[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/40
A61P 35/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00800018.2

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1169525C

[22] 申请日 2000.1.7 [21] 申请号 00800018.2

[30] 优先权

[32] 1999. 1. 8 [33] US [31] 09/226,968

[86] 国际申请 PCT/US2000/000442 2000.1.7

[87] 国际公布 WO2000/040238 英 2000.7.13

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.7

[71] 专利权人 比奥纽默里克药物公司

地址 美国得克萨斯

[72] 发明人 F·H·豪歇尔 D·穆拉里

审查员 周 英

[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 李华英

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 紫杉烷的药物制剂

[57] 摘要

一种紫杉烷抗肿瘤剂、特别是紫杉醇或多西泰索(docetaxel)或其可药用盐和 N－甲基吡咯烷－2－酮(NMP)、和/或二甲基乙酰胺(DMA)、和/或二甲基异脱二水山梨醇(DMI)的药物制剂。该制剂可包含其他赋形剂和/或稀释剂，并适于对癌症患者给药。

ISSN1008-4274

1、一种药物制剂，它包含（1）紫杉烷和（2）作为紫杉烷的溶剂的N-甲基吡咯烷-2-酮和/或二甲基异脱二水山梨醇。

2、按照权利要求1的药物制剂，其中所述紫杉烷是紫杉醇。

3、按照权利要求1的药物制剂，其中所述紫杉烷是多西泰索。

4、按照权利要求2或3的药物制剂，其中溶剂是N-甲基吡咯烷-2-酮，且该制剂还包括作为紫杉烷共溶剂的二甲基乙酰胺。

5、按照权利要求1-3任一项所述的药物制剂，它还包括作为共溶剂/抗菌剂的乙醇或苯甲醇。

6、按照权利要求1的药物制剂，其中的紫杉烷是紫杉醇或多西泰索或其可药用盐，溶剂是N-甲基吡咯烷-2-酮，且该制剂还包括作为紫杉烷共溶剂的二甲基乙酰胺。

7、按照权利要求1的药物制剂，其中的溶剂是N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基异二脱水山梨醇，且它还包含一种非离子表面活性剂。

8、按照权利要求6的药物制剂，它还包含一种非离子表面活性剂。

9、按照权利要求3的药物制剂，其中的溶剂是二甲基异二脱水山梨醇，且它还包含一种非离子表面活性剂。

10、按照权利要求1、2、3、6、7、8、9任一项所述的药物制剂，它还包含一种胃肠外释放载体。

11、按照权利要求10的药物制剂，它用于治疗癌症。

12、按照权利要求1－9任一项所述的药物制剂在制备用于通过胃肠外给药治疗癌症的稀释制剂中的用途。

紫杉烷的药物制剂

发明领域

本发明涉及紫杉烷、特别是抗肿瘤药紫杉醇（Taxol®）和 Docetaxel（泰索帝（Taxotere®））或其衍生物、和 N-甲基吡咯烷-2-酮（NMP）、二甲基乙酰胺（DMA）和/或二甲基异脱二水山梨醇（dimethyl isosorbide）（DMI）的组合物的药物制剂。

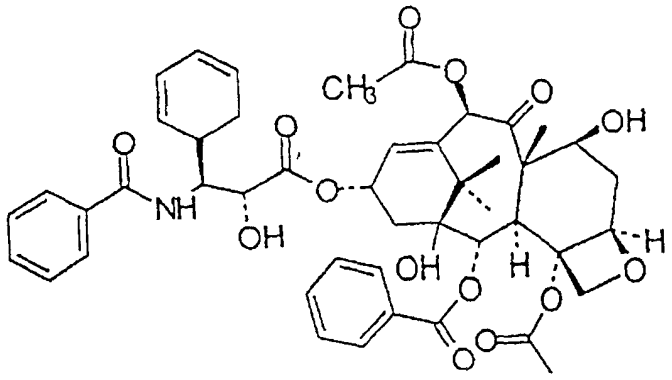
发明背景

1、紫杉醇和 多西泰索 （Docetaxel）的背景

紫杉烷类，特别是目前可获得的两种药物－紫杉醇和 Docetaxel，是有效的抗肿瘤剂。紫杉烷是从某些种紫杉树的树皮或针状叶中天然产生或半合成的。紫杉醇发现于七十年代后期，并已发现它是一种作用机理不同于现有化学治疗剂的有效的抗肿瘤剂。

特别是，据报道，紫杉醇、Docetaxel 和其他紫杉烷通过增强微管蛋白的聚合作用而发挥细胞毒性作用，微管蛋白是梭形微管形成时的必需蛋白质。该细胞毒性作用的结果是形成非常稳定的、非功能性小管，据信这抑制了细胞的复制并导致肿瘤细胞死亡。紫杉烷被认为是对其他抗肿瘤剂不响应的许多固体肿瘤的有效治疗剂。

紫杉醇的结构复杂，如下式 I 所示：

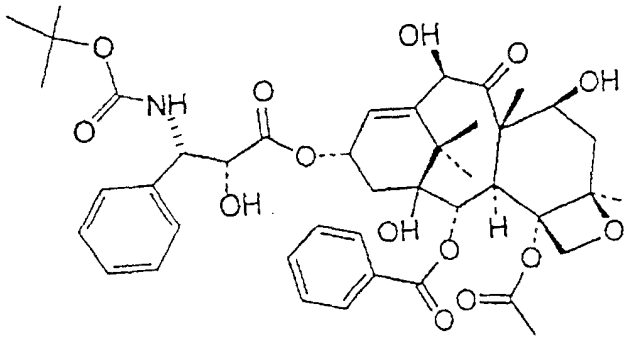


(I)

紫杉醇极难溶于水（小于 10μg/mL），因此几乎不能用水配制后用

于静脉给药。目前，紫杉醇是用聚氧乙基化蓖麻油（聚烃氧基酯（Polyoxyl）35 或克列莫佛（Cremaphor®））作为基本溶剂配制成溶液后对癌症患者静脉给药。用高浓度的乙醇作为共溶剂。紫杉醇给药时的主要困难之一是会发生过敏反应。这些反应，包括严重的皮疹、荨麻疹、面红、呼吸困难、心动过速等等，至少部分归因于制剂中用作溶剂的高浓度的 Polyoxyl 35。而且，现有紫杉醇制剂中高浓度的乙醇也容易使许多患者发生急性醇中毒。

Docetaxel 是一种紫杉醇类似物，最近已被美国食品和药物管理局批准对癌症患者给药。Docetaxel 具有以下结构:



(II)

与紫杉醇一样，Docetaxel 极难溶于水。目前用于溶解 Docetaxel 的最优选的溶剂是聚山梨醇酯 80（吐温 80）。象 Polyoxyl 35 一样，聚山梨醇酯经常引起患者的过敏反应。另外，聚山梨醇酯不能与 PVC 释放装置一起使用，因为它容易吸附具有高度毒性的邻苯二甲酸二乙基己基酯。

由于 Cremaphor 的粘度相当高，因此必须使用共溶剂才能将该制剂对患者静脉输注。一些常用的共溶剂包括各种低级醇，植物油和其他油类，以及其他有机和无机溶剂的组合物。其他药物赋形剂也可用于制备这些药物的制剂。目前，只有紫杉醇或 Docetaxel 的静脉制剂可供对患者给药。

2、N-甲基吡咯烷酮

N-甲基吡咯烷-2-酮，也叫做 N-甲基吡咯烷酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、NMP 以及其他类似名称，是一种常用的工业溶剂。NMP 也在药物制剂中作为赋形剂用于增强局部用制剂的皮肤渗透性。NMP 是一种缓慢

蒸发的、高极性的、质子惰性的通用溶剂，它可以与水和大多数有机溶剂完全混溶。

NMP 已用于药物化合物的制剂中作为各种药物的溶剂，即作为依托泊苷、四环素、多西环素、替尼泊苷、金霉素、喜树碱和其他难溶于水的药物化合物的溶剂。有关 NMP 药物应用的在先专利包括美国专利 5,900,419; 5,880,133; 5,859,023; 5,859,022; 5,726,181;以及其他。

3、二甲基乙酰胺和二甲基异脱二水山梨醇

二甲基乙酰胺（DMA）和二甲基异脱二水山梨醇（DMI）是有机溶剂，先前已教导它们有可能作为高亲脂性喜树碱类似物的溶剂。美国专利 5,447,936; 5,468,754; 5,597,829; 5,604,233; 5,633,260; 5,674,873;以及其他文献中指出，使用 DMA 和 DMI 作为配制各种难溶于水的喜树碱类似物的有用溶剂。DMI 还被用作其他药剂诸如肌肉松弛药、阿司匹林和各种类固醇的溶剂。

DMA 和 DMI 都具有良好的安全性能，并且可与许多有机溶剂，诸如乙醇、丙二醇、肉豆蔻酸异丙酯、二乙醚、植物油等混溶，也可以与水混溶。

美国专利5,877,205公开了使用DMA/PEG作为共溶剂的紫杉醇制剂，将该储备制剂稀释成含水脂质乳剂后对患者给药。

该 5,877,205 号专利公开了用于将紫杉醇/DMA/PEG 储备溶液最终稀释成含水脂质乳剂所需要的溶剂，即大豆油。

发明概述

本发明的药物制剂包括作为主要成分的有效量的紫杉烷（活性成分），适量的 NMP，和一种足以溶解整个活性成分的包含适量 DMA 和/或 DMI 的共溶剂。该制剂还可包含适于静脉给药的制剂中常用的其他药物赋形剂。

因此，本发明的一个目的是提供一种新型药物制剂，它包括作为活性成分之一的有效量的紫杉烷。

本发明的另一个目的是提供一种易于对患者给药且安全的紫杉烷

药物制剂，该制剂比目前可供给药用的制剂具有更小的毒性。

通过阅读下述说明书，本发明的其他目的将变得显而易见。

对优选实施方案的说明

本文中描述的优选实施方案并不是穷举的，也不打算将本发明限于所公开的精确方式。选择并描述它们是为了解释本发明的原理和其应用与具体实施，以使本领域的其他技术人员遵循其教导。

本发明的药物制剂包括两个基本成分：1)紫杉烷（活性成分）；和2)适量的足以溶解整个活性成分的基本溶剂。该溶剂优选为NMP，或DMA 或 DMI。该制剂被包装成已批准使用活性成分，用于对需要治疗的癌症患者静脉给药的形式。

根据需要该制剂还可包含一定量的各种其他赋形剂。赋形剂可在配制药物时用于多种目的，即作为表面活性剂、增稠剂/稀释剂、pH调节剂、稳定剂等。下面描述了一些典型赋形剂的实例以及它们的常规用法和功能。

表 1

聚乙二醇（PEG 200，PEG 300，PEG400 等）	增稠剂/溶剂
有机酸和无机酸	降低 pH 的试剂
有机碱和无机碱	升高 pH 的试剂
环氧化蓖麻油（Cremaphor）	表面活性剂
醇（优选乙醇或苯甲醇）	共溶剂/抗菌剂
泊咯沙姆（Poloxamer）和/或聚山梨醇酯（407，PF-127，吐温 80 等）	表面活性剂
甘油	共溶剂
NMP，和 DMA 和/或 DMI	共溶剂
水	稀释剂
盐水	稀释剂

该制剂中使用的所有稀释剂、载体和赋形剂都是可药用化合物。

该制剂优选用下述方式制备。首先，将活性成分完全溶于基本溶剂中。其次，加入其他添加剂和赋形剂完成该制剂，这些添加剂和赋形剂或者单个加入或者结合在一起加入。然后特有地包装该制剂并将它们运送到医院或诊所。

最后，该制备好的制剂用水稀释，或者用常规的胃肠外释放载体稀释，诸如盐水溶液（0.1%-0.9%NaCl）、乳酸盐林格氏溶液、5%葡萄糖（美国药典）或类似溶液。最终的稀释步骤通常在医院或治疗中心，刚好在对患者给药之前进行。

优选的紫杉烷药物制剂包括药物有效量的紫杉烷，它们溶解在足以溶解所有紫杉烷的适量的基本溶剂中，形成溶液。

当前推荐的紫杉醇的剂量范围是 100-250mg/m^2, Docetaxel 的剂量范围是 50-150mg/m^2。由于成年患者的体表面积一般为 1.5-2.0m^2，所以紫杉醇的优选总剂量范围是 150-500mg，Docetaxel 是 75-300mg。当患者的体表面积在这些范围之外时，根据该变化对剂量进行调节。

已确定紫杉醇和 Docetaxel 在 NMP 中的最大溶解度是大约 40mg/mL。既然优选 NMP 的量足以溶解所有紫杉烷，那么，优选的紫杉醇制剂将包括至少 4-13mL NMP，Docetaxel 制剂包括至少 2-8mL NMP。这些体积经常会更高，以确保紫杉烷完全溶于基本溶剂。

至于 DMA，已观测到紫杉醇和 Docetaxel 在其中的最大溶解度大于 100mg/mL。考虑到优选 DMA 的量足以溶解所有紫杉烷，因此优选的紫杉醇和 Docetaxel 制剂将包括约 1-5mL DMA。这些体积经常会更高，以确保紫杉烷完全溶于基本溶剂。

对于 DMI，紫杉醇和 Docetaxel 的最大溶解度是约 40mg/mL。既然优选 DMI 的量足以溶解所有紫杉烷，那么，优选的紫杉醇制剂将包括至少 4-15mL DMI，Docetaxel 制剂将包括至少 2-10mL DMI。这些体积经常会更高，以确保紫杉烷完全溶于基本溶剂。

优选的制剂是通过将有效量的紫杉烷加入到预定体积的、足以溶解所有紫杉烷的 NMP 中制备的。向该净制剂中加入所需赋形剂。然

后包装并分发该浓缩制剂。同上所述，就在对患者给药之前，用常规的胃肠外释放载体稀释该浓缩制剂。

下表 2 中显示了优选的紫杉烷/NMP 制剂。

表 2

成分	具体化合物	用量
活性成分	紫杉醇	200mg
溶剂	NMP	10mL
共溶剂	DMA	0-10mL
稀释剂	乙醇	10-100mL
表面活性剂	Cremaphor	0-500mL
pH 调节剂	柠檬酸	1-5mL
赋形剂	PEG 200	10-500mL
表面活性剂	吐温 80	0-500mL

下表 3 中显示了优选的紫杉烷/DMA 制剂。

表 3

成分	具体化合物	用量
活性成分	紫杉醇	200mg
溶剂	DMA	5-10mL
稀释剂	乙醇	10-100mL
表面活性剂	Cremaphor	0-500mL
pH 调节剂	柠檬酸	1-5mL
赋形剂	PEG 200	0-500mL
表面活性剂	吐温 80	0-500mL

下表 4 中显示了优选的紫杉烷/DMI 制剂。

表 4

成分	具体化合物	用量
活性成分	紫杉醇	200mg
溶剂	NMP	0-10mL
溶剂	DMI	5-10mL
稀释剂	乙醇	10-100mL
表面活性剂	Cremaphor	10-500mL
pH 调节剂	柠檬酸	1-5mL
赋形剂	PEG 200	0-500mL
表面活性剂	吐温 80	0-500mL

制剂包装好后，考虑推荐剂量和主治医师规定的给药时间表后，按照患者的治疗方案将其对患者给药。

应当理解，上述说明的目的仅仅是为了阐明本发明，而决不应解释为将本发明局限于上面所给出的精确细节。