优选甘油。

[0030] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中所述的连续相中含有非水溶剂的比例优选 60 ~ 100%，优选 70 ~ 100%，优选 80 ~ 100%，优选 90 ~ 100%，优选 95 ~ 100%，优选 97 ~ 100%，或 100%。

[0031] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中所述的连续相仅含有少量的水，含水量在连续相中所占的比例优选 0 ~ 20%，优选 0 ~ 15%，优选 0 ~ 10%，优选 0 ~ 5%，

优选 0 ~ 3%，优选 0 ~ 2%，或 0%。

[0032] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中，在所述步骤 (2) 形成乳剂的过程中，还可以在连续相中添加乳化剂，乳化剂选自聚乙烯醇、吐温（例如吐温 -20、吐温 -40、吐温 -60、吐温 -80，特别是例如吐温 -80）、司盘（例如司盘 -60、司盘 -80）、十二烷基硫酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、阿拉伯胶、卵磷脂。在一个实施方案中，在所述步骤 (2) 形成乳剂的过程中，还可以在连续相中添加乳化剂，乳化剂选自 0~10% 的聚乙烯醇、0~5% 的吐温（例如吐温 -20、吐温 -40、吐温 -60、吐温 -80，特别是例如吐温 -80）、0~5% 的司盘（例如司盘 -60、司盘 -80）、0~5% 的十二烷基硫酸钠、0~20% 的聚乙烯吡咯烷酮、0~10% 的聚氧乙烯蓖麻油、0~10% 的聚氧乙烯氢化蓖麻油、0~20% 的阿拉伯胶、0~5% 的卵磷脂。

[0033] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，在形成乳剂的过程中，分散相与连续相的体积比为 1 : 1~1 : 100，优选 1 : 1.2~1 : 90，优选 1 : 1.2~1 : 80，优选 1 : 10~1 : 80，优选 1 : 20~1 : 80，优选 1 : 25~1 : 80，优选 1 : 30~1 : 80，例如约 1 : 1.2、约 1 : 10、约 1 : 20、约 1 : 25、约 1 : 30、约 1 : 40、约 1 : 50、约 1 : 60 或约 1 : 80。

[0034] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中在步骤 (3) 中，可以在小于 200 分钟的时间内除去分散相溶剂，例如在小于 150 分钟的时间内除去分散相溶剂，例如在小于 120 分钟的时间内除去分散相溶剂，例如在小于 90 分钟的时间内除去分散相溶剂。在一个实施方案中，在步骤 (3) 中，在小于 90 分钟的时间内通过减压蒸发除去分散相溶剂，优选在小于 60 分钟内挥发除去分散相溶剂。

[0035] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中在步骤 (4) 中，使用注射用水洗涤除去连续相。根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中在步骤 (4) 中，使用注射用水洗涤并结合过滤的方式除去连续相。根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中在步骤 (4) 中，使用注射用水洗涤并结合采用微孔滤膜（例如混合纤维素滤膜，例如 0.45 μm 孔径的混合纤维素滤膜）过滤的方式除去连续相。

[0036] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中在步骤 (5) 中，所收集的颗粒是采用真空的方式干燥的。在一个实施方案中，所述收集的颗粒是在 20~60°C 的温度下采用真空的方式干燥的。在一个实施方案中，所述收集的颗粒是在 25~50°C（例如 25~45°C，例如约 30°C、约 35°C、约 40°C 或约 45°C）的温度下采用真空的方式干燥的。

[0037] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，在经步骤 (5) 干燥后的颗粒中，所述作为分散相的亲脂性溶剂残留量低于 0.5%，优选低于 0.25%，优选低于 0.1%，优选低于 0.05%，优选低于 0.025%，优选低于 0.02%，例如低于 0.015%、低于 0.01% 或低于 0.005%。在一个实施方案中，在经步骤 (5) 经干燥后的颗粒中，所述作为分散相的亲脂性溶剂残留量低于 0.02%，或低于 0.01%。

[0038] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，在经步骤 (5) 干燥后，将所述颗粒进一步进行分剂量分装。在一个实施方案中，所述的分剂量分装是按式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物例如一水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物的临床常用单剂量的量进行分装。

[0039] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中各步骤是在无菌条件下操作或者

进行无菌处理。

[0040] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中各步骤中所用的材料是无菌的或者经无菌处理的。

[0041] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中在步骤(1)中，通过超声波处理和/或适当加热的方式将活性成分溶解在分散相中。根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中在步骤(1)中，在将活性成分溶解在分散相中之后，通过过滤除菌的方式对所得溶液进行除菌。根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其中在步骤(1)中，在将活性成分溶解在分散相中之后，通过采用小于0.5 μm(例如约0.45 μm、约0.22 μm)孔径的微孔滤膜过滤对所得溶液进行除菌。

[0042] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其为可供注射用的微颗粒制剂。根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其为可供用注射用溶媒混悬后用于注射给药的微颗粒制剂。

[0043] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其具有2-20 μm的平均粒径，优选具有3-18 μm的平均粒径，优选具有4-16 μm的平均粒径，优选具有5-15 μm的平均粒径，例如具有约2-约5 μm、约5-约7.5 μm、约7.5-约10 μm、约10-约12.5 μm、约12.5-约15 μm或约15-约20 μm的平均粒径。在一个实施方案中，具有本发明实施例所得的平均粒径。

[0044] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其具有不超过40 μm的D<sub>90%</sub>值，优选具有不超过38 μm的D<sub>90%</sub>值，优选具有不超过36 μm的D<sub>90%</sub>值，优选具有不超过34 μm的D<sub>90%</sub>值，优选具有不超过30 μm的D<sub>90%</sub>值，例如具有约10-20 μm的D<sub>90%</sub>值、具有约20-25 μm的D<sub>90%</sub>值、具有约25-30 μm的D<sub>90%</sub>值或具有约35-40 μm的D<sub>90%</sub>值。在一个实施方案中，具有本发明实施例所得的D<sub>90%</sub>值。

[0045] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其进一步被混悬于药学上可接受的注射用油(例如碘化油，例如罂粟子油的脂肪乙脂的碘加成物)中。所得混悬液可以直接用于给药。在一个实施方案中，所得混悬液中的混悬颗粒具有本发明第一方面任一项的注射用制剂的特征。

[0046] 根据本发明第一方面的注射用制剂，其为球形颗粒或近似球形颗粒。

[0047] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其是根据本发明下文第三方面任一项的特征制备得到的。

[0048] 根据本发明第一方面任一项的注射用制剂，其同样具有或适用于本发明第二、第三、第四、第五或第六方面的特征。

[0049] 本发明第二方面亦提供一种注射用制剂，其具有本发明第一方面的特征和特点，并且其活性成分为顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物。

[0050] 具体地，本发明第二方面提供一种包含顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物的注射用制剂，其具有2-20 μm的平均粒径和不超过40 μm的D<sub>90%</sub>的颗粒，并且其是通过包括下述步骤的方法制备的：

[0051] (1) 将顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药

学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物例如一水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物溶于亲脂性溶剂中，制备得到分散相；

[0052] (2) 将步骤(1)制备的分散相加入到与该分散相不互溶的连续相中形成乳剂，并且所述的连续相由60～100%非水溶剂、0～20%乳化剂和0～20%水组成；

[0053] (3) 除去分散相，得到细微颗粒在所述连续相中的混悬液；

[0054] (4) 洗涤除去连续相；

[0055] (5) 收集颗粒，干燥。

[0056] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中所述的顺[(1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物例如一水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物是顺[(1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂(II)或其药学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物例如一水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物。

[0057] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中所述的顺[(1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物例如一水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物是顺[(1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂(II)一水合物。

[0058] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中所述的亲脂性溶剂为任一可将顺[(1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物溶解的溶剂。在一个实施方案中，所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷、三氯乙烯、四氢呋喃、二甲亚砜、氯苯、氯仿或其任意组合。在一个实施方案中，所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷、氯仿。在一个实施方案中，所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷。

[0059] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中所述的连续相由60～100%非水溶剂、0～20%乳化剂和0～20%水组成。

[0060] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中所述的非水溶剂不与所述作为分散相的亲脂性溶剂互溶，优选地，该非水溶剂是具有亲水性的溶剂，特别是具有亲水性的非水溶剂。

[0061] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中所述的非水溶剂选自多元醇及其衍生物、亲水性高分子聚合物或其任意组合。在一个实施方案中，所述的多元醇类选自乙二醇、丙二醇、甘油、季戊四醇、失水山梨醇、以及它们的脂肪酸酯及其衍生物如吐温、司盘、辛癸酸甘油酯。在一个实施方案中，所述的亲水性高分子聚合物选自聚乙二醇、聚氧乙烯脂肪醇醚、聚氧乙烯烷基酚醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中，所述的非水溶剂优选乙二醇、聚乙二醇和甘油；更进一步优选甘油和液状聚乙二醇（例如聚乙二醇400），再更进一步优选甘油。

[0062] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中所述的连续相中含有非水溶剂的比例优选60～100%，优选70～100%，优选80～100%，优选90～100%，优选95～100%，优选97～100%，或100%。

[0063] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，在形成乳剂的过程中，分散相与连续相的体积比为1：1-1：100，优选1：1.2-1：90，优选1：1.2-1：80，优选

1 : 10-1 : 80, 优选 1 : 20-1 : 80, 优选 1 : 25-1 : 80, 优选 1 : 30-1 : 80, 例如约 1 : 1.2、约 1 : 10、约 1 : 20、约 1 : 25、约 1 : 30、约 1 : 40、约 1 : 50、约 1 : 60 或约 1 : 80。

[0064] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 其中, 在所述步骤(2)形成乳剂的过程中, 还可以在连续相中添加乳化剂, 乳化剂选自聚乙烯醇、吐温(例如吐温-20、吐温-40、吐温-60、吐温-80, 特别是例如吐温-80)、司盘(例如司盘-60、司盘-80)、十二烷基硫酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、阿拉伯胶、卵磷脂。在一个实施方案中, 在所述步骤(2)形成乳剂的过程中, 还可以在连续相中添加乳化剂, 乳化剂选自0-10%的聚乙烯醇、0-5%的吐温(例如吐温-20、吐温-40、吐温-60、吐温-80, 特别是例如吐温-80)、0-5%的司盘(例如司盘-60、司盘-80)、0-5%的十二烷基硫酸钠、0-20%的聚乙烯吡咯烷酮、0-10%的聚氧乙烯蓖麻油、0-10%的聚氧乙烯氢化蓖麻油、0-20%的阿拉伯胶、0-5%的卵磷脂。

[0065] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 其中在步骤(3)中, 可以在小于200分钟的时间内除去分散相溶剂, 例如在小于150分钟的时间内除去分散相溶剂, 例如在小于120分钟的时间内除去分散相溶剂, 例如在小于90分钟的时间内除去分散相溶剂。在一个实施方案中, 在步骤(3)中, 在小于90分钟的时间内通过减压蒸发除去分散相溶剂, 优选在小于60分钟内挥发除去分散相溶剂。

[0066] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 其中在步骤(4)中, 使用注射用水洗涤除去连续相。根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 其中在步骤(4)中, 使用注射用水洗涤并结合过滤的方式除去连续相。根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 其中在步骤(4)中, 使用注射用水洗涤并结合采用微孔滤膜(例如混合纤维素滤膜, 例如0.45 μm孔径的混合纤维素滤膜)过滤的方式除去连续相。

[0067] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 其中在步骤(5)中, 所收集的颗粒是采用真空的方式干燥的。在一个实施方案中, 所述收集的颗粒是在20-60℃的温度下采用真空的方式干燥的。在一个实施方案中, 所述收集的颗粒是在25-50℃(例如25-45℃, 例如约30℃、约35℃、约40℃或约45℃)的温度下采用真空的方式干燥的。

[0068] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 在经步骤(5)干燥后的颗粒中, 所述作为分散相的亲脂性溶剂残留量低于0.5%, 优选低于0.25%, 优选低于0.1%, 优选低于0.05%, 优选低于0.025%, 优选低于0.02%, 例如低于0.015%、低于0.01%或低于0.005%。在一个实施方案中, 在经步骤(5)经干燥后的颗粒中, 所述作为分散相的亲脂性溶剂残留量低于0.02%, 或低于0.01%。

[0069] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 在经步骤(5)干燥后, 将所述颗粒进一步进行分剂量分装。在一个实施方案中, 所述的分剂量分装是按顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氨基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物例如一水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物的临床常用单剂量的量进行分装。

[0070] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 其中各步骤是在无菌条件下操作或者进行无菌处理。

[0071] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂, 其中各步骤中所用的材料是无菌的或

者经无菌处理的。

[0072] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中在步骤(1)中，通过超声波处理和/或适当加热的方式将活性成分溶解在分散相中。根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中在步骤(1)中，在将活性成分溶解在分散相中之后，通过过滤除菌的方式对所得溶液进行除菌。根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其中在步骤(1)中，在将活性成分溶解在分散相中之后，通过采用小于0.5 μm(例如约0.45 μm、约0.22 μm)孔径的微孔滤膜过滤对所得溶液进行除菌。

[0073] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其为可供注射用的微颗粒制剂。根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其为可供用注射用溶媒混悬后用于注射给药的微颗粒制剂。

[0074] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其具有2-20 μm的平均粒径，优选具有3-18 μm的平均粒径，优选具有4-16 μm的平均粒径，优选具有5-15 μm的平均粒径，例如具有约2-约5 μm、约5-约7.5 μm、约7.5-约10 μm、约10-约12.5 μm、约12.5-约15 μm或约15-约20 μm的平均粒径。在一个实施方案中，具有本发明实施例所得的平均粒径。

[0075] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其具有不超过40 μm的D<sub>90%</sub>值，优选具有不超过38 μm的D<sub>90%</sub>值，优选具有不超过36 μm的D<sub>90%</sub>值，优选具有不超过34 μm的D<sub>90%</sub>值，优选具有不超过30 μm的D<sub>90%</sub>值，例如具有约10-20 μm的D<sub>90%</sub>值、具有约20-25 μm的D<sub>90%</sub>值、具有约25-30 μm的D<sub>90%</sub>值或具有约35-40 μm的D<sub>90%</sub>值。在一个实施方案中，具有本发明实施例所得的D<sub>90%</sub>值。

[0076] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其进一步被混悬于药学上可接受的注射用油(例如碘化油，例如罂粟子油的脂肪乙酯的碘加成物)中。所得混悬液可以直接用于给药。在一个实施方案中，所得混悬液中的混悬颗粒具有本发明第二方面任一项的注射用制剂的特征。

[0077] 根据本发明第二方面的注射用制剂，其为球形颗粒或近似球形颗粒。

[0078] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其是根据本发明下文第三方面任一项的特征制备得到的。

[0079] 根据本发明第二方面任一项的注射用制剂，其同样具有或适用于本发明第一、第三、第四、第五或第六方面的特征。

[0080] 本发明第三方面提供了一种制备包含式I化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物，或者包含顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物的注射用制剂的方法，其是通过本发明第一方面或第二方面任一项所述注射用制剂的特征进行制备的。

[0081] 或者，具体地，本发明第三方面提供一种制备包含式I化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物，或者包含顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物的注射用制剂的方法，所述注射用制剂中的颗粒是具有2-20 μm的平均粒径和不超过40 μm的D<sub>90%</sub>的颗粒，该方法包括下述步骤：

[0082] (1) 将式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物,或者顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物溶于亲脂性溶剂中,制备得到分散相;

[0083] (2) 将步骤(1)制备的分散相加入到与该分散相不互溶的连续相中形成乳剂,并且所述的连续相由60~100%非水溶剂、0~20%乳化剂和0~20%水组成;

[0084] (3) 除去分散相,得到细微颗粒在所述连续相中的混悬液;

[0085] (4) 洗涤除去连续相;

[0086] (5) 收集颗粒,干燥。

[0087] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中所述的顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物例如一水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物是顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂(II)或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物例如一水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物。

[0088] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中所述的顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物例如一水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物是顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂(II)一水合物。

[0089] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中所述的亲脂性溶剂为任一可将式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物,或者顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物溶解的溶剂。在一个实施方案中,所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷、三氯乙烯、四氢呋喃、二甲亚砜、氯苯、氯仿或其任意组合。在一个实施方案中,所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷、氯仿。在一个实施方案中,所述的亲脂性溶剂选自二氯甲烷。

[0090] 根据本发明第三方面任一项的注射用制剂,其中所述的连续相由60~100%非水溶剂、0~20%乳化剂和0~20%水组成。

[0091] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中所述的非水溶剂不与所述作为分散相的亲脂性溶剂互溶,优选地,该非水溶剂是具有亲水性的溶剂,特别是具有亲水性的非水溶剂。

[0092] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中所述的非水溶剂选自多元醇及其衍生物、亲水性高分子聚合物或其任意组合。在一个实施方案中,所述的多元醇类选自乙二醇、丙二醇、甘油、季戊四醇、失水山梨醇、以及它们的脂肪酸酯及其衍生物如吐温、司盘、辛癸酸甘油酯。在一个实施方案中,所述的亲水性高分子聚合物选自聚乙二醇、聚氧乙烯脂肪醇醚、聚氧乙烯烷基酚醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中,所述的非水溶剂优选乙二醇、聚乙二醇和甘油;更进一步优选甘油和液状聚乙二醇(例如聚乙二醇 400),再更进一步优选甘油。

[0093] 根据本发明第三方面任一项的注射用制剂,其中所述的连续相中含有非水溶剂的比例优选60~100%,优选70~100%,优选80~100%,优选90~100%,优选95~

100%，优选 97 ~ 100%，或 100%。

[0094] 根据本发明第三方面任一项的方法，在形成乳剂的过程中，分散相与连续相的体积比为 1 : 1-1 : 100，优选 1 : 1.2-1 : 90，优选 1 : 1.2-1 : 80，优选 1 : 10-1 : 80，优选 1 : 20-1 : 80，优选 1 : 25-1 : 80，优选 1 : 30-1 : 80，例如约 1 : 1.2、约 1 : 10、约 1 : 20、约 1 : 25、约 1 : 30、约 1 : 40、约 1 : 50、约 1 : 60 或约 1 : 80。

[0095] 根据本发明第三方面任一项的方法，其中，在所述步骤 (2) 形成乳剂的过程中，还可以在连续相中添加乳化剂，乳化剂选自聚乙烯醇、吐温（例如吐温 -20、吐温 -40、吐温 -60、吐温 -80，特别是例如吐温 -80）、司盘（例如司盘 -60、司盘 -80）、十二烷基硫酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、阿拉伯胶、卵磷脂。在一个实施方案中，在所述步骤 (2) 形成乳剂的过程中，还可以在连续相中添加乳化剂，乳化剂选自 0-10% 的聚乙烯醇、0-5% 的吐温（例如吐温 -20、吐温 -40、吐温 -60、吐温 -80，特别是例如吐温 -80）、0-5% 的司盘（例如司盘 -60、司盘 -80）、0-5% 的十二烷基硫酸钠、0-20% 的聚乙烯吡咯烷酮、0-10% 的聚氧乙烯蓖麻油、0-10% 的聚氧乙烯氢化蓖麻油、0-20% 的阿拉伯胶、0-5% 的卵磷脂。

[0096] 根据本发明第三方面任一项的方法，其中在步骤 (3) 中，可以在小于 200 分钟的时间内除去分散相溶剂，例如在小于 150 分钟的时间内除去分散相溶剂，例如在小于 120 分钟的时间内除去分散相溶剂，例如在小于 90 分钟的时间内除去分散相溶剂。在一个实施方案中，在步骤 (3) 中，在小于 90 分钟的时间内通过减压蒸发除去分散相溶剂，优选在小于 60 分钟内挥发除去分散相溶剂。

[0097] 根据本发明第三方面任一项的方法，其中在步骤 (4) 中，使用注射用水洗涤除去连续相。根据本发明第三方面任一项的方法，其中在步骤 (4) 中，使用注射用水洗涤并结合过滤的方式除去连续相。根据本发明第三方面任一项的方法，其中在步骤 (4) 中，使用注射用水洗涤并结合采用微孔滤膜（例如混合纤维素滤膜，例如 0.45 μm 孔径的混合纤维素滤膜）过滤的方式除去连续相。

[0098] 根据本发明第三方面任一项的方法，其中在步骤 (5) 中，所收集的颗粒是采用真空的方式干燥的。在一个实施方案中，所述收集的颗粒是在 20-60°C 的温度下采用真空的方式干燥的。在一个实施方案中，所述收集的颗粒是在 25-50°C（例如 25-45°C，例如约 30°C、约 35°C、约 40°C 或约 45°C）的温度下采用真空的方式干燥的。

[0099] 根据本发明第三方面任一项的方法，在经步骤 (5) 干燥后的颗粒中，所述作为分散相的亲脂性溶剂残留量低于 0.5%，优选低于 0.25%，优选低于 0.1%，优选低于 0.05%，优选低于 0.025%，优选低于 0.02%，例如低于 0.015%、低于 0.01% 或低于 0.005%。在一个实施方案中，在经步骤 (5) 经干燥后的颗粒中，所述作为分散相的亲脂性溶剂残留量低于 0.02%，或低于 0.01%。

[0100] 根据本发明第三方面任一项的方法，在经步骤 (5) 干燥后，将所述颗粒进一步进行分剂量分装。在一个实施方案中，所述的分剂量分装是按式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物，或者顺 [((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N') 二 (十四烷酰基氨基)] 铂或其药学可接受的盐、溶剂合物（例如水合物、醇合物）、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物的临床常用单剂量的量进行分装。

[0101] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中各步骤是在无菌条件下操作或者进行无菌处理。

[0102] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中各步骤中所用的材料是无菌的或者经无菌处理的。

[0103] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中在步骤(1)中,通过超声波处理将活性成分溶解在分散相中。根据本发明第三方面任一项的方法,其中在步骤(1)中,在将活性成分溶解在分散相中之后,通过过滤除菌的方式对所得溶液进行除菌。根据本发明第三方面任一项的方法,其中在步骤(1)中,在将活性成分溶解在分散相中之后,通过采用小于0.5 μm(例如约0.45 μm、约0.22 μm)孔径的微孔滤膜过滤对所得溶液进行除菌。

[0104] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中所得的注射用制剂为可供注射用的微颗粒制剂。根据本发明第三方面任一项的方法,其中所得的注射用制剂为可供用注射用溶媒混悬后用于注射给药的微颗粒制剂。

[0105] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中所得的注射用制剂具有2-20 μm的平均粒径,优选具有3-18 μm的平均粒径,优选具有4-16 μm的平均粒径,优选具有5-15 μm的平均粒径,例如具有约2-约5 μm、约5-约7.5 μm、约7.5-约10 μm、约10-约12.5 μm、约12.5-约15 μm或约15-约20 μm的平均粒径。在一个实施方案中,其中所得的注射用制剂具有本发明实施例所得的平均粒径。

[0106] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中所得的注射用制剂具有不超过40 μm的D<sub>90%</sub>值,优选具有不超过38 μm的D<sub>90%</sub>值,优选具有不超过36 μm的D<sub>90%</sub>值,优选具有不超过34 μm的D<sub>90%</sub>值,优选具有不超过30 μm的D<sub>90%</sub>值,例如具有约10-20 μm的D<sub>90%</sub>值、具有约20-25 μm的D<sub>90%</sub>值、具有约25-30 μm的D<sub>90%</sub>值或具有约35-40 μm的D<sub>90%</sub>值。在一个实施方案中,其中所得的注射用制剂具有本发明实施例所得的D<sub>90%</sub>值。

[0107] 根据本发明第三方面任一项的方法,其中所得的注射用制剂进一步被混悬于药学上可接受的注射用油(例如碘化油,例如罂粟子油的脂肪乙脂的碘加成物)中。所得混悬液可以直接用于给药。

[0108] 根据本发明第三方面任一项的方法,其同样具有或适用于本发明第二、第三、第四、第五或第六方面的特征。

[0109] 本发明第四方面提供本发明第一方面或第二方面任一项所述注射用制剂在制备用于治疗和/或辅助治疗实体肿瘤的药物中的用途。在一个实施方案中,所述的实体肿瘤选自肝癌、肝细胞癌、恶性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌或表面膀胱癌。在一个实施方案中,所述药物包含本发明第一方面任一项所述注射用制剂以及混悬介质。在一个实施方案中,所述混悬介质是注射用油。在进一步的实施方案中,所述的混悬介质是碘化油。

[0110] 本发明第五方面提供一种注射用混悬液,其包含本发明第一方面或第二方面任一项所述注射用制剂以及混悬介质。在一个实施方案中,所述的混悬介质是注射用油。在进一步的实施方案中,所述的混悬介质是碘化油。

[0111] 本发明第五方面还提供一种组合物,其包含治疗和/或辅助治疗有效量的式I化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物,或者顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氨基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或

类似物,以及注射用溶媒。在一个实施方案中,所述的注射用溶媒是碘化油。在一个实施方案中,所述的式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物,或者顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物是具有2-20 $\mu\text{m}$ 的平均粒径和不超过40 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>的近似球形颗粒。在一个实施方案中,所述颗粒具有2-20 $\mu\text{m}$ 的平均粒径,优选具有3-18 $\mu\text{m}$ 的平均粒径,优选具有4-16 $\mu\text{m}$ 的平均粒径,优选具有5-15 $\mu\text{m}$ 的平均粒径;例如具有约2-约5 $\mu\text{m}$ 、约5-约7.5 $\mu\text{m}$ 、约7.5-约10 $\mu\text{m}$ 、约10-约12.5 $\mu\text{m}$ 、约12.5-约15 $\mu\text{m}$ 或约15-约20 $\mu\text{m}$ 的平均粒径;在一个实施方案中,所述颗粒具有本发明实施例所得的平均粒径。在一个实施方案中,所述颗粒具有不超过40 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>值,优选具有不超过38 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>值,优选具有不超过36 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>值,优选具有不超过34 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>值,优选具有不超过30 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>值;例如具有约10-20 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>值、具有约20-25 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>值、具有约25-30 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>值或具有约35-40 $\mu\text{m}$ 的D<sub>90%</sub>值;在一个实施方案中,所述颗粒具有本发明实施例所得的D<sub>90%</sub>值。根据本发明第四方面的组合物,其中所述的式 I 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物,或者顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物是本发明第一方面或第二方面任一项所述注射用制剂的形式提供的。

[0112] 本发明第六方面提供在有需要的哺乳动物中治疗和/或辅助治疗实体肿瘤的方法,其包括给所述哺乳动物施用治疗和/或辅助治疗有效量的本发明第一方面或第二方面任一项所述注射用制剂的步骤。在一个实施方案中,所述的实体肿瘤选自肝癌、肝细胞癌、恶性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌或表面膀胱癌。在一个实施方案中,所述注射用制剂被混悬于混悬介质特别是注射用混悬介质中之后对所述哺乳动物进行注射给药。在一个实施方案中,所述混悬介质是注射用油。在进一步的实施方案中,所述的混悬介质是碘化油。

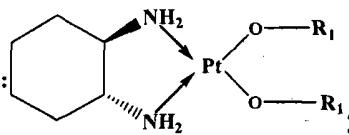
[0113] 下面对本发明的各个方面和特点作进一步的描述。

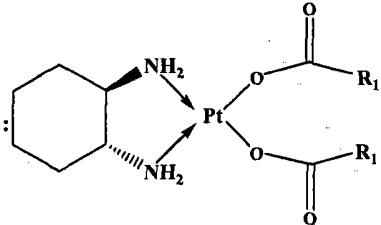
[0114] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。

[0115] 如本文使用的,术语“-C<sub>1-20</sub> 烷基”是指具有指定数目碳原子数的烷基,其可以是直链烷基、支链烷基、环状烷基或者是环状烷基烷基,优选地,其是具有指定数目碳原子数的直链烷基。

[0116] 如本文使用的,术语“-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>6-20</sub> 芳基”是指与式 I 的母体部分连接的-C<sub>1-6</sub> 烷基基团,其被-C<sub>6-20</sub> 芳基取代,即该-C<sub>6-20</sub> 芳基通过所述-C<sub>1-6</sub> 烷基基团作为连接子与式 I 的母体部分连接。其中该-C<sub>1-6</sub> 烷基基团是指具有指定数目碳原子数的烷基,其可以是直链烷基、支链烷基、环状烷基或者是环状烷基烷基,优选地,其是具有指定数目碳原子数的直链烷基。

[0117] 如本文使用的,基团部分“”当n为0时,其是指一个直接连接的键,此时R1

基团与氧原子直接连接,即式I为下式结构:当n为1时,其是指

一个酰基,即式I为下式结构:.

[0118] 在本发明中,所述的乳剂分散相是可溶解本发明活性成分顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氨基)]铂或其药学可接受的盐、溶剂合物(例如水合物、醇合物)、光学对映异构体或外消旋体、前药或类似物的溶剂,即本发明所述的“亲脂性溶剂”。特别地,在本发明中,所述的乳剂连续相是不能与所述分散相混溶的溶剂,但是该连续相可以与水混溶,其在本发明中亦称为“连续相”或“非水溶剂”。

[0119] 如本文使用的,所述“%”,在未特别指明的情况下,是指重量 / 重量百分数。

[0120] 如本文使用的,短语“平均粒径”或D<sub>50%</sub>和D<sub>90%</sub>分别具有粉体科学领域的常规含义,并且特别地,分别是指粉体颗粒粒径分布曲线上全部颗粒的50%和90%颗粒的粒径不超过所对应的数值。

[0121] 本文所用的术语“组合物”意指包括包含指定量的各指定成分的产品,以及直接或间接从指定量的各指定成分的组合产生的任何产品。根据本发明,所述的“组合物”是指“药物组合物”。

[0122] 本文所用的术语“治疗和 / 或辅助治疗有效量”是指本发明注射用制剂或其组合物或注射用混悬液,其以适用于任何医学治疗和 / 或辅助治疗的合理效果 / 风险比来治疗和 / 或辅助治疗本文所述实体肿瘤的足够量的活性成分。但应认识到,本发明注射用制剂或其组合物或注射用混悬液的用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者,具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定,所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率;治疗持续时间;与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物;及医疗领域公知的类似因素。一般说来,本领域技术人员理解,本发明注射用制剂或其组合物或注射用混悬液的用量可参考已应用于临床的本发明活性成分的其它制剂剂量来确定。

[0123] 如本文使用的,术语“施用”是指给哺乳动物给药,就本发明而言,非常适宜的给药方式是血管内途径给药,例如通过静脉内、动脉内等途径注射或输注等方式给药。

[0124] 如本文使用的,术语“哺乳动物”例如但不限于猫、狗、猴、猩猩、猿、和人类,优选人类。

[0125] 本发明提供的一种式I化合物或顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氨基)]铂的注射制剂,其优选为无菌制剂,该注射制剂采用非水溶剂系统制备,且

具有 2-20  $\mu\text{m}$  的平均粒径和不超过 40  $\mu\text{m}$  的 D<sub>90%</sub> 的颗粒, 其特征在于所述的无菌注射制剂采用如下步骤制备:

[0126] (1) 将式 I 化合物或顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氨基)]铂溶于亲脂性溶剂中制备分散相;

[0127] (2) 将步骤(1)制备的分散相加入与其不互溶的非水溶剂的连续相中形成乳剂, 并且所述的连续相由 60 ~ 100% 非水溶剂、0 ~ 20% 乳化剂和 0 ~ 20% 水组成;

[0128] (3) 挥发除去分散相形成球形颗粒;

[0129] (4) 洗涤除去连续相;

[0130] (5) 收集颗粒, 并干燥。

[0131] 本发明所述无菌注射制剂, 所用式 I 化合物或顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氨基)]铂可以是无水物或水合物, 也可以是其光学对映异构体或外消旋体、其前药或类似物或它们的可药用盐, 它们在下面被统称为“活性成分”。

[0132] 本发明所述无菌注射制剂, 其特征在于, 在形成乳剂的过程中, 分散相与连续相的比例优选在 1 : 10-1 : 100 之间。

[0133] 制备本发明所述无菌注射制剂, 步骤(1)所述的亲脂性溶剂为任一可将式 I 化合物或顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氨基)]铂溶解的溶剂, 包括但不限于正戊烷、异戊烷、环戊烷、三甲基戊烷、正庚烷、正己烷、环己烷、甲基环己烷、异辛烷、二氯甲烷、三氯乙烯、乙醚、丙醚、石油醚、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、二甲亚砜、氯苯、氯仿等其中的一种溶剂或多种溶剂的混合物。其中所述的亲脂性溶剂优选沸点较低、毒性较小的溶剂, 优选二氯甲烷、三氯乙烯、四氢呋喃、二甲亚砜、氯苯、氯仿等其中的一种溶剂或多种溶剂的混合物, 更进一步优选二氯甲烷。

[0134] 在配制步骤(1)所述分散相的时候, 只要所述亲脂性溶剂能够溶解活性成分, 对活性成分的浓度是没有限制的, 但优选接近或达到饱和的浓度。

[0135] 分散相中溶剂的除去速度可显著的影响所制备注射制剂的性质。研究发现, 活性成分溶于有机试剂后, 随着试剂的逐渐减少, 活性成分逐渐结晶析出。若溶剂挥发较慢, 药物形成结晶的时间较长, 所形成的结晶为针状晶体。若溶剂挥发较快, 药物形成结晶的时间较短, 所形成的结晶为球形颗粒。

[0136] 制备本发明所述无菌注射制剂, 步骤(3)优选在小于 60 分钟内快速挥发除去溶剂。为加快溶剂的挥发, 优选在升温(例如 30-60°C 的温度下, 例如 40-50°C)或减压的情况下快速除去溶剂, 以防止针状晶体的形成。制备本发明所述无菌注射制剂, 步骤(2)所述的连续相由 60 ~ 100% 非水溶剂、0 ~ 20% 乳化剂和 0 ~ 20% 水组成。

[0137] 制备本发明所述无菌注射制剂, 步骤(2)所述的非水溶剂可以是任一不与分散相混溶的试剂, 包括但不限于多元醇类及其衍生物, 和 / 或亲水性高分子聚合物类, 其中的一种或多种混合溶剂。所述的多元醇选自乙二醇、甘油、丙二醇、季戊四醇、失水山梨醇、以及它们的脂肪酸酯及其衍生物如吐温、司盘、辛癸酸甘油酯; 所述的亲水性高分子聚合物选自聚乙二醇、聚氧乙烯脂肪醇醚、聚氧乙烯烷基酚醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油及其衍生物, 聚乙烯吡咯烷酮、亲水性硅油。为了更容易洗涤除去, 且在洗涤步骤中不引入更多的有机试剂, 所述非水溶剂优选具有亲水性的溶剂, 优选乙二醇、甘油和丙二醇; 更进一步优选甘油。

[0138] 根据本发明所述无菌注射制剂，其中所述的连续相中含有非水溶剂的比例优选 60～100%，优选 70～100%，优选 80～100%，优选 90～100%，优选 95～100%，优选 97～100%，或 100%。制备本发明所述无菌注射制剂，步骤(2)所述的形成乳剂的过程中，也可在连续相中添加乳化剂，但乳化剂的添加并不是必须的。乳化剂选自 0～10% 的聚乙二醇、0～5% 的吐温、0～5% 的司盘、0～5% 的十二烷基硫酸钠、0～20% 的聚乙烯吡咯烷酮、0～10% 的聚氧乙烯蓖麻油、0～10% 的聚氧乙烯氢化蓖麻油、0～20% 的阿拉伯胶、0～5% 的卵磷脂。

[0139] 制备本发明所述无菌注射制剂，步骤(2)所述乳剂的形成可以通过任何适合的方式，包括但不限于机械搅拌器处理、高剪切均质机处理、超声乳化处理、以及将两种不互溶的溶液通过静态混合器混匀乳化的方式。

[0140] 制备本发明所述无菌注射制剂，只要不使活性成分降解，步骤(5)可通过任一合适的方式进行干燥。合适的干燥方式包括减压干燥、氮气吹干、烘干、冻干。

[0141] 本发明所述无菌注射制剂，其特征在于，通过混悬于药学上可接受的注射用油的方式进行给药。

[0142] 本发明人令人意外地发现，根据本发明的方法，可以容易地提供一种可临床应用脂溶性米铂的制剂；本发明注射用制剂特别是注射用无菌制剂可容易地混悬于碘化油中，且形成的混悬剂的粘度不随时间延长而增加，方便临床使用；此外，本发明所采用的无菌注射制剂的制备方法操作简单，安全可控，适合工业化生产。

## 附图说明

[0143] 图 1 是根据实施例 2 制备的注射制剂的光学显微镜下形态。

[0144] 图 2 是根据实施例 9 制备的注射制剂的光学显微镜下形态。

[0145] 图 3 是米铂原料在电子显微镜下形态。

[0146] 图 4 是根据实施例 2 方法制备的注射制剂的扫描电子显微镜下表面形态。

[0147] 图 5 是本发明制备的注射制剂混悬于碘化油中在 24 小时内粘度的变化情况。

## 具体实施方式

[0148] 下面通过实施例和实验例对本发明进行进一步的描述，然而，本发明的范围并不限于下述实施例和实验例。本领域的专业人员能够理解，在不背离本发明的精神和范围的前提下，可以对本发明进行各种变化和修饰。

[0149] 除非有明确的说明，下面实施例和试验中所使用的材料以及试验方法是本领域公知的。

### 实施例 1：注射用制剂的制备

[0151] 将 4g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氨基)]铂一水合物加入 100ml 二氯甲烷中，采用一台功率为 250W 的超声波清洗机 (JCX-250G, 山东省济宁市超声电子仪器厂) 在功率设置为 100%，温度设置为 37℃，超声 30min 以溶解活性成分。将该溶液通过 0.22 μm 滤器除菌过滤，所得溶液为分散相。无菌条件下取无菌注射用甘油 2500ml 为连续相。

[0152] 在一个 5L 不锈钢反应釜中，采用蠕动泵将分散相加入连续相中，同时用一个高剪

切均质乳化机 (L4RT 型, Silverson 公司) 在 600rpm 转速下乳化 3min, 以形成乳剂。采用反应釜中的机械搅拌低速搅拌下, 用无油化学隔膜泵 (ME2C 型, Vacuubrand 公司) 减压蒸发 60min 以除去分散相中的二氯甲烷, 形成米铂颗粒混悬液。然后, 在搅拌下, 将米铂颗粒混悬液通过反应釜的出口管道加入盛有 10L 注射用水的洗涤槽中, 洗涤液用无菌空气压入一带有 0.45 μm 混合纤维素滤膜的采集管。通入注射用水冲洗滤膜上的米铂颗粒, 收集样品, 于 35℃ 下真空干燥 24 小时, 将样品根据临床需要剂量分装。检测样品中二氯甲烷残留量低于 0.01%。

[0153] 实施例 2 :注射用制剂的制备

[0154] 将 4g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂一水合物加入 100ml 二氯甲烷中。以实施例 1 相同处理方式溶解样品。在一个 5L 不锈钢反应釜中, 采用蠕动泵将分散相加入 2500ml 连续相甘油中, 同时用高剪切均质乳化机在 1200rpm 转速下乳化 3min, 以形成乳剂。采用反应釜中的机械搅拌低速搅拌下, 用无油化学隔膜泵减压蒸发 60min 以除去分散相中的二氯甲烷, 形成米铂颗粒混悬液。然后, 在搅拌下, 将米铂颗粒混悬液通过反应釜的出口管道加入盛有 10L 注射用水的洗涤槽中, 洗涤液用无菌空气压入一带有 0.45 μm 混合纤维素滤膜的采集管。通入注射用水冲洗滤膜上的米铂颗粒, 收集样品, 于 35℃ 下真空干燥 24 小时, 将样品根据临床需要剂量分装。检测样品中二氯甲烷残留量低于 0.01%。

[0155] 实施例 3 :注射用制剂的制备

[0156] 将 4g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂一水合物加入 100ml 二氯甲烷中, 37℃ 下超声 30min 溶解活性成分。将该溶液通过 0.22 μm 滤器除菌过滤, 所得溶液为分散相。无菌条件下取无菌注射用甘油 8000ml 为连续相。

[0157] 在一个 10L 不锈钢反应釜中, 采用蠕动泵将分散相加入连续相中, 采用高剪切均质乳化机在 1200rpm 转速下乳化 3min, 以形成乳剂。采用反应釜中的机械搅拌低速搅拌下, 用无油化学隔膜泵减压蒸发 60min 以除去分散相中的二氯甲烷, 形成米铂颗粒混悬液。然后, 在搅拌下, 将米铂颗粒混悬液通过反应釜的出口管道加入盛有 40L 注射用水的洗涤槽中, 洗涤液用无菌空气压入一带有 0.45 μm 混合纤维素滤膜的采集管。通入注射用水冲洗滤膜上的米铂颗粒, 收集样品, 于 35℃ 下真空干燥 24 小时, 将样品根据临床需要剂量分装。检测样品中二氯甲烷残留量低于 0.01%。

[0158] 实施例 4 :注射用制剂的制备

[0159] 将 4g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂一水合物加入 100ml 二氯甲烷中, 37℃ 下超声 30min 溶解活性成分。将该溶液通过 0.22 μm 滤器除菌过滤, 所得溶液为分散相。无菌条件下取无菌注射用甘油 10L 为连续相。按实施例 3 方式制备, 收集样品, 于 35℃ 下真空干燥 24 小时, 将样品根据临床需要剂量分装。检测样品中二氯甲烷残留量低于 0.01%。

[0160] 实施例 5 :注射用制剂的制备

[0161] 将 10g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N')二(十四烷酰基氧基)]铂加入 2500ml 二氯甲烷中, 37℃ 下超声 30min 溶解活性成分。将该溶液通过 0.22 μm 滤器除菌过滤, 所得溶液为分散相。无菌条件下取无菌注射用甘油 3000ml 为连续相。按实施例 2 方式制备, 收集样品, 于 35℃ 下真空干燥 24 小时, 将样品根据临床需要剂量分装。检测样品中二

氯甲烷残留量低于 0.01%。

[0162] 实施例 6 :注射用制剂的制备

[0163] 将 4g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N, N')二(十四烷酰基氧基)]铂一水合物加入 100ml 二氯甲烷中, 37℃下超声 30min 溶解活性成分。将该溶液通过 0.22 μm 滤器除菌过滤, 所得溶液为分散相。无菌条件下取无菌注射用甘油 3000ml 为连续相。

[0164] 将两种溶液分别用蠕动泵压入一静态混合器 (RZ-04667-14 型 Static mixer, Cole Parmer 公司) 混匀乳化。所形成的乳剂进入一可加热搅拌槽, 搅拌下加热溶液至 35℃, 持续搅拌 60min 以除尽分散相中的溶剂。搅拌下, 将溶液转入盛有 10L 注射用水的洗涤槽中洗涤, 洗涤液用无菌空气压入一带有 0.45 μm 混合纤维素滤膜的采集管。通入注射用水冲洗滤膜上的米铂颗粒, 收集样品, 于 35℃下真空干燥 24 小时, 将样品根据临床需要剂量分装。检测样品中二氯甲烷残留量低于 0.01%。

[0165] 实施例 7 :注射用制剂的制备

[0166] 将 4g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N, N')二(十四烷酰基氧基)]铂一水合物加入 100ml 氯仿中, 37℃下超声 30min 以溶解活性成分。将该溶液通过 0.22 μm 滤器除菌过滤, 所得溶液为分散相。无菌条件下取无菌注射用甘油 3000ml 为连续相。按实施例 2 中所述方法制备注射制剂, 收集米铂注射用制剂颗粒, 真空条件下, 40℃干燥 24 小时, 45℃ 干燥 6 小时, 将样品根据临床需要剂量分装。检测样品中氯仿残留量低于 0.005%。

[0167] 实施例 8 :注射用制剂的制备

[0168] 将 4g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N, N')二(十四烷酰基氧基)]铂一水合物加入 100ml 二氯甲烷中, 37℃下超声 30min 以溶解活性成分。将该溶液通过 0.22 μm 滤器除菌过滤, 所得溶液为分散相。取 3000ml 无菌聚乙二醇 400 为连续相。按实施例 2 中所述方法制备注射制剂, 收集米铂注射用制剂颗粒, 35℃下真空干燥 24 小时, 将样品根据临床需要剂量分装。检测样品中二氯甲烷残留量低于 0.01%。

[0169] 实施例 9 :注射用制剂的制备

[0170] 将 4g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N, N')二(十四烷酰基氧基)]铂一水合物加入 100ml 二氯甲烷中, 37℃下超声 30min 以溶解活性成分。将该溶液通过 0.22 μm 滤器除菌过滤, 所得溶液为分散相。

[0171] 取 25g 聚乙烯醇, 溶于 142g 注射用水中, 将此溶液用 0.22 μm 滤膜除菌过滤后, 加入 2333ml 无菌注射用甘油, 搅拌混匀为连续相。按实施例 2 中所述方法制备注射制剂, 收集米铂注射用制剂颗粒, 35℃下真空干燥 24 小时, 将样品根据临床需要剂量分装。检测样品中二氯甲烷残留量低于 0.01%。

[0172] 实施例 10 :注射用制剂的制备

[0173] 将 4g 顺[((1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N, N')二(十四烷酰基氧基)]铂一水合物加入 100ml 二氯甲烷中, 37℃下超声 30min 以溶解活性成分。将该溶液通过 0.22 μm 滤器除菌过滤, 所得溶液为分散相。

[0174] 取 25g 聚乙烯醇, 溶于 142g 注射用水中, 将此溶液用 0.22 μm 滤膜除菌过滤后, 加入 2333ml 无菌注射用甘油, 搅拌混匀为连续相。按实施例 2 中所述方法制备注射制剂, 收集米铂注射用制剂颗粒, 35℃下真空干燥 24 小时, 分装。显微镜下观察形态。

[0175] 实验例 1 :注射用制剂的形态观察

[0176] 将适量实施例 2 和实施例 9 所制备的米铂无菌注射用制剂, 分别加入 1ml 壬二酸二乙酯中, 超声分散均匀, 滴于载玻片上, 采用 Olympus bx51 型光学显微镜观察样品的分散状况, 结果分别如图 1 和图 2 所示, 本发明所制备的米铂无菌注射用制剂, 在壬二酸二乙酯中分散均匀, 颗粒成球形。本发明还发现, 采用以上操作方法, 本发明其它实施例制备的注射用制剂也具有与实施例 2 和实施例 9 的样品相同或基本上相同的显微形态, 特别是它们呈球形颗粒或类似球形颗粒。

[0177] 实验例 2 :米铂原料的形态观察

[0178] 将适量米铂原料, 置于载玻片上。真空镀金后, 采用 QUANTA 200 场发射环境扫描电子显微镜 (美国 FEI 公司) 测定表面形态。结果如图 3 所示。米铂原料为针状结晶。

[0179] 实验例 3 :注射用制剂的形态观察

[0180] 将适量实施例 2 所制备的米铂无菌注射用制剂, 加入 1ml 壬二酸二乙酯中, 超声分散均匀, 滴于载玻片上, 氮气吹干。真空镀金后, 采用 QUANTA 200 场发射环境扫描电子显微镜 (美国 FEI 公司) 测定表面形态。结果如图 4 所示。本发明所制备的米铂无菌注射用制剂为颗粒均匀的球形颗粒。

[0181] 实验例 4 :注射用制剂的粒度测定

[0182] 分别将 20mg 实施例 1-9 所制备的米铂无菌注射用制剂加入 3ml 壬二酸二乙酯中, 轻摇以形成混悬液。采用本领域技术人员熟悉的 Mastersizer 2000 型激光粒度仪 (Malvern 公司), 以壬二酸二乙酯为测定分散介质, 样品分散于 Hydro SM 小容量手动样品分散装置中测定粒径, 设置样品折光率为 2.40, 分散介质折光率为 1.436, 样品的粒径分布见表 1 所示。表 1 表明, 实施例 1 所制备的注射用制剂粒径呈正态分布, 平均粒径为 19.021  $\mu\text{m}$ ,  $D_{90\%}$  为 39.886  $\mu\text{m}$ 。实施例 2 制备的样品因为乳化转速增加, 颗粒粒径降低, 平均粒径为 6.507  $\mu\text{m}$ ,  $D_{90\%}$  为 15.675  $\mu\text{m}$ 。

[0183] 表 1 本发明制备的米铂注射用制剂的粒径分布情况

[0184]

样品	粒径( $\mu\text{m}$ )		
	$D_{10\%}$	$D_{50\%}$	$D_{90\%}$
实施例 1	<b>6.545</b>	<b>19.021</b>	<b>39.886</b>
实施例 2	<b>2.406</b>	<b>6.507</b>	<b>15.675</b>
实施例 3	<b>2.713</b>	<b>8.325</b>	<b>25.239</b>
实施例 4	<b>3.327</b>	<b>13.458</b>	<b>36.274</b>
实施例 5	<b>1.924</b>	<b>9.137</b>	<b>23.781</b>
实施例 6	<b>2.851</b>	<b>7.873</b>	<b>19.018</b>
实施例 7	<b>2.381</b>	<b>7.150</b>	<b>17.147</b>
实施例 8	<b>3.783</b>	<b>11.372</b>	<b>29.655</b>
实施例 9	<b>1.827</b>	<b>6.032</b>	<b>13.584</b>

[0185] 实验例 5 :注射用制剂混悬后的粘度考察

[0186] 取米铂原料药、实施例 1、实施例 2 和实施例 6 中米铂无菌注射用制剂各 200mg,

分别混悬于 10ml 碘化油 ( 法国 Guerbet ), 采用 LVDV II-Pro 型 Brookfield 粘度计, 选择 SC4-18 型转子, 于 20℃ 下, 测定各样品在 0、1、3、24 小时的粘度值, 样品的粘度变化情况见图 5。图 5 表明, 随着时间延长, 混悬有原料药的碘化油粘度显著变化。混悬有实施例 1 制备的注射用制剂的碘化油混悬液, 由于样品颗粒较大, 粘度也发生较大变化。混悬有实施例 2 和实施例 6 制备的注射用制剂的碘化油混悬液, 在 24 小时内, 粘度几乎不变。结果表明, 本发明所制备的注射用制剂, 混悬于碘化油注射液中, 由于颗粒成球形且粒度均匀, 混悬液粘度几乎不变, 有利于样品临床给药操作。

[0187] 本发明还发现, 采用以上操作方法, 本发明其它实施例制备的注射用制剂也具有与实施例 2 和 6 的样品相同或基本上相同的粘度特征。

[0188] 实验例 6 : 注射用制剂的体内抗癌作用

[0189] 取大鼠腹水肝癌细胞系 AH109A 细胞悬液接种于 Donryu 裸大鼠皮下, 成瘤后剪下切成  $1\text{mm}^3$  小块, 移植到大鼠肝囊下肝组织内。20 天后肿瘤长径约为 5~20mm, 此时将大鼠随机分成以下五组: 空白对照组、碘化油对照组、3 组采用实施例 2 制备的米铂注射制剂的给药组, 分别为低剂量组 ( $100 \mu\text{g}$ /只)、中剂量组 ( $200 \mu\text{g}$ /只) 和高剂量组 ( $400 \mu\text{g}$ /只), 每组 8 只。空白对照组给予  $20 \mu\text{l}$  生理盐水, 碘化油对照组和给药组均给予同体积的溶媒和相应浓度药物。各动物通过肝动脉给药: 麻醉剖腹后, 将连接注射器的 PE 管 ( 外径  $0.61\text{mm}$  ) 插入胃十二指肠动脉, 插管头部固定在肝总动脉和肝固有动脉的交汇处, 推注给药后缝合关腹, 予以金霉素眼膏涂抹, 预防切口感染。给药前用游标卡尺测量肿瘤长径 (a) 和短径 (b), 肿瘤体积  $V = a \times b^2 / 2$ , 此为第 0 天 ( $d_0$ ), 之后  $d_7$ 、 $d_{28}$  再次进行测量。根据测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为:  $\text{RTV} = V_t / V_0$ 。其中  $V_0$  为  $d_0$  测量所得肿瘤体积,  $V_t$  为每一次测量时的肿瘤体积。抗肿瘤活性的评价指标为相对肿瘤增殖率 T/C(%), 计算公式如下:  $T/C(\%) = (T_{\text{RTV}} / C_{\text{RTV}}) \times 100\%$ ,  $T_{\text{RTV}}$ : 治疗组 RTV;  $C_{\text{RTV}}$ : 阴性对照组 RTV。

[0190] 如表 2 结果所示: 溶媒对肿瘤生长无显著影响。给药 1 周后, 米铂注射制剂显著抑制 AH109A 肿瘤体积增长, 且呈剂量依赖性。米铂注射制剂  $100 \mu\text{g}$ 、 $200 \mu\text{g}$  和  $400 \mu\text{g}$  对肿瘤生长抑制率 ( $1-T/C\%$ ) 分别达到 51.2%、61.8% 和 75%; 4 周后, 米铂注射用制剂低、中、高剂量组肿瘤生长明显受抑制, 抑制率分别达到 86.1%、91.7% 和 97.5%, 高剂量组 5/8 大鼠肿瘤部分消失, 且在肿瘤部位可见伤疤组织。

[0191] 表 2 铂注射制剂对 AH109A 肿瘤增殖的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

[0192]

	RTV(%)		T/C(%)	
	1周后	4周后	1周后	4周后
空白对照组	<b>201.4±36.5</b>	<b>835.3±126.2</b>	-	-
碘化油对照组	<b>211.8±47.1</b>	<b>869.4±133.3</b>	<b>105.2</b>	<b>104.1</b>
米铂低剂量组 (100μg/只)	<b>98.2±29.4</b>	<b>116.3±37.7</b>	<b>48.8</b>	<b>13.9</b>
米铂中剂量组 (200μg/只)	<b>76.9±25.0</b>	<b>69.4±20.5</b>	<b>38.2</b>	<b>8.3</b>
米铂高剂量组 (400μg/只)	<b>50.3±16.8</b>	<b>20.8±9.5</b>	<b>25.0</b>	<b>2.5</b>

[0193] 从上表中显示的数据可以看出,示例性的实施例 2 样品得到了令人非常满意的结果。预期本发明其它实施例的样品也有望获得相同或基本上相同的效果。

[0194] 本发明提供一种制备可临床使用的米铂无菌注射用制剂的方法,所制备的注射用制剂为具有 2-20 μm 的平均粒径和不超过 40 μm 的 D<sub>90%</sub> 的球形颗粒。所述注射用制剂可容易地混悬入碘化油中,且在 24 小时内保持粘度稳定而不显著增加。混悬液经肝动脉注射,用于治疗肝细胞癌。本发明的注射用制剂采用非水溶剂系统制备,方法操作简单、安全可控、易于工业化。

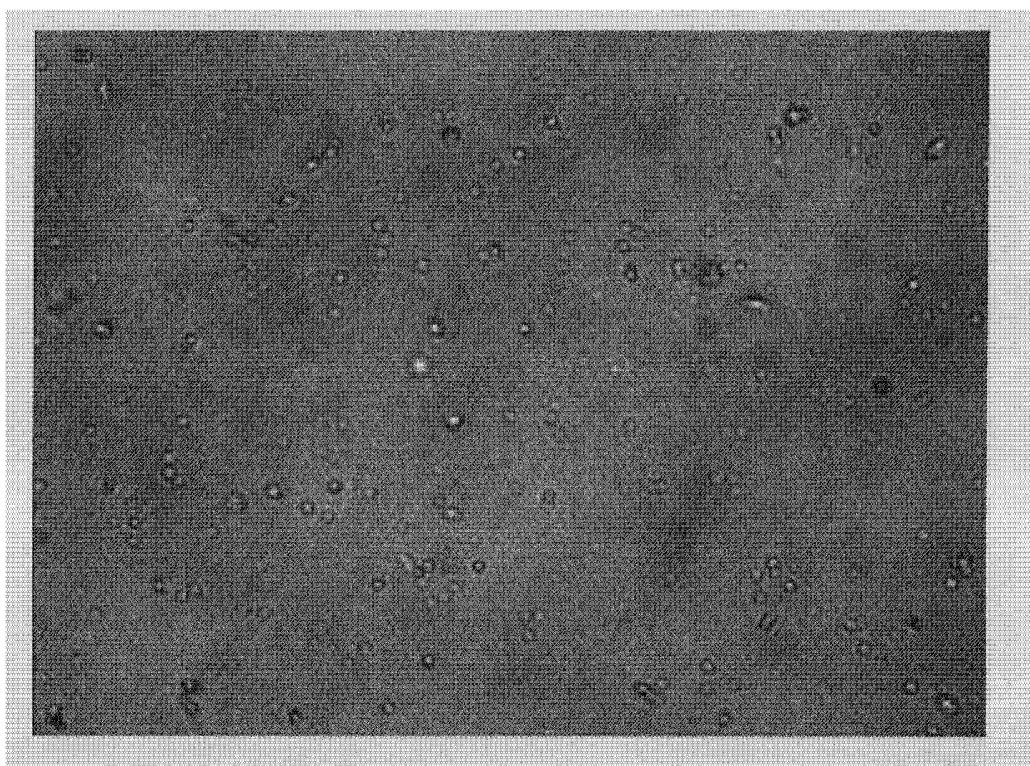


图 1



图 2

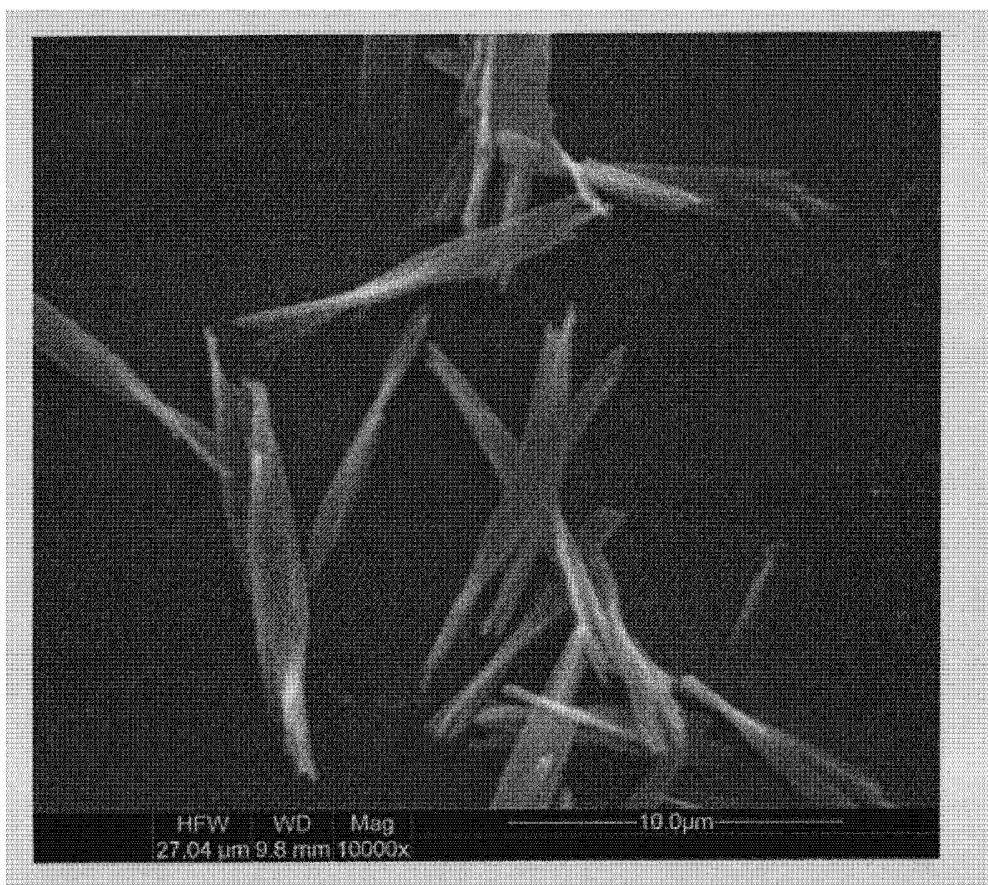


图 3

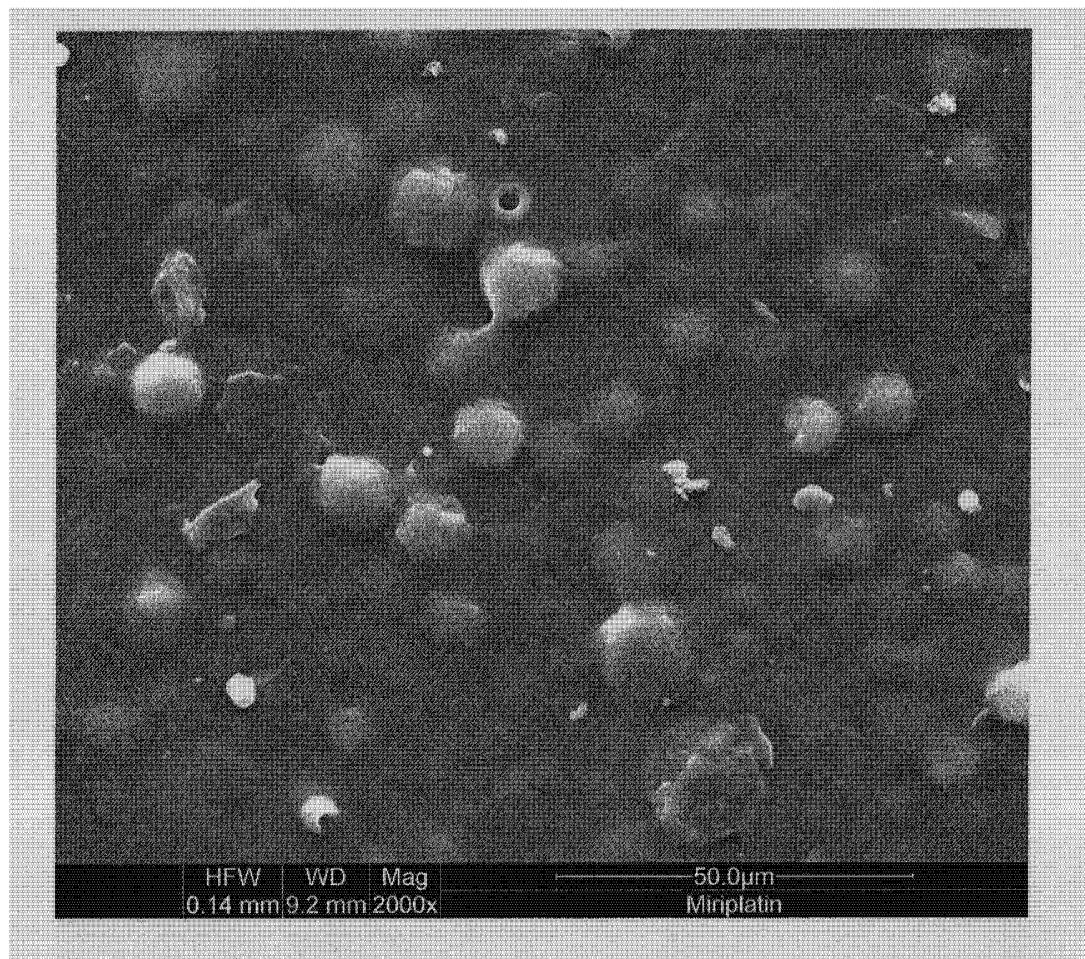


图 4

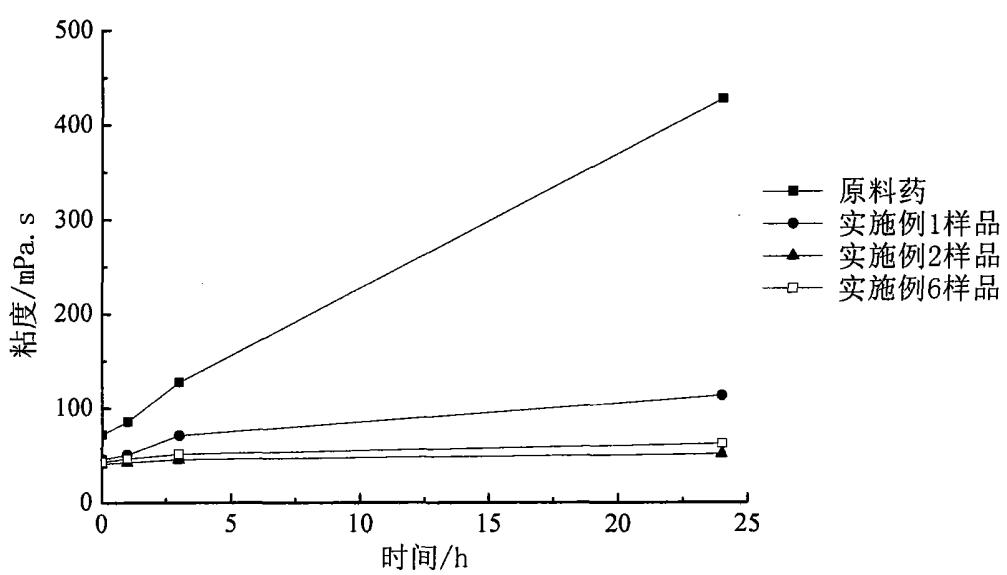


图 5