



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117899029 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 19

(21) 申请号 202311663020.2

A61K 33/36 (2006.01)

(22) 申请日 2016.02.01

A61K 47/26 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/02 (2006.01)

62/110574 2015.02.01 US

A61K 47/12 (2006.01)

62/142709 2015.04.03 US

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201680020478.8 2016.02.01

(71) 申请人 希洛斯医药品股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 K. 瓦迪 K. 库鲁马达利

(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 林毅斌

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006.01)

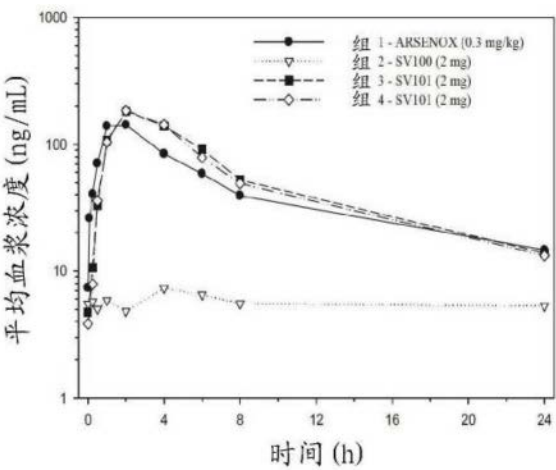
权利要求书1页 说明书43页 附图9页

(54) 发明名称

用于在患者中口服施用的含有砷的高表面  
积冻干组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于在患者中口服施用的含有砷的高表面积冻干组合物。具体涉及通过向有此需要的对象口服施用含有砷的冻干组合物从而治疗恶性肿瘤诸如肿瘤或癌症。恶性肿瘤包括各种血液学恶性肿瘤,诸如急性骨髓性白血病(AML)(包括急性前髓细胞性白血病(APL))、骨髓增生异常综合征(MDS)、多发性骨髓瘤(MM)和淋巴瘤以及实体瘤,包括多形性胶质母细胞瘤和乳腺癌。砷治疗已经在若干种癌症的治疗方面显示出巨大的希望,但需要每日静脉内(IV)施用。本发明涉及一种包含含有砷的冻干组合物的新型制剂。结果,所述制剂实现了与目前正在实践的三氧化二砷的静脉内(IV)施用相当的全身生物利用度。本发明还涉及一种用于冻干三氧化二砷、制备包含含有砷的冻干组合物的口服制剂的方法,和一种使用所述口服制剂治疗患有恶性肿瘤的对象的方法。



1. 一种药物组合物,其中所述组合物是适用于口服施用的固体剂型,且包含:  
含有砷的冻干组合物(LCCA),其中所述LCCA是包含在水性介质中的三氧化二砷以及表面活性剂的溶液的冻干产物;  
填充剂;和  
润滑剂。
2. 权利要求1所述的药物组合物,其中LCCA和填充剂占所述药物组合物的约98% (w/w),且润滑剂占所述药物组合物的约2% (w/w)。
3. 权利要求2所述的药物组合物,其中LCCA占所述药物组合物的约24-29% (w/w),并且填充剂占所述药用组合物的约69-74% (w/w)。
4. 权利要求1所述的药物组合物,其中所述砷是三氧化二砷或其盐。
5. 权利要求4所述的药物组合物,其中所述砷是三氧化二砷。
6. 权利要求1-5中任一项的药物组合物,其用于在有需要的患者中治疗癌症。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述癌症是血液学恶性肿瘤。
8. 一种制备口服药物制剂的方法,所述口服药物制剂包含含有砷的冻干组合物(LCCA),所述方法包括:  
用碱化剂将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液;  
向所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液中添加表面活性剂;  
冻干所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冻干物,其中所述冻干步骤包括:冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物;并干燥所述冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物;  
筛分所述冻干物以产生冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末;  
向所述冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入至少一种填充剂;和  
将一种或多种润滑剂添加到所述冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中以产生所述包含LCCA的口服药物制剂。

## 用于在患者中口服施用的含有砷的高表面积冻干组合物

[0001] 本申请是申请日为2016年2月1日,申请号为201680020478.8,名称为“用于在患者中口服施用的含有砷的高表面积冻干组合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

本申请要求2015年2月1日提交的美国临时申请号62/110,574和2015年4月3日提交的美国临时申请号62/142,709的权益,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及通过向对象施用含有砷的冻干组合物来治疗诸如肿瘤或癌症的恶性肿瘤。恶性肿瘤包括各种血液学恶性肿瘤,诸如急性骨髓性白血病(AML)(包括急性前髓细胞性白血病(APL))、骨髓增生异常综合征(MDS)、多发性骨髓瘤(MM)和淋巴瘤;和实体瘤,包括多形性胶质母细胞瘤和乳腺癌。

[0004] 常规的砷治疗已经在若干种癌症的治疗方面显示出巨大的希望,但需要每日静脉内(IV)施用。相比之下,本发明的口服制剂提供了与目前正在实践的三氧化二砷的静脉内(IV)施用相当的全身生物利用度。它还展现出超过三(3)个月的保存限期,并提供与静脉内施用方法所提供的相比远远更方便、更低风险和更便宜的施用三氧化二砷的方法。本发明还涉及制备含有砷的冻干组合物的方法,制备本发明的口服制剂的方法,将该制剂口服施用给对象的方法,以及使用该口服制剂治疗具有恶性肿瘤(例如血液学恶性肿瘤)的对象的方法。

[0005] 背景

#### 血液学恶性肿瘤

血液学恶性肿瘤是身体造血系统和免疫系统的癌症。血液学恶性肿瘤包括例如白血病、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤)和骨髓瘤。异常细胞生长干扰身体健康血细胞的生成,从而使身体不能保护自身免受感染。

[0006] 血液学恶性肿瘤的新病例占在美国中诊断的癌症病例的约9%,并且每年约有59,200人因该疾病而死亡。这些疾病中有许多发生在儿童中。

[0007] 白血病白血病是骨髓和血液的癌症。其特征不在于血细胞的不受控制的生长。美国每年报道约30,000白血病新病例。大多数病例发生在老年人,尽管白血病是儿童期癌症的最常见类型。

[0008] 白血病是急性或慢性的。在急性白血病中,异常血细胞是保持非常不成熟并且不能发挥其正常功能的未成熟细胞。未成熟细胞的数目迅速增加,并且疾病迅速恶化。在慢性白血病中,有一些未成熟细胞存在,但是一般来说,这些细胞更成熟,并且可以发挥其一些正常功能。而且,未成熟细胞的数目比在急性白血病中更慢地增加。因此,慢性白血病逐渐恶化。

[0009] 白血病可以出现在两种主要类型的白细胞——淋巴细胞(淋巴细胞性白血病)或骨髓细胞(骨髓性或髓细胞性白血病)中的任一种中。常见的白血病类型包括急性淋巴细胞性白血病(ALL);急性骨髓性白血病(AML)(有时称为急性非淋巴细胞性白血病(ANLL)),如

成髓细胞性、前髓细胞性、骨髓单核细胞性、单核细胞性、红白血病性白血病急性中性粒细胞性白血病和骨髓增生异常综合征 (MDS) ;慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) ;慢性骨髓性 (粒细胞性) 白血病 (CML) ;慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML) ;毛细胞白血病;和真性红细胞增多症和骨髓增生性肿瘤,包括骨髓纤维化真性红细胞增多症和原发性血小板增多症。

#### [0010] 淋巴瘤

有两种主要类型的淋巴瘤——霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。霍奇金病也称为霍奇金淋巴瘤,是一种特殊形式的淋巴瘤,其中出现称为Reed Sternberg (R-S) 细胞的特定细胞。这种细胞通常未发现于其它淋巴瘤中。

[0011] 霍奇金病的原因尚不清楚。霍奇金病与其它癌症一样,不具传染性且不能传给其他人。它不是遗传的。霍奇金病的最初症状通常是颈部、腋窝或腹股沟中的无痛肿胀。其它症状可以包括盗汗或未得到解释的发热、体重减轻和疲倦、咳嗽或呼吸困难,以及持续性的全身发痒。

[0012] 约有20种不同类型的非霍奇金淋巴瘤。非霍奇金淋巴瘤根据其在显微镜下的外观和细胞类型 (B细胞或T细胞) 进行分类。危险因素包括老龄、女性、免疫系统减弱、人1型嗜T-淋巴细胞病毒 (HTLV-1) 和EB病毒感染,以及暴露于诸如农药、溶剂和肥料等化学物质。

#### [0013] 骨髓瘤

骨髓瘤是由通常在骨髓中发现的类型的浆细胞组成的恶性肿瘤。骨髓瘤细胞倾向于聚集在骨髓中和在骨的坚硬的外部。有时候,它们仅在一个骨中聚集并形成称为浆细胞瘤的单个肿块或肿瘤。然而,在大多数情况下,骨髓瘤细胞聚集在许多骨中,通常形成许多肿瘤并引起其它问题。当发生这种情况时,该疾病称为多发性骨髓瘤,例如但不限于巨细胞骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、局限性骨髓瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、硬化性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤、郁积型多发性骨髓瘤、不分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤。

#### [0014] 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征是其中骨髓产生一种或多种类型 (白细胞、红细胞或血小板) 的无效和看上去异常的细胞的病症。大多数患者是六十岁以上的男性。使用化学疗法和放射后见到继发性骨髓增生异常综合征。

[0015] 体征和症状取决于受影响的细胞的类型。异常白细胞使人更容易感染;异常血小板使人更容易患瘀伤和自发性出血;且异常红细胞引起贫血和疲劳。

[0016] 虽然化学疗法和放射可用于治疗血液学恶性肿瘤,但仍然需要找到更有效和更少毒性的更好的治疗方式和管理疾病,特别是在临床肿瘤学家更加重视癌症患者的生活质量的情况下。本发明通过使用包含三氧化二砷的口服组合物从而提供了血液学恶性肿瘤治疗和该疾病的管理的替代方法。

#### [0017] 砷

砷已被当做药物使用了2000多年。在18世纪,开发了一种三氧化二砷 (经验式  $As_2O_3$ ) 在1%w/v碳酸氢钾 (福勒氏液) 中的溶液以治疗各种感染和恶性疾病。其抑制白细胞的效力首先在1878年被描述 (Kwong Y.L.等人Delicious poison:arsenic trioxide for the treatment of leukemia,Blood 1997;89:3487-8)。因此,三氧化二砷被用于治疗慢性髓细胞性白血病,直到更有效的细胞毒性药物在20世纪40年代取代它。然而,当发现三氧化

二砷诱导急性前髓细胞性白血病 (APL) 细胞的凋亡和分化时,再次出现了对这种疗法的兴趣(Chen G.Q.等人Use of arsenic trioxide( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL):I. $\text{As}_2\text{O}_3$  exerts dose-dependent dual effect on APL cells in vitro and in vivo,Blood 1997;89:3345-53;Soignet S.L.等人United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia.J Clin Oncol.2001;19:3852-60)。这些体外观察的临床意义已经自此得到证实,因为三氧化二砷在超过90%的这种患者中诱导缓解(Shen Z.X.等人Use of arsenic trioxide( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II.Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients,Blood 1997;89:3354-60;Soignet S.L.等人Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide,NEngl J Med 1998;339:1341-8;Niu C.等人,Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide:remission induction, follow-up and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients,Blood 1999;94:3315-24)。

[0018] 三氧化二砷的一个典型过程包括每日静脉内 (IV) 施用4至8周以及伴随的维持适当的血管通路和延长的住院治疗所带来的不便、风险和费用。目前,没有FDA批准的用于临床应用的口服三氧化二砷。福勒氏液在现代药典中已经不再详述或者在处方集中列出(1941, Arsenum. Martindale, The Extra Pharmacopoeia 22:209-15; British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 1988; 附录1A, 第A12页)。因此,可以口服施用的含有砷的制剂可以提供显著的优点。

[0019] 本发明的发明人已经得到了一种可以口服施用的包含含有砷的冻干组合物的新制剂。本发明人已经开发了一种制备这种包含含有砷的冻干组合物的新制剂的方法。含有砷的冻干粉末适合于患者口服施用,例如通过胶囊和片剂。

[0020]  $\text{As}_2\text{O}_3$  粉末略微且极缓慢溶于冷水;甚至在沸水中,其仅以1:15比例溶解(Arsenic Trioxide, 在: Budavari S O'Neil M J (Eds), The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. NJ: Merck & Co., Inc. 第11版, Rahway, N.J., USA. 1989. Monograph 832, 第127页中)。因此,并且由于先前描述的其它问题,它还没有被配制成可口服利用的组合物。

#### [0021] 概述

本发明解决了该 $\text{As}_2\text{O}_3$ 的不溶性和生物利用度不足的问题并且提供了一种使其具有生物可利用性的含有砷的冻干组合物。将砷作为 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末引入,然后如下文所述将其溶解并冻干。更具体地,本发明涉及一种含有砷的冻干组合物,其中砷作为一种或多种砷的盐和/或其溶剂合物,和/或 $\text{As}_2\text{O}_3$ 和/或一种或多种砷化合物的形式存在。

[0022] 因此,如本文所述,“含有砷的冻干组合物”(LCCA)是指包含作为一种或多种其盐,和/或其溶剂合物,和/或三氧化二砷和/或含有砷的任何其它化合物存在的砷的组合物,所述组合物是由应用下文描述的本发明的方法步骤而得到的。可替代地,含有砷的冻干组合物可以在本文中被称作冻干的三氧化二砷或冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$  (LAT)。

[0023] 显然,本发明设想通过其它方法制备这种“含有砷的冻干组合物”。

[0024] 换句话说,含有砷的独立冻干组合物是本发明的一个方面。一方面,本发明还涉及制造LCCA的方法。在另一方面,本发明还涉及包含LCCA的口服制剂。另一方面,本发明涉及制备这种口服制剂的方法。本发明还涉及适合于口服施用的固体剂型的药物组合物,该组合物包含含砷的冻干组合物。本发明还涉及一种适合于口服施用的固体剂型的药物组合物,该组合物包含LCCA、至少一种填充剂(bulking agent)和至少一种润滑剂。一方面,本发明还涉及包含含有LCCA的药物组合物的试剂盒。另一方面,本发明涉及在有需要的患者中治疗恶性肿瘤例如血液学恶性肿瘤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的包含LCCA的药物组合物的步骤。

[0025] 实施方案一制备含有砷的冻干组合物的方法

本发明涉及一种用于制备含有砷的冻干组合物(LCCA)的方法,所述方法包括:(A)将 $As_2O_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $As_2O_3$ 溶液;和(B)冻干所述 $As_2O_3$ 溶液。在一个实施方案中,所述将 $As_2O_3$ 粉末溶解在水性介质中包括:(I)在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向在容器中的 $As_2O_3$ 粉末中加入碱化剂,使pH为约12或更高;(II)在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入酸,将pH调节至约7至约8;(III)任选地,在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入表面活性剂,和(IV)任选地,在有或没有搅拌的情况下向所述容器中加入水以产生 $As_2O_3$ 溶液。在另一个实施方案中,对于迄今为止在本部分中所述的方法而言,所述碱化剂包含氢氧化钠(NaOH)、碳酸钠( $Na_2CO_3$ )或其混合物。在另一个实施方案中,在上述方法中加入的所述碱化剂的量为 $As_2O_3$ 粉末的量的约10%至约100%。

[0026] 在本发明的一个实施方案中,对于在本部分中先前描述的方法而言,所述酸包含盐酸(HCl)。在另一个实施方案中,所述HCl为约6M HCl。在另一个实施方案中,将所述酸加入到所述容器中以将pH调节至约7.2。在另一个实施方案中,对于迄今为止在本部分中所述的方法而言,所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠;吐温 80®;β-环糊精;泊洛沙姆;生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)中的至少一种。在另一个实施方案中,加入所述表面活性剂至约0.5%v/v至约4.0%v/v,但不超过约50% $As_2O_3$ 浓度。

[0027] 在本发明的另一个实施方案中,对于在本部分中上面描述的方法而言,所述冻干步骤包括:(A)冷冻所述 $As_2O_3$ 溶液以产生冷冻的 $As_2O_3$ 产物;和(B)干燥所述 $As_2O_3$ 产物以产生所述含有砷的冻干组合物。在另一个实施方案中,对于迄今为止描述的方法而言,所述冷冻步骤包括在约-50℃至约0℃的范围内的温度下冷冻所述 $As_2O_3$ 溶液。在另一个实施方案中,将所述 $As_2O_3$ 溶液在约-40℃下冷冻至少约6小时。在另一个实施方案中,所述干燥包括以下三种条件中的至少一种:(I)在至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的温度下干燥所述 $As_2O_3$ 产物约5分钟至约500min范围内的时间;(II)通过在约5分钟至约500min范围内的时间内将温度从至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的第一温度逐渐升高至至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的第二温度干燥所述冷冻的 $As_2O_3$ ,其中所述至少一个第二温度高于所述至少一个第一温度;和(III)在约300毫托至约1000毫托的范围内对所述冷冻的 $As_2O_3$ 产物施加真空约5分钟至约500min范围内的时间。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,对于迄今为止在本部分中所述的方法而言,所述干燥步骤包括在约-30℃和约800毫托下加热所述 $As_2O_3$ 产物约60分钟;在-20℃和500毫托下加热所述来自前述步骤的 $As_2O_3$ 产物约120分钟;在约-5℃和约500毫托下加热所述来自前述步

骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约10℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;和在约25℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟至300分钟范围内的时间。在另一个实施方案中,所述干燥步骤包括经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-30℃和约800毫托并在约-30℃和约800毫托下保持约60分钟;经约60分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-20℃和约500毫托并在约-20℃和约500毫托下保持约120分钟;经约300分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-5℃和约500毫托并在约-5℃和约500毫托下保持约120分钟;经约120分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约10℃和约500毫托并在约10℃和约500毫托下保持约60分钟;和经约60分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约25℃和约500毫托并在约25℃和约500毫托下保持约180分钟至300分钟范围内的时间。

#### [0029] 实施方案一含有砷的冻干组合物

本发明涉及一种包含含有砷的冻干组合物(LCCA)的组合物。在一个实施方案中,这种组合物还包含至少一种填充剂和至少一种润滑剂。在另一个实施方案中,所述组合物通过包括以下步骤的方法制备:(A)将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液;(B)冻干所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冻干物(lyopremix);(C)筛分所述冻干物以产生冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末;(D)任选地,向所述冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入至少一种填充剂;(E)任选地,向所述冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入一种或多种润滑剂以产生所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 的口服制剂。

[0030] 在本发明的一个实施方案中,对于先前描述的组合物而言,所述将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在水性介质中包括:(I)在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向在容器中的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入碱化剂,使pH为约12或更高;(II)在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入酸,将pH调节至约7至约8;(III)任选地,在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入表面活性剂,和(IV)任选地,在有或没有搅拌的情况下向所述容器中加入水以产生 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液。在另一个实施方案中,对于迄今为止描述的组合物而言,所述碱化剂包含氢氧化钠(NaOH)、碳酸钠( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )或其混合物。在另一个实施方案中,在上述组合物中加入的所述碱化剂的量为 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末的量的约10%至约100%。

[0031] 在本发明的一个实施方案中,对于先前描述的组合物而言,所述酸包含盐酸(HCl)。在另一个实施方案中,所述HCl为约6M HCl。在另一个实施方案中,将所述酸加入到所述容器中以将pH调节至约7.2。在另一个实施方案中,对于迄今为止描述的组合物而言,所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠;吐温 80®;β-环糊精;泊洛沙姆;生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)中的至少一种。在另一个实施方案中,加入所述表面活性剂至约0.5%v/v至约4.0%v/v,但不超过约50% $\text{As}_2\text{O}_3$ 浓度。

[0032] 在本发明的另一个实施方案中,对于前述组合物而言,所述冻干步骤包括:(A)冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物;和(B)干燥所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物以产生所述含有砷的冻干组合物。在另一个实施方案中,对于迄今为止描述的组合物而言,所述冷冻步骤包括在约-50℃至约0℃范围内的温度下冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液。在另一个实施方案中,将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液在约-40℃冷冻至少约6小时。在另一个实施方案中,所述干燥包括以下三种条件中的至少一种:(I)在至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的温度下干燥所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约5分钟至约500min范围内的时间;(II)通过在约5分钟至约500min范围内的时间内将温度从至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的第一温度逐渐升高至至少一个在约-40℃至约50℃的

范围内的第二温度干燥所述冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ ,其中所述至少一个第二温度高于所述至少一个第一温度;和(III)在约300毫托至约1000毫托的范围内对所述冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物施加真空约5分钟至约500min范围内的时间。

[0033] 在本发明的一个实施方案中,对于迄今为止在本部分中描述的组合物而言,所述干燥步骤包括在约-30℃和约800毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;在-20℃和500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约-5℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约10℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;和在约25℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟至300分钟范围内的时间。在另一个实施方案中,所述干燥步骤包括经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-30℃和约800毫托并在约-30℃和约800毫托下保持约60分钟;经约60分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-20℃和约500毫托并在约-20℃和约500毫托下保持约120分钟;经约300分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-5℃和约500毫托并在约-5℃和约500毫托下保持约120分钟;经约120分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约10℃和约500毫托并在约10℃和约500毫托下保持约60分钟;和经约60分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约25℃和约500毫托并在约25℃和约500毫托下保持约180分钟至300分钟范围内的时间。

[0034] 在本发明的另一个实施方案中,对于在本部分中先前描述的组合物而言,所述填充剂包含甘露醇;和/或其中所述一种或多种润滑剂包含滑石和/或硬脂酸镁。在另一个实施方案中,所述组合物是受控释放的口服的固体组合物。在一个实施方案中,在本部分中先前描述的组合物被包封在胶囊中。

#### [0035] 实施方案一用于制备包含LCCA的口服药物制剂的方法

本发明涉及一种用于制备包含含有砷的冻干组合物或冻干的三氧化二砷( $\text{As}_2\text{O}_3$ )的口服药物制剂的方法,所述方法包括:(A)将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液;(B)冻干所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冻干物;(C)筛分所述冻干物以产生冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末;(D)任选地,向所述冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入至少一种填充剂;(E)任选地,向所述冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入一种或多种润滑剂以产生所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 的口服制剂。

[0036] 本发明还涉及先前描述的方法,所述将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在水性介质中包括:(I)在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向在容器中的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入碱化剂,使pH为约12或更高;(II)在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入酸,将pH调节至约7至约8;(III)任选地,在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入表面活性剂,和(IV)任选地,在有或没有搅拌的情况下向所述容器中加入水以产生 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液。在另一个实施方案中,对于迄今为止在本部分中所述的方法而言,所述碱化剂包含氢氧化钠(NaOH)、碳酸钠( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )或其混合物。在另一个实施方案中,在上述方法中加入的所述碱化剂的量为 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末的量的约10%至约100%。

[0037] 在本发明的一个实施方案中,对于在本部分中先前描述的方法而言,所述酸包含盐酸(HCl)。在另一个实施方案中,所述HCl为约6M HCl。在另一个实施方案中,将所述酸加入到所述容器中以将pH调节至约7.2。在另一个实施方案中,对于迄今为止在本部分中所述的方法而言,所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠;吐温 80®;β-环糊精;泊洛沙姆;生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)中的至少一种。在另一个实施方案中,加入所述表面活性剂至约



0.5% v/v至约4.0% v/v,但不超过约50%  $\text{As}_2\text{O}_3$  浓度。

[0038] 在本发明的另一个实施方案中,对于在本部分中上面描述的方法而言,所述冻干步骤包括:(A) 冷冻所述  $\text{As}_2\text{O}_3$  溶液以产生冷冻的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物;和(B) 干燥所述  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物以产生所述含有砷的冻干组合物。在另一个实施方案中,对于迄今为止描述的方法而言,所述冷冻步骤包括在约-50℃至约0℃范围内的温度下冷冻所述  $\text{As}_2\text{O}_3$  溶液。在另一个实施方案中,将所述  $\text{As}_2\text{O}_3$  溶液在约-40℃冷冻至少约6小时。在另一个实施方案中,所述干燥包括以下三种条件中的至少一种:(I) 在至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的温度下干燥所述  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物约5分钟至约500min范围内的时间;(II) 通过在约5分钟至约500min范围内的时间内将温度从至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的第一温度逐渐升高至至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的第二温度干燥所述冷冻的  $\text{As}_2\text{O}_3$ ,其中所述至少一个第二温度高于所述至少一个第一温度;和(III) 在约300毫托至约1000毫托的范围内对所述冷冻的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物施加真空约5分钟至约500min范围内的时间。

[0039] 在本发明的一个实施方案中,对于迄今为止在本部分中所述的方法而言,所述干燥步骤包括在约-30℃和约800毫托下加热所述  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物约60分钟;在-20℃和500毫托下加热所述来自前述步骤的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物约120分钟;在约-5℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物约120分钟;在约10℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物约60分钟;和在约25℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物约180分钟至300分钟范围内的时间。在另一个实施方案中,所述干燥步骤包括经约60分钟将所述  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物加热至约-30℃和约800毫托并在约-30℃和约800毫托下保持约60分钟;经约60分钟将所述来自前述步骤的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物加热至约-20℃和约500毫托并在约-20℃和约500毫托下保持约120分钟;经约300分钟将所述来自前述步骤的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物加热至约-5℃和约500毫托并在约-5℃和约500毫托下保持约120分钟;经约120分钟将所述来自前述步骤的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物加热至约10℃和约500毫托并在约10℃和约500毫托下保持约60分钟;和经约60分钟将所述来自前述步骤的  $\text{As}_2\text{O}_3$  产物加热至约25℃和约500毫托并在约25℃和约500毫托下保持约180分钟至300分钟范围内的时间。

[0040] 在本发明的另一个实施方案中,对于在本部分中先前描述的方法而言,所述填充剂包含甘露醇;和/或其中所述一种或多种润滑剂包含滑石和/或硬脂酸镁。在另一个实施方案中,先前描述的方法还包括用所述口服制剂填充胶囊的步骤。

#### [0041] 实施方案一包含LCCA的口服药物制剂

本发明涉及适于口服施用的固体剂型的药物组合物,所述组合物包含含有砷的冻干组合物。在一个实施方案中,这种药物组合物还包含至少一种填充剂和至少一种润滑剂。在另一个实施方案中,在本部分中迄今为止描述的组合物通过包括以下步骤的方法制备:(A) 将  $\text{As}_2\text{O}_3$  粉末溶解在水性介质中以形成  $\text{As}_2\text{O}_3$  溶液;(B) 冻干所述  $\text{As}_2\text{O}_3$  溶液以产生冻干物;(C) 筛分所述冻干物以产生冻干的  $\text{As}_2\text{O}_3$  粉末;(D) 任选地,向所述冻干的  $\text{As}_2\text{O}_3$  粉末中加入至少一种填充剂;(E) 任选地,向所述冻干的  $\text{As}_2\text{O}_3$  粉末中加入一种或多种润滑剂以产生所述  $\text{As}_2\text{O}_3$  的口服制剂。

[0042] 在本发明的一个实施方案中,对于在本部分中先前描述的组合物而言,所述将  $\text{As}_2\text{O}_3$  粉末溶解在水性介质中包括:(I) 在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向在容器中的  $\text{As}_2\text{O}_3$  粉末中加入碱化剂,使pH为约12或更高;(II) 在有或没有搅拌以及在加

入或不加入水的情况下向所述容器中加入酸,将pH调节至约7至约8;(III)任选地,在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入表面活性剂,和(IV)任选地,在有或没有搅拌的情况下向所述容器中加入水以产生 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液。在另一个实施方案中,对于迄今为止描述的组合物而言,所述碱化剂包含氢氧化钠( $\text{NaOH}$ )、碳酸钠( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )或其混合物。在另一个实施方案中,加入到上述药物组合物中的所述碱化剂的量为 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末的量的约10%至约100%。

[0043] 在本发明的一个实施方案中,对于先前描述的药物组合物而言,所述酸包含盐酸( $\text{HCl}$ )。在另一个实施方案中,所述 $\text{HCl}$ 为约6M  $\text{HCl}$ 。在另一个实施方案中,将所述酸加入到所述容器中以将pH调节至约7.2。在另一个实施方案中,对于迄今为止描述的药物组合物而言,所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠;吐温 80®;β-环糊精;泊洛沙姆;生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)中的至少一种。在另一个实施方案中,加入所述表面活性剂至约0.5% v/v至约4.0% v/v,但不超过约50%  $\text{As}_2\text{O}_3$ 浓度。

[0044] 在本发明的另一个实施方案中,对于上面描述的药物组合物而言,所述冻干步骤包括:(A)冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物;和(B)干燥所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物以产生所述含有砷的冻干组合物。在另一个实施方案中,对于迄今为止描述的组合物而言,所述冷冻步骤包括在约-50℃至约0℃范围内的温度下冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液。在另一个实施方案中,将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液在约-40℃冷冻至少约6小时。在另一个实施方案中,所述干燥包括以下三种条件中的至少一种:(I)在至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的温度下干燥所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约5分钟至约500min范围内的时间;(II)通过在约5分钟至约500min范围内的时间内将温度从至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的第一温度逐渐升高至至少一个在约-40℃至约50℃的范围内的第二温度干燥所述冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ ,其中所述至少一个第二温度高于所述至少一个第一温度;和(III)在约300毫托至约1000毫托的范围内对所述冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物施加真空约5分钟至约500min范围内的时间。

[0045] 在本发明的一个实施方案中,对于迄今为止描述的药物组合物而言,所述干燥步骤包括在约-30℃和约800毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;在-20℃和500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约-5℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约10℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;和在约25℃和约500毫托下加热所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟至300分钟范围内的时间。在另一个实施方案中,所述干燥步骤包括经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-30℃和约800毫托并在约-30℃和约800毫托下保持约60分钟;经约60分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-20℃和约500毫托并在约-20℃和约500毫托下保持约120分钟;经约300分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-5℃和约500毫托并在约-5℃和约500毫托下保持约120分钟;经约120分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约10℃和约500毫托并在约10℃和约500毫托下保持约60分钟;和经约60分钟将所述来自前述步骤的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约25℃和约500毫托并在约25℃和约500毫托下保持约180分钟至300分钟范围内的时间。

[0046] 在本发明的另一个实施方案中,对于在本部分中先前描述的药物组合物而言,所述填充剂包含甘露醇;和/或其中所述一种或多种润滑剂包含滑石和/或硬脂酸镁。在另一个实施方案中,所述药物组合物是受控释放的口服的固体组合物。在一个实施方案中,在本

部分中先前描述的药物组合物被包封在胶囊中。

[0047] 在另一实施方案的集合中,本发明还涉及包含约1mg、约5mg、10mg或约20mg在本部分中先前描述的药物组合物的胶囊。本发明还涉及包含在本部分中描述的药物组合物及其使用说明书的试剂盒。

#### [0048] 实施方案一给患者施用药物组合物

本发明涉及给对象口服施用包含含有砷的冻干组合物的药物组合物的方法,所述方法包括提供所述药物组合物,以及给所述对象口服施用所述药物组合物的步骤。本发明还涉及一种在有需要的患者中治疗恶性肿瘤诸如癌症或肿瘤的方法,所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的包含含有砷的冻干组合物的药物组合物的步骤。

[0049] 在另一个实施方案中,本发明涉及在本部分中先前描述的方法,其中所述癌症是血液学恶性肿瘤。在另一个实施方案中,所述血液学恶性肿瘤是急性骨髓性白血病;急性非淋巴细胞性白血病;成髓细胞性白血病、前髓细胞性白血病;慢性骨髓单核细胞性白血病;单核细胞性白血病;红白血病;急性中性粒细胞性白血病;骨髓增生异常综合征;急性前髓细胞性白血病;慢性淋巴细胞性白血病;慢性骨髓性白血病;毛细胞白血病;骨髓增生性肿瘤;霍奇金淋巴瘤;非霍奇金淋巴瘤;骨髓瘤;巨细胞骨髓瘤;无痛性骨髓瘤;局限性骨髓瘤;多发性骨髓瘤;浆细胞骨髓瘤;硬化性骨髓瘤;孤立性骨髓瘤;郁积型多发性骨髓瘤;不分泌型骨髓瘤;骨硬化性骨髓瘤;浆细胞白血病;孤立性浆细胞瘤;和髓外浆细胞瘤中的至少一种。

[0050] 在另一个实施方案中,对于迄今为止在本部分中所述的方法而言,所述血液学恶性肿瘤是急性前髓细胞性白血病(APL)。在一个实施方案中,所述APL是新诊断的APL。在另一个实施方案中,所述APL是复发的或难治性APL。

[0051] 在一个实施方案中,在本部分中先前描述的治疗方法中,所述骨髓增生性肿瘤是骨髓纤维化真性红细胞增多症和原发性血小板增多症中的一种。

[0052] 在本发明的一个实施方案中,对于在本部分中描述的方法而言,所述药物组合物每日施用。在另一个实施方案中,所述其中所述药物组合物以约1mg至约50mg的单次剂量范围施用。在另一个实施方案中,所述药物组合物以约0.1mg/kg体重至约0.3mg/kg体重的单次剂量范围施用。

[0053] 在另一个实施方案中,对于在本部分中先前描述的方法而言,所述患者先前用化学疗法和/或放射治疗或正在用化学疗法和/或放射治疗。在另一个实施方案中,所述患者被进一步施用一种或多种化学治疗剂。在该方法的一个实施方案中,所述化学治疗剂在所述药物组合物之前、之后施用或与其同时施用。

#### [0054] 实施方案一制剂粉末的物理/化学特性的改进

本发明涉及一种用于将包含三氧化二砷的初始API粉末的表面积增加到约2X至约80X的方法,所述方法包括以下步骤:(A) 将 $As_2O_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $As_2O_3$ 溶液,其包括以下步骤:(I) 在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向在容器中的 $As_2O_3$ 粉末中加入碱化剂,使pH为约12或更高;(II) 在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入酸,将pH调节至约7至约8;(III) 任选地,在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入表面活性剂,和(IV) 任选地,在有或没有搅拌的情况下向所述容器中加入水以产生 $As_2O_3$ 溶液;和(B) 冻干所述 $As_2O_3$ 溶液,其包括以下步骤:

(V) 冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物;和(VI) 干燥所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物以产生所述含有砷的冻干组合物。

[0055] 本发明还涉及一种用于将三氧化二砷粉末在水中或在醇中的溶解度增加到约2X至约30X的方法,所述方法包括以下步骤:(A) 将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液,其包括以下步骤:(I) 在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向在容器中的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入碱化剂,使pH为约12或更高;(II) 在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入酸,将pH调节至约7至约8;(III) 任选地,在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入表面活性剂,和(IV) 任选地,在有或没有搅拌的情况下向所述容器中加入水以产生 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液;和(B) 冻干所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液,其包括以下步骤:(V) 冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物;和(VI) 干燥所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物以产生所述含有砷的冻干组合物。

[0056] 本发明还涉及一种用于将含有砷的药物组合物的溶出度相对于初始的包含三氧化二砷的API增加到至少5倍的方法,所述方法包括以下步骤:(A) 将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液,其包括以下步骤:(I) 在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向在容器中的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入碱化剂,使pH为约12或更高;(II) 在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入酸,将pH调节至约7至约8;(III) 任选地,在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入表面活性剂,和(IV) 任选地,在有或没有搅拌的情况下向所述容器中加入水以产生 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液;和(B) 冻干所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液,其包括以下步骤:(V) 冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物;和(VI) 干燥所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物以产生所述含有砷的冻干组合物。

[0057] 本发明还涉及一种用于给对象提供砷的口服生物利用度的方法,其中所述口服生物利用度在静脉内施用含有砷的药物组合物的生物利用度的约50%至约100%的范围内,所述方法包括以下步骤:(A) 将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液,其包括以下步骤:(I) 在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向在容器中的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末中加入碱化剂,使pH为约12或更高;(II) 在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入酸,将pH调节至约7至约8;(III) 任选地,在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入表面活性剂,和(IV) 任选地,在有或没有搅拌的情况下向所述容器中加入水以产生 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液;和(B) 冻干所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液,其包括以下步骤:(V) 冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物;和(VI) 干燥所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物以产生所述含有砷的冻干组合物。

[0058] 本发明还涉及包含含有砷的冻干组合物(LCCA)的组合物,其中所述含有砷的冻干组合物包含D(90)尺寸范围为约2微米至10微米的颗粒。在另一个实施方案中,所述含有砷的冻干组合物包含D(90)尺寸是包含三氧化二砷的初始API粉末的颗粒尺寸的约1/10至约1/50的颗粒。在另一个实施方案中,所述含有砷的冻干组合物包含BET表面积在约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 至 $5\text{m}^2/\text{g}$ 范围内的颗粒。在另一个实施方案中,所述含有砷的冻干组合物包含BET表面积是包含三氧化二砷的初始API粉末的表面积的约5X至约80X的颗粒。在另一个实施方案中,所述含有砷的冻干组合物在冷水或醇中的溶解度是包含三氧化二砷的初始API粉末的约2X至约30X倍。在另一个实施方案中,所述含有砷的冻干组合物在约 $4\text{g}/100\text{g}$ 至约 $60\text{g}/100\text{g}$ 的冻干的组合物/冷水或醇的范围内可溶于冷水或醇中。

[0059] 在一个实施方案中,本发明涉及在先前的部分中描述的药物组合物,其中通过 ICP-OES测量的所述药物组合物的溶出度是包含三氧化二砷的初始API粉末的溶出度的约 5X至约15X。

[0060] 本发明还涉及一种胶囊形式的口服剂型,其重量为100单位并包含:(I) 含有砷的冻干组合物,其量为提供10单位的三氧化二砷和5单位的月桂基硫酸钠;(II) 甘露醇,其量为73单位;(III) 滑石,其量为1;和(IV) 硬脂酸镁,其量为1mg;其使得组合物的总重量达到100单位。在本发明的一组实施方案中,所述胶囊重量为10mg、50mg、100mg或200mg。

[0061] 例如,一种胶囊形式的口服剂型,其重量为10mg并包含:

(I) 含有砷的冻干组合物,其量为提供1mg的三氧化二砷和0.5mg 月桂基硫酸钠;

(II) 甘露醇,其量为7.3mg;

(III) 滑石,其量为0.1mg;和

(IV) 硬脂酸镁,其量为0.1mg

其使得组合物的总重量达到10mg。

[0062] 类似地,一种胶囊形式的口服剂型,其重量为50mg并包含:

(I) 含有砷的冻干组合物,其量为提供5mg的三氧化二砷和2.5mg 月桂基硫酸钠;

(II) 甘露醇,其量为36.5mg;

(III) 滑石,其量为0.5mg;和

(IV) 硬脂酸镁,其量为0.5mg

其使得组合物的总重量达到50mg。

[0063] 在另一个实例中,一种胶囊形式的口服剂型,其重量为100mg并包含:

(I) 含有砷的冻干组合物,其量为提供10mg的三氧化二砷和5mg 月桂基硫酸钠;

(II) 甘露醇,其量为73mg;

(III) 滑石,其量为1mg;和

(IV) 硬脂酸镁,其量为1mg

其使得组合物的总重量达到100mg。

[0064] 在仍另一个实例中,一种胶囊形式的口服剂型,其重量为200mg并包含:

(I) 含有砷的冻干组合物,其量为提供20mg的三氧化二砷和10mg 月桂基硫酸钠;

(II) 甘露醇,其量为146mg;

(III) 滑石,其量为2mg;和

(IV) 硬脂酸镁,其量为2mg

其使得组合物的总重量达到200mg。

[0065] 下面详细描述本发明的这些和其它方面。

[0066] 附图简要说明

图1显示了含有砷的新型冻干制剂在狗中的药物代谢动力学分析,并与参比三氧化二砷进行比较。

[0067] 图2显示了冻干和胶囊制造的过程流程图。

[0068] 图3显示了三氧化二砷(API)的X射线衍射图。

[0069] 图4显示了含有砷的冻干组合物的冻干物的X射线衍射图。

[0070] 图5显示了包含含有砷的冻干组合物的最终混合物(药物制剂)的X射线衍射图。

[0071] 图6.显示了安慰剂的X射线衍射图。

[0072] 图7显示了三氧化二砷API;冻干物;和最终混合物的SEM图像。

[0073] 图8.图8提供了三氧化二砷API的BET表面积图,其显示了 $1/[Q(Po/P-1)]$ 如何取决于相对压力 $P/Po$ 。

[0074] 图9提供了冻干物(含有砷的冻干组合物)的BET表面积图,其显示了 $1/[Q(Po/P-1)]$ 如何取决于相对压力 $P/Po$ 。

[0075] 发明描述

本发明涉及一种用于制备含有砷的冻干组合物(LCCA)的方法,所述方法包括:(A)将 $As_2O_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $As_2O_3$ 溶液;和(B)冻干所述 $As_2O_3$ 溶液。在一个实施方案中,所述将 $As_2O_3$ 粉末溶解在水性介质中包括:(I)在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向在容器中的 $As_2O_3$ 粉末中加入碱化剂,使pH为约12或更高;(II)在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入酸,将pH调节至约7至约8;(III)任选地,在有或没有搅拌以及在加入或不加入水的情况下向所述容器中加入表面活性剂,和(IV)任选地,在有或没有搅拌的情况下向所述容器中加入水以产生 $As_2O_3$ 溶液。

[0076] 在本发明的另一个实施方案中,对于在本部分中上面描述的方法而言,所述冻干步骤包括:(A)冷冻所述 $As_2O_3$ 溶液以产生冷冻的 $As_2O_3$ 产物;和(B)干燥所述 $As_2O_3$ 产物以产生所述含有砷的冻干组合物。在另一个实施方案中,对于迄今为止描述的方法而言,所述冷冻步骤包括在约-50°C至约0°C范围内的温度下冷冻所述 $As_2O_3$ 溶液。在另一个实施方案中,将所述 $As_2O_3$ 溶液在约-40°C冷冻至少约6小时。

[0077] 本发明还涉及一种包含含有砷的冻干组合物(LCCA)的组合物。在一个实施方案中,这种组合物还包含至少一种填充剂和至少一种润滑剂。在另一个实施方案中,所述组合物通过包括以下步骤的方法制备:(A)将 $As_2O_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $As_2O_3$ 溶液;(B)冻干所述 $As_2O_3$ 溶液以产生冻干物;(C)筛分所述冻干物以产生冻干的 $As_2O_3$ 粉末;(D)任选地,向所述冻干的 $As_2O_3$ 粉末中加入至少一种填充剂;(E)任选地,向所述冻干的 $As_2O_3$ 粉末中加入一种或多种润滑剂以产生所述 $As_2O_3$ 的口服制剂。

[0078] 在本发明的另一个实施方案中,对于在本部分中先前描述的组合物而言,所述填充剂包含甘露醇;和/或其中所述一种或多种润滑剂包含滑石和/或硬脂酸镁。在另一个实施方案中,所述组合物是受控释放的口服的固体组合物。在一个实施方案中,在本部分中先前描述的组合物被包封在胶囊中。

[0079] 本发明还涉及一种用于制备包含含有砷的冻干组合物或冻干的三氧化二砷( $As_2O_3$ )的口服药物制剂的方法,所述方法包括:(A)将 $As_2O_3$ 粉末溶解在水性介质中以形成 $As_2O_3$ 溶液;(B)冻干所述 $As_2O_3$ 溶液以产生冻干物;(C)筛分所述冻干物以产生冻干的 $As_2O_3$ 粉末;(D)任选地,向所述冻干的 $As_2O_3$ 粉末中加入至少一种填充剂;(E)任选地,向所述冻干的 $As_2O_3$ 粉末中加入一种或多种润滑剂以产生所述 $As_2O_3$ 的口服制剂。本发明涉及一种适合于口服施用的固体剂型的药物组合物,所述组合物包含含有砷的冻干组合物。在一个实施方案中,这种药物组合物还包含至少一种填充剂和至少一种润滑剂。在另一个实施方案中,在本部分中迄今为止描述的的药物组合物是通过本文所述的方法制备的。在本发明的另一个实施方案中,对于在本部分中先前描述的的药物组合物而言,所述填充剂包含甘露醇;和/或其中所述一种或多种润滑剂包含滑石和/或硬脂酸镁。在另一个实施方案中,所述药物组合物

是受控释放的口服的固体组合物。在一个实施方案中,在本部分中先前描述的药物组合物被包封在胶囊中。

[0080] 在另一实施方案的集合中,本发明还涉及一种包含约1mg、约5mg、10mg或约20mg在本部分中先前描述的药物组合物的胶囊。本发明还涉及包含在本部分中描述的药物组合物及其使用说明书的试剂盒。

[0081] 本发明涉及给对象口服施用包含含有砷的冻干组合物的药物组合物的方法,所述方法包括提供所述药物组合物,以及给所述对象口服施用所述药物组合物的步骤。本发明还涉及一种在有需要的患者中治疗癌症的方法,所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的包含含有砷的冻干组合物的药物组合物的步骤。

[0082] 本发明涉及一种用于将包含三氧化二砷的初始API粉末的表面积增加到约5X至约80X的方法;用于将三氧化二砷粉末在水中或在醇中的溶解度增加到约2X至约30X的方法;用于将含有砷的药物组合物的溶出度相对于初始的API增加到至少5倍的方法;用于给对象提供砷的口服生物利用度的方法,其中所述口服生物利用度在静脉内施用含有砷的药物组合物的生物利用度的约50%至约100%的范围内;和用于将颗粒的D(90)尺寸范围减小至约2微米至约10微米的方法。

[0083] 本发明还涉及一种胶囊形式的口服剂型,其重量为100单位并包括:(I)含有砷的冻干组合物,其量为提供10单位的三氧化二砷和5单位的月桂基硫酸钠;(II)甘露醇,其量为73单位;(III)滑石,其量为1;和(IV)硬脂酸镁,其量为1mg;其使得组合物的总重量达到100单位。在本发明的一组实施方案中,所述胶囊重量为10mg、50mg、100mg或200mg。

#### [0084] 使用方法

##### 用于患有血液学恶性肿瘤的对象

本发明还提供使用口服施用的含有砷的冻干组合物的方法。在一个实施方案中,含有砷的冻干组合物用作治疗血液学恶性肿瘤(例如白血病、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤和骨髓瘤)的药物。所述方法包括向有需要的对象施用有效量的含有砷的冻干组合物。含有砷的冻干组合物可以口服施用(以冻干形式)或通过饲管肠内施用。如本文所用,术语“有效量”是指足以在血液学恶性肿瘤的背景下提供治疗或健康益处的量。

[0085] 在一个实施方案中,含有砷的冻干组合物可以在患有血液学恶性肿瘤的对象中产生健康益处。优选地,对象是人。有需要的对象是在疾病的任何阶段被诊断患有血液学恶性肿瘤(有或没有转移)的对象。如本文所用,术语“血液学恶性肿瘤”包括但不限于白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。如本文所用,术语“白血病”包括但不限于急性淋巴细胞性白血病(ALL);急性骨髓性白血病(AML)(有时称为急性非淋巴细胞性白血病(ANLL)),如成髓细胞性、前髓细胞性、骨髓单核细胞性、单核细胞性、红白血病性白血病和骨髓增生异常综合征;慢性淋巴细胞性白血病(CLL);慢性骨髓性(粒细胞性)白血病(CML);慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML);毛细胞白血病;和真性红细胞增多症。如本文所用,术语“淋巴瘤”包括但不限于霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。如本文所用,术语“骨髓瘤”包括但不限于巨细胞骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、局限性骨髓瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、硬化性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤、郁积型多发性骨髓瘤、不分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤。

[0086] 对象可以是同时接受针对血液学恶性肿瘤的其它治疗方式的患者。对象可以是已

经接受治疗方案(例如化学疗法和/或放射)并且其癌症正在消退的血液学恶性肿瘤患者。对象可以是已经接受治疗方案并且似乎在临床上没有血液学恶性肿瘤的血液学恶性肿瘤患者。本发明的含有砷的冻干组合物可以与任何治疗方式(诸如但不限于化学疗法和/或放射)一起口服施用。例如,三氧化二砷组合物可以与一种或多种化学治疗剂或免疫治疗剂,诸如安吡啶(AMSA)、白消安(Myleran(R))、苯丁酸氮芥(Leukeran(R))、克拉屈滨(2-氯脱氧腺苷;"2-CDA";Leustatin(R))、环磷酰胺(Cytosan(R))、阿糖胞苷(ara-C;Cytosar-U(R))、柔红霉素(Cerubidine(R))、多柔比星(Adriamycin(R))、依托泊苷(VePesid(R))、磷酸氟达拉滨(Fludara(R))、羟基脲(Hydrea(R))、伊达比星(Idamycin(R))、L-门冬酰胺酶(Elspar(R))、甲氨蝶呤钠加6-巯基嘌呤(6-MP;Purinethol(R))、米托蒽醌(Novantrone(R))、喷司他丁(2-脱氧助间型霉素;"DCF";Nipent(R))、泼尼松、视黄酸(ATRA)、硫酸长春新碱(Oncovin(R))、6-巯鸟嘌呤(Tabloid(R))、环孢素A、紫杉醇(R)、顺铂(R)、卡铂(R)、Doxil(R)、托泊替康(R)、甲氨蝶呤(R)、博来霉素(R)和表柔比星(R)组合使用。三氧化二砷组合物也可以在其它治疗方案结束后使用。

[0087] 对象可以是尚未被诊断患有血液学恶性肿瘤但由于遗传因素和/或环境因素而易患血液学恶性肿瘤或有发生血液学恶性肿瘤的高风险的对象。

[0088] 取决于对象,治疗和健康益处的范围包括抑制或延缓血液学恶性肿瘤的生长和/或血液学恶性肿瘤扩散到身体的其它部分(即转移),缓解癌症的症状,提高患有癌症的对象的存活概率,延长对象的预期寿命,改善对象的生活质量和/或降低成功的疗程(例如化学治疗、放射)后复发的概率。与血液学恶性肿瘤相关的症状包括但不限于免疫系统减弱、感染、发热、红细胞和血小板减少、虚弱、疲劳、食欲不振、体重减轻、淋巴结、肝脏或脾脏肿大或触痛、容易出血或瘀伤、皮肤下的微小红点(称为瘀点)、牙龈肿大或出血、出汗(特别是在晚上)、骨头或关节疼痛、头痛、呕吐、意识模糊、肌肉控制丧失和突然发作。

[0089] 特别地,本发明提供了一种用于在对象(例如人)中完全缓解血液学恶性肿瘤的方法,其包括向对象口服施用本发明的三氧化二砷组合物。在其它实施方案中,本发明提供血液学恶性肿瘤的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%和95%的缓解。本发明还提供了一种延长患有血液学恶性肿瘤(优选人类患者)的对象的存活时间的方法,所述方法包括向对象口服施用本发明的含有砷的冻干组合物。

[0090] 有效剂量将随治疗的对象和施用途径而变化。对象的有效剂量也将随待治疗的状况和待治疗的状况的严重程度而变化。剂量,且或许是剂量频率也将根据个体对象的年龄、体重和响应而变化。通常,用于患有血液学恶性肿瘤的对象的含有砷的冻干组合物的以mg为单位的总日剂量范围如下:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49和50mg/天。根据患者的需要,其可以更高,例如,60、70、80、90和100mg/天或其间的任何中间剂量数。将包含砷组合物的冻干的预混合物口服施用给对象。

[0091] 疗程的时间长度应为至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少7周、至少10周、至少13周、至少15周、至少20周、至少6个月、至少1年或至少两年。在某些情况下可能需要使用这些范围之外的剂量,这对于本领域技术人员是显而易见的。在某些实施方案中,可以施用含有砷的冻干组合物一段时间,直到症状受到控制或者当疾病部分或完全消退时。此外,应注意的是结合个体患



者的响应,临床医生或治疗医师将知道如何以及何时中断、调整或终止使用三氧化二砷组合物作为药物。

[0092] 本发明的含有砷的冻干组合物对血液学恶性肿瘤的发展和进展的影响可以通过本领域技术人员已知的任何方法来监测,包括但不限于测量:a)肿瘤的大小和形态学的变化(使用成像技术,例如计算机断层(CT)扫描或超声图;和b)血液学恶性肿瘤风险的生物标志物的水平的变化。

[0093] 在某些实施方案中,本发明的预防和/或治疗方案的毒性和效力可以通过细胞培养物或实验动物中的标准药物程序来确定,例如用于测定LD<sub>50</sub>(对群体的50%致死的剂量)和ED<sub>50</sub>(在50%的群体中治疗有效的剂量)的药物程序。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且其可以表示为LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>的比例。表现出大的治疗指数的预防和/或治疗剂是优选的。虽然可以使用表现出毒性副作用的预防和/或治疗剂,但应注意设计将这种药剂靶向至受影响组织的位置的递送系统,以便最小化对未感染细胞的潜在损伤并由此减少副作用。

[0094] 在其它实施方案中,从细胞培养物测定和动物研究获得的数据可用于制定用于人的预防和/或治疗剂的剂量范围。这些药剂的剂量优选在具有很少或没有毒性的包括ED<sub>50</sub>的循环浓度的范围内。剂量可以在该范围内变化,这取决于所用的剂型和使用的施用途径。对于在本发明的方法中使用的任何药剂,可以最初从细胞培养物测定估计治疗有效剂量。可以在动物模型中制定剂量以实现循环血浆浓度范围,其包括在细胞培养物中测定的IC<sub>50</sub>(即达到症状的半数最大抑制的受试化合物的浓度)。这些信息可用于更精确地确定人体中的有用剂量。血浆中的水平可以例如通过高效液相色谱法来测量。

[0095] 根据本发明使用的疗法的抗癌活性也可以通过使用各种用于研究癌症的实验动物模型来确定,所述模型例如scid小鼠模型或转基因小鼠。以下是作为实例而提供的一些测定而非作为限制。

[0096] 本发明的含有砷的冻干组合物如下面在说明书和实验部分中所述制备。砷或其一种或多种化学形式是活性成分,并且可任选地含有药学上可接受的载体或赋形剂和/或其它成分,只要这些成分不损害(例如,降低)含有砷的冻干组合物的效力即可。可以掺入本发明的含有砷的冻干组合物的其它成分可包括但不限于草药(包括中药制品)、草药提取物、维生素、氨基酸、金属盐、金属螯合物、着色剂、增味剂、防腐剂等。

[0097] 可以使用任何剂型来为对象提供有效剂量的口服组合物。剂型包括片剂、胶囊、分散体、混悬液、溶液等。在一个实施方案中,适合于口服施用的本发明的组合物可以作为独立的单位呈现,所述单位例如胶囊、泡罩、扁囊剂或片剂,其各自含有预定量的活化和调理的酵母细胞,作为粉末或颗粒或作为在水性液体、非水性液体中的溶液或混悬液、水包油乳液或油包水液体乳液。在优选的实施方案中,口服组合物为冻干粉末状或蓬松状固体的形式。通常,组合物通过将活性成分与液体载体或细分散的固体载体或两者均匀且紧密地混合,并且然后如果需要,将产物成形为所需的形式而制备。这些产品可以用作药物或膳食补充剂,这取决于其使用的剂量和情况。

[0098] 本发明的口服组合物可另外包括粘合剂(例如预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);粘合剂或填料(例如乳糖、戊聚糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(如马铃薯淀粉或淀粉羟乙酸钠);或润湿剂

(例如月桂基硫酸钠)。片剂或胶囊可以通过本领域熟知的方法进行包衣。

[0099] 在某些实施方案中,含有砷的冻干组合物包含约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25mg当量的三氧化二砷/ml。

[0100] 通常,由于其易于施用,片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下使用如上所述的固体药物载体。在一个优选的实施方案中,组合物是胶囊。胶囊可以通过任何商业上可获得的方法配制。在某些实施方案中,组合物是含有0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、24mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg或50mg粉末形式的含有砷的冻干组合物的胶囊。

[0101] 可用于本发明的各种实施方案(包括本发明的药物组合物和剂型和试剂盒)的抗癌剂的其它实例包括但不限于:阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美萘醌;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;门冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素C;卡普唑酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;放线菌素D;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吡醌;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸伊氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧啶;盐酸法萘唑;法扎拉滨;芬维A胺;氮尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;磷曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白介素II(包括重组白介素II或rIL2);干扰素 $\alpha$ -2a;干扰素 $\alpha$ -2b;干扰素 $\alpha$ -n1;干扰素 $\alpha$ -n3;干扰素 $\beta$ -I a;干扰素 $\gamma$ -I b;异丙铂;盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索萘醌;马索罗酚;美坦辛;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替派;米丁度胺;米托凯星(mitocarcin);丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托萘醌;麦可酚酸;诺考达唑;诺加霉素;奥马铂;奥昔舒仑;紫杉醇;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗萘醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;丙卡巴肼盐酸盐;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺铵;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素;链佐星;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛萘醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内脂;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑羧胺核苷;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫斯汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐

柔比星。其它抗癌药物包括但不限于：20-表-1,25-二羟基维生素D3 (20-epi-1,25dihydroxyvitamin D3);5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;amidox;氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1);抗雄激素物质,前列腺癌;抗雌激素药物;抗癌酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate);凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;脱嘌呤核酸(apurinic acid);ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎毒素;氮杂酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩(benzochlorins);苯甲酰基星形孢菌素; $\beta$ 内酰胺衍生物; $\beta$ -alethine; $\beta$ -clamycin B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;bisaziridinylspermine;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布多替钛;丁硫氨酸亚砷亚胺;卡泊三醇;卡弗他丁C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;羧酰胺-氨基-三唑;羧胺三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);溴粟精胺;天蚕抗菌肽B;西曲瑞克;chlorlins;氯喹啉磺酰胺;西卡前列素;顺式-卟啉;克拉屈滨;克罗米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;考布他汀A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克利那托;cryptophycin 8;cryptophycin A衍生物;curacin A;cyclopentantraquinones;cycloplatan;cypemycin;阿糖胞苷烷磷酸酯;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;去氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;dexifosfamide;右雷佐生;右维拉帕米;地吡醌;膜海鞘素B;didox;二乙基降精胺(diethylnorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二氢紫杉醇;dioxamycin;二苯基螺莫司汀;多西他赛;二十二醇(docosanol);多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;duocarmycin SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯(elemene);乙嘧替氟;表柔比星;爱普列特;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;flavopiridol;氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;fluorodaunorubicin盐酸盐;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;gadolinium texaphyrin;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;heregulin;六甲撑二乙酰胺(hexamethylene bisacetamide);金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮类;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘多柔比星;4-甘薯苦醇;伊罗普拉;伊索拉定;isobenzazole;isohomohalicondrin B;伊他司琼;jasplakinolide;kahalalide F;lamellarin-N三乙酸盐;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸蘑菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 $\alpha$ 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲素;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;lutetium texaphyrin;lysofylline;裂解肽;美坦新;制甘糖酶素A;马马司他;马索罗酚;乳腺丝氨酸蛋白酶抑制物(maspin);基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;merbarone;美替瑞林;蛋氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配双链RNA;米托

胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;mitotoxin成纤维细胞生长因子-皂草素;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸类脂A+分枝杆菌细胞壁sk;莫派达醇;多药耐药基因抑制剂;基于多肿瘤抑制基因1的疗法;mustard抗癌药;mycaperoxide B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代的苯甲酰胺类;那法瑞林;那瑞替喷;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;nitrullyn;06-苯甲基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;palauamine;棕榈酰根霉素 (palmitoylrhizoxin);帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;parabactin;帕折普汀;培门冬酶;培得星;戊聚硫钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏子醇;phenazinomycin;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶血性链球菌制剂 (picibanil);盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂类化合物;铂-三胺络合物;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼松;丙基二吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂;microalgal;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素类;吡唑啉吡啶;吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯缀合物 (pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate);raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化的瑞替利汀 (retelliptine demethylated);依替膦酸铈Re 186;根霉素;核糖酶类;RII维甲酰胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;sarcophytol A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生抑制剂1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯基乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;穗霉素D;螺莫司汀;斯耐潘定;海绵抑制素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;基质溶素抑制剂;sulfinosine;强效血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;合成葡萄糖氨基聚糖类;他莫司汀;他莫昔芬甲基碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒末端转移酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;tetrachlorodecaoxide;tetrazomine;菌体胚素;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;甲状腺刺激激素;乙基初吡啶锡;替拉扎明;二氯二茂钛;topsentin;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostins);UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;载体系统,红细胞基因治疗;维拉雷琐;藜芦明;verdins;维替泊芬;长春瑞滨;vinxaltine;vitaxin;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;zilasorb;和净司他丁斯酯。优选的另外的抗癌药物是5-氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸。当用于采用沙利度胺和拓扑异构酶抑制剂的方法时,这两种药剂是特别有用的。

#### [0102] 制剂

在一个优选的实施方案中,本发明涉及一种用于制备含有砷的冻干组合物或者在本文中称为冻干的三氧化二砷 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) 的方法,所述方法包括:

a. 将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在容器中的水中, 所述溶解按以下顺序包括:

- i. 向所述容器中加入碱化剂至约12或更高的pH,
- ii. 向所述容器中加入酸以将pH调节至约7至约8,
- iii. 向所述容器中加入表面活性剂, 和
- iv. 向所述容器中加入水以产生 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液; 和

b. 冻干所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液。

[0103] 在上述方法的一个实施方案中, 所述碱化剂包含氢氧化钠(NaOH)或碳酸钠( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )。在另一个实施方案中, 加入的所述碱化剂的量为 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末的量的约10%至约100%。换句话说, 加入的所述碱化剂的量为 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末的量的约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99和100%。在另一个实施方案中, 加入的所述碱化剂的量为在上述任何两个数字所限定的范围内的任意数字并包括所述两个数字。

[0104] 在另一个实施方案中, 所述酸包含盐酸(HCl)。在一个实施方案中, 所述HCl为约6M HCl。在一个实施方案中, 向所述容器中加入酸以将pH调节至约7.2。在一个实施方案中, 在步骤a) i)、a) ii)、a) iii) 和/或a) iv) 后向所述容器中加入水。

[0105] 在本发明的一个实施方案中, 所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠; 吐温80;  $\beta$ -环糊精; 泊洛沙姆; 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。在本发明的一个实施方案中, 加入表面活性剂至约0.5% v/v至约4.0% v/v, 但不超过约50%  $\text{As}_2\text{O}_3$ 浓度。

[0106] 在本发明的一个实施方案中, 冻干步骤包括冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物并干燥所述冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物以产生所述冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 或含有砷的冻干组合物。在另一个实施方案中, 冷冻步骤包括在约-40°C冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液。在另一个实施方案中, 将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液在约-40°C冷冻至少约6小时。在一个实施方案中, 干燥步骤包括向所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 固体施加加热和真空。例如, 干燥步骤包括在约-30°C和约800毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟; 在-20°C和500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟; 在约-5°C和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟; 在约10°C和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟; 在约25°C和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟。

[0107] 在另一个实施方案中, 所述干燥步骤包括经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-30°C和约800毫托并在约-30°C和约800毫托下保持约60分钟; 经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-20°C和约500毫托并在约-20°C和约500毫托下保持约120分钟; 经约300分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-5°C和约500毫托并在约-5°C和约500毫托下保持约120分钟; 经约120分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约10°C和约500毫托并在约10°C和约500毫托下保持约60分钟; 和经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约25°C和约500毫托并在约25°C和约500毫托下保持约180分钟。

[0108] 在一个实施方案中, 干燥步骤还包括在所述在约25°C和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟后, 在约25°C和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟。

[0109] 本发明还涉及一种用于制备包含LCCA的口服制剂的方法, 所述方法包括: c. 将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末溶解在容器中的水中, 所述溶解按以下顺序包括:

- i. 向所述容器中加入碱化剂至约12或更高的pH,
- ii. 向所述容器中加入酸以将pH调节至约7至约8,
- iii. 向所述容器中加入表面活性剂,和
- iv. 和向所述容器中加入水以产生 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液;和
- d. 冻干所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冻干物;
- e. 筛分所述冻干物以产生LCCA粉末;
- f. 向所述LCCA粉末中加入填充剂;
- g. 向所述LCCA粉末中加入一种或多种润滑剂以产生所述包含LCCA的口服制剂。

[0110] 在上述方法的一个实施方案中,所述碱化剂包含氢氧化钠(NaOH)或碳酸钠( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )。在另一个实施方案中,加入的所述碱化剂的量为 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末的量的约10%至约100%。在另一个实施方案中,所述酸包含盐酸(HCl)。在一个实施方案中,所述HCl为约6M HCl。在一个实施方案中,向所述容器中加入酸以将pH调节至约7.2。在一个实施方案中,在步骤c) i)、c) ii)、c) iii)和/或c) iv)后向所述容器中加入水。

[0111] 在本发明的一个实施方案中,所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠;吐温80; $\beta$ -环糊精;泊洛沙姆;生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。在本发明的一个实施方案中,加入表面活性剂至约0.5%v/v至约4.0%v/v,但不超过约50% $\text{As}_2\text{O}_3$ 浓度。

[0112] 在本发明的一个实施方案中,冻干步骤包括冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物并干燥所述冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物以产生所述冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 。在另一个实施方案中,冷冻步骤包括在约-40℃冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液。在另一个实施方案中,将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液在约-40℃冷冻至少约6小时。在一个实施方案中,干燥步骤包括向所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物固体施加热和真空。例如,干燥步骤包括在约-30℃和约800毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;在-20℃和500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约-5℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约10℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;在约25℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟。

[0113] 在另一个实施方案中,所述干燥步骤包括经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-30℃和约800毫托并在约-30℃和约800毫托下保持约60分钟;经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-20℃和约500毫托并在约-20℃和约500毫托下保持约120分钟;经约300分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-5℃和约500毫托并在约-5℃和约500毫托下保持约120分钟;经约120分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约10℃和约500毫托并在约10℃和约500毫托下保持约60分钟;和经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约25℃和约500毫托并在约25℃和约500毫托下保持约180分钟。

[0114] 在一个实施方案中,干燥步骤还包括在所述在约25℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟后,在约25℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟。

[0115] 在上述发明的一个实施方案中,所述填充剂包含甘露醇。在另一个实施方案中,所述一种或多种润滑剂包含滑石和/或硬脂酸镁。

[0116] 在另一步骤中,上述发明包括用所述口服制剂填充胶囊。

[0117] 本发明还涉及一种适合于口服施用的固体剂型的药物组合物,所述组合物包含冻干的三氧化二砷(也称为含有砷的冻干组合物)、至少一种填充剂和至少一种润滑剂。

[0118] 在一个实施方案中,上述药物组合物通过包括以下步骤的方法制备:h. 将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉

未溶解在容器中的水中,所述溶解按以下顺序包括:

- v.向所述容器中加入碱化剂至约12或更高的pH,
- vi.向所述容器中加入酸以将pH调节至约7至约8,
- vii.向所述容器中加入表面活性剂,和
- viii.和向所述容器中加入水以产生 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液;和
- i.冻干所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冻干物;
- j.筛分所述冻干物以产生LCCA粉末;
- k.向所述LCCA粉末中加入填充剂;
- l.向所述LCCA粉末中加入一种或多种润滑剂以产生所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 的口服制剂。

[0119] 在一个实施方案中,冻干物或LCCA的平均颗粒尺寸分布D(90)为约2微米至10微米。换句话说,以微米计测得的冻干物的颗粒尺寸分布D(90)为2、3、4、5、6、7、8、9和10微米或由其任何两个数字限定的范围内的数字。

[0120] 在一个实施方案中,冻干物或LCCA的平均颗粒尺寸分布D(10)为约0.2微米至3微米。换句话说,以微米计测得的冻干物的颗粒尺寸分布D(10)为0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.9、1.0、1.1、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9和3.0微米或由其任何两个数字限定的范围内的数字。

[0121] 在一个实施方案中,冻干物或LCCA的平均颗粒尺寸分布D(50)为约0.5微米至4微米。换句话说,以微米计测得的冻干物的颗粒尺寸分布D(50)为0.5、0.6、0.7、0.9、1.0、1.1、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9和4.0微米或由其任何两个数字限定的范围内的数字。

[0122] 在一个实施方案中,冻干物或LCCA的颗粒尺寸D(90)是API的1/10并且最多是API的1/50。换句话说,冻干物的D(90)是API的D(90)的10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49和50分之一。

[0123] 在一个实施方案中,冻干物或LCCA表面积是在约0.5m<sup>2</sup>/g至约5m<sup>2</sup>/g的范围内。换句话说,表面积可以是0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9和5.0m<sup>2</sup>/g或由本文中的任何两个数字限定的范围内的数字。

[0124] 在一个实施方案中,通过BET方法测量的冻干物或LCCA的表面积是API粉末的表面积积的2倍至80倍。换句话说,冻干物的BET表面积是API粉末的表面积积的2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79和80倍。

[0125] 在一个实施方案中,冻干物或LCCA可溶于冷水。在另一个实施方案中,冻干物或LCCA在冷水(室温)中的溶解度是API粉末的约2X至约30X。换句话说,冻干物或LCCA在冷水(室温)中的溶解度是API粉末的约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30X。在一个实施方案中,冻干物或LCCA可溶于醇。在另一个实施方案中,冻干物或LCCA在醇中的溶解度是API粉末的约2X至30X。换句话说,冻干物

或LCCA在醇中的溶解度是API粉末的约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30X。

[0126] 从扫描电子显微镜照片中,观察到冻干物或LCCA颗粒具有多孔性质,这可能有助于冻干物的更高的溶解度、更高的表面积和更小的平均颗粒尺寸。

[0127] 在上述药物组合物的一个实施方案中,所述碱化剂包含氢氧化钠(NaOH)或碳酸钠( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )。在另一个实施方案中,加入的所述碱化剂的量为 $\text{As}_2\text{O}_3$ 粉末的量的约10%至约100%。在另一个实施方案中,所述酸包含盐酸(HCl)。在一个实施方案中,所述HCl为约6M HCl。在一个实施方案中,向所述容器中加入酸以将pH调节至约7.2。在一个实施方案中,在步骤h) i)、h) ii)、h) iii)和/或h) iv)后向所述容器中加入水。

[0128] 在本发明的一个实施方案中,所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠;吐温80; $\beta$ -环糊精;泊洛沙姆;生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。在本发明的一个实施方案中,加入表面活性剂至约0.5%v/v至约4.0%v/v,但不超过约50% $\text{As}_2\text{O}_3$ 浓度。

[0129] 在本发明的一个实施方案中,冻干步骤包括冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液以产生冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物并干燥所述冷冻的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物以产生所述冻干的 $\text{As}_2\text{O}_3$ 。在另一个实施方案中,冷冻步骤包括在约-40℃冷冻所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液。在另一个实施方案中,将 $\text{As}_2\text{O}_3$ 溶液在约-40℃冷冻至少约6小时。在一个实施方案中,干燥步骤包括向所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 固体施加热和真空。例如,干燥步骤包括在约-30℃和约800毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;在-20℃和500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约-5℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约10℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;在约25℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟。在另一个实施方案中,所述干燥步骤包括经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-30℃和约800毫托并在约-30℃和约800毫托下保持约60分钟;经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-20℃和约500毫托并在约-20℃和约500毫托下保持约120分钟;经约300分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-5℃和约500毫托并在约-5℃和约500毫托下保持约120分钟;经约120分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约10℃和约500毫托并在约10℃和约500毫托下保持约60分钟;和经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约25℃和约500毫托并在约25℃和约500毫托下保持约180分钟。

[0130] 在一个实施方案中,干燥步骤还包括在所述在约25℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟后,在约25℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟。

[0131] 在上述发明的一个实施方案中,所述填充剂包含甘露醇。在另一个实施方案中,所述一种或多种润滑剂包含滑石和/或硬脂酸镁。

[0132] 在一个实施方案中,上述药物组合物包含冻干的三氧化二砷、甘露醇、滑石和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,上述药物组合物是受控释放的口服的固体药物组合物。在另一个实施方案中,上述药物组合物被包封在胶囊中。

[0133] 在一个实施方案中,所述胶囊包含约1mg、5mg、10mg和20mg上述药物组合物。

[0134] 本发明还涉及一种包含上述药物组合物及其使用说明书的试剂盒。

[0135] 在一个实施方案中,本发明涉及一种在有需要的患者中治疗血液学恶性肿瘤的方法,所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的上述药物组合物的步骤。

[0136] 例如,所述血液学恶性肿瘤是急性骨髓性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、成髓细胞性白血病、前髓细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、单核细胞性白血病、红白血病、



骨髓增生异常综合征、急性前髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病、真性红细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、巨细胞骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、局限性骨髓瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、硬化性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤、郁积型多发性骨髓瘤、不分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤或髓外浆细胞瘤。

[0137] 在一个实施方案中,所述血液学恶性肿瘤是急性前髓细胞性白血病(APL)。在本发明的另一个实施方案中,APL是新诊断的APL或复发的APL或难治性APL。

[0138] 在一个实施方案中,每日施用所述药物组合物。在另一个实施方案中,每日施用所述药物组合物达52周/年。在另一个实施方案中,所述药物组合物以约1mg至约50mg的单次剂量范围施用。在另一个实施方案中,所述药物组合物以约0.1mg/kg体重至约0.3mg/kg体重的单次剂量范围施用。

[0139] 在本发明的一个实施方案中,所述患者先前用化学疗法和/或放射治疗或正在用化学疗法和/或放射治疗。在另一个实施方案中,所述治疗方法还包括给所述患者施用一种或多种化学治疗剂。所述化学治疗剂在所述药物组合物之前、之后施用或与其同时施用。本发明还涉及一种包含LCCA或冻干的三氧化二砷、至少一种填充剂和至少一种润滑剂的组合物。在一个实施方案中,所述冻干的三氧化二砷通过包括以下步骤的方法制备:m. 将 $As_2O_3$ 粉末溶解在容器中的水中,所述溶解按以下顺序包括:

ix. 向所述容器中加入碱化剂至约12或更高的pH,

x. 向所述容器中加入酸以将pH调节至约7至约8,

xi. 向所述容器中加入表面活性剂,和

xii. 和向所述容器中加入水以产生 $As_2O_3$ 溶液;和

冻干所述 $As_2O_3$ 溶液。在一个实施方案中,所述碱化剂包含氢氧化钠(NaOH)或碳酸钠( $Na_2CO_3$ )。在本发明的另一个实施方案中,加入的所述碱化剂的量为 $As_2O_3$ 的量的约10%至约100%。在一个实施方案中,酸包含盐酸(HCl),并优选约6M HCl。在另一个实施方案中,向所述容器中加入酸以将pH调节至约7.2。在另一个实施方案中,在步骤m) i)、m) ii)、m) iii)和/或m) iv)后向所述容器中加入水。

[0140] 在一个实施方案中,所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠;吐温80; $\beta$ -环糊精;泊洛沙姆;生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。加入表面活性剂至约0.5%v/v至约4.0%v/v,但不超过约50% $As_2O_3$ 浓度。

[0141] 冻干

#### 冷冻步骤

在一个实施方案中,冻干步骤包括冷冻所述 $As_2O_3$ 溶液以产生冷冻的 $As_2O_3$ 产物并干燥所述冷冻的 $As_2O_3$ 产物以产生冻干的 $As_2O_3$ 。在一个实施方案中,冻干步骤包括将所述 $As_2O_3$ 溶液冷冻至来自-50、-49、-48、-47、-46、-45、-44、-43、-42、-41、-40、-39、-38、-37、-36、-35、-34、-33、-32、-31、-30、-29、-28、-27、-26、-25、-24、-23、-22、-21、-20、-19、-18、-17、-16、-15、-14、-13、-12、-11、-10、-9、-8、-7、-6、-5、-4、-3、-2、-1和0°C中的至少一个温度。在另一个实施方案中,冷冻温度选自由上述任何两个数字限定并包括所述两个数字的范围。在另一个实施方案中,冷冻步骤包括在约-40°C冷冻所述 $As_2O_3$ 溶液至少6小时。冷冻步骤可以具有几个冷冻子步骤,逐渐降低温度。冷冻步骤和/或冷冻子步骤可以各

自是约5分钟至约500分钟,即包括在该范围中的每个数字,例如,6、7、8、9、...、497、498、499和500分钟。

#### [0142] 升华步骤

在一个实施方案中,升华(一次干燥)或二次干燥在-50℃至35℃的范围内的温度进行。换句话说,升华可以在以下温度进行:-50、-49、-48、-47、-46、-45、-44、-43、-42、-41、-40、-39、-38、-37、-36、-35、-34、-33、-32、-31、-30、-29、-28、-27、-26、-25、-24、-23、-22、-21、-20、-19、-18、-17、-16、-15、-14、-13、-12、-11、-10、-9、-8、-7、-6、-5、-4、-3、-2、-1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34和35。在一个实施方案中,升华温度可以是由上述任何两个数字限定并包括所述两个数字的范围内的任何温度。在一个实施方案中,使用多于一个升华温度。

[0143] 二次干燥可以在较高温度下进行,例如在35℃至75℃之间的温度下进行。

[0144] 在不同温度下的一次或二次干燥在5分钟至500分钟的范围内的时间进行,即包括该范围内的每个数字,例如6、7、8、9、...、497、498、499和500分钟。二次干燥可以持续更长时间,例如最长达1000分钟。

#### [0145] 真空应用

真空可以与干燥同时或独立应用。真空可以随着干燥从一个温度持续到第二个(更高)的温度或在一个温度下保持的期间施加。真空可以在多个干燥步骤或仅在一些干燥步骤期间施加。真空应用可以与干燥交替。在干燥步骤期间施加的真空可以在约300毫托至约1000毫托的范围内。在一个实施方案中,真空是300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990和1000毫托或由本文中的任何两个数字限定的范围内的数字限定并包括所述数字的真空。

[0146] 干燥步骤包括向所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物施加热和真空。在一个实施方案中,干燥步骤包括在约-30℃和约800毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;在约-20℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约-5℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟;在约10℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约60分钟;和在约25℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟。在另一个实施方案中,干燥步骤包括经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-30℃和约800毫托并在约-30℃和约800毫托下保持约60分钟;经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-20℃和约500毫托并在约-20℃和约500毫托下保持约120分钟;经约300分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约-5℃和约500毫托并在约-5℃和约500毫托下保持约120分钟;经约120分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约10℃和约500毫托并在约10℃和约500毫托下保持约60分钟;和经约60分钟将所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物加热至约25℃和约500毫托并在约25℃和约500毫托下保持约180分钟。

[0147] 在另一个实施方案中,在所述在约25℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约180分钟后,在约25℃和约500毫托下加热所述 $\text{As}_2\text{O}_3$ 产物约120分钟。

[0148] 在组合物的一个实施方案中,所述填充剂包含甘露醇,并且所述一种或多种润滑剂包含滑石和/或硬脂酸镁。

[0149] 本发明还涉及一种包含冻干的三氧化二砷、甘露醇、滑石和硬脂酸镁的上述组合物。

[0150] 在一个实施方案中,对于本文所述的组合物和方法而言,以治疗有效量使用LCCA。

#### [0151] 实验

参比产品是可以注射形式获得的可注射的 $\text{As}_2\text{O}_3$ ,强度为10mg/10mL。受试产品的开发以固体形式提供,用于口服使用。受试产品开发以1mg、5mg、10mg和20mg胶囊开始。选择冻干技术来改变三氧化二砷的物理和/或化学特性,包括减小颗粒尺寸、增加表面积以及产生可能有助于其溶解度、药物制剂的溶出度和/或生物利用度的其它形态学特征。选择合适的赋形剂并优化浓度以实现提高三氧化二砷的溶解度的平稳的冻干过程。发现在40℃/75% RH下15天的实验室规模稳定性数据令人满意。

#### [0152] 参比产品—可注射的形式—三氧化二砷

根据可注射的三氧化二砷的包装说明书,三氧化二砷在体外引起NB4人前髓细胞性白血病细胞凋亡的特征性的形态学变化和DNA断裂。三氧化二砷也会引起融合蛋白PML/RAR- $\alpha$ 的损伤或降解。

[0153] 溶液中的三氧化二砷水解成其药理活性物质亚砷酸( $\text{As}^{\text{III}}$ )。除了砷酸( $\text{As}^{\text{V}}$ ) (一种 $\text{As}^{\text{III}}$ 氧化的产物)之外,单甲基砷酸(Monomethylarsonic acid, MMAV)和二甲基次砷酸(dimethylarsinic acid, DMAV)是代谢过程中形成的主要五价代谢物。

[0154] 在0.15mg/kg的每日1次剂量(持续5天/周)之后,在6名APL患者中测定砷物质( $[\text{As}^{\text{III}}]$ 、 $[\text{As}^{\text{V}}]$ 、 $[\text{MMAV}]$ 、 $[\text{DMAV}]$ )的药物代谢动力学。贯穿7至32mg(以0.15mg/kg施用)的总单次剂量范围,全身暴露(AUC)似乎是线性的。在输注结束时(2小时)达到亚砷酸( $\text{As}^{\text{III}}$ ) (主要活性砷物质)的峰值血浆浓度。 $\text{As}^{\text{III}}$ 的血浆浓度以双相方式下降,平均消除半衰期为10至14小时,并且特征在于初始的快速分布相和随后的较慢的末端消除相。对Asm的每日暴露(平均AUC<sub>0-24</sub>)在周期1的第1天为194ng·hr/mL (n=5) 并且在周期1的第25天为332ng·hr/mL (n=6),这代表大约2倍的累积。

[0155] 主要的五价代谢物MMAV和DMAV在血浆中缓慢地出现(首次施用三氧化二砷后约10-24小时),但是由于它们较长的半衰期,多次施用后比 $\text{As}^{\text{III}}$ 累积更多。代谢物MMAV和DMAV的平均估计末端消除半衰期分别为32小时和72小时。与单次剂量施用相比,多次施用后的近似累积范围为1.4至8倍。 $\text{As}^{\text{V}}$ 仅以相对低的水平存在于血浆中。

#### [0156] 分布

$\text{As}^{\text{III}}$ 的分布体积( $V_{\text{ss}}$ )较大(平均562L, N=10),表明 $\text{As}^{\text{III}}$ 广泛分布在全身组织中。 $V_{\text{ss}}$ 也取决于体重并随着体重的增加而增加。

#### [0157] 代谢

大部分 $\text{As}^{\text{III}}$ 分布到其通过主要在肝脏中的甲基转移酶被甲基化成较低细胞毒性的代谢物——单甲基砷酸( $\text{MMA}^{\text{V}}$ )和二甲基次砷酸( $\text{DMA}^{\text{V}}$ )的组织中。三氧化二砷的代谢也涉及将 $\text{As}^{\text{III}}$ 氧化成 $\text{As}^{\text{V}}$ ,这可能通过酶或非酶过程在许多组织中发生。在施用三氧化二砷后,在血浆中仅存在相对低水平的 $\text{As}^{\text{V}}$ 。

#### [0158] 排泄

施用的三氧化二砷注射剂量的约15%作为未变化的 $\text{As}^{\text{III}}$ 在尿液中排泄。 $\text{As}^{\text{III}}$  (MMAV、DMAV)的甲基化代谢产物主要在尿液中排泄。 $\text{As}^{\text{III}}$ 的总清除率为49L/h并且肾清除率

为9L/h。清除率不取决于体重或在7-32mg范围内施用的剂量。

[0159] 开发中的As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

用于这些实验的活性药物成分三氧化二砷作为白色粉末从Sigma-Aldrich购买, 分子量为197.8g/mol, 具有As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的通用化学式。

[0160] 对于对比实施例, 可注射形式的三氧化二砷作为 **Arsenox®** (由印度的Intas pharma的私人有限的Naprod Life sciences制造) 购买。三氧化二砷注射剂被指示用于诱导急性前髓细胞性白血病 (APL) 患者的缓解和巩固。它以强度为10mg/10mL (1mg/mL) 安瓿的注射小瓶的形式获得。

[0161] 由于参比产品可以以注射形式获得, 并且受试产品的开发是用于口服使用的固体形式, 因此参比产品不被探究稳定性。

[0162] 没有进行药物赋形剂研究。溶解度研究是用不同的表面活性剂和溶剂进行的, 作为开发的一部分。

[0163] 制剂过程的开发

测试了可以注射形式获得的三氧化二砷和用于口服施用的开发级粉末。将As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的粉末形式冻干以改变三氧化二砷的物理和/或化学特性, 包括减小颗粒尺寸、增加表面积以及产生可能有助于砷的溶出度和/或生物利用度的其它形态学特征。

[0164] 冻干也称为冷冻干燥, 涉及使用冷冻和真空蒸发循环从液体、糊状物或固体形式除去纯化水, 而不会使冰融化。暴露于非常低的压力下例如真空的固体状态的水 (冰) 升华或直接从固体过渡到气态。纯化的水蒸气 (或其它溶剂) 通过用冷凝器或冷阱冷冻而不被捕获。该技术保留了处理的产品的体积、外观和性质。

[0165] 一般而言, 冻干循环包括以下步骤:

1. 冷冻: 将产品冷冻。这为低温干燥提供了必要的条件。

[0166] 2. 真空: 冷冻后, 将产品置于真空或低压下。这使得产品中的冷冻的溶剂不会通过液相而蒸发, 这一过程称为升华。

[0167] 3. 加热: 将热施加到冷冻的产品上以加速升华。

[0168] 4. 冷凝: 低温冷凝通过将其转化回固体从真空室中除去蒸发的溶剂。这完成了分离过程。

[0169] 冻干过程中的第一步是冷冻产品以固化其所有纯化水分子。一旦冷冻, 将产品置于真空中并逐渐加热而不融化产品。这个称为升华的过程将冰直接转化为纯化的水蒸气, 而不会首先通过液态。在升华阶段由产品散发出的纯化的水蒸气在冷冻干燥器的真空室内在称为冷凝器的收集阱上凝结成冰。

[0170] 与其它干燥和保存技术相比, 冻干具有许多优点。例如, 冻干保持食品/生物化学和化学试剂的质量, 因为它们在升华过程中保持在低于凝固点的温度。冻干在加工乳酸菌时特别重要, 因为这些产品容易受热影响。冷干食品/生物化学品和化学试剂通常可以不经冷藏储存, 这大大降低了储存和运输成本。冻干能显著减轻重量, 这使产品更易于运输。例如, 许多食品含有多达90%的纯化水。这些食品在冻干后变1/10轻。因为它们是多孔的, 所以大多数冷冻干燥的产品可以容易地再水合。冻干不会显著减少体积; 因此, 纯化水迅速恢复其在食品/生物化学品和化学试剂的分子结构中的位置。

[0171] 基于文献和方法, 选择用于提高溶解度的不同的增溶剂, 例如月桂基硫酸钠、吐温

80®、泊洛沙姆和pH调节剂如氢氧化钠、碳酸钠、藻酸钠和盐酸,以用于初步开发。使用的溶出介质为0.1N HCl, 900ml,以100rpm运行的浆(混合)用于初始开发活性。参比产品可以以单一强度(10mg/10mL)获得,并且以不同的强度开始受试产品以用于根据剂量重量比例进行口服施用。由于参比产品可以以10mg强度获得,故制剂开发以10mg强度开始。

[0172] 实验编号L040/1/001

本实验的目的是使用氢氧化钠作为pH调节剂,表面活性剂即月桂基硫酸钠和吐温80®以及不同溶剂如异丙醇和乙醇进行三氧化二砷的溶解度研究。

[0173] 在第一步中,在搅拌条件下,向容器中的600mL纯化水中加入4g三氧化二砷。接着,在1000rpm磁力搅拌下在15至30分钟内逐滴加入约35mL 3M NaOH(溶解于100mL纯化水中的12g NaOH),直至形成澄清溶液。向该溶液中加入1L纯化水。测得pH为12.7单位。使用约16.5mL 6M HCl(加入至200mL纯化水中的105.6mL)将其调节至7至8个单位的目标。观察到约7.2的pH。加入纯化水将该溶液补足至2L。pH值保持为7.3不变。

[0174] 表1

编号	成分	L040/1/001A	L040/1/001A
		mg/单位	量/批
1.	三氧化二砷	10	4g
2.	3M NaOH	10.5	35mL
3.	6M HCl	Qs*	16.5mL
4.	纯化水	Qs*	至2000mL

\*Qs-足量。

[0175] 实验编号L040/1/001B

本实验的目的是用月桂基硫酸钠进行三氧化二砷的溶解度研究。在第一步中,取50g纯化水至玻璃烧杯中,在搅拌下向其中加入0.5g月桂基硫酸钠直至形成澄清溶液。接着,在搅拌下向该溶液中加入5g As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>。即使搅拌30分钟后,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>还不溶解在该溶液中。在下一步中,加入30g纯化水以确定As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>是否将会溶解。没有观察到可溶性。即使在进一步加入2g月桂基硫酸钠后,在搅拌30分钟后仍未观察到可溶性。制备了两批:L040/1/001B1和L040/1/001B2。数据报告在下表2中。

[0176] 表2

编号	成分	L040/1/001B1	L040/1/001B1	L040/1/001B2	L040/1/001B2
		mg/单位	量/批 (g)	mg/单位	量/批 (g)
1.	三氧化二砷	10	5	10	5
2.	月桂基硫酸钠	1	0.5	5	2.5
3.	纯化水	Qs	80	Qs	80

\*Qs-足量。

[0177] 实验编号L040/1/001D

本实验的目的是用环糊精(kleptose)提高三氧化二砷的溶解度。在第一步中,取50g纯化水至玻璃烧杯中,在搅拌下向其中加入0.5g环糊精直至形成澄清溶液。向上述溶液中加入5gAs<sub>2</sub>O<sub>3</sub>药物。即使是在搅拌30分钟后,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>仍不溶解于该溶液中。向该溶液中加入

入另外30g纯化水。 $\text{As}_2\text{O}_3$ 药物不溶解。即使是在进一步加入2-g环糊精,然后搅拌30分钟后, $\text{As}_2\text{O}_3$ 药物也不溶解。表3总结了本实验的数据。

[0178] 表3

编号	成分	L040/1/001D1	L040/1/001D1	L040/1/001D2	L040/1/001D2
		mg/单位	量/批 (g)	mg/单位	量/批 (g)
1.	三氧化二砷	10	5	10	5
2.	环糊精	1	0.5	5	2.5
3.	纯化水	Qs	80	Qs	80

\*Qs-足量。

[0179] 实验编号L040/1/001E

本实验的目的是用吐温 80®提高三氧化二砷的溶解度。在第一步中,取50 g纯化水至玻璃烧杯中,在搅拌下向其中加入0.5 g吐温 80®直至形成澄清溶液。在搅拌下向该溶液中加入5 g  $\text{As}_2\text{O}_3$ 药物。即使是在搅拌30分钟后, $\text{As}_2\text{O}_3$ 仍然不溶解。向该溶液中加入另外30g纯化水,但 $\text{As}_2\text{O}_3$ 仍然不溶解。即使向该溶液中再加入2 g吐温 80®也未能溶解 $\text{As}_2\text{O}_3$  (即使是在搅拌30分钟后)。

[0180] 表4

编号	成分	L040/1/001E1	L040/1/001E1	L040/1/001E2	L040/1/001E2
		mg/单位	量/批 (g)	mg/单位	量/批 (g)
1.	三氧化二砷	10	5	10	5
2.	吐温 80®	1	0.5	5	2.5
3.	纯化水	Qs	80	Qs	80

\*Qs-足量。

[0181] 实验编号L040/1/001F

这些实验的目的是使用各种溶剂来进行 $\text{As}_2\text{O}_3$ 的溶解度研究。

[0182] 异丙醇

在烧杯中,将1.5g  $\text{As}_2\text{O}_3$ 药物加入到50mL异丙醇中。即使是在搅拌30分钟后, $\text{As}_2\text{O}_3$ 也不溶解。即使是在加入另外30毫升异丙醇并搅拌30分钟后该药物也不溶解。

[0183] 乙醇

在烧杯中,将1.5g  $\text{As}_2\text{O}_3$ 药物加入到50mL乙醇中。该药物在搅拌30分钟后也不溶解。即使在加入另外30mL乙醇并伴随30分钟的搅拌后,该药物也不溶解。

[0184] 因此,从上述系列实验观察到只有L040/1/001A组合物形成了澄清溶液。

[0185] 实验编号L040/1/002

本实验的目的是评估溶解三氧化二砷所需的氢氧化钠的确切量,并评估pH对使用不同赋形剂的三氧化二砷的溶解度的影响。

[0186] 实验编号L040/1/002A—用于溶解三氧化二砷的NaOH量

在玻璃烧杯中加入30mL纯化水,并测得其pH为6.7单位至7.0单位。在搅拌下向该溶液中加入200mg  $\text{As}_2\text{O}_3$ 药物。观察到pH为约5.6。观察到 $\text{As}_2\text{O}_3$ 颗粒在该溶液中漂浮。向该溶液中以逐滴方式加入1N NaOH溶液(溶解于100mL纯化水中的4g氢氧化钠丸粒)。即使在添加

0.6mL 1N NaOH并搅拌10分钟后药物仍然不溶解。测得pH为约9.21。在搅拌下加入另外量的1.4mL 1N NaOH。药物仍然不溶,pH为12.21。在随后在搅拌下加入1.6mL NaOH后,观察到药物在12.37的pH下溶解。向该溶液中加入额外的200mg  $\text{As}_2\text{O}_3$  药物,未发现其溶解在溶液中(发现pH为12.27)。在搅拌下加入2-mL 1N NaOH并发现药物在12.33的pH下溶解。向溶液中加入另外600mg药物显示药物在12.27的pH下不溶。然而,当逐渐加入1N NaOH(6.9mL)时,发现药物在pH 12.39下溶解。因此,需要5mg氢氧化钠来溶解10mg三氧化二砷(通过保持30ml纯化水作为恒量)。

[0187] 表5

成分	量	mg/单位
三氧化二砷	1000 mg	10mg
NaOH	12.5mL (500mg NaOH)	5mg
纯化水	30mL	Qs*

\*Qs-足量。

[0188] 实验编号L040/1/002B

本实验的目的是使用L-精氨酸(pH约4)评估三氧化二砷的pH依赖性溶解度。在烧杯中,在连续搅拌下将200mg L-精氨酸溶解于100mL纯化水中(2mg/mL溶液)。从该溶液中,使用50mL来溶解50mg  $\text{As}_2\text{O}_3$  药物。然而,没有观察到溶出;注意到pH为4.94。

[0189] 表6

成分	量	mg/单位
三氧化二砷	50 mg	10mg
L-精氨酸	100mg	20mg
纯化水	50mL	Qs*

\*Qs-足量。

[0190] 实验编号L040/1/002D

本实验的目的是使用碳酸氢钠(pH约8)评估三氧化二砷的pH依赖性溶解度。在烧杯中,将200mg碳酸氢钠溶解于100mL纯化水中(2mg/mL溶液)。从该溶液中取出50mL(pH 8.2)并将50mg  $\text{As}_2\text{O}_3$  药物加入至其中。没有观察到可溶性(在8.0的pH)。

[0191] 表7

成分	量	mg/单位
三氧化二砷	50 mg	10mg
碳酸氢钠	100mg	20mg
纯化水	50mL	Qs*

\*Qs-足量。

[0192] 实验编号L040/1/002E

本实验的目的是使用L-精氨酸碱(pH约12)评估三氧化二砷的pH依赖性溶解度。在连续搅拌下,在烧杯中,将200mg L-精氨酸碱溶解于100mL纯化水中(2mg/mL溶液)。从该溶液中,使用50mL来溶解50mg  $\text{As}_2\text{O}_3$  药物(pH 10.90)。然而,没有观察到溶出;注意到pH为10.53。

[0193] 表7.1

成分	量	mg/单位
----	---	-------

三氧化二砷	50 mg	10mg
L-精氨酸	100mg	20mg
纯化水	50mL	Qs*

\*Qs-足量。

[0194] 实验编号L040/1/002F

本实验的目的是使用碳酸钠 (pH约12) 评估三氧化二砷的pH依赖性溶解度。在烧杯中,将50mg碳酸钠加入至50mL纯化水中 (1mg/mL溶液)。向该溶液中,将50mg  $As_2O_3$  药物在搅拌下在11.25的pH下加入至其中。没有观察到该药物的可溶性。然而,当碳酸钠的浓度逐渐升高至50mg碳酸钠/mL时,发现三氧化二砷在11.46的pH时可溶于该溶液中。

[0195] 表8

成分	量	mg/单位
三氧化二砷	50 mg	10 mg
碳酸钠	2500 mg	500 mg
纯化水	50 mL	Qs*

\*Qs-足量。

[0196] 因此,总体上,当使用精氨酸、精氨酸碱或碳酸氢钠时,该药物在4~12 的整个pH范围内是不溶的,但是发现在使用浓度较高的碳酸钠时是可溶的 (需要500mg碳酸钠来溶解10mg三氧化二砷)。

[0197] 实验编号L040/1/002G

本实验的目的是重复L040/1/002A的实验,但使用填充剂诸如乳糖一水合物和甘露醇进行随后的冻干。在第一步中,在搅拌下将10g三氧化二砷药物加入至300mL纯化水中,并且然后在搅拌下加入125mL 1N NaOH。发现药物是可溶的。将该溶液分成两个相等的部分:L040/1/002G1:在第一部分中,在搅拌下加入乳糖一水合物 (3.5g) 并将溶液保持在一边进行物理观察,然后进行冻干 (pH 12.34)。在室温下约24小时后,澄清溶液变成棕色,并且在36小时后,颜色强度增加并变成深棕色,因此没有进行冻干。

[0198] L040/1/002G2:对于第二部分,在搅拌下加入甘露醇 (3.5g) 并将溶液保持在一边进行物理观察,然后进行冻干 (pH 12.64)。约24小时后,该溶液没有物理变化,并将该澄清溶液进行冻干24小时。冻干后,该物质在性质上看起来非常粘稠,且很难将其填充进胶囊中。粘性可能是由于NaOH的腐蚀性质,或者由于溶液的高pH(12.5),或者简单地由于甘露醇的存在而导致的。

[0199] 表8.1

成分	量 (L040/1/002G)	mg/单位
三氧化二砷	10 mg	10 mg
NaOH	125 mL	5 mg
纯化水	300 mL	Qs*
总溶液	425 mL	

\*Qs-足量。



[0200] 表8.2

成分	L040/1/002G1	L040/1/002G2
溶液 (L040/1/002G)	212.5mL	212.5mL
乳糖一水合物 (Pharmatose 200M)	3.5g	—
甘露醇 (Pearlitol SD 200)	—	3.5g

\*Qs-足量。

[0201] 在下一步骤中,评估了作为三氧化二砷的增溶剂的其它表面活性剂。此外,用碳酸钠和增加量的纯化水(代替NaOH)进行一次另外的实验。也使用NaOH进行另一个实验,pH调节在7和8之间。进行另一个实验来评估在冻干后甘露醇对粘性的影响。

[0202] 实验编号L040/1/003

本实验的目的是使用泊洛沙姆和碳酸钠来进行三氧化二砷的溶解度研究。

[0203] L040/1/003A:使用泊洛沙姆提高溶解度

在烧杯中,在搅拌下将200mg泊洛沙姆溶解于100mL纯化水中(2mg/mL溶液)。从该溶液中取出50mL并加入50mg药物。发现该药物是不溶的。即使是在20分钟的搅拌步骤之后,另外加入50mg泊洛沙姆也不溶解该药物。

[0204] 表9

成分	量 (L040/1/003A)	mg/单位
三氧化二砷	50 mg	10 mg
泊洛沙姆 188	150 mg	30 mg
纯化水	50 mL	Qs*

\*Qs-足量。

[0205] L040/1/003B:用增加量的纯化水提高溶解度

该实验类似于L040/1/002F。在烧杯中将1250mg碳酸钠加入至50ml(25mg碳酸钠/ml)纯化水中。在搅拌下向该溶液中加入50mg三氧化二砷药物,但没有观察到该药物的可溶性(pH 11.25)。加入100mL纯化水也没有溶解该药物。

[0206] 表10

成分	量 (L040/1/003B)	mg/单位
三氧化二砷	50 mg	10 mg
碳酸钠	1250 mg	250 mg
纯化水	150 mL	Qs*

\*Qs-足量。

[0207] 实验L040/1/004

本实验的目的是使用氢氧化钠和填充剂(甘露醇)进行试验,并通过在冻干后调节pH至约8(使用6M盐酸)来评价粘性的影响。将三氧化二砷分散在纯化水中,并在搅拌下加入12mL3M NaOH,直到形成澄清溶液。使用6M HCl将pH调节至7和8之间。向上述溶液中加入纯化水至500ml,并将其分成两批:

批次1:L040/1/004A1:装载250mL进行冻干24小时。

[0208] 批次2:L040/1/004A2:250mL,在搅拌下加入甘露醇并装载进行冻干24小时。

[0209] 表11

成分	mg/单位	批 (100 个胶囊)
三氧化二砷	10 mg	1 gm
NaOH	14.4 mg	12 mL (1.44 g)
6M HCl	Qs*	Qs*
纯化水	Qs*	500 mL

\*Qs-足量。

[0210] 表11.1

	L040/1/004A1 mg/单位	L040/1/004A1 g	L040/1/004A2 mg/单位	L040/1/004A2 G
药物溶液		250 mL		250 mL
Pearlitol 100SD (甘露醇)			20	1
重量	24.4	1.22	44.4	2.22

[0211] 实验L040/1/004B

本实验的目的是制备用于冻干的冻干物。使用固体形式的氢氧化钠以及降低的纯化水量并使用甘露醇作为填充剂进行该试验。在第一步中,将三氧化二砷和NaOH分散在纯化水中并继续搅拌直至形成澄清溶液。向该溶液中加入6M HCl,并将其进行冻干24小时。冻干24小时后,对于L040/1/004A1批次,观察到白色蓬松粉末。对于L040/1/004A2,观察到灰白色粘性物质,这对于从培养皿中移除是困难的。对于L040/1/004B,观察到白色蓬松粉末。基于这些实验得出结论:物质(冻干物)的粘性是由于溶液中的甘露醇。

[0212] 在第一步中,将冻干形式的三氧化二砷和NaOH加入至pearlitol SD 200中并通过#40-目(400-微米)筛分并混合10min。在下一步中,将滑石和硬脂酸镁通过#60-目(250-微米)筛分并加入至来自第一步的物质中并混合5min。将最终混合物在Laminar Airflow System下填充进“0”号硬明胶胶囊壳中。

[0213] 表12—冻干物的组成

成分	L040/1/004B mg/单位	L040/1/004B 批 (500 个胶囊) 理论值
三氧化二砷	10	5 g
NaOH	10	5 g
6M HCl	Qs*	18 ml
纯化水	Qs*	80 ml
冻干物重量		10 g

Qs\*-足量。

[0214] 使用甘露醇作为填充剂进一步加工L040/1/004B批次。

[0215] 表12.1—最终混合物的组成

成分	L040/1/004B mg/单位	L040/1/004B 批(500 个胶囊) 理论值
冻干物	20	10
Pearlitol SD 200	78	39
滑石	1	0.5
硬脂酸 Mg	1	0.5
总计	100	

[0216] 实验编号L040/1/005

本实验的目的是评估像填充在“0”号硬明胶胶囊壳中的三氧化二砷(其等价于10mg) 这样的药物的溶出度。发现即使在60分钟时溶出也是不完全的。

[0217] 表13--参比和受试产品的溶出度和测定比较

溶出度(0.1 N HCl, 100 rpm, 900 ml, 浆)			
时间	参比产品	L040/1/004B	L040/1/005
10 min	--	67.83	80.31
60 min	--	73.46	81.71
测定	110%	94.53	99.71

[0218] 计划了下一个试验,其在制剂中使用不同的表面活性剂来改善溶出度。

[0219] 在L040/1/006实验中,试验与L040/1/004B相似,并基于溶液的沉淀作用,溶剂(纯化水)量被优化为25mg/ml的三氧化二砷。在L040/1/007实验中,在包括和不包括不同的表面活性剂的情况下进行试验以评估溶出度和差示扫描量热法(DSC)研究。对于三氧化二砷胶囊,目的是在掺入不同的表面活性剂的情况下制备药物溶液(25mg/mL的三氧化二砷)。

[0220] 在第一步中,将三氧化二砷分散在64mL纯化水中。在下一步骤中,将4g氢氧化钠加入至上述步骤中并在12.82的pH下观察到药物的可溶性。向该溶液中加入6M HCl,并观察到pH为8.05。向该溶液中加入纯化水,并将溶液分成不同部分(每部分含有40ml):

L040/1/007:40mL药物溶液;

L040/1/007A:将0.5g 月桂基硫酸钠加入至40mL药物溶液中;和

L040/1/007B:将0.5g吐温 80®加入至40mL药物溶液中。

[0221] 通过差示扫描量热法(DSC)分析溶液L040/1/007和L040/1/007A以评估熔点。从DSC研究中清晰可见熔点没有显著变化。

[0222] 表14

成分	Qty / 批		
药物	4 g		
NaOH	4 g		
6M HCl	16 ml		
纯化水	144 ml		
实验编号	L040/1/007	L040/1/007A	L040/1/007B
药物溶液	40 ml	40 ml	40 ml
月桂基硫酸钠		0.5 g	
吐温 80®			0.5 g

[0223] 实验L040/1/008

下一个实验的目的是在类似于实验L040/1/007的试验中使用两种不同浓度的月桂基硫酸钠进行冻干。向烧杯中加入160mL净化水,并向其中加入10g三氧化二砷和10g NaOH,并继续搅拌直到形成澄清溶液 (pH 12.38)。在该溶液中,在搅拌下加入40mL 6M HCl (pH8.04)。此外,在搅拌下向上述溶液中加入200mL纯化水 (pH 8.18)。然后将该溶液分成不同部分 (每部分含有80mL) :

部分1:L040/1/008A:As为溶液。

[0224] 部分2:L040/1/008E:将1g月桂基硫酸钠在搅拌下加入至80ml溶液中 (标示量: 25mg含有10mg三氧化二砷)。

[0225] 部分3:L040/1/008F:将0.2g月桂基硫酸钠在搅拌下加入至80mL溶液中 (标示量: 21mg含有10mg三氧化二砷)。

[0226] 随后,装载所有溶液进行冻干24小时并且冻干后收集样品。

[0227] 表15

成分	L040/1/008 (qty/批(g))		
	L040/1/008A	L040/1/008E	L040/1/008F
三氧化二砷	10 mL	10 mL	10 mL
NaOH	10 mL	10 mL	10 mL
6M HCl	40 mL	40 mL	40 mL
纯化水	400 mL	400 mL	400 mL
药物溶液	80 mL	80 mL	80 mL
月桂基硫酸钠 (SLS)	--	1.0	0.2
理论产量(g)	4.0	5.0	4.2

[0228] 表15.1

批号	标示量 (理论值)	理论产量 (g)	实际产量 (g)
<b>L040/1/008A</b> (无表面活性剂)	<b>20 mg ≈ 10 mg</b> 三氧化二砷	<b>4.0</b>	<b>5.4062</b>
<b>L040/1/008E (SLS)</b> 比例(药物: 表面活性剂): <b>2:1</b>	<b>25 mg ≈ 10 mg</b> 三氧化二砷	<b>5.0</b>	<b>5.7801</b>
<b>L040/1/008F (SLS)</b> 比例(药物: 表面活性剂): <b>10:1</b>	<b>21 mg ≈ 10 mg</b> 三氧化二砷	<b>4.2</b>	<b>5.0093</b>

[0229] 每批的实际产量高于理论产量,这归因于冻干物的吸湿。基于测定值,将冻干物与颗粒外物质混合并填充到胶囊中。

[0230] 表16--测定和湿量结果:

批号	标示量 (理论值)	湿量	测定 (%)
<b>L040/1/008A</b> (无表面活性剂)	<b>20 mg ≈ 10 mg</b> 三氧化二砷	<b>12.4</b>	<b>83.12</b>
<b>L040/1/008E (SLS): 2:1</b>	<b>25 mg ≈ 10 mg</b> 三氧化二砷	<b>11.5</b>	<b>86.13</b>
<b>L040/1/008F (SLS) 10:1</b>	<b>21 mg ≈ 10 mg</b> 三氧化二砷	<b>11.8</b>	<b>82.87</b>

[0231] 基于上述测定,进行以下填充试验。

[0232] 表17--L040/1/009B的组成

成分	L040/1/009B		
	实际值 (mg/单位))	基于测定 填充重量 (mg/单位)	批量(g)
冻干物 (L040/1/008A)	20	24.060	2.165
甘露醇 (Pearlitol SD 200)	78	73.940	6.655
滑石	1	1.000	0.090
硬脂酸 Mg	1	1.000	0.090
总计	100	100.000	9.000

[0233] 表18--L040/1/012B的组成

成分	L040/1/012B		
	实际值 (mg/单位)	基于测定 填充重量(mg/单位)	批量(g)
冻干物 (L040/1/008E)	25	29.020	2.612
甘露醇 (Pearlitol SD 200)	75	68.980	6.208
滑石	1	1.000	0.090
硬脂酸 Mg	1	1.000	0.090
总计	102	100.000	9.000

[0234] 表19--L040/1/013B的组成

成分	L040/1/013B		
	实际值 (mg/单位)	基于测定 填充重量(mg/单位)	批量(g)
冻干物 (L040/1/008F)	21.000	25.342	2.281
甘露醇 (Pearlitol SD 200)	77.000	72.658	6.539
滑石	1.000	1.000	0.09
硬脂酸 Mg	1.000	1.000	0.09
总计	100.000	100.000	-

[0235] 将冻干形式的三氧化二砷和NaOH(冻干物)加入至pearlitol SD 200中并通过#40-目筛分并混合10分钟。将滑石和硬脂酸镁通过#60-目筛分并加入至上述物质中并混合5分钟。将该粉末填充进“2”号胶囊中。

[0236] 表20

溶出度 (0.1N HCl, 100 rpm, 900 ml, 桨)			
时间(分钟)	L040/1/009B	L040/1/012B	L040/1/013B
15 分钟	73	87	88
60 分钟	75	89	90

[0237] 从上述数据中清晰可见的是在所有批次中观察到完全的溶出。在下一步中,填充了类似于L040/1/012B的较大批次样品和所有强度1mg、5mg、10mg和20mg。基于批号L040/1/012B,用所有强度(1mg、5mg、10mg和20mg)制造验证批次(批号L040/4/014)。

[0238] 表21--溶液制备和冻干

编号	成分的名称/ 商品名	制造商	规格	胶囊量 (mg)	胶囊量 (mg)	胶囊量 (mg)	胶囊量 (mg)
1.	三氧化二砷	Sigma-Aldrich	IH	1	5	10	20
2.	氢氧化钠丸粒	J. T. Bakers	USP-NF	1	5	10	20
3.	6M 盐酸	J. T. Bakers	USP-NF	Qs	Qs	Qs	Qs
4.	纯化水		--	Qs	Qs	Qs	Qs
5.	纯化水		--	Qs	Qs	Qs	Qs
6.	月桂基硫酸钠 (Texapan)	Cognis	USP-NF	0.5	2.5	5	10
冻干物 (mg)				2.5	12.5	25	50

\*Qs-足量。

[0239] 表22--混合&润滑

编号	成分的名称/ 商品名	制造商	规格	胶囊量 (mg)	胶囊量 (mg)	胶囊量 (mg)	胶囊量 (mg)
1.	冻干物		IH	2.5	12.5	25	50
2.	甘露醇 (Pearlitol SD 200)	Roquette	USP-NF	7.3	36.5	73	146
3.	滑石(Luzenac)	Luzenac	USP	0.1	0.5	1	2
4.	硬脂酸镁 (Ligamed MF2V)	Peter Greven	USP-NF	0.1	0.5	1	2
填充重量 (mg)				10	50	100	200

[0240] 在下一步中,将三氧化二砷和氢氧化钠丸粒分散在480ml纯化水中,继续搅拌直至形成澄清溶液。在搅拌下向该溶液中加入120mL 6M HCl。将15g月桂基硫酸钠在搅拌下加入该溶液中。将另外20mL纯化水加入至上述溶液中。将该溶液分为两部分 (L040/4/014A和L040/4/014B) 并冻干约30小时。

[0241] 表23

批号	标示量 (理论值)	测定
#L040/4/014A	25 mg $\approx$ 10 mg 三氧化二砷	82.35
#L040/4/014B	25 mg $\approx$ 10 mg 三氧化二砷	83.35

[0242] 表24

成分	L040/4/014B1		
	mg/ 单位	mg/单位 (基于测定)	Qty/批 (g)
冻干物 (L040/4/014B)	50	59.98	53.68
甘露醇 (pearlitol SD 200)	146	136.02	121.74
滑石	2	2	1.79
硬脂酸镁	2	2	1.79
总计	200	200	-

[0243] 在下一步中,将冻干形式的三氧化二砷和NaOH(冻干物) 加入至pearlitol SD 200中并通过#40-目筛分并混合10分钟。将滑石和硬脂酸镁通过#60-目筛分并加入至上述物质中并混合5分钟。如下面给出的那样制备最终混合物和合适的胶囊和玻璃小瓶。

[0244] 表25

强度	批号	批量	包装
20mg	L040/4/014B1	400单位	HDPE
10mg	L040/3/014B1	400单位	HDPE
10mg润滑的混合物	L040/3/014B2	350单位	玻璃小瓶
5mg	L040/2/014B1	400单位	HDPE
1mg	L040/1/014B1	400单位	HDPE

[0245] 表26

批号	L040/4/014B1	L040/3/014B1	L040/3/014B2	L040/2/014B1	L040/1/014B1
强度	20 mg	10 mg	10 mg	5 mg	1 mg
胶囊 型号/ 小瓶 填充	2	3	玻璃小瓶	5	5
填充 重量 (mg)	200	100	100	50	10
溶出 度 (0.1 N HCl; 100	86	92		77	93
rpm; 900 mL; 浆, 持续 15 min.					

[0246] 表27—稳定性研究—L040/4/014B1 (20mg)

批号	L040/4/014B1 (20 mg)	
	初始	40°C/75% RH (15 天)
测定	95.15	101.41
湿量	2.24	2.69
溶出度 (0.1 N HCl; 100 rpm; 900 mL; 浆, 15 min.)	86	98

[0247] 表28--稳定性研究—L040/3/014B1 (10mg)

批号	L040/3/014B1 (10 mg)	
	初始	40°C/75% RH (15 天)
测定	102.4	99.15
湿量	2.38	2.19
溶出度 (0.1 N HCl; 100 rpm; 900 mL; 浆, 15 min.)	92	100

[0248] 表29--稳定性研究—L040/3/014B2 (10mg润滑的混合物)

批号	L040/3/014B2 (10 mg 润滑的混合物)	
	初始	40°C/75% RH (15 天)
测定	98.2	99.78
湿量	1.90	2.32

[0249] 表30--稳定性研究—L040/2/014B1 (5mg)



批号	L040/2/014B1 (5 mg)	
	初始	40°C/75% RH (15 天)
测定	98.8	99.95
湿量	2.63	2.82
溶出度 (0.1 N HCl; 100 rpm; 900 mL; 桨, 15 min.)	77	84

[0250] 表31--稳定性研究—L040/1/014B1 (1mg)

批号	L040/1/014B1 (1 mg)	
	初始	40°C/75% RH (15 天)
测定	94	94.16
湿量	3.54	3.43
溶出度 (0.1 N HCl; 100 rpm; 900 mL; 桨, 15 min.)	93	92

[0251] 含有砷的新型冻干制剂在狗中的药物代谢动力学分析以及与参比三氧化二砷的比较这些研究的目的是确定使用冻干技术的含有砷的新型制剂在狗中的口服生物利用度和全身暴露。狗是一种常规地用于估计新型药剂和制剂在人中的药物代谢动力学性质的有大量文件证明的非啮齿类动物物种。

## [0252] 研究设计

给几组雄性狗 (n=3) 以 0.3mg/kg 施用三氧化二砷的 I.V. 制剂 (ARSENOX®)、以 2mg/狗的剂量口服施用未配制的 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (SV100) 或以 2mg/狗的剂量口服施用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的冻干制剂 (SV101)。给第四组的狗以 2mg/狗口服施用 SV101, 以供日后进行验证分析。在施用前和施用后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24h 从组 1 中的动物以及在施用前和施用后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24h 从组 2、3 和 4 中的动物获得血液样品。将血液样品立即置于湿冰上并在收集后 30 分钟内加工成血浆。将血浆样品在 QPS Netherlands BV 上使用 ICP-MS 方法分析砷的水平, 定量下限 (LLOQ) 为 2.50ng/mL。将各浓度-时间数据用于计算砷的 PK 参数 (使用 WinNonlin™ 5.2.1 版)。

## [0253] 结果

在 IV 推注给药 ARSENOX® 后, 砷的血浆水平在 1.3h 的 T<sub>max</sub> 达到 146ng/mL 并随着 10.0h 的半衰期 (t<sub>1/2</sub>) 而下降 (图 1)。平均全身清除率为 226mL/h/kg, 并且平均 V<sub>ss</sub> 为 2734mL/kg。口服施用后, SV100 显示非常有限的吸收, 口服生物利用度 (F<sup>b</sup>%) <10%。SV101 (组 3) 的口服吸收与 ARSENOX® (I.V.) 几乎相同, C<sub>max</sub> 为 182 ± 34.5ng/mL (vs ARSENOX® 的 146 ± 17.6ng/mL) 且 AUC<sub>0-最后</sub> (h·ng/mL) 为 1416 ± 345 (vs ARSENOX® 的 1115 ± 127), 表明完全的口服吸收。这些数据得到了重复施用 SV101 (组 4) (其产生几乎相同的 PK 暴露参数) 的证实。在 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的口服施用期间未发现耐受性问题。

## [0254] 结论

通过单次施用给动物施用作为静脉内或口服制剂的 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>。研究结果表明, SV101 治疗组的砷的吸收速率和药物暴露显著高于 SV100 组。通过与 IV 施用的 ARSENOX® 相比几乎相同的砷的全身暴露, 证实了在 SV101 治疗组中 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的完全口服吸收。

## [0255] 包含含有砷的冻干组合物的药物胶囊的表征

这些实验的目的是表征含有砷的胶囊制剂并总结其物理化学性质。制备的胶囊型号为1mg、2mg、5mg、10mg和20mg含有砷的冻干物制剂。制备了四千个胶囊。制造工艺由(A)冻干和(B)混合和润滑步骤构成。图2显示了胶囊制造的工艺流程图。

## [0256] (A) 冻干

如下以三个阶段进行冻干。

## [0257] 1. 冷冻

溶解后,将澄清溶液装入设定温度为-40℃的冷冻干燥器中以冷冻产物。

## [0258] 表32—冻干中的冷冻步骤

阶段	温度(℃)	时间(min)	真空(毫托)
冷冻	-40	60	无
冷冻	-40	300	无
额外的冷冻(℃)	-40	5	无

## [0259] 2. 一次干燥

这个阶段也被称为“升华”阶段。在这个阶段,在真空存在下进行干燥,并且温度逐渐升高直至物质转化为固体形式。本阶段遵循的工艺参数如下表所示。

## [0260] 表33—一次干燥

升温参数			保持		
温度(℃)	时间(min)	真空(毫托)	温度(℃)	时间(min)	真空(毫托)
-30	60	800	-30	60	800
-20	60	500	-20	120	500
-5	300	500	-5	120	500
10	120	500	10	60	500
25	60	500	25	180	500

## [0261] 3. 二次干燥

一次干燥后的物质再次用优化的真空和温度干燥以除去结合的水。

## [0262] 表34—二次干燥

温度(℃)	时间(min)	真空(毫托)
25	120	500

## [0263] (B) 混合和润滑

对冻干物的测定进行估计,并且如下面给出的那样计算每个胶囊所需的冻干物的实际量。

[0264] 每个胶囊的冻干物的实际量(以mg计): (A) = [(量/胶囊) x 100]/[测定]

每个胶囊的待分散的甘露醇的量(以mg计): (B) = 甘露醇的理论量 - [A-冻干物的理论量] 待分散的甘露醇的量/批 = B x 批量如上所示,基于实际测定所取的冻干物的额外量用甘露醇补足。将冻干物和甘露醇通过ASTM#40目筛并用手在聚乙烯袋中混合10分钟。使用硬脂酸镁和滑石对该混合物进行润滑,所述硬脂酸镁和滑石用手在聚乙烯袋中通过

ASTM#60目预筛分5分钟。然后根据下面给出的细节将该混合物填充进胶囊中。

[0265] 表35—填充重量和胶囊型号

强度	填充重量 (mg)	胶囊型号
20mg	200	1
10mg	100	3
5mg	50	4
2mg	20	4
1mg	10	4

[0266] 物理化学表征

表征药物产品的物理化学性质,并进行与原料的比较性评估。

[0267] 1. 颗粒尺寸分析

通过Malvern Mastersizer表征了API和最终制剂的颗粒尺寸分布。数据在下表中给出。

[0268] 表36—颗粒尺寸分布

颗粒尺寸分布	API (微米)	冻干物 (微米)	最终制剂 (微米)
D(10)	3.9	0.8	1.9
D(50)	21.3	2.0	80.4
D(90)	139	4.7	210.4

[0269] 上述数据表明在冻干物阶段PSD的显著降低,这可能有助于提高制剂中的三氧化二砷的溶解度。但是,申请人不希望受到这一理论或关于那一点的任何科学理论的束缚。应当注意,最终制剂的PSD还包含约75%的其它另外的赋形剂。

[0270] 2. 多态现象

在加工之后分析最终制剂的API多态形式以评估从像这样的API的任何多态形式变化。甚至中间阶段(冻干物)也用XRD衍射图表征了。从这项研究得出结论:API在制剂中没有形式变化,且其被发现在制造的中间阶段是稳定的。衍射图在图3-6中给出,其确认了相同的多态形式在整个过程和最终制剂中被发现是稳定的。

[0271] 3. 使用扫描电子显微镜 (SEM) 的图像:

通过SEM对三种样品,即纯的API、冻干物和最终混合物的颗粒尺寸和形态学特征进行了表征。图像在图7中给出。

[0272] 4. FTIR

通过FTIR进行了对API、冻干物和最终制剂的表征。冻干物和最终制剂的谱与所观察到的API的谱相当。

[0273] 5. 溶解度研究

根据文献,三氧化二砷微溶于冷水且不溶于醇。因此,在这些介质中研究了API和冻干物的溶解度以评估其行为并且结果提供如下。

[0274] 表37—溶解度研究

溶剂	API (g/100g)	冻干物 (g/100g)
----	--------------	--------------

冷水	2.25	40.31
醇	1.86	41.90

[0275] 溶解度研究结果表明,通过本发明的冻干方法,API的溶解度提高到约20倍。

[0276] 6.所有强度的药物产品的化学表征

表38—化学表征

编号	测试	API	1 mg	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg
1	描述*	N/A	符合	符合	符合	符合	符合
2	鉴别测试	N/A	符合	符合	符合	符合	符合
3	填充的胶囊的平均重量 (mg)	N/A	50.1	60.7	90.2	149.8	275.3
4	胶囊填料的平均重量 (mg)	N/A	10.4	20.6	51.3	101.2	201.7
5	通过 KF 测定的水含量, % w/v	2.4	2.5	2.4	2.6	2.3	2.4
	崩解时间(min)	N/A	5 min	5 min	6 分钟	6 分钟	5 min
7	通过 ICP-OES 测定的溶出度(0.1 N HCl, 桨, 100 rpm, 900 mL, 30 min)	10	88	86	95	98	98
8	通过 ICP-OES 进行的测定(%)	97.4	96.0	95.6	97.1	98.5	98.6

\*符合各自的规格

N/A-不适用。

[0277] 7.BET表面积测量

使用用于表面积测量的BET方法测量API和冻干物的表面积。三氧化二砷API的比表面积被测定为在 $0.05\text{m}^2/\text{g}$ 。包含三氧化二砷的冻干组合物或冻干物的比表面积被测定为在 $2.68\text{m}^2/\text{g}$ ,这是超过50倍的表面积增加。

[0278] 下表39提供了API的表面积数据。图8提供了API的BET表面积图,其显示了 $1/[Q(P_0/P-1)]$ 如何取决于相对压力 $P/P_0$ 。

[0279] 表39—BET表面积——API

<b>BET 表面积 (API As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)</b>		<b>0.0479 +/- 0.0008 m<sup>2</sup>/g</b>	
斜率		<b>116.430262 +/- 1.959314 g/cm<sup>3</sup></b>	
条件		<b>STP</b>	
Y 截距		<b>1.352003 +/- 0.314575 g/cm<sup>3</sup> STP</b>	
C		<b>87.116895</b>	
Qm		<b>0.0085 cm<sup>3</sup>/g STP</b>	
相关系数		<b>0.9998584</b>	
分子横截面积		<b>0.2100 nm<sup>2</sup></b>	
编号	相对压力(P/Po)	吸收的量 (cm <sup>3</sup> /g STP)	1/[Q(Po/P-1)]
1.	<b>0.108368406</b>	<b>0.0087</b>	<b>14.024907</b>
2.	<b>0.154870307</b>	<b>0.0095</b>	<b>19.275447</b>
3.	<b>0.203970489</b>	<b>0.0102</b>	<b>25.152943</b>

[0280] 下表40提供了冻干物的表面积数据。图9提供了冻干物的BET表面积图,其显示了1/[Q(Po/P-1)]如何取决于相对压力P/Po。

[0281] 表40—BET表面积——冻干物

<b>BET 表面积 (冻干物)</b>		<b>2.6838 0 +/- 0.0956 m<sup>2</sup>/g</b>	
斜率		<b>1.560306 +/- 10.056450 g/cm<sup>3</sup></b>	
条件		<b>STP</b>	
Y 截距		<b>0.061695 +/- 0.012176 g/cm<sup>3</sup> STP</b>	
C		<b>26.290494</b>	
Qm		<b>0.6165cm<sup>3</sup>/g STP</b>	
相关系数		<b>0.9993462</b>	
分子横截面积		<b>0.1620nm<sup>2</sup></b>	
编号	相对压力 (P/Po)	吸收的量 (cm <sup>3</sup> /g STP)	1/[Q(Po/P-1)]
1.	<b>0.100287631</b>	<b>0.5034</b>	<b>0.221423</b>
2.	<b>0.199710333</b>	<b>0.6803</b>	<b>0.366816</b>
3.	<b>0.299372148</b>	<b>0.8031</b>	<b>0.532048</b>

[0282] 多态性研究表明,API在制造过程中以及在最终制剂中保持不变,这表明了其稳定性。图7中的SEM图像显示在冻干期间API颗粒尺寸急剧下降。最终混合物含有其它赋形剂,因此其尺寸看起来更粗。发现所有强度1、2、5、10、20mg胶囊的制剂的化学性质令人满意并且符合成品规格。与API相比,观察到制剂溶出度的显著改善,这表明制剂中的三氧化二砷的溶解度提高了许多倍。

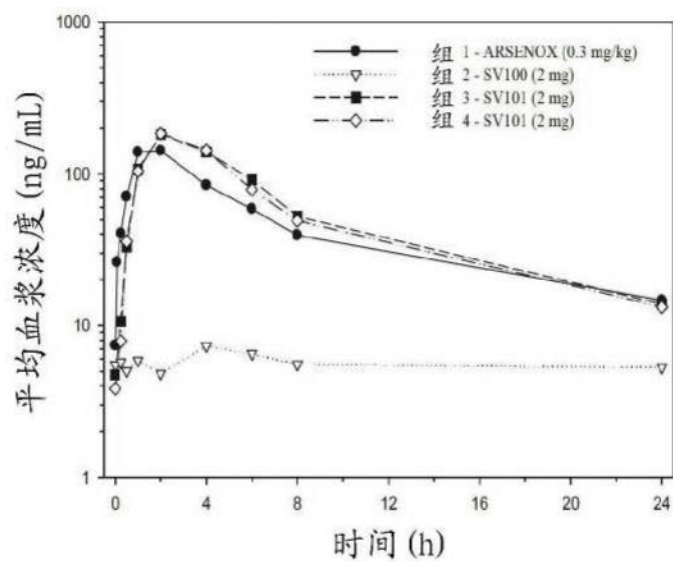


图1

## 5.0 工艺流程图:

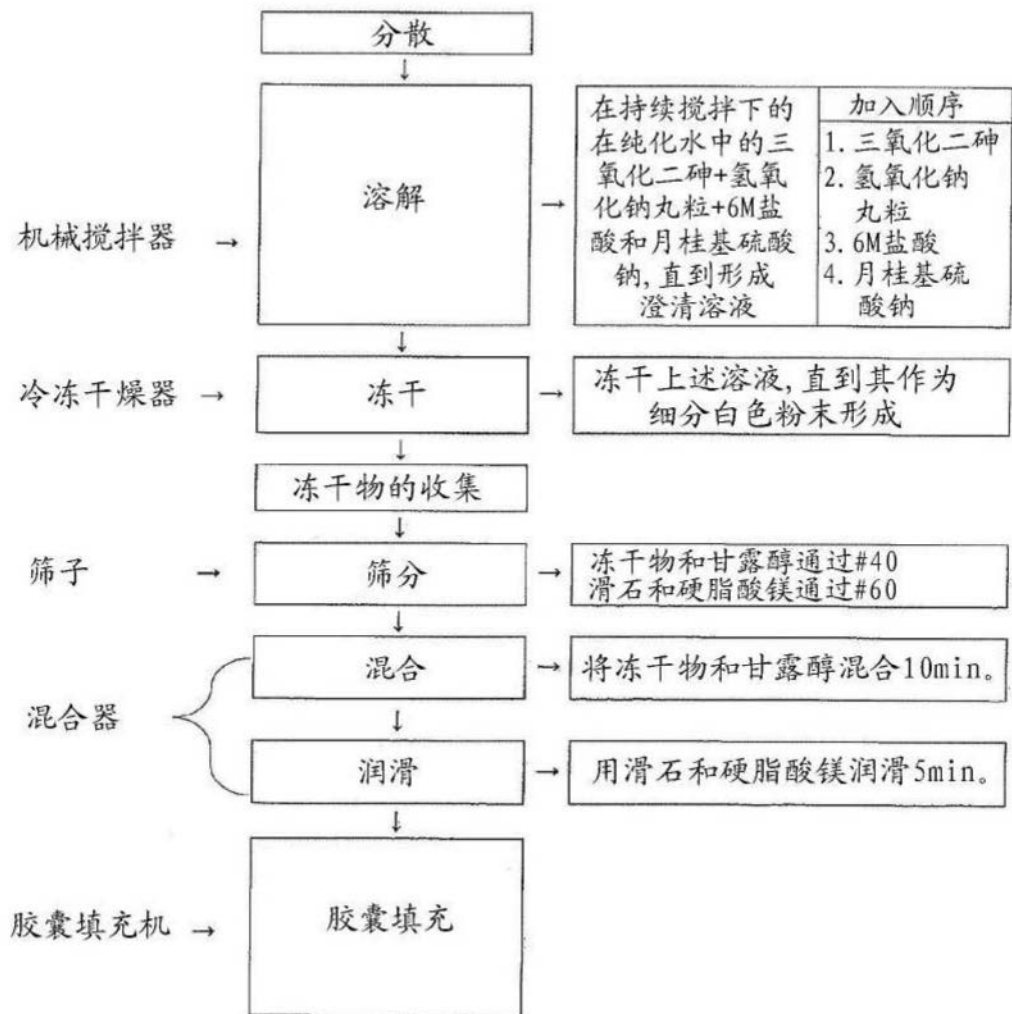


图2

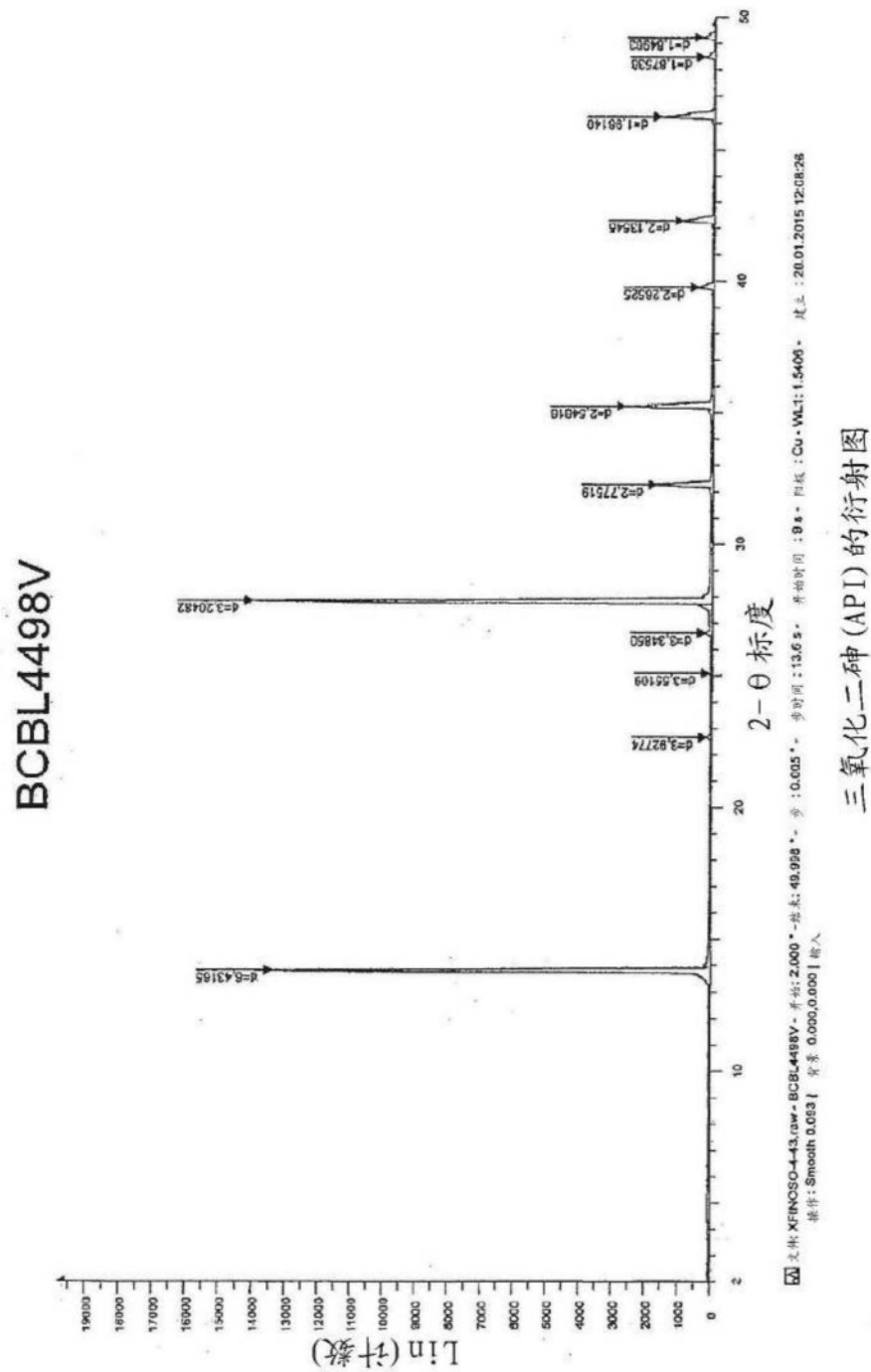


图3



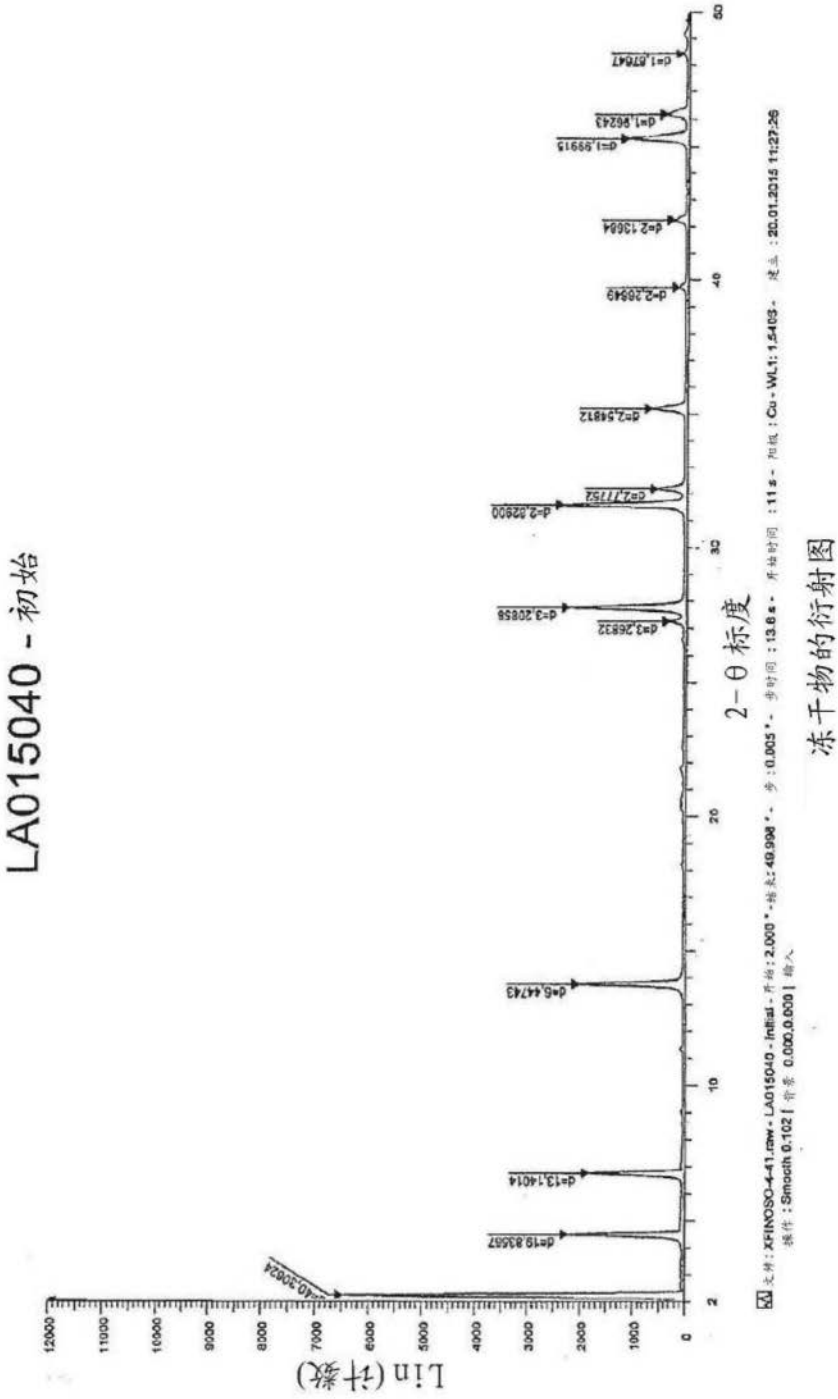
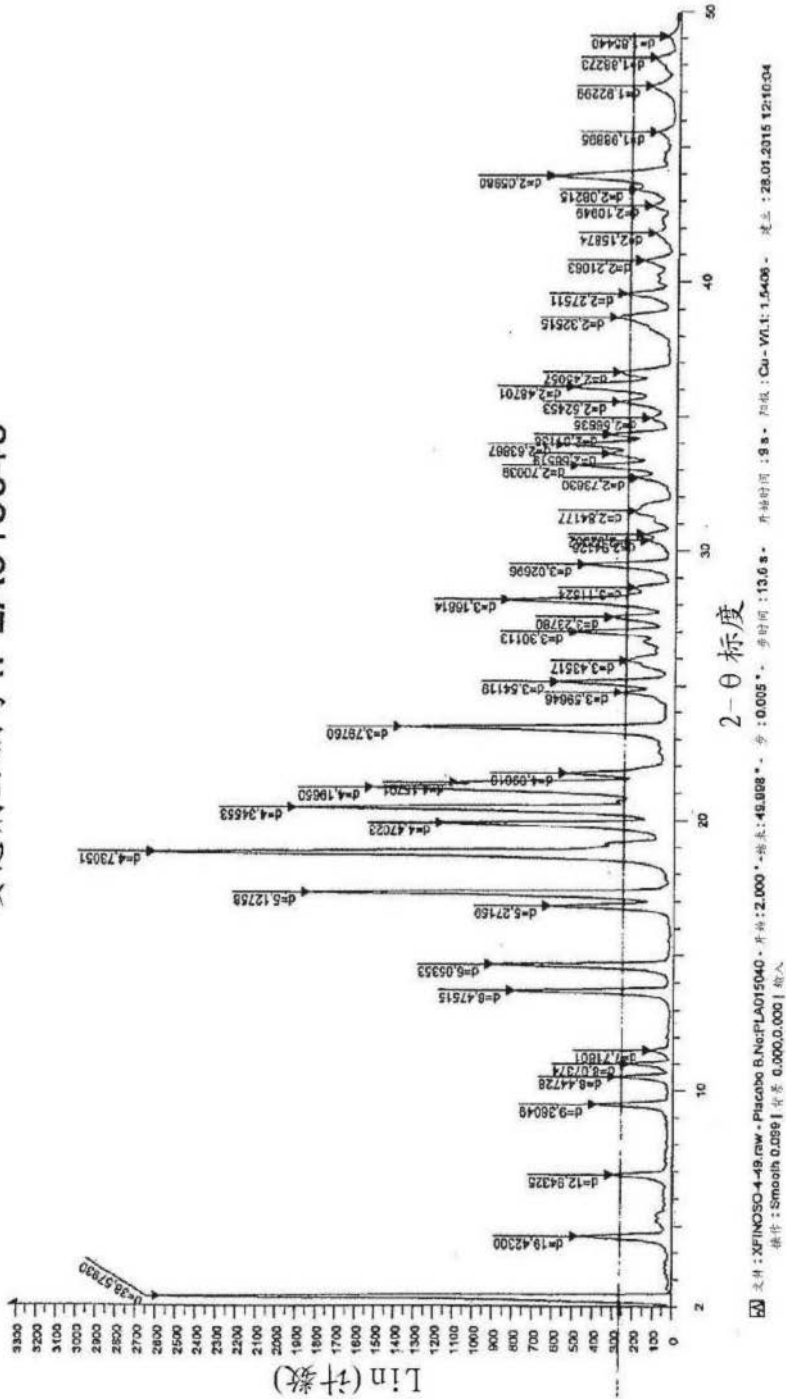


图4



安慰剂B. 编号:PLA015040



安慰剂的衍射图

图6

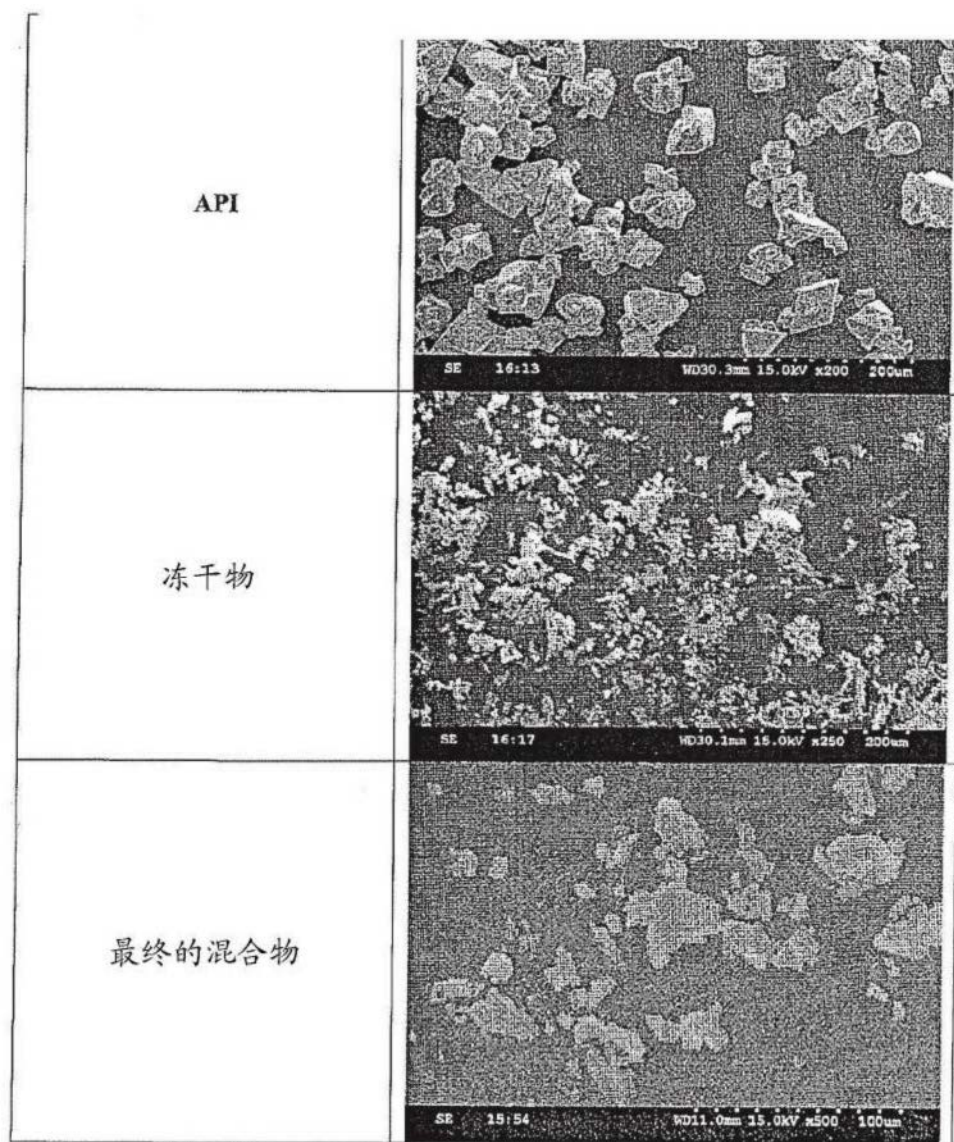


图7

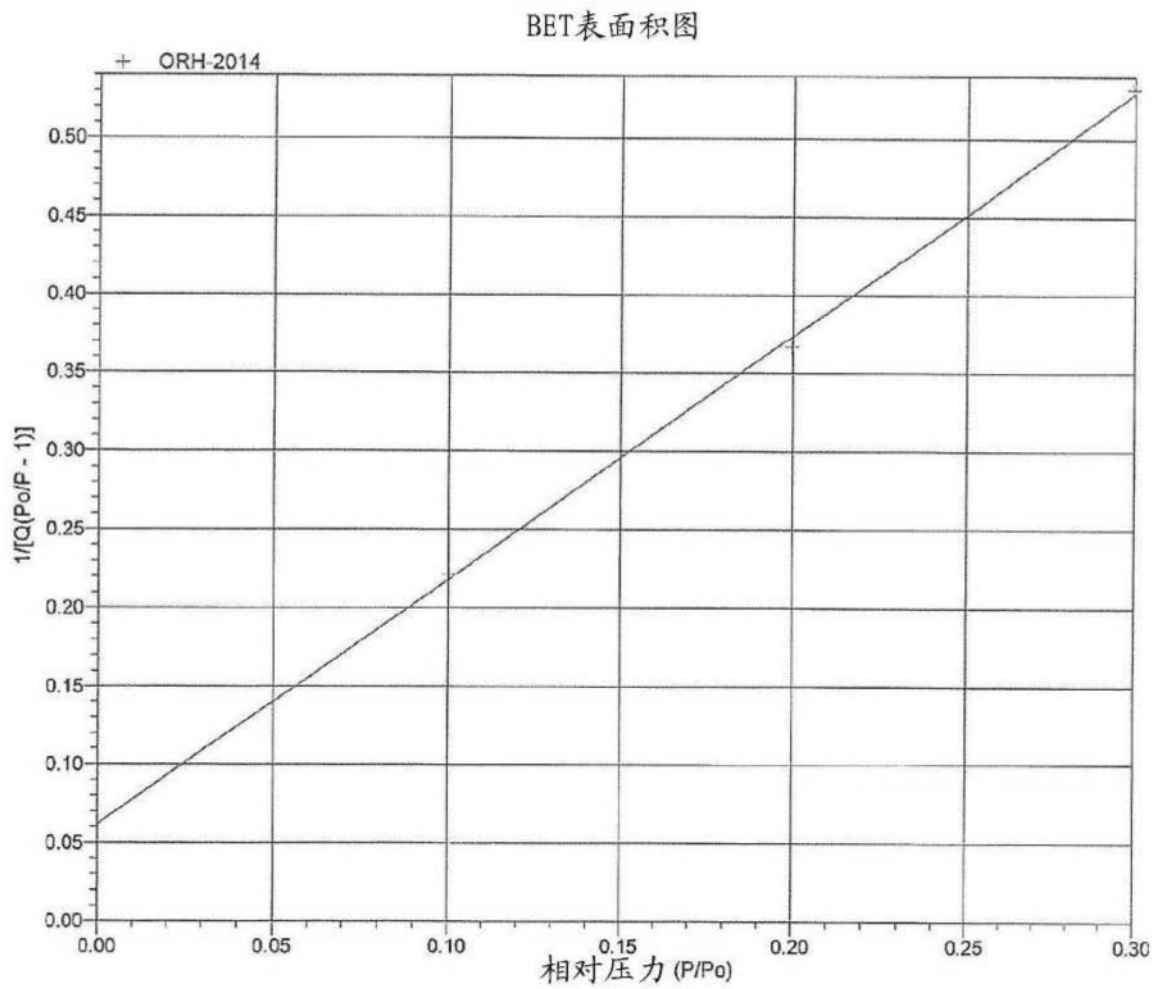


图8

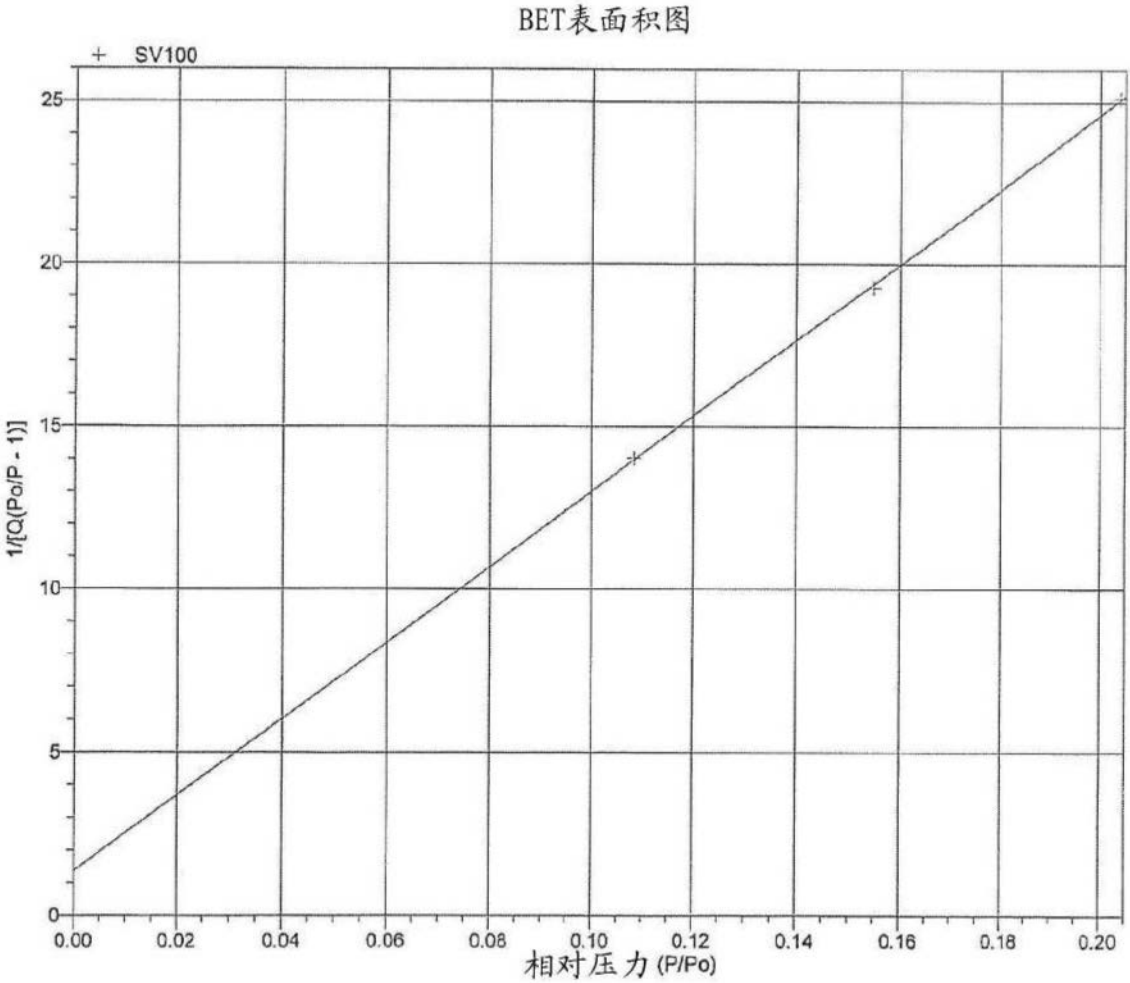


图9