(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105338959 A
(43)申请公布日 2016.02.17

(21)申请号 201480035359.0

(22)申请日 2014.06.20

(30)优先权数据
61/838,642 2013.06.24 US
61/840,930 2013.06.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.12.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/062982 2014.06.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/206866 EN 2014.12.31

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 A·N·加拉索 P·因巴尔
F·库雷希 H·R·桑帕特 S·詹

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桉

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61K 9/19(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

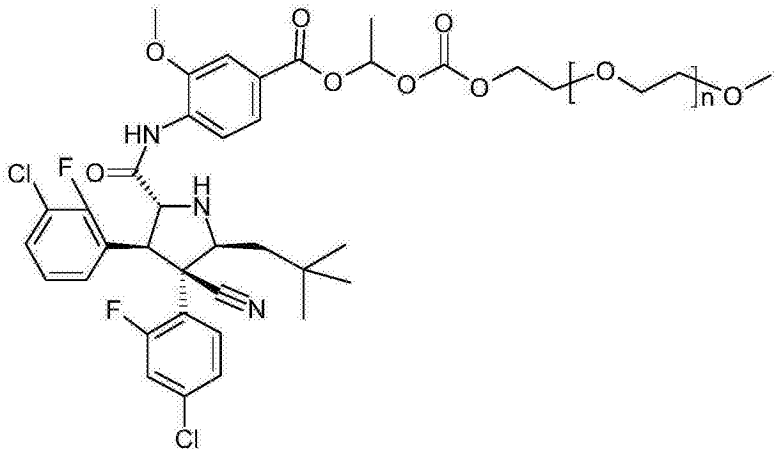
稳定的静脉内制剂

(57)摘要

本发明提供用于静脉内给药化合物4-{[(2R,3S,5S)-4-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基-丙基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基}-3-甲氧基-苯甲酸1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基羰基氧基]-乙基酯的稳定冻干制剂。

CN 105338959 A

1. 一种药物制剂，其包含约 0.1mg 至约 100mg 4-{[(2R,3S,5S)-4-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-3-(3- 氯 -2- 氟 - 苯基)-4- 氰基 -5-(2,2- 二甲基 - 丙基)- 吡咯烷 -2- 羰基]- 氨基 }-3- 甲氧基 - 苯甲酸 1-[2-(2- 甲氧基 - 乙氧基)- 乙氧基羰基氧基]- 乙基酯即化合物 A、约 10mM 至约 100mM 缓冲剂、约 25mg 至约 125mg 冻干填充剂和等渗构建剂，所述制剂在 1ml 最终复溶体积中具有约 5 至约 7 的 pH：



(A, n = 40 至 60)。

2. 权利要求 1 的制剂，其中 n 为 44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54 或 55。

3. 权利要求 1 的制剂，其中 n 为 50 且在制剂中存在约 50 至约 75mg 化合物 A。

4. 权利要求 1 的制剂，其中在所述制剂中存在约 30 至约 75mg 化合物 A。

5. 权利要求 4 的制剂，其中在化合物 A 中，n 为 44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54 或 55。

6. 权利要求 1 的制剂，其中在所述制剂中存在约 50 至约 75mg 化合物 A。

7. 权利要求 2 的制剂，其中在所述制剂中存在约 50 至约 75mg 化合物 A。

8. 权利要求 2 的制剂，其中在所述制剂中存在约 50mg 化合物 A。

9. 权利要求 3 的制剂，其中在所述制剂中存在约 30 至约 75mg 化合物 A。

10. 权利要求 3 的制剂，其中在所述制剂中存在约 50mg 化合物 A。

11. 权利要求 1 的制剂，其中在所述制剂中存在约 10mM 至约 50mM 缓冲剂。

12. 权利要求 1 的制剂，其中所述填充剂为无定形海藻糖且在所述制剂中存在约 75 至约 95mg。

13. 权利要求 1 的制剂，其中所述填充剂为葡萄糖且在所述制剂中存在约 30 至约 75mg。

14. 权利要求 13 的制剂，其中在所述制剂中存在约 40 至约 60mg 葡萄糖。

15. 权利要求 1 的制剂，其中所述填充剂为甘露醇且在所述制剂中存在约 25mg 至约 75mg。

16. 权利要求 15 的制剂，其中在所述制剂中存在约 30 至约 60mg 甘露醇。

17. 权利要求 1 的制剂，其中所述填充剂为蔗糖且在所述制剂中存在约 70 至约 110mg。

18. 权利要求 17 的制剂，其中在所述制剂中存在约 75 至约 100mg 蔗糖。

19. 权利要求 1 的制剂，其中所述填充剂为乳糖且在所述制剂中存在约 70 至约 120mg。

20. 权利要求 13 的制剂，其中在所述制剂中存在约 90 至约 110mg 乳糖。

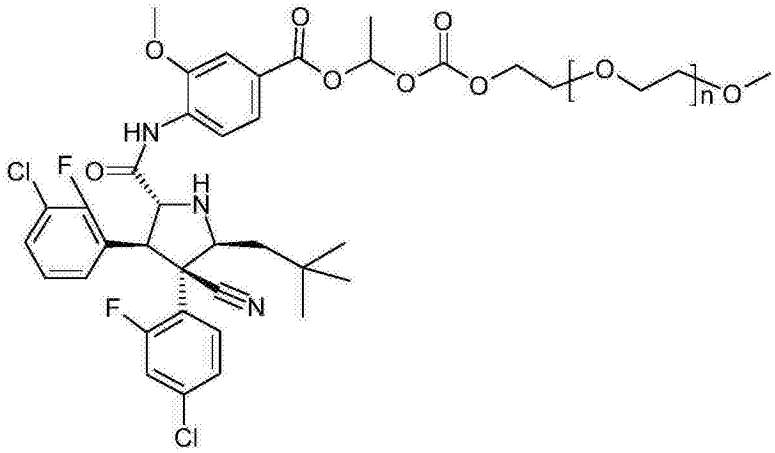
21. 权利要求 1 的制剂，其中所述缓冲剂为组氨酸且在所述制剂中存在约 10mM 至约

100mM。

22. 权利要求 21 的制剂，其中在所述制剂中存在约 10mM 至约 50mM 组氨酸。

23. 权利要求 1 的制剂，其中在所述制剂中存在约 50 至约 100mg 填充剂。

24. 一种药物冻干制剂，其包含约 50mg 4-{[(2R,3S,5S)-4-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-3-(3- 氯 -2- 氟 - 苯基)-4- 氰基 -5-(2,2- 二甲基 - 丙基)- 吡咯烷 -2- 羰基]- 氨基 }-3- 甲氧基 - 苯甲酸 1-[2-(2- 甲氧基 - 乙氧基)- 乙氧基羰基氧基]- 乙基酯 (化合物 A)、约 3.1mg 组氨酸、约 85mg 海藻糖脱水物和等渗构建剂，所述制剂在 1ml 最终复溶体积中具有约 5 至约 7 的 pH：



(A, n = 40 至 60)。

25. 权利要求 24 的药物冻干制剂，其中 n 为 44、45、46、47、48、49、50、51、52、53 或 55。

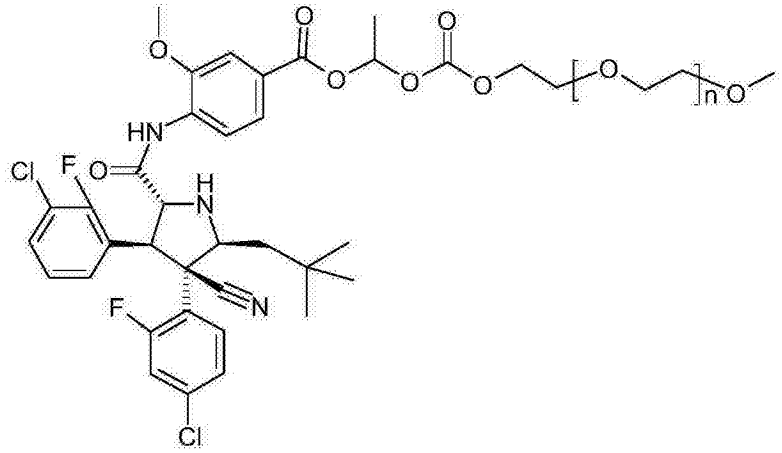
26. 权利要求 25 的药物冻干制剂，其中 n = 50。

27. 基本上如本文所述的新颖制剂、方法和用途。

稳定的静脉内制剂

背景技术

[0001] 具有下式的4-{[(2R,3S,5S)-4-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基-丙基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基}-3-甲氧基-苯甲酸1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基羰基氧基]-乙基酯(化合物A)是作为药理学活性MDM2抑制剂的4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-4-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基-丙基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基}-3-甲氧基-苯甲酸(碱化合物)的水溶性前药:

[0002] 

(A,n = 40至60)。

[0003] 碱化合物是实际上水不溶的化合物且不能使自身适于开发可行的静脉内注射剂。化合物A如下获得:使碱化合物与PEG(聚乙二醇,2000±500Da)聚合物共价缀合,从而得到相对较溶于水的前药。优选地,化合物A所具有的n = 44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54和/或55。更优选地,n = 50。

[0004] 对用于临床前研究的化合物A与生理盐水和其它生理学上可接受的缓冲溶液的早期制剂开发表明从理化稳定性角度来看,可行的溶液剂不是商品化药品的选择。这归因于如下事实:化合物A按照一级动力学在水溶液中水解,从而形成作为主要降解产物的碱化合物。从针对化合物A的稳定性角度来看,最稳定的pH范围为约3-5。当温度每上升10℃时,化合物A的降解速率增加约2-5倍。所述化合物还容易发生氧化,这导致作为主要氧化产物的碱化合物的形成。化合物A还是光敏感的,这导致碱化合物和其它降解物的形成。甚微量的作为降解产物的碱化合物通过形成颗粒(析出)和胶凝而导致产品保质期的迅速丧失,这由此使产品不适于患者给药。因此,本发明目的是提供用于静脉内给药化合物A的稳定制剂。

发明内容

[0005] 化合物A已被开发为用于静脉内给药的稳定冻干制剂。可选择地,化合物A可被配制在溶液中并在静脉内给药前以冷冻溶液的形式储存(-20°)。化合物A的静脉内给药途径提供其碱化合物的较高暴露及潜在较低的PK可变性且还通过使药物物质经由静脉内路径的流体流动得以停止来控制超剂量。

具体实施方式

[0006] 开发下列制剂组合物，从而提供较好的药品性能和保质期稳定性。除非另有明确说明，下文所示量是就 1ml 最终复溶体积而言的，例如如在所附工作实施例中所示。

[0007] 本发明包含约 0.1mg 至约 100mg 化合物 A（优选其中化合物 A 所具有的 n = 40 至 60）、约 10mM 至约 100mM 缓冲剂、约 25mg 至约 125mg 冻干填充剂和等渗构建剂。所得制剂经由用 HCl 或 NaOH 进行调节而应当具有约 5-7 的 pH。最终复溶体积为 1ml。

[0008] 本发明另一个方面包含约 1mg 至 100mg 其中 n = 40 至 60 的化合物 A、约 10mM 至约 50mM 缓冲剂和约 50mg 至约 100mg 冻干填充剂。

[0009] 在本发明另一个方面中，其中 n = 40-60 的化合物 A 在所述制剂中存在约 30 至 75mg。

[0010] 在本发明另一个方面中，其中 n = 40-60 的化合物 A 在所述制剂中存在约 50 至 75mg。

[0011] 在本发明另一个方面中，其中 n = 40-60 的化合物 A 在所述制剂中存在约 40 至 50mg，优选在 1ml 复溶体积中存在 41、42、43、44、45、46、47 或 48mg 化合物 A。

[0012] 在本发明另一个方面中，其中 n = 40-60 的化合物 A 在所述制剂中存在约 50mg。

[0013] 在本发明另一个方面中，其中 n = 44、45、56、47、48、49、50、51、52、53、54 和 / 或 55 的化合物 A 在本发明制剂中占约 0.1mg 至约 100mg，更优选约 1mg 至约 100mg，更优选约 30mg 及约 75mg 和约 50mg。

[0014] 在本发明另一个方面中，所述填充剂为海藻糖，优选为海藻糖脱水物 (trehalose dehydrate)，且在所述制剂中存在约 50mg 至约 100mg，优选约 75 至约 95mg。

[0015] 在本发明另一个方面中，所述填充剂为葡萄糖且在所述制剂中存在约 30mg 至约 75mg，优选约 40 至约 60mg。

[0016] 在本发明另一个方面中，所述填充剂为甘露醇且在所述制剂中存在约 25mg 至约 75mg，优选约 30 至约 60mg。

[0017] 在本发明另一个方面中，所述填充剂为蔗糖且在所述制剂中存在约 70mg 至约 110mg，优选约 75 至约 100mg。

[0018] 在本发明另一个方面中，所述填充剂为乳糖且在所述制剂中存在约 70mg 至约 120mg，优选约 90 至约 110mg。

[0019] 在本发明另一个方面中，所述缓冲剂在所述制剂中存在约 10mM 至约 100mM，优选约 10mM 至约 50mM。

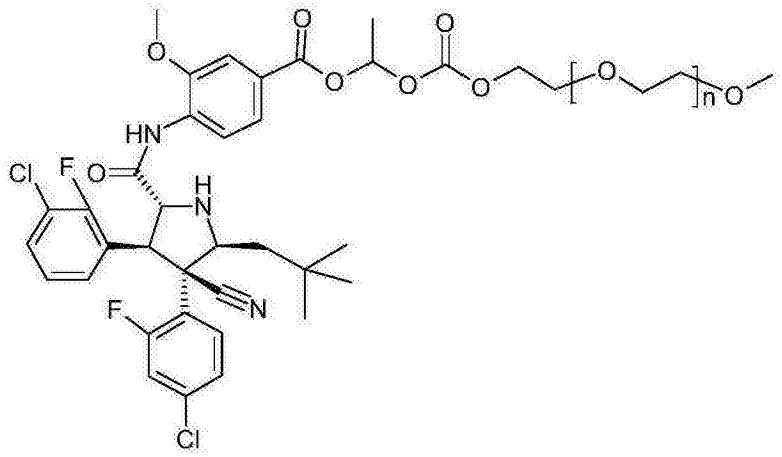
[0020] 本文使用的术语“缓冲剂”表示使药物制剂的 pH 得以稳定的药用赋形剂。合适的缓冲剂是本领域已知的且可在文献中找到。优选的药用缓冲剂包括但不限于组氨酸缓冲剂、枸橼酸盐缓冲剂、琥珀酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂和磷酸盐缓冲剂，尤其是琥珀酸 (20-50mM) 和磷酸 (10-50mM)。最优选的缓冲剂包括枸橼酸盐、L- 组氨酸或 L- 组氨酸与 L- 组氨酸盐酸盐的混合物。其它优选的缓冲剂是乙酸盐缓冲剂。独立于所使用的缓冲剂，pH 可用本领域已知的酸或碱进行调节，例如盐酸、乙酸、磷酸、硫酸和枸橼酸、氢氧化钠和氢氧化钾。

[0021] 优选的“填充剂”为无定形海藻糖，但是也可使用海藻糖二水合物 (trehalose

dihydrate)、乳糖、蔗糖、山梨醇、葡萄糖、棉子糖、甘露醇、葡聚糖和较低分子量的氨基酸诸如甘氨酸、缬氨酸和精氨酸等及本领域技术人员已知的其它填充剂。

[0022] 作为用于由冻干粉末形成配制溶液或复溶溶液的稀释剂，还可使用下列稀释剂诸如0.9％氯化钠、5％葡萄糖、注射用水、乳酸林格溶液或半生理盐水。应该理解的是，填充剂也可作为等渗构建剂。

[0023] 在一个实施方案中，本发明包括药物冻干制剂，其包含约50mg具有下式的4-{[(2R,3S,5S)-4-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基-丙基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基}-3-甲氧基-苯甲酸1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基羰基氧基]-乙基酯、约3.1mg组氨酸、约85mg海藻糖二水物和等渗构建剂，所述制剂在1ml最终复溶体积中具有约5至约7的pH：

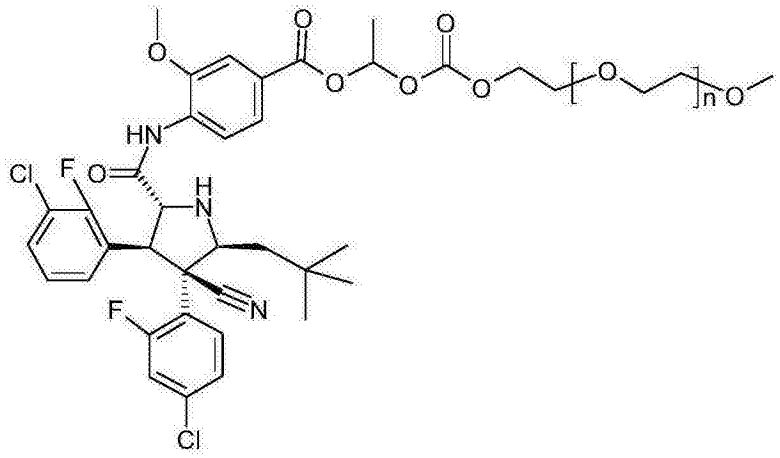
[0024] 

n＝40至60。

[0025] 本发明还包括上述药物冻干制剂，其中n为44、45、46、47、48、49、50、51、52、53或55。

[0026] 本发明还包括上述药物冻干制剂，其中n＝50。

[0027] 本发明还包括药物冻干制剂，其包括约435.83mg具有下式的4-{[(2R,3S,5S)-4-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基-丙基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基}-3-甲氧基-苯甲酸1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基羰基氧基]-乙基酯、约14.77mg L-组氨酸、约2.196mg L-组氨酸HCl一水合物、约756.70mg海藻糖脱水物和等渗构建剂以得到10ml最终体积，所述制剂具有约5至约7的pH：

[0028] 

n＝40至60。

[0029] 在该实施方案中，n优选选自44、45、46、47、48、49、50、51、52、53和/或55。

[0030] 本发明还包括上述药物冻干制剂，其中 n = 50。

[0031] 本发明可通过下文实施例所示的多种制剂来示例，这些实施例详细说明而非限制本发明。

[0032] 实施例

[0033] 实施例 1

[0034]

成分	量/mL
化合物 A	30mg
组氨酸 USP(缓冲剂)	3.1mg
海藻糖二水合物	85mg
HCl/NaOH	适量至 pH 6
注射用水	适量至 1mL

[0035] 实施例 2

[0036]

成分	量/mL
化合物 A	30mg
组氨酸 USP(缓冲剂)	3.1mg
氯化钠	9mg
HCl/NaOH	适量至 pH 6
注射用水	适量至 1mL

[0037] 实施例 3

[0038]

成分	量/mL
化合物 A	30mg
组氨酸	3.1mg
葡萄糖	50mg
HCl/NaOH	适量至 pH 6
注射用水	适量至 1mL

[0039] 实施例 4

[0040]

成分	量/mL
化合物 A	435.83mg
L-组氨酸	14.77mg
L-组氨酸 HCl 一水合物	2.196mg
海藻糖二水合物	756.70mg

[0041]

注射用水	适量至 10mL

[0042] 实施例 1-4 的溶液剂可按下列顺序在制造规模上配制用于制备注射用溶液和冻干粉末。

[0043] 灭菌溶液操作

[0044] 1. 将缓冲剂溶解在注射用水中并调节溶液的 pH 至目标 pH 6(范围 5-7)。

[0045] 2. 添加并溶解填充剂 / 等渗构建剂。

[0046] 3. 添加并溶解化合物 A。

[0047] 4. 将溶液的最终体积调节至所需要的批量大小。

[0048] 5. 使用预先洗涤和灭菌的滤膜 / 滤筒 (0.1-0.22 微米) 将溶液无菌过滤到预先洗涤和灭菌的接收容器中。

[0049] 6. 必须在适于无菌操作的 100 级设备下将无菌过滤的溶液无菌装填到预先洗涤和灭菌的 I 型玻璃小瓶 (1mL 至 100mL) 中。

[0050] 7. 使用预先洗涤和灭菌的适于动物 / 人类用产品的血清塞子 (serum stopper) 将小瓶在无菌情况下完全塞住。

[0051] 8. 将铝箔卷到填充小瓶上且检查小瓶中的任何颗粒并拒绝由于颗粒物质及外观缺陷而质量差的填充小瓶。

[0052] 9. 药品小瓶用适当的标签标示。

[0053] 10. 上述溶液可按原样输注或用生理盐水进一步稀释以达到所需要的目标浓度且然后使用商业上可得到的常规输注装置来输注至受试者。

[0054] 冻干粉末操作

[0055] 可按照下列操作来制备注射用无菌冻干粉末:首先按照与上述溶液剂类似的步骤,接着通过冻干过程从制剂中除去任何残余的水。这会使最终产品为无菌冻干粉末,其必须用无菌注射用水复溶,然后用合适的稀释剂稀释。

[0056] 1. 将已知量的缓冲剂溶解在注射用水中并调节溶液的 pH 至目标 pH6(范围 5-7)。

[0057] 2. 添加并溶解填充剂和等渗构建剂。

[0058] 3. 添加并溶解化合物 A。

[0059] 4. 将溶液的最终体积调节至所需要的批量大小。

[0060] 5. 使用预先洗涤和灭菌的滤膜 / 滤筒 (0.1-0.22 微米) 将溶液无菌过滤到预先洗涤和灭菌的接收容器中。

[0061] 6. 必须在适于无菌操作的 100 级设备下将无菌过滤的溶液无菌装填到预先洗涤和灭菌的 I 型玻璃小瓶中 (每个小瓶所需要的体积,诸如在颈部尺寸为 20mm 的 5mL 小瓶中

为 1mL 至 3mL ;在颈部尺寸为 20mm 的 20mL 小瓶中为 1mL 至 14mL)。

[0062] 7. 使用预先洗涤和灭菌的适于冻干和适于动物 / 人类用药品的冻干塞子 (Lyo stopper) 将小瓶在无菌情况下部分塞住。

[0063] 8. 将部分塞住的小瓶在无菌情况下置于冻干机腔室中并调节下列冻干机工艺条件以使冻干步骤能够进行 :

[0064]

步骤	1	2	3	4	5	6
板层温度℃	5	-40	-30	-15(-20 至 -5)	15(5 至 20)	15(5 至 20)
缓变率℃ /min	0.5	0.5	--	0.5	0.5	0.5

[0065] 实施例 5

[0066]

成分	量/mL
化合物 A	30mg
组氨酸 USP(缓冲剂)	3.1mg
甘露醇	50mg
HCl/NaOH	适量至 pH 6
注射用水	适量至 1mL

[0067] 所述制剂按照实施例 1-4 就注射用溶液和冻干制剂所描述的步骤来制备。

[0068] 实施例 6

[0069]

成分	量/mL
化合物 A	30mg
组氨酸	3.1mg
蔗糖	90mg
HCl/NaOH	适量至 pH 6
注射用水	适量至 1mL

[0070] 所述制剂按照实施例 1-4 就注射用溶液和冻干制剂所描述的步骤来制备。

[0071] 实施例 7

[0072]

成分	量/mL
化合物 A	30mg
组氨酸	3.1mg

[0073]

乳糖	100mg
HCl/NaOH	适量至 pH 6
注射用水	适量至 1mL

[0074] 所述制剂按照实施例 1-4 就注射用溶液和冻干制剂所描述的步骤来制备。

[0075] 实施例 8

[0076]

成分	量/mL
化合物 A	50mg
组氨酸 USP(缓冲剂)	3.1mg
海藻糖二水合物	85mg
HCl/NaOH	适量至 pH 6
注射用水	适量至 1mL

[0077] 所述制剂按照实施例 1-4 就注射用溶液和冻干制剂所描述的步骤来制备。