201711677

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201711677 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：105125141 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 08 月 08 日

(51)Int. Cl.： *A61K9/30 (2006.01)* *A61K9/56 (2006.01)*
A61K47/28 (2006.01) *A61K47/44 (2006.01)*
A61K31/282 (2006.01) *B82Y5/00 (2011.01)*

(30)優先權：2015/08/06 美國 62/202,036
2016/06/15 美國 62/350,592

(71)申請人：奧托德里克有限公司 (美國) AUTOTELIC LLC (US)
美國

(72)發明人：翠伍 弗恩 TRIEU, VUONG (US)

(74)代理人：惲軼群；劉法正

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：111 項 圖式數：7 共 77 頁

(54)名稱

磷脂-膽固醇酯奈米調配物及其相關方法

PHOSPHOLIPID-CHOLESTERYL ESTER NANOFORMULATIONS AND RELATED METHODS

(57)摘要

於一個態樣中，本發明提供以膽固醇酯塗覆的治療劑奈米粒子、適於注射的奈米粒子調配物，用於投藥治療劑以及用於治療疾病及病況的方法，該疾病及病況係使用該調配物之該治療劑可治療者。於一相關的態樣中，本發明提供有用於治療劑遞輸之合成性高密度脂蛋白奈米粒子，以及其等之製備方法及用途。

In one aspect, the invention provides therapeutic agent nanoparticles coated with cholesteryl esters, formulations of the nanoparticles suitable for injection, methods for administering therapeutic agents and for treating diseases and conditions treatable by the therapeutic agents using the formulations. In a related aspect, the invention provides synthetic high density lipoprotein nanoparticles useful for therapeutic agent delivery, and methods for their preparation and use.

201711677
專利案號：105125141

申請日：105. 8. 08

申請案號：105125141

IPC分類：
A61K 9/30, 9/56 (2006.01)
A61K 47/28, 47/44 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

201711677

【發明摘要】

【中文發明名稱】

磷脂-膽固醇酯奈米調配物及其相關方法

【英文發明名稱】

PHOSPHOLIPID-CHOLESTERYL ESTER NANOFORMULATIONS AND RELATED METHODS

【中文】

於一個態樣中，本發明提供以膽固醇酯塗覆的治療劑奈米粒子、適於注射的奈米粒子調配物，用於投藥治療劑以及用於治療疾病及病況的方法，該疾病及病況係使用該調配物之該治療劑可治療者。於一相關的態樣中，本發明提供有用於治療劑遞輸之合成性高密度脂蛋白奈米粒子，以及其等之製備方法及用途。

【英文】

In one aspect, the invention provides therapeutic agent nanoparticles coated with cholesteryl esters, formulations of the nanoparticles suitable for injection, methods for administering therapeutic agents and for treating diseases and conditions treatable by the therapeutic agents using the formulations. In a related aspect, the invention provides synthetic high density lipoprotein nanoparticles useful for therapeutic agent delivery, and methods for their preparation and use.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

磷脂-膽固醇酯奈米調配物及其相關方法

【英文發明名稱】

PHOSPHOLIPID-CHOLESTERYL ESTER NANOFORMULATIONS AND RELATED METHODS

【技術領域】

【0001】 本申請案主張2015年8月6日提申之美國申請案第62/202,036號，及2016年6月15日提申之美國申請案第62/350,592號的利益，以及各案特別完整併入本案以作爲參考資料。

【0002】 本發明係有關於磷脂-膽固醇酯奈米調配物及其相關方法。

【先前技術】

【0003】 疏水治療劑之有效遞輸仍然是藥物工業具有挑戰性的問題。此等挑戰涉及調配此等治療劑於投藥載體(vehicle)內的困難。在歷史上，疏水治療劑係以對於遞輸性質，包括治療劑劑量及生體可用率，較不有利的遞輸載體來投藥。再者，偶爾會觀察到與載體自身有關聯的嚴重副作用。

【0004】 紫杉醇(paclitaxel)調配物多年來都是與許多疏水治療劑有關聯的挑戰之一個實例。

【0005】 紫杉醇是最有效的化學治療藥物中的一者，並且主要用來治療乳癌、肺癌，以及卵巢癌。汰癌勝®(Taxol®)爲一種紫杉醇調配物，其使用一種溶劑，聚氧乙烯蓖麻油(cremophor EL)，來溶解並遞輸基本上不溶於水的紫杉醇。汰

癌勝®(Taxol®)的缺點及副作用係與此溶劑直接相關。

【0006】 紫杉醇也已經被調配爲奈米粒子。亞伯杉®(Abraxane®)爲一種奈米粒子紫杉醇調配物，其具有比汰癌勝®(Taxol®)改善的紫杉醇溶解度(0.35-0.7 μg/mL)，以及避免使用一種有害的溶劑。亞伯杉®(Abraxane®)爲一種人類-血清白蛋白-塗覆的紫杉醇奈米粒子。辛維洛克(Cynviloq®)，一種聚合微胞(micelle)紫杉醇調配物，其使用一種生物相容性化學聚合物而不是一種生物聚合物來穩定奈米粒子，爲下一代的紫杉醇產品。

【0007】 儘管在發展克服已知的疏水治療劑調配物有關的缺點之另類的調配物上有進步，但是仍然需要性質有改善的新穎疏水治療劑調配物。本發明試圖滿足此等需求且提供進一步相關的優點。

【發明內容】

【0008】 本發明提供治療劑奈米粒子、適於注射的奈米粒子調配物，用於投藥治療劑以及用於治療疾病及病況的方法，該疾病及病況係使用該調配物之該治療劑可治療者。

【0009】 於一個態樣中，本發明提供磷脂塗覆的治療劑奈米粒子。

【0010】 於一個具體例中，該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子包含一種以一種膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆的微粒(particulate)治療劑，其中該奈米粒子於投藥用的水性遞輸載體內爲穩定的，且一旦曝露至生理性液體便實質上即刻釋放該治療劑。於此等具體例的某幾個中，該奈米粒子於投藥用的水性遞輸載體內係如同含有治療劑((基尼索(Genexol)-PM®))的合成聚合微胞一樣爲穩定的，且於生理條件下係如同人類-血清白蛋

白-塗覆的治療劑((亞伯杉®(Abraxane®))一樣有效的釋放該治療劑。

【0011】 於另一個具體例中，該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子包含一種以一種膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆的微粒治療劑，其中該磷脂係選自於以下所構成的群組：單醯基磷脂、二醯基磷脂，及其等之混合物。

【0012】 於進一步的具體例中，該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子基本上係由一種以一種膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆的微粒治療劑所組成。

【0013】 於再進一步的具體例中，該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子係由一種以一種膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆的微粒治療劑所組成。

【0014】 於以上具體例的某幾個中，該膽固醇酯具有一種具有10至22個碳的脂肪酸組分。於此等具體例的其他幾個中，該膽固醇酯具有一種具有12至20個碳的脂肪酸組分。於進一步的此等具體例中，該膽固醇酯具有一種具有16至18個碳的脂肪酸組分。

【0015】 於以上具體例的某幾個中，膽固醇酯對磷脂的比率爲由大約1:1000至大約1:10 w/w。於此等具體例的其他幾個中，膽固醇酯對磷脂的比率爲由大約1:200至大約1:50 w/w。

【0016】 於某些具體例中，該奈米粒子包括具有大於2.0的X log P之治療劑。

【0017】 合適的治療劑包括止痛劑/退熱劑、麻醉劑、抗氣喘藥、抗生素、抗抑鬱劑、抗糖尿病藥、抗真菌劑、抗高血壓劑、抗發炎劑、抗惡性腫瘤藥、抗焦慮劑、免疫抑制劑、抗

偏頭痛劑、鎮定劑/安眠藥、抗心絞痛劑、抗精神病藥物、抗躁狂劑、抗心律不整劑、抗關節炎劑、抗痛風劑、抗凝劑、血栓溶解劑、抗纖維蛋白分解劑、影響血流力學藥物、抗血小板劑、抗驚厥劑、抗帕金森(antiparkinson)劑、抗組織胺/止癢劑、用於鈣調節之製劑、抗細菌劑、抗病毒劑、抗微生物劑、抗感染劑、支氣管擴張劑、激素、降血糖劑、降血脂劑、蛋白質、核酸、用於紅血球生成刺激之製劑、抗潰瘍/抗逆流劑、止嘔藥(antinauseants)/止吐劑(antiemetics)，以及油溶性維生素。於某些具體例中，治療劑爲一種化學治療劑。代表性化學治療劑包括紫杉烷類(taxane)，諸如紫杉醇(paclitaxel)，及其衍生物，以及多西他賽(docetaxel)及其衍生物。於某些具體例中，治療劑爲紫杉醇。

【0018】 於另一個態樣中，本發明提供一種藥學組成物，其包含本發明之奈米粒子。

【0019】 於進一步的態樣中，本發明提供一種用於治療個體的單位劑量形式，其包括本發明之奈米粒子及一藥學上可接受的載劑。

【0020】 於本發明的另一個態樣中，提供一種套組。於一個具體例中，該套組包含一種含括本發明的奈米粒子的容器，以及一種含有用於重組該奈米粒子之藥學上可接受的載劑的容器。於另一個具體例中，該套組包含一種容器，該容器含括懸浮於藥學上可接受的載劑內之本發明的奈米粒子。該套組選擇性地含括使用該套組於治療疾病或病況的用法說明。

【0021】 於本發明進一步的態樣中，提供治療個體的疾病或病況之方法。於某些具體例中，該方法包含投藥有效量之

本發明的奈米粒子至需要其之個體內。於某些具體例中，該疾病或病況爲一種增生性疾病或病況。於某些具體例中，該治療劑爲紫杉醇，以及該疾病爲藉由投藥紫杉醇能治療之疾病。於某些具體例中，該治療劑爲紫杉醇，以及該疾病爲藉由投藥紫杉醇能治療之癌症。

【0022】 於另一個態樣中，提供製備一磷脂塗覆的治療劑奈米粒子之方法。於一個具體例中，該奈米粒子係藉由微射流溶劑移除法來製備。於另一個具體例中，該奈米粒子係藉由薄膜水合法來製備。

【0023】 於一相關的態樣中，本發明提供治療劑之合成性高密度脂蛋白(HDL)複合物，含括複合物的組成物，複合物與組成物的製備方法，以及複合物與組成物的使用方法。

【0024】 於一個態樣中，本發明提供一種奈米粒子遞輸載體，其包含高密度脂蛋白複合物。於一個具體例中，該複合物包含：

(a) 一種疏水核心，其具有比天然高密度脂蛋白更增高的疏水性，該核心包含

(i) 一脂質組分，及

(ii) 一治療劑，及，

(b) 包圍該核心的殼層，該殼層包含磷脂。

【0025】 於某些具體例中，該脂質組分包含脂蛋白元A1(ApoA-1)。於其他的具體例中，該脂質組分包含膽固醇。於進一步的具體例中，該脂質組分包含一種或多種膽固醇脂肪酸酯。代表性膽固醇脂肪酸酯包括膽固醇月桂酸酯、膽固醇肉豆蔻酸酯、膽固醇棕櫚酸酯、膽固醇硬脂酸酯、膽固醇油酸酯，

及其等之混合物。

【0026】 於某些具體例中，該脂質組分包含神經鞘磷脂、陽離子磷脂，或是醣脂之一者或多者。於某些具體例中，該脂質組分包含卵磷脂。代表性卵磷脂包括二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)、二油醯基卵磷脂(DOPC)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、卵黃卵磷脂(雞蛋PC)、大豆卵磷脂，及其等之混合物。

【0027】 於某些具體例中，該脂質組分包含卵磷脂、膽固醇，及膽固醇脂肪酸酯之混合物。

【0028】 於某些具體例中，該治療劑爲一種水溶性差的治療劑。合適的治療劑包括化學治療劑。於一個具體例中，該治療劑爲紫杉醇。

【0029】 於某些具體例中，該磷脂具有比天然高密度脂蛋白內的磷脂更增高的疏水性。

【0030】 合適的磷脂包括卵磷脂、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸肌醇、磷脂酸，及其等之混合物。代表性二醯基卵磷脂包括二硬脂醯基卵磷脂(DSPC)、二油醯基卵磷脂(DOPC)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLPC，dilinoleoylphosphatidylcholine)、棕櫚醯基油醯基卵磷脂(POPC)、棕櫚醯基亞麻油醯基卵磷脂、硬脂醯基亞麻油醯基卵磷脂硬脂醯基油醯基卵磷脂、硬脂醯基花生四烯醯基卵磷脂(stearoylarachidoylphosphatidylcholine)、二癸醯基卵磷脂(DDPC)、二芥子醯基卵磷脂(dierucoylphosphatidylcholine) (DEPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLOPC)、二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)、肉豆蔻醯基棕櫚醯基卵磷脂(MPPC)、肉豆蔻醯基硬脂醯基卵磷脂(MSPC)、硬脂

醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(SMPC)、棕櫚醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(PMPC)、棕櫚醯基硬脂醯基卵磷脂(PSPC)、硬脂醯基棕櫚醯基卵磷脂(SPPC)、硬脂醯基油醯基卵磷脂(SOPC)，及其等之混合物。

【0031】 於某些具體例中，該核心實質爲非水環境。

【0032】 於另一個態樣中，本發明提供一種遞輸一治療劑至一主體的方法。於一個具體例中，該方法包含投藥本發明之奈米粒子遞輸載體。於某些具體例中，該載體係非經腸地、靜脈內地、肌肉內地、皮下地、經黏膜地或經皮地遞輸。

【0033】 於進一步的態樣中，本發明提供一種用於治療個體的癌症之方法，其包含投藥治療有效量之本發明之奈米粒子遞輸載體至需要其之主體內。於此等方法中，該治療劑能治療該癌症。於某些具體例中，該載體係非經腸地、靜脈內地、肌肉內地、皮下地、經黏膜地或經皮地遞輸。代表性可治療的癌症包括攝護腺癌、卵巢癌，以及乳癌。

【0034】 於另一個態樣中，本發明提供一種用於治療個體的發炎疾病之方法，其包含投藥治療有效量之本發明之奈米粒子遞輸載體至需要其之主體內。於此等方法中，該治療劑能治療該發炎疾病。

【0035】 於進一步的態樣中，本發明提供一種用於治療個體的動脈粥樣硬化之方法，其包含投藥治療有效量之本發明之奈米粒子遞輸載體至需要其之主體內。於此等方法中，該治療劑能治療動脈粥樣硬化。

【0036】 於另一個態樣中，本發明提供一種製造奈米粒子遞輸載體之方法。於一個具體例中，該方法包含：

(a) 使脂質組分於合適的有機溶劑內混合，以提供一種脂質混合物；

(b) 添加一種治療劑至該脂質混合物內，以提供一種脂質-治療劑混合物；

(c) 於氮氣下乾燥該脂質-治療劑混合物，以提供一固體；

(d) 使該固體分散於水溶液內，以提供一種分散的混合物；

(e) 使該分散的混合物於一種緩衝液內混合，以提供一種緩衝混合物；

(f) 添加一種合適的鹽至該緩衝混合物內，以提供一種鹽混合物；

(g) 添加一種脂質結合蛋白至該鹽混合物內，以提供一種脂質結合蛋白混合物；

(h) 培育該脂質結合蛋白混合物，以提供一種培育的混合物；以及

(i) 以一次或多次緩衝液更換來進行該培育的混合物之透析，以促進奈米粒子遞輸載體之自組裝及形成。

【0037】 於某些具體例中，該脂質組分包含卵磷脂、膽固醇，及膽固醇酯。

【0038】 於某些具體例中，該有機溶劑爲二甲亞碸。

【0039】 於某些具體例中，該治療劑爲一種水溶性差的治療劑，例如一種化學治療劑，舉例而言紫杉醇。

【0040】 於進一步的具體例中，本發明提供一種用於治療個體的癌症之方法，其係藉由靶定表現高密度脂蛋白受體的癌症細胞。於一個具體例中，該方法包含：

投藥治療有效量之本發明之奈米粒子遞輸載體至需要其

之主體內，藉此該治療劑轉移至內源性血漿高密度脂蛋白，以提供含有該治療劑的高密度脂蛋白粒子；

其中含有該治療劑的該高密度脂蛋白粒子與表現高密度脂蛋白受體的癌症細胞結合，藉此該治療劑被遞輸至該癌症細胞。

【0041】 於某些具體例中，該高密度脂蛋白受體爲一種清道夫受體第B1型(SR-B1)。

【0042】 於某些具體例中，投藥該組成物包含全身性遞輸，例如靜脈注射。

【0043】 於某些具體例中，該治療劑爲一種水溶性差的治療劑，例如一種化學治療劑，舉例而言紫杉醇。

【圖式簡單說明】

【0044】 前述本發明的態樣及許多伴隨的優點將變得顯而易知，因其等在參照下列的詳細說明，結合附圖時將更好理解。

【0045】 圖1爲比較紫杉醇療法調配物演變之示意圖。

【0046】 圖2顯示本發明的代表性紫杉醇奈米粒子之製備所使用的脂質之化學結構。

【0047】 圖3比較本發明的代表性紫杉醇奈米粒子，作爲膽固醇酯碳鏈長度函數之粒徑(奈米(nm))及紫杉醇包封率(%)。

【0048】 圖4闡示本發明之代表性紫杉醇奈米粒子(藉由組合PC-10及膽固醇油酸酯來穩定的PTX-NP調配物之粒徑及粒度分布(動態雷射光散射法)。

【0049】 圖5比較本發明的代表性紫杉醇奈米粒子，作爲薄膜水合法之水溫度函數之粒徑(nm)及紫杉醇包封率(%)。

【0050】 圖6A及6B比較藉由薄膜水合法(方法2)來製備的本發明的代表性紫杉醇奈米粒子(磷脂(PC-10)膽固醇油酸酯)(LM-102) (6A)及磷脂(PC-10)-溶血磷脂(溶血-PC-10) (LM-101) (6B)，作爲紫杉醇量的函數之粒徑(nm)及紫杉醇包封率(%)。

【0051】 圖7A及7B比較奈米粒子於冷藏溫度(4℃)及室溫(RT)下之穩定性：本發明的代表性紫杉醇奈米粒子(PC-10-膽固醇油酸酯) (LM-102) (7A)；及磷脂(PC-10)-溶血磷脂(溶血-PC-10)(LM-101) (7B)。調配物係藉由薄膜(hin-film)水合法(方法2)、以2.5 mg至10 mg的紫杉醇量來製備。

【實施方式】

【0052】 本發明提供紫杉醇奈米粒子、適於注射的紫杉醇奈米粒子調配物，用於投藥紫杉醇以及用於治療疾病及病況的方法，該疾病及病況係使用該調配物之紫杉醇可治療者。

【0053】 臨床成功的紫杉醇奈米粒子調配物包括亞伯杉®(Abraxane®)(一種白蛋白結合的奈米粒子紫杉醇)及基尼索(Genexol)-PM®(一種聚合物結合的奈米粒子紫杉醇)。亞伯杉®(Abraxane®)含有人類衍生的白蛋白，以及基尼索(Genexol)-PM®使用一種合成性聚合物以溶解不溶於水的紫杉醇。

【0054】 本發明使用生物相容性以及可注射的磷脂與膽固醇酯，脂蛋白奈米粒子的組分，以提供一種穩定的紫杉醇(PTX)奈米粒子調配物用於癌症治療。描述脂質組成物及製備方法對於藥物裝載及奈米粒子調配物之物理穩定性的效應。評估製備PTX奈米粒子的調配物參數，包括磷脂的類型及膽固醇

酯內的脂肪酸鏈長度，磷脂與膽固醇酯之組合。研究方法參數，例如水合之水溫，以及評估其等對於藥物裝載、粒徑及物理穩定性的影響。以不同的膽固醇酯製備的奈米粒子之短期穩定性評估證明1-10% (w/w)的膽固醇酯生產出的奈米粒子具有大約42%的紫杉醇裝載及小於275nm的粒徑。發現調配物於4℃下穩定歷時24h。亦評估不同的溫度下調配物的穩定性，然後以不同的藥物裝載量予以冷凍乾燥。關於調配物穩定性的不同參數，例如藥物的量及再水合之水溫，予以執行最佳化，並且與紫杉醇之磷脂-溶血磷脂調配物(LM-101)的穩定性作比較。紫杉醇之磷脂-膽固醇酯奈米粒子調配物成功地以實驗室規模製造。

【0055】 磷脂-膽固醇酯紫杉醇奈米粒子(PTX-NP)調配物係藉由用於製備磷脂膽固醇酯奈米調配物之微射流法(方法1)及薄膜水合法(方法2)來製備。

藉由微射流溶劑蒸發(方法1)及薄膜水合(方法2)法之PL、溶血-PL及膽固醇酯之組合調配物

【0056】 磷脂(PL) (PC-10-具有C10脂肪酸組分之卵磷脂)、溶血磷脂(溶血-PL) (溶血-PC-10-具有C10脂肪酸組分之溶血磷脂醯膽鹼)，及具有不同的碳鏈且具有顯著的相轉變溫度差異之膽固醇酯之組合係用來製備脂質-穩定的PTX-NPs。研究內使用的脂質之分子結構係顯示於圖2之內。PL(PC-10)、溶血-PL(溶血-PC-10)、膽固醇，及膽固醇酯(丁酸酯、癸酸酯、十七烷酸酯、油酸酯)的物理性質係顯示於表1之內。一系列的膽固醇酯(C4、C10、C17及C18 脂肪酸酯)係使用來發展穩定的脂質爲基礎的NP調配物用於PTX。

表1. 磷脂(PL)、溶血磷脂(溶血-PL)、膽固醇，及膽固醇酯的物理性質。

脂質**名稱**	MW	轉變溫度(℃)	CMC
PC10	566	[1]NA	5μ M
溶血PC10	411	NA	6-8 mM
膽固醇	387	NA	25-40 mM
膽固醇丁酸酯	457	110	NA
膽固醇癸酸酯	541	90	NA
膽固醇十七烷酸酯	639	80	NA
膽固醇油酸酯	651	48	NA

NA-不可用。

【0057】 觀察：

脂質的轉變溫度隨著脂肪酸組分之碳鏈長度增加而減少。

【0058】 溶血-PC之臨界微胞濃度(CMC)比對應的(相同的脂肪酸碳鏈長度) PC之臨界微胞濃度更大。

【0059】 如同表2內所顯示，薄膜水合法生產的紫杉醇裝載之粒子比微射流溶劑蒸發法更大。PL或是溶血-PL單獨以任一方法都不會生產出具有小於大約200 nm尺寸的粒子。二種方法使用膽固醇酯都生產出具有小於大約200 nm尺寸的粒子。

表2. 藉由薄膜水合(方法2)及微射流溶劑蒸發(方法1)法製備的PTX-NPs之性質

製備方法	磷脂		溶血磷脂		脂質(膽固醇酯)		紫杉醇(PTX)，mg	粒徑(nm)	多分散性指數	包封率
	名稱	Amt.，mg	名稱	Amt.，mg	名稱	Amt μg				
方法2	PC10	40	溶血 PC10	10	膽固醇油酸酯	50	10	190	0.25	26
	PC10	40	溶血 PC10	10	膽固醇油酸酯	500	10	172	0.23	25
	PC10	40	溶血 PC10	10	膽固醇油酸酯	5000	10	159	0.24	6.4
方法1	PC10	50	溶血 PC-10	10	膽固醇油酸酯	5000	10	156	0.16	3.2
	PC10	50	溶血 PC-10	10	膽固醇油酸酯	500	10	103	0.14	ND[1]

【0060】 觀察：

由薄膜水合法生產之粒子與微射流溶劑蒸發相比，具有更大的紫裝載效率。二種方法都生產具有小於200 nm尺寸的粒子。

膽固醇酯脂肪酸碳鏈長度對於PTX裝載之篩選

【0061】 圖3顯示藉由方法2所製備，PC-10及不同碳鏈長度的膽固醇酯之PTX的粒徑及包封率。PC-10及膽固醇油酸酯之組合生產出最小尺寸之粒子且有最大的PTX裝載。

【0062】 圖4闡示本發明之代表性紫杉醇奈米粒子(藉由組合PC-10及膽固醇油酸酯來穩定的PTX-NP(LM-102)之粒徑及粒度分布(動態雷射光散射法)。膽固醇油酸酯(CE)範圍在0.1%、1%至10% (wt/wt 的總脂質重)。最理想的紫杉醇裝載發生於1%-10% CE且0.1%爲無效的。調配物可濾過0.2 μm濾器，以及過濾的調配物具有0.2之多分散性指數之單頂粒度分布。最佳化的調配物之Z_{av}爲大約250 nm。

調配物製備方法之再水合溫度對於紫杉醇裝載及奈米粒子尺寸之效應

【0063】 評估用PC-10及膽固醇油酸酯製備的調配物，於40℃至80℃之再水合溫度下之藥物裝載效率及粒徑。數據顯示於圖5中。於40℃下獲得最大的紫杉醇之裝載，並且裝載隨著再水合水的溫度增加而減少。然而，觀察到所有再水合的條件之粒徑爲大約 250 nm。

PC-10-膽固醇油酸酯(LM-102)及溶血磷脂調配物(LM-101)之藥物裝載的比較

【0064】 磷脂(PC-10)膽固醇油酸酯(LM-102) (每50 mg的脂質爲2.5mg-10mg紫杉醇)及磷脂(PC-10)-溶血磷脂(溶血-PC-10) (80:20)之製備所使用的紫杉醇量，影響紫杉醇裝載及奈米粒子尺寸。圖6A及6B中分別比較藉由方法2來製備的LM-102及LM 101，紫杉醇量對於粒徑及包封率之效應。在LM-101方面，

範圍2.5 mg至10 mg之紫杉醇的粒徑比較小。在LM-102方面，較低量的紫杉醇(2.5 mg至5.0 mg)之紫杉醇包封率有顯著的增加。

PC-10-膽固醇油酸酯(LM-102)及溶血磷脂調配物(LM-101)之穩定性比較

【0065】 圖7A及7B中分別比較LM-102及LM 101，於冷藏溫度(4℃)及室溫(RT)下之穩定性。調配物係藉由薄膜水合法(方法2)、以2.5 mg至10 mg的紫杉醇量來製備。發現2.5 mg和5 m紫杉醇之裝載的LM-102於4℃下穩定歷時24h，而2.5 mg的藥物裝載之LM-101於4℃下穩定歷時24h。

結論

【0066】 方法2之PC-10及膽固醇油酸酯之組合生產出最小尺寸PTX NPs。

【0067】 LM-102調配物達到最大的包封率(> 80%)。

【0068】 於薄膜水合法之奈米粒子調配物，40℃的水溫之再水合步驟生產出最大的紫杉醇裝載。

【0069】 LM-102於4℃下穩定歷時24h。

【0070】 LM-102具有大約250 nm的粒徑。

【0071】 5 mg的藥物裝載之調配物，LM-102之穩定性比LM-101更大。

方法

方法1：由微射流溶劑蒸發法生產的PTX-NPs

【0072】 簡言之，於微射流溶劑蒸發法方面，PTX-磷脂膽固醇酯NPs係藉由LV1低量微射流均質機®處理機微射流予以製備。將含有PTX及磷脂之有機溶劑，以及膽固醇酯添加至水相，並且使乳液通過微射流均質機以獲得 一種奈米乳液。透過旋轉蒸

發來移除奈米乳液之溶劑以獲得PTX之奈米乳液。

方法2：由薄膜水合法生產的PTX-NPs

【0073】 簡言之，於薄膜水合法方面，磷脂膽固醇酯膜係藉由溶解PTX及磷脂及膽固醇酯於乙醇內予以製備。用水來水合乾燥的膜用於生成的未過濾及過濾的調配物之視覺，微觀，大小，以及裝載效率測量。

PTX-NPs大小測量

【0074】 粒徑及粒子粒度分布測量係使用粒徑表面電位儀(Zetasizer Nano-ZS)來進行，以及樣本的Z_{av}流體動力學直徑係藉由累積分析法來決定。粒徑及粒子粒度分布之測量係按強度、藉由光子相關圖譜法(PCS)、使用動態雷射光散射法(4 mW He-Ne雷射光及固定波長633 nm，173°反向散射於25℃下)於10 mm直徑的槽內進行。

PTX分析

【0075】 使用一種ELISA方法來測量PTX-NPs內的紫杉醇濃度。

代表性具體例

【0076】 以上描述代表性磷脂-膽固醇酯紫杉醇奈米粒子，相關的調配物(譬如，LM-102)，以及的其等之製備方法。將可以理解的是，其他的磷脂-膽固醇酯紫杉醇奈米粒子以及本發明相關的調配物可以由於此所描述之組份予以製備，包括如以下所描述者。還應當理解的是，除了紫杉醇之外的治療劑可以調配爲如於此所描述的磷脂-膽固醇酯奈米粒子，並且此等奈米粒子以及其等之調配物亦落在本發明的範疇之內。

磷脂塗覆的治療劑奈米粒子

【0077】 於一個態樣中，本發明提供磷脂塗覆的治療劑奈米粒子。

【0078】 於一個具體例中，該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子，包含一種以一種膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆的微粒治療劑所組成，其中該奈米粒子於投藥用的水性遞輸載體(例如，注射用的載體)內爲穩定的，且一旦曝露或接觸生理性液體便實質上即刻釋放該治療劑。當使用於本文中，術語"實質上即刻"係提及於接觸生理性液體，例如血液、血清、血漿(例如，靜脈注射)之後，於大約1秒之內、於大約2秒之內、於大約5秒之內、於大約10秒之內，或是於大約30秒之內，從該奈米粒子釋放該治療劑。

【0079】 於另一個具體例中，該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子包含一種以一種膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆的微粒治療劑，其中該奈米粒子於投藥用的水性遞輸載體內係如同含有治療劑(基尼索(Genexol)-PM®，辛維洛克(Cynviloq®))的合成聚合微胞一樣爲穩定的，且於生理條件下係如同人類-血清白蛋白-塗覆的治療劑(亞伯杉®(Abraxane®))一樣有效的釋放該治療劑。

【0080】 於進一步的具體例中，該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子包含一種以一種膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆的微粒治療劑，其中該磷脂係選自於單醯基磷脂、二醯基磷脂，或是其等之混合物。

【0081】 於進一步的具體例中，該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子基本上係由一種以一種膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆的微粒治療劑所組成。

【0082】 於另一個具體例中，該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子係由一種以一種膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆的微粒治療劑所

組成。

【0083】 如上所述，本發明提供一種磷脂塗覆的治療劑奈米粒子。當使用於本文中，"磷脂塗覆的治療劑奈米粒子"係提及一種包含治療劑的微粒形式奈米粒子，其係以膽固醇酯及一種或多種磷脂塗覆。於本發明的奈米粒子方面，包覆該治療劑之磷脂與膽固醇酯有利地穩定該治療劑，並且促進有效的投藥。

【0084】 該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子有利地提供有效的調配物，以及疏水性或實質不溶於水的治療劑之遞輸。有利地調配爲本發明的奈米粒子之治療劑包括疏水性或實質上不溶於水的藥理活性劑(亦即，於水性或親水性環境具有有限的溶解度之任何生物活性劑)。舉例而言，此等製劑於20-25℃下在水內的溶解度可以小於大約5、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.02，或是0.01 mg/mL。

【0085】 得益於如本發明的奈米粒子之調配物之合適作爲候選治療劑的治療劑角色(character)，包括透過其等之辛醇/水分配係數X log P來定義之治療劑，例如化學治療劑(Wang等人之Chem. Inf. Comput. Sci. 1997, 37, 615-621)。舉例而言，紫杉醇的係數爲3.0。於本發明的實施方面，具有大於2.0的X log P之治療劑是合併至本發明的載體內之傑出的候選者。此特性包括目前非經腸投藥使用超過一半的許可藥劑。當使用於本文中，術語"疏水性"及"實質上不溶於水的"及"水溶性差的"係提及具有辛醇/水分配係數X log P大於2.0之治療劑，以及於某些具體例中，大於3.0，以及於其他的具體例中，大於4.0。

【0086】 代表性治療劑包括止痛劑/退熱劑、麻醉劑、抗氣喘藥、抗生素、抗抑鬱劑、抗糖尿病藥、抗真菌劑、抗高血壓劑、抗發炎劑、抗惡性腫瘤藥、抗焦慮劑、免疫抑制劑、抗偏頭痛劑、

鎮定劑/安眠藥、抗心絞痛劑、抗精神病藥物、抗躁狂劑、抗心律不整劑、抗關節炎劑、抗痛風劑、抗凝劑、血栓溶解劑、抗纖維蛋白分解劑、影響血流力學藥物、抗血小板劑、抗驚厥劑、抗帕金森(antiparkinson)劑、抗組織胺/止癢劑、用於鈣調節之製劑、抗細菌劑、抗病毒劑、抗微生物劑、抗感染劑、支氣管擴張劑、激素、降血糖劑、降血脂劑、蛋白質、核酸、用於紅血球生成刺激之製劑、抗潰瘍/抗逆流劑、止嘔藥(antinauseants)/止吐劑(antiemetics)，以及油溶性維生素。

【0087】 於某些具體例中，治療劑爲一種抗惡性腫瘤藥，其係選自於：阿德力黴素(adriamycin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、放線菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、道諾黴素(daunomycin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、絲裂黴素、胺甲喋呤(methotrexate)、氟尿嘧啶、卡鉑(carboplatin)、雙氯乙基亞硝脲(BCNU)、甲基-CCNU、順鉑(cisplatin)、依托泊甙(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、道諾黴素(daunomycin)、吲哚美辛(indomethacin)、聯苯二甲酸二甲酯、干擾素、喜樹鹼(camptothecin)及其衍生物、苯芥膽甾醇(phenesterine)、紫杉醇及其衍生物、多西他賽(docetaxel)及其衍生物、埃博黴素(epothilones)及其衍生物、長春鹼、長春新鹼(vincristine)、泰莫西芬(tamoxifen)、依托泊甙(etoposide)，或是哌泊舒凡(piposulfan)。代表性抗惡性腫瘤藥劑包括紫杉烷類(taxane)及其等之衍生物，諸如紫杉醇(paclitaxel)。

【0088】 於某些具體例中，該治療劑爲一種免疫抑制劑，其係選自於：環孢靈(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、咪

唑立賓(mizoribine)，或是FK506(他克莫司(tacrolimus))。

【0089】 本發明的治療劑奈米粒子包括一種或多種磷脂塗覆的治療劑。當使用於本文中，術語"磷脂"係提及一類脂質，其具有一疏水性尾(譬如，一種或二種)及一磷酸頭基團。磷脂之磷酸頭基團賦予其親水性，以及該磷脂之無極基團賦予疏水性，其包括長鏈飽和及不飽和脂肪族烴基團，以及此等基團係由一種或多種芳香族、環脂肪族，或是雜環基團(譬如，脂肪酸醯基基團)所取代。

【0090】 當使用於本文中，術語"磷脂"係提及磷脂酸、磷酸甘油酯，以及鞘磷脂。磷脂酸包括與一甘油基團偶合的一磷酸基團，其可以予以單或二醯基化。磷酸甘油酯(或甘油磷酯)包括一磷酸基團媒介(intermediate)一有機基團(譬如，膽鹼、乙醇胺、絲胺酸、肌醇)以及一甘油基團，其可以予以單或二醯基化。鞘磷脂(或神經鞘磷脂)包括一磷酸基團媒介一有機基團(譬如膽鹼、乙醇胺)以及一神經胺醇(非醯化)或腦醯胺(醯化)基團。

【0091】 將可以理解的是，於某些具體例中，可用於本發明的組成物及方法中的磷脂包括其等之鹽類(譬如，鈉、銨)。於包括碳-碳雙鍵的磷脂方面，包括個別的幾何異構物(順式、反式)，以及異構物混合物。

【0092】 代表性磷脂包括卵磷脂、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸肌醇及磷脂酸，及其等之溶血磷脂醯基(例如溶血磷脂醯膽鹼及溶血磷脂醯乙醇胺)，以及二醯基磷脂(例如二醯基卵磷脂、二醯基磷脂醯乙醇胺、二醯基磷脂醯甘油、二醯基磷脂醯絲胺酸、二醯基磷脂酸肌醇，及二醯基磷脂酸)對應體。

【0093】 磷脂之醯基基團可以爲相同的或不同的。於某些具體例中，醯基基團係衍生自具有C_{10}-C_{24}碳鏈的脂肪酸(譬如，醯基基團，例如癸醯基(C10)、十二醯基(也被稱爲月桂醯基)(C12)、十四醯基(也被稱爲肉豆蔻醯基) (C14)、十六醯基(也被稱爲棕櫚醯基) (C16)、十八醯基(也被稱爲硬脂醯基) (C18)、油醯基、亞麻油醯基、亞麻醯基、花生醯基、花生四烯醯基(arachidonoyl)基團)。

【0094】 代表性二醯基卵磷脂(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷膽鹼)包括二硬脂醯基卵磷脂(DSPC)、二油醯基卵磷脂(DOPC)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(dilinoleoylphosphatidylcholine，DLPC)、棕櫚醯基油醯基卵磷脂(POPC)、棕櫚醯基亞麻油醯基卵磷脂、硬脂醯基亞麻油醯基卵磷脂硬脂醯基油醯基卵磷脂、硬脂醯基花生四烯醯基卵磷脂(stearoylarachidoylphosphatidylcholine)、二癸醯基卵磷脂(DDPC)、二月桂醯基卵磷脂、二芥子醯基卵磷脂(dierucoylphosphatidylcholine) (DEPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLOPC)、二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)、肉豆蔻醯基棕櫚醯基卵磷脂(MPPC)、肉豆蔻醯基硬脂醯基卵磷脂(MSPC)、硬脂醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(SMPC)、棕櫚醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(PMPC)、棕櫚醯基硬脂醯基卵磷脂(PSPC)、硬脂醯基棕櫚醯基卵磷脂(SPPC)，及硬脂醯基油醯基卵磷脂(SOPC)。

【0095】 代表性二醯基磷脂醯乙醇胺(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺)包括二油醯基磷脂醯乙醇胺(DOPE)、二棕櫚醯基磷脂醯乙醇胺(DPPE)、二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺(DSPE)、二月桂醯基磷脂醯乙醇胺(DLPE)、二肉豆蔻醯基磷脂醯乙醇胺

(DMPE)、二芥子醯基磷脂醯乙醇胺(DEPE)、二癸醯基磷脂醯乙醇胺、雙十二醯基磷脂醯乙醇胺，以及棕櫚醯基油醯基磷脂醯乙醇胺(POPE)。

【0096】 代表性二醯基磷脂醯甘油(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷甘油)包括二油醯基磷脂醯甘油(DOPG)、二棕櫚醯基磷脂醯甘油(DPPG)、二芥子醯基磷脂醯甘油(DEPG)、二月桂醯基磷脂醯甘油(DLPG)、二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油(DMPG)、二硬脂醯基磷脂醯甘油(DSPG)、二癸醯基磷脂醯甘油、雙十二醯基磷脂醯甘油，以及棕櫚醯基油醯基磷脂醯甘油(POPG)。

【0097】 代表性二醯基磷脂醯絲胺酸(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷絲胺酸)包括二月桂醯基磷脂醯絲胺酸(也被稱爲雙十二醯基磷脂醯絲胺酸) (DLPS)、二油醯基磷脂醯絲胺酸(DOPS)、二棕櫚醯基磷脂醯絲胺酸(DPPS)、二癸醯基磷脂醯絲胺酸，以及二硬脂醯基磷脂醯絲胺酸(DSPS)。

【0098】 代表性二醯基磷脂酸(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷酸)包括二芥子醯基磷脂酸(DEPA)、二月桂醯基磷脂酸(也被稱爲雙十二醯基磷脂酸) (DLPA)、二肉豆蔻醯基磷脂酸(DMPA)、二油醯基磷脂酸(DOPA)、二棕櫚醯基磷脂酸(DPPA)、二癸醯基磷脂酸、二癸醯基磷脂酸，以及二硬脂醯基磷脂酸(DSPA)。

【0099】 代表性磷脂包括鞘磷脂，例如腦醯胺磷醯脂質、腦醯胺磷醯膽鹼，及腦醯胺磷醯乙醇胺。

【0100】 本發明的奈米粒子包括二種或更多種不同的磷脂。於某些具體例中，該奈米粒子包括二種不同的磷脂。於其他的具體例中，該奈米粒子包括三種不同的磷脂。於進一步的具體

例中，該奈米粒子包括四種不同的磷脂。

【0101】 於某些具體例中，本發明的奈米粒子進一步包括固醇(譬如，膽固醇)。

【0102】 如上所述，於某些具體例中，該磷脂爲二醯基磷脂。代表性二醯基磷脂包括二醯基卵磷脂、二醯基磷脂醯乙醇胺、二醯基磷脂醯甘油、二醯基磷脂醯絲胺酸、二醯基磷脂酸肌醇，及二醯基磷脂酸。

【0103】 於某些具體例中，該二醯基磷脂(譬如，卵磷脂)具有一種脂肪酸組分(醯基基團)，該脂肪酸組分具有 10 至 22 個碳(譬如，10、12、14、16、18、20、22 個碳)。於某些具體例中，該二醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 20 個碳(譬如，10、12、14、16、18、20 個碳)。於其他的具體例中，該二醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 16 個碳(譬如，10、12、14、16 個碳)。於進一步的具體例中，該二醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 14 個碳(譬如，10、12、14 個碳)。於另一些具體例中，該二醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 12 個碳(譬如，10、12 個碳)。於某些具體例中，該二醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 個碳。將可以理解的是於如上所述的某些具體例中，該二醯基磷脂內的每個脂肪酸組分具有相同數目的碳(譬如，10、12、14、16、18、20、22 個碳)，例如 1,2 二癸醯卵磷脂，而於如上所述的具體例之其他的幾個中，該二醯基磷脂內的每個脂肪酸組分具有不同數目的碳，譬如硬脂醯油醯卵磷脂。

【0104】 於某些具體例中，該磷脂爲卵磷脂。合適的卵磷脂包括具有脂肪酸組分(醯基基團)的卵磷脂，該脂肪酸組分具有 10

至 22 個碳(譬如，10、12、14、16、18、20、22 個碳)。於某些具體例中，該卵磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 20 個碳(譬如，10、14、16、18、20 個碳)。於其他的具體例中，該卵磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 16 個碳(譬如，10、12、14、16 個碳)。於進一步的具體例中，該卵磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 14 個碳(譬如，10、12、14 個碳)。於另一些具體例中，該卵磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 12 個碳(譬如，10、12 個碳)。於某些具體例中，該卵磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 個碳。將可以理解的是，特定的磷脂之脂肪酸組分不必是相同的(亦即，具有不同的醯基基團之二醯基)。

【0105】 於某些具體例中，該磷脂爲一種電中性磷脂，其具有舉例而言，帶負電荷的磷酸基團及帶正電荷的胺基基團(譬如，一種卵磷脂或磷脂醯乙醇胺)。於其他的具體例中，該磷脂爲一種負電子的磷脂，其具有帶負電荷的磷酸基團(譬如，一種磷脂醯甘油)。

【0106】 如上所述，於某些具體例中，該磷脂爲一種溶血磷脂。於此等具體例的某幾個中，該磷脂爲一種單醯基磷脂。代表性溶血磷脂包括溶血磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯乙醇胺、溶血磷脂醯甘油、溶血磷脂醯絲胺酸、溶血磷脂醯肌醇，及溶血磷脂酸(譬如，單醯基磷脂醯化合物)。

【0107】 於某些具體例中，該單醯基磷脂(譬如，溶血磷脂醯膽鹼)具有一種脂肪酸組分(醯基基團)，該脂肪酸組分具有 10 至 22 個碳(譬如，10、12、14、16、18、20、22 個碳)。於某些具體例中，該單醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具

有 10 至 20 個碳(譬如，10、12、14、16、18、20 個碳)。於其他的具體例中，該單醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 16 個碳(譬如，10、12、14、16 個碳)。於進一步的具體例中，該單醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 14 個碳(譬如，10、12、14 個碳)。於另一些具體例中，該單醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 12 個碳(譬如，10、12 個碳)。於某些具體例中，該單醯基磷脂具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 個碳。

【0108】 於某些具體例中，該磷脂爲溶血磷脂醯膽鹼。合適的溶血磷脂醯膽鹼包括具有脂肪酸組分(醯基基團)的溶血磷脂醯膽鹼，該脂肪酸組分具有 10 至 22 個碳(譬如，10、12、14、16、18、20、22 個碳)。於某些具體例中，該溶血磷脂醯膽鹼具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 20 個碳(譬如，10、14、16、18、20 個碳)。於其他的具體例中，該溶血磷脂醯膽鹼具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 16 個碳(譬如，10、12、14、16 個碳)。於進一步的具體例中，該溶血磷脂醯膽鹼具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 14 個碳(譬如，10、12、14 個碳)。於另一些具體例中，該溶血磷脂醯膽鹼具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 至 12 個碳(譬如，10、12 個碳)。於某些具體例中，該溶血磷脂醯膽鹼具有一種脂肪酸組分，該脂肪酸組分具有 10 個碳。

【0109】 於某些具體例中，該溶血磷脂爲一種電中性溶血磷脂，其具有舉例而言，帶負電荷的磷酸基團及帶正電荷的胺基基團(譬如，一種溶血磷脂醯膽鹼及溶血磷脂醯乙醇胺)。於其他的具體例中，該溶血磷脂爲一種負電子的溶血磷脂，其具有帶負電

荷的磷酸基團(譬如，一種溶血磷脂醯甘油)。

【0110】 於某些具體例中，本發明的奈米粒子包括一種二醯基磷脂以及一種單醯基磷脂。於此等具體例的某幾個中，本發明的奈米粒子包括一種卵磷脂以及一種溶血磷脂醯膽鹼。

【0111】 二對單醯基磷脂(譬如，卵磷脂對溶血磷脂醯膽鹼)的比率爲由大約 1:99 w/w 百分率至大約 99:1 w/w 百分率。於某些具體例中，二對單醯基磷脂(譬如，卵磷脂對溶血磷脂醯膽鹼)的比率爲大約 10:90 至大約 90:10 w/w 百分率。於其他的具體例中，二對單醯基磷脂(譬如，卵磷脂對溶血磷脂醯膽鹼)的比率爲大約 20:80 至大約 80:20 w/w 百分率。於進一步的具體例中，二對單醯基磷脂(譬如，卵磷脂對溶血磷脂醯膽鹼)的比率爲大約 30:70 至大約 70:30 w/w 百分率。於其他的具體例中，二對單醯基磷脂(譬如，卵磷脂對溶血磷脂醯膽鹼)的比率爲大約 40:60 至大約 60:40 w/w 百分率。於某些具體例中，二對單醯基磷脂(譬如，卵磷脂對溶血磷脂醯膽鹼)的比率爲大約 50:50 w/w 百分率。於某些具體例中，二對單醯基磷脂(譬如，卵磷脂對溶血磷脂醯膽鹼)的比率爲由大約 90:10 至大約 60:40 w/w 百分率。於其他的具體例中，二對單醯基磷脂(譬如，卵磷脂對溶血磷脂醯膽鹼)的比率爲由大約 90:10 至大約 70:30 w/w 百分率。於進一步的具體例中，二對單醯基磷脂(譬如，卵磷脂對溶血磷脂醯膽鹼)的比率爲大約 80:20 w/w 百分率。

【0112】 於本發明的某些具體例中，其中該奈米粒子包括一種二醯基磷脂(譬如一種卵磷脂)以及一種單醯基磷脂(譬如溶血磷脂醯膽鹼)，該二及單醯基磷脂之脂肪酸組分是相同的。舉例而言，該二及單醯基磷脂之各者包括 C10(癸醯基)脂肪酸組分，各

者包括 C12(十二醯基)脂肪酸組分，各者包括 C14(十四醯基)脂肪酸組分，各者包括 C16(十六醯基)脂肪酸組分，或者各者包括 C18(十二醯基)脂肪酸組分。任擇地，於其他的具體例之中，該二及單醯基磷脂之脂肪酸組分爲不同的(譬如，二醯基磷脂包括 C10 脂肪酸組分，以及單醯基磷脂包括 C12 脂肪酸組分。

【0113】 該組成物內的磷脂及治療劑可以以各種方式締合。舉例而言，於一些具體例中，該磷脂係與該治療劑摻和。於一些具體例中，該磷脂包囊或包封該治療劑。於一些具體例中，該磷脂爲係與治療劑結合(譬如，非共價結合)。

【0114】 粒徑。本發明的奈米粒子具有不大於約大約 1000、900、800、700、600、500、400、300、200，或是 100 nm 的平均或是平均(average or mean)直徑之任一者。於一些具體例中，粒子之平均或是平均(average or mean)直徑係介於大約 30-300 nm。於一些具體例中，粒子之平均或是平均(average or mean)直徑係介於大約 20-200 nm。於一些具體例中，粒子之平均或是平均(average or mean)直徑係介於大約 80-200 nm。於某些具體例中，粒子之平均或是平均直徑係介於大約 30-180 nm。於一些具體例中，粒子之平均或是平均直徑係介於大約 40-160 nm。於某些具體例中，粒子之平均或是平均直徑係介於大約 80-140 nm。於其他的具體例中，粒子之平均或是平均直徑係介於大約 90-120 nm。於一些具體例中，粒子爲可無菌-濾過的。

【0115】 粒子電荷。取決於該奈米粒子的磷脂之組成，該奈米粒子可以爲電中性或是帶電荷的。於某些具體例中，當該奈米粒子只包括電中性的(譬如，卵磷脂、溶血磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺，及/或溶血磷脂醯乙醇胺，各者具有帶負電荷的磷酸基團及

帶正電荷的胺基基團，)磷脂(譬如，二及/或單醯基磷脂)時，該奈米粒子爲電中性的，至少是關於奈米粒子的磷脂組分。於其他的具體例中，當該奈米粒子包括帶負電荷的(譬如，一種磷脂醯甘油，其具有帶負電荷的磷酸基團以及沒有相應的帶正電荷的基團)磷脂(譬如，二及/或單醯基磷脂)時，該奈米粒子爲負電子的，至少是相關於奈米粒子的磷脂組分。

【0116】 於某些具體例中，該奈米粒子相關於該奈米粒子的磷脂含量是電中性的。於其他的具體例中，該奈米粒子相關於該奈米粒子的磷脂含量爲負電子的(帶負電荷的) 。

【0117】 本發明代表性的奈米粒子與作溶劑基的紫杉醇調配物，例如汰癌勝®(Taxol®)或托可索®(Tocosol®)比較，展現出相對於亞伯杉®(Abraxane®)之藥物動力學生體相等性、且分佈容積大、低 AUC，以及低 Cmax。辛維洛克(Cynviloq®)提供所欲的相對於亞伯杉®(Abraxane®)之藥物動力學生體相等性，但是遭受對其賦形劑/聚合物非所欲的過敏性。此促使以天然存在的磷脂替代辛維洛克(Cynviloq®)內的 mPEG-PDLLA。

【0118】 將可以理解的是，於某些具體例中，本發明的奈米粒子包含於此所描述之組份。於某些其他的具體例中，將可以理解的是，本發明的奈米粒子基本上係由於此所描述之組份所組成，以及於此等具體例中，該奈米粒子不包括關鍵性影響該奈米粒子的性質(譬如，治療功能、效應，或是其他的藥物動力學性質)之任何額外的組份。於某些進一步的具體例中，將可以理解的是，本發明的奈米粒子係由於此所描述之組份所組成，以及於此等具體例中，該奈米粒子不包括任何額外的組分。

磷脂塗覆的治療劑奈米粒子組成物

【0119】於本發明的另一個態樣中，提供磷脂塗覆的治療劑奈米粒子組成物。代表性組成物包括乾燥及液體組成物。

【0120】於某些具體例中，該組成物包含一種乾燥的(譬如，冷凍乾燥的)組成物。於其他的具體例中，該組成物爲一種液體的(譬如，水性)組成物，其係透過重組或再懸浮一種乾燥組成物來獲得。於進一步的具體例中，該組成物爲一種中間產物液體(譬如，水性)組成物，其可以爲乾燥的(譬如，冷凍乾燥的)。

【0121】本發明的乾燥組成物可以重組、再懸浮或再水合以形成大體而言一種穩定的水性粒子懸浮液，其包含該治療劑及磷脂(例如，磷脂塗覆的治療劑)。設若一種疏水性治療劑仍然懸浮於一種水性介質內(譬如，沒有可見的沈澱或沈積)歷時延長的時間週期，例如至少大約 0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60，或是 72 小時之任一者，則該疏水性治療劑係透過水性懸浮液內的一種磷脂予以"穩定的"。懸浮液通常，但不一定的，適於投藥至一主體(例如，人類)。懸浮液的穩定性於一些具體例中，係於室溫(例如，20-25℃)或冷藏條件(例如，4℃)下予以評估。穩定性亦可以於加速測試條件下，例如於高於大約 40℃的溫度下予以評估。

【0122】於其他的具體例中，該組成物爲一種液體的(例如，水性)組成物，其係透過重組或再懸浮一種乾燥組成物於生物相容性介質內來獲得。合適的生物相容性介質包括，但不限於：水、緩衝的水性介質、鹽水、緩衝的鹽水、選擇性緩衝的胺基酸溶液、選擇性緩衝的蛋白質溶液、選擇性緩衝的糖溶液、選擇性緩衝的維生素溶液、選擇性緩衝的合成性聚合物溶液、含脂質乳液，等等。

【0123】 於此所描述之組成物內磷脂的量會變化取決於該組成物內的治療劑及其他的組份。於一些具體例中，該組成物包含足夠使該治療載劑於一種水性粒子懸浮液內穩定的量之磷脂，舉例而言，以一種穩定的膠態懸浮液之形式(譬如，一種穩定的奈米粒子懸浮液)。於一些具體例中，該磷脂的量係使該治療劑於一種水性介質內沈積速率降低。關於含粒子之組成物方面，該磷脂的量亦取決於該治療劑奈米粒子的尺寸及密度。

【0124】 於一些具體例中，該磷脂係以足夠使某些濃度的治療劑於一種水性懸浮液內穩定的量存在。舉例而言，該組成物內該治療劑的濃度爲大約下列之任一者：0.1 至大約 100 mg/ml，包括，舉例而言，大約 0.1 至大約 50 mg/ml，大約 0.1 至大約 20 mg/ml，大約 1 至大約 10 mg/ml，大約 2 至大約 8 mg/ml，以及大約 4 至大約 6 mg/ml。於一些具體例中，該治療劑的濃度爲至少大約下列之任一者：約 1.3 mg/ml，1.5 mg/ml，2 mg/ml，3 mg/ml，4 mg/ml，5 mg/ml，6 mg/ml，7 mg/ml，8 mg/ml，9 mg/ml，10 mg/ml，15 mg/ml，20 mg/ml，25 mg/ml，30 mg/ml，40 mg/ml，以及 50 mg/ml。於一些具體例中，該磷脂係以避免使用界面活性劑(例如，妥文(Tween)80 或聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor)或是其他的生物相容性聚合物)的量存在。因而，於某些具體例中，本發明的組成物有利地沒有或實質沒有界面活性劑(例如，妥文 80 及聚氧乙烯蓖麻油)，以及其他的生物相容性聚合物(例如，血清白蛋白，如人類血清白蛋白，以及合成性聚合物，例如含聚(環氧烷)(poly(alkylene oxide))聚合物，如於美國專利第 6,322,805 號中所描述者)。

【0125】 於一些具體例中，液體形式的組成物包含由大約

0.1%至大約 50%(w/v)(譬如，大約 0.5%(w/v)，大約 5%(w/v)，大約 10%(w/v)，大約 15%(w/v)，大約 20%(w/v)，大約 30%(w/v)，大約 40%(w/v)，大約 50%(w/v))的磷脂。於一些具體例中，液體形式的組成物包含大約 0.5%至大約 5% (w/v)的磷脂。

【0126】 於一些具體例中，磷脂對治療劑的重量比係足以使得充分量的治療劑與細胞結合，或是被細胞轉運。雖然磷脂對治療劑重量比可以就不同的磷脂及治療劑之組合予以最佳化，但大體而言磷脂對治療劑的重量比(w/w)爲大約 0.01:1 至大約 100:1，包括舉例而言下列之任一者：大約 0.02:1 至大約 50:1，大約 0.05:1 至大約 20:1，大約 0.1:1 至大約 20:1，大約 1:1 至大約 18:1，大約 2:1 至大約 15:1，大約 3:1 至大約 12:1，大約 4:1 至大約 10:1，大約 5:1 至大約 9:1，以及大約 9:1。於一些具體例中，磷脂對治療劑的重量比爲大約 18:1 或更少，例如下列之任一者：大約 15:1 或更少，14:1 或更少，13:1 或更少，12:1 或更少，11:1 或更少，10:1 或更少，9:1 或更少，8:1 或更少，7:1 或更少，6:1 或更少，5:1 或更少，4:1 或更少，以及 3:1 或更少。

【0127】 於一些具體例中，該磷脂允許該組成物於沒有顯著的副作用的情況下投藥至一主體(例如，人類)。於一些具體例中，該磷脂係爲有效降低該治療劑投藥至一人類之一種或多種副作用的量。術語"降低該治療劑投藥之一種或多種副作用"係提及降低、減輕、消除，或是避免該治療劑引起的一種或多種非所欲的作用，以及使用來遞輸該治療劑的遞輸載體(例如，使得治療劑適於注射的溶劑)引起的副作用。此等副作用包括，舉例而言，骨髓抑制、神經毒性、過敏症、發炎症、靜脈刺激、靜脈炎、疼痛、

皮膚刺激、周邊神經病變、嗜中性白血球減少性發熱(neutropenic fever)、過敏性反應、靜脈血栓形成、外滲，及其等之組合。然而，此等副作用僅爲例示性的且可以降低與各種的治療劑有關的其他副作用或是副作用之組合。

【0128】 該組成物內其他的組份。於此所描述之組成物可包括其他製劑、賦形劑，或是穩定劑以改良該組成物的性質。Examples of 合適的賦形劑及稀釋劑包括，但不限於：乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃著溶膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯氫吡咯酮(polyvinylpyrrolidone)、纖維素、水、食鹽水溶液、糖漿、甲基纖維素、羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸鎂及礦物油。調配物可額外包括潤滑劑、濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、防腐劑、甜味劑或調味劑。乳化劑之實例包括生育酚酯類，例如，生育酚聚乙二醇琥珀酸酯等等，普朗尼克(Pluronic)，以聚氧乙烯化合物爲基的乳化劑，司盤(Span)80 及相關的化合物，以及本技藝已知的其他乳化劑並且許可用動物或是人類劑量形式。該組成物可以透過使用本技藝中所眾所周已知的程序予以調配，以便於投藥後提供快速、持續或是延遲釋放該活性成分至病人。

【0129】 注射投藥用的組成物包括包含一種治療劑作爲活性成分的該等，與表面活性劑(或濕潤劑或界面活性劑)締合，或是以乳液的形式(例如油包水或水包油乳液)。如果有必要，可以添加其他的成分，舉例而言，甘露糖醇或其他的藥學上可接受的載體。

【0130】 於一些具體例中，該組成物係適於投藥至人類。於

一些具體例中，該組成物係適於投藥至哺乳動物，例如在獸醫情形中，包括家庭寵物及農用動物。以下調配物及方法僅爲例示性的且決無限制性。適於經口投藥的調配物可由以下組成：(a)液體溶液，諸如有效量之化合物溶解於稀釋劑中，該等稀釋劑諸如水、食鹽水或橙汁，(b)膠囊、藥囊或錠劑，各含有預定量之活性成分，呈固體或顆粒形式，(c)於適當液體中之懸浮液，(d)合適的乳液，以及(e)粉末。錠劑形式可包括以下一或多者：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、微晶纖維素、阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸及其他賦形劑、著色劑、稀釋劑、緩衝劑、潤濕劑、防腐劑、調味劑，及藥理相容賦形劑。菱形錠形式可包含活性成分於調味劑內，該調味劑通常爲蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍溶膠，以及錠片包含於惰性基劑中之活性成分，該基劑諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠，乳液、凝膠及其類似物，除活性成分外亦含有諸如本技藝中已知的此等賦形劑。

【0131】 適於非經腸投藥的調配物包括於一種水性及非水性、等張無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑，及使得調配物與預定接受者之血液相容之溶質，以及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑。調配物可提供於單位劑量或多次劑量密封容器，諸如安瓿及小瓶中，且可儲存於凍乾(冷凍乾燥的)條件下，其僅需要在即將使用之前添加無菌液體賦形劑，例如注射用水。臨時注射溶液及懸浮液可由先前所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑予以製備。可注射調配物是較佳的。

【0132】 於一些具體例中，該組成物係調配成具有在大約

4.5 至大約 9.0 的範圍內的 pH，包括舉例而言，在大約 5.0 至大約 8.0，大約 6.5 至大約 7.5，以及大約 6.5 至大約 7.0 的任一者範圍內之 pH。於一些具體例中，該組成物的 pH 係調配成不小於大約 6，包括舉例而言，不小於大約 6.5、7，或是 8(例如，大約 7.5 或是大約 8)之任一者。該組成物亦可以藉由添加適合張力調節劑，諸如甘油，來使組合物與血液等張。

【0133】 將可以理解的是，於某些具體例中，本發明的組成物包含於此所描述之組份(例如，可包括其他的組份，例如以下所描述者)。於其他的具體例中，將可以理解的是，本發明的組成物基本上係由於此所描述之組份所組成，以及於此等具體例中，該組成物不包括會關鍵性影響該奈米粒子的性質(譬如，治療功能、效應，或是其他的藥物動力學性質)之任何額外的組份。於某些進一步的具體例中，將可以理解的是，本發明的組成物係由於此所描述之組份所組成，以及於此等具體例中，該組成物不包括任何額外的組分。

包含磷脂塗覆的治療劑奈米粒子之製造物品

【0134】 於進一步的態樣中，本發明提供合適包裝之製造物品，其包含本文所述之組成物。本文所述的組成物之合適包裝爲本技藝已知的，並且包括舉例而言，小瓶(諸如密封小瓶)、容器(諸如密封容器)、安瓿、瓶子、罐子、可撓性包裝(例如密封美拉(Mylar)或塑膠袋)，等等。此等製造物品可以進一步滅菌及/或密封。

【0135】 亦提供包含本文所述之組成物的單位劑量形式。此等單位劑量形式可以儲存於單一或多個單位劑量之合適的包裝內，並且可進一步滅菌及密封。

【0136】 本發明亦提供包含本文所述之組成物(或單位劑量形式及/或製造物品)的套組，以及可進一步包含使用該組成物的方法之用法說明，例如本文進一步說明之用途。於一些具體例中，本發明的套組包含以上所述之包裝。於其他的具體例中，本發明的套組包含以上所述之包裝以及包含緩衝液之第二包裝。可以進一步包括從商業及使用者的觀點所欲的其他材料，包括其他的緩衝劑、稀釋劑、濾器、針頭、注射器，以及具有使用說明書之包裝插頁用於執行於此所描述之任何方法。

【0137】 亦可以提供套組，套組包含足夠劑量於此所揭示的治療劑，以提供個體延長週期的有效治療，例如一週、2 週、3 週、4 週、6 週、8 週、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月或更久中之任一者。套組亦可以包括多次單位劑量之治療劑及藥學組成物及使用說明書，且以藥劑學，舉例而言醫院藥劑學及混配藥劑學上足以儲存及使用之量包裝。

磷脂塗覆的治療劑奈米粒子的使用方法

【0138】 於另一個態樣中，本發明提供該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子的使用方法。

【0139】 於某些具體例中，本發明提供一種治療對治療劑反應的疾病或病況之方法，該方法包含投藥含有有效量之該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子。舉例而言，於一些具體例中，提供一種治療個體(例如人類)的癌症之方法，其包含投藥至該個體一種組成物，該組成物包含有效量之抗惡性腫瘤治療劑(例如紫杉醇)及磷脂蛋白質。

【0140】 使用於本文中，術語“有效量”係提及化足以治療指定障礙、病況或疾病的化合物或組合物之量，諸如改善、緩和、

減輕及/或延緩其一或多種症狀。關於 NSCLC，癌症或其他不需要的細胞增殖，有效量包含足夠使腫瘤縮小及/或降低腫瘤生長速率(諸如抑制腫瘤生長)之量。於一些具體例中，有效量是足以延緩發展之量。於一些具體例中，有效量是足以預防發生及/或復發之量。有效量可以一或多次投藥來投與。

【0141】 本發明的組成物(譬如，若治療劑爲一種抗增生劑，例如紫杉醇)對於治療增生性疾病是有效的，增生性疾病包括癌症、再狹窄(restenosis)，以及纖維化，等等。當治療劑爲紫杉醇時，該組成物對於治療疾病及病況是有效的，該疾病及病況係透過投藥紫杉醇可治療者。

【0142】 透過於此所描述之組成物治療的癌症包括，但不限於：癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病。於此所描述之組成物能治療的癌症實例包括，但不限於：鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)、腹膜癌症、肝細胞癌、胃(gastric) 或胃(stomach)癌(包括胃腸癌)、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌(liver cancer)、膀胱癌、肝腫瘤(hepatoma)、乳癌、結腸癌、黑色素瘤、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎(kidney)或腎(renal)癌、肝癌、前列腺癌、陰門癌、甲狀腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、頭頸部癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、直腸癌、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、B-細胞淋巴癌(包括低級/濾泡非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)、小淋巴細胞(SL) NHL、中級/濾泡 NHL、中級擴散 NHL、高級免疫母細胞 NHL、高級淋巴母細胞 NHL、高級小無裂細胞 NHL、巨瘤症(bulky disease) NHL、外膜細胞淋巴瘤、AIDS-相關的淋巴瘤，以及瓦

登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia))、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、骨髓瘤、毛細胞白血病(Hairy cell leukemia)、慢性骨髓母細胞性白血病，以及移植後淋巴增生性障礙(PTLD)，以及與母斑症、水腫(例如，與腦腫瘤有關聯的)，及與梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)有關聯的異常血管增殖。於一些具體例中，提供一種治療轉移癌(也就是，已經從原發腫瘤轉移的癌症)的方法。於一些具體例中，提供一種減少細胞增殖及/或細胞移動的方法。於一些具體例中，提供一種治療增生的方法。

【0143】 於一些具體例中，提供治療後期癌症之方法。於一些具體例中，提供治療乳癌的方法(其可以爲 HER2 陽性或 HER2 陰性)，包括，舉例而言，後期乳癌、第 IV 期乳癌、局部後期乳癌，以及轉移的乳癌。於一些具體例中，該癌症爲肺癌，包括，舉例而言，非小細胞肺癌(NSCLC，例如，後期 NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC，例如，後期 SCLC)，以及肺內的後期惡性實性瘤。於一些具體例中，該癌症爲卵巢癌、頭頸部癌、胃惡性腫瘤、黑色素瘤(包括轉移的黑色素瘤)、結腸直腸癌、胰臟癌，以及實性瘤(例如，後期實性瘤)。於一些具體例中，該癌症爲(以及於一些具體例中，其係選自於以下所組成之群組)：乳癌、結腸直腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma) (NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、類癌(carcinoid carcinoma)、頭頸部癌、黑色素瘤、卵巢癌、間皮瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤，以及多發性骨髓瘤之任一者。於一些具體例中，該癌症爲實性瘤。於一些具體例中，該

癌症爲(於一些具體例中，其係選自於以下所組成之群組)：胰臟癌、結腸癌、乳癌、頭頸部癌、胰臟癌、肺癌，以及卵巢癌之任一者。

【0144】 適於接受此等組成物的個體取決於治療劑的本質，以及待治療及/或預防的疾病/病況/障礙。於是，術語"個體"及"主體"包括任一脊椎動物、哺乳動物，以及人類，取決於希望的合適用途。於一些具體例中，該個體爲哺乳動物。於一些具體例中，該個體爲人類、牛、馬、貓、犬、齧齒動物或靈長類動物的任一或多者。於一些具體例中，該個體爲人類。

【0145】 於進一步的具體例中，本發明提供一種治療個體癌(例如，結腸癌)的方法，其中該方法包含投藥至該個體一種組成物，該組成物包含有效量的磷脂塗覆的治療劑奈米粒子。

【0146】 於此所描述之組成物可以單獨或組合以其他的藥劑予以投藥，包括水溶性差的藥劑。舉例而言，當組成物包含紫杉烷類(例如紫杉醇)時，其可以與一種或多種其他的化學治療劑予以共投藥，包括但不限於：卡鉑(carboplatin)、溫諾平(Navelbine)(長春瑞濱(vinorelbine))、蒽環黴素(anthracycline)(德適舒(Doxil))、拉帕替尼(lapatinib) (GW57016)、賀癌平(Herceptin)、吉西他濱(gemcitabine) (健擇(Gemzar))、卡培他濱(capecitabine) (截瘤達(Xeloda))、愛寧達(alimta)、順鉑(cisplatin)、5-氟尿嘧啶、表柔比星(epirubicin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、癌思停(avastin)、萬科(Velcade)。於一些具體例中，紫杉烷類組成物係與一種選自於以下所組成之群組化學治療劑來共投藥：抗代謝劑(包括核苷類似物)、鉑基的製劑、烷化劑、酪胺酸激酶抑制劑、蒽環抗生素、長春花生物鹼(vinca

alkloid)、蛋白酶體抑制劑、巨環內酯，以及拓撲異構酶抑制劑。此等其他的藥劑可以與藥物(例如紫杉烷類)存在於相同的組成物內，或是於個別的組成物，其等係與含藥物(例如紫杉烷類)組成物同時或是連續地投藥。

【0147】 投藥至個體之本發明的組成物的量將隨著特定的組成物、投藥的方法，以及特定要治療的疾病而變化。該劑量係足以達到所欲的反應，例如，對抗特定的疾病或病況之治療性或預防性反應。舉例而言，代表性治療劑(例如紫杉醇)之投藥劑量可以爲大約 1 至大約 300 mg/m^2，包括舉例而言，大約 10 至大約 300 mg/m^2，大約 30 至大約 200 mg/m^2，以及大約 70 至大約 150 mg/m^2。典型地，該組成物內治療劑(例如紫杉醇)的劑量當在 3 週的時間表給予時，可以爲在大約 50 至大約 200 mg/m^2 的範圍內，或是當在 1 週的時間表給予時，大約 10 至大約 100 mg/m^2。此外，設若以節奏性(metronomic)方案(例如每天或是每週幾次)給予，該劑量可在大約 1-50 mg/m^2 的範圍內。

【0148】 本發明的組成物之用劑頻率包括，但不限於下列之至少任一者：每三週一次、每兩週一次、每週一次、一週二次、一週三次、一週四次、一週五次、一週六次，或是每天。於一些具體例中，每次投藥之間的時間間隔小於大約一週，例如，小於大約 6、5、4、3、2，或是 1 天之任一者。於一些具體例中，每次投藥之間的時間間隔是固定的。舉例而言，投藥可以每天、每 2 天、每 3 天、每 4 天、每 5 天，或是每週進行。於一些具體例中，投藥可以每天二次、每天三次，或是更頻繁地進行。

【0149】 本發明組成物之投藥可以延續延長的時間週期，例如，由大約一個月至約三年。舉例而言，用劑可以延續大約 2、3、

4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30，以及36個月任一者的週期。於一些具體例中，用劑時程無間斷。於一些具體例中，每次投藥之間的間隔不超過約一週。

【0150】 於此所描述之組成物可以經由各種途徑予以投藥，其包括例如，靜脈內、動脈內、非經腸、肺內的、口服、吸入、囊內、肌肉內、氣管內、皮下、眼內、鞘內、經黏膜，以及經皮。於某些具體例中，該組成物係透過任何可接受的途徑予以投藥，包括但不限於，口服地、肌肉內地、經皮地，及靜脈內。

【0151】 當製備注射用的組成物時，特定地用的靜脈內遞輸，連續相較佳包含於一種張力調節劑水性溶液，予以緩衝達大約5至大約8.5的pH範圍。pH亦可以爲低於7或低於6。於一些具體例中，組成物的pH不小於大約6，包括舉例而言，不小於大約6.5、7，或是8之任一者(例如，大約7.5或是8)。

【0152】 本發明的奈米粒子可以封入硬或是軟膠囊內，可以壓縮至錠劑之內，或可以與飲料或食物合併，或者併入飲食內。可以透過混合奈米粒子與惰性藥學稀釋劑，且將該混合物加入尺寸合適的硬明膠膠囊內，而調配成膠囊。設若希望是軟膠囊，奈米粒子與可接受的植物油、石油醚或是其他惰性油之漿體可以透過機器予以包囊成明膠膠囊。

【0153】 於使用方法的實施方面，本發明提供降低與一種治療劑投藥至人類有關聯的副作用的方法，其包含投藥一種藥學組成物至人類，該藥學組成物包含該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子。舉例而言，本發明提供降低與該治療劑的投藥有關聯的各種副作用的方法，該等副作用包括，但不限於骨髓抑制、神經毒性、過敏症、發炎症、靜脈刺激、靜脈炎、疼痛、皮膚刺激、周邊神經

病變、嗜中性白血球減少性發熱(neutropenic fever)、過敏性反應、血液毒性，以及大腦或神經毒性，及其等之組合。於一些具體例中，提供一種降低與該治療劑之投藥有關聯的過敏反應的方法，該等過敏反應包括，舉例而言嚴重的皮疹、蕁麻疹、潮紅、呼吸困難、心搏快速，以及其他。

磷脂塗覆的治療劑奈米粒子的製造方法

【0154】 於另一個態樣中，本發明提供製造該磷脂塗覆的治療劑奈米粒子的方法。

【0155】 於某些具體例中，形成本發明奈米粒子的方法包括於高剪力條件下(譬如，音振作用、高壓均質化，等等)進行製備。於高剪力條件下形成奈米粒子的代表性方法係描述於美國專利第5,916,596 號；第 6,506,405 號；以及第 6,537,579 號中，其等係併入至本文中以作爲參考資料。

【0156】 簡言之，於某些具體例中，該治療劑係溶解於一種有機溶劑內以提供一種溶液，該溶液係組合以一種水性溶液之磷脂以提供一種混合物。該混合物經歷高壓均質化作用。均質化後至所欲的位準，透過蒸發來移除有機溶劑以提供一種水性分散液。獲得的分散液可以進一步冷凍乾燥，以來供一種微粒固體。

【0157】 合適的有機溶劑包括可溶解治療劑於其中的溶劑，該溶劑與水性溶液爲互溶的，並且於合理的溫度與壓力下可以透過蒸發來移除。代表性有用的溶劑包括酮類、酯類、醚類、氯化的溶劑，以及本技藝已知的其他溶劑。舉例而言，該有機溶劑可以爲二氯甲烷或是氯仿/乙醇(舉例而言，以 1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1，或是 9:1 之比率)。

【0158】 亦可以添加藥學上可接受的賦形劑至該組成物。合適的藥學上可接受的賦形劑包括溶液、乳液，或是懸浮液。

【0159】 亦可以其他的乳液或是奈米粒子調配物製備。一種乳液係於高壓及高剪力的條件下經歷均質化而形成。此均質化方便地於一種高壓均質機內進行，典型地於在大約 3,000 高至 30,000 磅每平方吋(psi)範圍內的壓力下操作。較佳地，此等方法係在大約 6,000 至 25,000 psi 範圍內的壓力下操作。生成的乳液包含非水性溶劑之非常小的奈米小滴，其含有溶解的治療劑和非常小的磷脂奈米小滴。可接受的均質化方法包括賦予高剪力及空泡化之製程，例如舉例而言，高壓均質化、高剪切混合器、音振作用、高剪切葉輪等等。

【0160】 依據本發明製備的膠態系統可以於合適的溫度時間剖繪下、透過移除水(譬如，冷凍乾燥法)而進一步轉化成粉末形式。冷凍乾燥的產物(譬如，一種微粒粉末)很容易透過添加水、鹽水或緩衝液來重組，不需使用傳統的低溫保護劑，例如甘露糖醇、蔗糖、甘胺酸，等等。雖然不是必需的，但是如果需要的話，當然可以添加傳統的低溫保護劑至藥學組成物。

【0161】 於一個具體例中，該奈米粒子係藉由微射流溶劑蒸發法來製備。

【0162】 於另一個具體例中，該奈米粒子係藉由薄膜水合法來製備。簡言之，於此方法中，磷脂及紫杉醇係溶解於乙醇內且經歷旋轉蒸發至到薄膜形成，以及使全部的溶劑蒸發。薄膜接著使用去離子(DI)水予以水合以生產紫杉醇裝載的磷脂奈米粒子。

【0163】 本發明的方法包括藥學組成物的製造方法，其包含組合於此所描述的組成物之任一者及一種藥學上可接受的賦形

劑。

【0164】 於進一步的態樣中，本發明提供於此所描述之組成物於製造藥物方面的用途。特別地，於此描述製造供用於治療病況的藥物。再者，於此所描述的其之藥學組成物，亦打算用於製造供用於治療該病況的藥物以及，於此描述依據該方法。

治療劑之合成性高密度脂蛋白(HDL)複合物

【0165】 於一相關的態樣中，本發明提供治療劑之合成性高密度脂蛋白(HDL)複合物、含括複合物的組成物、複合物與組成物的製備方法，以及複合物與組成物的使用方法。

【0166】 於一個態樣中，本發明提供治療劑之合成性高密度脂蛋白(HDL)複合物，其等爲有效的治療劑(例如水溶性差的治療劑)奈米粒子遞輸載體。

【0167】 血漿脂蛋白係由形成一種球狀複合物的脂質及蛋白質組分所組成，其設計來轉運不溶於水的脂質於一種生理環境。脂蛋白的兩相結構包括由兩親的組分(磷脂及蛋白質組分)組成的一外部殼層，以及包含有高度疏水性脂質的一內部核心。此兩相結構允許脂蛋白完成其等作爲藥物遞輸劑之角色，特別是在轉運不溶於水的藥物方面。

【0168】 本發明提供裝備於治療劑調配物之遞輸載體，其係包囊於一種合成性自組裝的奈米粒子之內，該奈米粒子包括一種脂質結合蛋白及一種脂質單層。該粒子的內部代表一種疏水性的核心區域，其可以併入治療劑(例如水溶性差的治療劑)。與脂質體相反，脂質體包括一種由磷脂雙層包圍的水性內部核心，本發明的奈米粒子載體係由包圍一疏水性內部(亦即，核心)的殼層(譬如，單層)組成。

【0169】 本發明之合成性 HDL 粒子的疏水性內部的本質，允許以類似於天然 HDL(膽固醇酯)的核心組分的方式來包囊疏水性分子。合適包囊的候選者之該等化合物角色(character)，包括化學治療劑，可透過其等之辛醇/水分配係數 X log P 來定義(Wang 等人之 Chem. Inf Comput. Sci. 1997, 37, 615-621)。舉例而言，紫杉醇的係數爲 3.0。於本發明的實施方面，具有大於 2.0 的 X log P 之治療劑是合併至本發明的載體內之傑出的候選者。此特性包括目前非經腸投藥使用超過一半的許可藥劑。當使用於本文中，術語"水溶性差的治療劑"係提及一種具有辛醇/水分配係數 X log P 大於 4.0 之治療劑。

【0170】 於一個態樣中，本發明提供一種合成性自組裝的奈米粒子，其包括一種包含兩親脂質(譬如，卵磷脂)的脂質層(譬如，單層)，以及一種或多種治療劑。

【0171】 當使用於本文中，術語自組裝(self-assembly)" ("自組裝(self-assembled)"或是"自組裝(self-assembling)")係指在沒有物理力，例如音振作用、高壓、膜侵入作用，或是離心的情況下，合成性 HDL 奈米粒子由成分(例如，脂質及相對低分子量的蛋白質，例如脂蛋白元(例如，脂蛋白元 A1，於此亦被稱爲 Apo-A1 或是 ApoA-I)組裝成分子量更大的粒子的形成作用。

【0172】 該粒子的核心(亦即，內部)爲疏水性區域，轉運的材料係以類似於 HDL 內天然的膽固醇酯的方式存在於其內。本發明的粒子不包括親水性或水性核心。

【0173】 該粒子的殼層(譬如，脂質單層)包括脂質(譬如，磷脂)且其等之極性頭基團背對該粒子的內部。可以使用任何合適的脂質與脂質結合蛋白一起，以提供實質球形粒子的支架以容納待

轉運的藥物於該粒子的內部。術語"形成單層的脂質係提及一種化合物，其能夠形成一種脂質單層作用爲基本脂蛋白結構之外部殼層。於一些具體例中，該脂質殼層係由組成磷脂，例如卵磷脂。

【0174】 當使用於本文中，術語"脂質結合蛋白"係提及合成性或天然存在的胜肽或是蛋白質，其等能夠支持一種具有脂質表面的穩定複合物，且因而能夠作用以穩定本發明的奈米粒子之脂質殼層。本發明的奈米粒子可包括一種或多種類型的脂質結合蛋白或是脂蛋白元，其等爲血漿脂蛋白的天然組分。於一些具體例中，奈米粒子可以使用很小的合成性胜肽予以製備，該等合成性胜肽可以作用爲天然脂蛋白的代用品。脂蛋白元大體而言包括高含量的兩親媒性α 螺旋模體，其促進其等結合至疏水性表面，包括脂質的能力。脂蛋白元重要的特性是要支持要由磷脂組成之單層、囊泡或是雙層的結構，並且要使其等轉換成盤形的複合物。於生理條件下盤形複合物經歷轉變成爲球形結構。

【0175】 本發明提供奈米粒子遞輸載體，使用奈米粒子遞輸載體的使用方法，以及奈米粒子遞輸載體的製造方法。

奈米粒子遞輸載體

【0176】 於一個態樣中，本發明提供高密度脂蛋白(HDL)奈米粒子遞輸載體。投藥時，本發明的奈米粒子組成物遞輸載體於循環系統內是穩定的。當使用於本文中，術語"於循環系統內是穩定的"係提及該載體實質維持其之治療劑於循環系統內含量的能力。於各種具體例中，該載體維持大於 80 百分率，大於 85 百分率，大於 90 百分率，大於 95 百分率，或是大於 99 百分率的治療劑裝載於該奈米粒子遞輸載體之內。該奈米粒子遞輸載體實質係藉由使負責的該治療劑轉運的載體部分之疏水性增加，來維

持其等之治療劑含量。載體的疏水性之增加有效的增加水溶性差的治療劑(例如，具有辛醇/水分配係數 X logP 大於 4.0 之治療劑)於載體內之穩定性的。

【0177】 於某些具體例中，該奈米粒子的核心(譬如，內部)與天然的 HDL 粒子比較，具有增加的疏水性。關於此等具體例，該載體核心之一種或多種者脂質組分的疏水性，相對於天然的 HDL 之疏水性的組分，是增加的。於某些具體例中，該奈米粒子的殼層(譬如，脂質單層)與天然的 HDL 粒子比較，具有增加的疏水性。關於此等具體例，該載體的殼層之一種或多種磷脂的疏水性，相對於天然的 HDL 之疏水性的組分，是增加的。於某些具體例中，該載體的核心及殼層之疏水性與天然的 HDL 比較，是增加的。於其他的具體例中，該載體的核心及/或殼層可以進一步包括天然的 HDL 粒子內未發現的組分，其等係有效增加該載體的核心及/或殼層的疏水性。

【0178】 該載體的疏水性可以以各種各樣的方法來增加，包括舉例而言，透過以增加組分磷脂或膽固醇酯的脂肪酸鏈之碳原子的數目，以使 HDL 組分的疏水性增加。無論如何，本發明的載體實質維持其等於循環系統內的治療劑含量(於治療劑溶解度極限的濃度以下，治療劑仍然留在該載體之內)。

【0179】 於某些具體例中，本發明提供一種奈米粒子遞輸載體，其包含高密度脂蛋白複合物。該複合物包含：

(a) 一種疏水核心，其具有比天然高密度脂蛋白更增高的疏水性，該核心包含

(i) 一脂質組分，及

(ii) 一治療劑(例如水溶性差的治療劑)，及

(b) 包圍該核心的殼層(例如親水性殼層)，該殼層包含磷脂。

【0180】 該載體核心實質爲非水環境。投藥時，該載體的殼層接觸循環系統之水環境。

【0181】 於某些具體例中，該脂質組分包括一種脂質結合蛋白。代表性脂質結合蛋白包括脂蛋白元 A1(ApoA-1)。

【0182】 於某些具體例中，該脂質組分包含膽固醇。於某些具體例中，該脂質組分包含一種或多種膽固醇脂肪酸酯。代表性膽固醇脂肪酸酯包括膽固醇月桂酸酯、膽固醇肉豆蔻酸酯、膽固醇棕櫚酸酯、膽固醇硬脂酸酯，及膽固醇油酸酯。

【0183】 於某些具體例中，該脂質組分包含神經鞘磷脂、陽離子磷脂，以及醣脂之一者或多者。

【0184】 於某些具體例中，該脂質組分包含卵磷脂。代表性卵磷脂包括二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)、二油醯基卵磷脂(DOPC)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、卵黃卵磷脂(雞蛋 PC)、大豆卵磷脂，及其等之混合物。

【0185】 於某些具體例中，該脂質組分包含卵磷脂、膽固醇，及膽固醇脂肪酸酯之混合物。

【0186】 本發明的載體包括一種治療劑(例如一種水溶性差的治療劑)。由本發明的載體有效遞輸的治療劑之本質不是特別緊要的，只要當載體在循環系統內時，治療劑能有利地留存於載體內(例如水溶性差的治療劑)。有效遞輸的治療劑(例如水溶性差的治療劑)包括消炎劑(亦即，有效用於治療發炎及發炎疾病的治療劑)，治療劑係有效用於治療化的治療劑，以及化學治療劑。代表性化學治療劑爲紫杉醇。

【0187】 該載體(譬如，載體殼層)包括一種或多種磷脂。當使用於本文中，術語"磷脂"係提及一類脂質，其具有一疏水性尾及一磷酸頭基團。磷脂之磷酸頭基團賦予其親水性，以及該磷脂之無極基團賦予疏水性，其包括長鏈飽和及不飽和脂肪族烴基團，以及此等基團係由一種或多種芳香族、環脂肪族，或是雜環基團(譬如，脂肪酸醯基基團)所取代。

【0188】 當使用於本文中，術語"磷脂"係提及磷脂酸、磷酸甘油酯，以及鞘磷脂。磷脂酸包括與一甘油基團偶合的一磷酸基團，其可以予以單或二醯基化。磷酸甘油酯(或是甘油磷酯)包括一磷酸基團媒介(intermediate)一有機基團(譬如，膽鹼、乙醇胺、絲胺酸、肌醇)以及一甘油基團，其可以予以單或二醯基化。鞘磷脂(或神經鞘磷脂)包括一磷酸基團媒介一有機基團(譬如膽鹼、乙醇胺)以及一神經胺醇(非醯化)或腦醯胺(醯化)基團。

【0189】 將可以理解的是，於某些具體例中，本發明的組成物及方法中可使用的磷脂包括其等之鹽類(譬如，鈉、銨)。於包括碳-碳雙鍵的磷脂方面，包括個別的幾何異構物(順式、反式)，以及異構物混合物。

【0190】 代表性磷脂包括卵磷脂、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸肌醇及磷脂酸，及其等之溶血磷脂醯基(例如溶血磷脂醯膽鹼及溶血磷脂醯乙醇胺)，以及二醯基磷脂(例如二醯基卵磷脂、二醯基磷脂醯乙醇胺、二醯基磷脂醯甘油、二醯基磷脂醯絲胺酸、二醯基磷脂酸肌醇，及二醯基磷脂酸)對應體。

【0191】 磷脂之醯基基團可以爲相同的或不同的。於某些具體例中，醯基基團係衍生自具有 C_{10}-C_{24} 碳鏈的脂肪酸(譬如，醯

基基團，例如月桂醯基、肉豆蔻醯基、棕櫚醯基、硬脂醯基或是油醯基基團)。

【0192】代表性二醯基卵磷脂(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷膽鹼)包括二硬脂醯基卵磷脂(DSPC)、二油醯基卵磷脂(DOPC)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLPC，dilinoleoylphosphatidylcholine)、棕櫚醯基油醯基卵磷脂(POPC)、棕櫚醯基亞麻油醯基卵磷脂、硬脂醯基亞麻油醯基卵磷脂硬脂醯基油醯基卵磷脂、硬脂醯基花生四烯醯基卵磷脂(stearoylarachidoylphosphatidylcholine)、二癸醯基卵磷脂(DDPC)、二芥子醯基卵磷脂(dierucoylphosphatidylcholine)(DEPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLOPC)、二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)、肉豆蔻醯基棕櫚醯基卵磷脂(MPPC)、肉豆蔻醯基硬脂醯基卵磷脂(MSPC)、硬脂醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(SMPC)、棕櫚醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(PMPC)、棕櫚醯基硬脂醯基卵磷脂(PSPC)、硬脂醯基棕櫚醯基卵磷脂(SPPC)，及硬脂醯基油醯基卵磷脂(SOPC)。

【0193】代表性二醯基磷脂醯乙醇胺(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺)包括二油醯基磷脂醯乙醇胺(DOPE)、二棕櫚醯基磷脂醯乙醇胺(DPPE)、二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺(DSPE)、二月桂醯基磷脂醯乙醇胺(DLPE)、二肉豆蔻醯基磷脂醯乙醇胺(DMPE)、二芥子醯基磷脂醯乙醇胺(DEPE)，以及棕櫚醯基油醯基磷脂醯乙醇胺(POPE)。

【0194】代表性二醯基磷脂醯甘油(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷甘油)包括二油醯基磷脂醯甘油(DOPG)、二棕櫚醯基磷脂醯甘油(DPPG)、二芥子醯基磷脂醯甘油(DEPG)、二月桂醯基

磷脂醯甘油(DLPG)、二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油(DMPG)、二硬脂醯基磷脂醯甘油(DSPG)，以及棕櫚醯基油醯基磷脂醯甘油(POPG)。

【0195】 代表性二醯基磷脂醯絲胺酸(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷絲胺酸)包括二月桂醯基磷脂醯絲胺酸(DLPS)、二油醯基磷脂醯絲胺酸(DOPS)、二棕櫚醯基磷脂醯絲胺酸 (DPPS)，以及二硬脂醯基磷脂醯絲胺酸(DSPS)。

【0196】 代表性二醯基磷脂酸(亦即，1,2-二醯基-sn-甘油-3-磷酸)包括二芥子醯基磷脂酸(DEPA)、二月桂醯基磷脂酸(DLPA)、二肉豆蔻醯基磷脂酸(DMPA)、二油醯基磷脂酸(DOPA)、二棕櫚醯基磷脂酸(DPPA)，以及二硬脂醯基磷脂酸(DSPA)。

【0197】 代表性磷脂包括鞘磷脂，例如腦醯胺磷醯脂質、腦醯胺磷醯膽鹼，及腦醯胺磷醯乙醇胺。

【0198】 於某些具體例中，該殼層磷脂之一者或多者具有比天然高密度脂蛋白內的磷脂更增高的疏水性。合適的磷脂包括卵磷脂、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸肌醇以及磷脂酸。

【0199】 於某些具體例中，該磷脂爲二醯基卵磷脂。代表性二醯基卵磷脂包括二硬脂醯基卵磷脂(DSPC)、二油醯基卵磷脂(DOPC)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLPC，dilinoleoylphosphatidylcholine)、棕櫚醯基油醯基卵磷脂(POPC)、棕櫚醯基亞麻油醯基卵磷脂、硬脂醯基亞麻油醯基卵磷脂硬脂醯基油醯基卵磷脂、硬脂醯基花生四烯醯基卵磷脂(stearoylarachidoylphosphatidylcholine)、二癸醯基卵磷脂

(DDPC)、二芥子醯基卵磷脂(dierucoylphosphatidylcholine)(DEPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLOPC)、二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)、肉豆蔻醯基棕櫚醯基卵磷脂(MPPC)、肉豆蔻醯基硬脂醯基卵磷脂(MSPC)、硬脂醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(SMPC)、棕櫚醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(PMPC)、棕櫚醯基硬脂醯基卵磷脂(PSPC)、硬脂醯基棕櫚醯基卵磷脂(SPPC)，及硬脂醯基油醯基卵磷脂(SOPC)。

【0200】本發明的合成性高密度脂蛋白(HDL)複合物有利遞輸之代表性治療劑包括止痛劑/退熱劑、麻醉劑、抗氣喘藥、抗生素、抗抑鬱劑、抗糖尿病藥、抗真菌劑、抗高血壓劑、抗發炎劑、抗惡性腫瘤藥、抗焦慮劑、免疫抑制劑、抗偏頭痛劑、鎮定劑/安眠藥、抗心絞痛劑、抗精神病藥物、抗躁狂劑、抗心律不整劑、抗關節炎劑、抗痛風劑、抗凝劑、血栓溶解劑、抗纖維蛋白分解劑、影響血流力學藥物、抗血小板劑、抗驚厥劑、抗帕金森(antiparkinson)劑、抗組織胺/止癢劑、用於鈣調節之製劑、抗細菌劑、抗病毒劑、抗微生物劑、抗感染劑、支氣管擴張劑、激素、降血糖劑、降血脂劑、蛋白質、核酸、用於紅血球生成刺激之製劑、抗潰瘍/抗逆流劑、止嘔藥(antinauseants)/止吐劑(antiemetics)，以及油溶性維生素。

【0201】於某些具體例中，治療劑爲一種抗惡性腫瘤藥，其係選自於：阿德力黴素(adriamycin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、放線菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、道諾黴素(daunomycin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、絲裂黴素、胺甲喋呤(methotrexate)、氟尿嘧啶、卡鉑(carboplatin)、雙氯乙基亞硝脲(BCNU)、甲基

-CCNU、順鉑(cisplatin)、依托泊甙(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、道諾黴素(daunomycin)、吲哚美辛(indomethacin)、聯苯二甲酸二甲酯、干擾素、喜樹鹼(camptothecin)及其衍生物、苯芥膽甾醇(phenesterine)、紫杉醇及其衍生物、多西他賽(docetaxel)及其衍生物、埃博黴素(epothilones)及其衍生物、長春鹼、長春新鹼(vincristine)、泰莫西芬(tamoxifen)、依托泊甙(etoposide)，或是哌泊舒凡(piposulfan)。代表性抗惡性腫瘤藥劑包括紫杉烷類(taxane)及其等之衍生物，例如，紫杉醇。

【0202】 於某些具體例中，該治療劑爲一種免疫抑制劑，其係選自於環孢靈(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、咪唑立賓(mizoribine)，或是FK506(他克莫司(tacrolimus))。

【0203】 於某些具體例中，該載體具有與一種天然的高密度脂蛋白，實質相同的電泳移動性、尺寸，以及化學組成。於某些具體例中，該載體具有由大約5至大約100 nm的尺寸。於某些具體例中，該載體具有由大約120k至大約500k道耳頓的分子量。於某些具體例中，該載體爲球形、橢圓形或是盤形。

【0204】 於一相關的態樣中，本發明提供藥學組成物，其包括一奈米粒子遞輸載體以及一種藥學上可接受的載劑。該藥學上可接受的載劑係根據載體投藥的模式來選擇。靜脈投藥合適的載劑包括本技藝中已知的鹽水及右旋糖溶液。

奈米粒子遞輸載體使用的方法

【0205】 於本發明的另一個態樣中，提供奈米粒子遞輸載體的使用方法。

【0206】 於一個具體例中，本發明提供一種遞輸治療劑(例

如水溶性差的治療劑)至一主體的方法。於該方法中，本發明之奈米粒子遞輸載體係投藥至一主體。

【0207】 於另一個具體例中，本發明提供一種治療癌症的方法。於該方法中，本發明之治療有效的奈米粒子遞輸載體係投藥至需要其之主體。於此方法中，該癌症爲能藉由投藥特定的治療劑(例如一種水溶性差的治療劑)來治療之一者。於某些具體例中，該癌症爲攝護腺癌、卵巢癌或乳癌。於本發明的方法之某些具體例中，該治療劑爲一種化學治療劑。於某些具體例中，該治療劑爲紫杉醇。

【0208】 於進一步的具體例中，本發明提供用於治療發炎疾病之方法以及用於治療動脈粥樣硬化之方法。於此等方法中，本發明之治療有效的奈米粒子遞輸載體被投藥至需要其之主體內。於此等方法中，該治療劑分別爲一種消炎劑或是一種治療動脈粥樣硬化有效的製劑。

【0209】 透過投藥本發明的合成性高密度脂蛋白(HDL)複合物可治療之代表性病況及疾病包括下列。

【0210】 透過於此所描述之組成物治療的癌症包括，但不限於：癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病。於此所描述之組成物能治療的癌症實例包括，但不限於：鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)、腹膜癌症、肝細胞癌、胃(gastric)或胃(stomach)癌(包括胃腸癌)、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌(liver cancer)、膀胱癌、肝腫瘤(heptoma)、乳癌、結腸癌、黑色素瘤、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎(kidney)或腎(renal)癌、肝癌、前列腺癌、陰門癌、甲狀腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、頭頸部癌、

結腸直腸癌(colorectal cancer)、直腸癌、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、B-細胞淋巴癌(包括低級/濾泡非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)、小淋巴細胞(SL) NHL、中級/濾泡 NHL、中級擴散 NHL、高級免疫母細胞 NHL、高級淋巴母細胞 NHL、高級小無裂細胞 NHL、巨瘤症(bulky disease)NHL、外膜細胞淋巴瘤、AIDS-相關的淋巴瘤，以及瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia))、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、骨髓瘤、毛細胞白血病(Hairy cell leukemia)、慢性骨髓母細胞性白血病，及移植後淋巴增生性障礙(PTLD)，以及與母斑症、水腫(例如，與腦腫瘤有關聯的)，及與梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)有關聯的異常血管增殖。於一些具體例中，提供一種治療轉移癌(也就是，已經從原發腫瘤轉移的癌症)的方法。於一些具體例中，提供一種減少細胞增殖及/或細胞移動的方法。於一些具體例中，提供一種治療增生的方法。

【0211】 於一些具體例中，提供治療後期癌症之方法。於一些具體例中，提供治療乳癌的方法(其可以爲 HER2 陽性或 HER2 陰性)，包括，舉例而言，後期乳癌、第 IV 期乳癌、局部後期乳癌，以及轉移的乳癌。於一些具體例中，該癌症爲肺癌，包括，舉例而言，非小細胞肺癌(NSCLC，例如後期 NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC，例如後期 SCLC)，以及肺內的後期惡性實性瘤。於一些具體例中，該癌症爲卵巢癌、頭頸部癌、胃惡性腫瘤、黑色素瘤(包括轉移的黑色素瘤)、結腸直腸癌、胰臟癌，以及實性瘤(例如，後期實性瘤)。於一些具體例中，該癌症爲(以及於一些具體例中，其係選自於以下所組成之群組)：乳癌、結腸直腸癌、直腸

癌、非小細胞肺癌、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma)(NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、類癌(carcinoid carcinoma)、頭頸部癌、黑色素瘤、卵巢癌、間皮瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤，以及多發性骨髓瘤之任一者。於一些具體例中，該癌症爲實性瘤。於一些具體例中，該癌症爲(於一些具體例中，其係選自於以下所組成之群組)：胰臟癌、結腸癌、乳癌、頭頸部癌、胰臟癌、肺癌，以及卵巢癌之任一者。

【0212】 於本發明的方法之某些具體例中，該載體係全身性地遞輸。該載體適合非經腸地、靜脈內地、肌肉內地、皮下地、經黏膜地或經皮地投藥。

【0213】 當使用於本文中，術語“主體”係提及任何細胞、動物組織，或是脊椎動物。於一些具體例中，該個體爲脊椎動物，例如人類，非人類靈長類動物，或是實驗用動物，例如小鼠或大鼠。於一些具體例中，粒子係調配成一種適於投藥至一主體的載劑。

【0214】 術語"治療量"係提及足以於實驗設置中帶來所欲結果之治療劑的量。一種"治療有效量"或"治療劑量"係提及足以生產出有利的臨床結果之治療劑的量，例如，降低腫瘤尺寸或癌症病人之緩解。

奈米粒子遞輸載體的製造方法

【0215】 於進一步的態樣中，本發明提供一種製造奈米粒子遞輸載體之方法。於某些具體例中，該方法包含：

(a) 使脂質組分於合適的有機溶劑內混合，以提供一種脂質混合物；

(b) 添加一種治療劑(例如水溶性差的治療劑)至該脂質混合物內，以提供一種脂質-治療劑混合物；

(c) 於氮氣下乾燥該脂質-治療劑混合物，以提供一固體；

(d) 使該固體分散於水溶液內，以提供一種分散的混合物；

(e) 使該分散的混合物於一種緩衝液內混合，以提供一種緩衝混合物；

(f) 添加一種合適的鹽至該緩衝混合物內，以提供一種鹽混合物；

(g) 添加一種脂質結合蛋白至該鹽混合物內，以提供一種脂質結合蛋白混合物；

(h) 培育該脂質結合蛋白混合物，以提供一種培育的混合物，以及；

(i) 以一次或多次緩衝液更換來進行該培育的混合物之透析，以促進奈米粒子遞輸載體之自組裝及形成。

【0216】 於某些具體例中，該脂質組分包含卵磷脂、膽固醇，及膽固醇酯。

【0217】 於某些具體例中，該有機溶劑爲二甲亞碸。

【0218】 於某些具體例中，該治療劑爲一種化學治療劑。於一個具體例中，該治療劑爲紫杉醇。

【0219】 於某些具體例中，該水溶液爲 3%二甲亞碸。

【0220】 於某些具體例中，該鹽爲膽酸鈉。

【0221】 於某些具體例中，該脂質結合蛋白爲脂蛋白元 A1。

【0222】 本發明含括紫杉醇的代表性奈米粒子遞輸載體之製備，係描述於實施例 1 中。

【0223】 下列實施例提供是爲了說明，不是限制，本發明。

代表性奈米粒子遞輸載體之製備：

HDL/紫杉醇粒子

【0224】 重組 ApoA-1 係如 Ryan 等人之(2003) Protein Expression and Purification 27:98-103 之內所描述的方式予以製備，以及可以使用來製備本發明的代表性 HDL/紫杉醇複合物。

【0225】 該粒子係透過如以下所描述之涉及膽酸鹽透析的方法予以製備，以生產出一球形結構其具有紫杉醇於內部的疏水性核心區域內。脂質混合物(以 3.8:1:88.5 的比率之卵黃卵磷脂[PC]、膽固醇及膽固醇油酸酯)及 2 mg 紫杉醇係於氮氣下乾燥以提供一種薄膜，繼而使其分散於二甲亞碸內，以及隨後於 1.4 ml 的 10 mM Tris，0.1 M KCl，1 mM EDTA，pH 8.0 內)。添加膽酸鈉，140 µl (100 mg/ml stock in [0.15 M NaCl 0.003 M KCl，0.15 M KH2PO4，pH 7.4，以 PBS 來表示])以生產出終 PC 對膽酸鹽莫耳比大約 1:1.6 的混合物。添加配於 0.4 ml 的 PBS 之 ApoA-I(12.7 mg/ml)於此混合物內，並且用 PBS 將終體積調整到 2 ml。脂質/蛋白質/膽酸鹽混合物繼而培育於 4℃下歷時 12 hrs，接著經由三次緩衝液更換予以透析(2 公升的 PBS，歷時二天)。

【0226】 雖然業已闡釋及描述本發明的較佳具體例，將可以理解的是，可以在不背離本發明的精神和範疇的情況下，在其中進行各種改變。

【0227】 本發明主張專有性質或特權的具體例，係如下於申請專利範圍中所定義。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種磷脂塗覆的治療劑奈米粒子，其包含以一膽固醇酯及一或多磷脂塗覆的微粒(particulate)治療劑，

其中該奈米粒子於投藥用的水性遞輸載體內爲穩定的，且一旦曝露至生理性液體便實質上即刻釋放該治療劑。

【第2項】 一種磷脂塗覆的治療劑奈米粒子，其包含以一膽固醇酯及一或多磷脂塗覆的微粒治療劑，

其中該奈米粒子於投藥用的水性遞輸載體內係如同含有治療劑(基尼索(Genexol)-PM®)的合成聚合微胞(micelle)一樣爲穩定的，且於生理條件下係如同人類-血清白蛋白-塗覆的治療劑(亞伯杉®(Abraxane®))一樣有效的釋放該治療劑。

【第3項】 一種磷脂塗覆的治療劑奈米粒子，其包含以一膽固醇酯及一或多磷脂塗覆的微粒治療劑，

其中該磷脂係選自於以下所構成的群組：單醯基磷脂、二醯基磷脂，及其等之混合物。

【第4項】 一種磷脂塗覆的治療劑奈米粒子，其基本上係由一膽固醇酯及一或多磷脂塗覆的微粒治療劑所組成。

【第5項】 一種磷脂塗覆的治療劑奈米粒子，其係由一膽固醇酯及一或多磷脂塗覆的微粒治療劑所組成。

【第6項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該膽固醇酯具有一具有10至22個碳的脂肪酸組分。

【第7項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該膽固醇酯具有一具有12至20個碳的脂肪酸組分。

【第8項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該膽固醇酯具有一具有16至18個碳的脂肪酸組分。

【第9項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中膽固醇酯對磷脂的比率爲由大約1:1000至大約1:10重量/重量(w/w)。

【第10項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中膽固醇酯對磷脂的比率爲由大約1:200至大約1:50 w/w。

【第11項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲二醯基磷脂。

【第12項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲選自於以下所構成的群組之二醯基磷脂：二醯基卵磷脂、二醯基磷脂醯乙醇胺、二醯基磷脂醯甘油、二醯基磷脂醯絲胺酸、二醯基磷脂酸肌醇及二醯基磷脂酸，以及其等之混合物。

【第13項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂係選自於以下所構成的群組：卵磷脂、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸肌醇及磷脂酸，以及其等之溶血磷脂醯基及二醯基磷脂對應體。

【第14項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲卵磷脂。

【第15項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲具有一脂肪酸組分的卵磷脂，該脂肪酸組分具有10至22個碳。

【第16項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲具有一脂肪酸組分的卵磷脂，該脂肪酸組分具有10至12個碳。

【第17項】 如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲選自於以下所構成的群組之二醯基卵磷脂：二硬脂醯基卵磷脂(DSPC)、二油醯基卵磷脂(DOPC)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLPC，dilinoleoylphosphatidylcholine)、棕櫚醯基油醯基卵磷脂(POPC)、棕櫚醯基亞麻油醯基卵磷脂、硬脂醯基亞麻油醯基卵磷脂硬脂醯基油醯基卵磷脂、硬脂醯基花生四烯醯基

卵磷脂(stearoylarachidoylphosphatidylcholine)、二癸醯基卵磷脂(DDPC)、二芥子醯基卵磷脂(dierucoylphosphatidylcholine) (DEPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLOPC)、二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)、肉豆蔻醯基棕櫚醯基卵磷脂(MPPC)、肉豆蔻醯基硬脂醯基卵磷脂(MSPC)、硬脂醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(SMPC)、棕櫚醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(PMPC)、棕櫚醯基硬脂醯基卵磷脂(PSPC)、硬脂醯基棕櫚醯基卵磷脂(SPPC)、硬脂醯基油醯基卵磷脂(SOPC)，以及其等之二醯基溶血磷脂醯膽鹼對應體。

【第18項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲單醯基磷脂。

【第19項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲選自於以下所構成的群組之單醯基磷脂：溶血磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯乙醇胺、溶血磷脂醯甘油、溶血磷脂醯絲胺酸、溶血磷脂醯肌醇及溶血磷脂酸，以及其等之混合物。

【第20項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲具有一脂肪酸組分的溶血磷脂醯膽鹼，該脂肪酸組分具有10至22個碳。

【第21項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲具有一脂肪酸組分的溶血磷脂醯膽鹼，該脂肪酸組分具有10至12個碳。

【第22項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該磷脂爲卵磷脂及溶血磷脂醯膽鹼之組合。

【第23項】如請求項第22項之奈米粒子，其中二醯基磷脂對單醯基磷脂的比率由大約90:10至60:40 w/w百分率。

【第24項】如請求項第22項之奈米粒子，其中二醯基磷脂對單醯基磷脂的比率爲大約80:20 w/w百分率。

【第25項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該治療劑爲具有大於2.0的X log P之治療劑。

【第26項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該治療劑係選自於以下所構成的群組：止痛劑/退熱劑、麻醉劑、抗氣喘藥、抗生素、抗抑鬱劑、抗糖尿病藥、抗真菌劑、抗高血壓劑、抗發炎劑、抗惡性腫瘤藥、抗焦慮劑、免疫抑制劑、抗偏頭痛劑、鎮定劑/安眠藥、抗心絞痛劑、抗精神病藥物、抗躁狂劑、抗心律不整劑、抗關節炎劑、抗痛風劑、抗凝劑、血栓溶解劑、抗纖維蛋白分解劑、影響血流力學藥物、抗血小板劑、抗驚厥劑、抗帕金森(antiparkinson)劑、抗組織胺/止癢劑、用於鈣調節之製劑、抗細菌劑、抗病毒劑、抗微生物劑、抗感染劑、支氣管擴張劑、激素、降血糖劑、降血脂劑、蛋白質、核酸、用於紅血球生成刺激之製劑、抗潰瘍/抗逆流劑、止嘔藥(antinauseants)/止吐劑(antiemetics)，以及油溶性維生素。

【第27項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該治療劑爲一抗惡性腫瘤藥，其係選自於：阿德力黴素(adriamycin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、放線菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、道諾黴素(duanorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、絲裂黴素、胺甲喋呤(methotrexate)、氟尿嘧啶、卡鉑(carboplatin)、雙氯乙基亞硝脲(BCNU)、甲基-CCNU、順鉑(cisplatin)、依托泊甙(etoposide)、干擾素、喜樹鹼(camptothecin)及其衍生物、苯芥膽甾醇(phenesterine)、紫杉醇(paclitaxel)及其衍生物、多西他賽(docetaxel)及其衍生物、埃博黴素(epothilones)及其衍生物、長春鹼、長春新鹼(vincristine)、泰莫西芬(tamoxifen)、依托泊甙(etoposide)，或是哌泊舒凡(piposulfan)。

【第28項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該治療劑爲紫杉醇或其衍生物。

【第29項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該治療劑爲晶形。

【第30項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其中該治療劑爲非晶形。

【第31項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其具有由大約30-300奈米(nm)之平均直徑。

【第32項】如請求項第1-5項中任一項之奈米粒子，其具有由大約80-200 nm之平均直徑。

【第33項】一種藥學組成物，其包含如請求項第1-32項中任一項之奈米粒子。

【第34項】如請求項第33項之藥學組成物，其中該奈米粒子係呈乾燥粉末的形式。

【第35項】一種藥學組成物，其包含如請求項第1-32項中任一項之奈米粒子及一藥學上可接受的載劑。

【第36項】如請求項第35項之藥學組成物，其中該奈米粒子係穩定地懸浮於水性介質中。

【第37項】如請求項第35項之藥學組成物，其中該組成物進一步包含一粒徑穩定劑。

【第38項】一種供注射的藥學組成物，其包含如請求項第1-32項中任一項之奈米粒子及一藥學上可接受的載劑。

【第39項】一種用於治療個體的單位劑量形式，其包含如請求項第1-32項中任一項之奈米粒子及一藥學上可接受的載劑。

【第40項】一種套組，其包含含有如請求項第1-32項中任一項之奈米粒子的容器、含有用於重組該奈米粒子之藥學上可接受的載劑的容器，以及使用該套組於治療疾病或病況的用法說明。

【第41項】一種套組，其包含一容器，該容器含有懸浮於藥學上可接受的載劑內之請求項第1-32項中任一項之奈米粒子，以及使用該套組於治療疾病或病況的用法說明。

【第42項】一種治療個體的疾病或病況之方法，其包含投藥有效量之如請求項第1-32項中任一項之奈米粒子至需要其之個體內。

【第43項】如請求項第42項之方法，其中該疾病或病況爲一增生性疾病或病況。

【第44項】如請求項第42項之方法，其中該治療劑爲紫杉醇，以及該疾病爲藉由投藥紫杉醇能治療的疾病。

【第45項】如請求項第42項之方法，其中該治療劑爲紫杉醇，以及該疾病爲藉由投藥紫杉醇能治療的癌症。

【第46項】一種製備一磷脂塗覆的治療劑奈米粒子之方法，其包含：

使一有機相於一高壓均質機內經歷高剪力條件，該有機相包含分散於其內的治療劑及包含磷脂的水性介質，以提供一均質化的磷脂塗覆的治療劑奈米粒子混合物。

【第47項】如請求項第46項之方法，其中經歷高剪力條件包含在大約3,000高至30,000磅每平方吋(psi)的範圍之壓力下使用一高壓均質機。

【第48項】如請求項第46項之方法，其進一步包含從該混合物移除該有機相。

【第49項】如請求項第46項之方法，其進一步包含從該混合物移除該水性介質。

【第50項】如請求項第46項之方法，其中該有機相包含實質上水不互溶之有機溶劑及水溶性有機溶劑的混合物。

【第51項】如請求項第46項之方法，其中該水性介質係選自於：水、緩衝的水性介質、鹽水、緩衝的鹽水、胺基酸溶液、糖溶液、維生素溶液、碳水化合物溶液，或其等之組合。

【第52項】如請求項第46項之方法，其中該粒子具有由大約30 nm至大約300 nm之平均直徑。

【第53項】如請求項第46項之方法，其進一步包含無菌過濾該混合物。

【第54項】如請求項第46項之方法，其中該奈米粒子爲如請求項第1-32項中任一項之奈米粒子。

【第55項】如請求項第49項之方法，其中從該混合物移除該水性介質包含冷凍乾燥該混合物，以提供奈米粒子粉末。

【第56項】如請求項第55項之方法，其中該奈米粒子爲如請求項第1-32項中任一項之奈米粒子。

【第57項】一種製備一磷脂塗覆的治療劑奈米粒子之方法，其包含：

溶解一治療劑及一磷脂於有機相內，以提供一溶液；

濃縮該溶液至乾燥，以提供一膜；以及

以水來水合該膜，以提供磷脂塗覆的治療劑奈米粒子之水性懸浮液。

【第58項】如請求項第57項之方法，其中該有機相包含乙醇。

【第59項】如請求項第57項之方法，其中濃縮該溶液至乾燥包含旋轉蒸發。

【第60項】如請求項第57項之方法，其中該水爲去離子水。

【第61項】如請求項第57項之方法，其中該粒子具有由大約30 nm至大約300 nm之平均直徑。

【第62項】如請求項第57項之方法，其進一步包含無菌過濾該水性懸浮液。

【第63項】如請求項第57項之方法，其中該奈米粒子爲如請求項第1-32項中任一項之奈米粒子。

【第64項】一種奈米粒子遞輸載體，其包含高密度脂蛋白複合物，該高密度脂蛋白複合物包含：

(a) 一疏水核心，其具有比天然高密度脂蛋白更增高的疏水性，該核心包含

(i) 一脂質組分，及

(ii) 一治療劑，以及，

(b) 包圍該核心的殼層，該殼層包含磷脂。

【第65項】如請求項第64項之載體，其中該脂質組分包含脂蛋白元A1 (ApoA-1)。

【第66項】如請求項第64項之載體，其中該脂質組分包含膽固醇。

【第67項】如請求項第64項之載體，其中該脂質組分包含一或多膽固醇脂肪酸酯。

【第68項】如請求項第64項之載體，其中該脂質組分包含選自於以下所構成的群組之膽固醇脂肪酸酯：膽固醇月桂酸酯、膽固醇肉豆蔻酸酯、膽固醇棕櫚酸酯、膽固醇硬脂酸酯、膽固醇油酸酯，及其等之混合物。

【第69項】如請求項第64項之載體，其中該脂質組分包含神經鞘磷脂、陽離子磷脂或醣脂之一者或多者。

【第70項】如請求項第64項之載體，其中該脂質組分包含卵磷脂。

【第71項】如請求項第64項之載體，其中該脂質組分包含選自於以下所構成的群組之卵磷脂：二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)、二油醯基卵磷脂(DOPC)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、卵黃卵磷脂(雞蛋PC)、大豆卵磷脂，及其等之混合物。

【第72項】如請求項第64項之載體，其中該脂質組分包含卵磷脂、膽固醇及膽固醇脂肪酸酯之混合物。

【第73項】如請求項第64項之載體，其中該治療劑爲水溶性差的治療劑。

【第74項】如請求項第64項之載體，其中該治療劑爲化學治療劑。

【第75項】如請求項第64項之載體，其中該治療劑爲紫杉醇。

【第76項】如請求項第64項之載體，其中該磷脂具有比天然高密度脂蛋白內的磷脂更增高的疏水性。

【第77項】如請求項第64項之載體，其中該磷脂係選自於以下所構成的群組：卵磷脂、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸肌醇、磷脂酸，及其等之混合物。

【第78項】如請求項第64項之載體，其中該磷脂爲選自於以下所構成的群組之二醯基卵磷脂：二硬脂醯基卵磷脂(DSPC)、二油醯基卵磷脂(DOPC)、二棕櫚醯基卵磷脂(DPPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLPC，dilinoleoylphosphatidylcholine)、棕櫚醯基油醯基卵磷脂(POPC)、棕櫚醯基亞麻油醯基卵磷脂、硬脂醯基亞麻油醯基卵磷脂硬脂醯基油醯基卵磷脂、硬脂醯基花生四烯醯基卵磷脂(stearoylarachidoylphosphatidylcholine)、二癸醯基卵磷脂(DDPC)、二芥子醯基卵磷脂(dierucoylphosphatidylcholine)(DEPC)、雙亞麻油醯基卵磷脂(DLOPC)、二肉豆蔻醯基卵磷脂(DMPC)、肉豆蔻醯基棕櫚醯基卵磷脂(MPPC)、肉豆蔻醯基硬脂醯基卵磷脂(MSPC)、硬脂醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(SMPC)、棕櫚醯基肉豆蔻醯基卵磷脂(PMPC)、棕櫚醯基硬脂醯基卵磷脂(PSPC)、硬脂醯基棕櫚醯基卵磷脂(SPPC)、硬脂醯基油醯基卵磷脂(SOPC)，及其等之混合物。

【第79項】如請求項第64項之載體，其中該核心實質爲非水環境。

【第80項】如請求項第64項之載體，其中該載體具有由大約5至大約100 nm的尺寸。

【第81項】如請求項第64項之載體，其中該載體爲球形、橢圓形或是盤形。

【第82項】如請求項第64項之載體，其中該載體具有由大約120k至大約500k道耳頓的分子量。

【第83項】如請求項第64項之載體，其中該載體與天然的高密度脂蛋白具有大致相同的電泳移動性、尺寸以及化學組成。

【第84項】一種遞輸一治療劑至一主體的方法，其包含投藥如請求項第64-83項中任一項之奈米粒子遞輸載體至主體。

【第85項】如請求項第84項之方法，其中該治療劑爲一化學治療劑。

【第86項】如請求項第84項之方法，其中該治療劑爲紫杉醇。

【第87項】如請求項第84項之方法，其中該載體係非經腸地、靜脈內地、肌肉內地、皮下地、經黏膜地或經皮地遞輸。

【第88項】一種用於治療主體的癌症之方法，其包含投藥治療有效量之如第64-83項中任一項之奈米粒子遞輸載體至需要其之主體內，其中該癌症係能被該治療劑所治療。

【第89項】如請求項第88項之方法，其中該治療劑爲一化學治療劑。

【第90項】如請求項第88項之方法，其中該治療劑爲紫杉醇。

【第91項】如請求項第88項之方法，其中該載體係非經腸地、靜脈內地、肌肉內地、皮下地、經黏膜地或經皮地遞輸。

【第92項】如請求項第88項之方法，其中該癌症爲攝護腺癌、卵巢癌或乳癌。

【第93項】一種用於治療主體的發炎疾病之方法，其包含投藥治療有效量之如第64-83項中任一項之奈米粒子遞輸載體至需要其之主體內，其中該發炎疾病係能被該治療劑所治療。

【第94項】一種用於治療主體的動脈粥樣硬化之方法，其包含投藥治療有效量之如第64-83項中任一項之奈米粒子遞輸載體至需要其之主體內，其中動脈粥樣硬化係能被該治療劑所治療。

【第95項】一種製造奈米粒子遞輸載體之方法，其包含：

(a) 使脂質組分於合適的有機溶劑內混合，以提供一脂質混合物；

(b) 添加一治療劑至該脂質混合物內，以提供一脂質-治療劑混合物；

(c) 於氮氣下乾燥該脂質-治療劑混合物，以提供一固體；

(d) 使該固體分散於水溶液內，以提供一分散的混合物；

(e) 使該分散的混合物於一緩衝液內混合，以提供一緩衝混合物；

(f) 添加一合適的鹽至該緩衝混合物內，以提供一鹽混合物；

(g) 添加一脂質結合蛋白至該鹽混合物內，以提供一脂質結合蛋白混合物；

(h) 培育(incubating)該脂質結合蛋白混合物，以提供一培育的混合物，以及；

(i) 以一次或多次緩衝液更換來進行該培育的混合物之透析，藉以促進奈米粒子遞輸載體之自組裝及形成。

【第96項】如請求項第95項之方法，其中該脂質組分包含卵磷脂、膽固醇及膽固醇酯。

【第97項】如請求項第95項之方法，其中該有機溶劑爲二甲亞碸。

【第98項】如請求項第95項之載體，其中該治療劑爲水溶性差的治療劑。

【第99項】如請求項第95項之方法，其中該治療劑爲化學治療劑。

【第100項】 如請求項第95項之方法，其中該治療劑爲紫杉醇。

【第101項】 如請求項第95項之方法，其中該水溶液爲3%二甲亞碸。

【第102項】 如請求項第95項之方法，其中該鹽爲膽酸鈉。

【第103項】 如請求項第95項之方法，其中該脂質結合蛋白爲脂蛋白元A1。

【第104項】 如請求項第95項之方法，其中該奈米粒子遞輸載體爲如請求項第64-83項中任一者。

【第105項】 一種用於治療主體的癌症之方法，其係藉由靶定表現高密度脂蛋白受體的癌症細胞，該方法包含：

投藥治療有效量之如第64-83項中任一項之奈米粒子遞輸載體至需要其之主體內，藉此該治療劑轉移至內源性血漿高密度脂蛋白，以提供含有該治療劑的高密度脂蛋白粒子；

其中含有該治療劑的該高密度脂蛋白粒子與表現高密度脂蛋白受體的癌症細胞結合，藉此該治療劑被遞輸至該癌症細胞。

【第106項】 如請求項第105項之方法，其中該高密度脂蛋白受體爲一清道夫受體第B1型(SR-B1)。

【第107項】 如請求項第105項之方法，其中投藥該組成物包含全身性遞輸。

【第108項】 如請求項第105項之方法，其中投藥該組成物包含靜脈注射。

【第109項】 如請求項第105項之載體，其中該治療劑爲水溶性差的治療劑。

【第110項】 如請求項第105項之方法，其中該治療劑爲化學治療劑。

【第111項】 如請求項第105項之方法，其中該治療劑爲紫杉醇。