



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 114929202 A

(43) 申请公布日 2022.08.19

(21) 申请号 202080082174.0

埃里克·多伊奇 塞琳·克莱门森

(22) 申请日 2020.11.24

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

(30) 优先权数据

11332

19211244.9 2019.11.25 EP

专利代理师 刘明海 胡彬

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2022.05.25

A61K 9/19 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 9/06 (2006.01)

PCT/EP2020/083148 2020.11.24

A61K 31/145 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 47/26 (2006.01)

W02021/105093 EN 2021.06.03

A61K 47/34 (2017.01)

A61P 17/16 (2006.01)

(71) 申请人 克勒韦谢尔制药公司

地址 法国巴黎

申请人 古斯达威罗斯研究所

巴黎-萨克雷大学

(72) 发明人 丹尼斯·布里库 王秀萍

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

含有2-[(3-氨基丙基)氨基]乙硫醇的冻干粉
末及其用于制备热凝胶的用途

(57) 摘要

一种用于制备热凝胶的冻干粉末,其包含:-
1%至35%的2-[(3-氨基丙基)氨基]乙硫醇或其一
种药学上可接受的盐;-40%至85%的一种或多
种泊洛沙姆;和-0.1%至20%的一种或多种碳水
化合物。

1. 一种用于制备热凝胶的冻干粉末,其包含:
 - 1%至35%的2-[(3-氨基) 氨基]乙硫醇或其一种药学上可接受的盐;
 - 40%至85%的一种或多种泊洛沙姆;和
 - 0.1%至20%的一种或多种碳水化合物。
2. 根据权利要求1所述的冻干粉末,其特征在于,其含有5%至30%的2-[(3-氨基) 氨基]乙硫醇。
3. 根据权利要求1或2所述的冻干粉末,其特征在于,其含有45%至80%的泊洛沙姆。
4. 根据权利要求3所述的冻干粉末,其特征在于,其含有60%至75%的泊洛沙姆。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的冻干粉末,其特征在于,泊洛沙姆选用泊洛沙姆407或泊洛沙姆188。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的冻干粉末,其特征在于,其包含泊洛沙姆407和泊洛沙姆188的混合物。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的冻干粉末,其特征在于,其含有0.5%至15%的碳水化合物。
8. 根据权利要求7所述的冻干粉末,其特征在于,其含有1%至10%的碳水化合物。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的冻干粉末,其特征在于,碳水化合物选自糖。
10. 根据权利要求9所述的冻干粉末,其特征在于,所述碳水化合物选自甘露醇、乳糖、蔗糖、海藻糖、山梨醇、葡萄糖或棉子糖。
11. 根据权利要求10所述的冻干粉末,其特征在于,碳水化合物被选择为山梨醇或甘露醇。
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的冻干粉末,其特征在于,其还包含一种或多种以下成分:
 - 调味剂,如苹果、香蕉、樱桃、椰子、柠檬、薄荷醇、橙子、覆盆子、草莓、椰子、什锦水果或香草;和/或
 - 高强度甜味剂,如糖精、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、三氯蔗糖或纽甜。
13. 一种用于制备根据权利要求1至12中任一项所述的冻干粉末的方法,所述方法包括以下步骤:
 - 在酸性条件下将氨磷汀水解成氨磷汀硫醇;
 - 通过以下步骤制备含有赋形剂的溶液:
 - o首先溶解并混合制剂中除泊洛沙姆以外的所有赋形剂;
 - o冷却温度,然后逐渐加入泊洛沙姆以获得均匀的赋形剂溶液;
 - 将得到的氨磷汀硫醇溶液与得到的赋形剂溶液混合;
 - 冷冻干燥所得溶液;和
 - 在密封前进行氮气惰化。
14. 一种用于制备热凝胶的方法,其包括用水溶液重构根据权利要求1至12中任一项所述的冻干粉末。
15. 根据权利要求14所述的方法获得的热凝胶。
16. 根据权利要求15所述的热凝胶,其用于治疗或保护粘膜或皮肤组织免受与抗癌治疗相关的损伤,特别是与癌症的放射和/或化学治疗相关的损伤。

含有2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇的冻干粉末及其用于制备热凝胶的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及含有2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇的冻干粉末及其用于制备热凝胶的用途。

背景技术

[0002] 氨磷汀(S-{2-[(3-氨基)氨基]乙基}二氢硫代磷酸酯),也称为乙硫磷(ethiofos),是一种磷酸化的前药,在碱性磷酸酶的作用下转化为游离活性的2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇(氨磷汀硫醇)。

[0003] 氨磷汀是一种用于涉及DNA结合化疗剂的癌症化疗和放疗的细胞保护性佐剂。到目前为止,它由Clinigen Group以商品名Ethyol®销售,作为用于IV灌注的无菌冻干粉末,用于以下适应症:

[0004] -降低晚期卵巢癌患者中与重复施用顺铂相关的累积肾毒性;和

[0005] -降低接受头颈癌术后放射治疗的患者中中度至重度口干干燥症的发病率,其中放射口(radiation port)包括大部分腮腺。

[0006] 氨磷汀或氨磷汀硫醇的其他可能用途多年来已有报道。例如,Montana等测试了局部施用氨磷汀对接受骨盆放射治疗的患者的肠粘膜的保护作用(“Topical Application of WR-2721to Prevent Radiation-Induced Proctosigmoiditis”,Cancer,69(11),2826-2830(1992))。类似地,Uzal等人报道了当通过直肠内途径局部施用高剂量的氨磷汀时,氨磷汀对放射性直肠炎的保护作用(“The Protective Effect of Amifostine on Radiation-Induced Proctitis: Systemic Versus Topical Application”,Balkan Med J 29,32-38(2012))。

[0007] Clemenson等人证明,与含有氨磷汀的热凝胶相比,含有氨磷汀的硫醇代谢物(CPh-1014)的热凝胶大大降低了在体内小鼠模型中由辐射诱导的口腔粘膜炎症和皮炎的严重程度(“Preventing Radiation-Induced Injury by Topical Application of an Amifostine Metabolite-Loaded Thermogel”,Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol.104,No.5,pp.1141-1152(2019))。

[0008] US 6,239,119公开了通过局部应用氨磷汀和相关化合物来治疗或保护粘膜组织免受与癌症的放疗和/或化疗相关的损伤的方法。报道了口服凝胶制剂用于治疗口腔内粘膜组织的用途。

[0009] 含有氨磷汀或其衍生物的制剂(包括凝胶或热凝胶)遇到的主要问题在于其缺乏稳定性。这种稳定性的缺乏导致活性物质降解成各种杂质,主要是降解为对称的二硫化物杂质。

[0010] 国际专利申请W0-A-2018/100008公开了一种制备冷冻干燥的2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇制剂的方法,其允许制备热凝胶,所述冷冻干燥的制剂易于重构并且在其储存期间稳定。尽管该专利申请中公开的方法与以前已知的制剂相比,通过限制二硫化物杂质的

出现,显著增加了氨磷汀硫醇在储存期间的稳定性,但是这种组合物需要在低温(5℃或更低)下储存,以确保氨磷汀硫醇不会显著降解成二硫化物和其它杂质。

[0011] 迄今为止,仍然需要一种含有2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇的冻干粉末,其可以容易地重构用于制备热凝胶,并且在环境条件(即温度和湿度)下储存时是稳定的。

发明内容

[0012] 现已令人惊讶地发现,含有2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇、泊洛沙姆和碳水化合物的冻干粉末可以容易地重构用于制备热凝胶,并且即使储存在环境条件下也能稳定数月。

[0013] 因此,本发明涉及用于制备热凝胶的冻干粉末,其包含:

[0014] -1%至35%的2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇或其一种药学上可接受的盐;

[0015] -40%至85%的一种或多种泊洛沙姆;和

[0016] -0.1%至20%的一种或多种碳水化合物。

[0017] 根据本发明的冻干粉末可以在环境温度下储存数月,而没有观察到2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇明显降解成二硫化物杂质。此外,它可以容易地重构以获得热凝胶,该热凝胶可以用于通过局部施用来治疗或保护粘膜或皮肤组织免受与抗癌治疗相关的损伤,特别是与癌症的放射和/或化学治疗相关的损伤。

[0018] 在本发明的上下文中:

[0019] -“冷冻干燥粉末”(或“冻干粉末”)指含有少于8%的水,优选少于5%的水,更优选少于2%的水的任何粉末;

[0020] -“2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇”表示氨磷汀的活性细胞保护性硫醇代谢物,也称为“氨磷汀硫醇”或“WR-1065”;

[0021] -“泊洛沙姆”是指环氧乙烷(EO)和环氧丙烷(PO)的非离子嵌段共聚物,其通过首先将环氧丙烷然后将环氧乙烷顺序加入到低分子量水溶性丙二醇中而合成(参考G.Bonacucina et al.,“Thermosensitive Self-Assembling Block Copolymers as Drug Delivery Systems”,Polymers 2011,3,779-811)。泊洛沙姆具有多种商品名,其中有Pluronic®、Lutrol®、Kolliphor®;

[0022] -“碳水化合物”指具有下式的任何生物分子: $C_m(H_2O)_n$ (其中m可以不同于n)。碳水化合物也称为“糖类”。优选地,“碳水化合物”指单糖或二糖,即糖;

[0023] -“热凝胶”(或“热敏凝胶”)是指在温度转变过程中表现出液体和固体凝胶之间转变性质的任何聚合物溶液。优选地,“热凝胶”是指在室温下为液体,在体温下胶凝,并能够通过其胶凝状态粘附到粘膜和皮肤上的水凝胶;

[0024] -活性成分的“药学上可接受的盐”是指所述活性成分与无机或有机酸在有机或水性溶剂如醇、酮、醚或氯化溶剂中通过这种酸的作用而形成的任何加成盐,并且该盐从药学角度来看是可接受的;和

[0025] -除非另有说明,所有%值均为重量%。

[0026] 本发明涉及用于制备热凝胶的冻干粉末,其包含2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇、泊洛沙姆和碳水化合物。优选地,本发明涉及如上定义的用于制备热凝胶的冻干粉末,其单独地或组合地具有以下特征:

[0027] -所述冻干粉末含有5%至30%的2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇;更优选10%至20%

的2-[(3-氨基)氨基]乙硫醇;

[0028] -所述冻干粉末含有45%至80%的泊洛沙姆;更优选60%至75%的泊洛沙姆;

[0029] -所述冻干粉末含有一种或多种选自泊洛沙姆407或泊洛沙姆188的泊洛沙姆。更优选地,所述冻干粉末包含泊洛沙姆407和泊洛沙姆188的混合物。甚至更优选地,所述冻干粉末含有泊洛沙姆407和泊洛沙姆188的混合物,其中泊洛沙姆407:泊洛沙姆188的重量比为1.5至6;

[0030] -所述冻干粉末含有0.5%至15%的碳水化合物;更优选1%至10%的碳水化合物;和/或

[0031] -所述冻干粉末含有一种或多种选自糖的碳水化合物。更优选地,所述冻干粉末含有一种或多种选自甘露醇、乳糖、蔗糖、海藻糖、山梨醇、葡萄糖或棉子糖的碳水化合物。甚至更优选地,所述冻干粉末含有一种或多种选自山梨醇或甘露醇的碳水化合物。

[0032] 根据本发明的冻干粉末还可以包含其他成分,例如调味剂或高密度甜味剂。因此,本发明还涉及如上定义的用于制备热凝胶的冻干粉末,其进一步包含一种或多种下列成分:

[0033] -调味剂,如苹果、香蕉、樱桃、椰子柠檬、薄荷醇、橙子、覆盆子、草莓、什锦水果(tutti frutti)或香草;和/或

[0034] -高强度甜味剂,如糖精、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、三氯蔗糖或纽甜。

[0035] 根据本发明的冻干粉末可以根据技术人员已知的任何方法制备。特别地,本发明还涉及制备如上定义的冻干粉末的方法,所述方法包括以下步骤:

[0036] -在酸性条件下将氨磷汀水解成氨磷汀硫醇;

[0037] -通过以下步骤制备含有赋形剂的溶液:

[0038] o首先溶解并混合制剂中除泊洛沙姆以外的所有赋形剂;

[0039] o冷却温度,然后逐渐加入泊洛沙姆以获得均匀的赋形剂溶液;

[0040] -将得到的氨磷汀硫醇溶液与得到的赋形剂溶液混合;

[0041] -冷冻干燥所得溶液;和

[0042] -在密封前进行氮气惰化。

[0043] 如上所述,根据本发明的冻干粉末可用于制备热凝胶,该热凝胶可用于通过局部施用来治疗或保护粘膜或皮肤组织免受与抗癌治疗相关的损伤,特别是与癌症的放射和/或化学治疗相关的损伤。因此,本发明还涉及一种制备热凝胶的方法,包括用水溶液重构如上定义的冻干粉末。

[0044] 用于制备热凝胶的水溶液可以仅由水制成,或者含有一种或多种成分,例如泊洛沙姆、渗透促进剂、掩味剂(如芳香剂或甜味剂)、粘膜粘附剂、助溶剂、湿润剂或着色剂。

[0045] 所述水溶液可以以1至5的冻干粉:水溶液(w/w)比加入到根据本发明的冻干粉中。

[0046] 根据上述方法制备的热凝胶是新颖的。因此,本发明还涉及可通过上述方法获得的热凝胶。

[0047] 根据本发明的热凝胶可通过局部施用用于治疗或保护粘膜或皮肤组织免受与抗癌治疗相关的损伤,特别是与癌症的放射和/或化学治疗相关的损伤。因此,本发明还涉及如上定义的用于治疗或保护粘膜或皮肤组织免受与抗癌治疗,特别是癌症的放射和/或化学治疗相关的损伤的热凝胶。

[0048] 作为与癌症放射治疗相关的损伤,可以列举口腔粘膜炎(在对头颈癌进行放射的情况下)、颈部上皮炎(在对头颈癌进行放射的情况下)、食管炎(在对肺部进行放射的情况下)、皮肤红斑(在对胸部进行放射的情况下)、肠炎(在对腹部进行放射的情况下)、阴道炎和阴道干燥(在盆腔辐照的情况下)、直肠炎(在盆腔辐照的情况下)和脱发(在脑部辐照的情况下)。

[0049] 优选地,本发明涉及如上定义的用于治疗辐射诱导的口腔粘膜炎或皮肤红斑的热凝胶。

[0050] 最后,本发明还涉及一种通过局部应用如上定义的热凝胶来治疗或保护粘膜或皮肤组织免受与抗癌治疗相关的损伤的方法,特别是与癌症的放射和/或化学治疗相关的损伤。优选地,本发明涉及通过局部应用如上定义的热凝胶来治疗辐射诱导的口腔粘膜炎或皮肤红斑的方法。

[0051] 现在将通过以下实施例以非限制性方式说明本发明。

具体实施方式

[0052] 实施例1-冻干组合物

[0053] 1.1-制备冻干组合物的过程

[0054] 在4M盐酸中制备500mg/ml的氨磷汀溶液,并在60°C水浴中加热1小时,获得氨磷汀硫醇溶液。

[0055] 含有赋形剂的溶液通过以下方法制备:

[0056] -在磁力搅拌下,首先将制剂中除泊洛沙姆以外的所有赋形剂溶解并混合在盛有水的瓶中;

[0057] -通过将所述瓶放在冰中冷却所得溶液的温度,并保持其低温用于下一步骤;和

[0058] -在磁力搅拌下逐渐加入泊洛沙姆(Kolliphor),直到完全溶解。

[0059] 将得到的氨磷汀硫醇溶液和赋形剂溶液按所需比例混合,得到目标组成和浓度的溶液。

[0060] 然后将溶液分装在20ml小瓶中,并使用下表1中报告的程序进行冷冻干燥。

步骤	产品温度(°C)	压力(μbar)	降温速率 (°C/min)	保持 (H)
[0061] 装载	5	/	/	/
冷冻阶段 1	- 5	/	0.5	1
冷冻阶段 2	- 40	/	1	5
初次干燥 1	- 18	200	0.03	48
二次干燥	20	50	NA	4

[0062] 表1:冷冻干燥程序

[0063] 然后将获得的冻干粉末在氮气下手动惰性化30秒,然后使用橡胶塞和铝卷边

(aluminium crimp) 密封。

[0064] 1.2-冻干粉末1和2

[0065] 下表2中报告的冻干粉末1和2 (LP1和LP2) 的组成是根据上面公开的方法 (实施例1.1) 制备的。

成分	冻干粉末 1 - LP1	冻干粉末 2 - LP2
	(% w/w)	(% w/w)
氨磷汀硫醇	15.8%	16.2%
Kolliphor P407	45.5%	46.7%
[0066] Kolliphor P188	17.8%	18.2%
山梨醇	5.1%	-
甘露醇	-	2.6%
盐酸	4.4%	4.5%
磷酸	11.5%	11.8%

[0067] 表2-LP1和LP2

[0068] 所得白色冻干粉末LP1和LP2具有良好的外观和成型良好的饼状物。

[0069] 实施例2-热凝胶的制备

[0070] 为了将冻干粉末LP1和LP2重构为热凝胶,使用针和注射器穿过塞子将5ml水引入到密封的小瓶中。

[0071] 等待一分钟,让水渗入饼状物中,然后用手轻轻摇动小瓶两分钟,得到澄清的热凝胶。

[0072] 实施例3-冻干粉末的稳定性

[0073] 3.1-参照

[0074] 将根据实施例1.1中公开的方法制备的不含碳水化合物的冻干粉末用作用于这项评估的参照(即Ref.)。所述参照冻干粉末的组成报告在下表3中。

成分	参照冻干粉末-Ref. (% w/w)
氨磷汀硫醇	16.6%
[0075] Kolliphor P407	47.9%
Kolliphor P188	18.7%
盐酸	4.6%
磷酸	12.1%

[0076] 表3-参照

[0077] 3.2-实验方案

[0078] LP1、LP2和Ref. 的小瓶在以下条件下储存在稳定室中：

[0079] -5℃/环境RH(即相对湿度)；

[0080] -25℃/60%RH；和

[0081] -40℃/75%RH。

[0082] LP1、LP2和Ref. 在这些条件下的稳定性在储存1个月、3个月和6个月后进行评估。

[0083] 根据ICH指南“Q1A (R2) 新药物和产品的稳定性测试(Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products)”进行稳定性测试。已经评估了以下参数：

[0084] -饼状物外观,通过目测检查；

[0085] -溶液外观,通过目测检查；

[0086] -pH值,使用pH计；

[0087] -纯度；和杂质,通过HPLC。

[0088] 3.3-结果

[0089] LP1、LP2和Ref. 获得的结果在下表4至6中报告。

储存条件	T ₀	1 个月			3 个月			6 个月		
		5°C	25°C	40°C/	5°C	25°C	40°C	5°C	25°C	40°C
			/65% RH	75% RH		/65% RH	/75% RH		/65% RH	/75% RH
饼状物外观	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物
[0090] 溶液外观	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.4	4.5	4.4	4.4	4.5	4.5
纯度(210nm 处的面积%)	99.3	99.5	99.1	99.2	99.6	99.2	99.2	99.6	99.5	99.2
杂质(210nm 处的面积%)										
氨磷汀	0.05	0.06	0.10	0.070	0.06	0.10	0.05	0.08	0.080	<0.05
二硫化物	0.36	0.13	0.25	28	0.18	0.29	0.35	0.16	.16	0.21

[0091] 表4-LP1稳定性

储存条件	T ₀	1 个月			3 个月			6 个月		
		5°C	25°C	40°C/	5°C	25°C	40°C	5°C	25°C	40°C
			/65% RH	75% RH		/65% RH	/75% RH		/65% RH	/75% RH
饼状物外观	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物
[0092] 溶液外观	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
pH	4.6	4.5	4.5	4.5	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.5
纯度(210nm 处的面积%)	99.6	99.5	99.4	99.1	99.4	99.3	98.9	99.6	99.4	98.8
杂质(210nm 处的面积%)	<0.05	0.06	0.10	0.12	0.07	0.09	0.08	0.08	0.11	0.07
[0093] 氨磷汀										
二硫化物	0.13	0.13	0.15	0.18	0.23	0.23	0.41	0.14	0.11	0.18

[0094] 表5-LP2稳定性

储存条件	T ₀	1 个月			3 个月			6 个月		
		5°C	25°C	40°C/	5°C	25°C	40°C	5°C	25°C	40°C
			/65%	75%		/65%	/75%		/65%	/75%
		RH	RH		RH	RH		RH	RH	
饼状外观	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物	白色饼状物
[0095] 溶液外观	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
pH	4.6	4.7	4.6	4.6	4.7	4.6	4.6	4.6	4.6	4.7
纯度(210nm 处的面积%)	99.6	99.5	99.1	99.0	99.6	99.2	98.6	98.9	99.2	95.4
杂质(210nm 处的面积%) 氨磷汀	<0.05	0.05	0.13	0.12	0.07	0.10	0.11	0.09	0.13	<0.05
二硫化物	0.16	0.15	0.25	0.24	0.17	0.39	0.50	0.23	0.21	2.65

[0096] 表6-Ref. 稳定性

[0097] 3.4-结论

[0098] 参照制剂Ref. (不含碳水化合物) 在40°C/75%RH的加速条件下储存时不稳定。在40°C/75%RH下储存6个月后, 关键降解杂质二硫化物(RRT 1.25) 的含量尤其增加(> 2.6%)。

[0099] 相反, LP1和LP2的稳定性极好, 即使在加速条件下(40°C/75%RH) 储存6个月后也是如此。通过HPLC进行的纯度测定显示了低水平的关键杂质氨磷汀及其二硫化物。

[0100] 此外, 可以注意到, 在冻干组合中添加碳水化合物, 特别是甘露醇(参见LP2) 有利于重构。含甘露醇产品的重构很快, 并且即使在40°C/75%RH下储存6个月也没有观察到明显变化。