



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109745287 A

(43)申请公布日 2019.05.14

(21)申请号 201811354166.8 *A61K 47/26*(2006.01)

(22)申请日 2011.04.29 *A61P 35/00*(2006.01)

(30)优先权数据 *A61P 35/02*(2006.01)

61/330,705 2010.05.03 US

(62)分案原申请数据  
201180032030.5 2011.04.29

(71)申请人 帝国制药美国公司  
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 边田喜一郎

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 吴培善

(51)Int.Cl.  
*A61K 9/107*(2006.01)  
*A61K 31/337*(2006.01)  
*A61K 47/44*(2017.01)

权利要求书1页 说明书20页

(54)发明名称  
非水性紫杉烷前-乳剂制剂以及制备和使用  
该制剂的方法

(57)摘要  
本发明提供了非水性的紫杉烷前-乳剂制剂。本发明的实施方式的前-乳剂制剂包括紫杉烷、油组分、表面活性剂组分和可选的非水性溶剂组分。本发明还提供了制备和使用该前-乳剂制剂的方法以及包括该前-乳剂制剂的试剂盒。

1. 一种不含乙醇的非水性的多烯紫杉醇液态前-乳剂制剂,包括:  
无水多烯紫杉醇或其水合物,所述无水多烯紫杉醇或其水合物的量的范围为0.1%到5%重量百分比;  
有机酸组分,所述有机酸组分选自乳酸、乙酸和柠檬酸;  
油组分,所述油组分存在的量的范围为0.5%到5%重量百分比;  
表面活性剂组分;以及  
非水性溶剂组分,所述非水性溶剂组分选自至少一种聚乙二醇,所述非水性溶剂组分存在的量的范围为35%到55%重量百分比,  
其中所述非水性的多烯紫杉醇液态前-乳剂制剂适于与水性介质混合后进行静脉给药,和  
其中所述多烯紫杉醇的量与所述油组分的量差50%重量百分比或更小。
2. 根据权利要求1所述的前-乳剂制剂,其中,所述油选自合成油、植物油、生育酚及其组合。
3. 根据权利要求1或2中任一项所述的前-乳剂制剂,其中,所述多烯紫杉醇的量与所述油组分的量差10%重量百分比或更小。
4. 根据权利要求1到3中任一项所述的前-乳剂制剂,其中,所述表面活性剂组分存在的量的范围为10%到98%重量百分比。
5. 根据权利要求4所述的前-乳剂制剂,其中,所述非离子型表面活性剂为聚山梨醇酯-80。
6. 根据权利要求1所述的前-乳剂制剂,其中,所述聚乙二醇的分子量为1000道尔顿或更小。
7. 一种多烯紫杉醇乳剂组合物,其通过将根据权利要求1到6中任一项所述的前-乳剂组合物与水性介质混合来制备。
8. 根据权利要求1到7中任一项所述的前-乳剂制剂,其中  
所述油选自大豆油、橄榄油、芝麻油、玉米油、中链甘油三酸酯、生育酚或其衍生物以及它们的组合;  
所述表面活性剂组分为聚山梨醇酯-80;  
所述非水性溶剂组分为聚乙二醇。
9. 根据权利要求1到8中任一项所述的前-乳剂制剂,其中  
所述有机酸组分为柠檬酸;  
所述油组分为大豆油;  
所述表面活性剂组分为聚山梨醇酯-80;和  
所述非水性溶剂组分为聚乙二醇300。
10. 一种试剂盒,包括:  
(a) 根据权利要求1到9中任一项所述的多烯紫杉醇前-乳剂制剂;以及  
(b) 水性介质。
11. 一种制备根据权利要求1到10中任一项所述的多烯紫杉醇前-乳剂制剂的方法,所述方法包括以足以产生根据权利要求1到10中任一项所述的多烯紫杉醇前-乳剂的方式混合多烯紫杉醇、有机酸组分、油组分、表面活性剂组分和非水性溶剂。

## 非水性紫杉烷前-乳剂制剂以及制备和使用该制剂的方法

本发明申请是基于申请日为2011年4月29日,申请号为201180032030.5(国际申请号为PCT/US2011/034586),发明名称为“非水性紫杉烷前-乳剂制剂以及制备和使用该制剂的方法”的专利申请的分案申请。

相关申请的交叉引用

[0001] 根据35U.S.C.§119(e),本申请要求2010年5月3日递交的序列号为61/330,705的美国临时专利申请的申请日的优先权,该美国临时专利申请的公开内容以引用的方式并入本文。

### 背景技术

[0002] 紫杉烷构成一类自然存在的二萜化合物,包括紫杉醇。最初从太平洋紫杉(短叶红豆杉)的树皮分离出的紫杉醇和其半合成的类似物—多烯紫杉醇为紫杉烷化合物的两个示例。紫杉烷为通过介入微管而终止有丝分裂从而阻碍细胞生长的活性剂。

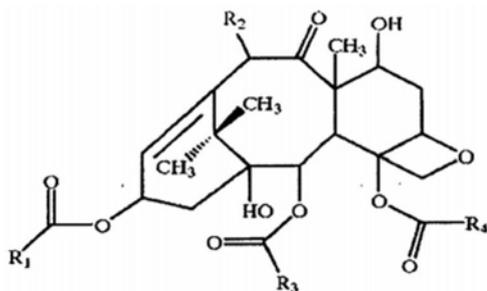
[0003] 紫杉烷可以用来有效地治疗多种癌症,并且已经报道,其在治疗某些炎症性疾病中具有治疗作用。例如,已经发现紫杉醇具有抗卵巢癌和乳腺癌的活性,并且具有抗恶性黑色素瘤、结肠癌、白血病和肺癌的活性(例如,参见Borman,Chemical&Engineering News,1991年9月2日,第11页到18页;The Pharmacological Basis of Therapeutics(Goodman Gilman等编),Pergamon Press,New York(1990),第1239页;Suffness,Antitumor Alkaloids,in:“The Alkaloids,第25卷”,Academic Press,Inc.(1985),第一章,6到18页;Rizzo等,J.Pharm.&Biomed,Anal,8(2):159到164页(1990);以及Biotechnology 9:933-938页(1991年10月))。

[0004] 由于紫杉烷分子难溶于水性载体和脂质载体这一性质,因此,难以将紫杉烷配制在治疗上有用的载体中以便能够将紫杉烷给药至动物。

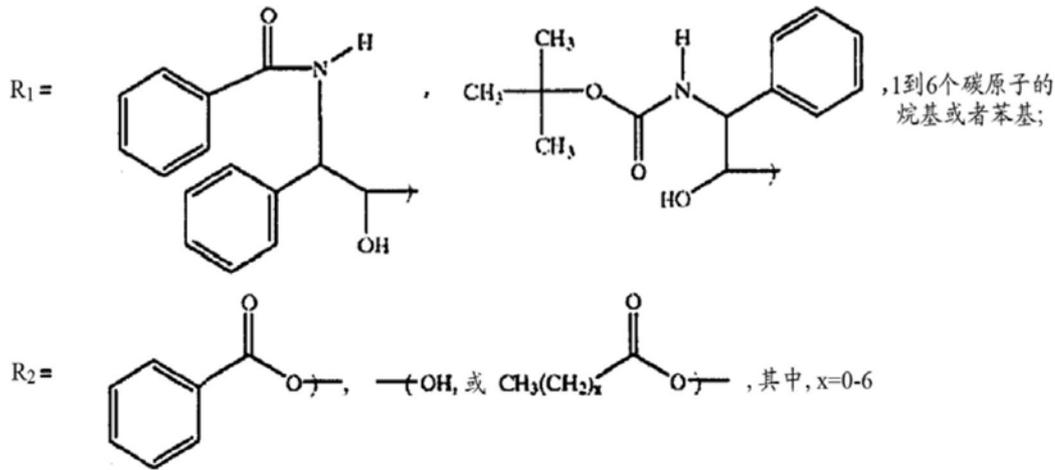
### 发明内容

[0005] 本发明提供了非水性的紫杉烷前-乳剂制剂。前-乳剂制剂包括紫杉烷、油组分、表面活性剂组分和可选的非水性溶剂组分。本发明还提供了该前-乳剂制剂的制备方法和使用方法以及包括该前-乳剂制剂的试剂盒。

[0006] 本发明的多个方面包括非水性的紫杉烷液态前-乳剂制剂,其包括紫杉烷、油组分和表面活性剂组分。在一些情况下:所述紫杉烷由以下分子式来描述:



其中:



$R_3 =$  1到6个碳原子的烷基或者苯基; 以及

$R_4 =$  1到6个碳原子的烷基或者苯基。关注的紫杉烷包括但不限于: 无水紫杉醇或者其水合物以及无水多烯紫杉醇或者其水合物, 其中在一些情况下, 紫杉烷为多烯紫杉醇三水合物。在一些情况下, 油组分存在的量的范围为0.1%到10% (重量/重量), 例如0.3%到5% (重量/重量)。在一些情况下, 该油选自合成油、植物油、生育酚及其组合, 例如, 选自大豆油、橄榄油、芝麻油、玉米油、中链甘油三酸酯、生育酚或其衍生物以及它们的组合。在一些情况下, 紫杉烷的量 and 油组分的量差50% (重量/重量) 或者小于50% (重量/重量), 例如, 其中紫杉烷的量 and 油组分的量差10% (重量/重量) 或者小于10% (重量/重量)。在一些情况下, 表面活性剂组分存在的量的范围为10%到98% (重量/重量)。该表面活性剂组分可包括非离子型表面活性剂, 并且在一些情况下, 该非离子型表面活性剂为聚山梨糖醇80。在一些情况下, 该制剂还包括非水性溶剂组分。在一些情况下, 该非水性溶剂组分存在的量的范围为0.1%到75% (重量/重量), 例如, 该非水性溶剂组分存在的量的范围为15%到65% (重量/重量)。在一些情况下, 该非水性溶剂组分选自丙二醇、甘油、聚乙二醇及其组合。在一些情况下, 该制剂还包括有机酸组分, 例如, 乳酸/乳酸钠组分, 在一些情况下, 该有机酸组分存在的量的范围为0.3%到3% (重量/重量)。

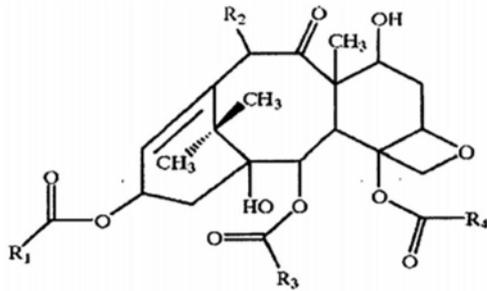
[0007] 在一些实施方式中, 所关注的为基本上由以下物质组成的非水性的紫杉烷前-乳剂制剂: 紫杉烷、大豆油或者MCT (中链甘油三酸酯) 油、聚山梨醇酯80、和丙二醇或平均分子量为1000或者小于1000的聚乙二醇, 其中: 大豆油或者MCT油存在的量为该制剂的10% (重量/重量) 或者小于10% (重量/重量)。关注的紫杉烷包括但不限于无水紫杉醇或者其水合物以及无水多烯紫杉醇或其水合物, 其中, 在一些情况下, 紫杉烷为多烯紫杉醇三水合物。在一些情况下, 大豆油或者MCT油存在的量的范围为0.5%到5% (重量/重量)。在一些情况下, 聚山梨醇酯80存在的量的范围为30% (重量/重量) 或者大于30% (重量/重量)。在一些情况下, 丙二醇或聚乙二醇存在的量的范围为70% (重量/重量) 或者小于70% (重量/重量)。

[0008] 本发明的多个方面包括非水性的紫杉烷前-乳剂制剂, 其包括: 用量范围为0.4%到5% (重量/重量) 的选自紫杉醇、多烯紫杉醇和多烯紫杉醇三水合物的紫杉烷; 用量范围为0.4%到5% (重量/重量) 的选自大豆油和MCT油的油; 用量为30% (重量/重量) 或者大于30% (重量/重量) 的聚山梨醇酯80; 和用量为70%或者小于70% (重量/重量) 的选自丙二醇

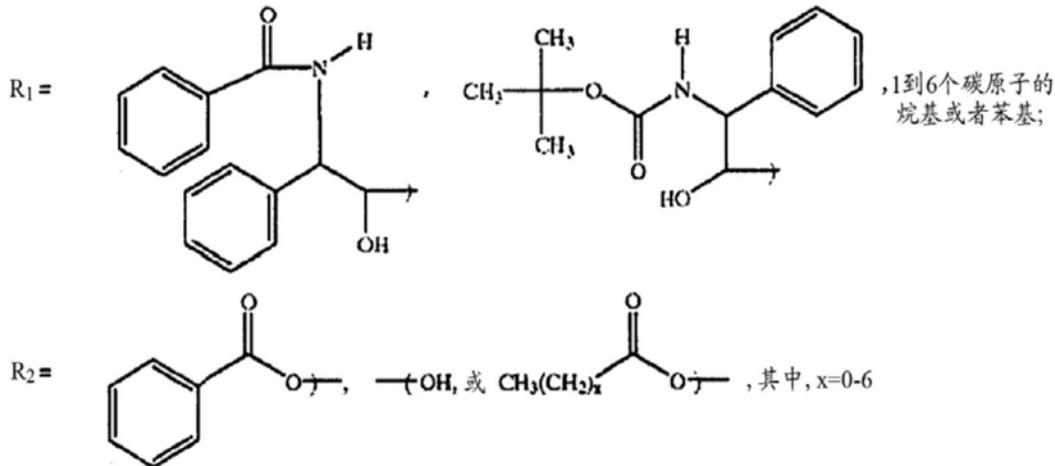
和平均分子量为1000道尔顿或者小于1000道尔顿的聚乙二醇的非水性溶剂。

[0009] 本发明的多个方面包括非水性的紫杉烷前-乳剂制剂,其包括:用量范围为0.5%到5% (重量/重量) 的选自紫杉醇、多烯紫杉醇和多烯紫杉醇三水合物的紫杉烷;用量范围为0.4%到5% (重量/重量) 的选自大豆油和MCT油的油;用量为30%或者大于30% (重量/重量) 的聚山梨醇酯80;和用量为70%或者小于70% (重量/重量) 的选自丙二醇和平均分子量为1000道尔顿或者小于1000道尔顿的聚乙二醇的非水性溶剂;以及用量范围为0.3%到3% (重量/重量) 的乳酸/乳酸钠组分。

[0010] 本发明的多个方面还包括将紫杉烷给药至对象的方法,所述方法包括:将如上文所述的紫杉烷前-乳剂制剂与水性介质混合以制备紫杉烷乳剂,紫杉烷前-乳剂制剂例如为上文所述的紫杉烷前-乳剂制剂;以及将所述紫杉烷乳剂给药至所述对象。在一些情况下,所述紫杉烷通过以下分子式描述:



其中:



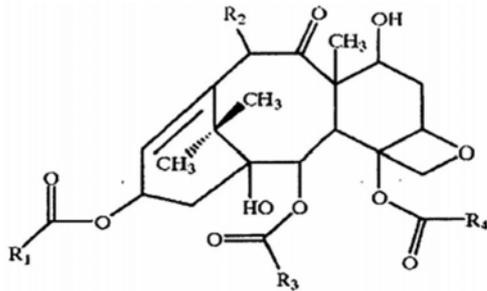
R<sub>3</sub>=1到6个碳原子的烷基或者苯基;以及

R<sub>4</sub>=1到6个碳原子的烷基或者苯基。关注的紫杉烷包括但不限于无水紫杉醇或者其水合物以及无水多烯紫杉醇或者其水合物,其中,在一些情况下,紫杉烷为多烯紫杉醇三水合物。在一些情况下,油组分存在的量的范围为0.1%到10% (重量/重量),例如0.3%到5% (重量/重量)。在一些情况下,油选自合成油、植物油、生育酚及其组合,例如,选自大豆油、橄榄油、芝麻油、玉米油、中链甘油三酸酯、生育酚或其衍生物以及它们的组合。在一些情况下,紫杉烷的量和油组分的量差50%或者小于50% (重量/重量),例如,其中紫杉烷的量和油组分的量差10%或者小于10% (重量/重量)。在一些情况下,表面活性剂组分存在的量的范围为10%到98% (重量/重量)。该表面活性剂组分可包括非离子型表面活性剂,并且在一些情况下,该非离子型表面活性剂为聚山梨醇酯80。在一些情况下,该制剂还包括非水性溶

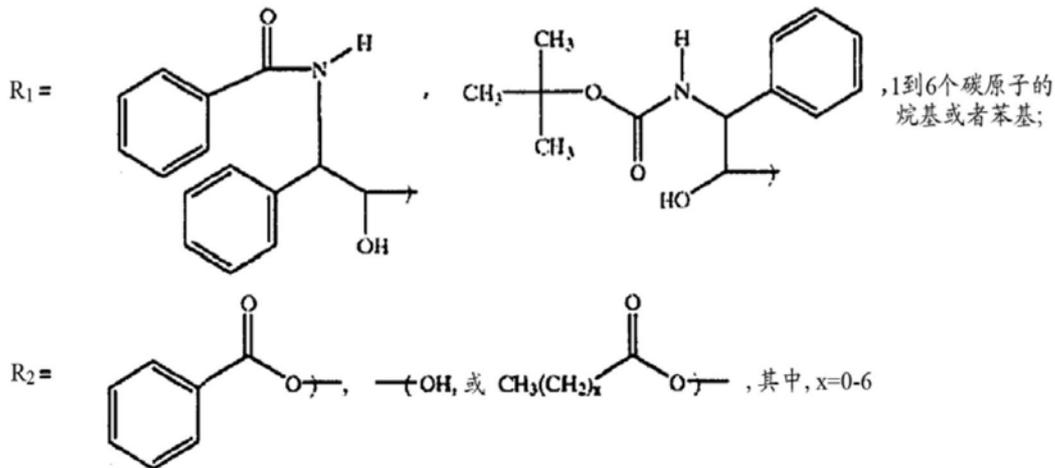
剂组分。在一些情况下,该非水性溶剂组分存在的量的范围为0.1%到75% (重量/重量),例如,该非水性溶剂组分存在的量的范围为15%到65% (重量/重量)。在一些情况下,该非水性溶剂组分选自丙二醇、甘油、聚乙二醇及其组合。在一些情况下,该制剂还包括有机酸组分,例如,乳酸/乳酸钠组分,在一些情况下,该有机酸组分存在的量的范围为0.3%到3% (重量/重量)。

[0011] 在一些情况下,所述方法包括在使紫杉烷前-乳剂制剂与水性介质接触之前储存该前-乳剂制剂1天或大于1天。在一些情况下,所述对象患有细胞增殖性疾病。

[0012] 所关注的还有通过将前-乳剂组合物与水性介质混合所制备的紫杉烷乳剂组合物,该前-乳剂组合物例如为如上文所述的前-乳剂组合物。在一些情况下,所述紫杉烷通过以下分子式来描述:



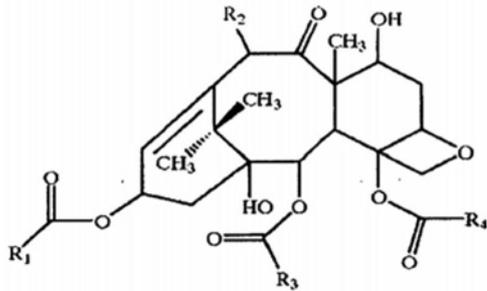
其中:



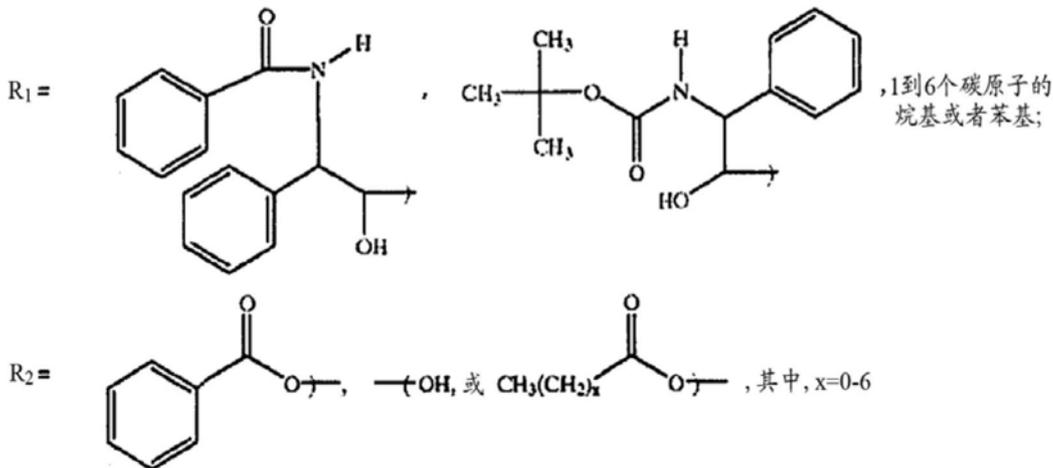
R<sub>4</sub>=1到6个碳原子的烷基或者苯基。关注的紫杉烷包括但不限于无水紫杉醇或者其水合物以及无水多烯紫杉醇或者其水合物,其中,在一些情况下,紫杉烷为多烯紫杉醇三水合物。在一些情况下,油组分存在的量的范围为0.1%到10% (重量/重量),例如0.3%到5% (重量/重量)。在一些情况下,油选自合成油、植物油、生育酚及其组合,例如,选自大豆油、橄榄油、芝麻油、玉米油、中链甘油三酸酯、生育酚或其衍生物以及它们的组合。在一些情况下,紫杉烷的量和油组分的量差50%或者小于50% (重量/重量),例如,其中,紫杉烷的量和油组分的量差10%或者小于10% (重量/重量)。在一些情况下,表面活性剂组分存在的量的范围为10%到98% (重量/重量)。该表面活性剂组分可包括非离子型表面活性剂,并且在一些情况下,非离子型表面活性剂为聚山梨醇酯80。在一些情况下,该制剂还包括非水性溶剂组分。在一些情况下,该非水性溶剂组分存在的量的范围为0.1%到75% (重量/重量),例

如,该非水性溶剂组分存在的量的范围为15%到65% (重量/重量)。在一些情况下,该非水性溶剂组分选自丙二醇、甘油、聚乙二醇及其组合。在一些情况下,该制剂还包括有机酸组分,例如,乳酸/乳酸钠组分,在一些情况下,该有机酸组分存在的量的范围为0.3%到3% (重量/重量)。

[0013] 本发明的多个方面还包括试剂盒,该试剂盒包括例如上文所述的紫杉烷前-乳剂制剂和水性介质。在一些情况下,所述紫杉烷通过以下分子式来描述:



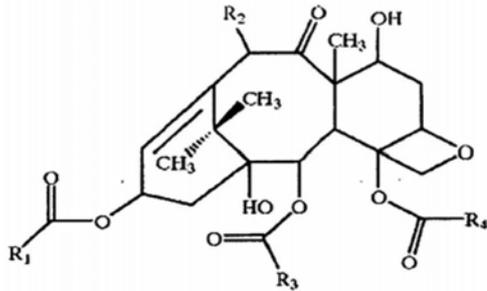
其中:



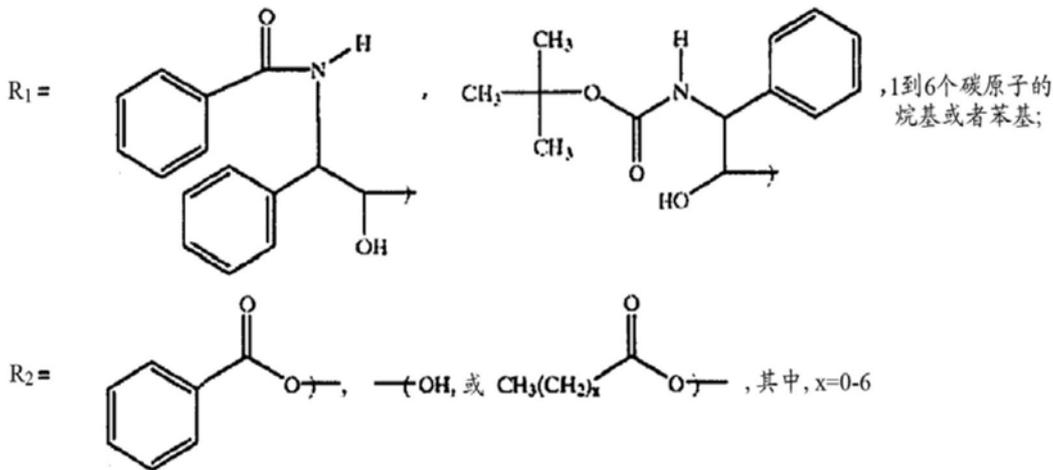
R<sub>3</sub>=1到6个碳原子的烷基或者苯基;以及

R<sub>4</sub>=1到6个碳原子的烷基或者苯基。关注的紫杉烷包括但不限于无水紫杉醇或者其水合物以及无水多烯紫杉醇或者其水合物,其中,在一些情况下,紫杉烷为多烯紫杉醇三水合物。在一些情况下,油组分存在的量的范围为0.1%到10% (重量/重量),例如从0.3%到5% (重量/重量)。在一些情况下,油选自合成油、植物油、生育酚及其组合,例如,选自大豆油、橄榄油、芝麻油、玉米油、中链甘油三酸酯、生育酚或其衍生物以及它们的组合。在一些情况下,紫杉烷的量 and 油组分的量差50%或者小于50% (重量/重量),例如,其中,紫杉烷的量和油组分的量差10%或者小于10% (重量/重量)。在一些情况下,表面活性剂组分存在的量的范围为10%到98% (重量/重量)。该表面活性剂组分可包括非离子型表面活性剂,并且在一些情况下,非离子型表面活性剂为聚山梨醇酯80。在一些情况下,该制剂还包括非水性溶剂组分。在一些情况下,该非水性溶剂组分存在的量的范围为0.1%到75% (重量/重量),例如,该非水性溶剂组分存在的量的范围为15%到65% (重量/重量)。在一些情况下,该非水性溶剂组分选自丙二醇、甘油、聚乙二醇及其组合。在一些情况下,该制剂还包括有机酸组分,例如,乳酸/乳酸钠组分,在一些情况下,该有机酸组分存在的量的范围为0.3%到3% (重量/重量)。

[0014] 本发明的多个方面还包括制备紫杉烷前-乳剂制剂的方法,该紫杉烷前-乳剂制剂例如为如上文所述的紫杉烷前-乳剂制剂,其中所述方法包括以足以产生紫杉烷前-乳剂的方式混合紫杉烷、油组分、表面活性剂和非水性溶剂。在一些情况下,所述紫杉烷通过以下分子式来描述:



其中:



R<sub>3</sub>=1到6个碳原子的烷基或者苯基;以及

R<sub>4</sub>=1到6个碳原子的烷基或者苯基。关注的紫杉烷包括但不限于无水紫杉醇或者其水合物以及无水多烯紫杉醇或者其水合物,其中,在一些情况下,紫杉烷为多烯紫杉醇三水合物。在一些情况下,油组分存在的量的范围为0.1%到10% (重量/重量),例如从0.3%到5% (重量/重量)。在一些情况下,油选自合成油、植物油、生育酚及其组合,例如,选自大豆油、橄榄油、芝麻油、玉米油、中链甘油三酸酯、生育酚或其衍生物以及它们的组合。在一些情况下,紫杉烷的量和油组分的量差50%或者小于50% (重量/重量),例如,其中紫杉烷的量和油组分的量差10%或者小于10% (重量/重量)。在一些情况下,表面活性剂组分存在的量的范围为10%到98% (重量/重量)。该表面活性剂组分可包括非离子型表面活性剂,并且在一些情况下,非离子型表面活性剂为聚山梨醇酯80。在一些情况下,该制剂还包括非水性溶剂组分。在一些情况下,该非水性溶剂组分存在的量的范围为0.1%到75% (重量/重量),例如,该非水性溶剂组分存在的量的范围为15%到65% (重量/重量)。在一些情况下,该非水性溶剂组分选自丙二醇、甘油、聚乙二醇及其组合。在一些情况下,该制剂还包括有机酸组分,例如,乳酸/乳酸钠组分,在一些情况下,该有机酸组分存在的量的范围为0.3%到3% (重量/重量)。

[0015] 在这些方法的一些实施方式中,混合步骤在升高的温度下进行。在一些情况下,所述方法包括:以足以产生初始乳剂组合物的方式将紫杉烷、油组分、表面活性剂组分和非水

性组分与水性液体混合；以及接着自该初始乳剂组合物分离出水以制备紫杉烷前-乳剂制剂。在一些情况下，该分离包括调节该乳剂的压力和/或温度。在一些情况下，该方法还包括过滤该前-乳剂制剂。

[0016] 本申请涉及以下技术方案：

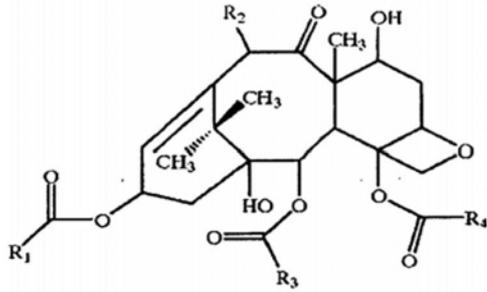
1、一种非水性的紫杉烷液态前-乳剂制剂，包括：

紫杉烷；

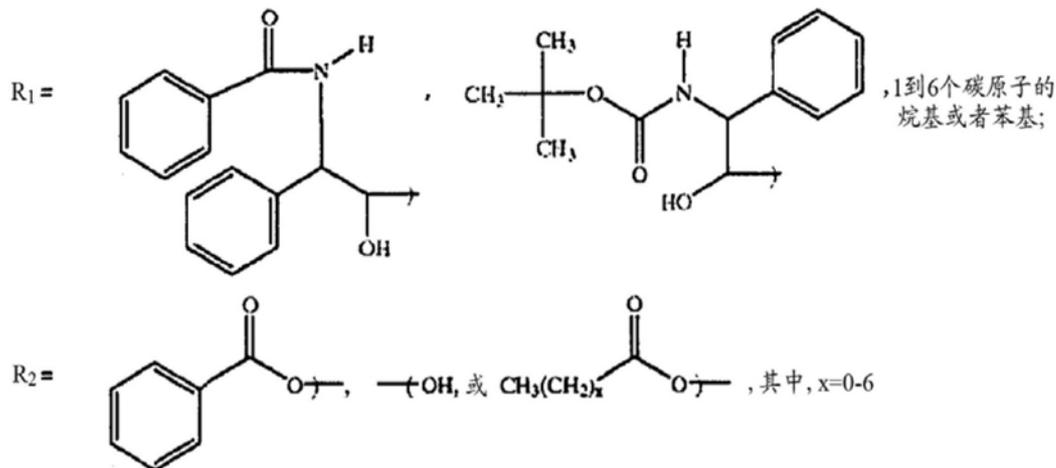
油组分；以及

表面活性剂组分。

2、根据项1所述的前-乳剂制剂，其中，所述紫杉烷通过以下分子式描述：



其中：



3、根据项2所述的前-乳剂制剂，其中，所述紫杉烷为无水紫杉醇或者无水紫杉醇的水合物或者无水多烯紫杉醇或者无水多烯紫杉醇的水合物。

4、根据项1到3中任一项所述的前-乳剂制剂，其中，所述油组分存在的量的范围为0.1%到10%重量百分比。

5、根据项4所述的前-乳剂制剂，其中，所述油选自合成油、植物油、生育酚及其组合。

6、根据项1到5中任一项所述的前-乳剂制剂，其中，所述紫杉烷的量与所述油组分的量差50%重量百分比或者差小于50%重量百分比。

7、根据前述项中任一项所述的前-乳剂制剂，其中，所述表面活性剂组分存在的量的范围为10%到98%重量百分比。

8、根据项7所述的前-乳剂制剂，其中，所述非离子型表面活性剂为聚山梨醇酯-80。

9、根据前述项中任一项所述的前-乳剂制剂,其中,所述制剂还包括非水性溶剂组分。

10、根据项9所述的前-乳剂制剂,其中,所述非水性溶剂组分存在的量的范围为0.1%到75%重量百分比。

11、根据项10所述的前-乳剂制剂,其中,所述非水性溶剂组分选自丙二醇、甘油、聚乙二醇及其组合。

12、根据项1所述的前-乳剂制剂,其中,所述制剂还包括有机酸组分。

13、一种将紫杉烷给药至对象的方法,所述方法包括:

(a) 将根据项1到12中任一项所述的紫杉烷前-乳剂制剂与水性介质混合以制备紫杉烷乳剂;以及

(b) 将所述紫杉烷乳剂给药到所述对象。

14、一种通过将根据项1到12中任一项所述的前-乳剂组合物与水性介质混合而制备的紫杉烷乳剂组合物。

15、一种试剂盒,包括:

(a) 根据项1到12中任一项所述的紫杉烷前-乳剂制剂;以及

(b) 水性介质。

16、一种制备根据项1到12中任一项所述的紫杉烷前-乳剂制剂的方法,所述方法包括足以产生根据项1到12中任一项所述的紫杉烷前-乳剂的方式混合紫杉烷、油组分、表面活性剂组分和非水性溶剂。

## 具体实施方式

[0017] 本文提供了非水性的紫杉烷前-乳剂制剂。前-乳剂制剂包括紫杉烷、油组分、表面活性剂组分和可选的非水性溶剂组分。本文还提供了制备和使用该前-乳剂制剂的方法以及包括该前-乳剂制剂的试剂盒。

[0018] 在更详细地描述本发明之前,应该理解,本发明不限于所描述的具体实施方式,因为实施方式当然可以变化。还应该理解,本文所用的术语仅仅是为了描述特定的实施方式并且不旨在限制,因为本发明的范围将仅由所附的权利要求书所限制。

[0019] 当给出值的范围时,应该理解,在该范围的上限和下限之间的每个中间值(除非上下文清楚地指明,至下限的单位的十分之一)以及该指定范围中的任一其他的指定值或中间值包含在本发明中。这些更小范围的上限和下限可独立地包括在更小的范围内并且也包括在本发明内,其受制于指定范围中的任何特别的排除限制。当指定范围包括端值中的一个或两个端值时,排除一个或者两个这些所包括的端值的范围也包括在本发明中。

[0020] 本文中用数值给出的一些范围前面有术语“约”。本文中使用术语“约”是为了对其后面的准确数值以及与其后面的数值接近或者近似的数值提供精确的支持。在确定一个数值是否与具体列出的数值接近或者近似时,接近的或者近似的未列出的数值可以为这样的数值:在其出现的上下文中,其提供与所述具体列出的数值基本上等价的数值。

[0021] 除非另有限定,否则本文所用的所有科技术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。现将描述代表性的示例性方法和材料,但在本发明的实践和测试中也可使用与本文所描述的方法和材料相似或等价的任何方法和材料。

[0022] 本说明书中引用的所有出版物和专利均以引用的方式并入本文,如同指明每个单

独的出版物或者专利特定地且单独地通过引用并入一样,通过引用方式将所述所有出版物和专利并入本文以公开并描述与所引用的出版物相关的方法和/或材料。对任何出版物的引用是为了引用其在申请日之前的内容并且不应该凭借在先发明而理解为承认本发明不早于该出版物。此外,所提供的出版日期可能不同于实际的出版日期,需要独立地确认。

[0023] 应该注意,本文中和所附的权利要求书中使用的单数形式“一”和“该”包括复数,除非上下文清楚地指明。还应该注意,权利要求书可以排除任何可选的要素。因此,该声明旨在作为在权利要求要素的列举中使用排他性术语如“单独地”、“仅”等或使用“负面”限制的在先基础。

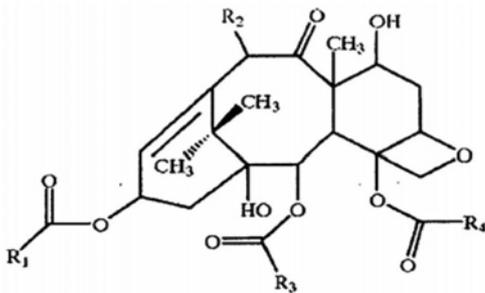
[0024] 阅读该公开内容后对于本领域的技术人员来说是明显的是,本文所描述并说明的各个单独的实施方式具有单独的要素和特征,这些要素和特征可以容易地与其他多个实施方式中的任一实施方式的特征分开或组合,而不脱离本发明的范围或精神。任一提及的方法可以以所提及的事件的顺序或者以逻辑上可行的任何其他顺序来实施。

[0025] 在下文中,首先更详细地描述前-乳剂制剂和由该前-乳剂制剂制备的乳剂以及使用该前-乳剂制剂的方法,随后描述用于制备前-乳剂制剂和乳剂的方法以及可包括所述制剂的试剂盒。

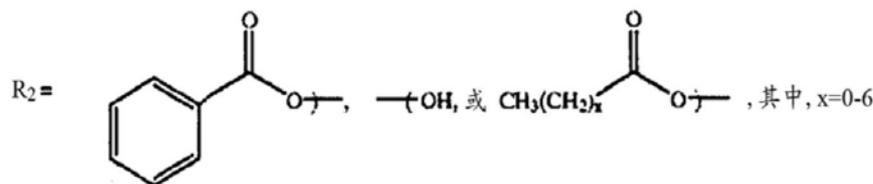
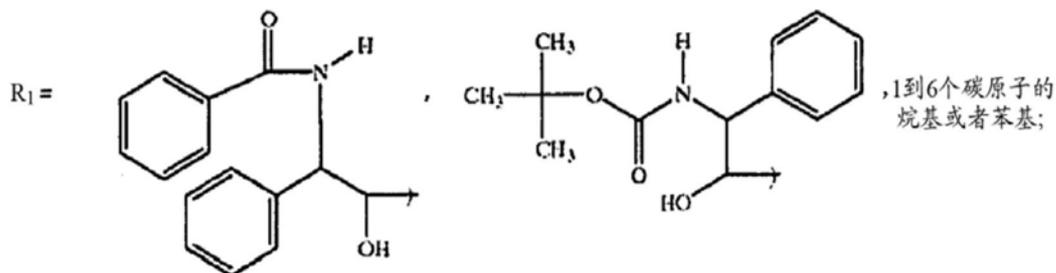
紫杉烷前-乳剂制剂

[0026] 本发明的多个方面包括紫杉烷前-乳剂制剂。在一些情况中,该前-乳剂制剂为非水性液态组合物,当与水性介质混合时产生紫杉烷乳剂。本发明的实施方式的非水性液态前-乳剂制剂至少包括紫杉烷、油组分、表面活性剂组分和可选的非水性溶剂组分。

[0027] 关注的紫杉烷为二萜化合物。在一些情况下,紫杉烷为以下分子式描述的化合物:



其中:



R<sub>3</sub>=1到6个碳原子的烷基或者苯基;以及

$R_4=1$ 到6个碳原子的烷基或者苯基。

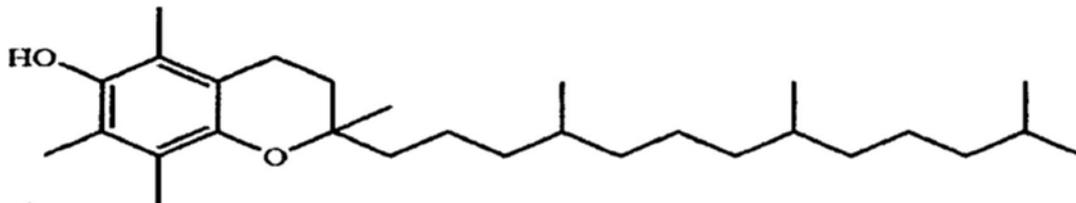
[0028] 关注的紫杉烷为无水紫杉烷和其水合物,例如,一水合物、二水合物、三水合物、四水合物和五水合物等。在一些实施方式中,紫杉烷为紫杉醇或者多烯紫杉醇或者它们的水合物,例如,多烯紫杉醇三水合物、紫杉醇三水合物等。关注的紫杉烷还包括但不限于:7-表紫杉醇,7-乙酰基紫杉醇、10-脱乙酰基紫杉醇、10-脱乙酰基-7-表紫杉醇、7-木糖基紫杉醇、10-脱乙酰基-7-戊二酰紫杉醇、7-N,N-二甲基甘氨酸基紫杉醇、7-L-丙氨酸基紫杉醇、SB-T-1011等。紫杉烷可以游离碱或游离盐的形式存在。

[0029] 前-乳剂制剂包括有效量的紫杉烷。有效量是指足以提供所需结果(例如,抑制细胞增殖)的剂量。紫杉烷的有效量可根据所采用的具体紫杉烷而不同,并且在一些实施方式中,紫杉烷的有效量为按重量计0.05%到5%,例如,按重量计0.5%到5%,以及包括按重量计0.3%到3%。在一些实施方式中,前-乳剂制剂包括有效量的紫杉醇或者紫杉醇三水合物。在一些实施方式中,紫杉醇或者紫杉醇三水合物在前-乳剂制剂中存在的量为0.05%到5%(重量/重量),例如,0.5%到5.0%(重量/重量),以及包括0.3%到3.0%(重量/重量),其中在一些情况中,该量的范围从0.3%到5.0%(重量/重量),例如,0.3%到3.0%(重量/重量),例如,0.4%到2.5%(重量/重量),例如,0.5%到2.0%(重量/重量),以及包括1.0%到1.5%(重量/重量)。在一些实施方式中,前-乳剂制剂包括有效量的多烯紫杉醇或者多烯紫杉醇三水合物。在一些实施方式中,多烯紫杉醇或者多烯紫杉醇三水合物在前-乳剂制剂中存在的量的范围为0.1%到5%(重量/重量),例如,0.5%到5%(重量/重量),以及包括0.5%到3%(重量/重量)。

[0030] 在该前-乳剂制剂中还可能存在由一种或多种油组成的油组分。关注的油为生理上可接受的并且包括但不限于简单酯类、衍生酯类、复合酯类,这些酯类衍生自天然植物油脂、动物油脂以及矿物油或者它们的混合物,其中这些油可以为天然存在的或者合成的。

[0031] 在一些实施方式中,油包括但不限于大豆油、橄榄油、芝麻油、蓖麻油、玉米油、花生油、红花油、葡萄籽油、桉树油、中链的脂肪酸酯、短链的脂肪酸酯等。关注的动物油脂包括但不限于鱼肝油、海豹油、沙丁鱼油、二十二碳六烯酸和十二碳五烯酸。关注的矿物油包括但不限于液态石蜡(例如,衍生自正烷烃的油)、环烷油(例如,基于环烷烃的油)和芳香油(例如,基于芳香烃的油)。可以使用这些类型的油中的一种油或者多于一种的油的组合。例如,本发明的乳剂制剂的一些实施方式包括大豆油、橄榄油、芝麻油或者它们的组合。其他实施方式包括大豆油、橄榄油或者它们的组合。在一些实施方式中采用高度精炼的油脂。

[0032] 关注的油还包括生育酚。生育酚为一类天然的和合成的化合物,其通用名称为母育酚或者维生素E。 $\alpha$ -生育酚是该类化合物中最丰富并且最具活性的形式,并且 $\alpha$ -生育酚具有以下化学结构(图I):



该类化合物中的其他成员包括 $\alpha$ -生育三烯酚、 $\beta$ -生育三烯酚、 $\gamma$ -生育三烯酚和 $\delta$ -生育三烯酚以及 $\alpha$ -生育酚衍生物,诸如生育酚乙酸酯、生育酚磷酸酯、生育酚琥珀酸酯、生育酚

烟酸酯和生育酚亚油酸酯。根据需要,可以存在任何常见的生育酚,包括上文列出的特定生育酚。

[0033] 关注的油还包括中链脂肪酸的多元醇酯。术语“中链脂肪酸的多元醇酯”旨在包括甘油、丙二醇或者其他开链多元醇(诸如聚乙二醇)与中链脂肪酸(例如,其中,该酸具有在6和12个碳原子之间的链长)反应得到的酯或者混合酯。在一些情况下,中链脂肪酸的多元醇酯为C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>脂肪酸的甘油三酸酯或甘油二酸酯,例如,其可以是市售的得自椰子油的级分。该描述的市售产品以商标名称“Miglyol”和“Captex 300”出售,所描述的产品具有约68%的C<sub>8</sub>脂肪酸(辛酸)甘油三酸酯和约28%的C<sub>10</sub>脂肪酸(癸酸)甘油三酸酯以及少量的C<sub>6</sub>和C<sub>14</sub>脂肪酸甘油三酸酯的典型组成。

[0034] 在一些实施方式中,油组分为制剂的10%(重量/重量)或者小于10%。在一些情况下,前-乳剂制剂中油的量的范围从0.05%到10%(重量/重量),例如0.1%到10%或者0.1%到8%(重量/重量),以及包括0.5%到5%(重量/重量)或者5%到10%(重量/重量)。在一些情况下,油的按重量计的量与紫杉烷的按重量计的量相同。

[0035] 本发明的前-乳剂制剂的一些实施方式中还存在表面活性剂组分,该表面活性剂组分可包括一种或多种表面活性剂。关注的表面活性剂包括可以用于药物制剂的任一类型的表面活性剂。关注的非离子型表面活性剂包括但不限于聚氧乙烯共聚物 and 山梨醇酐脂肪酸酯。在一些实施方式中,山梨醇酐脂肪酸酯为聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯失水山梨醇三硬脂酸酯(Tween 65)、聚氧乙烯失水山梨醇三油酸酯(Tween 85)、聚氧乙醇400单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60(Tween 60)、聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij 49)、聚山梨醇酯80(Tween 80)、聚山梨醇酯40(Tween 40)、和聚山梨醇酯20(Tween 20)或者山梨醇酐脂肪酸酯(例如,山梨坦三油酸酯(Span 85)、山梨坦三硬脂酸酯(Span 65)、山梨坦倍半油酸酯(Arlacel 83)、单硬脂酸甘油酯、单油酸山梨醇酐酯(Span 80)、山梨醇酐单硬脂酸酯(Span 60)、山梨醇酐单棕榈酸酯(Span 40)、山梨醇酐单月桂酸酯(Span 20))。前-乳剂制剂中的表面活性剂的量可以变化。在一些情况下,前-乳剂制剂中的表面活性剂的量为10%(重量/重量)或者大于10%(重量/重量),例如20%(重量/重量)或者大于20%(重量/重量)、30%(重量/重量)或者大于30%(重量/重量)、40%(重量/重量)或者大于40%(重量/重量)、或者45%或者大于45%(重量/重量)。在一些情况下,前-乳剂制剂中的表面活性剂的量的范围为10%到98%(重量/重量),例如,20%到98%(重量/重量)以及包括30%到98%(重量/重量),例如,45%到98%(重量/重量)。在一些情况下,前-乳剂制剂中的表面活性剂的量的范围为30%到70%(重量/重量),诸如30%到60%(重量/重量),例如35%到55%(重量/重量)以及包括30%到50%(重量/重量),例如,30%到40%(重量/重量)。本发明的前-乳剂制剂中的油与表面活性剂的重量配比可以变化,在一些情况下,该重量配比的范围为1/1000到1/5,例如从1/100到1/8,1/80到1/10,1/50到1/16,1/40到1/16或者1/35到1/20。

[0036] 在一些情况下,本发明的前-乳剂制剂还包括非水性溶剂组分,该非水性溶剂组分可包括一种或多种非水性溶剂。关注的非水性溶剂包括但不限于:丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇(例如,PEG300、PEG 400、PEG 600、PEG 800、PEG 1000等,其中,在一些实施方式中,当采用聚乙二醇时,聚乙二醇的平均分子量为1000或者小于1000)、甘油、乙醇、三乙酸甘油酯、二甲基异山梨醇、三缩四乙二醇、碳酸丙烯酯、二甲基乙酰胺或者它们的混合物。当存在非水性溶剂时,非水性溶剂存在的量可以变化,并且在一些情况下,非水性溶剂的量的范围

为按重量计0.1%到90%，例如按重量计10%到70%以及包括按重量计20%到65%，例如，按重量计30%到60%、35%到55%或者40%到50%。在一些情况下，当存在非水性溶剂时，非水性溶剂存在的量可以为按重量计70%或者小于70%，例如60%或者小于60%、50%或者小于50%、40%或者小于40%、30%或者小于30%、20%或者小于20%。本发明的前-乳剂制剂中的油与非水性溶剂的重量配比可以变化，且在一些情况下，所述重量配比为1/1000或者大于1/1000，例如1/1200或者大于1/1200。在一些情况下，油与非水性溶剂的重量配比为1/200到1/2，例如，1/100到1/2、1/100到1/6、1/100到1/20、1/80到1/30或者1/60到1/40。

[0037] 在一些情况下，前-乳剂制剂可包括有机酸组分。有机酸组分可包括有机酸和/或该有机酸的共轭碱(或其盐)，其中，在一些情况下，有机酸组分可包括有机酸和该有机酸的共轭碱的盐。该有机酸组分可基于的关注有机酸包括乳酸、乙酸、柠檬酸等。在一些情况下，有机酸组分为乳酸/乳酸钠组分，使得该组分包括乳酸和乳酸钠两者。在一些情况下，乳酸/乳酸钠组分存在的量的范围约0.3%到3% (重量/重量)。

#### 紫杉烷前-乳剂制剂的制备方法

[0038] 可以根据任一便利的方案制备前-乳剂制剂。因此，可以在足以产生所需的前-乳剂的条件下，将所需的前-乳剂的组分混合。因此，可以在足以产生前-乳剂的条件下，将一定量的一种或多种紫杉烷、一定量的一种或多种油、一定量的一种或多种表面活性剂以及一定量的一种或多种非水性溶剂混合。这些组分可以以任何方便的顺序混合。这些组分可以在任一合适的温度下混合，例如，室温或者升高的温度下，例如，30°C到95°C的温度，例如，50°C到60°C。可以将一些组分互相混合，并且随后与水性介质混合，或者可以基本上同时将全部组分混合。混合可包括各种搅动方式(例如，搅拌、超声波处理等)以便制备所需的前体乳剂。根据具体的制备方法，在前-乳剂组合物的制备期间，可使用或者可以不使用水性溶剂(例如，水等)。

[0039] 在一个实施方式中，不使用水性溶剂来制备前-乳剂。在这些实施方式中，将前-乳剂的组分(例如，紫杉烷、油、表面活性剂和非水性溶剂)混合，例如，如上文所述，在需要的情况下，可以使用加热以便于混合。该得到的前-乳剂为半透明的，例如，如上文所述。

[0040] 如上文指出，在一些情况下，前-乳剂制备方案包括使用水性溶剂，例如，纯水。在这些情况下，所制备的初始乳剂组合物包括紫杉烷、油组分、表面活性剂组分、非水性溶剂组分和水性溶剂(例如水)等。在一些实施方式中，初始的乳剂组合物为澄清的。“澄清”是指该乳剂即使不是透明的液体也是半透明的液体，即，该液体为清澈的。因此，该初始的制备物不是浑浊的，例如，悬浮液可呈现出的浑浊。下文提供了与可以由紫杉烷初始组合物前体制备的前-乳剂相关的进一步细节。在一些情况下，初始组合物的颗粒尺寸的范围为3nm到70nm，例如，5nm到50nm，以及包括7nm到30nm，例如8nm到15nm。在一些实施方式中，所关注的初始组合物为澄清的(例如，如上文所述)并且具有的颗粒尺寸为70nm或者小于70nm，例如50nm或者小于50nm，包括30nm或者小于30nm，包括25nm或者小于25nm，包括20nm或者小于20nm，以及包括15nm或者小于15nm。在这些实施方式中，作为最终的步骤，可以自初始的乳剂组合物除去水以产生最终的非水性前-乳剂。可以使用任一适当的方案实现水的脱除，例如，通过压力调节和/或温度调整的组合，诸如加热。

[0041] 该制备方法可以在室温下或者低于室温的温度下进行。在下文的实验部分中提供了用于制备前-乳剂的方案的具体示例。

[0042] 在需要的情况下,可以将一定量的前-乳剂装入单独的试剂容器,例如,小瓶,该容器容纳前-乳剂并且保持前-乳剂在运输、储存和处理期间无菌。在装载阶段之前或期间,可以使前-乳剂通过亚微米的除菌过滤器(例如,0.2 $\mu$ 的亲水过滤器),该除菌过滤器具有足够小的孔径以除去任何细菌或者病毒。本文中所述的术语“小瓶”是指用来容纳该前-乳剂制剂的任何硬壁的容器。几乎所有的药用小瓶由透明的玻璃制成,这具有多个优点,包括肉眼观察封装的药物(以确保当准备使用该药物时,药物仍处在洁净、没有焦糖化和非破碎的形式中)和肉眼观察容器本身(以确保该容器的每个壁上不具有毛细裂纹,该毛细裂纹会危害或者破坏所封装的药物的无菌性)。已经知道多种类型的药用小瓶。单室小瓶可以用橡胶塞或塑料塞密封,这些塞允许皮下注射针被推动穿过该橡胶密封件。可替代地,单室小瓶可以由脆性的并且容易破碎的材料制成,其在可包含水性溶液(诸如,生理盐水或者葡萄糖溶液,在静脉输液袋中)的密封袋中;如果该类型的小瓶破损,则该小瓶将其内容物释放到仍然密封的袋子中,以进行混合。在其他实施方式中,可以采用两个腔室的小瓶或者类似的结构,例如,已公布的美国专利申请No. 20030099674和美国专利No. 4,781,354中所描述的结构。

#### 紫杉烷乳剂制剂产品和使用方法

[0043] 在制备前-乳剂制剂(例如,如上文所述)后,在期望给药至对象时,可以将剂量量的前-乳剂与水性介质混合以制备适于使用的乳剂制剂产品。可以将剂量量的前-乳剂制剂与任何合适的水性介质混合,其中,关注的水性介质包括但不限于去离子水、USP(美国药典)注射用水(WFI)、盐水、静脉注射用溶液、生理溶液等。在制备乳剂产品期间,液体与前-乳剂(高粘度液体)的比率可以变化,在一些实施方式中,该比率范围为0.5到300,例如,从1到100,2到50或者2到20,以及包括2到10。在一些情况下,与水性介质混合的前-乳剂制剂的剂量量的范围为100g到1200g,例如,300g到600g,以及与该剂量量混合的水性介质的量的范围为100ml到1200ml,例如,250ml到600ml。

[0044] 由前-乳剂制剂制备的乳剂为液体制备物,该液体制备物为一种液体的小颗粒(例如小球体)在第二液体中所形成的悬浮液,其中该第一液体不会与该第二液体混合。在一些实施方式中,从本发明的前-乳剂制剂制备的乳剂产品为油和水的乳剂。由于该制剂为乳剂,因此其为两种不能混溶(例如,不能融合的)液体的混合物,其中一种液体(例如,油或水)(分散相)分散在另一液体(例如,油或水中的另一者)(连续相)中。乳剂中存在的水可以为任何合适的水,包括去离子水、USP注射用水(WFI)等。

[0045] 乳剂产品包括紫杉烷、油组分、表面活性剂组分、非水性溶剂组分和水。在一些实施方式中,乳剂产品为澄清的。“澄清”是指乳剂即使不是透明的液体也为半透明的液体,即,该乳剂为清澈的。因此,该乳剂不是浑浊的,例如,悬浮液可呈现的浑浊。下文提供了与可从紫杉烷前-乳剂前体制备的乳剂产品相关的进一步细节。在一些情况下,最终乳剂的颗粒尺寸的范围为3nm到70nm,例如,5nm到50nm,以及包括7nm到30nm,例如8nm到15nm。在一些实施方式中所关注的乳剂产品是澄清的(例如,如上文所述)并且具有的颗粒尺寸为70nm或者小于70nm,例如50nm或者小于50nm,包括30nm或者小于30nm,包括25nm或者小于25nm,包括20nm或者小于20nm,以及包括15nm或者小于15nm。在一些情况下,前-乳剂和乳剂产品之间的颗粒尺寸上的任何差值为最小的,使得前-乳剂和产品乳剂的颗粒尺寸基本上是相同的。在一些情况下,前-乳剂和乳剂产品之间的颗粒尺寸的任一差值为30nm或者小于30nm,

例如20nm或者小于20nm,10nm或者小于10nm,5nm或者小于5nm,4nm或者小于4nm,3nm或者小于3nm,2nm或者小于2nm,包括1nm或者小于1nm。

[0046] 在需要的情况下,前-乳剂制剂在与水性介质混合之前可以被储存一段时间。该前-乳剂组合物的储存时间可以不同,其中储存时间可以为1年或者1年以上,例如,2年或2年以上,包括3年或者3年以上。同时储存条件可以不同,在一些情况下,储存条件的特征在于,温度范围为5°C到60°C,例如5°C,例如,8°C到40°C,例如,25°C。在储存期间保持紫杉烷活性剂的活性,使得该前-乳剂制剂稳定储存。因此,在储存之后重构的乳剂产品中的紫杉烷活性剂的活性基本上与干燥前前体乳剂的活性相同,其中,前体和最终乳剂之间的活性的任何差异的大小可以为15%或者小于15%,例如10%或者小于10%,包括5%或者小于5%,例如,根据高效液相色谱(HPLC)测量,HPLC被概括于下表中。

测量波长	UV=230nm
柱	MERCK Lichrospher RP-18 5 $\mu$ 4.0mm $\phi$ ×125mmL ( ODS 类型 )
柱温度	40°C
流动相	甲醇/水 65/35 ( 体积百分比 )
样品体积	20 $\mu$ L

测量时间	PAC 13 分钟      DOC 20 分钟
内标	PAC 苯甲酸丁酯 0.1mg/ml DOC 苯甲酸异戊酯 0.1mg/ml

[0047] 混合方案可以不同,其中,可以采用搅动,例如,通过搅拌、通过揉捏包括乳剂和水性介质的袋子等。

[0048] 通过前-乳剂制剂和水性介质的重构所制备的紫杉烷乳剂制剂产品可以具有生理上可接受的pH值。在一些实施方式中,乳剂制剂的pH值为2.5到8,例如3到7,包括3.5到6。该紫杉烷乳剂制剂产品为澄清的制剂。乳剂产品中的紫杉烷的浓度可以不同,在一些实施方式中,该浓度的范围为0.05mg/ml到10mg/ml,例如0.2mg/ml到3mg/ml。

[0049] 使用紫杉烷乳剂制剂产品的方法包括将有效量的紫杉烷乳剂制剂给药至对象以针对关注的目标病症对该对象进行治疗。“治疗”是指至少抑制或改善与对象所患的病症关联的症状,其中“抑制”和“改善”在广义上用于指至少降低与所治疗的病症相关的参数(例如疼痛)的大小。因此,治疗还包括病症被完全抑制(例如,预防病症发生)或者停止(例如,终止)使得对象不再患有该病症的情况。因此,治疗包括预防病症和调节病症。

[0050] 在实施该方法时,本文所公开的乳剂制剂可以肠胃外给药至对象。“肠胃外给药”是指通过将一定量的乳剂制剂经由除了消化道之外的途径递送至对象(例如,患有细胞增殖性疾病的患者)的方案而进行的给药。肠胃外给药的示例包括但不限于肌肉注射、静脉注射、透皮吸收、吸入等。在一些实施方式中,肠胃外给药通过使用注射递送装置的注射进行。给药至对象的乳剂制剂的量可以随多个因素(诸如,患者特异性、病情的特性、紫杉烷活性

剂的性质等)而不同。在一些实施方式中,给药至对象的乳剂的体积的范围可以为100ml到1000ml,例如,200ml到600ml。给药该体积所经过的时间段可以不同,0.5小时到6小时,例如,1小时到3小时。在给定过程期间给药至对象的剂量也可以不同,在一些情况下,剂量范围为20mg/m<sup>2</sup>到500mg/m<sup>2</sup>,例如50mg/m<sup>2</sup>到300mg/m<sup>2</sup>。

[0051] 在一些实施方式中,本发明的方法包括诊断步骤。可以使用任何合适的方案诊断个体需要本发明的方法。此外,在实施本发明的方法之前,可以获知个体需要该本发明的方法,例如,他们患有目标疾病病症(例如,细胞增殖性疾病)。可以使用任何合适的诊断方案进行目标病症的诊断或评估。

[0052] 本发明的方法还可包括评估治疗方案的有效性,该治疗方案包括给药紫杉烷乳剂制剂。可以使用任何合适的方案来进行评估治疗的有效性。

[0053] 本发明的紫杉烷乳剂制剂可以给药至多种不同类型的对象。关注的对象包括但不限于:人和非人的哺乳动物,包括食肉动物目(例如,狗和猫)、啮齿类动物目(例如,小鼠、豚鼠和大鼠)、兔形目(例如,兔)和灵长动物目(例如,人、黑猩猩和猴)。在一些实施方式中,对象(例如,患者)为人。

[0054] 在确定是否将该乳剂给药至特定的给定对象时,需要注意确保该制剂不禁用于该对象。因此,可以评估该对象的症状以确保该乳剂的给药所具有的副作用不会超过该乳剂可以提供的任何益处。

#### 效用

[0055] 本发明的乳剂制剂和方法用在多个应用中,包括治疗患有细胞增殖性疾病病症的对象。可以用本发明的组合物治疗的细胞增殖性疾病包括但不限于:脑、乳房、肺、结肠、前列腺或者卵巢的恶性上皮肿瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤或者肉瘤,以及白血病或者淋巴瘤。关注的具体疾病病症包括但不限于:人卵巢癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤、肺癌、黑色素瘤和卡波西肉瘤。

#### 试剂盒

[0056] 如上文所述,还提供了在实施本发明的方法中使用的试剂盒。例如,用于实施本发明的方法的试剂盒可包括以单位剂量形式(例如小瓶)或多剂量形式存在的前-乳剂制剂。因此,在一些实施方式中,试剂盒可包括一个或多个单位剂量(例如,小瓶)的前-乳剂制剂。本文中所述的术语“单位剂量”是指适合作为用于人和动物对象的单一剂量的物理上独立的单位,各个单位含有预定量的本发明的前-乳剂制剂,所述预定量是按足以产生所需效果的量计算的。本发明的乳剂制剂的单位剂量的量取决于多个因素,诸如所采用的特定活性剂、待实现的效果、以及对象中与活性剂关联的药效动力学。在其他实施方式中,该试剂盒可包括乳剂制剂单一的多剂量量。

[0057] 在一些实施方式中,该试剂盒还可包括适于在重构制备紫杉烷乳剂中使用的一定量的水性介质。该水性介质可以为存在于任一合适的容器(例如IV袋)中的任一合适的水性介质,诸如上文所述的。

[0058] 除了上述组分之外,本发明的试剂盒还可包括用于实施本发明的方法的说明。这些说明可以以多种形式存在于本发明的试剂盒中,所述多种形式中的一种或者多种形式可以存在于该试剂盒中。这些说明可以存在的一种形式为在合适的介质或基材(例如,印制有信息的一张或多张纸)上、试剂盒的包装中、产品说明书中等印制的信息。这些说明可以存

在于计算机可读介质上,例如,磁盘、CD、DVD等,这些计算机可读介质上记录有所述信息。这些说明可以存在于网站上,网站可以借助互联网而用来在不同的站点上访问信息。其他方便的途径也是可以的并且可以包含在该试剂盒中。

[0059] 给出以下实施例以便为本领域的普通技术人员提供如何进行并使用本发明的完整公开和描述,并且既不旨在限制本发明人认为属于本发明的范围,也不旨在说明以下的实验是所进行的全部或者仅有的实验。已经努力确保所使用的数值(例如,量和温度等)的准确性,但是一些实验误差和偏差也是应该考虑到的。除非另有指明,否则部分是按重量计的部分,分子量为重均分子量,温度为摄氏度,以及压力为大气压或者接近大气压。

### 实验

#### I. 紫杉醇制剂

##### A. 制作实施例1(批次7)

[0060] 将200mg的紫杉醇、200mg的大豆油、16g的聚山梨醇酯80和4g的丙二醇置于300ml的烧杯中。将该烧杯加热到50℃,组分几乎完全溶解于超声分散器中。随后将烧杯置于温度设定为60℃的水浴中。用高速搅拌器(8000rpm×5分钟)搅拌内容物,同时加入约50ml的60℃的温水。更剧烈地搅拌(10000rpm×10分钟)该内容物以获得均匀的溶液。

[0061] 接着将16g的丙二醇加入到该乳剂中。温和地搅拌该乳剂以更均匀,并且加入足够的纯水以制备体积为200ml的乳剂。用1N的盐酸或者0.1N的盐酸将该溶液的pH值调节到4左右。

[0062] 将得到的溶液倒入各个50ml的瓶管中,同时施加氮气,将该管密封。随后应用高压蒸汽灭菌(121℃×10分钟)。在洁净室中,从该小瓶取出50ml的该溶液并且将其倾倒入200ml的烧瓶中。通过在60℃下进行蒸发来除去水,以获得非水性组合物。

[0063] 接着,将362mg的得到的非水性组合物置入试管中。加入2ml的纯水并且用手摇晃该试管大约10秒以获得澄清的溶液。当在动态光散射测量方案中借助粒度分布测量颗粒尺寸时,所观测到的平均尺寸为11.4nm,这几乎与转变为非水性形式之前的溶液中的平均尺寸11.7nm相一致。完成非水性组合物的再生。

##### B. 其他制作实施例

[0064] 将其他的制剂和上述制剂汇总在下表1中。

表1

批次	1	2	3	4
药物[mg]	PAC 1	PAC 1	PAC 2	PAC 1
油[mg]	大豆油 1	大豆油 1	大豆油 2	大豆油 1
表面活性剂 [mg]	聚山梨醇酯 80	聚山梨醇酯 80	聚山梨醇酯 100	聚山梨醇酯 80
非水性溶剂 [mg]	PG 100	GLY 122	PG 122	PG 80
之前 $\phi$ [nm]	8.1	9.3	9.6	9.7
之后 $\phi$ [nm]	11.4	16.0	12.3	10.9

批次	5	6	7	8	9
药物[mg]	PAC 1	PAC 1	PAC 1	PAC 1	PAC 1
油[mg]	大豆油 1	大豆油 1	大豆油 1	MCT 1	VE 1
表面活性剂 [mg]	聚山梨醇酯 80	聚山梨醇 酯 80	聚山梨醇酯 80	聚山梨醇酯 80	聚山梨醇酯 80
非水性溶剂 [mg]	PG 20	0	PG 100	PG 100	PG 100
之前 $\phi$ [nm]	9.7	9.7	11.7	11.1	11.6
之后 $\phi$ [nm]	10.1	10.7	11.4	11.6	11.6

在表中：

PAC是指紫杉醇

聚山梨醇酯是指“聚山梨醇酯80”

MCT是指中链甘油三酸酯

VE是指维生素E或者生育酚

PG是指丙二醇

GLY是指甘油

$\Phi$ 是指颗粒尺寸

#### C. 制作实施例2 (批次24)

[0065] 将400mg的紫杉醇、200mg的MCT、3.2g的聚山梨醇酯80、2g的聚乙二醇300 (平均分子量=300) 和160mg的乳酸混合物 (=128mg的乳酸和32mg的70%乳酸钠) 置于50ml的烧杯中。将该烧杯加热到50℃, 这些组分几乎完全溶解于超声分散器中。

[0066] 将得到的溶液通过0.2 $\mu$ 的过滤器倾倒入5ml的瓶管中, 同时施加氮气, 将该管密

封。接着将该得到的溶液加热到95℃,持续30分钟,以制备非水性组合物。

[0067] 随后将30mg的得到的非水性组合物置入试管中。加入4ml的纯水并且用手摇晃该试管大约20秒以获得澄清的溶液。当在动态光散射测量方案中借助粒度分布测量颗粒尺寸时,所观测到的平均尺寸为20.4nm。

#### D. 其他的制作实施例

[0068] 其他的制剂和上述制剂汇总在下表2中。

表2

批次	21	22	23	24
药物[mg]	PAC 2	PAC 2	PAC 2	PAC 2
油[mg]	MCT 10	MCT 10	MCT 10	MCT 1
表面活性剂 [mg]	聚山梨醇酯 80	聚山梨醇酯 80	聚山梨醇酯 80	聚山梨醇酯 16
非水性溶剂 [mg]	PG 60	PG 120	PEG400 20	PEG300 10
乳酸混合物[mg]	0.8	0.8	0.8	0.8
水[mg]	0	10	0	0

PEG—聚乙二醇

#### II. 多烯紫杉醇制剂

##### A. 制作实施例1 (批次16)

[0069] 将150mg的多烯紫杉醇、150mg的MCT、5g的聚山梨醇酯80和3.5g的丙二醇置于200ml的烧杯中。将该烧杯加热到50℃,组分几乎完全溶解于超声分散器中。将烧杯置于设定在60℃的温度下的水浴中。接着用高速搅拌器(7000rpm×2分钟)搅拌该内容物,同时加入约35ml的60℃的温水。接着,更剧烈地搅拌(10000rpm×5分钟)该内容物以获得均匀的溶液。

[0070] 将2.5g的丙二醇加入到该均匀的溶液中。接着,温和地搅拌该溶液以更均匀,并且加入足够的纯水使体积为50ml。用1N的盐酸或者0.1N的盐酸将该溶液的pH值调节到4。

[0071] 将该溶液倾倒入各个50ml的瓶管中,同时施加氮气,将该管密封。随应用高压蒸汽灭菌(121℃×10分钟)。在洁净室中,从该小瓶中取走50ml的该溶液并且将其倾倒入200ml的烧瓶中。通过在60℃下进行蒸发来除去水以获得非水性组合物。

[0072] 将452mg的得到的非水性组合物置入试管中。随后加入2ml的纯水并且用手摇晃该得到的组合物大约10秒以获得澄清的溶液。当在动态光散射测量方案中使用粒度分布测量颗粒尺寸时,所观测到的平均尺寸为11.6nm,这几乎与转变为非水性形式之前的溶液中的平均尺寸11.8nm相一致。完成非水性组合物的再生。

##### B. 其他的制作实施例

[0073] 其他的制剂和上述制剂汇总在下表3中。

表3

批次	11	12	13	14
药物[mg/ml]	DOC 1	DOC 1	DOC 3	DOC 3
油[mg/ml]	MCT 1	MCT 1	MCT 3	生育酚 3
表面活性剂 [mg/ml]	聚山梨醇酯 100	聚山梨醇酯 80	聚山梨醇酯 100	聚山梨醇酯 100
非水性溶剂 [mg/ml]	PG 122	PG 80	PG 120	PG 120
之前 $\phi$ [nm]	11.1	11.0	11.3	14.0
之后 $\phi$ [nm]	13.6	10.5	11.6	12.5

批次	15	16	17
药物[mg/ml]	DOC 3	DOC 3	DOC 3
油[mg/ml]	大豆油 3	MCT 3	生育酚乙酸酯 3
表面活性剂 [mg/ml]	聚山梨醇酯 100	聚山梨醇酯 100	聚山梨醇酯 100

非水性溶剂 [mg/ml]	PG 120	PG 120	PG 120
之前 $\phi$ [nm]	12.6	11.8	12.1
之后 $\phi$ [nm]	11.9	11.6	11.6

DOC—多烯紫杉醇

#### C. 制作实施例2 (批次33)

[0074] 将400mg的多烯紫杉醇三水合物、400mg的MCT、9.5g的聚山梨醇酯80、7g的聚乙二醇300 (平均分子量=300) 和100mg的乳酸混合物 (=80mg的乳酸和20mg的70%乳酸钠) 置于50ml的烧杯中。将该烧杯加热到50℃, 在超声分散器中这些组分几乎完全溶解。

[0075] 将得到的溶液通过0.2 $\mu$ 的过滤器倾入5ml的瓶管中, 同时施加氮气, 将该管密封。随后应用蒸汽处理 (95℃ $\times$ 30分钟)。

[0076] 接着, 将174mg的得到的非水性组合物随后置入试管中。加入25ml的5%的葡萄糖溶液并且用手摇晃该试管大约20秒以获得澄清的溶液。当在动态光散射测量方案中借助粒度分布测量颗粒尺寸时, 所观测到的平均尺寸为19.4nm。

#### D. 其他制作实施例

[0077] 其他的制剂和上述制剂汇总在下表4中。

表4

批次	31	32	33	34
药物[mg]	DOC 4	DOC-3W 4	DOC-3W 4	DOC-3W 4
油[mg]	MCT 4	MCT 4	MCT 4	MCT 4
表面活性剂 [mg]	聚山梨醇酯 100	聚山梨醇酯 95	聚山梨醇酯 95	聚山梨醇酯 95
非水性溶剂 [mg]	PEG300 40 PEG400 10	PEG300 85	PEG300 70	PEG300 70
乳酸混合物[mg]	1	1	1	1
热处理	95°C×30 分钟	95°C×30 分钟.	95°C×30 分钟.	未处理

#### DOC-3W—多烯紫杉醇三水合物

[0078] 尽管为了清楚理解的目的通过说明和示例对上述发明进行了详细地描述,但根据本发明的教导,本领域的技术人员容易地理解,可以对本发明作一些变化和改动而不脱离所附的权利要求书的精神或者范围。

[0079] 因此,上文仅说明了本发明的原理。应当理解,本领域的技术人员能够设计出各种方案,尽管在本文中并没有清晰地描述或者示出,但所述各种方案实现本发明的原理并且包括在本发明的精神和范围中。此外,本文中提及的所有的示例和条件性用语主要用来帮助读者理解本发明的原理和发明人拓展本领域所贡献出的理念,并且应该理解为不对这些具体提及的示例和条件进行限制。此外,本文中提及本发明的原理、方面和实施方式以及其具体实施例的所有声明旨在涵盖其结构性和功能性的等同方案。此外,这样的等同方案旨在包括当前已知的等同方案以及未来开发的等同方案,即,不管其结构如何,所开发的执行同一功能的任何要素。因此,本发明的范围不旨在局限于本文所示出的和描述的示例性实施方式。确切地说,本发明的范围和精神由所附的权利要求书体现。