

## 羟基喜树碱冻干粉生产工艺研究

张丽聪<sup>1</sup>, 李睿洁<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北京市新里程医药科技有限公司 北京

<sup>2</sup>北京中医药大学东方学院中药学院中药制药专业 北京

**【摘要】** 本文主要针对羟基喜树碱冻干粉生产工艺进行研究。在文章进行的过程中, 针对羟基喜树碱进行了简要介绍, 主要介绍了羟基喜树碱的主要作用和研究现状。同时, 在当前社会发展背景下, 也正在加紧对羟基喜树碱冻干粉的生产工艺研究。本文在结合文献资料和相关实践经验后, 提出了羟基喜树碱冻干粉制备工艺、质量标准以及稳定性研究措施。在本文进行的过程中, 发现了羟基喜树碱冻干粉的化学性质不够稳定。研究中发现, 通过工艺优化能够提升羟基喜树碱冻干粉的稳定性, 工艺流程主要冻干粉针剂的制备工艺研究及药学质量稳定性研究等。而最后的研究过程中发现, 羟基喜树碱冻干粉会受到光照强度、高温的性质影响。在以上两种条件下, 高温对羟基喜树碱冻干粉的形状和相对含量均有影响, 而光照强度对羟基喜树碱冻干粉的影响仅为相对含量, 因此判断温度是羟基喜树碱冻干粉的主要影响物质。如, 在高温情况下, 羟基喜树碱冻干粉的理化性质从塌陷转为稀松, 并且相对含量呈下降趋势。因此, 根据本文研究可知, 在羟基喜树碱冻干粉生产的过程中, 要求对温度因素进行实际的控制, 防治温度过高对羟基喜树碱冻干粉的性质造成影响。

**【关键词】** 羟基喜树碱; 冻干粉针; 生产工艺

**【收稿日期】** 2022 年 11 月 8 日 **【出刊日期】** 2022 年 12 月 13 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijmd.20220319

### Study on production technology of hydroxycamptothecin lyophilized powder needle

Licong Zhang<sup>1</sup>, Ruijie Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Beijing Xinzheng Medical Technology Co., LTD., Beijing

<sup>2</sup>Oriental College of Beijing University of Chinese Medicine, School of Traditional Chinese Medicine, Beijing

**【Abstract】** The production technology of hydroxycamptothecin freeze-dried powder for injection was studied in this paper. In the course of the research, the main function and research status of hydroxycamptothecin were introduced briefly. At the same time, in the current social development background, is also stepping up the hydroxycamptothecin freeze-dried powder production process research. In this paper, the preparation technology, quality standard and stability research measures of hydroxycamptothecin freeze-dried powder for injection were put forward. In the course of this study, it was found that the chemical property of hydroxycamptothecin freeze-dried powder was not stable enough. It was found that the stability of hydroxycamptothecin lyophilized powder could be improved by optimizing the process, which included preparation of coating, dissolution process, pharmacokinetic test and drug property study. Finally, it was found that the properties of hydroxycamptothecin freeze-dried powder were affected by light intensity and high temperature. Under the above two conditions, the shape and relative content of hydroxycamptothecin freeze-dried powder were affected by high temperature, while the effect of light intensity on the relative content of hydroxycamptothecin freeze-dried powder was only relative, therefore, judging temperature is the main.

**【Keywords】** hydroxycamptothecin; Freeze dried powder injection; Production process

羟基喜树碱为淡黄色结晶粉末, 可溶于甲醇、乙醇、DMSO 等有机溶剂, 来源于喜树果。其冻干

粉针在我国药品发展过程中起到重要作用。而羟基喜树碱冻干粉针应用过程中, 能够有效破坏癌细胞的生物链, 从而抑制癌细胞生长, 起到抗癌的作用。因此, 羟基喜树碱成为现代抗癌药物研究的主要化学产品。而目前, 针对羟基喜树碱的相关药剂研究, 以冻干粉针生产制备为研究对象。但是, 部分生产工艺研究的过程中发现, 羟基喜树碱冻干粉针生产之后, 粉针的稳定性相对比较差, 直接影响到粉针的生产效果。所以, 现代化学生产研究过程中, 针对羟基喜树碱干粉针进行全面的的研究非常重要。

### 1 羟基喜树碱进行研究

羟基喜树碱从珙桐科植物喜树中提取的抗癌活性物质, 对 DNA 拓扑异构酶 I 有抑制作用, 干扰 DNA 的复制, 对膀胱癌、直肠癌、肝癌、胃癌及头颈部肿瘤等恶性肿瘤有良好的疗效。国内于 2001 年由中国科学院上海药物研究所、湖北李时珍药业有限公司申报, 国家食品药品监督管理局批准并获得新药证书。羟基喜树碱是从喜树提取一种生物碱, 该生物碱也是一种羟基喜树碱的天然衍生物。整个药物的临床应用中, 具有良好的抗癌特性和临床使用价值。在抗击直肠癌、乳腺癌等治疗中具有良好的效果。

由于羟基喜树碱难溶于水、难溶于脂, 且其  $\alpha$ -羟基内酯环不稳定, 在生理 pH 环境下, 内酯结构自动开环形成低活性的羧酸盐形式, 因此极大地限制了其在临床上的广泛应用。因此, 临床使用的羟基喜树碱是通过碱化开环的方法将其制成钠盐水针或冻干粉针, 开环后的羟基喜树碱由内酯环形式转化为羧酸盐形式, 增加了羟基喜树碱的水溶性。

而目前, 关于羟基喜树碱冻干粉的研究, 同时也包括对其药物的直接研究, 利用该物质生产药剂。研究一种新药剂, 该药剂具有良好的输送效果, 并且该技术成功研制, 也实现了抗真菌药物抗生产。

### 2 羟基喜树碱冻干粉制备工艺研究

本品赋形剂为甘露醇, 通过分析参比制剂酸度及自制样品 pH 范围筛选试验, 最终确定了本品用冰醋酸调节药液 pH 值, 冰醋酸为 pH 调节剂, 因为原料为生长抑素醋酸盐, 因此使用冰醋酸作为辅料调节 pH 不会引入新的物质。综上, 本品的辅料为甘露醇和冰醋酸。

辅料甘露醇是注射用无菌粉末常用的赋形剂,

冰醋酸为常用的 pH 调节剂。

表 2.3.P.2-1 辅料作用

辅料名称	作用
甘露醇	赋形剂
乙醇	溶解剂
无水碳酸钠	pH 调节剂

1)甘露醇: 分子式  $C_6H_{14}O_6$ , 易溶于水, 常作为注射用无菌粉末的赋形剂, 在本品中用作赋形剂, 使用量在安全范围内, 可用作本品的辅料。

2)无水碳酸钠: 分子式  $Na_2CO_3$ , 常用作 pH 调节剂, 在本品种用做 pH 调节剂, 使用量在安全范围内, 可用作本品的辅料。

#### 2.1 羟基喜树碱冻干粉制备工艺整体思路

依据《中国药典》2020 年版注射剂通则, 应确至少研究性状、鉴别、碱度、溶液的澄清度与颜色、含量、有关物质、水分、含量均匀度, 确定产品的质量情况。

对已上市产品进行解析, 所有的指标均在符合羟基喜树碱及《中国药典》2020 年版注射剂通则相关要求, 将自制产品放置在光照 ( $5000 \pm 500Lux$ ,  $0.85w/m^2$ )、高温  $40^\circ C$ 、高湿条件下, 于 10 天取样检测光照样品 (总照度不低于  $1.2 \times 10^6 Lux \cdot hr$ 、近紫外能量不低于  $200w \cdot hr/m^2$ ), 30 天取样检测高温  $40^\circ C$  和高湿样品, 检验性状、酸度、溶液的澄清度与颜色、含量, 考察产品的稳定性情况。

结论: 由参比制剂影响因素试验可知, 光照条件和高温条件对本品质量有影响, 高湿条件对本品质量影响较小。

#### 2.2 羟基喜树碱冻干粉制备工艺探讨

##### (1) 羟基喜树碱冻干粉制备准备工作

本品为注射用冻干粉, 研究生产过程主要包括药液的配制、除菌过滤和冷冻干燥。主要对药液的配制、除菌过滤、冻干曲线等关键工艺进行研究, 工艺研究包括 pH 范围筛选、原辅料加入顺序筛选、保护气体的选择、中间体浓度的筛选、药液稳定性考察、滤膜材质的筛选、生产系统相容性试验、冻干曲线的优化、包材的筛选。

##### 2.3 羟基喜树碱冻干粉针剂研究过程

在羟基喜树碱冻干粉进行生产的过程中, 需要做好各项制备工艺流程的控制, 以下是对羟基喜树碱冻干粉生产制备流程的综合研究。

##### (1) 羟基喜树碱冻干粉生产流程分析

羟基喜树碱冻干粉进行制备有如下生产工艺: 配液、除菌过滤、灌装、半压塞、冷冻干燥、充氮、

压塞、出箱、轧盖、灯检、贴签、包装工序。

## (2) 各流程生产要点分析

羟基喜树碱冻干粉生产的过程中, 需要针对各生产流程进行综合应用管控, 保证生产达到一定的要求, 更能够提升生产效果。以下是对羟基喜树碱冻干粉生产要点进行总结分析。

①配液工序。称取处方量的甘露醇及羟基喜树碱, 加入到处方量 80%乙醇中, 搅拌溶解, 10%无水碳酸钠调节 pH 至 8.0-10.0, 加水至处方量, 10%无水碳酸钠调节 pH 至 8.0-10.0。

②除菌过滤: 药液经 0.45 $\mu$ m、0.22 $\mu$ m 筒式过滤器(滤芯材质聚醚砜 PES)过滤至缓冲罐。

取样检测中间体。采用 HPLC 方法进行药品含量测定。

③灌装、半压塞。理论装量 0.5ml, 实际装量根据中间产品含量确定。每支针头每小时抽查一次装量。

④冷冻干燥、充氮、压塞。使用设置冻干曲线进行冷冻干燥, 以温度-30 $^{\circ}$ C预冻 5h,-6 $^{\circ}$ C以下升华干燥 18 h,升温至 35 $^{\circ}$ C解析干燥并保温 6h.充氮(充氮后真空度为-0.05 MPa), 在氮气环境下压塞。出箱、轧盖: 冻干结束后用可升降平台与冻干机进行对接操作, 用不锈钢钩将冻干制品钩出, 拿下不锈钢框, 冻干中间产品随普通平台输送带流向轧盖工序。轧盖过程中随时检查轧盖松紧度, 应没有轧不紧和裙边现象。

## 3 羟基喜树碱冻干粉稳定性研究

稳定性试验的条件和方法主要根据中国药典 2020 年版四部通则 9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则的要求进行, 羟基喜树碱冻干粉的药物性能良好, 但是其本身的稳定性相对比较差。在对其稳定性进行研究的过程中, 主要研究不同温度、不同光照强度、不同湿度条件下的羟基喜树碱冻干粉稳定性研究。影响因素试验

通过强光光照试验(5000lx $\pm$ 500lx; ), 分别于 0 天、5 天、10 天, 取样考察其性状、酸度、溶液的澄清度与颜色、含量, 结果显示, 强光下第 10 天性状为褐色疏松块状物, 强光照射过程性状发生较大变化。因此, 判断本品储存过程中应遮光保存。

高温 40 $^{\circ}$ C和高湿(92.5%, 25 $^{\circ}$ C), 0 天、5 天、10 天、30 天, 取样考察其性状、酸度、溶液的澄清度与颜色、含量, 结果显示, 含量结果有下降趋势, 各项检查结果均复核规定。

通过如上研究发现, 羟基喜树碱冻干粉在应用的过程中, 高温也会对羟基喜树碱冻干粉的稳定性造成影响。在 1-10d 的稳定性测定后发现, 羟基喜

树碱冻干粉的形状、有光物质以及平均相对含量都有所变化<sup>[5-6]</sup>。而与光照强度不同, 进行避光处理后, 羟基喜树碱冻干粉的形状发现变化, 形状有疏松变为塌陷, 证明形状受到的影响加到。而平均相对含量下降也比光照强度的影响大, 证明温度对其稳定性的影响超过光照强度<sup>[7-8]</sup>。

## 4 结束语

本文从工艺研究和药学质量的稳定性研究方面, 针对羟基喜树碱冻干粉进行研究, 希望本文对羟基喜树碱冻干粉的全面研究, 能够助力技术快速发展, 提升生产效果。

## 参考文献

- [1] 王涛. 序贯机械通气治疗重症肺炎合并呼吸衰竭患者的临床效果评价[J]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(54):21+30.
- [2] 王运,甘文云,刘辉,申国庆,徐敬敬,程莹. 序贯机械通气对重症肺炎合并呼吸衰竭的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020,30(11):87-88.
- [3] 梁子坤,吴建辉,杨勇. 序贯机械通气治疗老年重症肺炎合并呼吸衰竭的临床疗效[J]. 临床医学工程,2021,28(11):1463-1464.
- [4] 龚志均,游凯斌,陈日裕,许新劲,彭福强. 序贯机械通气治疗老年重症肺炎合并呼吸衰竭的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志,2020,30(23):103-105.
- [5] 尚俊依. 有创-无创序贯机械通气治疗重症肺炎合并呼吸衰竭的效果及对患者血清 SP-D、PARC/CCL18 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(25):40-42.
- [6] 原淑莉,马玉娟. 序贯机械通气对重症肺炎合并呼吸衰竭患者心肺功能、炎症因子水平的影响[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(25):82-84.
- [7] 李娜,王亚楠,张甜甜. 有创-无创序贯机械通气治疗重症肺炎并呼吸衰竭患者的临床效果及预后情况[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(15):44-46.
- [8] 喻廷凤. 有创机械通气序贯高流量湿化氧疗在重症肺炎并呼吸衰竭治疗中的应用价值[J]. 实用医技杂志,2021,28(05):645-646.
- [9] 陈玉秋,李运军. 采用肺部感染控制窗指导序贯机械通气治疗儿童重症肺炎合并呼吸衰竭的疗效观察[J]. 中国基层医药,2021,28(04):588-591.

- [10] 胡漫林,利齐冠,邓仙炳,钟天顺. 俯卧位机械通气对重症肺炎并呼吸衰竭患者血气分析指标、血流动力学的影响[J]. 实用中西医结合临床,2020,20(09):21-22.

**版权声明:** ©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**