

~~_____~~

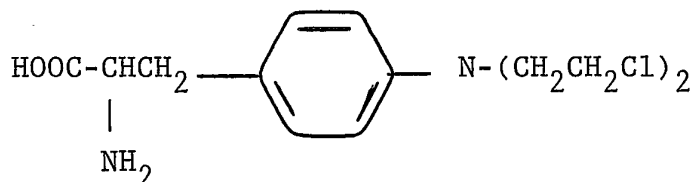
Descrição referente à patente de invenção de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica, industrial e comercial, com sede em 183-193 Euston Road, London NW1 2BP, Inglaterra (inventores: Stephen William Poole, Timothy Paul Stanley, Geoffrey Divall, Terence William Packham e Joseph Knight, residentes na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-[BIS (2-CLORO-ETIL)AMINO]-L-FENILALANINA (MELFALAN) E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCR I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a novas formulações farmacêuticas, e em particular a formulações contendo melfalan como ingrediente activo.

O melfalan é um agente citotóxico bem conhecido utilizado para o tratamento de diversas doenças neoplásicas, incluindo particularmente o mieloma múltiplo e o cancro dos ovários.


O melfalan possui o nome químico 4-[bis (2-cloro-etil)amino]-L-fenil-alanina e a fórmula estrutural:



Este composto também é conhecido vulgarmente como mostarda de l-fenil-alanina; L-PAM; L-sarcolisina; NSC-8806 e CB3025.

Presentemente o melfalan encontra-se comercialmente disponível sob o nome de "Alkeran" (TM, The Wellcome Foundation Limited) na forma de preparações injectáveis e de pastilhas. A injeção de "Alkeran" é fornecida sob a forma de três componentes devendo ser reconstituída em duas fases, imediatamente antes da utilização. Deste modo, o sistema de três componentes é constituído por um frasco contendo melfalan sob a forma de pó, uma ampola contendo um solvente de ácido/álcool e uma ampola contendo um diluente de tampão fosfato, em conjunto com propileno-glicol. Para se reconstituir a injeção de "Alkeran" dissolve-se primeiro o pó de melfalan no solvente de ácido/álcool e quando a dissolução estiver completa neutraliza-se a solução e ajusta-se para a concentração pretendida adicionando o diluente. Este sistema de três componentes e o consequente procedimento de reconstituição em dois passos é claramente inconveniente pelo que se tornou desejável que existisse uma formulação injectável que fosse de reconstituição mais simples e consequentemente mais conveniente para utilização médica. Um outro inconveniente da actual formulação injectável disponível é que em alguns casos o pó de melfalan se dissolve muito lentamente acabando por não se dissolver completamente.

A presente invenção proporciona uma nova preparação de melfalan injectável, de dois componentes, a qual supera as desvantagens da formulação correntemente dis-



ponível.

Num primeiro aspecto, a presente invenção proporciona uma formulação de melfalan injectável constituída por dois componentes separados:

- a) cloridrato de melfalan liofilizado; e
- b) um sistema solvente/diluyente constituído por um citrato, propileno-glicol e etanol.


O componente (a) pode englobar vantajosamente o agente para a formação de matriz não hidroxilado, tal como polivinil-pirrolidona (PVP). A qualidade adequada do PVP para utilização na formulação de acordo com a presente invenção é a do PVP que possua um peso molecular inferior a 25 000, por exemplo compreendido entre 2 000 e 25 000. Uma qualidade de PVP particularmente adequada é o que se designa por K12.

A quantidade de cloridrato de melfalan presente no componente (a) pode variar dentro de amplos limites e pode constituir, por exemplo, entre um e 99% em peso do componente (a).

Vantajosamente, o cloridrato de melfalan é constituído por 5 a 80% em peso de componente (a). Quando estiver presente um agente para a formação de matriz, a quantidade do referido agente também pode variar dentro de amplos limites e, por exemplo, pode ser constituída por 0,1 a 99% em peso do componente (a). Todavia, a quantidade de agente para a formação de matriz varia preferencialmente entre 20 e 95% em peso do componente (a).

No componente (b), o citrato pode ser um citrato de metal alcalino, por exemplo citrato de potássio ou de sódio preferencialmente. A quantidade de propileno-glicol no componente (b) está compreendida geralmente entre 40 e 80% em volume. A proporção do etanol presente no componente (b) variará geralmente entre 0,1 e 10% em volume. Normalmente o citrato constituirá entre 0,05 e 5% p/v, por exemplo entre 1,5 e 2,5% p/v do sistema solvente/diluyente.

O componente (a) pode ser preparado utilizando procedimentos de liofilização bem conhecidos pelos

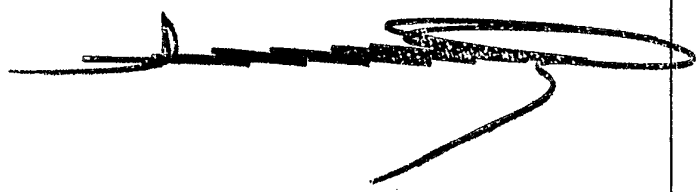


especialistas em formulações farmacêuticas. Assim, por exemplo, pode dissolver-se a base de melfalan e o agente para a formação de matriz em ácido clorídrico aquoso, resultando uma solução que se esteriliza por filtração acética e com a qual se enchem frascos esterilizados e depois procede-se à liofilização. A base de melfalan e o ácido clorídrico podem ser utilizados numa proporção estequiométrica (1:1) mas utiliza-se preferencialmente ácido clorídrico ligeiramente em excesso. Em alternativa, pode utilizar-se vantajosamente o próprio cloridrato de melfalan para a preparação do componente liofilizado. Neste caso pode dissolver-se simplesmente o cloridrato em água para injeções em conjunto com o agente para a formação de matriz. Se necessário pode adicionar-se mais ácido clorídrico, conforme pretendido. Faz-se observar que na preparação do componente liofilizado as soluções aquosas serão preparadas geralmente com água para injeções para garantir que o produto se mantém esterilizado.

A preparação do componente (a), o qual se obtém como produto esterilizado, é consideravelmente mais simples e mais eficiente (e por isso mais económica) do que a preparação do pó de melfalan esterilizado e do que o subsequente procedimento de enchimento acético dos frascos com o pó, procedimento que é necessário no caso das formulações de melfalan injectáveis correntemente disponíveis. Assim, a formulação de acordo com a presente invenção possui vantagens em termos de preparação assim como na sua utilização pelos médicos.

Pode preparar-se o sistema solvente/diluyente (componente (b)) misturando conjuntamente uma solução aquosa do citrato com o propileno-glicol e com o etanol, esterilizando a solução por filtração acética e procedendo ao enchimento em frascos ou ampolas esterilizadas. O sistema solvente/diluyente também pode ser apresentado em seringas previamente cheias. Do mesmo modo, efectua-se a preparação das soluções aquosas utilizando preferencialmente água para injeções e realiza-se a preparação sob condições acéticas.

O cloridrato de melfalan liofilizado no componente (a) da formulação de acordo com a presente in-




venção pode ser reconstituído facilmente num simples passo de adição do componente (b) que constitui o sistema solvente/diluyente. Faz-se observar que a quantidade de cloridrato de melfalan no componente (a) e o volume de sistema solvente/diluyente no componente (b) podem ser seleccionados para proporcionar a dose desejada e a concentração de melfalan no produto reconstituído. A concentração de melfalan na formulação final varia adequadamente entre 0,5 e 10 mg/ml. Uma dose unitária adequada pode conter entre 1 e 100 mg de melfalan.

As doses unitárias preferidas de melfalan contêm entre 10 e 50 mg do ingrediente activo no componente (a). O volume do sistema solvente/diluyente no componente (b) pode variar por exemplo entre 1 e 50 ml, por exemplo entre 5 e 25 ml, sendo de preferência 10 ml.

As formulações de acordo com a presente invenção particularmente preferidas são aquelas em que o componente (a) contem 10 ou 50 mg de melfalan e o componente (b) é constituído por 10 ml de sistema solvente/diluyente, de modo que as formulações finais reconstituídas possuem concentrações de 1 mg/ml e de 5 mg/ml, respectivamente.

O material de partida de melfalan que se utiliza para a preparação do componente (a) da presente formulação, pode ser preparado por qualquer método conhecido na especialidade para a preparação de melfalan. Uma forma preferida de melfalan para utilização na preparação do componente (a) é o cloridrato de melfalan, mais preferencialmente o cloridrato de melfalan essencialmente puro (isto é, possuindo uma pureza de 95% ou melhor, de preferência 97% ou melhor, medida por cromatografia líquida de pressão elevada (HPLC)). O cloridrato de melfalan pode ser preparado numa forma altamente pura por cristalização, por exemplo a partir de um alcanol (C₂-C₄). Isto pode conseguir-se convenientemente formando uma suspensão ou uma massa de melfalan numa mistura de um alcanol (C₂-C₄), de preferência etanol, e de ácido clorídrico, aquecendo convenientemente a mistura até à temperatura de refluxo e arrefecendo-a depois para cerca de 0°C, após o que o cloridrato de melfalan cristaliza. No sentido



de minimizar o nível de impurezas, é preferível que a duração do aquecimento dure um tempo mínimo, por exemplo menos do que 5 minutos e de preferência entre 1 e 3 minutos. No sentido de se conseguir este objectivo deve efectuar-se um processo de cristalização contínua em que se forme a suspensão a uma temperatura compreendida entre 10-20°C fazendo-a passar depois através de um recipiente aquecido, por exemplo uma serpentina aquecida, e finalmente recolhe-se e arrefece-se. Em alternativa pode preparar-se o cloridrato essencialmente puro a partir de melfalan essencialmente puro, o qual por sua vez se pode preparar fazendo reagir etil N-ftaloil-p-amino-L-fenil-alanina ou um seu sal de adição de ácido com óxido de etileno, de tal modo que a temperatura de reacção na exceda 35°C, devendo estar preferencialmente no intervalo entre 20 e 30°C, seguindo-se os passos de cloração e de hidrólise, os quais se devem efectuar por um processo convencional, para proporcionar melfalan, o qual depois se converte no seu sal cloridrato por um processo conhecido. Descobriu-se que a temperatura durante a reacção com o óxido de etileno constitui um factor crítico para a pureza do produto final pelo que deve ser cuidadosamente controlada. Uma vez que a reacção com o óxido de etileno é exotérmica, a temperatura pode subir consideravelmente, por exemplo até 80°C se não fôr controlada.

O controlo da temperatura no intervalo entre 20 e 30°C possui também a vantagem de permitir a redução da quantidade utilizada de óxido de etileno o que constitui um processo favorável para a protecção do ambiente.

As formulações de acordo com a presente invenção podem ser utilizadas para o tratamento de diversos estados neoplásticos de uma forma análoga à das preparações de melfalan injectáveis correntemente disponíveis. Deste modo, por exemplo, é possível utilizar as formulações no tratamento de melanoma maligno localizado e no tratamento de sarcoma das extremidades em tecido macio localizado, por perfusão regional. Também se pode utilizar as formulações para o tratamento de leucemia mieloide aguda recidiva, carcinoma dos ovários, melanoma maligno e mieloma múltiplo.

~~CONFIDENTIAL~~

A dose de melfalan que se administra através das formulações da presente invenção, dependerá da natureza e da gravidade dos estados que se pretende tratar. Em geral, pode seguir-se os diagramas de dosagem idênticos aos correntemente utilizados para as formulações intravenosas de melfalan. Na literatura encontram-se descritos diversos diagramas de dosagem. Assim, por exemplo, no tratamento do carcinoma dos ovários pode administrar-se uma única infusão intravenosa de 1 mg/kg de peso do corpo durante 8 horas, em cada 4 semanas. É possível utilizar doses elevadas de melfalan (por exemplo 140-200 mg/m²) administradas intravenosamente com ou sem transplantação autóloga de medula óssea, para o tratamento de leucemia mieloide aguda recidiva, carcinoma dos ovários, melanoma maligno e mieloma múltiplo. Também se podem utilizar doses intravenosas fracas de melfalan (por exemplo 16 mg/m²) em cada 2 semanas para quatro doses e a seguir mensalmente.

As formulações de acordo com a presente invenção ilustrar-se-ão agora de acordo com os seguintes exemplos não limitativos:

Exemplo 1

Componente (a)

<u>Ingredientes</u>	<u>Conteúdo por frasco</u>
Melfalan BP	50,0 mg
Ácido clorídrico, BP/Ph Eur	34,5 µl
Povidona BP*	20,0 mg
Água para injeções, BP/Ph Eur	2,0 g

* polivinil-pirrolidona

Método

Prepara-se uma diluição adequada de ácido clorídrico em água para injeções.

Adiciona-se melfalan a uma parte de água para injeções.

Adiciona-se a solução de ácido clorídrico e agita-se até a solução estar completa.

Exemplo 2

Componente (a)

<u>Ingredientes</u>	<u>Conteúdo por frasco</u>
Melfalan BP	10,0 mg
Ácido clorídrico, BP/Ph Eur	25,875 µl
Povidona BP	90,0 mg
Água para injeções, BP/Ph Eur até	1,5 g

Método

Prepara-se o cloridrato de melfalan lio filizado conforme descrito no Exemplo 1.

Componente (b)

Prepara-se o sistema solvente/diluyente conforme descrito no Exemplo 1.

Exemplo 3

Preparação de cloridrato de melfalan essencialmente puro

Agitou-se uma suspensão de melfalan (2,0 kg) numa solução de ácido clorídrico etanólico 0,36 M (18,0 litros) e a seguir fez-se passar através de uma serpentina de aquecimento durante um período de aproximadamente 2 minutos para proporcionar uma solução límpida, a qual se filtrou continuamente à saída da serpentina. Agitou-se o filtrado a uma temperatura compreendida entre 0-50°C durante 18 horas. Filtrou-se o sólido cristalizado, lavou-se com éter dietílico e secou-se a 30-400C in vacuo para proporcionar cloridrato de melfalan (1586 g, 71%).

Pureza (HPLC) = 97,5%

Análise

Calculado para : $C_{13}H_{19}O_2N_2Cl_3$: C 45,7%;H 5,6%;N8,2%;Cl 31,13%

Encontrado : C 45,82%;H5,37%;N8,06%;Cl 31,08%

Obteve-se um espectro de infra-vermelhos consistente com a estrutura do cloridrato de melfalan.

Exemplo 4

Melfalan essencialmente puro

Dissolveu-se cloridrato de éster etílico de N-ftaloil-p-amino-L-fenil-alanina (187,25 g; 0,5 mol) numa mistura de ácido acético glacial (205 ml) e de água (205 ml), com agitação.

Adicionou-se lentamente óxido de etileno (83,0 g ; 1,9 mol) à temperatura de 20-30°C, com arrefecimento e depois agitou-se a solução durante a noite à temperatura de 20-30°C. Removeu-se o excesso de óxido de etileno agitando a solução in vacuo durante 1 hora e depois adicionou-se benzeno (700 ml) e água (950 ml).

Neutralizou-se o ácido acético por adição de bicarbonato de sódio (280 g) e separou-se a fase aquosa e extraiu-se com benzeno (2 x 140 ml). Efectuou-se a combinação das soluções de benzeno, lavou-se com água (2 x x 140 ml) e secou-se por destilação.

Enquanto se agitava ao refluxo adicionou-se lentamente oxiclureto de fósforo (600 g; 3,9 mol) à solução de benzeno e depois agitou-se a mistura de reacção durante mais uma hora ao refluxo e a seguir evaporou-se até à secura à temperatura de 60°C in vacuo . Dissolveu-se o resíduo numa mistura de butan-1-ol (625 ml) e de etanol (155 ml) à temperatura de 80°C e depois arrefeceu-se a solução para 10°C até o produto cristalizar . Filtrou-se o cloridrato de éster etílico de N,N-p-di-(2-cloro-etil)-amino-N'-ftaloil-L-fenil-alanina, agitou-se como suspensão em éter dietílico (625 ml), filtrou-se, lavou-se com éter dietílico (340 ml) e secou-se à temperatura de 20°C in vacuo para proporcionar um sólido branco (167,4 g; 67%). Adicionou-se o composto de cloro-etilo ao ácido clorídrico concentrado (840 ml) e agitou-se a mistura ao refluxo durante 5 horas, arrefeceu-se para 20°C e filtrou-se. Evaporou-se a solução aquosa até à secura in vacuo e dissolveu-se o resíduo em metanol (840 ml). O melfalan precipitou por adição de dietilamina (cerca de 90 ml) a uma temperatura de 5-10°C, até a suspensão final apresentar um valor de pH 7.

- 3a -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica que contém melfalan como ingrediente activo caracterizado por se incorporarem como dois componentes separados

- a) cloridrato de melfalan liofilizado, e
- b) num solvente-diluyente que inclui citrato, propileno glicol e etanol.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o componente a) incluir um agente formador de matriz não hidroxilado.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o agente formador de matriz não hidroxilado ser polivinilpirrolidona.


- 6a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 3, caracterizado por o citrato ser citrato de metal alcalino.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado no Reino Unido em 19 de Novembro de 1987, sob o nº. 8727157.

Lisboa, 18 de Novembro de 1988





R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-[BIS(2-CLORO-
-ETIL)AMINO]-L-FENILALANINA (MELFALAN) E DE COMPOSIÇÕES FAR-
MACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de 4-[bis(2-cloro-etil)amino]-L-fenilalanina (Melfalan) ou o seu cloridrato sob uma forma essencialmente pura que compreende fazer-se reagir etil N-ftaloil-p-amino-L-fenilalanina ou um seu sal de adição de ácido com óxido de etileno de tal forma que a temperatura de reacção não exceda 350C, seguindo-se os passos de cloração e hidrólise para produzir melfalan e se desejado a conversão no cloridra to.