



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102781447 B

(45)授权公告日 2016.11.23

(21)申请号 201180006745.3

(22)申请日 2011.01.21

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 102781447 A

(43)申请公布日 2012.11.14

(30)优先权数据
10151326.5 2010.01.21 EP
61/296964 2010.01.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.07.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2011/050854 2011.01.21

(87)PCT国际申请的公布数据
W02011/089234 EN 2011.07.28

(73)专利权人 阿普里有限公司
地址 瑞典索尔纳

(72)发明人 S.拜斯特伦 C.利杰布里斯
N.卡兰-莱哈姆

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 孔青 李进

(51)Int.Cl.

- A61K 31/439(2006.01)
- A61K 31/496(2006.01)
- A61K 31/444(2006.01)
- A61K 31/519(2006.01)
- A61K 31/522(2006.01)
- A61K 31/5377(2006.01)
- A61K 9/08(2006.01)
- A61P 9/00(2006.01)
- A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2005090341 A1,2005.09.29,摘要,权利要求1-15,实施例1-8.

Hong Shi,et al.In vitro and in vivo cytotoxic effects of PRIMA-1 on hepatocellular carcinoma cells expressing mutant p53ser249.《Carcinogenesis》.2007,第29卷(第7期),第1428-1434页.

审查员 包宁疆

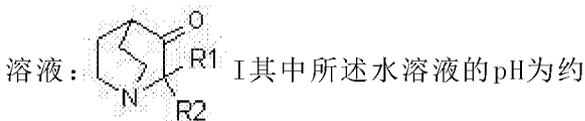
权利要求书2页 说明书16页 附图1页

(54)发明名称

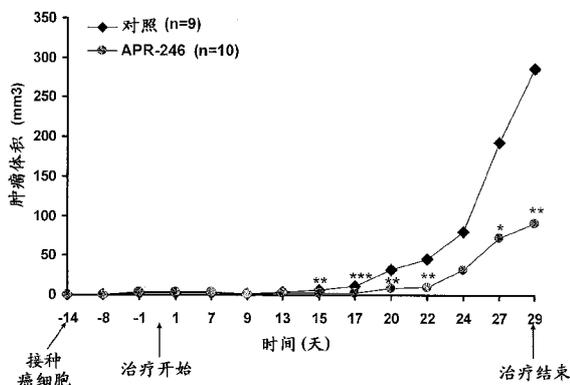
用于治疗过度增生性疾病、自身免疫性疾病和心脏病的包含3-奎宁环酮衍生物的水溶液

(57)摘要

一种液体组合物,其是下式(I)化合物的水

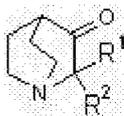


3.0至约5.0。所述液体组合物可用于治疗选自过度增生性疾病、自身免疫性疾病和心脏病的病症。



CN 102781447 B

1. 一种液体组合物, 其为下式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及pH调节剂的贮备水溶液:



I

其中:

R^1 选自H、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3\text{R}^4$;

R^2 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3\text{R}^4$;

R^3 和 R^4 相同或不同并且独立地选自H, 取代或非取代的、无支链或有支链的、饱和或不饱和的3-12个碳的环烷基或1-10个碳的烷基, 取代或非取代的苯甲基, 取代或非取代的单环或双环芳基, 取代或非取代的含有一个或数个独立地选自N、O和S的杂原子的单环、双环或三环的2-10个碳的杂芳基或非芳族的2-10个碳的杂环基, 或者在 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3\text{R}^4$ 中的 R^3 和 R^4 键合在一起并与它们所键合的氮原子一起形成取代或非取代的非芳族的2-10个碳的单环或双环的杂环基, 该杂环基任选含有一个或数个独立地选自N、O和S的额外杂原子并且任选含有一个或数个环酮基;

其中被取代基团的取代基独立地选自无支链或有支链的、饱和或不饱和的3-12个碳的环烷基或1-10个碳的烷基, 卤素, 卤素取代的1-10个碳的烷基、单环或双环芳基, 含有一个或数个独立地选自N、O和S的杂原子的单环、双环或三环的2-10个碳的杂芳基或非芳族的2-10个碳的杂环基, 1-10个碳的烷氧基, 氨基, 1-10个碳的烷基氨基;

其中所述水溶液的pH为3.0至5.0。

2. 如权利要求1所述的液体组合物, 其中 R^1 选自H和 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$; 且 R^2 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 。

3. 如权利要求2所述的液体组合物, 其中每一个 R^3 独立地选自H和取代或非取代的、无支链或有支链的、饱和或不饱和的1-6个碳的烷基。

4. 如权利要求3所述的液体组合物, 其中每一个 R^3 独立地选自H和甲基。

5. 如权利要求4所述的液体组合物, 其中所述化合物选自2-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)奎宁环-3-酮和2,2-双(羟甲基)-奎宁环-3-酮。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的液体组合物, 其含有至少一种其它治疗活性剂。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的液体组合物, 其具有在3.0和4.5之间的pH。

8. 如权利要求1-5中任一项所述的液体组合物, 其中在水溶液中存在的式(I)化合物的浓度为10 mg/mL至250 mg/mL。

9. 如权利要求1-5中任一项所述的液体组合物, 其中所述水溶液含有浓度为0至3%重量/体积的NaCl。

10. 用于治疗的如权利要求1-9中任一项所述的液体组合物。

11. 用于治疗选自过度增生性疾病、自身免疫性疾病和心脏病的病症的如权利要求1-9中任一项所述的液体组合物。

12. 如权利要求1-9中任一项所述的液体组合物在制备用于治疗选自过度增生性疾病、自身免疫性疾病和心脏病的病症的药物中的用途。

13. 一种用于制备如权利要求1-6中任一项所述的液体组合物的方法, 所述方法通过向

含水相中加入式(I)化合物或者其药学上可接受的盐、任选至少一种其它治疗活性剂以及使得提供3.0-5.0的组合物pH的量的pH调节剂来进行。

14. 如权利要求13所述的方法,其中以使得提供3.0至4.5的组合物pH的量加入所述pH调节剂。

15. 如权利要求13或14所述的方法,其中以使得提供0至3%重量/体积的在液体组合物中的NaCl浓度的量向含水相中加入NaCl。

16. 如权利要求13所述的方法,其中以使得提供10 mg/mL至250 mg/mL的在液体组合物中的式(I)化合物浓度的量向含水相中加入式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

用于治疗过度增生性疾病、自身免疫性疾病和心脏病的包含 3-奎宁环酮衍生物的水溶液

发明领域

[0001] 本发明涉及一种奎宁环酮(quinuclidinone)衍生物的制剂和制备该制剂的方法,以及该制剂的应用。

[0002] 发明背景

[0003] W005/090341中描述了用于治疗不同病症例如过度增生性疾病(hyperproliferative disease)、自身免疫性疾病和心脏病的3-奎宁环酮衍生物。类似地,W004/084893、W002/024692和W003/070250中披露了特别用于治疗肿瘤疾病的3-奎宁环酮衍生物。

[0004] 在W005/090341中提到了其中所披露的奎宁环酮的组合物可以被制备用于任何给药途径,例如口服、静脉内、经皮或皮下、经鼻、肌肉内或腹膜内,且载体或其它物质的确切性质依赖于给药途径。亦提到,对于胃肠外给药,采用胃肠外可接受的水溶液,该水溶液不含致热源且具有需要的pH、等渗性和稳定性。

[0005] 然而,本发明人发现在液体水溶液中,例如用于胃肠外给药的液体水溶液(即通常pH为6.5-7.5)或相应的用于制备可胃肠外给药溶液的贮备液中,本发明化合物具有不可接受的低稳定性,在溶解后仅数小时内就产生降解产物。这种在液体溶液中缺乏化学稳定性对于上面提到的现有技术文献中所描述的化合物来说是完全未预料到的。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明的一个目的是提供一种如本文所定义的3-奎宁环酮衍生物的制剂,该制剂具有改进的保存期,特别是与现有技术的制剂相比。

[0008] 本发明的另一个目的是提供一种含有如本文所定义的3-奎宁环酮衍生物的、保存期得以改进的制剂,该制剂可用于治疗,例如用于治疗选自过度增生性疾病(例如癌症)、自身免疫性疾病和心脏病的病症,所述制剂具有改进的保存期,特别是与现有技术的制剂相比。

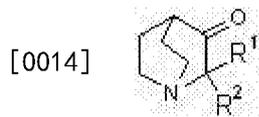
[0009] 又一个目的是提供一种含有如本文所定义的3-奎宁环酮衍生物的液体制剂,其中所述3-奎宁环酮衍生物具有降低的降解速率。

[0010] 本发明的再一个目的是提供一种用于治疗过度增生性疾病、自身免疫性疾病和心脏病的药物制剂,所述制剂含有如本文下文所定义的3-奎宁环酮衍生物并且具有改进的保存期,特别是与现有技术的制剂相比。

[0011] 本发明的又一个目的是提供一种允许延长保存如本文所定义的3-奎宁环酮衍生物的制剂。

[0012] 本发明的另一个目的是提供一种用于制备本发明制剂的方法。

[0013] 在一个具体的实施方式中,本发明提供了一种制剂,其为下式(I)的3-奎宁环酮衍生物或其药学上可接受的盐和至少一种pH调节剂的水溶液:



[0015] I

[0016] 其中，

[0017] R^1 选自H、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3R^4$ ；

[0018] R^2 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3R^4$ ；

[0019] R^3 和 R^4 相同或不同并且独立地选自H，取代或非取代的、无支链或有支链的、饱和或不饱和的3-12个碳的环烷基或1-10个碳的烷基，取代或非取代的苯甲基，取代或非取代的单环或双环芳基，取代或非取代的含有一个或数个独立地选自N、O和S的杂原子的单环、双环或三环的2-10个碳的杂芳基或非芳族的2-10个碳的杂环基，或者在 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3R^4$ 中的 R^3 和 R^4 键合在一起并与它们所键合的氮原子一起形成取代或非取代的非芳族的2-10个碳的单环或双环的杂环基，该杂环基任选含有一个或数个独立地选自N、O和S的额外杂原子并且任选含有一个或数个环酮基；

[0020] 其中被取代基团的取代基独立地选自无支链或有支链的、饱和或不饱和的3-12个碳的环烷基或1-10个碳的烷基，卤素，卤素取代的1-10个碳的烷基、单环或双环芳基，含有一个或数个独立地选自N、O和S的杂原子的单环、双环或三环的2-10个碳的杂芳基或非芳族的2-10个碳的杂环基，1-10个碳的烷氧基，氨基，和1-10个碳的烷基氨基；

[0021] 所述调节剂的量例如提供约3.0至约5.0的水溶液pH的量。

[0022] 在一个实施方式中，所述制剂为药物制剂。因此，提供一种用于治疗有如本文所定义的液体制剂。

[0023] 在一个实施方式中，所述制剂为贮备液，该贮备液允许长期储存溶解其中的式(I)的3-奎宁环酮衍生物。

[0024] 在一个实施方式中，本发明制剂中所包含的式(I)的3-奎宁环酮衍生物可用于治疗选自过度增生性疾病(例如癌症)、自身免疫性疾病和心脏病的病症中，特别地可用于治疗癌症。

[0025] 在又一个实施方式中，提供了如本文所定义的3-奎宁环酮衍生物的液体制剂，其用于预防和/或治疗病理生理学病况(例如过度增生性疾病(例如癌症)、自身免疫性疾病或心脏病)的方法。

[0026] 另一个实施方式涉及如本文所定义的3-奎宁环酮的液体制剂在制备用于预防和/或治疗病理生理学病况(例如过度增生性疾病(例如癌症)、自身免疫性疾病和心脏病)的药物中的用途。

[0027] 在又一个实施方式中，提供了用于预防和/或治疗病理生理学病况的方法，其包括将有效量的本发明的组合物给予(优选胃肠外给药)有需要的哺乳动物。

[0028] 在又一个实施方式中，提供了用于预防和/或治疗病理生理学病况的方法，其包括将有效量的通过使用按照本发明的液体制剂制备的组合物给予(优选胃肠外给药)有需要的哺乳动物。

[0029] 此外，提供了用于预防和/或治疗由异常细胞生长所介导的病理生理学病况的方法，其包括将有效量的本发明的组合物或通过使用按照本发明的液体制剂制备的组合物给

予(胃肠外或口服给药)哺乳动物。

[0030] 在一个具体的实施方式中,提供了用于预防和/或治疗由异常细胞生长所介导的病理生理学病况的方法,其包括将有效量的本发明的组合物给予(胃肠外或口服给药)需要治疗性干预的哺乳动物,以控制该病理生理学病况,其中异常的细胞生长得以控制。

[0031] 还提供了制备本发明液体制剂的方法,包括向含水相中加入式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、任选至少一种其它治疗活性剂以及使得提供3.0-5.0的组合物pH的量的pH调节剂。

[0032] 本发明的其它实施方式如下文所述以及如权利要求所限定。

[0033] 附图简述

[0034] 图1显示了SCID小鼠中p53突变型异种移植物肿瘤的体积,SCID小鼠用2-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)奎宁环-3-酮(APR-246)或PBS(溶媒,对照)以100mg/kg的剂量、一天两次、每周3-4天静脉内治疗。由图可见,在治疗期最后,对照动物的平均肿瘤体积为用APR-246治疗的动物的三倍还多。用Mann-Whitney检验分析肿瘤体积的差异。发现统计学显著的抗癌效果。

[0035] 图2显示了中空纤维体内模型中APR-246对AML MV-4-11细胞的作用。数据以平均值±SEM (n=7-8)表示。

[0036] 发明详述

[0037] 除非另有限定,本文所用的全部技术及科学术语均具有与本发明所属领域的技术人员所通常理解的含义相同的含义。

[0038] 因此,除非另有说明,“贮备液”通常是指对于实际应用将被稀释至某个较低浓度的浓缩液。本领域的普通技术人员已知的是,贮备液用于例如节省制备时间、保存物质、减少储存空间以及改进制备工作溶液的准确性。

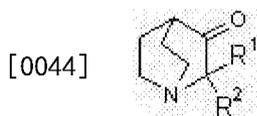
[0039] “保存期”意指产品在没有变得不适于使用或消费的情况下可以储存的时间长度。

[0040] 按照本发明,令人惊讶地发现在pH至多约5.0的水溶液中,上文所提及的3-奎宁环酮的化学稳定性显著地提高。事实上,发现在一些情形中,降解速率降低至不到相应的较高pH的溶液的1/10³。

[0041] 因此,本发明提供了一种含有如本文所定义的3-奎宁环酮衍生物水溶液的组合物,其中该水溶液的pH为从约pH 3.0到约pH 5.0,优选到约4.7,或到约4.5,或到约4.2,例如到约4.0。举例来说,该pH可在下限为pH 3.0或pH 3.5和上限为pH 5或pH 4.5之间的范围内,优选地可在pH 3.8和pH 4.2之间的范围内,例如接近4.0。举例来说,本发明水溶液的pH可具有选自pH约3.0或约3.2例如约3.4、例如约3.6或约3.8的下限,以及约5.0或约4.7或约4.5或约4.2例如约4.0的上限。

[0042] 在本发明的pH下,与现有技术的水溶液中的化合物的稳定性相比,溶解于本发明水溶液的式(I)的3-奎宁环酮衍生物的针对降解的化学稳定性显著地得到提高。事实上,本发明的3-奎宁环酮衍生物的水溶液可在2-8℃下具有24个月或甚至更长的保存期。

[0043] 本发明制剂中存在的3-奎宁环酮衍生物为下式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



[0045] I

[0046] 其中,

[0047] R^1 选自H、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3R^4$;

[0048] R^2 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3R^4$;

[0049] R^3 和 R^4 相同或不同并且独立地选自H,取代或非取代的、无支链或有支链的、饱和或不饱和的3-12个碳的环烷基或1-10个碳的烷基,取代或非取代的苯甲基,取代或非取代的单环或双环芳基,取代或非取代的含有一个或数个独立地选自N、O和S的杂原子的单环、双环或三环的2-10个碳的杂芳基或非芳族的2-10个碳的杂环基,或者在 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3R^4$ 中的 R^3 和 R^4 键合在一起并与它们所键合的氮原子一起形成取代或非取代的非芳族的2-10个碳的单环或双环的杂环基,该杂环基任选含有一个或数个独立地选自N、O和S的额外杂原子并且任选含有一个或数个环酮基;

[0050] 其中被取代基团的取代基独立地选自无支链或有支链的、饱和或不饱和的3-12个碳的环烷基或1-10个碳的烷基,卤素,卤素取代的1-10个碳的烷基、单环或双环芳基,含有一个或数个独立地选自N、O和S的杂原子的单环、双环或三环的2-10个碳的杂芳基或非芳族的2-10个碳的杂环基,1-10个碳的烷氧基,氨基,和1-10个碳的烷基氨基。

[0051] 式(I)的化合物的药学上可接受的盐,例如可以是无机矿物酸或有机酸的酸加成盐。

[0052] 在式(I)的化合物中, R^1 选自H、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3R^4$ 。在一些实施方式中, R^1 选自H、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 。在一些实施方式中, R^1 选自H和 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 。还在其它的实施方式中, R^1 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 。在一些实施方式中, R^1 为H。

[0053] 式(I)中的 R^2 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3R^4$ 。在一些实施方式中, R^2 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 。在其它的实施方式中, R^2 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 。

[0054] 在一个实施方式中, R^1 选自H、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$;且 R^2 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 。

[0055] 在一个实施方式中, R^1 为H;且 R^2 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NR}^3R^4$;例如选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^3$,特别地为 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 。

[0056] 在一个实施方式中, R^1 选自H和 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$;且 R^2 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 。

[0057] 在一个实施方式中, R^1 和 R^2 均为 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$ 。

[0058] 在一个实施方式中,每一个 R^3 独立地选自H,取代或非取代的、无支链或有支链的、饱和或不饱和的3-12个碳的环烷基和1-10个碳的烷基,和苯甲基。例如,每一个 R^3 可独立地选自H和1-10个碳的烷基,例如选自H和1-6个碳的烷基,选自H和1-4个碳的烷基,或选自H和1-3个碳的烷基,特别地,选自H和甲基。

[0059] 在一个实施方式中, R^1 选自H和 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$, R^2 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$,且每一个 R^3 独立地选自H,取代或非取代的、无支链或有支链的、饱和或不饱和的3-12个碳的环烷基和1-10个碳的烷基,和苯甲基,特别地,选自H和1-10个碳的烷基,例如选自H和1-6个碳的烷基,选自H和1-4个碳的烷基,或选自H和1-3个碳的烷基,特别地,选自H和甲基。

[0060] 在一个实施方式中, R^1 和 R^2 均为 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^3$,且每一个 R^3 独立地选自H,取代或非取代的、无支链或有支链的、饱和或不饱和的3-12个碳的环烷基和1-10个碳的烷基,特别地选自H和1-10个碳的烷基,例如选自H和1-6个碳的烷基,选自H和1-4个碳的烷基,或选自H和1-3个碳的烷基,特别地,选自H和甲基。

[0061] 在如上文所定义的式(I)的化合物中,任何1-10个碳的烷基例如可以是1-6个碳的烷基,或1-4个碳的烷基,例如甲基、乙基、丙基或丁基。任何3-12个碳的环烷基可以是例如3-8个碳原子的环烷基,或3-6个碳原子的环烷基。任何单环或双环芳基可以是例如单环芳基,例如苯基。任何单环、双环或三环的2-10个碳的杂芳基可以是例如单环或双环的2-5个碳的杂芳基,例如5元或6元的单环的2-5个碳的杂芳基或9元的双环的2-5个碳的杂芳基。任何单环、双环或三环的非芳族的2-10个碳的杂环基可以是例如单环或双环的2-5个碳的杂环基,例如5元或6元的单环的2-5个碳的杂环基或者9元或10元的双环的2-5个碳的杂环基。任何卤素可以选自F、Cl、Br和I,优选选自F和Cl。任何含有一个或数个独立地选自N、O和S的杂原子的杂环(芳族或非芳族的),例如可以含有1-5个杂原子,其例如独立地选自N和O。

[0062] 在一个实施方式中,在如上文所定义的式(I)的化合物中,任何取代或非取代的3-12个碳的环烷基或1-10个碳的烷基是非取代的。

[0063] 在一个实施方式中,任何取代或非取代的苯甲基是非取代的。

[0064] 在一个实施方式中,任何取代或非取代的单环或双环芳基是非取代的。

[0065] 在一个实施方式中,任何取代或非取代的单环、双环或三环的2-10个碳的杂芳基或非芳族的2-10个碳的杂环基是非取代的。

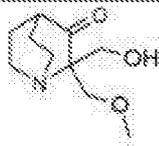
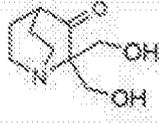
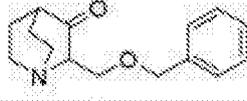
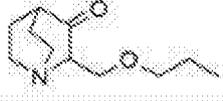
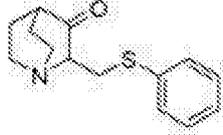
[0066] 在一个实施方式中,当任何上述基团被取代时,每一个取代基选自1-10个碳的烷基,例如1-6个碳的烷基、1-4个碳的烷基、或1-3个碳的烷基,例如甲基;卤素,例如Cl;卤素取代的1-10个碳的烷基,例如三氟甲基;单环的2-5个碳的杂芳基,例如吡啶基;1-10个碳的烷氧基,例如1-6个碳的烷氧基、1-4个碳的烷氧基,或1-3个碳的烷氧基,例如甲氧基;以及氨基。

[0067] 在一个实施方式中,当任何上述基团被取代时,在每一个被取代的基团上的取代基的数目为1、2或3。

[0068] 在另一个实施方式中,本发明的3-奎宁环酮衍生物选自上文所提及的现有技术文献例如W005/090341、W004/084893、W002/024692和W003/070250中所例示的那些衍生物,例如,如表1所示的那些衍生物:

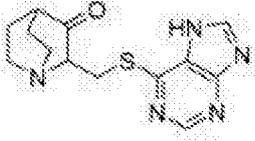
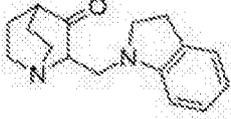
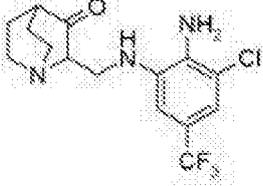
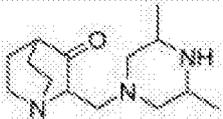
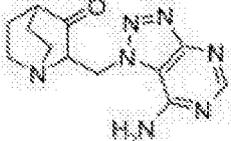
[0069]

表 1: 式(1)的化合物

结构式	化学名
	2-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)氮杂环-3-酮
	2,2-双(羟甲基)氮杂环-3-酮
	2-[(苄氧基)甲基]氮杂环-3-酮
	2-[(丁氧基甲基)氮杂环-3-酮
	2-[(丙氧基甲基)氮杂环-3-酮
	2-[(苄硫基)甲基]氮杂环-3-酮

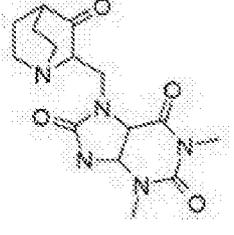
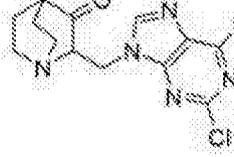
[0070]

表 1: 式 (I) 的化合物

	<p>2-[(7H-咪唑-6-基硫代)甲基]奎宁环-3-酮</p>
	<p>2-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基甲基)奎宁环-3-酮</p>
	<p>2-[[[2-氨基-3-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基]甲基]奎宁环-3-酮</p>
	<p>2-(吗啉-4-基甲基)奎宁环-3-酮</p>
	<p>2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]奎宁环-3-酮</p>
	<p>2-[[乙基(吡啶-4-基甲基)氨基]甲基]奎宁环-3-酮</p>
	<p>2-[(3,5-二甲基吡嗪-3-基)甲基]-3-奎宁环酮</p>
	<p>2-[(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]奎宁环-3-酮</p>
	<p>2-[(7-氨基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]噻唑-1-基)甲基]奎宁环-3-酮</p>

[0071]

表 1: 式(I)的化合物

	1,3-二甲基-7-[(3-氧代-1-氮杂双环[2.2.2]庚-2-基)甲基]咪唑[4,5-b]嘧啶-2,6,8(3H)-三酮
	2-[(2,6-二氯-9H-咪唑-9-基)甲基]奎宁环-3-酮
	2-[(6-甲氧基-9H-咪唑-9-基)甲基]奎宁环-3-酮

[0072] 在一个实施方式中,本发明的3-奎宁环酮衍生物,即式(I)的化合物,选自2-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)奎宁环-3-酮和2,2-双(羟甲基)奎宁环-3-酮,以及这些化合物的药学上可接受的盐。

[0073] 在一个实施方式中,式(I)的化合物为2-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)奎宁环-3-酮或其药学上可接受的盐。

[0074] 在另一个实施方式中,式(I)的化合物为2,2-双(羟甲基)奎宁环-3-酮或其药学上可接受的盐。

[0075] 在一个实施方式中,所述制剂为贮备液且优选为浓缩的贮备液形式的药物制剂。所述制剂优选为无菌的,这可通过已知的灭菌方法(例如过滤)来实现,这就允许在基本没有本发明化合物的任何变质(例如通过化学降解反应)和基本没有降解产物形成的情况下长期储存。

[0076] 按照本发明的制剂可用于例如通过直接注射给予有需要的患者或优先用合适的可注射的溶液稀释用于静脉输注。

[0077] 按照本发明的制剂还可照原样或稀释地应用于例如对其中所含的3-奎宁环酮衍生物的进一步研究,例如通过体外或体内测试,例如通过给予实验室动物,例如小鼠、大鼠、兔或狗。

[0078] 在一个实施方式中,按照本发明的制剂是如本文所定义的式(I)的3-奎宁环酮衍生物的水溶液,其中所述衍生物在制剂中存在的浓度在约10mg/mL至约250mg/mL的范围内,特别地在约50mg/mL至约200mg/mL的范围内,尤其是在约75mg/mL至约150mg/mL的范围内。

[0079] 本发明的制剂可在使用(例如给予患者)前被稀释。稀释因子依赖于制剂中3-奎宁环酮衍生物的浓度以及所需化合物的需要量,例如以满足治疗有效剂量。在胃肠外给药的情况下,最终的经稀释产品的pH优选应该在约pH 4至约pH 6的范围内,更优选用于胃肠外给药的最终的经稀释产品的pH应该在约pH 4.2至约pH 5.5的范围内。

[0080] 所述液体制剂可含有浓度在0%和3%重量/制剂体积之间,特别是浓度在0.5%和1.5%重量/制剂体积之间,而尤其是浓度在0.8%和1%重量/制剂体积之间的氯化钠。

[0081] 在本发明的一个实施方式中,3-奎宁环酮以与一种或数种不同的药学上可接受酸的酸加成盐的形式存在于液体制剂中。所述药学上可接受的酸可以是矿物酸,例如选自盐酸、溴化氢、碘化氢、硫酸、硝酸、磷酸等。作为备选,所述药学上可接受的酸可以是有机酸,例如磺酸或羧酸,特别是烷基磺酸或芳基磺酸或烷基羧酸或芳基羧酸,例如选自甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、乙酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、苯甲酸、水杨酸、抗坏血酸等。

[0082] 为了处于所需的pH,本发明的组合物含有pH调节剂。本文使用的术语“pH调节剂”意指至少一种药学上可接受的有机酸或无机(矿物)酸,或者至少一种药学上可接受的酸性缓冲液或任意这些物质的混合物。因此,该pH调节剂可以是任意这样的酸或缓冲液,或者酸的混合物或缓冲液的混合物,或者酸和缓冲液的混合物。有用的酸和缓冲液的实例如本文所示。

[0083] 举例来说,按照本发明的组合物可以含有至少一种药学上可接受的酸。所述酸可以是无机矿物酸,例如选自盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等,或者有机酸,例如选自乙酸、琥珀酸、酒石酸、马来酸、抗坏血酸、柠檬酸、谷氨酸、苯甲酸、抗坏血酸、甲磺酸、乙磺酸等。预期的是,所述组合物可以含有一种或数种选自无机酸和有机酸的酸。在一个实施方式中,制剂的所需pH通过加入盐酸来达到。

[0084] 本发明的组合物也可以含有至少一种药学上可接受的缓冲液,特别地选自柠檬酸缓冲液、乙酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液等(单独或作为其混合物),以及与如本文所定义的任意药学上可接受的酸(例如盐酸)的组合。

[0085] 本发明的液体组合物是水性的,这意味着其含有水。然而,预期的是,用于制备本发明组合物的水溶液和含水相也可以含有其它药学上可接受的液体作为溶剂相,例如聚乙二醇(PEG)和醇类,如乙醇。但优选所述含水相主要含有水作为溶剂。举例来说,溶剂相含有50%至100%的水,更优选至少80%的水,或至少90%的水,至少95%的水,至少98%的水或100%的水。

[0086] 在一个实施方式中,将如本文所述的本发明组合物提供为稳定的贮备液,特别地提供为浓缩的贮备液,用于在2-8°C的温度范围下长期储存于容器内,特别是密封且无菌的容器内。举例来说,所述组合物可以含有任选地作为酸加成盐、特别地为盐酸加成盐的本发明化合物和一定量的pH调节剂的稳定的水性WFI(注射用水)溶液,本发明化合物的浓度为约10mg/mL至约250mg/mL,特别地在约50mg/mL至约200mg/mL的范围内,而尤其在约75mg/mL至约150mg/mL的范围内,所述pH调节剂的量使得提供在pH 3.0至pH 5.0之间的范围,特别地在pH 3.2至pH 4.7之间的范围(例如在pH 3.5至pH 4.5之间,尤其在pH 3.8至pH 4.2之间的范围,例如接近4.0)的溶液pH。举例来说,所述贮备液的pH可以具有选自pH为约3.0或约3.2例如约3.4例如约3.6或约3.8的下限,和约5.0或约4.7或约4.5或约4.2例如约4.0的上限。

[0087] 本发明还提供一种制备按照本发明的化合物的制剂的方法。通常,所述方法包括将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和pH调节剂与含水相混合。在该方法中,将所述含水相的pH通过在加入式(I)的化合物之前或之后加入如本文所定义的pH调节剂来调节到所需的范围。举例来说,在加入式(I)的化合物之前,将所述含水相的pH调节到低于pH 6.0,例如低于pH 5或低于pH 4.5的pH,然后加入式(I)的化合物。然后可再次调节pH,以确保组合物处于按照本发明的所需值。然而,即使较不优选,但式(I)的化合物也可以在加入任何pH

调节剂之前加入到含水相中,然后通过加入pH调节剂来调节液体制剂的pH到所需的范围。

[0088] 优选地,在制备过程的主要部分期间,更优选地在制备的整个过程期间,液相的pH维持在低于6,例如低于5.0或低于4.5,例如在3.0至6.0的范围内。

[0089] 在一个实施方式中,本发明的液体制剂的制备方法包括制备pH低于pH 6.0的含水相,和随着加入递增部分的pH调节剂(如果必要的话)呈递增部分混合式(I)化合物,以优选地在制备的整个过程期间维持液体制剂的pH低于pH 6.0,例如低于pH 5或低于pH 4.5。

[0090] 水性制剂的pH在制备过程中可以被连续地或间断地测量。

[0091] 其它成分也可加入至或存在于含水相中,例如药学上可接受的无机盐(例如氯化钠)、防腐剂或其它药学上可接受的化合物,例如其它治疗活性成分,例如细胞生长抑制剂,特别地是顺铂、柔红霉素、cerubidine、阿糖胞苷和氟达拉滨。

[0092] 在一个实施方式中,将氯化钠以一定量加入到含水相中,以提供如上文所定义的最最终的液体组合物,其含有浓度在0%和3%重量/制剂体积之间,特别地浓度在0.5%和1.5%重量/制剂体积之间,而尤其是浓度在0.8%和1%重量/制剂体积之间的氯化钠。

[0093] 在一个实施方式中,按照本发明的组合物为无菌制剂。在该情形中,按照本发明的组合物的灭菌可通过使制剂(例如配制的贮备液)通过标称孔径为0.2 μ m的无菌过滤器进入净化且无菌的容器中来实现。

[0094] 因此,本发明的方法还可包括对液体制剂进行灭菌的步骤以及将所述制剂填充入无菌容器并给容器加盖的步骤。

[0095] 按照本发明的组合物可提供为随时可用的注射溶液,其中通过加入一种或多种药学上可接受的溶剂使本发明的液体制剂(例如贮备液)达到所需的体积,所述药学上可接受的溶剂例如选自WFI,葡萄糖溶液,含有氨基酸、脂质、维生素和其它矿物质的电解质溶液,林格氏液,哈特曼液,或氯化钠溶液,其呈等渗、低渗或高渗溶液的形式。这样的药学上可接受的溶液的一个实例是Baxter Viaflo 9mg/ml。

[0096] 在一个实施方式中,其它生物活性化合物或物质可存在于或加入至本发明的组合物中。举例来说,在按照本发明的制剂待作为输注液给予的情形中,其它治疗活性成分可在给予患者之前加入到所述液体中。这种治疗活性成分的实例是常规的细胞生长抑制剂,特别是顺铂、柔红霉素、cerubidine、阿糖胞苷和氟达拉滨。

[0097] 本发明的组合物可用于治疗选自过度增生性疾病、自身免疫性疾病和心脏病的病症中。过度增生性疾病的实例是癌症。对于本发明的目的,自身免疫性疾病的实例是硬皮病和类风湿性关节炎,心脏病的实例是心肌梗死。

[0098] 在PCT申请W005/090341、W004/084893、W002/024692和W003/07025(通过引用结合于本文)中,已证实式(I)的化合物的治疗活性。

[0099] 因此,在W002/024692和W003/07025中披露了式(I)的化合物在治疗例如突变型p53介导的癌症中的用途。这类癌症的实例是骨肉瘤、肺腺癌、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、卵巢癌和结肠癌。由于其具有恢复p53的凋亡诱导功能的能力,式(I)的化合物也被认为可用于治疗其它的突变型p53介导的疾病,例如自身免疫性疾病,例如类风湿性关节炎和斯耶格伦综合征(Sjogren's syndrome)(例如:Yamanishi Y.等,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(15):10025-30(2002), Inazuka M.等,Rheumatology, 39(3):262-6(2000), Firestein G.S.等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 30;94(20):10895-900

(1997),和Tapinos N.I. 等,Arthritis Rheum.42(7):1466-72 (1999))以及心脏病,例如遗传性特发性心肌病(例如:Gudkova A.Ya.等,载于Identification of the TP53 tumor suppressor mutations in patients with family idiopathic cardiomyopathy (TP53 肿瘤抑制基因突变在家族性特发性心肌病患者中的鉴定). the International Congress of the European Society of Pathology的摘要, 2002年5月19-21日, Baveno, Lago Maggiore, Italy)。

[0100] W004/084893披露了式(I)的化合物(例如2,2-双(羟甲基)奎宁环-3-酮)在治疗恶性黑色素瘤以及涉及不需要的血管发生的病理状态中的用途。

[0101] 在W005/090341中,式(I)化合物的抗增殖作用和凋亡诱导作用在使用人肺癌细胞系的体外测定中得到显示。

[0102] 化合物2-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)奎宁环-3-酮(本文也称为APR-246)在治疗不同癌症中的治疗活性已通过体外测定利用不同癌细胞系得到显示,参照表2,其中显示了APR-246在不同类型癌细胞中的IC₅₀。

[0103] 表2:APR-246对不同癌细胞系的细胞存活力的影响

[0104]

癌症类型	细胞类型	IC ₅₀ (nM)
骨肉瘤	SaOS-2	27 ± 5 (n=35)
骨肉瘤	SaOS-2-His273	14 ± 3 (n=37)
骨肉瘤	U-20S	15 ± 4 (n=5)
乳腺导管癌	BT-474	3 ± 2 (n=2)
乳腺癌	MCF-7	15 ± 1 (n=3)
乳腺癌	MDA-MB-231	18 ± 5 (n=6)
前列腺腺癌	PC3-puro	27 ± 3 (n=3)
前列腺腺癌	PC3-175	23 ± 7 (n=3)
前列腺癌	22Rv1	10 ± 0.8 (n=3)
结直肠癌	HT-29	25 ± 5 (n=6)
非小细胞肺癌	H1299	16 ± 7 (n=6)
非小细胞肺癌	H1299-His175	14 ± 8 (n=6)
急性髓细胞单核性细胞白血病	K562	7 ± 1 (n=6)

[0105] 在表2中,结果表示为平均值±SD;IC₅₀值计算为不同试验中的IC₅₀值的平均值。

[0106] 体内研究还表明式(I)化合物具有显著的抗癌活性。因此,小鼠中的体内异种移植试验显示了式(I)化合物具有显著的抗癌效果。事实上,用突变型p53骨肉瘤细胞SaOS-2-His273进行的体内异种移植试验(图1)证明本发明化合物具有统计学显著的抗癌效果。

[0107] 此外,用2-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)奎宁环-3-酮进行的使用中空纤维小鼠模型的体内试验表明本发明化合物具有显著的抗白血病效果。这些试验使用中空纤维体内小鼠模型进行(关于该模型的简短描述,参见因特网网站http://dtp.nci.nih.gov/timeline/noflash/milestones/M13_hollow_fiber.htm)。

[0108] 如图2所示,在试验的最后,仅用溶媒治疗的小鼠(对照)中白血病细胞(AML MV-4-

11细胞)的净增长约为25%(按数量计)。另一方面,到试验末为止,用本发明化合物治疗的小鼠中白血病细胞的净增长约为-25%,即白血病细胞的数量有效地降低了。

[0109] 鉴于以上数据,预期的是,本发明的组合物在治疗上文提到的不同病症中具有用途,所述病症为例如骨肉瘤、肺腺癌、伯基特淋巴瘤、卵巢癌、结肠癌、恶性黑色素瘤、骨肉瘤、乳腺导管癌、前列腺腺癌、前列腺癌、结直肠腺癌、非小细胞肺癌、白血病、急性髓细胞单核性细胞白血病、自身免疫性疾病,例如类风湿性关节炎和斯耶格伦综合征,以及心脏病,例如遗传性特发性心肌病。

实施例

[0110] 下文将更详细地说明本发明的具体实施例并且按照本发明提供具体的实施例,所述实施例仅用于阐明本发明,而不应认为是以任何方式对本发明范围进行限制。

[0111] 实施例1

[0112] 不同pH下APR-246在含水系统中的稳定性研究

[0113] 将数种APR-246的含水制剂和APR-246的盐酸加成盐的含水制剂制备并测试其稳定性。APR-246易溶于水溶液,APR-246的pKa产生pH接近9至9.5的碱性水溶液。

[0114] 观察到,与浓度概况无关,APR-246在水溶液中不但在室温下而且在更低的温度下都会降解。

[0115] 在制剂形成期间,发现溶液中APR-246的稳定性依赖于pH和温度。随着pH下降,稳定性提高。为了针对稳定性确立APR-246的合适pH,进行在不同pH下于不同溶液中的药物的研究。

[0116] 表3中提供了概括的结果。在这些模型系统下,pH高于6的制剂显示了稳定性问题。HPLC分析进一步揭示了代表APR-246的降解产物的新的峰。

[0117] 表3:在48小时后在不同pH下溶液中的APR-246含量[%]

[0118]

pH	pH 4		pH 5		pH 6		pH 7		pH 9	
	4°C	25°C	4°C	25°C	4°C	25°C	4°C	25°C	4°C	25°C
80-120mg/ml, 在水中	99.4	99.3	99.2	99.0	98.6	93.0	92.4	89.51	89.1	88.92
18mg/ml, 在盐水中	99.6	99.5	99.3	99.3	98.0	92.6	88.7	88.51	86.8	88.13

研究在12小时后中断; 研究在9小时后中断; 研究在6小时后中断

[0119] 实施例2

[0120] APR-246在缓冲系统中的稳定性研究

[0121] 为了进一步地阐明在水溶液中的稳定性以及评价对溶液进行缓冲的需要,对APR-246在含有和不含柠檬酸盐缓冲液的盐水进行了研究。概括的结果在表4中提供。结果显示了降解随着pH和温度而增加。还显示了并不需要对溶液进行缓冲;在没有缓冲液的情况下,pH足够稳定。

[0122] 表4:APR-246在含有和不含缓冲液的溶液中的稳定性

[0123]

制剂	HPLC (主要成分的面积百分数, 未针对空白进行调整)					
	开始	40°C				25°C
		1周	2周	3周	4周	4周
A: NaCl (9 mg/mL) HCl (pH 4)	96%	95%	93%	93%	94%	96%
B: NaCl (9 mg/mL) 柠檬酸钠 25 mM (pH 4.5)	94%	83%	87%	88%	87%	91%
C: NaCl (9 mg/mL) 柠檬酸钠 25 mM (pH 4)	94%	92%	92%	92%	91%	95%

柠檬酸盐缓冲液峰与降解峰2同时洗脱

[0124] 基于这些研究的合并结果, 推论出盐水浓度在0.5%和1.0%之间和pH范围为pH 3.5-pH 4.5 (例如pH 4)的APR-246的水性WFI贮备液对临床制剂有利。

[0125] 从所述模型系统中进一步推论出, 该标准制剂对于正常热灭菌是敏感的。作为代替, 通过使终产物制剂经由标称孔径为0.2µm的无菌过滤器过滤进入净化且无菌的容器中进行灭菌。随后可将经如此灭菌的溶液分配到合适大小的清洁无菌的去热源源的玻璃小瓶中, 然后给小瓶加盖。制备符合现行的生产质量管理规范的规定。

[0126] 实施例3

[0127] APR-246在含水系统中的长期稳定性研究

[0128] 以约150mg/mL的浓度、pH 3.9制备APR-246贮备液。将由21.5至22.0 mL药品组成的成品无菌地装入预先灭菌的50mL玻璃小瓶中。制备符合生产质量管理规范。两个批次的概括结果提供于表5中。

[0129] 表5: APR-246 (150 mg/mL)在pH 3.9-4.0的含水系统中的稳定性测试

[0130]

批次号	温度(°C)	APR-246 在溶液中的含量[%]						
		初始	1个月	3个月	6个月	9个月	12个月	24个月
1	5°C	99.5	99.6	99.3	99.4	99.3	99.3	98.9
1	25°C	99.5	99.2	98.7	97.2	n. a.	96.3	中断
1	40°C	99.5	97.2	94.0	中断			
2	5°C	99.8	99.5	99.7	99.6	99.6	99.6	n. a.
2	25°C	99.8	99.2	98.6	98.0	98.0	中断	

形成固体

n. a. 未分析的

[0131] 按照本文所述配制用于临床应用的APR-246的长期稳定性数据显示在本发明制剂中APR-246是稳定的, 预期当产品被储存于2-8°C下时, 在两年时间内不存在明显的降解。

[0132] 实施例4

[0133] 浓度为150 mg/mL、pH为3.9的稳定APR-246贮备液的配制

[0134] 在室温下搅拌的同时,将NaCl (105g)加入配有用于监测pH的pH探测器的25L无菌容器中的水性HCl (1890g,5.03M)和WFI (7960g)的混合物中。当NaCl完全溶解时,将APR-246 (1747g)分部分加入经搅拌的溶液中,得到4.75的pH。以小部分加入水性HCl (11.1 mL,5.03M),导致将pH调节到4.0。最后向混合物中加入APR-246 (3.0g),并且通过小心加入水性HCl (3.5mL,5.03M)将所得pH 4.4调节到pH 3.9。最后将WFI (484g)加入混合物中,同时再搅拌5分钟。

[0135] 将贮备液通过Opticap XL4过滤器(1.0/0.5 μ m)过滤至清洁玻璃容器中,然后进一步通过Kleenpak KA1过滤器(0.22 μ m)过滤至无菌容器(B级区域)。在无菌条件下(A级区域)进行无菌小瓶的分配和用无菌的塞子/盖子进行的加塞/盖。检测过滤器的完整性,将来自制备的样品(小瓶)拿去用于测定和无菌分析以及稳定性测试。使用本文所述方案制备数个批次,其中测定和无菌分析完全在规定限值内。

[0136] 实施例5

[0137] 分析方法

[0138] HPLC-层析在Agilent 1100/1200系列HPLC系统上在20 $^{\circ}$ C下使用Purospher Star RP-18e, 5 μ m (250x4.6) mm柱进行。样品温度通过恒温器设定在5 $^{\circ}$ C。通过UV/VIS DAD检测器在210nm下进行检测。流速被设定在1.0mL/min且注射体积为10 μ L。使用的流动相为磷酸盐缓冲液(A)在乙腈(B)中的梯度:0-5分钟:90%A,5-20分钟:70%A,20-35分钟:20%A,35-45分钟:90%A。使用在分析之前新鲜制备的纯APR-246标准溶液获得校准。用电子学方法进行数据获取。该方法已经验证。

[0139] 实施例6

[0140] 微生物学属性

[0141] APR-246药品是用于输注溶液的无菌浓缩物。该溶液按照Ph Eur标准方法通过过滤进行灭菌,并无菌装填入小瓶中。

[0142] 研究了在最终容器中的溶液进行高压灭菌的可能性,但降解非常明显以至于无法进行该过程。在121 $^{\circ}$ C下灭菌的两个批次的概括结果提供在表6中

[0143] 表6:pH分别为4.0和4.5的APR-246溶液150 mg/ml在高压灭菌(121 $^{\circ}$ C,20min)之前和之后的HPLC-UV结果

pH 4.0		pH 4.5	
APR-246 (%)	APR-246 (%)	APR-246 (%)	APR-246 (%)
最初	灭菌后	最初	灭菌后
94.3	86	94	78.5

[0145] 实施例7

[0146] 输注袋相容性

[0147] 本实施例概括了对在6个输注袋中的APR-246药品(150 mg/mL的贮备液)的相容性研究结果,以确定所述药品在氯化钠溶液中的物理和化学稳定性以及与输注袋和管类设备材料的相容性。所述药品在给予前应用输注用无菌0.9%氯化钠溶液稀释至总体积为500 mL。

[0148] 研究的持续时间覆盖了长于最终输注给患者的时间。针对最低剂量为0.15 mg/mL

的最坏情况以及最高剂量为24 mg/mL的最坏情况设计研究。

[0149] 药品与输注系统的相互作用的重要因素是输注袋表面与药品量(mg/cm²)之间的关系,最低药品浓度代表相容性研究的最加速的情形。包括高浓度以覆盖剂量范围和阐明在该剂量范围内用于输注的最终溶液的pH。

[0150] 该研究在室温下使用Baxter输注袋(Viaflo)(批号为08F22E1C)进行。预定的设计提供在表7中。

[0151] 表7:样品设计

[0152]

样品 ID	取样	样品
A	第 0 天	150 mg/ml
X	第 0 天	输注液
B	9:30	输注袋
C	12:00	输注袋
D	14:30	在管中 30 分钟后
E	17:00	在管中 30 分钟后
F	07:30	在管中 30 分钟后

[0153] 对每一个浓度(“高”和“低”)都制备了三个输注袋。每天研究一个输注袋,其自冷藏的APR-246贮备液新鲜制备。

[0154] 低浓度

[0155] 结果提供在表8中,在研究范围内显示令人满意的稳定性。

[0156] 表8:低浓度的测定

[0157]

样品 ID	时间 (h)	测定 APR-246 [µg/ml]			pH		
		低 1	低 2	低 3	低 1	低 2	低 3
低 B	0.50	n.a.	0.179	0.168	5.7	5.7	5.8
低 C	2.50	0.174	0.179	0.167	5.7	5.6	5.7
低 D	5.00	0.173	0.179	0.167	5.8	5.6	5.8
低 E	7.50	0.171	0.179	0.168	5.8	5.6	5.7
低 F	22.00	0.170	0.179	0.165	5.6	5.6	5.7
RSD		1.3%	0.2%	0.6%			
测定降低		2%	0%	2%			

* 相对标准差 (RSD) 基于来自样品 B-F 的袋平均值 (低 1 除外, 其中该值基于 C-F)。

n.a.: 未分析

[0158] 高浓度

[0159] 结果提供在表9中,在研究范围内显示令人满意的稳定性。

[0160] 表9:高浓度的测定和pH

[0161]

样品 ID	时间 (h)	测定 APR-246 [mg/ml]			pH		
		高 1	高 2	高 3	高 1	高 2	高 3
高 B	0.00	20.706	21.023	20.671	4.4	4.2	4.3
高 C	2.50	22.295	22.582	22.114	-	4.2	4.3
高 D	5.00	22.173	22.532	22.101	4.3	4.2	4.3
高 E	7.50	22.163	22.506	22.309	-	4.1	4.3
高 F	22.00	22.415	22.531	21.858	4.2	4.3	4.3
	RSD	0.5%	0.1%	1.2%			
	测定降低	0%	0%	1%			

相对标准差 (RSD) 基于样本 C-F 的袋平均值

[0162] 总之, 这些表表明由 150 mg/mL APR-246 液体制剂制备的低浓度和高浓度的输注袋溶液在至少 22 小时内是稳定的。

[0163] 因此, 该实施例表明本发明的液体制剂可用于制备可胃肠外给予的经稀释溶液, 该溶液具有足够的稳定性, 允许以实用且安全的方式对其进行操作和给予。

[0164] 如上文所示, 本发明提供了一种储存稳定的液体组合物, 该组合物含有如本文定义的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

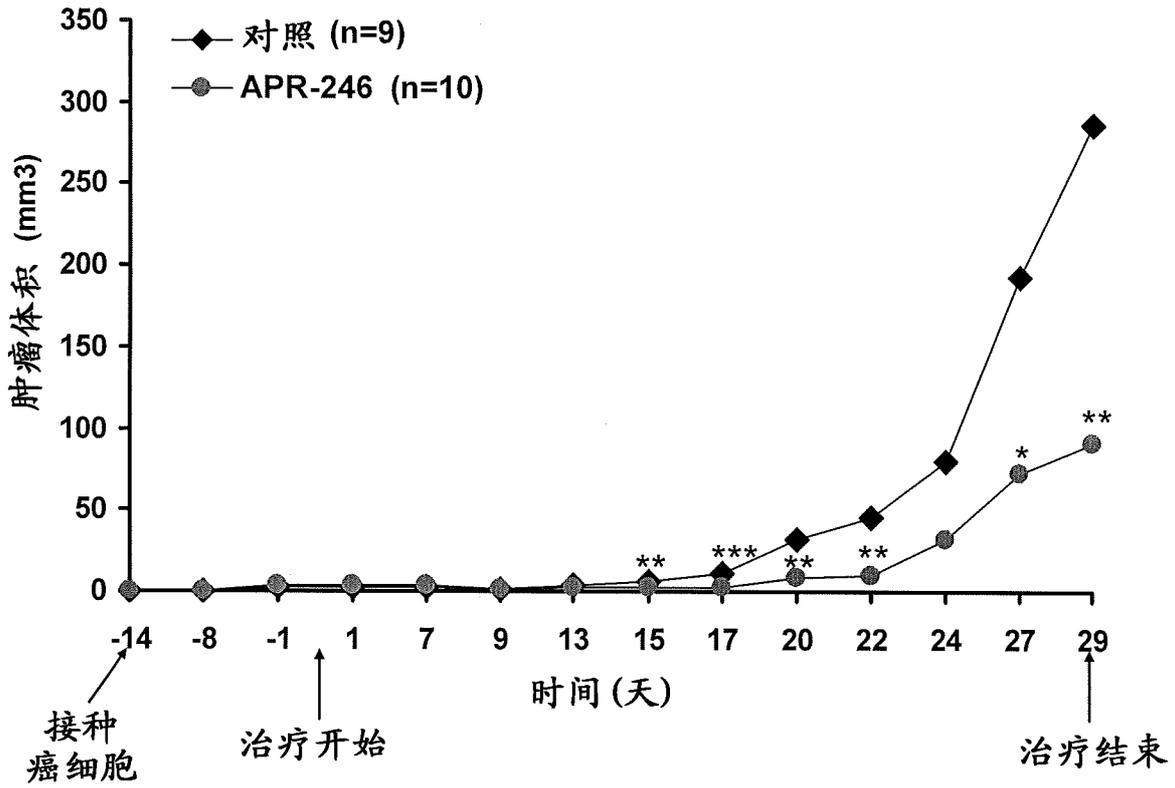


图 1

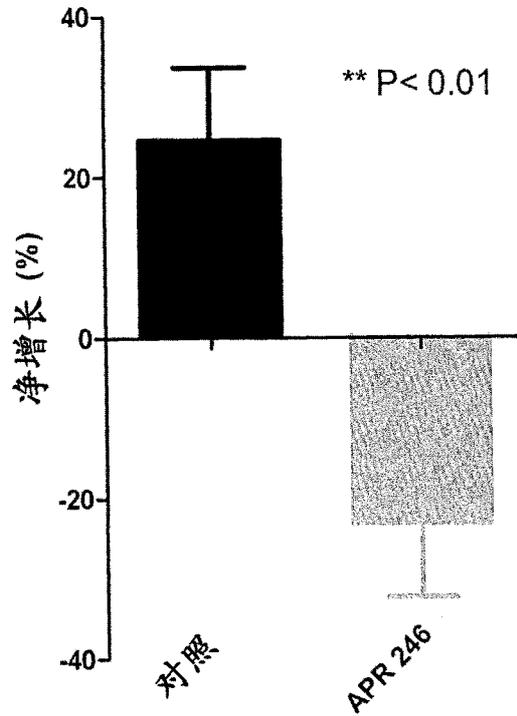


图 2