



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93119653.1

[51]Int.Cl⁵

A61K 9/08

[43]公开日 1994年8月3日

[22]申请日 93.10.29

[30]优先权

[32]92.12.2 [33]FR[31]9214501

[71]申请人 罗纳-布朗克·罗莱尔股份有限公司

地址 法国安东尼

[72]发明人 J·M·鲍毕 P·戴兰狄 G·古伦
M·瓦拉德

[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 杜京英

A61K 31/335

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 以塔三烷衍生物为主组分的新组合物

[57]摘要

本发明是关于以塔三烷衍生物为主要组分的新组合物, 这些衍生物在一种表面活性剂中制成溶液。

此溶液用于制备输液液体。

权 利 要 求 书

1. 含有塔三烷类衍生物的可供注射用的组合物，是由一种在表面活性剂中含有塔三烷类衍生物及稀释添加剂的溶液所组成，当此溶液与水溶液混合时稀释添加剂可以避免胶化层的形成或破坏已形成的胶化层。

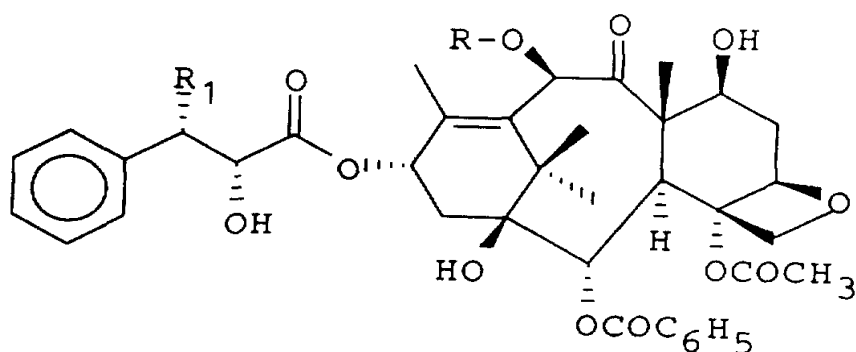
2. 根据权利要求 1 的组合物，其特征为在表面活性剂中含有塔三烷类衍生物及选自分子量小于 200 的有机化合物的添加剂。

3. 根据权利要求 2 的组合物，其特征在于添加剂选自带有羟基基团或胺基功能团的有机衍生物。

4. 根据权利要求 2 的组合物，其特征在于添加剂选自葡萄糖、甘油、山梨醇、甘露糖醇、甘氨酸、聚乙二醇、丙二醇、苯甲醇、乙醇。

5. 根据权利要求 1 的组合物，其特征在于添加剂为氯化钠。

6. 根据以上任何一项权利要求的组合物，其特征在于塔三烷类衍生物选自式(I)的衍生物。



其中 R 代表氢原子或乙酰基, R_1 代表叔丁氧基羰基氨基或苯甲酰氧基氨基。

7. 根据权利要求 6 的组合物,其特征在于在式(I)的化合物中 R 代表乙酰基及 R_1 代表苯甲酰氧基氨基。

8. 根据权利要求 6 的组合物,其特征在于在式(I)的化合物中 R 代表氢原子而 R_1 代表叔丁氧基羰基氨基。

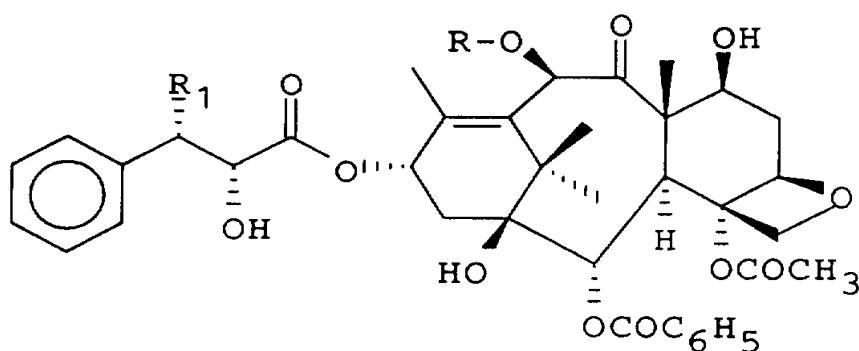
9. 根据以上任何一项权利要求的组合物,其特征在于表面活性剂选自多乙氧基醚、酯醚如脂肪酸氧化乙烯酯及甘油酯。

10. 根据以上任何一项权利要求的组合物,其特征在于添加剂与表面活性剂之间的重量比例大于 6%, ,优选大于 15%。

说明书

以塔三烷衍生物为主组分的新组合物

本发明是关于一种主要含具有抗肿瘤及抗白血病活性的治疗剂的新的药物制剂。特别是关于一种含塔三烷衍生物如塔三醇 (*taxol*)、塔三得尔 (*taxotère*) 或下面通式的衍生物的新的注射制剂:



式(I)中 R 代表氢原子或乙酰基, R_1 代表叔丁氧羰基氨基或苯甲酰氧基氨基。在这些衍生物中,优选两种衍生物: R 代表乙酰基及

R_1 代表苯甲酰氧基氨基;或 R 代表氢原子及 R_1 代表叔丁氧羰基氨基。

上述两个化合物中第一个化合物的更为熟知的名称为塔三醇,第二个化合物以塔三得尔的名称为人们所知。

这些产品在体内对恶性肿瘤具有重要活性,在用所有其它抗肿瘤药治疗疾病发生抗药时,就可开展本项研究。

不幸的是,这些产品在水中的溶解度相当小,需要准备一种以表面活性剂和乙醇为主的注射制剂配方。乙醇是最好的药用溶剂,它使式(I)的相应分子能够溶解。

例如,按 *Rowinsky, Lorraine, Cazenave* 及 *Donehower* 在 *Journal of the National Cancer Institute, Vol. 82, No15, 1247—1259* 页中,1990年8月1日公开的方法,人们先制备一种溶液(所谓“母液”),它在由下列溶剂组成的混和溶剂中含有大约 6mg/ml 的塔三醇:

—50%(体积)乙醇

—50%(体积)*Cremophor EL*

注射时将此溶液与含氯化钠或葡萄糖的输液液体混和。为了得到一种从物理和化学角度都稳定的混合液,此文献作者认为在输液溶液中活性成份的浓度应限制在 0.03 至 0.6mg/ml 左右(见上述

出版物 1251 页,第 1 栏,第 3 段)。

当然希望能够注射足够剂量的活性成份,关于这一点临床医生希望的活性成份在输液液体中的浓度在大约 0.3 到 1 mg/ml 之间,超过此剂量将出现难以处理的主要由 *Crémophor* 引起的过敏性休克(见 *Rowinsky* 的文献第 1250 页,第二栏,最后一段)。

为了得到这样的浓度(在 0.3 到 1mg/ml 之间),按照此文献,注射的溶液除含有活性成份,也应同时在每 100ml 的输液溶液中分别含有 8g 的乙醇或一种 *Cremophor*。治疗经常要求投入大剂量活性成份,然而活性成份在溶液中的浓度相对地小,大量注射溶液在治疗过程中除诱发过敏症状外面还引起乙醇中毒症状。

按照法国专利申请 91.08527,人们发现实施全新的药物制剂,要么使乙醇浓度大大减低,要么彻底取消输液液体中的 *Crémophor* 及乙醇。

关于这一点,按照此专利申请的第一种实施方法,制备一种母液,活性成份在由乙醇(塔三烷类活性成份最好的生物相容溶剂)和一种选自下列表面活性剂的混合溶剂中:多乙氧基醚特别是商品化的 *Tween* 和 *Montanox*,或酯醚和脂肪酸(氢化或没氢化的蓖麻油)氧化乙烯酯及甘油酯,例如商品化的 *Crémophor* 或 *Emulphor*。

将活性成份溶解在乙醇中,然后逐渐加入表面活性剂来制备母液。这样就可以制备出在含大约 50% 表面活性剂的混合物中含 10 到 100mg/ml 活性成份的溶液。此溶液中所含乙醇随后通过真空蒸

发或其它适当方法至少部分消除。

按照制备母液的第二种方法，直接将活性成份溶解在表面活性剂中。根据此发明优选的实施方法，制备一种表面活性剂溶液（尤其是含1—2%的乙醇），再向此溶液中连续加入活性成份，并同时用如螺旋破碎机或撕裂涡轮搅拌。少量乙醇的存在可带来许多好处，介质的粘性较小，粉末的湿润性及溶液的最后过滤得以改善。

母液的乙醇含量是最好低于5%，如低于2%则尤为优选。这样的溶液是稳定的，并可在表面活性剂中含高达200mg/ml，优选含达80mg/ml的活性成份。

按照此发明塔三醇母液的活性成份在表面活性剂中的浓度在6—20mg/ml之间。塔三得尔母液的活性成份在表面活性剂中的浓度优选在20—80mg/ml之间。

这些在表面活性剂中的可能含有少量乙醇的溶液可被溶解在输液液体中，但要借助于如Vorten型装置的非常剧烈的搅拌。所有医院都没有这种设备，但这些设备在帮助上述组合物形成溶液时是必要的，这就是本发明的目的。

另一种使母液溶解于输液溶液中的方法是加热，使整体温度约达40℃。但在这种情况下，式(I)的化合物部分分解。

本发明在于在塔三烷类衍生物在表面活性剂中的溶液和含有添加剂的水溶液之间形成一种中间溶液，其中添加剂此后可以帮助上述中间溶液溶解于输液溶液中。

所用的添加剂选自那些能够破坏或避免在含有塔三烷类衍生物的乳化剂与水之间形成胶化层的添加剂。

在这些可以破坏或避免这种胶化层形成的添加剂中，可以例举出那些分子量等于或小于 200 的衍生物。在这些化合物中更优选那些至少带有一个羟基或一个胺基功能团的化合物，例如氨基酸。

作为这样的化合物的例子列举如下：

- 乙醇
- 葡萄糖
- 甘油
- 丙二醇
- 甘氨酸
- 山梨醇
- 甘露糖醇
- 苯甲醇
- 聚乙二醇。

也可以用无机盐，如氯化钠。

添加剂的用量随着它的性质而变化，优选大于 6%（重量，按表面活性剂的重量计）。对于多元醇如甘油、葡萄糖或山梨醇更优选重量大于 15%。

塔三塔衍生物在表面活性剂中的溶液与稀释添加剂水溶液最好放在烧瓶、卵形瓶或有两个室的装置中,使在注入输液袋时两种溶液能当即混和。

然后,按想要注射的活性成份的量将预先计算好的塔三得尔或塔三醇的输液注入人体。用这种溶液时观察不到在用以前工艺制备的溶液时看到的过敏性休克现象。

这样新的输液使注入人体的表面活性剂的量如与原工艺比较减少 80% 左右。

下列实施例将补充说明本发明,但不得视为对本发明的限制。

实施例 1

按照专利申请 91.08527 制备塔三烷衍生物的溶液

将 32g 的塔三得尔溶解在 340ml 的绝对乙醇中,然后加入 830g 的多乙氧基醚 80。在 30℃、15mm 汞柱(2000Pa)压力下用旋转蒸发器蒸发乙醇 2 小时。

所得溶液稳定性好,含 40mg/ml 的塔三得尔。

将 1 ml 的这种溶液与 3ml 含重量为 70% 水及 30% 甘油的水溶液混合。手工搅拌后彻底溶解。这种情况下,如果将水/甘油混合物用水单独代替,搅拌后观察到非均匀胶的形成。仅加入 2ml 这种甘油水溶液时得到了同样的结果,即一种流体溶液。

实施例 2

用含 35%(重量)的葡萄糖水溶液代替甘油溶液重复实施例 1。

用手工搅拌后,溶液为流体状。

实施例 3—4

用不同的表面活性剂代替多乙氧基醚重复实施例 1,结果列于下表:

试验	表面活性剂	稀释混和液	观察
3	Crémophor EL	水—甘油 (64/36)	流体状
4	Crémophor RH 40	水—甘油 (64/36)	"
C1	Crémophor EL	水	呈块状
C2	Crémophor RH 40	水	"

实施例 5—12

在与实施例 1 相同的条件下操作,但要 将 1g 多乙氧基醚 80 与 1g 列于下表中的稀释混和液混和;观察到液体相的性质

试 验	稀释混和液 (%质量)	比例添加剂— Tween 80 (%质量)	混和液外貌
5	水 : 62 甘油 : 38	甘油 : 27,5 Tween 80 : 72,5	流体状
6	水 : 62 山梨醇 : 38	山梨醇 : 27,5 Tween 80 : 72,5	"
7	水 : 62 PEG 200 : 38	PEG 200 : 27,5 Tween 80 : 72,5	"
8	水 : 62 葡萄糖 : 38	葡萄糖 : 27,5 Tween 80 : 72,5	"
9	水 : 62 丙二醇 : 38	丙二醇 : 27,5 Tween 80 : 72,5	"
10	水 : 78 NaCl : 22	NaCl : 15,4 Tween 80 : 84,6	"
11	水 : 62 甘油 : 19 葡萄糖 : 19	甘油 : 13,8 葡萄糖 : 13,8 Tween 80 : 72,4	"
12	水 : 62 甘油 : 15,2 葡萄糖 : 15,2 NaCl : 7,6	甘油 : 11,0 葡萄糖 : 11,0 NaCl : 5,5 Tween 80 : 72,5	"

实施例 13—14

向 6g 多乙氧基醚 80 的溶液中加入 xg 的添加剂及 4ml 水, 观察溶液的流体性。

结果列于下表:

试 验	添 加 剂	结 果
13	苯甲醇 0,5 g	流体状
14	甘氨酸 0,4 g	"
15	乙二醇 1,90 g	"
16	乙醇 0,60 g	"
17	甘油 0,53 g 乙醇 0,53 g	"