(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118434408 A
(43)申请公布日 2024.08.02

(21)申请号 202280084662.4
(22)申请日 2022.10.21
(30)优先权数据
202121047991 2021.10.21 IN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2022/060145 2022.10.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/067569 EN 2023.04.27
(71)申请人 卡希夫生物科学有限公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 帕拉斯·拉斯克拉尔·瓦萨纳尼
桑迪普·帕雷什巴·梅塔
(74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理有限责任公司 11290
专利代理师 董世豪 杨国强
(51)Int.Cl.
A61K 9/08(2006.01)
A61K 38/07(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)

权利要求书2页 说明书27页

(54)发明名称

卡非佐米的稳定即用稀释组合物

(57)摘要

本发明涉及处于无溶血潜能的即用稀释的溶液和浓缩物形式的、卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的室温稳定的注射用制剂。此外,本发明还涉及通过施用此类组合物治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法。

CN 118434408 A

1.一种具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,所述组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐、一种或多种溶剂以及可选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂,其中,所述组分1中的卡非佐米或其药学上可接受的盐的浓度为约60mg/mL,并且当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过6%的总杂质;并且所述组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH。

2.根据权利要求1所述的注射用试剂盒,其中,组分2具有处于选自9:1至1:9的比例的乙醇和水。

3.根据权利要求2所述的注射用试剂盒,其中,组分2具有约20%v/v至60%v/v的水含量。

4.根据权利要求1所述的注射用试剂盒,其中,所述组分1和所述组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1所述的注射用试剂盒,其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,即用稀释的注射用组合物不包含超过选自于由如下所组成的组中的总杂质:5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%或0.3%。

6.根据权利要求4所述的注射用试剂盒,其中,所述复溶的即用稀释的溶液具有不小于10%的水含量。

7.一种具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,所述组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐、以及溶剂,所述组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间不具有超过6%的杂质;并且所述组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,所述组分1和所述组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且其中复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀释中提供剂量为15mg至200mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐,以用于向患者施用期望的浓度。

8.根据权利要求7所述的注射用试剂盒,其中,复溶的即用稀释的溶液具有不小于10%的水含量。

9.一种具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,所述组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐、以及溶剂,所述组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存期期间不具有超过6%的杂质;并且所述组分2为酸化剂的溶液,具有1至2的pH;其中,所述组分1和所述组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,将所述溶液进一步用溶血潜能不超过10%的输注介质稀释。

10.根据权利要求9所述的注射用试剂盒,其中,所述输注介质选自盐水注射剂、注射用无菌水或右旋糖注射剂。

11.根据权利要求10所述的注射用试剂盒,其中,所述输注介质为5%右旋糖注射剂。

12.根据权利要求9所述的注射用试剂盒,其中,在混合期望体积的复溶的即用稀释的溶液后,最终输注介质的pH为约2至约3.5。

13.根据权利要求9所述的注射用试剂盒,其中,在混合期望体积的复溶的即用稀释的溶液后,最终输注介质的渗透压为约0.4000smol/kg至约10smol/kg。

14.根据权利要求9所述的注射用试剂盒,其中,待与输注介质混合的复溶的即用稀释

的注射用溶液的体积选自0.5mL、1mL、1.25mL、1.5mL、2mL、2.5mL、3mL。

15.根据权利要求10所述的注射用试剂盒,其中,输注介质的体积选自约50mL至约100mL。

16.根据权利要求10所述的注射用试剂盒,其中,在用复溶的即用稀释的组合物稀释后,施用至患者的输注介质的溶血潜能选自于由如下所组成的组:不超过9%、不超过8%、不超过7%、不超过6%、不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%或不超过1%。

17.一种治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,所述组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐、以及溶剂,所述组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间不具有超过6%的杂质;并且所述组分2为酸化剂的溶液,具有1至2的pH;其中所述方法包括将所述组分1和所述组分2混合以得到复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,具有不小于10%的水含量。

18.一种治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,所述组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐、以及溶剂,所述组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间不具有超过6%的杂质;并且所述组分2为酸化剂的溶液,具有1至2的pH;其中所述方法包括将所述组分1和所述组分2混合以得到复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且其中复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀释中提供剂量为15mg至200mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐,以用于向患者施用。

19.一种治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,所述组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐、以及溶剂,所述组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存期期间不具有超过6%的杂质;并且所述组分2为酸化剂的溶液,具有1至2的pH;其中所述方法包括将所述组分1和所述组分2混合以得到复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,将所述溶液进一步用溶血潜能不超过10%的输注介质稀释。

20.一种即用稀释的注射用药物组合物,所述组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐、以及溶剂;其中所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后包含不超过0.5%的总杂质。

21.根据权利要求20所述的组合物,其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所形成的总杂质选自不超过0.4%或不超过0.3%。

卡非佐米的稳定即用稀释组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及处于即用稀释的溶液和浓缩物形式的卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的室温稳定的注射用制剂。此外,本发明涉及用于治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括施用复溶的即用稀释的溶液的方法,包括将组分1和组分2进行混合以得到复溶的即用稀释的溶液,其中组分1在室温下储存至少六个月时是稳定的。

背景技术

[0002] 卡非佐米是选择性蛋白酶体抑制剂,显示出用于治疗多发性骨髓瘤。卡非佐米是四肽环氧酮蛋白酶体抑制剂,其不可逆地与20S蛋白酶体的含N端苏氨酸活性位点、26S蛋白酶内的蛋白水解核心颗粒结合。

[0003] 卡非佐米在商业上以名称Kyprolis®销售,装在含有10mg、30mg和60mg活性组分的单剂量小瓶中。除冻干卡非佐米外,各小瓶还含有用于调节pH的氢氧化钠、柠檬酸和磺丁基醚β-环糊精。

[0004] 与可商购得到的制剂相关的问题是冻干产品的复溶复杂且繁琐。复溶过程很复杂,该过程包括通过将注射用无菌水缓慢注射穿过塞子来无菌地使每个小瓶复溶,将水引导到小瓶的内壁上以确保更少的泡沫形成。如果出现泡沫,必须等待泡沫沉降并消退,直至溶液变得澄清。此外,在复溶产品中,在施用前目视检查溶液非常重要,并且必须丢弃看起来有任何变色或颗粒物质的复溶溶液。此外,众所周知,如果泡沫过多可能会导致效力损失。

[0005] 已努力获得改进的卡非佐米组合物。例如,已开发了取代的环糊精添加剂来提高卡非佐米的溶解度。

[0006] 由于卡非佐米对降解敏感,开发具有成本效益的室温稳定卡非佐米注射剂非常具有挑战性。对于改善的卡非佐米制剂,仍然需要具有改善的制造简易性、施用方式和随时间的稳定性,尤其是在室温下储存时的稳定性。

发明内容

[0007] 本发明的一个目的是提供包含卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的室温稳定的即用稀释的注射用制剂。

[0008] 本发明的另一个目的是提供通过施用室温稳定的即用稀释的注射用制剂来治疗患有多发性骨髓瘤的患者的方法,所述注射用制剂包含卡非佐米或其药学上可接受的衍生物。

[0009] 此外,本发明的目的是提供用于治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括施用复溶的即用稀释溶液的方法,包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1为卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的肠胃外制剂;并且组

分2为酸化剂。

[0010] 在本发明的一个方面中,提供了室温稳定的卡非佐米制剂,所述制剂在25℃和60%的相对湿度下储存时在至少6个月的时间段内是稳定的。

[0011] 在本发明的一个方面中,提供了室温稳定的卡非佐米制剂,所述制剂在25℃和60%的相对湿度下储存时在至少6个月的时间段内是稳定的;其中,在6个月的储存时间段内的总杂质选自于由以下所组成的组:不超过6%、不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%。

具体实施方式

[0012] 可商购得到的Kyprolis®(卡非佐米)能以10mg、30mg和60mg小瓶得到,其分别提供5mL、15mL和30mL的复溶溶液。因此,对于所需剂量,将多个小瓶进行复溶,然后混合并进一步稀释以用于准确给药。由于多个小瓶稀释和多个步骤来获得期望的药物施用,出错的机会更多,并且对于护理人员来说是冗长乏味的过程。因此,存在解决多个小瓶稀释这一问题的需求。

[0013] 如说明书和所附权利要求书中所使用的,除非上下文另外明确指出,单数形式“一、一个(a、an)”和“所述/该(the)”包括复数指示物。

[0014] 如本文所用,术语“约”是指与所述值±5%的偏差。

[0015] 如本文所用,术语“可选”或“可选地”意味着随后描述的事件或情况可能发生,也可能不发生。

[0016] 本发明的制剂含有“卡非佐米”或其药学上可接受的衍生物。药学上可接受的衍生物包括其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、无水化合物、对映体、异构体、多晶型物、互变异构体或混合物。

[0017] 药学上可接受的盐是既能保持母体化合物的期望的生物活性,又不会产生不期望的毒理效应的盐。此类盐的例子为与无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸等)形成的酸加成盐;与有机酸(如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、葡萄糖酸、柠檬酸、苹果酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸和聚半乳糖醛酸等)形成的盐;由元素阴离子(如氯化物、溴化物和碘化物)形成的盐;由金属氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂和氢氧化镁)形成的盐;由金属碳酸盐(如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙和碳酸镁)形成的盐;由金属碳酸氢盐(如碳酸氢钠和碳酸氢钾)形成的盐;由金属硫酸盐(如硫酸钠和硫酸钾)形成的盐;以及由金属硝酸盐(如硝酸钠和硝酸钾)形成的盐。

[0018] 术语“稳定的制剂(stable formulation,stabilized formulation)”是指具有足够的物理稳定性和化学稳定性的卡非佐米的任何制剂,以使其在适宜的温度下储存合理的时间段。

[0019] 如本文所用,术语“室温”是指约15℃至约40℃之间的温度。在一个实施方式中,室温为25℃。

[0020] 如本文所用,术语“卡非佐米杂质”是指由卡非佐米的化学降解产生的任何化合物。示例性的降解途径包括但不限于酰胺和/或环氧化物水解、氧化、差向异构化以及由用各种亲核试剂进行环氧乙烷开环产生的产物。

[0021] 如本文所用,术语“即用稀释的”是指卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的制

剂,所述制剂可直接与输注介质(如右旋糖溶液、注射用水、林格氏(Ringer's)溶液、等渗氯化钠溶液、合适的非水性溶剂或任何其它输注介质)组合,然后向患者施用。在一些实施方式中,所述即用稀释的制剂可以作为单个小瓶提供,所述小瓶含有包含卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的注射用制剂。在一个实施方式中,在与输注介质组合之前,可选地,所述即用稀释的制剂可用其它合适的赋形剂进一步稀释。

[0022] 如本文所用,术语"组分1"是指卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的即用稀释的制剂。

[0023] 如本文所用,术语"组分2"是指酸化剂,所述酸化剂为与组分1复溶以形成复溶的即用稀释的制剂,该制剂可选地可被进一步添加或混合到输注介质中。所述组分2可以以澄清溶液形式或粉末形式使用。

[0024] 如本文所用,术语"复溶的即用稀释的"是指在加入到输注介质中之前将所述组分1和所述组分2进行混合后得到的卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的制剂。

[0025] 术语"即用的"是指可直接施用至患者而无需任何进一步稀释或加工的卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的任何制剂。

[0026] 术语"溶血潜能"是指流体降解红细胞并释放血红蛋白的能力。溶血潜能是根据血细胞中血红蛋白的释放来测量的。

[0027] 本发明的制剂为注射用制剂。根据本发明的卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的注射用制剂可通过任何途径施用,包括肌内注射、静脉内注射或皮下注射。优选地,本发明的注射用制剂可通过静脉内注射施用。卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的制剂处于液体浓缩物、即用稀释的溶液或即用的溶液的形式。本发明的注射用制剂可包装在常规无菌瓶或其它合适的无菌容器中。

[0028] 在一个实施方式中,包含卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的室温稳定的即用稀释的注射用制剂包含浓度为约5mg/mL至约350mg/mL的卡非佐米。在一个实施方式中,卡非佐米的浓度的范围为约10mg/mL至约100mg/mL、或约15mg/mL至约60mg/mL、或约10mg/mL至约60mg/mL。在一个优选的实施方式中,注射用制剂为具有浓度为约10mg/mL或约60mg/mL的卡非佐米的制剂。在本发明的一个实施方式中,组分1中的卡非佐米或其药学上可接受的盐的浓度不同于复溶的即用稀释的注射用组合物中的卡非佐米或其药学上可接受的盐的浓度。在本发明的一个实施方式中,组分1中的卡非佐米或其药学上可接受的盐的浓度低于复溶的即用稀释的注射用组合物中的卡非佐米或其药学上可接受的盐的浓度。在本发明的一个实施方式中,组分1中的卡非佐米或其药学上可接受的盐的浓度为约60mg/mL。在本发明的一个实施方式中,复溶的即用稀释的注射用组合物中的卡非佐米或其药学上可接受的盐的浓度为约40mg/mL。

[0029] 在一个实施方式中,本发明提供了室温稳定的注射用即用稀释的制剂,所述制剂包含卡非佐米或其药学上可接受的衍生物和一种或多种溶剂。在一个实施方式中,即用稀释的组合物可以包含一种或多种溶剂,所述溶剂选自乙醇、异丙醇、苄醇、丙二醇、聚乙二醇、甘油、N,N-二甲基乙酰胺(N,N-DMA)、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜(DMSO)、二甘醇单乙醚、辛酰己酰聚氧-8甘油酯、三缩四乙二醇或其混合物。在优选的实施方式中,所述制剂可包括乙醇、二甲基乙酰胺、丙二醇、聚乙二醇或其混合物。在一个实施方式中,所使用的一种或多种溶剂与卡非佐米或其药学上可接受的衍生物的量之比可从约100:1至8:1变化。

[0030] 在一个实施方式中,本发明的室温稳定的注射用制剂可以可选地包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,如缓冲液、表面活性剂、抗氧化剂和防腐剂。

[0031] 在一个实施方式中,本发明的组合物具有一种或多种药学上可接受的表面活性剂。合适的表面活性剂包括阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性表面活性剂和非离子表面活性剂。示例性的非离子表面活性剂包括聚乙烯氧化物,例如PEG 300或PEG 400。本申请的药学上可接受的表面活性剂包括但不限于聚山梨醇酯或聚乙氧基化蓖麻油、聚氧乙烯20硬脂酸酯、聚氧乙烯35蓖麻油、泊洛沙姆、聚氧乙烯山梨醇单异硬脂酸酯、聚乙二醇40山梨醇二异硬脂酸酯、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚氧乙烯60硬脂酸酯、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、泊洛沙姆331、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯40蓖麻油、泊洛沙姆188、聚氧乙烯聚氧丙烯1800、油酸、去氧胆酸钠、十二烷基硫酸钠、山梨醇单月桂酸酯、山梨醇单油酸酯、山梨醇单棕榈酸酯、山梨醇三油酸酯、N-氨基甲酰基甲氧基聚乙二醇2000-1,2-二硬脂醇、肉豆蔻酸、Steareth、硬脂酸、聚氧乙烯40硬酯酸酯、蔗糖硬脂酸酯、生育酚、合成甘油三酯、甘油三肉豆蔻酸酯、三硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁、卵磷脂、十二烷基硫酸酯、维生素E、维生素E-TPGS、蛋黄磷脂、多库酯钠、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油、二肉豆蔻酰卵磷脂、Capryol90(丙二醇单辛酸酯)、Capryol PGMC(丙二醇单辛酸酯)、脱氧胆酸盐、胆固醇、Cremophor EL、海藻酸丙二醇酯、Croval A-10(PEG 60杏仁油甘油酯)、Labrafil 1944(油酰聚乙二醇-6甘油酯)、Labrafil 2125(亚油酰聚乙二醇-6甘油酯)、Labrasol(辛酰已酰聚乙二醇-8甘油酯)、Lauroglycol 90(丙二醇单月桂酸酯)、Lauroglycol FCC(丙二醇月桂酸酯)、硬脂酸钙、Lecithin Centromix E、Lecithin Centrophase 152、Lecithin Centrol 3F21B、POE 26甘油、Olepal isostériques(PEG-6异硬脂酸酯)、Plurol diisostearique(聚甘油-3-二异硬脂酸酯)、Plurol Oleique CC、POE 20山梨醇三油酸酯、Tagat TO(聚氧乙烯甘油三油酸酯)或Solutol(聚乙二醇-15羟基硬脂酸酯)。在一些实施方式中,表面活性剂可选地以即用稀释的制剂的总重量的约10%至约90%存在,优选以即用稀释的制剂的总重量的约20%至约80%存在,优选以即用稀释的制剂的总重量的约30%至约60%。

[0032] 在一个实施方式中,本发明的组合物具有缓冲液,所述缓冲液选自弱酸和碱金属盐(如钠、钾)和弱酸的共轭碱的混合物。合适的缓冲液包括例如选自于由如下所组成的组中的缓冲液:柠檬酸、乙酸、马来酸、磷酸、琥珀酸、酒石酸、抗坏血酸、苯磺酸、草酸、富马酸、葡萄糖酸、苹果酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、乳糖醛酸、乳酸、乳糖酸、乙二胺四乙酸、龙胆酸、偏磷酸、硝酸、喷替酸、乙醇酸及其反离子盐。

[0033] 在一个实施方式中,本发明的组合物具有一种或多种抗氧化剂,所述抗氧化剂选自丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚、没食子酸丙酯和C.-生育酚、DL-生育酚、C-生育酚乙酸酯、C.-生育酚、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(维生素E TPGS)、L-半胱氨酸抗坏血酸棕榈酸酯巯基乙酸、焦亚硫酸钠(SMBS)、抗坏血酸、甲醛次硫酸氢钠或亲水性抗氧化剂(包括EDTA钠和硫代甘油)。最典型的情况是,抗氧化剂的浓度在总的组合物的0.005%w/w至5%w/w之间。

[0034] 在一个实施方式中,本发明的组合物具有防腐剂,所述防腐剂选自苯酚、硫柳汞、氯丁醇、苯甲醇、间甲酚、苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯,所述防腐剂的浓度通常在总的组合物的0.001%w/w至约5%w/w之间、并且最通常地在总组合物的约

0.003%w/w至约2.0%w/w之间。

[0035] 在一个实施方式中,组分2包括酸化剂,所述酸化剂选自柠檬酸、乙酸、马来酸、磷酸、琥珀酸、酒石酸、抗坏血酸、苯磺酸、草酸、富马酸、葡萄糖酸、苹果酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、乳糖醛酸、乳酸、乳糖酸、乙二胺四乙酸、龙胆酸、偏磷酸、硝酸、喷替酸、乙醇酸、半胱氨酸HCL。本发明使用酸化剂的目的是保持酸性pH,从而在输注介质中溶解卡非佐米或其药学上可接受的盐。此外,本发明使用酸化剂的目的是避免药物在输注介质中的沉淀。

[0036] 特定化合物已被鉴定为从卡非佐米降解得到的杂质,并对稳定性样品进行了分析,所述稳定性样品例如[酸杂质](S)-2-((S)-4-甲基-2-((S)-2-(2-吗啉代乙酰氨基)-4-苯基丁酰胺基)戊酰氨基)-3-苯基丙酸;[非对映异构体杂质](S)-4-甲基-N-((R)-1-(((S)-4-甲基-1-((R)-2-甲基氧杂环丙-2-基)-1-氧代戊-2-基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-((S)-2-(2-吗啉代乙酰氨基)-4-苯基丁酰胺基)戊酰胺;[苯酚杂质]2,3,4,5,6-五氟苯酚;[二醇杂质](S)-N-((S)-1-(((2R,4S)-1,2-二羟基-2,6-二甲基-3-氧代庚-4-基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-4-甲基-2-((S)-2-(2-吗啉代乙酰胺基)-4-苯基丁酰胺基)戊酰胺;[氯杂质](S)-N-((S)-1-(((2S,4S)-1-氯-2-羟基-2,6-二甲基-3-氧代庚-4-基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-4-甲基-2-((S)-2-(2-吗啉代乙酰胺基)-4-苯基丁酰胺基)戊酰胺;[N-氧化物杂质]4-((4S,7S,10S,13S)-10-苄基-7-异丁基-15-甲基-13-((R)-2-甲基氧杂环丙烷-2-羰基)-2,5,8,11-四氧代-4-苯乙基-3,6,9,12-四氮杂十六烷基)吗啉-4-氧化物。

[0037] 在一个实施方式中,在储存期内形成包含总量不超过6%的杂质的室温稳定的制剂。在一个实施方式中,在储存期内形成包含总量不超过5%的杂质的室温稳定的制剂。在一个实施方式中,在储存期内形成包含总量不超过4%的杂质的室温稳定的制剂。在一个实施方式中,在储存期内形成包含总量不超过3%的杂质的室温稳定的制剂。在一个实施方式中,在储存期内形成包含总量不超过2%的杂质的室温稳定的制剂。在一个实施方式中,在储存期内形成包含总量不超过1%的杂质的室温稳定的制剂。在一个实施方式中,在储存期内形成包含总量不超过0.5%的杂质的室温稳定的制剂。在一个实施方式中,本发明的制剂的储存期是制剂具有足够的化学稳定性和物理稳定性的合理时间段。储存期选自至少6个月、至少1年或至少2年。

[0038] 在一个实施方式中,所述室温稳定的制剂是指具有足以使其在室温下储存的稳定性的任何卡非佐米制剂,所述室温例如在约15℃至约40℃之间;优选在约20℃至约40℃之间;更优选在约25℃至约40℃之间;最优选温度在约20℃至约25℃之间。将理解的是,卡非佐米制剂在实施方式的温度范围内的稳定性总是伴随着湿度为60%的额外参数。在本发明的优选实施方式中,室温稳定的制剂的稳定性可在将本发明的制剂于25℃的温度、60%的相对湿度下在密封的无菌容器中储存后进行评估。

[0039] 在一个实施方式中,在75%的RH和40℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过6%的总杂质。在一个实施方式中,在75%的RH和40℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过5%的总杂质。在一个实施方式中,在75%的RH和40℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过4%的总杂质。在一个实施方式中,在75%的RH和40℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物

通过HPLC方法具有不超过3％的总杂质。在一个实施方式中,在75％的RH和40℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过2％的总杂质。在一个实施方式中,在75％的RH和40℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过1.5％的总杂质。在一个实施方式中,在75％的RH和40℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过1％的总杂质。在一个实施方式中,在75％的RH和40℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过0.5％的总杂质。

[0040] 在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过6％的总杂质。在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过5％的总杂质。在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过4％的总杂质。在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过3％的总杂质。在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过2％的总杂质。在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过1.5％的总杂质。在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过1％的总杂质。在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过0.5％的总杂质。在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过0.4％的总杂质。在一个实施方式中,在60％的RH和25℃的温度下储存六个月后,卡非佐米组合物通过HPLC方法具有不超过0.3％的总杂质。

[0041] 在一个实施方式中,本发明提供室温稳定的注射用制剂,所述制剂包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和一种或多种溶剂。在一个实施方式中,本发明提供室温稳定的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂。

[0042] 在一个实施方式中,本发明提供了室温稳定的注射用制剂,所述制剂包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和一种或多种溶剂;其中所述注射用制剂包括即用稀释的浓缩物、即用的浓缩物和液体浓缩物。在优选的实施方式中,本发明的注射用制剂包括室温稳定的即用稀释的溶液。

[0043] 在一个实施方式中,本发明提供了室温稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0044] 在一个实施方式中,本发明的组合物中的药学上可接受的赋形剂选自溶剂、抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂。在一个实施方式中,本发明提供了室温稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和一种或多种溶剂。

[0045] 在一个实施方式中,本发明提供了室温稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及可选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂。

[0046] 在一个实施方式中,本发明提供了稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含卡非佐米或其药学上可接受的衍生物和一种或多种溶剂;其中,当在25℃和60％的相对湿

度下储存时在6个月的储存后,所述制剂含有不超过6%的总杂质。

[0047] 在一个实施方式中,本发明提供了稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂;其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述制剂含有不超过6%的总杂质。

[0048] 在一个实施方式中,本发明提供了稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂;其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述制剂含有不超过5%的总杂质。

[0049] 在一个实施方式中,本发明提供了稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂;其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述制剂含有不超过4%的总杂质。

[0050] 在一个实施方式中,本发明提供了稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂;其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述制剂含有不超过3%的总杂质。

[0051] 在一个实施方式中,本发明提供了稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂;其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述制剂含有不超过2%的总杂质。

[0052] 在一个实施方式中,本发明提供了稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂;其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述制剂含有不超过1.5%的总杂质。

[0053] 在一个实施方式中,本发明提供了稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂;其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述制剂含有不超过1.0%的总杂质。

[0054] 在一个实施方式中,本发明提供了稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含:卡非佐米或其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂;其中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述制剂含有不超过0.5%的总杂质。

[0055] 具有稳定的室温注射用制剂总是令人向往和有益的,与在2℃-8℃等严格条件下储存的制剂相比,所述制剂具有商业和操作优势。然而,获得在室温下稳定、具有在药品审批机构可接受限度内的较少杂质或杂质水平的注射用制剂是非常有挑战性的。

[0056] 在稳定性研究期间,出乎预料地发现不含酸化剂的即用稀释的注射用溶液的杂质分布显著优于含酸化剂的即用稀释的注射用溶液。因此,酸化剂对制剂在室温下的稳定性具有负面影响,并且在稳定期期间产生的杂质也比不含酸化剂的制剂多。根据本发明的更

好的杂质分布包括在稳定期期间通过HPLC对制剂样品进行分析所获得的总杂质的差异。

[0057] 在一个实施方式中,本发明提供了室温稳定的注射用制剂,所述制剂包含卡非佐米及其药学上可接受的盐,所述制剂不含任何酸化剂。

[0058] 在一个实施方式中,本发明提供了室温稳定的注射用制剂,所述制剂包含卡非佐米及其药学上可接受的盐,所述制剂在制剂的稳定期期间不含任何酸化剂。

[0059] 在一个实施方式中,本发明提供了室温稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含卡非佐米及其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种选自抗氧化剂、缓冲液和表面活性剂的赋形剂;并且所述制剂在制剂的稳定期期间不含任何酸化剂。

[0060] 在一个实施方式中,本发明提供了室温稳定的即用稀释的注射用制剂,所述制剂包含卡非佐米及其药学上可接受的盐;一种或多种溶剂;以及任选的一种或多种选自抗氧化剂、缓冲液和表面活性剂的赋形剂;并且所述制剂在制剂的稳定期期间不含任何酸化剂。

[0061] 在本发明的一个实施方式中,涉及递送室温稳定的卡非佐米注射用即用稀释的制剂,所述制剂一旦稀释至适当的注射(尤其是输注,最特别是Ⅳ输注)浓度,就可以以适当的量施用以治疗本领域已知的卡非佐米响应性病症。

[0062] 在本发明的一个实施方式中,提供了通过如下治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法:单独施用室温稳定的即用稀释的或即用的卡非佐米胃肠外制剂,或与地塞米松或来那度胺加地塞米松联合施用室温下稳定的即用稀释的或即用的卡非佐米胃肠外制剂。

[0063] 在本发明的一个实施方式中,提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的注射用制剂、以及一种或多种溶剂;其中,在制剂的储存期内,所述制剂含有不超过6%的总杂质。在一个实施方式中,治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的制剂,在制剂的储存期内,所述制剂含有不超过5%的总杂质。在一个实施方式中,治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的制剂,在制剂的储存期内,所述制剂含有不超过4%的总杂质。在一个实施方式中,治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的制剂,在制剂的储存期内,所述制剂含有不超过3%的总杂质。在一个实施方式中,治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的制剂,在制剂的储存期内,所述制剂含有不超过2%的总杂质。在一个实施方式中,治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的制剂,在制剂的储存期内,所述制剂含有不超过1.5%的总杂质。在一个实施方式中,治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的制剂,在制剂的储存期内,所述制剂含有不超过1%的总杂质。在一个实施方式中,治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的制剂,在制剂的储存期内,所述制剂含有不超过0.5%的总杂质。

[0064] 在本发明的一个实施方式中,提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的

即用稀释的注射用制剂,其中,所述即用稀释的注射用制剂在25℃和60％的相对湿度下储存一个月是稳定的。优选地,在本发明的一个实施方式中,提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的注射用制剂,其中,所述即用稀释的注射用制剂在25℃和60％的相对湿度下储存三个月是稳定的。更优选地,在本发明的一个实施方式中,提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的注射用制剂,其中,所述即用稀释的注射用制剂在25℃和60％的相对湿度下储存六个月是稳定的。

[0065] 在本发明的一个实施方式中,提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括施用复溶的即用稀释的溶液的方法,包括在用输注介质稀释前将组分1和组分2进行混合;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂,并且组分2为酸化剂。

[0066] 在本发明的一个实施方式中,组分2包括酸化剂,所述酸化剂选自柠檬酸、苹果酸、正磷酸(OPA,也被称为磷酸)、富马酸或其混合物。

[0067] 在一个实施方式中,基于w/w,所使用的酸化剂相比于卡非佐米或其药学上可接受的盐的比例为约1:50至约1:0.5。在一个实施方式中,基于w/w,所使用的酸化剂相比于卡非佐米或其药学上可接受的盐的比例为约1:50至约1:1。在一个实施方式中,基于w/w,所使用的酸化剂相比于卡非佐米或其药学上可接受的盐的比例为约1:40至约1:1。在一个实施方式中,基于w/w,所使用的酸化剂相比于卡非佐米或其药学上可接受的盐的比例为约1:30至约1:1。在一个实施方式中,基于w/w,所使用的酸化剂相比于卡非佐米或其药学上可接受的盐的比例为约1:20至约1:1。在一个实施方式中,基于w/w,所使用的酸化剂相比于卡非佐米或其药学上可接受的盐的比例为约1:10至约1:1。

[0068] 在一个实施方式中,组分2是在室温下以澄清溶液形式存在的酸化剂。在一个实施方式中,酸化剂的溶液可选地与选自酒精、水或其混合物的溶剂组合。在一个实施方式中,所使用的酸化剂具有处于选自9:1至1:9的比例的乙醇和水。在一个实施方式中,所使用的酸化剂具有处于1:1的比例的乙醇和水。

[0069] 在一个实施方式中,在与组分1复溶前,组分2具有以约2％w/w至20％w/w存在的酸化剂。在实施方式中,在与组分1复溶前,组分2具有以选自约5％w/w至15％w/w或约8％w/w至12％w/w存在的酸化剂。

[0070] 在本发明的一个实施方式中,提供了施用复溶的即用稀释的溶液的方法,所述方法包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂和一种或多种溶剂;并且组分2为酸化剂。

[0071] 在本发明的一个实施方式中,提供了施用复溶的即用稀释的溶液的方法,所述方法包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂和一种或多种溶剂,当在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述组分包含不超过6％的总杂质;并且组分2为酸化剂。

[0072] 在本发明的一个实施方式中,提供了施用复溶的即用稀释的溶液的方法,所述方

法包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂和一种或多种溶剂,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述组分包含不超过5%的总杂质;并且组分2为酸化剂。

[0073] 在本发明的一个实施方式中,提供了施用复溶的即用稀释的溶液的方法,所述方法包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂和一种或多种溶剂,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述组分包含不超过4%的总杂质;并且组分2为酸化剂。

[0074] 在本发明的一个实施方式中,提供了施用复溶的即用稀释的溶液的方法,所述方法包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂和一种或多种溶剂,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述组分包含不超过3%的总杂质;并且组分2为酸化剂。

[0075] 在本发明的一个实施方式中,提供了施用复溶的即用稀释的溶液的方法,所述方法包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂和一种或多种溶剂,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述组分包含不超过2%的总杂质;并且组分2为酸化剂。

[0076] 在本发明的一个实施方式中,提供了施用复溶的即用稀释的溶液的方法,所述方法包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂和一种或多种溶剂,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述组分包含不超过1.5%的总杂质;并且组分2为酸化剂。

[0077] 在本发明的一个实施方式中,提供了施用复溶的即用稀释的溶液的方法,所述方法包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂和一种或多种溶剂,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述组分包含不超过1%的总杂质;并且组分2为酸化剂。

[0078] 在本发明的一个实施方式中,提供了施用复溶的即用稀释的溶液的方法,所述方法包括将组分1和组分2进行混合以形成复溶的即用稀释的溶液,然后用输注介质稀释复溶的即用稀释的溶液;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐的室温稳定的即用稀释的胃肠外制剂和一种或多种溶剂,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述组分包含不超过0.5%的总杂质;并且组分2为酸化剂。

[0079] 在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,卡非佐米或其药学上可接受的盐的即用稀释的注射用组合物不包含选自超过0.9%、超过0.8%、超过0.7%、超过0.6%、超过0.4%或超过0.3%的总杂质。

[0080] 在本发明的一个实施方式中,提供了室温稳定的即用稀释的注射用药物组合物,所述组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂;其

中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐。在本发明的一个实施方式中,提供了室温稳定的即用稀释的注射用药物组合物,所述组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和一种或多种溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐。在本发明的一个实施方式中,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐。

[0081] 在本发明的一个实施方式中,提供了即用稀释的注射用药物组合物,所述药物组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过6%的总杂质。

[0082] 在本发明的一个实施方式中,提供了即用稀释的注射用药物组合物,所述药物组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过5%的总杂质。

[0083] 在本发明的一个实施方式中,提供了即用稀释的注射用药物组合物,所述药物组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过4%的总杂质。

[0084] 在本发明的一个实施方式中,提供了即用稀释的注射用药物组合物,所述药物组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过3%的总杂质。

[0085] 在本发明的一个实施方式中,提供了即用稀释的注射用药物组合物,所述药物组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过2%的总杂质。

[0086] 在本发明的一个实施方式中,提供了即用稀释的注射用药物组合物,所述药物组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过1.5%的总杂质。

[0087] 在本发明的一个实施方式中,提供了即用稀释的注射用药物组合物,所述药物组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过1%的总杂质。

[0088] 在本发明的一个实施方式中,提供了即用稀释的注射用药物组合物,所述药物组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过0.5%的总杂质。

[0089] 在一个实施方式中,在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,卡非佐米或其药学上可接受的盐的即用稀释的注射用组合物不包含选自超过0.9%、超过0.8%、

超过0.7％、超过0.6％、超过0.4％或超过0.3％的总杂质。

[0090] 在一个实施方式中,所述即用稀释的注射用组合物中的溶剂是N,N-二甲基乙酰胺。

[0091] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括施用即用稀释的注射用药物组合物的方法,所述组合物包含卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂;其中,所述组合物具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐的,并在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过0.5％的总杂质。

[0092] 在一个实施方式中,提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括施用卡非佐米或其药学上可接受的盐的即用稀释的注射用组合物的方法,在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存后,所述组合物不包含选自超过0.9％、超过0.8％、超过0.7％、超过0.6％、超过0.4％或超过0.3％的总杂质。

[0093] 在一个实施方式中,具有即用稀释的注射用组合物的组分1中的溶剂为N,N-二甲基乙酰胺。

[0094] 在本发明的一个实施方式中,提供了具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过6％的总杂质;并且其中,组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH。在一个实施方式中,在25℃和60％的相对湿度下储存时在六个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5％、不超过4％、不超过3％、不超过2％、不超过1.5％、不超过1％、不超过0.9％、不超过0.8％、不超过0.7％、不超过0.6％、不超过0.5％、不超过0.4％或不超过0.3％所组成的组中的总杂质。

[0095] 在本发明的一个实施方式中,提供了具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐、一种或多种溶剂和可选的一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自抗氧化剂、缓冲液、防腐剂和表面活性剂,其中,所述组分1中的卡非佐米或其药学上可接受的盐的浓度为约60mg/mL,并在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存后,包含不超过6％的总杂质;并且所述组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH。

[0096] 在一个实施方式中,组分2为在室温下以澄清溶液形式存在的酸化剂。在一个实施方式中,所述酸化剂的溶液可选地与选自酒精、水或其混合物的溶剂组合。在一个实施方式中,所使用的酸化剂具有处于选自9:1至1:9的比例的乙醇和水。在一个实施方式中,所使用的酸化剂具有处于1:1的比例的乙醇和水。

[0097] 在一个实施方式中,本发明提供了注射用试剂盒,所述注射用试剂盒具有包装在分开的无菌容器中的组分1和组分2。在一个实施方式中,所述注射用试剂盒将组分1和组分2包装在一起提供至有需要的人。在一个实施方式中,所述注射用试剂盒以不同的包装分别提供组分1和提供2也属于本发明的范围。

[0098] 在一个实施方式中,本发明提供了具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在室温和60％的RH下储存时在6个月的储存期间,不具有超过6％

的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,组分1和组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%或不超过0.4%所组成的组中的总杂质。

[0099] 在一个实施方式中,本发明提供了具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH,且水含量为约20%V/V至60%V/V。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%、不超过0.4%或不超过0.3%所组成的组中的总杂质。

[0100] 在一个实施方式中,本发明提供了具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,包不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,组分1和组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,具有不小于10%的水含量。在一个实施方式中,在将组分1和组分2进行混合后,复溶的即用稀释的注射用组合物的水含量选自于由以下所组成的组:不小于10%、不小于15%、不小于20%、不小于25%。在一个实施方式中,在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%、不超过0.4%或不超过0.3%所组成的组中的总杂质。

[0101] 在一个实施方式中,本发明提供了具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存期期间,组分1不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有1至2的pH;其中,组分1和组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,将该溶液进一步用溶血潜能不超过10%的输注介质稀释。

[0102] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,方法包括将组分1和组分2进行混合以得到复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,具有不小于10%的水含量。在一个实施方式中,在将组分1和组分2混合后的复溶的即用稀释的注射用组合物的水含量选自于由以下所组成的组:不小于10%、不小

于15%、不小于20%、不小于25%。在一个实施方式中,在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%、不超过0.4%或不超过0.3%的总杂质。

[0103] 在一个实施方式中,本发明提供了具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,组分1和组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且其中复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀释中提供剂量为约15mg至约200mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐,以用于向患者施用期望的浓度。在一个实施方式中,复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀释中提供剂量为约15mg至约160mg的卡非佐米,以用于向患者施用期望的浓度。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%、不超过0.4%或不超过0.3%所组成的组中的总杂质。

[0104] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有1至2的pH;其中,所述方法包括将组分1和组分2进行混合以得到复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且其中复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀释中提供剂量为约15mg至约200mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐,以用于向患者施用。在一个实施方式中,复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀释中提供剂量为约15mg至约160mg的卡非佐米,以用于向患者施用。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%、不超过0.4%或不超过0.3%所组成的组中的总杂质。

[0105] 在一个实施方式中,本发明提供了包含组分1和组分2的注射用组合物,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,组分1和组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%或不超过0.4%所组成的组中的总杂质。

[0106] 在一个实施方式中,本发明提供了包含组分1和组分2的注射用组合物,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH,且水含量为约20%V/V至60%V/V。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%、不超过0.4%或不超过0.3%所组成的组中的总杂质。

[0107] 在一个实施方式中,本发明提供了包含组分1和组分2的注射用组合物,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,组分1和组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,具有不小于10%的水含量。在一个实施方式中,在将组分1和组分2混合后的复溶的即用稀释的注射用组合物的水含量选自于由以下所组成的组:不小于10%、不小于15%、不小于20%、不小于25%。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%、不超过0.4%或不超过0.3%所组成的组中的总杂质。

[0108] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具含组分1和组分2的注射用组合物,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,方法包括将组分1和组分2进行混合以获得复溶的即用稀释溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,具有不小于10%的水含量。在一个实施方式中,组分1和组分2的混合得到复溶的即用稀释的注射组合物的水含量选自于由以下所组成的组:不小于10%、不小于15%、不小于20%、不小于25%。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%、不超过0.4%或不超过0.3%所组成的组中的总杂质。

[0109] 在一个实施方式中,本发明提供了包含组分1和组分2的注射用组合物,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60%的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,组分1和组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且其中复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀释中提供剂量为约15mg至约200mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐,以用于向患者施用期望的浓度。在一个实施方式中,复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀

释中提供剂量为约15mg至约160mg的卡非佐米,以用于向患者施用期望的浓度。在一个实施方式中,当在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5％、不超过4％、不超过3％、不超过2％、不超过1.5％、不超过1％、不超过0.9％、不超过0.8％、不超过0.7％、不超过0.6％、不超过0.5％、不超过0.4％或不超过0.3％所组成的组中的总杂质。

[0110] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6％的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有1至2的pH;其中,方法包括将组分1和组分2混合以获得复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,将其进一步用溶血潜能不超过10％的输注介质进行稀释。

[0111] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具有组分1和组分2的注射用组合物,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在室温和60％的RH下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6％的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有1至2的pH;其中方法包括将组分1和组分2混合以获得复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且其中复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀释中提供剂量为约15mg至约200mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐,以用于向患者施用。在一个实施方式中,复溶的即用稀释的注射用组合物在用最终输注介质进行的单步稀释中提供剂量为约15mg至约160mg的卡非佐米,以用于向患者施用。在一个实施方式中,当在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5％、不超过4％、不超过3％、不超过2％、不超过1.5％、不超过1％、不超过0.9％、不超过0.8％、不超过0.7％、不超过0.6％、不超过0.5％、不超过0.4％或不超过0.3％所组成的组中的总杂质。

[0112] 在一个实施方式中,在用复溶的即用稀释的组合物稀释后向患者施用的输注介的溶血潜能选自于由以下所组成的组:不超过9％、不超过8％、不超过7％、不超过6％、不超过5％、不超过4％、不超过3％、不超过2％或不超过1％。

[0113] 在一个实施方式中,本发明提供了具有组分1和组分2的注射用试剂盒,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6％的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,组分1和组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,当将其用输注介质进行所需的稀释后,不具有超过10％的溶血潜能。在一个实施方式中,当在25℃和60％的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5％、不超过4％、不超过3％、不超过2％、不超过1.5％、不超过1％、不超过0.9％、不超过0.8％、不超过0.7％、不超过0.6％、不超过0.5％、不超过0.4％或不超过0.3％所组成的组中的总杂质。

[0114] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性

骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具有组分1和组分2的注射用试剂盒;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中方法包括将组分1和组分2混合以得到复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,当将其用输注介质进行所需的稀释后,不具有超过10%的溶血潜能。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%或不超过0.4%所组成的组中的总杂质。

[0115] 在一个实施方式中,本发明提供了包含组分1和组分2的注射用组合物,其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,组分1和组分2的混合产生复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,当将其用输注介质进行所需的稀释后,不具有超过10%的溶血潜能。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%、不超过0.4%或不超过0.3%所组成的组中的总杂质。

[0116] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗患有复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤的患者的方法,所述方法包括提供具有组分1和组分2的注射用组合物;其中,组分1包括卡非佐米或其药学上可接受的盐和溶剂,组分1具有浓度为约60mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,并且当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存期期间,不具有超过6%的杂质;并且组分2为酸化剂的溶液,具有约1至约2的pH;其中,方法包括将组分1和组分2混合以得到复溶的即用稀释的溶液,所述溶液包含浓度为约40mg/mL的卡非佐米或其药学上可接受的盐,当将其用输注介质稀释后,不具有超过10%的溶血潜能。在一个实施方式中,当在25℃和60%的相对湿度下储存时在6个月的储存后,组分1包含选自于由不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1.5%、不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%、不超过0.5%或不超过0.4%所组成的组中的总杂质。

[0117] 在一个实施方式中,复溶的即用稀释的溶液的需要的稀释包括将期望的体积稀释到输注介质中。在一个实施方式中,用输注介质稀释的复溶的即用稀释的注射用溶液的所选的体积选自0.5mL、1mL、1.25mL、1.5mL、2mL、2.5mL、3mL、3.5mL、4mL。在一个实施方式中,用于与选定体积的复溶的即用稀释物混合的输注介质的体积选自约50mL至约100mL。在一个实施方式中,用于与选定体积的复溶的即用稀释物混合的输注介质的体积选自50mL、75mL或100mL。在一个实施方式中,所述输注介质选自盐水注射剂、注射用无菌水或右旋糖注射剂。在优选实施方式中,所述输注介质为5%右旋糖注射剂。

[0118] 在一个实施方式中,本发明提供了以下方法:在将输注物递送至患者之前,当将固定体积的复溶的即用稀释的组合物与5%右旋糖注射剂混合时,施用精确剂量的卡非佐米

或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,当与50mL至100mL的5%右旋糖混合时,0.5mL复溶的即用稀释的组合物能够在患者中递送20mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐。

[0119] 在一个实施方式中,当与50mL至100mL的5%右旋糖混合时,1mL复溶的即用稀释的组合物能够在患者中递送40mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐。

[0120] 在一个实施方式中,当与50mL至100mL的5%右旋糖混合时,2mL复溶的即用稀释的组合物能够在患者中递送80mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐。

[0121] 在一个实施方式中,当与50mL至100mL的5%右旋糖混合时,3mL复溶的即用稀释的组合物能够在患者中递送120mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐。

[0122] 在一个实施方式中,当与50mL至100mL的5%右旋糖混合时,3.85mL复溶的即用稀释的组合物能够在患者中递送154mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐。

[0123] 在一个实施方式中,当与50mL至100mL的5%右旋糖混合时,4mL复溶的即用稀释的组合物能够在患者中递送160mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐。

[0124] 在一个实施方式中,当与50mL至100mL的5%右旋糖混合时,约0.5mL至约4mL复溶的即用稀释的组合物能够在患者中递送约20mg至约160mg的卡非佐米或其药学上可接受的盐。

[0125] 在一个实施方式中,在将期望体积的复溶的即用稀释的溶液混合后,最终输注介质的pH为约2至约3.5。优选地,所述pH为约2至约3。

[0126] 在一个实施方式中,在将期望体积的复溶的即用稀释的溶液混合后,所得的最终输注物的渗透压为约0.4000smol/kg至约0.8000smol/kg。

[0127] 在一个实施方式中,在将期望体积的复溶的即用稀释的溶液混合后,所得的最终输注物的渗透压为约0.4000smol/kg至约10smol/kg。

[0128] 实施例

[0129] 以下实施例仅出于说明本发明的目的给出,而不应被视为限制本发明的范围。

[0130] 实施例1:卡非佐米组合物及6个月的稳定性数据

[0131]

APPL-006/01/105		
小瓶-1（组分1）		
成分	等级	Qty/mL
卡非佐米	US-DMF	60 mg
N-N二甲基乙酰胺	USP-NF	q.s. 至 1 ml (≈ 940mg)
小瓶-2（组分2）		
O-磷酸	USP/NF	90 μL
无水乙醇	USP/NF	50%v/v (394.5 mg)
注射用水	USP/NF	q.s. 至 l ml

[0132] 程序：

[0133] 小瓶1：

[0134] 1.在连续搅拌下,在80％ N,N-二甲基乙酰胺中加入所称取的一批量的卡非佐米,直至获得均匀的溶液。

[0135] 2.通过N,N-二甲基乙酰胺补足最终体积,并搅拌直至获得均匀的溶液。

[0136] 3.通过0.22μPTFE过滤器进行过滤。

[0137] 小瓶2：

[0138] 1.将所称取的一批量的正磷酸加入所称取的一批量的无水乙醇中。

[0139] 2.通过注射用水补足最终体积。

[0140] 复溶的即用稀释的溶液产品：

[0141] 从小瓶2(OPA 90μL+无水乙醇0.5mL+WFI q.s.至1mL)中抽取0.5mL,并与小瓶1(卡非佐米60mg+N,N-二甲基乙酰胺q.s.至1mL)混合。其产生40mg/mL的药物产品。

[0142] 表1:在指定储存条件下6个月的即用稀释的组合物(组分1)的稳定性数据

[0143]

		描述	相关物质							
			在95.0%和105.0%之间	酸杂质	苯酚杂质	氯杂质	二醇杂质	非对映异构体	N-氧化物杂质	任何其它成分	总杂质
批次号	时间点	澄清无色溶液	分析	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 0.5%	NMT 0.5%	NMT 0.2%	NMT 1.0%	NMT 0.2%	NMT 3.0%
APPL-006/01/105	初始	澄清溶液	101.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.04	0.07
	40/75 1M	澄清溶液	100.5	ND	ND	0.02	ND	ND	0.06	0.15	0.38
	40/75 3M	澄清溶液	102.5	ND	ND	ND	ND	ND	0.11	0.11	0.36
	40/75 6M	澄清溶液	99.2	ND	ND	0.22	ND	ND	0.40	0.42	1.05
	25/60 3M	澄清溶液	101.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.05	0.11
	25/60 6M	澄清溶液	100.9	ND	ND	0.07	ND	ND	0.06	0.08	0.22
	5 ± 3°C 6M	澄清溶液	102.2	ND	ND	0.05	ND	ND	ND	0.07	0.11

[0144] *ND＝未检测到,1M＝1个月,3M＝3个月,6M＝6个月,40/75＝75％的RH下40℃,25/60＝60％的RH下25℃

[0145] 为递送15mg至154mg的剂量范围,使用50mL或100mL的输注介质,以达到0.5mg/mL至1.54mg/mL的最终浓度范围。

[0146] 实施例2:组分2优化试验

[0147] 表2:卡非佐米制剂

[0148]

成分	APPL-006/01/102	APPL-006/01/105
	Qty mg/mL	
卡非佐米	60	60
DMA	q.s.至1 mL	q.s.至1 mL

[0149] 程序:APPL-006/01/102

[0150] 1.在连续搅拌下,在80％ N,N-二甲基乙酰胺中加入所称取的一批量的卡非佐米,直至获得均匀的溶液。

[0151] 2.通过N,N-二甲基乙酰胺补足最终体积,并搅拌直至获得均匀的溶液。

[0152] 3.通过0.22μPTFE过滤器进行过滤。

[0153] 程序:APPL-006/01/105

[0154] 1.在连续搅拌下,在80％ N,N-二甲基乙酰胺中加入所称取的一批量的卡非佐米,直至获得均匀的溶液。

[0155] 2.通过N,N-二甲基乙酰胺补足最终体积,并搅拌直至获得均匀的溶液。

[0156] 3.通过0.22μPTFE过滤器进行过滤。

[0157] 稀释(小瓶-1和小瓶-2)以及使用注射用水进行2mg/mL稀释的程序APPL-006/01/102

[0158] 小瓶-1:APPL-006/01/105(100％ N,N-DMA和60mg/mL卡非佐米)

[0159] 小瓶-2(A):用注射用水使150μL正磷酸至1mL

[0160] 小瓶-2(B):60μL正磷酸于50:50的乙醇和注射用水中

[0161] 小瓶-2(C):90μL正磷酸于50:50的乙醇和注射用水中

[0162] 小瓶-2(D):120μL正磷酸于50:50的乙醇和注射用水中

[0163] 小瓶-2(E):用注射用水使180μL正磷酸至1mL

[0164] 小瓶-2(F):用注射用水使300μL正磷酸至1mL

[0165] 小瓶-2(G):用乙醇使90μL正磷酸至1mL

[0166] 表3:稀释(小瓶-1和小瓶-2)以及使用注射用水进行2mg/mL稀释的程序APPL-006/01/102

[0167]

Sr. No	批次号	批次细节（小瓶-1+小瓶-2）	描述	用WFI进行2mg/mL稀释	描述
1	APPL-006/01/102A	0.1mL小瓶-1 +0.05mL小瓶-2(A)	澄清溶液	0.15mL来自每批次的产品并用WFI使体积直至3mL	轻微浑浊溶液
2	APPL-006/01/102B	0.1mL小瓶-1 +0.05mL小瓶-2(B)	澄清溶液		轻微浑浊溶液
3	APPL-006/01/102C	0.1mL小瓶-1 +0.05mL小瓶-2(C)	澄清溶液		澄清溶液
4	APPL-006/01/102D	0.1mL小瓶-1 +0.05mL小瓶-2(D)	澄清溶液		澄清溶液
5	APPL-006/01/102E	0.1mL小瓶-1 +0.05mL小瓶-2(E)	澄清溶液		澄清溶液
6	APPL-006/01/102F	0.1mL小瓶-1 +0.05mL小瓶-2(F)	澄清溶液		澄清溶液
7	APPL-006/01/102G	0.1mL小瓶-1 +0.05mL小瓶-2(G)	澄清溶液		非常轻微浑浊溶液

[0168] 稀释(小瓶-1和小瓶-2)以及使用注射用水进行2mg/mL、0.27mg/mL、0.8mg/mL和0.6mg/mL稀释的程序APPL-006/01/105B、APPL-006/01/105C和APPL-006/01/105D

[0169] 小瓶-1:APPL-006/01/105(100％ N,N-DMA和60mg/mL卡非佐米)

[0170] 小瓶-2(A):60μL正磷酸至50:50的乙醇和注射用水中

[0171] 小瓶-2(B):通过50:50的乙醇和注射用水使90μL正磷酸至1mL

[0172] 小瓶-2(C):通过乙醇使60μL正磷酸至1mL

[0173] 表4稀释(小瓶-1和小瓶-2)以及使用WFI进行2mg/mL、0.27mg/mL、0.6mg/mL、0.8mg/mL和1.54mg/mL稀释的程序

[0174]

		步骤1：具有酸溶液的药物产品		步骤2：用WFI稀释步骤1		
Sr. No	批次号	批次细节（小瓶-1+小瓶-2）	描述	mg/mL	用WFI稀释	描述
1	APPL-006/01/105B	0.1mL小瓶-1+0.1mL小瓶-2(A)	澄清溶液	对于2mg/mL	体积直至3mL	轻微浑浊溶液
		0.1mL小瓶-1+0.1mL小瓶-2(A)		对于0.27mg/mL	体积直至22mL	轻微浑浊溶液
		0.1mL小瓶-1+0.1mL小瓶-2(A)		对于0.6mg/mL	体积直至10mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.1mL小瓶-2(A)		对于0.8mg/mL	体积直至7.4mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.1mL小瓶-2(A)		对于1.54mg/mL	体积直至3.9mL	澄清溶液

[0175]

2	APPL-006/01/105C	0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(B)	澄清溶液	对于2mg/mL	体积直至3mL	非常轻微浑浊溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(B)		对于0.27mg/mL	体积直至22mL	非常轻微浑浊溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(B)		对于0.6mg/mL	体积直至10mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(B)		对于0.8mg/mL	体积直至7.4mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(B)		对于0.5mg/mL	体积直至12mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(B)		对于1.0mg/mL	体积直至6mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(B)		对于1.54mg/mL	体积直至3.9mL	澄清溶液

[0176]

3	APPL-006/01/105D	0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(C)	澄清溶液	对于2mg/mL	体积直至3mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(C)		对于0.27mg/mL	体积直至22mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(C)		对于0.6mg/mL	体积直至10mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(C)		对于0.8mg/mL	体积直至7.4mL	澄清溶液
		0.1mL小瓶-1+0.05mL小瓶-2(C)		对于1.54mg/mL	体积直至3.9mL	澄清溶液

[0177] 实施例3:将复溶的即用稀释物与输注介质混合后的卡非佐米组合物的溶血潜能

[0178] 方法

[0179] 空白、阴性对照和阳性对照

[0180] 空白对照:稀释的血液

[0181] 阴性对照(溶媒):与人血液等渗的0.9%氯化钠(生理盐水)。

[0182] 阳性对照:将5%皂苷用作阳性对照

[0183] 测试系统准备

[0184] 将所需量的血液收集到K_2 EDTA小瓶中并立即混合均匀,将其用于采血后24小时内的研究。将血液在使用前保持在周围室温下。

[0185] 为此目的使用Advia 2120i血液学检测系统确定血红蛋白,将在稀释前和稀释后两次确定浓度。

[0186] 离心分开的等分血液,并对血浆进行血红蛋白分析,以确保血液在研究前没有发生溶血。

[0187] 血红蛋白的线性

[0188] 使用人血红蛋白制备血红蛋白标准溶液。首先,通过将血红蛋白粉末溶解于Drabkin试剂中,在Drabkin试剂中制备180mg血红蛋白/mL的储备溶液。在Drabkin试剂中制备至少6种不同浓度的工作标准品,并在540nm波长下于酶标仪中读取。

[0189] 测试配方的制备

[0190] 1)小瓶-1:卡非佐米60mg+N,N-DMA

[0191] 2)小瓶-2:90μL OPA+(50:50比例的乙醇:WFI)

[0192] 将来自小瓶1的1mL和来自小瓶2的0.5mL混合,以得到40mg/mL的卡非佐米注射剂。

[0193] 准备测试品和测试品安慰剂:

[0194] 步骤-1:将来自小瓶-1(活性小瓶)的0.8mL添加至来自小瓶-2(稀释剂)的0.4mL,以制成1.2mL的40mg/mL。

[0195] 对于1.54mg/mL而言的程序:用5%右旋糖将来自步骤-1的0.193mL补足至5.0mL。

[0196] 对于1.0mg/mL而言的程序:用5%右旋糖将来自步骤-1的0.125mL补足至5.0mL。

[0197] 对于0.5mg/mL而言的程序:用5%右旋糖将来自步骤-1的0.063mL补足至5.0mL。

[0198] 制备**KYPROLIS®**产品:

[0199] 小瓶1:Kyprolis(注射用卡非佐米)30mg/mL

[0200] 1.仅用15mL体积的注射用无菌水(USP)无菌地复溶Kyprolis小瓶。使用21号或更大的针头,通过缓慢注射注射用无菌水(USP)穿过瓶塞,对每个小瓶进行复溶,并且引导注射用无菌水(USP)到小瓶内壁上,以尽量减少起泡。

[0201] 2.轻轻地缓慢混合小瓶,直至获得完全溶解。

[0202] 3.在施用前,目视检查颗粒物和变色情况。

[0203] 4.复溶后,其为30mg/小瓶或2mg/mL,并且其中的1mL直接用于分析。

[0204] 分析程序

[0205] •取包含1000μL经稀释的血液的三联管,并在37℃±2℃下孵育10min和30min。这些被视为空白。

[0206] •取包含500μL阴性对照(生理盐水)的三联管于单个的聚丙烯小瓶中,并向每个小瓶加入500μL经稀释的血液,且在37℃±2℃下孵育10min和30min(1:1比例)。

[0207] •取包含500μL阳性对照的三联管于单个的聚丙烯小瓶中,并向每个小瓶加入500μL经稀释的血液,且在37℃±2℃下孵育10min和30min(1:1比例)。

[0208] •三联管包含500μL测试品和测试品。取安慰剂(1.54mg/mL、1.0mg/mL、0.5mg/mL)于单个的聚丙烯小瓶中,并向每个小瓶加入500μL经稀释的血液,且在37℃±2℃下孵育10min和30min(1:1比例)。

[0209] •取包含500μL参照品(2mg/mL)的三联管于单个的聚丙烯小瓶中,并向每个小瓶加入500μL经稀释的血液,且在37℃±2℃下孵育10min和30min(1:1比例)。

[0210] •孵育后,将所有的小瓶在15℃±5℃下以3000rpm离心5分钟-10分钟,并收集上清血浆。

[0211] •离心后,将来自上述每个样品的0.1mL上清血浆与1.0mL Drabkin试剂混合,并在周围室温下孵育15分钟。

[0212] •孵育期之后,将约250μL的上述混合物转移到微孔板,并使用酶标仪在540nm下读取所有样品的光密度。

[0213] 注:孵育时间可在规定时间的±2分钟范围内变化。

[0214] 对结果的解释如下:

[0215] 溶血值≤10%:非溶血;溶血值为10%-15%:中度溶血;溶血值≥25%:有溶血风

险

[0216] 表5:测试样品和参照样品中观察到的溶血%

描述	10min孵育	30min孵育
	溶血%	溶血%
空白	0	0
阴性对照	0.63	0.63
阳性对照	100.00	100.00
测试-1.54mg/mL	1.40	1.84
测试-1.0mg/mL	0.91	0.76
测试-0.5mg/mL	0.73	0.45
安慰剂-1.54mg/mL	1.12	1.39
安慰剂-1.0mg/mL	0.80	1.04
安慰剂-0.5mg/mL	0.66	0.63
KYPROLIS®	0.59	0.42

[0217]

[0218] 表6:将测试和参照样品混合后的输注介质的渗透压和pH

描述	渗透压Osmol/kg	pH
生理盐水	0.282	6.9
KYPROLIS®	0.295	3.59
测试-1.54mg/mL	0.707	2.31
测试-1.0mg/mL	0.580	2.42
测试-0.5mg/mL	0.435	2.62
安慰剂-1.54mg/mL	0.742	2.29
安慰剂-1.0mg/mL	0.584	2.48
安慰剂-0.5mg/mL	0.444	2.65
阳性对照	0.165	5.24

[0219]