

本PDF文件由

免费提供, 全部信息请点击[97682-44-5](#), 若要查询其它化学品请登录[CAS号查询网](#)

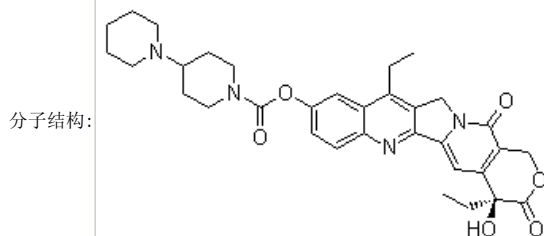
如果您觉得本站对您的学习工作有帮助, 请与您的朋友一起分享:) [爱化学www.icchemistry.cn](#)

CAS Number:97682-44-5 基本信息

中文名: 伊立替康;
依立替康;
(S)-4,11-二乙基-3,4,12,14-四氢-4-羟基-3,14-二氧化-1H-吡喃并[3',4':6,7]氮茚并[1,2-b]喹啉-9-基1,4'-联吡啶-1'-羧酸酯

英文名: Irinotecan

别名: 1,4'-Bipiperidine-1'-carboxylic acid (S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl ester



分子式: $C_{33}H_{38}N_4O_6$

分子量: 586.69

CAS登录号: 97682-44-5

安全信息

危险类别码: R22: 吞咽有害。

CAS#97682-44-5化学试剂供应商(点击生产商链接可查看价格)

萨恩化学技术(上海)有限公司 专业从事97682-44-5及其他化工产品的生产销售 021-58432009

供应商信息已更新且供应商的链接失效, 请登录爱化学 [CAS No. 97682-44-5](#) 查看

若您在此化学品供应商, 请按照[化工产品收录](#)说明进行免费添加

其他信息

产品应用: 伊立替康(97682-44-5)的用途:
本品为抗肿瘤药。为DNA合成抑制剂。是喜树碱的半合成衍生物。用于制备[盐酸](#)伊立替康和盐[酸](#)伊立替康三[水](#)合物, 抗癌药。

1. 伊立替康(97682-44-5)的制备方法:

1. 以喜树碱(I) (Camptothecin, I)为原料。(1.00g, 2.9mmol)悬浮于含有 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (300mg, 1.1mmol)、2mL丙醛的100mL水中, 在冰浴冷却下滴入11mL[浓硫酸](#)。再在搅拌下加入30%双氧水(720mg, 6.4mmol)。在室温下继续搅拌3h后, 加水稀释, 用[氯仿](#) (3×100mL)提取。提取液浓缩, 剩余物通过一[硅胶](#)层析柱, 用2%[甲醇-氯仿](#)洗脱。得淡黄色针状结晶的7-乙基喜树碱(II), 收率77%, 熔点258~261℃。

2. 化合物(II) (3.00g, 8.0mmol)和50mL 30%双氧水在800mL[乙酸](#)中, 在70~80℃下加热3.5h。在45~55℃下将反应浓缩至1/3体积, 剩余物倾入3L冰水。过滤收集析出的沉淀, 重结晶提纯后得2.4g橙黄色针状结晶的7-乙基喜树碱-1-氧(III), 收率78%, 熔点255℃。

3. 化合物(III) (1.00g, 2.6mmol)和2.6mmol/L[硫酸](#)溶于1L二氧六烷, 用氮气鼓泡换气20min。在搅拌下, 用带有Pyrex滤片的高压[汞灯](#) (450W, Usio UM-452)照30min。反应液浓缩至干, 剩余物溶于50mL 10%[甲醇-氯仿](#)。该溶液用500mL水洗, 有机层和无机层均通过一装有次乙酰塑料(Celite)的柱子, 二相中的不溶物均吸附其上, 然后用10%[甲醇-氯仿](#) (3×200mL)洗脱。洗脱液浓缩后, 剩余物用[甲醇](#)洗后重结晶, 得0.5g淡黄色针状结晶的7-乙基-10-羟基喜树碱(IV), 收率

49%，熔点216℃。

4. 化合物(IV) (5.00g, 12.8mmol)溶于10 L二氧六环和50mL三乙胺，在室温和搅拌下通入光气(由3.75mL双光气作用于活性炭所产生)，继续搅拌1h。过滤，滤液减压浓缩至干。剩余物用丙酮浸渍后过滤，得5.2g无色粉状的化合物(V)，收率90.0%。

5. 化合物(V) (3.0g)溶于二氯甲烷-甲醇(500mL-150mL)和15mL吡啶的混合液，搅拌下，滴加2倍化合物(VI)的二氯甲烷溶液。加毕，在室温下继续搅拌15h。减压浓缩至干，剩余物溶于二氯甲烷，用7%碳酸氢钠溶液洗后，无水硫酸镁干燥。过滤，减压蒸发。剩余物用硅胶柱层析，4%甲醇-二氯甲烷洗脱。得淡黄色粉末状的产品，收率79.8%，熔点222～223℃。

2. 适应症：

用于成人转移性大肠癌的治疗，对于经含5-Fu化疗失败的患者，本品可作为二线治疗。同时，伊力替康应用于胃癌、食管癌、广泛期小细胞肺癌的多种临床试验正在进行中，就以得出的阶段性观察结果来看，有很好的临床适用前景，值得密切关注。

3. 规格：

40mg、100mg的注射用粉针，2ml：40mg、5ml：100mg的注射液(按C₃₃H₃₈N₄O₆·HCl计)。

4. 用法用量：

本品推荐剂量为350mg/m²，静脉滴注30～90分钟，每三周一次。(注：剂量似乎偏大，实际操作中以有经验的医师指导为准。)

5. 剂量调整：

对于无症状的严重中性粒细胞减少症(中性粒细胞计数<500/mm³)，中性粒细胞减少伴发热或感染(体温超过38℃，中性粒细胞计数<1000/mm³，或严重腹泻(需静脉输液治疗)的病人，下周期治疗剂量应从350mg/m²减至300mg/m²，若这一剂量仍出现严重中性粒细胞减少症，或如上所述的与中性粒细胞减少相关的发热及感染或严重腹泻时，下一周期治疗剂量可进一步从300mg/m²减量至250mg/m²。

6. 延迟给药：

患者中性粒细胞计数未恢复至1500/mm³以上前请勿使用本品。当患者曾出现过严重中性粒细胞减少症或严重胃肠道的不良反应如腹泻、恶心和呕吐时，本品的使用必须推迟到这些症状，尤其是腹泻完全消失为止。

7. 疗程：

本药应持续使用直到出现客观的病变进展或难以承受的毒性时停药。

8. 特殊人群：

1. 肝功能受损的患者：当患者的胆红素超过正常值上限(ULN)的1.0～1.5时，发生重度中性粒细胞减少症的可能性增加。对该人群应经常进行全血细胞计数。当患者的胆红素超过正常值上限1.5倍时，不可用本品治疗。

2. 肾功能受损的患者：本品不宜用于肾功能不良的患者。

3. 老年人：未对老年人进行过特殊药代动力学研究。但是，由于老年人各项生理功能，尤其是肝功能的减退机率很大，选择剂量时须谨慎。

9. 伊立替康(97682-44-5)的不良反应：

1. 胃肠道：

1. 迟发性腹泻：

腹泻(用药24小时后发生)是本品的剂量限制性毒性反应，在所有听从腹泻处理措施忠告的患者中20%发生严重腹泻。

出现第一次稀便的中位时间为滴注本品后第5天。有个别病例出现假膜性结肠炎，其中1例已被细菌学证实(难辨梭状芽胞杆菌)。

2. 恶心与呕吐：

使用止吐药后10%患者仍发生严重恶心及呕吐。

3. 其他胃肠反应：

腹泻及/或呕吐伴脱水症状已有报导。

少于10%的患者发生与本品治疗有关的便秘。少见发生肠梗阻报道。

其他轻微反应如：厌食、腹痛及黏膜炎。

2. 血液学：

中性粒细胞减少是剂量限制性毒性。78.7%的患者均出现过中性粒细胞减少症，严重者(中性粒细胞计数<500/mm³)占22.6%。在可评价的周期内，18%出现中性粒细胞计数<1000/mm³，其中7.6%中性粒细胞计数<500/mm³，中性粒细胞减少症是可逆的和非蓄积的，到最低点的中位时间为8天，通常在第22天完全恢复正常。6.2%的患者(按周期为1.7%)

生产方法及其他:	<p>出现严重中性粒细胞减少症合并发热。10.3%的患者(按周期为2.5%)出现感染;5.3%的患者(按周期为1.1%)出现严重中性粒细胞减少症引起的感染,2例死亡。贫血的发生率为58.7%(其中8%Hb<8g/dl,0.9%Hb<6.5g/dl)。7.4%的患者(按周期为1.8%)出现血小板减少症(<1 00000/mm³), (其中0.9%血小板<5 00000/mm³,按周期为0.2%)。几乎所有患者均在第22天恢复。在上市后使用中,曾报道1例因抗血小板抗体导致外周血小板减少症的病例。</p> <p>3. 急性胆碱能综合征:</p> <p>9%的患者出现短暂严重的急性胆碱能综合征。主要症状为:早发性腹泻及其他症状,如用药后第一个24小时内发生:腹痛、结膜炎、鼻炎、低血压、血管舒张、出汗、寒战、全身不适、头晕、视力障碍、瞳孔缩小、流泪、流涎增多,以上症状于阿托品治疗后消失。</p> <p>4. 其他作用:</p> <p>早期的反应如呼吸困难、肌肉收缩、痉挛及感觉异常等均有报道。少于10%的患者出现严重乏力,其与使用本品的确切关系尚未阐明。常见脱发,为可逆的。12%的患者在无感染或严重中性粒细胞减少症的情况下出现发热。轻度皮肤反应,变态反应及注射部位的反应尽管不常见,但也有报道。</p> <p>5. 实验室检查:</p> <p>血清中短暂、轻至中度转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素水平升高的发生率分别为9.2%、8.1%和 1.8%(指在无进展性肝转移的患者)。7.3%的患者出现短暂的轻至中度血清肌肝水平升高。</p> <p>10. 禁忌:</p> <ol style="list-style-type: none">1. 禁用于有慢性肠炎和/或肠梗阻的患者。2. 禁用于对盐酸伊立替康三水合物或其辅料有严重过敏反应史的患者。3. 禁用于孕期和哺乳期妇女。4. 禁用于胆红素超过正常值上限1.5倍的患者。5. 禁用于严重骨髓功能衰竭的患者。6. 禁用于WHO行为状态评分>2的患者。 <p>11. 伊立替康(97682-44-5)的注意事项:</p> <ol style="list-style-type: none">1. 本品应在有经验的肿瘤专科医生指导下使用。2. 考虑到不良反应的性质及发生率,对以下患者应在充分权衡治疗带来的好处及可能发生的危险后再选用本药: (1)患者具危险因素,特别是WHO行为状态评分=2。 (2)在一些罕见的情况下,患者被认为不愿遵守有关不良反应处理措施的忠告时,(当迟发性腹泻一旦发生,需立即和持续给予大量液体及抗腹泻治疗)。建议医院应对这类患者严格管理。3. 本品不能静脉推注,静脉滴注时间亦不得少于30分钟或超过90分钟。4. 关于迟发性腹泻: 患者必须了解,在使用本品24小时后及在下周期化疗前任何时间均有发生迟发性腹泻的危险。静脉滴注本品后发生首次稀便的中位时间是第5天,一旦发生应马上通知医生并立即开始适当的治疗。既往接受过腹部/盆腔放疗的患者基础白细胞升高及行为状态评分>2的患者,其腹泻的危险性增加在治疗不当,腹泻可能危及生命,尤其对于合并中性粒细胞减少症的患者更是如此。 一旦出现第一次稀便,患者需开始饮用大量含电解质的饮料并马上开始抗腹泻治疗。这种抗腹泻治疗应由使用本品的单位来进行。出院的患者应携带一定数量的药物以便腹泻发生时及时治疗。 另外,当腹泻发生时,患者应及时就诊,目前,推荐的抗腹泻治疗措施为:高剂量的氯苯哌酰胺(2mg/2小时)这种治疗需持续到最后一次稀便结束后12小时,中途不得更改剂量,本药有导致麻痹性肠梗阻的危险。故所有患者以此剂量用药一方面不得少于12小时,但也不得连续使用超过48小时。除抗腹泻治疗外,当腹泻合并严重的中性粒细胞减少症(粒细胞计数<500/mm³时,应用广谱抗菌素预防性治疗。 除抗腹泻治疗外,当出现以下症状时应住院治疗腹泻: 一腹泻同时伴有发热; 一严重腹泻(需静脉补液) 一开始高剂量的氯苯哌酰胺治疗48小时后仍有腹泻发生。 氯苯哌酰胺不应用于预防性治疗,甚至前一周期出现过迟发性腹泻的患者也不应如此。出现严重腹泻的患者,在下个周期用药应减量(见用法用量)。 <p>5. 血液学:</p> <p>在本品治疗期间,每周应查全血细胞计数,患者应了解中性粒细胞减少的危险性及发热的意义,发热性中性粒细胞减少症(体温超过38℃,中性粒细胞计数<1000/mm³,应立即住院静脉滴注广谱抗菌素治疗。</p> <p>只有当中性粒细胞计数>1500/mm³,方可恢复使用本品治疗。当患者出现严重无症状的中性粒细胞减少症(<</p>
----------	--

500/mm³), 发热 (体温超过38℃) 或感染伴中性粒细胞减少(中性粒细胞计数<1000/mm³), 应减量(见用法用量部分) 对出现严重腹泻的患者, 因其感染的危险性及血液学毒性会增加, 应做全血细胞计数。

6. 治疗前及每周期化疗前均检查肝功能。肝功能不良患者(胆红素在正常值上限的1.0~1.5, 转氨酶超过正常值上限的5倍时) 出现严重中性粒细胞减少症及发热性中性粒细胞减少症的危险性很大, 应严密监测。本品禁用于胆红素超过正常值上限1.5倍的患者。

7. 每次用药前应预防性使用止吐药。本药引起恶心呕吐的报道很常见。呕吐合并迟发性腹泻的患者应尽快住院治疗。

8. 若出现急性胆碱能综合征(早发性腹泻及其他不同症状如出汗、腹部痉挛、流泪、瞳孔缩小及流涎), 应使用硫酸阿托品治疗(0.25mg皮下注射)。对气喘的患者应小心谨慎。对有急性、严重的胆碱能综合征患者, 下次使用本品时, 应预防性使用硫酸阿托品。

9. 老年人由于各项生理功能的减退机率很大, 尤其是肝功能减退, 因此对老年患者选择本品剂量时应谨慎。

10. 治疗期间及治疗结束后3个月应采取避孕措施。

11. 对驾驶和操作机器能力的影响:

患者应注意, 在使用本品24小时内。有可能出现头晕及视力障碍, 因此建议当这些症状出现时请勿驾车或操作机器。

12. 伊立替康(97682-44-5)的孕妇及哺乳期妇女用药:

由于本品在兔和大鼠实验中发现有胚胎毒性, 胎儿毒性及致畸性。因此, 妊娠期间不能使用本品。育龄妇女在接受本品治疗期间应避免怀孕, 且如一旦怀孕应立即通知医生。目前尚无法证实伊立替康是否会从人类乳汁分泌, 但因为可能对哺乳婴儿造成的不良反应, 在使用本品治疗期间应停止母乳喂养。(见禁忌)。

13. 儿童用药:

儿童使用安全有效性还未确定。

14. 老年用药:

由于老年患者各项生理功能的减退机率很大, 尤其是肝功能的减退, 因此老年患者使用本品时剂量选择应慎重。

15. 药物相互作用:

目前尚无药物相互作用方面的报道, 但伊立替康与神经肌肉阻滞剂之间的相互作用不可忽视, 具有抗胆碱酯酶活性的药物可延长琥珀胆碱的神经肌肉阻滞作用, 非去极化神经肌肉阻滞剂可能被拮抗。

16. 药物过量:

目前尚无过量报道。II期研究中, 在严密观察下剂量曾高达 750mg/m², 最显著的不良反应是严重中性粒细胞减少症和腹泻。因而, 为防使用过量, 应在专科医院使用。目前尚无已知的解毒剂。

17. 伊立替康(97682-44-5)的药理毒理:

1. 药理作用:

伊立替康是喜树碱的半合成衍生物。喜树碱可特异性地与拓扑异构酶I结合, 后者诱导可逆性单链断裂, 从而使DNA双链结构解旋; 伊立替康及其活性代谢物SN-38可与拓扑异构酶I-DNA复合物结合, 从而阻止断裂单链的再连接。现有研究提示, 伊立替康的细胞毒作用归因于DNA合成过程中, 复制酶与拓扑异构酶I-DNA-伊立替康(或SN-38)三联复合物相互作用, 从而引起DNA双链断裂。哺乳动物细胞不能有效地修复这种DNA双链断裂。

2. 毒理研究:

1. 遗传毒性: 伊立替康和SN-38在Ames试验中均未显示出致突变性。伊立替康在CHO细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验中显示了致断裂作用。

2. 生殖毒性: 在啮齿动物多次给药试验中, 可见雄性动物生殖器官萎缩。雌性大鼠静脉注射14C-伊立替康, 其放射性可透过胎盘屏障, 大鼠和家兔试验中, 可见本品对胚胎和胎儿的毒性反应。大鼠静脉注射放射性标记的伊立替康后5分钟内, 可在其乳汁中检测到放射性, 给药4小时后乳汁中药物浓度可达到血药浓度的65倍; 雌性大鼠在围产期静脉注射本品可引起仔鼠学习能力和雌鼠仔鼠体重的下降。

3. 目前尚无足够的和严格控制的孕妇临床研究资料, 若患者在孕期使用本品或在使用本品期间怀孕, 应被告之对胎儿的潜在危害。有生育可能的妇女在本品给药期间应避免怀孕; 母亲在接受本品治疗期间应停止哺乳。

4. 致癌性: 尚未进行伊立替康长期给药的致癌性研究, 但进行了大鼠连续三周、每周一次静脉注射伊立替康2mg/kg和25mg/kg, 然后恢复91周的试验(大鼠静脉注射伊立替康25mg/kg后, 其C_{max}和AUC分别约相当于人每周给药125mg/m²后的7倍和1.3倍), 结果显示, 子宫喇叭口处子宫内膜间质息肉和子宫内膜间质肉瘤发生率的增加有明显的剂量依赖性。

18. 伊立替康(97682-44-5)的药代动力学:

文献报导, 人体静脉注射本品后, 伊立替康的血浆浓度呈指数消除。平均消除半衰期为6~12小时, 活性代谢产物SN-38的消除半衰期为10~20小时。因为其内酯和羧基酸是化学平衡的, 故活性内酯和SN-38的半衰期与完整的伊立替康

	<p>和SN-38的半衰期相近。</p> <p>在50～350mg/m2的剂量范围内，伊立替康吸收面积(AUC)与剂量呈线性递增关系：SN-38的AUC增加要小于剂量的增加。在90分钟内静脉滴注本品后1小时内，活性代谢产物SN-38达到最大浓度。伊立替康与血浆蛋白的结合率为 30%～68%，明显低于SN-38与血浆蛋白的结合率(大约95%)。伊立替康主要在肝内由羧酸酯酶转化为活性代谢产物SN-38，后者代谢为葡萄糖甙酸，活性为SN-38的1/50～1/100（由体内细胞毒性检测）。体内分布不明；药物及代谢产物经尿排泄：伊立替康为11%～20%，SN-38<1%，SN-38糖甙约3%。给药48小时后胆汁蓄积和经尿排泄的药25%～50%。</p>
相关化学品信息	
<p>磷酸辛(支链和直链)酯钾盐 氯戊米特钠盐 硫氯酚 抗氧剂1222 97345-90-9 甘氨酸-N-[[氯化的(支链与直链)C10-22-烷基萘次甲基]磺酰基]衍生物与三乙醇胺的化合物 3-叔丁基苯基氯硫甲酸酯 97207-35-7 红色基ITR 5-氨基甲基-2-氯吡啶 衣康酸 97021-01-7 2-甲基-5-(2-丙烯基)-2-环己烯-1-醇乙酸酯 丁香酚 5-氯-2-[2-[(5-氯-3-乙基-2(3H)-苯并恶唑亚基)-甲基-1]-3-(4-磺丁基)苯并恶唑翁内盐 对叔丁基苯甲酸 邻溴溴苄 锌粉 559</p>	