



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102123714 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 13

(21) 申请号 200980132035. 8

(22) 申请日 2009. 08. 04

(30) 优先权数据

61/092, 580 2008. 08. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 02. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/052694 2009. 08. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02010/025011 EN 2010. 03. 04

(71) 申请人 泰立克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 贝特西·R·休斯

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

A61K 31/664 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

苈佛胺制剂及其制备

(57) 摘要

本发明公开了苈佛胺的制剂及其制备。

1. 一种苾佛胺制剂,其基本上由 pH 为 4.6 ± 0.2 的 (100 ± 10) mM 含水柠檬酸钠缓冲液中的 (50 ± 5) mg/mL 盐酸苾佛胺构成。
2. 根据权利要求 1 所述的制剂,其基本上由 pH 为 4.6 ± 0.2 的水中的 50mg/mL 盐酸苾佛胺、100mM 二水合柠檬酸钠和 2.9mM 一水合柠檬酸构成。
3. 一种用于制备权利要求 1 所述的制剂的方法,包括:
 - (a) 制备 pH 为 6.5 ± 0.1 的柠檬酸钠缓冲液,
 - (b) 将盐酸苾佛胺溶解于所述缓冲液中,以及
 - (c) 如有必要,调节所得溶液的 pH 至 pH 为 4.6 ± 0.2 。
4. 根据权利要求 3 所述的方法,其中,制备所述缓冲液所用水的体积小于达到所述制剂的终浓度所需水的体积,且所述方法还包括:
 - (d) 添加水以达到所述终浓度。
5. 根据权利要求 4 所述的方法,其中,通过将固体柠檬酸钠和随后柠檬酸溶解于水中而制备所述缓冲液,且溶解所述柠檬酸钠的水的体积是达到所述制剂的所述终浓度所需水的体积的 $(85-95)\%$ 。
6. 根据权利要求 3、4 或 5 中任一项所述的方法的产品。
7. 一种冻干制剂,其基本上由权利要求 1、2 或 6 中任一项所述的制剂的冻干产品构成。

苾佛胺制剂及其制备

技术领域

[0001] 本发明涉及苾佛胺 (canfosfamide) 制剂及其制备。

背景技术

[0002] McIntyre 和 Castañer, “Canfosfamide Hydrochloride”, *Drugs Fut.*, 29(10), 985-991 (2004) 描述了一种由谷胱甘肽 S- 转移酶 P1-1 活化的磷二酰胺抗癌剂。这篇文章还用代码 TER-286 和 TLK-286 来表示盐酸苾佛胺 (canfosfamide hydrochloride)。

[0003] Morgan 等人, “Tumor Efficacy and Bone Marrow-sparing Properties of TER286, a Cytotoxin Activated by Glutathione S-Transferase”, *Cancer Research*, 58(12), 2568-2575 (1998) 描述了关于盐酸苾佛胺的临床前研究, 包括动物研究。根据这篇文章, “对于一些研究, 在 60mM 柠檬酸钠中制备其而用于静脉 (i. v) 递送。”

[0004] Tew 等人, “TLK-286 : a novel glutathione S-transferase-activated prodrug”, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 14(8), 1047-1054 (2005) 指出“在含有 265mg 无菌冻干药物的小瓶中的 TLK-286 制剂允许溶解于注射用水中达到 50mg/ml 的浓度, 随后在 5% 葡萄糖中稀释到合适剂量用于注射。”

发明内容

[0005] 第一方面, 本发明是一种苾佛胺制剂, 其基本上由 pH 为 4.6 ± 0.2 的 (100 ± 10) mM 柠檬酸钠缓冲液中的 (50 ± 5) mg/mL 盐酸苾佛胺构成。

[0006] 第二方面, 本发明是一种制备本发明第一方面的制剂的方法。

[0007] 第三方面, 本发明是一种通过冻干本发明第一方面的制剂而制备的冻干制剂。

[0008] 第四方面, 本发明是一种制备本发明第三方面的冻干制剂的方法。

具体实施方式

[0009] 定义

[0010] “基本上由...构成”是限制性 (封闭式) 短语, 意指包括所述成分、基团、步骤等的存在, 并且排除实质上改变所要求或所描述的基本特性的其他成分、基团、步骤等的存在。因此, 基本上由盐酸苾佛胺构成的制剂包含盐酸苾佛胺, 并且不包含另一种活性成分或另一种苾佛胺盐, 但附带杂质 (incidental impurities) 除外。“包含 / 包括”是包括性 (开放式) 而非限制性 (封闭式) 短语, 意指包括所述成分、基团、步骤等的存在, 但不排除其它成分、基团、步骤等的存在或添加。除非上下文中明确要求其他情况, 否则单数也包括复数 (含义); 因此, 例如, “柠檬酸的钠盐”包括单独一种此类盐和两种或多种此类盐。

[0011] “柠檬酸钠缓冲液”是一种溶液, 其基本上由典型地在所述 pH 下溶解于水中的柠檬酸的钠盐和可选的柠檬酸而构成。

[0012] 由于本发明的制剂含有溶解于水中的盐, 因而其必然含有游离的离子和非离子化物质 (non-ionized species)。因此, 将制剂描述为基本上由柠檬酸钠缓冲液中的盐酸苾佛

胺构成,不是描述苧佛胺与盐酸的缔合、或特定离子化状态的苧佛胺(其含有一个胺基和两个羧基)、或钠离子与柠檬酸/柠檬酸氢/柠檬酸二氢离子的缔合、或其它缔合或离子化状态,而是描述该制剂含有在所述 pH 下所述成分以所述浓度溶解于水中的产物。

[0013] 制剂

[0014] 第一方面,本发明是一种苧佛胺制剂,其基本上由 pH 为 4.6 ± 0.2 的 (100 ± 10) mM 含水柠檬酸钠缓冲液中的 (50 ± 5) mg/mL 盐酸苧佛胺构成。

[0015] 第二方面,本发明是一种制备本发明第一方面的制剂的方法。该方法包括:

[0016] (a) 制备 pH 为 6.5 ± 0.1 的含水柠檬酸钠缓冲液,

[0017] (b) 将盐酸苧佛胺溶解于缓冲液中,

[0018] (c) 如有必要,调节所得溶液的 pH 至 4.6 ± 0.2 。

[0019] 含水柠檬酸钠缓冲液可通过以下步骤而制备:将一种或多种柠檬酸钠盐和可选的柠檬酸(如二水合柠檬酸三钠和一水合柠檬酸)溶解于水中,随后如有必要通过加酸如 1M 盐酸、或碱如 1M 氢氧化钠而将 pH 调节至所需值 6.5 ± 0.1 。

[0020] 将盐酸苧佛胺加入到缓冲液中搅拌至达到溶解。向缓冲液中加入盐酸苧佛胺会将混合物的 pH 降低至大约 4.6 ± 0.2 ,或稍高;如果 pH 超过 4.8,可通过加入少量酸来降低混合物的 pH。

[0021] 典型地,进行步骤(a)至(c)所用的水,少于达到 (50 ± 5) mg/mL 盐酸苧佛胺和 (100 ± 10) mM 柠檬酸钠的所需终浓度所要求的水,而作为最后的步骤(d),加水以达到所需的终浓度。例如,在将固体柠檬酸钠和随后的柠檬酸加入水中来制备含水柠檬酸钠缓冲液时,溶解缓冲液成分的水的初始量,是达到终浓度所需水量的(85–95)%,这允许在配制制剂时使用额外的水来冲洗固体成分;然后,在任何必要的 pH 调节后,加入剩余量的水以达到所需的终浓度。

[0022] 所得制剂可进行“精密过滤(polish filtered)”,例如通过 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜(过滤器, filter)过滤;然后典型地进行无菌过滤,例如通过 $0.2 \mu\text{m}$ 滤膜过滤,于是该制剂适合用于注射。

[0023] 配制步骤典型地在惰性气体中进行,例如,在氮气吹扫下进行。

[0024] 典型地,将该制剂冻干用于保存(并在给予之前进行后续重构(还原, reconstitution)),所用方法为本领域中常用的方法且如以下实施例中所阐述的,即,分配于合适尺寸的容器中、将容器中的制剂冷冻至基本上低于 0°C 、减小压力以经由升华而除去制剂中的水分、增大压力并提高温度、以及密封容器。

[0025] 每个容器中制剂的量典型地选择为,容许重构为与原始制剂相同的浓度,并回收适量(例如,250mg 或 1g)的盐酸苧佛胺。对于 250mg 的盐酸苧佛胺,可将 5.3mL 的本发明第一方面的制剂(6%过量(overage))冻干于 10mL 小瓶中,其允许在用 5.2mL 水重构后方便回收 5.0mL 制剂;对于 1.0g 的盐酸苧佛胺,可将 20.6mL 的含水制剂(3%过量)冻干于 50mL 小瓶中,其允许在重构后方便回收 20.0mL 的该制剂

[0026] 实施例

[0027] 以下实施例描述本发明的制剂和冻干制剂、以及它们的制备方法。混合和过滤操作在氮气吹扫下进行。

[0028] 为了制备 50L 体积的制剂(密度 1.034Kg/L),将 43.5Kg 的注射用水(WFI)加入到

带夹套的 80L 不锈钢容器中,该容器配备有带 10cm 不锈钢桨叶 (blade) 的 Silverson 搅拌器。以 800r. p. m. 对其进行搅拌;加入 1470g 二水合柠檬酸三钠,并用 1L 的 WFI 冲洗;持续搅拌 10 分钟。加入一水合柠檬酸 30.2g,并用 500mL 的 WFI 冲洗;以 1320r. p. m. 再持续搅拌 10 分钟。测量溶液的 pH,并通过加入两次 20mL 增量 (increments) 的 1M 盐酸将 pH 调节至 6.6,每次添加后以 1320r. p. m. 搅拌 5 分钟。加入 96.8% 纯物质的盐酸苄佛胺 2600g 并用 1500mL 的 WFI 冲洗;以 2300r. p. m. 持续搅拌 20 分钟并以 2200r. p. m. 持续搅拌 30 分钟。测量溶液的 pH 为 4.7。再加入 1Kg 的 WFI,并以 880r. p. m. 搅拌 10 分钟,随后将溶液冷却至 8℃,得到 50L 的本发明第一方面的制剂,其含有于 pH 4.7 下 103mM 柠檬酸钠缓冲液中的 50.3mg/mL 的盐酸苄佛胺。

[0029] 制剂通过 0.45 μ m 滤膜过滤,然后通过两个 0.2 μ m 滤膜过滤 (无菌过滤)。经过滤的制剂灌装到 10mL 的 I 型玻璃瓶中,每瓶灌装体积为 5.3mL;在每个小瓶的冻干位置上放置 20mm 的丁基橡胶冻干塞;将小瓶放在托盘上并载入冻干机中,冻干机架温度为 5℃。一旦冻干机关闭,冻干循环包括:保持 0.6 小时;经 1.7 小时将架温度降低至 -46℃;保持 5 小时;经 0.8 小时将冻干机的腔室压力减小至 13.3Pa;于 12.4Pa 开始氮气吹扫并保持 5 小时;经 1.1 小时将架温度提高至 -25℃;保持 16.2 小时;经 1 小时将架温度提高至 0℃;保持 20 小时;经 1.7 小时将架温度提高至 30℃;保持 15 小时;经 0.6 小时将架温度降低至 8℃;使用氮气将冻干机的腔室压力增大至 69KPa;对小瓶加塞;将冻干机的腔室压力增大至大气压;打开冻干机,并取出加塞小瓶。每个小瓶容纳本发明第二方面的冻干制剂,该制剂含有 267mg 的盐酸苄佛胺和 159mg 的柠檬酸三钠 / 柠檬酸。用带弹开式 (flip-off) 聚丙烯帽的铝封 (铝制封盖) 将小瓶密封。当用 5.2mL 的 WFI 重构时,每个小瓶含有 5.3mL 的含水制剂,其含有 pH 4.7 下的 103mM 柠檬酸钠缓冲液中的 50.3mg/mL 的盐酸苄佛胺;这允许方便回收 5.0mL 的制剂。

[0030] 如果需要更大的单位剂量,也可将含 50mg/mL 盐酸苄佛胺的含水制剂冻干于其它尺寸的小瓶中,例如 50mL 小瓶,装填体积为 20.6mL,赋予的盐酸苄佛胺的含量为 1030mg (每个小瓶中 1g 加 3% 过量)。由于装填体积增大,冻干循环可能需要修改 (例如,延长循环时间),但这些修改属于本领域普通技术人员在考虑到该技术及本发明的披露内容之后的能力范围之内。