

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/396



[12] 发明专利说明书

A61K 31/351 A61K 31/352

A61P 35/00 //(A61K31/396,

31:352)(A61K31/396,

31:351)(A61K31/352,

31:351)(A61K31/351,

31:351)

[21] ZL 专利号 00804237.3

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1155378C

[22] 申请日 2000.1.31 [21] 申请号 00804237.3

[30] 优先权

[32] 1999.2.25 [33] GB [31] 9904387.9

[86] 国际申请 PCT/EP2000/000745 2000.1.31

[87] 国际公布 WO2000/050032 英 2000.8.31

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.24

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 C·格罗尼 M·里帕蒙蒂

M·卡鲁索 A·索拉托

审查员 王宏

[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 4 页

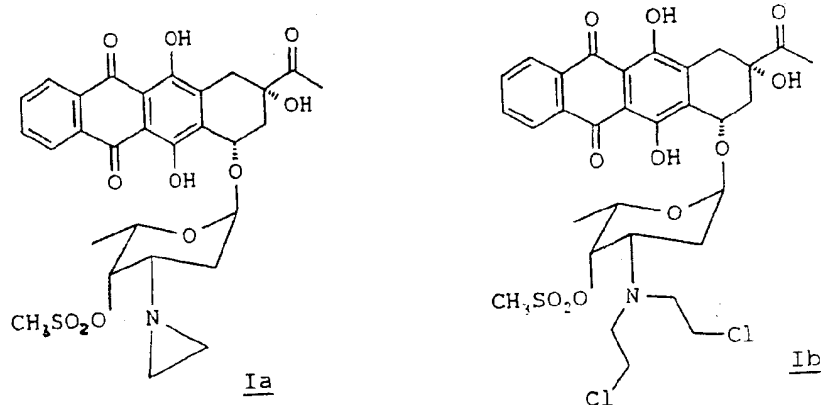
[54] 发明名称 抗肿瘤的协同组合物

[57] 摘要

本申请提供 4-脱甲氧基-3'-脱氨基-3'-
-氮丙啶基-4'-甲基磺酰基柔红霉素或 4-脱甲
氧基-N,N-二(2-氯乙基)-4'-甲基磺酰基
柔红霉素与一种抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂在治
疗肿瘤方面的联合应用,及所述的组合物在治疗或
防止转移方面或在通过抑制血管生成而治疗肿瘤方
面的用途。

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

1. 作为联合制剂在治疗肿瘤时同时、分别或按顺序使用的含有一种如式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物和一种抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂的产品。



2. 根据权利要求 1 所述的产品，其特征在于其中的烷基化的蒽环型化合物是 4-脱甲氧基-3'-脱氨基-3'-氨基丙啶基-4'-甲基磺酰基柔红霉素。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的产品，其特征在于拓扑异构酶 II 抑制剂是依托泊甙。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的产品，其特征在于拓扑异构酶 II 抑制剂是阿霉素。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的产品，其中所述式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物和抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂连同药学可接受的载体或赋形剂一起形成药物组合物。

6. 根据权利要求 5 所述的产品，其特征在于拓扑异构酶 II 抑制剂是阿霉素或依托泊甙。

7. 权利要求 1 中式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物和一种抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂相联合在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。

8. 根据权利要求 7 所述的用途，其特征在于拓扑异构酶 II 抑制剂是阿霉素或依托泊甙。

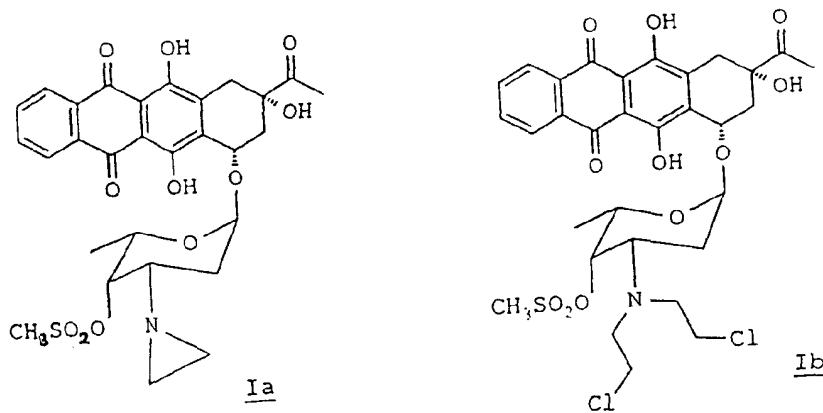
9. 权利要求 7 所述的用途，其中所述药物是用于预防或治疗转移，或通过抑制血管生成而治疗肿瘤。

抗肿瘤的协同组合物

本申请一般性地涉及肿瘤治疗领域，更具体地说，提供了一种含有烷基化的蒽环型化合物（anthracycline）和拓扑异构酶 II 抑制剂的抗肿瘤组合物，此组合物具有协同的或加和的抗肿瘤效果。

首先，本申请提供一种用于包括人在内的哺乳动物的抗肿瘤治疗的药物组合物，其中含有：

—一种如式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物：



—抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂，及药学上可接受的载体或赋形剂。

式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物的化学名称为 4-脱甲氧基-3'-脱氨基-3'-氮丙啶基-4'-甲基磺酰基柔红霉素 (Ia) 和 4-脱甲氧基-N,N-二(2-氯乙基)-4'-甲基磺酰基柔红霉素 (Ib)。抗肿瘤药物设计 (1995)，卷 10, 641-653 记载了这些烷基化的蒽环型化合物，并且美国专利 US-A-5,532,218 和 US-A-5,496,800 分别要求保护二者。此二化合物以其氨基糖的 3' 位的反应部位，通过染色体和 DNA 双螺旋的小沟 (minor groove) 的 N⁷ 位的和烷基化的鸟嘌呤而插入 DNA。化合物 Ia 和 Ib 能对抗对细胞毒素的所有主要种类的抵抗力，表明此化合物代表一种新的细胞毒素类的抗肿瘤药物。

各种科学出版物记载了拓扑异构酶 II 抑制剂。此大类的药物的主要代表是：蒽环型化合物衍生物如阿霉素、柔红霉素、表柔比星 (epirubicin)、尼莫比星 (nemorubicin) 和依达比星 (idarubicin)；鬼臼毒素类化合物如依托泊甙和替尼泊昔；蒽醌衍生物如米托蒽醌和安吡啶。例如见综述：癌症 (cancer)，肿瘤学原理和实践，Lippincott-Raven 版，(1997)，452-467。优选用于本发明的拓扑异构酶 II 抑制剂是阿霉素和依托泊甙。本发明也提供一种产品，包含一种上述定义的式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物和一种抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂，作为联合制剂在对肿瘤的治疗中同时、分别或按顺序使用。

本发明的另一方面是提供一种对患肿瘤的哺乳动物包括人进行治疗的方法，包括给这些哺乳动物服用产生协同抗肿瘤效果的有效量的上述式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物和抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂。

本发明也提供一种降低在抗肿瘤治疗中对需要用药的哺乳动物包括人使用抗肿瘤药物而引起的副作用的方法。本方法包括：给这些哺乳动物服用产生协同抗肿瘤效果的有效量的包含上述抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂和上述式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物的联合制剂。

此处使用术语“协同抗肿瘤效果”表示，给哺乳动物包括人服用有效量的包含上述抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂和上述式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物的联合制剂，抑制肿瘤生长，优选地使肿瘤完全消退。

此处使用术语“服用”表示胃肠外给药和/或口服。“胃肠外给药”表示静脉内、皮下和肌肉内给药。在本发明的方法中，烷基化的蒽环型化合物可以与拓扑异构酶 II 抑制剂活性化合物如蒽环型化合物或依托泊甙类同时服用，或者以任意顺序依次服用这些化合物。值得推荐的是：实际优选的给药方法和次序特别地根据以下因素而确定：所使用的式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物的特定制

剂, 所使用的拓扑异构酶 II 抑制剂的特定制剂, 如蒽环型化合物或依托泊甙类中的一种, 所治疗的肿瘤的特定类型, 和所接受治疗的特定的肿瘤宿主。

在本发明的方法中, 对于式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物的给药剂量, 在治疗过程中通常地使用约 0.1-200mg/m²体表面积。更优选地, 治疗过程使用约 1-50 mg/m²体表面积。

在本发明的方法中, 对于拓扑异构酶 II 抑制剂的给药剂量, 在治疗过程中通常地使用约 1-1000mg/m²体表面积。更优选地, 治疗过程使用约 10-500 mg/m²体表面积。本发明的抗肿瘤疗法尤其适于治疗哺乳动物包括人的乳腺癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌、肾癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、黑色素瘤、白血病和脑肿瘤。

本发明的另一方面是制备用于预防或治疗转移或通过抑制血管生成而治疗肿瘤的含有有效量的上述式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物和抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂的药物组合物, 及上述式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物和抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂在通过抑制血管生成而治疗肿瘤或治疗或预防转移方面的用途。

如上所述, 式 Ia 或 Ib 的烷基化的蒽环型化合物和抗肿瘤的拓扑异构酶 II 抑制剂-如蒽环型化合物或依托泊甙衍生物-的作用显著增强而毒性并不相伴增加。换言之, 本发明的联合疗法促进烷基化的蒽环型化合物和拓扑异构酶 II 抑制剂的抗肿瘤效果, 因此产生对肿瘤的最有效而最低毒的治疗。通过以下体内试验显示了本发明联合制剂的超加和性的作用, 这些试验用于说明而不限制本发明。

表 1 显示由 Ia 与依托泊甙联合得到的对于 L1210 鼠的弥散性的白血病的抗白血病活性。依托泊甙的单独的剂量为 30mg/kg(天+3), Ia 的单独的剂量为 1 mg/kg(天+1, 2), 没有毒性, ILS%值分别为 100 和 67。在相同程序中将依托泊甙和 Ia 以相同剂量联合, 观察到活性增强, ILS%值为 450, 显示一种协同效果。

表 2 显示由 Ia 与阿霉素联合得到的对于 L1210 鼠的弥散性白血病的抗白血病活性。阿霉素的单独的剂量为 13mg/kg(天+3), Ia

的单独的剂量为 1.5 mg/kg (天+1, 2), 没有毒性, ILS%值分别为 50 和 67。在相同程序中将阿霉素和 Ia 以相同剂量联合, 观察到活性增强, ILS%值为 150, 显示一种协同效果。

对于这些试验, 使用溶解在 [Cremophor[®]/EtOH=6.5:3.5]/[标准的生理盐水]=20/80 v/v 中的 Ia, 标准的依托泊甙药物制剂和溶解在水中的阿霉素。

表 1: Ia 与依托泊甙联合对于 L1210¹ 鼠的弥散性白血病的抗白血病活性

化合物	治疗程序	剂量 ² (mg/kg/天)	ILS ³	Tox ⁴	LTS ⁵
Ia	iv+1, 2	1	67	0/10	0/10
依托泊甙	iv+3	30	100	0/10	0/10
Ia+	iv+1, 2	1+	450	0/10	4/10
依托泊甙	iv+3	30			

表 2: Ia 与阿霉素联合对于 L1210¹ 鼠的弥散性白血病的抗白血病活性

化合物	治疗程序	剂量 ² (mg/kg/天)	ILS ³	Tox ⁴	LTS ⁵
Ia	iv+1, 2	1.5	67	0/10	0/10
阿霉素	iv+3	13	50	0/10	0/10
Ia+	iv+1, 2	1.5+	150	0/10	3/10
阿霉素	iv+3	13			

- 1) 在第 0 天静脉注射 L1210 白血病细胞 (10⁵/鼠)
- 2) 在肿瘤移植后的第 1 天开始治疗 (第 0 天)
- 3) 生存时间的增加: [(受治疗鼠的平均生存时间/对照鼠的平均生存时间) × 100] - 100
- 4) 中毒死亡数/大鼠的数量
- 5) 在试验结束时长期生存 (>60 天) 动物的数量