

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[21] 申请号 200710126506.7

[43] 公开日 2007 年 12 月 12 日

[11] 公开号 CN 101084879A

[22] 申请日 2007.6.23

[21] 申请号 200710126506.7

[30] 优先权

[32] 2006.8.30 [33] CN [31] 200610106950.8

[71] 申请人 张光洲

地址 450003 河南省郑州市金水区纬二路 26
号院 9 号楼 1 号

[72] 发明人 张光洲

[74] 专利代理机构 郑州科维专利代理有限公司

代理人 张国文 张欣棠

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的制备方法, 称取所需量的福莫司汀, 加入所选的溶剂如乙醇、乙腈或四氢呋喃溶液, 或它们的混合溶液, 搅拌使主药溶解, 制成所需浓度的福莫司汀溶液, 分装于棕色西林瓶中, 低温冷冻干燥 30-50 小时, 封盖即可; 其优点是对冻干设备要求不高, 降低耗能。

1、一种注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法，其特征在于：其制备工艺如下：称取处方剂量的福莫司汀，置器中，加入所选的溶剂，溶剂选择水、乙醇溶液、乙腈溶液、四氢呋喃溶液之一或者水、乙醇、乙腈及四氢呋喃它们中两种或两种以上的混合溶液之一，溶剂的浓度为 10~100%，搅拌使主药溶解，制成所需浓度为 52mg/ml 福莫司汀溶液，加入 0.02%的活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜装置过滤，检测药液浓度补加注射用水，制成所需浓度的溶液，检查合格后分装于棕色西林瓶中，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30-50 小时，控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 5-10 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀冻干粉针剂。

2、根据权利要求 1 所述的注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法，其特征在于：所选的处方剂量为福莫司汀 208mg，溶剂的量为 4ml。

3、根据权利要求 1 所述的注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法，其特征在于：所选的处方剂量为福莫司汀 104mg，溶剂的量为 2ml。

4、根据权利要求 1 所述的注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法，其特征在于：所选的处方剂量为福莫司汀 52mg，溶剂的量为 1ml。

5、根据权利要求 1 所述的注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法，其特征在于：所选溶剂为乙醇溶液的浓度为 10~100%，优选 30~60%。

6、根据权利要求 1 所述的注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法，其特征在于：所选溶剂为乙腈溶液的浓度为 10~100%，优选 30~60%。

7、根据权利要求 1 所述的注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法，其特征在于：所选溶剂为四氢呋喃溶液的浓度为 10~100%；优选 30~60%。

8、根据权利要求 1 所述的注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法，其特征在于：所选溶剂为水、乙醇、乙腈或四氢呋喃他们中两种或两种以上的混合溶液的浓度为 10~100%；优选 30~60%。

9、根据权利要求1所述的注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法，其特征在于：微孔滤膜装置的微孔滤膜规格为 $0.22\mu\text{m}$ 。

注射用福莫司汀冻干粉针剂的制备方法

技术领域

本发明属于药物制剂工艺技术领域，尤其涉及一种福莫司汀(fotemustine)冻干粉针剂的制备方法。

背景技术

胶质瘤占脑部肿瘤的40%以上，为最常见的脑部肿瘤，而恶性胶质瘤占胶质瘤60%左右。以往的治疗主要为手术和术后放疗，化疗一直没有得到充分的重视，其原因是大多数化疗药难以通过血脑屏障而不能发挥作用，亚硝基脲类药物易于通过血脑屏障，并对肿瘤细胞各期均有毒性作用，因而一直被列为脑肿瘤化疗首选的一类药物。这一类药中均有明显的副作用，即胃肠反应和延迟性骨髓抑制，从而限制了这类药的长期使用。福莫司汀(fotemustine)为第三代亚硝基脲类药物，国外临床试验证明，与以往的同类药相比，它有较明显的优点和安全性，并有望作为长期门诊治疗的药物。福莫司汀作为新一代亚硝基脲类药物，福莫司汀已在法国获准使用，为新的抗肿瘤药，对黑色素瘤疗效优于同类药物，福莫司汀和其它亚硝基脲类药物一样，其抗肿瘤的机制主要是与抑制肿瘤细胞DNA的合成有关，其特殊结构在于增加了丙氨酰磷酸酯，再加上其低分子量、高度脂溶性，使其更易通过血脑屏障，因而对脑瘤具有较好的治疗效果。在化学结构上磷酸丙氨酸连接在亚硝基脲基团上，增强其细胞膜的通透性和抗肿瘤能力。福莫司汀对多种肿瘤细胞有生长抑制作用。用于头颈部癌、脑瘤、肺癌、胃癌、直肠癌、食管癌和恶性淋巴瘤等，适用于晚期病人，可与其它抗肿瘤药合并使用。福莫司汀冻干粉针剂1998年进口中国，批准号X981950，现我国市场上销售的福莫司汀均为法国施维雅(Servier)药厂生产，受福莫司汀原料在溶剂中

不稳定的限制，该药物的注射剂型只适合于冻干粉针剂，由于药物在水中的溶解度差，需使用有机溶剂来增加福莫司汀的溶解性，这样降低了福莫司汀溶液的冰点，从而对冻干设备需有特殊要求，给福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的制备带来很大的困难，因此该制剂在我国至今未工业化生产和上市。

发明内容

本发明目的在于提供一种提供一种可工业化生产的、耗能少的福莫司汀冻干粉针剂的制备方法。

本发明目的是这样实现的：其制备工艺如下：称取处方剂量的福莫司汀，置器中，加入所选的溶剂，溶剂选择水、乙醇溶液、乙腈溶液、四氢呋喃溶液之一或者水、乙醇、乙腈及四氢呋喃它们中两种或两种以上的混合溶液之一，溶剂的浓度为 10~100%，搅拌使主药溶解，制成所需浓度为 52mg/ml 福莫司汀溶液，加入 0.02%的活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜装置过滤，检测药液浓度补加注射用水，制成所需浓度的溶液，检查合格后分装于棕色西林瓶中，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30-50 小时，控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 5-10 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂。

所选的处方剂量 208mg，溶剂的量为 4ml。

所选的处方剂量 104mg，溶剂的量为 2ml。

所选的处方剂量 52mg，溶剂的量为 1ml。

所选溶剂为乙醇溶液的浓度为 10~100%，优选 30~60%。

所选溶剂为乙腈溶液的浓度为 10~100%，优选 30~60%。

所选溶剂为四氢呋喃溶液的浓度为 10~100%；优选 30~60%。

所选溶剂为水、乙醇、乙腈或四氢呋喃他们中两种或两种以上的混合溶液的浓度为 10~100%；优选 30~60%。

微孔滤膜装置的微孔滤膜规格为 0.22μm。

本发明具有如下积极效果：

本发明福莫司汀冻干粉针剂其有效成分为福莫司汀（fotemustine），制备过程是选用合适的溶剂先将福莫司汀溶解制成溶液后再按药物制剂领域中冻干粉针剂一般制备技术进行制备；所选用的溶剂为水、乙醇溶液、乙腈溶液、四氢呋喃溶液以及它们的混合溶液，将再按药物制剂领域中冻干粉针剂一般制备技术进行制备，其中所选用的水、乙醇溶液、乙腈溶液、四氢呋喃溶液以及它们的混合溶液作为溶解剂；本发明所述的福莫司汀冻干粉针剂的制备过程中的福莫司汀溶液其浓度为 52mg/ml。

本发明所述的福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的制备方法，选择溶剂后一般按药物制剂领域中冻干粉针剂一般制备技术进行制备，其优点是对冻干设备要求不高，降低耗能。

具体实施方式

以下结合的实施例是对本发明作进一步的说明，而不是对本发明进行限制。

实施例 1：

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的处方为：

规格：每瓶含福莫司汀 208mg。

处方：每 1000 瓶用量

福莫司汀	208 g
25%乙醇	4000 ml

本发明的福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的制备工艺为：

称取福莫司汀 208g，置器中，加入 25%乙醇 4000 ml，搅拌使主药溶解，搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤，检测药液浓度补加注射用水，使每 4ml 含福莫司汀 208mg，检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶

灌装 4ml, 低温-40℃冷冻 20 小时, 打开真空泵, 连续真空干燥 30 小时, 控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱, 压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 2:

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为:

规格: 每瓶含福莫司汀 208mg。

处方: 每 1000 瓶用量

福莫司汀	208 g
10%乙醇	4000 ml

本发明的福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的制备工艺为:

称取福莫司汀 208g, 置器中, 加入 10%乙醇 4000 ml, 搅拌使主药溶解, 搅拌均匀, 加入 0.02%的针用活性炭, 搅拌 20 分钟, 用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤, 再用灭菌的微孔滤膜 (0.22μm) 装置过滤, 检测药液浓度补加注射用水, 使每 4ml 含福莫司汀 208mg, 检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中, 每瓶灌装 4ml, 低温-40℃冷冻 20 小时, 打开真空泵, 连续真空干燥 50 小时, 控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 5 小时封盖出箱, 压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 3:

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为:

规格: 每瓶含福莫司汀 208mg。

处方: 每 1000 瓶用量

福莫司汀	208 g
100%乙醇	4000 ml

本发明的福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的制备工艺为:

称取福莫司汀 208g，置器中，加入 100%乙醇 4000 ml，搅拌使主药溶解，搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤，检测药液浓度补加注射用水，使每 4ml 含福莫司汀 208mg，检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 4ml，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 40 小时，控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 8 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂。

实施例 4:

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的处方为：

规格：每瓶含福莫司汀 104mg。

处方：每 1000 瓶用量

福莫司汀	104 g
60%乙醇	2000 ml

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的制备工艺为：

称取福莫司汀 104g，置器中，加入 60%乙醇 2000 ml，搅拌使主药溶解，搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤，检测药液浓度补加注射用水，使每 1ml 含福莫司汀 52mg，检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 2ml，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30 小时，控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂。

实施例 5:

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的处方为：

规格：每瓶含福莫司汀 104mg。

处方：每 1000 瓶用量

福莫司汀	104g
30%乙醇	2000 ml

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的制备工艺为：

称取福莫司汀 104g，置器中，加入 30%乙醇 2000 ml，搅拌使主药溶解，搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜 (0.22 μ m) 装置过滤，检测药液浓度补加注射用水，使每 1ml 含福莫司汀 520mg，检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 2ml，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30 小时，控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 6：

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为：

规格：每瓶含福莫司汀 52mg。

处方：每 1000 瓶用量

福莫司汀	52 g
25%乙醇	1000 ml

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的制备工艺为：

称取福莫司汀 52g，置器中，加入 25%乙醇 1000 ml，搅拌使主药溶解，搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜 (0.22 μ m) 装置过滤，检测药液浓度补加注射用水，使每 1ml 含福莫司汀 520mg，检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 1ml，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30 小时，控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 7:

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的处方为：

规格：每瓶含福莫司汀 208mg。

处方：每 1000 瓶用量

福莫司汀	208 g
25%乙腈	4000 ml

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的的制备工艺为：

称取福莫司汀 208g，置器中，加入 25%乙腈 4000 ml，搅拌使主药溶解,搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤,检测药液浓度补加注射用水，使每 4ml 含福莫司汀 208mg,检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 4ml，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30 小时，控制隔板温度升温至室温连续真空干燥 10 小时，再升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂。

实施例 8:

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的处方为：

规格：每瓶含福莫司汀 104mg。

处方：每 1000 瓶用量

福莫司汀	104 g
10%乙腈	2000 ml

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的的制备工艺为：

称取福莫司汀 104g，置器中，加入 10%乙腈 2000 ml，搅拌使主药溶解,搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤,检测药液浓度补加注射用

水,使每 2ml 含福莫司汀 104mg,检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中,每瓶灌装 2ml,低温-40℃冷冻 20 小时,打开真空泵,连续真空干燥 30 小时,控制隔板温度升温至室温连续真空干燥 10 小时,再升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱,压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 10:

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为:

规格: 每瓶含福莫司汀 52mg。

处方: 每 1000 瓶用量

福莫司汀	52 g
10%乙腈	1000 ml

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的的制备工艺为:

称取福莫司汀 52g,置器中,加入 10%乙腈 1000 ml,搅拌使主药溶解,搅拌均匀,加入 0.02%的针用活性炭,搅拌 20 分钟,用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤,再用灭菌的微孔滤膜 (0.22 μ m) 装置过滤,检测药液浓度补加注射用水,使每 1ml 含福莫司汀 52mg,检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中,每瓶灌装 1ml,低温-40℃冷冻 20 小时,打开真空泵,连续真空干燥 30 小时,控制隔板温度升温至室温连续真空干燥 10 小时,再升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱,压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 11:

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为:

规格: 每瓶含福莫司汀 52mg。

处方: 每 1000 瓶用量

福莫司汀	52 g
10%乙腈	1000 ml

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的的制备工艺为：

称取福莫司汀 52g，置器中，加入 10%乙腈 1000 ml，搅拌使主药溶解,搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤,检测药液浓度补加注射用水，使每 1ml 含福莫司汀 520mg,检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 1ml，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30 小时，控制隔板温度升温至室温连续真空干燥 10 小时，再升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂。

实施例 12：

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的处方为：

规格：每瓶含福莫司汀 208mg。

处方：每 1000 瓶用量

福莫司汀	208g
25%四氢呋喃	4000 ml

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的的制备工艺为：

称取福莫司汀 208g，置器中，加入 25%四氢呋喃 4000 ml，搅拌使主药溶解，搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤,检测药液浓度补加注射用水，使每 4ml 含福莫司汀 208mg,检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 4ml，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30 小时，控制隔板温度升温至室温连续真空干燥 10 小时，再升温至 40℃连续真空干燥 5 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂。

实施例 13：

本发明福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂的处方为：

规格：每瓶含福莫司汀 104mg。

处方：每 1000 瓶用量

福莫司汀	104g
10%四氢呋喃	2000 ml

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的的制备工艺为：

称取福莫司汀 104g，置器中，加入 10%四氢呋喃 2000 ml，搅拌使主药溶解，搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤,检测药液浓度补加注射用水，使每 2ml 含福莫司汀 104mg,检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 2ml，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30 小时，控制隔板温度升温至室温连续真空干燥 10 小时，再升温至 40℃连续真空干燥 5 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 14：

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为：

规格：每瓶含福莫司汀 52mg。

处方：每 1000 瓶用量

福莫司汀	52g
100%四氢呋喃	1000 ml

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的的制备工艺为：

称取福莫司汀 52g，置器中，加入 100%四氢呋喃 1000 ml，搅拌使主药溶解，搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤,检测药液浓度补加注射用水，使每 1ml 含福莫司汀 520mg,检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 1ml，低温-40℃冷冻 20 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30 小时，控

制隔板温度升温至室温连续真空干燥 10 小时,再升温至 40℃连续真空干燥 5 小时封盖出箱,压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 15:

本发的福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为:

规格: 每瓶含福莫司汀 208mg。

处方: 每 1000 瓶用量

福莫司汀	208 g
乙醇或乙腈或四氢呋喃溶液之一	1000 ml
加水至	4000ml

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的的制备工艺为:

称取福莫司汀 208g, 置器中, 加入乙醇 1000 ml, 搅拌使主药溶解, 搅拌均匀, 加入 0.02%的针用活性炭, 搅拌 20 分钟, 用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤, 再用灭菌的微孔滤膜 (0.22 μ m) 装置过滤, 检测药液浓度补加乙醇, 使每 4ml 含福莫司汀 208mg, 检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中, 每瓶灌装 4ml, 然后每瓶中再加入无菌注射用水 3ml, 低温-40℃冷冻 10 小时, 打开真空泵, 连续真空干燥 30 小时, 控制隔板温度升温至室温连续真空干燥 10 小时, 再升温至 40℃连续真空干燥 5 小时封盖出箱, 压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 16:

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为:

规格: 每瓶含福莫司汀 104mg。

处方: 每 1000 瓶用量

福莫司汀	104 g
乙醇溶液	500 ml
加乙腈溶液至	2000ml

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的的制备工艺为:

称取福莫司汀 104g, 置器中, 加入乙醇 500 ml、乙腈溶液 1500 ml, 搅拌使主药溶解, 搅拌均匀, 加入 0.02%的针用活性炭, 搅拌 20 分钟, 用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤, 再用灭菌的微孔滤膜 (0.22 μ m) 装置过滤, 检测药液浓度补加乙醇, 使每 2ml 含福莫司汀 104mg, 检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中, 低温-40℃冷冻 10 小时, 打开真空泵, 连续真空干燥 30 小时, 控制隔板温度升温至室温连续真空干燥 10 小时, 再升温至 40℃连续真空干燥 5 小时封盖出箱, 压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 17: 本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为:

规格: 每瓶含福莫司汀 208mg。

处方: 每 1000 瓶用量

福莫司汀	208 g
乙腈	1000 ml
加乙醇和四氢呋喃溶液至	4000ml

称取福莫司汀 208g, 置器中, 加入乙腈 1000 ml、乙醇和四氢呋喃溶液 3000 ml, 搅拌使主药溶解, 搅拌均匀, 加入 0.02%的针用活性炭, 搅拌 20 分钟, 用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤, 再用灭菌的微孔滤膜 (0.22 μ m) 装置过滤, 检测药液浓度补加无菌注射用水, 使每 4ml 含福莫司汀 208mg, 检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中, 每瓶灌装 4ml, 然后每瓶中再加入无菌注射用水 3ml, 低温-40℃冷冻 10 小时, 打开真空泵, 连续真空干燥 30 小时, 控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱, 压盖即得到成型的注射用福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂。

实施例 18:

本发明福莫司汀 (fotemustine) 冻干粉针剂的处方为:

规格: 每瓶含福莫司汀 208mg。

处方: 每 1000 瓶用量

福莫司汀	208 g
四氢呋喃	1000 ml
加水、乙醇和乙腈溶液至	4000ml

称取福莫司汀 208g，置器中，加入四氢呋喃 1000 ml、水、乙醇和乙腈溶液 3000ml，搅拌使主药溶解，搅拌均匀，加入 0.02%的针用活性炭，搅拌 20 分钟，用无菌抽滤漏斗铺两层无菌滤纸过滤，再用灭菌的微孔滤膜（0.22 μ m）装置过滤，检测药液浓度补加乙醇，使每 4ml 含福莫司汀 208mg，检查合格后分装于 10ml 的棕色西林瓶中，每瓶灌装 4ml，然后每瓶中再加入无菌注射用水 3ml，低温-40℃冷冻 10 小时，打开真空泵，连续真空干燥 30 小时，控制隔板温度升温至 40℃连续真空干燥 10 小时封盖出箱，压盖即得到成型的注射用福莫司汀（fotemustine）冻干粉针剂。

上述各组分还可以组合成为新的实施例。