

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：**96130206**

※申請日期：**96.8.15**

※IPC 分類：**C07D 493/04 (2006.01)**

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 417/06 (2006.01)

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯
DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓
HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 爾斯特 古斯特
KUSTERS, ERNST
2. 麥克 莫茲
MUTZ, MICHAEL
3. 法蘭克 史多瓦瑟
STOWASSER, FRANK

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2006年08月16日；06119043.5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於埃博黴素(epothilone)、尤其埃博黴素B之新晶形，其在生產醫藥製劑中之使用，包含此等新晶形之新醫藥製劑及/或此等化合物在治療諸如腫瘤之增生性疾病中或在生產適於此治療之醫藥調配物中之用途。

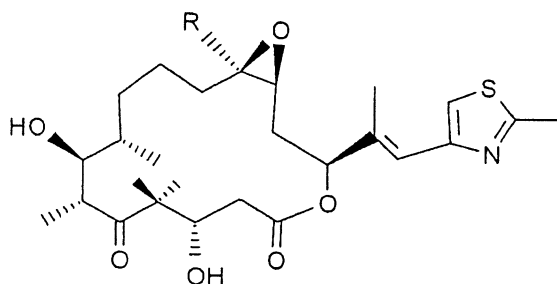
【先前技術】

在用於治療腫瘤之現有細胞毒素活性成份中，Taxol[®] (紫杉醇；Bristol-Myers Squibb)(一種微管穩定劑)起重要作用且已有顯著之商業成功。然而，紫杉酚有許多缺點。尤其於水中極差之溶解度係一個問題。因此，以往需將Taxol[®]以與Cremophor EL[®](聚氧乙基化蓖麻油；BASF, Ludwigshafen, Germany)之調配物形式來投藥。Cremophor EL[®]有嚴重之副作用；例如引起過敏症以致已於至少一病例中導致患者死亡。

儘管微管穩定抗癌劑中之紫杉烷類被讚為"可能近十年來對抗癌症之醫藥軍械庫之最重要的添加劑"(參見Rowinsky E.K., Ann. rev. Med. 48, 353-374 (1997))，且儘管Taxol[®]已獲得商業成功，但是此等化合物於癌症化學療法中似乎仍未表現出真正之重大突破。以Taxol[®]治療會與一系列顯著之副作用相關連，且一些主要之小型腫瘤種類(即結腸腫瘤及前列腺腫瘤)對此化合物僅有少程度之反應(尤其參見Rowinsky E.K.)。此外，紫杉酚之功效可能被後天抗性機制(尤其基於充當活性成份之流出泵的磷蛋白質

之過度表現之各種機制，諸如由於多藥轉運糖蛋白 "P-糖蛋白" 之過度表現引起的 "多藥耐藥性") 所削弱且甚至完全失效。

埃博黴素 A 及埃博黴素 B 表示下式之微管穩定細胞毒素活性成份 (參見 Gerth, K. 等人, J. Antibiot. 49, 560-3 (1966)) 之新種類：



其中 R 表示氫 (埃博黴素 A) 或甲基 (埃博黴素 B)。

此等化合物具有以下優於 Taxol[®] 之優點：

a) 其具有較好之水溶性且因此更易獲得調配物。

b) 據報導，在細胞培養實驗中，其亦有效對抗細胞之增生，該等細胞由於使其具有 "多藥耐藥性" 之 P-糖蛋白流出泵之活性而對用包括 Taxol[®] 之其他化學療法藥劑之治療顯示抵抗性 (參見 Bolag, D. M., 等人, "Epothilones, a new class of microtubuli-stabilizing agents with a Taxol-like mechanism of action", Cancer Research 55, 2325-33 (1995)), 及

c) 可以表明其於活體外對抗具有改質 β -微管蛋白之耐 Taxol[®] 卵巢癌細胞株仍非常有效 (參見 Kowalski, R. J. 等人, J. Biol. Chem. 272(4), 2534-2541 (1997))。

以與對於紫杉酚所述 (參見例如 US 5,641,803 ; US

5.496.804；US 5.565.478)類似之方式，埃博黴素之醫藥學應用(例如用於腫瘤治療)係可能的。

可如專利申請案 WO 93/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461及 WO 00/31247中所述來生產埃博黴素。在每一已公開之案中尤其在化合物申請專利項及實例所述之最終產品、最終產品之相關物質、醫藥製劑及申請專利範圍皆以引用之方式併入本申請案中。式I之埃博黴素衍生物，尤其埃博黴素B，可作為揭示於WO 99/39694中之醫藥組合物之一部分而投藥。

【發明內容】

於一態樣中，本發明係關於埃博黴素B之新晶形。

上文及下文所用之通用術語較佳具有下文給出之意義：

若必要，在上文及下文提及參考文獻的情況下，將該等文獻併入。

前行詞"低碳"總表示相應指定之基團較佳含有最多達7個碳原子，詳言之至多4個碳原子，且為分枝或未分枝的。低級烷基可為(例如)分枝或經一或多次分枝的，且為(例如)甲基、乙基、諸如異丙基或正丙基之丙基、諸如異丁基、第二丁基、第三丁基或正丁基之丁基亦或諸如戊基(amy1)或正戊基之戊基(penty1)。

埃博黴素主要為埃博黴素A及/或埃博黴素B，但亦為其他埃博黴素，例如國際申請案 WO 97/19086及 WO 98/22461中指定之埃博黴素C及埃博黴素D、WO 98/22461

中指定之埃博黴素E及埃博黴素F及其他可自相應微生物中獲得之埃博黴素。

本發明之較佳實施例

本發明係關於埃博黴素B之新晶形，尤其描述為變體C之埃博黴素B之晶形。

該等晶形可尤其藉由其X-光圖辨別。較佳使用用繞射儀且使用Cu-K α_1 輻射獲得之X-光圖來表徵有機化合物之固體。使用X-光繞射圖特別成功地確定物質之晶體變體。為表徵埃博黴素B之現有晶體變體C，於2°與35°之角度範圍(2 θ)用保持於室溫下之物質樣品進行量測。

變體C之單晶結構

變體C藉由斜方晶空間群P2₁2₁2₁表徵。晶格參數(於100 K下)為：

自乙酸異丙酯結晶之變體C的結構數據

A(Å)	10.3302(2)
b(Å)	12.0132(14)
c(Å)	27.070(4)
$\beta(^{\circ})$	-
晶胞容積(Å ³)	3359.4(7)
Z	4
密度(g/cm ³)	1.206
溶劑 EPO906	1:1

由此自埃博黴素B之晶體變體C(變體C)確定(反射線及最重要之線之強度)之X-光繞射圖係藉由下表表徵。

2 θ	強度
6.5	中等
11.8	中等
13.1	中等
17.5	強

18.3	強
19.6	中等
21.6	中等

該新晶形尤其穩定，且因此其適用作用於固體投藥形式之活性成份，適於以固體形式儲存，或適用作製備固體或液體投藥形式之中間體(具有特別優良之可儲存性)。

本發明亦係關於新晶形(下文稱為活性成份)於生產醫藥製劑中之用途，含有此等新晶形之新醫藥製劑及/或此等化合物用於治療諸如腫瘤之增生性疾病之用途。在下文，在提及包含或含有活性成份之醫藥製劑或組合物之處，在液體組合物或不再含有晶形本身之組合物的情況下，始終理解為意謂即使該等醫藥製劑不再含有各別晶形(例如因為其存在於溶液中)，該等醫藥製劑亦可使用該等晶形獲得(例如使用埃博黴素B之晶形C獲得之輸注溶液)。

本發明亦尤其係關於埃博黴素B之新晶形在生產醫藥製劑中之用途，其特徵為使埃博黴素B之新晶形與一或多種載劑混合。

本發明亦係關於一種治療罹患增生性疾病之溫血動物之方法，其特徵為向需要該治療之溫血動物投與有效治療該疾病之呈新晶形中之一種的埃博黴素B，詳言之亦包括使用新晶形中之一種生產之彼等製劑治療。

為生產該等醫藥製劑，活性成份可以(例如)使得醫藥製劑總共含有有效量之活性成份或含有與大量一或多種有機或無機、液體或固體、醫藥學上可接受之載劑混合之有效量之活性成份的方式使用。

本發明亦係關於一種適於在治療諸如腫瘤之增生性疾病中向溫血動物(尤其人類)投藥之醫藥組合物，該組合物含有一定量之適於治療該疾病之活性成份以及醫藥學上可接受之載劑。

本發明之醫藥組合物為彼等意欲向溫血動物(尤其人類)腸內投藥，尤其鼻腔投藥、直腸或口服投藥，或較佳非經腸投藥，尤其肌內投藥或靜脈投藥之醫藥組合物，且其含有單獨或連同大量醫藥學上可接受之載劑之有效劑量之活性成份。活性成份之劑量取決於溫血動物之類型、體重、年齡及個別條件、個別藥物動力學情況、待治療之疾病及投藥類型。

該等醫藥組合物含有約0.0001%至約95%，較佳0.001%至10%或20%至約90%活性成份。本發明之醫藥組合物可以(例如)諸如安瓶、小瓶、栓劑、糖衣藥丸、錠劑或膠囊之單位劑型存在。

本發明之醫藥組合物藉由已知方法生產，例如藉由習知之溶解、凍乾、混合、粒化或製造方法生產。

較佳使用活性成份之溶液，亦可為懸浮液，且尤其水溶液或懸浮液，藉此亦可能為(例如)含有單獨或連同醫藥學上可接受之載劑(例如甘露糖醇)之活性成份的用於投藥前製備為溶液或懸浮液的凍乾組合物之情況。該等醫藥組合物可經滅菌，及/或可含有賦形劑，例如防腐劑、穩定劑、保濕劑及/或乳化劑、溶解助劑、用來調節滲透壓之鹽及/或緩衝液，且其藉由已知方法生產，例如藉由習知

之溶解或凍乾方法生產。所提之溶液或懸浮液可包含諸如羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯吡咯酮或明膠之黏度增加物質。

於油中之懸浮液含有作為油組份之通常用於注射目的之植物油、合成油或半合成油。顯著實例尤其為液體脂肪酸酯，其含有作為酸組份之具有8至22個(尤其12至22個)碳原子之長鏈脂肪酸，例如月桂酸、十三酸、肉豆蔻酸、十五酸、棕櫚酸、十七酸、硬脂酸、花生酸、二十二烷酸；或相應不飽和酸，例如油酸、反油酸、芥子酸、蕁苔酸或亞麻油酸，若需要，則添加抗氧化劑，例如維生素E、 β -胡蘿蔔素或3,5-二-第三丁基-4-羥基甲苯。此等脂肪酸酯之醇組份較佳具有最多6個碳原子，且為單羥基醇或多羥基醇，例如單羥基醇、二羥基醇或三羥基醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇，或其異構體，但尤其為乙二醇及甘油。尤其可提及以下脂肪酸酯之實例：肉豆蔻酸丙酯、棕櫚酸異丙酯、"Labrafil M 2375"(聚氧化乙烯甘油三油酸酯，Gattefossé, Paris)，"Miglyol 812"(具有8至12個碳原子之鏈長的飽和脂肪酸之三甘油酯，Hüls AG, Germany)，但尤其為諸如棉花子油、杏仁油、橄欖油、蓖麻油、芝麻油、豆油之植物油，且尤其為花生油。

根據習用方法於無菌條件下生產注射或輸注製劑；相同方法亦應用於將該等組合物填充至安瓶或小瓶中且密封容器。

較佳提供含有該活性成份及醫藥學上可接受之有機溶劑

之輸注溶液。

可用於本發明之調配物中之醫藥學上可接受之有機溶劑可選自所有為熟習此項技術者所熟知之溶劑。該溶劑較佳係選自醇，例如無水乙醇、乙醇/水混合物，較佳70%乙醇、聚乙二醇300、聚乙二醇400、聚丙二醇及N-甲基吡咯啉酮，尤其聚丙二醇或70%乙醇。

較佳提供於純聚乙二醇中之調配物，其係在輸注之前於諸如生理鹽水之適宜溶液中稀釋。

該活性成份係以0.001 mg/ml至100 mg/ml，較佳約0.05 mg/ml至5 mg/ml或5 mg/ml至50 mg/ml之濃度存在於調配物中。

此類型之調配物易於以小瓶或安瓶形式儲存。小瓶或安瓶通常由玻璃，例如硼矽酸鹽製得。小瓶或安瓶可適合於自先前技術中已知之任何容積。其較佳具有能夠容納0.5 ml至5 ml之調配物的足夠容量。

投藥之前，必須將該等調配物在可將活性成份投予患者之前於適於靜脈投藥之水性介質中稀釋。

輸注溶液較佳具有與體液相同或基本相同之滲透壓。因此，該水性介質含有具有提供與體液滲透壓相同或基本相同之輸注溶液滲透壓的作用的等滲劑。

等滲劑可選自所有為熟習此項技術者所熟知之試劑，例如甘露糖醇、右旋糖、葡萄糖及氯化鈉。等滲劑較佳為葡萄糖或氯化鈉。等滲劑可以給予輸注溶液與體液相同或基本相同之滲透壓之量使用。所需之精確量可藉由常規實驗

確定且取決於輸注溶液之組成及等滲劑之類型。

水性介質中等滲劑之濃度取決於所用每種試劑之類型。若使用葡萄糖，較佳以1%至5% w/v，較佳5% w/v之濃度使用。若等滲劑為氯化鈉，則較佳以高達1%，較佳約0.9% w/v之量使用。

可用水性介質稀釋輸注溶液。所用水性介質之量係根據輸注溶液中之活性成份的所需濃度選擇。該輸注溶液較佳藉由使含有輸注濃縮物(參見上文)之小瓶或安瓶與水性介質混合來生產，以便以該水性介質獲得介於200 ml與1000 ml之間之體積。輸注溶液可含有其他通常用於靜脈投藥之調配物之添加劑。此等添加劑亦包括抗氧化劑。

抗氧化劑可用來防止活性成份經氧化降解。抗氧化劑可選自熟習此項技術者所熟知且適於靜脈調配物之彼等抗氧化劑。抗氧化劑之量可藉由常規實驗確定。作為添加抗氧化劑之替代，或此外，抗氧化效應可藉由限制氧(空氣)與輸注溶液接觸實現。此可以簡易方式實現，藉由將含有輸注溶液之容器用例如氮或氬之惰性氣體處理來實現。

可藉由使安瓶或小瓶與例如於WFI中之5%葡萄糖溶液之水性介質在例如輸注袋或輸注瓶之適宜容器中混合來生產輸注溶液。

用於輸注溶液之容器可選自與輸注溶液無反應性之習知容器。適合之彼等容器為玻璃容器，尤其為硼矽酸鹽玻璃容器，但諸如塑料輸注袋之塑料容器較佳。

塑料容器亦可由熱塑性聚合物製成。該等塑料材料亦可

含有添加劑，例如軟化劑、填充劑、抗氧化劑、抗靜電劑或其他習用添加劑。

本發明之適合塑料應耐受用於滅菌之高溫。較佳之塑料輸注袋為熟習此項技術者已知之PVC材料。

可考慮大範圍之容器容量。選擇容器之容量時，考慮到的因素尤其為埃博黴素於水性介質中之溶解度、操作簡易性及(若適合)容器之儲存。較佳使用容納介於約200 ml與1000 ml之間之輸注溶液之容器。

由於其優良的調配特性，本發明之埃博黴素B之新晶形尤其適於該輸注溶液之簡易且可再現生產。然而，新晶形尤其適於生產含有呈固體形式之活性成份之醫藥調配物，例如口服調配物。

可藉由將活性成份與固體載劑組合，若需要藉由使生成之混合物粒化，且(若需要或若必要)添加適合之佐劑之後進一步加工混合物為錠劑、糖衣藥丸核心或膠囊而獲得用於口服之醫藥調配物。亦可將其包埋於塑料基材中，使活性成份能以量測量擴散或釋放。

適合之醫藥學上可使用之載劑尤其為填充劑，諸如乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇、纖維素製劑及/或例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣之磷酸鈣；及黏合劑，諸如澱粉，例如玉米、小麥、稻或馬鈴薯澱粉、明膠、黃耆、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；及/或(若需要)崩解劑，諸如上述澱粉、交聯乙烯吡咯啉酮、瓊脂、褐藻酸或其鹽，諸如褐藻酸鈉。佐劑

尤其為流動改良劑及潤滑劑，例如矽酸鹽、滑石、硬脂酸或其鹽，諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，及/或聚乙二醇。若需要，使用尤其經濃縮之糖溶液、阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及/或二氧化鈦或於適合有機溶劑中之包衣溶液為糖衣藥丸核心提供適宜之耐胃液包衣，或為生產耐胃液包衣，提供諸如酞酸乙基纖維素或酞酸羥基丙基甲基纖維素之適宜纖維素製劑溶液。膠囊係由明膠或果膠及(若需要)諸如甘油或山梨糖醇之軟化劑組成之乾膠囊。乾膠囊可含有呈顆粒形式之活性成份以及(例如)諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑及(若適宜)穩定劑。在軟膠囊中，活性成份可以溶解或較佳懸浮之形式存在，藉以添加諸如富油(fat oil)、石蠟油或液體丙二醇之油性佐劑；亦可添加穩定劑及/或抗菌添加劑。可將染料或色素添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中，例如以改良識別或辨別不同劑量之活性成份。

在治療增生性疾病中使用晶形B且尤其較佳A中之一種，藉此將該晶形(如上所述，較佳關於在輸注溶液製備中之使用)以可由標準方法(例如使用改良之費伯納奇級收(Fibonacci series)，其中連續量之劑量遞增為100%、67%、50%及40%，接著所有後續劑量遞增為33%)確定介於最大耐受劑量(MTD)之20%與133%之間(較佳介於25%與100%之間)之劑量投予溫血動物(尤其為人)；且若必要，則於上文對於第一劑量給定之劑量範圍內投與一或多個其他劑量，每劑量經過一段時間使得經治療之個體在前次投

藥後充分復原，詳言之在第一次投藥後經一或多週，較佳2至10週，尤其在每一前次投藥後經3至6週。通常，將高劑量經一次、兩次或數次於足夠長之介於用來進行復原之個別投藥之間的間隔投與的治療方案用更低劑量經由更頻繁的治療較佳，因為可期望住院較不頻繁且歷時更短及改良之抗腫瘤效應。就人類而言，埃博黴素B之劑量較佳介於 0.1 mg/m^2 與 50 mg/m^2 之間，較佳介於 0.2 mg/m^2 與 10 mg/m^2 之間。

【實施方式】

以下實例用來說明本發明而不限其範疇。

注意：鑒於埃博黴素之高毒性，處理埃博黴素時，若必要必須採取適宜之保護措施。

實例1：埃博黴素B之晶體變體C

將20 mg埃博黴素B溶於過量之5 ml乙酸異丙酯中。藉由於室內條件(25°C)下緩慢蒸發，2天後獲得針狀單晶。將產物過濾且乾燥。獲得埃博黴素B之晶體變體C。

實例2：輸注濃縮物

藉由溶於聚乙二醇PEG 300中，於預濃縮物中生產埃博黴素B之晶體變體C以生產輸注溶液，且將其儲存於小瓶中。

五、中文發明摘要：

本發明係關於埃博黴素 B(epothilone B)之新晶形。

六、英文發明摘要：

The invention relates to new crystal forms of epothilone B.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有所提之變體 C 之埃博黴素 B(epothilone B)之晶形，其藉由以表格形式再現之 X-光繞射圖來表徵。

2θ	強度
17.5	強
18.3	強

2. 一種具有所提之變體 C 之埃博黴素 B 之晶形，其藉由以表格形式再現之 X-光繞射圖來表徵。

2θ	強度
6.5	中等
11.8	中等
13.1	中等
17.5	強
18.3	強
19.6	中等
21.6	中等

3. 一種具有所提之變體 C 之埃博黴素 B 之晶形，其藉由自乙酸異丙酯結晶時之結構數據來表徵。

A(Å)	10.3302(2)
b(Å)	12.0132(14)
c(Å)	27.070(4)
β(°)	-
晶胞容積(Å ³)	3359.4(7)
Z	4
密度(g/cm ³)	1.206
溶劑：EPO906	1:1

4. 一種醫藥組合物，其適於向溫血動物投藥用於治療增生性疾病，其含有一定量之適於治療該疾病的如請求項 1、2 或 3 中任一項之活性成份以及醫藥學上可接受之載劑。
5. 一種治療罹患增生性疾病之溫血動物之方法，其藉由向需要該治療之溫血動物投與有效治療該疾病之劑量的如

請求項1、2或3中任一項之埃博黴素B進行。

6. 一種如請求項1、2或3中任一項之埃博黴素B的新晶形於生產醫藥製劑中之用途。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

