



(12) PATENTSKRIFT

Patentdirektoratet
TAASTRUP

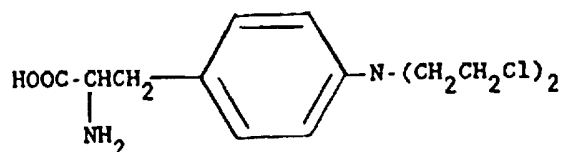
-
- (51) Int.Cl⁶: A 61 K 31/195 A 61 K 9/08
- (21) Patentansøgning nr: PA 1988 06466
- (22) Indleveringsdag: 1988-11-18
- (24) Løbedag: 1988-11-18
- (41) Alm. tilgængelig: 1989-05-20
- (45) Patentets meddelelse bkg. den: 1999-07-19
- (30) Prioritet: 1987-11-19 GB 8727157
-
- (73) Patenthaver: The Wellcome Foundation Limited, 183-193 Euston Road, London NW1 2BP, Storbritannien
- (72) Opfinder: Stephen William Poole, Temple Hill, Dartford, Kent, Storbritannien
Timothy Paul Stanley, Temple Hill, Dartford, Kent, Storbritannien
Geoffrey Divall, Temple Hill, Dartford, Kent, Storbritannien
Terence William Packham, Temple Hill, Dartford, Kent, Storbritannien
Joseph Knight, Temple Hill, Dartford, Kent, Storbritannien
-
- (74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau, Høje Taastrup Boulevard 23, 2630 Tåstrup, Danmark
-
- (54) Benævnelse: Farmaceutisk melphalanpræparat, fremgangsmåde til fremstilling heraf og fremgangsmåde til fremstilling af i det væsentlige rent melphalanhydrochlorid til anvendelse i præparatet, samt herved fremstillet melphalanhydrochlorid med høj renhed.
- (56) Fremdragne publikationer:
DE C 1292660
EP A 233733
Chemical Abstracts, vol 83, 1975, nr. 97932e.
- (57) Sammendrag:
Den foreliggende opfindelse angår et hidtil ukendt farmaceutisk to-komponent melphalanpræparat, hvor de to komponenter er
- a) frysetørret melphalanhydrochlorid og
 - b) en opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblanding omfattende et citrat, propylenglycol og ethanol.
- Der beskrives væsentlig ren melphalan, væsentlig ren melphalanhydrochlorid og fremgangsmåder til deres fremstilling.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte farmaceutiske præparater med melphalanhydrochlorid som det aktive stof.

Melphalan er et veletableret cytotoxisk stof, 5 der anvendes til behandling af en række neoplastiske sygdomme, især omfattende multipelt myelom og ovarie-cancer.

Melphalan har det kemiske navn 4-[bis(2-chlor-ethyl)amino]-L-phenylalanin og strukturformlen:

10



15

Denne forbindelse er også kendt under forskellige navne som L-phenylalaninsennep; L-PAM; L-sarcolysin; NSC-8806 og CB3025.

Melphalan fås for nærværende i handlen under 20 navnet Alkeran (TM. The Wellcome Foundation Limited) i form af både tabletter og injicerbare præparater. Alkeraninjektionspræparat leveres som et tre-komponent præparat og skal genfortyndes i to trin, umiddelbart før anvendelse. Således består tre-komponentsystemet af et 25 hætteglas med melphalan på pulver, en ampul med syre/alkoholopløsningsmiddel og en ampul med en fosfatpufferfortynder sammen med propylenglycol. For at genfortynde Alkeraninjektionspræparatet opløses melphalanpulveret først i syre/alkoholopløsningsmidlet og 30 når opløsningen er fuldstændt neutraliseres og indstilles opløsningen til den ønskede koncentration ved tilsætning af fortyndingsmidlet. Dette tre-komponentsystem og den deraf følgende to-trins genfortyndingsfremgangsmåde er tydeligvis ret upraktisk, og det er derfor ønskeligt 35 at have et injektionspræparat til rådighed, der er lettere at genfortynde og således mere bekvemt at anvende

for lægen. En yderligere ulempe ved det nuværende tilgængelige injektionspræparat er, at melphalanpulveret i nogle tilfælde kun opløses langsomt eller ikke fuldstændigt.

- 5 Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes der et hidtil ukendt to-komponent injicerbart melphalanpræparat, hvormed man overvinder ulemperne ved det for nærværende tilgængelige præparat.

Den foreliggende opfindelse angår således et
10 farmaceutisk melphalanpræparat egnet til injektion, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at det som to separate komponenter omfatter

- a) frysetørret melphalanhydrochlorid og
15 b) en opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblanding indeholdende et citrat, propylenglycol og ethanol.

Hensigtsmæssige udførelsesformer for præparatet
20 ifølge opfindelsen er angivet i krav 2-4.

Komponent (a) kan fordelagtigt indeholde et ikke-hydroxyleret matrix-dannende middel, som f.eks. polyvinylpyrrolidon (PVP). En passende PVP kvalitet til anvendelse i præparatet ifølge opfindelsen er PVP med
25 en molekylvægt på mindre end 25.000, f.eks. i området fra 2.000 til 25.000. En særlig egnet PVP kvalitet er den med betegnelsen K12.

Mængden af melphalanhydrochlorid, der er til stede i komponent (a), kan variere indenfor vide grænser og kan udgøre f.eks. 1 til 99 vægt% af komponent
30 (a). Fordelagtigt udgør melphalanhydrochloridet 5 til 80 vægt% af komponent (a). Når der er et matrix-dannende middel til stede, varierer mængden af matrix-dannende middel også indenfor vide grænser og kan
35 f.eks. udgøre mellem 0,1 og 99 vægt% af komponent (a). Fortrinsvis ligger mængden af matrix-dannende middel

imidlertid i området fra 20 til 95 vægt% af komponent (a).

I komponent (b) kan citratet være en alkalimetalcitrat, f.eks. kalium- eller fortrinsvis natriumcitrat. Mængden af propylenglycol i komponent (b) ligger sædvanligvis i området fra 40 til 80 volumen%. Den del af komponent (b), der udgøres af ethanol, ligger sædvanligvis i området fra 0,1 til 10 volumen%. Citratet udgør sædvanligvis fra 0,05 til 5 vægt/volumen%, f.eks. 1,5 til 2,5 vægt/volumen% af opløsningsmiddel-fortyndningsmiddelblandingen.

Komponent (a) kan fremstilles ved at anvende kendte frysetørningsfremgangsmåder til fremstilling af farmaceutiske præparater. Således kan melphalanbasen og det matrix-dannende middel f.eks. opløses i vandig saltsyre, og den resulterende opløsning kan steriliseres ved aseptisk filtrering, fyldes i sterile hætteglas og frysetørres. Melphalanbasen og saltsyren kan anvendes i et støkiometrisk (1:1) forhold, men fortrinsvis anvendes et let overskud af saltsyre. Alternativt kan melphalanhydrochlorid fordelagtigt selv anvendes til fremstilling af den frysetørrede komponent. I dette tilfælde kan hydrochloridet let opløses i injektionsvand sammen med det matrix-dannende middel. Om nødvendigt kan der tilsættes yderligere saltsyre. Ved fremstillingen af den frysetørrede komponent foretrækkes det at anvende injektionsvand, ved fremstillingen af vandige opløsninger, for at sikre produktets sterilitet.

Fremstillingen af komponent (a), der fremkommer som et sterilt produkt, er væsentlig simplere og mere effektivt (og således mere økonomisk) end fremstillingen af steril melphalanpulver og den efterfølgende fremgangsmåde til aseptisk fyldning af hætteglassene med pulveret, der er påkrævet i tilfældet med det nuværende tilgængelige injicerbare melphalanpræparat.

Præparatet ifølge den foreliggende opfindelse har således fordele ved såvel fremstillingen som ved lægernes anvendelse af det.

Opløsningsmiddel-fortyndingsmiddel (komponent 5 (b)) kan fremstilles ved blanding af en vandig opløsning af citratet med propylenglycolen og ethanol, og sterilisering af opløsningen ved aseptisk filtrering og påfyldning i sterile ampuller eller hætteglas. Opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblandingen kan også stilles til rådighed i forfyldte sprøjter. Igen fremstilles vandige opløsninger fortrinsvis ved anvendelse af injektionsvand, og fremstillingen udføres under aseptiske forhold.

Det frysetørrede melphalanhydrochlorid i komponent (a) i præparatet ifølge den foreliggende opfindelse kan let genopløses ved tilsætning af opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelkomponenten (b) i et enkelt trin. Det er klart, at mængden af melphalanhydrochlorid i komponent (a) og volumenet af opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblandingen i komponent (b) kan udvælges til at give den ønskede dosis og koncentration af melphalan i det genopløste produkt. Koncentrationen af melphalan i det endelige præparat ligger passende i området fra 0,5 til 10 mg/ml. En passende enhedsdosis kan indeholde fra 1 til 100 mg melphalan. Foretrukne enhedsdoser af melphalan indeholder 10 til 50 mg af det aktive stof i komponent (a). Volumenet af opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblandingen i komponent (b) kan f.eks. ligge fra 1 til 50 ml, f.eks. fra 5 til 25 ml, fortrinsvis på 10 ml. Ifølge den foreliggende opfindelse er de særligt foretrukne præparater dem, hvor komponent (a) indeholder 10 eller 50 mg melphalan, og komponent (b) indeholder 10 ml af opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblandingen, således at de endelige genopløste præparater har koncentrationer på henholdsvis 1 mg/ml og 5 mg/ml.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk melphalanpræparat, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man som to separate komponenter formulerer

- 5 a) frysetørret melphalanhydrochlorid og
- b) en opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblanding omfattende et citrat, propylenglycol og ethanol.

Melphalan-startmaterialet, der anvendes til fremstillingen af komponent (a) i det foreliggende præparat, kan selv fremstilles ved enhver fremgangsmåde, der er kendt til fremstilling af melphalan. En foretrukket form af melphalan til anvendelse ved fremstilling af komponent (a) er melphalanhydrochlorid, mest foretrukket i det væsentlige rent melphalanhydrochlorid (dvs. med en renhed på 95% eller mere, fortrinsvis 97% eller mere, målt ved højtrykssvæskechromatografi (HPLC)). Melphalanhydrochlorid kan fremstilles i meget ren form ved krystallisering, f.eks. fra en C₂₋₄ alkohol. Dette kan bekvemt opnås ved at danne en suspension eller opslæmning af melphalan i en blanding af en C₂₋₄ alkanol, fortrinsvis ethanol og hydrogenchlorid, opvarme blandingen, bekvemt til tilbagesvalingstemperaturer, og derefter køle til ca. 0°C, hvorved melphalanhydrochlorid udkrystalliserer. For at formindske mængden af urenheder, foretrækkes det at opvarmningens varighed begrænses til et minimum, f.eks. mindre end 5 minutter, fortrinsvis 1 til 3 minutter. For at opnå dette gennemføres en kontinuert krystallisationsproces, hvorved suspensionen dannes ved en temperatur på 10 til 20°C og derefter passerer gennem en opvarmet beholder, f.eks. en opvarmet spiral, og til slut opsamles og afkøles.

I overensstemmelse med det ovenstående angår opfindelsen desuden en fremgangsmåde til fremstilling af i det væsentlige rent melphalanhydrochlorid til anvendelse i et præparat ifølge opfindelsen, hvilken frem-

gangsmåde er ejendommelig ved, at man opvarmer en blanding af melphalan og hydrogenchlorid i en C_{2-4} alkanol i op til 5 minutter og afkøler til fremkaldelse af krystallisation af melphalanhydrochlorid.

- 5 Alternativt kan det i det væsentlige rene hydrochlorid fremstilles ud fra i det væsentlige rent melphalan, der selv kan være fremstillet ved reaktion mellem ethyl-N-phthaloyl-p-amino-L-phenylalanin eller et syreadditionssalt heraf og ethylenoxid, således at
10 reaktionstemperaturen ikke overstiger 35°C og fortrinsvis ligger i området fra 20 til 30°C , efterfulgt af chlorerings- og hydrolysetrin, der kan udføres på sædvanlig måde til fremstilling af melphalan, der kan omsættes til hydrochloridsaltet på kendt måde. Vi har
15 fundet, at temperaturen under reaktionen med ethylenoxid er kritisk for renheden af det endelige produkt, og således skal den kontrolleres omhyggeligt. Eftersom reaktionen med ethylenoxid er exoterm, kan temperaturen, hvis den ikke kontrolleres, stige væsentligt,
20 f.eks. op til 80°C .

Regulering af temperaturen i området fra 20 til 30°C har også den fordel, at det tillader en reduktion af den anvendte mængde ethylenoxid og resulterer således i en miljømæssig gunstig proces.

- 25 I overensstemmelse med det ovenstående angår opfindelsen endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af melphalan eller melphalanhydrochlorid i i det væsentlige ren form til anvendelse i et præparat ifølge opfindelsen, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved,
30 at man lader ethyl-N-phthaloyl-p-amino-L-phenylalanin eller et syreadditionssalt heraf reagere med ethylenoxid, således at reaktionstemperaturen ikke overstiger 35°C , efterfulgt af chlorerings- og hydrolysetrin til dannelse af melphalan og, om ønsket, omdannelse af hydrochloridsaltet.
35

Opfindelsen angår ydermere melphalanhydrochlorid med en renhed på 95% eller derover, fremstillet ved en

af de ovennævnte fremgangsmåder ifølge opfindelsen som angivet i krav 6 og 8.

Præparaterne ifølge den foreliggende opfindelse kan anvendes til behandling af mange neoplastiske til-
5 stande analogt med de for nærværende tilgængelige inji-
cerbare melphalanpræparater. Således kan præparaterne
eksempelvis anvendes til behandling af lokaliseret ond-
artet melanom og lokaliseret blødtvævssarkom i eks-
tremiteterne ved lokal perfusion. Præparaterne kan
10 også anvendes til behandling af tilbagefald af akut
myeloid leukæmi, ovariecarcinom, ondartet melanom og
multipelt myelom.

Melphalandosen, der skal administreres ved hjælp
af præparatet ifølge den foreliggende opfindelse, er
15 afhængig af arten og graden af de tilfælde, der skal
behandles. Sædvanligvis er doseringstabellerne, der
følges, magen til dem, der for tiden anvendes til in-
travenøse melphalanpræparater. Der er beskrevet mange
forskellige doseringstabeller i litteraturen. Således,
20 ved behandling af ovariecarcinom, kan der gives en en-
kel intravenøs infusion på 1 mg/kg kropsvægt over 8 ti-
mer, hver 4. uge. Ved behandling af tilbagefald af akut
myeloid leukæmi, ovariecarcinom, ondartet melanom og
multipelt myelom, kan der anvendes høje doser af mel-
25 phalan (f.eks. 140-200 mg/m²), administreret intraven-
øst, med eller uden autolog benmarvstransplantation.
Der kan også anvendes lave intravenøse doser af melpha-
lan (f.eks. 16 mg/m²) hver anden uge for fire doser
og derefter månedlig.

30 Præparatet ifølge den foreliggende opfindelse
belyses ved hjælp af de efterfølgende ikke-begrænsende
eksempler:

Eksempel 1Komponent (a)

5	<u>Bestanddele</u>	<u>Indhold pr. hætteglas</u>
	Melphalan BP	50,0 mg
	Saltsyre, BP/Ph Eur	34,5 µl
	Povidon BP ^x	20,0 mg
	Injektionsvand, BP/Ph Eur til	2,0 g
10	^x polyvinylpyrrolidon	

Fremgangsmåde

Fremstil en passende fortynding af saltsyre i injektionsvand.

- 15 Tilsæt melphalan til en del af injektionsvandet.
Tilsæt saltsyreopløsningen og rør indtil opløsningen er fuldstændig.
Tilsæt og opløs povidonen.
Tilsæt injektionsvand op til vægten.
- 20 Steriliser opløsningen ved aseptisk filtrering.
Fyld på hætteglas.
Frysetør.
Luk og forsegl hætteglassene.

25 Komponent (b)

	<u>Bestanddele</u>	<u>Indhold pr. hætteglas</u>
	Natriumcitrat BP/Ph Eur	0,2 g
	Propylenglycol BP/Ph Eur	6,0 ml
30	Ethanol (96%) BP	0,52 ml
	Injektionsvand BP/Ph Eur til	10,0 ml

Fremgangsmåde

- 35 Opløs natriumcitratet i en del af injektionsvandet.
- Tilsæt en blanding af propylenglycolen og ethanol.

9

Tilsæt injektionsvand op til volumenet.
 Steriliser opløsningen ved aseptisk filtrering.
 Fyld i sterile ampuller eller hætteglas.
 Luk med sterile propper og sikker med alumi-

5 umskraver.

Tilsætning af komponent (b) til komponent (a)
 bevirker en hurtig genfortynding af det frysetørrede
 produkt til en injektionsopløsning i pH-området fra 6
 til 7,5.

10

Eksempel 2

Komponent (a)

15	<u>Bestanddele</u>	<u>Indhold pr. hætteglas</u>
	Melphalan BP	10,0 mg
	Saltsyre BP/Ph Eur	25,875 µl
	Povidon BP	90,0 mg
	Injektionsvand, BP/Ph Eur til	1,5 g

20

Fremgangsmåde

Det frysetørrede melphalanhydrochlorid frem-
 stilles som beskrevet i eksempel 1.

25 Komponent (b)

Opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblandingen
 fremstilles som beskrevet i eksempel 1.

30

Eksempel 3

Fremstilling af i det væsentlige rent melphalanhydro- chlorid

En suspension af melphalan (2,0 kg) blev rørt i
 35 en 0,36 M ethanol/hydrogenchloridopløsning (18,0
 liter), og gennemløb derefter en opvarmet spiral over

10

et tidsrum på ca. 2 minutter og gav en klar opløsning, der blev filtreret kontinuert ved udledning fra spiralen. Filtratet blev omrørt ved 0-5°C i 18 timer. Det faste stof der udkrystalliserede blev filtreret, vasket med diethylether og tørret ved 30-40°C under vakuum og gav således melphalanhydrochlorid (1586 g, 71%).

Renhed (HPLC) 97,5%.

Analyse

10 Beregnet for $C_{13}H_{19}O_2N_2Cl_3$: C 45,7%; H 5,6%; N 8,2%;
Cl 31,13%.

Fundet : C 45,82%; H 5,37%; N 8,06%;
Cl 31,08%.

15 Der blev opnået et infrarødt spektrum, der var konsistent med melphalanhydrochlorids struktur.

Eksempel 4

20 I det væsentlige rent melphalan

N-phthaloyl-p-amino-L-phenylalanin-ethylesterhydrochlorid (187,25 g, 0,5 mol) blev opløst i en blanding af iseddike (205 ml) og vand (205 ml) under omrøring. Ethylenoxid (83,0 g, 1,9 mol) blev langsomt tilsat ved 20-30°C under køling, og opløsningen stod under omrøring natten over ved 20-30°C. Overskuddet af ethylenoxid blev fjernet ved omrøring af opløsningen i vakuum i 1 time, hvorefter benzen (700 ml) og vand (950 ml) blev tilsat. Eddikesyren blev neutraliseret ved tilsætning af natriumhydrogencarbonat (280 g) og den vandige fase blev frasepareret og ekstraheret med benzen (2 x 140 ml). Benzenopløsningerne blev sammenblandet, vasket med vand (2 x 140 ml) og tørret ved destillering. Phosphoroxychlorid (600 g, 3,9 mol) blev langsomt tilsat til benzenopløsningen under omrøring og tilbagesvaling, reaktionsblandingen blev omrørt under

tilbagesvaling i yderligere 1 time og derefter inddampet til tørhed ved 60°C under vakuum. Resten blev opløst i en blanding af butan-1-ol (625 ml) og ethanol (155 ml) ved 80°C, og opløsningen blev afkølet til 10°C indtil produktet krystalliserede. N,N-p-di-(2-chlor-ethyl)-amino-N'-phthaloyl-L-phenylalanin-ethylester-hydrochloridet blev filtreret, omrørt som en suspension i diethylether (625 ml), filtreret, vasket med diethylether (340 ml) og tørret ved 20°C under vakuum for at give et hvidt fast stof (167,4 g 67%). Chloret-hylforbindelsen blev tilsat til koncentreret saltsyre (840 ml), og blandingen blev omrørt under tilbagesvaling i 5 timer, afkølet til 20°C og filtreret. Den vandige opløsning blev inddampet til tørhed under vakuum, og resten blev opløst i methanol (840 ml). Melphalan blev udfældet ved tilsætning af diethylamin (ca. 90 ml) ved 5-10°C, indtil den endelige suspension havde et pH på 7. Melphalanet blev filtreret, vasket grundigt med methanol (1000 ml) og tørret ved 30-40°C under vakuum for at give titelforbindelsen som et hvidt fast stof (68,2 g 66%).

Renhed (HPLC) 97,3%.

P A T E N T K R A V

1. Farmaceutisk melphalanpræparat egnet til injektion, k e n d e t e g n e t ved, at det som to separate komponenter omfatter
 - 5 a) frysetørret melphalanhydrochlorid og
 - b) en opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblanding omfattende et citrat, propylenglycol og ethanol.
2. Farmaceutisk præparat ifølge krav 1, k e n -
10 d e t e g n e t ved, at komponent (a) indeholder et ikke-hydroxyleret matrix-dannende middel.
3. Farmaceutisk præparat ifølge krav 2, k e n -
d e t e g n e t ved, at det ikke-hydroxylerede matrix-dannende middel er polyvinylpyrrolidon.
- 15 4. Farmaceutisk præparat ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at citratet er et alkalimetalcitrat.
5. Fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk melphalanpræparat, k e n d e t e g n e t ved, at
20 man som to separate komponenter formulerer
 - a) frysetørret melphalanhydrochlorid og
 - b) en opløsningsmiddel-fortyndingsmiddelblanding omfattende et citrat, propylenglycol og ethanol.
- 25 6. Fremgangsmåde til fremstilling af i det væsentlige rent melphalanhydrochlorid til anvendelse i et præparat ifølge et vilkårligt af kravene 1-4, k e n -
d e t e g n e t ved, at man opvarmer en blanding af melphalan og hydrogenchlorid i en C_{2-4} alkanol i op til
30 5 minutter og afkøler til fremkaldelse af krystallisation af melphalanhydrochlorid.
7. Melphalanhydrochlorid med en renhed på 95% eller derover, fremstillet ved fremgangsmåden ifølge krav 6.
- 35 8. Fremgangsmåde til fremstilling af melphalan

eller melphalanhydrochlorid i i det væsentlige ren form til anvendelse i et præparat ifølge et vilkårligt af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at man lader ethyl-N-phthaloyl-p-amino-L-phenylalanin eller et 5 syreadditionssalt heraf reagere med ethylenoxid, således at reaktionstemperaturen ikke overstiger 35°C, efterfulgt af chlorerings- og hydrolysetrin til dannelse af melphalan og, om ønsket, omdannelse til hydrochloridsaltet.

- 10 9. Melphalanhydrochlorid med en renhed på 95% eller derover, fremstillet ved fremgangsmåden ifølge krav 8.