



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107683131 B

(45) 授权公告日 2021.09.28

(21) 申请号 201680032549.6

G·E·克拉普

(22) 申请日 2016.06.06

(74) 专利代理机构 北京市中伦律师事务所

11410

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107683131 A

代理人 李波

(43) 申请公布日 2018.02.09

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61K 9/10 (2006.01)

62/171,060 2015.06.04 US

A61K 9/14 (2006.01)

62/171,008 2015.06.04 US

A61K 9/16 (2006.01)

62/171,001 2015.06.04 US

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

B01D 46/00 (2006.01)

2017.12.04

B01J 19/10 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

B01J 19/26 (2006.01)

PCT/US2016/035993 2016.06.06

B01J 2/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

B01J 3/00 (2006.01)

W02016/197091 EN 2016.12.08

B01J 4/00 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

(73) 专利权人 克里蒂泰克公司

A61P 35/00 (2006.01)

地址 美国堪萨斯州

(56) 对比文件

(72) 发明人 M·巴尔特泽 J·法辛

CN 1592607 A, 2005.03.09

J·西顿诺尔 J·埃斯皮诺萨

审查员 孔越

S·坎贝尔 M·麦克克罗雷

J·K·菲舍尔 M·D·威廉姆斯

权利要求书3页 说明书19页 附图7页

(54) 发明名称

紫杉烷颗粒及其用途

(57) 摘要

本发明提供了一种组合物,其包含具有至少95重量%的紫杉烷或其药学上可接受的盐的颗粒,其中,颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.15g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度,和/或至少18m<sup>2</sup>/g、20m<sup>2</sup>/g、25m<sup>2</sup>/g、30m<sup>2</sup>/g、32m<sup>2</sup>/g、34m<sup>2</sup>/g或35m<sup>2</sup>/g的比表面积(SSA)。还提供了用于制备和使用这种组合物的方法。

CN 107683131 B

1. 一种组合物,其包含含有至少95重量%的紫杉烷或其药学上可接受的盐的颗粒,其中,所述颗粒具有以下两个特征:

(i)  $0.050\text{g}/\text{cm}^3$ 和 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的平均体积密度,和

(ii) 至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述紫杉烷选自紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛、紫杉二烯、浆果赤霉素III、红豆杉素A、短叶醇和紫杉平D、或其药学上可接受的盐所构成的组。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述颗粒具有在 $0.050\text{g}/\text{cm}^3$ 和 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的平均体积密度,并且具有 $20\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

4. 根据权利要求3所述的组合物,其中,所述紫杉烷选自紫杉醇、多西他赛和卡巴他赛、或其药学上可接受的盐所构成的组中。

5. 根据权利要求3所述的组合物,其中,所述紫杉烷为紫杉醇或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求3所述的组合物,其中,所述紫杉烷为多西他赛或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述紫杉烷选自紫杉醇、多西他赛和卡巴他赛、或其药学上可接受的盐所构成的组。

8. 根据权利要求4所述的组合物,其中,所述紫杉烷是紫杉醇或其药学上可接受的盐,并且所述颗粒具有 $0.050\text{g}/\text{cm}^3$ 和 $0.12\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的平均体积密度。

9. 根据权利要求7所述的组合物,其中,所述紫杉烷是紫杉醇或其药学上可接受的盐,并且所述紫杉醇颗粒具有至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积(SSA)。

10. 根据权利要求7所述的组合物,其中,所述紫杉烷是紫杉醇或其药学上可接受的盐,并且所述紫杉醇颗粒具有 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 之间的比表面积。

11. 根据权利要求8所述的组合物,其中,所述紫杉醇颗粒具有 $0.060\text{g}/\text{cm}^3$ 和 $0.11\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的体积密度以及 $22\text{m}^2/\text{g}$ 和 $40\text{m}^2/\text{g}$ 之间的比表面积。

12. 根据权利要求8所述的组合物,其中,在以75RPM运行的USPII桨叶装置中,在 $37^\circ\text{C}$ 和 $\text{pH}7.0$ 下,至少40重量%的所述紫杉醇在30分钟以下的时间内溶于50体积%甲醇/50体积%水的溶液中。

13. 根据权利要求7所述的组合物,其中,所述紫杉烷是多西他赛或其药学上可接受的盐,并且所述颗粒具有 $0.050\text{g}/\text{cm}^3$ 和 $0.12\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的平均体积密度。

14. 根据权利要求7所述的组合物,其中,所述紫杉烷是多西他赛或其药学上可接受的盐,并且所述多西他赛颗粒具有至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

15. 根据权利要求7所述的组合物,其中,所述紫杉烷是多西他赛或其药学上可接受的盐,并且所述多西他赛颗粒具有 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 之间的比表面积。

16. 根据权利要求13所述的组合物,其中,所述多西他赛颗粒具有 $0.06\text{g}/\text{cm}^3$ 和 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的体积密度以及 $40\text{m}^2/\text{g}$ 和 $50\text{m}^2/\text{g}$ 之间的比表面积。

17. 根据权利要求13所述的组合物,其中,在以75RPM运行的USPII桨叶装置中,在 $37^\circ\text{C}$ 和 $\text{pH}7.0$ 下,至少20重量%的所述多西他赛在30分钟以下的时间内溶于15体积%甲醇/85体积%水的溶液中。

18. 一种组合物,其包含含有至少95重量%的紫杉醇或其药学上可接受的盐的颗粒,其

中,所述颗粒具有至少 $20\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积(SSA)。

19. 根据权利要求18所述的组合物,其中,所述紫杉醇颗粒具有至少 $30\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

20. 根据权利要求18所述的组合物,其中,在以75RPM运行的USPII桨叶装置中,在 $37^\circ\text{C}$ 和 $\text{pH}7.0$ 下,至少40重量%的所述紫杉醇在30分钟以下的时间内溶于50体积%甲醇/50体积%水的溶液中。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的组合物,其中,所述颗粒具有 $0.4\mu\text{m}$ 和 $1.2\mu\text{m}$ 之间的平均粒度。

22. 根据权利要求1-20中任一项所述的组合物,其中,所述颗粒是未包覆的并且不包括聚合物、蛋白质、聚乙氧基化的蓖麻油以及由甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及聚乙二醇的单酯和二酯组成的聚乙二醇甘油酯。

23. 根据权利要求1-20中任一项所述的组合物,其中,所述组合物包含悬浮液,所述悬浮液还包括药学上可接受的水性载体。

24. 根据权利要求1-20中任一项所述的组合物,还包含选自聚山梨酯、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、甘露糖醇和羟丙基甲基纤维素所构成的组中的一种或多种组分。

25. 根据权利要求1-20中任一项所述的组合物,其中,所述颗粒包含至少98%的化合物。

26. 一种根据权利要求1-25中任一项所述的组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。

27. 根据权利要求26所述的应用,其中,所述肿瘤选自乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、肺肿瘤、膀胱肿瘤、前列腺肿瘤、骨肿瘤、胃肿瘤和胰腺肿瘤所构成的组。

28. 根据权利要求26所述的应用,其中,所述组合物被腹腔内给药。

29. 根据权利要求28所述的应用,其中,所述组合物通过灌注或作为大药丸而给药至腹腔。

30. 根据权利要求28所述的应用,其中,所述给药在从所述腹腔中移除腹水之后开始。

31. 根据权利要求26-30中任一项所述的应用,其中,所述受试者是人类受试者。

32. 一种制备紫杉烷颗粒的方法,包括:

步骤a: 将(i)包含至少一种溶剂和含有感兴趣的紫杉烷的至少一种溶质的溶液引入喷嘴入口,以及将(ii)压缩流体引入限定可加压腔室的容器的入口;

步骤b: 将所述溶液传送出喷嘴孔口并传送入所述可加压腔室以产生雾化液滴的输出流,其中所述喷嘴孔口定位成距离位于所述输出流内的声波能源 $2\text{mm}$ 至 $20\text{mm}$ ,所述声波能源在传送期间产生振幅在10%和100%之间的声能,并且所述喷嘴孔口具有 $20\mu\text{m}$ 和 $125\mu\text{m}$ 之间的直径;以及

步骤c: 使所述雾化液滴与所述压缩流体接触,以从雾化液滴中除去所述溶剂,以产生紫杉烷颗粒,

其中,步骤a、步骤b和步骤c在所述压缩流体的超临界温度和压力下进行。

33. 根据权利要求32所述的方法,还包括:

步骤d: 使在步骤c中产生的所述雾化液滴与反溶剂接触,以从紫杉烷颗粒中进一步除去溶剂,其中,步骤d在所述反溶剂的超临界温度和压力下进行。

34. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述溶液穿过所述喷嘴的流速在 $0.5\text{mL}/\text{min}$ 至

30mL/min的范围内。

35. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述声波能源包括声波喇叭、声波探头和声波板中的一者。

36. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述声波能源具有18kHz和22kHz之间或20kHz的频率。

37. 根据权利要求33所述的方法,还包括:

步骤e:通过所述可加压腔室的出口接收多个颗粒;以及

步骤f:将所述多个颗粒收集在收集装置中。

38. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述紫杉烷选自紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛、紫杉二烯、浆果赤霉素III、红豆杉素A、短叶醇和紫杉平D、或其药学上可接受的盐所构成的组。

39. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述紫杉烷选自紫杉醇、多西他赛和卡巴他赛、或其药学上可接受的盐所构成的组。

40. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述溶剂选自丙酮、乙醇、甲醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、氯仿、乙腈及其合适的组合所构成的组。

41. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述压缩流体是超临界二氧化碳。

42. 根据权利要求33所述的方法,其中,所述反溶剂是超临界二氧化碳。

43. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述紫杉烷是紫杉醇,所述溶剂包含丙酮。

44. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述紫杉烷是多西他赛,所述溶剂包含乙醇。

45. 根据权利要求41-44中任一项所述的方法,其中,所述方法在31.1°C至60°C的温度范围内以及在1071psi至1800psi的压力范围内进行。

46. 一种紫杉烷颗粒,其通过根据权利要求32-45中任一项所述的方法制备。

## 紫杉烷颗粒及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2015年6月4日提交的序列号为62/171060的美国临时专利申请、2015年6月4日提交的序列号为62/171001的美国临时专利申请和2015年6月4日提交的序列号为62/171008的美国临时专利申请的优先权,每个美国临时专利申请的全部内容通过引用并入本文。

### 背景技术

[0003] 溶解速率是决定药物吸收率和生物利用度的关键参数。水溶性差和体内溶出差是许多药物的体内生物利用度的限制因素。因此,体外溶解速率被认为是药物开发中的重要元素,并且需要用于增加难溶药物的溶解速率的方法和组合物。

### 发明内容

[0004] 在第一方面,本发明提供了组合物,其包含含有至少95重量%的紫杉烷或其药学上可接受的盐的颗粒,其中,颗粒具有以下特征中的一者或两者:

[0005] (i) 约 $0.050\text{g}/\text{cm}^3$ 和约 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的平均体积密度,和/或;

[0006] (ii) 至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 、 $20\text{m}^2/\text{g}$ 、 $25\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30\text{m}^2/\text{g}$ 、 $32\text{m}^2/\text{g}$ 、 $34\text{m}^2/\text{g}$ 或 $35\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积(SSA)。

[0007] 在一个实施方式中,紫杉烷选自由紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛、紫杉二烯、浆果赤霉素III、红豆杉素A、短叶醇和紫杉平D、或其药学上可接受的盐所构成的组。在另一个实施方式中,紫杉烷选自由紫杉醇、多西他赛和卡巴他赛、或其药学上可接受的盐所构成的组。

[0008] 在另一个实施方式中,紫杉烷是紫杉醇或其药学上可接受的盐,并且颗粒具有约 $0.050\text{g}/\text{cm}^3$ 和约 $0.12\text{g}/\text{cm}^3$ 之间、或约 $0.060\text{g}/\text{cm}^3$ 和约 $0.11\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的平均体积密度。紫杉醇颗粒可以具有至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 、 $20\text{m}^2/\text{g}$ 、 $25\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30\text{m}^2/\text{g}$ 、 $32\text{m}^2/\text{g}$ 、 $34\text{m}^2/\text{g}$ 或 $35\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积(SSA)。紫杉醇颗粒可以具有约 $22\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、 $25\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $40\text{m}^2/\text{g}$ 之间、或约 $35\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $40\text{m}^2/\text{g}$ 之间的SSA。紫杉醇颗粒可以具有约 $0.060\text{g}/\text{cm}^3$ 和约 $0.11\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的体积密度以及约 $22\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $40\text{m}^2/\text{g}$ 之间的SSA。在另一个实施方式中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,在 $37^\circ\text{C}$ 和pH7.0下,至少40% (w/w) 的紫杉醇在30分钟以下的时间内溶于50%甲醇/50%水(v/v)的溶液中。

[0009] 在一个实施方式中,紫杉烷是多西他赛或其药学上可接受的盐,并且颗粒具有约 $0.050\text{g}/\text{cm}^3$ 和约 $0.12\text{g}/\text{cm}^3$ 之间、或约 $0.06\text{g}/\text{cm}^3$ 和约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的平均体积密度。多西他赛颗粒可具有至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 、 $20\text{m}^2/\text{g}$ 、 $25\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30\text{m}^2/\text{g}$ 、 $35\text{m}^2/\text{g}$ 、 $40\text{m}^2/\text{g}$ 或 $42\text{m}^2/\text{g}$ 的SSA。多西他赛颗粒可以具有约 $40\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $50\text{m}^2/\text{g}$ 之间或约 $43\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $46\text{m}^2/\text{g}$ 之间的SSA。多西他赛颗粒可具有约 $0.06\text{g}/\text{cm}^3$ 和约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的体积密度和约 $40\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $50\text{m}^2/\text{g}$ 之间的SSA。在另一个实施方式中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,在 $37^\circ\text{C}$ 和pH7.0下,至少20% (w/w) 的多西他赛在30分钟以下的时间内溶于15%甲醇/85%水(v/v)的溶液中。

[0010] 在另一方面,本发明提供了组合物,其包含含有至少95重量%的紫杉醇或其药学

上可接受的盐的颗粒,其中,颗粒具有至少 $12\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积(SSA)。紫杉醇颗粒可以具有至少 $12\text{m}^2/\text{g}$ 、 $15\text{m}^2/\text{g}$ 、 $20\text{m}^2/\text{g}$ 、 $25\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30\text{m}^2/\text{g}$ 、 $32\text{m}^2/\text{g}$ 、 $34\text{m}^2/\text{g}$ 或 $35\text{m}^2/\text{g}$ 的SSA。在一个实施方式中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,在 $37^\circ\text{C}$ 和pH7.0下,至少40% (w/w) 的紫杉醇在30分钟以下的时间内溶于50%甲醇/50%水 (v/v) 的溶液中。

[0011] 在另一方面,本发明提供了组合物,其包含含有至少95重量%的紫杉醇的颗粒,其中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,至少40% (w/w) 的紫杉醇在30分钟以下的时间内溶于50%甲醇/50%水 (v/v) 的溶液中。本发明还提供了组合物,其包含含有至少95重量%的多西他赛的颗粒,其中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,在 $37^\circ\text{C}$ 和pH7.0下,至少20% (w/w) 的多西他赛在30分钟以下的时间内溶于15%甲醇/85%水 (v/v) 的溶液中。

[0012] 本发明的组合物可以包含具有约 $0.4\mu\text{m}$ 和约 $1.2\mu\text{m}$ 之间、或约 $0.6\mu\text{m}$ 和约 $1.0\mu\text{m}$ 之间的平均粒度的颗粒。颗粒可以是未包覆的并且不包括聚合物、蛋白质、聚乙氧基化的蓖麻油以及由甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及聚乙二醇的单酯和二酯组成的聚乙二醇甘油酯。组合物可以进一步并入悬浮液中,该悬浮液还包含药学上可接受的水性载体。组合物可以还包含选自由聚山梨酯、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、甘露糖醇和羟丙基甲基纤维素所构成的组中的一种或多种组分。组合物可以包含至少96重量%、97重量%、98重量%、99重量%或100重量%的化合物。

[0013] 本发明还提供了用于治疗肿瘤的方法,其包括向具有肿瘤的受试者给药对治疗肿瘤有效量的根据本发明的任何实施方式或实施方式组合的组合物。在一个实施方式中,肿瘤可以选自由乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、肺肿瘤、膀胱肿瘤、前列腺肿瘤、骨肿瘤、胃肿瘤和胰腺肿瘤所构成的组。在另一个实施方式中,所述组合物被腹腔内给药,例如通过灌注或作为大药丸而给药至腹腔。在一个实施方式中,腹腔内给药在从腹腔中移除腹水之后开始。在另一个实施方式中,受试者是人类受试者。

[0014] 本发明还提供了制备化合物颗粒的方法,包括:

[0015] 步骤a:将(i)包含至少一种溶剂和含有感兴趣的化合物的至少一种溶质的溶液引入喷嘴入口,以及将(ii)压缩流体引入限定可加压腔室的容器的入口;

[0016] 步骤b:将所述溶液传送出喷嘴孔口并传送入所述可加压腔室以产生雾化液滴的输出流,其中所述喷嘴孔口定位成距离位于所述输出流内的声波能源2mm至20mm,所述声波能源在传送期间产生振幅在10%和100%之间的声能,并且所述喷嘴孔口具有 $20\mu\text{m}$ 和 $125\mu\text{m}$ 之间的直径;以及

[0017] 步骤c:使所述雾化液滴与所述压缩流体接触,以从雾化液滴中除去所述溶剂,以产生化合物颗粒,

[0018] 其中,步骤a、步骤b和步骤c在所述压缩流体的超临界温度和压力下进行。

[0019] 在一个实施方式中,该方法还包括:

[0020] 步骤d:使在步骤c中产生的所述雾化液滴与反溶剂接触,以从化合物颗粒中进一步除去所述溶剂,其中,步骤d在所述反溶剂的超临界温度和压力下进行。

[0021] 在一个实施方式中,溶液穿过喷嘴的流速在约 $0.5\text{mL}/\text{min}$ 至约 $30\text{mL}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方式中,声波能源包括声波喇叭、声波探头和声波板中的一者。在另一个实施方式中,声波能源具有约18kHz和约22kHz之间或约20kHz的频率。

[0022] 该方法可以还包括:

[0023] 步骤e:通过所述可加压腔室的出口接收多个颗粒;以及

[0024] 步骤f:将所述多个颗粒收集在收集装置中。

[0025] 在一个实施方式中,化合物是紫杉烷。根据权利要求30-35中任一项所述的方法,其中,化合物是紫杉烷。紫杉烷的实例可以包括紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛、紫杉二烯、浆果赤霉素III、红豆杉素A、短叶醇和紫杉平D,或其药学上可接受的盐。在具体的实施方式中,紫杉烷选自紫杉醇、多西他赛和卡巴他赛、或其药学上可接受的盐所构成的组。在一个实施方式中,溶剂选自丙酮、乙醇、甲醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、氯仿、乙腈及其合适的组合所构成的组。在各种实施方式中,压缩流体和/或反溶剂可以是超临界二氧化碳。在一个实施方式中,化合物是紫杉醇,溶剂包含丙酮。在另一个实施方式中,化合物是多西他赛,溶剂包含乙醇。在另一个实施方式中,该方法在31.1°C至约60°C之间以及在约1071psi和约1800psi之间进行。

[0026] 本发明还提供了通过本发明的任何实施方式或实施方式组合的方法制备的化合物颗粒。

## 附图说明

[0027] 图1是本发明的示例性紫杉醇颗粒的电子显微照片。

[0028] 图2是原始紫杉醇颗粒的电子显微照片。

[0029] 图3示出了根据示例性实施方式的示例性喷嘴组件的横截面图。

[0030] 图4示出了根据示例性实施方式的另一个示例性喷嘴组件的横截面图。

[0031] 图5示出了根据示例实施方式的颗粒收集装置的立体图。

[0032] 图6示出了根据示例实施方式的颗粒收集装置的俯视图。

[0033] 图7示出了根据示例实施方式的颗粒收集装置的横截面图。

[0034] 图8示出了根据示例实施方式的颗粒收集装置的另一个横截面图。

[0035] 图9示出了根据示例实施方式的颗粒收集装置的另一个横截面图。

[0036] 图10示出了根据示例实施方式的支撑框架的立体图。

## 具体实施方式

[0037] 所有引用的参考文献的全部内容通过引用并入本文。如本文所用的单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指示物,除非上下文另外清楚地指出。除非另有明确说明,本文使用的“和”可与“或”互换地使用。本发明的任何方面的所有实施方式可以组合使用,除非上下文另有明确说明。

[0038] 如本文所用,“约”是指所述值 $\pm 5\%$ 。

[0039] 在一个方面,本发明提供了组合物,其包含含有至少95重量%的紫杉烷或其药学上可接受的盐的颗粒,其中,颗粒具有以下特征中的一者或两者:

[0040] (i) 约 $0.050\text{g}/\text{cm}^3$ 和约 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的平均体积密度,和/或;

[0041] (ii) 具有至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 、 $20\text{m}^2/\text{g}$ 、 $25\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30\text{m}^2/\text{g}$ 、 $32\text{m}^2/\text{g}$ 、 $34\text{m}^2/\text{g}$ 或 $35\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积(SSA)。

[0042] 出乎意料地,本发明人使用本文所述的用于生产颗粒的新型方法能够制备包含具有约 $0.050\text{g}/\text{cm}^3$ 和约 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 之间的平均体积密度和/或至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积(SSA)的

所述紫杉烷颗粒的组合物。如以下示例所示,与用于比较的原始紫杉烷和研磨紫杉烷产物相比,紫杉烷颗粒的比表面积增加和体积密度降低导致溶解速率显著增加。溶解只发生在固体/液体界面。因此,由于与溶解介质接触的颗粒表面上的大量分子,增加的比表面积将增加溶解速率。体积密度考虑到粉末的宏观结构和颗粒间空间。有助于体积密度的参数包括粒度分布、颗粒形状和颗粒彼此的亲和性(即团聚)。较低的粉末体积密度产生较快的溶解速率。这是由于溶解介质更容易穿透间隙或颗粒间空间并且与颗粒表面有更好的接触的能力。因此,与用于比较的未处理或原始材料或研磨紫杉烷产物相比,增加的比表面积和降低的体积密度均导致本发明紫杉烷颗粒的溶解速率显著增加。这为在例如肿瘤治疗中使用本发明的紫杉烷颗粒提供了显著的改善。

[0043] 如本文所用,“比表面积”是通过Brunauer-Emmett-Teller(“BET”)等温线测量的每单位紫杉醇质量的紫杉醇颗粒总表面积(即BET SSA)。如本领域技术人员将理解的,“紫杉烷颗粒”包括团聚的紫杉烷颗粒和非团聚的紫杉烷颗粒;由于SSA是以克为基础确定的,因此考虑到组合物中的团聚的和非团聚的紫杉烷颗粒。BET比表面积测试程序是包含在美国药典和欧洲药典中的药典方法。

[0044] 如本文所用,紫杉烷颗粒的体积密度是组合物中颗粒的总质量除以倒入量筒中时所占的总体积。总体积包括颗粒体积、颗粒间空隙体积和内部孔隙体积。

[0045] 紫杉烷是一类含有紫杉二烯芯部的二萜类化合物,其水溶性很差。本发明的紫杉烷颗粒可以是任何合适的紫杉烷,包括但不限于紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛、紫杉二烯、浆果赤霉素III、红豆杉素A(taxchinin A)、短叶醇、紫杉平D及其组合,或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,紫杉烷选自由紫杉醇、多西他赛和卡巴他赛,或其药学上可接受的盐所构成的组。

[0046] “紫杉烷颗粒”是指不包含添加赋形剂的紫杉烷颗粒。紫杉烷颗粒不同于“含有紫杉烷的颗粒”,其是含有紫杉烷和至少一种添加赋形剂的颗粒。本发明的紫杉烷颗粒不包括聚合物、蜡或蛋白质赋形剂,并且不包埋、包含、包封或封装在固体赋形剂内。然而,本发明的紫杉烷颗粒可能含有通常在制备紫杉烷期间发现的杂质和副产物。即使如此,紫杉烷颗粒包含至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的紫杉烷,这意味着紫杉烷颗粒由基本上纯的紫杉烷组成或基本上由其组成。在一个实施方式中,紫杉烷颗粒是未包覆的,并且不包括聚合物、蛋白质、聚乙氧基化的蓖麻油以及由甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及聚乙二醇的单酯和二酯组成的聚乙二醇甘油酯。

[0047] 本发明的组合物具有在约0.2 $\mu\text{m}$ 至约5 $\mu\text{m}$ 、约0.4 $\mu\text{m}$ 至约3 $\mu\text{m}$ 或约0.5 $\mu\text{m}$ 至约1.4 $\mu\text{m}$ 的范围内的平均粒度。在另一个实施方式中,组合物具有约0.4 $\mu\text{m}$ 至约1.2 $\mu\text{m}$ 的平均粒度。在另一个实施方式中,平均粒度在约0.4 $\mu\text{m}$ 和约1.2 $\mu\text{m}$ 之间,或约0.6 $\mu\text{m}$ 和约1.0 $\mu\text{m}$ 之间。

[0048] 在一个实施方式中,紫杉烷是紫杉醇或其药学上可接受的盐,并且颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.12g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度。在另一个实施方式中,紫杉醇颗粒具有约0.060g/cm<sup>3</sup>和约0.11g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度。

[0049] 在另一个实施方式中,紫杉烷是紫杉醇或其药学上可接受的盐,并且其中,紫杉醇颗粒具有至少18m<sup>2</sup>/g的比表面积(SSA)。在各种进一步的实施方式中,紫杉醇颗粒具有至少20m<sup>2</sup>/g、25m<sup>2</sup>/g、30m<sup>2</sup>/g、32m<sup>2</sup>/g、34m<sup>2</sup>/g或35m<sup>2</sup>/g的SSA。在另一个实施方式中,紫杉醇颗粒具有约22m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g之间、约25m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g之间、约30m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、或约35m<sup>2</sup>/g和

约40m<sup>2</sup>/g之间的SSA。

[0050] 在一个优选的实施方式中,紫杉醇颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.12g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和至少30m<sup>2</sup>/g的SSA。在另一个优选的实施方式中,紫杉醇颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.12g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和至少35m<sup>2</sup>/g的SSA。在另一个优选的实施方式中,紫杉醇颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.12g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和约30m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g之间的SSA。在另一个优选的实施方式中,紫杉醇颗粒具有约0.060g/cm<sup>3</sup>和约0.11g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和约30m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g之间的SSA。在另一个优选的实施方式中,紫杉醇颗粒具有约0.060g/cm<sup>3</sup>和约0.11g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和至少30m<sup>2</sup>/g的SSA。在另一个实施方式中,紫杉醇颗粒具有约0.060g/cm<sup>3</sup>和约0.11g/cm<sup>3</sup>的平均体积密度和至少35m<sup>2</sup>/g的SSA。在下面的示例中举例说明了这些各种实施方式。

[0051] 在这些各种实施方式中的任一个中,紫杉醇颗粒可以包括每紫杉醇颗粒至少4.16 × 10<sup>-13</sup>克紫杉醇或其药学上可接受的盐。

[0052] 在另一个实施方式中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,组合物的紫杉醇颗粒中的至少40% (w/w) 的紫杉醇在30分钟以下的时间内溶于50%甲醇/50%水 (v/v) 的溶液中。使用pH7,并且紫杉醇的溶解度不受pH影响。在另一个实施方式中,溶解研究在37°C下进行。

[0053] 在另一个实施方式中,紫杉醇是多西他赛或其药学上可接受的盐,并且多西他赛颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.12g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度。在另一个实施方式中,多西他赛颗粒具有约0.06g/cm<sup>3</sup>和约0.1g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度。

[0054] 在另一个实施方式中,紫杉醇是多西他赛或其药学上可接受的盐,并且其中,多西他赛颗粒具有至少18m<sup>2</sup>/g的SSA。在各种进一步的实施方式中,多西他赛颗粒具有至少20m<sup>2</sup>/g、25m<sup>2</sup>/g、30m<sup>2</sup>/g、35m<sup>2</sup>/g、40m<sup>2</sup>/g或42m<sup>2</sup>/g的SSA。在另一个实施方式中,多西他赛颗粒具有约40m<sup>2</sup>/g和约50m<sup>2</sup>/g之间的SSA。在另一个实施方式中,多西他赛颗粒具有约43m<sup>2</sup>/g和约46m<sup>2</sup>/g之间的SSA。

[0055] 在一个优选的实施方式中,多西他赛颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.12g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和至少30m<sup>2</sup>/g的SSA。在另一个优选的实施方式中,多西他赛颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.12g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和至少35m<sup>2</sup>/g的SSA。在另一个优选的实施方式中,多西他赛颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.12g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和至少40m<sup>2</sup>/g的SSA。在一个优选的实施方式中,多西他赛颗粒具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.12g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和约40m<sup>2</sup>/g和约50m<sup>2</sup>/g之间的SSA。在另一个优选的实施方式中,多西他赛颗粒的平均体积密度在约0.06g/cm<sup>3</sup>和约0.1g/cm<sup>3</sup>之间,SSA在约40m<sup>2</sup>/g和约50m<sup>2</sup>/g之间。在下面的示例中举例说明了这些各种实施方式。

[0056] 在这些各种实施方式中的任一个中,多西他赛颗粒可以包括每多西他赛颗粒至少4.16 × 10<sup>-13</sup>克多西他赛或其药学上可接受的盐。

[0057] 在另一个实施方式中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,至少20% (w/w) 的多西他赛在30分钟以下的时间内溶于15%甲醇/85%水 (v/v) 的溶液中。在紫杉醇的溶解度不受pH影响的情况下使用中性pH值。在另一个实施方式中,溶解研究在37°C下进行。

[0058] 在另一方面,本发明提供了组合物,其包含含有至少95重量%的紫杉醇或其药学上可接受的盐的颗粒,其中,颗粒具有至少12m<sup>2</sup>/g的比表面积 (SSA)。在各种实施方式中,紫

杉醇颗粒具有至少12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40m<sup>2</sup>/g的SSA。在各种进一步的实施方式中,紫杉醇颗粒具有约12m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约14m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约15m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约16m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约17m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约18m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约19m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约20m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约22m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约26m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g、约30m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g之间、约20m<sup>2</sup>/g和约29m<sup>2</sup>/g之间、约20m<sup>2</sup>/g和约28m<sup>2</sup>/g之间、约20m<sup>2</sup>/g和约26.2m<sup>2</sup>/g之间、约22m<sup>2</sup>/g和约29m<sup>2</sup>/g之间、约22m<sup>2</sup>/g和约28m<sup>2</sup>/g之间、约22m<sup>2</sup>/g和约26.2m<sup>2</sup>/g之间、约32m<sup>2</sup>/g和约39m<sup>2</sup>/g之间、约32m<sup>2</sup>/g和约38.5m<sup>2</sup>/g之间、约32m<sup>2</sup>/g和约35m<sup>2</sup>/g之间、约35m<sup>2</sup>/g和约40m<sup>2</sup>/g之间、以及约35m<sup>2</sup>/g和约38.5m<sup>2</sup>/g之间的SSA。在其它实施方式中,紫杉醇颗粒具有以下SSA:

- [0059] (a) 16m<sup>2</sup>/g和31m<sup>2</sup>/g之间或32m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0060] (b) 16m<sup>2</sup>/g和30m<sup>2</sup>/g之间或32m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0061] (c) 16m<sup>2</sup>/g和29m<sup>2</sup>/g之间或32m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0062] (d) 17m<sup>2</sup>/g和31m<sup>2</sup>/g之间或32m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0063] (e) 17m<sup>2</sup>/g和30m<sup>2</sup>/g之间或32m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0064] (f) 17m<sup>2</sup>/g和29m<sup>2</sup>/g之间或32m<sup>2</sup>/g与40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0065] (g) 16m<sup>2</sup>/g和31m<sup>2</sup>/g之间或33m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0066] (h) 16m<sup>2</sup>/g和30m<sup>2</sup>/g之间或33m<sup>2</sup>/g与40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0067] (i) 16m<sup>2</sup>/g和29m<sup>2</sup>/g之间或33m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0068] (j) 17m<sup>2</sup>/g和31m<sup>2</sup>/g之间或33m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0069] (k) 17m<sup>2</sup>/g和30m<sup>2</sup>/g之间或33m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0070] (l) 17m<sup>2</sup>/g和29m<sup>2</sup>/g之间或33m<sup>2</sup>/g和40m<sup>2</sup>/g之间;
- [0071] (m) 16m<sup>2</sup>/g和31m<sup>2</sup>/g之间或≥32m<sup>2</sup>/g;
- [0072] (h) 17m<sup>2</sup>/g和31m<sup>2</sup>/g之间或≥32m<sup>2</sup>/g;
- [0073] (i) 16m<sup>2</sup>/g和30m<sup>2</sup>/g之间或≥32m<sup>2</sup>/g;
- [0074] (j) 17m<sup>2</sup>/g和30m<sup>2</sup>/g之间或≥32m<sup>2</sup>/g;
- [0075] (k) 16m<sup>2</sup>/g和29m<sup>2</sup>/g之间或≥32m<sup>2</sup>/g;
- [0076] (l) 17m<sup>2</sup>/g和29m<sup>2</sup>/g之间或≥32m<sup>2</sup>/g;
- [0077] (m) 16m<sup>2</sup>/g和31m<sup>2</sup>/g之间或≥33m<sup>2</sup>/g;
- [0078] (n) 17m<sup>2</sup>/g和31m<sup>2</sup>/g之间或≥33m<sup>2</sup>/g;
- [0079] (o) 16m<sup>2</sup>/g和30m<sup>2</sup>/g之间或≥33m<sup>2</sup>/g;
- [0080] (p) 17m<sup>2</sup>/g和30m<sup>2</sup>/g之间或≥33m<sup>2</sup>/g;
- [0081] (q) 16m<sup>2</sup>/g和29m<sup>2</sup>/g之间或≥33m<sup>2</sup>/g;或者
- [0082] (r) 17m<sup>2</sup>/g和29m<sup>2</sup>/g之间或≥33m<sup>2</sup>/g。

[0083] 在另一个实施方式中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,组合物的紫杉醇颗粒的至少40% (w/w) 的紫杉醇在30分钟以下的时间内溶于50%甲醇/50%水 (v/v) 的溶液中。使用pH7,并且紫杉醇的溶解度不受pH影响。在另一个实施方式中,溶解研究在37℃下进行。

[0084] 在另一方面,本发明提供组合物,其包含含有至少95重量%的紫杉醇的颗粒,其中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,至少40% (w/w) 的紫杉醇在30分钟以下的时间内溶于50%甲醇/50%水 (v/v) 的溶液中。使用pH7,并且紫杉醇的溶解度不受pH影响。在另一

个实施方式中,溶解研究在37℃下进行。

[0085] 在另一方面,本发明提供了组合物,其包含至少95重量%的多西他赛,其中,在以75RPM运行的USP II桨叶装置中,至少20% (w/w) 的多西他赛在30分钟以下的时间内溶于15%甲醇/85%水 (v/v) 的溶液中。使用pH7,并且紫杉烷的溶解度不受pH影响。在另一个实施方式中,溶解研究在37℃下进行。

[0086] 在另一个实施方式中,组合物包含还含有药学上可接受的水性载体的悬浮液。本发明的悬浮液包含紫杉烷颗粒和液体载体。液体载体可以是水性的。悬浮液不包括其中含有紫杉醇的固体赋形剂,并且不包括GELUCIRE<sup>®</sup> (由甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及聚乙二醇的单酯和二酯组成的聚乙二醇甘油酯) 和CREMOPHOR<sup>®</sup> (聚乙氧基化的蓖麻油)。

[0087] 尽管紫杉醇颗粒不包括添加赋形剂,但悬浮液的液体载体可以包含水和可选地选自由缓冲剂、张度调节剂、防腐剂、缓和剂、粘度调节剂、渗透剂、表面活性剂、抗氧化剂、碱化剂、酸化剂、消泡剂和着色剂所构成的组中的一种或多种赋形剂。例如,悬浮液可以包含紫杉烷颗粒、水、缓冲液和盐。它可选地还包含表面活性剂。在一些实施方式中,悬浮液基本上由水或悬浮于水和缓冲液中的紫杉烷颗粒组成或由其组成。悬浮液还可以含有渗透盐。

[0088] 悬浮液可以包含一种或多种表面活性剂。合适的表面活性剂例如包括但不限于聚山梨酸酯、月桂基硫酸酯、乙酰化甘油单酯、二乙酰化甘油单酯和泊洛沙姆。

[0089] 悬浮液可以包含一种或多种张力调节剂。合适的张力调节剂例如包括但不限于一种或多种无机盐、电解质、氯化钠、氯化钾、磷酸钠、磷酸钾、硫酸钠、硫酸钾、碳酸氢钠和钾、以及诸如碱土金属无机盐 (例如钙盐和镁盐) 的碱土金属盐、甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇及其混合物。

[0090] 在特别适用于腹腔内 (IP) 给药的一个实施方式中,可以将悬浮液配制成相对于IP腔的流体为高渗透 (高渗)、低渗透 (低渗) 或等渗透 (等渗) 的。在一些实施方式中,悬浮液可以相对于IP腔中的流体是等渗的。在这种实施方式中,悬浮液的渗透压可在约200至约380、约240至约340、约280至约300或约290mOsm/kg的范围内。

[0091] 悬浮液可以包含一种或多种缓冲剂。合适的缓冲剂例如包括但不限于磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、柠檬酸、柠檬酸钠盐酸、氢氧化钠、三(羟甲基)氨基甲烷、双(2-羟乙基)亚氨基三(羟甲基)甲烷和碳酸氢钠以及本领域普通技术人员已知的其它那些。缓冲剂通常用于将pH调节至腹腔内使用的理想范围。通常期望约5至9、5至8、6至7.4、6.5至7.5或6.9至7.4的pH值。

[0092] 悬浮液可以包含一种或多种缓和剂。缓和剂是在粘膜上形成舒缓膜的试剂,例如腹膜和器官的衬膜。缓和剂可以缓解轻微的疼痛和炎症,有时称为粘液保护剂。当与本文所述的另一种聚合物缓和剂一起使用时,合适的缓和剂包括:约0.2至约2.5%的纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素;约0.01%的明胶;约0.05至约1%的多元醇,还包括:约0.05至约1%的例如甘油、聚乙二醇300、聚乙二醇400、聚山梨醇酯80和丙二醇;约0.1至约4%的聚乙烯醇;约0.1至约2%的聚乙烯吡咯烷酮;以及约0.1%的葡聚糖70。

[0093] 悬浮液可以包含一种或多种碱化剂以调节pH。如本文所用,术语“碱化剂”旨在表示用于提供碱性介质的化合物。这种化合物例如包括但不限于氨溶液、碳酸铵、氢氧化钾、

碳酸钠、碳酸氢钠和氢氧化钠,以及本领域普通技术人员已知的其它化合物。

[0094] 悬浮液可以包含一种或多种酸化剂以调节pH。如本文所用,术语“酸化剂”旨在表示用于提供酸性介质的化合物。这种化合物例如包括但不限于乙酸、氨基酸、柠檬酸、硝酸、富马酸和其它 $\alpha$ -羟基酸、盐酸、抗坏血酸和硝酸,以及本领域普通技术人员已知的其它酸。

[0095] 悬浮液可以包含一种或多种消泡剂。如本文所用,术语“消泡剂”旨在表示防止或减少在填充组合物的表面上形成的发泡量的一种或多种化合物。合适的消泡剂例如包括但不限于二甲硅油、SIMETHICONE®、辛基酚聚醚和本领域普通技术人员已知的其它消泡剂。

[0096] 悬浮液可以包含一种或多种增加或降低悬浮液粘度的粘度调节剂。合适的粘度调节剂包括甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甘露醇和聚乙烯吡咯烷酮。

[0097] 悬浮液可以包含一种或多种渗透剂,例如用于腹膜透析的渗透剂。合适的渗透剂包括艾考糊精(葡萄糖聚合物)、氯化钠、氯化钾和也用作缓冲剂的盐。

[0098] 如本文所用,在合理的医学判断范围内,紫杉烷的“药学上可接受的盐”适于与患者的组织接触而没有过度的毒性、刺激性和过敏反应等,与合理的益处/风险比相称,并且对于其预期用途是有效的,以及在可能时是紫杉烷的两性离子形式。术语“盐”是指紫杉烷的相对无毒的无机和有机酸加成盐。代表性盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘二甲酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。这些可以包括基于碱金属和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒的铵、季铵、和胺阳离子(包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等)(参见例如 Berge S.M.等的“Pharmaceutical Salts,”*J.Pharm.Sci.*,1977;66:1-19,其通过引用并入本文)。

[0099] 在一个实施方式中,组合物包含紫杉烷悬浮液剂型(即具有药学上可接受的载体和任何其它组分),以主治医师认为适合的剂量预期使用。可以使用任何合适的剂型;在各种非限制性实施方式中,剂型足以提供每天约0.01mg/kg至约50mg/kg体重。在各种进一步的实施方式中,剂型足以提供每天约0.01mg/kg至约45mg/kg、约0.01mg/kg至约40mg/kg、约0.01mg/kg至约35mg/kg、约0.01mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约25mg/kg、约0.01mg/kg至约20mg/kg、约0.01mg/kg至约15mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.01mg/kg至约5mg/kg或约0.01mg/kg至约1mg/kg体重。悬浮液可以按原样给药,或者可以在给药之前用稀释剂稀释,例如用可选地包含缓冲剂和一种或多种其它赋形剂的注射用盐水稀释。例如,悬浮液与稀释剂的体积比可以在1:1-1:100(v/v)或其它合适比例的范围内。

[0100] 在另一方面,本发明提供了用于治疗肿瘤的方法,包括向具有肿瘤的患者给药对治疗肿瘤有效量的本发明的任何实施方式或实施方式组合的组合物或悬浮液。本发明人使用本文所述的用于生产颗粒的新型方法,意外地能够制备包含具有约0.050g/cm<sup>3</sup>和约0.15g/cm<sup>3</sup>之间的平均体积密度和/或至少18m<sup>2</sup>/g的比表面积(SSA)的所述紫杉烷颗粒的组合物。与用于比较的未加工或原始材料和研磨紫杉烷产物相比,增加的比表面积和减小的体积密度均导致本发明的紫杉烷颗粒的溶解速率显著增加。这在例如肿瘤治疗中使用本发明的紫杉烷颗粒提供了显著的改善。

[0101] 如本文所用,“肿瘤”包括良性肿瘤、恶化前肿瘤、尚未转移的恶性肿瘤和已转移的恶性肿瘤。

[0102] 本发明的方法可以用于治疗对紫杉烷治疗敏感的肿瘤,包括但不限于乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、肺肿瘤、膀胱肿瘤、前列腺肿瘤、骨肿瘤、胃肿瘤和胰腺肿瘤。在一个非限制性实施方式中,肿瘤全部或部分位于腹腔中。

[0103] 受试者可以是任何合适的具有肿瘤的受试者,包括但不限于人、灵长类动物、狗、猫、马、牛等。

[0104] 如本文所用,“治疗”是指实现以下一项或多项:(a)降低病症的严重性;(b)限制或预防正在治疗的病症的症状特征的发展;(c)抑制正在治疗的病症的症状的恶化;(d)限制或预防先前患有病症的患者的病症复发;以及(e)限制或预防先前有病症症状的患者的症状复发。

[0105] 对这些用途的有效量取决于以下因素,包括但不限于紫杉烷的性质(比活性等)、给药途径、病症的阶段和严重性、受试者的体重和一般健康状况、以及处方医师的判断。应该理解的是,根据上述相关情况,实际给药本发明的悬浮液组合物的量将由医师确定。在一个非限制性实施方式中,有效量是每天提供0.01mg/kg至约50mg/kg体重的量。

[0106] 组合物可以通过任何合适的途径给药,包括但不限于口服、肺部、腹腔内、皮下注射、肌内注射或任何其它形式的注射,根据主治医师根据给定受试者的所有因素认为最合适的即可。在一个实施方式中,例如当肿瘤位于(至少部分地)腹膜腔内时,腹腔内给药组合物或悬浮液。在该实施方式中,组合物或悬浮液可以例如通过灌注或作为大药丸给药到腹膜腔中。在进一步的实施方式中,可以在从腹腔中移除腹水之后开始给药。

[0107] 给药期是给药组合物或悬浮液中的紫杉烷颗粒剂量的时间段。给药期可以是给药整个剂量期间的单个时间段,或者可以分为两个或更多个时间段,在每个时间段中给药一部分剂量。

[0108] 后给药期是在前一次给药期完成之后开始并且在启动随后的给药期之后结束的时期。后给药期的持续时间可以根据受试者对紫杉醇的临床反应而变化。在后给药期不给药悬浮液。后给药期可以持续至少7天、至少14天、至少21天、至少28天、至少35天、至少60天或至少90天或更长时间。后给药期对受试者可以保持不变,或者对受试者可以使用两个以上不同的后给药期。

[0109] 给药周期包括给药期和后给药期。因此,给药周期的持续时间将是给药期和给药后期的总和。对于受试者的给药周期可以保持恒定,或者对于受试者可以使用两个以上不同的给药周期。

[0110] 在一个实施方式中,进行给药多于一次,并且其中,每次给药在时间上分开至少21天。

[0111] 在另一方面,本发明提供了制备化合物颗粒的方法,包括:

[0112] 步骤a:将(i)包含至少一种溶剂和至少一种包含感兴趣化合物的溶质的溶液引入喷嘴入口,以及将(ii)压缩流体引入限定可加压腔室的容器的入口;

[0113] 步骤b:将溶液从喷嘴孔口传送出并传送入可加压腔室以产生雾化液滴的输出流,其中喷嘴孔口定位成距离位于输出流内的声波能源2mm至20mm,其中声波能源在传送期间产生声能,其振幅在使用声波能源可以产生的总功率的10%和100%之间,并且其中喷嘴孔

口具有20 $\mu$ m和125 $\mu$ m之间的直径;以及

[0114] 步骤c:使雾化液滴与压缩流体接触,以从雾化液滴中除去溶剂,以产生化合物颗粒,

[0115] 其中步骤a、步骤b和步骤c在压缩流体的超临界温度和压力下进行。

[0116] 本发明的方法包括将包含溶剂与分散在溶剂中的至少一种感兴趣化合物(包括但不限于活性药物成分,例如紫杉烷)的溶液在压缩流体的超临界条件下与压缩流体接触,以便使压缩流体消耗溶剂并将化合物沉淀为极小的颗粒。

[0117] 本发明的方法相对于诸如美国专利第5833891号;第5874029号;第6113795号和第8778181号(其全部内容通过引用并入本文)中公开的那些方法提供了显著的改善,使用压缩流体与合适的溶剂组合以将化合物可再现地沉淀为具有窄粒度分布的细小颗粒。本发明的方法能够生产具有显著改善的体积密度、SSA和溶解性质的本发明颗粒,并因此显著改善了治疗益处。与美国专利第5833891号和第5874029号中公开的使用收缩-扩散型喷嘴来产生声波能的方法相比,该方法通过使用在喷嘴外部且距离喷嘴孔口所述距离的声波能源以提供显著增强的声能和在溶剂-溶质流离开喷嘴时增强其破坏,来至少部分地提供显著的改善。

[0118] 在一个实施方式中,该方法还包括:

[0119] 步骤d:使在步骤c中产生的雾化液滴与反溶剂接触,以从化合物颗粒进一步消耗溶剂,其中,步骤d在反溶剂的超临界温度和压力下进行。

[0120] 本发明的方法利用直接位于溶解在溶剂中的溶质的输出流中的声波能源。可以使用与本发明的方法相容的任何合适的声波能源,包括但不限于声波喇叭、声波探测器或声波板。在各种实施方式中,喷嘴孔口定位成距离声波能源约2mm至约20mm、约2mm至约18mm、约2mm至约16mm、约2mm至约14mm、约2mm至约12mm、约2mm至约10mm、约2mm至约8mm、约2mm至约6mm、约2mm至约4mm、约4mm至约20mm、约4mm至约18mm、约4mm至约16mm、约4mm至约14mm、约4mm至约12mm、约4mm至约10mm、约4mm至约8mm、约4mm至约6mm、约6mm至约20mm、约6mm至约18mm、约6mm至约16mm、约6mm至约14mm、约6mm至约12mm、约6mm至约10mm、约6mm至约8mm mm、约8mm至约20mm、约8mm至约18mm、约8mm至约16mm、约8mm至约14mm、约8mm至约12mm、约8mm至约10mm、约10mm至约20mm、约10mm至约18mm、约10mm至约16mm、约10mm至约14mm、约10mm至约12mm、约12mm至约20mm、约12mm至约18mm、约12mm至约16mm、约12mm至约14mm、约14mm至约20mm、约14mm至约18mm、约14mm至约16mm、约16mm至约20mm、约16mm至约18mm、约18mm至约20mm。

[0121] 在进一步的实施方式中,参考附图,如图3所示,喷嘴组件100包括限定可加压腔室104的容器102。容器102包括远端106和近端108。喷嘴组件100还包括可加压腔室104的入口110,其在容器102的近端108处。喷嘴组件100还包括定位在可加压腔室104内的喷嘴112。如图3所示,喷嘴112包括入口管114,其与可加压腔室104的入口110流体连通。此外,喷嘴112包括出口孔116。此外,如图3所示,喷嘴112可调节以改变容器102的近端108和喷嘴112的出口孔116之间的距离118。如图3所示,喷嘴112进一步可调节以改变容器122的纵向轴线和喷嘴124的纵向轴线之间的角度120。此外,喷嘴组件100包括可加压腔室104的出口126,其在容器102的远端106处。

[0122] 喷嘴组件100还可以包括第一储存器128和第二储存器130。第一储存器128可以包

括溶剂的供应,而第二储存器130可以包括反溶剂的供应。可加压腔室104的入口110可以与第一储存器128流体连通,并且可加压腔室104的第二入口132可以与第二储存器130流体连通。在一个示例中,第一储存器128与喷嘴112的入口管114流体连通,使得溶剂通过喷嘴112进入可加压腔室104。其它示例也是可能的。

[0123] 喷嘴112的出口孔116可以包括多个脊状物以在喷嘴112内产生涡流,使得溶剂经由湍流离开喷嘴112。在另一个示例中,喷嘴112可以包括喷嘴112内部的多孔玻璃料,使得溶剂经由湍流离开喷嘴112。在又一个示例中,喷嘴112的出口孔116可以具有小直径(如下面更详细讨论的),使得溶剂经由湍流离开喷嘴112。引起湍流的这些各种实施方式可有助于在可加压腔室104内混合溶剂与反溶剂。此外,喷嘴112的入口管114可以具有从约1.5875mm至约6.35mm的范围的内径。

[0124] 在一个示例中,喷嘴112的角度和喷嘴112的竖直位置都可以由用户手动调节。例如,喷嘴112可以定位在竖直支撑件上,该竖直支撑件可以被调节以改变容器102的近端108与喷嘴112的出口孔116之间的距离118。此外,喷嘴112可以手动旋转以调整容器122的纵向轴线与喷嘴124的纵向轴线之间的角度120。

[0125] 在另一个示例中,喷嘴组件100可以包括联接到喷嘴112的马达。在各种示例中,马达可以配置成改变容器102的近端108和喷嘴112的出口孔116之间的距离118和/或改变容器122的纵向轴线和喷嘴124的纵向轴线之间的角度120。这种马达可以由电力供能的电动马达,或者可以由多个不同的能量源(例如基于气体的燃料或太阳能)供能。马达可以直接或间接地联接到喷嘴112,使得当马达开启时,容器102的近端108与喷嘴112的出口孔116之间的距离118根据马达旋转的方向而增加或减小。马达可以联接到一系列齿轮,其调节容器102的近端108与喷嘴112的出口孔116之间的距离118的和/或调节容器122的纵向轴线和喷嘴124的纵向轴线之间的角度120;或马达可联接到滑轮系统,该滑轮系统调节容器102的近端108与喷嘴112的出口孔116之间的距离118和/或调节容器122的纵向轴线和喷嘴124的纵向轴线之间的角度120。其它配置也是可能的。

[0126] 在另一个示例中,喷嘴112组件可以包括联接到喷嘴112的致动器,其中致动器改变容器120的近端108和喷嘴112的出口孔116之间的距离118和/或改变容器122的纵向轴线和喷嘴124的纵向轴线之间的角度120。这种致动器可以是机电致动器,其包括电动马达,该电动马达经由联动系统将电动马达的旋转运动转换成线性移位。其它潜在的致动器也是可能的,作为示例,例如液压致动器、气动致动器、压电致动器、线性马达或伸缩式线性致动器。

[0127] 在一个示例中,如图3和4所示,喷嘴组件还包括位于喷嘴112的出口孔116附近的声波能源134。在一个示例中,声波能源134可以包括在可加压腔室104内延伸的声波探头。在另一个示例中,声波能源134可以包括定位在可加压腔室104中的声波表面。来自声波能源134的声波使可加压腔室104中的液体粉碎,从而增强了溶剂和反溶剂溶液的混合以在可加压腔室104内产生颗粒。在一个示例中,声波能源134定位成相对于喷嘴124的纵向轴线成45度的角度。其它角度也是可能的。在一个示例中,声波能源134可以被调节以改变喷嘴112的出口孔116和声波能源134之间的距离。此外,声波能源134可以被调节以改变声波能源134和喷嘴124的纵向轴线之间的距离。

[0128] 可以使用与本发明的方法相容的任何合适的声波能源,包括但不限于声波喇叭、

声波探头或声波板。在各种进一步的实施方式中,声波能源产生声能,其具有在使用声波能源可以产生的总功率的约1%和约100%之间的振幅。根据本文教导,本领域技术人员可以确定具有待使用的特定总功率输出的适当声波能源。在一个实施方式中,声波能源具有在约500和约900瓦之间的总功率输出;在各种进一步的实施方式中,总功率输出约600至约800瓦、约650-750瓦或约700瓦。

[0129] 在各种进一步的实施方式中,声波能源产生声能,其输出功率为具有使用声波能源可以产生的总功率的约5%至约100%、约10%至约100%、20%至约100%、约30%至约100%、约40%至约100%、约50%至约100%、约60%至约100%、约70%至约100%、约80%至约100%、约90%至约100%、约1%至约90%、约5%至约90%、约10%至约90%、约20%至约90%、约30%至约90%、约40%至约90%、约50%至约90%、约60%至约90%、约70%至约90%、约80%至约90%、约1%至约80%、约5%至约80%、约10%至约80%、约20%至约80%、约30%至约80%、约40%至约80%、约50%至约80%、约60%至约80%、约70%至约80%、约1%至约70%、约5%至约70%、约10%至约70%、约20%至约70%、约30%至约70%、约40%至约70%、约50%至约70%、约60%至约70%、约1%至约60%、约5%至约60%、约10%至约60%、约20%至约60%、约30%至约60%、约40%至约60%、约50%至约60%、约1%至约50%、约5%至约50%、约10%至约50%、约20%至约50%、约30%至约50%、约40%至约50%、约1%至约40%、约5%至约40%、约10%至约40%、约20%至约40%、约30%至约40%、约1%至约30%、约5%至约30%、约10%至约30%、约20%至约30%、约1%至约20%、约5%至约20%、约10%至约20%、约1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或约100%。在各种实施方式中,声波能源产生声能,其功率输出为使用声波能源可以产生的总功率的约1%-80%、20-80%、30-70%、40-60%或约60%。根据本文教导,本领域技术人员可以确定在声波能源上使用的适当频率。在一个实施方式中,对声波能源使用约18和约22kHz之间的频率。在各种其它实施方式中,对声波能源使用约19和约21kHz、约19.5和约20.5之间的频率,或约20kHz的频率。

[0130] 在各种进一步的实施方式中,喷嘴孔的直径为约20 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约115 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约100 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约90 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约80 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约70 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约60 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约50 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约40 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约30 $\mu$ m、约30 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约30 $\mu$ m至约115 $\mu$ m、约30 $\mu$ m至约100 $\mu$ m、约30 $\mu$ m至约90 $\mu$ m、约30 $\mu$ m至约80 $\mu$ m、约30 $\mu$ m至约70 $\mu$ m、约30 $\mu$ m至约60 $\mu$ m、约30 $\mu$ m至约50 $\mu$ m、约30 $\mu$ m至约40 $\mu$ m、约40 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约40 $\mu$ m至约115 $\mu$ m、约40 $\mu$ m至约100 $\mu$ m、约40 $\mu$ m至约90 $\mu$ m、约40 $\mu$ m至约80 $\mu$ m、约40 $\mu$ m至约70 $\mu$ m、约40 $\mu$ m至约60 $\mu$ m、约40 $\mu$ m至约50 $\mu$ m、约50 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约50 $\mu$ m至约115 $\mu$ m、约50 $\mu$ m至约100 $\mu$ m、约50 $\mu$ m至约90 $\mu$ m、约50 $\mu$ m至约80 $\mu$ m、约50 $\mu$ m至约70 $\mu$ m、约50 $\mu$ m至约60 $\mu$ m、约60 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约60 $\mu$ m至约115 $\mu$ m、约60 $\mu$ m至约100 $\mu$ m、约60 $\mu$ m至约90 $\mu$ m、约60 $\mu$ m至约80 $\mu$ m、约60 $\mu$ m至约70 $\mu$ m、约70 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约70 $\mu$ m至约115 $\mu$ m、约70 $\mu$ m至约100 $\mu$ m、约70 $\mu$ m至约90 $\mu$ m、约70 $\mu$ m至约80 $\mu$ m、约80 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约80 $\mu$ m至约115 $\mu$ m、约80 $\mu$ m至约100 $\mu$ m、约80 $\mu$ m至约90 $\mu$ m、约90 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约90 $\mu$ m至约115 $\mu$ m、约90 $\mu$ m至约100 $\mu$ m、约100 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约100 $\mu$ m至约115 $\mu$ m、约115 $\mu$ m至约125 $\mu$ m、约20 $\mu$ m、30 $\mu$ m、40 $\mu$ m、50 $\mu$ m、60 $\mu$ m、70 $\mu$ m、80 $\mu$ m、90 $\mu$ m、100 $\mu$ m、115 $\mu$ m或约120 $\mu$ m。喷嘴对方法中使用的溶剂和压缩流体都是惰性的。

[0131] 在进一步的示例中,系统可以包括多个喷嘴,每个喷嘴定位在容器的纵向轴线与

喷嘴的纵向轴线之间的不同角度处和/或喷嘴孔口与声波能源之间的不同距离处。可以选择多个喷嘴中的给定喷嘴以用于给定的生产运行以产生具有给定SSA的某种类型的颗粒。

[0132] 可以使用任何合适的溶剂和溶质；在美国专利第5833891号和第5874029号中公开了这种溶质和溶剂的示例。在一个非限制性实施方式中，溶质/化合物包含紫杉烷，其包括本文讨论的那些紫杉烷。在各种其它非限制性实施方式中，溶剂可以包括丙酮、乙醇、甲醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、氯仿、乙腈及其适当组合。在一个实施方式中，溶质/化合物是紫杉醇，溶剂是丙酮。在另一个实施方式中，溶质/化合物是多西他赛，溶剂是乙醇。溶剂应该占整个溶液的至少约80重量%、85重量%或90重量%。

[0133] 压缩流体在使用条件下能够形成超临界流体，并且形成颗粒的溶质在压缩流体中难溶或不溶。如本领域技术人员所知，超临界流体是在其临界点以上的温度和压力下的任何物质，其中不存在明显的液相和气相。本发明方法的步骤a、步骤b和步骤c在压缩流体的超临界温度和压力下进行，使得压缩流体在这些处理步骤期间作为超临界流体存在。

[0134] 压缩流体可以用作溶剂，并且可以用来去除颗粒中不需要的成分。在本发明的方法中可以使用任何合适的压缩流体；在美国专利第5833891号和第5874029号中公开了这种压缩流体的示例。在一个非限制性实施方式中，合适的超临界流体形成压缩流体和/或反溶剂可以包含二氧化碳、乙烷、丙烷、丁烷、异丁烷、一氧化二氮、氙、六氟化硫和三氟甲烷。步骤d中所述的导致溶剂进一步消耗的反溶剂是如上定义的压缩流体，并且可以是在步骤a-c中使用的相同的压缩流体，或者可以是不同的。在一个实施方式中，步骤d中使用的反溶剂与步骤a-c中使用的压缩流体相同。在一个优选实施方式中，压缩流体和反溶剂都是超临界二氧化碳。

[0135] 在所有情况下，压缩流体和反溶剂应该与溶剂基本混溶，而待沉淀的化合物应该基本不溶于压缩流体，即该化合物在所选溶剂/压缩流体接触条件下，应该为不超过约5重量%可溶于压缩流体或反溶剂中，并且优选地基本完全不溶。

[0136] 本发明方法中使用的超临界条件通常为超临界流体的临界温度的1倍至约1.4倍、或1倍至约1.2倍、以及压缩流体的超临界压力的1倍至约7倍、或1倍至约2倍。

[0137] 确定给定的压缩流体或反溶剂的临界温度和压力完全在本领域技术人员的水平之内。在一个实施方式中，压缩流体和反溶剂都是超临界二氧化碳，临界温度为至少31.1°C并高达约60°C，临界压力为至少1071psi并高达约1800psi。在另一个实施方式中，压缩流体和反溶剂都是超临界二氧化碳，并且临界温度为至少35°C并高达约55°C，临界压力为至少1070psi并高达约1500psi。本领域技术人员将理解的是，在处理期间，特定临界温度和压力在不同步骤中可能是不同的。

[0138] 可以使用任何合适的可加压腔室，包括但不限于在美国专利第5833891号和第5874029号中公开的那些可加压腔室。类似地，可以在任何合适的条件(包括但不限于在美国专利第5833891号和第5874029号中公开的那些条件)下进行以下步骤：使雾化液滴与压缩流体接触以导致从液滴中消耗溶剂；以及使液滴与反溶剂接触以导致从液滴中进一步消耗溶剂，以产生该化合物的颗粒。

[0139] 将流速调节为尽可能高以优化输出，但低于设备(包括喷嘴孔口)的压力限制。在一个实施方式中，溶液通过喷嘴的流速在约0.5mL/min至约30mL/min的范围内。在各种进一步的实施方式中，流速在约0.5mL/min至约25mL/min、0.5mL/min至约20mL/min、0.5mL/min

至约15mL/min、0.5mL/min至约10mL/min、0.5mL/min至约4mL/min、约1mL/min至约30mL/min、约1mL/min至约25mL/min、约1mL/min至约20mL/min、1mL/min至约15mL/min、约1mL/min至约10mL/min、约2mL/min至约30mL/min、约2mL/min至约25mL/min、约2mL/min至约20mL/min、约2mL/min至约15mL/min或约2mL/min至约10mL/min之间。受流速影响的药物溶液可以是任何合适的浓度,例如约1mg/ml至约80mg/ml。

[0140] 在一个实施方式中,所述方法还包括:通过可加压腔室的出口接收多个颗粒;以及将多个颗粒收集在收集装置中。

[0141] 在这种实施方式中,参考附图,如图5所示,本发明包括收集装置200,该收集装置200包括限定腔室204的容器202。容器202包括远端206和近端208。容器202的外径可以在约152.4mm至约914.4mm的范围内。收集装置200还包括从容器202的近端208延伸的入口端口210。入口端口210与腔室204流体连通。入口端口210可以具有在约12.7mm至约101.6mm的范围内的外径。此外,收集装置200包括从容器202的近端208延伸的出口端口212。如图7和8所示,出口端口212与腔室204流体连通,并且出口端口212包括定位在腔室204和出口端口212之间的多孔材料214。出口端口的外径可以在约12.7mm至约50.8mm的范围内。

[0142] 如图5-9所示,收集装置200还可以包括具有远端218和近端220的采样管216。采样管216的外径可以在约6.35mm到约25.4mm的范围内。如图7和8所示,采样管216的近端220从容器202的近端208延伸,并且采样管216的远端218延伸到腔室204中。采样管216可以配置成在形成附加颗粒的颗粒生产运行期间从腔室204中去除小颗粒样品。具体地,采样管216可以包括采样器,其使得操作员能够在处理期间移除小颗粒样品,而不用打开腔室204或从收集装置200的其余部分中移除采样管216。这使操作员能够测试小颗粒样品,以确保产品在规格范围内,而该过程继续进行。例如,可以对样品进行粒度或残留溶剂分析。如果测量的规格与所需的规格不匹配,则可以在产生具有不期望特性的整批产品之前适当地调节颗粒形成过程的操作参数以纠正情况。

[0143] 位于腔室204和出口端口212之间的多孔材料214可以采取多种形式。在一个示例中,多孔材料214选自由玻璃料、网、布组成的组。作为一个具体示例,多孔材料214可以包括高效微粒捕获(HEPA)过滤器。示例HEPA过滤器可以包括随机排列的纤维垫,纤维由玻璃纤维构成,并且具有约0.5微米和约2.0微米之间的直径。在另一个示例中,多孔材料214包括具有远端222和近端224的烧结过滤器。在这种示例中,烧结过滤器的近端224从容器202的近端208延伸并且联接到出口端口212,并且烧结过滤器的远端222延伸到腔室204中。作为示例,这种烧结过滤器可以包括多孔不锈钢滤芯。其它多孔材料也是可能的。

[0144] 入口端口210可以包括将颗粒过滤系统的出口连接到入口端口210的联接机构。在一个示例中,联接机构包括一个或多个卫生配件。在另一个示例中,联接机构包括颗粒过滤系统的出口与入口端口210之间的螺纹连接。在又一个示例中,联接机构包括一个或多个压缩配件。其它示例性的联接机构也是可能的。

[0145] 此外,如图9所示,收集装置200可以还包括定位在容器202的腔室204内的收集插入件226以及定位在腔室204的内壁230与收集插入件226之间的支撑框架228。作为示例,收集插入件226可以是塑料袋。如图10所示,支撑框架228可以包括远端环状物232、近端环状物234、将远端环状物232连接到近端环状物234的一个或多个支撑腿部236、以及位于近端环状物234附近的垫圈238。在一个示例中,垫圈238可以包括氯丁橡胶垫圈。容器202可以包

括可移除的盖240,一旦完成颗粒收集,该可移除的盖240可以被移除以触及收集插入件226。在这种示例中,收集插入件226可以定位在容器202的腔室204内,使得当盖处于关闭位置时,收集插入件226的顶部边缘折叠在支撑框架228的顶部上,并密封在垫圈238和可移除的盖240之间。其它布置也是可能的。

[0146] 在一个具体的示例方法中,在丙酮中制备65mg/ml的紫杉醇溶液。喷嘴和声波探头位于可加压腔室内相距约8mm。将具有约100nm孔的不锈钢筛网过滤器附接到可加压腔室以收集沉淀的紫杉醇纳米颗粒。将超临界二氧化碳置于制造设备的可加压腔室中,并在约37℃和每小时18kg的流速下达到约1200磅/平方英尺(psi)。声波探头在20kHz的频率下调整到最大输出的60%的振幅。通过喷嘴以2mL/分钟的流速泵送含有紫杉醇的丙酮溶液约60分钟。随后将混合物泵送通过不锈钢筛网过滤器,而从超临界二氧化碳中收集沉淀的紫杉醇团聚物和颗粒。将含有紫杉醇纳米颗粒的过滤器打开,并从过滤器中收集所得产物。

[0147] 在一个具体的示例方法中,在乙醇中制备79.32mg/ml的多西他赛溶液。喷嘴和声波探头位于可加压腔室内相距约9mm。将具有约100nm孔的不锈钢筛网过滤器附接到可加压腔室以收集沉淀的多西他赛纳米颗粒。将超临界二氧化碳置于制造设备的可加压腔室中,并在约38℃和63slpm(标准升/分钟)的流速下达到约1200psi。声波探头在20kHz的频率下调整到总输出功率的60%。通过喷嘴以2mL/分钟的流速泵送含有多西他赛的乙醇溶液约95分钟,直到药物溶液耗尽。随后将混合物泵送通过不锈钢筛网过滤器,以从超临界二氧化碳中收集沉淀的多西他赛团聚物和颗粒。将含有多西他赛纳米颗粒的过滤器打开,并从过滤器中收集所得产物。

[0148] 此外,上述系统可以是较大颗粒生产系统的部件。这种颗粒生产系统可以包括一个或多个如上所述的喷嘴组件、位于每个喷嘴的孔口附近的声波能源、与一个或多个喷嘴组件连通的一个或多个颗粒过滤系统、以及与一个或多个颗粒过滤系统连通的一个或多个颗粒收集装置。在一个示例中,一个或多个颗粒过滤系统包括串联颗粒过滤系统,其包括至少一个高压收获过滤器系统和与收获过滤器串联且位于其下游的至少一个低压收集过滤器系统。在这种示例中,颗粒生产系统可以包括至少两个颗粒收获过滤器、两个颗粒收集过滤器和两个收集装置。

[0149] 另一方面,本发明提供了通过本发明的任何实施方式或实施方式组合的方法制备的化合物颗粒。

[0150] 实施例

[0151] 材料和方法

[0152] 原始紫杉醇和多西他赛分别购自Phyton Biotech公司(加拿大不列颠哥伦比亚)的批号FP2-15004和DT7-14025。两者都以原始形式表征。使用Deco-PBM-V-0.41球磨机(Deco公司)完成两种药物的研磨。两种化合物的研磨条件如下:

[0153] 球尺寸=5mm

[0154] 每分钟转速(RPM)=600

[0155] 处理时间=60分(min)

[0156] 室内温度。

[0157] 紫杉醇颗粒的制备

[0158] 在丙酮中制备65mg/ml紫杉醇的溶液。BETE MicroWhirl®雾化喷嘴(BETE Fog

Nozzle公司)和声波探头(Qsonica公司,型号Q700)定位在结晶室中相距约8mm。将具有约100nm孔的不锈钢筛网过滤器附接到结晶室以收集沉淀的紫杉醇纳米颗粒。将超临界二氧化碳置于制造设备的结晶室中,并在约38°C和24kg/小时的流速下达到约1200磅/平方英尺(psi)。将声波探头在20kHz频率下调节到总输出功率的60%。通过喷嘴以4.5mL/分钟的流速泵送含有紫杉醇的丙酮溶液约36小时。三次独立运行所产生的紫杉醇纳米颗粒的平均数加权平均大小为0.81 $\mu$ m,平均标准偏差为0.74 $\mu$ m。

#### [0159] 多西他赛颗粒的制备

[0160] 在乙醇中制备79.32mg/ml多西他赛的溶液。喷嘴和声波探头定位在可加压腔室中相距约9mm,将具有约100nm孔的不锈钢筛网过滤器附接到可加压腔室以收集沉淀的多西他赛纳米颗粒。将超临界二氧化碳置于制造设备的可加压腔室中,并在约38°C和68标准升/分(slp)的流速下达到约1200磅/平方英尺(psi)。将声波探头在20kHz频率下调节到总输出功率的60%。通过喷嘴以2mL/分钟的流速泵送含有多西他赛的乙醇溶液约95分钟。当将混合物泵送通过不锈钢筛网过滤器时,从超临界二氧化碳中收集沉淀的多西他赛团聚物和颗粒。将含有多西他赛纳米颗粒的过滤器打开,并从过滤器中收集所得产物。

[0161] 三次独立乙醇运行所产生的多西他赛纳米颗粒的平均数加权平均大小为0.82 $\mu$ m,平均标准偏差为0.66 $\mu$ m。

#### [0162] 粒度分析

[0163] 通过光阻法和激光衍射方法分析粒度。粒度系统AccuSizer 780 SIS系统用于光阻法,Shimadzu SALD-7101用于激光衍射方法。使用0.10% (w/v) 十二烷基硫酸钠(SDS)水溶液作为分散剂来分析紫杉醇纳米颗粒。使用isopar G作为分散剂来分析多西他赛纳米颗粒。

[0164] 通过向含有约4mg紫杉醇颗粒的玻璃小瓶中加入约7mL过滤的分散剂来制备紫杉醇悬浮液。将小瓶涡旋约10秒,然后在声波浴中进行声波处理约1分钟。如果样品已经悬浮,则制备紫杉醇悬浮液与0.1% SDS溶液的1:1溶液,涡旋10秒,并在声波浴中声波处理1分钟。

[0165] 通过向含有约4mg多西他赛颗粒的塑料小瓶中加入约7mL过滤的分散剂来制备多西他赛悬浮液。将小瓶涡旋约10秒,然后在声波浴中声波处理约2分钟。该悬浮液用于激光衍射分析。将未使用的悬浮液倒入125mL不含颗粒的塑料瓶中,然后用过滤的分散剂将其填充至约100mL。将悬浮液涡旋约10秒,然后在声波浴中声波处理约2分钟。该稀释的悬浮液用于光阻法分析。

[0166] 在AccuSizer 780 SIS上分析颗粒之前首先进行背景测试。使用蠕动泵将空白悬浮液从储存器中泵出然后通过0.22 $\mu$ m Millipore过滤器并进入瓶子,以使新的无颗粒塑料瓶填充有空白悬浮液。进行背景分析以确保(颗粒/mL)的计数低于100(颗粒/mL)。根据溶液的浓度将少量紫杉醇悬浮液(5-100 $\mu$ L)从背景测试移液到塑料瓶中,并用约100mL分散剂填充,并开始分析。在整个分析期间监测计数并添加紫杉醇溶液以达到和/或保持6000-8000(颗粒计数/mL)。一旦分析完成,移除背景数据,并移除任何少于四个计数的测量。

[0167] 为了使用批处理室分析SALD-7101上的颗粒,通过选择手动测量开始分析。折射率设定为1.5至1.7。用刚好经过蚀刻线的过滤分散剂填充批处理室。运行空白测量。根据低至100 $\mu$ L溶液的浓度吸取少量API(紫杉醇或多西他赛)悬浮液,通常<1mL,并根据需要进入批处理室,以获得在0.15和0.2吸光度单位之间的可接受的吸光度。执行测量,并且选择具有

最高置信水平的结果图表;自动说明背景。

[0168] 比表面积 (BET) 分析

[0169] 将已知质量为200和300mg之间的分析物加入到30mL样品管中。然后将装载管安装到Porous Materials公司的SORPTOMETER<sup>®</sup> (型号BET-202A)。然后使用BETWIN<sup>®</sup>软件包进行自动化测试,随后计算每个样品的表面积。

[0170] 体积密度分析

[0171] 通过塑料称量漏斗在室温下将紫杉醇或多西他赛颗粒制剂加入到10mL称量量筒中。测量药物的质量精确至0.1mg,确定体积精确到0.1mL并计算密度。

[0172] 溶解研究

[0173] 紫杉醇

[0174] 通过将材料和小珠在小瓶中翻转约1小时而将约50mg材料(即原始紫杉醇、研磨紫杉醇或紫杉醇颗粒)涂布在约1.5g的1mm玻璃珠上。将小珠转移至不锈钢网状容器中并在37℃、pH7下置于含有甲醇/水50/50(v/v)介质的溶解浴中,并以75rpm运行的USP装置II(桨式)。在10、20、30、60和90分钟时,移除5mL等分试样,通过0.22μm过滤器过滤,并在UV/VIS分光光度计的227nm处分析。将样品的吸光度值与溶解介质中制备的标准溶液的吸光度值进行比较,以确定溶解物质的量。

[0175] 多西他赛

[0176] 将约50mg的材料(即原始多西他赛、研磨多西他赛或多西他赛颗粒)在37℃、pH7下直接置于含有甲醇/水15/85(v/v)介质的溶解浴中,并以75rpm运行USP装置II(桨式)。在5、15、30、60、120和225分钟时,移除5mL等分试样,通过0.22μm过滤器过滤,并在UV/VIS分光光度计的232nm处分析。将样品的吸光度值与溶解介质中制备的标准溶液的吸光度值进行比较,以确定溶解物质的量。

[0177] 结果

[0178] 使用上述方案及其变型(即改变喷嘴、过滤器、声波能源、流速等)产生的颗粒的比表面积在22和39m<sup>2</sup>/g之间。图1示出了使用本发明的方法产生的示例性颗粒。相比之下,原始紫杉醇的比表面积测量为7.25m<sup>2</sup>/g(图2),而根据美国专利第5833891号和第5874029号的方法制备的紫杉醇颗粒的范围为11.3至15.58m<sup>2</sup>/g。表1中示出了使用本发明的方法产生的示例性粒度。

[0179] 表1

	表面积 m <sup>2</sup> /g	平均尺寸		标准偏差	
		μm		μm	
		数量	体积	数量	体积
[0180] 1	38.52	0.848	1.600	0.667	0.587
2	33.82	0.754	0.988	0.536	0.486
3	35.90	0.777	1.259	0.483	0.554
4	31.70	0.736	0.953	0.470	0.466
5	32.59	0.675	0.843	0.290	0.381
6	38.22	0.666	0.649	0.344	0.325
7	30.02	0.670	0.588	0.339	0.315
8	31.16	0.672	0.862	0.217	0.459
9	23.90	0.857	1.560	0.494	0.541
10	22.27	0.857	1.560	0.494	0.541
11	26.19	0.861	1.561	0.465	0.546

[0181] 在下表2和3中提供了对于原始药、研磨药物颗粒和通过本发明的方法生产的药物颗粒的体积密度、SSA和溶解速率(如上所述进行的)的比较研究。表4和5分别提供了紫杉醇和多西他赛材料的完全溶解时间过程。

[0182] 表2

特性	化合物: 紫杉醇				
	颗粒				
	原始材料	批次 1	批次 2	平均值	研磨
[0183] 数量平均值 (μm)	1.16	0.83	0.67	0.75	0.89
体积平均值 (μm)	1.29	1.42	0.57	1.00	1.35
体积密度 (g/cm <sup>3</sup> )	0.26	0.060	0.11	0.085	0.31
表面积 (m <sup>2</sup> /g)	10.4	35.6	39.8	37.7	15.0
溶解 (30min)	18%	42%	52%	47%	32%

[0184] 表3

特性	化合物: 多西他赛				
	颗粒				
	原始材料	批次 1	批次 2	平均值	研磨
[0185] 数量平均值 (μm)	1.58	0.92	0.80	0.86	1.11
体积平均值 (μm)	5.05	4.88	4.03	4.46	3.73
体积密度 (g/cm <sup>3</sup> )	0.24	0.062	0.096	0.079	0.44
表面积 (m <sup>2</sup> /g)	15.9	43.0	45.4	44.2	15.2
溶解 (30min)	11%	27%	27%	27%	9%

[0186] 表4: 紫杉醇溶解时间过程

时间点 (分钟)	紫杉醇原始材料	紫杉醇颗粒	研磨紫杉醇
0	0.0%	0.0%	0.0%
10	14.0%	40.2%	23.0%
[0187] 20	17.8%	47.6%	30.0%
30	18.4%	51.9%	32.3%
60	23.9%	58.3%	38.6%
90	28.6%	62.9%	43.5%

[0188] 表5: 多西他赛溶解时间过程

	时间点 (分钟)	多西他赛原始材料	多西他赛颗粒	研磨多西他赛
[0189]	0	0.0%	0.0%	0.0%
	5	3.2%	12.1%	3.2%
	15	6.9%	21.7%	5.9%
	30	11.2%	27.2%	9.3%
	60	16.4%	32.9%	12.2%
	120	22.4%	38.9%	13.6%
	225	26.8%	43.1%	16.0%

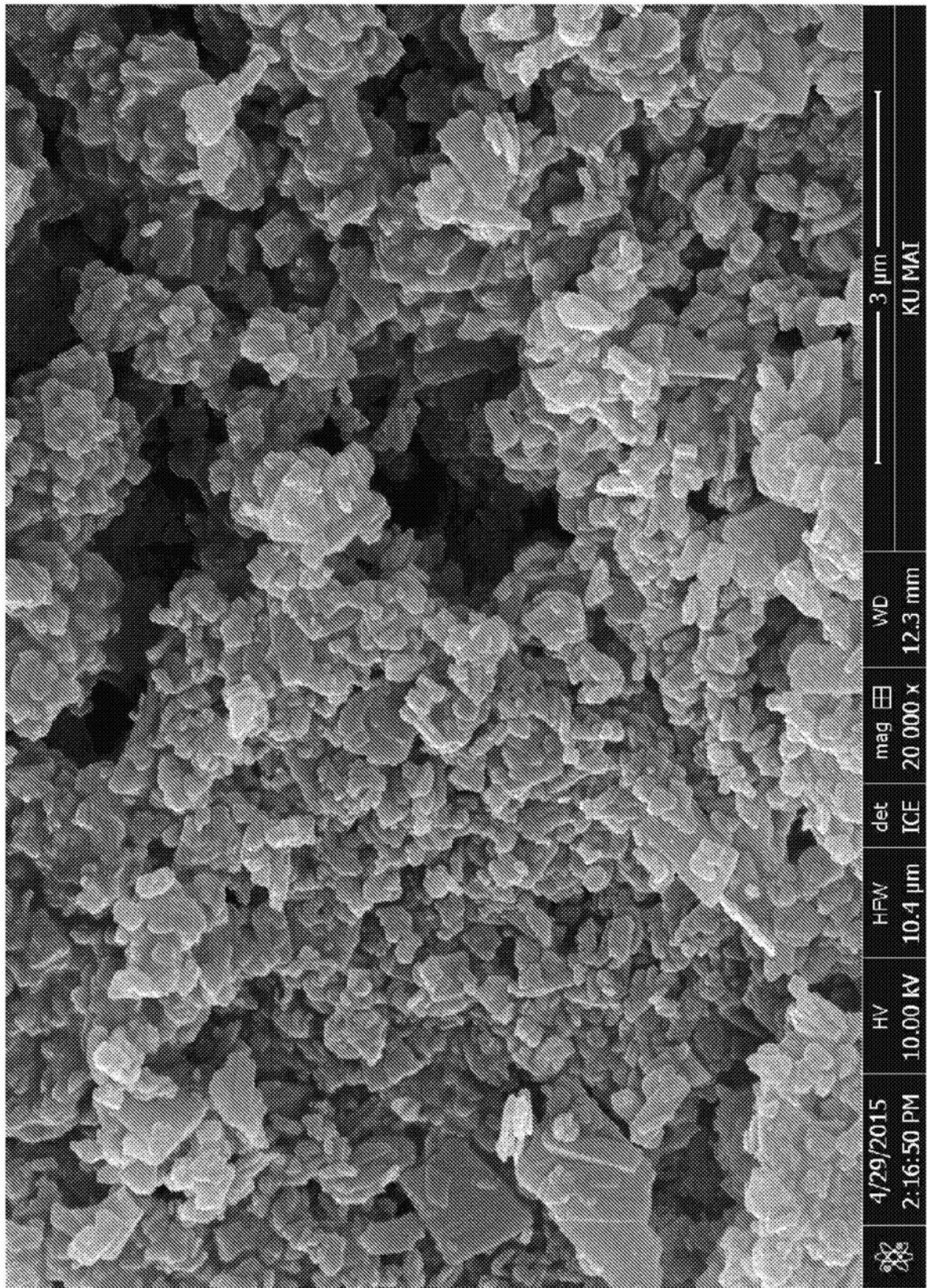


图1

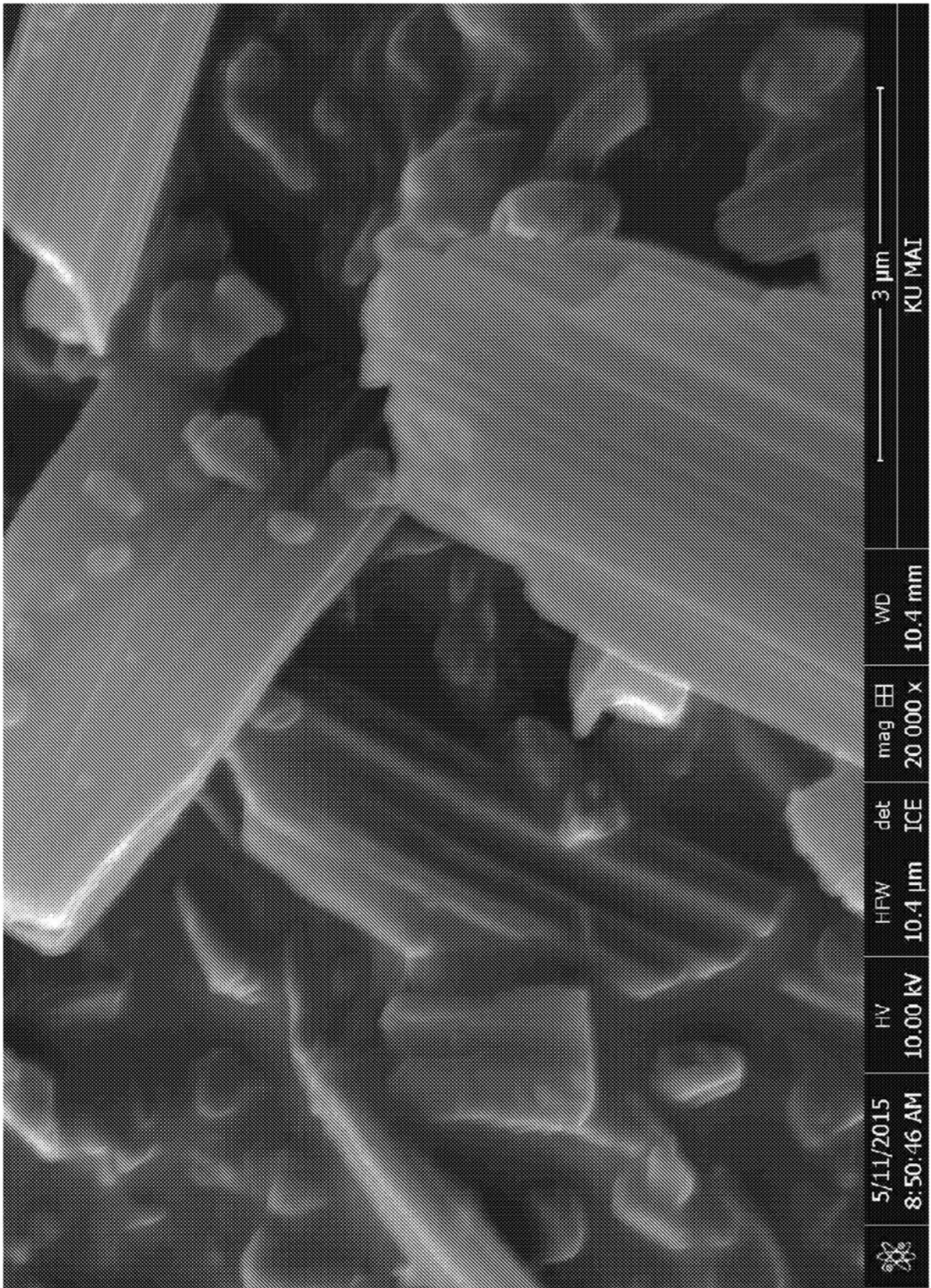


图2

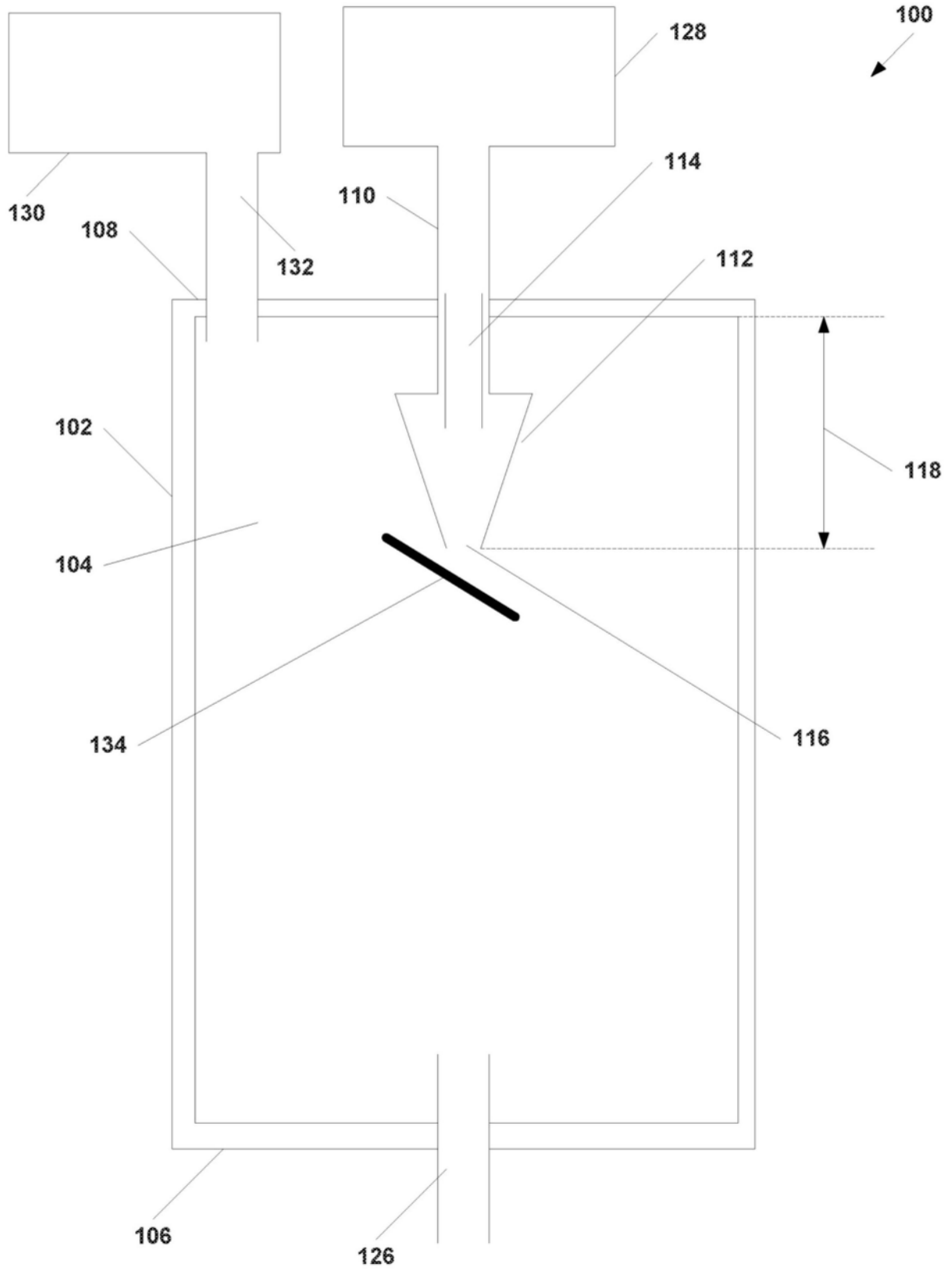


图3

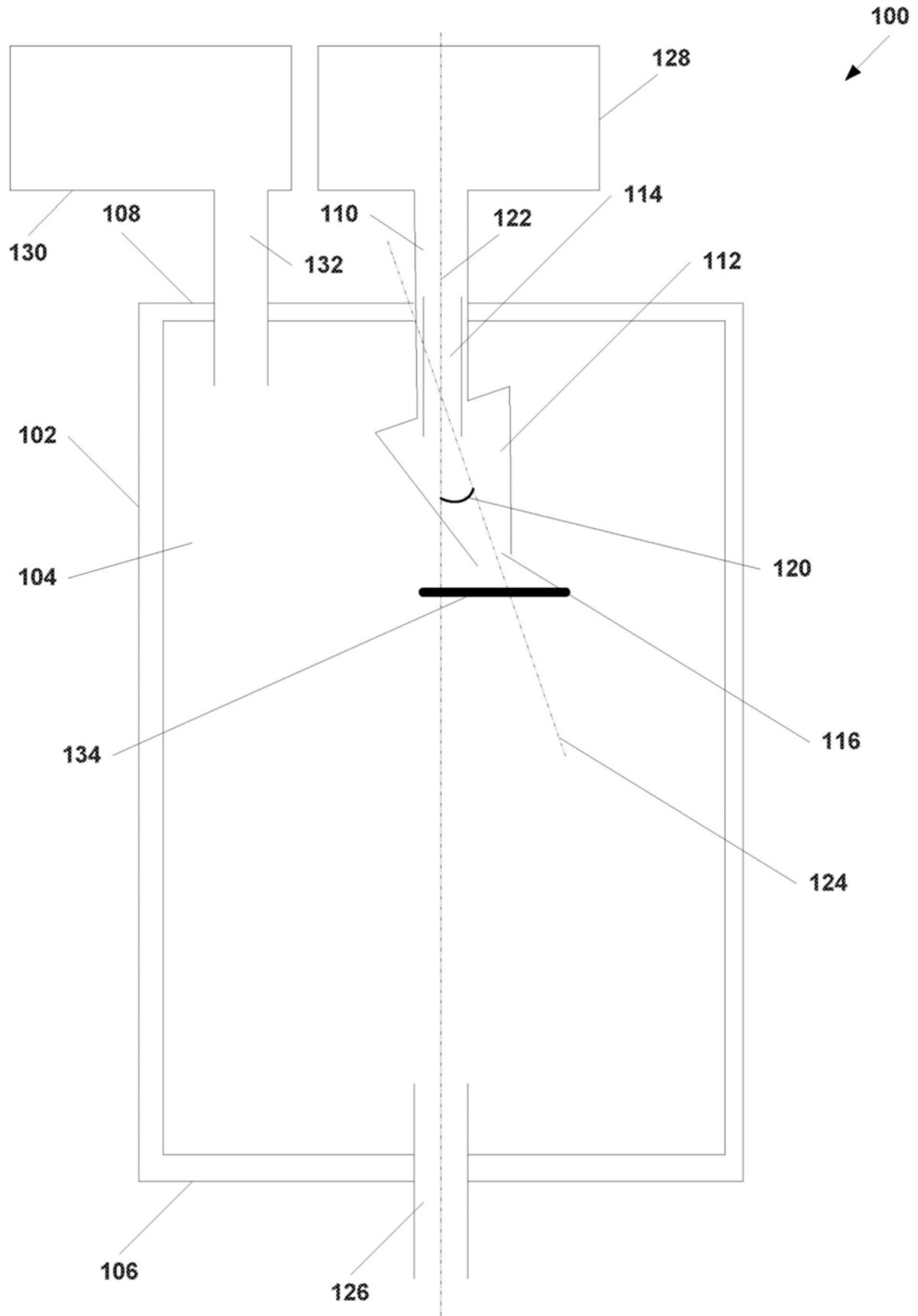


图4

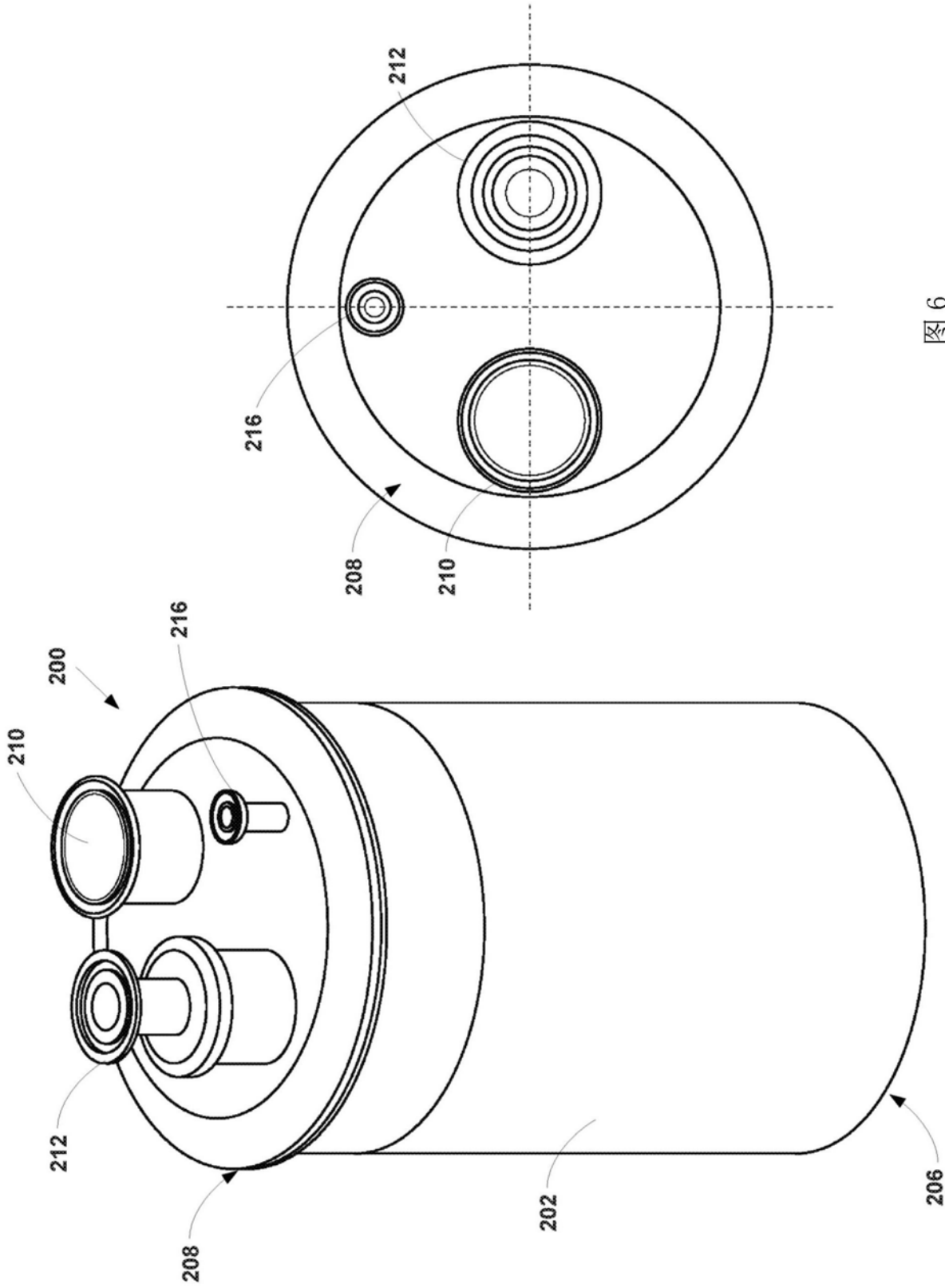


图 6

图 5

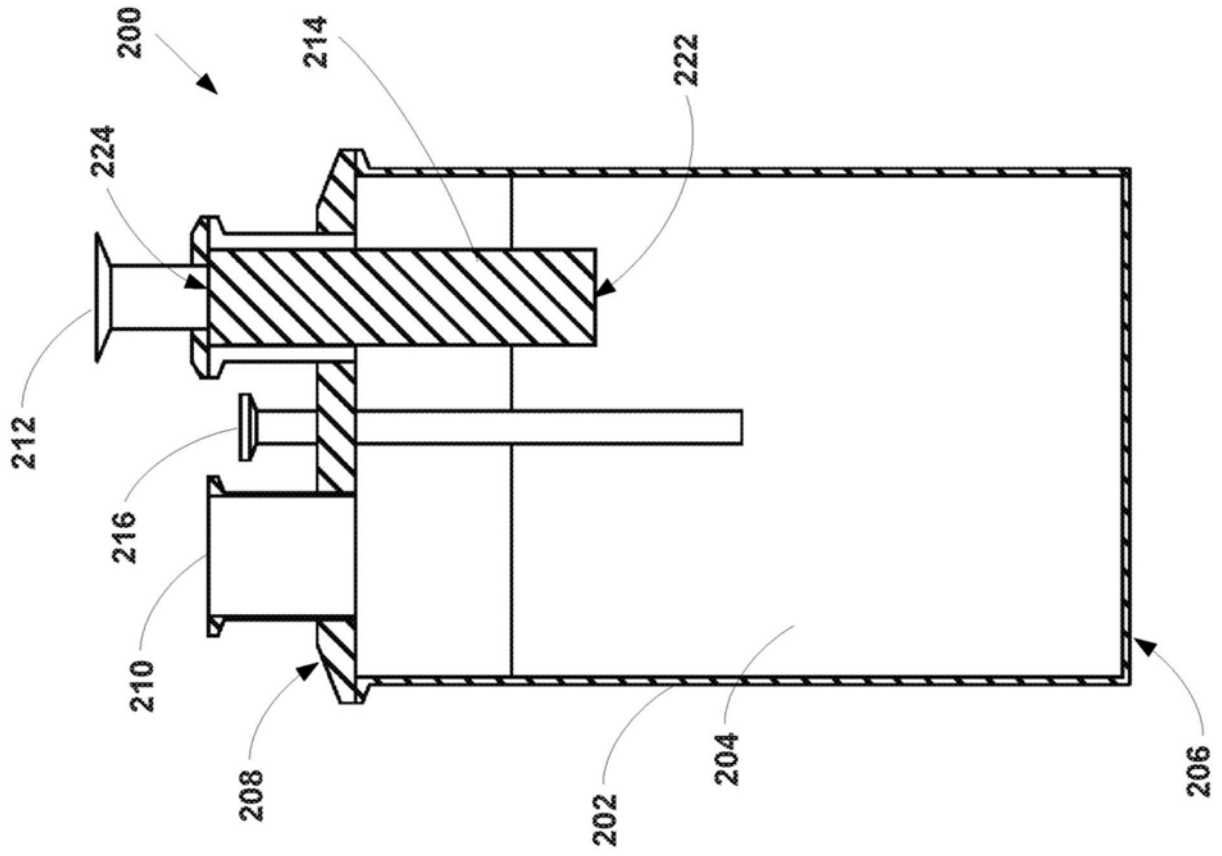


图7

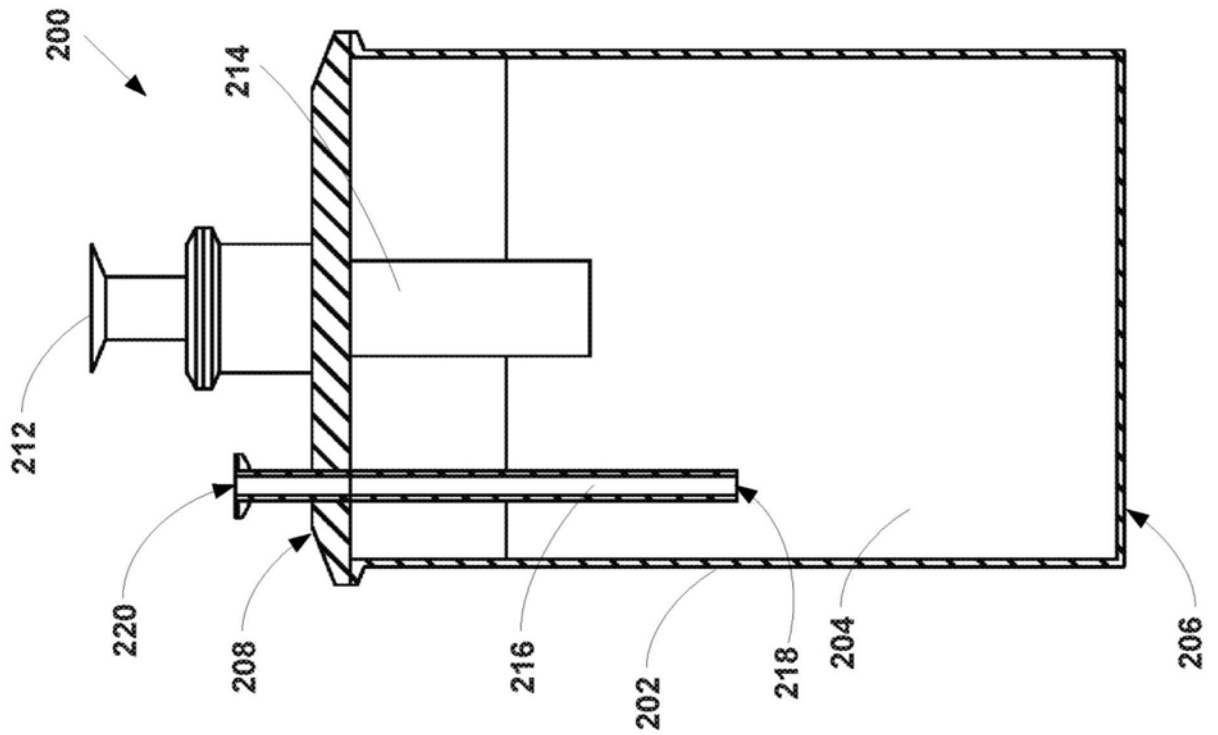


图8

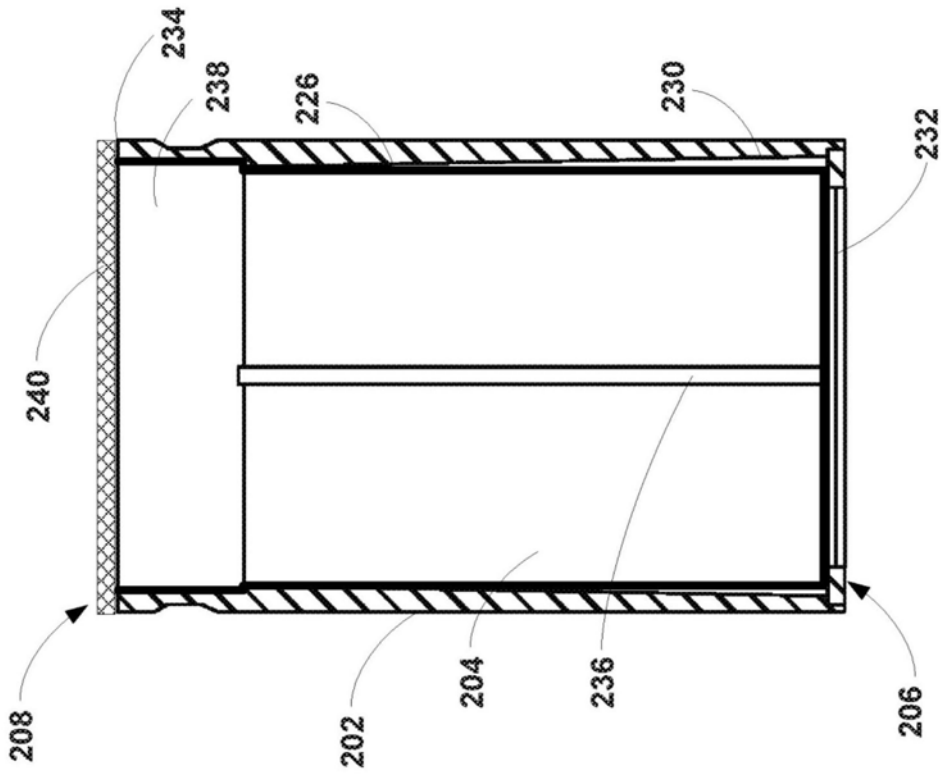


图9

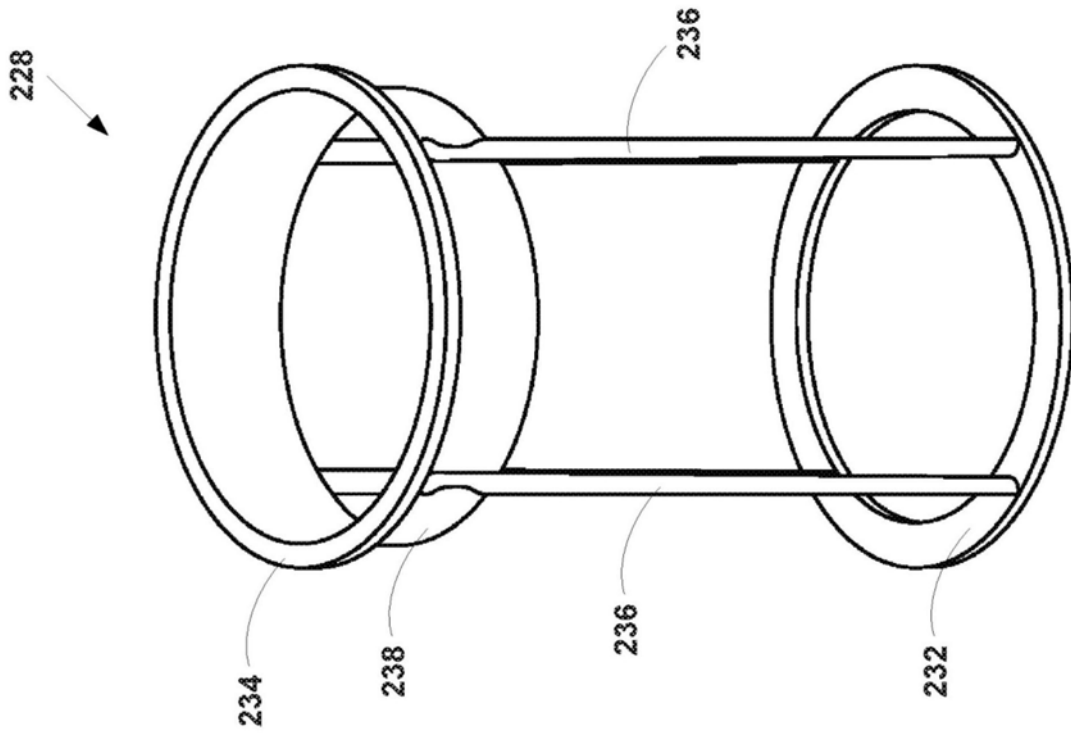


图10