

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015年10月15日 (15.10.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/154677 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/352 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/076102
- (22) 国际申请日: 2015年4月8日 (08.04.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410138770.2 2014年4月8日 (08.04.2014) CN
- (71) 申请人: 清华大学 (TSINGHUA UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华园, Beijing 100084 (CN)。德州大学系统校董会 (THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) [US/US]; 美国得克萨斯州奥斯汀西7街201号, TX Texas 78701 (US)。
- (72) 发明人: 钱锋 (QIAN, Feng); 中国北京市海淀区清华园, Beijing 100084 (CN)。高金明 (GAO, Jin-ming); 中国北京市海淀区清华园, Beijing 100084 (CN)。
- (74) 代理人: 北京清亦华知识产权代理事务所 (普通合伙) (TSINGYIHUA INTELLECTUAL PROP-

ERTY LLC); 中国北京市海淀区清华园清华大学照澜院商业楼301室, Beijing 100084 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。



WO 2015/154677 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 药物组合物及其应用

(57) Abstract: Provided are a pharmaceutical composition and use thereof, the pharmaceutical composition comprising: active ingredients and a crystallizing inhibitor.

(57) 摘要: 提供了药物组合物及其应用, 该药物组合物包含: 活性成分; 以及结晶抑制剂。

药物组合物及其应用

优先权信息

本申请请求 2014 年 4 月 8 日向中国国家知识产权局提交的、专利申请号为 201410138770.2 的专利申请的优先权和权益，并且通过参照将其全文并入此处。

技术领域

本发明涉及医药领域，具体地，涉及药物组合物及其应用，更具体地，涉及药物组合物、药物组合物在制备药物中的用途和制备胶束的方法。

背景技术

β -拉帕醌 (LPC) 是一种新型的，有潜力的抗癌药物，能够引起多种癌细胞的凋亡，特别是对过表达醌氧化还原酶 (NQO1) 的癌细胞，例如乳腺癌细胞、前列腺癌细胞、胰腺癌、肺癌细胞及白血病细胞等，细胞凋亡效果尤其明显。 β -拉帕醌水溶性较差，在水中的溶解度只有 0.038mg/ml，而其有效剂量较高 (>500mg)。有研究发现， β -拉帕醌与羟丙基- β -环糊精(HP β -CD)之间的络合作用可以很大程度上提高其溶解度和生物利用度，但由于高剂量的羟丙基- β -环糊精(HP β -CD)存在溶血副作用而无法在临床上满足 β -拉帕醌的剂量需求。另外， β -拉帕醌与白蛋白的结合能力较弱，也无法像紫杉醇一样形成白蛋白络合物而有效应用。

然而，关于 β -拉帕醌的临床研究仍有待深入，这就需要一种可用于临床新型药物制剂。

发明内容

本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此，本发明的一个目的在于提出一种能够有效治疗或预防癌症的手段。

本发明是基于发明人的下列发现而完成的：目前，许多药物在体内的生物利用度不高，副作用大，其中一个重要原因是药物的水溶性差，药用剂量大，没有靶向性作用，不能有效作用于病变位置，一些药物还可能对人体正常组织造成伤害；有一些水溶性差的药物也非常易于结晶，无法形成物理稳定的药物制剂。采用聚合物胶束作为药物载体，能够有效增溶某些水溶性较差的药物。但对于结晶速度过快的药物，药物会很快形成结晶而从胶束中逸出，无法形成稳定的系统，进而仍无法得到有效地应用。经过大量的实验和艰苦的努力，发明人惊喜地发现，向易于结晶的药物中添加合适的、本身具备肿瘤治疗效果的结晶抑制剂，能够有效抑制药物的结晶，使药物形成稳定的药物制剂，提高药物的利用率，使药物在靶点位置缓慢释放，进而能够更好的发挥药效。

因而，在本发明的一个方面，本发明提供了一种药物组合物。根据本发明的实施例，该药物组合物包含：活性成分；以及结晶抑制剂。发明人发现，在本发明的药物组合物

中，结晶抑制剂能够有效抑制活性成分的结晶，从而显著提高活性成分的生物利用度。

根据本发明实施例的药物组合物，还可以具有如下附加技术特征：

根据本发明的实施例，所述活性成分为结晶速度快的药物分子。需要说明的是，在本文中所使用的表达方式“结晶速度快的药物分子”是指结晶能力为“I类”的药物，即在 DSC 中熔融药物在降温过程中结晶，文献参见“J.A. Baird, B. Van Eerdenbrugh, and L.S. Taylor. A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 99:3787-3806 (2010).”。

根据本发明的实施例，所述活性成分为溶解度低的药物分子。需要说明的是，在本文中所使用的表达方式“溶解度低的药物”是指药物的使用剂量不能被临床可接受体积的水溶液所溶解。比如，对于 β -拉帕醌，其溶解度是 0.38 mg/mL，但是剂量大于 500 mg，水溶液制剂的体积太大，不能临床实现静脉注射。

根据本发明的实施例，所述结晶抑制剂为可以抑制活性成分结晶，并且和活性成分有药理学协同作用的药物分子。需要说明的是，在本文中所使用的表达方式“可以抑制活性成分结晶，并且和活性成分有药理学协同作用的药物分子”是指结晶抑制剂为和活性成分有较强物理相互作用，并且自身有较高玻璃化转变温度 T_g (大于 20°C) 的物质，其中，物理相互作用的定量衡量可以用弗洛里-哈金斯公式 (Flory-Huggins equation) 相互作用参数 x ，用熔点降低的方法测得的结晶抑制剂和活性成分的相互作用参数 $x < 0$ 。

根据本发明的实施例，所述活性成分为选自 β -拉帕醌、 β -拉帕醌的类似物、衍生物、或者前药的至少一种。申请人认为可以采用现有的任何已知的 β -拉帕醌、 β -拉帕醌的类似物、衍生物、或者前药，关于 β -拉帕醌的类似物、衍生物、或者前药的种类可参照以下文献：Xinpeng Ma, Xiumei Huang, et al, Prodrug Strategy to Achieve Lyophilizable, High Drug Loading Micelle Formulations Through Diester Derivatives of β -Lapachone, *Adv. Healthcare Mater.* 2014, DOI: 10.1002/adhm.201300590。

根据本发明的实施例，所述结晶抑制剂为选自紫杉醇、紫杉醇类似物/衍生物的至少一种。根据本发明的实施例，所述紫杉醇类似物/衍生物可以为多烯紫杉醇、卡巴他赛等。

根据本发明的实施例，所述活性成分为 β -拉帕醌，所述结晶抑制剂为紫杉醇，并且所述 β -拉帕醌与所述紫杉醇的重量比为 1: 0.1~3。由此，结晶抑制剂能够有效抑制活性成分结晶，提高系统的稳定性，所述活性成分的生物利用度显著提高，并且 β -拉帕醌和紫杉醇具有协同增效的作用，从而能够有效治疗或预防癌症，特别是对肺癌的治疗效果显著。

根据本发明的实施例，所述紫杉醇与所述 β -拉帕醌的重量比为 1: 1 和 1:3。由此，紫杉醇抑制 β -拉帕醌结晶的效果显著， β -拉帕醌的生物利用度明显提高，两者之间的协同治疗作用明显。

根据本发明的实施例，所述药物组合物呈各种胶束、白蛋白纳米制剂、胶囊剂、丸

剂、片剂、颗粒剂、口服液体、内服膏剂、气雾剂或喷雾剂的形式。由此，易于进行给药。

根据本发明的实施例，所述药物组合物呈胶束的形式，并且所述胶束是由聚乙二醇聚乳酸嵌段共聚物形成的。由此，不仅能够使活性成分免受人体网状内皮系统的吞噬及其他人体内环境的影响，在病变部位缓慢的进行释放，还能够有效提高活性成分的载药量及生物利用度，从而更好地发挥治疗或预防癌症的功效。

根据本发明的实施例，所述胶束中活性成分的包封率为 11.7%~100%。由此，药物的生物利用较高，治疗或预防癌症，尤其是肺癌的效果显著。

在本发明的另一方面，本发明提供了前面所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或者预防癌症，优选肺癌，更优选非小细胞肺癌。

在本发明的再一方面，本发明还提供了一种制备胶束的方法。根据本发明的实施例，该方法包括：（1）将紫杉醇溶液、 β -拉帕醌溶液和两亲性聚合物溶液混合，其中，所述紫杉醇溶液、 β -拉帕醌溶液和两亲性聚合物溶液均为有机溶液；（2）将步骤（1）中所得到的混合物蒸发至形成薄膜，优选 5 分钟内蒸发至形成薄膜；（3）向所述薄膜中加入水之后进行超声处理；（4）将步骤（3）中所得到的超声处理产物进行过滤，以便获得所述胶束。发明人发现，利用本发明的该方法能够快速有效地制备获得所述胶束，且操作简单、易于控制，对设备没有特殊要求，适合规模化生产。另外，紫杉醇能够有效抑制 β -拉帕醌结晶，从而显著提高 β -拉帕醌的载药量和生物利用度，且形成的胶束稳定性较好，能够有效用于治疗或预防癌症，特别是肺癌。

根据本发明的实施例，所述紫杉醇溶液为紫杉醇在乙腈中的溶液。根据本发明的实施例，所述紫杉醇溶液的浓度为 4 mg/ml。由此，有利于胶束的形成，提高制备胶束的效率。

根据本发明的实施例，所述 β -拉帕醌溶液为 β -拉帕醌在乙腈中的溶液。根据本发明的实施例，所述 β -拉帕醌溶液的浓度为 4 mg/ml。由此，有利于胶束的形成，提高制备胶束的效率。

根据本发明的实施例，所述两亲性聚合物为聚乙二醇聚乳酸嵌段共聚物。由此，安全无毒，能够有效用于临床治疗。

根据本发明的实施例，所述两亲性聚合物溶液为两亲性聚合物在乙腈中的溶液。根据本发明的实施例，所述两亲性聚合物溶液的浓度为 36 mg/ml。由此，有利于胶束的形成，提高制备胶束的效率。

根据本发明的实施例，所述超声处理是于 300 瓦下，处理 5 分钟。由此，有利于胶束的形成，提高制备胶束的效率。

根据本发明的实施例，所述过滤是利用孔径为 0.45 μm 的尼龙滤器进行的。由此，能够有效去除溶液中未被包封的，沉淀聚集的紫杉醇和 β -拉帕醌。

5

附图说明

图 1 显示了根据本发明的一个实施例，不同配比 LPC 和 PTX 的混合物的 DSC 检测结果，其中，

图 1a 为冷却速度为 10 摄氏度/分钟时，冷却过程中 LPC 的 DSC 检测结果图，

图 1b 为升温速度为 1 摄氏度/分钟时，样品粉末 9/1 LPC/PTX、7/3 LPC/PTX、5/5 LPC/PTX 以及 LPC 的 DSC 检测结果图；

图 2 显示了根据本发明的一个实施例，LPC 溶液、PTX 溶液和 LPC 和 PTX 的混合溶液的色谱图，其中，

图 2A 为检测波长为 257 nm 条件下，LPC 溶液（LPC）以及 LPC 和 PTX 的混合溶液（5/5 LPC/PTX）的色谱图，

图 2B 为检测波长为 227 nm 条件下，PTX 溶液（PTX）以及 LPC 和 PTX 的混合溶液（5/5 LPC/PTX）的色谱图；

图 3 显示了根据本发明的一个实施例，LPC 过饱和溶液以及 LPC 和 PTX 混合物的过饱和溶液的 LPC 浓度-时间曲线；

图 4 显示了根据本发明的一个实施例，LPC 沉淀样品以及 LPC 和 PTX 的混合物沉淀样品的扫描电子显微镜照片，其中，

图 4A 为 LPC 沉淀样品的扫描电子显微镜照片，

图 4B 为 LPC 和 PTX 的混合物沉淀样品的扫描电子显微镜照片；

图 5 显示了根据本发明的一个实施例，LPC 沉淀样品、PTX 沉淀样品以及 LPC 和 PTX 混合物沉淀样品（LPC/PTX）的粉末 X 射线衍射谱图；

图 6 显示了根据本发明的一个实施例，不同配比胶束的照片；

图 7 显示了根据本发明的一个实施例，不同配比胶束的 DLS 检测结果，其中，

图 7A 为 LM 胶束的 DLS 检测结果，

图 7B 为 7L3PM 胶束的 DLS 检测结果，

图 7C 为 5L5PM 胶束的 DLS 检测结果；

图 8 显示了根据本发明的一个实施例，不同配比胶束的透射电子显微镜照片；

图 9 显示了根据本发明的一个实施例，不同配比胶束的核磁共振谱图；

图 10 显示了根据本发明的一个实施例，不同配比胶束的体外药物释放曲线，其中，

图 10A 为以磷酸盐缓冲液作为释放介质时的药物释放曲线，

图 10B 为以水杨酸盐作为释放介质时的药物释放曲线。

发明详细描述

下面详细描述本发明的实施例。下面描述的实施例是示例性的，仅用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

在本发明的一个方面，本发明提供了一种药物组合物。根据本发明的实施例，该药物

组合物包含：活性成分；以及结晶抑制剂。发明人发现，在本发明的药物组合物中，结晶抑制剂能够有效抑制活性成分的结晶，从而显著提高活性成分的生物利用度。

根据本发明实施例的药物组合物，还可以具有如下附加技术特征：

5 根据本发明的实施例，所述活性成分为结晶速度快的药物分子。需要说明的是，在本文中所使用的表达方式“结晶速度快的药物分子”是指结晶能力为“I类”的药物，即在DSC中熔融药物在降温过程中结晶，文献参见“J.A. Baird, B. Van Eerdenbrugh, and L.S. Taylor. A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 99:3787-3806 (2010).”。

0 根据本发明的实施例，所述活性成分为溶解度低的药物分子。需要说明的是，在本文中所使用的表达方式“溶解度低的药物”是指药物的使用剂量不能被临床可接受体积的水溶液所溶解。比如，对于 β -拉帕醌，其溶解度是0.38mg/mL，但是剂量>500mg，水溶液制剂的体积太大，不能临床实现。

5 根据本发明的实施例，所述结晶抑制剂为可以抑制活性成分结晶，并且和活性成分有药理学协同作用的药物分子。需要说明的是，在本文中所使用的表达方式“可以抑制活性成分结晶，并且和活性成分有药理学协同作用的药物分子”是指结晶抑制剂为和活性成分有较强物理相互作用，并且自身有较高玻璃化转变温度 T_g （大于20°C）的物质，其中，物理相互作用可以用光谱法，比如红外，拉曼等来定性验证，其定量衡量可以用弗洛里-哈金斯公式（Flory-Huggins equation）相互作用参数 x ，用熔点降低的方法测得的结晶抑制剂和活性成分的相互作用参数 $x < 0$ 或者为不远大于0的正值。

0 根据本发明的实施例，所述活性成分为选自 β -拉帕醌， β -拉帕醌类似物、衍生物、或者前药的至少一种。申请人认为可以采用现有的任何已知的 β -拉帕醌， β -拉帕醌的类似物、衍生物、或者前药，关于 β -拉帕醌的类似物、衍生物、或者前药的种类可参照以下文献：Xinpeng Ma , Xiumei Huang, et al, Prodrug Strategy to Achieve Lyophilizable, High Drug Loading Micelle Formulations Through Diester Derivatives of β -Lapachone, *Adv. Healthcare Mater.* 2014,DOI: 10.1002/adhm.201300590。

5 根据本发明的实施例，所述结晶抑制剂为选自紫杉醇、紫杉醇类似物/衍生物的至少一种。根据本发明的实施例，所述紫杉醇类似物/衍生物可以为多西紫杉醇或者卡巴他赛等。

0 β -拉帕醌水溶性较差，在水中的溶解度只有0.038 mg/ml，有研究发现， β -拉帕醌与羟丙基- β -环糊精(HP β -CD)之间的络合作用可以很大程度上提高其溶解度和生物利用度，但由于存在溶血副作用而无法临床应用。并且， β -拉帕醌与白蛋白的结合能力较弱，也无法像紫杉醇一样形成白蛋白络合物而有效应用。此外， β -拉帕醌的结晶速度非常快，利用药物载体输送至体内时，很容易从载体上脱离，生物利用度较低。

5 在本发明的实施例中，所述活性成分为 β -拉帕醌，所述结晶抑制剂为紫杉醇，并且所述 β -拉帕醌与所述紫杉醇的重量比为1:0.1~3。由此，结晶抑制剂紫杉醇能够有效抑制活性成分 β -拉帕醌结晶，提高系统的稳定性，所述活性成分的生物利用度显著提高，并且 β -拉帕醌和紫杉醇具有协同增效的作用，从而能够有效治疗或预防癌症，特别是

对肺癌的治疗效果显著。

根据本发明的实施例，所述紫杉醇与所述 β -拉帕醌的重量比为1:1和1:3。由此，紫杉醇抑制 β -拉帕醌结晶的效果显著， β -拉帕醌的生物利用度明显提高，两者之间的协同治疗作用明显。

5 根据本发明的实施例，所述药物组合物的剂型不受特别限制，本领域技术人员可以根据实际情况灵活选择。根据本发明的实施例，所述药物组合物呈胶束、胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体、内服膏剂、气雾剂或喷雾剂的形式。由此，易于进行给药。

0 聚合物胶束作为药物载体，越来越受到瞩目。聚合物胶束能够形成独特的核壳结构，外壳由亲水链段形成，内核由疏水链段形成，这样可以将疏水药物包裹在胶束的内核，并对所载入药物进行保护。胶束粒径一般为10-100纳米，使其可以逃离人体网状内皮系统（RES）的吞噬及其他人体内环境的影响，同时能够增加实体瘤的高通透性和滞留效应（EPR）。因而，根据本发明的实施例，所述药物组合物呈胶束的形式，并且所述胶束的载体是聚乙二醇聚乳酸二嵌段共聚物（PEG-PLA）。由此，能够阻止活性成分被人体网状内皮系统清除和降解成无毒的单体被排泄出体外，且亲水段的PEG具有易溶于水、链易流动和低毒的优点，可达到长循环的效果。此外，胶束体系还能够有效提高活性成分的载药量及生物利用度，从而更好地发挥治疗或预防癌症的功效。

根据本发明的实施例，所述胶束中活性成分的包封率为11.7%~100%。由此，药物的生物利用较高，治疗或预防癌症，尤其是肺癌的效果显著。

0 在本发明的另一方面，本发明提供了前面所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或者预防癌症，优选肺癌，更优选非小细胞肺癌。

在本发明的再一方面，本发明还提供了一种制备胶束的方法。根据本发明的实施例，该方法包括以下步骤：

（1）将紫杉醇溶液、 β -拉帕醌溶液和两亲性聚合物溶液混合，其中，所述紫杉醇溶液、 β -拉帕醌溶液和两亲性聚合物溶液均为有机溶液。

5 根据本发明的实施例，所述紫杉醇溶液为紫杉醇在乙腈中的溶液。根据本发明的实施例，所述紫杉醇溶液的浓度为4 mg/ml。由此，有利于胶束的形成，提高制备胶束的效率。

根据本发明的实施例，所述 β -拉帕醌溶液为 β -拉帕醌在乙腈中的溶液。根据本发明的实施例，所述 β -拉帕醌溶液的浓度为4 mg/ml。由此，有利于胶束的形成，提高制备胶束的效率。

0 根据本发明的实施例，所述两亲性聚合物为聚乙二醇聚乳酸二嵌段共聚物。由此，安全无毒，能够有效用于临床治疗。

根据本发明的实施例，所述两亲性聚合物溶液为两亲性聚合物在乙腈中的溶液。根据本发明的实施例，所述两亲性聚合物溶液的浓度为36 mg/ml。由此，有利于胶束的形成，提高制备胶束的效率。

5 （2）将步骤（1）中所得到的混合物蒸发至形成薄膜。根据本发明的实施例，将步骤（1）中所得到的混合物5分钟内蒸发至形成薄膜。

(3) 向所述薄膜中加入水之后进行超声处理。根据本发明的实施例，所述超声处理是于 300 瓦下，处理 5 分钟。由此，有利于分散，提高制备胶束的效率。

(4) 将步骤 (3) 中所得到的超声处理产物进行过滤，以便获得所述胶束。根据本发明的实施例，所述过滤是利用孔径为 0.45 μm 的尼龙滤器进行的。由此，能够有效去除溶液中未被包封的，沉淀聚集的紫杉醇和 β -拉帕醌。

发明人发现，利用本发明的该方法能够快速有效地制备获得所述胶束，且操作简单、易于控制，对设备没有特殊要求，适合规模化生产。另外，紫杉醇能够有效抑制 β -拉帕醌结晶，从而显著提高 β -拉帕醌的载药量和生物利用度，且形成的胶束稳定性较好，能够有效用于治疗或预防癌症，特别是肺癌。

0

下面将结合实施例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解，下面的实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件（例如参考 J.萨姆布鲁克等著，黄培堂等译的《分子克隆实验指南》，第三版，科学出版社）或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品，例如可以采购自 Illumina 公司。

5

实施例 1

按照以下步骤，对不同配比 LPC 和 PTX 的混合物以及 LPC 进行差示扫描热量法(DSC)检测，具体如下：

将 0.1 g 质量比分别为 9/1、7/3、5/5 的 LPC 和 PTX 的混合物以及纯的 LPC，分别溶于 2 ml 二氯甲烷中，于 100 摄氏度下快速蒸发溶剂后，将蒸发产物置于真空条件下过夜，然后用研钵研碎，分别得到样品粉末 9/1 LPC/PTX、7/3 LPC/PTX、5/5 LPC/PTX 以及 LPC。

0

将上述得到的样品粉末及 LPC 分别装入盖有针孔的铝盘，将铝盘置于 DSC Q2000 差示扫描量热仪(TA Instruments, New Castle, DE, USA) 的样品台上，先将铝盘中的样品预加热至 105 摄氏度，以除去剩余的溶剂和水分，然后，以 1 摄氏度/分钟或 10 摄氏度/分钟的升温速度，将样品加热至 LPC 的熔点以上，然后淬冷至 0 摄氏度，其中，所有晶体全部熔融时的温度记为 T_{end} 。部分检测结果如图 1 所示，其中，图 1a 为冷却速度为 10 摄氏度/分钟时，冷却过程中 LPC 的 DSC 检测结果图，图 1a 中左上侧的插图为 LPC 的偏光显微镜照片；图 1b 为升温速度为 1 摄氏度/分钟时，样品粉末 9/1 LPC/PTX、7/3 LPC/PTX、5/5 LPC/PTX 以及 LPC 的 DSC 检测结果图。

5

由图 1a 可以看出，当冷却速度为 10 摄氏度/分钟时，LPC 的 DSC 检测曲线中存在一个绳套曲线，当采用不同的降温速度时，冷却过程中，LPC 的 DSC 检测曲线中仍存在一个绳套曲线（数据未示出）。这个现象说明 LPC 的结晶速度过快，以致于 DSC 检测仪来不及对放热过程进行反应。由图 1b 可以看出，将 LPC 和 PTX 以不同比例混合，LPC 的熔点产生很大的变化，通过弗洛里-哈金斯公式 (Flory-Huggins equation) 计算得到的相互作用参数 x 为 -0.01，而相互作用参数为负值说明 LPC 和 PTX 之间存在强烈的物理作用，同时表明在固体状态下，PTX 能够显著的抑制 LPC 结晶。

5

实施例 2

将 10 mg 的 LPC 和 10 mg 的 PTX 分别溶于 10 ml 乙腈中，然后将得到的溶液稀释，分别得到浓度为 5 $\mu\text{g/ml}$ 的 LPC 溶液和 PTX 溶液，再将 LPC 溶液和 PTX 溶液混合，得到 LPC 和 PTX 在乙腈中的浓度均为 5 $\mu\text{g/ml}$ 的混合溶液。将上述得到的 LPC 溶液、PTX 溶液以及 LPC 和 PTX 的混合溶液于室温下放置 48 小时后，利用高效液相色谱（SHIMADZU Prominence LC-20A, Japan）进行检测。其中，色谱柱为 InertSustain® C18，检测温度为 30 摄氏度，流动相为体积比为 1:1 的乙腈和水的混合溶液，流速为 1.0 ml/min，进样量为 10 μl ，每个样品进行三次重复实验。检测结果如图 2 所示，其中，图 2A 为检测波长为 257 nm 条件下，LPC 溶液（LPC）以及 LPC 和 PTX 的混合溶液（5/5 LPC/PTX）的色谱图，图 2B 为检测波长为 227 nm 条件下，PTX 溶液（PTX）以及 LPC 和 PTX 的混合溶液（5/5 LPC/PTX）的色谱图。

结果显示：在所有样品溶液中，LPC 和 PTX 的保留时间均分别为 6.7 分钟和 8.7 分钟，与 LPC 溶液、PTX 溶液相比，LPC 和 PTX 的混合溶液没有新的色谱峰出现，而且与 LPC 和 PTX 相对应的色谱峰的面积也没有变化，这说明 LPC 和 PTX 之间是化学兼容的，有望开发同时负载 LPC 和 PTX 的胶束系统。

实施例 3

将 20 mg 的 LPC 溶于 4 ml 的甲醇中，得到浓度为 5 mg/ml 的 LPC 溶液，然后，将 20 mg 的 LPC 和 PTX 的混合物溶于 4 ml 的甲醇中，得到 LPC 浓度为 5 mg/ml 的混合溶液，将 1 ml 上述得到的 LPC 溶液和混合溶液分别加入 9 ml 的磷酸盐缓冲溶液（PBS，PH=7.4）中，得到过饱和溶液，接着，将所得到的两种过饱和溶液于 37 摄氏度下，以恒定速度搅拌，然后，利用 HPLC 于 2 min、5 min、10 min、15 min、20 min 和 25 min 时，分别测定两种过饱和溶液中 LPC 的浓度，绘制 LPC 浓度-时间曲线（见图 3）。其中，色谱检测参数同实施例 2，每个样品进行三次重复实验。

由图 3 的结果可知，与 LPC 过饱和溶液（LPC）相比，LPC 和 PTX 混合物的过饱和溶液（LPC/PTX）中，LPC 的含量明显增加，这说明 PTX 存在能够显著提高 LPC 的过饱和度。

实施例 4

收集上述过饱和溶液中的沉淀，经干燥后，分别用范广达 200 扫描电子显微镜（FEI Quanta 200 Scanning Electron Microscope, Czech）和粉末 X 射线衍射仪（PANalytical X'pert Powder X-ray diffractometer, Almelo, The Netherlands）观察沉淀样品的表面形态和结晶情况。LPC 沉淀样品的扫描电子显微镜（SEM）照片见图 4A，LPC 和 PTX 的混合物沉淀样品的扫描电子显微镜（SEM）照片见图 4B，LPC 沉淀样品、PTX 沉淀样品（获得方法同 LPC 沉淀样品）以及 LPC 和 PTX 混合物沉淀样品（LPC/PTX）的粉末 X 射线衍射（PXRD）结果见图 5。

由图 4 可以看出, LPC 沉淀样品呈完整的晶体, 而有 PTX 存在时, LPC 晶体的形态与之前不同, LPC 和 PTX 混合物沉淀样品不能形成完整的晶体, 表明 PTX 可以抑制 LPC 结晶。由图 5 的结果也可以看出, 当存在 PTX 时, LPC 结晶度显著下降。综上, 表明在水溶液状态下, PTX 能够有效的地抑制 LPC 结晶。

5

实施例 5

将 40 mg 的 β -拉帕醌 (LPC) 溶于 10 ml 的乙腈中, 超声处理 2 分钟, 得到 β -拉帕醌溶液; 将 40 mg 的紫杉醇 (PTX) 溶于 10 ml 的乙腈中, 超声处理 2 分钟, 得到紫杉醇溶液; 将 36 mg/ml 的聚乙二醇聚乳酸嵌段共聚物 (PEG-PLA) 水溶液冷冻, 然后超声处理 30 分钟, 冷冻干燥, 将 360 mg 的经冷冻干燥的 PEG-PLA 溶于 10 ml 的乙腈中, 超声处理 2 分钟, 得到聚乙二醇聚乳酸嵌段共聚物溶液。

将上述获得的 β -拉帕醌溶液、紫杉醇溶液和聚乙二醇聚乳酸嵌段共聚物溶液, 分别按照表 1 所示的比例进行混合, 将所得到的混合物超声处理 2 分钟后, 在 5 分钟内旋转蒸发至形成一层薄膜, 然后向所得到的薄膜中加入 10 ml、温度为 60 摄氏度的纯水, 超声处理 5 分钟后, 利用孔径为 0.45 微米的尼龙滤器去除未包封进胶束的紫杉醇和 β -拉帕醌, 分别得到不同配比的胶束。不同配比的胶束溶液的照片见图 6。

表 1

组别	LPC 溶液(ml)	PTX 溶液(ml)	PEG-PLA 溶液(ml)
空白对照 (BM)	0	0	1
PTX/PEG-PLA (PM)	0	1	1
LPC/PEG-PLA (LM)	1	0	1
9/1 LPC-PTX/PEG-PLA (9L1PM)	1	0.11	1
7/3 LPC-PTX/PEG-PLA (7L3PM)	1	0.429	1
5/5 LPC-PTX/PEG-PLA (5L5PM)	1	1	1
1/3 LPC-PTX/PEG-PLA (1L3PM)	1	3	1

实施例 6

1、按照以下步骤, 分别检测实施例 5 中制备获得的不同配比的胶束中 LPC 或/和 PTX 的包封率、装填密度以及产率:

将 0.5 mL 的胶束溶于 9.5 ml 乙腈中, 然后利用高效液相检测 LPC(257 nm)或 PTX(227 nm), 得到胶束溶液中 LPC 或 PTX 的含量 (包括游离的和包封的 LPC)。

称量 PE 管的重量，将 0.5 ml 的胶束溶液加入已知重量的 PE 管中，冷冻干燥后，准确称量冻干产物的重量，以便于计算胶束的装填密度。

按照如下公式计算包封率、装填密度以及产率，结果见表 2。

5 包封率=胶束内装载的药物质量/加入胶束体系中的药物质量×100%

装填密度=胶束内装载的药物质量/（胶束体系的质量-游离的药物质量）×100%

产率=（胶束体系的质量-游离药物的质量）/理论胶束体系的质量×100%

0

表 2

胶束样品	LPC 理论上的载药量 (%)	所有药物理论上的载药	胶束的粒径 (nm)	多分散性	LPC 的包封率 (%)	LPC 的装填密度 (%)	所有药物的包封率 (%)	所有药物的装填密度 (%)
PM	10	10	41.8±0.4	0.08±0.01	~	~	100.7±0.6	10.2±0.6
LM	10	10	41.9±2.0	0.12±0.06	11.7±2.4	1.3±0.4	~	~
9L1PM	9.9	11	41.4±0.3	0.08±0.01	14.4±0.9	1.7±0.2	22.7±0.8	2.9±0.2
7L3PM	9.6	14	44.7±0.3	0.13±0.02	25.6±2.4	2.8±0.6	49.4±3.0	7.6±1.0
5L5PM	9	18	49.1±0.6	0.09±0.01	82.1±9.9	8.1±1.9	95.6±8.4	17.2±0.4
1L3PM	7.7	31	63.1±2.4	0.15±0.01	100.7±2.2	8.3±0.38	100.3±3.0	33.2±1.0

然后，收集上述步骤中剩余的胶束溶液，于 4 摄氏度下肉眼观察，并拍摄照片，并利用动态光散射法 (DLS) 检测不同配比胶束的尺寸及多分散性。不同配比胶束的照片见图 6，不同配比胶束的尺寸及多分散性结果见表 2 和图 7，其中，图 7A 为 LM 胶束的 DLS 检测结果，图 7B 为 7L3PM 胶束的 DLS 检测结果，图 7C 为 5L5PM 胶束的 DLS 检测结果。

由表 2 的数据可以看出，随着 PTX 含量的增加，LPC 在胶束中的含量明显提高，这点可以从图 6 中不同配比胶束的颜色中很直观的看出，特别是在 LM 胶束和 5L5LM 胶束中表现的尤其明显，LM 胶束中，LPC 的含量仅为 1.3±0.4%，而在 5L5PM 胶束中，LPC 的含量达到 8.1±1.9%，LPC 的包封率和在 5L5PM 胶束中的浓度均提高了 7 倍。同时，LPC 和 PTX 的总负载率达到 96%，这是非常高的。从表 2 和图 7 的结果可知，胶束的粒径为 40-50nm，有研究报道，这个粒径范围能够有效加强 EPR 效应。另外，发明人发现在 4 摄氏度下保存，24 小时内 5L5PM 胶束的粒径基本没有改变，经高效液相检测得到 LPC 的含量也没有明显变化，说明 5L5PM 能够形成装载 LPC 含量高、稳定性较好的聚合物胶束。

2、利用透射电子显微镜 (TEM) 观察不同配比的胶束，部分胶束的透射电子显微镜照片见图 8。从图 8 中可以看出，胶束呈球形，具有核壳结构。

3、分别以 CDCl₃ 和 D₂O 作为溶剂，对不同配比的胶束进行核磁共振检测，部分结果见图 9。其中，a 为以 CDCl₃ 作为溶剂，PM 胶束的核磁共振谱图，b 为以 CDCl₃ 作为溶剂，LM 胶束的核磁共振谱图，c 为以 CDCl₃ 作为溶剂，5L5PM 胶束的核磁共振谱图，d 为以 D₂O 作为溶剂，5L5PM 胶束的核磁共振谱图。

从图 9 可以看出,以 CDCl_3 作为溶剂时,5L5PM 胶束的核磁共振谱图出现多个共振峰,而当溶剂为 D_2O 时,5L5PM 胶束的核磁共振谱图中没有共振峰出现,这表明 LPC 分散于聚乳酸链段形成的胶束的内核部分。

5 实施例 7

按照下述步骤,对实施例 5 中制备获得的不同配比的胶束进行体外药物释放实验:

将 1 ml 的胶束样品加入透析装置(MWCO= 100,000 Da, Spectrum Float-A-Lyzer)中,在 37°C 、缓慢搅拌条件下,于释放介质(80 ml 的磷酸盐缓冲液(PBS)或 75 ml 1M 的水杨酸盐)中进行透析,透析过程中,分别于 0.5 h、1 h、2 h、3 h、5 h、7 h、12 h、18 h 和 24 h 时,取出 0.5 ml 的释放介质,并利用 HPLC 检测释放介质的成分及各成分的含量,同时,向释放介质中加入等量的新鲜的释放介质。部分结果见图 10。其中,图 10A 为以磷酸盐缓冲液作为释放介质时的药物释放曲线,图 10B 为以水杨酸盐作为释放介质时的药物释放曲线。

从图 10A 的结果可以看出,以磷酸盐缓冲液作为释放介质时,PTX 是否存在,对 LPC 的释放几乎没有影响,3 小时内,LM 和 5L5PM 胶束中,LPC 的累积释放量均达到 50%,而在相同的时间范围内,PTX 不从 PM 胶束中释放,这取决于 PM 物理化学性质。与 PM 胶束相比,在 5L5PM 胶束中,LPC 能够在一定程度上促进 PTX 的释放。从图 10B 可以看出,以水杨酸盐作为释放介质时,在 PM 和 5L5PM 中,3 小时内有 50%的 PTX 被释放,而在 LM 和 5L5PM 中,1 小时内 LPC 的累积释放量就达到 100%。综上,在胶束中的 PTX 的释放速度总是慢于 LPC 的释放速度,这与 LPC 和 PTX 之间具有协同的药理学作用相符。

实施例 8

按照下述步骤,对实施 5 中制备获得的胶束进行对紫杉醇耐药的 A549 细胞系的毒性实验:

将对紫杉醇耐药的 A549 细胞铺于 96 孔黑色底透板中(2000 cells/well),培养 24 小时后,弃去 96 孔板中旧的培养基,加入 200 μL 含不同药物胶束浓度的培养基到细胞中,培养 4 小时,接着更换 200 μL 新鲜的培养基后继续培养 7 天。7 天后,弃去旧的培养基,用 200 μL 的 PBS 清洗细胞后弃去所有 PBS。接着,每孔加 60 μL 的超纯水后,将 96 孔板置于 -80°C 冰箱中 2 小时,再待细胞完全解冻后,每孔加 200 μL 的 1:1000 Hoechst 33258 与 TNE (1mM EDTA, 2M NaCl, 10mM Tris, PH7.5)的染料溶液,室温避光保存 2 小时后,Perkin Elmer 仪器读板,激发光 356nm,发射光 458nm。

实验结果显示,1L3PM 对紫杉醇耐药的 A549 细胞具有显著的细胞毒性。并且,经计算(Graph Pad Prism 5)可得 PM 的 IC_{50} 值(对细胞生存抑制率为 50%时的药物浓度)约为 2 μM ,LM 的 IC_{50} 值约为 6 μM ,而 1L3PM 的 IC_{50} 值仅约为 0.5 μM 。综上可得,LPC 和 PTX 复合胶束对紫杉醇耐药的癌细胞具有显著的协同作用。

实施例 9

按照下述步骤，对实施 5 中制备获得的胶束进行对紫杉醇耐药的肿瘤动物模型的疗效实验：

5 雌性的无胸腺裸鼠（6-8weeks, 18-22g）右后腿皮下注射 5×10^6 对紫杉醇耐药的人源性 A549 非小细胞肺癌。待肿瘤长至约 200 mm^3 时，动物重新随机分组，每组 5 只。动物每周尾静脉给药一次，紫杉醇胶束和复合的胶束都以其中含有的 PTX 量给药，PTX 30mg/kg，共给药三次。空白对照组给予等体积的空白胶束。给药后，肿瘤的体积大小和动物的体重每两天相应地测量和称量一次。用游标卡尺测量肿瘤的长（L）和宽（W），肿瘤的体积等于 $L \times W^2/2$ 。

0 实验结果显示，给药治疗 14 天后，PM 组（PTX 30mg/kg）对紫杉醇耐药的 A549 人肺癌异种移植裸鼠模型的相对肿瘤抑制率为 30%，而 1L3PM 中折算为同等剂量的 PTX 给药时，肿瘤的抑制率为 95%。治疗期间，PM 组和 1L3PM 组动物的体重变化波动不明显。综合而言，1L3PM 组对紫杉醇耐药的 A549 人肺癌异种移植裸鼠模型的疗效显著优于 PM 组，且未出现显著的毒副作用。LPC 和 PTX 复合纳米胶束对紫杉醇耐药的动物模型具有显著的
5 协同治疗作用。

工业实用性

本发明的药物组合物，其中的结晶抑制剂能够有效抑制活性成分的结晶，从而该药物组合物中活性成分的生物利用度非常高。

0

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

5 在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示意性实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不一定指的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何的一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。

权利要求书

- 1、一种药物组合物，其特征在于，包含：
活性成分；以及
5 结晶抑制剂。
- 2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述活性成分为结晶速度快的药物分子。
- 3、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述活性成分为溶解度低的药物分子。
- 0 4、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述结晶抑制剂为可以抑制所述活性成分结晶，并且与所述活性成分有药理学协同作用的药物分子。
- 5 5、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述活性成分为选自 β -拉帕醌、 β -拉帕醌的类似物、衍生物、或者前药的至少一种，
任选地，所述结晶抑制剂为选自紫杉醇、紫杉醇类似物/衍生物的至少一种，其中，所述紫杉醇类似物/衍生物为多烯紫杉醇或者卡巴他赛。
- 6、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于，所述活性成分为 β -拉帕醌，所述结晶抑制剂为紫杉醇，并且所述 β -拉帕醌与所述紫杉醇的重量比为 1: 0.1~3，
优选地，所述紫杉醇与所述 β -拉帕醌的重量比为 1: 1 和 1:3。
- 0 7、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物呈胶束、胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体、内服膏剂、气雾剂或喷雾剂的形式，
优选地，所述药物组合物呈胶束的形式，并且所述胶束是由聚乙二醇聚乳酸嵌段共聚物形成的，
任选地，所述胶束中所述活性成分的包封率为 11.7%~100%。
- 5 8、权利要求 1~7 任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或者预防癌症，优选肺癌，更优选非小细胞肺癌。
- 9、一种制备胶束的方法，其特征在于，包括：
(1) 将紫杉醇溶液、 β -拉帕醌溶液和两亲性聚合物溶液混合，其中，所述紫杉醇溶液、 β -拉帕醌溶液和两亲性聚合物溶液均为有机溶液；
(2) 将步骤 (1) 中所得到的混合物 5 分钟内蒸发至形成薄膜；
0 (3) 向所述薄膜中加入水之后进行超声处理；
(4) 将步骤 (3) 中所得到的超声处理产物进行过滤，以便获得所述胶束。
- 10、根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于，所述紫杉醇溶液为紫杉醇在乙腈中的溶液，
任选地，所述紫杉醇溶液的浓度为 4 mg/ml，
5 任选地，所述 β -拉帕醌溶液为 β -拉帕醌在乙腈中的溶液，
任选地，所述 β -拉帕醌溶液的浓度为 4 mg/ml，

- 任选地，所述两亲性聚合物为聚乙二醇聚乳酸嵌段共聚物，
- 任选地，所述两亲性聚合物溶液为两亲性聚合物在乙腈中的溶液，
- 任选地，所述两亲性聚合物溶液的浓度为 36mg/ml，
- 任选地，所述超声处理是于 300 瓦下，处理 5 分钟，
- 5 任选地，所述过滤是利用孔径为 0.45 μ m 的尼龙滤器进行的。

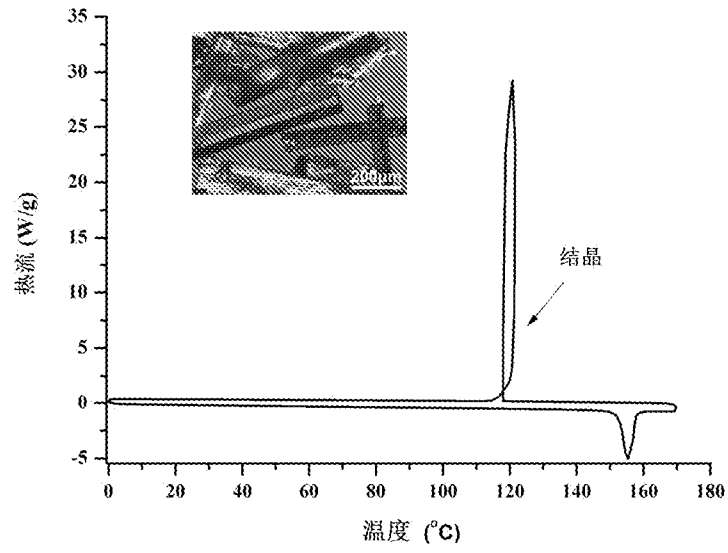


图 1a

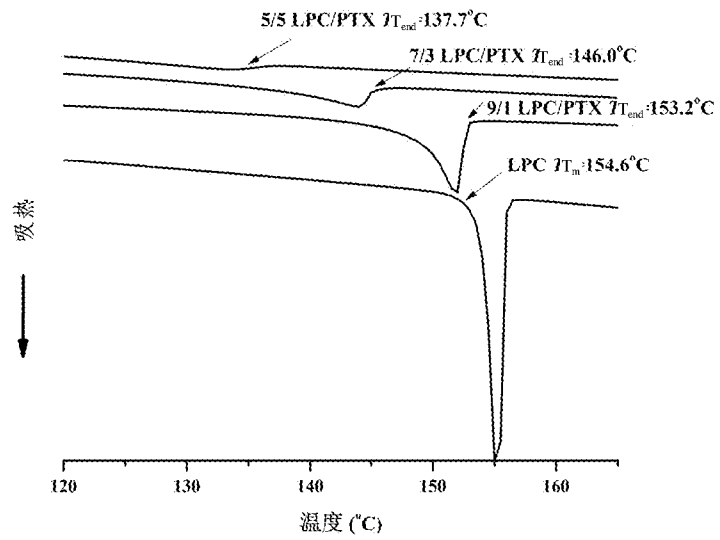


图 1b

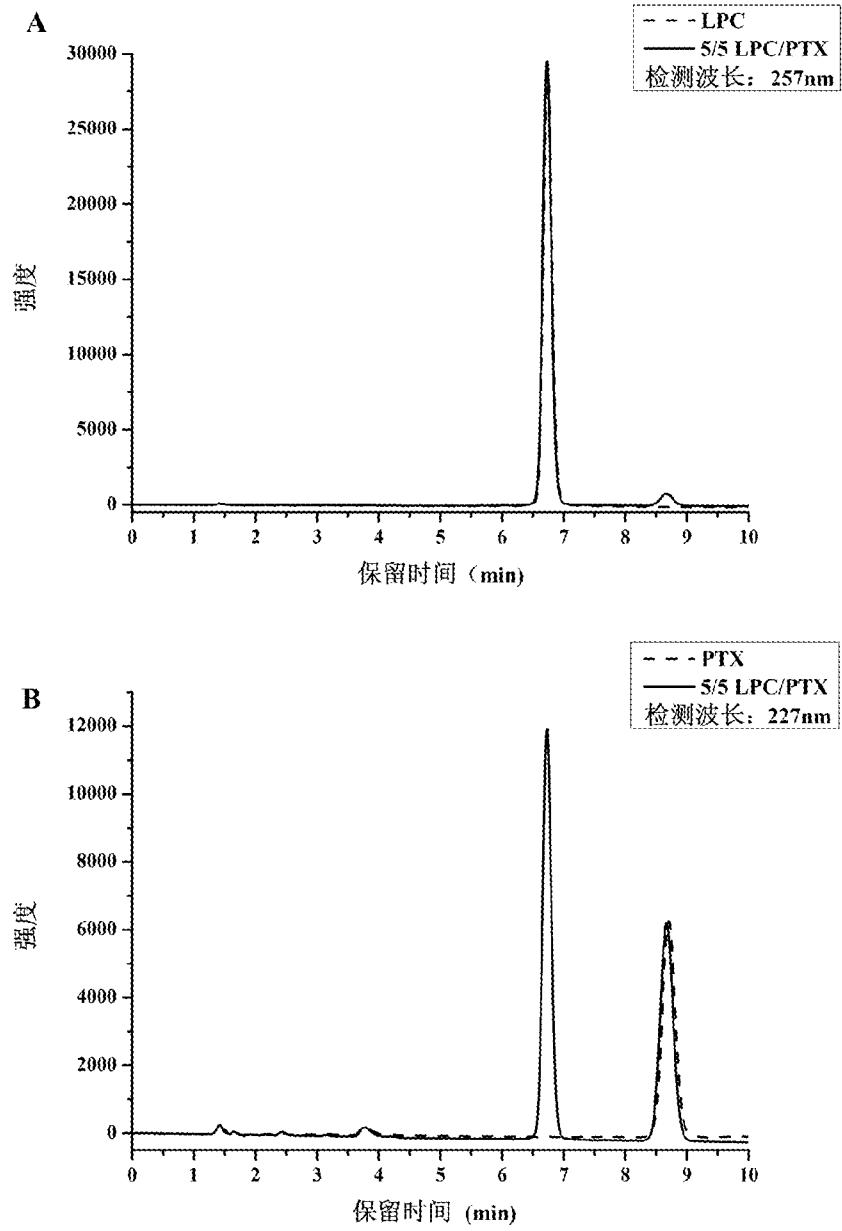


图 2

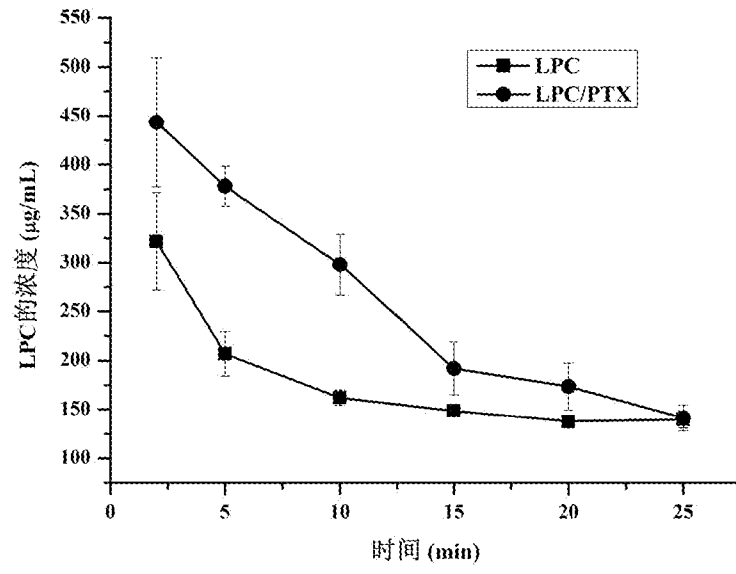


图 3

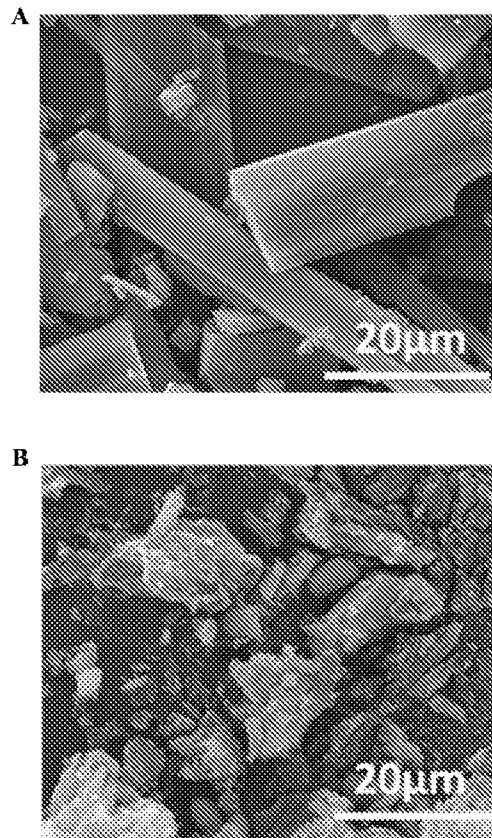


图 4

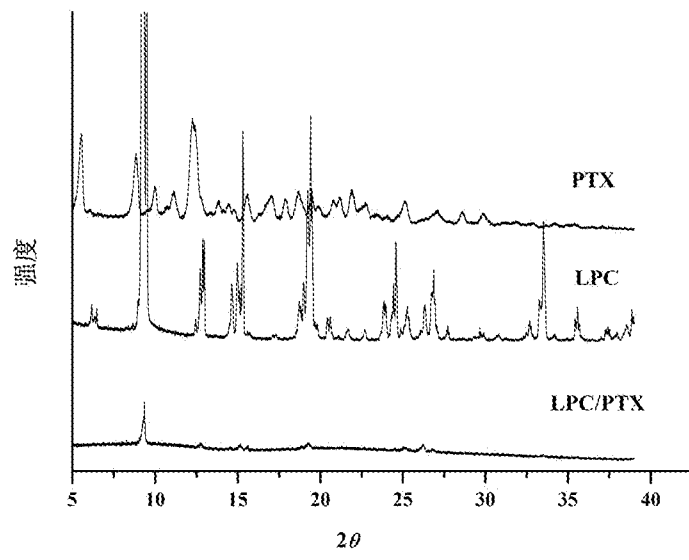


图 5

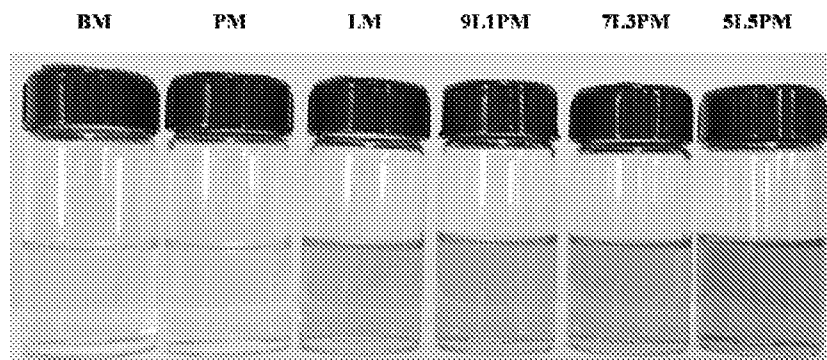


图 6

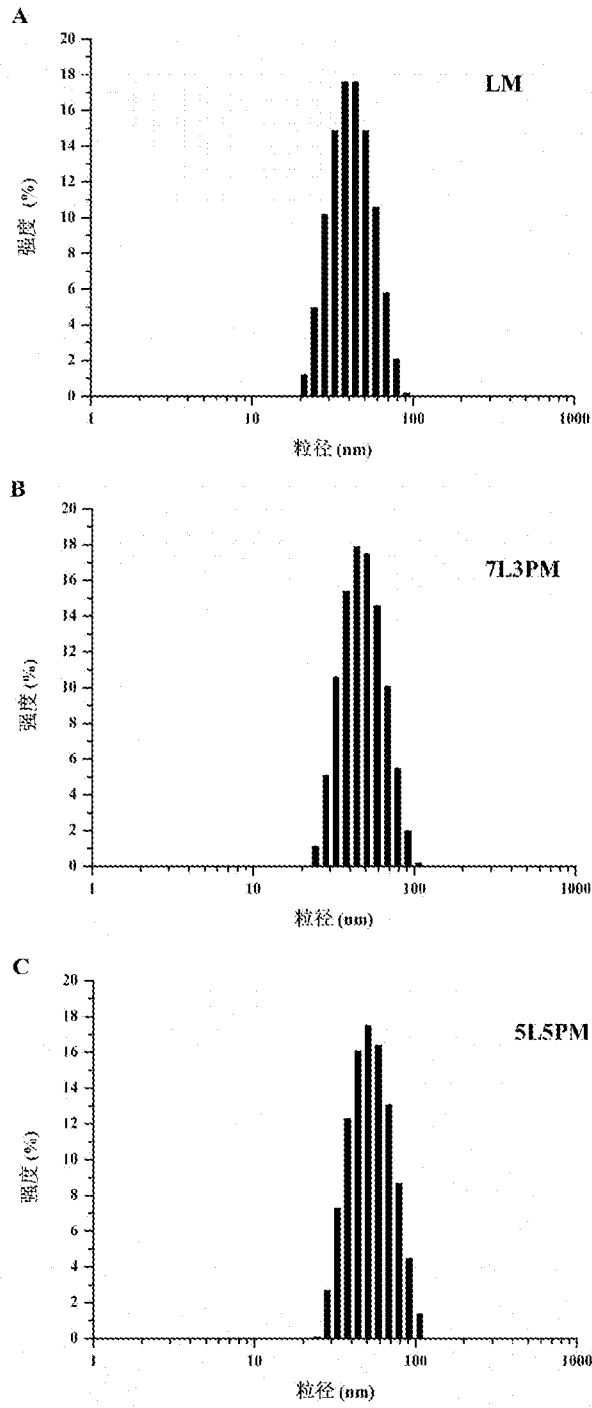


图 7

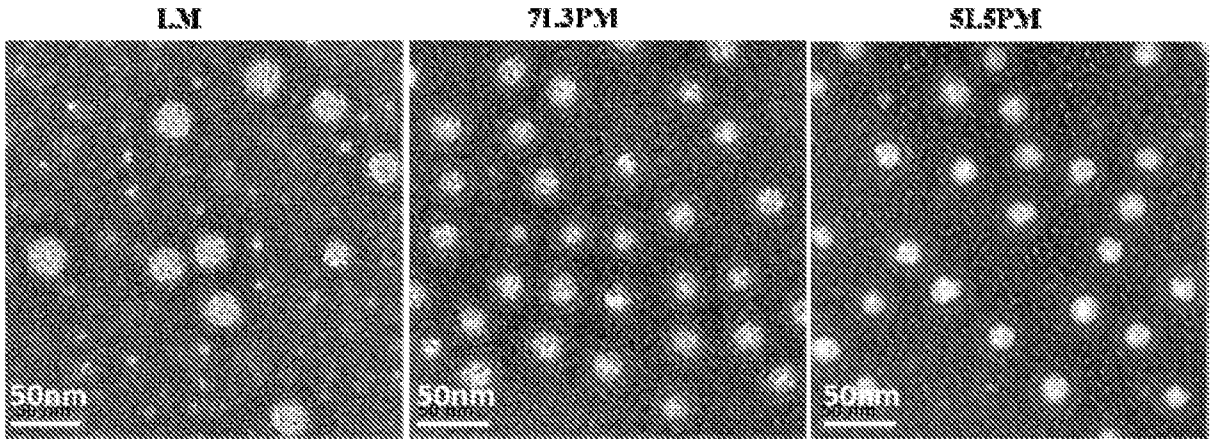


图 8

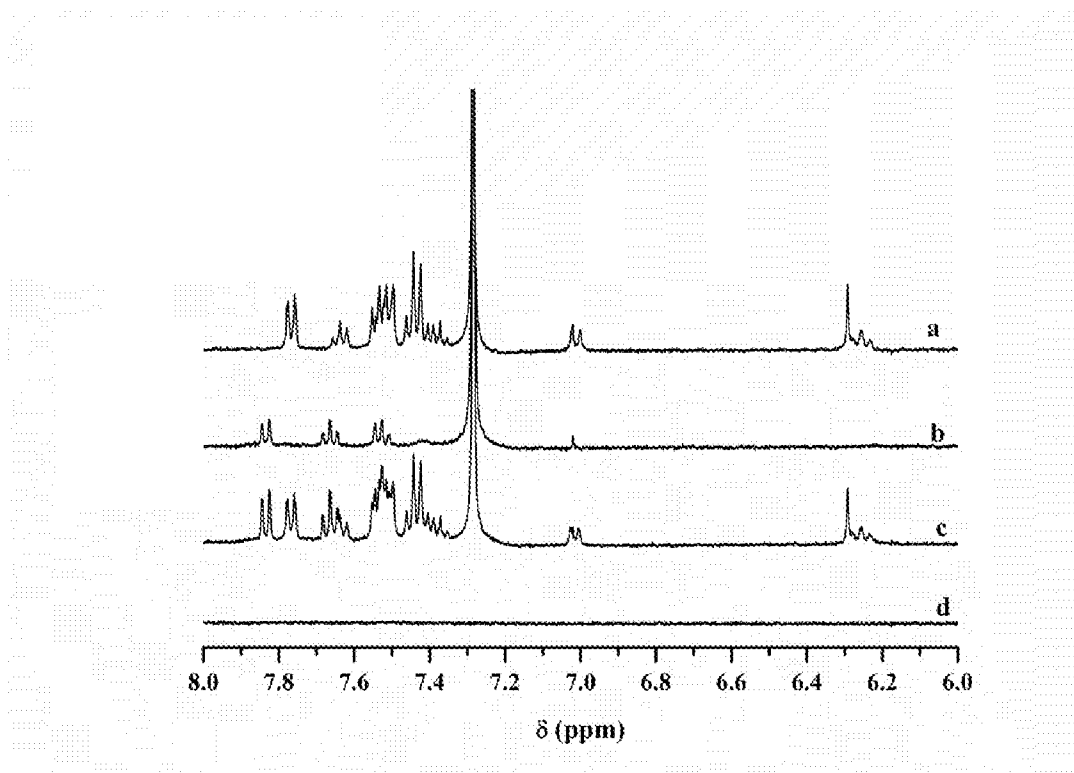


图 9

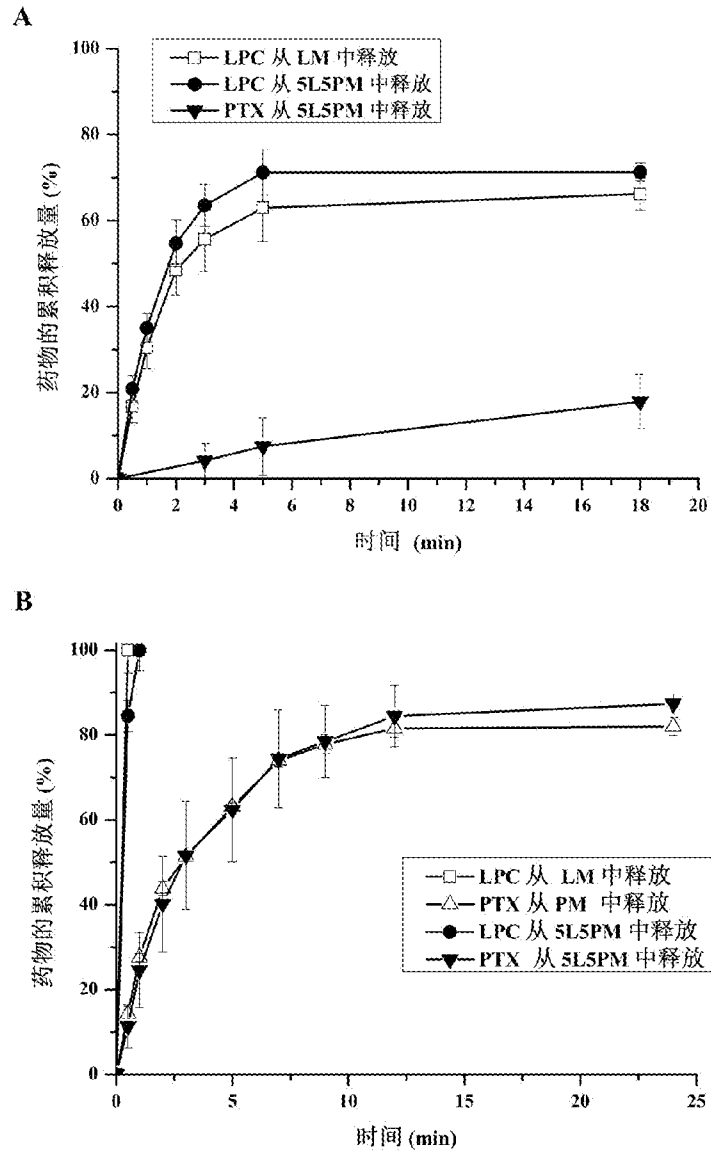


图 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/076102

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/352 (2006.01) i; A61K 31/337 (2006.01) i; A61K 47/34 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/04 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PI, EPODOC, CPRS (CN), CNKI (CN), CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (CN), EMBASE, REG, CAPLUS: taxol, polyethylene glycol, polylactic acid, PACLITAXEL, LAPACHONE, lung, cancer, tumor, peg, pla

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LI, C.J. et al., "Potent inhibition of tumor survival in vivo by beta-lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints", PNAS, vol. 69, pages 13369-13374, no. 23, 09 November 1999 (09.11.1999), the whole document, and particularly page 13370, table 1	1-8
Y	LI, C.J. et al., "Potent inhibition of tumor survival in vivo by beta-lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints", PNAS, vol. 69, pages 13369-13374, no. 23, 09 November 1999 (09.11.1999), the whole document, and particularly page 13370, table 1	7-10
X	WO 0061142 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC.), 19 October 2000 (19.10.2000), description, page 27, table 2	1-8
Y	WO 0061142 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC.), 19 October 2000 (19.10.2000), description, page 27, table 2	7-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search

01 July 2015 (01.07.2015)

Date of mailing of the international search report

10 July 2015 (10.07.2015)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

HUANG, Yijie

Telephone No.: (86-10) **62411202**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/076102

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 102641246 A (NANJING VIROSEC CO., LTD.), 22 August 2012 (22.08.2012), claim 1	7-10
Y	BLANCO, E. et al., "B-Lapachone Micellar Nanotherapeutics for Non-Small Cell Lung Cancer Therapy", CANCER RES, vol. 70, no. 10, 15 May 2010 (15.05.2010), ISSN: 3896-3904, abstract, and page 3, paragraph 3	7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/076102

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 0061142 A1	19 October 2000	EP 1181013 A1	27 February 2002
		JP 2002541200 A	03 December 2002
		US 6664288 B1	16 December 2003
		US 2004087610 A1	06 May 2004
		US 6875745 B2	05 April 2005
		US 2005171031 A1	04 August 2005
		EP 1181013 B1	11 October 2006
		DE 60031268 E	23 November 2006
		DE 60031268 T	24 May 2007
		ES 2273688 T	16 May 2007
		JP 2009051841 A	12 March 2009
CN 102641246 A	22 August 2012	CN 102641246 B	10 September 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/076102

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/352(2006.01)i; A61K 31/337(2006.01)i; A61K 47/34(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>PI, EPODOC, CPRS (CN), CNKI (CN), 中国药学文摘库 (CN), EMBASE, REG, CAPLUS: 拉帕醌, 紫杉醇, 泰素, 肺, 癌, 瘤, 聚乙二醇, 聚乳酸, PACLITAXEL, LAPACHONE, lung, cancer, tumor, peg, pla</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Chiang J. Li等. "Potent inhibition of tumor survival in vivo by beta-lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints." PNAS, 第69卷 第13369-13374页卷, 第23期期, 1999年 11月 9日 (1999 - 11 - 09), 全文, 特别是第13370页表1</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Chiang J. Li等. "Potent inhibition of tumor survival in vivo by beta-lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints." PNAS, 第69卷 第13369-13374页卷, 第23期期, 1999年 11月 9日 (1999 - 11 - 09), 全文, 特别是第13370页表1</td> <td>7-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 0061142 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2000年 10月 19日 (2000 - 10 - 19) 说明书第27页表2</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 0061142 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2000年 10月 19日 (2000 - 10 - 19) 说明书第27页表2</td> <td>7-10</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	Chiang J. Li等. "Potent inhibition of tumor survival in vivo by beta-lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints." PNAS, 第69卷 第13369-13374页卷, 第23期期, 1999年 11月 9日 (1999 - 11 - 09), 全文, 特别是第13370页表1	1-8	Y	Chiang J. Li等. "Potent inhibition of tumor survival in vivo by beta-lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints." PNAS, 第69卷 第13369-13374页卷, 第23期期, 1999年 11月 9日 (1999 - 11 - 09), 全文, 特别是第13370页表1	7-10	X	WO 0061142 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2000年 10月 19日 (2000 - 10 - 19) 说明书第27页表2	1-8	Y	WO 0061142 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2000年 10月 19日 (2000 - 10 - 19) 说明书第27页表2	7-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	Chiang J. Li等. "Potent inhibition of tumor survival in vivo by beta-lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints." PNAS, 第69卷 第13369-13374页卷, 第23期期, 1999年 11月 9日 (1999 - 11 - 09), 全文, 特别是第13370页表1	1-8															
Y	Chiang J. Li等. "Potent inhibition of tumor survival in vivo by beta-lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints." PNAS, 第69卷 第13369-13374页卷, 第23期期, 1999年 11月 9日 (1999 - 11 - 09), 全文, 特别是第13370页表1	7-10															
X	WO 0061142 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2000年 10月 19日 (2000 - 10 - 19) 说明书第27页表2	1-8															
Y	WO 0061142 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2000年 10月 19日 (2000 - 10 - 19) 说明书第27页表2	7-10															
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																
2015年 7月 1日	2015年 7月 10日																
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员																
中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国	黄轶洁																
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62411202																

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 102641246 A (南京维赛医药科技有限公司) 2012年 8月 22日 (2012 - 08 - 22) 权利要求1	7-10
Y	Elvin Blanco等. "β-Lapachone Micellar Nanotherapeutics for Non-Small Cell Lung Cancer Therapy." Cancer Res, 第第70卷卷, 第第10期期, 2010年 5月 15日 (2010 - 05 - 15), ISSN: 3896-3904, 摘要, 第3页第3段	7-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/076102

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	0061142	A1	2000年 10月 19日	EP	1181013	A1	2002年 2月 27日
				JP	2002541200	A	2002年 12月 3日
				US	6664288	B1	2003年 12月 16日
				US	2004087610	A1	2004年 5月 6日
				US	6875745	B2	2005年 4月 5日
				US	2005171031	A1	2005年 8月 4日
				EP	1181013	B1	2006年 10月 11日
				DE	60031268	E	2006年 11月 23日
				DE	60031268	T	2007年 5月 24日
				ES	2273688	T	2007年 5月 16日
				JP	2009051841	A	2009年 3月 12日
CN	102641246	A	2012年 8月 22日	CN	102641246	B	2014年 9月 10日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)