(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108685860 B
(45)授权公告日 2022.04.05

(21)申请号 201810826176.0
(22)申请日 2013.10.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108685860 A
(43)申请公布日 2018.10.23
(30)优先权数据
1251211-7 2012.10.26 SE
61/719,184 2012.10.26 US
(62)分案原申请数据
201380063592.5 2013.10.24
(73)专利权人 肿瘤多肽股份公司
地址 瑞典斯德哥尔摩
(72)发明人 J·斯皮拉 F·雷曼
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 余颖 陶家蓉
(51)Int.Cl.
A61K 9/19(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 38/05(2006.01)
A61K 31/216(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 0196367 A1,2001.12.20
CN 101584669 A,2009.11.25
NEMA, S. et al..Excipients and their use in injectable products.《Journal of Pharmaceutical Science and Technology》.1997,第51卷(第4期),166-171.

审查员 李林

权利要求书1页 说明书16页

(54)发明名称

美法仑氟灭酰胺的冻干制剂

(57)摘要

本发明涉及包含美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的冻干药物制剂、其制备方法、包含该冻干药物制剂的组合物及其在癌症治疗中的应用。

CN 108685860 B

1.一种冻干药物制剂,其包含美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐和蔗糖,所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖的重量比(w/w)为约1:50。

2.如权利要求1所述的冻干药物制剂,所述制剂不含机溶剂或有机溶剂少于总共1重量%。

3.一种组合物,其包含权利要求1所述的美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的冻干药物制剂。

4.如权利要求3所述的组合物,所述组合物包含生理上可接受的溶液。

5.如权利要求4所述的组合物,所述生理上可接受的溶液是葡萄糖溶液。

6.如权利要求5所述的组合物,其中,葡萄糖的量以所述冻干制剂的重量计为4.5-5.5%。

7.一种多部分组合试剂盒,其包含:

(i)权利要求1所述的冻干药物制剂;以及

(ii)生理上可接受的溶液。

8.如权利要求7所述的多部分组合试剂盒,所述生理上可接受的溶液是葡萄糖溶液。

9.如权利要求8所述的多部分组合试剂盒,其中,葡萄糖的量是4.5-5.5重量%。

10.权利要求1所述冻干药物制剂用于制造药物的应用。

11.权利要求1所述冻干药物制剂用于制造治疗和/或预防癌症的药物的应用。

12.如权利要求11所述的应用,所述癌症是下述任何一种:卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌或血液癌症。

13.如权利要求11或12所述的应用,所述冻干药物制剂每3周提供。

14.如权利要求13所述的应用,所述冻干药物制剂在3-6轮治疗循环中每3周提供。

15.如权利要求11所述应用的冻干药物制剂,其用于移植前。

16.权利要求7-9中任一项所述的多部分组合试剂盒用于制造治疗癌症的组合物的应用。

17.如权利要求16所述的应用,所述癌症是下述任何一种:卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌或血液癌症。

18.一种制备权利要求1所述冻干药物制剂的方法,其中:

a.将美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐溶于有机溶剂以获得美法仑氟灭酰胺溶液;

b.将所述美法仑氟灭酰胺溶液添加至蔗糖中以获得美法仑氟灭酰胺/蔗糖水溶液,其中,所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖的重量比(w/w)为约1:50;以及

c.对所述美法仑氟灭酰胺/蔗糖水溶液进行冻干。

19.如权利要求18所述的方法,所述有机溶剂是叔丁醇或叔丁醇和水的混合物。

20.如权利要求19所述的方法,所述有机溶剂是体积比为1:1的叔丁醇和水的混合物。

美法仑氟灭酰胺的冻干制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及包含美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的冻干药物制剂、其制备方法、包含该冻干药物制剂的组合物及其在癌症治疗中的应用。

背景技术

[0002] 癌症是一种难以治愈并且可能会致死的疾病。因此，研究学会持续致力于努力开发对癌症的新疗法。绝大多数癌症以实体瘤形式存在，例如肺癌、乳腺癌、前列腺癌，其他的是血液学和淋巴样恶性肿瘤，例如白血病和淋巴瘤。

[0003] 常采用化疗来尝试治愈或减轻疾病。由于癌细胞一般快速分裂，化疗通常通过杀死快速分裂的细胞起作用。广义而言，大多数化疗药物通过破坏有丝分裂(即细胞分裂)有效靶向快速分裂细胞来起作用。因为这些药物引起细胞损伤，所以称之为细胞毒性的。一些药物导致细胞经历凋亡(称为“程序性细胞死亡”)。当两种或更多种药物作用模式不同时常使用联合化疗来使抗肿瘤作用最优化、副作用最小化并防止耐受性发生。化疗获得的结果根据肿瘤类型而不同。一些肿瘤非常敏感，那么治疗后发生治愈的可能性就很高。

[0004] 化疗药物一般分为烷化剂、抗代谢剂、蒽环类抗生素、植物生物碱、拓扑异构酶抑制剂、和其它抗肿瘤剂。这些药物影响细胞分裂或DNA合成。

[0005] 烷化剂(如衍生自氮芥的药物，即二(2-氯乙基)胺衍生物)在多种肿瘤疾病的治疗中用作化疗药物。烷化剂能将烷基共价结合到细胞中的电负性位点。所以这些试剂通过与生物重要分子(如RNA、DNA和蛋白质)中的杂原子形成共价键来破坏细胞功能从而起作用。烷化剂的示例是化学修饰细胞DNA的氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、替莫唑胺和美法仑。

[0006] WO01/96367公开了烷基化二肽和三肽以及一种或两种其它氨基酸或氨基酸衍生物。据证实这些衍生物对多种肿瘤类型有改进的疗效。

[0007] 冻干或冷冻干燥是用于保存或提高稳定性或终止降解的样品脱水方法。由于冻干产品中含水量很低，通常约1-4％，微生物和酶的作用受到抑制从而延长了产品保质期。冻干过程中，将待冻干样品溶于水性溶液中然后冷冻，之后降低环境压力。随后使该样品受到升华(任选地用加热方式)以将冷冻水从固相直接升华至气相。产品中最终的水含量很低，通常约1％至4％。药物领域中通常采用冻干方法以延长药物产品的保质期。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及包含以下物质的冻干制剂：美法仑基-L-对氟苯丙氨酸乙酯，也称为美法仑氟灭酰胺及其药学上可接受的盐，特别是美法仑基-L-对氟苯丙氨酸乙酯盐酸盐，也称为美法仑氟灭酰胺盐酸盐或J1。

[0010] 美法仑氟灭酰胺的困难在于水性溶液中较差的溶解度。因此，必须使用有机溶剂例如DMA(二甲基乙酰胺)来溶解该化合物。但有机溶剂通常有毒性，而且会破坏用于向对象(例如癌症患者)给予化合物的药物装置。因此，为了解决溶解问题以及在有机溶剂中提供化合物的问题，需要美法仑氟灭酰胺的替代药物制剂，该制剂在生理上可接受的溶液中有

足够的溶解度和优化的溶出速率。

[0011] 本发明的一个方面涉及一种冻干的药物制剂,其包含美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐,以及作为赋形剂的蔗糖。

[0012] 本发明的另一方面是一种可溶于水性溶液的冻干药物制剂。

[0013] 本发明的另一方面是含有第一容器和第二容器的多部分试剂盒(kit of parts),所述第一容器含有本文所限定的冻干药物制剂,所述第二容器含有生理上可接受的溶液。

[0014] 本发明的另一个方面是用作药物的本文所述冻干药物制剂。

[0015] 本发明的另一个方面是用作药物的本文所述多部分试剂盒。

[0016] 本发明的一方面是用于治疗和/或预防癌症的本文所述的冻干药物制剂,所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何实体瘤或血液癌症。

[0017] 本发明的另一方面是用于治疗和/或预防癌症的本文所述的多部分试剂盒,所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何实体瘤或血液癌症。

[0018] 本发明的另一方面是一种治疗和/或预防癌症的方法,所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何实体瘤或血液癌症,其中给予有此需要对象治疗有效剂量的本文所述的冻干药物制剂。

[0019] 除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语的意义与本发明所属领域普通技术人员通常所理解的相同。虽然在本发明的实施或测试中可以采用类似于或等同于本文所述的那些方法和材料,但下文描述了合适的方法和材料。本文中述及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都通过引用全文纳入本文。在抵触的情况下,以本说明书(包括定义在内)为准。此外,材料、方法和实施例都仅是说明性的,并不意在构成限制。

[0020] 从下文的详述、实施例和所附权利要求中能够很容易地了解本发明的其他特征和优点。

[0021] 发明详述

[0022] 美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐在水性溶液中溶解度较低,这就必须使用有机溶剂,例如DMA(二甲基乙酰胺)来溶解所述化合物或其药学上可接受的盐。因此,向患者给予美法仑氟灭酰胺时,首先将该物质溶于有机溶剂(如DMA)中,然后在给予患者前在溶液中稀释该物质以用于输注。患者通过该方法接触到有机溶剂,该接触对患者可能有害。同样地,所述有机溶剂可能损坏用于向患者(例如癌症患者)给予美法仑氟灭酰胺的医疗装置。

[0023] 发明人目前出乎意料地发现,在蔗糖存在的情况下冻干美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐时,所得冻干的药物制剂在生理上可接受的溶液中具有高溶解度,且溶出速率高,其可能有益于防止美法仑氟灭酰胺在给予患者之前或期间的溶出时降解。

[0024] 在以前的制备中,通过合成获得晶体形式的白色粉末状美法仑氟灭酰胺。该晶体形式只能溶于强酸性水溶液中,这对于实际生产的目的而言是不可能的。同样在赋形剂存在的情况下也不能充分改进溶解度。因此,先前将美法仑氟灭酰胺替代性地溶于葡萄糖溶液中所含的DMA(二甲基乙酰胺)中。该制备是可行的但不稳定:7%降解/小时。此外,还出现二聚化并且溶液变成亮黄色。然而,该制剂不可靠且聚合速率以不可接受的方式变化。

[0025] 因此,需要鉴别出可替代的方法以提供具有足够的溶出速率和更高稳定性的可溶性美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的制剂。另外,为避免给予患者的产品中所含有机溶剂(例如DMA)带来的负面问题,该制剂应该是水溶性的。

[0026] 在本发明的一个方面中,提供了一种冻干的药物制剂,其包含美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐,以及蔗糖。

[0027] 在该方面的一个实施方式中,所述美法仑氟灭酰胺是盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)。

[0028] 在该方面的另一个实施方式中,所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:2至约1:500。

[0029] 在该方面的另一个实施方式中,所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:2、Ô¼1:10、Ô¼1:25、Ô¼1:50、Ô¼1:75、Ô¼1:100或约1:500。

[0030] 在该方面的另一个实施方式中,所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:2至约1:75。

[0031] 在该方面的另一个实施方式中,所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:2至约1:50。

[0032] 在该方面的另一个实施方式中,所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:2至约1:75。

[0033] 在该方面的另一个实施方式中,所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:50。

[0034] 在该方面的另一个实施方式中,所述冻干药物制剂包含约25mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)和约1.25g蔗糖。

[0035] 在该方面的另一个实施方式中,所述冻干药物制剂包含约50mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)和约2.5g蔗糖。

[0036] 在该方面的另一个实施方式中,所述冻干药物制剂包含约15mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)和约0.75g蔗糖。

[0037] 在该方面的另一个实施方式中,所述冻干药物制剂包含约20mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)和约1.0g蔗糖。

[0038] 在该方面的另一个实施方式中,所述冻干药物制剂包含约40mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)和约2.0g蔗糖。

[0039] 在该方面的另一个实施方式中,所述冻干药物制剂包含约55mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)和约2.75g蔗糖。

[0040] 在该方面的另一个实施方式中,所述冻干药物制剂包含约200mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)或更多,如约300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)。这类制剂可特别用作高单次剂量,如在移植前。

[0041] 在该方面的另一个实施方式中,所述冻干药物制剂不含或基本不含有机溶剂。

[0042] 使用前,在生理上可接受的溶液中稀释包含美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐和蔗糖的冻干药物制剂以获得有用的组合物。因此,在该方面的另一个实施方式中,提供了一种包含本发明所述美法仑氟灭酰胺药物制剂的组合物。

[0043] 在该方面的另一个实施方式中,所述组合物包含生理上可接受的溶液。优选地,所述生理上可接受的溶液是蔗糖溶液。通常,蔗糖含量是冻干制剂的约4.5-5.5%(以重量

计)。

[0044] 本发明提供一种在干燥形式下稳定且在有机溶剂不存在的情况下可溶于水性溶液的冻干制剂。虽然之前能制备单独的美法仑氟灭酰胺冻干制剂,但与降解时间相比这类制剂在水性溶液中的溶解太慢。在冻干美法仑氟灭酰胺制剂中引入蔗糖(通过原先在有机溶剂中的溶液)显著改进了重建时间,但没有明显改变重建的美法仑氟灭酰胺的稳定性。因此,重建的美法仑氟灭酰胺的时间窗得到扩宽,而且这样改进了对患者的治疗,例如在需要时能降低输注速率。"不存在有机溶剂"的制剂可包含痕量的有机溶剂,一般少于0.5%(w/w)。

[0045] 不同于可以是略黄色紧密粉末形式的非冻干美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐,本文所述的美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的冻干药物制剂是一种白色蓬松粉末。

[0046] 冻干通常包括四个步骤,预处理、冷冻、初次干燥和二次干燥。在预处理步骤中,制备待冻干的物质以备于冻干,例如通过制备具有所需浓度的溶液或将该物质与其它组分混合以获得可接受的结果。冷冻步骤可在通过例如机械制冷、干冰和甲醇或液氮冷却的冷浴中在冷冻干燥瓶中进行。冷冻干燥器可用于更大规模的冻干。通常,冷冻温度是-50℃至-80℃。

[0047] 在初次干燥步骤中,将压力降到几毫巴的范围中,然后施加热量以使水分从该物质中升华。必需的热量可用升华分子的升华潜热计算。该阶段持续的时间依情况而定,但可持续数日以保持物质结构。

[0048] 最后的二次干燥步骤的目的是去除任何未冷冻的水分子。该阶段中,温度可超过0℃以破坏水分子和冷冻材料间形成的任何理化相互作用。

[0049] 在本发明内容中,应理解美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐是冻干的。因此,术语"美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的冻干药物制剂"应理解为表示美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐是冻干的。

[0050] 本发明另一方面提供冻干的美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐、包含该美法仑氟灭酰胺的多部分试剂盒、制备该美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的方法,包含该冻干的美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的组合物及其应用。

[0051] 本文中"冻干"、"冻干的"等可与"冷冻干燥"、"冷冻干燥的"等互换使用。

[0052] 该美法仑氟灭酰胺也可在其一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素,如氘(^{2}H)。可用放射性同位素(例如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C))对该化合物进行放射性标记。

[0053] 蔗糖的纳入使得冻干制剂同样稳定且在不存在有机溶剂的情况下以与降解速率相比足够的速率溶于水,并因此可用于治疗且毒性较低。

[0054] 本发明所有方面的药学上可接受的盐可以是,例如,呈足够碱性的本文所述化合物的酸加成盐,例如,与无机酸或有机酸的酸加成盐,所述无机酸或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硝酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、2-(2,4,6-三甲苯基(mesitylen))磺酸、柠檬酸、乙酸、酒石酸、富马酸、乳酸、琥珀酸、苹果酸、丙二酸、马来酸、1,2-乙二磺酸(1,2-ethanedisulphonic)、己二酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、乙磺酸或烟酸。

[0055] 本文中,当使用术语"美法仑氟灭酰胺"时,也旨在包括其药学上可接受的盐,即使

没有明确指明。

[0056] 如前文所述，在蔗糖存在的情况下冻干美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐时，冻干药物制剂的溶解度出现出乎意料的高增长，其促使水性溶液(如生理上可接受的溶液)中冻干的美法仑氟灭酰胺的直接溶出。这与非冻干的美法仑氟灭酰胺不同，非冻干的美法仑氟灭酰胺不能直接溶解于水性溶液，而是必须先在有机溶剂中溶解随后在水性溶液中稀释。因此本文提供了包含美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的冻干药物制剂，其中美法仑氟灭酰胺在蔗糖的存在的情况下冻干。

[0057] 由于非冻干美法仑氟灭酰胺在用于向患者给予药物的生理上可接受的水性溶液中的溶解度很低，必须先将非冻干美法仑氟灭酰胺溶解在有机溶剂(如DMA)中。因此，美法仑氟灭酰胺通常溶解在DMA中储存。以前美法仑氟灭酰胺不可能直接溶解在水性溶液中，而是必须使用有机溶剂。一旦溶解在有机溶剂中，该美法仑氟灭酰胺和有机溶剂的溶液可溶解在生理上可接受的溶液中以用于向对象给药。

[0058] 由于美法仑氟灭酰胺有很大的毒性，为了最小化医疗人员与这类药物的接触，在溶于有机溶剂后使用特殊装置将该药物转移至用于给药的溶液中。这些转移装置通常是包含聚碳酸酯的塑料管。但这类管子对有机溶剂(如DMA)敏感，而且可能受其损坏。因此，在待给予的药物溶解在这种有机溶剂的情况下不太可能使用该转移装置，而是替代性地在即将向患者给药时直接将所溶解药物添加到用于给药的生理上可接受的溶液中。这样会对医疗人员有害，他们将面临接触到毒性药物的风险。

[0059] 如上所述，美法仑氟灭酰胺的冻干提高了其在生理上可接受溶液中的溶解度。当美法仑氟灭酰胺在蔗糖存在的情况下冻干时，这种提高甚至更加明显。如本文所述，当美法仑氟灭酰胺在蔗糖存在的情况下冻干时，美法仑氟灭酰胺的溶解度高于非冻干的美法仑氟灭酰胺。可避免使用有机溶剂(如DMA)来溶解美法仑氟灭酰胺。

[0060] 已在蔗糖存在的情况下冻干的美法仑氟灭酰胺可直接溶解于生理上可接受的溶液中，例如约4.5-5.5重量％(如约5％)葡萄糖溶液或NaCl水溶液(例如约0.9重量％NaCl)。因此，可以使用包含聚碳酸酯且用于给予美法仑氟灭酰胺的装置，最小化医疗人员接触药物的风险。而且，这种方法可避免给予患者有毒的DMA。这就能直接制备含有适于向患者给药的浓度的美法仑氟灭酰胺的溶液。另外，可先制备包含了溶解在生理上可接受溶液中的美法仑氟灭酰胺冻干药物制剂的浓缩溶液，然后使用常规的转移装置将其转移到袋子中以用于输注。

[0061] 而且，美法仑氟灭酰胺溶解在DMA中时，通常形成美法仑氟灭酰胺和DMA的加合物。通过使用根据本发明提供的冻干药物制剂，能将冻干的美法仑氟灭酰胺直接溶解在生理上可接受的溶液中，避免了先将美法仑氟灭酰胺溶解在DMA中。因此，可避免形成DMA-美法仑氟灭酰胺加合物，而且不用再被迫将该加合物或DMA给予患者。

[0062] 还提供了包含本文所述美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的冻干药物制剂的药物组合物，所述冻干药物制剂任选地通过本文所述的制备该冻干制剂的方法获得。该药物组合物还可包含生理上可接受的溶液，例如水性NaCl(例如约0.9重量％)或葡萄糖溶液(例如约4.5-5.5重量％葡萄糖，如约5重量％葡萄糖)。该药物组合物可以是给予对象前用来稀释的浓缩溶液，或是能直接给予患者的溶液。

[0063] 由于在本文所述蔗糖存在的情况下冻干后的美法仑氟灭酰胺的溶解度升高，因此

能够制备溶解的美法仑氟灭酰胺溶液，例如包含美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合物，该溶液基本不含有机溶剂，例如DMA、二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈、二甲亚砜、二噁烷、二乙醚、乙酸、正丁醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇、仲丁醇、甲醇、乙醇和乙酸。

[0064] 本文中的“基本不含”指药物组合物只含痕量的有机溶剂，例如少于约总共约1重量％的有机溶剂，优选少于约总共约0.5重量％的有机溶剂，更优选少于约总共约0.1重量％的有机溶剂。在一个方面中，冻干制剂或其药物组合物不含任何可测定量的有机溶剂。这类制剂毒性较低，因此患者对其较耐受，即在输注时出现较少的副作用(如呕吐、恶心或其它常见症状)。

[0065] 在本发明的一方面中，提供了如本文所述不含或基本不含有机溶剂的冻干药物制剂。

[0066] 该药物组合物可由本文所述的冻干药物制剂组成，该制剂包含美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐，以及生理上可接受的溶液(如葡萄糖溶液)。

[0067] 本文所定义的用语“生理上可接受的溶液”是一种水性溶液，例如NaCl溶液(例如约0.9重量％NaCl)或葡萄糖溶液，例如约4.5-5.5重量％葡萄糖，如约5重量％，或其它生理上可接受的溶液。可任选缓冲任何此类溶液。

[0068] 包含冻干美法仑氟灭酰胺和生理上可接受的溶液、用于直接给予对象的药物组合物通常包含浓度约为1mg/ml或更低，例如约0.2mg/ml的美法仑氟灭酰胺。然而，该药物组合物可包含浓度高至约4mg/ml的美法仑氟灭酰胺，以在给予患者前稀释于生理上可接受的溶液中。

[0069] 本发明的另一方面提供一种制备冻干药物制剂的方法，其中：

[0070] a.将美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐溶于有机溶剂以获得美法仑氟灭酰胺溶液；

[0071] b.将该美法仑氟灭酰胺溶液添加至蔗糖中以获得美法仑氟灭酰胺/蔗糖水溶液；以及

[0072] c.对该美法仑氟灭酰胺/蔗糖水溶液进行冻干。

[0073] 在该方面的另一个实施方式中，所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:2、约1:10、约1:25、约1:50、约1:75、约1:100或约1:500。

[0074] 在该方面的另一个实施方式中，所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:2至约1:50。

[0075] 在该方面的另一个实施方式中，所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:50。

[0076] 在该方面的另一个实施方式中，提供了一种方法，其中所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:25至约1:75。优选地，所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:50。

[0077] 该有机溶剂选自以下物质中的任何一种：乙醇、含乙醇的酸、丙三醇、丙二醇、苯甲醇、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基-2-吡咯酮、异丙醇、；正丁醇、叔丁醇、甲基叔丁基醚、丙二醇、二甲亚枫、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈、二噁烷、乙酸、乳酸、丙酸、正丁醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇、叔丁醇和水的混合物、仲丁醇、甲醇以及乙醇和水的

混合物。优选地，所述有机溶剂是叔丁醇或叔丁醇和水的混合物，更优选地，叔丁醇和水的混合物的体积比是约1:1。

[0078] 本发明的另一个方面是一种制备本文所述冻干药物制剂的方法，其中：

[0079] a)将美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐溶于有机溶剂；

[0080] b)向步骤a)中所得的溶液中添加水以获得浓度约0.2-3.0mg/ml的所述美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的溶液；

[0081] c)向步骤b)中所得的溶液中添加蔗糖；以及

[0082] d)对步骤c)所得的溶液进行冻干。

[0083] 优选地，所述有机溶剂是叔丁醇。

[0084] 本发明的另一个方面是一种制备本文所述冻干药物制剂的方法，其中：

[0085] a)将盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)溶解在叔丁醇和水的1:1(v/v)混合物中以获得溶液；

[0086] b)将步骤a)中所得的溶液添加至冻干的蔗糖以获得盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)、叔丁醇、水和蔗糖的溶液；以及

[0087] c)对步骤b)所得的溶液进行冻干。

[0088] 步骤a)中用于溶解美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的有机溶剂的示例可选自以下物质中的任何一种：乙醇、含乙醇的酸、丙三醇、丙二醇、苯甲醇、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基-2-吡咯酮、异丙醇、；正丁醇、叔丁醇、甲基叔丁基醚、丙二醇、二甲亚枫、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈、二噁烷、乙酸、乳酸、丙酸、正丁醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇、叔丁醇和水的混合物、仲丁醇、甲醇以及乙醇和水的混合物。

[0089] 当美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐溶于乙醇和水中时，乙醇浓度可约为10-100体积％，例如10-90体积％、30-70体积％或50体积％。

[0090] 用于溶解和/或稀释本发明所述冻干药物制剂样品的水可以是无菌的或纯化水，或注射用水(WFI)。

[0091] 如何进行冻干的信息可参见例如Rey，L.和May，J.Freeze Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products(《药物和生物制品的冷冻干燥/冻干》)(2010)，ISBN 978-1439B2575-4。冷冻步骤中，例如，可将该样品在干冰-丙酮浴中约-70℃至-90℃的温度下，例如约-70℃、-75℃、-78℃、-80℃、-82℃、-85℃、-88℃或-90℃的温度下冷冻例如10分钟至120分钟。

[0092] 或者，可将该样品在冰箱中在约-14℃至-25℃的温度下，例如约-14℃、-16℃、-18℃、-20℃、-22℃或-25℃的温度下冷冻例如约10分钟至24小时。还可以将样品在液氮中冷冻。

[0093] 在初次冷冻干燥步骤中，可将压力降至约0.1毫巴至50毫巴，例如1毫巴至10毫巴。温度通常低于0℃，例如-50至0℃，或-20至-1℃，例如-50、-40、-30、-20、-10或-5℃。该阶段可例如持续4小时至48小时，如12小时至24小时。

[0094] 在最终的干燥步骤中，大部分水已经蒸发时，温度可与初次干燥步骤相同或高于0℃。

[0095] 可在稀释步骤a)中获得的溶液之前或之后和进行冻干之后添加蔗糖。蔗糖通常是粉末形式，但可以水溶液的形式添加。

[0096] 本发明还涉及通过上述方法所得的本发明所定义的冻干药物制剂。

[0097] 本文还提供包含以下物质的多部分组合试剂盒：

[0098] (i)包含本文所述含有美法仑氟灭酰胺的冻干药物制剂的第一容器;以及

[0099] (ii)含有生理上可接受溶液的第二容器,例如NaCl溶液(例如约0.9重量%NaCl)或葡萄糖溶液,例如约4.5-5.5重量%葡萄糖溶液,如约5重量%葡萄糖溶液,或其它生理上可接受的溶液。

[0100] 该试剂盒也可包含用于互相混合所述两个容器中内含物的装置,和/或用于将所得混合物转移至某一装置(例如含有葡萄糖溶液的袋子)的装置,以用来向患者给药。

[0101] 该试剂盒可由含有本文所述美法仑氟灭酰胺的冻干药物制剂的第一容器和含有生理上可接受溶液的第二容器组成。该试剂盒中的美法仑氟灭酰胺也可为与生理上可接受的载体和/或赋形剂的混合物。一个示例是含有例如1%白蛋白或其他蛋白质或化合物的5%葡萄糖。生理上可接受的溶液的量可以是少量从而制备包含美法仑氟灭酰胺的冻干药物制剂的浓缩溶液,或者是较大量从而能制备具有用于向患者给药所需浓度的溶液。或者,该试剂盒可包含两个容器,一个含有用于制备冻干药物制剂浓缩溶液的生理上可接受的溶液,另一个是第二容器,例如用于输注的袋子,该容器包含更大量的生理上可接受的溶液以制备用于给予对象的更稀释的溶液。

[0102] 本文所提供的冻干药物制剂、药物组合物或试剂盒可只含有作为抗肿瘤剂的美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐。然而,美法仑氟灭酰胺也可与一种或更多种抗肿瘤剂联用,例如其它抗肿瘤物质,如吉西他滨、依托泊甙、多柔比星或紫杉烷或其它治疗上有效的物质。与其它抗肿瘤剂联用时,这些物质可在冻干前与美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐混合,从而与美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐一起冻干,或者在冻干后,例如在试剂盒或药物组合物中,与美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐合并。在美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐冻干后,冻干的美法仑氟灭酰胺也可与一种或更多种虽然未经冻干但呈干燥形式的抗肿瘤物质混合。

[0103] 本文所提供的美法仑氟灭酰胺具有细胞毒性活性,因此可用于预防和/或治疗他处所描述的癌症(参见例如WO 01/96367)。WO 01/96367证实,对于不同的血液癌症和/或实体瘤,例如肺癌、骨髓瘤、淋巴癌、白血病、乳腺癌和卵巢癌而言,美法仑氟灭酰胺降低了肿瘤细胞的存活。另外,WO 01/96367证实美法仑氟灭酰胺避免了美法仑耐受性。因此,美法仑氟灭酰胺可用于预防和/或治疗癌症、减少肿瘤生长和/或杀死肿瘤细胞。由此,美法仑氟灭酰胺可用于治愈和/或延长癌症疾病患者的存活。美法仑氟灭酰胺还可用作癌症患者的高单次剂量(移植前)。

[0104] 本发明的另一个方面提供了本文所公开和要求保护的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物用作药物的应用。

[0105] 本发明的另一个方面提供了本文所公开和要求保护的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物用于治疗和/或预防癌症的应用,所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何其它实体瘤或血液癌症。

[0106] 在该方面的一个实施方式中,以每三周一次、通常持续3-6轮治疗循环的方式提供用于治疗和/或预防癌症的本文所公开和要求保护的所述冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物,所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何其它

实体瘤或血液癌症。

[0107] 本发明的另一个方面提供了本文所公开和要求保护的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物用于癌症移植前的应用，所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何其它实体瘤或血液癌症。在这类应用中，该制剂包含约200mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)或更多，如约300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)。这类制剂可特别用作高单次剂量(移植前)。

[0108] 本发明的另一个方面提供了本文所公开和要求保护的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物在制备用于治疗和/或预防癌症的药物中的应用，所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何其它实体瘤或血液癌症。

[0109] 本发明的另一个方面提供了本文所公开和要求保护的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物用于制备癌症移植前药物的应用，所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何其它实体瘤或血液癌症。在这类应用中，该制剂包含约200mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)或更多，如约300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)。这类制剂可特别用作高单次剂量(移植前)。

[0110] 本发明的另一个方面提供了一种用于治疗和/或预防癌症的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物，其包含盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)与另一种有助于治疗癌症的药物，所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何其它实体瘤或血液癌症。

[0111] 本发明的另一个方面是一种治疗和/或预防癌症的方法，所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何其它实体瘤或血液癌症。该方法包括给予有此需要的对象治疗有效剂量的本文所提供的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物。该对象通常是人或家养动物。

[0112] 在该方面的一个实施方式中，以每三周一次、通常持续3-6轮治疗循环的方式向有此需要的对象给予治疗有效剂量的本文所提供的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物。

[0113] 本发明的另一个方面是一种治疗和/或预防癌症的方法，所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何其它实体瘤或血液癌症，其中包含盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物与有助于治疗癌症的另一种药物联用，以治疗有效剂量提供给有此需要的对象。该对象通常是人或家养动物。

[0114] 本发明的另一个方面是一种治疗和/或预防癌症的方法，所述癌症为例如卵巢癌、肺癌、膀胱癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌和/或任何其它实体瘤或血液癌症，其中包含盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)的冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物在移植前以治疗有效剂量提供给有此需要的对象。该对象通常是人或家养动物。在这类方法中，该制剂包含约200mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)或更多，如约300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)。这类制剂可特别用作高单次剂量(移植前)。

[0115] 可通过静脉内注射给予需要的对象冻干药物制剂、试剂盒或药物组合物。也可以在体腔内给予冻干美法仑氟灭酰胺或包含该冻干美法仑氟灭酰胺的药物制剂，例如向膀胱，或腹膜或胸膜腔内灌注。

[0116] 美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的给予量可约为每次给予总量为20-130mg，例如25-75mg，如15、20、25、40、50或55mg的美法仑氟灭酰胺。因此，本文所提供的含

有美法仑氟灭酰胺的药物组合物或试剂盒可含有一定量的冻干美法仑氟灭酰胺，从而可给予该量。

[0117] 美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的给予量可约为每次给予总量为20-130mg的美法仑氟灭酰胺，例如每次给予总量为25-75mg的美法仑氟灭酰胺，如每次给予总量为15、20、25、40、50或55mg美法仑氟灭酰胺。因此，本文所提供的含有美法仑氟灭酰胺的药物组合物或试剂盒可含有一定量的冻干美法仑氟灭酰胺，该量可以每三周一次、通常持续3-6轮治疗循环的方式给予。

[0118] 冻干美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐可每天、每两天或三天、每周、每两周、三周或四周或甚至以高单次剂量(例如在移植前)给予，这取决于待治疗的癌症形式以及对象。高单次剂量可以是约200mg或更高的美法仑氟灭酰胺，如约300、400、500、600、700或800mg的美法仑氟灭酰胺。

[0119] 本文所用的用语“预防”旨在包括在如下患者中的治疗：该患者已经过针对本文所述任何癌症形式的化疗，并在以防止所述癌症发生转移为目的继续进行治疗。

[0120] 本发明的另一个方面提供了蔗糖作为赋形剂在美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐的冻干制剂在水性溶剂中重建时降低所述美法仑氟灭酰胺冻干制剂重建时间的应用。

[0121] 所述美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐优选是盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)。

[0122] 所述美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐优选溶于叔丁醇或叔丁醇和水的混合物，然后再使所述美法仑氟灭酰胺与所述赋形剂接触。

[0123] 在本文中“冻干”、“冷冻干燥”、“冻干的”、“冷冻干燥的”等可以互换使用。

[0124] 蔗糖购自例如淡苏克公司(Dansukker)，其CAS注册号为57-50-1。

[0125] 本发明的另一个方面提供了叔丁醇(可选与水形成混合物)在制备美法仑氟灭酰胺(优选盐酸美法仑氟灭酰胺(J1))的冻干药物制剂过程中的应用。优选地，混合物中所述叔丁醇与水的体积比为约1:1。

[0126] 可如WO 01/96367所述制备美法仑氟灭酰胺或其药学上可接受的盐，其内容通过引用纳入本文。WO 01/96367的实施例1公开了美法仑氟灭酰胺(L-美法仑基-L-对氟苯丙氨酸乙酯)及其盐酸盐－－盐酸美法仑氟灭酰胺J1(L-美法仑基-L-对氟苯丙氨酸乙酯，化合物J1)的合成方法，其内容通过引用纳入本文。WO 01/96367中证实美法仑氟灭酰胺对肿瘤具有更高的细胞杀伤活性，即使在低于美法仑的浓度下使用时也是如此。另外，可以避免美法仑耐受性。

[0127] 以下实施例将进一步描述本发明，这些实施例不限制本发明的范围。

[0128] 实施例1.蔗糖对于冻干美法仑氟灭酰胺溶出速率的影响

[0129] 通过向J1的冷冻干燥过程中添加蔗糖测试盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)的溶出速度。根据FDA(美国食品药品管理局)，蔗糖是一种通常被认为安全(GRAS)的制剂。

[0130] 步骤1-J1的制备和冻干

[0131] 在叔丁醇:水1:1(5ml)中制备J1(5mg)的溶液。向含有0.2mg蔗糖的小瓶中添加100μl该溶液。使用铝箔覆盖小瓶并将其在干冰-丙酮上冷冻。该小瓶由0.1mg J1和0.2mg蔗糖组成。之后将含有样品的小瓶冷冻干燥过夜。在Leybold Lyovac GT2设备上进行冷冻干燥。

[0132] 步骤2-用于溶出的葡萄糖溶液

[0133] 制备5％葡萄糖溶液(100ml)并向该溶液中添加内部标记物3-甲氧基-苯甲酸(0.8mg/ml)。

[0134] 步骤3-溶出速率的测定

[0135] 向来自步骤1的含有J1样品的冷冻干燥小瓶中添加0.5ml来自步骤2的葡萄糖溶液。将该小瓶在室温下振荡15秒，之后过滤并转移至玻璃小瓶中，用于使用HPLC进行J1浓度测量。使用HPLC和校准曲线来测量溶解的J1的量。

[0136] 结果

[0137] 步骤3中15秒期间在葡萄糖溶液中溶解的J1的浓度为0.08mg/ml，其代表约40％的J1在15秒内溶解。

[0138] 实施例2.测试蔗糖量对水溶液中美法仑氟灭酰胺溶出速率的影响

[0139] 通过向盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)的冷冻干燥过程中添加不同量蔗糖，测试溶出速度。按上文实施例1所述进行实验，但改变蔗糖的量：在叔丁醇:水1:1(5ml)中制备J1(5mg)的溶液。分别向含有0.2mg、5mg和50mg冷冻干燥的蔗糖的小瓶中添加100μl该溶液。使用铝箔覆盖小瓶并将其在干冰-丙酮上冷冻。这些小瓶由0.1mg J1和0.2mg蔗糖(比例1:2w/w)、0.1mg J1和5mg蔗糖(比例1:50w/w)和0.1mg J1和50mg蔗糖(比例1:500w/w)组成。之后将含有样品的小瓶冷冻干燥过夜。在Leybold Lyovac GT2设备上进行冷冻干燥。制备水溶液(100ml)并向该溶液中添加内部标记物3-甲氧基-苯甲酸(0.08mg/ml)。向各含有J1样品的冷冻干燥的小瓶中添加0.5ml该葡萄糖溶液。将小瓶在室温下振荡15秒，之后过滤并转移至玻璃小瓶中，用于使用HPLC进行J1浓度测量。使用HPLC和校准曲线来测量各小瓶中溶解的J1的量。各小瓶中15秒期间水溶液中溶解的J1的浓度示于表1。

[0140] 表1.

[0141]

J1/蔗糖的量	重量比J1:蔗糖(w/w)	15秒内溶解的J1的百分比
0.1mg/0.2mg	1:2	46
0.1mg/5mg	1:50	97
0.1mg/50mg	1:500	20

[0142] 表1中的结果显示，当所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:50时，溶出速率出现意料之外的提高，而当所述美法仑氟灭酰胺与蔗糖之间的重量比(w/w)为约1:2时，溶出速率显著提高。

[0143] 实施例3.测试蔗糖量对葡萄糖溶液中美法仑氟灭酰胺溶出速率的影响

[0144] 在叔丁醇/水1:1中制备1mg/mL J1的溶液。向七个含有蔗糖(0.2mg、1mg、2.5mg、5.0mg、7.5mg、10mg和50mg)的2mL透明玻璃小瓶中添加100uL该溶液。使用玻璃小瓶从而可以在冷冻干燥前监测J1与蔗糖之间形成均匀混合物。偶尔振荡小瓶。小瓶1-3在1-2分钟后显示澄清溶液(目测)而含有较多蔗糖的小瓶4-7需要最多20分钟来使所有糖团块溶解。对于小瓶6和7，观察到双相系统(叔丁醇/水)且未获得均匀的溶液。将7个小瓶冷却并冷冻干燥36小时。

[0145] 向各含有J1:蔗糖冻干混合物的聚丙烯小瓶中添加含有0.08mg/mL的3-甲氧基-苯甲酸(0.5mL)的5％葡萄糖溶液，每次添加一份。将小瓶在室温下振荡15秒，使溶液通过小瓶附带的过滤装置过滤并转移至玻璃小瓶中用于使用HPLC分析J1浓度。通过比较J1峰的HPLC积分值与标准曲线，可计算以mg/mL为单位的浓度。结果见表2。

[0146] 表2．5％葡萄糖溶液中15秒后J1的溶解

[0147]

样品	面积 (Area)	面积内标 (Area.int.stand	溶解度 mg/mL（15	J1:蔗糖 (w/w)	溶解的 J1 的百分比
	(254 nM)	ard) (305 nM)	秒）		
1	1120	242	0.16	1:2	79
2	998	249	0.14	1:10	71
3	1263	260	0.18	1:25	90
4	1195	254	0.17	1:50	85
5	1173	255	0.17	1:75	83
6	513	250	0.07	1:100	36
7	1204	264	0.17	1:500	85

[0148]

[0149] 表2显示，对于所有蔗糖比例而言15秒后J1的溶出速率都较快，例外是样品6，其仅有36％溶解。如上文所述，样品6和7在冷冻干燥前是不均匀的，这可能是一种合理的解释。

[0150] 实施例4.测试蔗糖量对进行小瓶转移的葡萄糖溶液中美法仑氟灭酰胺溶出速率的影响

[0151] 重复上述实施例3，不同之处在于过滤后将混合物从聚丙烯过滤小瓶中转移至玻璃瓶以避免进一步溶解。结果见表3。

[0152] 表3．5％葡萄糖溶液中15秒后J1的溶解

[0153]

样品	面积(254 nM)	面积内标 (305 nM)	溶解度 mg/mL（15秒）	J1:蔗糖 (w/w)	溶解的 J1 的百分比
1	906	227	0.13	1:2	64
2	959	238	0.14	1:10	68
3	898	229	0.13	1:25	63
4	924	235	0.13	1:50	65
5	570	217	0.08	1:75	40
6	918	236	0.13	1:100	65
7	811	242	0.11	1:500	57

[0154] J1的溶解度略低于实施例3所述。因此，在进行这些研究时转移至玻璃小瓶对于避免进一步溶解是重要的。注意在这些实验中内标低10％。这可由过滤小瓶与玻璃小瓶之间的压力差而导致HPLC上注射体积的差异所解释。

[0155] 实施例5.测试蔗糖量对水溶液中美法仑氟灭酰胺溶出速率的影响

[0156] 进行进一步的实验以研究葡萄糖对15秒后J1溶解的影响如上文所述进行冷冻干燥，但使用含有0.08mg/mL3-甲氧基苯甲酸(0.5mL)的水溶液代替5％葡萄糖溶液添加至各玻璃小瓶，每次添加一份。将小瓶在室温下振荡15秒并转移至聚丙烯小瓶，过滤并转移至玻璃小瓶以避免进一步溶解。使用HPLC测定J1浓度。一式两份进行实验(a和b)。结果见表4。

[0157] 表4.水溶液中15秒后J1的溶解。

[0158]

样品	面积(254 nM)	面积内标(305 nM)	溶解度 mg/mL（15秒）	J1:蔗糖(w/w)	溶解的J1的百分比
1a	1032	205	0.15	J1:蔗糖 1:2	73
1b	968	209	0.14		68
2a	945	206	0.13	J1:蔗糖 1:10	67
2b	850	202	0.12		60
3a	876	197	0.12	J1:蔗糖 1:25	62
3b	879	203	0.12		62
4a	971	209	0.14	J1:蔗糖 1:50	69
4b	889	204	0.13		63
5a	464	203	0.06	J1:蔗糖 1:75	32
5b	571	204	0.08		40
6a	473	207	0.07	J1:蔗糖 1:100	33
6b	907	216	0.13		64
7a	782	214	0.11	J1:蔗糖	55

[0159]

				1:500	
7b	773	221	0.11		54

[0160] 表4对比表3显示，在使用水代替5％葡萄糖溶液时，15秒后溶解的J1的量大致相同。更重要的参数似乎是冷冻干燥的小瓶中蔗糖的量。J1:蔗糖比例小于等于1:50的结果比J1:蔗糖比例较高的结果更稳定。

[0161] 实施例6.J1:叔丁醇溶液的稳定性测试

[0162] 测试了含有J1和叔丁醇:水1:1(v/v)的溶液的稳定性。将包含叔丁醇:水1:1(v/v)和浓度为1mg/ml的J1的溶液在室温下放置5天。通过HPLC测量J1的量且信号下降97.2％至85.5％，即下降11.7％。类似的实验(其中J1溶解于酸性乙醇-水溶液)提供了似乎快得多的降解。

[0163] 实施例7.本发明制剂的给药方案

[0164] 临床测试本发明的冻干药物制剂,其包含盐酸美法仑氟灭酰胺(J1)和蔗糖。该研究招募处于良好功能状态的晚期恶性肿瘤患者,其具有保留的主要器官功能且对标准抗癌治疗无效但需要医疗处理。最初选择加速的剂量滴定设计以最小化在生物活性水平以下治疗的患者数目,这种治疗会降低其获得治疗益处的机会。使用各种剂量水平治疗一名患者直至观察到剂量限制毒性。该研究随后转换为保守型设计,其中每种剂量水平使用3至6名患者的组直至达到最大耐受剂量。

[0165] 该研究的起始剂量为固定剂量25mg J1(约14mg/m^2),其以等摩尔计代表14mg或8mg/m^2的美法仑剂量。该剂量会根据所观察到的毒性递增/降低,其遵循预定的给药方案。剂量递增方案基于呼呼声(whish)且需要尽可能快以向单个患者提供治疗益处,同时适当考虑保护他/她免于接触不利毒性。以静脉内输注的形式给予J1溶液,每三周一次,根据耐受性和肿瘤反应(tumor response)持续3-6轮治疗循环。

[0166] 在各治疗循环的第1天,所有患者都以30分钟静脉内输注的形式接受J1溶液,各治疗之间间隔21天且能够推迟最多3周以等待临床相关不良事件回复到1级或更小。计划患者接受至少3轮治疗循环。在各循环的第8、10-12、15和21天,患者会回到诊所进行安全检查。各治疗循环会重复事件方案至最多6轮治疗循环,这取决于所观察到的毒性和肿瘤反应。

[0167] 治疗给药

[0168] 该研究中的所有患者都计划接受至少3轮治疗循环,各治疗给药之间间隔21天。根据研究人员的判断,对具有稳定疾病或在循环3的末端具有可耐受毒性和目标肿瘤缓解的患者,可在研究中将治疗再延长3轮循环。此后患者结束研究。经由中央静脉导管给予研究治疗,该导管根据标准临床途径植入/插入。在250ml 5%葡萄糖中通过药学方式稀释J1浓缩物。灌注管组应使用5%葡萄糖预装填。从制备到输注结束的时间不应超过60分钟,即输注应尽可能快地开始,但不晚于制备后30分钟,且应以30分钟中央静脉内输注的形式给予。推荐在J1溶液给药前使用止吐药(如Navoban;5mg静脉内和Betapred;4mg静脉内)进行预防性治疗。根据研究人员的判断给予针对延迟呕吐的后续止吐药。停止给予研究药物后,患者将在诊所内停留至少2小时。通常,IIa阶段的起始剂量是50mg。

[0169] 肿瘤反应

[0170] 在基线和/或每3或9周/第3次治疗循环处评估肿瘤反应。

[0171] 在基线处,如下所述对肿瘤病变进行分类:

[0172] 可测量 可精确测量至少一个尺度(待记录的最长直径)的病变,该尺度使用常规技术大于等于20mm或使用螺旋CT扫描或MRI大于等于10mm。

[0173] 不可测量 所有其他病变,包括小病变(最长直径使用常规技术小于20mm或使用螺旋CT扫描或MRI小于10mm)和真正不可测量的病变(即骨病变、柔脑膜疾病、腹水、胸腔/心包积水、炎性乳腺疾病、淋巴管炎表皮/肺尖、未由成像技术确认和追踪的腹部肿块和囊性病变)。

[0174] 每个器官最多5个病变和总共10个病变(代表涉及的器官)的可测量病变应被鉴定为目标病变并在基线处记录和测量。目标病变应基于其尺寸(具有最长直径的那些)及其对精确的竞争性测量的适应性进行选择。所有目标病变的最长直径总和会被计算和报告为基线总最长直径。该基线总最长直径会被用作参考以标准目标肿瘤反应。

[0175] 所有其他病变(或疾病位点)应鉴定为非目标病变并且也应在基线处记录。不需要测量这些病变,但应在整个随访期间注意各种病变是否存在。

[0176] 用于目标病变评价的反应标准

[0177] 完全反应(CR) 所有目标病变消失。

[0178] 部分反应(PR) 目标病变的最长直径总和出现至少30%的降低,使用基线总最长直径作为参考。

[0179] 稳定疾病(SD) 没有足以满足部分反应的减缩,也没有足以满足进行性疾病的增加,使用治疗开始以来最小的总最长直径作为基准。

[0180] 进行性疾病(PD) 目标病变的最长直径总和至少增加20%,以治疗开始或产生一种或多种新病变以来记录的最小总最长直径作为参考。

[0181] 用于非目标病变评价的反应标准

[0182] 完全反应(CR) 所有非目标病变消失且肿瘤标记物水平标准化。

[0183] 稳定疾病(SD) 持续存在一种或多种非目标病变和/或肿瘤标记物水平维持在正常限值之上。

[0184] 进行性疾病(PD) 出现一种或多种新病变和/或现有非目标病变的明确进展。

[0185] 其它实施方式

[0186] 应理解虽然本发明已结合其详述进行描述,但以上描述意在说明而不是限制本发明的范围,该范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改在以下权利要求的范围内。