

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/08



[12] 发 明 专 利 说 明 书

A61K 47/40 A61K 31/565

A61P 35/00 A61K 31/66

A61K 47/42

[21] ZL 专利号 00812952.5

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1177583C

[22] 申请日 2000.8.3 [21] 申请号 00812952.5

[30] 优先权

[32] 1999. 9. 16 [33] GB [31] 9921954.5

[86] 国际申请 PCT/EP2000/007679 2000.8.3

[87] 国际公布 WO2001/019338 英 2001.3.22

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.15

[71] 专利权人 法玛西雅意大利公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 L·穆盖蒂 P·哥伦布

A·马尔蒂尼 G·布兹

审查员 卫 军

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 樊卫民

权利要求书 3 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 具有改进药理学性质的非肠胃道使
用的雌莫司汀磷酸盐制剂

[57] 摘要

本发明涉及药物制剂，其含有非肠胃道可接受
载体或稀释剂、雌莫司汀磷酸盐、磺烷基醚环糊精
和人白蛋白。该制剂可以根据联合的化疗方案与
一种或多种化疗剂联合给药。该制剂还确保雌莫
司汀磷酸盐的给药不会在注射位点产生副作用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.一种药物制剂，其含有非肠胃道可接受的载体或稀释剂、雌莫司汀磷酸盐、磺烷基醚环糊精和人白蛋白。

2.按照权利要求 1 的制剂，其中所述的雌莫司汀磷酸盐与磺烷基醚环糊精的重量比是 1:0.5 至 1:5。

3.按照权利要求 1 或 2 的制剂，其是单剂量输注剂型，其中含有至少 1300mg 的雌莫司汀磷酸盐。

4.按照权利要求 1 的制剂，其是单剂量输注剂型，其中含有至少 950mg/m² 的雌莫司汀磷酸盐。

5.按照权利要求 1 的制剂，其中所述的磺烷基醚环糊精是直链或支链的 C₁-C₆磺烷基醚环糊精。

6.按照前述权利要求 5 的制剂，其中所述的磺烷基醚环糊精是磺丁基醚 β -环糊精。

7.按照权利要求 1 的制剂，其用于静脉内使用。

8.按照权利要求 7 的制剂，其中所述的雌莫司汀磷酸盐是适合静脉内使用的药学可接受盐的形式。

9.按照权利要求 8 的制剂，其中所述的雌莫司汀磷酸盐是 N-甲基葡萄糖胺盐的形式。

10.权利要求 7 定义的制剂，其用于抑制或减轻与雌莫司汀磷酸盐及

其药学可接受盐的静脉内给药有关的副作用。

11.按照权利要求 10 的制剂，其中所述的副作用包括在注射位点处溃疡性损害和血栓静脉炎。

12.按照权利要求 1 的制剂，其中雌莫司汀磷酸盐与磺烷基醚环糊精和人白蛋白混合。

13.按照权利要求 1 的制剂，其中

(i)雌莫司汀磷酸盐是冻干形式，并且非肠胃道可接受载体或稀释剂是含有磺烷基醚环糊精和人白蛋白的生理溶液，或

(ii)雌莫司汀磷酸盐和磺烷基醚环糊精为冻干形式，并且非肠胃道可接受载体或稀释剂是含有人白蛋白的生理溶液。

14.权利要求 1 的制剂用于制备治疗癌症的药物的用途。

15.按照权利要求 14 的用途，其中所述的癌症是前列腺癌、乳腺癌、黑素瘤、肺癌、胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌或脑癌。

16.一种产品，其含有：

(i)一种药物制剂，其含有非肠胃道可接受载体或稀释剂和与磺烷基醚环糊精和人白蛋白混合的雌莫司汀磷酸盐，和

(ii)一种或多种化疗剂，其作为联合制剂可以在抗癌疗法中同时、分开或顺序使用。

17.按照权利要求 16 的产品，其中所述的磺烷基醚环糊精是磺丁基醚 β -环糊精。

18.按照权利要求 16 或 17 所述的产品，其中所述的化疗剂选自：

紫杉烷、紫杉烷衍生物、CPT-11、喜树碱及其衍生物、阿霉素、伊达比星或表阿比星，依托泊甙、navelbine、长春碱、卡铂、顺铂、Sugen SU 6668 和 Sugan SU 5416。

19.按照权利要求 16 的产品，用于静脉内使用。

20.按照权利要求 16 的产品，用于治疗前列腺癌、乳腺癌、黑素瘤、肺癌、胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌或脑癌。

21.与磺烷基醚环糊精和人白蛋白混合的雌莫司汀磷酸盐在制备非肠胃道给药的药剂中的应用。

22.按照权利要求 21 的应用，其中所述的药剂用于静脉内给药。

说明书

具有改进药理学性质的非肠胃道使用的雌莫司汀磷酸盐制剂

本发明涉及具有改进药理学性质的非肠胃道使用的雌莫司汀磷酸盐的药物制剂,并且特别涉及进一步含有磺烷基醚环糊精和人白蛋白的非肠胃道使用的雌莫司汀磷酸盐的制剂。

雌莫司汀磷酸盐(默克索引, XII 版, No.3749, 1996)是一种雌二醇-17 β -磷酸衍生物, 其在该领域中广泛作为抗肿瘤剂, 目前用于前列腺的晚期腺癌。该药物常常经口服给药, 优选剂量为 10-15mg/kg/天。然而, 在一些特殊情况下也采用静脉内给药。譬如, 据报导, 在口服给药之前, 雌莫司汀磷酸盐的初次静脉内给药采用与口服该药物平行的剂量, 也就是每天静脉内施用 300-600mg, 并且在连续数天内反复给药(参见, *British Journal of Urology*, 1977, 49, 73-79; *J. Urol.* 108:303-306, 1972; *Eur. Clin. Pharmacol.* 26(1), 113-119, 1984; *Eur. Urol.* 1990, 17, 216-218)。

已知在非肠胃道给药, 特别是静脉内给药时, 雌莫司汀磷酸盐以及其他抗肿瘤治疗中所常用的细胞毒性化合物会引起或有可能引起注射位点血管损伤。譬如, 在用 300mg/天雌莫司汀磷酸盐静脉内缓慢注射或快速浓注治疗的患者中进行的研究显示, 在外周静脉内注射位点处出现血栓静脉炎和局部刺激。这些缺陷被认为是雌莫司汀磷酸盐的静脉内给药的主要局限性, 因此, 在许多患者中需要建立中心线(central line)的给药, 或在某些情况中甚至会中断治疗。

为了减小与细胞毒性剂的静脉内给药有关的不良作用, 现有技术中报告了数种方法。其中, 已知在制备细胞毒素的非肠胃道给药制剂中应用的环糊精(如羟丙基环糊精)可以引起溃疡性损害。参见, 例如 Supergen Inc. 的美国专利号 5,804,568。环糊精衍生物如磺烷基醚环糊精在该领域中被视作是增溶剂用于不溶性或不易溶药物(参见, University of Kansas 的 US 5,134,127)。现有技术中还公开了含有人白蛋白的雌莫司汀磷酸盐的静

脉内给药的制剂,据报导其特点在于当注射活性物质时具有较少的局部副作用(参见,例如 H. Schutz 等, *Krankenhauspharmazie*, II 年度,发行期号: 3, 1988)。

在这方面,我们发现了含有雌莫司汀磷酸盐以及磺烷基醚环糊精和人白蛋白的非肠胃道使用的制剂,其意外地获得了最佳保护作用,避免了与雌莫司汀相关的副作用。

因此,本发明的目的在于含有与磺烷基醚环糊精和人白蛋白混合的雌莫司汀磷酸盐的非肠胃道使用的制剂。

一旦静脉内施用给患者,本发明的制剂在注射位点不会诱发溃疡性损害,也不会引起血栓静脉炎。出人意料的是,本发明的雌莫司汀磷酸盐制剂得到了意料不到的药学性质,就注射位点的毒性而言,大大优于仅含有单一保护性赋形剂磺烷基醚环糊精或者人白蛋白的制剂。

在本发明中,除非另外说明,对于术语“含有雌莫司汀磷酸盐作为活性成分的制剂”,我们是指任何含有雌莫司汀磷酸盐的酸形式或其适合非肠胃道给药的药学可接受盐的制剂,例如与碱性氨基酸或与 N-甲基葡糖胺(也称作葡甲胺)形成的盐。

优选雌莫司汀磷酸盐是其葡甲胺盐的形式。

对于术语“磺烷基醚环糊精”,我们是指任何上述类型的环糊精,其中烷基是直链或支链的 C_1-C_6 烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

优选本发明的制剂含有与磺丁基醚 β -环糊精混合的雌莫司汀磷酸盐。

按照本发明的一个优选实施方式,雌莫司汀磷酸盐和磺烷基醚环糊精之间的重量比分别从约 1:0.5 至约 1:5。然而,相对于活性物质来说,更高量的磺烷基醚环糊精仍然有效,因此也属于本发明的范围内。

按照本发明的另一优选实施方式,上述制剂适于静脉内使用。所以,本发明的这些制剂或者作为缓慢注射剂给药,如在约 30 分钟至约 3 小时内,或者作为快速浓注注射剂给药,也就是 IV(静脉内)推注。

在本发明的另一优选实施方式中,

(i)雌莫司汀磷酸盐是冻干形式,并且非肠胃道可接受载体或稀释剂是含

有磺烷基醚环糊精和人白蛋白的非胃肠道用的生理溶液，或
(ii)雌莫司汀磷酸盐和磺烷基醚环糊精为冻干形式，并且非胃肠道可接受载体或稀释剂是含有人白蛋白的非胃肠道用的生理溶液。

本发明还提供了一种产品，其含有冻干形式的雌莫司汀磷酸盐和含有人白蛋白的非胃肠道用的生理溶液。

本发明的制剂还提供了适合雌莫司汀磷酸盐静脉内给药的良好方法，即使需要活性物质以高剂量给药时也适合。

所以，本发明的另一目的是一种非胃肠道使用的制剂，其含有与磺烷基醚环糊精和人白蛋白混合的雌莫司汀磷酸盐，该活性物质的单次输注剂量超过 1300mg。

按照本发明的另一优选实施方式，其进一步提供一种非胃肠道使用的制剂，该制剂含有与磺烷基醚环糊精和人白蛋白混合的雌莫司汀磷酸盐，该活性物质的单次输注剂量超过 950mg/m²。

本发明的制剂允许活性物质的给药作为单一活性剂给药，或与已知的抗癌治疗如放疗或化疗结合，与细胞抑制或细胞毒性剂、抗生素类药物、烷基化剂、抗代谢药、激素类药物(如芳香酶抑制剂)、免疫学试剂、干扰素类药物、环加氧酶抑制剂(如 COX-2 抑制剂)、金属基质蛋白酶抑制剂、端粒酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、抗生长因子受体剂、抗 HER 剂、抗 EGFR 剂、抗血管发生药、法尼基转移酶抑制剂、ras-raf 信号传导途径抑制剂、细胞周期抑制剂、其它 cdk 抑制剂、微管蛋白结合剂、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂等联用。

譬如，上述制剂可以与一种或多种化疗剂且任选地在其脂质体制剂中合并给药。化疗剂的实例是例如：紫杉烷、紫杉烷衍生物、CPT-11、喜树碱及其衍生物、蒽环素糖甙类，如阿霉素、伊达比星或表阿比星，依托泊甙、navelbine、长春碱、卡铂、顺铂等，其任选地在其脂质体制剂内。

此外，上述制剂还可以与蛋白激酶抑制剂联合给药，所述的蛋白激酶例如是 Sugen 在国际专利申请 WO 96/40116 和 WO 99/61422(它们在此引入作为参考)中公开吡啶酮衍生物。

在这方面，本发明的制剂可以优选与 3-[4-(2-羧乙基-3,5-二甲基吡咯

-2-基)亚甲基]-2-吡啶酮和 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-吡啶酮联合给药, 这两种化合物分别被公认为 Sugan Su 6668 和 SU 5416。

当联合制剂不适用时, 本发明的制剂可以与已知抗癌剂顺序给药。

所以, 本发明的另一目的是一种产品, 其含有与磺烷基醚环糊精和人白蛋白混合的雌莫司汀磷酸盐, 以及一种或多种化疗剂的制剂, 其作为联合制剂在抗癌疗法中用于同时、单独或顺序给药。

毒理学

为了研究雌莫司汀磷酸盐在反复静脉内给予大鼠后的局部刺激作用, 比较本发明的雌莫司汀磷酸盐的制剂, 将活性物质溶于不同的载体中, 如注射用水溶液, 并且该注射用水溶液中还含有磺丁基醚 β -环糊精和人白蛋白。此外, 用只与磺丁基醚 β -环糊精混合或只与人白蛋白混合的雌莫司汀磷酸盐的制剂作为对照。

特别是, 制备和测试下列注射用水溶液(表 I), 其中活性物质雌莫司汀磷酸盐(此后称作 EMP)以及赋形剂磺丁基醚 β -环糊精和人白蛋白(此后分别称作 SBECD 和 HA)表示为重量比:

a) 阴性对照	注射用水
b) 阳性对照	EMP
c) 参照	EMP:SBECD=1:1
d) 参照	EMP:HA=1:0.21
e) 试验溶液	EMP:SBECD:HA=1:1:0.21

使用雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 因为它们是可以接受作为人体毒性变化的预示动物。研究开始时大鼠为 6 周龄。

将葡甲胺盐形式的雌莫司汀磷酸盐在 3 天内反复静脉内注射施用于多组大鼠。随后处死大鼠: 半数大鼠在第 4 天处死, 而半数在第 5 天处死。雌莫司汀磷酸盐在所有不同测试溶液中的剂量水平均为 150mg/kg/天。

每天记录临床观测结果。在治疗期间血栓静脉炎副作用会导致尾部呈暗蓝色/黑色。

利用以尾部颜色及其范围为基础的评分体系来评估不同的测试溶液。该评分体系用雌莫司汀磷酸盐的水溶液(b)作为阳性对照(即显著毒性)。注射用水(a)施用给对照组,作为阴性对照(即无毒性征兆)。对用本发明的组合物处理的大鼠的尾部进行组织学评估。

在水溶液(b)中,雌莫司汀磷酸盐在所用剂量下经首次给药后可以在注射位点引起局部刺激作用,并且在试验结束时引起显著的中毒征兆。

同样地,在含有 SBECD 或 HA 作为单一赋形剂的对照(c)和(d)溶液情况中也可以在注射位点处观察到中毒征兆。

相反地,在本发明的含有磺烷基醚 β -环糊精和人白蛋白的制剂(e)情况下观察不到毒性。

此外,与对照组的尾部比较,用制剂(e)处理的大鼠的尾部的组织学评估没有显示出存在任何损伤。

此外,根据本发明,通过将本发明的制剂(e)与制剂(c)和(d)比较,可以清楚地证实 SBECD 和 HA 赋形剂联合表现出协同的保护作用,所述的制剂(c)和(d)中分别只存在一种相对于活性物质来说相同量的上述赋形剂。

因此可以得出结论,当与雌莫司汀磷酸盐本身的水溶液比较时,根据本发明雌莫司汀磷酸盐在含磺烷基醚环糊精和人白蛋白的水溶液中具有明显降低的局部刺激作用。

更加令人惊奇的是,在与只含有磺烷基醚环糊精或只含有人白蛋白的雌莫司汀磷酸盐的类似溶液比较时,本发明的制剂也产生较小的局部刺激作用。

本发明雌莫司汀磷酸盐制剂的一种特别优选的给药方案是每周单剂量输注 1 次,最大剂量为 4000mg 或 3500mg/m²。

另一种优选给药方案是每 2 至 4 周单剂量药物输注 1 次。

考虑到与其他任选并行疗法的方案,一种方案可以比另一方案优先考虑。这些方案可以以连续或重复的方式反复进行。

本发明的制剂适用于抗肿瘤治疗中，特别是在前列腺癌、乳腺癌、黑色素瘤、肺癌、胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌和脑癌。

本发明的制剂是按照适合制备非肠胃道使用的药物剂型的常规技术来制造。通常，将适量的干粉或冻干形式的雌莫司汀磷酸盐溶解在非肠胃道用的药学可接受溶液中，并且随后与适量的磺烷基醚环糊精混合，如磺丁基醚 β -环糊精。

将上述溶液与适量的人白蛋白混合，人白蛋白可以是干粉，或者是市售溶液，例如任选适当稀释的 25%、20% 或 5% 人白蛋白。

譬如，将适量的适当盐形式的雌莫司汀磷酸盐(如雌莫司汀磷酸 N-甲基葡萄糖胺盐)溶解在适量的无菌水或葡萄糖水溶液中，如 5% 静脉内给药的葡萄糖水；随后与适量的粉状磺丁基醚 β -环糊精混合。此后，向混合物中加入适量的人白蛋白，例如其干粉，并且按照常规技术搅拌该混合物，灭菌并且冷冻干燥。

从上文所述，所属领域技术人员很清楚，本发明的各个组分如磺烷基醚环糊精和人白蛋白各自独立地是粉末或成为适当的溶液，它们可以以任意顺序与已经溶于适当溶液中或是干粉形式的活性物质混合。

同样地，通过将活性物质与上述已经适当混合的组分相混合可以制备本发明的制剂。制得最终的冻干制剂并且储存在注射瓶中；适量灭菌水或生理溶液的加入可以确保注射用最终制剂的制成。

上述方法也适合制备含有高剂量雌莫司汀磷酸盐并维持组分间期望的重量比例的制剂。

注射制剂的单位强度取决于溶液中活性物质本身的浓度，并且显然也取决于制备最终制剂所用的瓶子的填充容积。

此外，本发明的制剂可以任选地含有适合非肠胃道给药的药学可接受赋形剂，例如增量剂，如乳糖或甘露糖醇，pH 缓冲剂，抗氧化剂，防腐剂，张度 (tonicity) 调节剂等。

下列实施例在此更好地举例说明本发明，但不起任何限定作用。

实施例 1

与磺丁基醚 β -环糊精混合的雌莫司汀磷酸 N-甲基葡糖胺盐的制剂

(雌莫司汀磷酸盐:磺丁基醚 β -环糊精=1:1 重量比)

将 300mg 的雌莫司汀磷酸盐称重到烧杯中, 并通过磁搅拌的方式分散在 5ml 的水中。随后在搅拌下将 120.8mg 的 N-甲基-葡糖胺加入该活性物质的水分散体中, 数分钟后, 得到澄清溶液。将 312.5mg 的磺丁基醚 β -环糊精, 使该溶液保持在搅拌下直至完全溶解。

所得的溶液用水调至终体积为 10ml, 使雌莫司汀磷酸盐的终浓度为 30mg/ml, 且磺丁基醚 β -环糊精的终浓度为 31.25mg/ml(重量比为 1:1-摩尔比 1:0.25)。

上述制成的溶液通过过滤适当灭菌, 测试其在大鼠中的局部静脉耐受性。

实施例 2

也可以通过把含有 300mg 活性物质/瓶的市售 Estracyt[®] 冻干制剂溶解制得实施例 1 中所述的制剂。用 10ml 的 31.25mg/ml 磺丁基醚 β -环糊精溶液重构该制剂, 由此使雌莫司汀磷酸盐的终浓度为 30mg/ml, 并且环糊精的终浓度为 31.25mg/ml(重量比为 1:1-摩尔比 1:0.25)。

实施例 3

与人白蛋白混合的雌莫司汀磷酸 N-甲基葡糖胺的制剂

(雌莫司汀磷酸盐:白蛋白 = 1:0.21 重量比)

将 300mg 的雌莫司汀磷酸盐称重到烧杯中并通过磁搅拌的方式分散在 5ml 的水中。随后在搅拌下将 120.8mg 的 N-甲基-葡糖胺加入该活性物质的水分散体中, 数分钟后, 得到澄清溶液。加入 0.250ml 的浓度 25% 的市售人白蛋白溶液, 同时保持该溶液处于搅拌下。

所得的溶液用水调至终体积为 10ml, 使雌莫司汀磷酸盐的终浓度为 30mg/ml, 人白蛋白的终浓度为 6.25mg/ml(重量比分别为 1:0.21)。

上述制成的溶液通过过滤适当灭菌, 测试其在大鼠中的局部静脉耐受性。

实施例 4

也可以通过把含有 300mg 活性物质/瓶的市售 Estracyt[®] 冻干制剂溶解制得实施例 3 中所述的制剂。用 10ml 的 6.25mg/ml 人白蛋白溶液重构该制剂，由此使雌莫司汀磷酸盐的终浓度为 30mg/ml，并且人白蛋白的终浓度为 6.25mg/ml(重量比 1:0.21)。

白蛋白溶液可通过溶解在水中适当量的干粉人白蛋白或适当地稀释市售人白蛋白溶液制得。

实施例 5

与磺丁基醚 β -环糊精和人白蛋白混合的雌莫司汀磷酸盐的制剂(雌莫司汀磷酸盐:磺丁基醚 β -环糊精:白蛋白 = 1:1:0.21 摩尔比)

将 300mg 的雌莫司汀磷酸盐称重到烧杯中并通过磁搅拌的方式分散在 5ml 的水中。随后在搅拌下将 120.8mg 的 N-甲基-葡糖胺加入该活性物质的水分散体中，数分钟后，得到澄清溶液。将 312.5mg 的磺丁基醚 β -环糊精，使该溶液保持在搅拌下直至完全溶解。加入 0.250ml 的浓度 25% 的市售人白蛋白溶液，同时保持该溶液处于搅拌下。

所得的溶液用水调至终体积为 10ml，使雌莫司汀磷酸盐的终浓度为 30mg/ml，磺丁基醚 β -环糊精的终浓度为 31.25mg/ml 且人白蛋白的终浓度为 6.25mg/ml。该溶液组分之间的重量比如下所述：雌莫司汀磷酸盐:磺丁基醚 β -环糊精:白蛋白 = 1:1:0.21 摩尔比。

上述制成的溶液通过过滤适当灭菌，测试其在大鼠中的局部静脉耐受性。

实施例 6

也可以通过把含有 300mg 活性物质/瓶的市售 Estracyt[®] 冻干制剂溶解制得实施例 4 中所述的制剂。用 10ml 溶液重构该制剂，该溶液含有 31.25mg/ml 的磺丁基醚 β -环糊精和 6.25mg/ml 人白蛋白溶液，由此使活性物质的终浓度为 30mg/ml。该溶液组分之间的重量比如下所述：雌莫司汀磷酸盐:磺丁基醚 β -环糊精:白蛋白 = 1:1:0.21 摩尔比。