

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680004408.X

[51] Int. Cl.

C07D 498/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

[43] 公开日 2008年1月30日

[11] 公开号 CN 101115759A

[22] 申请日 2006.1.25

[21] 申请号 200680004408.X

[30] 优先权

[32] 2005.2.9 [33] US [31] 60/651,374

[86] 国际申请 PCT/US2006/003098 2006.1.25

[87] 国际公布 WO2006/086172 英 2006.8.17

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.9

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·S·德什穆克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 黄可峻

权利要求书2页 说明书16页 附图5页

[54] 发明名称

CCI-779 多晶形物及其应用

[57] 摘要

本发明提供 CCI-779 多晶形物晶形 II。本发明还提供制备 CCI-779 多晶形物晶形 II 的方法以及含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的药物组合物。

1. 一种 CCI-779 多晶形物, 其具有在 7.6, 9.5, 11.4, 15.0, 16.8, 18.2, 18.5 和 21.2 的 2θ 值缺少峰的 X 射线衍射峰图案。
2. 根据权利要求 1 的 CCI-779 多晶形物, 其中多晶形物为具有以下特征的晶形 II:
 - (a) 包括在约 6.6, 9.8, 14.0, 14.1, 14.5 和 18.8 的 2θ 的峰的 X 射线衍射峰图案; 和
 - (b) 具有约 110°C 起点温度吸热的差示扫描量热差示热分析图。
3. 根据权利要求 1 的 CCI-779 多晶形物晶形 II, 在进行热重分析时, 从 25°C 加热到 150°C 时具有小于 1 重量% 的重量损失。
4. 通过从含有无定形 CCI-779 和叔丁基甲醚的悬浮液沉淀所述 CCI-779 多晶形物晶形 II 得到的 CCI-779 多晶形物晶形 II。
5. 制备 CCI-779 多晶形物晶形 II 的方法, 包括以下步骤:
 - (a) 将 CCI-779 溶解在初始溶剂中;
 - (b) 除去步骤 (a) 中的初始溶剂以形成固体泡沫;
 - (c) 将所述固体泡沫与叔丁基甲醚 (t-BME) 混合; 和
 - (d) 收集所述 CCI-779 多晶形物晶形 II。
6. 根据权利要求 5 的方法, 其中所述初始溶剂为丙酮。
7. 根据权利要求 5 或权利要求 6 的方法, 其中 t-BME 以足以形成固体悬浮液量加入。
8. 根据权利要求 7 的方法, 另外包括用 t-BME 洗涤悬浮液的步骤和真空干燥以得到干燥晶形 II 固体的步骤。
9. 根据权利要求 5 或权利要求 6 的方法, 另外包括将正庚烷与固体泡沫和 t-BME 的混合物混合以形成固体悬浮液的步骤。
10. 根据权利要求 9 的方法, 另外包括收集固体、用正庚烷洗涤所述固体, 并真空干燥以得到干燥晶形 II 固体的步骤。
11. 含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 和药学上可接受的载体的药物组合物。
12. 含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 和适合于给药到哺乳动物主体的载体的试剂盒。
13. 制备含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的药物组合物的方法, 包括合并以下一种或多种:

-
- (i) CCI-779 多晶形物晶形 II;
 - (ii) 金属螯合剂;
 - (iii) pH 调节剂;
 - (iv) 表面活性剂;
 - (v) 至少一种填料;
 - (vi) 粘合剂;
 - (vii) 崩解剂; 和
 - (viii) 润滑剂。

CCI-779 多晶形物及其应用

发明背景

本发明涉及 CCI-779 多晶形物，其制备方法，以及含有所述多晶形物的药物组合物和试剂盒。

雷帕霉素与 3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲基丙酸的 42-酯(CCI-779)是雷帕霉素的一种酯。雷帕霉素(也称为西罗莫司)为吸湿链霉菌(streptomyces hygroscopicus)产生的大环三烯抗生素。雷帕霉素羟基酯(包括 CCI-779)的制备和使用公开在美国专利 5,362,718 和 6,277,983 中。

CCI-779 已经描述为对多种肿瘤细胞具有体外和体内活性。假设 CCI-779 延缓肿瘤发病的时间或肿瘤复发的时间。作用机理更典型为细胞生长抑制剂而非细胞毒素，并与西罗莫司类似。

CCI-779 结合到胞浆蛋白 FKBP 并与其形成络合物，该络合物抑制一种酶 mTOR (雷帕霉素的哺乳动物的靶标，又被称为 FKBP12-雷帕霉素关联蛋白(FRAP))。抑制 mTOR 激酶的活性则抑制多种的信号转导途径，包括细胞因子刺激的细胞增殖、mRNA 对几种调控细胞周期的 G1 期的关键蛋白质的转译和 IL-2 介导的转录，导致细胞周期从 G1 至 S 的进展的抑制。

雷帕霉素羟基酯(包括 CCI-779)的制备和使用公开在美国专利 5,362,718 和 6,277,983 中。

发明概述

本发明一个方面提供 CCI-779 多晶形物 II。

本发明另一方面提供了制备 CCI-779 多晶形物 II 的方法。

本发明另一方面提供了含有 CCI-779 多晶形物 II 的药物组合物。

本发明又一方面提供了含有 CCI-779 多晶形物 II 的试剂盒。

本发明另一方面提供了制备含有 CCI-779 多晶形物 II 的药物组合物的方法。

本发明的其它方面和优点在其优选实施方案的以下详细说明中进一步说明。

附图简述

图 1 为 CCI-779 晶形 I (顶部一组峰值) 和晶形 II (底部两组峰值) 的粉末 X 射线衍射 (XRD) 图。粉末 XRD 衍射图在 Rigaku Miniflex Diffraction System (Rigaku MSC Inc.) 上得到。粉状样品沉积在零背景抛光硅样品夹上。装有 Ni K β 滤波器以 0.25°/分钟在 3.00-40.00° 2 θ 扫描的 0.45 千瓦正常焦点铜 X 射线管用作 X 射线源。数据处理使用 Jade 6.0 软件进行。

图 2 为 CCI-779 晶形 II 的代表性 XRD 图, 其在 6.6°, 9.8°, 14.0°, 14.1°, 14.5° 和 18.8° 2 θ 值显示特征谱线。

图 3A 和图 3B 为晶形 II 的代表性差示扫描量热 (DSC) 曲线。图 3A 为得自 t-BME 浆液的晶形 II 样品。图 3B 为得自 t-BME/正庚烷悬浮液的晶形 II 样品。这些附图表示具有 105-115°C 特征起点温度的较宽熔化过程, 其很容易与晶形 I 的 DSC 曲线区分。使用 Q1000 DSC (TA 仪器) 收集 DSC 数据。样品在氮气流下以 10°C/分钟的等变率从 25°C 加热到 200°C。

图 4 为 CCI-779 晶形 II 的温度记录分析 (TGA), 并且在从 25°C 加热到 150°C 时显示约 1 重量% 的逐渐重量损失。TGA 数据使用 Q500 热重分析仪 (TA 仪器) 收集。样品在氮气流下以 10°C/分钟从 25°C 加热到 300°C。

发明详述

本发明提供 CCI-779 多晶形物晶形 II。CCI-779 多晶形物晶形 II 分离并通过 X 射线衍射 (XRD)、差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 表征。

已经在小试规模观察了 CCI-779 晶形 II (板状) 的形态学, CCI-779 具有比晶形 I (针状) 更好的粉末流动特征。在其它原始数据中, 某些证据已经表明晶形 II 比晶形 I 更加热力学稳定。

I. 定义

此处使用的术语“CCI-779”或“CCI-779 晶形 I”指的是当前现有技术中使用的那些 CCI-779, 其通过特征性并且容易得到的高效液

相色谱 (HPLC) 保留时间、X 射线晶体结构、粉末 XRD 图案和 DSC 差示热分析图确认。本领域技术人员可以容易得到 CCI-779 的粉末 XRD 图案并且其在 7.6° , 9.5° , 11.4° , 15.0° , 16.8° , 18.2° , 18.5° 和 21.2° 2θ 含有各种强度的几个特征峰。差示扫描量热 (DSC) 差示热分析图特征在于在 $160-166^\circ\text{C}$ 特征起点温度的单一熔化吸热。

此处使用的术语“多晶形物”指的是化合物 (例如 CCI-779) 以固体存在时以不同晶形存在。其中, CCI-779 多晶形物预期包括例如晶体、微晶、泡沫和粉末的固态化合物。本发明 CCI-779 多晶形物优选为晶状。由于多晶形物晶格中分子顺序不同, 多晶型物通常在物理性能方面不同。此外, 多晶型物的物理性能可能由于存在溶剂化物或在多晶形物的晶格中并入其它分子而有所不同。多晶形物通常使用例如熔点、溶解速率、红外 (IR) 和拉曼光谱和 X 射线衍射例如结晶和粉末技术容易地区别。

此处使用的术语“无定形”指的是化合物没有明确的晶体结构或晶形。在本申请中, 术语无定形指的是无定形 CCI-779, 其可以固体或溶液的形式以无定形存在。

术语“沉淀”用来描述化合物的固态形式从含有溶解该化合物的溶液中沉淀出来的方法。此处使用的术语“沉淀”用来描述从 CCI-779 溶液优选叔丁基甲醚溶液中沉淀 CCI-779 多晶形物晶形 II。

因此, 本发明提供了用于制备 CCI-779 多晶形物晶形 II 的方法, 所述方法包括以下步骤:

- (a) 将 CCI-779 溶解在例如丙酮的初始溶剂中;
- (b) 除去步骤 (a) 中的初始溶剂以形成固体泡沫;
- (c) 将所述固体泡沫与叔丁基甲醚 (t-BME) 混合; 和
- (d) 收集所述 CCI-779 多晶形物晶形 II。

在步骤 c) 中, t-BME 可以以足以形成固体悬浮液的量加入。该悬浮液可用 t-BME 洗涤并真空干燥, 以得到干燥晶形 II 固体。

步骤 c) 产生的固体泡沫与 t-BME 的混合物可以与正庚烷混合以形成固体悬浮液。在另一步中收集固体, 用正庚烷洗涤, 真空干燥, 以得到干燥晶形 II 固体。

术语“室温”用来描述约 23°C 至约 25°C 的温度。然而本领域熟练技术人员能够理解, 具体室温可根据形成 CCI-779 多晶形物晶形 II 期

间使用的条件和环境条件改变。

II. CCI-779 多晶形物晶形 II 的表征

CCI-779 多晶形物晶形 II 的表征以及与其 CCI-779 的区别使用本领域熟练技术人员公知的方法进行。具体而言，沉淀后存在的 CCI-779 多晶形物晶形 II 的确认可使用以下技术：熔点、红外光谱 (IR)、核磁共振谱 (NMR)、质谱分析 (MS)、燃烧分析、拉曼光谱、元素分析和色谱包括高效液相色谱 (HPLC)。包括差示扫描量热 (DSC) 和 X 射线衍射 (XRD) 的其它技术也可用于区别多晶形物，并且具体而言，将 CCI-779 多晶形物晶形 I 与 CCI-779 多晶形物晶形 II 区分。

(A) 使用光谱鉴别

HPLC 可用于检验如上所述得到的产物 CCI-779 多晶形物晶形 II。CCI-779 晶形 II 多晶形物优选使用公开在 French 等人, *Clinical Chemistry*, 47(7): 1316 (2001) 和 Holt 等人, *Clinical Chemistry*, 46(8): 1179 (2000) (引入本文作为参考) 中的技术, 使用 HPLC-紫外线 (UV) 或 HPLC-质谱 (MS) 光谱分析。

令人期望的是, CCI-779 多晶形物晶形 II 的 HPLC 色谱与使用上面 French 和 Holt 所述条件的 CCI-779 的 HPLC 色谱相同。CCI-779 多晶形物晶形 II 的 HPLC 色谱可含有对应于杂质的附加峰, 本领域熟练技术人员可以容易地确定。然而本领域熟练技术人员能够理解, 杂质的存在并不妨碍 CCI-779 多晶形物晶形 II 的识别和表征。

本领域熟练技术人员可以容易地确定用于得到 HPLC 色谱的各种 HPLC 条件, 并且将不被认为是对本发明的限制。其中, HPLC 条件包括柱温、流速、检测波长、柱型、柱尺寸和流动相的变化。在一个实施方案中, HPLC-MS 条件包括上面 Holt 中提出的条件。例如所述条件包括含有 5 微米 (μ) ODS 颗粒的 15 厘米 (cm) \times 4.6 毫米 SupelcosilTM LC-18-DB 柱, 约 50°C 的温度, 以及约 1.0 毫升 (mL) / 分钟的流速。可使用各种流动相以得到 CCI-779 多晶形物晶形 II 的 HPLC-UV 色谱。在一个实施方案中, 流动相为甲醇:水 (例如体积比 80:20) 溶液, 任选添加乙酸铵溶液或其它溶剂, 例如特别是乙腈和/或二氧六环。

通过使用上述 HPLC-MS 条件, CCI-779 多晶形物晶形 II 的 HPLC

色谱具有与 CCI-779 多晶形物晶形 I 相同的保留时间。然后, CCI-779 多晶形物晶形 II 的 HPLC-MS 色谱与使用相同 HPLC-MS 条件的 CCI-779 的 HPLC-MS 比较。在本发明中, CCI-779 多晶形物晶形 II 的保留时间应当与 CCI-779 晶形 I 的保留时间相同。

通常使用 XRD 和 DSC 技术来进一步确证 CCI-779 多晶形物晶形 II 的存在。

(B) 使用 X 射线衍射鉴别

XRD 技术可用于区分 CCI-779 多晶形物晶形 II 和 CCI-779。本领域熟练技术人员将能够容易地确定得到 CCI-779 多晶形物晶形 II 的 XRD 图案所需的条件。可使用各种 XRD 仪, 并且其中包括使用 Diffraction Management Software NT 程序的 Scintag™ X-2 Advanced Diffraction System 仪器。

由此, 可使用本领域熟练技术人员所公知的 X 射线结晶技术得到此处所述的 CCI-779 多晶形物晶形 II 的粉末 XRD 图案。在一个实施方案中, CCI-779 多晶形物晶形 II 的 XRD 图案包括与 CCI-779 晶形 I 中 XRD 峰不同的多个峰。在另一实施方案中, CCI-779 多晶形物晶形 II 的 XRD 图案含有一个大峰和几个较小峰。在另一实施方案中, CCI-779 多晶形物晶形 II 的 XRD 图案在约 6.6° , 9.8° , 14.0° , 14.1° , 14.5° 和 18.8° 2θ 含有特征峰。

在 CCI-779 多晶形物晶形 II 的 XRD 图案中还可存在其它峰并且对应于样品中的杂质。其它峰通常对应于较少量的 CCI-779 和/或没有进入 CCI-779 多晶形物晶形 II 矩阵的游离叔丁基甲醚。

除了表征 CCI-779 多晶形物晶形 II 外, XRD 可用于监测 CCI-779 多晶形物晶形 II 的形成。样品通常在溶解在溶解溶剂期间和 CCI-779 多晶形物晶形 II 沉淀期间的不同阶段得到, 例如通过从其中得到的恒重和 XRD 图案确定, 作为所用溶剂体系的悬浮液、作为溶剂-湿滤饼、作为部分干燥(在空气或氮气下)的固体以及作为干物质。

(C) 使用差示扫描量热法鉴别

差示扫描量热法(DSC)还可用于区分 CCI-779 多晶形物晶形 II 和 CCI-779。本领域熟练技术人员将能够容易地确定得到 CCI-779 多晶形物晶形 II 的 DSC 差示热分析图所需的条件。本领域熟练技术人员可使用各种差示扫描量热计并且包括 Pyris™ 1 DSC 仪, 使用约 25

°C 至约 220°C 的温度以 5°C/分钟、10°C/分钟和 30°C/分钟的不同速率增加温度，以及其它仪器和条件。

根据本发明方法制备的 CCI-779 多晶形物晶形 II 的 DSC 差示热分析图含有约 105°C 起点温度的吸热，其不存在于晶形 I 的 DSC 差示热分析图。参见图 2。CCI-779 多晶形物晶形 II 的 DSC 差示热分析图还包括降解吸热。

(D) 使用热重分析 (TGA) 鉴定

还可使用 TGA 在 CCI-779 多晶形物晶形 II 样品中确定溶剂分子的存在，例如 t-BME 分子。在本发明中，在从 25°C 加热到 150°C 时，晶形 II 多晶形物的 TGA 数据显示少于 1 重量% 的逐渐重量减少。本领域熟练技术人员将能够容易地确定 TGA 期间使用的仪器和条件。

III. 含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物

还可根据本发明制备含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物。这种组合物可通过将 CCI-779 多晶形物晶形 II 与药学可接受的载体混合制备。

在一个实施方案中，本发明提供了 CCI-779 多晶形物晶形 II 与一种或多种 CCI-779 的其它结晶、多晶形物、溶剂化物、无定形物或其它形式的组合物或混合物。例如，这种组合物可含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 与一种或多种其它形式的 CCI-779，例如 CCI-779 和/或 CCI-779 多晶形物晶形 I。例如基于组合物的总量，组合物可含有少于 1%，2%，5%，10%，20%，30%，40% 或 50 重量% 的 CCI-779 多晶形物晶形 II 或 CCI-779 多晶形物晶形 I。

在给药之前以及在其它实施方案中，CCI-779 多晶形物晶形 II 可以配制成含有有效量 CCI-779 多晶形物晶形 II 和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

在又一实施方案中，该药物组合物中含有有效量的 CCI-779 组分，CCI-779 组分中至少含有特定百分比的 CCI-779 多晶形物晶形 II (基于组合物中存在的 CCI-779 的总量，即，CCI-779 晶形的总量为 100%)。换言之，药物组合物内至少特定百分比的 CCI-779 以 CCI-779 多晶形物晶形 II 的形式存在，其余部分 CCI-779 以其它形式存在，包括 (但不限于) CCI-779、CCI-779 多晶形物晶形 I，或任意其它结晶、

多晶形物、溶剂化物或无定形形式。此处所述含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物可使用药理学有效量的 CCI-779 多晶形物晶形 II 配制成适于所需给药途径的任何形式。例如，本发明组合物可通过以下途径给药：口服、皮肤、透皮、支气管内、鼻内、静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、腹膜内、鼻内、阴道、直肠、舌下、颅内、硬膜外、气管内，或通过缓释给药。优选通过口服给药。

本发明口服片剂组合物还可用于制备含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 衍生物的口服片剂，所述衍生物包括但不限于本领域熟练技术人员所熟知的酯、氨基甲酸酯、硫酸酯、醚、肟、碳酸酯等形式。

CCI-779 多晶形物晶形 II 的药理学有效量可根据特定化合物、给药方式、治疗疾病的严重程度以及组合物中使用的任何其它活性组分而改变。给药方案应调整为提供最佳治疗响应。每天可以给药多个等份剂量，例如每天给药 2-4 次的等份剂量，或者以单次剂量给药。然而可以根据治疗情形的要求相应减少或增加剂量。在一个实施方案中，给药每天一次、每星期一次或每月一次。在另一实施方案中，给药每天一次。然而，可以根据定期给药降低或增加日剂量。

CCI-779 多晶形物晶形 II 可与一种或多种药理学可接受的载体或赋形剂组合，载体或赋形剂包括但不限于与本发明组合物相容的固体和液体载体。这种载体包括助剂、糖浆、酏剂、稀释剂、粘合剂、表面活性剂、水溶性聚合物、润滑剂、表面活性剂、成粒剂、崩解剂、润肤剂、金属螯合剂、pH 调节剂、表面活性剂、填料、崩解剂、悬浮剂和稳定剂，以及其组合。在一个实施方案中，CCI-779 多晶形物晶形 II 与金属螯合剂、pH 调节剂、表面活性剂、填料、崩解剂、悬浮剂和粘合剂组合。

助剂可包括但不限于调味剂、着色剂、防腐剂 and 补充抗氧化剂，其包括维生素 E、柠檬酸、抗坏血酸、丁基羟基甲苯 (BHT)、丁基羟基苯甲醚 (BHA)、d,l- α -生育酚、单巯基甘油和没食子酸丙酯。本发明口服制剂中使用的抗氧化剂的通常浓度可为 0.0005-0.5%w/v。

润滑剂尤其可包括硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石、硬脂酸、十二烷基硫酸钠和硬脂基富马酸钠 (sodium stearyl fumarate)。在一个实施方案中，润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸或硬脂基富马酸钠。在另一实施方案中，润滑剂为硬脂酸镁。

成粒剂尤其可包括但不限于二氧化硅、微晶纤维素、淀粉、碳酸钙、果胶和交联聚维酮、polyplasdone。

粘合剂、填料和崩解剂可包括淀粉、甘露醇、磷酸钙、糖例如蔗糖、高岭土、乳糖和右旋糖、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、金合欢胶和阿拉伯胶、胆固醇、黄芪胶、硬脂酸、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素酞酸酯、非晶纤维素、微晶纤维素、十八十六醇、鲸蜡醇、十六醇酯蜡、葡萄糖结合剂、糊精、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯烷基醚、聚乙二醇、聚环氧乙烷蓖麻油衍生物、聚环氧乙烷硬脂酸酯、聚乙烯醇、取代碳酸氢钠、柠檬酸钙、淀粉羟基乙酸钠、预胶凝淀粉、交聚维酮、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮, PVP)、胆固醇、硬脂酸、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)等等也可加入口服制剂。

润肤剂可以包括但不限于硬脂醇、貂油、鲸蜡醇、油醇、月桂酸异丙酯、聚乙二醇、橄榄油、石油膏、棕榈酸、油酸和肉豆蔻酸肉豆蔻酯。

表面活性剂可包括非离子和阴离子表面活性剂, 包括聚山梨酸酯例如聚山梨酸酯 20 和 80、山梨糖醇酞酯、泊洛沙姆例如泊洛沙姆 188、月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠、苯扎氯铵、硬脂酸钙、十八十六醇、聚西托醇乳化蜡(cetomacrogol emulsifying wax)、胶体二氧化硅、磷酸盐、硅酸镁铝、三乙醇胺, 或可与卵磷脂结合的胆汁酸盐(牛磺胆酸盐、甘氨酸胆酸盐、胆酸盐、脱氧胆酸盐等等)。表面活性剂还可包括乙氧基化植物油, 例如 Cremophor EL 或聚乙二醇化蓖麻油(例如 PEG-35 蓖麻油, 以商品名 Cremophor EL 销售, BASF)、维生素 E 生育酚丙二醇琥珀酸酯(维生素 E TGPS)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物, 以及泊洛沙姆。可以预计的是, 表面活性剂占组合物的 0.5-100 w/v %、0.5-10 w/v %、5-80 w/v %、10-75 w/v %、15-60 w/v %, 并且优选至少 5 w/v %。

金属螯合剂可包括生理学接受的螯合剂, 包括依地酸、苹果酸、富马酸、乙二胺四乙酸(EDTA), 或者能够提高 CCI-779 多晶形物晶形 II 稳定性的氨基酸例如甘氨酸。在一个实施方案中, 金属螯合剂为

依地酸。

pH 调节剂可将含有 CCI-779 的溶液的 pH 调节至约 4 至约 6。在一个实施方案中，含有 CCI-779 的溶液的 pH 被调节至约 4.6 的 pH。pH 调节剂可包括生理学可接受的药剂，包括柠檬酸、抗坏血酸、富马酸、苹果酸或稀盐酸以及其盐。在一个实施方案中，pH 调节剂为柠檬酸。

水溶性聚合物包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、聚乙二醇 (PEG) 和环糊精，或其混合物。优选的水溶性聚合物为 PVP，并具有 2.5-60 千道尔顿的分子量。本发明有用的任意给定的口服制剂可含有各类组分中的多种组分。例如，含有抗氧化剂的口服制剂可含有一种或多种抗氧化剂作为抗氧化剂组分。

悬浮或稳定剂可包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、月桂基硫酸钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、藻朊酸、金合欢胶、黄原胶、柠檬酸钠、络合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、糊精、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露醇、氯化钠、滑石、干燥淀粉和糖粉。

稀释剂可包括水、乙醇、聚乙二醇 300、聚乙烯 400、聚乙烯 600、聚乙烯 1000，或含有这些聚乙二醇、丙二醇及其他药学上可接受共溶剂或改变溶液渗透压度的试剂（例如氯化钠、乳糖、甘露醇或其他肠胃外可接受的糖、多元醇和电解质）中一种或多种的混合物。

在一个实施方案中，含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物可以片剂、囊片 (caplet) 或胶囊、微胶囊、可分散性粉剂、粒剂、悬浮剂、糖浆、酏剂和气雾剂的形式口服给药。当含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物口服给药时，希望通过片剂和硬胶囊或填充液体的胶囊形式给药。

非醇溶剂尤其可包括二甲基乙酰胺、二甲亚砷、乙腈或其混合物。醇溶剂可包括如制剂醇溶剂中所述的一种或多种醇。

CCI-779 多晶形物晶形 II 特别合适的口服制剂包括与 CCI-779 相同的组成，并且公开在美国专利出版物 US-20040077677 和国际专利出版物 WO2004/026280 中，其并入本文作为参考。这种口服制剂含有使用湿法造粒方法制备的颗粒。这种颗粒可含有 CCI-779 多晶形物晶形 II、水溶性聚合物、pH 调节剂、表面活性剂和抗氧化剂。在一个

实施方案中，该制剂中含有 0.1-30%，0.5-25%，1-20%，5-15%，或 7-12%（重量/重量）的 CCI-779 多晶形物晶形 II；0.5-50%，1-40%，5-35%，10-25%，或 15-20%（重量/重量）的水溶性聚合物；0.5-10%，1-8%，或 3-5%（重量/重量）的表面活性剂；和 0.001-1%，0.01-1% 或 0.1-0.5%（重量/重量）的抗氧化剂。然而在其它实施方案中，可含有更多或更少的这些组分。

在另一实施方案中，含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物可通过静脉内、肌内、皮下、肠胃外和腹膜内以无菌注射溶液、悬浮剂、分散剂和粉剂（其为能够易于注射的流体）的形式递送。这种可注射组合物在制造和储存条件下无菌并且稳定，并且没有例如细菌和真菌的微生物的污染作用。在普通储存和使用条件下，这些制剂中含有防腐剂以防止微生物的生长。

本发明使用的肠胃外制剂可制备成单一溶液，或优选制备成含有 CCI-779 多晶形物晶形 II、醇溶剂和抗氧化剂的共溶剂浓缩物，其随后与含有稀释溶剂和适当表面活性剂的稀释剂混合。

当制备成单一溶液或分散体时，CCI-779 多晶形物晶形 II 与稀释剂混合。在一个实施方案中，CCI-779 多晶形物晶形 II 与水混合，任选与例如羟丙基纤维素的表面活性剂混合。分散体可在甘油、液态聚乙二醇及其在油中的混合物中制备。

CCI-779 多晶形物晶形 II 特别合适的注射剂包括在国际专利出版物 WO 2004/011000 和美国专利申请出版物 US 2004-0167152-A1 中 CCI-779 使用的那些注射剂，其并入本文作为参考。本发明有用的任意给定助剂可含有各类组分中的多种组分。在一个实施方案中，肠胃外可接受的溶剂可包括非醇溶剂、醇溶剂或其混合物。本发明制剂有用的溶剂的实例包括但不限于乙醇、丙二醇、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、聚乙二醇 1000，或其混合物。由于这些共溶剂通过氧化和内酯裂解的降解以较低程度发生，这些溶剂特别合适。并且，乙醇和丙二醇可以混合以产生不太易燃的产品，并且混合物中较大量的乙醇通常导致更好的化学稳定性。混合物中乙醇优选 30-100% v/v 的浓度。

CCI-779 多晶形物晶形 II 在肠胃外可接受的醇类共溶剂中的稳定性可通过向制剂中加入抗氧化剂提高。相对于共溶剂浓缩物，本发明

这个实施方案中有用的肠胃外制剂将通常含有浓度范围为 0.001-1 % w/v, 或 0.01-0.5 % w/v 的抗氧化剂组分, 不过还可使用更低或更高的浓度。对于抗氧化剂, 特别合适使用 d,l- α -生育酚, 并且相对于共溶剂浓缩物以 0.01-0.1 % w/v 优选以 0.075 % w/v 的浓度使用。

在本发明有用的肠胃外制剂的特定实施方案中, 通过使用稀释溶液中含有的表面活性剂, 在使用输液水溶液或血液稀释时可有利地预防 CCI-779 多晶形物晶形 II 的沉淀。如下所述, 特别合适的表面活性剂为聚山梨酸酯 20 或聚山梨酸酯 80。然而, 本领域熟练技术人员可容易地选择其它合适的表面活性剂。

在使用之前, 共溶剂浓缩物与含有稀释溶剂的稀释剂和表面活性剂混合。当 CCI-779 多晶形物晶形 II 制备成根据本发明的共溶剂浓缩物时, 该浓缩物中可含有浓度从 0.05 毫克/毫升、2.5 毫克/毫升、5 毫克/毫升、10 毫克/毫升或 25 毫克/毫升到约 50 毫克/毫升的 CCI-779 多晶形物晶形 II。浓缩物可以与稀释剂以高达约 1 份浓缩物和 1 份稀释剂的比例混合, 以得到 CCI-779 多晶形物晶形 II 浓度为从 1 毫克/毫升、5 毫克/毫升、10 毫克/毫升、20 毫克/毫升到约 25 毫克/毫升的肠胃外制剂。例如, CCI-779 多晶形物晶形 II 在肠胃外制剂中的浓度可为约 2.5-10 毫克/毫升。本发明还涉及在共溶剂浓缩物中具有较低 CCI-779 多晶形物晶形 II 浓度的制剂的应用, 以及 1 份浓缩物与 1 份以上稀释剂混合的制剂的应用, 例如浓缩物:稀释剂为约 1:1.5、1:2、1:3、1:4、1:5 或 1:9 体积/体积等的比例, 直到 CCI-779 多晶形物晶形 II 肠胃外制剂中具有低至最低可检测浓度的 CCI-779 多晶形物晶形 II 浓度。

对于说明书的目的, 透皮给药被理解为包括全部沿着身体表面和身体通道内表面(包括上皮和粘膜组织)给药。这种给药可使用 CCI-779 多晶形物晶形 II 或其药学上可接受的盐在洗剂、乳剂、泡沫剂、贴片、悬浮剂、溶液和栓剂(直肠和阴道)中给药。

透皮给药可通过使用含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 和对 CCI-779 多晶形物晶形 II 惰性的载体的透皮贴片进行, 该载体对皮肤没有毒性, 并且容许药物经由皮肤系统吸收到血液中。载体可为多种形式, 例如乳剂和油膏剂、糊剂、凝胶和闭合装置。乳剂和油膏剂可为粘性液体或半固态乳剂, 或为水包油型或为油包水型。由分散在含有 CCI-

779 多晶形物晶形 II 的石油或亲水石油中的吸附粉末组成的糊剂也是合适的。多种闭合装置可用于将 CCI-779 多晶形物晶形 II 释放到血流中，例如覆盖含有 CCI-779 多晶形物晶形 II、有或没有载体的储存池的半透膜，或者含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的基质。其它闭合装置在文献中已知。

在另一实施方案中，含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物可以常规栓剂的形式递送到直肠。栓剂制剂可由传统原料制成，包括可可脂，加入或不加入蜡以改变栓剂的熔点，还包括甘油。还可使用水溶性栓剂基质，例如不同分子量的聚乙二醇。

在另一实施方案中，含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物可以传统栓剂、乳剂、凝胶、环或涂布避孕环（IUD）的形式阴道递送。

在另一实施方案中，含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物可以气雾剂的形式鼻腔内或支气管内递送。

本发明含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物还可与一种或多种其它药剂包括抗排斥化疗药共同给药。

CCI-779 多晶形物晶形 II 的剂量需求可根据显现症状的严重程度、治疗的特定主体和给药途径改变。本领域技术人员可以很容易地确定需要 CCI-779 多晶形物晶形 II 的量。在一个实施方案中，给药约 2 至约 100 毫克/天的 CCI-779 多晶形物晶形 II。在其它实施方案中，CCI-779 多晶形物晶形 II 以 5 毫克/天至 75 毫克/天，10 毫克/天至 50 毫克/天，15 毫克/天至 35 毫克/天，或约 20 毫克/天至 25 毫克/天的剂量给药。

治疗可以首先使用小于产生预期效果所需剂量并且通常小于 CCI-779 多晶形物晶形 II 最佳剂量的 CCI-779 多晶形物晶形 II 剂量开始。然后可以增加剂量直到达到这种情况下的最佳剂量。给药医师可根据经验以及治疗的特定个体确定精确剂量。本发明组合物通常最优选以通常达到最佳结果而没有产生任何有害副作用的浓度给药。

IV. 制备含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的给药组合物的方法

本发明一个方面包括制备含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的药物组合物的方法。所述组合物可通过上述几种不同路线给药到哺乳动物主体并且期望以固态或液态口服给药。

含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的口服制剂可包含任意常规使用的口服剂型，包括片剂、胶囊、口腔剂型、锭剂、糖锭和口服液体、悬浮剂或溶液。这种含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的口服制剂可通过将 CCI-779 多晶形物晶形 II 与一种或多种上述组分混合形成。在一个实施方案中，组合物的组分干混或湿混合。在另一实施方案中，组分通过干法制粒。在另一实施方案中，组分悬浮或溶解在液体中并且加入到适于给药到哺乳动物主体的形式中。口服制剂还可包括标准延时或时间-释放制剂以改变 CCI-779 多晶形物晶形 II 的吸收。该口服制剂还可包括在水中或果汁中给药 CCI-779 多晶形物晶形 II，如果需要的话含有合适的增溶剂或乳化剂。

胶囊可含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 与填料和/或稀释剂的混合物，填料和/或稀释剂例如上述药学上可接受的淀粉（例如玉米、马铃薯或木薯淀粉）、糖、人造甜味剂、粉状纤维素例如晶态和微晶纤维素、面粉、明胶、树胶等。

有用的片剂还可通过常规压片、湿法造粒或干法造粒并使用药学上可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂（包括表面活性剂）制成。湿法造粒优选使用含有水和醇（乙醇为优选的醇组分）的水醇溶剂体系进行。

含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的液态形式可通过将 CCI-779 多晶形物晶形 II 溶解或悬浮在适于给药到哺乳动物主体的液体中形成。

在一个实施方案中，制备含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的药物组合物的方法包括混合 CCI-779 多晶形物晶形 II、金属螯合剂、pH 调节剂、表面活性剂、填料、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

在另一实施方案中，制备含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的药物组合物的方法包括混合 CCI-779 多晶形物晶形 II、金属螯合剂、pH 调节剂、表面活性剂、至少一种填料、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

本发明还提供用于本发明的药物组合物的试剂盒或包装。本发明试剂盒可含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 和上述适于给药到哺乳动物主体的载体。本发明因此提供用于治疗哺乳动物的含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的产品。本发明还包括含有治疗一个哺乳动物肿瘤过程的药物包装，其中包装中含有单位剂型的 CCI-779 多晶形物晶形 II。

因此，本发明 CCI-779 多晶形物晶形 II 可以配制成药物组合物并

且任选以试剂盒的形式包装，用于治疗哺乳动物。

V. 使用 CCI-779 多晶形物晶形 II 的方法

CCI-779 多晶形物晶形 II 可用于治疗或预防本领域技术人员所熟知的 CCI-779 用以治疗或预防的各种病症。CCI-779 多晶形物晶形 II 因此可具有免疫抑制、抗排斥、抗真菌、抗炎、抗癌和抗增殖活性。

具体而言，CCI-779 多晶形物晶形 II 可单独或在上述制备的组合物或试剂盒中用作抗肿瘤剂，并且特别用于治疗固体肿瘤，包括肉瘤和癌；并且更具体而言用于治疗星细胞瘤、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、小细胞肺癌和卵巢癌；成人 T-细胞白血病/淋巴瘤。含有 CCI-779 多晶形物晶形 II 的组合物和试剂盒还可用于治疗或抑制移植排斥，例如肾、心脏、肝脏、肺、骨髓、胰腺（胰岛细胞）、角膜、小肠和皮肤异源移植，以及心瓣膜异种移植；用于治疗或抑制移植抗宿主病；用于治疗或抑制自身免疫疾病，例如狼疮，包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、糖尿病、重症肌无力和多发性硬化；以及炎症性疾病，例如牛皮癣、皮炎、湿疹、皮炎、肠疾病包括炎症性肠病、肺部炎症（包括哮喘、慢性阻塞性肺病、肺气肿、急性呼吸困难综合征、支气管炎等等）、心脏炎症性疾病，以及眼部炎症例如眼睛葡萄膜炎；贫血；成人 T-细胞白血病/淋巴瘤；真菌感染；恶性癌；过度增生性血管病，例如再狭窄；移植血管动脉粥样硬化；以及心血管疾病、脑血管病，和外周血管疾病，例如冠状动脉病、脑血管病、动脉硬化、动脉粥样硬化、非粥样硬化性（nonatheromatous）动脉硬化，由于细胞活动导致免疫介导的血管损伤的血管壁损伤、平滑肌细胞增生和血管外伤后导致的内膜增生，并且抑制中风或多发性硬化性痴呆。

根据此处提供的信息可以容易地确定合适的给药方案。

以下实施例用于说明本发明而不意图限制其范围。本领域技术人员将会意识到，虽然在以下实施例中列出了特定反应物和条件，在本发明精神和范围之内可以作出改变。

实施例 1 - 晶形 II 的制备

A. 方法 1

将 0.032 克 CCI-779（晶形 I）加入到 5 毫升玻璃细颈瓶中。加入

丙酮（2 毫升）并将混合物在 22℃ 搅拌以得到透明溶液。将溶液通过 0.45 微米针筒式过滤器过滤然后在 22-30℃ 和 100 毫米汞柱真空下蒸馏以得到固体泡沫，向泡沫中加入叔丁基甲醚（t-BME，1 毫升）以得到固体悬浮液。将悬浮液在 22℃ 搅拌 15 小时然后过滤。将所得固体用 t-BME（1 毫升）洗涤并在 22℃ 真空干燥以得到干燥晶形 II 固体（0.025 克）。

B. 方法 2

0.75 克 CCI-779（晶形 I）加入到具有顶部搅拌的 50 毫升玻璃反应器中。向混合物中加入丙酮（20 毫升）并将混合物在 22℃ 搅拌以得到透明溶液。将溶液通过 0.45 微米针筒式过滤器过滤然后在 22-30℃ 和 100 毫米汞柱真空下蒸馏以得到固体泡沫，向泡沫中加入叔丁基甲醚（t-BME，30 毫升）以得到浑浊溶液，以 40 毫升/小时的速率向 t-BME 溶液中加入正庚烷（20 毫升）。在连续加入正庚烷时观察到固体沉淀。将所得悬浮液（固体沉淀悬浮在溶剂中）在 22℃ 搅拌 15 小时然后过滤。将湿固体用正庚烷（5 毫升）洗涤并在 22℃ 真空干燥以得到干燥晶形 II 固体（0.66 克）。

可以由此制备稳定的晶形 II 并且在室温和压力下储存 3 个月以上而不会转化为晶形 I。

实施例 2 - CCI-779 多晶形物晶形 II 的表征

A. 晶形 I 和晶形 II 的粉末 XRD 图案

在基本上根据厂商指令操作的 Rigaku Miniflex Diffraction System（Rigaku MSC Inc.）上得到粉末 X 射线衍射图案。粉末样品沉淀在零背景抛光的硅样品夹上。装有 Ni K β 滤波器以 0.25°/分钟在 3.00-40.00° 2 θ 扫描的 0.45 千瓦正常焦点铜 X 射线管用作 X 射线源。数据处理使用 Jade 6.0 软件进行。

结果如图 1 所示。

B. X 射线衍射图案

晶形 II 的代表性 XRD 图案在 6.6°, 9.8°, 14.0°, 14.1°, 14.5° 和 18.8° 2 θ 值显示特征谱线。所得结果列于图 2。

C. 差示扫描量热（DSC）

DSC 数据使用根据厂商指令操作的 Q1000 DSC（TA 仪器）收集。

样品以 10°C/分钟的等变率从 25°C 加热到 200°C。

DSC 数据表示具有 105-115°C 特征起点温度的较宽熔化过程，其与晶形 I 的 DSC 曲线容易区分。结果如图 3A 和 3B 所示。

D. 热重分析 (TGA)

TGA 数据使用根据厂商指令操作的 Q500 热重分析仪 (TA 仪器) 收集。样品以 10°C/分钟的速率由 25°C 加热到 300°C。

TGA 数据表明在从 25°C 加热到 150°C 时显示约 1 重量% 的逐渐重量损失。这些结果如图 4 所示。

说明书中引用的全部出版物引入本文作为参考。虽然本发明已经根据特定优选实施方案说明，应理解的是在不离开本发明精神的前提下可以作出改变。这种改变意图落在所附权利要求的范围之内。

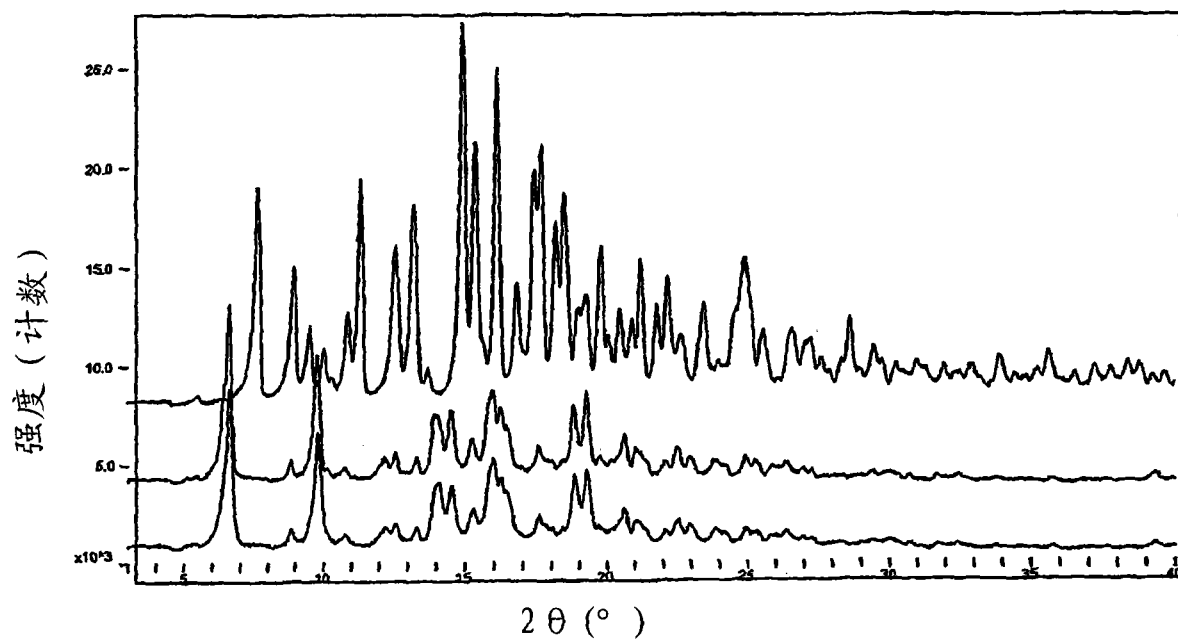


图 1

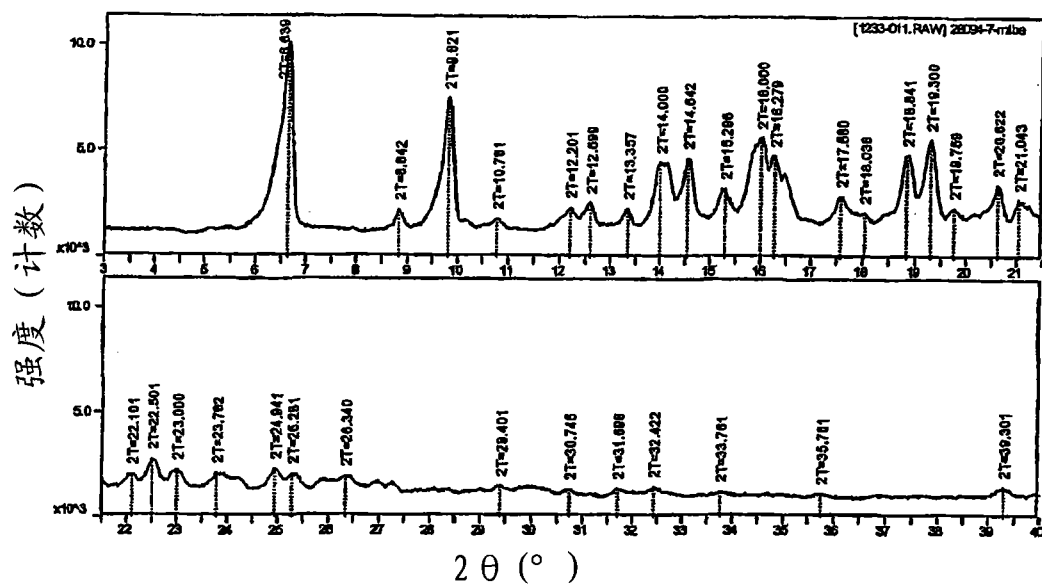


图 2

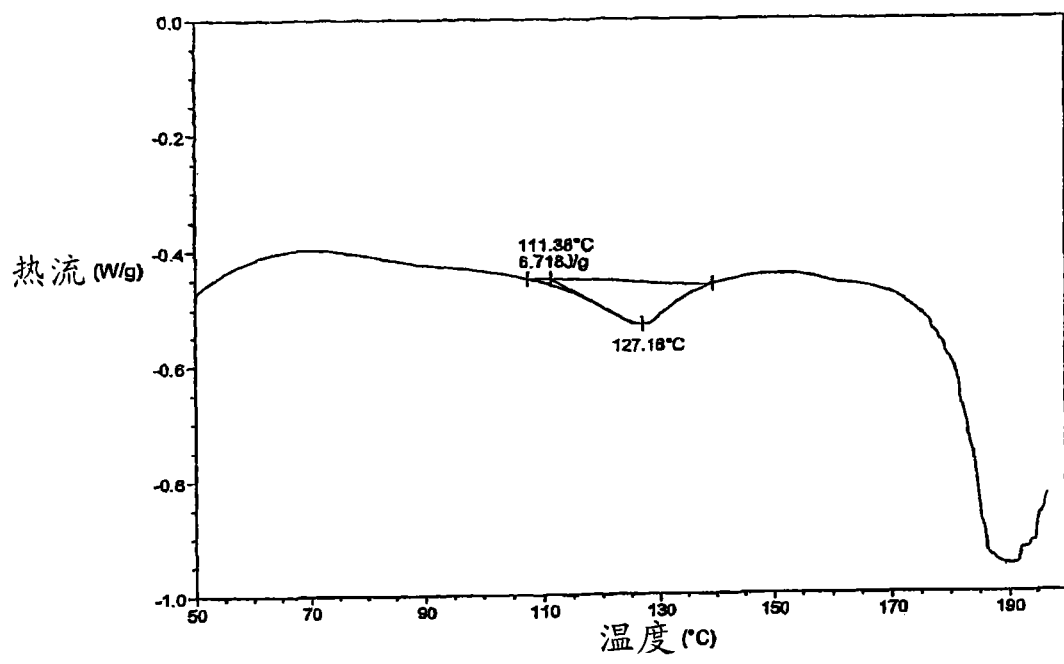


图 3A

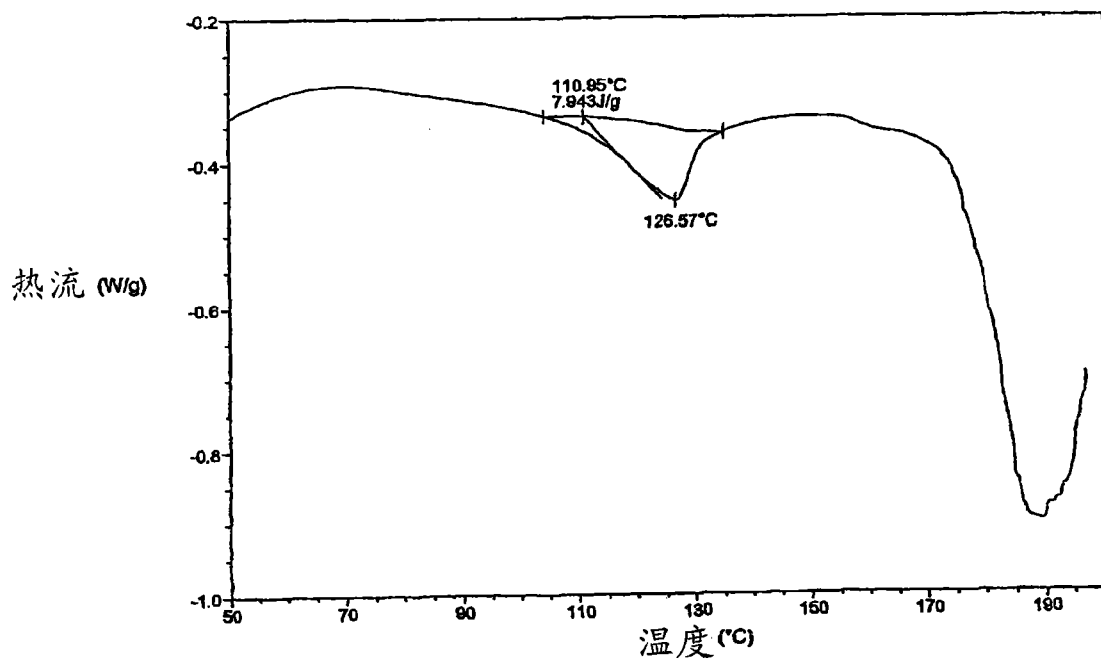


图 3B

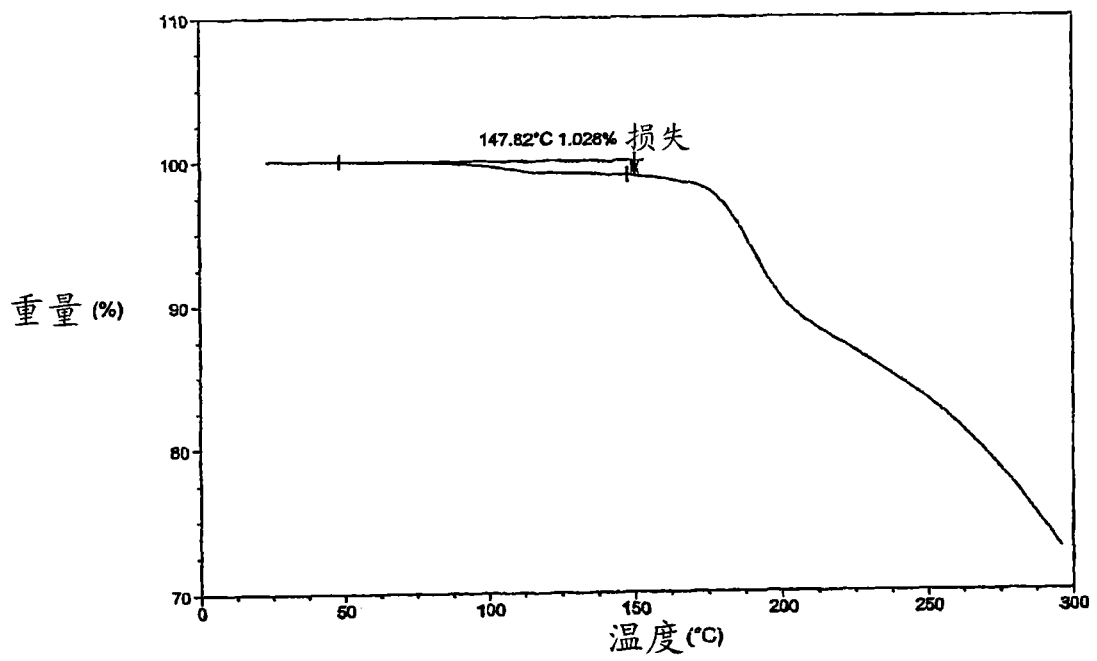


图 4