

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/7068

A61K 9/08 A61P 35/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00133414. X

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1181829C

[22] 申请日 2000. 11. 3 [21] 申请号 00133414. X

[71] 专利权人 中国人民解放军军事医学科学院附属医院

地址 100039 北京市丰台路

[72] 发明人 郭军华 张秀国

审查员 李瑛琦

[74] 专利代理机构 北京华科联合专利事务所

代理人 王 为

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 吉西他滨溶液制剂

[57] 摘要

本发明公开了一种吉西他滨的溶液制剂，其组成为：药物有效量的吉西他滨碱和药物可接受的注射用溶剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 吉西他滨溶液型注射剂，其组成为：生理有效量的吉西他滨碱，水、乙醇、丙二醇、丙三醇单独或将它们组合作溶剂以及制备溶液型注射剂可用的药物可接受的辅料。
2. 权利要求 1 的注射剂，其中溶剂为水。
3. 权利要求 1 的注射剂，其中溶剂为乙醇。
4. 权利要求 1 的注射剂，其中溶剂为丙二醇。
5. 权利要求 1 的注射剂，其中溶剂为丙三醇。
6. 权利要求 1 的注射剂，其中溶剂为水和丙二醇的混合溶剂。
7. 权利要求 1 的注射剂，其中溶剂为水和乙醇的混合溶剂。
8. 权利要求 1 的注射剂，其中溶剂为水和丙三醇的混合溶剂。

吉西他滨溶液制剂

本发明涉及抗肿瘤药物吉西他滨的一种溶液制剂。

吉西他滨 (Gemcitabine)，化学名为 2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷， β 型；分子式为 $C_9H_{11}F_2N_3O_4$ ，分子量为 263.16，是一种有效的抗肿瘤药物，目前上市的制剂为其盐酸盐的冷冻干燥粉针剂。盐酸吉西他滨在水溶液中不稳定，据研究报道盐酸吉西他滨在 0.1N 盐酸溶液中，于 40 度条件下放置四周，分解至 86%；在 0.1N 氢氧化钠的碱性条件下，于 40 度条件下放置四周仅剩 72%。因此临床上要求盐酸吉西他滨冻干制剂溶解后在 24 小时内必须使用。由于其盐酸盐制剂在水溶液中呈酸性，pH 为 2.0 左右，因此冻干粉剂必须加 pH 调节剂才能符合注射液在 4 以上的要求。即使这样，目前市场上的盐酸吉西他滨制剂 pH 值范围仍在 2.7~3.3 左右。

药品中几乎 95% 以上的注射剂为水溶液剂型。只有不稳定的药物才采用冻干粉剂，冻干粉剂与水溶液比较有如下缺点：1. 生产成本低；2. 工艺复杂，生产条件要求高；3. 使用不方便，需注入溶液再溶解，增加了污染的机会。

我们通过大量研究发现，应用吉西他滨碱基作原料，将吉西他滨碱基用水、乙醇、丙二醇、丙三醇、等单独或组合溶解，也可加入 PVP（聚乙烯吡咯烷酮），可得到稳定的吉西他滨溶液制剂，其稳定性及疗效与冻干粉剂相同。

盐酸吉西他滨为前体药物，进入体内后在中性条件下，吉西他滨与盐酸分离，吉西他滨（即碱基）在细胞内被核苷激酶代谢为有活性的吉西他滨二磷酸核苷（dFdCDP）或三磷酸核苷(dFdCTP)，由这两个活性成分共同作用而产生吉西他滨的细胞毒作用。因此盐酸吉西他滨和吉西他滨碱基的疗效是相同的。

本发明的吉西他滨溶液制剂是通过以下方式实现的：

原料：吉西他滨碱基，

生产工艺：将吉西他滨碱用水、乙醇、丙二醇、丙三醇单独或将它们组合作溶剂进行溶解，必要时可以向其中加入适量的 PVP 或甘露醇。

适于本发明的注射剂的缓冲体系是那些保持水溶液制剂的 PH 范围在 4.5-9 的任何一种缓冲体系，包括磷酸、枸橼酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乙酸盐、抗坏血酸盐、乳酸盐、碳酸盐、Tris 等物质及其组合，优选的是枸橼酸和磷酸氢二钠缓冲体系。这两种成分组合后的 pH 范围与人体内环境 pH 值一致，可尽量避免对人体的刺激性，注射后不会引起不适反应，同时该体系成分具有络合金属离子和防止自氧化作用。

本发明的注射剂还可以加入任何适合于注射剂中应用稳定剂，等渗剂、防腐剂、助溶剂等。可以选择的稳定剂如：羟乙基淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、油酸乙酯、山梨醇、甘油三酯、糊精等。等渗剂可以是氯化钠，氯化钙、氯化钾、碘化钠、碘化钾等。防腐剂可以是苯甲醇、苯乙醇、季铵盐、氯丁醇、山梨酸、羟苯甲酸甲酯等，助溶剂可以是非离子型表面活性剂如聚氧乙烯失水

山梨醇单油酸酯、甘油、山梨醇、甘露糖醇、丙二醇、葡萄糖、等，其他可以应用对本发明注射剂有益的辅料也可以加入。

本发明的吉西他滨注射液和盐酸吉西他滨冻干粉针剂对KB细胞杀伤作用比较：

浓度(ng/ml) 和 克隆数(±SD)

	50	25	12.5	6.25	1.25	0
吉西他滨注射液	18±3	120±5	209±6	312±12	410±13	489±16
盐酸吉西他滨冻干粉针	16±2	129±3	211±7	301±9	423±11	476±12

吉西他滨溶液制剂和盐酸吉西他滨冻干粉针剂稳定性比较：

时间（月）和药物含量（%）

	0	1	2	3
吉西他滨注射液	100.0	99.8	100.1	99.6
盐酸吉西他滨冻干粉针剂	100.0	100.8	99.2	99.7

将盐酸吉西他滨冻干粉针剂改为溶液剂，标志着在该药物的稳定性和溶解度方面的研究获得了突破性进展。

以下通过实施例说明本发明，这些实施例不应作为对本发明的内容的限制。

实施例 1：取吉西他滨碱 200mg，用少许注射用蒸馏水溶解，再填加注射用蒸馏水到 8ml，分装入 1ml 的安瓶中，制得浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 2：取吉西他滨碱 200mg，用少许注射用蒸馏水溶解，再填加注射用蒸馏水到 16ml，分装入 1ml 的安瓶中，制得浓度为 12.5mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 3：取吉西他滨碱 200mg，用少许注射用蒸馏水溶解，再填加注射用蒸馏水到 32ml，分装入 1ml 的安瓶中，制得浓度为 6.25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 4：吉西他滨碱 200mg，用丙三醇溶解制成浓度为 150mg/ml 的静脉注射液。

实施例 5：吉西他滨碱 200mg，用丙三醇溶解制成浓度为 75mg/ml 的静脉注射液。

实施例 6：吉西他滨碱 200mg，用丙三醇溶解制成浓度为 50mg/ml 的静脉注射液。

实施例 7：吉西他滨碱 200mg，用丙二醇溶解制成浓度为 100mg/ml 的静脉注射液。

实施例 8：吉西他滨碱 200mg，用丙二醇溶解制成浓度为 50mg/ml 的静脉注射液。

实施例 9：吉西他滨碱 200mg，用乙醇溶解制成浓度为 40mg/ml 的静脉注射液。

实施例 10：吉西他滨碱 200mg，用乙醇溶解制成浓度为 20mg/ml 的静脉注射液。

实施例 11：吉西他滨碱 200mg，用水：丙三醇=99:1 溶解制得浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 12：吉西他滨碱 200mg，用水：丙三醇=1:99 溶解制得浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 13：吉西他滨碱 200mg，用水：丙三醇=50:50 溶解制得浓度为

25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 14：吉西他滨碱 200mg, 用水：丙二醇=99:1 溶解制成浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 15：吉西他滨碱 200mg, 用水：丙二醇=1:99 溶解制得浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 16：吉西他滨碱 200mg, 用水：丙二醇=50:50 溶解制成浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 17：吉西他滨碱 200mg, 用水：乙醇=99:1 溶解制成浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 18：吉西他滨碱 200mg, 用水：乙醇=1:99 溶解制成浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 19：吉西他滨碱 200mg, 用水：乙醇=50:50 溶解制成浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 20：吉西他滨碱 200mg, 用水：PVP=100:1 溶解制成浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 21：吉西他滨碱 200mg, 用水：甘露醇=100:1 溶解制成浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。

实施例 22：吉西他滨碱 200mg, 用磷酸盐缓冲溶液：甘露醇：苯甲醇：
=100：1：1：溶解制成浓度为 25mg/ml/瓶的静脉注射液。