



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102481287 B

(45) 授权公告日 2013.09.18

(21) 申请号 201180003765.5 *A61K 9/08* (2006.01)
(22) 申请日 2011.07.13 *A61K 9/19* (2006.01)
(66) 本国优先权数据 *A61K 47/26* (2006.01)
201010244080.7 2010.07.29 CN *A61P 35/00* (2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 审查员 涂海华
2012.03.09
(86) PCT申请的申请数据
PCT/CN2011/077095 2011.07.13
(87) PCT申请的公布数据
W02012/013117 ZH 2012.02.02
(73) 专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发
区昆仑山路7号
(72) 发明人 孙飘扬 张辉 吴玉霞
(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限
公司 11314
代理人 程伟 李媛
(51) Int. Cl.
A61K 31/4188 (2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

含维生素 C 或其衍生物的替莫唑胺药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种替莫唑胺药物组合物及其制备方法。所述药物组合物包含替莫唑胺或其药学上可接受的盐以及维生素 C 及其衍生物。维生素 C 及其衍生物能够保证替莫唑胺的稳定性,并提高其溶解性。这有效地提高了药物使用的安全性和有效性。

1. 一种药物组合物,其特征在于包含替莫唑胺或其药学上可接受的盐,以及至少一种维生素 C 或其药学上可接受的盐,其中替莫唑胺或其药学上可接受的盐为唯一活性成分。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于包含维生素 C。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述的药物组合物还包含至少一种水性稀释剂。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述的药物组合物为可注射的胃肠外用药物制剂。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其特征在于所述的药物组合物为冻干粉形式。

6. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中以替莫唑胺或其药学上可接受的盐以替莫唑胺计,维生素 C 或其药学上可接受的盐以维生素 C 计,维生素 C 与替莫唑胺的重量比为 0.5-10:1。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,其中维生素 C 与替莫唑胺的重量比为 1-5:1。

8. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,其中维生素 C 与替莫唑胺的重量比为 2:1。

9. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,其中以药物组合物总重量计维生素 C 或其药学上可接受的盐的含量为 10wt%-80wt%。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物,其中以药物组合物总重量计维生素 C 或其药学上可接受的盐的含量为 25wt%-65wt%。

11. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的药物组合物,其中以药物组合物总重量计替莫唑胺或其药学上可接受的盐含量为 5wt%-60wt%。

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物,其中以药物组合物总重量计替莫唑胺或其药学上可接受的盐含量为 10wt%-30wt%。

13. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的药物组合物,其中所述的药物组合物包含赋形剂、润湿剂、pH 调节剂或缓冲剂中的一种或多种。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物,其中所述的赋形剂为甘露醇;所述的润湿剂为聚山梨醇酯-80;所述的 pH 调节剂为盐酸;所述的缓冲剂为枸橼酸钠。

15. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述的药物组合物含有以下重量比的组分:

以替莫唑胺计的替莫唑胺或其盐	5 份
维生素 C	10 份
聚山梨酯-80	3 份
甘露醇	6 份

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物,其中所述的药物组合物,由以下重量比的组分组成:

以替莫唑胺计的替莫唑胺或其盐	5 份
维生素 C	10 份
聚山梨酯-80	3 份
甘露醇	6 份

17. 一种制备如权利要求 1 所述的药物组合物的方法,包括将替莫唑胺或其可药用盐与至少一种维生素 C 或其药学上可接受的盐均匀混合的步骤。

18. 一种制备如权利要求 15 所述的药物组合物的方法,包括将替莫唑胺或其可药用盐与维生素 C 均匀混合的步骤。

19. 根据权利要求 17 所述的方法,包括下列步骤:

- 1) 将至少一种维生素 C 或它们的药学上可接受的盐溶解在水性稀释剂中形成溶液;
- 2) 将替莫唑胺或其药学上可接受的盐加入上述溶液中溶解。

20. 根据权利要求 19 所述的方法,其特征在于所述溶液温度控制在 0-60℃。

21. 根据权利要求 18 所述的方法,包括以下步骤:

1) 称取处方量的维生素 C 以及润湿剂、赋形剂或任选的缓冲剂,搅拌溶解在水性稀释剂中;

2) 称取处方量的替莫唑胺或其可药用盐,搅拌溶解在上述溶液中,使用 pH 调节剂对溶液 pH 值进行调整;

3) 加入水性稀释剂至最终体积,搅拌均匀。

22. 根据权利要求 21 所述的方法,其特征在于调节 pH 为 2.0 至 6.0。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,其特征在于调节 pH 为 2.5 至 5。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,其特征在于调节 pH 为 3 至 4.5。

25. 根据权利要求 19 所述的方法,其中所述的水性稀释剂选自水、生理盐水、5% 的右旋糖溶液或它们的混合物。

26. 根据权利要求 19 所述的方法,还包括将替莫唑胺或其可药用盐和维生素 C 或其药学上可接受的盐的混合溶液进行冷冻干燥,以得到一种冻干粉步骤。

含维生素 C 或其衍生物的替莫唑胺药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种稳定的替莫唑胺药物组合物,其由包含抗肿瘤药替莫唑胺或其可药用盐、维生素 C 或其衍生物或它们的药学上可接受的盐。

背景技术

[0002] 替莫唑胺 (temozolomide) 化学名 :3,4-二氢-3-甲基-4-氧代咪唑并[5,1-d]-1,2,3,5-四嗪-8-酰胺,为咪唑并四嗪类具有抗肿瘤活性的烷化剂,由先灵葆雅公司开发。替莫唑胺适用于新诊断的多形性胶质母细胞瘤,开始先与放疗联合治疗,随后作为辅助治疗;替莫唑胺还适用于常规治疗后复发或进展的多形性胶质母细胞瘤或间变性星形细胞瘤。1998 年替莫唑胺胶囊在欧盟首先上市,随后 1999 年经美国 FDA 批准在美国上市。替莫唑胺是目前治疗恶性脑瘤的一线药物,被美国与欧洲医学界评定为治疗恶性脑瘤的“金标准”。

[0003] 目前国内替莫唑胺上市制剂为硬胶囊,口服制剂使用方便,口服后可被完全吸收,生物利用度高达 98%,主要的副作用为恶心、呕吐、乏力、便秘和轻度的骨髓抑制,其中重度恶心、呕吐等副反应常见。这常常造成药物吸收的波动,从而影响生物利用度。一些患者恶心、呕吐反应过于严重而难以通过口服给药,并且在临床上有很多患者吞咽困难,不能通过口服给药,临床急需能够静脉给药的替莫唑胺制剂。但是替莫唑胺在 $\text{pH} < 7$ 下稳定, $\text{pH} > 7$ 时易分解,替莫唑胺作为前体药物,在水溶液中易降解为活性产物,制备成为常规的静脉注射液不能保证长期稳定性。

[0004] 为实现替莫唑胺的非胃肠道给药,美国专利 US6251886 中公开了一种以微粒化的悬浮液给药的替莫唑胺制剂,但是,悬浮制剂并不理想,它可以导致血管堵塞。考虑到替莫唑胺在水溶液中不稳定的特性,因此将其通过冷冻干燥固化而制备成为无菌冻干粉临用前将其使用注射用的水性稀释剂重建得到能够非胃肠道给药的替莫唑胺注射剂,将是一个很好的策略。

[0005] 此外,美国专利 US6987108 公开了一种替莫唑胺的冻干粉针剂,用于替莫唑胺的静脉注射给药。但是其替莫唑胺的冻干前溶液浓度为 2.5mg/mL,浓度过低,这就导致其冻干前体积过大,不利于制剂的制备。因此需要研究开发一种能够保证替莫唑胺非胃肠道给药,稳定的并且能够增加替莫唑胺溶解度的技术及其制剂。

发明内容

[0006] 本发明的主要目的是提供一种稳定的替莫唑胺药物组合物,在其中替莫唑胺能够很好的溶解,以及该组合物的制备方法。发明人通过研究发现维生素 C 及其衍生物有改善替莫唑胺溶解性的作用。

[0007] 本发明提供一种药物组合物,其特征在于包含替莫唑胺或其药学上可接受的盐,以及至少一种维生素 C 或其衍生物或它们的药学上可接受的盐。可用于本发明的维生素 C 或其衍生物包括维生素 C 的各种酯或结构修饰物,例如磷酸酯、棕榈酸酯、葡萄糖化物等,

维生素 C 的可药用盐包括各种金属盐,例如 VC 钠、VC 钙、VC 磷酸酯钠等。

[0008] 优选应用于本发明的维生素 C 或其衍生物或它们的可药用盐是维生素 C。

[0009] 进一步,本发明的药物组合物还包含至少一种水性稀释剂。

[0010] 本发明的药物组合物优选是可注射的胃肠外用药物制剂,更优选所述组合物是冻干粉形式。

[0011] 本领域技术人员可以认识到,只要添加本发明的维生素 C 或其衍生物就会对替莫唑胺有提高溶解性的作用,其用量没有特别限制。优选的药物组合物中,以替莫唑胺或其药学上可接受的盐以替莫唑胺计,维生素 C 或其衍生物或它们的药学上可接受的盐以维生素 C 计,维生素 C 与替莫唑胺的重量比为 0.5-10 : 1 ;优选重量比为 1-5 : 1 ;更优选重量比为 2 : 1。

[0012] 在本发明的药物组合物中,以药物组合物总重量计维生素 C 或其衍生物或它们的药学上可接受的盐的含量为 10wt% -80wt%,优选 25wt% -65wt%;以药物组合物总重量计替莫唑胺或其药学上可接受的盐含量为 5wt% -60wt%,优选 10wt% -30wt%。

[0013] 本发明的药物组合物可以包含赋形剂、润湿剂、pH 调节剂或缓冲剂中的一种或多种,优选赋形剂为甘露醇 ;所述的润湿剂为聚山梨醇酯,优选为聚山梨醇酯 80 ;所述的 pH 调节剂为盐酸 ;所述的缓冲剂选自枸橼酸钠、醋酸和醋酸盐。

[0014] 本发明提供了以下两种具体实施方式,药物组合物含有以下重量比的组分,或由以下重量比的组分组成 :

[0015]

以替莫唑胺计的替莫唑胺或其盐	5 份
维生素 C	10 份
聚山梨酯 80	3 份
甘露醇	6 份

[0016] 另外,本发明还提供了药物组合物的制备方法。所述的制备方法包括将替莫唑胺或其可药用盐与至少一种维生素 C 或其衍生物或它们的药学上可接受的盐均匀混合的步骤。

[0017] 具体的,本发明的制备方法包括下列步骤 :

[0018] 1) 将至少一种维生素 C 或其衍生物或它们的药学上可接受的盐溶解在水性稀释剂中形成溶液,优选溶液温度控制在 0-60℃ ;

[0019] 2) 将替莫唑胺或其药学上可接受的盐加入上述溶液中溶解。

[0020] 上述制备方法,具体包括以下步骤 :

[0021] 1) 称取处方量的维生素 C 或其衍生物或它们的药学上可接受的盐,以及任选的润湿剂、赋形剂或缓冲剂,搅拌溶解在水性稀释剂中 ;

[0022] 2) 称取处方量的替莫唑胺或其可药用盐,搅拌溶解在上述溶液中,使用 pH 调节剂对溶液 pH 值进行调整 ;

[0023] 优选 pH 为 2.0 至 6.0,更优选为 2.5 至 5,最优选为 3 至 4.5 ;

[0024] 3) 加入水性稀释剂至最终体积,搅拌均匀。

[0025] 上述制备方法中所使用的水性稀释剂选自水、生理盐水、5% 的右旋糖溶液或它们

的混合物。

[0026] 制备本发明的药物组合物,可以进一步制备成冻干粉制剂,将替莫唑胺或其可药用盐和维生素 C 或其衍生物或它们的药学上可接受的盐的混合溶液进行冷冻干燥。

[0027] 发明人在研究中发现,在替莫唑胺组合物中加入维生素 C 后,在保证最终制备得到的替莫唑胺冻干粉的稳定的情况下,具有增加替莫唑胺溶解度的作用,这是本领域的技术人员预料不到的。

[0028] 在本发明的另一个具体实施方案中,所述的药物组合物还包含至少一种润湿剂。所述的润湿剂选自聚山梨醇酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、胆汁盐、卵磷脂、聚乙二醇或它们的混合物,优选为聚山梨醇酯,最优选为聚山梨醇酯-80。

[0029] 在本发明的另一个具体实施方案中,所述的药物组合物还包括至少一种缓冲剂。所述的缓冲剂选自枸橼酸盐、乳酸盐、醋酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐或它们的混合物,优选选自枸橼酸盐、醋酸盐、磷酸盐或它们的混合物,最优选为醋酸盐或枸橼酸盐。

[0030] 在本发明的另一个具体实施方案中,所述的药物组合物还包括至少一种 pH 调节剂。所述的 pH 调节剂选自盐酸、氢氧化钠、枸橼酸、磷酸、乳酸、酒石酸、琥珀酸或它们的混合物,优选为盐酸或醋酸。本发明制备成溶液制剂,特别注射制剂时,溶液的 pH 为 2.0 至 6.0,更优选为 2.5 至 5,最优选为 3 至 4.5。

[0031] 用于本发明的术语“重量百分比”(wt%)是在药物组合物的总重量的基础上计算的。

[0032] 本发明通过维生素 C 和 / 或其衍生物的加入,能够增加替莫唑胺的溶解速度和溶解度,从而能够使冻干前溶液体积减小。

[0033] 本发明通过润湿剂的加入,改善了替莫唑胺因为水难溶性,难以被水润湿溶解的特点,增加了替莫唑胺的溶解速率,减少了整个溶液的配制时间,减少了替莫唑胺在溶液中降解的时间,从而减少了替莫唑胺的降解。

[0034] 将本发明的药物组合物制备成冻干制剂时,通过赋形剂的加入,保证了替莫唑胺冻干粉针剂最后的成形性,并且有赋形剂的保护支撑作用,使替莫唑胺冻干粉针剂重建为适宜患者给药的制剂的时间,大大减少。当赋形剂在药物制剂中使用,它在药物制剂中以制剂总重量计的 wt% 可以在 5wt% 至 80 wt%。本发明通过缓冲剂和常规 pH 调节剂的加入,保证了替莫唑胺在溶液状态时在一个比较低的 pH 环境和一定的缓冲体系中,降低了其的降解速率。当缓冲剂在药物制剂中使用,它在药物制剂中以制剂总重量计的 wt% 可以在 5 wt% 至 60 wt%。当常规 pH 调节剂在药物制剂中使用,它在药物制剂中以制剂总重量计的 wt% 可以在 0.1wt% 至 20wt%。

[0035] 本发明通过降低替莫唑胺的降解速度,特别是溶解过程和溶液状态时的降解速度,从而保证了替莫唑胺在溶液状态下可以较长时间保持稳定,因此有利于将替莫唑胺制备成各种制剂,易于实现工业化的生产。

[0036] 该制备方法中,在药液的配制过程中应适当的控制温度,以降低替莫唑胺降解。

具体实施方式

[0037] 为了阐述发明,以冻干制剂的制剂形式作为实施例进行比较说明。

[0038] 本发明的药物制剂通常通过下面的步骤制得:

[0039] 1. 称取处方量的维生素 C 和 / 或其衍生物、润湿剂、赋形剂, 缓冲剂, 搅拌溶解在至少一种水性稀释剂中, 水性稀释剂为处方量的 90% 左右, 水温控制在 0-60℃。

[0041] 2. 称取处方量的替莫唑胺, 搅拌溶解在上述溶液中, 完全溶解后

[0042] 测定溶液的 pH 值, 根据需要, 使用常规 pH 调节剂对溶液 pH 值进行调整。

[0043] 3. 加入水性稀释剂至最终体积, 将溶液继续搅拌至混合均匀。

[0044] 4. 将上述的溶液过滤灭菌, 冷冻干燥。

[0045] 实施例 1

[0046] 称取 2.50g 维生素 C, 2.50g 甘露醇, 2.35g 枸橼酸钠, 0.80g 盐酸, 加入 900mL 注射用水, 于 40℃ 水浴下搅拌溶解, 加入 2.50g 替莫唑胺 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 以下实施例中来源相同), 搅拌溶解, 加水至 1000mL, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 分装, 冷冻干燥, 得到替莫唑胺冻干粉。

[0047] 实施例 2

[0048] 称取 3.00g 聚山梨醇酯-80, 2.50g 维生素 C, 2.50g 甘露醇, 2.35g 枸橼酸钠, 0.80g 盐酸, 加入 900mL 注射用水, 于 40℃ 水浴下搅拌溶解, 加入 2.50g 替莫唑胺, 搅拌溶解, 加水至 1000mL, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 分装, 冷冻干燥, 得到替莫唑胺冻干粉。

[0049] 实施例 3

[0050] 称取 3.00g 聚山梨醇酯-80, 10.00g 维生素 C, 6.00g 甘露醇, 2.35g 枸橼酸钠, 加入 900mL 已冷至室温的注射用水, 搅拌溶解, 使用盐酸调节溶液 pH 为 4.0, 加入 5.00g 替莫唑胺, 搅拌溶解, 加水至 1000mL, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 分装, 冷冻干燥, 得到替莫唑胺冻干粉。

[0051] 实施例 4

[0052] 称取 3.00g 聚山梨醇酯-80, 25.00g 维生素 C, 6.00g 甘露醇, 2.35g 枸橼酸钠, 加入 900mL 已冷至室温的注射用水, 搅拌溶解, 使用盐酸调节溶液 pH 为 4.0, 加入 5.00g 替莫唑胺, 搅拌溶解, 加水至 1000mL, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 分装, 冷冻干燥, 得到替莫唑胺冻干粉。

[0053] 实施例 5

[0054] 称取 3.00g 聚山梨醇酯-80, 50.00g 维生素 C, 6.00g 甘露醇, 2.35g 枸橼酸钠, 加入 900mL 已冷至室温的注射用水, 搅拌溶解, 使用盐酸调节溶液 pH 为 4.0, 加入 10.00g 替莫唑胺, 搅拌溶解, 加水至 1000mL, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 分装, 冷冻干燥, 得到替莫唑胺冻干粉。

[0055] 实施例 6

[0056] 称取 3.00g 聚山梨醇酯-80, 10.00g 维生素 C, 15.00g 甘露醇, 5.88g 枸橼酸钠, 加入 900mL 已冷至室温的注射用水, 搅拌溶解, 使用盐酸调节溶液 pH 为 3.7, 加入 5.00g 替莫唑胺, 搅拌溶解, 加水至 1000mL, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 分装, 冷冻干燥, 得到替莫唑胺冻干粉。

[0057] 实施例 7

[0058] 称取 3.00g 聚山梨醇酯-80, 25.00g 维生素 C, 15.00g 甘露醇, 5.88g 枸橼酸钠, 加入 900mL 已冷至室温的注射用水, 搅拌溶解, 使用盐酸调节溶液 pH 为 3.7, 加入 5.00g 替莫

唑胺,搅拌溶解,加水至 1000mL,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤,分装,冷冻干燥,得到替莫唑胺冻干粉。

[0059] 对照例 1(常规冷冻干燥处方)

[0060] 称取 15.00g 甘露醇,5.88g 枸橼酸钠,加入 900mL 已冷至室温的注射用水,搅拌溶解,使用盐酸调节溶液 pH 为 3.7,加入 2.50g 替莫唑胺,搅拌溶解,加水至 1000mL,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤,冷冻干燥,得到替莫唑胺冻干粉。

[0061] 对照例 2

[0062] 称取 15.00g 甘露醇,3.00g 聚山梨酯 80,5.88g 枸橼酸钠,加入 900mL 已冷至室温的注射用水,搅拌溶解,使用盐酸调节溶液 pH 为 3.7,加入 2.50g 替莫唑胺,搅拌溶解,加水至 1000 mL,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤,冷冻干燥,得到替莫唑胺冻干粉。

[0063] 对照例 3(美国专利 US6987108 实施例 2)

[0064] 称取 15.00g 甘露醇,3.00g 聚山梨酯 80,4.00g L- 苏氨酸,5.88g 枸橼酸钠,加入 900mL 已冷至室温的注射用水,搅拌溶解,使用盐酸调节溶液 pH 为 3.7,加入 2.50g 替莫唑胺,搅拌溶解,加水至 1000mL,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤,冷冻干燥,得到替莫唑胺冻干粉。

[0065] 溶解度对比试验

[0066] 按照实施例 6,7 处方配制 5.0mg/mL 的替莫唑胺溶液,得到透明的澄清溶液,处方量替莫唑胺原料药可以完全溶解。

[0067] 按照对照例 1,2,3,其他辅料处方不变,替莫唑胺投料量增大为 5.00g(浓度 5.0mg/mL),配制替莫唑胺的相应溶液,结果替莫唑胺在相应的溶液中不能完全溶解,有大量未溶解的药物沉淀在溶液底部。

[0068] 上述的对比试验结果说明:维生素 C 具有显著的增加替莫唑胺溶解度的能力,研究中还发现即便提高对照例 3 中 L- 苏氨酸的用量后其对于提高药物的溶解度影响也有限。

[0069] 长期稳定性实验

[0070] 按照实施例 3 处方配制替莫唑胺的溶液,并将配制得到的溶液冷冻干燥,制备得到替莫唑胺冻干粉针剂。将制备得到的替莫唑胺冻干粉针剂 2-8℃ 留样考察。

[0071] 表 1 替莫唑胺冻干粉稳定性结果

	处方	时间 (M)	有关物质 (%)
[0072]	实施例 3	0	0.30
		1	0.30
		2	0.33

[0073] 由表 1 中结果可知,实施例 3 制备得到的冻干粉稳定性良好,留样 2 月有关物质均无变化,说明制备得到的替莫唑胺冻干粉稳定。

[0074] 从上述两个实验可知,维生素 C 能在保证得到的冻干粉的稳定性良好的前提下,增加替莫唑胺的溶解度,对于替莫唑胺制剂的制备具有重要意义。