



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109952105 A

(43)申请公布日 2019.06.28

(21)申请号 201780069613.2

(22)申请日 2017.08.02

(30)优先权数据

2016904945 2016.12.01 AU

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.05.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2017/050807 2017.08.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/098519 EN 2018.06.07

(71)申请人 尤法玛私人有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士

(72)发明人 马尔文·欧帝克

(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

代理人 康健 王思琪

(51)Int.Cl.

A61K 33/36(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

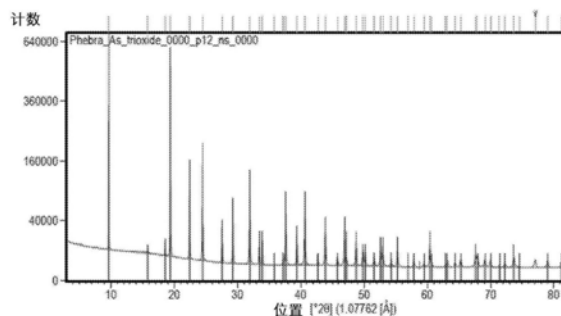
权利要求书1页 说明书12页 附图5页

(54)发明名称

含砷组合物

(57)摘要

本发明基于这样的认识,即三氧化二砷的水溶性差以及三氧化二砷极难溶解于除了非常高碱性的溶液以外的任何物质中的问题可以通过在将三氧化二砷递送给患者之前形成溶解性高得多的四氧化二砷盐,包括化合物 NaHAS_2O_4 来克服。公开了含有这些化合物的药物组合物及其在癌症治疗中的用途。



1. 一种固体口服药物组合物,包含四氧化二砷盐和药学上可接受的赋形剂。
2. 权利要求1的组合物,其中所述四氧化二砷盐是碱金属和/或碱土金属四氧化二砷。
3. 权利要求1或2的组合物,其中所述四氧化二砷盐是式 $MHAS_2O_4$,其中M是具有合适化合价的金属。
4. 药物组合物,其包含式 $MHAS_2O_4$ 的四氧化二砷盐,其中M是具有合适化合价的金属,和药学上可接受的赋形剂。
5. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述四氧化二砷盐是式 $NaHAS_2O_4$ 。
6. 前述权利要求中任一项的组合物,还包含一种或多种干燥剂、崩解剂和分散剂。
7. 权利要求6的组合物,其中所述干燥剂、崩解剂或分散剂是碳酸氢盐化合物和/或碳酸盐化合物。
8. 权利要求7的组合物,其中所述崩解剂或分散剂选自以下组成的组:碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钙、碳酸镁和碳酸氢镁、或其组合。
9. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述组合物为片剂、颗粒或胶囊的形式。
10. 一种治疗患者中癌症的方法,包括口服给予患者四氧化二砷盐从而治疗所述癌症的步骤。
11. 权利要求10的方法,其中所述四氧化二砷盐以固体形式给药。
12. 权利要求10或权利要求11的方法,其中所述癌症选自血液恶性肿瘤、实体瘤和淋巴瘤。
13. 权利要求10至12中任一项的方法,其中所述癌症选自以下组成的组:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性淋巴细胞B细胞白血病、急性淋巴细胞T细胞白血病、急性髓细胞白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性单核细胞白血病、急性红白血病、急性巨核细胞白血病、急性髓单核细胞白血病、急性未分化白血病、慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)和慢性淋巴细胞白血病。
14. 权利要求13的方法,其中所述癌症是急性早幼粒细胞白血病(APL)。
15. 权利要求14的方法,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。
16. 权利要求10至15中任一项的方法,其中所述四氧化二砷盐作为组合疗法的一部分施用。
17. 权利要求10至16中任一项的方法,其中所述四氧化二砷盐作为权利要求1至9中任一项的药物组合物的组分施用。
18. 一种四氧化二砷盐,其用于制备用于治疗患者中癌症的药物。
19. 权利要求18的用途,其中所述四氧化二砷盐如权利要求1至9中任一项所定义。
20. 权利要求18或权利要求19根据权利要求11至17中任一项的用途。
21. 一种向患者递送治疗有效量的砷离子的方法,包括给患者施用适当量的如权利要求1至9中任一项所定义的四氧化二砷盐的步骤。
22. 权利要求21的方法,其中根据前述权利要求中任一项的方法递送所述砷离子。

含砷组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含金属化合物领域及其在癌症治疗中的用途。更具体地,本发明涉及含砷化合物及其在治疗癌症中的用途。

背景技术

[0002] 本文对背景技术的任何引用不应被解释为承认这种技术在澳大利亚或其他地区构成公知常识。

[0003] 急性早幼粒细胞白血病 (APL) 和相关癌症已经用无菌静脉内 (IV) 输注形式的三氧化二砷治疗,将浓缩的 IV 10mg/10mL三氧化二砷溶液稀释到含有无菌水、盐水或葡萄糖的输液袋中,并通过缓慢输注给予患者三氧化二砷。

[0004] 由于三氧化二砷在生理或酸性pH仅微溶于水,因此三氧化二砷通常在高pH值(例如pH大于12)的水溶液中溶解。需要搅拌和加热以溶解所有的三氧化二砷,并获得澄清溶液。该溶液由此碱性过高而不能用作药物组合物,因此必须首先在水中稀释至,例如,浓度为约1mg/mL、pH12。然后用盐酸调节三氧化二砷溶液,持续搅拌至pH为8.0至8.5,或者根据需要可以为更低的pH。然后将部分中和的三氧化二砷溶液灭菌并包装。

[0005] 该无菌IV制剂具有许多缺点。首先,必须通过将1mg/mL溶液无菌添加到无菌输液袋中来制备。其次,递送的形式是通过稀释液IV袋的缓慢输注,因此在约4至6个月的间歇期中,患者必须在诱导和维持治疗阶段过程中在很多情况下在医院中花费数小时。这对患者,他们的家庭,医院资源和医务人员的时间来说是相当大的消耗。

[0006] 因此,需要一种改进的制剂来递送可用于治疗多种形式的癌症的活性砷物质。

发明内容

[0007] 根据本发明的第一方面,提供了包含四氧化二砷盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0008] 适宜地,所述四氧化二砷盐是碱金属和/或碱土金属四氧化二砷盐。

[0009] 在一个实施方案中,所述四氧化二砷盐包含 HAS_2O_4^- 离子。

[0010] 在实施方案中,所述四氧化二砷盐具有式 MHAS_2O_4 ,其中M是具有合适化合价的金属。

[0011] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含式 MHAS_2O_4 的四氧化二砷盐,其中M是具有合适化合价的金属,和药学上可接受的赋形剂。

[0012] 在优选的实施方案中,所述四氧化二砷盐的分子式为 NaHAS_2O_4 。

[0013] 优选地,所述四氧化二砷盐以固体形式存在。

[0014] 在一个实施方案中,所述组合物还包含一种或多种干燥剂、崩解剂和分散剂。

[0015] 根据本发明的第二方面,提供了治疗患者中癌症的方法,包括口服给予患者四氧化二砷盐从而治疗癌症的步骤。

[0016] 本发明的第三方面在于使用四氧化二砷盐治疗患者中的癌症。

[0017] 本发明的第四方面在于四氧化二砷盐在制备用于治疗患者中癌症的药物中的用途。

[0018] 在第二,第三和第四方面的某些实施方案中,所述癌症选自血液恶性肿瘤,实体瘤和淋巴瘤。

[0019] 优选地,癌症选自急性早幼粒细胞白血病 (APL) 和多发性骨髓瘤。

[0020] 在第二,第三和第四方面的某些实施方案中,所述四氧化二砷盐以固体形式给药。

[0021] 第二,第三和第四方面的四氧化二砷盐可以如第一方面所述。所述四氧化二砷盐可以作为第一方面的药物组合物的一部分给药。

[0022] 本发明的第五方面在于向患者递送治疗有效量的砷的方法,包括给患者施用一定量的四氧化二砷盐的步骤。

[0023] 适宜地,所述给药是口服给予固体形式的四氧化二砷盐,其可以如第一方面所述。

[0024] 在上述各个部分中提及的本发明的各种特征和实施方案在适当情况下可加以必要的变更适用于其他部分。因此,一个部分中指定的特征可以与其他部分中指定的特征适当地组合。

[0025] 根据以下详细描述,本发明的其他特征和优点将变得显而易见。

[0026] 附图简述

[0027] 为了使本发明易于理解并付诸实践,现在将参考附图以举例的方式描述优选实施方案,其中:

[0028] 图1是对照 As_2O_3 样品的X射线粉末衍射图,其具有重叠的搜索匹配结果;

[0029] 图2是对照亚砷酸钠样品的X射线粉末衍射图,其具有重叠的搜索匹配结果;

[0030] 图3是样品1a的X射线粉末衍射图,其为本发明的四氧化二砷盐,具有重叠的搜索匹配结果;

[0031] 图4是样品3的X射线粉末衍射图,其为本发明的四氧化二砷盐,具有重叠的搜索匹配结果;

[0032] 图5是样品3在 $8-17^\circ 2-\theta$ 的放大的X射线衍射图,显示对 HNaAs_2O_4 相的峰匹配 (ICDD 04-011-6938);

[0033] 图6是样品3在 $17-26^\circ 2-\theta$ 的放大的X射线衍射图,显示对 HNaAs_2O_4 相的峰匹配 (ICDD 04-011-6938);

[0034] 图7是样品1a在 $8-15^\circ 2-\theta$ 的放大的X射线衍射图,显示对 HNaAs_2O_4 相的峰匹配 (ICDD 04-011-6938);

[0035] 图8是作为比较样品的样品1b在 $5^\circ-18^\circ 2-\theta$ 的X射线粉末衍射图,其具有重叠的搜索匹配结果;和

[0036] 图9是作为比较样品的样品2在 $9^\circ-26^\circ 2-\theta$ 的X射线粉末衍射图,其具有重叠的搜索匹配结果。

[0037] 发明详述

[0038] 在广义形式中,已发现可在体内提供三价砷的活性氧化物的四氧化二砷盐,与三氧化二砷具有显著不同的溶解度图谱,其中四氧化二砷盐通常用于治疗某些癌症以递送活性砷离子,原因是除高pH的情况以外,三氧化二砷极难溶解。已通过实验证实了本发明的四氧化二砷盐在pH约为1时在不到10秒中溶解,在pH7在一分钟中溶解。

[0039] 因此,本发明至少部分地基于以下认识:三氧化二砷的水溶性差以及三氧化二砷极难溶解于除了非常高碱性的溶液以外的任何物质中的问题,可以通过在将三氧化二砷递送给患者之前形成溶解性高得多的四氧化二砷盐化合物优选 NaHAS_2O_4 来克服。溶解度问题的典型解决方案是将三氧化二砷溶解在氢氧化钠溶液中,然后将该溶液的pH下调至pH6至8,以更好地适合以液体形式递送给患者。由于担心三氧化二砷从溶液中沉淀,一直避免使用浓酸。

[0040] 现已发现, NaHAS_2O_4 可以非常快速地溶解在胃酸中而不会使砷化合物沉淀。这违背了传统观点,该传统观点认为强酸性胃液应该在盐溶解后几乎立即从溶液中引起三氧化二砷的沉淀。该发现允许以方便的固体形式将三价砷离子作为有效的三氧化二砷等价物口服递送至无菌IV产品,其可以以片剂、栓剂、颗粒或优选胶囊的形式制备。长期以来一直需要这种递送选择,因为它可以大大减少患者需要在医院中花费的时间,特别是在治疗的维持阶段中。这是对患者而言的改善,并且在医院资源方面节省了大量成本。

[0041] 在此之前,已经记载了在很长时间中进行的很多尝试以找到可以口服递送的固体形式的三氧化二砷。使用盐和/或颗粒微粉化,润湿或表面活性剂,强分散剂如柠檬酸和其他方法均未试验成功。最近,尝试了冻干三氧化二砷溶液。

[0042] 使用固体口服形式的三氧化二砷的进一步的阻碍是,为了获得可接受的生物利用度,必须在少于约20分钟,优选少于约10分钟内将三氧化二砷溶解在胃内。这是因为三氧化二砷的三价砷离子的吸收发生在小肠的远端部分,并且在含有约250mL液体的胃中的胃排空在略微超过23分钟时发生。空腹胃液的pH值约为1至2,因此呈强酸性。在排出到远端小肠时,pH增加至大于pH6,因此任何未溶解的固体盐的溶解可能变得缓慢或延迟。

[0043] 这意味着任何口服递送形式的三氧化二砷必须在20分钟的最大时间范围内在pH 1至2溶解,所述时间范围优选显著低于20分钟,以确保以及时和可预测的方式完全递送溶解的三氧化二砷剂量。使用固体三氧化二砷不能满足该溶解时间范围,这种固体三氧化二砷只在中性pH值下微溶,虽然它被认为在酸性pH值下更易溶解,但即使在体外在低pH、强烈搅拌下(参见后面的实验部分),这仍然是一个非常缓慢的过程。然而, NaHAS_2O_4 在20分钟时间范围内在胃液中的有效溶解使得该挑战成功地得到解决,同时仍然递送通过IV途径递送的理想的活性砷三阳离子。已显示 NaHAS_2O_4 在胃液中的完全溶解在不到1分钟甚至不到30秒内发生。即使使用砷的可溶性间位盐(例如偏亚砷酸钠或偏亚砷酸钾)的固体盐形式,也不能达到这个极短的时间范围。

[0044] 重要的是, NaHAS_2O_4 的强碱性和在所用组合中存在的碳酸钠和/或碳酸氢钠在胃液的酸中引起非常快速的鼓泡和湍流泡腾,导致粉末溶解和盐作为砷(III)阳离子的分散。该反应非常快,如实验部分所示。重要的是,与偏亚砷酸钠之类的盐相比较时,如实验部分所示,偏亚砷酸钠也会溶解,虽然速度较慢,强酸/强碱反应会引起湍流沸腾和起泡效应,而泡腾有助于混合胃液中的砷离子。

[0045] 应当理解,可口服递送组合物中的 NaHAS_2O_4 具有优于其他砷盐例如偏亚砷酸钠的两个关键优势,包括:(i) 在胃的酸性条件下(或甚至在中性pH)明显更快溶解;(ii) 高碱性但为固体的组合物的爆炸性起泡沸腾引起胃中的快速混合和分散。所得到的体内混合物是活性三价砷阳离子,钠阳离子(如果使用钠盐),二氧化碳和碳酸,所有这些都模拟接受碱预溶解的三氧化二砷注射的效果。实质上,这意味着由本发明的化合物和组合物提供的三价

砷阳离子剂量与给予患者等同IV剂量的三氧化二砷相同,因此对癌症和其他疾病过程的治疗效果是完全可基于已知的三氧化二砷治疗效果预测的。也就是说,递送形式更有效,但就活性药剂而言,最终结果完全相同。

[0046] 在本专利说明书中,诸如第一和第二,左和右,前和后,上和下等形容词仅用于针对一个元件或方法步骤定义另一个元件或方法步骤,而不一定需要所述形容词描述的特定相对位置或顺序。

[0047] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0048] 本文所用的术语“分散剂”是指改善四氧化二砷盐颗粒彼此分离的试剂,从而有助于提高该盐在患者胃液中的溶解速度。

[0049] 如本文中所示,术语“治疗”涉及由四氧化二砷盐治疗各种癌症,意指疾病和与疾病相关的症状得到缓解,减轻,治愈或处于缓解状态。

[0050] 根据本发明的第一方面,提供了一种药物组合物,其包含四氧化二砷盐和药学上可接受的赋形剂。

[0051] 合适地,药物组合物包含固体形式的四氧化二砷盐。

[0052] 优选地,所述四氧化二砷盐是四氧化二砷(III)盐。

[0053] 合适地,所述四氧化二砷盐是碱金属和/或碱土金属四氧化二砷盐。

[0054] 在一个优选的实施方案中,所述四氧化二砷盐可以选自四氧化二砷盐钠、四氧化二砷盐钾、四氧化二砷盐镁、四氧化二砷盐铵和四氧化二砷盐钙。

[0055] 优选地,所述四氧化二砷盐是四氧化二砷钠,更优选是四氧化二砷(III)钠。

[0056] 在实施方案中,所述四氧化二砷盐包含 HAS_2O_4^- 离子。

[0057] 所述实施方案可以与抗衡离子组合,抗衡离子可以选自钠、钾、钙和铵。

[0058] 在实施方案中,四氧化二砷盐具有式 MHAS_2O_4 ,其中M是具有合适化合价的金属。M可以选自具有适当化合价的任何金属。优选M是具有合适化合价的碱金属和/或碱土金属。钠和钾是优选的金属。

[0059] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含式 MHAS_2O_4 的四氧化二砷盐,其中M是合适化合价的金属,和药学上可接受的赋形剂。

[0060] 在优选的实施方案中,所述四氧化二砷盐具有式 NaHAS_2O_4 。

[0061] 优选地,本文所述任何实施方案的四氧化二砷盐以固体形式存在。

[0062] 在一个实施方案中,组合物还包含一种或多种干燥剂、崩解剂和分散剂。

[0063] 所述四氧化二砷可以通过将三氧化二砷溶解在碱金属和/或碱土金属的氢氧化物溶液中并在与碳酸氢盐混合之前与碳酸盐化合物反应而形成的盐。已知三氧化二砷仅在高pH可溶于水溶液,例如高于约pH 12,因此只有强碱的溶液,例如由碱金属和/或碱土金属的氢氧化物形成的那些,可能是合适的。然而,任何强碱如氢氧化铵均可用于溶解三氧化二砷,因此可能是合适的。

[0064] 在一个实施方案中,碱金属和/或碱土金属的氢氧化物可选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化锂、氢氧化铷、氢氧化铯、氢氧化钡、和氢氧化铯组成的组。已知这些氢氧化物都形成强碱性水溶液。由于抗衡离子的性质,这些氢氧化物中的一些可能不如其它氢氧化物有利。例如,一些锂盐可能在生理学上不太优选。使用氢氧化钠形成其

中溶解有三氧化二砷的强碱性溶液是特别优选的,因为目前临床上使用含有三氧化二砷的 pH 调节的氢氧化钠溶液进行静脉内递送。这表明,IV 使用三氧化二砷的氢氧化钠溶液是安全的,在已知的砷毒性程度内,并且在治疗癌症方面是有效的。

[0065] 在另一个实施方案中,所述氢氧化物可以是氢氧化铵。

[0066] 该组合物可进一步包含干燥剂、崩解剂或分散剂。干燥剂、崩解剂或分散剂可以是泡腾的。在一个实施方案中,所述干燥剂、崩解剂或分散剂是碳酸氢盐和/或碳酸盐。合适地,所述崩解剂或分散剂是选自碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钙、碳酸镁和碳酸氢镁及其组合中的一种或多种。

[0067] 崩解剂或分散剂有助于四氧化二砷盐在胃液中的快速溶解。使用泡腾崩解剂或分散剂,例如碱金属或碱土金属的碳酸氢盐或碳酸盐,在与胃液接触时特别有效,因为存在即刻且湍流式的沸腾反应,可有效地分离四氧化二砷盐的颗粒,使它们成为溶解的离子形式。

[0068] 在一个实施方案中,四氧化二砷盐并非在不使用碳酸氢盐如碳酸氢钠的情况下形成的。也就是说,反应混合物或底物与碳酸氢盐如碳酸氢钠的接触是形成四氧化二砷盐产物所必需的。

[0069] 所述组合物可以是片剂,栓剂,颗粒剂或胶囊剂的形式。用于四氧化二砷盐的任何药理学上可接受的载体可以是可接受的,只要它不与四氧化二砷盐相互作用并且不妨碍在胃中的溶解。目前用于将活性物质递送至胃以快速溶解的胶囊被认为特别适合用于本发明的组合物,尤其是由此患者或医务人员在处理期间不会与砷化合物直接接触。明胶胶囊是这种胶囊的一个例子。组合物可以是片剂或胶囊内的粉末或颗粒形式。取决于干燥溶剂以形成四氧化二砷盐的方法,甚至可以提供结晶盐。形成的固体可以进一步粉碎化或微粉化或以其它方式处理从而减小粒度,以在需要时提供更快速的溶解。

[0070] 赋形剂可以是任何合适的药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,干燥剂,崩解剂和赋形剂可以是同一种。

[0071] 根据本发明的第二方面,提供了治疗患者中癌症的方法,包括口服给予患者四氧化二砷盐从而治疗癌症的步骤。

[0072] 本发明的第三方面在于四氧化二砷盐用于治疗患者中癌症的用途。

[0073] 本发明的第四方面在于四氧化二砷盐在制备用于治疗患者中癌症的药物中的用途。

[0074] 在第二,第三和第四方面的某些实施方案中,所述四氧化二砷盐以固体形式给药。

[0075] 关于第二,第三和第四方面,在一个实施方案中,所述癌症是血液恶性肿瘤。在一个实施方案中,所述癌症是白血病、多发性骨髓瘤、实体瘤或淋巴瘤。

[0076] 所述癌症可以选自以下组成的组:鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺体或导管上皮细胞内衬层的黑素瘤、腺癌、骨髓增生异常综合征(MDS)、乳头状癌、肝脏和胆道的乳头状腺癌、胃肠道上皮细胞癌、食管鳞状细胞癌、食管腺癌、结直肠癌(结肠癌)、胃癌(胃部癌症)、呼吸道肿瘤、支气管癌、小细胞癌、泌尿生殖道大细胞癌肿瘤、膀胱移行细胞癌、膀胱鳞状细胞癌、前列腺癌、宫颈癌、血细胞和相关细胞的癌(白血病)、急性和慢性淋巴细胞白血病、真性红细胞增多症、淋巴组织癌、恶性淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、结缔组织肿瘤、骨肉瘤癌症、神经系统的肿瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、胶质母

细胞瘤、与致癌病毒相关的少突神经胶质瘤、burkitts淋巴瘤、免疫缺陷患者中的B细胞淋巴瘤、鼻咽癌和乙型肝炎病毒肝细胞癌。

[0077] 当所述癌症是白血病时,它可以是选自下组的形式:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性淋巴细胞性B细胞白血病、急性淋巴细胞性T细胞白血病、急性髓细胞白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性单核细胞白血病、急性红白血病、急性巨核细胞白血病、急性髓单核细胞白血病、急性未分化白血病、慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)和慢性淋巴细胞白血病。

[0078] 优选地,所述癌症是急性早幼粒细胞白血病(APL)。

[0079] 当癌症是实体瘤时,它可以是消化道、食道、肝脏、胃、结肠、皮肤、脑、骨、乳腺、肺和软组织的一种或多种癌症,包括各种肉瘤和前列腺癌。

[0080] 所述癌症可以是目前标记为可通过临床可用的三氧化二砷溶液治疗的任何癌症,或者三氧化二砷溶液已显示出对其有效的任何癌症。

[0081] 在一个实施方案中,患者中的淋巴瘤,白血病或实体瘤对标准治疗方法而言是难治的,或者是白血病的复发病例。

[0082] 四氧化二砷盐可以单独使用或与另外的抗癌剂组合使用,所述抗癌剂包括广泛的已知治疗剂,例如免疫治疗剂、单克隆抗体、化学治疗剂、小分子活性剂如肝癌中的褪黑激素和ATO、MDS中的丙戊酸钠和苯氧基丁酸钠与ATO、辐射防护剂和放射治疗药物。特别地,四氧化二砷盐的口服递送可在施用一种或多种已知的抗肿瘤剂之前,期间或之后进行,所述抗肿瘤剂包括但不限于芥子类(mustard)化合物、氮芥、苯丁酸氮芥、关法仑、环磷酰胺、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、长春新碱、长春花碱、紫杉醇、依托泊苷、替米司、放线菌素、柔红霉素、多柔比星、博来霉素、丝裂霉素、顺铂、卡铂、雌莫司汀磷酸盐、羟基脲、BCNU、丙卡巴肼、VM-26、干扰素、全反式维甲酸(ATRA)或其他类维生素A。

[0083] 在各种癌症治疗中四氧化二砷盐的治疗剂量和给药频率将取决于癌症的性质,病症的严重程度以及个体患者的年龄、体重、状况和反应。重要的是,这种剂量可以根据标准方法方便地确定,并遵循当前用于静脉内递送三氧化二砷的给药方案的指导。这是基于以下理解:四氧化二砷盐的当前用途实际上是一种更有利的手段,通过该手段向患者提供治疗生物等效的三氧化二砷和其在体内衍生的活性物质。获得的治疗效果和因此治疗的功效基本上与使用三氧化二砷治疗癌症时观察到的相同。关于三氧化二砷在治疗多种癌症中的用途和活性的研究可在科学和医学文献中免费获得。因此,对于特定的癌症,可以使用已经开发的通过静脉内递送临床可用的三氧化二砷的剂量和毒性方案。在一个实施方案中,0.05至5.0mg/kg/天的日剂量可适于递送至需要诱导治疗的患者。优选的剂量可以是约0.15mg/kg/天。

[0084] 本发明的四氧化二砷盐是有利的,因为递送这种口服形式而不是静脉内注射溶解的三氧化二砷意味着在24小时内可在患者体内达到大致相同剂量的三价砷阳离子,但口服形式的优点在于离子的峰值浓度不会达到注射的浓度,并且通常认为这将意味着更少的药物不良反应,尤其是心脏并发症。

[0085] 正在接受癌症治疗的患者将是需要这种三氧化二砷治疗的人。

[0086] 第二,第三和第四方面的四氧化二砷盐如第一方面所述。四氧化二砷盐可以作为

第一方面的药物组合物的一部分给药。优选地,四氧化二砷盐是 NaHAS_2O_4 ,组合物中含有碳酸氢钠和/或碳酸钠。然后可以由患者口服该固体组合物,优选以含有该组合物的胶囊或片剂的形式。

[0087] 本发明的第五方面在于向患者递送治疗有效量的砷的方法,包括给患者施用一定量的四氧化二砷盐的步骤。

[0088] 合适地,所述给药是口服给予固体形式的四氧化二砷盐。该四氧化二砷盐可以如第一方面所述。

[0089] 第五方面的方法可以参照第一至第四方面描述的任何实施例进行。

实施例

[0090] 四氧化二砷盐- NaHAS_2O_4 的制备

[0091] 参考以下合成四氧化二砷盐中的各种材料,涉及那些材料的量在表1中列出。本领域技术人员将理解对诸如钵之类的容器的参考与合成规模有关并且适合按比例放大的合成的合适较大容器对于所述技术人员来说是显而易见的。

[0092] 将所有三氧化二砷,然后是氢氧化钠,然后是适于冲洗的量的水转移到适当大小的钵中。通过轻轻旋转所述钵以确保所述材料充分混合,然后静置直至所述材料完全溶解。所述钵和内容物会变热。

[0093] 一旦所述材料完全溶解,将所有碳酸钠转移到所述钵中。确保碳酸钠完全润湿,没有可见的干燥口袋。冷却至室温,通常至少需要1小时。接下来,将所有碳酸氢钠(碳酸氢钠)转移到不锈钢托盘中,然后将冷却的研杵和钵内容物转移到托盘上,并使用一小部分分散的碳酸氢钠冲洗所述钵。将冷却的碳酸钠/三氧化二砷/氢氧化钠混合物手动分散在不锈钢托盘上的碳酸氢钠中。

[0094] 在第二不锈钢托盘上设置 $2000\mu\text{m}$ 筛。将散装物料通过筛。如果任何材料粘附在筛上并堵塞筛内的孔,则将散装物料通过筛直到它们变得透明(任何阻塞是由局部过湿材料引起的,使得大块通过将重新分配混合物中的水,减少阻塞筛子的材料的水含量,然后其将通过筛)。可以重复该操作,直到从所述的筛上除去所有材料。

[0095] 小心地将制备的湿物质从不锈钢托盘转移到聚乙烯袋中,称重并计算湿物质产率。产率应优选在97%-101%之间。干燥至恒定的重量,这定义为与之前的称量相比 $<2\%$ 的LOD变化。应在恒重点下进行测定样品。测定结果将用于确认干燥的终点。

[0096] 打开袋子并将湿物质均匀地铺展在两个不锈钢托盘上。将每个托盘放入设置在 40°C 的真空烘箱中。在进行第一次称量之前,在施加真空度大于 850mbar 的情况下干燥至少24小时。每次后续称重应以2小时的干燥间隔进行。当每次后续称量的%LOD保持不变时,认为干燥完成。

[0097] 在搅拌筒顶部设置 $355\mu\text{m}$ 筛,并将先前干燥的材料通过筛进入搅拌筒。任何不通过该筛的材料都应该用研杵和钵研磨成颗粒大小,然后通过 $355\mu\text{m}$ 的筛。一旦所有材料通过筛进入搅拌器滚筒,取出筛,最终产品 NaHAS_2O_4 就可以装入白色硬明胶胶囊中。

[0098] 根据需要,上述工艺可以按比例放大以进行批量生产。例如,表2表示批量生产的量。

	材料	封装的定量公式 (% w/w)	单位配方
[0099]	三氧化二砷	1.89	5 mg
	碳酸钠	9.43	25 mg
	碳酸氢钠	87.17	231 mg
	氢氧化钠	1.51	4 mg
	总计	100%	265 mg

[0100] 表1:具有形成四氧化二砷盐的材料和量的主配方。

	材料	封装的定量公式 (% w/w)	批次含量 2887.6 g (2782.5 g 干混合物)
[0101]	三氧化二砷	1.82	52.6
	碳酸钠	9.09	262.5
	碳酸氢钠	84.00	2425.6
	氢氧化钠	1.45	41.9
	冲洗用水**	3.64	105.1
	白色硬明胶胶囊	1 粒胶囊*	10500
	总重量(仅混合物) (H)		2782.5 g

[0102] 表2:具有形成四氧化二砷盐 NaHAs_2O_4 的材料和量的批次配方。*过程中用于冲洗的水;**所需胶囊数量=总混合物重量(g)/标称填充重量(g)

[0103] 上述程序用于两个单独的生产运行中,以提供两个单独量的 NaHAs_2O_4 产物(以确保再现性),其标记为1a和3。再次在两个单独的实验中重复该过程,但重要的是没有其中碳酸钠/三氧化二砷/氢氧化钠混合物与碳酸氢钠混合的步骤。也就是说,第二步骤省略了碳酸氢钠的组合以评估该变化的影响。由此产生的两个样品标记为1b和2。

[0104] 砷盐的表征

[0105] 这些制造的样品(1a至3)以三氧化二砷和偏亚砷酸钠作为参考材料表征,表明所述样品与这些对照之间存在明显的区别,因此证明上述方法确实导致了三氧化二砷转化为一种并非偏亚砷酸盐的新种类。因此,六种样品,即商购获得的 As_2O_3 和偏亚砷酸钠,样品1a,样品1b,样品2和样品3,在澳大利亚同步加速器(Australian Synchrotron)的粉末衍射光束线(Powder Diffraction Beamline)中通过同步加速器X射线粉末衍射检测。研究的目的是确定样品1a,样品1b,样品2和样品3中制造的粉末的相组合。所有样品的数据集由研究人

员评估为高质量。在分析之前,将粉末样品在钵中用研杵轻轻研磨并装入单独的0.3mm直径的硼硅酸盐毛细管中。将填充的毛细管单独安装在单独的样品架上。

[0107] 使用波长为 $1.07761(1) \text{ \AA}$ 的X射线在澳大利亚同步加速器[1]的粉末衍射光束线(10BM-1)收集每个样品的X射线衍射图案。使用Mythen II微带探测器系统[2]检测衍射的X射线。将每个装满样品的毛细管对准并安装在衍射仪的中心。数据收集自国家标准与技术研究所(NIST,USA)提供的稀释的LaB6660b标准参考物质。在对660b数据集进行Rietveld细化后,X射线波长和零偏移分别确定为 $1.07761(1) \text{ \AA}$ 和 $-0.0017(1)^\circ$ 。在数据收集期间毛细管不断旋转以最大化粉末平均。每个样品的每个检测器位置的数据采集时间为10分钟。每个样品需要20分钟的数据收集时间(两个检测器位置),并且在环境压力和温度收集数据。使用内部软件包PDViPeR(v2.0)合并所获取的衍射图案。软件程序HighScore(v4.0)与ICDD PDF-4数据库相结合,用于查看衍射数据并执行搜索/匹配以进行相位识别。

[0108] 合并的同步加速器X射线粉末衍射数据的截图显示在图1至9中。强度对 2θ 数据显示一系列峰,表明微晶内的不同的晶面间距。对于每个衍射数据图案,不减去背景,但是对其进行建模以帮助确定峰值强度。在HighScore软件程序中使用峰值搜索算法来识别达 $60^\circ 2\theta$ 的峰值。这些峰位用于搜索国际衍射数据中心(ICDD)PDF-4数据库,以帮助确定存在的相位。极低的衍射仪零点漂移允许每个样品的峰位置直接与ICDD PDF-4数据库中的参考数据进行比较。

[0109] 来自所有六种粉末样品的X射线粉末衍射数据具有优异的信噪比特性并显示出良好的角分辨率。这种高数据质量显著提高了识别存在的相位的能力。

[0110] 图1显示 As_2O_3 参考样品的衍射图案和重叠的搜索匹配结果。用于三氧化二砷的ICDD PDF-4参考模式00-036-1490[3]与数据表现出良好的一致性。来自 As_2O_3 参考样品的衍射图案以红色显示。绿线表示拟合背景,蓝色标记表示PDF-4参考图案00-036-1490的参考峰位置。良好的一致性以及因此收集的数据和参考图案之间的重叠表明主相是 As_2O_3 。没有观察到杂质峰。

[0111] 图2显示了偏亚砷酸钠参考样品的衍射图案和搜索/匹配结果。用于亚砷酸钠(NaAsO_2)的ICDD PDF-4参考图案04-016-1771[4]与数据一致,尽管存在无法匹配的峰表明样品中存在一个或多个额外的杂质相。在 $6^\circ-28^\circ 2\theta$,来自偏亚砷酸钠参考样品的衍射图案的一段以红色显示。绿线表示拟合背景,蓝色标记表示PDF-4参考图案04-016-1771的参考峰位置。收集的数据与参考模式之间的一致性表明偏亚砷酸钠是主要相。

[0112] 图3显示样品1a的衍射图案。插图显示了一部分数据的搜索/匹配结果。相 $\text{Na}(\text{HCO}_3)$ 04-017-3645[5]和 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 01-070-2148[6]被鉴别为利用碳酸钠和碳酸氢钠制造的可能残留物,相 NaHAS_2O_4 04-011-6938[9]被鉴别为由于上述制造过程产生的新的合成组分。观察到少量不匹配的峰,表明存在一种或多种次要杂质相。在 $6^\circ-65^\circ 2\theta$,来自样品1a的衍射图案用红色显示。绿线显示拟合的背景。插图显示具有搜索/匹配结果的一段数据。每个颜色线组表示存在已鉴别的相。

[0113] 图4显示衍射图案的截图和样品3的搜索/匹配结果。再次,观察到 $\text{Na}(\text{HCO}_3)$ 04-017-3645[5]以及 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 01-070-2148[6]作为制造残余物并且 NaHAS_2O_4 04-011-6938[9]被确定为主要成分,再次验证上述过程是通过三氧化二砷转化合成四氧化二砷盐的有效方法。在 $6^\circ-29^\circ 2\theta$,样品3的衍射图案的一段用红色显示。鉴别的各个相由颜色线组表示。鉴

别了Na(HCO₃) (蓝色) 以及Na₃H(CO₃)₂·2H₂O (绿色), Na₂CO₃·H₂O (粉红色) 和NaHAS₂O₄ (黄色)。

[0114] 图5是样品3自8-17度2-θ的放大的X射线衍射图, 具体显示NaHAS₂O₄相的峰匹配(ICDD 04-011-6938), 而图6是样品3自17-26度2-θ的放大的X射线衍射图案, 再次证明了NaHAS₂O₄相的峰匹配(ICDD 04-011-6938)。NaHAS₂O₄相的相对峰强度受到搜索/匹配软件的限制。图7是样品1a在8-15度2-θ的放大的X射线衍射图, 具体显示NaHAS₂O₄相的峰匹配(ICDD 04-011-6938)。同样, NaHAS₂O₄相的相对峰强度受到搜索/匹配软件的限制。

[0115] 图8显示了样品1b的衍射图案的截图和搜索/匹配结果, 样品1b是在不使用碳酸氢钠的情况下形成的两个样品之一。相NaAsO₂ 04-016-1771 [4] 和Na₂CO₃·H₂O 01-070-2148 [6] 被鉴别为以主要水平存在。观察到相Na₂CO₃ 00-019-1130 [8] 和Na_{6.26}(AsO₄)₂(OH)_{0.26}·24H₂O 04-011-1587 [10] 的水平较低。观察到许多不匹配的峰, 表明存在一种或多种另外的杂质相。样品1b的衍射图案在5°-18°2-θ的一段显示为红色。绿线显示拟合的背景。鉴别的各个相由颜色线组表示, 包括主要水平的NaAsO₂ (蓝色) 和Na₂CO₃·H₂O (绿色) 和较低水平的Na_{6.26}(AsO₄)₂(OH)_{0.26}(H₂O)₂₄ (粉红色) 和Na₂CO₃ (棕色)。这表明在制备过程中不存在碳酸氢钠排除了四氧化二砷盐NaHAS₂O₄的形成。

[0116] 最后, 图9显示了样品2衍射图案的截图和搜索/匹配结果, 样品2是不使用碳酸氢钠形成的另一样品。观察到三个主要相: Na₂CO₃·H₂O 01-070-2148 [6], NaAsO₂ 04-016-1771 [4] 和Na₂CO₃ 00-019-1130 [8]。观察到一些不匹配的峰, 表明存在一种或多种另外的杂质相。图9中以红色显示了样品2的衍射图案在9°-26°2-θ的一段。绿线显示拟合的背景。鉴别的各个相用彩色线组表示, 确定的三个主要相是: NaAsO₂ (绿色), Na₂CO₃·H₂O (浅蓝色 (1.blue)) 和Na₂CO₃ (蓝色)。对于样品2, 这强化证实了在制备中不存在碳酸氢钠排除了四氧化二砷盐NaHAS₂O₄的形成。

[0117] 为清楚起见, 图5至图7因此示出了图4的粉末衍射图谱的“放大”版本(样品3; 两个图分别表示更低角度范围(图5) 和更高角度范围(图6)) 和图3(样品1a; 图7仅显示更低角度范围)。垂直尺度已大大增加, 以突出所述的相。每个图上的绿色/蓝色垂直线表示对应于NaHAS₂O₄晶体结构的预期峰值(在红色迹线上)。特别是对于样品3(图5和6), 该相的存在是明确无误的; 绿线不仅与峰的位置对齐, 而且它们的预期相对高度也与数据相对应。完全不同的结晶相与如此多的测量为NaHAS₂O₄的小峰相匹配的概率是高度不可能的。

[0118] 这些结果表明, 按照上述方法, 重要的是包括与碳酸氢钠的混合, 导致形成四氧化二砷盐NaHAS₂O₄。该化合物通常与剩余的碳酸钠和碳酸氢钠形成混合物, 因此其包含在用于填充明胶胶囊的最终组合物中。碳酸钠和碳酸氢钠提供如本文所述的优点, 而NaHAS₂O₄是治疗活性砷离子的“活性”递送形式。

[0119] 溶解研究

[0120] 申请人进行了与三氧化二砷的比较溶出试验, 并在其公布为W0 2016/119019的PCT申请中公开, 其内容通过援引加入整体并入本文。简而言之, 甚至在相对高pH的溶解尝试的结果是仅在20分钟后溶解约25%至59%的三氧化二砷。即使使用0.1M NaOH也需要15-20分钟才能完全溶解。本发明的四氧化二砷盐化合物提供了一种有利的方法, 即产生替代性的并且更快速溶解的砷化合物, 其驱使胶囊内容物在胃食糜中快速混合。

[0121] 模拟胃液中的溶出度

[0122] 制备含有2g NaCl, 7ml 37% HCl的模拟胃溶液, 然后用水补足至1L至约pH 1.2。将含有NaHAS₂O₄的明胶胶囊加入150mL模拟胃液中并在37℃搅拌。在少于或约一分钟内, 胶囊壳已溶解, 并且在少于或约2分钟内NaHAS₂O₄含量已完全溶解。

[0123] 在NaHAS₂O₄上以2种不同的pH水平进行溶解实验。首先, 使用模拟胃液 (pH 1.24), 然后使用pH 6.5的近中性溶液。在加入胶囊之前, 将150毫升溶解溶液加热至37℃并且溶液包含速度为2的旋转棒。然后加入适当的胶囊。发现通常在不到两分钟内, 在两种溶解介质中, NaHAS₂O₄粉末完全溶解。结果如下表3所示。

胶囊样品	总胶囊重量(mg)	pH	直至胶囊打开的时间	粉末溶解时间(包括胶囊打开时间)
10mg	320	1.24	35 秒	1 分 32 秒
10mg Rpt	325	1.24	40 秒	1 分 45 秒
1mg	320	1.24	1 分 4 秒	2 分 5 秒
1mg Rpt	322	1.24	52 秒	1 分 56 秒
10mg	327	6.5	55 秒	1 分 45 秒
10mg Rpt	329	6.5	50 秒	1 分 50 秒
1mg	320	6.5	50 秒	1 分 38 秒
1mg Rpt	322	6.5	45 秒	1 分 58 秒

[0124] 表3: NaHAS₂O₄的溶解实验结果。

[0126] 本发明的一个优点在于确保四氧化二砷盐 (优选NaHAS₂O₄) 在胃内容物 (食糜) 中非常快速和完全溶解, 所述胃内容物在没有食物的静止模式 (resting mode) 下具有约1的pH。这将确保盐形成亚砷酸并且易于在小肠中吸收。如果没有发生这种快速溶解并且胃内容物进入pH约为6的小肠, 则砷盐不太可能溶解, 因此一部分将通过小肠进入粪便。用固体口服递送形式治疗癌症患者的关键是使24小时内的生物等效性与液体注射形式的生物等效性大致相同。任何未能在胃中完全溶解的形式都意味着没有达到这个目的。本发明提供一种四氧化二砷盐, 其以令人惊讶的有效方式满足该要求。

[0127] 出于对相关领域普通技术人员的描述的目的, 提供了本发明的各种实施方案的以上描述。其并非旨在穷举或将本发明限制于单个公开的实施方案。如上所述, 本发明的许多替代和变化对于上述教导领域的技术人员来说是显而易见的。因此, 虽然已经具体讨论了一些替代实施方案, 但是本领域普通技术人员将清楚或相对容易地开发其他实施方案。因此, 本专利说明书旨在包括已在本文中讨论的本发明的所有替代, 修改和变化, 以及落入上述发明的精神和范围内的其他实施例。

[0128] 在以下和在本发明的前述描述中的权利要求中, 除非上下文明确要求由于明确的语言或必要的含义, 否则术语“包含”或其变体包括“包括”或“含有”, 术语“包含”用于包括的意思, 即, 用于规定所述整数的存在, 但不排除在本发明的一个或多个实施方案中存在或添加其他整数。

[0129] 参考书目

- [0130] [1] K.S.Wallwork, B.J.Kennedy & D.Wang, The high resolution powder diffraction beamline for the Australian Synchrotron, AIP Conference Proceedings., (2007) 879-882.
- [0131] [2] Schmitt, B., Bronnimann, ch., Eikenberry, E.F., Gozzo, F., Hormann, C., Horisberger, R., Patterson, B. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A, (2003) 501, 267-272.
- [0132] [3] McMurdie H., Morris M., Evans E., Paretzkin B., Wong-Ng W., Hubbard C., Powder Diffr. (1986) 1, 79.
- [0133] [4] Lee C., Harrison W.T.A., Acta Crystallogr., Sec. C: Cryst. Struct. Commun. (2004) 60, m215.
- [0134] [5] Fleet M.E., Liu X., Z. Kristallogr. (2009) 224, 144.
- [0135] [6] Dickens B, Mauer F.A., Brown W.E., J. Res. Natl. Bur. Stand. (1970) Sect A 74, 319.
- [0136] [7] Pertlik F., Mitt. Oesterr. Mineral. Ges., (1986) 131, 7.
- [0137] [8] Brouns E., Visser J.W. and de Wolff P.M., Acta Cryst. (1964) .17, 614.
- [0138] [9] Sheldrick W.S, Hausler H.J.Z, Anorg. Allg. Chem. (1987) 549, 177, 1.

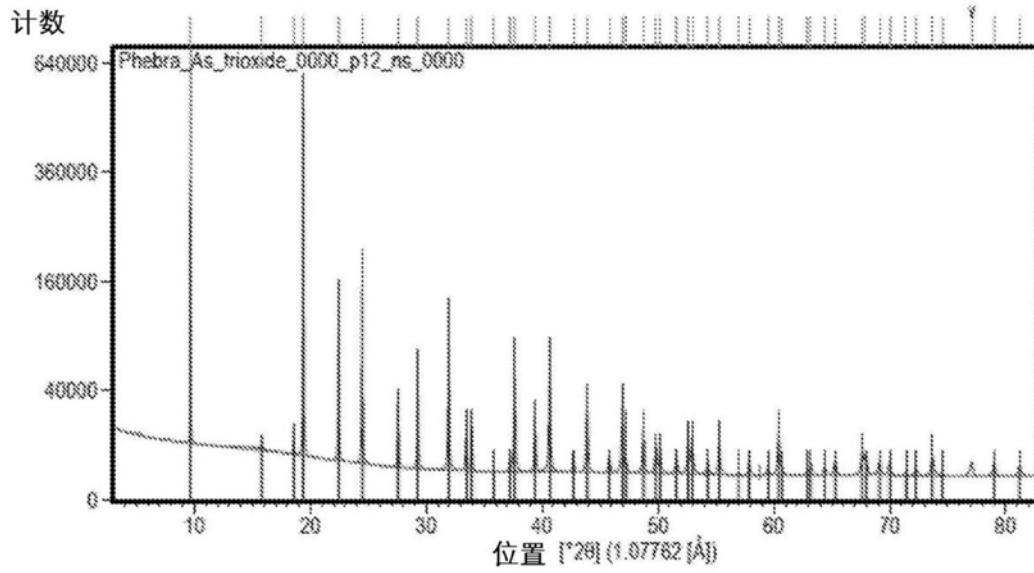


图1

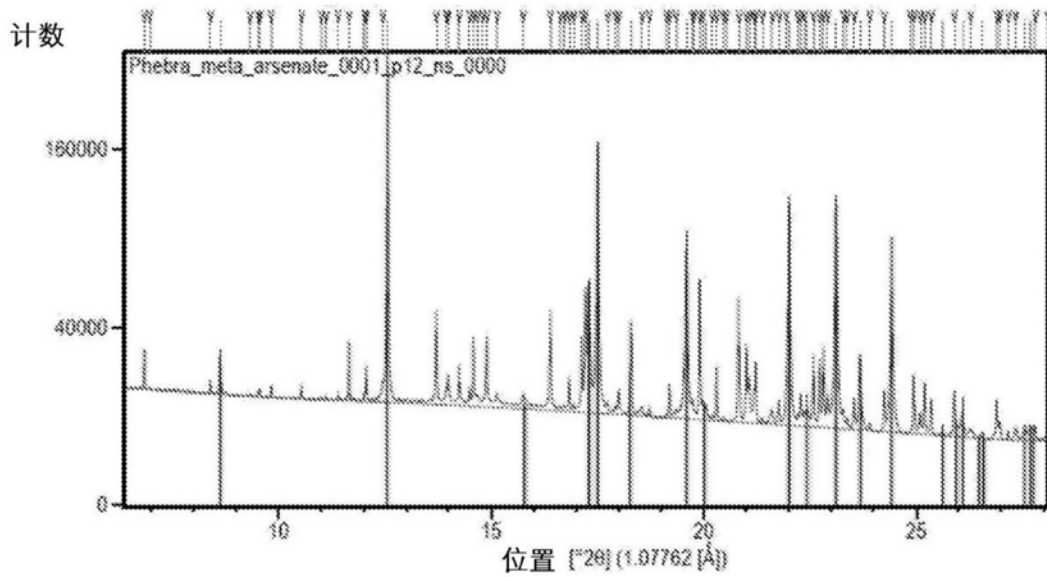


图2

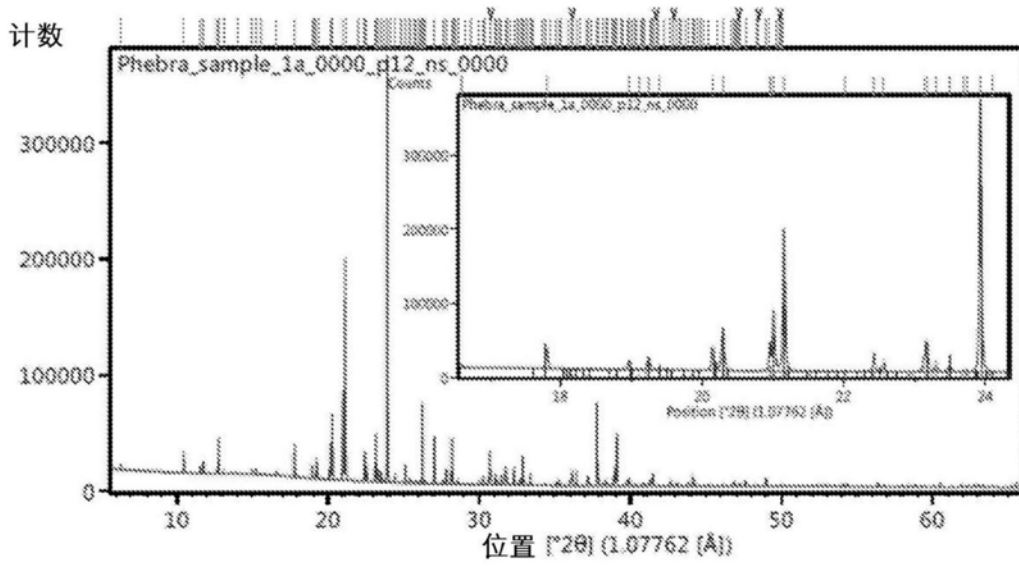


图3

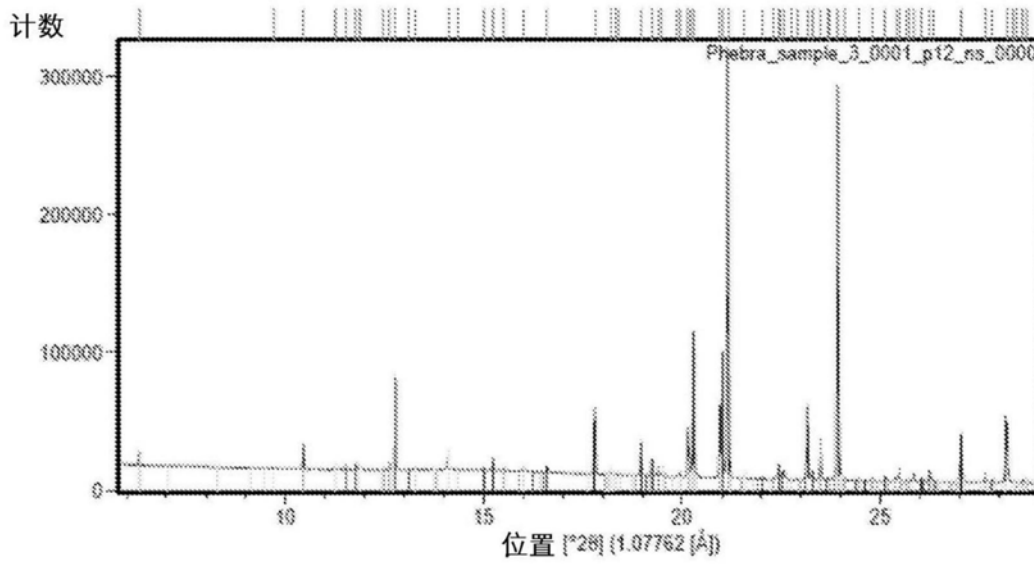


图4

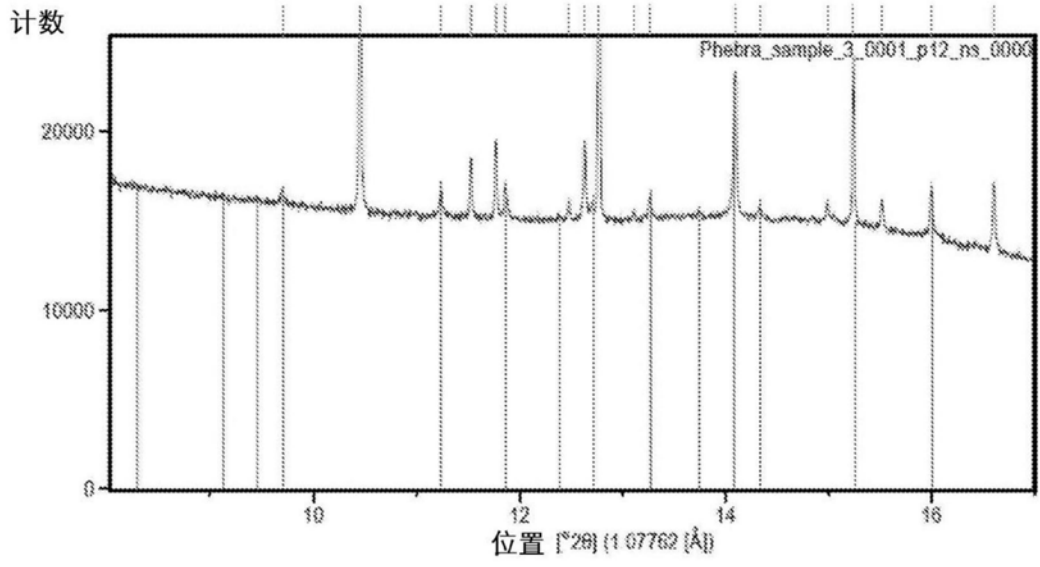


图5

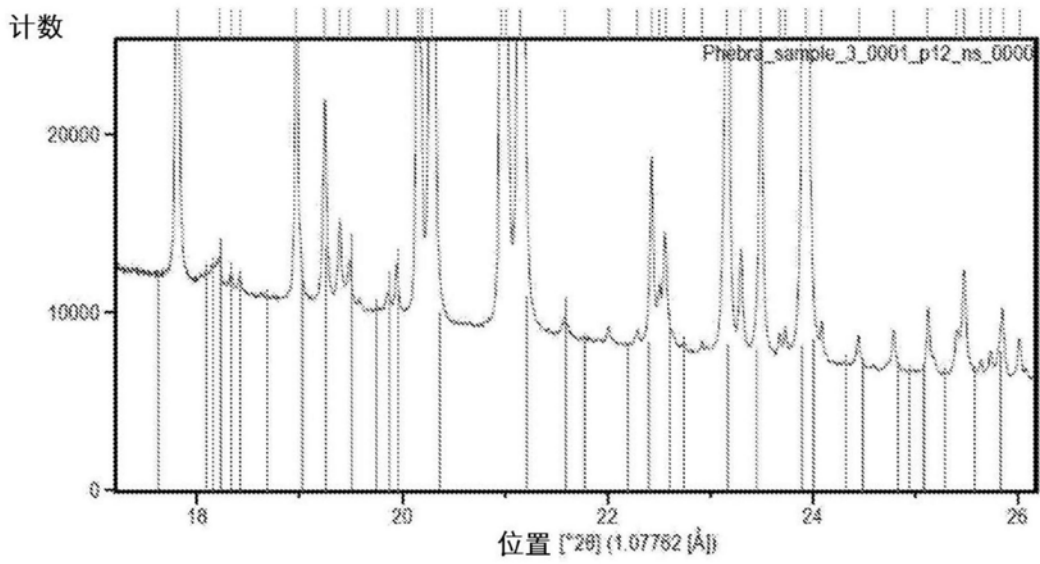


图6

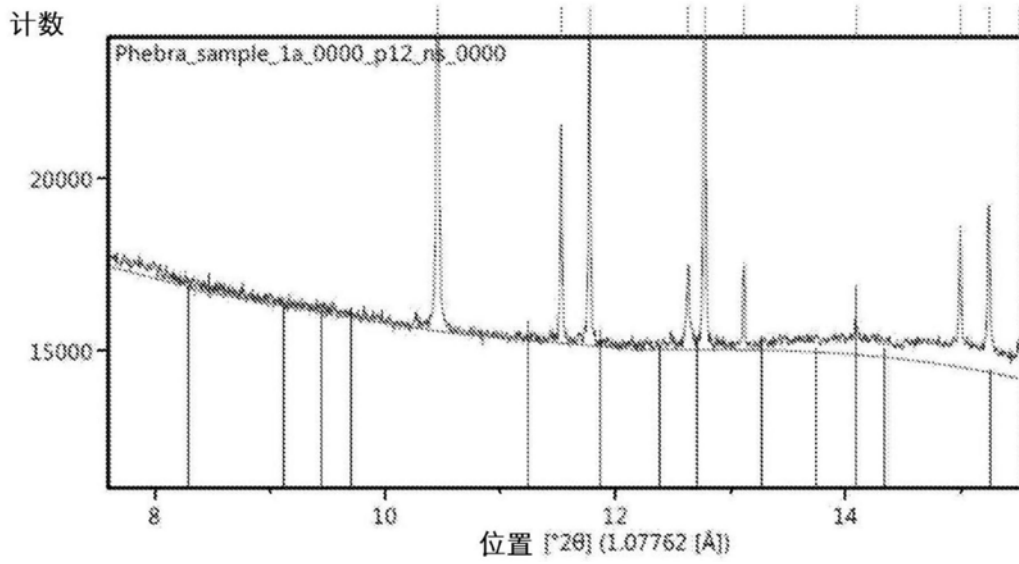


图7

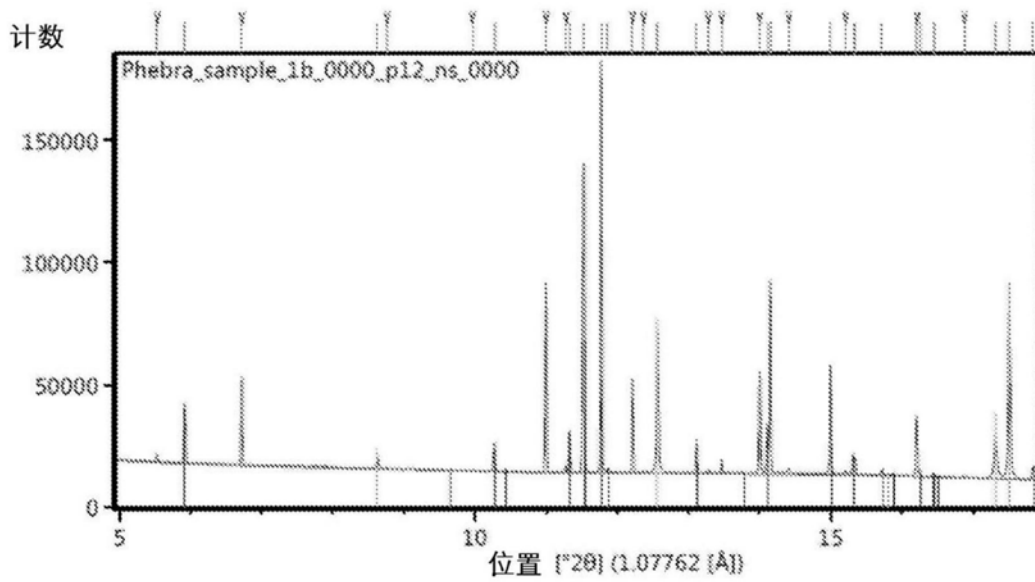


图8

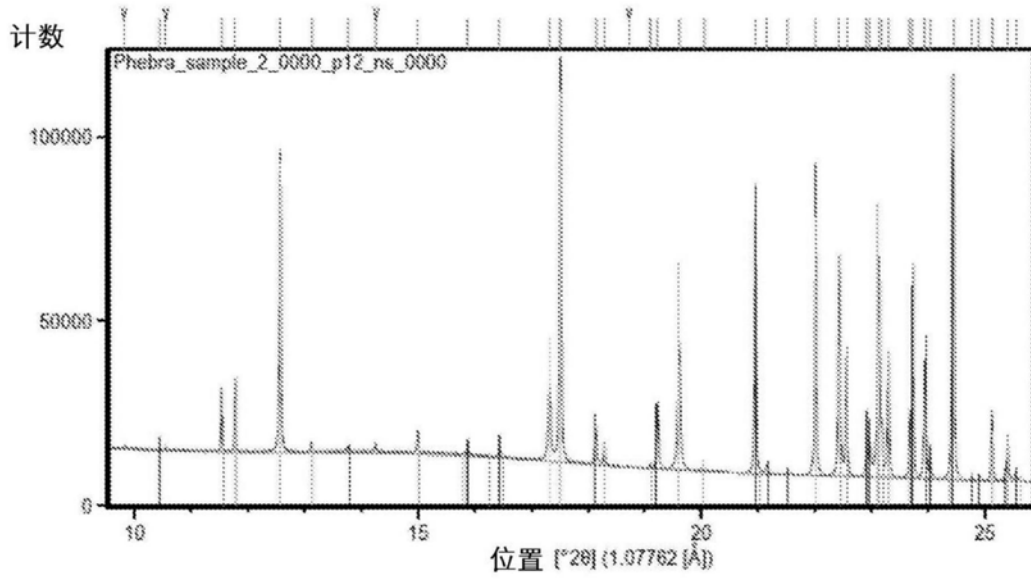


图9