



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117500790 A

(43) 申请公布日 2024.02.02

(21) 申请号 202280043401.8

(22) 申请日 2022.06.30

(30) 优先权数据

21183481.7 2021.07.02 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.12.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/068063 2022.06.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/275248 EN 2023.01.05

(71) 申请人 活跃生物技术有限公司

地址 瑞典隆德

(72) 发明人 H·万曼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 王颖煜 张华

(51) Int.Cl.

G07D 215/20 (2006.01)

权利要求书3页 说明书26页 附图5页

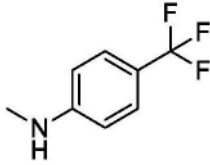
(54) 发明名称

含有他喹莫德的药物产品和用于评估所述产品的纯度的方法

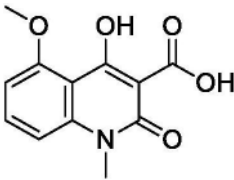
(57) 摘要

含有他喹莫德或他喹莫德的药学盐的药物组合物、其评估方法及其制备方法。含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物组合物在治疗中的用途。化合物3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)及其在评估含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物组合物的方法中的用途。

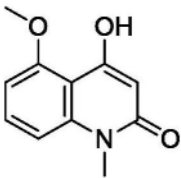
1. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药物组合物进一步包含一种或多种选自以下的化合物:



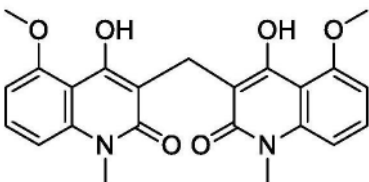
N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺,



4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸,



4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮,和



3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮),
及其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1所述的药物组合物,其包含相对于所述组合物中他喹莫德的量,总量不超过5%w/w的所述一种或多种化合物。

3. 权利要求2所述的药物组合物,其中相对于所述组合物中他喹莫德的量,所述总量不超过2%w/w。

4. 权利要求1至3中的任一项所述的药物组合物,其包含相对于所述组合物中他喹莫德的量,不超过2%w/w的量的所述一种或多种化合物中的任一种。

5. 权利要求4所述的药物组合物,其中相对于所述组合物中他喹莫德的量,所述一种或多种化合物中的任一种的量不超过0.5%w/w。

6. 用于口服施用的药物剂量单位,其包含权利要求1至5中的任一项所述的药物组合物。

7. 权利要求6所述的药物剂量单位,其为胶囊或片剂。

8. 用于治疗癌症的权利要求1至5中的任一项所述的药物组合物或权利要求6或7所述的药物剂量单位。

9. 用于权利要求8所述的用途的药物组合物或药物剂量单位,其中所述癌症是血液学癌症或实体癌症。

10. 用于权利要求9所述的用途的药物组合物或药物剂量单位,其中所述血液学癌症选自多发性骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和白血病,和/或所述实体癌症选自膀胱癌、黑素瘤、肺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、卵巢癌、神经内分泌肿瘤(NET)和胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

11. 一种用于评估含有治疗有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物产品的方法,所述方法通过获得所述产品的样品和确定所述样品中他喹莫德分解产物的量而进行,所述他喹莫德分解产物包含一种或多种选自N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)及其药学上可接受的盐的化合物。

12. 权利要求11所述的方法,包括将所述样品在20℃至40℃的温度和30%至75%的相对湿度保持2周至5年的时间段,然后确定所述样品中他喹莫德分解产物的量。

13. 权利要求11或12所述的方法,用于确定药物产品是否适合用于分配,其中仅当所述样品含有相对于所述样品中他喹莫德的量不超过5%w/w的分解产物时,将所述药物产品确定为适合用于分配。

14. 权利要求13所述的方法,其中仅当所述样品含有相对于所述样品中他喹莫德的量不超过2%w/w的分解产物时,将所述药物产品确定为适合用于分配。

15. 权利要求11至14中的任一项所述的方法,用于确定药物产品是否适合用于分配,其中仅当所述样品含有相对于所述样品中他喹莫德的量不超过2%w/w的所述化合物中的任一种时,将所述药物产品确定为适合用于分配。

16. 权利要求15所述的方法,其中仅当所述样品含有相对于所述样品中他喹莫德的量不超过0.5%w/w的所述化合物中的任一种时,将所述药物产品确定为适合用于分配。

17. 用于制备包含药学有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物产品的方法,所述药物产品进一步包含一种或多种选自N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)的化合物,所述方法包括制备一种药物组合物,其包含药学有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,任选地加工所述组合物以得到药物剂量单位,和通过如在权利要求11至16中的任一项中所定义的方法评估所述药物产品。

18. 选自N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)的化合物在如在权利要求11至16中的任一项中所定义的方法中或在如在权利要求17中所定义的方法中的用途。

19. 化合物3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)或其药学上可接受的盐。

20. 权利要求1至5中的任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗癌症。

21. 一种用于治疗癌症的方法,其通过向需要这样的治疗的哺乳动物施用如在权利要求1至5中的任一项中所定义的药物组合物或如在权利要求6或7中所定义的药物剂量单位

而进行。

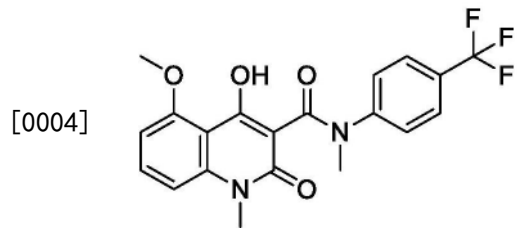
含有他喹莫德的药物产品和用于评估所述产品的纯度的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及一种药物产品,其含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐。本发明还涉及用于制备这样的产品的方法以及用于评估这样的产品的方法。本发明还涉及特别可用于这样的方法的新化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 他喹莫德,或4-羟基-5-甲氧基-N,1-二甲基-2-氧代-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,是具有以下结构式的化合物:



[0005] 他喹莫德及其制备方法描述于国际申请号PCT/SE99/00676(公布为W0 99/55678)和国际申请号PCT/SE99/01270(公布为W0 00/03991)中,这些申请还公开了他喹莫德和某些其它喹啉甲酰胺用于治疗由自身免疫引起的疾病(诸如多发性硬化、胰岛素依赖型糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎性肠病和银屑病)以及,进一步地,病理性炎症在其中起主要作用的疾病(诸如哮喘、动脉粥样硬化、中风和阿尔茨海默氏病)的用途。

[0006] 用于制备他喹莫德的方法还已经描述于国际申请号PCT/SE2003/000780(公开为W0 03/106424)和国际申请号PCT/EP2011/061490(公开为W0 2012/004338)中。虽然这些申请公开了以高收率和高纯度制备喹啉甲酰胺诸如他喹莫德的方法,但它们不涉及含有这样的喹啉甲酰胺作为活性成分的药物组合物的后续制备和评估,并且没有提及一旦掺入药物组合中,例如他喹莫德的任何可能的降解。

[0007] 他喹莫德的氘代形式及其制备方法描述于国际申请号PCT/EP2012/061798(公开为W0 2012/175541)中。

[0008] 在国际申请号PCT/EP2022/063887(尚未公开)中描述了含有具有高溶出度的他喹莫德颗粒的药物组合物,该申请还公开了含有这样的颗粒的固体药物剂量单位,诸如用于口服施用的胶囊或片剂。

[0009] 各种喹啉甲酰胺用于治疗癌症、更具体地实体癌、诸如前列腺癌和乳腺癌的用途公开于国际申请号PCT/SE00/02055(公开为W0 01/30758)中。已经发现,这些化合物与免疫调节性蛋白(S100A9)结合并抑制其相互作用,该蛋白促进肿瘤发展,影响肿瘤微环境中的抑制细胞和促血管生成细胞,并参与转移前小生境的建立。

[0010] 国际申请号PCT/EP2015/075769(公开为W0 2016/078921)公开了用于治疗白血病(包括急性淋巴细胞白血病、急性髓样白血病、慢性淋巴细胞性白血病和慢性髓性白血病)的他喹莫德。国际申请号PCT/EP2015/071391(公开为W0 2016/042112)公开了用于治疗多发性骨髓瘤的他喹莫德。国际申请号PCT/EP2016/053288(公开为W0 2016/146329)公开了用于与PD-1和/或PD-L1抑制剂联合治疗癌症、特别是膀胱癌的他喹莫德。他喹莫德用于治

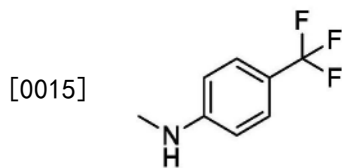
疗骨髓增生性肿瘤(诸如骨髓纤维化)的用途已经公开于国际申请号PCT/EP2021/070629(公开为WO 2022/018240)中。他喹莫德用于治疗骨髓增生异常综合征的用途已经描述于国际申请号PCT/EP2022/050891(尚未公开)中。

[0011] 上述现有技术公开都通过引用并入本文。

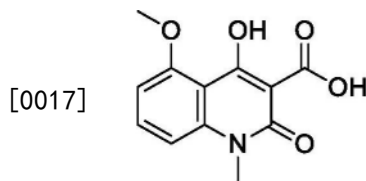
[0012] 为了在治疗中实际有用,治疗活性剂通常应作为适合施用给用户的药物产品提供,所述产品必须满足各种质量和安全要求。因此,对于任何给定的药物产品,重要的是,在允许产品使用或分配之前,能够在例如纯度和稳定性方面评估产品的适合性。这样的评估可以包括鉴定和量化药物产品中的活性成分的降解和反应产物。

[0013] 发明概述

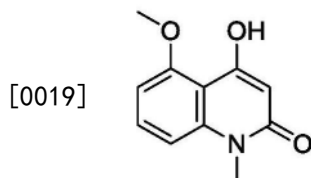
[0014] 第一方面是一种药物组合物,其包含治疗有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药物组合物进一步包含一种或多种选自以下的化合物:



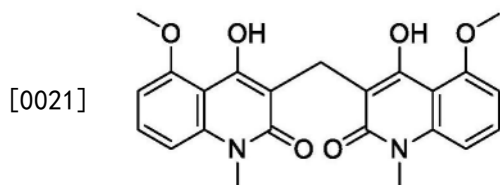
[0016] N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺,



[0018] 4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸,



[0020] 4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮,和



[0022] 3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮),

[0023] 及其药学上可接受的盐。

[0024] 另一个方面是用于口服施用的药物剂量单位,其包含本文所定义的药物组合物。

[0025] 另一个方面是用于治疗癌症的本文所定义的药物组合物或药物剂量单位。

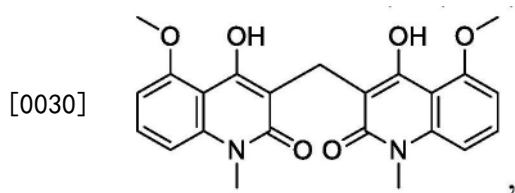
[0026] 另一个方面是一种用于评估含有治疗有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物产品的方法,所述方法通过获得所述产品的样品和确定所述样品中他喹莫德分解产物的量而进行,所述他喹莫德分解产物包含一种或多种选自N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-

甲酸、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)、及其药学上可接受的盐的化合物。在某些实施方案中,所述方法包括括对所述药物产品的样品进行稳定性试验,随后确定所述样品中所述他喹莫德分解产物的量。本发明的方法可用于评估含有治疗有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体的药物产品,例如用于确定所述药物产品是否适合用于分配。在某些实施方案中,仅当产品样品含有不超过约5%w/w的所述分解产物(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,将所述药物产品确定为适合用于分配。

[0027] 另一个方面是用于制备包含药学有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂的药物产品的方法,所述药物产品进一步包含一种或多种选自N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)的化合物,所述方法包括制备一种药物组合物,其包含药学有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,任选地加工所述组合物以得到药物剂量单位,和通过本文所定义的方法评估所述药物产品。

[0028] 另一个方面是选自N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)的化合物在本文所定义的方法或工艺中的用途。

[0029] 另一个方面是具有以下结构式的化合物3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)



[0031] 或其盐。

[0032] 另一个方面是本发明的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗癌症。

[0033] 另一个方面是一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的哺乳动物施用本发明的药物组合物或本发明的药物剂量单位。

[0034] 其它方面及其实施方案将从以下描述变得显而易见。

[0035] 附图简述

[0036] 图1是显示如本文所定义的化合物I至IV的洗脱顺序的HPLC色谱,其中ABR-221019是化合物I,ABR-221020是化合物II,ABR-221023是化合物III,且ABR-225865是化合物IV。

[0037] 图2是在实施例1中制备的化合物IV的ESI质谱。

[0038] 图3是在实施例1中制备的化合物IV的m/z 423的生成MS谱。

[0039] 图4是在实施例1中制备的化合物IV的¹H NMR谱。

[0040] 图5是在实施例1中制备的化合物IV的¹³C NMR谱。

[0041] 发明详述

[0042] 除非另外指出或从上下文中清楚地看出,本文中使用的所有技术和科学术语和缩写具有与本公开内容所属技术领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。但是,本文中

使用的某些术语的定义将在下文中给出。

[0043] 如本文中使用的,且除非另外指出或从上下文中看出,术语“分解产物”或“他喹莫德分解产物”或“本文所定义的分解产物”等表示从含有一种或多种赋形剂的药物组合物中的他喹莫德的分解衍生出的一种或多种化合物,所述化合物选自N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)、及其药学上可接受的盐。

[0044] 本文中使用的术语“有效的”是指有效地实现最终的或期望的目标。因此,例如,“治疗有效量”表示这样的组分的量:当以本公开内容的方式使用时,其足以产生指定的治疗应答,没有不适当的不良的副作用(诸如毒性、刺激或变应性应答),与合理的收益/风险比相称。药剂的有效量可以根据因素诸如所治疗的人或动物的疾病状态、年龄、性别和体重而变化。

[0045] 术语“赋形剂”表示药学上可接受的化学品,诸如药学领域普通技术人员已知的有助于药剂施用的化学品。它是可用于制备药物组合物的化合物,通常是安全的、无毒的并且在生物学上或在其它方面不是不希望的,并且包括对于兽医学用途以及人药物用途而言可接受的赋形剂。示例性的赋形剂包括包囊剂、甜味剂、掩味剂、载体、粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、抗粘着剂和润滑剂。

[0046] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括事件或情况发生的情形以及事件或情况不发生的情形。

[0047] 本文中使用的术语“药物剂量单位”(或有时仅简称“剂量单位”)包括可用于向患者施用给定剂量的药物产品的任何装置,例如胶囊、片剂、药囊、微胶囊等。

[0048] “药学上可接受的”是指在生物学上或在其它方面不是不希望的物质,即,该物质可以与相关的活性化合物一起施用给个体,而不会造成临床上不可接受的生物学效应或以有害方式与含有该物质的制剂的任何其它组分相互作用。

[0049] 药学上可接受的盐的例子包括与(作为抗衡离子的)碱金属离子(例如 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+)或与碱土金属离子(例如 Mg^{2+} 或 Ca^{2+})或与任何其它药学上可接受的金属离子(例如 Zn^{2+} 或 Al^{3+})形成的盐;或与有机碱(诸如二乙醇胺、乙醇胺、葡甲胺、三乙醇胺或氨丁三醇)形成的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐还可以包括与无机酸或有机酸诸如氢卤酸(例如HCl)或羧酸(例如乙酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸等)形成的盐。

[0050] 应当指出,本文中提到的他喹莫德可以具有任何程度的氘代。在某些实施方案中,他喹莫德具有对应于氘同位素的天然丰度的氘代程度。在某些其它的实施方案中,本文所用的他喹莫德如在WO 2012/175541中所述,参见上文。

[0051] 取决于产品的类型,其可以是例如用于压片工艺或包囊工艺的含有他喹莫德的组合物,或最终的片剂或胶囊,本文所用的表述“适合用于分配”可以意指所述产品适合于获得有用的药物产品(例如可口服施用的胶囊或片剂)所必需的进一步加工,或者所述产品适合被患者使用。换言之,可以对含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物以及通过使用这样的组合物制备的药物剂量单位(诸如片剂或胶囊)执行评估药物产品的方法。

[0052] 在本发明的上下文中,表述“确定产品适合用于分配”或如本文中可能使用的类似

表述意味着,基于所确定的产品样品中如本文所定义的分解产物的量,任选地在稳定性试验之后,所述产品被认为满足选定的要求。但是,应当指出,所述产品可能还必须满足在本文描述的方法中未评估且本文未考虑的其它要求。因此,在本发明的上下文中,“确定产品适合用于分配”是指,所述产品已经被确定满足选定的要求,例如就他喹莫德分解产物的足够低水平而言,但是可能不一定意味着所述产品满足或已经被确定满足在制药领域中可能相关的每项其它要求。

[0053] 本文中使用的“含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品”(本文中有时也简称为“药物产品”或“产品”)可以是,例如,含有与一种或多种赋形剂混合的他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物组合物,或含有这样的组合物的用于口服施用的胶囊或片剂。考虑到,含有他喹莫德或其药学上可接受的盐作为活性成分的药物产品将含有治疗有效量的所述活性成分。根据本发明,已经发现,含有治疗有效量的他喹莫德或其药学上可接受的盐作为活性成分的药物产品也含有微量的本文所定义的分解产物。

[0054] 术语“样品”表示产品的一部分,通常是为了试验产品的目的而采集的小部分,例如,用于产品的稳定性试验。更具体地,在本发明的上下文中,“样品”将表示取自含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和一种或多种赋形剂的药物产品的样品。所述样品可以是例如,含有药物组合物的粉末组合物或多个剂量单位(诸如胶囊或片剂)的一部分。

[0055] 已经发现,特别是在药物组合物中存在赋形剂的情况下,他喹莫德降解为N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺和4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸。后者然后可以脱羧为4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮。另外,已经在含有他喹莫德的药物组合物中鉴定出了二聚体杂质3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)。在下文中,化合物N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)可以分别被称作化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV。

[0056] 化合物I-IV的化学名称和结构式如表1所示。

[0057] 表1

[0063] 在药物产品中,化合物IV是由两个喹啉部分形成的二聚体,并且观察到其量在加速条件下增加。在药物产品中形成化合物IV的机制尚未知。

[0064] 已经研究了他喹莫德药物产品中化合物I至IV的量,并且显示化合物I至IV的洗脱顺序的色谱如图1所示。

[0065] 表2列出了用于将化合物I-IV中的每一种的检测的面积%转换成重量%的相对应答因子。

[0066] 表2

化合物	相对应答因子
I	1.0
II	0.7
III	0.6
IV	0.6

[0068] 评估方法

[0069] 本文中公开了一种方法,其包括得到含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物产品的样品;和确定所述样品中他喹莫德的分解产物的量,所述分解产物包括一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV或其药学上可接受的盐的化合物。这样的方法可用于,例如,在其中没有过量水平的他喹莫德分解产物的方面评估含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品。

[0070] 因而,在某些实施方案中,提供了一种用于评估含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品的方法,其包括得到含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物产品的样品;和确定所述样品中他喹莫德的分解产物的量,所述分解产物包括一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV的化合物。

[0071] 应当指出,如本文中使用的,且除非另外指出或从上下文显而易见,所提及的选自化合物I、II、III、IV中的任一种的化合物也可以包括其盐,优选药学上可接受的盐。

[0072] 在某些实施方案中,提供了一种方法,其包括得到含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物产品的样品;将所述样品保留(储存)一段时间;和确定所述样品中他喹莫德的分解产物的量,所述分解产物包括一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV的化合物。

[0073] 这样的方法可用于,例如,在其中所含的他喹莫德的化学稳定性方面评估含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品。

[0074] 在某些实施方案中,提供了一种方法,其包括得到含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物产品的样品;任选地将所述样品在周围气氛的温度和相对湿度(RH)保留一段时间;和确定所述样品中他喹莫德的分解产物的量,所述分解产物包括一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV的化合物。这样的方法可以用于评估含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品的分配适合性,例如在其中所含的他喹莫德的化学稳定性方面和/或其中没有过量水平的他喹莫德分解产物方面。

[0075] 在某些实施方案中,所述方法包括确定含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物产品是否适合用于分配。在某些实施方案中,仅当所述产品的样

品含有不超过约5%w/w的他喹莫德的分解产物(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,将所述含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品确定为适合用于分配。

[0076] 因此,在某些实施方案中,提供了一种方法,其包括得到含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物产品的样品;任选地将所述样品在周围气氛的温度和相对湿度保留一段时间;和确定所述样品中他喹莫德的分解产物的量是否不超过约5%w/w(相对于所述样品中他喹莫德的量),所述分解产物包括一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV的化合物。

[0077] “将所述样品在周围气氛的温度和相对湿度保留一段时间”是指,将所述样品在例如密闭容器、开放容器中或在合适的包装(例如泡罩包装)中在一定温度和相对湿度保留(储存)一段时间;所述温度可以是特定温度或温度范围,例如室温(约18-25°C),或高于室温(约25-45°C);所述相对湿度为例如30至50%,或更高,例如60至75% RH。所述时间段可以是例如几周、几个月或几年,例如2周到5年。在一定温度和相对湿度保留或储存样品一段时间在本文中也可以被称作“稳定性试验”。

[0078] 考虑到以上内容,在某些实施方案中,提供了一种用于评估含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物产品的方法,所述方法包括得到所述产品的样品,对所述样品进行稳定性试验,和在稳定性试验结束时确定所述样品中他喹莫德分解产物的量,所述他喹莫德分解产物包括一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV或这些化合物中的任一种的药学上可接受的盐的化合物。

[0079] 在某些实施方案中,提供了一种用于评估含有他喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物产品的方法,所述方法包括得到所述产品的至少两个样品,在任何稳定性试验之前确定所述产品的一个或多个样品中他喹莫德分解产物的量,对所述产品的一个或多个其它样品进行稳定性试验,随后确定一个或多个其它样品中他喹莫德分解产物的量,所述他喹莫德分解产物包括一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV或这些化合物中的任一种的药学上可接受的盐的化合物。这样的方法可以包括将不同样品中他喹莫德分解产物的确定的量进行对比,以在其中他喹莫德的化学稳定性方面评估药物产品。

[0080] 在某些实施方案中,所述方法可以包括得到所述产品的几个样品和对所述几个样品进行持续不同的时间长度的稳定性试验,例如2周、1个月、3个月、6个月等,和确定已经经历不同时间长度的稳定性试验的样品中他喹莫德分解产物的量。

[0081] 在某些实施方案中,在本文中提及的“药物产品”是一批产品,并且本文描述的方法可以用于评估该批次的质量,例如与他喹莫德的目标量(例如剂量单位的预期剂量强度)相比该批次中他喹莫德的量、该批次中他喹莫德的化学稳定性和/或该批次中他喹莫德分解产物的量。

[0082] 在某些实施方案中,所述评估含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品的方法是一种用于确定产品是否适合用于分配的方法。在某些实施方案中,所述评估药物产品的方法是一种用于确定产品是否适合用于分配的方法的一部分,所述方法还可以包括确定是否满足其它标准,例如,在剂量单位中不存在可见缺陷(诸如裂纹或变色),不存在微生物污染,并且对于粉末组合物而言,可以包括确定所述组合物是否具有合适的药物技术性能,诸如流动性、堆密度、振实密度、卡氏指数、含水量等。因而,在某些情况下,即

使根据本文描述的评估标准认为药物产品适合用于分配,仍然可能发生由于本发明方法未考虑的其它原因而认为所述产品不适合用于分配的情况。因此,在本发明的上下文中,“适合用于分配”可能表示根据本文描述的方法的结果,产品被认为适合用于分配的情况,包括产品由于某些其它原因被认为不适合用于分配的情况。

[0083] 在某些实施方案中,仅当其样品含有不超过约5%w/w的本文所定义的他喹莫德分解产物(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,所述产品被认为适合用于分配。在这些实施方案中的一些中,所述样品可能含有不超过约2%w/w(相对于他喹莫德)的化合物I、II、III和IV中的任一种。

[0084] 因此,在某些实施方案中,所述方法包括,任选地在稳定性试验结束时,确定含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品的样品是否含有不超过约5%w/w(相对于他喹莫德)的他喹莫德分解产物,其包括一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV、及其药学上可接受的盐的化合物,和确定所述样品是否含有不超过约2%w/w的这些化合物中的任一种(即所述化合物没有一个以超过约2%w/w的量的存在)。

[0085] 在某些实施方案中,所述方法包括,任选地在稳定性试验结束时,确定所述样品是否含有不超过约2%w/w(相对于他喹莫德)的他喹莫德分解产物,其包括一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV、及其药学上可接受的盐的化合物,和确定所述样品是否含有不超过约0.5%w/w的这些化合物中的任一种。

[0086] 在某些实施方案中,所述药物产品是含有与一种或多种赋形剂混合的他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物组合物,且所述组合物的样品可以是例如100mg至100g所述组合物。

[0087] 在某些实施方案中,所述药物产品是药物剂量单位,例如含有与一种或多种赋形剂混合的他喹莫德的用于口服施用的胶囊或片剂,并且所述产品的样品可以是一个这样的剂量单位或多个这样的剂量单位,例如1至100个胶囊或片剂、或1至50个胶囊或片剂、或1至20个胶囊或片剂、或1至10个胶囊或片剂、或1至5个胶囊或片剂,例如至少2个、至少3个、至少5个、至少10个或至少20个胶囊或片剂。

[0088] 在某些实施方案中,本文中公开的方法包括将药物产品的样品储存(保留)一段时间,优选地在选择的温度和湿度条件下。可以优选在储存阶段开始时或之前以及在储存阶段结束时确定样品中的他喹莫德以及化合物I、II、III和IV中的至少一种的量(或浓度)。所选择的储存条件可以包括在例如20°C至40°C范围内的温度,以及在例如30%至75%范围内的周围气氛中的相对湿度;例如25°C和60% RH,或30°C和65%RH,或35°C和70% RH,或40°C和75% RH。所述储存阶段可以延续例如几周至几年范围内的时间段。例如,稳定性试验阶段(“储存阶段”)可以是2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、9个月、1年、18个月、2年、3年、4年或甚至5年或更长。通过使用较高的储存温度和/或较高的相对湿度(RH),可以选择较短的储存阶段。通过例如HPLC可以测定在储存阶段结束时在样品中的他喹莫德分解产物的总量。

[0089] 对于稳定性试验,可以将样品储存或保留在密闭容器或开放容器中。在某些实施方案中,例如当药物产品是剂量单位(诸如胶囊或片剂)时,所述样品可以储存在包装诸如泡罩包装或药用玻璃或塑料罐或管形瓶中。

[0090] 本文中公开的方法包括确定产品样品中一种或多种选自化合物I、化合物II、化合

物III和化合物IV的化合物的量。在某些实施方案中,所述方法包括确定化合物I的量,和任选地化合物II、III和IV中的一种或多种的量。在某些实施方案中,所述方法包括确定化合物I和II的量,和任选地化合物III和IV中的一种或两种的量。在某些实施方案中,所述方法包括确定化合物I、II和III的量,和任选地化合物IV的量。在某些实施方案中,所述方法包括确定化合物I、II、III和IV的量。

[0091] 在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物II的量,和任选地化合物I、化合物III和化合物IV中的一种或多种的量。

[0092] 在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物II和化合物III的量,和任选地化合物I和化合物IV中的一种或两种的量。

[0093] 在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物II、化合物III和化合物IV的量,和任选地化合物I的量。

[0094] 在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物III的量,和任选地化合物I、化合物II和化合物IV中的一种或多种的量。

[0095] 在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物III和化合物IV的量,和任选地化合物I和化合物II中的一种或两种的量。

[0096] 在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物IV的量,和任选地化合物I、化合物II和化合物IV中的一种或多种的量。

[0097] 在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物I的量。在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物II的量。在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物III的量。在某些另外实施方案中,所述方法包括确定所述样品中化合物IV的量。

[0098] 在用于确定含有他喹莫德的药物产品是否适合用于分配的方法的某些实施方案中,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后(即在选择的稳定性试验阶段结束时),含有不超过约5%w/w的如上文定义的他喹莫德分解产物时,将所述产品确定为适合用于分配。确定产品适合用于分配在本文中也可以被称作“批准所述产品用于分配”。在某些实施方案中,所述方法包括,仅当其样品含有不超过约4.5%w/w的本文所定义的他喹莫德分解产物时,或不超过约4.0%w/w、约3.5%w/w、约3.0w/w、约2.5%w/w、约2.0%w/w、约1.5%w/w、约1.0%w/w、0.8%w/w、约0.7%w/w、约0.6%w/w或约0.5%w/w的所述他喹莫德分解产物(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0099] 在某些实施方案中,所述方法包括,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后,含有不超过约2.0%w/w的化合物I、不超过约1.5%w/w的化合物I、不超过约1.0%w/w的化合物I、不超过0.50%w/w的化合物I、或不超过约0.25%w/w的化合物I(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0100] 在某些实施方案中,所述方法包括,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后,含有不超过约2.0%w/w的化合物II、不超过约1.5%w/w的化合物II、不超过约1.0%w/w的化合物II、不超过0.50%w/w的化合物II、或不超过约0.25%w/w的化合物II(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0101] 在某些实施方案中,所述方法包括,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后,含有不超过约2.0%w/w的化合物III、不超过约1.5%w/w的化合物III、不超过约1.0%

w/w的化合物III、不超过0.50%w/w的化合物III、或不超过约0.25%w/w的化合物III(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0102] 在某些实施方案中,所述方法包括,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后,含有不超过约2.0%w/w的化合物IV、不超过约1.5%w/w的化合物IV、不超过约1.0%w/w的化合物IV、不超过0.50%w/w的化合物IV、或不超过约0.25%w/w的化合物IV(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0103] 在某些实施方案中,所述方法包括,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后,含有(a)不超过约5%w/w的如上文定义的他喹莫德分解产物;和(b)不超过约2.0%w/w的化合物I-IV中的任一种、不超过约1.5%w/w的化合物I-IV中的任一种、不超过约1.0%w/w的化合物I-IV中的任一种、不超过0.50%w/w的化合物I-IV中的任一种、或不超过约0.25%w/w的化合物I-IV中的任一种(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0104] 在某些实施方案中,所述方法包括,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后,含有(a)不超过约4%w/w的如上文定义的他喹莫德分解产物;和(b)不超过约2.0%w/w的化合物I-IV中的任一种、不超过约1.5%w/w的化合物I-IV中的任一种、不超过约1.0%w/w的化合物I-IV中的任一种、不超过0.50%w/w的化合物I-IV中的任一种、或不超过约0.25%w/w的化合物I-IV中的任一种(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0105] 在某些实施方案中,所述方法包括,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后,含有(a)不超过约3%w/w的如上文定义的他喹莫德分解产物;和(b)不超过约1.5%w/w的化合物I-IV中的任一种、不超过约1.0%w/w的化合物I-IV中的任一种、不超过0.50%w/w的化合物I-IV中的任一种、或不超过约0.25%w/w的化合物I-IV中的任一种(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0106] 在某些实施方案中,所述方法包括,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后,含有(a)不超过约2%w/w的如上文定义的他喹莫德分解产物;和(b)不超过约1.0%w/w的化合物I-IV中的任一种、不超过0.50%w/w的化合物I-IV中的任一种、或不超过约0.25%w/w的化合物I-IV中的任一种(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0107] 在某些实施方案中,所述方法包括,仅当所述产品的样品,任选地在稳定性试验之后,含有(a)不超过约5%w/w的如上文定义的他喹莫德分解产物;和(b)不超过约2.0%w/w的化合物I、不超过约1.5%w/w的化合物I、不超过约1.0%w/w的化合物I、不超过0.50%w/w的化合物I、或不超过约0.25%w/w的化合物I(相对于所述样品中他喹莫德的量);和/或不超过约2.0%w/w的化合物II、不超过约1.5%w/w的化合物II、不超过约1.0%w/w的化合物II、不超过0.50%w/w的化合物II、或不超过约0.25%w/w的化合物II(相对于所述样品中他喹莫德的量);和/或不超过约2.0%w/w的化合物III、不超过约1.5%w/w的化合物III、不超过约1.0%w/w的化合物III、不超过0.50%w/w的化合物III、或不超过约0.25%w/w的化合物III(相对于所述样品中他喹莫德的量);和/或不超过约2.0%w/w的化合物IV、不超过约1.5%w/w的化合物IV、不超过约1.0%w/w的化合物IV、不超过0.50%w/w的化合物IV、或不超过约0.25%w/w的化合物IV(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分

配。

[0108] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括,相对于所述产品中他喹莫德的目标量,确定药物产品的样品中他喹莫德的量,所述目标量可以是药物剂量单位中他喹莫德的所需剂量强度,诸如1mg他喹莫德/剂量单位,或他喹莫德的药学上可接受的盐的对应量。例如,在某些实施方案中,所述方法包括将药物产品的样品储存一段时间,定期测定样品中他喹莫德的量,和将在样品中测定的他喹莫德的量与他喹莫德的目标量进行对比,所述目标量可以是,例如,在储存阶段开始时在剂量单位中存在的他喹莫德的量,或预期剂量强度。

[0109] 制备产品的方法

[0110] 另一个方面是一种用于制备药物产品的方法,所述药物产品包含治疗有效量的他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂,所述方法包括如本文所述用于评估药物产品的方法。

[0111] 在某些实施方案中,例如,提供了一种用于制备包含他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品的方法,所述方法包括:将他喹莫德或其药学上可接受的盐与一种或多种赋形剂混合以得到药物组合物,任选地对所述药物组合物进行另外的加工,例如以得到剂量单位,诸如片剂或胶囊,得到所述产品的样品,任选地对所述样品进行稳定性试验,和确定所述样品中他喹莫德分解产物的量,所述他喹莫德分解产物包含一种或多种选自N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸、4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)的化合物。

[0112] 在某些实施方案中,所述方法包括,确定产品的样品是否含有不超过约5%w/w(相对于所述样品中他喹莫德的量)的本文所定义的分解产物,和如果所述样品含有不超过约5%w/w的分解产物(相对于所述样品中他喹莫德的量),则批准所述药物产品用于分配。

[0113] 在某些优选的实施方案中,所述方法包括,确定含有他喹莫德的药物产品的样品中本文所定义的分解产物的量,和仅当所述样品含有不超过约2%w/w的分解产物(相对于所述样品中他喹莫德的量)时,批准所述产品用于分配。

[0114] 用于制备包含他喹莫德的药物产品的方法可以包括这样的方法:合成并分离他喹莫德或其药学上可接受的盐,例如如在上文提及的公开(例如WO 03/106424和WO 2012/004338)中的任一篇中所述,随后将他喹莫德或其药学上可接受的盐与一种或多种合适的、药学上可接受的赋形剂组合,以得到含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物组合物,任选地随后制备含有所述组合物的合适药物剂量单位,诸如口服胶囊或口服片剂。

[0115] 因而,本文中公开的评估方法可以是本文所定义的用于制备药物产品的方法的一部分。例如,用于制备含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的用于口服施用的药物剂量单位(例如胶囊或片剂)的方法可以包括通过含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物组合物的常规包囊或压片来制备剂量单位,并对得到的胶囊或片剂的样品进行本文描述的评估方法,以验证所述片剂或胶囊符合本文所定义的不希望的他喹莫德反应或分解产物的最大水平方面的要求。

[0116] 用于制备含有治疗有效量的他喹莫德的剂量单位(诸如胶囊或片剂)的方法可以包括将他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐与填充剂掺合,将润滑剂与得到的掺合物混合,将得到的组合物加工成剂量单位,例如通过压片或包囊所述组合物,确定所述剂量单

位的样品中本文所定义的他喹莫德分解产物的量,和任选地在25°C至40°C的温度和60%至75% RH将所述剂量单位的样品储存一段时间,例如2周至5年、或1个月至5年、或1个月至4年、或1个月至3年、或1个月至2年、或1个月至1年、或1个月至3个月,例如3个月至5年、或3个月至4年、或3个月至3年、或3个月至2年、或3个月至1年、或6个月至5年、或6个月至4年、或6个月至3年、或6个月至3年、或6个月至2年、或6个月至1年,和在储存阶段结束时确定所述样品中本文所定义的他喹莫德分解产物的量。

[0117] 在某些实施方案中,从一种且相同的药物产品获得多个样品,并且每个样品独立地进行稳定性试验,例如持续不同的时间长度和/或在不同的温度和相对湿度条件,由此分别确定每个样品中本文所定义的他喹莫德分解产物的量。

[0118] 药物产品

[0119] 本文还提供了一种固体药物产品,其包含治疗有效量的作为活性成分的他喹莫德或其药学上可接受的盐、药学上可接受的赋形剂,并且另外包含他喹莫德分解产物,其包含一种或多种选自化合物I、化合物II、化合物III和化合物IV、或化合物I、II、III和IV的药学上可接受的盐的化合物。优选地,在这样的产品中,所述他喹莫德分解产物以不超过约5% w/w(相对于他喹莫德的量)的量存在。

[0120] 在这样的产品中,他喹莫德可以以游离碱形式或作为药学上可接受的盐存在。药学上可接受的盐的例子包括与(作为抗衡离子的)碱金属离子(例如Li⁺、Na⁺或K⁺)或与碱土金属离子(例如Mg²⁺或Ca²⁺)或与任何其它药学上可接受的金属离子(例如Zn²⁺或Al³⁺)形成的盐;或与有机碱(诸如二乙醇胺、乙醇胺、葡甲胺、三乙醇胺或氨丁三醇)形成的药学上可接受的盐。

[0121] 这样的盐,以及例如酸加成盐,例如与强酸诸如氢卤酸形成的酸加成盐,还可以由他喹莫德的分解产物形成。

[0122] 因此,在本文中,“他喹莫德”和“他喹莫德分解产物”应当理解为包括所述化合物的游离碱形式以及盐形式,除非另外指出或从上下文显而易见。与此相关,应当指出,本文指出的他喹莫德分解产物或他喹莫德的任何重量和%w/w应当理解为表示他喹莫德分解产物和他喹莫德的非盐(游离碱)形式。

[0123] 在某些实施方案中,所述药物产品含有不超过约4.5%w/w(相对于他喹莫德)的本文所定义的他喹莫德分解产物,例如不超过约4.0%w/w、3.5%w/w、3.0%w/w、2.5%w/w、2.0%w/w、1.5%w/w、1.0%w/w、0.8%w/w、0.7%w/w、0.6%w/w或0.5%w/w的本文所定义的他喹莫德分解产物(相对于所述产品中他喹莫德的量)。

[0124] 不言而喻,优选的是,在本发明的产品中存在尽可能低量的他喹莫德分解产物。但是,在某些实施方案中,所述药物产品含有至少0.01%w/w(相对于他喹莫德)的如上文定义的他喹莫德分解产物,例如至少0.02%w/w、0.03%w/w、0.04%w/w、0.05%w/w、0.06%w/w、0.07%w/w、0.08%w/w、0.09%w/w或0.10%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)的如上文定义的他喹莫德分解产物。

[0125] 在某些实施方案中,所述药物产品是一种组合物,其含有治疗有效量的他喹莫德以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,包括填充剂和/或润滑剂。在某些实施方案中,所述组合物是一种颗粒组合物,或包括粉末,例如如在国际申请号PCT/EP2022/063887(参见上文)中所述。

[0126] 例如,所述药物产品可以是一种组合物,其含有约0.1至2重量%的他喹莫德和约98至99.9重量%的一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如约0.2至1重量%的他喹莫德和约99至99.8重量%的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0127] 在某些实施方案中,所述药物产品是一种组合物,其含有治疗有效量的他喹莫德以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如他喹莫德、填充剂和润滑剂。

[0128] 在某些实施方案中,所述药物产品是一种组合物,其含有他喹莫德以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如他喹莫德、作为填充剂的预胶化淀粉和作为润滑剂的氢化植物油。

[0129] 在某些实施方案中,所述药物产品是药物剂量单位,例如用于口服施用的药物剂量单位,诸如胶囊或片剂。例如,所述药物产品可以是这样的剂量单位:其含有0.25mg至2mg他喹莫德,例如0.5至1.5mg他喹莫德,特别是1mg他喹莫德(或对应量的其药学上可接受的盐),以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,诸如填充剂和润滑剂。

[0130] 在某些实施方案中,所述药物剂量单位是用于口服施用的片剂。在某些其它的实施方案中,所述药物剂量单位是用于口服施用的胶囊。

[0131] 例如,所述药物产品可以是用于口服施用的胶囊,诸如硬壳胶囊,所述胶囊含有0.25mg至2mg他喹莫德,例如0.5至1.5mg他喹莫德,特别是1mg他喹莫德(或对应量的其药学上可接受的盐),以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,诸如填充剂和润滑剂。

[0132] 在某些实施方案中,所述药物产品是固体立即释放胶囊,其含有约100至约200mg(例如约150mg)的粉末,所述粉末由与一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如作为填充剂的预胶化淀粉和作为润滑剂的氢化植物油)组合的0.1mg至2mg他喹莫德组成。

[0133] 如上文所指出的,在本文提供的被确定为适合用于分配的药物产品中,化合物I-IV以不超过约5%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)的总量存在。应当认识到,在某些情况下,含有他喹莫德的药物产品中的化合物I-IV的量可能非常低,例如接近甚至低于检测限。

[0134] 在某些实施方案中,化合物I-IV中的至少一种以至少约0.01%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)、至少约0.02%w/w、至少约0.05%w/w、至少约0.08%w/w或至少约0.10%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)的量存在于所述药物产品中。

[0135] 在某些实施方案中,提供了一种药物产品,其包含他喹莫德或其药学上可接受的盐、药学上可接受的赋形剂和化合物I,其中化合物I以不超过约2.0%w/w(相对于他喹莫德的量)、或不超过约1.5%w/w、约1.0%w/w、约0.50%w/w、或约0.25%w/w(相对于他喹莫德的量)的量存在于所述药物组合物中。在这些实施方案中的一些中,化合物I以至少约0.01%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)、至少约0.02%w/w、至少约0.05%w/w、至少约0.08%w/w、或至少约0.10%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)的量存在。

[0136] 在某些实施方案中,提供了一种药物产品,其包含他喹莫德或其药学上可接受的盐、药学上可接受的赋形剂和化合物II,其中化合物II以不超过约2.0%w/w(相对于他喹莫德的量)、或不超过约1.5%w/w、约1.0%w/w、约0.50%w/w、或约0.25%w/w(相对于他喹莫德的量)的量存在于所述药物组合物中。在这些实施方案中的一些中,化合物II以至少约0.01%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)、至少约0.02%w/w、至少约0.05%w/w、至少约0.08%w/w、或至少约0.10%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)的量存在。

[0137] 在某些实施方案中,提供了一种药物产品,其包含他喹莫德或其药学上可接受的盐、药学上可接受的赋形剂和化合物III,其中化合物III以不超过约2.0%w/w(相对于他喹莫德的量)、或不超过约1.5%w/w、约1.0%w/w、约0.50%w/w、或约0.25%w/w(相对于他喹莫德的量)的量存在于所述药物组合物中。在这些实施方案中的一些中,化合物III以至少约0.01%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)、至少约0.02%w/w、至少约0.05%w/w、至少约0.08%w/w、或至少约0.10%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)的量存在。

[0138] 在某些实施方案中,提供了一种药物产品,其包含他喹莫德或其药学上可接受的盐、药学上可接受的赋形剂和化合物IV,其中化合物IV以不超过约2.0%w/w(相对于他喹莫德的量)、或不超过约1.5%w/w、约1.0%w/w、约0.50%w/w、或约0.25%w/w(相对于他喹莫德的量)的量存在于所述药物组合物中。在这些实施方案中的一些中,化合物IV以至少约0.01%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)、至少约0.02%w/w、至少约0.05%w/w、至少约0.08%w/w、或至少约0.10%w/w(相对于所述产品中他喹莫德的量)的量存在。

[0139] 本文提供的药物产品(例如药物组合物或包含这样的药物组合物的药物剂量单位)优选地呈固体形式。在某些实施方案中,所述药物产品是药物组合物。在某些实施方案中,所述药物产品是药物剂量单位,例如口服胶囊或片剂。

[0140] 应当指出,他喹莫德以及化合物I至IV可以以非盐形式或以盐形式存在。除非另外指出或从上下文中清楚地看出,对他喹莫德或化合物I至IV中的任何一种的任何提及应当理解为包括其非盐形式以及盐形式,但本文指出的任何量表示他喹莫德和化合物I至IV的非盐形式。

[0141] 药物产品的用途

[0142] 如上文所提及,先前已经显示了他喹莫德在治疗各种疾病中的治疗活性。本文提供的药物产品被认为将可用于治疗,特别是用于治疗先前已经显示他喹莫德对其具有治疗活性的那些疾病中的任一种。因而,另一个方面是用于治疗癌症的本文提供的药物产品。

[0143] 另一个方面是本文提供的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗癌症。在某些实施方案中,所述制备包括通过使用本技术领域众所周知的包囊技术包囊本文提供的药物组合物来制备胶囊。在某些其它的实施方案中,所述制备包括使用本技术领域中也众所周知的压片技术来制备片剂。应当指出,合适的赋形剂和制备条件的选择被认为完全是在本领域普通技术人员知识范围内,适当考虑本说明书并参考众所周知的教科书,诸如“Aulton's Pharmaceuticals, The Design and Manufacture of Medicines”, 2021年第6版,编辑:Kevin Taylor, Michael Aulton (Paperback ISBN:9780702081545, eBook ISBN:9780702081569), Copyright: ©Elsevier; 或“Remington, The Science and Practice of Pharmacy”, 2020年第23版,编辑:Adeboye Adejare (Hardcover ISBN:9780128200070, eBook ISBN:9780128223895), Copyright: ©Academic Press。

[0144] 再另一个方面是通过向需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的本文提供的药物产品来治疗癌症的方法。优选地,所述方法包括口服施用本文提供的药物剂量单位,诸如口服片剂或胶囊。在实施方案中,所述方法包括口服施用本文提供的片剂。在实施方案中,所述方法包括口服施用本文提供的胶囊。

[0145] 在某些实施方案中,所述癌症选自膀胱癌、黑素瘤、肺癌诸如NSCLC(非小细胞肺癌)、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、血液学恶性肿瘤、特别是晚期血液

学恶性肿瘤、卵巢癌(具体地,铂耐药的卵巢癌)、神经内分泌肿瘤(NET)和胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。用本发明的组合物治疗的癌症可以处于任何阶段,例如早期阶段或晚期阶段。在某些实施方案中,所述治疗在停止治疗后在个体中产生持续应答。在某些实施方案中,所述治疗在个体中产生完全应答、部分应答或稳定疾病。

[0146] 在某些实施方案中,所述癌症是血液学癌症,诸如白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤或多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,所述血液学癌症选自白血病和多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,所述血液学癌症选自白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓增生性肿瘤。

[0147] 在某些实施方案中,所述血液学癌症是白血病。在某些实施方案中,所述血液学癌症是淋巴瘤。在某些实施方案中,所述血液学癌症是骨髓增生异常综合征。在某些实施方案中,所述血液学癌症是骨髓增生性肿瘤。在某些实施方案中,所述血液学癌症是多发性骨髓瘤。

[0148] 所述白血病可以选自慢性淋巴细胞性白血病(包括毛细胞白血病)、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓样白血病及其前体、骨髓增生异常综合征。在某些实施方案中,所述白血病是急性淋巴细胞性白血病或急性髓样白血病及其前体、骨髓增生异常综合征。在某些实施方案中,所述白血病是急性淋巴细胞性白血病。在某些实施方案中,所述白血病是急性髓样白血病。

[0149] 在某些实施方案中,所述骨髓增生性肿瘤选自骨髓纤维化、原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、慢性嗜中性粒细胞性白血病、慢性髓性白血病、急性髓性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病和肥大细胞增多症。在某些实施方案中,所述骨髓增生性肿瘤选自骨髓纤维化、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、慢性嗜中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病和肥大细胞增多症。在某些实施方案中,所述骨髓增生性肿瘤选自骨髓纤维化、原发性血小板增多症和真性红细胞增多症。在某些实施方案中,所述骨髓增生性肿瘤是骨髓纤维化。在某些实施方案中,所述骨髓增生性肿瘤是原发性血小板增多症或真性红细胞增多症。原发性血小板增多症和真性红细胞增多症都可以发展成骨髓纤维化。因此,在某些实施方案中,本文提供的药物产品是用于预防或减少骨髓增生性肿瘤诸如原发性血小板增多症或真性红细胞增多症进展至纤维化阶段。因此,本文中使用的术语“骨髓纤维化”表示原发性骨髓纤维化、以及继发性骨髓纤维化,包括ET后骨髓纤维化和PV后骨髓纤维化。在某些实施方案中,所述骨髓纤维化是原发性骨髓纤维化。在某些实施方案中,所述骨髓纤维化是继发性骨髓纤维化。

[0150] 在某些另外的实施方案中,所述癌症是实体癌症,例如膀胱癌、前列腺癌或乳腺癌。在某些实施方案中,所述癌症选自膀胱癌(诸如特定非肌肉侵袭性膀胱癌、肌肉侵袭性膀胱癌和转移性和泌尿道上皮膀胱癌)、前列腺癌和肾细胞癌。在某些实施方案中,所述癌症是膀胱癌。

[0151] 在通过使用本文提供的药物产品对任何给定对象进行医学治疗时,剂量水平和频率通常由治疗医师在适当考虑诸如以下因素的情况下确定:治疗的对象的性别、年龄、体重和相对健康,选择的施用途径和形式,其它药物的额外使用,例如在联合疗法中。

[0152] 通常,考虑在从0.001mg/kg体重或0.002mg/kg体重或0.005mg/kg体重或0.01mg/kg体重的最小值至0.2mg/kg体重或0.1mg/kg体重或0.05mg/kg体重或0.02mg/kg体重的最

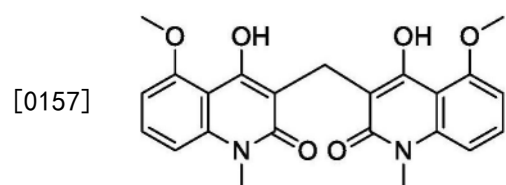
大值范围内的每日剂量。在某些实施方案中,以0.1至4mg/天、或0.2至2mg/天、0.4至1.8mg/天、0.5至1.5mg/天、或0.6至1.2mg/天(例如1mg/天)的量施用他喹莫德。

[0153] 在某些实施方案中,可以逐渐调整剂量以达到最佳结果,即所谓的剂量滴定。例如,剂量滴定可以包含以例如0.25mg的低每日剂量开始并维持该剂量水平1或2周的阶段。如果没有遇到可能禁止增加剂量的显著副作用,则可以增加水平,例如至0.5mg/天,持续1或2周,在此阶段以后可以考虑再次增加,以达到1mg的每日剂量,等等。在这样的方法中,如果在剂量逐渐增加之后出现任何显著的副作用,则可以再次将剂量减少至之前的水平。可能发生的副作用包括在这种类型的治疗中通常可能会遇到的副作用,例如被认为与剂量有关的胃肠道问题、疲倦和类流感综合征。

[0154] 优选每天施用他喹莫德,例如每天1-3次,或每天1-2次,诸如每天一次。但是,在某些实施方案中,以较低频率施用所述药物,例如每两天、每周一次等。应当指出,如果施用他喹莫德的药学上可接受的盐,则等效剂量将是结果是非盐形式(即作为游离碱)的他喹莫德的指定剂量的剂量。

[0155] 化合物3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)

[0156] 另一个方面是具有以下结构式的化合物3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)(化合物IV):



[0158] 或所述化合物的药学上可接受的盐。

[0159] 化合物IV可用于例如本文描述的评估方法中。

[0160] 用于制备3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)的方法

[0161] 另一个方面是用于制备化合物IV或所述化合物的盐的方法,所述方法包括允许(例如通过制浆)4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(化合物III)在溶剂诸如干燥的(99%)乙醇中在乙烷-1,2-二胺和乙酸存在下与低聚甲醛反应。

[0162] 在某些实施方案中,所述方法包括通过对4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(化合物II)进行脱羧反应而得到化合物III。

[0163] 在某些实施方案中,所述方法包括通过水解对应的C1-C6烷基酯或C1-C3烷基酯(例如4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯)而得到化合物II。

[0164] 在某些实施方案中,所述方法包括将得到的化合物IV转化成其盐,例如碱金属盐,诸如含有选自锂、钠、钾等的金属的盐。

[0165] 选自化合物I、II、III和IV的化合物的用途

[0166] 化合物I、II、III和IV可用在如在本文中公开的方法中,例如,作为分析参考样品或用于制备校正曲线,例如在用于确定含有他喹莫德或他喹莫德的药学上可接受的盐的药物产品是否适合用于分配的方法中。因此,某些方面涉及化合物I、II、III和IV中的任何一种或多种在本文公开的方法中的用途,以及在其中应用了这种方法的制备包含他喹莫德的药物组合物的方法中的用途。

[0167] 在某些实施方案中,在如本文描述的方法中提供了化合物I的用途。

- [0168] 在某些实施方案中,在如本文描述的方法中提供了化合物II的用途。
- [0169] 在某些实施方案中,在如本文描述的方法中提供了化合物III的用途。
- [0170] 在某些实施方案中,在如本文描述的方法中提供了化合物IV的用途。

实施例

[0171] 以下非限制性实施例进一步举例说明本发明。

[0172] 实施例1

[0173] 3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)的合成

[0174] 步骤1:4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0175] 将4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯(40g)在乙酸中用NaCl/H₂SO₄水解以产生4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(化合物II)(23.7g)。

[0176] 步骤2:4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0177] 将化合物II(12g)在DMSO中在120°C加热2小时,以产生4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(化合物III)(9.31g,分子量205.22)。

[0178] 步骤3:3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)

[0179] 将化合物III(3.0g,14.6mmol)和低聚甲醛(205mg,6.1mmol,90%)在30ml干燥的(99%)乙醇中制浆。向该浆中加入乙烷-1,2-二胺(21μl)和乙酸(80μl),并将反应混合物回流。2小时以后,将反应混合物通过加入EtOH进行稀释并过滤,以产生3,3'-亚甲基双(4-羟基-5-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮)(化合物IV)(2.6g,分子量422.43)。通过MS、¹H NMR和¹³C NMR证实化合物IV的结构。波谱显示在图2、图3、图4和图5中。

[0180] 实施例2

[0181] 含有1mg他喹莫德的口服胶囊的制备和评估

[0182] 制备了一批具有1mg他喹莫德/胶囊的目标剂量强度的口服胶囊。所述胶囊是常规的固体立即释放胶囊(硬明胶,3号Coni-**snap**[®]胶囊),每个胶囊含有154mg由他喹莫德(目标重量1mg)、预胶化玉米淀粉(Starch**1500**[®])(150mg)和氢化植物油(**Sterotex**[®])(3mg)组成的粉末。制备方法包含单步骤掺合程序,随后将所需量的掺合物填充到胶囊壳中。

[0183] 通过确定胶囊样品中他喹莫德的量和化合物III的量来评估所获得的胶囊批次。批准该批次的选定判据是,样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量)。发现样品的胶囊含有0.01%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(其被确定为1.05mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0184] 实施例3

[0185] 含有1mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0186] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物III的量来评估在实施例2中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在1个月稳定性试验结束时,来自该批次的胶囊样品含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量)。所述稳定性试验包括将所述胶囊在开放棕色玻璃罐中保持在40°C/75% RH。在1个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.13%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(1.04mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判

据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0187] 实施例4

[0188] 含有1mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0189] 通过如在实施例3中所述的方法,但是将所述胶囊在开放棕色玻璃罐中在40°C/75% RH保持2个月,评估在实施例2中制备的胶囊批次。批准该批次的选定判据是,在稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量)。在2个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.12%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(1.04mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0190] 实施例5

[0191] 含有1mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0192] 通过如在实施例3中所述的方法,但是将所述胶囊在开放棕色玻璃罐中在40°C/75% RH保持3个月,评估在实施例2中制备的胶囊批次。批准该批次的选定判据是,在稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量)。在3个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.14%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(1.00mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0193] 实施例6

[0194] 含有1mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0195] 通过如在实施例3中所述的方法,但是将所述胶囊在开放棕色玻璃罐中在40°C/75% RH保持6个月,评估在实施例2中制备的胶囊批次。批准该批次的选定判据是,在稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量)。在6个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.16%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(1.01mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0196] 实施例7

[0197] 含有0.5mg他喹莫德的口服胶囊的制备和评估

[0198] 制备了一批具有0.5mg他喹莫德/胶囊的目标剂量强度的口服胶囊(约8000粒胶囊)。所述胶囊是常规的固体立即释放胶囊(硬明胶,3号(3ml) Coni-snap®胶囊),每粒胶囊含有210mg由他喹莫德(目标重量0.5mg)、预胶化玉米淀粉(Starch1500®)(205.3mg)和氢化植物油(Lubritab®)(4.2mg)组成的粉末。所述制备方法包括三步掺合程序,即步骤1)第一预混合步骤,其包括在小混料器中将他喹莫德与填充剂的小部分混合;步骤2),在添加润滑剂和填充剂的第二部分之后的第二预混合步骤;和步骤3)在滚筒混料器中与剩余填充剂最终混合的步骤,然后将所需量的掺合物填充到胶囊壳中。

[0199] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物III的量来评估得到的胶囊批次。批准该批次的选定判据是,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量)。发现所述样品的胶囊含有0.03%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(其确定为0.498mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0200] 实施例8

[0201] 含有0.5mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0202] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物III的量来评估在实施例7中制

备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在3个月稳定性试验结束时,来自该批次的胶囊样品含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于胶囊中他喹莫德的量)。所述稳定性试验包括将所述胶囊在密封棕色玻璃罐中保持在40°C/75% RH。在稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.08%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(0.493mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0203] 实施例9

[0204] 含有0.5mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0205] 通过如在实施例8中所述的方法,但是将所述胶囊在密封棕色玻璃罐中在40°C/75% RH保持6个月,评估在实施例7中制备的胶囊批次。在6个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.14%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(0.487mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0206] 实施例10

[0207] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的制备和评估

[0208] 制备了一批具有0.25mg他喹莫德/胶囊的目标剂量强度的口服胶囊(6000粒胶囊)。所述胶囊是常规的固体立即释放胶囊(硬明胶,4号Coni-snap[®]胶囊),每粒胶囊含有150mg由他喹莫德(目标重量0.25mg)、预胶化玉米淀粉(Starch1500[®])(146.75mg)和氢化植物油(Lubritab[®])(3.00mg)组成的粉末。所述制备方法包括如在实施例7中所述的三步掺合程序,随后将所需量的掺合物填充到胶囊壳中。

[0209] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物III的量来评估得到的胶囊批次。批准该批次的选定判据是,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量)。发现所述样品的胶囊含有0.07%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(其确定为0.252mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0210] 实施例11

[0211] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0212] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物III的量来评估在实施例10中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在3个月稳定性试验结束时,来自该批次的胶囊样品含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于胶囊中他喹莫德的量)。所述稳定性试验包括将所述胶囊在密封棕色玻璃罐中保持在40°C/75% RH。在稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.10%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(确定为0.253mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0213] 实施例12

[0214] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0215] 通过如在实施例11中所述的方法,但是将所述胶囊在密封棕色玻璃罐中在40°C/75% RH保持6个月,评估在实施例10中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在6个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在6个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.10%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(确定为0.247mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0216] 实施例13

[0217] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的制备和评估

[0218] 制备了一批具有0.25mg他喹莫德/胶囊的目标剂量强度的口服胶囊(80000粒胶囊)。所述胶囊是常规的固体立即释放胶囊(白色硬明胶,4号Coni-snap®胶囊),每粒胶囊含有150mg由他喹莫德(目标重量0.25mg)、预胶化玉米淀粉(Starch1500®)(146.75mg)和氢化植物油(Lubritab®)(3.00mg)组成的粉末。所述制备方法包括如在实施例7中所述的不同类型的三步掺合程序,随后将所需量的掺合物填充到胶囊壳中。

[0219] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物III的量来评估得到的胶囊批次。批准该批次的选定判据是,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量)。发现所述样品的胶囊含有0.06%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(其确定为0.256mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0220] 实施例14

[0221] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0222] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物III的量来评估在实施例13中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在3个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于胶囊中他喹莫德的量)。所述稳定性试验包括将所述胶囊在透明的常规泡罩包装中保持在40°C/75%RH。在稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.12%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(确定为0.253mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0223] 实施例15

[0224] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0225] 通过如在实施例14中所述的方法,但是将具有胶囊的泡罩包装在40°C/75%RH保持6个月,评估在实施例13中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在6个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在6个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.24%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(0.247mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0226] 实施例16

[0227] 含有1mg他喹莫德的口服胶囊的制备和评估

[0228] 重复实施例13的一般程序以制备胶囊,其含有与146.00mg的Starch1500®和3.00mg的Lubritab®组合的1.00mg他喹莫德(即150mg/胶囊的填充重量)。

[0229] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物III的量来评估得到的胶囊批次。批准该批次的选定判据是,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量)。发现所述样品的胶囊含有0.02%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(其确定为0.994mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0230] 实施例17

[0231] 含有1mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0232] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物III的量来评估在实施例16中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在3个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含

有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于胶囊中他喹莫德的量)。所述稳定性试验包括将所述胶囊在透明的常规泡罩包装中保持在40°C/75% RH。在稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.13%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(确定为0.993mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0233] 实施例18

[0234] 含有1mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0235] 通过如在实施例14中所述的方法,但是将具有胶囊的泡罩包装在40°C/75% RH保持6个月,评估在实施例16中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在6个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过1.0%w/w的化合物III(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在6个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.21%w/w的化合物III(相对于他喹莫德的量(确定为0.985mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0236] 实施例19

[0237] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的制备和评估

[0238] 制备了一批具有0.25mg他喹莫德/胶囊的目标剂量强度的口服胶囊(200000粒胶囊)。所述胶囊是常规的固体立即释放胶囊(白色,4号硬明胶壳胶囊),每粒胶囊含有150mg由他喹莫德(目标重量0.25mg)、预胶化玉米淀粉(Starch 1500®)(146.75mg)和氢化植物油(Lubritab®)(3.00mg)组成的粉末。所述制备方法包括如在实施例7中所述的三步掺合程序,随后将所需量的掺合物填充到胶囊壳中。

[0239] 通过确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物I、II、III和IV的量评估得到的胶囊批次。批准该批次的选定判据是,所述样品的胶囊含有不超过总计5%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量)。发现所述样品的胶囊含有小于0.2%w/w的化合物I、II、III和IV的总量(相对于他喹莫德的量(其确定为0.244mg/胶囊))。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0240] 实施例20

[0241] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0242] 通过在3个月稳定性试验结束时确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物I、II、III和IV中的每一种的量,评估在实施例19中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在3个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过5.0%w/w的化合物I-IV的总量(相对于胶囊中他喹莫德的量)。所述稳定性试验包括将所述胶囊在不透水的泡罩包装中保持在25°C/60% RH。在稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.06%w/w的化合物I、小于0.05%w/w的化合物II、0.10%的化合物III和小于0.05%w/w的化合物IV(相对于他喹莫德的量(确定为0.246mg/胶囊)),即总计小于0.26%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量)。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0243] 实施例21

[0244] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0245] 通过如在实施例20中所述的方法,但是将具有胶囊的泡罩包装在25°C/60% RH保持6个月,评估在实施例19中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在6个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过5.0%w/w的化合物I-IV的总量(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在6个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.08%w/w的化合物I、小于0.05%w/w

w的化合物II、0.16%w/w的化合物III和小于0.05%w/w的化合物IV(相对于他喹莫德的量(0.243mg/胶囊)),即总计小于0.34%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量)。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0246] 实施例22

[0247] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0248] 通过如在实施例20中所述的方法,但是将具有胶囊的泡罩包装在25°C/60% RH保持9个月,评估在实施例19中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在9个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过5.0%w/w的化合物I-IV的总量(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在9个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.12%w/w的化合物I、小于0.05%w/w的化合物II、0.21%w/w的化合物III和小于0.05%w/w的化合物IV(相对于他喹莫德的量(确定为0.243mg/胶囊)),即总计小于0.43%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量)。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0249] 实施例23

[0250] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0251] 通过如在实施例20中所述的方法,但是将具有胶囊的泡罩包装在25°C/60% RH保持12个月,评估在实施例19中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在12个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过5.0%w/w的化合物I-IV的总量(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在12个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.11%w/w的化合物I、小于0.05%w/w的化合物II、0.26%w/w的化合物III和小于0.05%w/w的化合物IV(相对于他喹莫德的量(确定为0.245mg/胶囊)),即总计小于0.47%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量)。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0252] 实施例24

[0253] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0254] 通过如在实施例20中所述的方法,但是将具有胶囊的泡罩包装在25°C/60% RH保持18个月,评估在实施例19中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在18个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过5.0%w/w的化合物I-IV的总量(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在18个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.10%w/w的化合物I、0.05%w/w的化合物II、0.35%w/w的化合物III和0.07%w/w的化合物IV(相对于他喹莫德的量(确定为0.245mg/胶囊)),即总计0.57%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量)。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0255] 实施例25

[0256] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0257] 通过如在实施例20中所述的方法,但是将具有胶囊的泡罩包装在25°C/60% RH保持24个月,评估在实施例19中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在24个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过5.0%w/w的化合物I-IV的总量(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在24个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.13%w/w的化合物I、0.05%w/w的化合物II、0.41%w/w的化合物III和0.10%w/w的化合物IV(相对于他喹莫德的量(确定为0.237mg/胶囊)),即总计0.69%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量)。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0258] 实施例26

[0259] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0260] 通过如在实施例20中所述的方法,但是将具有胶囊的泡罩包装在25°C/60% RH保持36个月,评估在实施例19中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在36个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过5.0%w/w的化合物I-IV的总量(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在36个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.16%w/w的化合物I、0.06%w/w的化合物II、0.57%w/w的化合物III和0.15%w/w的化合物IV(相对于他喹莫德的量)(确定为0.237mg/胶囊),即总计0.94%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量)。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0261] 实施例27

[0262] 含有0.25mg他喹莫德的口服胶囊的评估

[0263] 通过如在实施例20中所述的方法,但是将具有胶囊的泡罩包装在25°C/60% RH保持48个月,评估在实施例19中制备的胶囊批次,由此批准该批次的判据是,在48个月稳定性试验结束时,所述样品的胶囊含有不超过5.0%w/w的化合物I-IV的总量(相对于胶囊中他喹莫德的量)。在48个月稳定性试验结束时,所述胶囊含有0.16%w/w的化合物I、0.06%w/w的化合物II、0.79%w/w的化合物III和0.19%w/w的化合物IV(相对于他喹莫德的量)(确定为0.238mg/胶囊),即总计1.2%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量)。因此,根据选定的批准判据,确定该胶囊批次适合用于分配。

[0264] 实施例28

[0265] 含有0.5mg他喹莫德的口服胶囊的制备和多次评估

[0266] 根据在实施例19中描述的程序,制备了一批具有0.5mg他喹莫德/胶囊的目标剂量强度的口服胶囊(200000粒胶囊)。所述胶囊是常规的固体立即释放胶囊(白色,4号硬明胶壳胶囊),每粒胶囊含有150mg由他喹莫德(目标重量0.5mg)、预胶化玉米淀粉(Starch 1500®)(146.5mg)和氢化植物油(Lubritab®)(3.00mg)组成的粉末。

[0267] 对得到的胶囊批次进行多次评估,即第一次评估包括在制备之后直接确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物I、II、III和IV的量,由此批准该批次用于分配的选定判据是,在不透水的泡罩包装中的样品的胶囊含有不超过总计5%w/w的化合物I-IV(相对于他喹莫德的量),随后是八次进一步独立评估,即分别在3、6、9、12、18、24、36和48个月的稳定性试验(通过将所述胶囊在不透水的泡罩包装中保持在25°C/60% RH)阶段结束时,确定在胶囊样品中的他喹莫德的量和化合物I、II、III和IV中的每一种的量,由此每次批准该批次的判据是,在稳定性试验的每个阶段结束时,所述样品的胶囊含有不超过5.0%w/w的化合物I-IV的总量(相对于胶囊中他喹莫德的量)。表3显示了在制备之后(即在0个月)和在稳定性试验的每个阶段结束时在胶囊中确定的化合物I-IV和他喹莫德的量。

[0268] 表3

试验	稳定性试验(月)								
	0	3	6	9	12	18	24	36	48
他喹莫德 (mg/胶囊)	0.500	0.501	0.497	0.504	0.500	0.501	0.486	0.490	0.494
分解产物 (% w/w)*									
化合物 I	<0.05	<0.05	0.05	0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.08
化合物 II	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
化合物 III	<0.05	0.05	0.09	0.11	0.13	0.16	0.19	0.27	0.36
化合物 IV	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	0.09	0.11

[0270] *相对于胶囊中他喹莫德的量

[0271] 在每种样品的胶囊中化合物I-IV的总量低于5% w/w(相对于他喹莫德的量),且因此根据每次评估,该胶囊批次被确定为适合用于分配。

[0272] 实施例29

[0273] 含有1.0mg他喹莫德的口服胶囊的制备和多次评估

[0274] 根据在实施例19中描述的程序,制备了一批具有1.0mg他喹莫德/胶囊的目标剂量强度的口服胶囊(200000粒胶囊)。所述胶囊是常规的固体立即释放胶囊(白色,4号硬明胶壳胶囊),每粒胶囊含有150mg由他喹莫德(目标重量1.0mg)、预胶化玉米淀粉(Starch 1500®)(146.0mg)和氢化植物油(Lubritab®)(3.00mg)组成的粉末。

[0275] 如在实施例28中所述,应用批准胶囊分配的相同标准,对得到的胶囊批次进行多次评估。表4显示了在制备之后(即在0个月)和在稳定性试验的每个阶段结束时在胶囊中确定的化合物I-IV和他喹莫德的量。

[0276] 表4

试验	稳定性试验(月)								
	0	3	6	9	12	18	24	36	48
他喹莫德 (mg/胶囊)	0.992	0.989	0.988	1.007	0.992	0.982	0.997	1.000	0.987
分解产物 (% w/w)*									
化合物 I	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
化合物 II	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.08
化合物 III	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	0.09	0.10	0.15	0.18
化合物 IV	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

[0278] *相对于胶囊中他喹莫德的量

[0279] 在每种样品的胶囊中化合物I-IV的总量低于5% w/w(相对于他喹莫德的量),且因

此根据每次评估,该胶囊批次被确定为适合用于分配。

[0280] 实施例30-46

[0281] 实施例30-46分别与实施例2-18相同,例外是,批准判据为小于0.5%w/w(相对于他喹莫德的量)的化合物III的最大量。根据该判据,所述胶囊被确定为适合用于分配。

[0282] 实施例47-57

[0283] 实施例47-57分别与实施例19-29相同,例外是,批准判据为小于2.0%w/w(相对于他喹莫德的量)的分解产物的最大总量。根据该判据,所述胶囊被确定为适合用于分配。

[0284] 实施例58-68

[0285] 实施例58-68分别与实施例47-57相同,例外是,批准判据为另外小于0.5%w/w(相对于他喹莫德的量)的化合物I-IV中的每一种的最大量。根据该判据,所述胶囊被确定为适合用于分配。

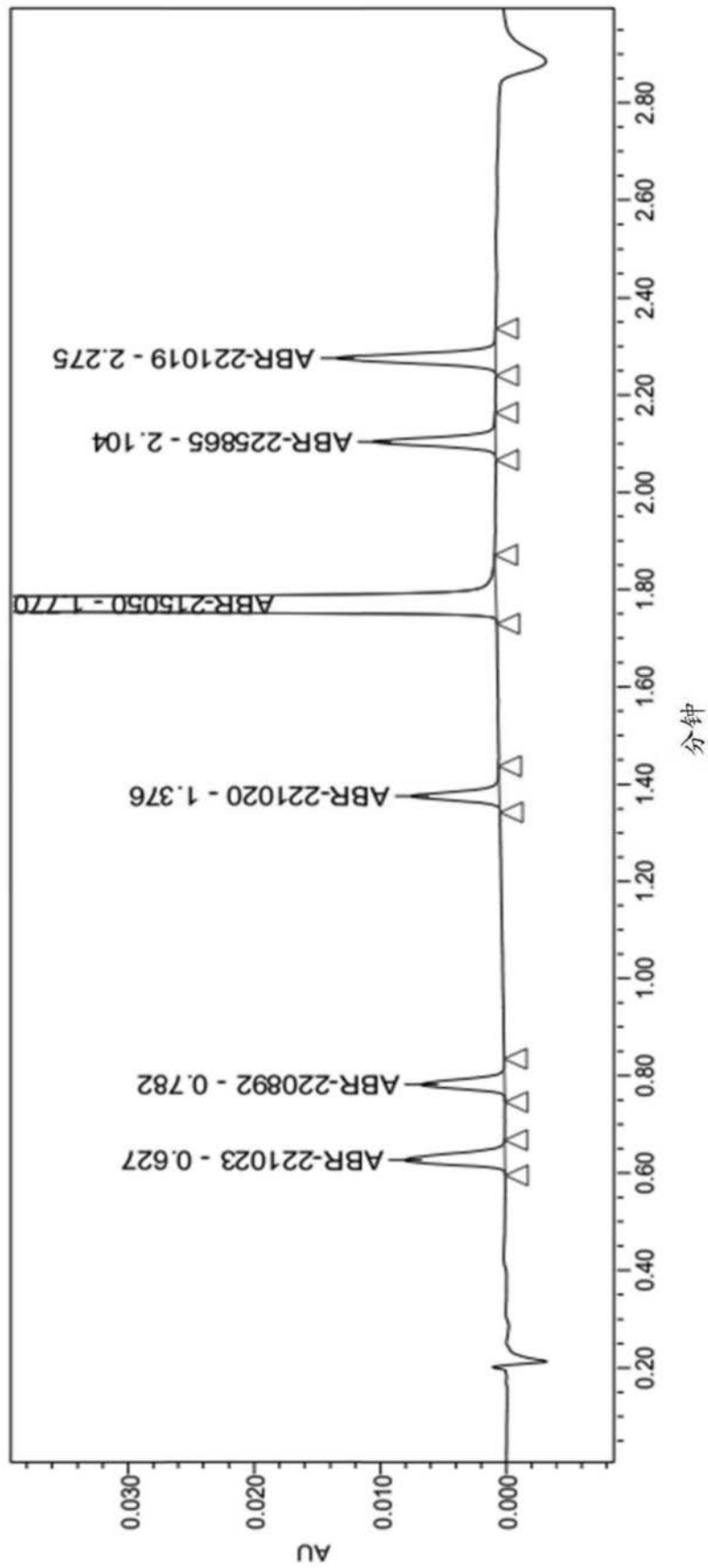


图1

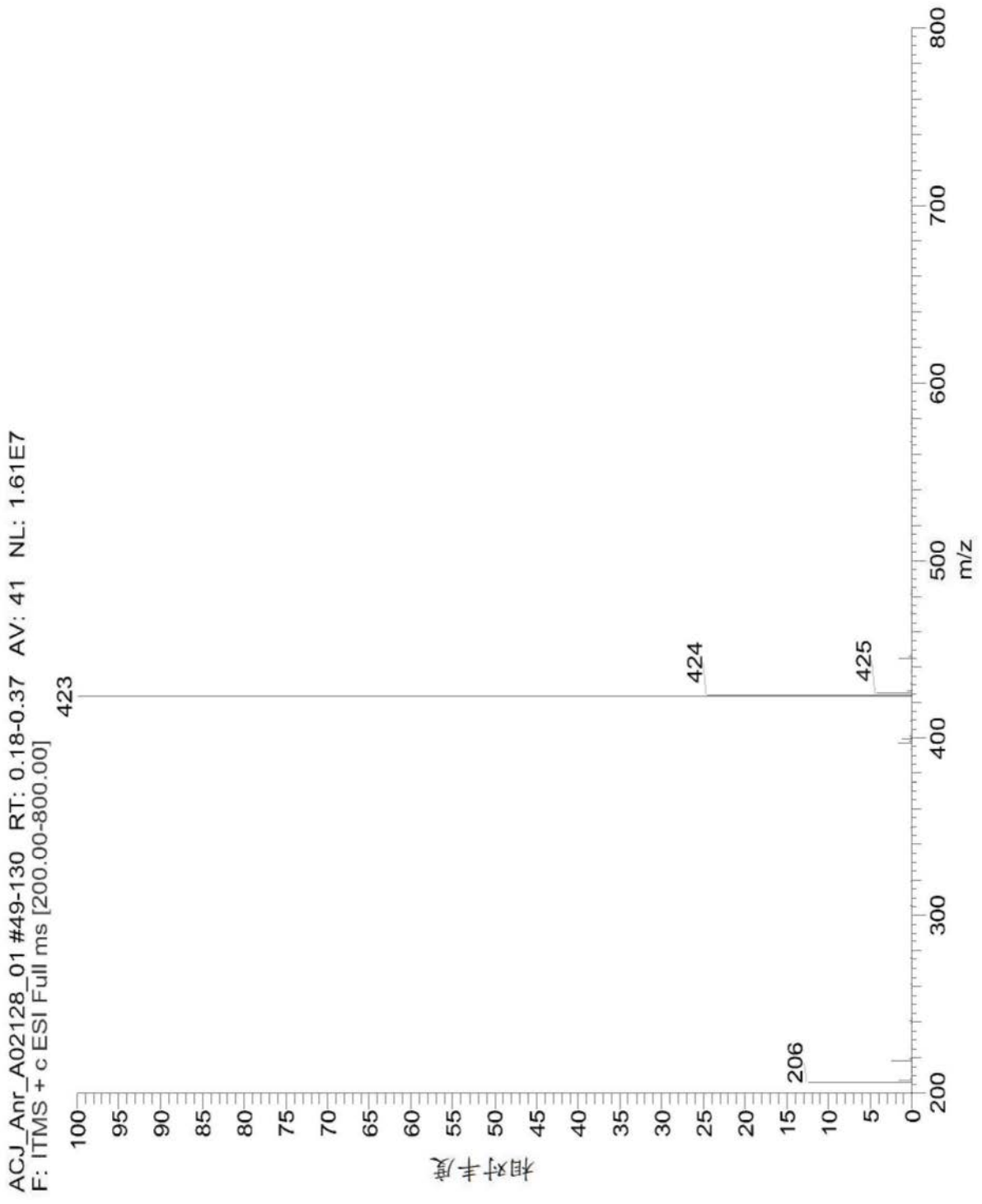


图2

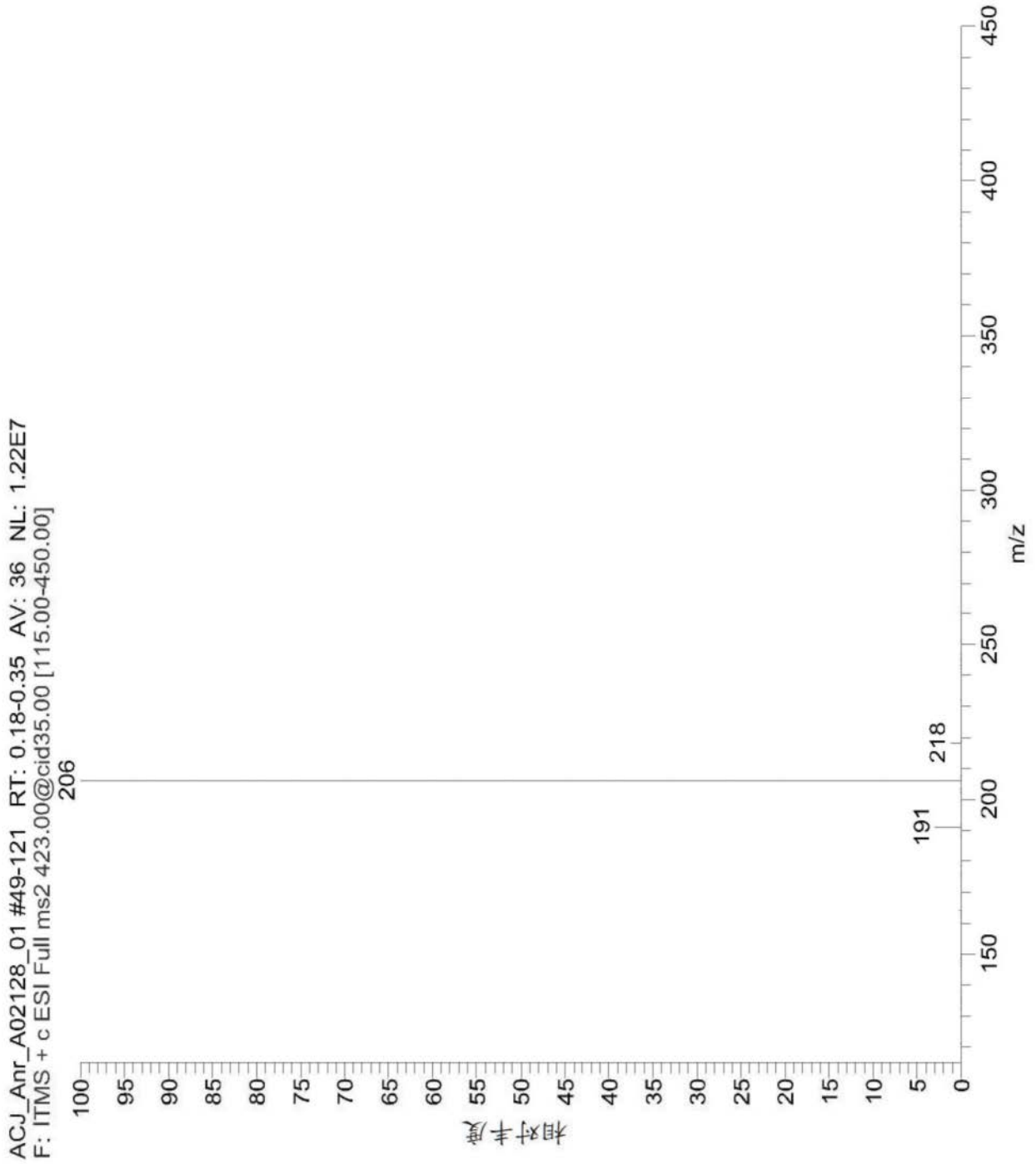


图3

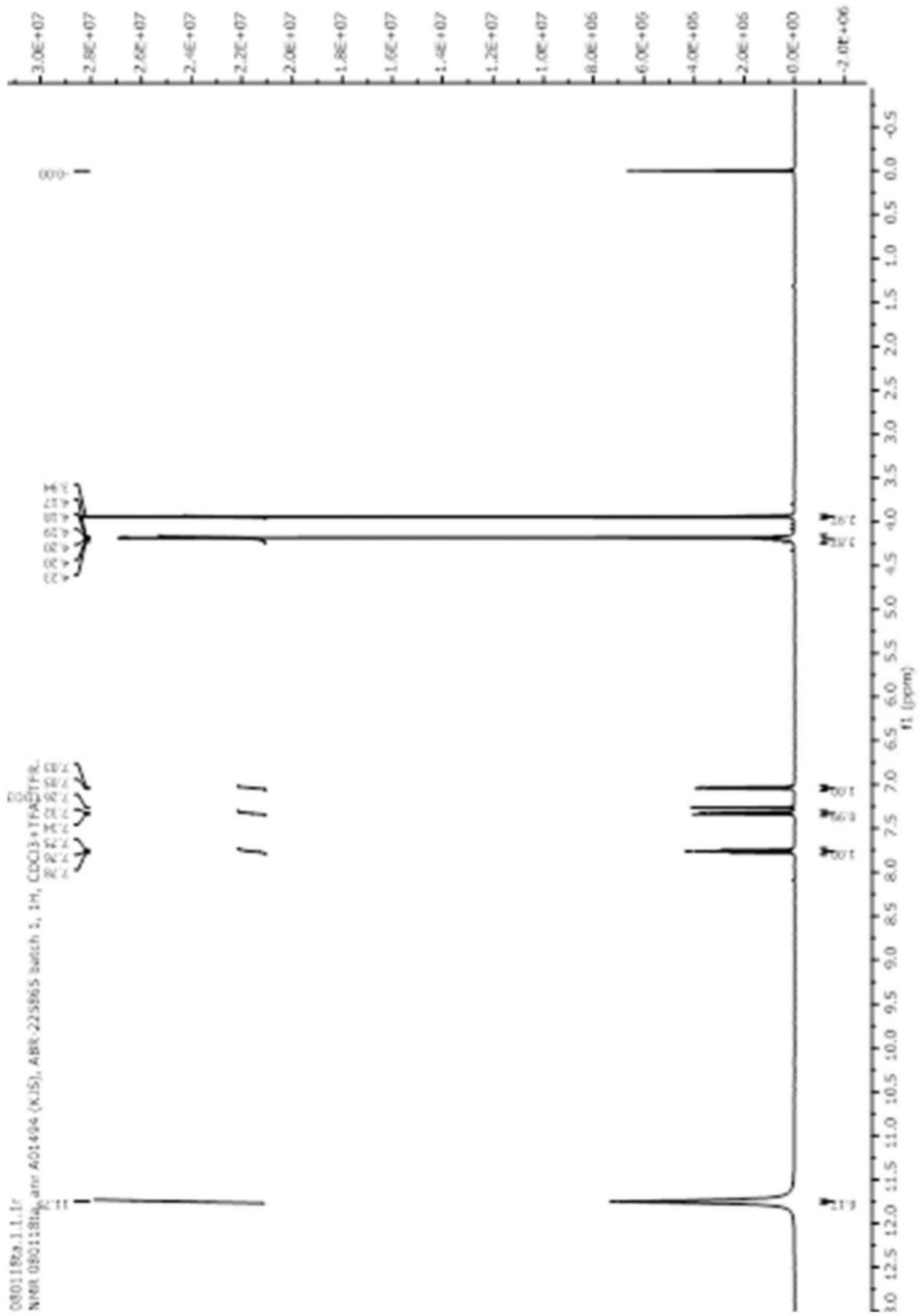


图4

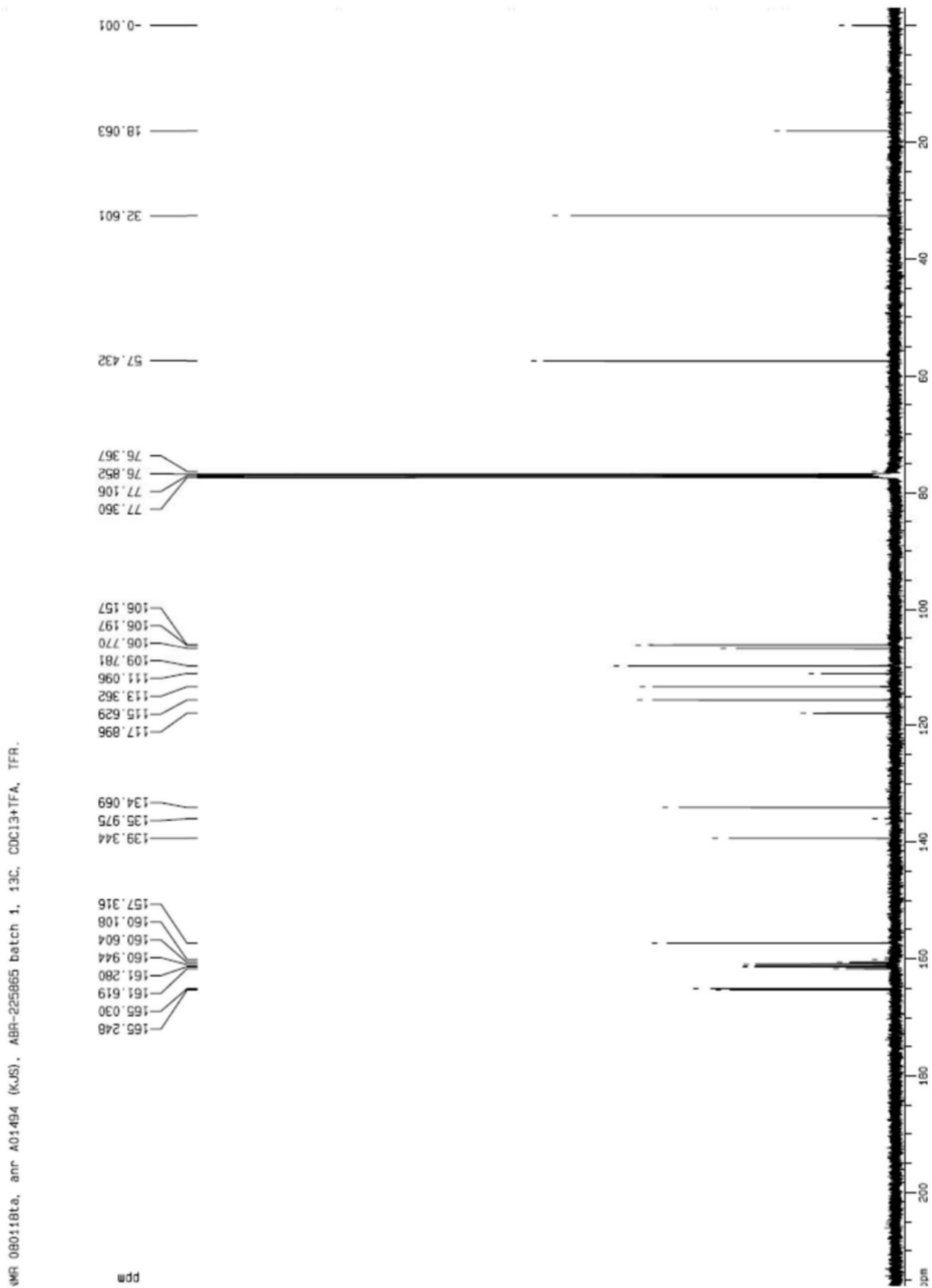


图5