

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101506217 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 05

(21) 申请号 200780030413. 2

(22) 申请日 2007. 08. 14

(30) 优先权数据

06119043. 5 2006. 08. 16 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 02. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/007173 2007. 08. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02008/019820 EN 2008. 02. 21

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 E · 屈斯特斯 M · 马兹

F · 施托瓦塞尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 493/04 (2006. 01)

A61K 31/425 (2006. 01)

A61K 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1705662 A, 2005. 12. 07, 说明书第 1 页第 1 行至第 48 页第 27 行, 附图 1-16.

CN 1468243 A, 2004. 01. 14, 说明书第 1 页第 1 行至第 22 页第 22 行, 附图 1-9.

CN 1535971 A, 2004. 10. 13, 说明书第 1 页第 1 行至第 36 页最后 1 行.

审查员 李强

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

埃坡霉素 B 的晶型及在药物组合物中的用途

(57) 摘要

本发明涉及埃坡霉素 B 的新晶型。

1. 具有参照变型 C 的埃坡霉素 B 的晶型,其特征为斜方晶空间群 $P2_12_12_1$,其从乙酸异丙酯中结晶并具有以下结构数据

A (Å)	10.3302(2)
b (Å)	12.0132(14)
c (Å)	27.070(4)
β (°)	-
晶胞体积(Å³)	3359.4(7)
Z	4
密度(g/cm³)	1.206
溶剂:EPO906	1: 1

2. 适合于向温血动物给药来治疗增殖性疾病的药物组合物,其包含一定量的适合于治疗所述疾病的如权利要求 1 所述的具有参照变型 C 的埃坡霉素 B 的晶型以及可药用的载体。

3. 如权利要求 1 所述的埃坡霉素 B 的晶型在制备药物制剂中的用途。

埃坡霉素 B 的晶型及在药物组合物中的用途

[0001] 本发明涉及埃坡霉素、特别是埃坡霉素 B 的新晶型,其在制备药物制剂中的用途,包含这些新晶型的新的药物制剂和 / 或这些化合物在治疗增殖性疾病如肿瘤中的用途,或者在制备适合于该治疗的药物制剂中的用途。

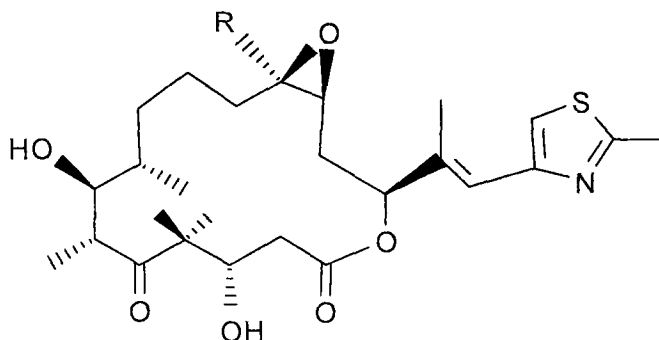
[0002] 发明背景

[0003] 在治疗肿瘤的现有的细胞毒的活性成分中,**Taxol**[®] (紫杉醇;百时美-施贵宝公司),一种微管蛋白稳定剂,具有重要的作用,并且获得了显著的商业成功。然而,**Taxol**[®] 有很多缺点。特别是它在水中溶解度很差是一个问题。因此,必须在含有 Cremophor **EL**[®] (聚氧乙烯化蓖麻油;巴斯夫公司 (BASF), Ludwigshafen, 德国) 的制剂中施用 **Taxol**[®]。Cremophor **EL**[®] 具有严重的副作用;例如,它引起变态反应,其在至少一个病例中甚至导致患者死亡。

[0004] 虽然紫杉烷类的稳定微管蛋白的抗癌剂被推荐为“可能是最近十年来加入抗癌药物库的最重要的药物”(参见 Rowinsky E. K., Ann. rev. Med. 48, 353-374 (1997)), 并且 **Taxol**[®] 也获得了商业成功,但这些化合物仍然不能表明在癌症化疗方面有真正重大的突破。使用 **Taxol**[®] 的疗法与一系列显著的副作用相关,而且一些原发的实体瘤,即结肠和前列腺肿瘤,对这种化合物只有轻度的响应(特别是参见 Rowinsky E. K. 的文献)。此外,**Taxol**[®] 的效力可能受损或者甚至由于获得性抗性机制而被完全中和,尤其是那些基于磷蛋白过表达的肿瘤,其中磷蛋白充当了活性成分的排出泵,例如由于多药转运糖蛋白“P-糖蛋白”的过表达所导致的“多药抗药性”。

[0005] 埃坡霉素 A 和 B 代表了下式的新一类稳定微管蛋白的细胞毒活性成分(参见 Gerth, K. 等人, J. Antibiot. 49, 560-3 (1966)):

[0006]



[0007] 其中, R 表示氢(埃坡霉素 A)或甲基(埃坡霉素 B)。

[0008] 这些化合物具有以下优于 **Taxol**[®] 的优点:

[0009] a) 它们具有更好的水溶性并因此更容易为制剂所接受,

[0010] b) 已有报道称,在细胞培养试验中,它们对细胞增殖也有活性,所述的细胞由于 P-糖蛋白排出泵的活性而使其产生“多药抗药性”,表现出对于用其他化疗药物包括 **Taxol**[®] 在内的治疗的抗性(参见 Bolag, D. M. 等人, “Epothilones, a new class of microtubuli-stabilizing agents with aTaxol-like mechanism of action”, Cancer

Research 55, 2325-33(1995)), 以及

[0011] c) 它们仍然可以在体外对于具有改变的 β -微管蛋白的抗Taxol[®]的卵巢癌细胞系非常有效(参见 Kowalski, R. J., 等人, J. Biol. Chem. 272(4), 2534-2541(1997))。

[0012] 埃坡霉素的药学应用, 例如治疗肿瘤, 能够以类似于紫杉醇所述的方式进行(参见例如 US 5,641,803 ;US 5,496,804 ;US 5,565,478)。

[0013] 埃坡霉素可以按照专利申请 WO 93/10121、US 6,194,181、W098/25929、W098/08849、W099/43653、W098/22461 和 W000/31247 中所述进行制备, 在各种情况下特别是按照化合物权利要求和操作实施例的终产物所述进行制备, 所述终产物的主题、药物制剂和权利要求在此通过参考这些公开物而引入本申请。式 I 的埃坡霉素衍生物, 特别是埃坡霉素 B, 可以作为 W099/39694 所公开的药物组合物的一部分进行给药。

[0014] 发明详述

[0015] 一方面, 本发明涉及埃坡霉素 B 的新晶型。

[0016] 上下文所用的通用术语优选地具有下面所给出的含义:

[0017] 当上下文涉及到文献时, 这些文献在必要时被引入本文。

[0018] 前缀“低级”一般是指包含优选最多为 7 个碳原子、特别是 4 个碳原子并且是支链或直链的相应命名的基团。低级烷基可以是例如直链的或者一个或多个支链的, 例如甲基、乙基、丙基, 如异丙基或正丙基, 丁基, 如异丁基、仲丁基、叔丁基或正丁基, 或者戊基, 如戊基或正戊基。

[0019] 埃坡霉素主要是埃坡霉素 A 和 / 或 B, 以及其它的埃坡霉素, 例如在国际申请 W097/19086 和 W098/22461 中命名的埃坡霉素 C 和 D、在 W098/22461 中命名的埃坡霉素 E 和 F, 以及其它可从相应的微生物中得到的埃坡霉素。

[0020] 本发明的优选实施方案

[0021] 本发明涉及埃坡霉素 B 的新晶型, 尤其是被描述为变型 C(modification C) 的埃坡霉素 B 的晶型。

[0022] 这些晶型可以特别是通过其 X-射线图谱进行区分。优选使用衍射仪和用 Cu-K α_1 射线得到的 X-射线图谱来表征有机化合物的固体。X-射线衍射图谱特别成功地用来确定物质的晶体变型。为了描述埃坡霉素 B 的该晶体变型 C 的特征, 采用保持在室温下的物质样品, 在 2° -35° 的角度范围内 (2 θ) 进行测定。

[0023] 变型 C 的单晶结构

[0024] 变型 C 的特征在于斜方晶空间群 P2₁2₁2₁。其点阵参数 (在 100K 下) 为:

[0025] 变型 C 的结构数据

[0026] 从乙酸异丙酯中结晶。

[0027]

A (Å)	10.3302(2)
b(Å)	12.0132(14)
c (Å)	27.070(4)
β (°)	-
晶胞体积(Å³)	3359.4(7)
Z	4
密度(g/cm³)	1.206
溶剂 EPO906:	1: 1

[0028] 因此,从埃坡霉素 B 的晶体变型 C(变型 C)所测定的 X-射线衍射图谱的特征(衍射线和最重要的线的强度)列于下表。

[0029]

2θ	强度
6.5	中
11.8	中
13.1	中
17.5	强
18.3	强
19.6	中
21.6	中

[0030] 该新晶型特别稳定,因此它们适合作为活性成分用于固体形式给药,用于以固体形式或者以制备固体或液体给药形式的中间体(具有特别好的储存性)进行储存。

[0031] 本发明还涉及所述新晶型(在下文中称为活性成分)在制备药物制剂中的用途,涉及包含这些新晶型的新的药物制剂和/或这些化合物在治疗增殖性疾病如肿瘤中的用途。在下文中,凡是提及包含该活性成分的药物制剂或组合物之处,当液体组合物不再含有晶型的时候,也应当理解为利用晶型而得到的药物制剂(例如用埃坡霉素 B 的晶型 C 获得的输注液),即使它们不再含有各自的晶型(例如由于它们存在于液体中)。

[0032] 本发明还特别涉及埃坡霉素 B 的新晶型在制备药物制剂中的应用,其特征在于将埃坡霉素 B 的新晶型与一种或多种载体混合。

[0033] 本发明也涉及治疗患有增殖性疾病的温血动物的方法,其特征在于向需要此类治疗的温血动物施用有效治疗所述疾病的量的埃坡霉素 B 的新晶型之一,还包括特别是使用通过新晶型之一而制备的制剂进行治疗。

[0034] 为了生产所述的药物制剂,活性成分可以按例如下述的方式使用:药物制剂包含

有效量的活性成分与显著量的一种或多种有机或无机、液态或固态的可药用载体或可药用载体的混合物。

[0035] 本发明也涉及治疗增殖性疾病如肿瘤的药物组合物,其适合施用于温血动物、尤其是人,该组合物包含适合于治疗所述疾病的量的活性成分以及可药用的载体。

[0036] 本发明的药物组合物是用于向温血动物、特别是人类进行胃肠内给药,特别是经鼻、直肠或口服给药,或优选胃肠外,特别是肌内或静脉给药的那些组合物,这些组合物包括有效剂量的活性成分自身或者有效剂量的活性成分与显著量的可药用载体。活性成分的剂量取决于温血动物的类型、体重、年龄和个体状况、个体药代动力学情况、所治疗的疾病和给药类型。

[0037] 药物组合物包含约 0.0001%到约 95%、优选 0.001%到 10%或 20%到约 90%的活性成分。本发明的药物组合物可以以例如单位剂量形式存在,例如以安瓿剂、小瓶剂、栓剂、糖锭剂、片剂或胶囊剂的形式存在。

[0038] 本发明的药物组合物通过已知方法,例如常规的溶解、冻干、混合、制粒或加工的方法进行制备。

[0039] 优选使用活性成分的溶液以及混悬液,尤其是水性溶液或混悬液,其中也有可能使用例如用于在给药前制备溶液或混悬液的冻干组合物,其包含活性成分自身或者活性成分与可药用载体例如甘露醇。药物组合物可以进行灭菌和/或包含赋形剂,如防腐剂、稳定剂、保湿剂和/或乳化剂、助溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂,并且它们通过已知方法例如常规的溶解或冻干法来制备。所述的溶液或混悬液可以包含增加粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯吡咯酮或明胶。

[0040] 在油中的混悬液包含作为油性成分的植物油、合成油或半合成油,它们是用于注射目的的常规成分。值得注意的例子特别是液态脂肪酸酯,其包含作为酸成分的具有 8-22 个、特别是 12-22 个碳原子的长链脂肪酸,例如月桂酸、十三酸、肉豆蔻酸、十五酸、棕榈酸、十七酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸或相应的不饱和酸,例如油酸、反油酸、芥酸、顺茺酸或亚油酸,如果需要的话,加入抗氧化剂,例如维生素 E、 β -胡萝卜素或者 3,5-二叔丁基-4-羟基甲苯。这些脂肪酸酯的醇部分优选具有最多 6 个碳原子,并且是单-或多羟基醇,例如单、二或三羟基醇,如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇,或其异构体,但特别是乙二醇和甘油。下列脂肪酸酯的例子可以特别地提及:肉豆蔻酸丙酯、棕榈酸异丙酯、“Labrafil M 2375”(聚氧乙烯甘油三油酸酯, Gattefossé 公司, 巴黎),“Miglyol 812”(具有链长为 8-12 个碳原子的饱和脂肪酸的甘油三酯, Hüls AG 公司, 德国),然而特别是植物油,如棉籽油、杏仁油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、大豆油以及特别是花生油。

[0041] 注射或输注制剂是在无菌条件下按照常规方法生产的;同样也适用于将组合物填充到安瓿或小瓶中,并密封容器。

[0042] 优选含有活性成分和可药用的有机溶剂的输注液。

[0043] 可以用于本发明制剂的可药用有机溶剂可以选自本领域技术人员熟知的所有那些溶剂。溶剂优选地选自醇,例如无水乙醇、乙醇/水混合物,优选 70%乙醇、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、聚丙二醇和 N-甲基吡咯烷酮,尤其是聚丙二醇或 70%乙醇。

[0044] 特别优选的是在纯聚乙二醇中的制剂,在输注之前将其在适宜的溶液如生理盐水中稀释。

[0045] 制剂中存在的活性成分浓度为 0.001-100mg/ml, 优选约 0.05-5mg/ml, 或者 5-50mg/ml。

[0046] 这类制剂容易地以小瓶或安瓿进行储存。所述的小瓶或安瓿通常由玻璃制成, 例如硅酸硼。所述的小瓶或安瓿可以适合于现有技术中已知的所有体积。它们优选为足够的大小, 以便能够接受 0.5-5ml 的制剂。

[0047] 在给药前, 该制剂必须在适合于静脉给药的水介质中稀释, 随后活性成分可以对病人给药。

[0048] 对于输注液而言, 优选具有与体液相同或基本相同的渗透压。因此, 所述水介质含有等渗剂, 其作用是使输注液的渗透压与体液的渗透压相同或基本相同。

[0049] 等渗剂可以选自本领域技术人员所熟悉的所有试剂, 例如甘露醇、右旋糖、葡萄糖和氯化钠。等渗剂优选葡萄糖或氯化钠。等渗剂可以按为输注液提供与体液相同或基本相同的渗透压的量来使用。所需的精确的量可以通过常规试验来确定, 并且取决于输注液的成分和等渗剂的类型。

[0050] 等渗剂在水介质中的浓度取决于所用的各试剂的类型。如果使用葡萄糖, 优选使用 1-5% w/v 的浓度, 优选 5% w/v。如果等渗剂是氯化钠, 优选使用最多 1% 的量, 优选约 0.9% w/v。

[0051] 输注液可以用水介质稀释。所用水介质的量根据该输注液中活性成分的所需浓度来选择。输注液优选通过将含有输注液浓缩液 (参见上文) 的小瓶或安瓿与水介质混合来制备, 以使用水介质来达到 200ml-1000ml 的体积。输注液可以包含通常用于静脉给药制剂的其它添加剂。这些添加剂也包括抗氧化剂。

[0052] 抗氧化剂可以用于保护活性成分免于氧化降解。抗氧化剂可以选自本领域技术人员熟知的并且适合于静脉内制剂的那些。抗氧化剂的量可以通过常规试验来确定。作为加入抗氧化剂的备选方案, 或者除抗氧化剂以外, 抗氧化剂的作用可以通过限制氧 (空气) 与输注液接触来达到。这可以通过简单的方法来实现, 即, 用惰性气体如氮气或氩气处理含有输注液的容器。

[0053] 输注液可以通过将安瓿或小瓶与在适宜容器如输液袋或输液瓶中的水介质, 例如在 WFI 中的 5% 葡萄糖溶液混合来制备。

[0054] 用于输注液的容器可以选自与输注液没有反应性的常规容器。其中合适的是玻璃容器, 特别是硅酸硼制成的玻璃容器, 但是优选塑料容器, 如塑料输液袋。

[0055] 塑料容器也可以由热塑性的聚合物制成。塑料材料也可以包含添加剂, 例如软化剂、填充剂、抗氧化剂、抗静电剂或其它常规添加剂。

[0056] 适合本发明的塑料应当对用于灭菌的高温有抵抗力。优选的塑料输液袋是 PVC 材料, 其为本领域技术人员所公知。

[0057] 可以考虑很大范围的容器尺寸。当选择容器尺寸时, 所考虑的因素特别是埃坡霉素在水介质中的溶解性、易于操作, 以及在适宜时考虑容器的储存。优选使用能容纳约 200-1000ml 输注液的容器。

[0058] 由于其良好的制剂特性, 本发明的埃坡霉素 B 的新晶型特别适合于所述输注液的简单和反复的制备。但是, 所述新晶型特别适合于制备包含固体形式的活性成分的药物制剂, 例如口服制剂。

[0059] 口服应用的药物制剂可以通过以下方法来获得,将活性成分与固体载体混合,如果需要的话,将所得混合物制粒,并且如果需要或者必要时,在加入合适的辅剂后进一步将混合物加工成片剂、糖锭剂核或胶囊剂。还可能将其包埋在能够使活性成分按预定量扩散或释放的塑料物质中。

[0060] 合适的可药用载体特别是填充剂,例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制品和 / 或磷酸钙,例如磷酸三钙或磷酸氢钙;和粘合剂,例如淀粉,如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉或马铃薯淀粉,明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮;和 / 或如果需要的话,崩解剂,例如上述的淀粉类、交联的乙烯吡咯烷酮、琼脂、海藻酸或其盐,例如海藻酸钠。辅剂特别是流动增强剂和润滑剂,例如硅酸盐、滑石、硬脂酸或其盐,如硬脂酸镁或硬脂酸钙,和 / 或聚乙二醇。如果需要的话,可以为糖锭剂核提供适宜的抗胃液的包衣,尤其是使用浓的糖溶液、阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和 / 或二氧化钛,或在适宜的有机溶剂中的包衣液,或者为了制备抗胃液的包衣,使用适宜的纤维素制品的溶液,例如乙基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。胶囊剂是由明胶或果胶和 (如果需要的话) 软化剂如甘油或山梨醇组成的干燥胶囊。干燥胶囊可以包含颗粒形式的活性成分,例如含有填充剂如乳糖,粘合剂如淀粉,和 / 或润滑剂,如滑石或硬脂酸镁,并且在适宜时还含有稳定剂。在软胶囊中,活性成分可以以溶解或 (优选) 混悬形式存在,其中加入油性的辅剂如脂肪油、石蜡油或液体丙二醇;还可以加入稳定剂和 / 或抗菌剂。染料或色素可以加入到片剂或糖锭剂的包衣中,例如用来加强识别或用于区分活性成分的不同剂量。

[0061] 用一种晶型 B 并且特别是 A 来治疗增殖性疾病的用途优选地应用在该晶型对温血动物、特别是人给药的情况 (优选地用于制备如上所述的输注液的用途), 其剂量为可以通过标准方法例如采用改进的斐波纳契数列测定为最大耐受量 (MTD) 的 20-133%, 优选 25-100%, 其中对于连续量的剂量增加为 100%、67%、50% 和 40%, 随后的所有后续剂量均为 33%; 并且如果需要的话, 在上面给出的剂量范围内对首次剂量施用一次或多次更高剂量, 每次剂量都在使所治疗的个体从上次给药后充分恢复的一段时间之后, 特别是首次给药后一周或更长时间, 优选在每个上次给药的 2-10 周后, 尤其是 3-6 周后。一般来说, 该治疗方案 (其中施用高剂量一次、两次或多次, 并且个体的多次给药之间具有足够长的间隔以便得到恢复) 优于以较低剂量进行的更频繁的治疗, 因为入院次数减少且周期缩短, 并且可以预期改善抗肿瘤效果。用于人类的埃坡霉素 B 的剂量优选 0.1-50mg/m², 优选 0.2-10mg/m²。

[0062] 以下实施例用来说明本发明, 但不限制其范围。

[0063] 注意: 当处理埃坡霉素时, 考虑到其高毒性, 在必要时必须采取适当的保护措施。

[0064] 实施例 1: 埃坡霉素 B 的晶体变型 C

[0065] 将 20mg 的埃坡霉素 B 溶于过量的 5ml 乙酸异丙酯中。通过在室内条件下 (25℃) 缓慢蒸发, 2 天后得到针状单晶。将产物过滤并干燥。获得埃坡霉素 B 的晶体变型 C。

[0066] 实施例 2: 输注液浓缩液

[0067] 埃坡霉素 B 的晶体变型 C 通过溶于聚乙二醇 PEG 300, 被制备成用于制备输注液的预浓缩液, 并储存在小瓶中。