



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110087632 B

(45) 授权公告日 2023.09.19

(21) 申请号 201780073923.1

(22) 申请日 2017.07.07

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110087632 A

(43) 申请公布日 2019.08.02

(30) 优先权数据  
10-2016-0161931 2016.11.30 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.05.29

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2017/054091 2017.07.07

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/100442 EN 2018.06.07

(73) 专利权人 麦提麦迪制药有限公司  
地址 韩国仁川

(72) 发明人 张宗焕 郑勤永

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247  
专利代理师 沈晓书 黄革生

(51) Int.Cl.  
A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 47/36 (2006.01)  
A61K 47/44 (2017.01)  
A61K 31/215 (2006.01)  
A61K 33/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

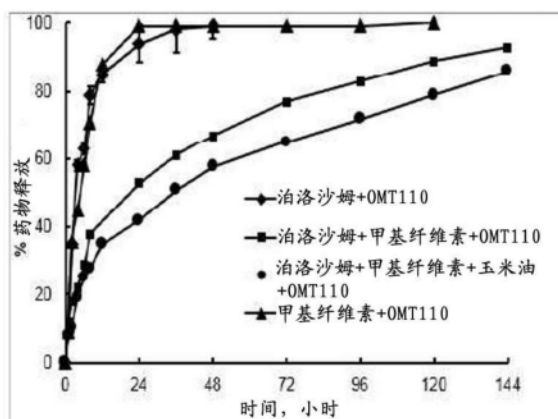
(56) 对比文件  
CN 101588794 A, 2009.11.25  
WO 2016108446 A1, 2016.07.07  
US 3279997 A, 1966.10.18  
US 2006280795 A1, 2006.12.14  
US 2012282352 A1, 2012.11.08  
US 5036081 A, 1991.07.30  
DE 2146859 A1, 1972.03.30  
CN 1961957 A, 2007.05.16  
WO 2016/108446 A1, 2016.07.07  
CN 107898808 A, 2018.04.13  
CN 101139281 A, 2008.03.12  
Pasupathi Sundaramoorthy等. Modulation of Intracellular Calcium Levels by Calcium Lactate Affects Colon Cancer Cell Motility through Calcium-Dependent Calpain. PLOS ONE. 2015, 1-15.

审查员 徐玉琴

权利要求书1页 说明书49页 附图14页

(54) 发明名称  
乳酸钙组合物和使用方法

(57) 摘要  
本发明涉及包含乳酸钙作为活性剂和多糖、聚合物、脂质或其组合的药物组合物。该药物组合物可用于治疗癌症。本发明还涉及包含乳酸钙的食品和营养组合物。



1. 药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的乳酸钙作为活性剂和药学上可接受的多糖,以及药学上可接受的聚合物和药学上可接受的脂质的混合物,

其中,多糖是果胶或甲基纤维素,

其中,聚合物是泊洛沙姆,

其中,脂质是玉米油,

其中,乳酸钙:多糖:脂质和聚合物的混合物的重量比为1:0.2:5-1:5:30,并且

其中,组合物是可注射组合物。

2. 权利要求1的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

3. 权利要求2的用途,其中癌症选自肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、脑癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、骨癌、淋巴瘤、子宫癌、宫颈癌、肾癌和黑素瘤。

4. 权利要求2的用途,其中癌症是结肠直肠癌。

5. 药物组合物,所述药物组合物为肠溶包衣片剂,包含治疗有效量的乳酸钙作为活性剂,其中将乳酸钙片剂用药学上可接受的肠溶衣包衣,

其中,乳酸钙片剂包含66.7%的乳酸钙、32.8%的Vivapur 12和0.5%的硬脂酸镁,

其中,肠溶衣包含66.682%的聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、13.327%的滑石粉、13.327%的纯化硬脂酸和6.664%的柠檬酸三乙酯,

其中,应用肠溶衣以5.7%至10.9%范围给乳酸钙片剂包肠溶衣。

6. 权利要求5的药物组合物,其中乳酸钙片剂包含100mg的乳酸钙、49.25mg的Vivapur 12和0.75mg的硬脂酸镁。

7. 权利要求5或6的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

8. 权利要求7的用途,其中癌症选自肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、脑癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、骨癌、淋巴瘤、子宫癌、宫颈癌、肾癌和黑素瘤。

9. 权利要求7的用途,其中癌症是结肠直肠癌。

## 乳酸钙组合物和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年11月30日提交的KR 10-2016-0161931的优先权,其通过引用整体并入本文。

[0003] 发明背景

### 发明领域

[0004] 本发明涉及包含乳酸钙的药物组合物和用于治疗癌症或抑制转移的方法。该药物组合物可以包含例如多糖、聚合物、脂质和/或其组合。本发明还涉及包含乳酸钙的食品和营养组合物。

[0005] 背景

[0006] 乳酸钙具有优异的生物利用度和体吸收性,并且未知具有副作用,因此主要用作食品的钙增强剂或pH调节剂。然而,已发现乳酸钙可用作治疗癌症和抑制转移的活性剂。参见W02016/108446,其通过引用整体并入本文。向癌细胞施用乳酸钙表明:乳酸、影响乳酸代谢的LDH-B(乳酸脱氢酶B)、丙酮酸、影响丙酮酸代谢的PDH(丙酮酸脱氢酶)和 $\alpha$ -KG( $\alpha$ -酮戊二酸)在细胞中的水平增加;作为癌症生长因子的 $\beta$ -连环蛋白,抑制胞内DNA损伤的PARP, HIF-1 $\alpha$ (缺氧诱导因子1 $\alpha$ )和影响癌细胞转移、侵袭和血管发生的VEGF(血管内皮生长因子)在细胞中的水平降低;并且癌细胞的生长、转移(迁移)和管形成的水平降低。参见W02016/108446。

[0007] 此外,乳酸钙的抗癌活性使用动物模型测定,其显示施用乳酸钙抑制动物模型中的癌细胞生长。参见W02016/108446。

[0008] 与常规辐射组合施用乳酸钙表明,与常规辐射量相比,辐射量减少可获得等效的抗癌效果。参见W02016/108446。另外,与多种众所周知的抗癌药组合施用乳酸钙至相关癌细胞系表明,与众所周知的抗癌药单独施用相比,使用降低的抗癌药浓度可以获得更高的抗癌效果。参见W02016/108446。

[0009] 含有乳酸钙的新的药物和营养组合物以及食品是治疗癌症或降低癌症风险所需要的。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明涉及药物组合物,其包含治疗有效量的乳酸钙作为用于治疗癌症的活性剂和药学上可接受的多糖、聚合物、脂质或其组合。在一些实施方案中,组合物包含乳酸钙和多糖。在一些实施方案中,乳酸钙与多糖的重量比为1:<0.2-1:5,1:<0.2,或1:0.2-1:5。

[0012] 在一些实施方案中,组合物还包含聚合物和/或脂质。在一些实施方案中,聚合物与脂质的重量比为1:0.1-1:50,至少为1:5,或1:5-1:30。

[0013] 在一些实施方案中,组合物包含乳酸钙和聚合物和/或脂质。在一些实施方案中,聚合物与脂质的重量比为1:0.1-1:50,至少为1:5,或1:5-1:30。

[0014] 在一些实施方案中,组合物为短效的或长效的。组合物可以为例如可注射组合物。

[0015] 在一些实施方案中,多糖可以为纤维素衍生物、果胶、透明质酸、淀粉、瓜尔胶、壳

聚糖、明胶、胶原、藻酸盐、藻酸或其组合。在一些实施方案中，聚合物可以为泊洛沙姆系列、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇(PEG)、聚乙醇酸乳酸(PLGA)系列或其组合。在一些实施方案中，脂质可以为单-或三-脂肪酸甘油酯或其聚乙二醇复合物、植物油的聚乙二醇酯、脂肪酸丙二醇酯、芝麻油、大豆油、蓖麻油、玉米油、棕榈油、花生油、可可油、棉籽油、向日葵子油、红花油、杏仁油、橄榄油、氢化油、油酸、亚麻酸、亚油酸、棕榈酸、棕榈油酸、花生四烯酸、肉豆蔻酸、癸酸、辛酸、月桂酸、硬脂酸、油酸乙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、棕榈酸鲸蜡酯、月桂醇、油醇、鲸蜡醇、硬脂醇或其组合。

[0016] 在一些实施方案中，在将组合物置于体外溶出试验中时，该试验包含使用具有45 $\mu$ m孔径的尼龙滤膜在37 $^{\circ}$ C在具有pH 6.8的200mL中以300rpm的洗脱测试方法，6小时后释放至少约40%的活性剂，12小时后释放至少约60%的活性剂，24小时后释放至少约80%的活性剂和/或48小时后释放至少约90%的活性剂。

[0017] 在一些实施方案中，在将组合物置于体外溶出试验中时，该试验包含使用具有45 $\mu$ m孔径的尼龙滤膜在37 $^{\circ}$ C在具有pH 6.8的200mL中以300rpm的洗脱测试方法，24小时后释放少于约40%的活性剂，48小时后释放少于约60%的活性剂，72小时后释放少于约80%的活性剂和/或144小时后释放少于约90%的活性剂。

[0018] 本发明还涉及包含本文所述组合物的无菌玻璃或聚烯烃容器。

[0019] 本发明还涉及药物组合物，其包含治疗有效量的乳酸钙作为用于治疗癌症的活性剂，其中用药学上可接受的肠溶衣给乳酸钙包衣。

[0020] 在一些实施方案中，肠溶衣包含邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、虫胶、甲基丙烯酸及其酯的聚合物或其组合。在一些实施方案中，乳酸钙与肠溶衣的重量比为10:0.5-1:1.5。

[0021] 在一些实施方案中，在体外溶出试验中，该试验包含在37 $^{\circ}$ C以50rpm的桨速的USP桨式方法，当将本文所述的组合物置于0.1N HCl中120分钟，随后用磷酸盐缓冲液调整至pH 6.8达60分钟时，30分钟后释放少于约20%的活性剂，60分钟后释放少于30%的活性剂，120分钟后释放少于50%的活性剂和/或120分钟后释放少于10%的活性剂。

[0022] 本发明还涉及治疗有需要的个体的癌症的方法，该方法包括施用本文所述的组合物。在一些实施方案中，癌症为肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、脑癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、骨癌、淋巴瘤、子宫癌、宫颈癌、肾癌或黑素瘤。在一些实施方案中，可以施用第二抗癌剂。在一些实施方案中，第二抗癌剂为伊马替尼、5-FU(5-氟尿嘧啶)、伊立替康、舒尼替尼、奥沙利铂、紫杉醇、拉帕替尼、曲妥珠单抗(赫赛汀)、吉非替尼、埃罗替尼、甲氨蝶呤、卡铂、多西他赛、依维莫司、索拉非尼、碳酸酐酶抑制剂和单羧酸转运蛋白抑制剂。在一些实施方案中，同时或依次施用乳酸钙和第二抗癌剂。

[0023] 在一些实施方案中，该方法还包括施用辐射。给个体提供例如2Gy-10Gy/天的量的辐射。

[0024] 本发明还涉及食品或营养组合物，其包含有效量的乳酸钙以降低癌症风险，例如可注射的营养补充剂。

[0025] 附图简述

[0026] 图1和2. 本发明的一些示例性制剂的药物释放结果。

[0027] 图3. 来自包含乳酸钙的肠溶包衣片剂的药物释放特性(平均值 $\pm$ SD, n=3)。

- [0028] 图4.来自包含乳酸钙的肠溶包衣颗粒的药物释放特性(平均值±SD,n=3)。
- [0029] 图5A-5D.在40℃储存4周后,具有不同量肠溶衣材料的乳酸钙的肠溶包衣片剂的药物释放特性(平均值±SD,n=3)(A;10.9%,B;8.3%,C;5.7%,D;2.1%)。
- [0030] 图6A-6D.在40℃储存4周后,具有不同量肠溶衣材料的乳酸钙的肠溶包衣颗粒的药物释放特性(平均值±SD,n=3)(A;100%,B;60%,C;45%,D;未包衣)。
- [0031] 图7.施用长效制剂后肿瘤体积的测量。
- [0032] 图8.乳酸钙-和长效(200mg/kg和400mg/kg)-治疗小鼠的肿瘤大小。
- [0033] 图9.施用长效制剂后肿瘤重量的比较。
- [0034] 图10.长效制剂的抗癌功效的组织学分析。
- [0035] 图11.乳酸钙施用后对肝转移的抗肿瘤作用的比较。
- [0036] 图12.施用肠溶包衣制剂后的重量体积的测量。
- [0037] 图13.施用肠溶包衣制剂后的肿瘤生长的比较。
- [0038] 图14.施用肠溶包衣制剂后的肿瘤重量的比较。
- [0039] 发明详述
- [0040] 药物组合物
- [0041] 术语“乳酸钙”是指金属乳酸盐的类型,其可以例如作为水合物存在,由 $C_6H_{10}O_6Ca \cdot 5H_2O$ 表示,其中钙离子与乳酸根结合。乳酸钙在室温为白色粉末或颗粒形式,在120℃加热条件下为无水状态,并且具有5%(w/v)的溶解度。
- [0042] 乳酸钙可以配制成用于治疗癌症的药物组合物。因为与乳酸根结合的钙比正常细胞更容易吸收到癌细胞中,所以乳酸钙具有比其它类型的乳酸金属盐相对更高的乳酸根递送至癌细胞的效率的优点。
- [0043] 在多个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的乳酸钙作为用于治疗癌症的活性剂和药学上可接受的多糖、聚合物、脂质或其组合。在一些实施方案中,药物组合物包含乳酸钙和多糖。
- [0044] 在一些实施方案中,本发明提供了乳酸钙的肠溶包衣,使得当口服施用活性剂时,活性剂在到达大肠之前被保护免受胃的酸性环境的影响并且在小肠中被吸收。
- [0045] 本发明还提供了包含乳酸钙的短效和长效药物组合物。在一些实施方案中,长效组合物包含用至少一种肠溶衣材料包衣的乳酸钙,所述肠溶衣材料例如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、虫胶和甲基丙烯酸及其酯的聚合物。
- [0046] 可以将本发明的药物组合物配制成用于口服施用的药物制剂。制剂的实例包括粉末、片剂、胶囊剂、颗粒剂或糖浆剂、片剂和胶囊剂,但不限于此。
- [0047] 本发明人开发了水凝胶的制剂,特别是甲基纤维素、泊洛沙姆、果胶和藻酸盐水凝胶,其可以在体外保持溶液或纳米颗粒形式,并且凝胶可以在注入体内时形成并且允许乳酸钙的持续释放。通过增加药物与水凝胶之间的相互作用或通过延迟药物在水凝胶中的扩散,改善了相对短的药物释放时间,即水凝胶的弱点。
- [0048] 乳酸钙与多糖的重量比可以为,例如1:<0.2-1:5,1:0.01-1:5,1:0.05-1:5或1:0.1-1:5。乳酸钙与多糖的重量比可以为1:<0.2。乳酸钙与多糖的重量比可以为1:0.2-1:5。
- [0049] 在一些实施方案中,药物组合物还包含聚合物或脂质。乳酸钙与聚合物或脂质的

重量比可以至少为1:5。乳酸钙与聚合物或脂质的重量比可以为1:5-1:30,例如1:5-1:30,1:5-1:20,1:5-1:10,1:10-1:30,1:10-1:20或1:20-1:30。

[0050] 在一些实施方案中,药物组合物还包含聚合物和脂质。乳酸钙与聚合物和脂质的重量比可以为至少1:5。乳酸钙与聚合物和脂质的重量比可以为1:5-1:30,例如1:5-1:30,1:5-1:20,1:5-1:10,1:10-1:30,1:10-1:20或1:20-1:30。

[0051] 在一些实施方案中,药物组合物包含乳酸钙和聚合物或脂质。乳酸钙与聚合物或脂质的重量比可以为至少1:5。乳酸钙与聚合物或脂质的重量比可以为1:5-1:30。乳酸钙与聚合物或脂质的重量比可以为1:5-1:30,例如1:5-1:30,1:5-1:20,1:5-1:10,1:10-1:30,1:10-1:20或1:20-1:30。

[0052] 在一些实施方案中,药物组合物包含乳酸钙和聚合物和脂质。乳酸钙与聚合物和脂质的重量比可以为至少1:5。乳酸钙与聚合物和脂质的重量比可以为1:5-1:30。乳酸钙与聚合物和脂质的重量比可以为1:5-1:30,例如1:5-1:30,1:5-1:20,1:5-1:10,1:10-1:30,1:10-1:20或1:20-1:30。

[0053] 在一些实施方案中,聚合物与脂质的重量比可以为1:0.1-1:50,1:0.1-1:20,1:0.1-1:10,1:0.1-1:5,1:0.1-1:2,1:0.1-1:1,1:0.1-0.5或1:0.1-1:0.2。

[0054] 适用于组合物的多糖可以为纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素(CMC)、乙基纤维素(EC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素(MC))、果胶、透明质酸、淀粉、瓜尔胶、壳聚糖、明胶、胶原、藻酸盐、藻酸或其组合。

[0055] 适用于组合物的聚合物可以为泊洛沙姆系列、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇(PEG)、聚乙醇酸乳酸(PLGA)系列或其组合。

[0056] 适用于组合物的脂质可以为单-或三-脂肪酸甘油酯或其聚乙二醇复合物、植物油的聚乙二醇酯、脂肪酸丙二醇酯、芝麻油、大豆油、蓖麻油、玉米油、棕榈油、花生油、可可油、棉籽油、向日葵子油、红花油、杏仁油、橄榄油、氢化油、油酸、亚麻酸、亚油酸、棕榈酸、棕榈油酸、花生四烯酸、肉豆蔻酸、癸酸、辛酸、月桂酸、硬脂酸、油酸乙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、棕榈酸鲸蜡酯、月桂醇、油醇、鲸蜡醇、硬脂醇或其组合。

[0057] 本发明还涉及药物组合物,其包含治疗有效量的乳酸钙作为用于治疗癌症的活性剂,其中用药学上可接受的肠溶衣给乳酸钙包衣。在一些实施方案中,肠溶衣包含邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、虫胶、甲基丙烯酸及其酯的聚合物或其组合。在一些实施方案中,乳酸钙与肠溶衣的重量比为10:0.5-10:15,10:0.5-1:1,10:0.5-10:5,10:0.5-10:3,10:0.5-10:2,10:0.5-10:1,10:0.5-1:0.8。

[0058] 如本文所用,“药学上可接受的”是指一种材料,例如载体或稀释剂,其不会消除化合物的生物活性或特性,并且相对无毒性,即该材料可以施用于个体,但不会导致不期望的生物学作用或以有害方式与包含它的组合物中的任意组分发生相互作用。

[0059] 如本文所用,药物组合物是指乳酸钙与药学上可接受的其它化学组分的混合物,例如但不限于载体、稳定剂、稀释剂、崩解剂、助悬剂、增稠剂、粘合剂、抗微生物剂、抗微生物防腐剂,抗氧化剂和/或缓冲剂。药物组合物有助于向个体施用乳酸钙。

[0060] 如本文所用,术语“载体”是指促进化合物掺入细胞或组织的相对无毒的化学化合物或试剂。术语“稀释剂”是指用于在递送前稀释目标化合物的化学化合物。稀释剂也可用

于稳定化合物,因为它们可以提供更稳定的环境。药学上可接受的添加剂包括本领域众所周知的稀释剂、粘合剂,增溶剂、溶解度增强剂、成孔剂、渗透剂、气体形成剂、润滑剂和流化剂,但不限于此。

[0061] 稀释剂可以包括乳糖、果糖、右旋糖、蔗糖、麦芽糖、微晶纤维素、淀粉、磷酸氢钙、甘露醇或其混合物,但不限于此。稀释剂包括微晶纤维素、乳糖、甘露醇、磷酸钙等。

[0062] 粘合剂的实例可以包括聚维酮、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及其混合物。

[0063] 增溶剂包括表面活性剂、环糊精及其衍生物、亲脂性物质或其混合物,但不限于此。

[0064] 表面活性剂包括水溶性或水可分散的非离子、非极性非离子、阴离子、阳离子、两亲或离子表面活性剂或其混合物,但不限于此。

[0065] 崩解剂的实例包括交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、乙醇酸淀粉钠,并且润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰醇富马酸钠及其混合物。

[0066] 本发明的药物组合物还可以包含抗微生物剂,例如苄醇、氯丁醇、苯乙醇、苯基乙酸汞、山梨酸钾和山梨酸。抗真菌剂包括这样的化合物,例如苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯甲酸钠。

[0067] 抗微生物防腐剂可以添加到本发明的药物组合物中以保护它们免受潜在有害微生物的生长,所述微生物通常侵入水相,但在某些情况下也可以在组合物的油相中生长。因此,需要具有水溶性和脂溶性的防腐剂。适合的抗微生物防腐剂包括例如对羟基苯甲酸的烷基酯、丙酸盐、苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠、脱氢乙酸钠、苯扎氯铵、苄索氯铵、苄醇、乙内酰脲衍生物、季铵化合物和阳离子聚合物、咪唑烷基脲、尿素醛和乙二胺四乙酸三钠(EDTA)。

[0068] 可以加入抗氧化剂以防止药物组合物的所有成分被存在于组合物自身或使用环境中的氧化剂破坏或降解,例如阿诺克索牟、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴香醚、丁羟甲苯、次磷酸、偏亚硫酸氢钾、没食子酸丙基辛酯和没食子酸十二酯、偏亚硫酸氢钠、二氧化硫和生育酚。

[0069] 一旦确立,可以加入缓冲剂以维持药物组合物的期望的pH,以防止外部因素的影响和组合物组分的平衡移动。

[0070] 本文所述的药物组合物可以按照本领域已知的技术制备,例如在如下文献中的技术:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.,Easton,Pa.1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.,Eds., Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版(Lippincott Williams&Wilkins 1999),其通过引用整体并入。

[0071] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物是短效的。术语“短效”是指一种组合物,当在本文所述的体外溶出试验中测试时,该组合物在48小时内释放基本上所有的活性剂,例如,从递送时间0时开始,直至约1小时-约48小时,直至约3小时-约24小时,直至约6小时-约24小时或直至约12小时-约24小时。

[0072] 例如,在将组合物置于体外溶出试验中时,该试验包含使用具有45 $\mu$ m孔径的尼龙滤膜在37 $^{\circ}$ C在具有pH 6.8的200mL中以300rpm的洗脱测试方法(例如来自Labfine Co., Mumbai, India),6小时后释放至少约40%的活性剂,12小时后释放至少约60%的活性剂,24小时后释放至少约80%的活性剂和/或48小时后释放至少约90%的活性剂。在一些实施方案中,在将组合物置于体外溶出试验中时,该试验包含使用具有45 $\mu$ m孔径的尼龙滤膜在37 $^{\circ}$ C在具有pH 6.8的200mL中以300rpm的洗脱测试方法(例如来自Labfine Co., Mumbai, India),6小时后释放至少约40%-约60%的活性剂,12小时后释放至少约60%-约80%的活性剂,24小时后释放至少约80%-约90%的活性剂和/或48小时后释放至少约90%-约100%的活性剂。

[0073] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物是长效的。术语“长效”是指一种组合物,其在初始剂量后缓慢地释放活性剂,例如,从递送时间0时开始,直至约48小时-约192小时,直至约72小时-约192小时,直至约96小时-约192小时,直至约120小时-约192小时或直至约144小时-约192小时。

[0074] 在一些实施方案中,在将组合物置于体外溶出试验中时,该试验包含使用具有45 $\mu$ m孔径的尼龙滤膜在37 $^{\circ}$ C在具有pH 6.8的200mL中以300rpm的洗脱测试方法(例如来自Labfine Co., Mumbai, India),24小时后释放少于约40%的活性剂,48小时后释放少于约60%的活性剂,72小时后释放少于约80%的活性剂,144小时后释放少于约90%的活性剂。在一些实施方案中,在将组合物置于体外溶出试验中时,该试验包含使用具有45 $\mu$ m孔径的尼龙滤膜在37 $^{\circ}$ C在具有pH 6.8的200mL中以300rpm的洗脱测试方法(例如来自Labfine Co., Mumbai, India),24小时后释放约20%-约50%的活性剂,24小时后释放约20%-约40%的活性剂,48小时后释放约40%-约70%的活性剂,48小时后释放约40%-约60%的活性剂,72小时后释放约40%-约80%的活性剂,72小时后释放约50%-约80%的活性剂,144小时后释放约60%-约90%的活性剂或144小时后释放约70%-约90%的活性剂。

[0075] 在一些实施方案中,在将组合物置于体外溶出试验中,该试验包含在37 $^{\circ}$ C以50rpm的桨速的USP桨式方法,当将组合物置于0.1N HCl中120分钟,随后用磷酸盐缓冲液调整至pH 6.8达60分钟时,30分钟后释放少于约20%的活性剂,60分钟后释放少于30%的活性剂,120分钟后释放少于50%的活性剂和/或120分钟后释放少于10%的活性剂。

[0076] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物为可注射剂型。对于非肠道注射,适合的制剂可以包括水溶液或非水溶液,优选具有生理学相容性载体。

[0077] 用于非肠道施用的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,可以将活性剂的混悬液制备成适合的油注射混悬液。适合的脂质或亲脂性载体包括脂肪油,例如芝麻油或合成脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯或脂质体。脂质可以为单-或三-脂肪酸甘油酯或其聚乙二醇复合物、植物油的聚乙二醇酯、脂肪酸丙二醇酯、芝麻油、大豆油、蓖麻油、玉米油、棕榈油、花生油、可可油、棉籽油、向日葵子油、红花油、杏仁油、橄榄油、氢化油、油酸、亚麻酸、亚油酸、棕榈酸、棕榈油酸、花生四烯酸、肉豆蔻酸、癸酸、辛酸、月桂酸、硬脂酸、油酸乙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、棕榈酸鲸蜡酯、月桂醇、油醇、鲸蜡醇、硬脂醇或其组合。

[0078] 自从水凝胶的医学应用以来,已经在许多领域开发和研究了許多水凝胶,包括医疗,制药和化妆品工业。尽管水凝胶通常是生物相容的,但它们具有限制药物递送的多种问

题,并且已经进行了多种尝试来解决这些问题。水凝胶是由亲水聚合物网状结构组成的三维结构。超过90%的组分由水组成。由于水凝胶与生物组织的相似性,例如高水分含量、多孔结构、相对柔软的性质和生物相容性,因此在生物医学领域中已经积极地研究了水凝胶。取决于用作主链的聚合物的种类或采用的交联方法的不同,水凝胶可以表现出多种性质。当使用聚丙烯酸系列聚合物的聚合物或合成化合物例如聚乙烯醇时,生物相容性低,但化学修饰便利,使得改造应用非常容易。另一方面,当使用天然化合物,特别是果胶、藻酸盐、胶原、纤维蛋白和透明质酸作为主链时,化学修饰是困难的。然而,使用这些生物衍生组分的材料具有优点,因为它适用于临床应用,并且在移植时几乎没有副作用例如免疫炎症反应。

[0079] 交联方法影响水凝胶的性质以及所用聚合物的类型。即使使用相同的聚合物作为主链,如果交联方法不同,也可以获得具有完全不同特性的水凝胶。交联水凝胶的方法可以大致分为物理和化学方法。物理交联方法包括离子相互作用、疏水相互作用、氢键和通过结构缠结的可逆交联。这些交联方法可以容易地诱导三维网状结构的形成,而不需要单独的化学添加剂或复杂的方法。另一方面,与物理交联方法相比,化学交联方法通常形成共价键,从而产生不可逆和稳定的网状结构。具有优异生物相容性和多种物理化学性质的水凝胶已经在生物医学领域例如药物递送和组织改造中进行了广泛研究。大多数水凝胶由于其高含水量而表现出比其它药物递送系统更短的药物释放时间,并且需要开发具有更长药物释放时间的系统。

[0080] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物是口服剂型。对于口服施用,本文所述的化合物可以通过将活性剂与本领域熟知的药学上可接受的载体或赋形剂合并而便利地配制。这些载体使得本文所述的活性剂能够配制成片剂、散剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、糖浆剂、混悬剂等,用于待治疗患者的口服摄入。

[0081] 口服使用的药物制剂可以通过将一种或多种固体载体与本文所述的化合物混合,任选地研磨所得混合物,并且如果需要,在添加适合的助剂后加工颗粒混合物以获得片芯或锭芯。适合的赋形剂包括但不限于填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂例如:例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其它例如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要,可以加入崩解剂,例如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐例如藻酸钠。

[0082] 锭芯具有适合的包衣。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛,漆溶液和适合的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或色素添加到片剂或锭剂包衣中以用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0083] 药物组合物可以使用一种或多种药学上可接受的载体以常规方式配制,所述载体包括赋形剂和助剂,其有助于将活性剂加工成可以药学上使用的制剂。适合的制剂取决于所选择的施用途径。任何熟知的技术都可以作为适合的并且如本领域所理解的使用。本文所述的药物组合物可以以常规方式制备,例如,仅作为实例,通过常规混合、溶解、制粒、制锭、研磨、乳化、包封、包埋或压制方法。

[0084] 水混悬液还可以含有一种或多种聚合物作为助悬剂。聚合物可以是泊洛沙姆系

列、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇(PEG)、聚乙醇酸乳酸(PLGA)系列或其组合。其它有用的聚合物包括水溶性聚合物,例如纤维素聚合物,例如羟丙基甲基纤维素,和水不溶性聚合物,例如交联的含羧基的聚合物。有用的组合物还可以包括粘膜粘附聚合物,其选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖。

[0085] 在一些实施方案中,提供了包含乳酸钙和药学上可接受的肠溶衣的药物剂型,以控制活性剂的释放。在一些实施方案中,包衣是薄膜,并且在另一个实施方案中,它是膜。肠溶衣,例如薄膜或膜,可以用于延迟释放直到胃之后并且保护活性剂免受胃液的影响。肠溶衣可以包含一种或多种优选具有聚合性质的物质(例如甲基丙烯酸酯等;多糖等,如下文更详细描述)或多于一种这样的物质的组合,任选包含其它赋形剂,例如增塑剂。在一些实施方案中,肠溶衣包含邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、虫胶、甲基丙烯酸及其酯的聚合物或其组合。在本发明的一些实施方案中,组合物包含形成水凝胶的聚合物和能够实现活性剂释放的期望延迟(或其它变化)的另外的聚合物。

[0086] 在口服使用的片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊剂形式的口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。

[0087] 无菌可注射制剂还可以为在无毒性非肠道可接受的载体例如脂质中的无菌可注射混悬剂。

[0088] 药物组合物中包含的乳酸钙的量可以为,但不限于1wt%-50wt%,1wt%-40wt%,1wt%-35wt%,1wt%-30wt%,1wt%-20wt%,1wt%-15wt%或1wt%-10wt%,以最终组合物的总重量为基准。药物组合物的单剂量中包含的乳酸钙可以为,但不限于2.5mM-100mM,2.5mM-50mM,2.5mM-25mM,5mM-100mM,5mM-50mM,5mM-25mM,10mM-100mM,10mM-50mM或10mM-25mM。

[0089] 可以通过常规技术制备固体口服药物组合物,例如干燥制粒、直接压制、湿法制粒、挤出滚圆、熔融制粒或压制包衣,但不限于此。可以如下所述应用包衣,并且可以根据厚度和密度改变。包衣量可以由加入到本发明干燥组合物(例如包含乳酸钙的珠或芯)中的额外重量确定(获得增加的)。重量增加范围可以为0.1%-50%,1%-20%,1%-15%,3%-10%,5%-12%或8%-12%。

[0090] 包衣过程可以通过任意适合的方式进行,例如,通过使用包衣机,将其聚合物包衣溶液(特别地如上所述)应用在组合物上。用于包衣的聚合物由制造商以直接应用的备用溶液提供或可以在使用前按照制造商的说明制成。

[0091] 单位剂量和药盒

[0092] 术语“单位剂型”是指适合作为单一剂量的物理上离散的单位,每个单位含有预定量的活性成分与适合的药用赋形剂结合,在整个给药方案期间通过这种方式可以使用一种或多种药用赋形剂,以产生期望的治疗效果,例如治疗癌症和/或抑制癌症的转移。

[0093] 本文所述的药物组合物可以是适合单次施用精确剂量的单位剂型。在单位剂型中,将制剂分成含有适量的一种或多种活性剂的单位剂量。单位剂量可以是包含离散量制剂的包装形式。非限制性实例是包装的片剂或胶囊剂,以及小瓶或安瓿中的粉末。可以将含

水混悬液组合物包装在单剂量不可重新封闭的容器中。或者,可以使用多剂量可重新封闭的容器,在这种情况下,典型地在组合物中包含防腐剂。仅作为实例,用于非肠道注射的制剂可以以单位剂型提供,其包括但不限于安瓿或多剂量容器。

[0094] 适合于乳酸钙的每日剂量可以在约1mg/kg-约1000mg/kg,约10mg/kg-约750mg/kg,约10mg/kg-约500mg/kg或约100mg/kg-500mg/kg/体重。较大的哺乳动物包括但不限于人的指示的每日剂量范围在约5mg-约100,000mg,便利地以分剂量施用,包括但不限于每日至多4次或以长效形式。用于施用的适合的单位剂型包含约10mg-约1000mg,约100mg-约1000mg,约500mg-约750mg,约25mg-约250mg,约50mg-约100mg,约10mg-约200mg或约10mg-约250mg的活性剂。本公开组合物的施用频率可以为但不限于每日1次、2次、3次、4次等分剂量。在任意个体情况中的适合的“有效”量可以使用技术例如剂量按比例上升研究确定。

[0095] 前述范围仅仅是提示性的,因为关于个体治疗方案的变量的数量很大,并且来自这些推荐值的相当大的偏差并不罕见。这些剂量可以取决于许多变量而改变,不限于所用化合物的活性,待治疗的疾病或病症,施用方式,单个个体的要求,待治疗疾病或病症的严重程度,以及从业者的判断。

[0096] 此类治疗方案的毒性和治疗效果可以通过细胞培养物或试验动物中的标准药学方法确定,包括但不限于LD<sub>50</sub>(对50%人群致死的剂量)和ED<sub>50</sub>(50%人群中治疗有效的剂量的测定。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表示为LD<sub>50</sub>与ED<sub>50</sub>之比。具有高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养测定和动物研究获得的数据可以用于配制用于人的一系列剂量。活性剂的剂量优选在包括ED<sub>50</sub>且具有最小毒性的循环浓度范围内。剂量可以在此范围内变化,这取决于所用的剂型和所用的施用途径。

[0097] 根据本发明,药物组合物可以是无菌可注射制剂的形式,例如无菌可注射水性或油性混悬液。本发明的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,包括但不限于胶囊剂、片剂、水混悬剂或溶液剂。

[0098] 本发明还涉及包含本文公开的药物组合物的无菌玻璃或聚烯烃容器。在一些实施方案中,容器是非DEHP(邻苯二甲酸双(2-乙基己基)酯(邻苯二甲酸二-2-乙基己酯,邻苯二甲酸二乙基己酯,DEHP;邻苯二甲酸二辛酯,DOP)或非PVP(聚乙烯吡咯烷酮)。

[0099] 药盒包含适合的容器,例如盒子、单个瓶子、袋或安瓿。可以将混悬液组合物包装在单剂量不可重新封闭的容器或多剂量可重新封闭的容器中。

[0100] 治疗方法和癌症

[0101] 本发明还涉及在有需要的个体中治疗癌症的方法,该方法包括施用本文所述的药物组合物,其包含治疗有效量的乳酸钙作为用于治疗癌症的活性剂。

[0102] 如本文所用,术语“癌症”是指倾向于以不受控制的方式增殖并且在一些情况下倾向于转移(扩散)的细胞的异常生长。适合于通过本文所述方法治疗的癌症类型包括但不限于肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、脑癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、骨癌、淋巴瘤、子宫癌、宫颈癌、肾癌和黑素瘤。在一些实施方案中,癌症是转移癌,例如但不限于肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、脑癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、骨癌、淋巴瘤、子宫癌、宫颈癌、肾癌和黑素瘤。对于可以用本公开中提供的药物组合物治疗的癌症并没有特别地限定,只要例如可以通过破坏其代谢抑制或减少其生长、侵袭和转移。

[0103] 术语“个体”或“患者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于

哺乳动物类的任何成员：人，非人灵长类动物，例如黑猩猩，以及其它猿和猴物种；农场动物，例如牛、马、绵羊、山羊、猪；家畜，例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿动物，例如大鼠，小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟、鱼等。在本文提供的方法和组合物的一些实施方案中，哺乳动物是人或非人。

[0104] 如本文所用，通过施用药物组合物“治疗”癌症是指任何减轻癌症严重性，延迟其发作，减缓其进展或缩短其持续时间或癌症转移的方法。无论是永久性的还是暂时的，持久的或短暂的，均可归因于组合物的施用或与组合物的施用相关。

[0105] 在一些实施方案中，方法还包括施用第二抗癌剂。第二抗癌剂可以包括伊马替尼、5-FU (5-氟尿嘧啶)、伊立替康、舒尼替尼、奥沙利铂、紫杉醇、拉帕替尼、曲妥珠单抗 (赫赛汀)、吉非替尼、埃罗替尼、甲氨蝶呤、卡铂、多西他赛、依维莫司、索拉非尼、碳酸酐酶抑制剂和单羧酸转运蛋白抑制剂。

[0106] 在一些实施方案中，同时施用乳酸钙和第二抗癌剂。在一些实施方案中，依次施用乳酸钙和第二抗癌剂。

[0107] 在与公知的抗癌药组合施用的情况下，乳酸钙显示出改善的抗癌活性。这是因为公知的抗癌药可能不具有参与癌细胞的糖酵解的机制。因此，活性剂乳酸钙和公知的抗癌药的共施用可以更有效地用于治疗癌症。然而，在一些实施方案中，乳酸钙是本文所述方法或组合物中使用的唯一活性剂。

[0108] 活性剂乳酸钙可以抑制可以诱导癌细胞转移的多种特征，例如癌细胞的转移、侵袭、血管发生、管形成、细胞迁移、集落形成能力等，并且因此可以用作抑制癌症转移的药物组合物的活性成分。

[0109] 转移抑制的目标癌症与上述定义的相同。例如，用于抑制癌症转移的药物组合物可以用于抑制一种或多种转移癌的发生，例如转移性肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、脑癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、骨癌、淋巴瘤、子宫癌、宫颈癌、肾癌和黑素瘤。

[0110] 本发明的方法可以进一步包括施用辐射。辐射可以以每天2Gy-10Gy的量提供给个体。因此，在与辐射组合施用组合物的情况下，金属乳酸盐改善了辐射的抗癌活性。因此，与传统情况相比，能够以减少的辐射量获得等效的抗癌效果。在这种情况下，对辐射量没有特别限制，并且可以为每天2-10Gy。辐射可以每天照射一次，或者可以通过分开辐射量历经几天照射。

[0111] 如本文所用，术语“共施用”等表示包括将所选择的两种或更多种活性剂施用于单个患者，并且旨在包括其中通过相同或不同的施用途径或在相同或不同的时间施用活性剂的治疗方案。

[0112] 本公开的药物组合物可以以治疗有效量施用，并且如本文所用，术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以治疗或预防疾病的量，其以合理的益处/风险比适用于任何医学治疗或预防。有效剂量水平可以取决于疾病的严重程度，药物的活性，患者的年龄、体重、健康和性别，对药物的敏感性，施用时间，施用途径和本公开组合物的排泄率，治疗持续时间，同时使用或与本公开组合物组合使用的药物，以及医学领域中已知的其它因素来确定。本公开的药物组合物可以单独施用或其它公知的抗癌药或已知具有抗癌活性的已知组分组合施用。考虑到所有上述因素，重要的是以可以表现出最大效果而不引起副作用的最小量施用组合物。

[0113] 可以施用本公开的药物组合物,使得每日剂量为例如约10mg/kg-约1,000mg/kg,约10mg/kg-约500mg/kg,约10mg/kg-约250mg/kg,约10mg/kg-约200mg/kg,约10mg/kg-约100mg/kg,约1mg/kg-约100mg/kg,约1mg/kg-约75mg/kg,约1mg/kg-约50mg/kg,约1mg/kg-约25mg/kg或约1mg/kg-约10mg/kg。组合物的施用频率可以为但并不特别地限于每日1次、每日2次、每日3次,每日4次等的分剂量。

[0114] 含有本文所述的一种或多种化合物的组合物可以用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗应用中,将组合物施用于已经患有疾病或病症的患者,其量足以治愈或至少部分地阻止疾病或病症的症状。对该用途有效的量将取决于疾病或病症的严重程度和病程,在先的治疗,患者的健康状况,体重和对药物的响应,以及治疗医师的判断。通过常规试验(包括但不限于剂量按比例上升临床试验)确定此类治疗有效量被认为是本领域技术人员熟知的。

[0115] 在预防性应用中,将含有本文所述活性剂的组合物施用于倾向于患有癌症或处于癌症风险中的患者。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在该用途中,精确量还取决于患者的健康状况,体重等。通过常规试验(例如剂量按比例上升临床试验)确定这种预防有效量被认为是本领域技术人员熟知的。当在患者中使用时,该用途的有效量将取决于疾病、障碍或病症的严重程度和病程,在先的治疗,患者的健康状况和对药物的响应,以及治疗医师的判断。

[0116] 在患者病情没有改善的情况下,根据医生的判断,本文所述的活性剂的施用可以长期施用,即延长时期施用,包括在患者的整个生命期内,以改善或以其它方式控制或限制患者的疾病或病症的症状。

[0117] 相当于这类量的给定活性剂的量将取决于例如特定化合物,疾病状况及其严重性,需要治疗的个体或宿主的身份(例如年龄,体重,性别等)等因素而变化,但仍然可以根据围绕病例的具体情况以本领域已知的方式常规确定,包括例如所施用的特定活性剂,施用途径,所治疗的病症和正在接受治疗的个体或宿主。

[0118] 在一些实施方案中,方法还包括施用第二活性剂,例如细胞毒性剂,例如5-FU,甲氨蝶呤,伊立替康,多西他赛,紫杉醇,卡铂,奥沙利铂,靶向活性剂,例如舒尼替尼,索拉非尼,拉帕替尼,伊马替尼,厄洛替尼,吉非替尼,曲妥珠单抗(赫赛汀),依维莫司,碳酸酐酶抑制剂(CAi),单羧酸转运蛋白抑制剂(MCTi),激素药物和细胞疗法。

[0119] 在一些实施方案中,方法包括施用第二抗癌剂,例如USFDA批准的本领域已知的应用癌症治疗的药物,包括但不限于如下:

[0120]

药物名称	适应证	作用模式
<b>Bavencio</b> (阿维单抗)	Merkel 细胞癌	程序性死亡配体-1 (PD-L1) 阻断抗体
<b>Kisqali</b> (瑞博西尼)	乳腺癌	细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4 和 6 的抑制剂
<b>Olmudinib</b>	非小细胞肺癌	与表皮生长因子受体激酶结构域附近的半胱氨酸残基共价结合
<b>Xermelo</b> (特罗司他乙酯)	类癌综合征腹泻	色氨酸羟化酶抑制剂
<b>Zejula</b> (尼拉帕尼)	原发性腹膜癌	聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂
<b>Cabometyx</b> (卡博替尼)	肾细胞癌	酪氨酸激酶抑制剂
<b>Keytruda</b> (帕姆单抗)	头颈鳞状细胞癌	程序性死亡受体-1 (PD-1) 阻断抗体
<b>Lartruvo</b> (奥拉木单抗)	软组织肉瘤	血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ (PDGFR- $\alpha$ ) 阻断抗体
<b>Lenvima</b> (乐伐替尼)	肾细胞癌	受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂
<b>Opdivo</b> (纳武单抗)	典型霍奇金淋巴瘤	阻断称作 PD-1/PD-L1 的细胞途径

[0121]

<b>Opdivo</b> (纳武单抗)	头颈的复发或转移性鳞状细胞癌	程序性死亡受体-1 (PD-1)阻断抗体
<b>Rubraca</b> (卢卡帕尼)	卵巢癌和有害种系或体 BRCA 突变	聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂
<b>Sustol</b> (格拉司琼)	化疗诱发的恶心和呕吐的预防	5-羟色胺-3 (5-HT3)受体拮抗剂
<b>Syndros</b> (屈大麻酚口服溶液剂)	与 AIDS 相关的厌食症和与癌症化疗相关的恶心和呕吐	药物大麻素屈大麻酚的口服施用的液体制剂，一种药物形式的四氢大麻酚(“THC”)
<b>Tecentriq</b> (阿特殊单抗)	膀胱上皮癌和转移性非小细胞肺癌	程序性死亡配体-1(PD-L1)阻断抗体
<b>Venclexta</b> (维奈托克)	具有 17p 缺失的慢性淋巴细胞白血病	BCL-2 抑制剂
<b>Alecensa</b> (艾乐替尼)	ALK-阳性转移性非小细胞肺癌	酪氨酸激酶抑制剂
<b>Cotellic</b> (考比替尼)	BRAF V600E 或 V600K 黑素瘤	酪氨酸激酶抑制剂
<b>Darzalex</b> (达雷木单抗)	多发性骨髓瘤	人 CD38-定向单克隆抗体
<b>Empliciti</b> (依洛珠单抗)	已经接受在先疗法的多发性骨髓瘤患者	SLAMF7-定向免疫刺激抗体
<b>Farydak</b> (帕比司他)	多发性骨髓瘤	组蛋白脱乙酰基酶抑制剂
<b>Ibrance</b> (帕博西尼)	ER-阳性 HER2-阴性乳腺癌	吡啶并嘧啶衍生的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂
<b>Imlygic</b> (talimogene laherparepvec)	不可切除的复发性黑素瘤	遗传修饰的溶瘤病毒疗法

[0122]

Keytruda (帕姆单抗)	PD-L1 阳性晚期非 小细胞肺癌	阻断称作 PD-1/PD-L1 的细胞 途径
Lenvima (乐伐替尼)	甲状腺癌	受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂
Lonsurf (曲氟尿苷和替比 嘧啶)	转移性结肠直肠癌	三氟尿苷, 一种核苷代谢抑制 剂, 和替比嘧啶, 一种胸苷磷酸 化酶抑制剂
Ninlaro (伊沙佐米)	多发性骨髓瘤	蛋白酶体抑制剂
Odomzo (索尼德吉)	局部晚期基底细胞 癌	hedgehog 途径抑制剂
Onivyde (伊立替康脂质体 注射剂)	转移性胰腺癌	拓扑异构酶抑制剂
Opdivo (纳武单抗)	肾细胞癌	阻断称作 PD-1/PD-L1 的细胞 途径
Opdivo (纳武单抗)	转移性鳞状非小细 胞肺癌	阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 相互作用的人单克隆抗 体
Portrazza (奈昔木单抗)	转移性鳞状非小细 胞肺癌	表皮生长因子受体(EGFR)拮 抗剂
Tagrisso (奥斯替尼)	EGFR T790M 突变 阳性非小细胞肺癌	EGFR-TKI, 一种靶向癌症疗 法
Unituxin (达妥昔单抗)	具有高风险神经母 细胞瘤的儿科患者	嵌合单克隆抗体
Varubi (罗拉匹坦)	化疗诱发的恶心和 呕吐	物质 P/神经激肽 1 (NK1)受体 拮抗剂
Varubi (罗拉匹坦)	化疗诱发的恶心和 呕吐	物质 P/神经激肽 1 (NK1)受体 拮抗剂

[0123]

<b>Vistogard</b> (尿昔三乙酸盐)	氟尿嘧啶或卡培他滨超剂量	嘧啶类似物
<b>Yondelis</b> (曲贝替定)	脂肪肉瘤或平滑肌肉瘤	烷化剂
<b>Akynzeo</b> (奈妥匹坦和帕洛诺司琼)	化疗诱发的恶心和呕吐	奈妥匹坦, 一种物质 P/神经激肽 1 (NK1)受体拮抗剂, 和帕洛诺司琼, 一种 5-羟色胺-3 (5-HT3)受体拮抗剂
<b>Beleodaq</b> (贝林司他)	复发或顽固性外周 T-细胞淋巴瘤	组蛋白脱乙酰基酶抑制剂
<b>Blincyto</b> (兰妥莫单抗)	费城染色体-阴性复发/顽固性 B 细胞前体急性淋巴细胞性白血病	免疫疗法
<b>Cyramza</b> (雷莫芦单抗)	胃癌	重组人 IgG1 单克隆抗体
<b>Imbruvica</b> (伊布替尼)	慢性淋巴细胞白血病	布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)的选择性抑制剂
<b>Kadcyla</b> (曲妥珠单抗-美坦新偶联物)	HER2-阳性转移性乳腺癌	HER2-靶向抗体-药物缀合物
<b>Lynparza</b> (奥拉帕利)	预先治疗的 BRCA 突变型晚期卵巢癌	聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂

[0124]

<b>Opdivo</b> (纳武单抗)	不可切除的或转移性黑素瘤	人免疫球蛋白 G4 (IgG4)单克隆抗体, 与 PD-1 受体结合并且阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用, 释放 PD-1 途径介导的免疫应答抑制, 包括抗肿瘤免疫应答
<b>Zydelig</b> (艾代拉里斯)	复发的 CLL、滤泡 B-细胞 NHL 和小淋巴细胞淋巴瘤	磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K) $\delta$ 的小分子抑制剂, 一种细胞内信号传导组分
<b>Zykadia</b> (色瑞替尼)	ALK+转移性非小细胞肺癌	高选择性间变性淋巴瘤激酶 (ALK)抑制剂, 一种牵涉某些癌症发生的基因
<b>Gazyva</b> (阿托珠单抗)	预先未治疗的慢性淋巴细胞白血病	靶向在前 B-和成熟 B 淋巴细胞表面上表达的 CD20 抗原的单克隆抗体
<b>Gilotrif</b> (阿法替尼)	具有 EGFR 突变的转移性非小细胞肺癌	共价结合 EGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2) 和 HER4(ErbB4)的激酶结构域并且不可逆地抑制酪氨酸激酶自身磷酸化, 导致 ErbB 信号传导下调
<b>Imbruvica</b> (伊布替尼)	套细胞淋巴瘤	布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)的选择性抑制剂
<b>Kadcyla</b> (曲妥珠单抗-美坦新偶联物)	HER2-阳性转移性乳腺癌	HER2-靶向抗体-药物缀合物

[0125]

<b>Mekinist</b> (曲美替尼)	具有 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除的或转移性黑素瘤	具有潜在的抗肿瘤活性的口服生物可利用的促分裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)抑制剂
<b>Pomalyst</b> (泊马度胺)	复发和顽固性多发性骨髓瘤	免疫调节抗肿瘤剂
<b>Revlimid</b> (来那度胺)	套细胞淋巴瘤	具有抗血管发生和抗肿瘤特性的免疫调节剂
<b>Stivarga</b> (瑞戈非尼)	胃肠道间质瘤	有效的口服多激酶抑制剂, 具有靶向血管发生、基质和致癌受体酪氨酸激酶(TK)的激酶抑制特性
<b>Tafinlar</b> (达拉非尼)	具有 BRAF V600E 突变的不可切除的或转移性黑素瘤	一些突变形式的 BRAF 激酶以及野生型 BRAF 和 CRAF 激酶的抑制剂
<b>Valchlor</b> (氮芥)凝胶	IA/IB 期蕈样肉芽肿病型皮肤 T-细胞淋巴瘤	抑制快速增殖细胞的烷化剂
<b>Xgeva</b> (地舒单抗)	骨巨细胞瘤	与人 RANKL 结合的人 IgG2 单克隆抗体
<b>Xofigo</b> (镭 Ra 223 二盐酸盐)	具有骨转移的前列腺癌	$\alpha$ 粒子发射药物, 是一种放射治疗药物
<b>Abraxane</b> (用于可注射混悬剂的紫杉醇蛋白-结合颗粒)	非小细胞肺癌	静脉内纳米粒, 紫杉醇的白蛋白结合制剂

[0126]

<b>Afinitor</b> (依维莫司)	与复合型结节性硬化病相关的肾血管肌脂瘤	mTOR (雷帕霉素的哺乳动物靶标), 丝氨酸-苏氨酸激酶, PI3K/AKT 途径的下游的抑制剂
<b>Afinitor</b> (依维莫司)	激素受体-阳性、HER2-阴性乳腺癌	mTOR (雷帕霉素的哺乳动物靶标)抑制剂, 是抗肿瘤剂
<b>Bosulif</b> (波舒替尼)	Ph+慢性髓性白血病	酪氨酸激酶抑制剂
<b>Cometriq</b> (卡博替尼)	甲状腺癌	泛酪氨酸激酶抑制剂
<b>Erivedge</b> (维莫德吉)	基底细胞癌	hedgehog (Hh)信号传导途径抑制剂
<b>Iclusig</b> (泊那替尼)	慢性髓性白血病和费城染色体阳性急性淋巴母细胞白血病	小分子双重 Abl/Src 蛋白抑制剂
<b>Inlyta</b> (阿昔替尼)	晚期肾细胞癌	酪氨酸激酶抑制剂
<b>Kyprolis</b> (卡非佐米)	多发性骨髓瘤	蛋白酶体抑制剂
<b>Marqibo</b> (硫酸长春新碱脂质体注射剂)	Ph-急性淋巴母细胞白血病	防止染色体分离, 触发中期停滞和抑制有丝分裂
<b>Neutroval</b> (tbo-非格司亭)	严重的化疗诱发的中性粒细胞减少症	与 G-CSF 受体结合并且刺激中性粒细胞的增殖
<b>Perjeta</b> (培妥珠单抗)	HER2+转移性乳腺癌	HER2/neu 受体拮抗剂化合物
<b>Picato</b> (丁烯英酯)凝胶	光化性角化病	细胞凋亡(细胞死亡)诱导物

[0127]

Stivarga (瑞戈非尼)	转移性结肠直肠癌	多膜结合和细胞内激酶的小分子抑制剂
Subsys (芬太尼舌下喷雾剂)	贯穿性癌疼痛	阿片样物质激动剂，其主要治疗作用是镇痛
Synribo (高三尖杉酯碱)	慢性或加速期慢性髓性白血病	合成抑制剂并且不依赖于直接 Bcr-Abl 结合
Votrient (帕唑帕尼)	软组织肉瘤	血管表皮生长因子受体 (VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂
Xtandi (恩杂鲁胺)	转移性去势抵抗性前列腺癌	雄激素受体抑制剂
Zaltrap (ziv-阿柏西普)	转移性结肠直肠癌	专门设计用于结合所有形式的血管内皮生长因子-A (VEGF-A)和胎盘生长因子(PlGF)的融合蛋白
Abstral (芬太尼舌下片)	阿片样物质耐受性患者中的贯穿性癌疼痛	确切的镇痛作用机制尚不清楚
Adcetris (brentuximab vedotin)	霍奇金氏淋巴瘤和进行性大细胞淋巴瘤	由抗 CD30 抗体组成的抗体-药物缀合物
Afinitor (依维莫司)	晚期胰腺神经内分泌瘤	通过抑制雷帕霉素哺乳动物靶标(mTOR)起作用的抗肿瘤剂
Erwinaze (菊欧文氏菌 (Erwinia chrysanthemi)天冬酰胺酶)	急性淋巴母细胞白血病	由于缺乏天冬酰胺合成酶活性，白血病细胞合成天冬酰胺

[0128]

<b>Lazanda</b> (枸橼酸芬太尼)喷 鼻剂	贯穿性癌疼痛	枸橼酸芬太尼的喷鼻剂，高效的阿片类镇痛剂
<b>Sutent</b> (苹果酸舒尼替尼)	胰腺神经内分泌瘤	口服多激酶抑制剂并且通过阻断多个分子靶点起作用
<b>Sylatron</b> (培干扰素 $\alpha$ -2b)	黑素瘤	重组 $\alpha$ -2b 干扰素与单甲氧基聚乙二醇(PEG)的共价缀合物
<b>Vandetanib</b> (凡他尼布)	甲状腺癌	受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂
<b>Xalkori</b> (克唑替尼)	ALK+非小细胞肺癌	间质上皮细胞转换生长因子(c-Met 或肝细胞生长因子)和 ALK 酪氨酸激酶的 ATP 竞争性小分子双重抑制剂
<b>Yervoy</b> (伊匹木单抗)	转移性黑素瘤	重组人单克隆抗体，与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)结合
<b>Zelboraf</b> (维罗非尼)	BRAF+黑素瘤	激活的 BRAFV600E 基因的选择性抑制剂
<b>Zytiga</b> (醋酸阿比特龙)	前列腺癌	口服活性抑制剂 CYP17，细胞色素 p450 复合物
<b>Halaven</b> (甲磺酸艾立布林)	转移性乳腺癌	非紫杉烷微管动力学抑制剂
<b>赫赛汀</b> (曲妥珠单抗)	胃癌	人源化 IgG1 $\kappa$ 单克隆抗体，以高亲和力选择性结合人表皮生长因子受体 2 蛋白(HER2)的细胞外结构域
<b>Jevtana</b> (卡巴他赛)	前列腺癌	破坏微管网

[0129]

<b>Provenge</b> (sipuleucel-T)	激素顽固性前列腺癌	设计用于诱导靶向 PAP (前列腺酸性磷酸酶) 的免疫应答的自体细胞免疫疗法
<b>Xgeva</b> (地舒单抗)	具有来自实体瘤的骨转移的患者中骨骼相关情况的预防	与人 RANKL 结合的人 IgG2 单克隆抗体
<b>Zuplenz</b> (昂丹司琼口腔可溶性薄膜)	术后、化疗和放疗诱发的恶心和呕吐	选择性 5-HT <sub>3</sub> 受体拮抗剂
<b>Afinitor</b> (依维莫司)	肾细胞癌	mTOR (雷帕霉素的哺乳动物靶标), 丝氨酸-苏氨酸激酶, PI3K/AKT 途径的下游的抑制剂
<b>Arzerra</b> (奥法木单抗)	慢性淋巴细胞白血病	抗-CD20 单克隆抗体
<b>阿瓦斯丁</b> (贝伐珠单抗)	肾细胞癌	血管内皮生长因子(VEGF)的人源化抗体
<b>Cervarix</b> [人乳头瘤病毒二价(16 和 18 型)疫苗, 重组]	HPV 16 和 18 型导致的宫颈癌和宫颈上皮内瘤形成的预防	非感染性重组 AS04 佐剂疫苗, 其含有致癌 HPV 16 和 18 型的重组 L1 蛋白, 衣壳的主要抗原蛋白
<b>Elitek</b> (拉布立酶)	具有恶性肿瘤的成年人中血浆尿酸水平的处置	开发用于在接受化疗的个体中预防和治疗高尿酸血症的重组尿酸氧化酶
<b>Folotyn</b> (普拉曲沙注射剂)	外周 T-细胞淋巴瘤	抑制二氢叶酸还原酶(DHFR)的小分子化疗剂
<b>Istodax</b> (罗米地新)	皮肤 T-细胞淋巴瘤	组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂

[0130]

<b>Onsolis</b> (口含芬太尼)	贯穿性癌疼痛	确切的镇痛作用机制尚不清楚
<b>Votrient</b> (帕唑帕尼)	肾细胞癌	血管表皮生长因子受体 (VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂
<b>Degarelix</b> (注射用地加瑞克)	前列腺癌	促性腺激素释放激素 (GnRH) 受体拮抗剂
<b>Fusilv</b> (醛氢叶酸)	为了骨肉瘤中高剂量甲氨蝶呤疗法后的复苏和减少甲氨蝶呤毒性	嘌呤和嘧啶碱基的合成, DNA 的结构单元
<b>Mozobil</b> (普乐沙福注射剂)	非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤	造血干细胞动员剂和 CXCR4 趋化因子受体抑制剂
<b>Sancuso</b> (格拉司琼)	化疗诱发的恶心和呕吐	透皮选择性 5-羟色胺 3 (5-HT <sub>3</sub> ) 受体拮抗剂, 对其它 5-羟色胺受体几乎没有或没有亲和力
<b>Treanda</b> (盐酸苯达莫司汀)	慢性淋巴细胞白血病和 B-细胞非霍奇金淋巴瘤	合理设计的嘌呤类似物和烷化剂杂化物
<b>Evista</b> (盐酸雷洛昔芬)	绝经后女性中骨质疏松症的治疗/预防和乳腺癌风险的降低	雌激素激动剂/拮抗剂, 称为选择性雌激素受体调节剂
<b>Hycamtin</b> (盐酸托泊替康)	小细胞肺癌	喜树碱的半合成衍生物, 是具有拓扑异构酶 I 抑制活性的抗肿瘤药
<b>Ixempra</b> (伊沙匹隆)	乳腺癌	埃博霉素 B 的半合成类似物

[0131]

<b>Tasigna</b> (一水合盐酸尼洛替尼)	慢性髓性白血病	Bcr-Abl 激酶、c-kit 和血小板衍生生长因子(PDGF)的信号转导抑制剂
<b>Torisel</b> (坦罗莫司)	肾细胞癌	雷帕霉素衍生物, 具有抗真菌、免疫抑制和抗肿瘤活性的活性剂
<b>Tykerb</b> (拉帕替尼)	乳腺癌	表皮生长因子受体(EGFR [ErbB1])和人类表皮受体 2 型(HER-2 [ErbB2])受体的胞内酪氨酸激酶结构域抑制剂
<b>Gardasil</b> (四价人乳头瘤病毒(6、11、16、18 型)重组疫苗)	人乳头瘤病毒导致的宫颈癌	提供 HPV-6、-11、-16 和-18 L1 蛋白, 赋予对这些 HPV 菌株的保护
<b>Sprycel</b> (达沙替尼)	慢性髓性白血病	多重靶向的酪氨酸激酶抑制剂
<b>Sutent</b> (舒尼替尼)	肾癌/胃肠道间质瘤	口服可利用的小分子多受体酪氨酸激酶抑制剂
<b>Vectibix</b> (帕木单抗)	结肠直肠癌	与人表皮生长因子受体(EGFR)特异性结合的重组人 IgG2 κ 单克隆抗体
<b>Arranon</b> (奈拉滨)	淋巴母细胞性白血病	细胞毒性脱氧鸟苷类似物前药
<b>Nexavar</b> (索拉非尼)	肾细胞癌	靶向多种丝氨酸/苏氨酸和受体酪氨酸激酶的多激酶抑制剂
<b>Alimta</b> (注射用培美曲塞)	间皮瘤	通过破坏细胞复制所必需的叶酸依赖性代谢过程发挥其作用的抗叶酸抗肿瘤剂

[0132]

<b>Avastin</b> (贝伐珠单抗)	结肠直肠癌	结合 VEGF 并且阻止 VEGF 与其内皮细胞表面受体(Flt-1 和 KDR)的相互作用
<b>Clolar</b> (氯法拉滨)	淋巴母细胞性白血病	破坏 DNA 合成并且通过破坏几种胞内合成途径导致致命的复制错误
<b>Erbitux</b> (西妥昔单抗)	结肠直肠癌	注射剂是一种单克隆抗体, 靶向并且抑制表皮生长因子受体(EGFR)
<b>Sensipar</b> (西那卡塞)	甲状旁腺功能亢进症/高钙血症	增加钙敏感受体对胞外钙激活的敏感性
<b>Tarceva</b> (厄洛替尼, OSI 774)	非小细胞肺癌	人表皮生长因子受体 1 型/表皮生长因子受体(HER1/EGFR)酪氨酸激酶抑制剂
<b>Aloxi</b> (帕洛诺司琼)	化疗副作用	仅用化疗治疗的可注射的抗呕吐和抗恶心剂
<b>Bexxar</b>	非霍奇金淋巴瘤	针对 CD20 抗原的鼠 IgG2a $\lambda$ 单克隆抗体
<b>Emend</b> (阿瑞匹坦)	化疗诱发的恶心和呕吐	P/神经激肽 1 (NK1)受体拮抗剂
<b>Iressa</b> (吉非替尼)	非小细胞肺癌	抑制酶(酪氨酸激酶)的抗癌药
<b>Plenaxis</b> (用于可注射混悬剂的阿巴瑞克)	前列腺癌	促性腺素释放素(GnRH)拮抗剂
<b>Premarin</b> (缓合的雌激素)	绝经后骨质疏松症的预防和血管舒缩性绝经症状的治疗	口服施用包含仅由天然来源获得的缓合的雌激素的混合物

<b>UroXatral</b> (阿夫唑嗪 HCl 延长释放片)	良性前列腺增生	突触后 $\alpha 1$ -肾上腺素受体的选择性拮抗剂
<b>Velcade</b> (硼替佐米)	多发性骨髓瘤	哺乳动物细胞中 26S 蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶样活性的可逆抑制剂
<b>Eligard</b> (醋酸亮丙瑞林)	晚期前列腺癌	当以治疗剂量连续给药时, LH-RH 激动剂作为促性腺激素分泌的有效抑制剂起作用
<b>Eloxatin</b> (奥沙利铂/5-氟尿嘧啶/亚叶酸)	一线治疗后 6 个月内复发或发展的转移性结肠或直肠癌	有机铂的烷化剂, 提高肿瘤对 5-FU/LV 治疗的响应率
<b>Faslodex</b> (氟维司群)	激素受体阳性转移性乳腺癌	与雌激素受体结合的雌激素受体拮抗剂
<b>Gleevec</b> (甲磺酸伊马替尼)	胃肠道间质瘤 (GIST)	受体酪氨酸激酶用于血小板衍生生长因子 (PDGF) 和干细胞因子 (SCF)、c-kit 并且抑制 PDGF 和 SCF 介导的细胞事件
<b>Neulasta</b>	中性粒细胞减少	刺激中性粒细胞产生的蛋白质, 在细胞毒性化疗中耗尽的白细胞类型
<b>SecreFlo</b> (分泌素)	胰腺功能障碍和胃泌素瘤	分泌素的无热原冻干白蛋糕粉醋酸盐, 肽激素
<b>Zevalin</b> (替伊莫单抗)	非霍奇金淋巴瘤	Ibritumomab 的互补决定区与 B 淋巴细胞上的 CD20 抗原结合
<b>Zometa</b> (唑来膦酸)	多发性骨髓瘤; 来自实体瘤的骨转移	抑制破骨细胞活性并且诱导破骨细胞凋亡

[0133]

[0134]

<b>Campath</b>	白血病	与存在于恶性淋巴细胞表面的 CD52 抗原结合
<b>Femara</b> (来曲唑)	激素受体阳性或激素受体未知的局部晚期或转移性乳腺癌	抑制雄激素转化成雌激素
<b>Gleevec</b> (甲磺酸伊马替尼)	慢性髓样白血病	阻断组成型异常酪氨酸激酶、Bcr-Abl 酪氨酸激酶的蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂
<b>Kytril</b> (格拉司琼)溶液	与癌症疗法相关的恶心和呕吐	选择性 5-羟色胺 3 (5-HT <sub>3</sub> )受体拮抗剂
<b>Trelstar LA</b> (双羟萘酸曲普瑞林)	前列腺癌	当连续给药和治疗剂量时，促性腺激素分泌的有效抑制剂
<b>Xeloda</b>	肿瘤学	通过酶促激活抗癌物质氟尿嘧啶(5-FU)起作用的第一口服药物
<b>Zometa</b> (唑来膦酸)	恶性肿瘤的高钙血症	唑来膦酸的药理作用是抑制骨吸收
<b>Mylotarg</b> (吉姆单抗奥佐米星)	急性髓样白血病 (AML)	结合 CD33 抗原
<b>Trelstar Depot</b> (双羟萘酸曲普瑞林)	对于晚期前列腺癌的治疗性治疗	促性腺素分泌的有效抑制剂
<b>Trisenox</b> (三氧化二砷)	急性早幼粒细胞白血病	Trisenox 的作用机制尚未完全理解

[0135]

<b>Viadur</b> (醋酸亮丙瑞林植入物)	对于晚期前列腺癌的治标性治疗	LH-RH 激动剂, 用作促性腺素分泌的有效抑制剂
<b>Aromastin Tablets</b>	绝经后女性晚期乳腺癌的治疗, 其疾病在他莫昔芬疗法后已经进展	不可逆类固醇芳香酶失活剂
<b>Busulfex</b>	肿瘤学/血液学	双功能烷化剂
<b>Doxil</b> (多柔比星 HCl 脂质体注射剂)	肿瘤学	称作 STEALTH 技术的靶向递送系统
<b>Elence</b>	具有牵涉原发性乳腺癌的腋窝结节肿瘤的的证据的患者中的辅助疗法的组分	蒽环类抗生素细胞毒性剂(表柔比星的细胞毒性和/或抗增殖特性的确切机制尚未完全阐明)
<b>Ethyol</b> (氨磷汀)	肿瘤学	减轻接受头颈癌术后放疗的患者的口腔干燥症
<b>Temodar</b>	肿瘤学	口服细胞毒性烷化剂
<b>UVADEX 无菌溶液剂</b>	肿瘤学	皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL)的皮肤表现的治疗
<b>Zofran</b>	肿瘤学	化疗和辐射诱发的恶心和呕吐的预防
<b>Actiq</b>	肿瘤学	药物通过你的口腔内壁吸收。从那里它进入你的血流
<b>Anzemet</b>	与化疗和手术相关的恶心和呕吐的预防	预防与化疗和手术相关的恶心和呕吐

[0136]

<b>Camptosar</b>	肿瘤学	治疗结肠或直肠转移癌患者，其疾病在基于 5-FU 的疗法后复发或进展
<b>Gemzar (吉西他滨 HCL)</b>	肺癌	与顺铂组合用于不能手术，局部晚期(IIIA 期或 IIIB 期)或转移性(IV 期)非小细胞肺癌患者的一线治疗
<b>Herceptin</b>	乳腺癌	用作具有转移性乳腺癌的患者的二线或三线疗法
<b>Inform HER-2/neu 乳腺癌试验</b>	乳腺癌预测	存在或不存在 HER-2/neu 基因拷贝增加
<b>Neupogen</b>	化疗后缓慢的白细胞恢复	减少化疗后中性粒细胞恢复的时间和发热的持续时间
<b>Nolvadex</b>	肿瘤学	降低乳腺癌高风险妇女的乳腺癌发病率
<b>Photofrin</b>	非小细胞肺癌	治疗早期微侵袭性肺癌中的注射
<b>Proleukin</b>	转移性黑素瘤	可注射的白细胞介素-2 的重组形式
<b>Sclerosol Intrapleural Aerosol</b>	恶性胸腔积液	有症状的患者中恶性胸腔积液复发的预防
<b>Valstar</b>	肿瘤学	影响多种相互关联的生物功能的噁环类抗生素，其中大部分涉及核酸代谢
<b>Xeloda</b>	乳腺癌	
<b>Zofran</b>	成年人中的术后呕吐和恶心	成年人中的术后恶心和呕吐

[0137]

<b>Anzemet</b>	用于化疗诱导的呕吐的治疗	预防化疗诱发的恶心和呕吐，和预防术后恶心和呕吐
<b>Bromfenac</b>	急性疼痛	提供用于处置急性疼痛的阿片样物质的替代选择
<b>Femara (来曲唑)</b>	乳腺癌	二线抗雌激素疗法
<b>Gliadel Wafer (具有卡莫司汀植入物的聚苯丙生 20)</b>	脑癌	直接向肿瘤部位递送化疗的第一脑癌治疗
<b>Intron A (干扰素 <math>\alpha</math>-2b, 重组)</b>	非霍奇金淋巴瘤	临床上具有侵袭性的非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的初始治疗
<b>Kytril (格拉司琼)片</b>	与化疗相关的恶心和呕吐	与化疗相关的恶心和呕吐的治疗
<b>Lupron Depot (用于储库型混悬剂的醋酸亮丙瑞林)</b>	前列腺癌	抑制激素睾酮产生
<b>Miraluma 试验</b>	乳房成像	被认为在恶性细胞中代谢活动增加的区域积累的放射性药物
<b>Neumega</b>	血小板缺乏	促进正在接受化疗的实体瘤或淋巴瘤的癌症患者体内血小板供应的产生
<b>Quadramet (来昔屈南钐 Sm 153 注射剂)</b>	与骨癌相关的疼痛	靶向新骨形成的部位，集中在已经侵入转移性肿瘤的骨区域

[0138]

<b>Rituxan</b>	非霍奇金淋巴瘤	化学上作为利妥昔单抗，成为该国销售的用于治疗癌症的第一单克隆抗体
<b>Taxol</b>	卡波西氏肉瘤	减小患者肿瘤的大小，以及减轻其症状和疼痛
<b>Anexsia</b>	慢性疼痛	慢性疼痛的治疗
<b>Anexsia</b> (注射用帕米膦酸二钠)	乳腺癌的溶骨性骨转移	提供缓解由转移性乳腺癌引起的骨疼痛，从而减少对麻醉镇痛剂的需求
<b>Arimidex</b> (阿那曲唑)	绝经后乳腺癌	首次进入新类第三代选择性口服芳香酶抑制剂
<b>Campostar</b>	转移性结肠直肠癌	用抗癌剂氟尿嘧啶标准疗法后复发或进展的转移性结直肠癌的治疗
<b>CEA-Scan</b>	结肠直肠癌	针对肿瘤标记物的抗体片段 (Fab')，癌胚抗原 ("CEA")
<b>Elliotts B Solution</b> (缓冲的鞘内电解质/右旋糖注射液)	脑膜白血病或淋巴细胞性淋巴瘤	脑脊液中的 pH 值、电解质组成、葡萄糖含量和容积渗透克分子浓度
<b>Eulexin</b> (氟他胺)	前列腺癌	一类被称为抗雄激素剂的药物，通过直接阻断雄激素或雄性激素(其中主要成分是睾酮)的促癌活性起作用，
<b>Feridex I.V.</b>	肝癌	用于肝损伤的磁共振成像 (MRI) 的造影剂
<b>GastroMARK</b>	癌症的胃肠形式	用于胃肠道的磁共振成像剂
<b>Gemzar</b> (吉西他滨 HCL)	胰腺癌	模拟 DNA 的天然结构单元的核苷类似物

[0139]

<b>Hycamtin</b> (盐酸托泊替康)	卵巢癌	第一拓扑异构酶 I 抑制剂
<b>Kadian</b>	慢性疼痛	提供长期中度至重度疼痛的缓解(与癌症相关的疼痛)
<b>Leukine</b> (沙格司亭)	白细胞再补充, 真菌感染	帮助老年白血病个体的白细胞快速恢复, 并且它有助于预防危及生命的感染, 包括真菌感染, 这往往使他们的康复复杂化并且增加他们的并发症风险
<b>Lupron Depot</b> (用于储库型混悬剂的醋酸亮丙瑞林)	前列腺癌	关闭激素睾酮的产生, 激素睾酮在前列腺癌的生长中发挥重要作用
光动力疗法	食管癌	与特定波长的激光和光纤传递装置组合以选择性地杀死癌细胞
<b>Taxotere</b> (多西他赛)	乳腺癌	抑制癌细胞生长取决于由称为微管的元件组成的内部细胞骨架的形成
<b>UltraJect</b>	慢性疼痛	治疗中度至重度疼痛, 例如与术后手术疼痛或癌症相关的疼痛
<b>Visipaque</b> (碘克沙醇)	主要器官中疾病的诊断	允许医生更好地诊断心脏、脑、肾、血管和其它主要器官的造影剂
<b>Zoladex</b> (10.8 mg 醋酸戈舍瑞林植入物)	前列腺癌	天然存在的 LHRH 类似物

	<b>Ethyol</b> (氨磷汀)	卵巢癌	减轻与反复施用化疗相关的肾毒性
[0140]	<b>Intron A</b> (干扰素 $\alpha$ -2b, 重组)	恶性黑素瘤	确切作用机制未知
	<b>Leukine</b> (沙格司亭)	移植	自体 and 同种异体骨髓移植后以及外周血祖细胞(PBPC)移植后的白细胞

[0141] 本发明还包括:

[0142] A. 持续释放药物组合物, 其包含抗癌剂作为药物活性成分, 其中持续释放药物组合物包含至少一种选自聚合物、多糖和脂质的物质。

[0143] B. 根据A的组合物, 其中抗癌剂是乳酸钙。

[0144] C. 根据A的组合物, 其中聚合物是泊洛沙姆系列、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇(PEG)或聚乙醇酸乳酸(PLGA)。

[0145] D. 根据A的组合物, 其中多糖是选自下列的至少一种多糖: 纤维素衍生物、果胶、透明质酸、淀粉、瓜尔胶、壳聚糖、明胶、胶原和藻酸。

[0146] E. 根据A的组合物, 其中脂质选自单-或三-脂肪酸甘油酯或其聚乙二醇复合物、植物油的聚乙二醇酯和脂肪酸丙二醇酯; 芝麻油、大豆油、蓖麻油、玉米油、棕榈油、花生油、可可油、棉籽油、向日葵子油、红花油、杏仁油、橄榄油和其氢化油; 但不限于油酸、亚麻酸、亚油酸、棕榈酸、棕榈油酸、花生四烯酸、肉豆蔻酸、癸酸、辛酸、月桂酸、硬脂酸、油酸乙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯和棕榈酸鲸蜡酯; 并且至少一种组分选自月桂醇、油醇、鲸蜡醇和硬脂醇。

[0147] F. 根据A的组合物, 其中组合物的抗癌剂与聚合物的重量比范围为1:2-1:10。

[0148] G. 根据A的组合物, 其中组合物的抗癌剂: 多糖的重量比范围为1:0.5-1:10。

[0149] H. 根据A的组合物, 其中组合物的抗癌剂: 多糖: 聚合物的重量比范围为1:0.5:2-1:10:10。

[0150] I. 根据A的组合物, 其中组合物的抗癌剂: 多糖: 脂质: 聚合物的重量比范围为1:0.5:1:2-1:10:100:10。

[0151] J. 根据A-I任一项的组合物, 其中组合物用于通过注射或口腔粘膜施用。

[0152] K. 持续释放药物组合物, 其包含抗癌剂作为药物活性成分, 其中抗癌剂用选自邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、虫胶和甲基丙烯酸及其酯的聚合物的至少一个成员包衣。

[0153] L. 根据K的组合物, 其中抗癌剂是乳酸钙。

## 实施例

[0154] 乳酸钙在本文中称作OMT-110或OMT110。

[0155] 实施例1

[0156] 将乳酸钙溶于水,并且将溶液维持在4℃达15分钟,并且向溶液中加入泊洛沙姆407(Sigma-Aldrich,Germany)。储存混合物,直至得到澄清溶液。(组成:乳酸钙:400mg,泊洛沙姆407:2.5g,水:10g。)

[0157] 实施例2

[0158] 将乳酸钙溶于水。向溶液中加入甲基纤维素(MC)(DAEJUNG, South Korea),并且搅拌混合物,并且维持在室温,直至甲基纤维素完全溶解,然后保持在4℃达15分钟。(组成:乳酸钙:400mg,MC:2.5g,水:10g。)

[0159] 实施例3

[0160] 将乳酸钙溶于水,向溶液中加入MC,搅拌混合物,并且维持在室温,直至MC完全溶解,然后保持在4℃达15分钟,并且向溶液中加入泊洛沙姆407。储存混合物,直至得到澄清溶液。(组成:乳酸钙:400mg,MC:200mg,泊洛沙姆407:2.5g,水:10g。)

[0161] 实施例4

[0162] 将乳酸钙溶于水,并且向溶液中加入MC和玉米油(DAEJUNG, SouthKorea)。搅拌混合物,并且维持在室温,直至MC完全溶解,保持在4℃达15分钟,并且向溶液中加入泊洛沙姆407,并且储存混合物,直至得到澄清溶液。(组成:乳酸钙:400mg,MC:200mg,玉米油:400mg,泊洛沙姆407:2.5g,水:10g。)

[0163] 实施例5

[0164] 将果胶(Sigma-Aldrich,Germany)溶于水,并且搅拌混合物,并且保持在室温直至果胶完全溶胀。加入CaCl<sub>2</sub>,并且通过搅拌溶解,并且加入乳酸钙,并且搅拌直至得到均匀混合物。(组成:乳酸钙:400mg,CaCl<sub>2</sub>:150mg,果胶:200mg,水:10g。)

[0165] 实施例6

[0166] 将藻酸(Sigma-Aldrich,Germany)溶于水,并且搅拌混合物,并且维持在室温直至完全溶胀发生。向溶液中加入CaCl<sub>2</sub>,并且通过搅拌溶解,并且加入乳酸钙直至得到均匀混合物。(组成:乳酸钙:400mg,CaCl<sub>2</sub>:150mg,藻酸盐:200mg,水:10g。)

[0167] 实施例7

[0168] 将果胶溶于水,搅拌混合物,并且维持在室温直至果胶完全溶胀,然后加入乳酸钙,并且储存,得到均匀混合物。(组成:乳酸钙:400mg,果胶:200mg,水:10g。)

[0169] 实施例8

[0170] 将藻酸溶于水,并且搅拌混合物,并且保持在室温,直至完全溶胀,并且加入乳酸钙,并且搅拌,得到均匀混合物。(组成:乳酸钙:400mg,藻酸盐:200mg,水:10g。)

[0171] 实施例9:药物释放试验

[0172] 溶出试验仪法:洗脱试验仪(Labfine Co.,Mumbai,India);温度:37℃;搅拌:300rpm;膜:Whatman 0.45μm,尼龙。

[0173] 释放研究:称量2g上述实施例1至8的制剂并且加入供体部件中。用蒸馏水填充受体部件,并且将池置于系统中,在pH 6.8总体积为200mL。在每个取样时间,取出0.5mL释放介质并且用蒸馏水代替。所有试验重复3次。药物释放的结果如下。

[0174] 如图1所示,在根据本发明制备的实施例1和2的制剂中,证实药物在6至24小时内完全释放。相比之下,在实施例3和4的制剂中,可以看出药物连续释放至144小时。这启示甲基纤维素和脂质(玉米油)与泊洛沙姆407适当混合以减缓药物在水凝胶中的扩散,从而实

现持续释放。

[0175] 如图2所示,在根据本发明制备的实施例5和6的水凝胶中,药物在6至24小时内完全释放。相比之下,在实施例7和8的水凝胶中,证实药物连续释放至144小时。不受任何理论的束缚,据信通过使用乳酸钙(其为Ca离子盐而非Ca离子)形成凝胶化,将乳酸钙掺入果胶和藻酸盐中以形成持续释放药物递送系统。

[0176] 实施例10:新的乳酸钙肠溶包衣制剂的设计和评价

[0177] 发现乳酸钙在体外表现出强烈的抗癌作用。然而,该药物在水中非常不稳定,特别是在酸性条件下,并且迅速降解。因此,该药物难以用一般的口服制剂显示药物功效,因为它在口服施用时易于在胃的酸性环境中分解。乳酸钙在到达大肠时也不被吸收,因为它被大肠中存在的酶破坏。

[0178] 本研究的目的是配制肠溶包衣乳酸钙制剂,以保护胃中的药物,并且在到达大肠之前在小肠中被吸收。

[0179] 已经开发了两种单独的制剂以获得肠溶包衣的乳酸钙,并且通过溶出试验评价产物。在第一种制备中,使用流化床包衣锅制备含有乳酸钙的颗粒,肠溶包衣,并且装入胶囊中。在第二种制备中,制备100mg乳酸钙的速溶片并且进行肠溶包衣。随着肠溶包衣层变厚,耐酸性更好,但在小肠中吸收不完全,因为制剂的崩解被延迟。因此,为了获得最佳的肠溶包衣层,在改变肠溶包衣溶液的含量的同时评价制剂的耐酸性和崩解速率。

[0180] A) 试剂和材料

[0181] (1) 试剂

[0182] 商购和使用如下试剂,无需进一步纯化。

[0183] 乳酸钙(由Metimedi Pharmaceuticals Co.Ltd.提供)

[0184] HPMCP(pH 5.0,5cps,Shinetsu,Japan)

[0185] HPMCP(pH 5.5,5cps,Shinetsu,Japan)

[0186] 聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(欧巴代肠溶91系列,Colorcon,USA)

[0187] 微晶纤维素(Vivapur 12,JRS Pharma,Germany)

[0188] 在实验室中通过反渗透过滤后使用水,并且全部另外的试剂为试剂级。

[0189] (2) 设备

[0190] 使用如下设备。

[0191] HPLC系统(Agilent,型号1260Infinity)

[0192] 天平(Mettler Toledo,型号ML802)

[0193] 天平(Sartorius,型号Quintix224-1SKR)

[0194] pH计(Mettler Toledo,型号FiveEasy Plus)

[0195] 等温水浴(Daihan,型号Maxturdy-30)

[0196] 超声仪(Branson,型号2510)

[0197] 崩解试验仪(Erweka,型号ZT 222)

[0198] 流化床包衣锅(Enger,China,型号Labcoat II)

[0199] 压片机(Erweka,Germany,型号EP-1)

[0200] 包衣锅(Freund Industrial,Japan,型号HOT-MINI)

[0201] 溶出试验仪(Labfine,型号DST-810)

[0202] B) 乳酸钙分析

[0203] 在本实验室开发的中通过HPLC方法分析样品中的乳酸钙的量。这种HPLC方法根据用于线性、日内和日间精确度和准确度的Q2 (R1) ICH指南验证。

[0204] (1) HPLC系统(Agilent, 型号1260Infinity)

[0205] 四元泵(Agilent, 型号G1311C)

[0206] 自动采样器(Agilent, 型号G1329B)

[0207] UV检测器(Agilent, 型号G1314F)

[0208] OpenLAB色谱数据系统(Agilent, 型号CDS)

[0209] (2) HPLC分析条件

[0210] 流动相: $\text{H}_2\text{SO}_4$  7.5mM

[0211] 流速:0.6mL/分钟

[0212] 柱:Rezex RHM-单糖- $\text{H}^+$ 柱(5 $\mu\text{m}$ , 7.8mm $\times$ 300mm, Phenomenex, USA)

[0213] 柱温:40 $^\circ\text{C}$

[0214] 检测波长:210nm

[0215] 注射体积:10 $\mu\text{L}$

[0216] 保留时间:约14分钟

[0217] C) 乳酸钙在多种溶剂中的溶解度

[0218] 使用Higuchi和Connors方法测量乳酸钙在多种溶剂中的溶解度。将过量的乳酸钙(五水合物形式和干燥形式)置于含有纯化水或有机溶剂的小瓶中。然后将小瓶密封并且固定在恒温水浴中并且在30 $^\circ\text{C}$ 以50rpm振摇72小时。发现振摇72小时足以进行作为初步试验的溶解度测量。振摇后,用0.45 $\mu\text{m}$ 膜滤器(Whatman, 尼龙过滤器)过滤样品,并且用纯水适当稀释,并且使用HPLC方法分析。将该试验重复三次。

[0219] 通过在100 $^\circ\text{C}$ 的烘箱中干燥30.81g乳酸钙五水合物形式获得干燥形式的乳酸钙。作为初步试验,在干燥8、24、48和72小时后测量乳酸钙的重量,并且发现在24小时后达到最终重量。干燥形式的乳酸钙的水分含量为4.05% (w/w)。

[0220] D) 乳酸钙肠溶包衣颗粒的制备

[0221] 为了使乳酸钙尽可能快速和容易地被吸收,应该完全保护药物免受胃的酸性环境的影响,并且一旦到达小肠,制剂应立即崩解并且释放药物用于吸收。

[0222] 在Natural Way Co.的工厂使用流化床包衣锅制备肠溶包衣颗粒。乳酸钙的肠溶包衣颗粒的制备方法如下。

[0223] 首先,用60目筛筛分乳酸钙。大约15%的乳酸钙通过筛,并且剩余的85%用于制备。将这些细颗粒放入流化床包衣锅中并且进行肠溶包衣,直至在下列操作和包衣条件下相对于细颗粒的重量达到45%、60%和100%的重量增加。

[0224] (1) 肠溶包衣溶液的制备

[0225] 肠溶包衣溶液的含量(5%固体含量)

	<b>HPMCP</b>	<b>95</b>
	<b>甘油</b>	<b>5</b>
[0226]	<b>乙醇</b>	<b>95</b>
	<b>水</b>	<b>5</b>

[0227] 将95g HPMCP (pH 5.5) 和5g甘油加入到乙醇:水(95:5混合物)溶液中,同时搅拌并且溶解以制备肠溶包衣溶液。

[0228] 流化床包衣锅的操作条件

[0229] -喷雾类型:底部喷雾

[0230] -批量大小:300g

[0231] -喷嘴类型:圆形

[0232] -喷嘴数量:1

[0233] -喷嘴直径:0.8mm

[0234] -气帽:标准

[0235] -泵类型:蠕动

[0236] -柱直径:12cm

[0237] -柱高:2.5cm

[0238] -柱数量:1

[0239] 流化床包衣锅的包衣条件

[0240] -入口温热温度:32℃

[0241] -温热时间:3分钟

[0242] 详细包衣条件如表1中所示。

[0243] 表1. 用于流化床包衣锅的肠溶包衣条件

包衣 编号*	时 间 (分 钟)	入 口 温 度 (°C)	排 气 温 度 (°C)	产 物 温 度 (°C)	喷 雾 速 率 (g/分 钟)	aap** (psi)	转 子 速 度 (RPM)	空 气 流 速 (m/s)	天 平 读 数 (g)
[0244] CN1	3	85	27.6	34.8		2.5	10	30	0
	10	96	28	34.7	12.6	2.5	15	35	88
	20	96	30.3	36.7	16.6	2.5	19	35	254
	30	96	31.4	37.5	19	2.5	22	40	444
	40	96	32.2	37.7	20	2.5	22	40	644
	50	96	32	36.2	23	2.7	26	42	874
	60	96	33	37.3	22.6	2.7	26	42	1100

[0245]

	70	90	34	37.8	22.4	2.8	27	45	1324
	80	85	33.6	37.3	24	3	27	47	1564
	90	80	35	39.9	23.6	3	27	50	1800
	100	80	34.5	37.7	24.1	3	27	53	2041
	110	96	28	37.9	24.3	3	27	53	2284
	128	96	30.3	38.1	23.4	3	27	53	2706
CN2	10	80	30.5	35.4	-21.7	3	15	40	150
	20	80	31.2	36.5	19.5	3	17	45	345
	30	75	32.2	37.1	19.6	3	17	45	541
	40	75	33.3	37.7	19.8	3	17	45	739
	50	75	33.2	36.2	20.2	3	19	46	941
	60	75	33.5	37.3	20.7	3	19	50	1148
	70	70	33.6	37.8	19.7	3	19	52	1345
	80	65	33.6	37.3	20.8	3	19	55	1553
	90	65	34.1	39.9	20.2	3	19	57	1755
	100	73	34.2	39.2	20	3	21	60	1955
	110	70	34.5	35.4	21	3	21	60	2165.4
CN3	10	80	31	35.4	-19.6	3	21	45	210
	20	80	31.2	36.7	19.5	3	21	45	405
	30	80	32.6	37.5	19.3	3	21	45	598
	40	80	33	37.7	19.6	3	21	45	794
	50	85	33	36.2	19.1	3	21	45	985
	60	80	34	37.3	20.3	3	22	45	1188
	70	80	33.8	37.8	20.9	3	22	45	1397
	80	80	34.2	37.3	20.3	3	22	45	1600
	90	80	34.1	37.3	20.3	3	22	45	1803
	100	80	34.2	37.6	20.2		22	45	2005

[0246] \*包衣数量:肠溶包衣颗粒与核心的重量%,CN1:45%,CN2:60%,CN3:100%

[0247] \*\*雾化气压

[0248] E) 乳酸钙肠溶包衣片剂的制备

[0249] 通常,片剂具有相对长的崩解时间。然而,当片剂在胃的酸性条件下受到保护并且在到达小肠时立即崩解以在小肠中快速吸收时,可以获得颗粒的相同目标。基于这一事实,制备了乳酸钙速溶片剂,并且进行肠溶包衣。乳酸钙肠溶包衣片的制备方法如下。

[0250] 使用压片机(Erweka,型号:EP-1)和8mm凹形冲头通过直接压制法制备乳酸钙片

剂。制剂批量为250片。乳酸钙的详细配方如表2所示。

[0251] 表2. 乳酸钙片剂的配方

[0252]	组分	量	注释
	乳酸钙	100mg	API
	Vivapur 12	49.25mg	填充剂
	硬脂酸镁	0.75mg	润滑剂(0.5%)
	总计	150mg	

[0253] 首先,使用天平(Mettler Toledo,型号:ML802)称量25g乳酸钙和12.312g Vivapur 12并且充分混合。接下来,使用天平(Sartorius,型号:Quintix 224-1SKR)称量0.187g硬脂酸镁并且添加到混合物中。在下列条件下使用8mm凹形冲头压制该最终混合物。将硬度调节至80-100N。

[0254] F) 制备的片剂的物理特性测定

[0255] 使用10片片剂用硬度测试仪(Erweka,型号:TBH 125)测量硬度。用天平(Sartorius,型号:Quintix 224-1SKR)使用10片片剂测量片剂的重量。根据药典方法,使用崩解测试仪进行制备的肠溶包衣片剂的崩解试验。如此测量的乳酸钙片剂的规格如表3所示。

[0256] 表3. 乳酸钙片的规格

	规格	结果	注释
[0257]	大小(直径)	8 mm	
	厚度	4 - 4.5 mm	
	硬度	81 - 85 N	n=10
[0258]	崩解时间	< 3 分钟	n=6
	平均重量	149.2±0.8 mg	n=10

[0259] G) 片剂的肠溶包衣

[0260] 使用配有泵(Eyela,型号:SMP-4)的包衣锅(Freund Industrial Co.,型号:HOT-MINI),用表4所示的肠溶包衣溶液包衣片剂。聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(欧巴代肠溶91系列)用作肠溶包衣剂。

[0261] 表4. 肠溶包衣基质配方

[0262]	组分	含量, %	注释
	聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯	66.682	(包衣剂)
	滑石粉	13.327	(润滑剂)
	纯化硬脂酸	13.327	(润滑剂)
	柠檬酸三乙酯	6.664	(增塑剂)
	总计	100	

[0263] (1) 在1升烧杯中,放入300mL异丙醇和200mL二氯甲烷,并且使用磁力搅拌器混合约10分钟。

[0264] (2) 向(1)中制备的溶剂中加入30g聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯,并且搅拌约1小时。

[0265] (3) 在使该溶液通过100目筛后,搅拌通过的材料。

[0266] 接下来,在如下条件下使用肠溶包衣溶液进行包衣。

[0267] -入口温度:65-70°C

[0268] -出口温度:30-33°C

[0269] -产物温度:30-32°C

[0270] -注射速度:1.7mL/分钟

[0271] -空气:0.1MPa

[0272] -RPM:12-16

[0273] 当片重增加至约2%、5%、8%和10%时,在包衣过程中取包衣片剂的样品。

[0274] G) 肠溶包衣的乳酸钙的溶出试验

[0275] 使用美国药典的桨式法,应用如下条件进行乳酸钙肠溶颗粒和片剂的溶出试验。

[0276] • 桨速:50rpm

[0277] • 介质:0.1N HCl (0-120分钟),磷酸盐缓冲液pH 6.8 (120-180分钟)

[0278] • 温度:37°C

[0279] • 分析方法:HPLC

[0280] H) 结果

[0281] (1) 乳酸钙在多种溶剂中的溶解度

[0282] 乳酸钙在异丙醇、乙醇、甲醇和水中的溶解度示于表5中。正如从该表中可以看出,五水合物形式和干燥形式的溶解度彼此不同。如所预期的,乳酸钙的五水合物形式在水中显示出99.48mg/mL的高溶解度,但在异丙醇中为0.024mg/mL,在乙醇中为1.464mg/mL,并且在甲醇中为507.17mg/mL。(尽管乳酸钙在甲醇中的溶解度非常高,但自从Gincomin片剂的案件以来,甲醇在韩国不能用作包衣溶剂)。干燥的乳酸钙在甲醇中的溶解远高于五水合物形式的溶解。但是,溶液在在甲醇中750mg/mL干燥的乳酸钙的浓度下变得非常粘稠(如凝胶),因此我们无法添加任何更多药物来确定溶解度。

[0283] 表5. 在30°C多种溶剂中的乳酸钙的溶解度(五水合物和干燥形式)(平均值±SD, n=3)

溶剂	溶解度, mg/mL	
	乳酸钙五水合物 (29.19%水)	干燥乳酸钙 (4.05%水)
[0284] 异丙醇	0.024±0.003 乳酸钙 无水: 0.017 水: 0.007	0.046±0.016 乳酸钙 无水: 0.044 水: 0.002

[0285]	乙醇	1.464±0.02 乳酸钙 无水: 1.036 水: 0.427	1.206±0.050 乳酸钙 无水: 1.157 水: 0.049
	水	99.48±0.34 乳酸钙 无水: 70.44 水: 29.04	73.49±1.064 乳酸钙 无水: 70.51 水: 2.98
	甲醇	507.17±8.74 乳酸钙 无水: 359.11 水: 148.05	>750*

[0286] \*溶液在在甲醇中750mg/mL干燥乳酸钙的浓度下变成高度粘稠(如凝胶),使得我们不能添加任何更多的药物来测定溶解度。

[0287] (2) 药物从乳酸钙肠溶包衣片剂中的溶出

[0288] 使用聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯作为肠溶包衣剂以0%、2.1%、5.7%、8.3%和10.9%的水平给片剂包肠溶衣。在pH 6.8的0.1N HCL中进行片剂溶出试验120分钟,然后在用磷酸盐缓冲液调整pH 6.8达1小时后进行另外的试验。结果如表6和图3中所示。

[0289] 表6. 药物从包含乳酸钙的肠溶包衣片剂中的释放(平均值±SD, n=3)

时间 (分钟)	释放的药物, %				
	EC 10.9%	EC 8.3%	EC 5.7%	EC 2.1%	未包衣的
0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
15	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	97.7±3.5
30	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	97.8±2.2
60	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	6.9±1.5	97.3±2.7
90	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	23.8±11.1	97.2±2.4
120	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	41.2±18.5	97.3±3.0
130	0.0±0.0	0.0±0.0	8.3±3.3	100.3±1.4	
140	2.4±4.1	54.9±19.8	101.4±0.4	101.1±1.3	
150	96.4±3.3	99.8±0.9	101.5±0.4	101.2±0.9	
165	99.4±1.7	100.1±0.9	101.5±0.4	101.0±1.3	
180	99.1±2.0	100.0±0.8	101.7±0.1	101.4±1.0	

[0292] 用未包衣的片剂在0.1N HCl溶液中120分钟的溶出试验显示药物在15分钟时已完全溶出。在2.1%肠溶包衣片剂的情况下,药物的溶出在0.1N HCl溶液中在60分钟开始,并

且约41%的药物在120分钟时溶出。此后,药物在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中在10分钟时完全溶出。如上所述,认为肠溶包衣不足以在酸性溶液中开始溶出。

[0293] 另一方面,在包衣5.7%或以上的片剂的情况下,直至120分钟,没有药物从0.1N HCl溶液溶出。然后,在pH 6.8下,药物20分钟时从5.7%肠溶包衣片剂中完全溶出,在30分钟时从8.3%肠溶包衣片剂中完全溶出,并且在45分钟时从10.9%肠溶包衣片剂中完全溶出。

[0294] 基于该结果,如图3所示,发现约5%的片剂肠溶包衣在胃中显示出足够的耐酸性并且可以在短时间内完全溶出。

[0295] (3) 药物从乳酸钙肠溶颗粒中的溶出

[0296] 使用HPMCP作为肠溶衣剂,以0%、45%、60%和100%的水平肠溶包衣颗粒。颗粒的溶出试验在0.1N HCl中进行120分钟,然后在用磷酸盐缓冲液调节pH 6.8达1小时后进行另外的试验。结果显示在表7和图4中。正如从这些数据可以看出,药物在试验的15分钟后完全溶出,如未包衣片剂的情况。

[0297] 表7. 从包含乳酸钙的肠溶包衣颗粒中的药物释放(平均值±SD, n=3)

时间 (分钟)	释放的药物, %			
	EC100%	EC60%	EC45%	未包衣的
0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
[0298] 15	0.0±0.0	2.0±0.0	10.0±0.4	100.6±0.8
30	2.9±0.2	4.6±0.4	15.6±0.8	100.9±0.8
60	6.8±0.3	10.8±0.3	25.5±0.8	100.8±1.1
90	11.1±0.3	16.0±0.9	33.8±1.2	100.6±1.2
120	15.1±0.3	21.6±0.9	40.3±1.1	100.9±1.2
[0299] 130	70.7±1.5	88.7±2.9	98.7±0.6	
140	95.7±3.3	102.9±2.7	100.1±0.7	
150	100.1±0.7	102.5±2.0	99.5±0.4	
165	100.4±0.7	100.3±0.7	99.6±0.5	
180	100.3±0.8	101.0±1.8	100.1±1.0	

[0300] 对于45%肠溶包衣颗粒,药物在15分钟时在0.1N HCl中开始溶出,并且约40%的药物在120分钟时溶出。

[0301] 该结果与更高水平的肠溶包衣颗粒相似。在60%肠溶包衣颗粒中,溶出约22%的药物,并且在100%肠溶包衣颗粒中,溶出约15%的药物。这表明肠溶包衣不完全。随后,对于45%和60%的肠溶包衣颗粒,药物在140分钟(在肠液中20分钟)时完全溶出,并且对于100%肠溶包衣颗粒,药物在150分钟(在肠液中30分钟)完全溶出。该结果的原因可能是由于制备中使用的乳酸钙原料的尺寸不一致,因此,一些细颗粒没有被包衣或比其它细颗粒包衣更薄。这种溶出程度不可忽略,但在实际制备中可以用150%的肠溶包衣进行控制,并且在初步试验时的生产中不能认为是大量的。

[0302] (4) 肠溶包衣的乳酸钙的稳定性试验

[0303] 用含有聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯以2.1%、5.7%、8.3%和10.9%水平的肠溶包衣片剂,和用HPMC以45%、60%和100%水平的包衣颗粒观察乳酸钙制剂的稳定性。在40℃储存1、2和4周后,评价肠溶包衣片剂和颗粒在溶出特性方面的稳定性。结果显示在表8和9中,并且每个肠溶包衣水平的乳酸钙的稳定性分别显示在图5和6中。

[0304] 如表8和图5所示,除了在2.1%肠溶包衣片剂的情况下,在当时和40℃储存4周后肠溶包衣片剂的溶出特性没有差异。然而,这种差异被认为是由于少量包衣剂的不均匀包衣而不是储存温度的影响。在储存1、2和4周的样品之间的溶出特性没有差异。总之,当储存4周时,含有乳酸钙作为主要成分的肠溶包衣片剂的溶出特性没有变化。

[0305] 此外,如表9和图6所示,肠溶包衣颗粒0时间和在40℃储存4周后的溶出特性没有差异。总之,肠溶包衣乳酸钙制剂是稳定的,并且即使在高温下储存,它们的溶出特性也没有改变。

[0306] (5) 结论

[0307] 为了保护易受来自胃的胃酸和肠道酶影响的乳酸钙并且在到达大肠之前改善其在小肠中的吸收,将乳酸钙配制成肠溶包衣片剂和胶囊剂。两种制剂都达到了基于药物评价的研究目标。可以得出结论,当考虑到制备的容易性时,片剂形式是优选的,前提是乳酸钙对人体的剂量为几十毫克。

[0308] 此外,在40℃的加速条件下测量1、2和4周的稳定性,并且在测试之前即刻测量的稳定性之间没有观察到差异。

[0309] 然而,在用2.1%含量包衣的片剂的情况下,在0时测量的特性之间的溶出特性存在轻微差异,但样品之间的稳定性没有显著性差异。

[0310] 表8. 从储存在40℃达1、2和4周的包含乳酸钙的肠溶包衣片剂的药物释放(平均值±SD, n=3)

[0311]

周	时间 (分钟)	释放的药物, %				
		EC 10.9%	EC 8.3%	EC 5.7%	EC 2.1%	未包衣的
1	0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	15	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	98.1±1.1
	30	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	3.3±1.5	98.4±1.8
	60	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	18.9±4.1	98.6±1.0
	90	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	41.0±10.5	98.3±1.3
	120	0.0±0.0	0.0±0.0	6.2±3.4	98.6±1.4	98.6±1.3
	130	0.0±0.0	0.0±0.0	8.3±3.3	100.3±1.4	
	140	0.0±0.0	63.3±39.4	102.2±2.7	99.1±1.2	
	150	95.2±3.8	96.9±1.0	101.9±1.6	99.5±1.3	
	165	99.9±0.8	97.9±1.7	101.8±1.8	99.7±1.2	
	180	100.1±1.5	99.4±1.8	101.9±1.6	100.0±1.5	
2	0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	15	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	97.8±1.7
	30	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	3.2±3.2	98.2±2.1
	60	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	14.8±6.9	97.8±1.5
	90	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	42.0±23.8	98.5±1.4

[0312]

4	120	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	56.1±19.5	98.6±1.6
	130	0.0±0.0	0.0±0.0	1.7±3.0	97.5±0.5	
	140	0.0±0.0	38.7±20.3	97.7±2.2	97.8±0.8	
	150	97.7±0.9	97.5±2.4	97.9±1.8	97.7±0.4	
	165	100.1±2.0	99.0±1.9	98.1±2.0	98.0±0.4	
	180	99.6±1.1	99.1±2.8	97.6±1.7	98.1±0.4	
	0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	15	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	97.3±0.8
	30	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	1.1±1.8	97.6±1.0
	60	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	17.7±9.0	97.6±0.9
	90	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	35.4±11.3	97.8±0.3
	120	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	50.1±16.0	98.3±0.6
130	0.0±0.0	0.0±0.0	8.4±1.1	98.9±1.0		
140	0.0±0.0	56.6±34.9	99.8±0.6	99.8±1.0		
150	97.1±2.5	99.4±3.1	100.3±0.6	100.9±0.8		
165	100.6±2.0	100.7±3.8	100.9±0.8	101.4±0.8		
180	101.1±2.0	101.2±3.8	101.4±0.8	101.9±1.0		

[0313] 表9. 从储存在40℃达1、2和4周的包含乳酸钙的肠溶包衣颗粒的药物释放(平均值±SD, n=3)

[0314]

周	时间 (分钟)	释放的药物, %			
		EC100%	EC60%	EC45%	未包衣的
1	0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	15	0.0±0.0	2.0±0.0	10.8±1.7	98.4±0.3
	30	2.7±0.2	4.0±0.3	17.9±0.8	98.4±0.3
	60	6.1±0.5	9.3±0.1	25.0±1.4	98.9±0.3
	90	10.0±0.7	15.1±0.4	32.3±1.3	99.1±0.4
	120	13.7±1.0	20.0±0.5	39.0±2.5	98.9±0.4
	130	66.3±5.8	84.1±1.3	86.3±16.4	
	140	93.2±6.4	97.2±1.8	98.3±3.7	

[0315]		<b>150</b>	<b>95.6±4.5</b>	<b>98.5±1.2</b>	<b>98.2±3.2</b>		
		<b>165</b>	<b>96.3±1.8</b>	<b>98.9±1.2</b>	<b>97.8±0.6</b>		
		<b>180</b>	<b>96.1±3.9</b>	<b>99.8±1.6</b>	<b>97.3±1.4</b>		
	2	<b>0</b>	<b>0.0±0.0</b>	<b>0.0±0.0</b>	<b>0.0±0.0</b>	<b>0.0±0.0</b>	
		<b>15</b>	<b>0.0±0.0</b>	<b>2.0±0.1</b>	<b>9.6±1.3</b>	<b>98.9±1.6</b>	
		<b>30</b>	<b>2.7±0.4</b>	<b>3.8±0.3</b>	<b>17.3±0.8</b>	<b>99.2±1.4</b>	
		<b>60</b>	<b>6.1±0.2</b>	<b>8.8±0.2</b>	<b>24.3±1.8</b>	<b>99.8±1.1</b>	
		<b>90</b>	<b>9.9±0.3</b>	<b>14.3±0.5</b>	<b>31.9±1.5</b>	<b>99.9±1.3</b>	
		<b>120</b>	<b>12.5±0.9</b>	<b>19.7±0.2</b>	<b>39.2±0.5</b>	<b>100.3±1.4</b>	
		<b>130</b>	<b>56.7±8.2</b>	<b>83.7±7.7</b>	<b>95.4±0.6</b>		
		<b>140</b>	<b>86.4±5.9</b>	<b>97.3±1.6</b>	<b>97.1±0.3</b>		
		<b>150</b>	<b>92.6±4.0</b>	<b>97.3±1.0</b>	<b>96.9±1.0</b>		
<b>165</b>		<b>94.2±1.3</b>	<b>98.2±1.5</b>	<b>98.8±2.3</b>			
<b>180</b>	<b>95.4±4.2</b>	<b>98.6±1.4</b>	<b>98.7±2.3</b>				
4	<b>0</b>	<b>0.0±0.0</b>	<b>0.0±0.0</b>	<b>0.0±0.0</b>	<b>0.0±0.0</b>		
	<b>15</b>	<b>0.0±0.0</b>	<b>2.1±0.5</b>	<b>10.1±0.8</b>	<b>99.7±0.2</b>		
	<b>30</b>	<b>2.6±0.5</b>	<b>4.1±0.3</b>	<b>14.7±0.9</b>	<b>99.9±0.6</b>		
	<b>60</b>	<b>6.1±1.0</b>	<b>9.3±0.2</b>	<b>23.3±0.8</b>	<b>99.6±0.2</b>		
	<b>90</b>	<b>10.3±1.5</b>	<b>14.5±0.2</b>	<b>32.6±0.5</b>	<b>99.7±0.3</b>		
	<b>120</b>	<b>13.6±1.7</b>	<b>18.9±0.4</b>	<b>37.2±0.5</b>	<b>100.4±0.3</b>		
	<b>130</b>	<b>69.0±7.0</b>	<b>90.8±8.7</b>	<b>98.1±1.2</b>			
	<b>140</b>	<b>93.4±2.4</b>	<b>98.3±1.3</b>	<b>98.3±1.7</b>			
	<b>150</b>	<b>97.5±1.2</b>	<b>100.4±0.8</b>	<b>98.5±1.4</b>			
	<b>165</b>	<b>97.7±0.7</b>	<b>101.9±0.4</b>	<b>99.2±0.5</b>			
	<b>180</b>	<b>98.2±1.5</b>	<b>100.9±0.9</b>	<b>99.7±0.7</b>			

[0316] 实施例11:胶囊剂的制备

[0317] 1. 使用流化床制粒机对恒定大小的种喷雾乳酸钙溶液以形成药物层,并且将形成的球形颗粒包肠溶衣。

[0318] 2. 将乳酸钙过筛,并且仅选择某些大小,并且使用流化床制粒机包肠溶衣。

[0319] 3. 将乳酸钙与溶于有机溶剂的粘合剂混合,产生湿物质团。使用挤出机制粒,然后使用球形造粒机(spheronizer)进行球形造粒,以制备球形颗粒,然后包肠溶衣。

[0320] 在如上所述制备球形颗粒的过程中,如果需要,可以加入多种药学上可接受的添加剂。

[0321] 尽管使用球形制粒机,但是除了流化床制粒机以外,还可以使用具有相似功能的其它类型的制粒机。

[0322] 肠溶包衣剂的实例包括邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、醋酸邻苯二甲酸纤维素 (CAP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 (PVAP)、虫胶、甲基丙烯酸及其酯的聚合物 (**Eudratgit®**)。然而,本发明不限于此,并且包括可以用于肠溶包衣药物的物质。如上所述,通过常规方法,使用常用添加剂将包含乳酸钙的胶囊剂内容物包肠溶衣并且放入适当大小的胶囊中以制备胶囊剂。

[0323] 或者,可以使用常规添加剂,通过常规方法制备包含乳酸钙的胶囊内容物,并且将内容物放入适当大小的胶囊中,并且给胶囊包肠溶衣。

[0324] 实施例12:片剂的制备

[0325] 使用常用添加剂,通过常规方法制备包含乳酸钙的片剂,并且包肠溶衣。

[0326] 或者,给乳酸钙粉末包肠溶衣,并且用于使用常规添加剂,以常规方式制备片剂。

[0327] 此外,通过常规方法,使用常用添加剂制备包含乳酸钙的片剂,并且包肠溶衣,并且可以任选使用常用添加剂通过常规方法包糖衣。

[0328] 制备实施例12-1

[0329] 使用Fitzmill锤头以500rpm的转速研磨300g乳酸钙,并且使细粉通过60目筛用于制备。将该粉末加入到750g无水乙醇中,制成混悬液。在搅拌下向该溶液中加入9.5g HPMC 29105cps和0.5g PEG,并且允许静置过夜。使用流化床包衣锅,将该溶液在约40°C温度喷在300g 20-25种上以制备药物层。将溶于乙醇:水(95:5)混合物的肠溶包衣溶液HPMCP 95和甘油5喷在颗粒上,以便将内含物重量增加核心的30%。(或者,将聚维酮(PVP K30)150g加入到溶液中,同时搅拌至完全溶解。)

[0330] 制备实施例12-2

[0331] 将300g乳酸钙用60目筛过筛,并且将筛上剩余的细颗粒用于制备。将溶于乙醇:水(95:5)混合物的肠溶包衣溶液HPMCP 95和甘油5喷在颗粒上,以便将内含物重量增加核心的150%。

[0332] 制备实施例12-3

[0333] 首先,称重乳酸钙(100mg)和VIVAPUR 12(49.25mg, JRS Pharma, Rosenberg, Germany),并且充分混合。然后将硬脂酸镁(0.75mg)与该混合物混合。使用8mm凹形冲头将这种最终混合物压制成150mg/片。将硬度调整至80-100N。通过将聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯溶于异丙醇:二氯甲烷(6:4)的混合物中以包含6%包衣基质来制备肠溶包衣溶液。将该溶液喷在片剂上以便将片剂重量增加5%。

[0334] 实施例13:长效制剂的体内效能

[0335] 以如下重量比制备长效制剂:乳酸钙:多糖(MC):油(玉米油+单硬脂酸甘油酯)=1:4:10。制备的组合物形成均匀溶液相,其易于将注射剂施用于患者。使用这种组合物,乳酸钙连续释放至多15天。

[0336] 肿瘤发生

[0337] 将人结肠直肠癌细胞( $5 \times 10^6$ )植入Balb/c裸鼠胁腹。使肿瘤大小生长至150-200mm<sup>3</sup>,然后施用乳酸钙。

[0338] 乳酸钙施用

[0339] 第1组:媒介物施用(对照组)。

[0340] 第2组:每日2次(B.I.D)皮下施用乳酸钙(2mg/kg)达21天。

[0341] 第3组:在本试验的第1天皮下施用一次包含乳酸钙(200mg/kg)的长效制剂药物。

[0342] 第4组:在本试验的第1天皮下施用一次包含乳酸钙(400mg/kg)的长效制剂药物。

[0343] 抗肿瘤效能

[0344] 每周3次测量肿瘤体积,直至试验结束,并且通过计算最小(M)和最大(L)肿瘤线性尺寸( $L \times M^2/2$ )记录。在试验的最后一天解剖后测量肿瘤重量。将肿瘤块切成5 $\mu$ m,然后用苏木精和伊红染色用于组织学分析。

[0345] 毒性

[0346] 每周3次测量每只动物体重,直至试验的最后一天。肿瘤活检后,观察内部器官的情况。

[0347] 结果

[0348] 如图7中所示(肿瘤体积测量值),在单次施用200mg/kg长效制剂后2周,与对照组相比肿瘤生长被抑制约20%。与对照组相比,肿瘤生长在400mg/kg长效治疗组中显著被抑制约45%。施用400mg/kg长效制剂的结果表明与每日乳酸钙施用21天类似的抗癌效能。这些结果表明包含乳酸钙的长效制剂在适当浓度下可以表现出与3-周乳酸钙给药类似的长效抗肿瘤效能,甚至仅施用一次。

[0349] 如图8中所示(肿瘤生长比较),21天乳酸钙-和长效(400mg/kg)-治疗组21天的肿瘤大小明显比对照组小。尽管200mg/kg长效组显示出与对照组类似的肿瘤生长,但是观察到乳酸钙导致的炎性应答在组织中明显。

[0350] 如图9中所示(肿瘤重量比较),试验结束时解剖的肿瘤重量的平均值在200mg/kg长效治疗组中比对照组减小约15%。并且肿瘤重量在400mg/kg长效治疗组中比对照组显著减小约40%,该结果与使用乳酸钙21天的每日治疗组类似。这些结果表明包含乳酸钙的长效制剂在适当浓度下可以显示出与3-周乳酸钙给药类似的长效抗肿瘤效能,甚至仅施用一次。

[0351] 如图10中所示(组织学分析),长效制剂组能够证实组织中的内部坏死,例如每日施用乳酸钙21天,尽管仅施用一次。

[0352] 每周3次测量体重,组间体重无差异。该结果表明长效制剂药物在试验期间无毒性。

[0353] 进行解剖以检查内部器官的功能状态。经证实,使用长效制剂药物甚至对内脏包括肺、心脏、肝和肠无影响。

[0354] 实施例14:确定长效制剂的最佳组成的原理

[0355] 通过改变组成制备长效制剂,然后研究制剂的溶液状态、注入患者的可能性和药物释放特性。

[0356] 表10.多种组成重量比的药物释放特性

	乳酸钙比例	多糖(甲基纤维素或果胶)比	油(玉米油)+聚合物(泊洛沙姆)比	制剂状态	非肠道注射	药物释放
	1	<0.2	5-30	均匀溶液	可注射	快速释放
	1	0.2-5	5-30	均匀溶液	可注射	持续释放
[0357]	1	>5	5-30	高度粘稠或沉淀	不可注射	
	1	0.2-5	<5	高度粘稠或沉淀	不可注射	
	1	0.2-5	>30	均匀溶液	可注射,但用于皮下注射体积过大	持续释放

[0358] 具有乳酸钙:多糖:油(玉米油)+聚合物(泊洛沙姆)(1:0.2:5~1:5:30)的组成比的溶液显示均匀相,其可给患者注射,并且药物持续释放直至144小时。

[0359] 当多糖与乳酸钙的组成比小于0.2时,药物在6-24小时内快速释放。

[0360] 当组成为多糖大于乳酸钙的5倍时,该溶液不可给患者注射,因为它沉淀并且高度粘稠。

[0361] 当组成为油(玉米油)+聚合物(泊洛沙姆)大于乳酸钙的30倍时,该溶液可注射,然而,体积过大,不适合于皮下注射。

[0362] 实施例15:体内转移作用

[0363] 细胞培养和试剂

[0364] 人结肠直肠癌细胞系(HCT-116)购自American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA)。将细胞维持在5%CO<sub>2</sub>的加湿气氛中在37℃在补充10%胎牛血清(Welgene, Daegu, South Korea)、100IU/mL青霉素和100μg/mL链霉素(Welgene, Daegu, South Korea)的RPMI-1640培养基(Welgene, Daegu, South Korea)中。乳酸钙(CaLa)购自Sigma-Aldrich(St Louis, MO, USA)。通过皮下注射将乳酸钙每日2次施用3周。

[0365] 脾内注射

[0366] 用2%异氟烷麻醉小鼠。将5×10<sup>6</sup>个HCT116细胞混悬于100μL磷酸盐缓冲盐水中用于一次注射。做小的左肋腹切开并且外露脾用于脾内注射。将制备的细胞用30-号针头注入脾。为了防止肿瘤细胞渗漏和出血,在注射部位上用棉签按压固定1分钟。使注射的脾返回至腹部并且用6-0号黑色丝线缝合伤口。

[0367] 结果

[0368] 如图11中所示,与对照组相比,通过乳酸钙施用抑制转移,并且甚至在肿瘤发生的情况下,证实通过乳酸钙的抗肿瘤作用诱导炎症响应。

[0369] 实施例16:肠溶包衣制剂的体内效能

[0370] 肿瘤发生

[0371] 将人结肠直肠癌细胞 ( $2.5 \times 10^6$ ) 植入Ba1b/c裸鼠肋腹。使肿瘤大小生长至150-200mm<sup>3</sup>,然后施用乳酸钙。

[0372] 乳酸钙施用

[0373] 第1组:媒介物施用(媒介物对照组)。

[0374] 第2组:每周5天口服施用包含乳酸钙(100mg/kg)的肠溶包衣制剂药物,持续3周。

[0375] 抗肿瘤效能

[0376] 每周3次测量肿瘤体积,直至试验结束,并且通过计算最小(M)和最大(L)肿瘤线性尺寸( $L \times M^2/2$ )记录。在试验的最后一天解剖后测量肿瘤重量。

[0377] 毒性

[0378] 每周3次测量每只动物体重,直至试验的最后一天。肿瘤解剖后,观察内部器官的情况。

[0379] 结果

[0380] 如图12中所示(肿瘤体积测量),单次施用100mg/kg肠溶包衣制剂后3周,与对照组相比,肿瘤生长被抑制约36%。

[0381] 如图13中所示(肿瘤生长比较),肠溶包衣(100mg/kg)-治疗组的肿瘤大小明显比对照组小。

[0382] 如图14中所示(肿瘤重量比较),试验结束时解剖的肿瘤重量平均值在100mg/kg肠溶包衣治疗组中比对照组减小约25%。

[0383] 每周测量体重,并且组间体重无差异。该结果表明肠溶包衣制剂药物在试验期间无毒性。

[0384] 进行解剖以检查内部器官的功能状态。经证实,使用肠溶包衣制剂药物甚至对内部器官包括肺、心脏、肝和肠无影响。

[0385] 上述具体实施方案的描述如此完整地揭示出本发明的一般特性,而其它特性可以在不脱离本发明一般理念的情况下通过应用本领域技术人员范围内的知识易于修饰和/或变化用于多种应用。因此,基于本文提供的教导和指导原则,预期这类变化和修饰在所公开的实施方案的相当方案的含义和范围内。应当理解,本文的措词或术语的目的在于描述而非限制,使得本说明书的术语或措词应由本领域技术人员根据教导和指导原则解释。

[0386] 本发明的幅度和范围不应限于任意上述示例性实施方案,而是仅应当根据如下权利要求及其相当方案确定。

[0387] 本文所述的所有不同方面、实施方案和选择可以以任意和所有的变化形式合并。

[0388] 本说明书中提及的全部出版物、专利和专利申请作为引用并入本文,其程度与将每一出版物、专利或专利申请各自特别地和分别地作为引用并入相同。

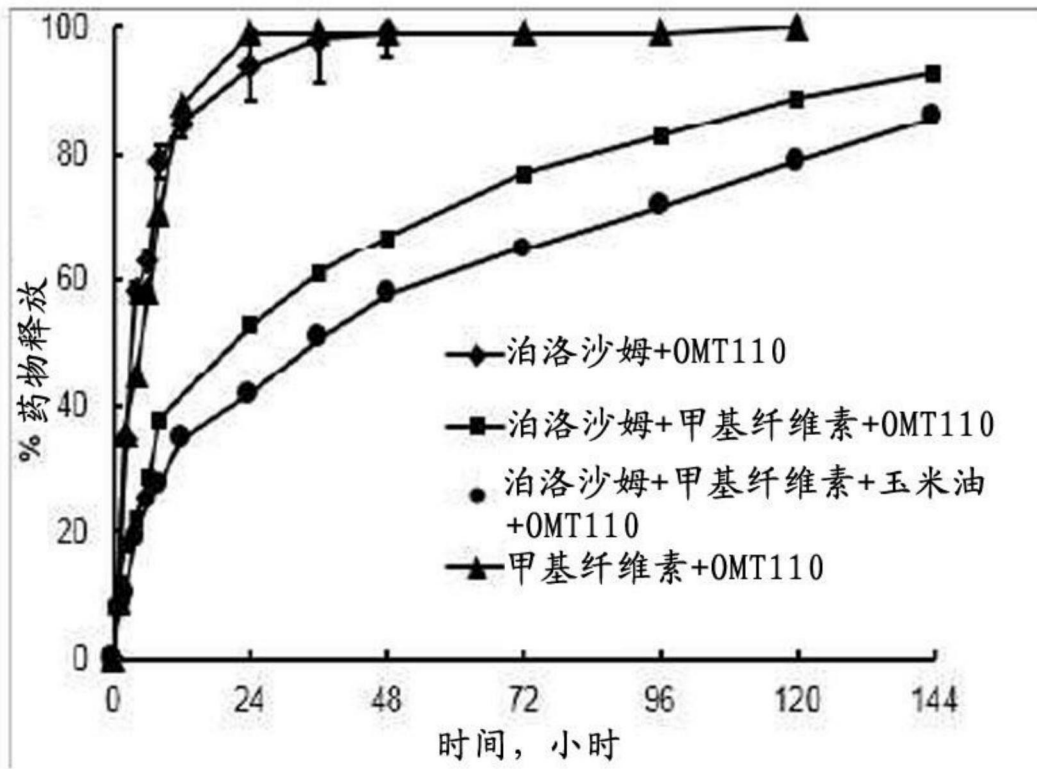


图1

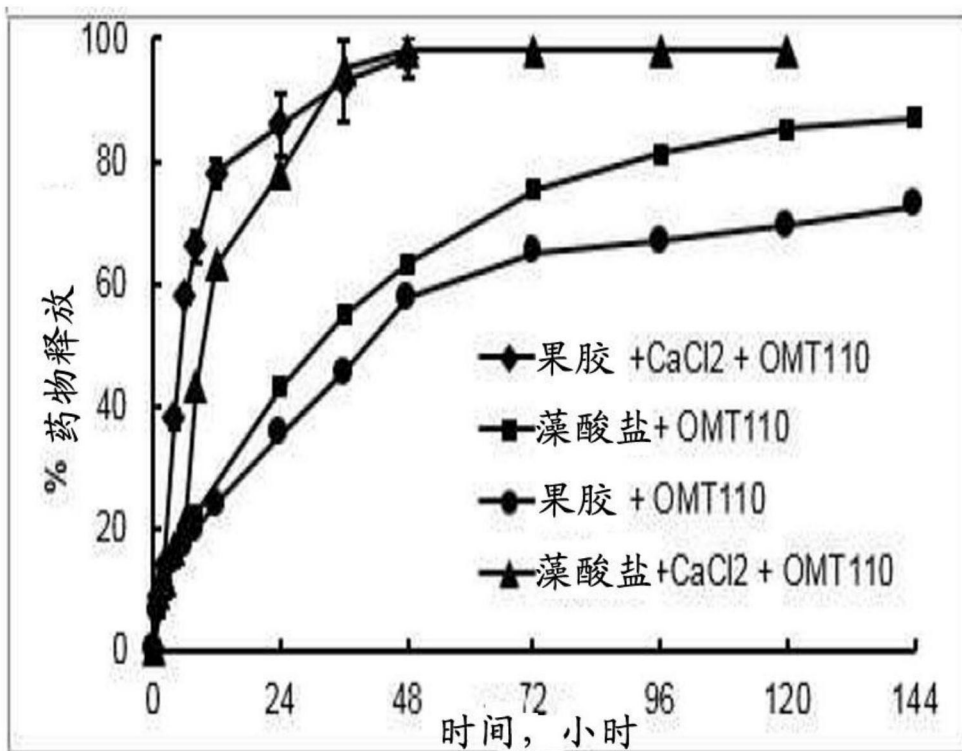


图2

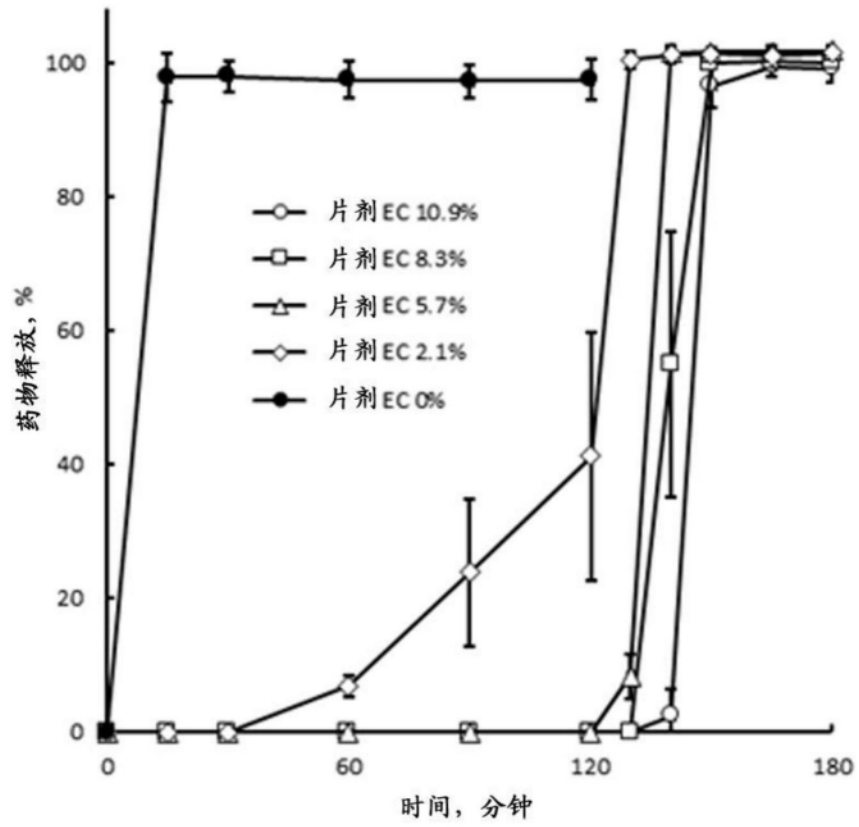


图3

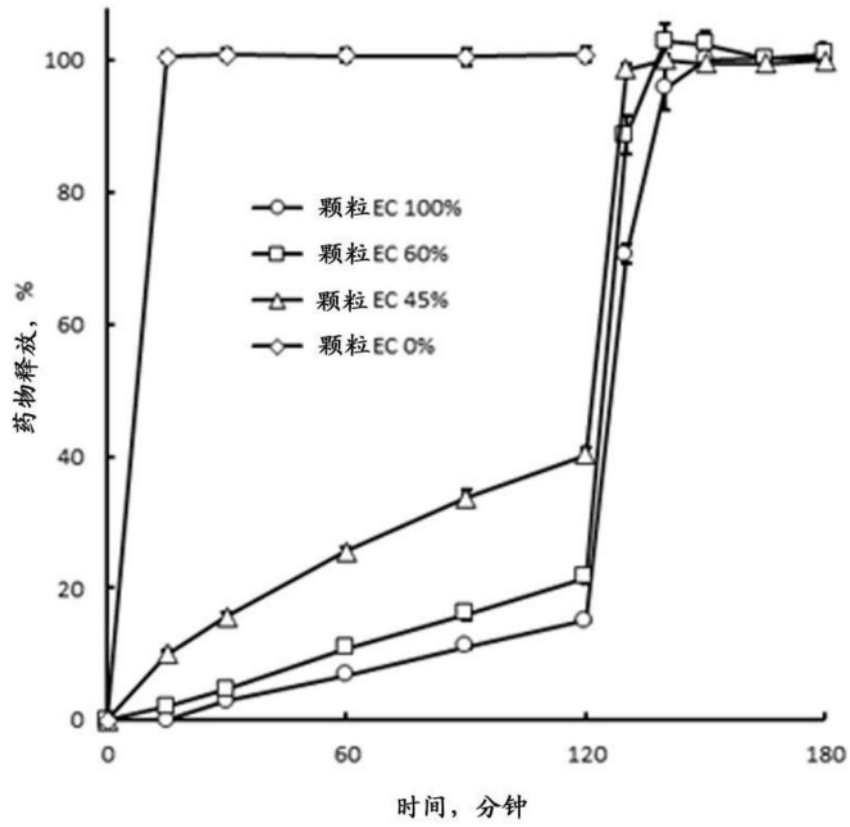


图4

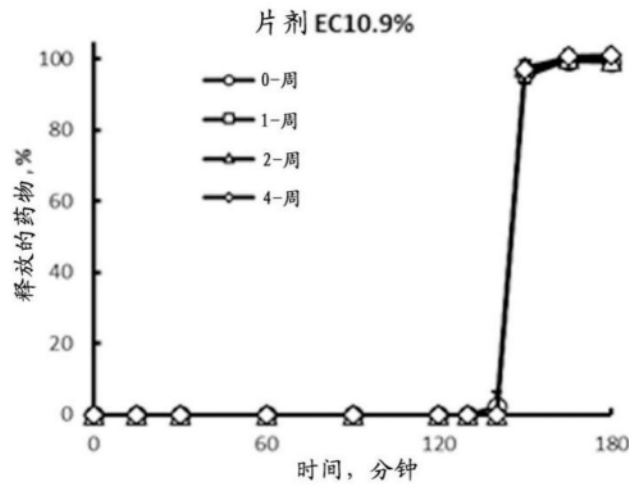


图5A

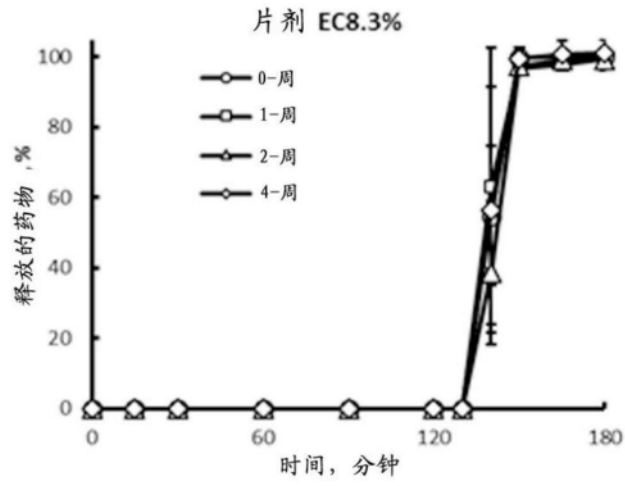


图5B

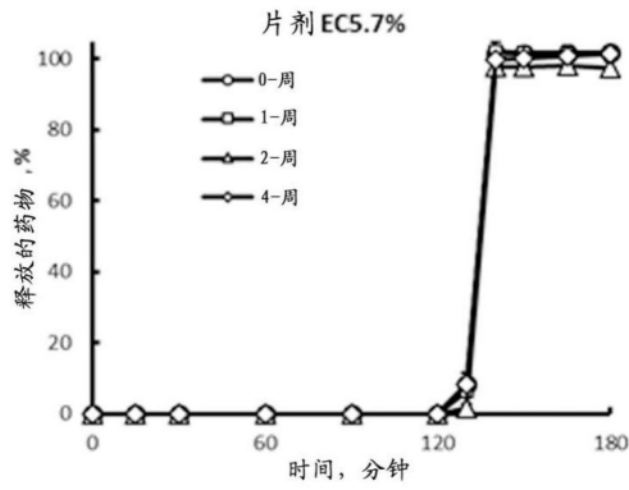


图5C

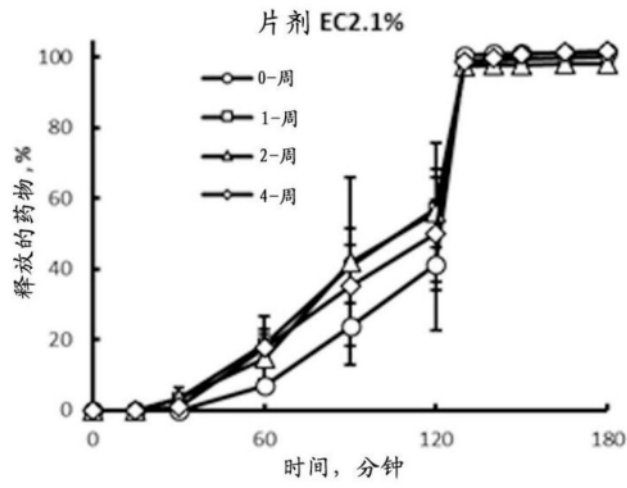


图5D

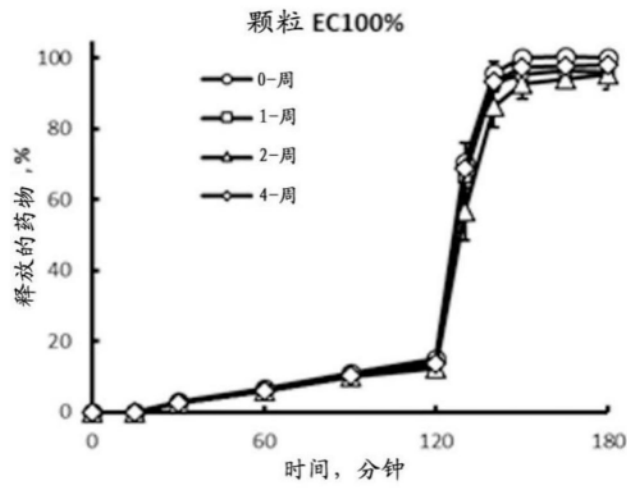


图6A

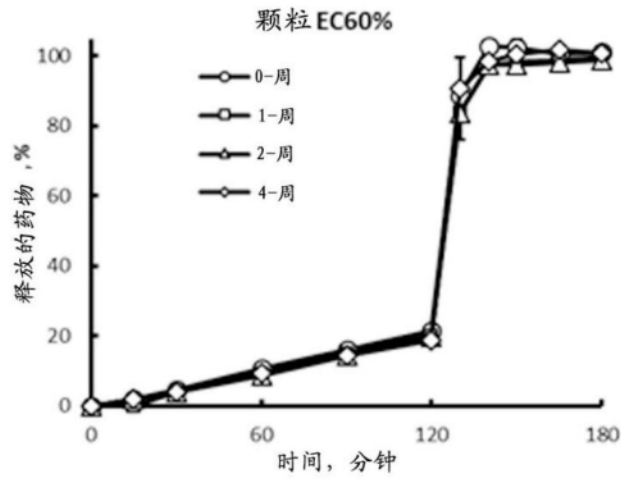


图6B

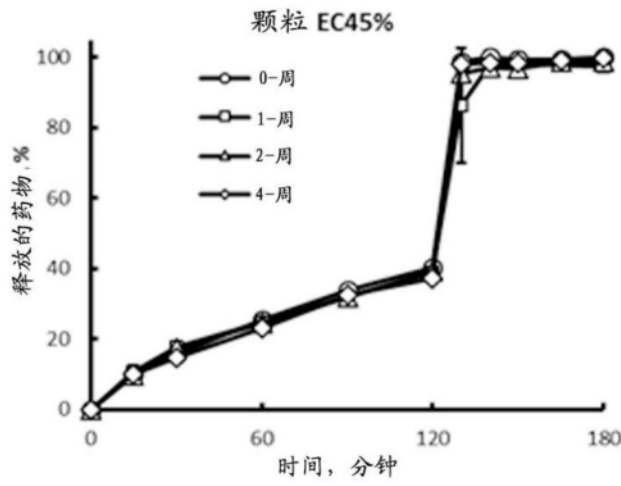


图6C

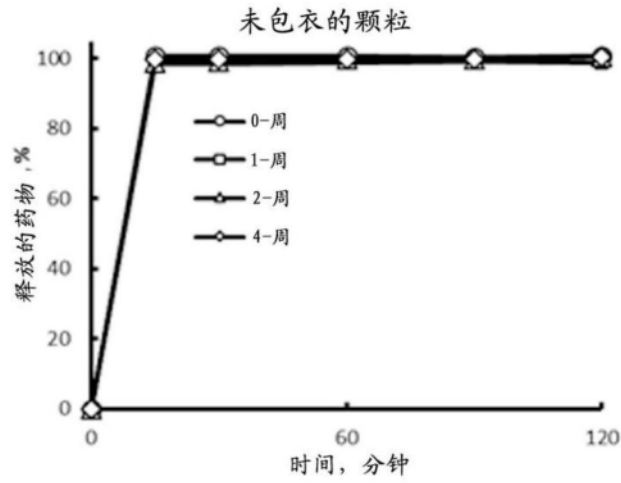


图6D

长效

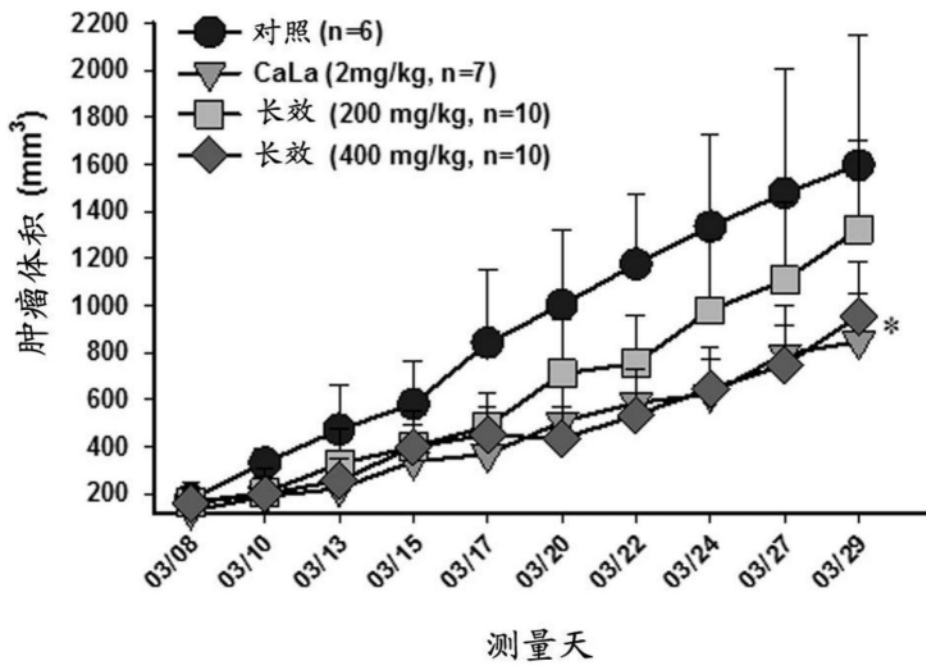


图7

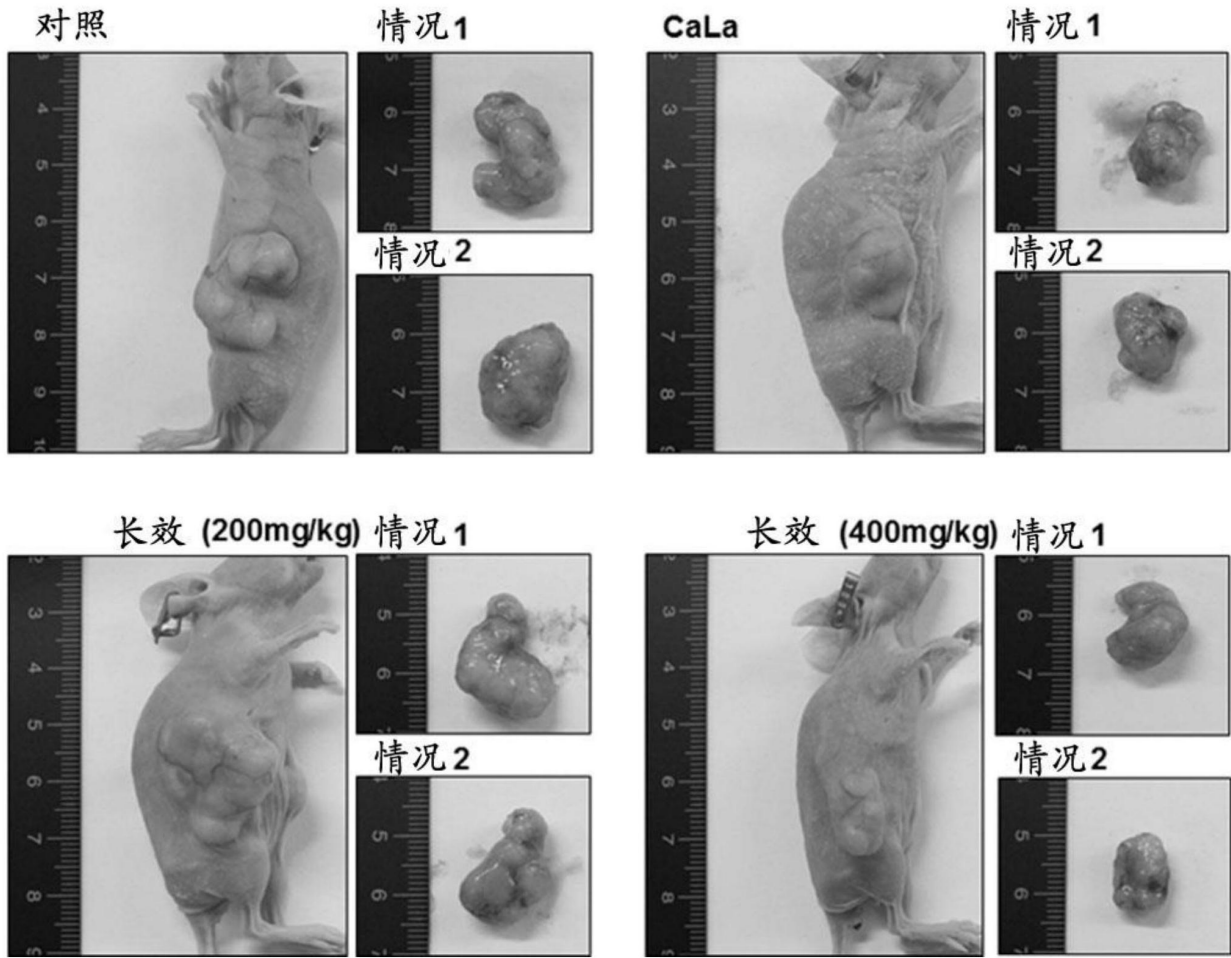


图8

### 长效

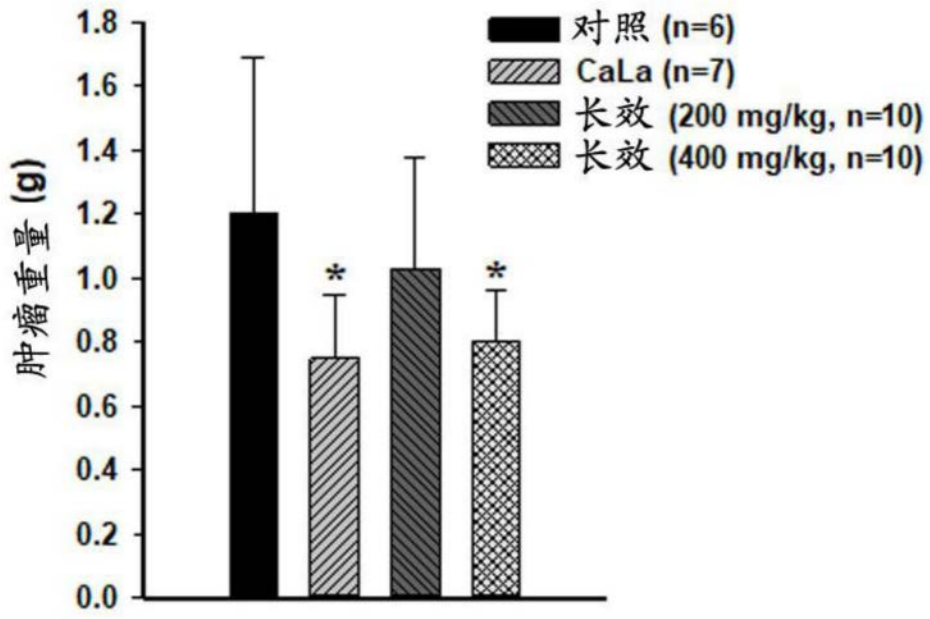


图9

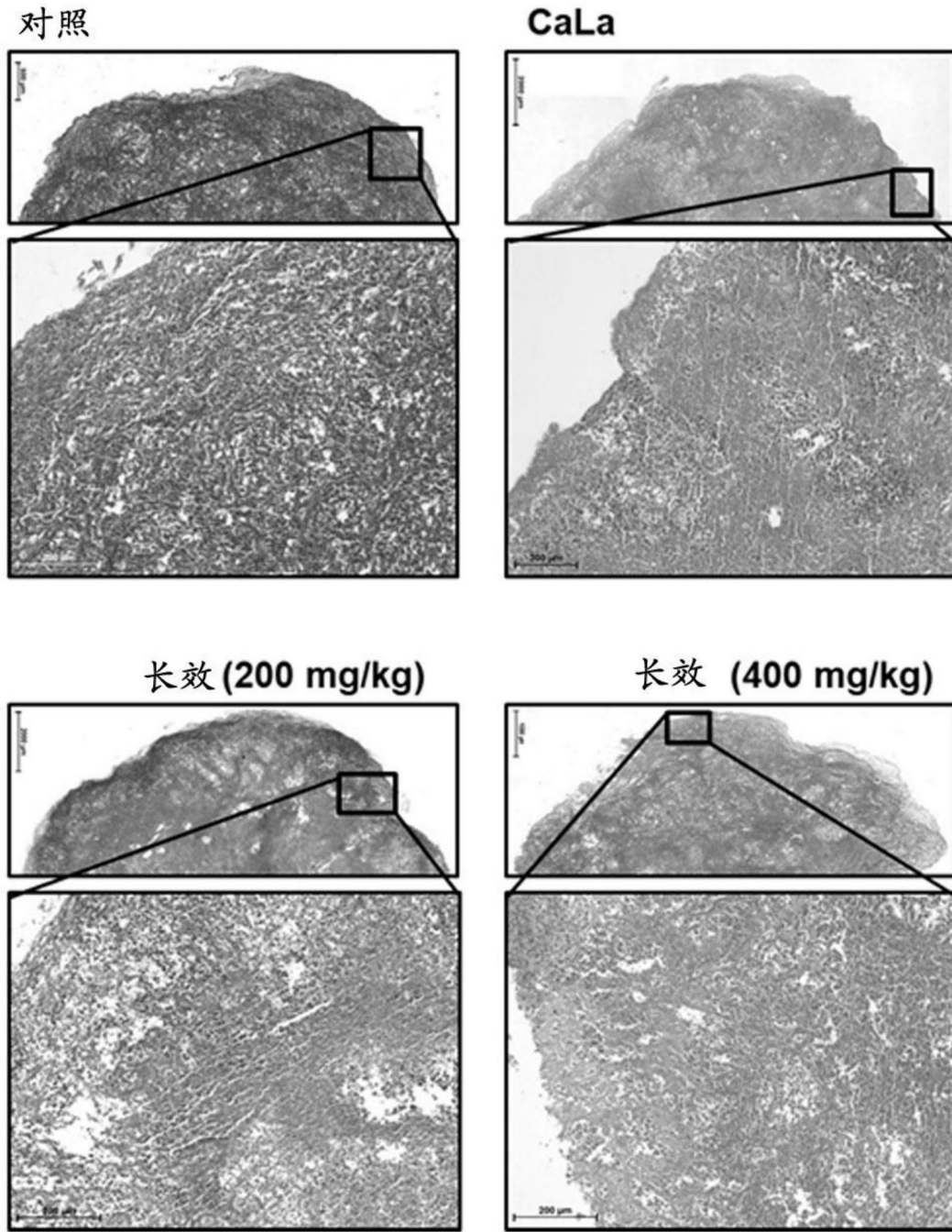


图10

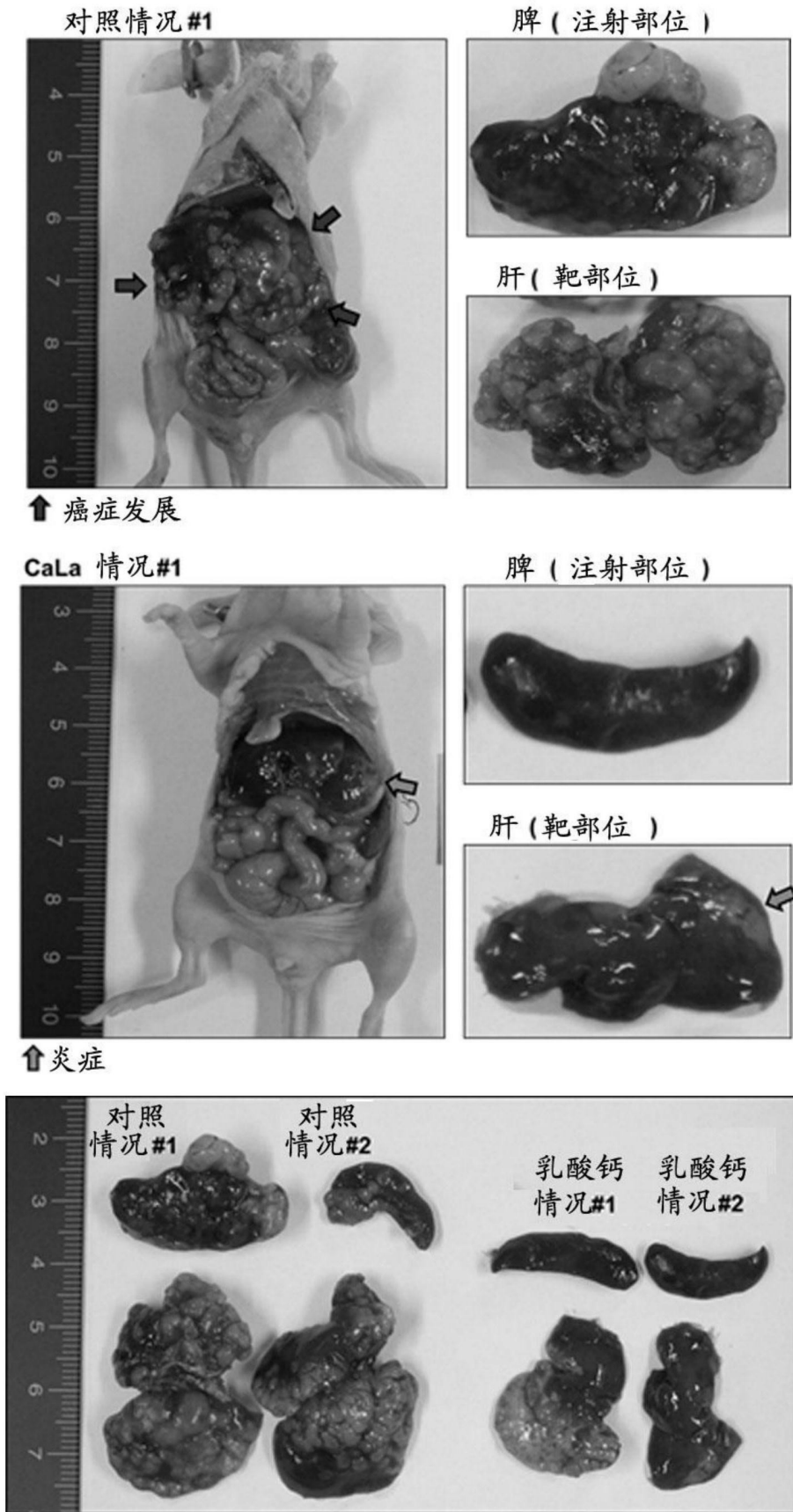


图11

### 肠溶包衣

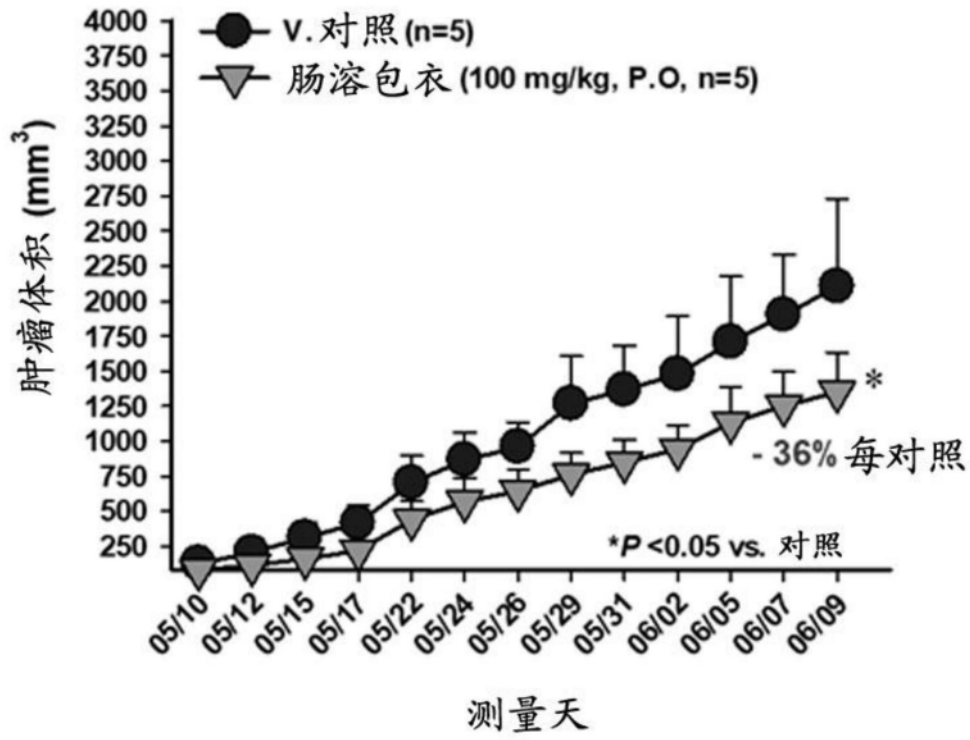


图12

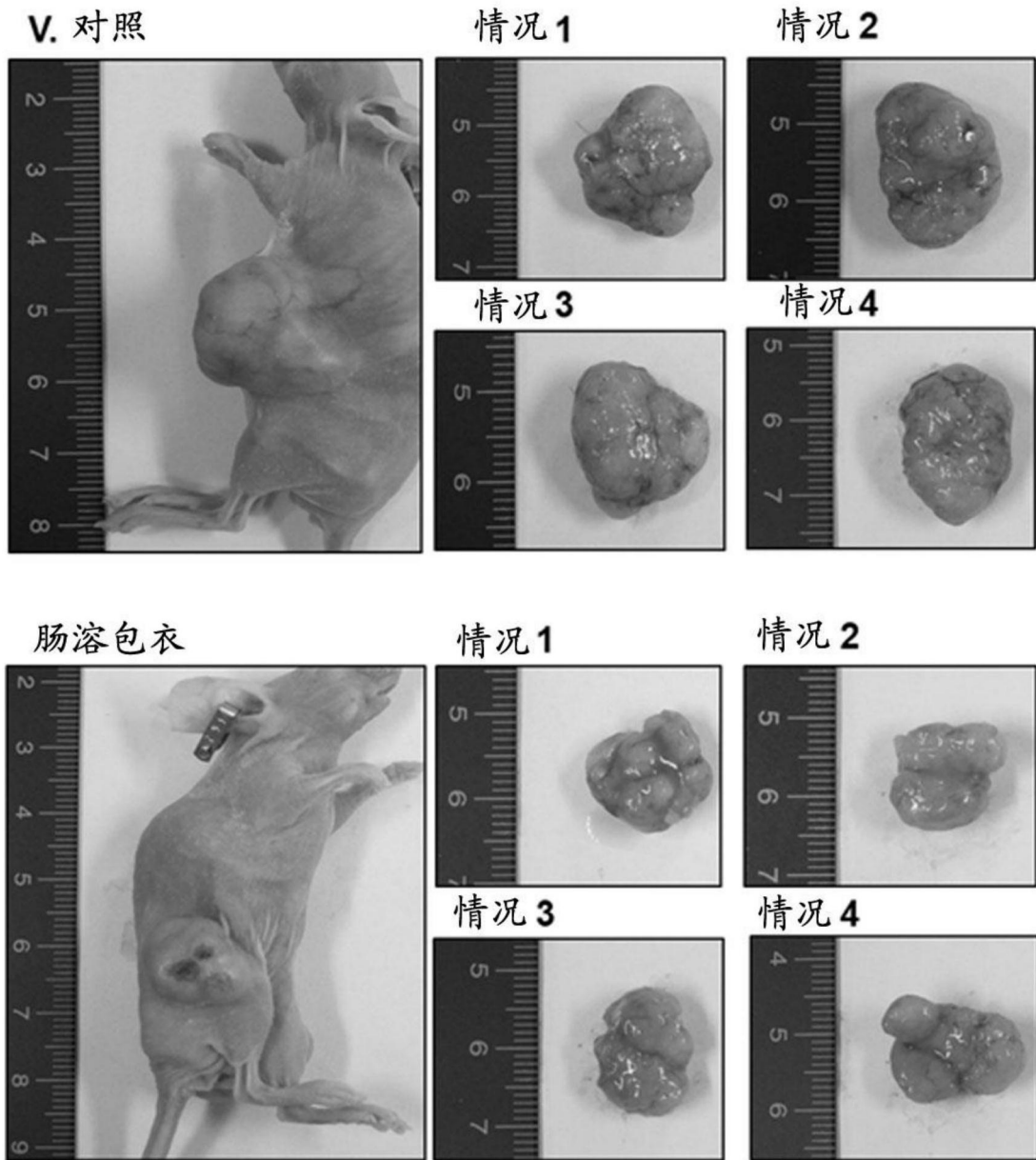


图13

### 肠溶包衣

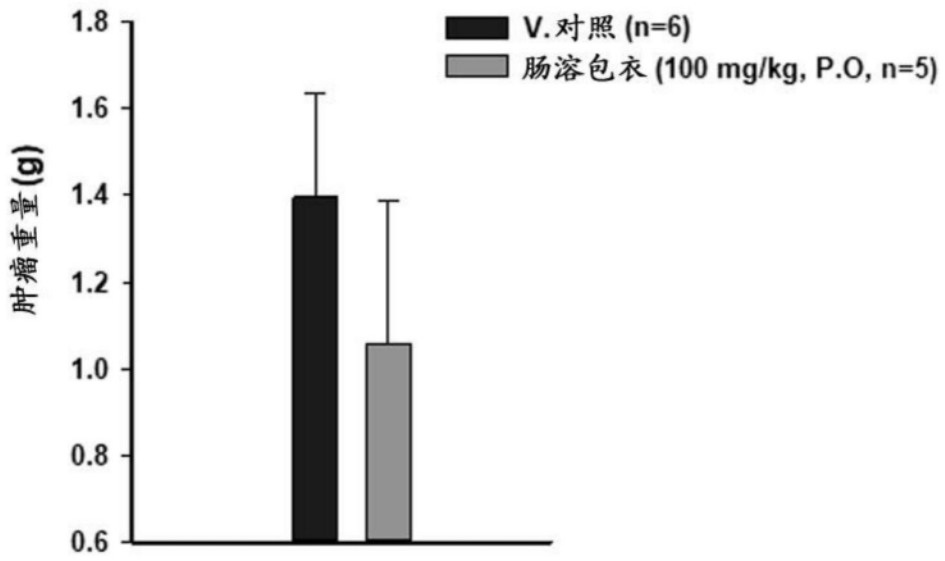


图14