



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I437995 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：097142732

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/685 (2006.01)**A61K47/24 (2006.01)**A61K47/48 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2007/11/05

世界智慧財產權組織

PCT/CN2007/003128

(71)申請人：塞爾辛股份有限公司 (美國) CELSION CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：梅興國 MEI, XINGGUO (CN)；姜慶偉 JIANG, QINGWEI (CN)；余惟平 YU, WEIPING (CA)

(74)代理人：陳展俊；林聖富

(56)參考文獻：

US 6726925B1

US 2005/0019266A1

審查人員：李淑禎

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：9 共 0 頁

(54)名稱

新穎的熱敏性內含治療劑之脂質體

NOVEL THERMOSENSITIVE LIPOSOMES CONTAINING THERAPEUTIC AGENTS

(57)摘要

本發明提供有效用於輸送活性劑的新穎脂質體，活性劑例如治療劑。本發明還提供包含這樣的脂質體的組合物和利用這樣的脂質體治療疾病的方法。

The present invention provides novel liposomes useful for the delivery of active agents, for example, therapeutic agents. The present invention also provides compositions comprising such liposomes and methods of treating disease using such liposomes.

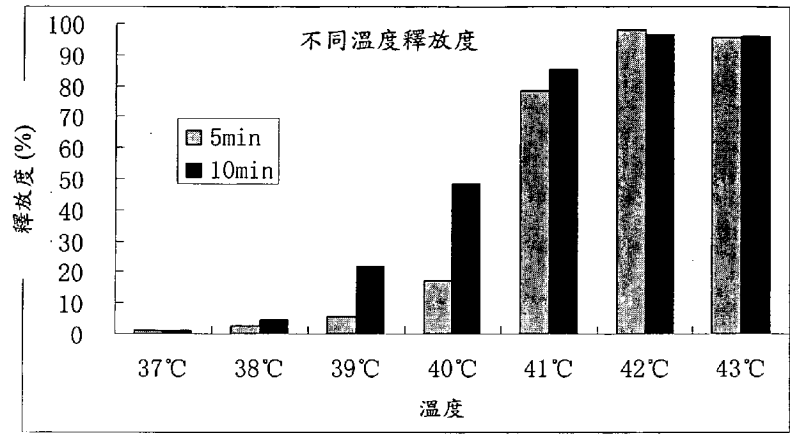


圖 8

六、發明說明：

發明所屬之技術領域

本發明提供有效用於輸送活性劑的新穎脂質體，活性劑例如治療劑。本發明還提供包含這樣的脂質體的組合物和利用這樣的脂質體治療疾病的方法。

先前技術

脂質體已經被用於輸送很多種治療劑。例如，抗腫瘤劑，如放線菌素（美國專利第 3,993,754 號）、蔥環類（美國專利第 4,863,739 號）以及長春花生物鹼（美國專利第 4,952,408 號）已經被包封於脂質體中。新近，已經製備出包含活性劑的熱敏脂質體並用於向受試者的特定靶點輸送活性劑（美國專利第 6,200,598 號和第 6,726,925 號、以及 Yatvin 等，Science 204:188(1979)）。在應用中，向受試者輸送熱敏脂質體並加熱受試者的靶區域。當熱敏脂質體到達被加熱的區域時，其經歷凝膠向液體的相變並釋放活性劑。該技術的成功需要脂質體的凝膠向液體的相變溫度處在受試者可以接受的溫度範圍內。

本領域還需要可以在受試者可接受的溫度下進行凝膠向液體相變的脂質體，該脂質體被配製成包封治療劑，如抗腫瘤劑。本發明滿足了這種需要及其它需要。

發明內容

在一個實施方案中，本發明提供了熱敏脂質體。本發

明的熱敏脂質體一般包含至少一種磷脂醯膽鹼、至少一種磷脂醯甘油以及至少一種溶血脂質 (lysolipid)。本發明的熱敏脂質體普遍會具有大約 39.0°C 至大約 45°C 的凝膠向液體的相變溫度。任選地，本發明的熱敏脂質體可以包含一種或多種其他的脂質成分，例如可以包含聚乙二醇化的磷脂。根據本發明的熱敏脂質體還可以包含一種或多種活性劑，例如治療劑、顯影劑、診斷劑及它們的組合。

在特定的實施方案中，磷脂醯膽鹼為二棕櫚醯磷脂醯膽鹼 (DPPC)，磷脂醯甘油為二硬脂醯磷脂醯甘油 (DSPG)，溶血脂質為單硬脂醯磷脂醯膽鹼 (MSPC)，並且熱敏脂質體包含聚乙二醇化的磷脂，例如 PEG-2000 改質的二硬脂醯磷脂醯乙醇胺 (DSPE-PEG2000) 或 PEG-5000 改質的二硬脂醯磷脂醯乙醇胺 (DSPE-PEG5000)。本發明的熱敏脂質體可以包含任意比率的磷脂醯膽鹼、磷脂醯甘油、溶血脂質以及聚乙二醇化的磷脂，只要凝膠向液體的相變溫度在大約 39.0°C 至大約 45°C 的範圍內。通常，本發明的脂質體可以包含以下範圍內的以下重量比率的組份，磷脂醯膽鹼 60-80：磷脂醯甘油 6-12：溶血脂質 6-12：聚乙二醇化的磷脂 4-15：活性劑 1-30。例如，本發明的熱敏脂質體可以包含的重量比率為 DPPC 60-80：DSPG 6-12：MSPC 6-12：DSPE-PEG2000 4-15：活性劑 1-30。

本發明的熱敏脂質體可以包含一種或多種活性劑。本領域技術人員已知的任何活性劑都可以與本發明的熱敏脂質體組合，用於將活性劑輸送到受試者的選定部位。如本

發明所用的，受試者是指任何哺乳動物，特別是人、貓或狗。在一個實施方案中，本發明的熱敏脂質體包含一種或多種抗癌劑。適合的抗癌劑的例子包括但不限於，烷化劑、抗代謝物、紡錘體毒素植物生物鹼、細胞毒性抗腫瘤抗生素、蒽環類抗生素、植物生物鹼、紫杉醇的衍生物、拓撲異構酶抑制劑、單選殖抗體或其片段、光敏劑、激酶抑制劑、抗腫瘤酶和酶的抑制劑、細胞凋亡誘導劑、生物反應調節劑、抗激素、類視黃醇和含鉑化合物。在一個特定的實施方案中，本發明的熱敏脂質體可以包含紫杉烷，例如多烯紫杉醇。在另一個特定的實施方案中，本發明的熱敏脂質體可以包含鉑化合物，如卡鉑或順鉑。

本發明還提供了包含本發明的熱敏脂質體的藥物組合物，該熱敏脂質體包含活性劑。在這樣的藥物組合物中，本發明的熱敏脂質體通常包含至少一種磷脂醯膽鹼、至少一種磷脂醯甘油、至少一種溶血脂質，並且該熱敏脂質體具有大約 39.0°C 至大約 45°C 的凝膠向液體的相變溫度。用於本發明的藥物組合物的熱敏脂質體還可以包含聚乙二醇化的磷脂。

在用於本發明的藥物組合物的適合的熱敏脂質體的一個例子中，磷脂醯膽鹼為二棕櫚醯磷脂醯膽鹼（DPPC），磷脂醯甘油為二硬脂醯磷脂醯甘油（DSPG），溶血脂質為單硬脂醯磷脂醯膽鹼（MSPC），並且熱敏脂質體包含聚乙二醇化的磷脂，例如 PEG-2000 改質的二硬脂醯磷脂醯乙醇胺（DSPE-PEG2000）。本發明這樣的熱敏脂質體可以包含

任意比率的磷脂醯膽鹼、磷脂醯甘油、溶血脂質和聚乙二醇化的磷脂，只要凝膠向液體的相變溫度處在大約 39.0°C 至大約 45°C 的範圍內。通常，用於本發明的藥物組合物的脂質體可以包含以下範圍內的以下重量比率的組份，磷脂醯膽鹼 60-80：磷脂醯甘油 6-12：溶血脂質 6-12：聚乙二醇化的磷脂 4-15：活性劑 1-30。例如，本發明的熱敏脂質體可以包含的重量比率為 DPPC 60-80：DSPG 6-12：MSPC 6-12：DSPE-PEG2000 4-15：活性劑 1-30。

任何活性劑都可以包括在本發明的藥物組合物中，例如，治療劑和/或顯影劑。在一個實施方案中，活性劑可以是抗癌劑。適合的抗癌劑的例子包括但不限於，烷化劑、抗代謝物、抗腫瘤抗生素、萘環類抗生素、植物生物鹼、紫杉醇的衍生物、拓撲異構酶抑制劑、單選殖抗體、光敏劑、激酶抑制劑和含鉑化合物。在一個特定的實施方案中，本發明的熱敏脂質體可以包括萘環類抗生素，例如，多烯紫杉醇。在一個特定的實施方案中，本發明的熱敏脂質體可以包括含鉑化合物，例如卡鉑或順鉑。

本發明還提供利用本發明的熱敏脂質體治療受試者疾病的方法。這樣的熱敏脂質體通常會包含一種或多種可以用於治療疾病的活性劑。根據本發明治療需要治療的受試者疾病的方法，可以包括向受試者給予治療有效量的藥物組合物，該藥物組合物包含含有活性劑的溫敏脂質體，其中所述的脂質體包含至少一種磷脂醯膽鹼、至少一種磷脂醯甘油，至少一種溶血脂質，並且具有大約 39.0°C 至大約

45°C 的凝膠向液體的相變溫度。然後加熱具有一些或全部患病組織的受試者的部位，達到足以導致脂質體由凝膠向液體相變的溫度，從而在患病組織附近釋放活性劑。用於本發明方法的熱敏脂質體還可以包含聚乙二醇化的磷脂，例如，DSPE-PEG2000 或 DSPE-PEG5000。

在用於本發明方法的熱敏脂質體的一個例子中，磷脂醯膽鹼為二棕櫚醯磷脂醯膽鹼 (DPPC)，磷脂醯甘油為二硬脂醯磷脂醯甘油 (DSPG)，溶血脂質為單硬脂醯磷脂醯膽鹼 (MSPC)。用於本發明方法的這樣的熱敏脂質體可以包含任意比率的磷脂醯膽鹼、磷脂醯甘油、溶血脂質和聚乙二醇化的磷脂，只要凝膠向液體的相變溫度在大約 39°C 至大約 45°C 的範圍內。通常，用於本發明的治療方法的脂質體可以包含以下範圍內的以下重量比率的組份，磷脂醯膽鹼 60-80：磷脂醯甘油 6-12：溶血脂質 6-12：聚乙二醇化的磷脂 4-15：活性劑 1-30。例如，本發明的熱敏脂質體可以包含的重量比率為 DPPC 60-80：DSPG 6-12：MSPC 6-12：DSPE-PEG2000 4-15：活性劑 1-30。

在一個實施方案中，本發明包括一種治療需要治療的受試者的癌症的方法，該方法包括向受試者給予治療有效量的藥物組合物，該藥物組合物包含含有抗癌劑的溫敏脂質體，其中所述脂質體包含至少一種磷脂醯膽鹼、至少一種磷脂醯甘油，至少一種溶血脂質，並且具有大約 39.0°C 至大約 45°C 的凝膠向液體的相變溫度。適合的抗癌劑的例子包括但不限於，烷化劑、抗代謝物、抗腫瘤抗生素、蔥

環類抗生素、植物生物鹼、紫杉醇的衍生物、拓撲異構酶抑制劑、單選殖抗體、光敏劑、激酶抑制劑和含鉑化合物。在一個實施方案中，抗癌劑可以是萸環類抗生物，例如多烯紫杉醇。在一個特定的實施方案中，本發明的熱敏脂質體可以包含含鉑化合物，例如卡鉑或順鉑。

實施方式

本發明的熱敏脂質體通常包含一種或多種磷脂醯膽鹼。可以用於實施本發明的磷脂醯膽鹼的適合的例子包括但不限於，1,2-二月桂醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼 (DLPC)、1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼 (DMPC)、1,2-二棕櫚醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼 (DPPC)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼 (DSPC)、1,2-二油醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼 (DOPC) 和 1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼 (POPC)。

本發明的熱敏脂質體通常包含一種或多種磷脂醯甘油。磷脂醯甘油的適合的例子包括但不限於，1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油基-3-磷酸甘油 (DMPG)、1,2-二棕櫚醯基-sn-甘油基-3-磷酸甘油 (DPPG)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油基-3-磷酸甘油 (DSPG) 和 1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油基-3-磷酸甘油 (POPG)。

本發明的熱敏脂質體通常包含一種或多種溶血脂質。本發明所使用的“溶血脂質”是指磷脂酸的任何衍生物 (1,2-二醯基-sn 甘油基-3-磷酸酯)，其僅包含一個共價連

接到甘油部分的醯基鏈。磷脂酸的衍生物包括但不限於，磷脂醯膽鹼、磷脂醯甘油和磷脂醯乙醇胺。本領域技術人員已知的任何溶血脂質都可以用於實施本發明。

本發明的熱敏脂質體通常包含一種或多種聚乙二醇化的磷脂。聚乙二醇化的磷脂的適合的例子包括但不限於，1,2-二醯基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-350] (mPEG 350PE)、1,2-二醯基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-550] (mPEG 550PE)、1,2-二醯基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-750] (mPEG 750PE)、1,2-二醯基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-1000] (mPEG 1000PE)、1,2-二醯基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000] (mPEG 2000PE)、1,2-二醯基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-3000] (mPEG 3000PE)、1,2-二醯基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-5000] (mPEG 5000PE)、PEG-2000 改質的二硬脂醯磷脂醯乙醇胺 (DSPE-PEG2000) 和 PEG-5000 改質的二硬脂醯磷脂醯乙醇胺 (DSPE-PEG5000)。

活性劑

本發明的熱敏脂質體可以配製成包含一種或多種活性劑。本發明使用的“活性劑”包括期望被輸送到受試者的特定部位的任何化合物。任何活性劑都可以用於實施本發明。

抗癌劑可以用作本發明熱敏脂質體中的活性劑。抗癌

劑的適合的例子包括：

烷化劑，例如，氮芥類（例如，苯丁酸氮芥、氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、苯丙胺酸氮芥），亞硝基脲類（例如，卡莫司汀、福莫司汀、洛莫司汀、鏈脲佐菌素），含鉑化合物（例如，卡鉑、順鉑、奧沙利鉑、BBR3464），白消安，達卡巴嗪，雙氯乙基甲胺（Mechlorethamine），甲基苄肼，替莫唑胺，塞替派和尿嘧啶氮芥；

抗代謝物，以例如，葉酸（例如胺基蝶呤、氮甲蝶呤、培美曲塞、雷替曲塞），嘌呤代謝（例如克拉屈濱、氟法拉濱、氟達拉濱、巯基嘌呤、噴司他丁、硫鳥嘌呤），嘧啶代謝（例如卡培他濱、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、氟尿苷、吉西他濱）為靶點；

紡錘體毒素植物生物鹼，例如，紫杉烷（例如多烯紫杉醇、紫杉醇）和長春花（例如長春花鹼、長春新鹼、長春地辛、長春瑞寶）；

細胞毒性/抗腫瘤抗生素，例如，萘環類抗生素（例如柔紅黴素、阿黴素、表柔比星、伊達比星、米托萘醌、戊柔比星、洋紅黴素、*racetadriamycin*、柔紅黴素苯胺、5-亞胺基柔紅黴素（5-*imidodaunomycin*）、N30 乙醯柔紅黴素（*acetyl-daunomycin*）和表柔比星），博來黴素，絲裂黴素和放線菌素；

拓撲異構酶抑制劑，例如，喜樹鹼類（例如喜樹鹼、拓撲替康、伊立替康），鬼臼（例如依託泊苷、替尼泊苷）。

單選殖抗體或其片段，例如阿倫單抗（Alemtuzumab）、

貝伐單抗 (Bevacizumab)、西妥昔單抗 (Cetuximab)、吉妥單抗 (Gemtuzumab)、帕尼單抗 (Panitumumab)、利妥昔單抗 (Rituximab)、托西莫單抗 (Tositumomab) 和曲妥珠單抗 (Trastuzumab)；

光敏劑，例如胺基乙醯丙酸、胺基乙醯丙酸甲酯、吡吩姆鈉和維替泊芬；

激酶抑制劑，例如達沙替尼 (Dasatinib)、埃羅替尼 (Erlotinib)、吉非替尼 (Gefitinib)、伊馬替尼 (Imatinib)、拉帕替尼 (Lapatinib)、尼祿替尼 (Nilotinib)、索拉非尼 (Sorafenib)、舒尼替尼 (Sunitinib) 和凡德他尼 (Vandetanib)；

酶，例如天冬醯胺酶、培門冬酶，和酶抑制劑，如羥基脲；

細胞凋亡誘導劑，例如三氧化二砷、萬珂 (Velcade) 和奧利默森鈉 (Genasense)；

生物反應調節劑，例如地尼白介素 (Denileukin Diftitox)；

抗激素，例如醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、雙羥萘酸曲普瑞林、醋酸甲地孕酮、他莫昔芬 (Tamoxifen)、托瑞米芬、氟維司群、辜內酯、阿那曲唑、依西美坦和來曲唑；以及

類視黃醇，如 9-順-視黃酸和全-反-視黃酸。

在其他實施方案中，包含多於一種的抗腫瘤劑，或者多於一種的熱敏脂質體的本發明的熱敏脂質體可以用於本

發明的方法，其中每種熱敏脂質體包含不同的活性劑，例如不同的抗癌劑。

可以用於實施本發明的其他活性劑包括但不限於，抗生素、抗真菌劑、抗炎劑、免疫抑制劑、抗感染劑、抗病毒劑、驅蟲和抗寄生蟲化合物。

包含活性劑的本發明的熱敏脂質體可以包含任意比率的脂質和活性劑，只要脂質體保持熱敏性並可以在適當的溫度下釋放活性劑，例如，在 39°C 和 45°C 之間。磷脂醯膽鹼：磷脂醯甘油：溶血脂質：聚乙二醇化的磷脂：活化劑的重量比率的適合範圍為 60-80：6-12：6-12：4-15：1-30。磷脂醯膽鹼：磷脂醯甘油：溶血脂質：聚乙二醇化的磷脂：活化劑的適合重量比率的例子包括但不限於，70:8:8:8:4、71:8:8:8:4、72:8:8:8:4、73:8:8:8:4、74:8:8:8:4、75:8:8:8:4、70:8:8:6:4、71:8:8:6:4、72:8:8:6:4、73:8:8:6:4、74:8:8:6:4、75:8:8:6:4、70:8:8:4:4、71:8:8:4:4、72:8:8:4:4、73:8:8:4:4、74:8:8:4:4、75:8:8:4:4、70:9:9:8:4、71:9:9:8:4、72:9:9:8:4、73:9:9:8:4、74:9:9:8:4、75:9:9:8:4、70:9:9:6:4、71:9:9:6:4、72:9:9:6:4、73:9:9:6:4、74:9:9:6:4、75:9:9:6:4、70:9:9:4:4、71:9:9:4:4、72:9:9:4:4、73:9:9:4:4、74:9:9:4:4 和 75:9:9:4:4。

使用方法

本發明的熱敏脂質體可以使用任何適當的途徑向受試者給藥，例如，靜脈內給藥、動脈內給藥、肌內給藥、腹膜內給藥、皮下給藥、皮內給藥、關節內給藥、鞘內給藥、側腦室內給藥、鼻腔噴霧、肺吸入，口服給藥以及本領域

技術人員已知的其他適合的給藥途徑。可以利用本發明的方法治療的組織包括但不限於，鼻、肺、肝、腎、骨骼、軟組織、肌肉、腎上腺組織和胸。可以被治療的組織包括癌組織、其他患病或受損組織 (compromised tissue)，以及如果需要健康組織也可以被治療。可以被加熱到 39.5°C 以上溫度的任何組織或體液都可以用本發明的脂質體治療。

本領域技術人員很容易確定利用本發明的熱敏脂質體向受試者給予活性劑的劑量，並且該劑量適於在延長的時間週期內經靜脈內給藥，例如在大約 1 分鐘至幾小時，例如，2、3、4、6、24 或更多小時。本發明所使用的“大約”表示當其用於修飾數值時有 10% 的變化量。

如本領域所知的，活性劑的劑量可以依據包含在載體中的活性劑來調整。

在給予本發明的熱敏脂質體之前和/或期間和/或之後，可以加熱受試者的靶組織。在一個實施方案中，首先加熱靶組織（例如，10 至 30 分鐘），並且在加熱後盡可能快地將本發明的脂質體輸送到受試者。在另一個實施方案中，將本發明的熱敏脂質體輸送給受試者，在給藥後盡可能快地加熱靶組織。

可以使用任何適合的方式加熱靶組織，例如，利用射頻輻射，利用可以是高強度聚焦超音波的超音波，利用微波輻射，產生紅外輻射的任何來源：如溫水浴、光以及外部或內部應用的輻射，如由放射性同位素、電場和磁場產生的輻射，和/或以上的組合。

對於相關領域技術人員將是非常明顯的是，不脫離本發明或其任何實施方案的範圍，可以對本發明所述的方法和應用作出的其他適當的修改和改進。現在已經詳細地描述了本發明，通過參考以下實施例將更加清楚地理解本發明，本發明包括實施例的目的僅用於闡釋本發明，而不意在限制本發明。

實施例

實施例 1

泰索帝 (taxotere) 熱敏脂質體的製備和特徵

以下材料用於製備本發明的脂質體：二棕櫚醯磷脂醯膽鹼 (DPPC)、二硬脂醯磷脂醯甘油 (DSPG)、單硬脂醯磷脂醯膽鹼 (MSPC)、聚乙二醇化的二硬脂醯磷脂醯乙醇胺 (DSPE-mPEG2000)、NaCl、KCl、Na₂HPO₄·12H₂O、KH₂PO₄、乳糖、CHCl₃、甲醇、乙醇和蒸餾水。

以下設備用於製備本發明的脂質體：水浴、旋轉蒸發器、勻漿器-擠出機、冷凍乾燥器、鐳射散射粒度測量儀 (Smpatec Nanophox) 和溫度計。

製備每批 20ml 的含有多烯紫杉醇的脂質體的方法。

以所示量量出以下成分。

成分	DPPC	DSPG	MSPC	DSPE-PEG2000	泰索帝
量	669mg	75mg	75mg	75mg	37.5mg

在 55°C 下將上述材料以 CHCl_3 /甲醇 (3:1) 溶解。然後用旋轉蒸發器將有機溶劑除去。這可以通過在 55°C 下旋轉蒸發 1 小時來完成。乾燥後，可以用氮氣吹掃乾燥的材料達適當的時間，例如，5 分鐘。

然後將乾燥的材料再水化。適合的再水化溶液是磷酸鹽緩衝液 (PBS)，其中可以加入乳糖或其他穩定材料 (例如，糖)。適合的再水化方案是加入 20 ml PBS-5% 乳糖溶液 ($\text{pH } 7.3 \pm 0.2$) 並在 50°C、大氣壓下，在旋轉蒸發器上旋轉 1 小時。再水化後，可以在減壓的條件下，對溶液脫氣以除去氣泡。

水化後，脂質體的顆粒大小可以調整到期望的範圍，例如 $100 \pm 15 \text{ nm}$ 。適合的擠出方法是利用帶有 200 nm 過濾器的勻漿器/擠出機擠出三次。換成 100 nm 的過濾器擠出三次。最後，換成 80 nm 的過濾器擠出三次。脂質體的顆粒大小分佈可以利用任何適合的技術來測定，例如，利用光子交叉相關光譜法 (PCCS) 和 Nanophox 感測器 (Sympatec GmbH)。擠出後，脂質體溶液可以通過 $0.22 \mu\text{m}$ 孔徑大小的膜過濾器 (Millipore) 來過濾除菌。

除菌後，將脂質體裝入小瓶並冷凍乾燥。冷凍乾燥的程式如下： -50°C 2h、 -45°C 1h、 -35°C 10h、 -15°C 5h、 0°C 2h、 10°C 2h、 20°C 6h。

製備本發明的脂質體的另一適合的方法如下：

在 55°C 下用 CHCl_3 /甲醇 (3:1) 溶解相同的上述成分。同上，利用旋轉蒸發器除去有機溶劑。同上，在 50°C 下用

20 ml 的 PBS-5%乳糖溶液再水化。將再水化的材料置於勻漿器中，並在 15,000 psi 下處理 5 分鐘以減小顆粒大小。取勻漿的材料利用帶有 100 nm 過濾器的擠出機擠出 6 次，以將顆粒大小減小至 100 ± 15 nm (100 nm x 6)，然後通過 0.22 μ m 的過濾器除菌。除菌之後，將脂質體裝入小瓶並冷凍乾燥。

分析方法

脂質體的形貌可以通過電子顯微鏡分析。將磷鎢酸染色顯陰性的脂質體轉移到銅網上。將水蒸發掉，在電子顯微鏡下觀察樣品。由本發明的方法製備的脂質體在電子顯微鏡下觀察是均一的。

測定如上所述製備的脂質體包封藥物的百分比（包封%）。包封% = 包封的藥物/總藥物 $\times 100\%$ 。包封%的測定如下：將 1 ml 脂質體在 6000 rpm 下離心 5 分鐘。通過 HPLC 測定上清液中的多烯紫杉醇。通過從脂質體中提取多烯紫杉醇，並通過 HPLC 測定提取的多烯紫杉醇來確定脂質體中多烯紫杉醇的含量。就提取而言，用水：乙腈（45:55）將 0.1 ml 的脂質體稀釋至 0.5 ml。加入 4 ml 的第三-丁基甲醚並混合 30 秒。將混合物在 300 g 下離心 15 分鐘。將 3 ml 的有機層除去並通過旋轉蒸發蒸乾。將蒸乾的材料再次懸浮在 200 μ l 的水：乙腈（45:55）中，並將 5-10 μ l 的再懸浮液注射到 HPLC 用於分析。

在下列條件下進行 HPLC 分析：採用 Venusil C18 柱（反相 C18 柱），以流速為 1 ml/min 的水：乙腈（45:55）為流

動相。柱溫為 30°C。UV 檢測器設置在 230 nm。在這些條件下，藥物的檢測限為 20-800 ng。

確定上述方案回收樣品中多烯紫杉醇的能力。向如上所述製備的 0.1 ml 的脂質體中加入 0.1 ml 多烯紫杉醇標準溶液。該樣品用水：乙腈（45:55）稀釋至 0.5 ml。向樣品中加入 4 ml 的第三-丁基甲醚並混合 30 秒。然後將樣品在 300 g 下離心 15 分鐘。通過旋轉蒸發蒸乾 3 ml 的有機層。將 200 μ l 的水：乙腈（45:55）加到殘餘物中，然後將 5-10 μ l 注射到 HPLC 中。下面的表格提供了不同濃度的多烯紫杉醇的回收率。

藥物濃度	回收 %	回收 %	回收 %	平均
80 μ g/ml	100.34	99.97	99.41	99.91
100 μ g/ml	99.15	96.63	98.08	97.95
120 μ g/ml	97.68	99.01	99.41	98.70

確定根據本發明製備的脂質體的相變溫度。利用具有作為參照的密封空鋁盤的 Q100（TA Instruments, Inc. New Castle DE）進行差示掃描量熱法測量。製得的脂質濃度為 20 mg/ml，並將 10 μ l 脂質體懸浮液小心地放置並密封在密封鋁盤中。將掃描速率設置為每分鐘 2°C。圖 1 顯示用本發明的脂質體獲得的 DSC 跡線。DSC 圖譜顯示泰索帝熱敏脂質體的相變溫度為大約 42°C。

通過在儲存期間週期性測定顆粒的大小來評估用上述

方法製備的脂質體的穩定性。下列表格中的結果顯示如上製備的脂質體保持穩定達至少 3 個月。

時間	冷凍乾燥前	冷凍乾燥後	1 個月	2 個月	3 個月
大小	97 nm	101 nm	107 nm	106 nm	106 nm

還監測藥物的含量。結果顯示，冷凍乾燥後，脂質體在 2-8°C 下保持穩定達至少 3 個月。

脂質體的藥物含量

時間	冷凍乾燥後	1 個月	2 個月	3 個月
泰索帝 (mg/ml)	1.132	1.131	1.132	1.130

也監測藥物的包封率。結果顯示，冷凍乾燥後，被脂質體包封的藥物量在 2-8°C 下保持穩定達至少 3 個月。

藥物包封

時間	冷凍乾燥後	1 個月	2 個月	3 個月
包封 %	99.0	98.6	98.1	98.3

在冷凍乾燥期間，測試不同冷凍保護劑對顆粒大小的影響。測試乳糖、海藻糖、蔗糖和甘露醇。結果顯示乳糖和蔗糖比甘露醇和海藻糖更有效。圖 2 顯示了以顆粒大小作為冷凍乾燥溶液中存在的冷凍保護劑的重量%的函數的

圖。

脂質體在冷凍乾燥中的冷凍速率和脂質體的含水量影響顆粒的大小。圖 3 顯示了以顆粒大小作為三個不同冷凍速率下的脂質體含水量的函數的圖，在三個不同冷凍速率下的脂質體含水量影響顆粒的大小。

再水化的介質也影響脂質體的顆粒大小。測試水、5% 的右旋糖水溶液（D5W）和 0.9% 的 NaCl。0.9% 的 NaCl 和 5% 的右旋糖水溶液（D5W）保持脂質體顆粒的大小。以下表格顯示了兩種不同組成的脂質體在三次獨立的測量中的結果。脂質體的平均直徑單位為奈米（nm）。製劑 F4-1 具有以下成分 DPPC : DSPG : DSPE-PEG : MSPC : 多烯紫杉醇，其重量%如下：71.56 : 8.15 : 8.24 : 8.02 : 4.00，而具有相同成分的 F4-2 的重量%為 71.78 : 8.06 : 8.10 : 8.07 : 3.98。

再水化介質	製劑	1(nm)	2(nm)	3(nm)
水	F4-1	136	133	139
	F4-2	132	128	141
D5W	F4-1	97	101	103
	F4-2	102	104	105
0.9% NaCl	F4-1	101	105	102
	F4-2	106	103	101

檢查再水化後的脂質體的穩定性。用 0.9% NaCl 再水化冷凍乾燥的脂質體，並按圖 4A 示意圖所示來測試。利用

動態光散射儀通過重複掃描 1 小時的時間來監視顆粒大小的分佈。該結果顯示再水化脂質體的顆粒分佈保持穩定達 1 小時 (圖 4B)。

在不同溫度下將冷凍乾燥的脂質體儲存 9 個月。在 0、1、3、6 和 9 個月時測試脂質體的包封%和平均顆粒大小。以下表格中的結果顯示了在 4°C 下脂質體保持穩定長達 9 個月。

儲存時間(月)	儲存溫度 -20°C	儲存溫度 4°C	儲存溫度 20°C
0	92.1% (98 nm)	92.1% (98 nm)	92.1% (98 nm)
1	91.8% (101 nm)	91.5% (103 nm)	91.7% (107 nm)
2	91.6% (102 nm)	91.4% (105 nm)	91.1% (106 nm)
3	91.5% (105 nm)	91.2% (106 nm)	90.8% (109 nm)
6	91.4% (108 nm)	91.3% (107 nm)	90.9% (111 nm)
9	90.8% (112 nm)	90.5% (110 nm)	90.2% (116 nm)

實施例 2

用本發明的脂質體得到的體內藥物分佈與用游離多烯紫杉醇得到的體內藥物分佈的對照。

6 只雌性 BALB/c 小鼠 (20 ± 2 g) 被隨機分成 3 組。將小鼠麻醉並放到其中帶孔的聚苯乙烯泡沫塑料板上。小鼠的一條腿被拉著穿過孔，至板的另一側。板漂浮在水浴上，在 $43.5^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下將腿加熱 15 分鐘。然後小鼠接受尾部靜

脈注射 10 mg/kg 劑量的脂質體或相同劑量的泰索帝（對照：依據生產說明書製備的）。然後將每只小鼠的一條腿加熱 30 分鐘。注射後，然後處死。從加熱和沒有加熱的腿切除肌肉。利用上述提取方法從固定重量的肌肉組織中提取藥物。通過 HPLC 分析提取的藥物。結果顯示在以下表格中。

	多烯紫杉醇脂質體		多烯紫杉醇	
	A _{藥物} /A _{參照} % (加熱的腿)	A _{藥物} /A _{參照} % (沒有加熱的腿)	A _{藥物} /A _{參照} % (加熱的腿)	A _{藥物} /A _{參照} % (沒有加熱的腿)
組 1	13.3	4.9	5.46	5.48
組 2	14.3	5.60	6.53	6.29
組 3	11.1	5.69	5.48	5.32

資料顯示溫敏脂質體向加熱的腿輸送的多烯紫杉醇是向沒有加熱的腿輸送的多烯紫杉醇的 2 倍還多。

實施例 3

用本發明的脂質體得到的體內藥物分佈與用包含多烯紫杉醇的非熱敏脂質體得到的體內藥物分佈的對照。

根據下表中顯示的配方製備熱敏脂質體和非熱敏脂質體。

組合物	多烯紫杉醇	DPPC	DSPG	PEG-DSPE	MSPC
熱敏的	25 mg	450 mg	50 mg	50 mg	50 mg
非熱敏的	25 mg	450 mg	50 mg	50 mg	0

6 只雌性 BALB/c 小鼠 (20 ± 2 g) 被隨機分成 3 組。將小鼠麻醉並放到帶孔的聚苯乙烯泡沫塑料板上。小鼠的一條腿被拉著穿過孔，至板的另一側。板漂浮在水浴上，在 $43.5^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下將腿加熱 15 分鐘。然後小鼠接受尾部靜脈注射 10 mg/kg 劑量的脂質體或相同劑量的泰索帝（對照：依據生產說明書製備的）。然後將每只小鼠的一條腿加熱 30 分鐘。注射後，然後處死。從加熱和沒有加熱的腿切除肌肉。利用上述的提取方法從固定重量的肌肉組織中提取藥物。通過 HPLC 分析提取的藥物。結果顯示在下列表格中。

組	熱敏脂質體		非熱敏脂質體	
加熱/沒有加熱	加熱的	沒有加熱的	加熱的	沒有加熱的
A _{藥物} /A _{參照} %	0.704	0.428	0.443	0.444

在熱敏脂質體組中，加熱的組織中的藥物濃度高於沒有加熱組織中的藥物濃度大約 2 倍。在多烯紫杉醇注射（實施例 2）和非熱敏脂質體的組中，加熱組織和沒有加熱組織中具有相同的藥物濃度。這些結果顯示熱敏脂質體的確在實驗條件下向組織釋放了藥物。

實施例 4

在具有 Lewis 肺腫瘤的小鼠體內，用本發明脂質體輸送多烯紫杉醇的體內效力與游離多烯紫杉醇的體內效力的對照。

採用 12 只 7-9 周齡且體重為 20 ± 2 g 的雌性昆明小鼠。將 Lewis 肺癌細胞（0.1 ml 的 PBS 中含 3×10^6 個細胞）皮下植入到每只小鼠的右側小腿。在開始治療之前，腫瘤要長到直徑為 4-6 mm。

按腫瘤體積對 12 只小鼠分類，並隨機分成 3 個治療組：生理鹽水、游離的多烯紫杉醇和本發明的熱敏脂質體。

組	動物/組	治療	劑量(mg/m^2)	加熱時間(分鐘)
1	2	生理鹽水	0	30
2	4	注射多烯紫杉醇	75	30
3	6	多烯紫杉醇熱敏脂質體	75	30

如上所述製備本發明的包含多烯紫杉醇的熱敏脂質體，並在 $2-8^\circ\text{C}$ 下儲存直到使用。以 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 將多烯紫杉醇注射到被治療的動物，多烯紫杉醇或者處在本發明的熱敏脂質體中，或者是根據生產說明書製備的非脂質體的泰索帝。

在腫瘤植入後第 8 天開始治療，且在第 12 天和第 16 天重複治療。採用戊巴比妥 IP 注射（ $80 \text{ mg}/\text{kg}$ ）將所有治

療組的小鼠麻醉；以 0.2 ml 體積通過尾部靜脈注射給藥治療。該麻醉劑量足以使小鼠在一小時的治療期間內固定不動。

除了生理鹽水組，所有的治療組給予等劑量的多烯紫杉醇，即 75 mg/m^2 。注射之後，立即將小鼠置於特殊設計的固定器上，該固定器可以將腿部腫瘤隔離開，置於水浴中 30 分鐘。水浴溫度設置為 43°C 。該水浴的溫度之前已經被校準，以使腫瘤的溫度為 42°C 。所有的小鼠在第 18 天被處死。外科切除腫瘤並記錄腫瘤的重量。腫瘤生長抑制的計算如下：

$$\text{腫瘤抑制率} = (V_s - V_x) / V_s$$

其中， V_s 為生理鹽水組的腫瘤體積， V_x 為治療組的腫瘤體積。

結果如下表所示。

組	小鼠編號	腫瘤重量	平均	抑制%
生理鹽水	1	5.874	4.537	0
	2	3.199		
多烯紫杉醇 注射	3	0.500	1.002	77.91
	4	0.118		
	5	1.380		
	6	2.010		
多烯紫杉醇 熱敏脂質體	7	0.031	0.0785	98.27
	8	0.009		
	9	0.078		
	10	0.152		
	11	0.151		
	12	0.050		

熱敏脂質體製劑輸送多烯紫杉醇和腫瘤的局部加熱導致其對腫瘤的抑制大於單獨輸送多烯紫杉醇對腫瘤的抑制。在用熱敏脂質體治療的兩隻小鼠中，腫瘤幾乎消失。

實施例 5

包含卡鉑的熱敏脂質體的製備

可以利用本領域技術人員已知的任何技術製備脂質體。一種適合的技術如下：

用下表所列出的脂質製備脂質體。

脂質	重量 (mg)
DPPC	2000
MSPC	150
DSPG	250
DSPE-mPEG	250

將脂質溶解在 3 ml 氯仿中。在 60°C 下減壓旋轉蒸發氯仿以形成薄膜。持續加熱 40 分鐘以除去有機溶劑。在 60°C 下加入 25 ml 水，將蒸乾的脂質水化 10 分鐘。在室溫下，減壓除氣泡 10 分鐘。在 60°C 下再加熱 10 分鐘。通過 200 nm 的膜將脂質懸浮液擠出 10 次。通過 100 nm 的膜擠出 4 次。如此製備的脂質體可以在 4°C 下儲存。

然後可以用活性劑裝載脂質體，例如，用卡鉑，利用本領域已知的任何適合的技術。一種適合的技術如下：

按照 106 mg 脂質體/ml，將 800 mg 卡鉑和 1000 mg 乳糖加到 20 ml 的空脂質體中。將混合物在 60°C 水浴中加熱，並在 300 r/min 下攪拌 30 分鐘。載藥的脂質體可以在 4°C 下儲存。

利用本領域任何已知的技術可以將多餘的藥物從載藥的脂質體中除去，例如，尺寸排阻層析法或透析。一種適合的技術如下：

可以將載藥的脂質體溶液放入透析袋中（截流分子量：

8000~14000)。在 4℃ 下用 200 ml、5% 的乳糖溶液對脂質體進行溶液透析 2 小時。用新鮮的 200 ml、5% 的乳糖溶液替換透析溶液，並在 4℃ 下再透析 2 小時。可以將載藥的脂質體從透析袋中移出並在 4℃ 下儲存。載藥的脂質體應當避光保護。

實施例 6

對包含卡鉑的脂質體的物理特徵

將載藥的脂質體從游離的藥物中分離後，脂質體具有如下表所示的 0.04 的藥物/脂質比，並且具有 95 nm 的平均顆粒大小（圖 5 和 6）。脂質的濃度為 106 mg/ml。

脂質體顆粒大小	總藥物	游離藥物	包封%	藥物/脂質
100 nm	4.63 mg/ml	0.0 mg/ml	100%	0.04

由於卡鉑脂質體在臨床應用時需要稀釋，因此利用 5% 葡萄糖溶液和水作為稀釋劑來測試本發明包含卡鉑的脂質體的穩定性。在室溫下，通過用 990 μ l 稀釋劑稀釋 10 μ l 脂質體來測試這些稀釋劑中脂質體 6 小時內的穩定性。通過對照稀釋前後的藥物包封來分析稀釋後的藥物洩漏。下表顯示了得到的結果。資料顯示卡鉑脂質體與水或 5% 的葡萄糖都是相容的。

稀釋劑	藥物洩漏	平均
5%的葡萄糖	0.23%	0.19%
	0.23%	
	0.12%	
水	-0.35%	-0.08%
	0.00%	
	0.12%	

實施例 7

對包含卡鉍的脂質體的藥物釋放情況的特徵

在 37°C 和 42°C 下分析卡鉍的藥物釋放情況。具體的方法如下：

分別將水浴保持在 38°C 和 43°C（測試樣品的溫度比水浴低 1 度）。將每等份 1.0 ml 的脂質體用 9.0 ml、5% 的葡萄糖溶液稀釋。將 5 ml 稀釋的溶液在 38°C 水浴中加熱。將剩餘的 5ml 稀釋的溶液在 43°C 水浴中加熱。在開始加熱後的不同時間點，每個溫度取樣 200 μ l。在 0、0.25、0.5、1、2、4、8、16、32、64 和 128 分鐘取出 42°C 的樣品，在 0、2、8、32 和 128 分鐘取出 37°C 的樣品。樣品取出後立即在冰水中冷卻。

分析樣品的總藥物濃度和游離藥物濃度。通過以下公式計算釋放的藥物：

$$\text{藥物釋放} = C_{\text{游離}} / C_{\text{總}} \times 100\%$$

下表和圖 7 顯示了得到的結果。

時間 (分鐘)	0	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
42°C(%)	0.9	18.5	69.3	83.2	95.3	95.3	95.3	95.8	97.0	99.5	99.0
37°C(%)	0.9				0.8		0.9		1.0		1.9

這些資料表明本發明的脂質體在加熱後迅速地釋放藥物。

為了進一步特徵本發明脂質體的藥物釋放情況，還在 37°C 至 43°C 的不同的溫度下加熱 5 分鐘和 10 分鐘，測試含卡鉑的脂質體的藥物釋放。下表和圖 8 顯示了藥物釋放的 %。在 37°C 下，幾乎沒有藥物釋放，而從 40°C 開始，藥物迅速地釋放。

溫度(°C)	37	38	39	40	41	42	43
5 分鐘	0.9%	2.6%	5.6%	17.4%	78.5%	98.2%	95.4%
10 分鐘	0.9%	4.6%	21.8%	48.7%	85.5%	96.6%	95.8%

實施例 8

對包含卡鉑的脂質體穩定性的特徵

評價在不同溫度下儲存期間的藥物洩漏。

脂質體在 -20°C、4°C 和 25°C 下儲存 5 天或 10 天。分析藥物的包封 %。下表中記載的結果顯示本發明的脂質體在 4°C 下保持穩定 10 天。

溫度	4°C		25°C	
時間 (天)	5	10	5	10
洩漏	0.01%	0.01%	1.55%	2.52%

為了確定本發明的脂質體是否可以通過過濾除菌，分析它們對過濾的穩定性。每等份 2 ml 的脂質體通過 0.22 μm 的過濾器過濾。分析過濾前後的藥物包封的%。下表的資料顯示脂質體可以以小體積過濾。

	過濾前	過濾後
洩漏 (%)	0%	0.62%

通過在 4°C 下儲存脂質體來評估脂質體的長期穩定性。在 0、1 和 2 個月評價藥物的洩漏。如下表所示，本發明的脂質體在 4°C 下保持穩定至少 6 個月。

時間 (月)	藥物含量	洩漏	顆粒大小
0	4.63 mg/mL	0.00%	99.79 nm
1	4.60 mg/mL	0.03%	106.01 nm
2	4.62 mg/mL	0.09%	99.24 nm
3	4.59 mg/mL	0.14%	101.78 nm
6	4.60 mg/mL	0.24%	100.09 nm

本說明書中提及的全部出版物、專利和專利申請都顯示了本發明所屬領域的技術人員的技術水準，並且它們被引入本發明作為參考，其程度如同每一篇出版物、專利或專利申請都明確地且單獨地指明被引入作為參考。

圖式簡單說明

圖 1 為表示本發明示例性熱敏脂質體由凝膠向液體的相變的差示掃描量熱分析 (DSC) 跡線 (trace)。

圖 2 為以顆粒大小作為凍乾脂質體製劑中冷凍保護劑的量的函數的圖。

圖 3 為以本發明的凍乾脂質體再水化時的顆粒大小作為冷凍期間不同溫度速率下脂質體含水量的函數的圖。

圖 4A 為用於測試保持 (standing on) 本發明再水化脂質體顆粒大小的作用的方案的示意圖。圖 4B 為顯示經過一小時時間，本發明的再水化脂質體的顆粒大小分佈的圖。

圖 5 為熱敏卡鉑脂質體的顆粒大小分佈的線形圖。

圖 6 為熱敏卡鉑脂質體的顆粒大小分佈的柱狀圖。

圖 7 為在 37°C (空心菱形) 和 42°C (實心菱形) 下，藥物釋放作為時間的函數的線形圖。

圖 8 為顯示在不同溫度下，5 分鐘 (淺色) 和 10 分鐘 (深色) 卡鉑釋放的柱狀圖。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97142732

A61K 31/685 (2006.01)

※申請日：97.11.5

※IPC 分類：A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎的熱敏性內含治療劑之脂質體

Novel thermosensitive Liposomes Containing Therapeutic Agents

二、中文發明摘要：

本發明提供有效用於輸送活性劑的新穎脂質體，活性劑例如治療劑。本發明還提供包含這樣的脂質體的組合物和利用這樣的脂質體治療疾病的方法。

三、英文發明摘要：

The present invention provides novel liposomes useful for the delivery of active agents, for example, therapeutic agents. The present invention also provides compositions comprising such liposomes and methods of treating disease using such liposomes.

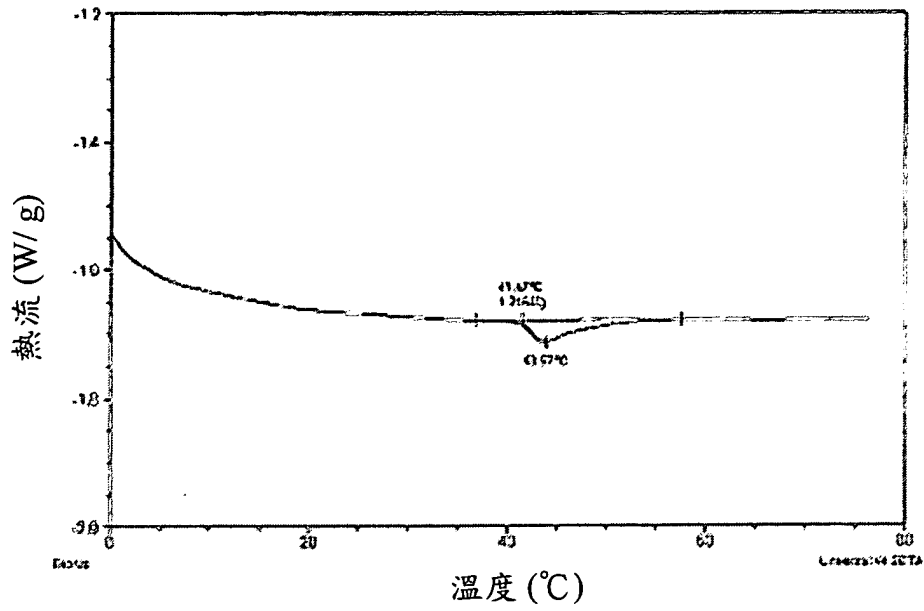
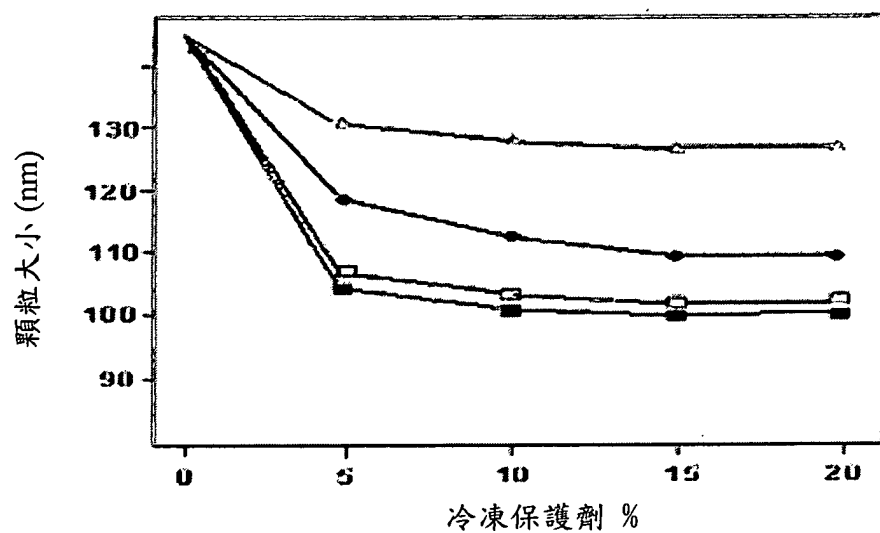


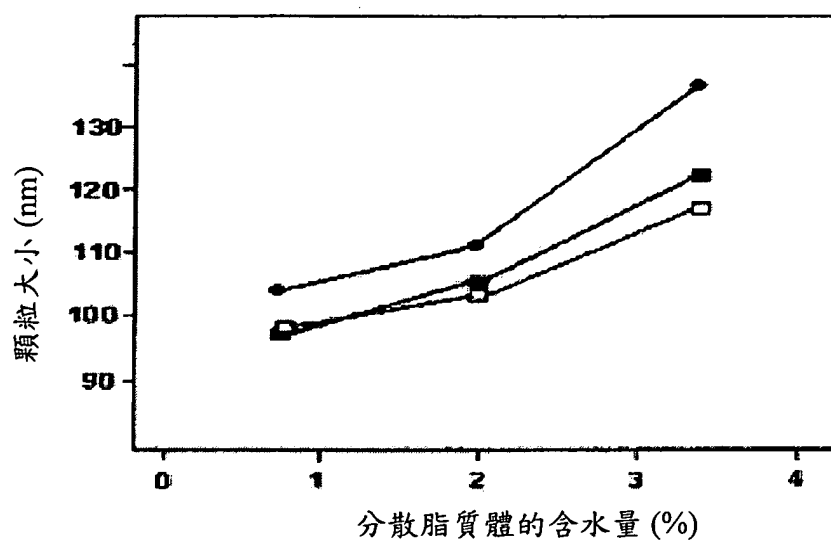
圖 1



不同冷凍保護劑的量對脂質體再水化顆粒大小的影響

(■) 乳糖 (□) 蔗糖
(●) 海藻糖 (Δ) 甘露醇

圖 2



不同的冷凍模式和分散脂質體的含水量對再水化脂質體顆粒大小的影響
 (■) 0.5°C/min (□) 1.5°C/min (●) >20°C/min

圖 3

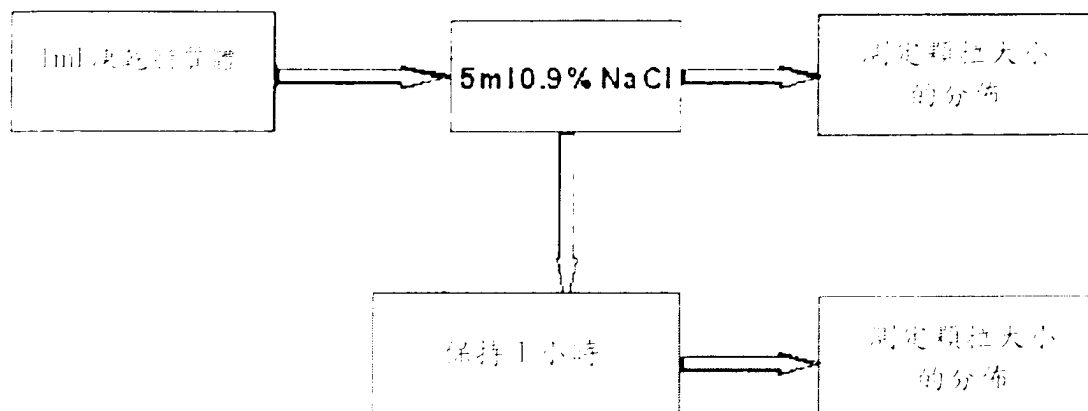


圖 4A

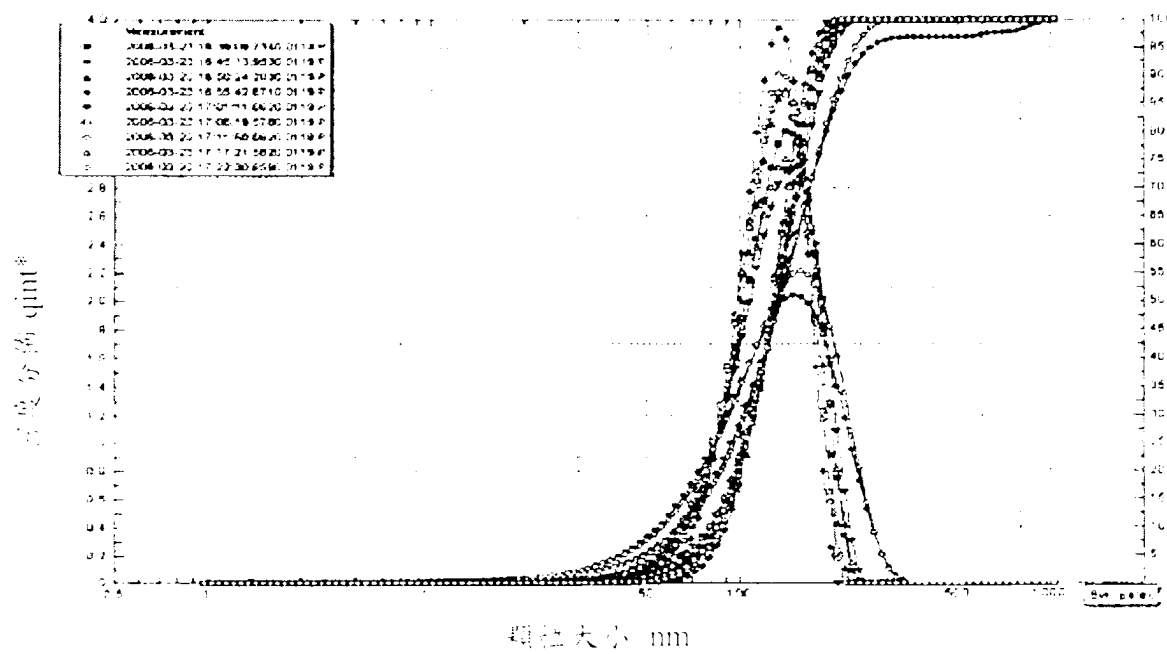


圖 4B

圖 5

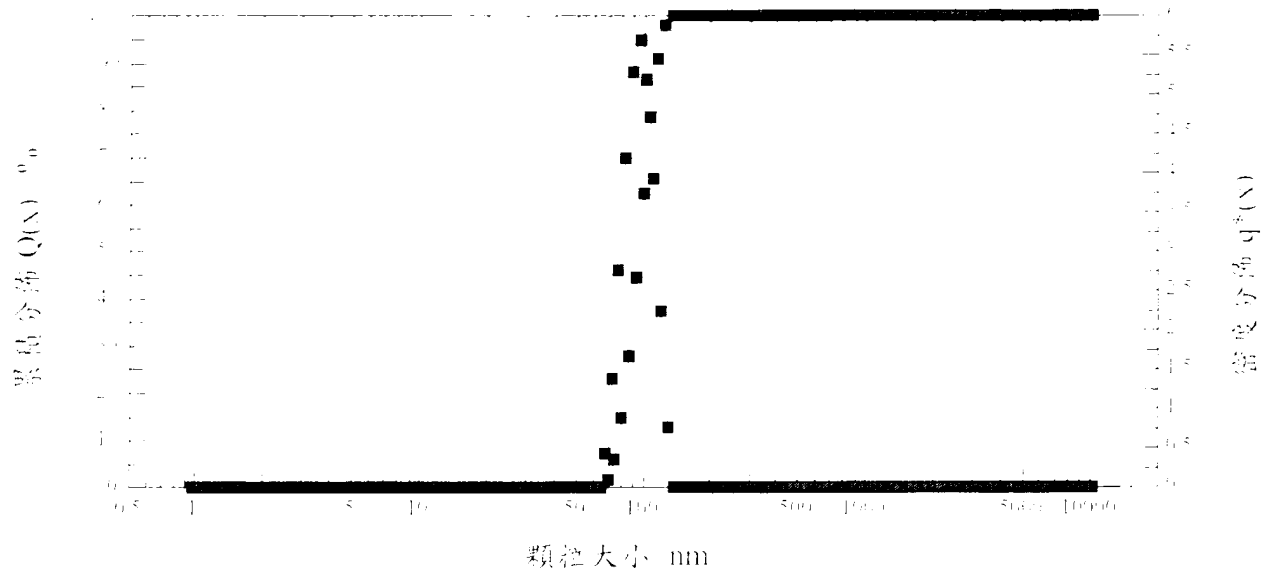
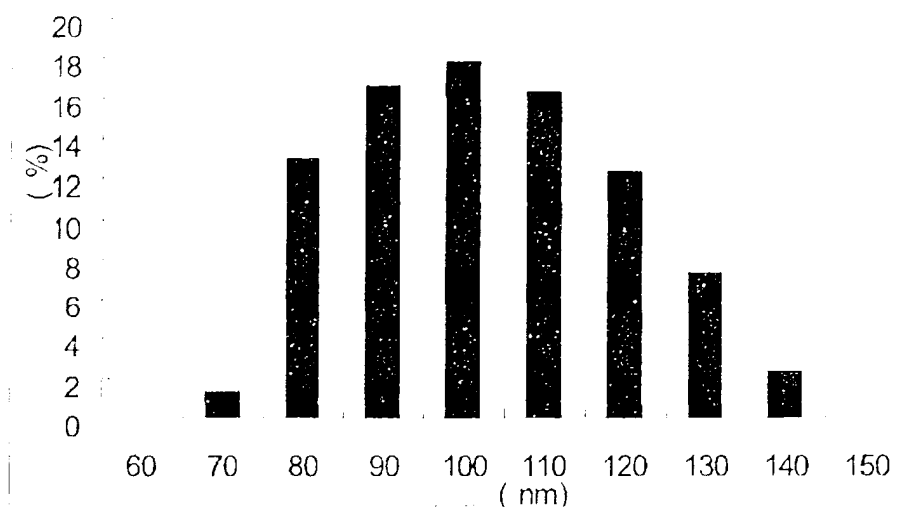


圖 6



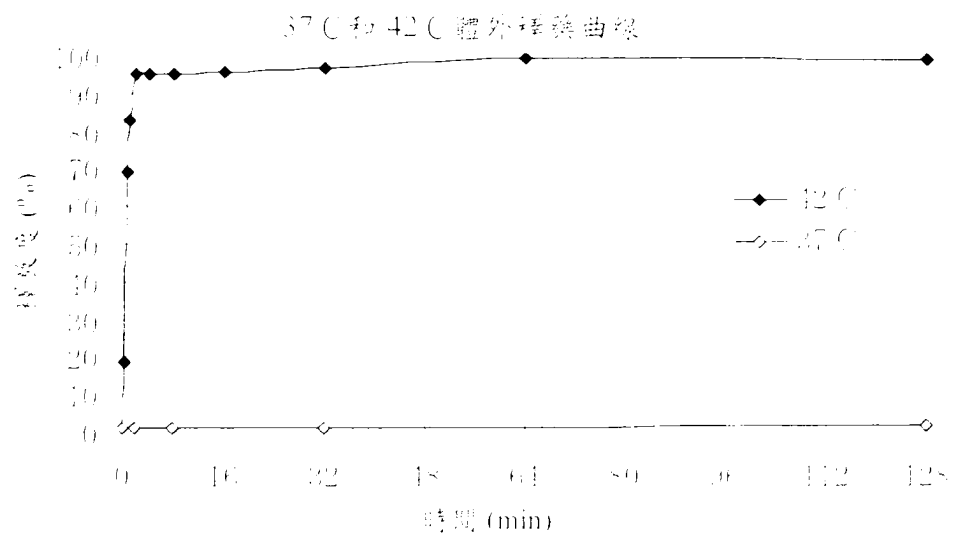


圖 7

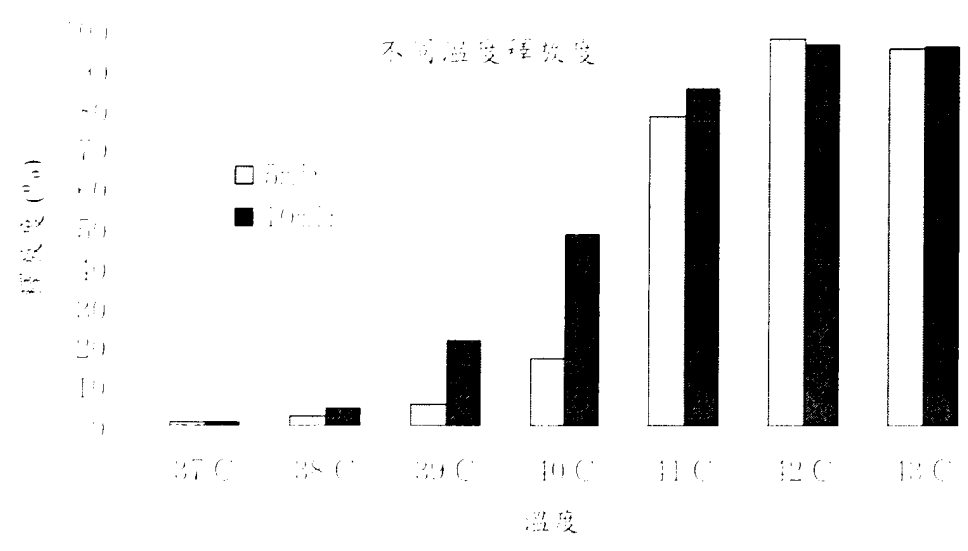


圖 8

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 8 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

[無]

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

[無]

102年9月6日修正本

(2013年9月修正)

公告本

七、申請專利範圍：

1. 一種熱敏脂質體，包含二棕櫚醯磷脂醯膽鹼 (DPPC)，二硬脂醯磷脂醯甘油 (DSPG)，單硬脂醯磷脂醯膽鹼 (MSPC)，PEG-2000 改質的二硬脂醯磷脂醯乙醇胺 (DSPE-PEG2000)，及一抗癌劑，按重量比率計，DPPC : DSPG : MSPC : DSPE-PEG2000 : 抗癌劑為 60-80 : 6-12 : 6-12 : 4-15 : 1-30，其中該脂質體具有從 39.0℃ 至 45℃ 的凝膠向液體的相變溫度。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的熱敏脂質體，按重量比率計，其包含的 DPPC : DSPG : MSPC : DSPE-PEG2000 : 活性劑為約 72 : 8 : 8 : 8 : 4。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的熱敏脂質體，其中所述抗癌劑選自烷化劑、抗代謝物、紡錘體毒素植物生物鹼、細胞毒性抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、單選殖抗體或其片段、光敏劑、激酶抑制劑、抗腫瘤酶和酶的抑制劑、細胞凋亡誘導劑、生物反應調節劑、抗激素、類視黃醇和含鉑化合物。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述的熱敏脂質體，其中所述抗癌劑為紫杉烷。
5. 如申請專利範圍第 3 項所述的熱敏脂質體，其中所

述抗癌劑為多烯紫杉醇。

6. 如申請專利範圍第 3 項所述的熱敏脂質體，其中所述抗癌劑為含鉑化合物。

7. 如申請專利範圍第 3 項所述的熱敏脂質體，其中所述抗癌劑為卡鉑或順鉑。

8. 一種包含含有活性劑的熱敏脂質體的藥物組合物，其中所述脂質體包含二棕櫚醯磷脂醯膽鹼 (DPPC)，二硬脂醯磷脂醯甘油 (DSPG)，單硬脂醯磷脂醯膽鹼 (MSPC)，PEG-2000 改質的二硬脂醯磷脂醯乙醇胺 (DSPE-PEG2000)，及一抗癌劑，按重量比率計，DPPC : DSPG : MSPC : DSPE-PEG2000 : 抗癌劑為 60-80 : 6-12 : 6-12 : 4-15 : 1-30，並且具有從 39.0°C 至 45°C 的凝膠向液體的相變溫度。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述的藥物組合物，其中按重量比率計，所述脂質體包含的 DPPC : DSPG : MSPC : DSPE-PEG2000 : 活性劑為約 72 : 8 : 8 : 8 : 4。

10. 如申請專利範圍第 8 項所述的藥物組合物，其中所述抗癌劑選自烷化劑、抗代謝物、紡錘體毒素植物生物鹼、細胞毒性抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、單選殖

抗體或其片段、光敏劑、激酶抑制劑、抗腫瘤酶和酶的抑制劑、細胞凋亡誘導劑、生物反應調節劑、抗激素、類視黃醇和含鉑化合物。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述的藥物組合物，其中所述抗癌劑為紫杉烷。

12. 如申請專利範圍第 10 項所述的藥物組合物，其中所述抗癌劑為多烯紫杉醇。

13. 如申請專利範圍第 10 項所述的藥物組合物，其中所述抗癌劑為含鉑化合物。

14. 如申請專利範圍第 10 項所述的藥物組合物，其中所述抗癌劑為卡鉑或順鉑。

15. 一種使用溫敏脂質體於製造用於治療癌症的藥物的用途，其中：

該脂質體包含二棕櫚醯磷脂醯膽鹼 (DPPC)，二硬脂醯磷脂醯甘油 (DSPG)，單硬脂醯磷脂醯膽鹼 (MSPC)，PEG-2000 改質的二硬脂醯磷脂醯乙醇胺 (DSPE-PEG2000)，及一抗癌劑，按重量比率計，DPPC : DSPG : MSPC : DSPE-PEG2000 : 抗癌劑為 60-80 : 6-12 : 6-12 : 4-15 : 1-30，且具有從 39.0℃ 至 45℃ 的凝膠向液體

的相變溫度。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中按重量比率計，所述脂質體包含的 DPPC : DSPG : MSPC : DSPE-PEG2000 : 活性劑為約 72 : 8 : 8 : 8 : 4。

17. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中所述抗癌劑選自烷化劑、抗代謝物、紡錘體毒素植物生物鹼、細胞毒性抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、單選殖抗體或其片段、光敏劑、激酶抑制劑、抗腫瘤酶和酶的抑制劑、細胞凋亡誘導劑、生物反應調節劑、抗激素、類視黃醇和含鉑化合物。

18. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中所述抗癌劑為紫杉烷。

19. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中所述抗癌劑為多烯紫杉醇。

20. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中所述抗癌劑為含鉑化合物。

21. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中所述抗癌劑為卡鉑或順鉑。

22. 如申請專利範圍第 1 項所述的熱敏脂質體，其中該脂質體被冷凍乾燥。

23. 如申請專利範圍第 8 項所述的藥物組合物，其中該脂質體被冷凍乾燥。

24. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中該脂質體被冷凍乾燥。

25. 如申請專利範圍第 1 項所述的熱敏脂質體，其中該脂質體於 2-8°C 穩定至少一個月。

26. 如申請專利範圍第 8 項所述的藥物組合物，其中該脂質體於 2-8°C 穩定至少一個月。

27. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中該脂質體於 2-8°C 穩定至少一個月。

28. 如申請專利範圍第 1 項所述的熱敏脂質體，其中該脂質體於 2-8°C 穩定至少三個月。

29. 如申請專利範圍第 8 項所述的藥物組合物，其中該脂質體於 2-8°C 穩定至少三個月。

30. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中該脂質體於 2-8°C 穩定至少三個月。

31. 如申請專利範圍第 1 項所述的熱敏脂質體，其中該脂質體於 2-8°C 穩定至少九個月。

32. 如申請專利範圍第 8 項所述的藥物組合物，其中該脂質體於 2-8°C 穩定至少九個月。

33. 如申請專利範圍第 15 項所述的用途，其中該脂質體於 2-8°C 穩定至少九個月。