



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110636833 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 09

(21) 申请号 201880032503.3  
 (22) 申请日 2018.03.15  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 110636833 A  
 (43) 申请公布日 2019.12.31  
 (30) 优先权数据  
 62/471,561 2017.03.15 US  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2019.11.15  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/US2018/022540 2018.03.15  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02018/170196 EN 2018.09.20  
 (73) 专利权人 DFB索里亚有限责任公司  
 地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 盖尔·迪泽雷加  
 (74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事  
 务所(普通合伙) 11413  
 专利代理师 刘晶晶 刘继富

(51) Int.Cl.  
 A61K 9/00 (2006.01)  
 A61K 31/337 (2006.01)  
 A61P 35/00 (2006.01)  
 A61K 9/06 (2006.01)  
 A61K 9/14 (2006.01)

(56) 对比文件  
 Rituraj Bharadwaj et al..Topical  
 delivery of paclitaxel for treatment of  
 skin cancer.《DRUG DEVELOPMENT AND  
 INDUSTRIAL PHARMACY》.2016,

审查员 杜正午

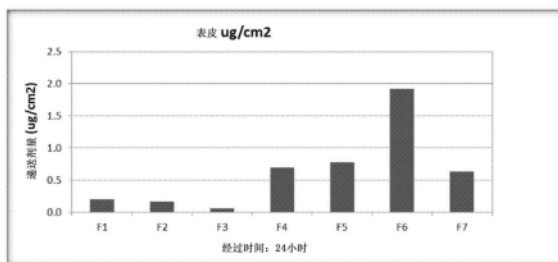
权利要求书2页 说明书47页 附图8页

## (54) 发明名称

使用紫杉烷纳米颗粒治疗皮肤恶性肿瘤的局部疗法

## (57) 摘要

公开了使用含有紫杉醇或其他紫杉烷纳米颗粒的组合物而用于局部治疗皮肤恶性肿瘤的方法,该皮肤恶性肿瘤包括皮肤癌和皮肤转移瘤。



1. 包含多个紫杉烷纳米颗粒的组合物在制备用于在需要治疗的对象中治疗皮肤转移性乳腺癌的药物中的用途,其中包含多个紫杉烷纳米颗粒的组合物被局部施用至对象的受影响区域,其中紫杉烷纳米颗粒悬浮在组合物中,其中紫杉烷纳米颗粒是选自紫杉醇纳米颗粒和多西紫杉醇纳米颗粒的未包衣的、原始的、不与任何物质结合的单颗粒,具有0.1微米至1.5微米的基于数均分布的平均粒度和至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积,所述组合物是无水的且是疏水性的,并且所述组合物包含大于组合物的50重量%的矿脂、矿物油、石蜡、全氟聚醚或其混合物和组合物的5重量%至24重量%的环甲基硅酮。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中紫杉醇纳米颗粒具有 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

4. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中紫杉烷纳米颗粒的浓度为有效提供皮肤转移性乳腺癌的治疗改善的浓度。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为0.1重量%至5重量%。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中矿物油是重质矿物油。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。

8. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中组合物是半固体组合物。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中半固体组合物是软膏。

10. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中组合物不包含挥发性 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_4$ 脂肪醇。

11. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中组合物不包含额外的渗透促进剂。

12. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中组合物不包含额外的挥发性溶剂。

13. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中组合物不包含表面活性剂。

14. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中组合物不包含蛋白质。

15. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中组合物不包含白蛋白。

16. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中不包含额外的皮肤定向疗法。

17. 根据权利要求1所述的用途,其中紫杉烷纳米颗粒渗透进入对象受影响区域的真皮或表皮部分。

18. 根据权利要求5所述的用途,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为0.15重量%至2重量%。

19. 包含多个紫杉烷纳米颗粒的疏水性组合物在制备用于增强紫杉烷纳米颗粒向对象的皮肤转移性乳腺癌渗透的药物中的用途,其中所述疏水性组合物被局部施用至对象的受影响区域,其中紫杉烷纳米颗粒悬浮在组合物中,其中紫杉烷纳米颗粒是选自紫杉醇纳米颗粒和多西紫杉醇纳米颗粒的未包衣的、原始的、不与任何物质结合的单颗粒,具有0.1微米至1.5微米的基于数均分布的平均粒度和至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积,所述组合物是无水的,并且所述疏水性组合物包含大于组合物的50重量%的矿脂、矿物油、石蜡、全氟聚醚或其混合物和组合物的5重量%至24重量%的环甲基硅酮。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中紫杉醇纳米颗粒具有 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

22. 根据权利要求20所述的用途,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为0.1重量%至5重量%。

23. 根据权利要求19所述的用途,其中矿物油是重质矿物油。

24. 根据权利要求19所述的用途,其中环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。

25. 根据权利要求19所述的用途,其中组合物是半固体组合物。
26. 根据权利要求25所述的用途,其中半固体组合物是软膏。
27. 根据权利要求19所述的用途,其中组合物的黏度为25000cp至500000cp,所述黏度用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒而得到。
28. 根据权利要求19所述的用途,其中组合物不包含挥发性C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>脂肪醇。
29. 根据权利要求19所述的用途,其中组合物不包含额外的渗透促进剂。
30. 根据权利要求19所述的用途,其中组合物不包含额外的挥发性溶剂。
31. 根据权利要求19所述的用途,其中组合物不包含表面活性剂。
32. 根据权利要求19所述的用途,其中组合物不包含蛋白质。
33. 根据权利要求19所述的用途,其中组合物不包含白蛋白。
34. 根据权利要求19所述的用途,其中紫杉烷纳米颗粒从疏水性组合物向皮肤转移性乳腺癌的渗透大于紫杉烷纳米颗粒从局部施用的包含多个紫杉烷纳米颗粒但不包含一种或多于一种挥发性硅酮流体的疏水性组合物向皮肤转移性乳腺癌的渗透。
35. 根据权利要求22所述的用途,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为0.15重量%至2重量%。
36. 根据权利要求19所述的用途,其中紫杉烷纳米颗粒从疏水性组合物向皮肤转移性乳腺癌的渗透大于紫杉烷纳米颗粒从局部施用的包含多个紫杉烷纳米颗粒的含水组合物向皮肤转移性乳腺癌的渗透。
37. 根据权利要求36所述的用途,其中疏水性组合物包含其中悬浮有多个紫杉烷纳米颗粒的连续疏水相。

## 使用紫杉烷纳米颗粒治疗皮肤恶性肿瘤的局部疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年3月15日提交的美国临时申请62/471561号的权益。参考申请的内容通过引用并入本申请。

### 技术领域

[0003] 本发明一般地涉及包括皮肤癌和皮肤转移瘤的皮肤恶性肿瘤的局部治疗领域。特别地,本发明涉及包含紫杉烷纳米颗粒的局部用组合物在治疗皮肤恶性肿瘤中的用途。

### 发明背景

[0004] 皮肤恶性肿瘤包括皮肤癌和皮肤转移瘤。皮肤癌在皮肤组织中形成。皮肤癌有几种类型,包括黑色素瘤(恶性黑色素瘤)、基底细胞癌、鳞状细胞癌、皮肤的神经内分泌癌、默克尔细胞癌、隆突性皮肤纤维肉瘤和卡波西肉瘤。皮肤癌的主要类型包括黑色素瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌。黑色素瘤是在黑色素细胞(形成色素的皮肤细胞)中形成的皮肤癌。基底细胞癌在表皮的下部形成,鳞状细胞癌在鳞状细胞中形成。皮肤的神经内分泌癌在神经内分泌细胞中形成。绝大多数皮肤癌是基底细胞癌和鳞状细胞癌,并且它们通常不会扩散至身体的其他部位(转移)。黑色素瘤倾向于扩散至身体的其他部位。卡波西肉瘤是相对罕见的皮肤恶性肿瘤,其困扰老年人或具有异常免疫系统的人,例如AIDS患者。卡波西肉瘤是皮肤的病变(肿瘤),其特征在于柔软的紫色斑块和在皮肤上形成结节的丘疹。

[0005] 皮肤转移瘤指源自内部癌症或皮肤癌(例如黑色素瘤)的癌细胞在皮肤中生长。当癌细胞从原发性肿瘤中脱离出来并通常通过血液循环或淋巴系统到达皮肤时,则出现皮肤转移瘤。已经报道了皮肤转移瘤是以下癌症的临床表现:乳腺癌、肺癌、鼻窦癌、喉癌、口腔癌、结肠直肠癌、胃癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、前列腺癌、宫颈癌、阴道癌、甲状腺癌、子宫内膜癌、肾癌、食道癌、胰腺癌、肝癌、黑色素瘤和卡波西肉瘤(包括与AIDS相关的卡波西肉瘤)。皮肤转移瘤越来越普遍,约10%的患者出现转移瘤(Lookingbill等人,Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma:A retrospective study of 4020patients,J Am Acad Dermatol 29:228-236,1993)。具有皮肤转移瘤的女性按原发性恶性肿瘤的频率递减顺序,分布如下:乳房、卵巢、口腔、肺和大肠。在男性中,分布如下:肺、大肠、口腔、肾脏、乳房、食道、胰腺、胃和肝脏。(Alcaraz等人,Cutaneous Metastases from Internal Malignancies:A Clinicopathologic and Immunohistochemical Review,Am J Dermatopathol 34:347-393,2012)。随着癌症治疗的进步,患者存活更久,因此更可能发生皮肤转移瘤。

[0006] 通常,皮肤转移瘤病变是结实的、圆形或椭圆形的活动性、无痛性结节或表皮完整的结节。有时结节会形成溃疡和继发性感染。皮肤转移瘤的其他迹象是存在斑块、丘疹或红色斑点。皮肤转移瘤可引起疼痛、感染、出血和/或毁容,并可能对患者的生活质量产生负面影响。

[0007] 近期报道了乳腺癌患者中皮肤转移瘤的发生率为23.9%(Lookingbill等人)。来

自乳腺癌的皮肤转移瘤是皮肤科医生观察到的最常见的转移瘤 (De Giorgi 等人, *Cutaneous manifestations of breast carcinoma, Dermatol Therapy*, 23:581-589, 2010)。这些皮肤转移瘤最常发生在胸壁和腹部,但也可能发生在四肢和头颈部区域。结节是这些皮肤转移瘤的最常见形式。它们的大小为1cm至3cm,并且是真皮或皮下组织中结实的单个或多个病变。

[0008] 可获得对于皮肤癌和皮肤转移瘤的各种疗法,包括全身疗法和皮肤定向疗法。然而,全身疗法在治疗皮肤转移瘤方面的功效有限 (Spratt 等人, *Efficacy of Skin-Directed Therapy for Cutaneous Metastases from Advanced Cancer: A Meta-Analysis, J Clin Oncol*, 32:3144-3155, 2014)。

[0009] 皮肤定向疗法包括电化学疗法 (ECT)、光动力疗法 (PDT)、放射疗法 (RT)、病灶内疗法 (ILT) 和局部疗法。ECT、PDT、RT 和 ILT 都需要由医师或技术人员来施用,而局部疗法可以通过患者施用。因此,局部疗法可以比其他疗法更便宜,并且还可以允许更大的患者依从性,因为疗法可以由患者在家中施用。然而,用于治疗皮肤转移瘤的包含咪喹莫特或米替福新的组合物的局部疗法反应率低,并且仅在与其它皮肤定向疗法组合时才显示出改善的反应率 (Spratt 等人)。在对 4313 例皮肤转移瘤的 47 项前瞻性研究的荟萃分析中,对上述疗法 (包括放射疗法) 的客观反应率为 60.2% (Spratt 等人)。ECT 显示出最佳反应率 (完全反应率为 47.5%); 但是,ECT 是需要全身麻醉的住院过程,并通常会导致明显的疼痛和皮肤毒性 (炎症、色素沉着和溃疡) (Cabula 等人, *Electrochemotherapy in the Treatment of Cutaneous Metastases from Breast Cancer: A Multicenter Cohort Analysis, Ann Surg Oncol* (2015) 22:S442-S450)。与 ECT 相比,侵入性较小的替代方法例如病灶内疗法和局部疗法显示出疗效降低。当无法实现有效减少皮肤转移瘤时 (通常如此), 医疗保健提供者必须依靠姑息性伤口护理疗法 (Fernandez-Anton Martinez 等人, *Metástasis cutáneas de origen visceral, Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(10):841---853)。因此,可使用有效治疗皮肤转移瘤的局部治疗组合物而无需与其他皮肤定向疗法组合将是有益的。因此,对于已经因晚期原发性癌症的症状和治疗而引起显著发病的患者中的皮肤转移瘤,存在对有效的、侵入性较小的替代疗法明显未满足的需求。

[0010] 由于角质层 (表皮的最外层) 的屏障性质,将治疗药物递送至皮肤的活表皮和真皮中可能是一个挑战。将水溶性差的药物递送至皮肤中甚至是更大的挑战。皮肤渗透促进剂已被用于局部用药物制剂中,以增加药物向皮肤中的渗透并取得了一些成功。但是,一些渗透促进剂 (例如溶剂和表面活性剂) 可能会刺激皮肤。挥发性硅酮流体已被用于局部用制剂中,以增加药物向皮肤中的渗透; 然而,需要高浓度的挥发性硅酮流体 (即, 25% 或更大) 和/或挥发性硅酮流体与其他潜在的刺激皮肤的化合物 (例如醇, 如 C<sub>1</sub> 至 C<sub>4</sub> 脂肪醇、表面活性剂、其他渗透促进剂和其他挥发性溶剂) 的组合来产生渗透增强作用。另外,一些渗透促进剂将引起药物透皮渗透并被全身性吸收,这在仅治疗皮肤 (例如表皮和/或真皮) 病症时是不期望的。已经采用了其他局部递送系统,其中用表面活性剂和其他物质对药物进行化学改性,但是这些物质也会刺激皮肤。

[0011] 紫杉烷,包括紫杉醇和多西紫杉醇,已经用于治疗癌症多年。这些化合物通常具有水溶性差的特征。最初开发用于静脉内 (IV) 输注注射的癌症治疗制剂 TAXOL® (BMS) 是溶于聚乙氧基化蓖麻油 (CREMOPHOR® EL) 和脱水乙醇的 50 体积: 50 体积混合物中的

紫杉醇。然而,该制剂的全身使用导致显著的临床毒性 (Rowinsky等人,1993)。已有大量工作致力于开发无CREMOPHOR EL的紫杉醇制剂 (Ma和Mumper,2013)。一种这样的制剂在US 8221779中公开,其通过引用并入本文,其公开了包含紫杉醇的抗有丝分裂药物微粒的可注射含水组合物,其可用于通过腹膜内和静脉内 (IV) 注射该组合物来治疗癌症。

[0012] 皮肤癌的局部治疗目前包括5-氟尿嘧啶 (5-FU)、咪喹莫特和巨大戟醇甲基丁烯酸酯的局部用制剂。然而,这些制剂的使用会在施用部位引起局部的皮肤刺激,例如灼热、发红、干燥、疼痛、肿胀、瘙痒、触痛和溃疡。

[0013] 当前,在美国没有FDA批准的用于治疗皮肤癌或皮肤转移瘤的局部紫杉烷制剂。先前的使用含有其他活性成分的组合对皮肤转移瘤进行局部治疗可能是部分无效的,原因是组合物不能渗透到皮肤中至受影响的组织。

### 发明内容

[0014] 本发明提供了涉及与包括皮肤癌和皮肤转移瘤的皮肤恶性肿瘤的治疗相关的领域中前述局限性和缺陷的解决方案。公开了一种局部疗法,其利用具有增强的皮肤渗透性的局部用组合物将紫杉烷纳米颗粒递送至包括皮肤癌和皮肤转移瘤的皮肤恶性肿瘤,从而提供具有低至可忽略的局部皮肤刺激的有效治疗。在某些情况下,可以使用本发明的治疗方法,而无需将它们与其他已知的皮肤定向疗法 (例如上述疗法) 组合。

[0015] 在本发明的一个方面,公开了一种在需要治疗的对象中治疗皮肤恶性肿瘤的方法,该方法包括将包含多个紫杉烷纳米颗粒的组合物局部施用 (局部施加) 于对象的受影响区域。皮肤恶性肿瘤的“受影响区域”可以包括皮肤的至少一部分,其中皮肤恶性肿瘤病变明显存在于皮肤的最外表面上或皮肤表面的正下方 (上皮/真皮覆盖),并且可以包括皮肤恶性肿瘤附近的皮肤区域,该区域可能含有视觉上无法检测到的临床前病变。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒悬浮在组合物中。在其他实施方案中,紫杉烷纳米颗粒具有0.1微米至1.5微米的平均粒度 (数均)。在各种实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒,或这些纳米颗粒的任意组合。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的比表面积 (SSA) 为至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 。紫杉烷纳米颗粒在组合物中的浓度为有效提供皮肤恶性肿瘤的治疗改善的浓度,该皮肤恶性肿瘤可以是皮肤癌或皮肤转移瘤。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒或紫杉醇纳米颗粒的有效浓度为约0.15重量%至约2重量%,或0.1重量%至5重量%。在一些实施方案中,组合物是无水的。在一些实施方案中,组合物是疏水性组合物并且可以包含疏水性载体。在其他实施方案中,疏水性载体是非挥发性和/或非极性的。在各种实施方案中,疏水性载体包含烃,该烃可以是矿脂、矿物油或石蜡或其混合物。在一些实施方案中,矿物油是重质矿物油。在一些实施方案中,疏水性载体为大于组合物的50重量%。疏水性组合物还可包含一种或多种挥发性硅酮流体。在一些实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为组合物的5重量%至24重量%,并且挥发性硅酮流体可以是环甲基硅酮。在一些实施方案中,环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。在各种实施方案中,组合物是半固体组合物并且可以是软膏。在各种实施方案中,组合物不包含挥发性 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_4$ 脂肪醇或 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_5$ 脂肪醇,和/或不包含其他渗透促进剂,和/或不包含其他挥发性溶剂,和/或不包含表面活性剂,和/或不含蛋白质或白蛋白。在一些实施方案中,皮肤恶性肿瘤是皮肤癌。

在一些实施方案中,皮肤癌是黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌和/或卡波西肉瘤。在一些实施方案中,皮肤恶性肿瘤是皮肤转移瘤。在一些实施方案中,皮肤转移瘤来自肺癌、乳腺癌、结肠癌、口腔癌、卵巢癌、肾癌、食道癌、胃癌和/或肝癌;和/或卡波西肉瘤(包括与AIDS有关的卡波西肉瘤)。在其他实施方案中,治疗方法不包括其他皮肤定向疗法。

[0016] 在本发明的另一个方面,公开了一种增强紫杉烷纳米颗粒向对象的皮肤恶性肿瘤渗透的方法,该方法包括将包含连续的疏水性载体、一种或多种挥发性硅酮流体以及多个紫杉烷纳米颗粒的疏水性组合物局部施用于受影响区域。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒悬浮在组合物中。在其他实施方案中,紫杉烷纳米颗粒具有0.1微米至1.5微米的平均粒度(数均)。在各种实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒,或这些纳米颗粒的任意组合。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的比表面积(SSA)为至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒或紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.15重量%至约2重量%、或0.1重量%至5重量%。在一些实施方案中,组合物是无水的。在一些实施方案中,组合物是疏水性组合物并且可以包含疏水性载体。在其他实施方案中,疏水性载体是非挥发性和/或非极性的。在各种实施方案中,疏水性载体包含烃,该烃可以是矿脂、矿物油或石蜡或其混合物。在一些实施方案中,矿物油是重质矿物油。在一些实施方案中,疏水性载体为大于组合物的50重量%。疏水性组合物还可包含一种或多种挥发性硅酮流体。在一些实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为组合物的5重量%至24重量%,并且挥发性硅酮流体可以是环甲基硅酮。在一些实施方案中,环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。在各种实施方案中,组合物是半固体组合物且可以是软膏,并且可以具有25000cp至500000cp的黏度,该黏度用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒而得到。在各种实施方案中,组合物不包含挥发性 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_4$ 脂肪醇或 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_5$ 脂肪醇,和/或不包含其他渗透促进剂,和/或不包含其他挥发性溶剂,和/或不包含表面活性剂,和/或不包含蛋白质或白蛋白。在一些实施方案中,皮肤恶性肿瘤是皮肤癌。在一些实施方案中,皮肤癌是黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌和/或卡波西肉瘤。在一些实施方案中,皮肤恶性肿瘤是皮肤转移瘤。在一些实施方案中,皮肤转移瘤来自肺癌、乳腺癌、结肠癌、口腔癌、卵巢癌、肾癌、食道癌、胃癌和/或肝癌;和/或卡波西肉瘤(包括与AIDS有关的卡波西肉瘤)。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒从疏水性组合物向皮肤恶性肿瘤的渗透大于紫杉烷纳米颗粒从局部施用的包含多个紫杉烷类纳米颗粒并且不包含一种或多种挥发性硅酮流体的疏水性组合物向皮肤恶性肿瘤的渗透。

[0017] 在本发明的另一个方面,公开了一种增强紫杉烷纳米颗粒向对象的皮肤恶性肿瘤渗透的方法,该方法包括将包含多个紫杉烷纳米颗粒的疏水性组合物局部施用于受影响区域,其中紫杉烷纳米颗粒从疏水性组合物向皮肤恶性肿瘤的渗透大于紫杉烷纳米颗粒从局部施用的包含多个紫杉烷纳米颗粒的含水组合物向皮肤恶性肿瘤的渗透。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒具有0.1微米至1.5微米的平均粒度(数均)。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒,或这些纳米颗粒的任意组合。在一些实施方案中,疏水性组合物还包含疏水性载体。

[0018] 如在通过引用并入本文的国际公开W02017/049083(申请PCT/US2016/052133)中所公开的,发现与单独来自疏水性载体的紫杉烷纳米颗粒的皮肤渗透相比,具有浓度小于

25重量%的挥发性硅酮流体与无水的疏水性载体的本发明的疏水性组合物表现出紫杉烷纳米颗粒的更大皮肤渗透(即渗透到皮肤的表皮和真皮部分)。出人意料地,还发现除了少量的挥发性硅酮流体(小于25重量%)之外,向疏水性组合物中添加其他皮肤渗透促进剂对组合物的皮肤渗透几乎没有影响或没有影响。因此,本发明的组合物可以不含(不必包含)这些额外的皮肤渗透促进剂(例如,表面活性剂、挥发性溶剂、醇、C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>脂肪醇或C<sub>1</sub>至C<sub>5</sub>脂肪醇),这些皮肤渗透促进剂在将本发明的组合物向皮肤施用,有助于减少皮肤刺激。甚至更出人意料的是,用低浓度的环甲基硅酮,即小于25重量%的环甲基硅酮,实现了增强的渗透。另外,紫杉烷纳米颗粒在施用后最初不与这些组合物一起透皮递送,这是有利的特征,因为治疗皮肤(表皮和真皮)时不期望透皮递送(全身吸收)。此外,紫杉烷纳米颗粒从本发明的组合物的皮肤渗透(即渗透到皮肤的真皮或表皮部分中)远优于紫杉烷纳米颗粒从含水组合物的皮肤渗透,即使含水组合物包含皮肤渗透促进剂。另外,发现紫杉烷纳米颗粒在本发明的疏水性组合物中是稳定的,并且不表现出随时间变化的晶体生长。

[0019] 包含紫杉烷(例如紫杉醇)的纳米颗粒和与疏水性载体组合的挥发性硅酮流体的疏水性组合物特别适合于局部治疗包括皮肤癌和皮肤转移瘤的皮肤恶性肿瘤,因为这些组合物具有上述进入皮肤的表皮和真皮部分的增强的渗透性。疏水性载体可以是其中具有悬浮的纳米颗粒的组合物的连续相。

[0020] 在本发明的上下文中还公开了以下实施方案1至71:

[0021] 实施方案1是一种在需要治疗的对象中治疗皮肤恶性肿瘤的方法,该方法包括将包含多个紫杉烷纳米颗粒的组合物局部施用于对象的受影响区域。

[0022] 实施方案2是实施方案1的方法,其中紫杉烷纳米颗粒悬浮在组合物中。

[0023] 实施方案3是实施方案1至2中任一项的方法,其中紫杉烷纳米颗粒具有0.1微米至1.5微米的平均粒度(数均)。

[0024] 实施方案4是实施方案1至3中任一项的方法,其中紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。

[0025] 实施方案5是实施方案4的方法,其中紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

[0026] 实施方案6是实施方案5的方法,其中紫杉醇纳米颗粒具有至少18m<sup>2</sup>/g的比表面积(SSA)。

[0027] 实施方案7是实施方案6的方法,其中紫杉醇纳米颗粒具有18m<sup>2</sup>/g至40m<sup>2</sup>/g的比表面积(SSA)。

[0028] 实施方案8是实施方案1至7中任一项的方法,其中紫杉烷纳米颗粒的浓度为有效提供皮肤恶性肿瘤的治疗改善的浓度。

[0029] 实施方案9是实施方案8的方法,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.15重量%至约2重量%、或0.1重量%至5重量%。

[0030] 实施方案10是实施方案1至9中任一项的方法,其中组合物是无水的。

[0031] 实施方案11是实施方案1至10中任一项的方法,其中组合物是疏水性组合物。

[0032] 实施方案12是实施方案11的方法,其中疏水性组合物包含疏水性载体。

[0033] 实施方案13是实施方案12的方法,其中疏水性载体是非挥发性的。

[0034] 实施方案14是实施方案12至13中任一项的方法,其中疏水性载体是非极性的。

[0035] 实施方案15是实施方案12至14中任一项的方法,其中疏水性载体包含烃。

- [0036] 实施方案16是实施方案15的方法,其中烃是矿脂、矿物油或石蜡或其混合物。
- [0037] 实施方案17是实施方案16的方法,其中矿物油是重质矿物油。
- [0038] 实施方案18是实施方案12至17中任一项的方法,其中疏水性载体为大于组合物的50重量%。
- [0039] 实施方案19是实施方案12至18中任一项的方法,其中疏水性组合物包含一种或多种挥发性硅酮流体。
- [0040] 实施方案20是实施方案19的方法,其中一种或多种挥发性硅酮流体的浓度为组合物的5重量%至24重量%。
- [0041] 实施方案21是实施方案20的方法,其中挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。
- [0042] 实施方案22是实施方案21的方法,其中环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。
- [0043] 实施方案23是实施方案1至22中任一项的方法,其中组合物是半固体组合物。
- [0044] 实施方案24是实施方案23的方法,其中半固体组合物是软膏。
- [0045] 实施方案25是实施方案1至24中任一项的方法,其中组合物不包含挥发性C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>脂肪醇。
- [0046] 实施方案26是实施方案1至25中任一项的方法,其中组合物不包含额外的渗透促进剂。
- [0047] 实施方案27是实施方案1至26中任一项的方法,其中组合物不包含额外的挥发性溶剂。
- [0048] 实施方案28是实施方案1至27中任一项的方法,其中组合物不包含表面活性剂。
- [0049] 实施方案29是实施方案1至28中任一项的方法,其中组合物不包含蛋白质或白蛋白。
- [0050] 实施方案30是实施方案1至29中任一项的方法,其中皮肤恶性肿瘤是皮肤癌。
- [0051] 实施方案31是实施方案30的方法,其中皮肤癌是黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌或卡波西肉瘤。
- [0052] 实施方案32是实施方案1至29中任一项的方法,其中皮肤恶性肿瘤是皮肤转移瘤。
- [0053] 实施方案33是实施方案32的方法,其中皮肤转移瘤来自肺癌、乳腺癌、结肠癌、口腔癌、卵巢癌、肾癌、食道癌、胃癌、肝癌和/或卡波西肉瘤。
- [0054] 实施方案34是实施方案1至33中任一项的方法,其中方法不包括额外的皮肤定向疗法。
- [0055] 实施方案35是一种增强紫杉烷纳米颗粒向对象的皮肤恶性肿瘤渗透的方法,该方法包括将包含连续的疏水性载体、一种或多种挥发性硅酮流体以及多个紫杉烷纳米颗粒的疏水性组合物局部施用于受影响区域。
- [0056] 实施方案36是实施方案35的方法,其中紫杉烷纳米颗粒悬浮在疏水性组合物中。
- [0057] 实施方案37是实施方案35至36中任一项的方法,其中紫杉烷纳米颗粒具有0.1微米至1.5微米的平均粒度(数均)。
- [0058] 实施方案38是实施方案35至37中任一项的方法,其中紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。
- [0059] 实施方案39是实施方案38的方法,其中紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。
- [0060] 实施方案40是实施方案39的方法,其中紫杉醇纳米颗粒具有至少18m<sup>2</sup>/g的比表面

积 (SSA)。

[0061] 实施方案41是实施方案40的方法,其中紫杉醇纳米颗粒具有 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积 (SSA)。

[0062] 实施方案42是实施方案39至42中任一项的方法,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.15重量%至约2重量%、或0.1重量%至5重量%。

[0063] 实施方案43是实施方案35至42中任一项的方法,其中组合物是无水的。

[0064] 实施方案44是实施方案35至43中任一项的方法,其中疏水性载体是非挥发性的。

[0065] 实施方案45是实施方案35至44中任一项的方法,其中疏水性载体是非极性的。

[0066] 实施方案46是实施方案35至45中任一项的方法,其中疏水性载体包含烃。

[0067] 实施方案47是实施方案46的方法,其中烃是矿脂、矿物油或石蜡或其混合物。

[0068] 实施方案48是实施方案47的方法,其中矿物油是重质矿物油。

[0069] 实施方案49是实施方案35至48中任一项的方法,其中疏水性载体为大于组合物的50重量%。

[0070] 实施方案50是实施方案35至49中任一项的方法,其中一种或多种挥发性硅酮流体的浓度为组合物的5重量%至24重量%。

[0071] 实施方案51是实施方案50的方法,其中挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。

[0072] 实施方案52是实施方案51的方法,其中环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。

[0073] 实施方案53是实施方案35至52中任一项的方法,其中组合物是半固体组合物。

[0074] 实施方案54是实施方案53的方法,其中半固体组合物是软膏。

[0075] 实施方案55是实施方案53至54中任一项的方法,其中组合物的黏度为25000cp至500000cp,该黏度用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒而得到。

[0076] 实施方案56是实施方案35至55中任一项的方法,其中组合物不包含挥发性 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_4$ 脂肪醇。

[0077] 实施方案57是实施方案35至56中任一项的方法,其中组合物不包含额外的渗透促进剂。

[0078] 实施方案58是实施方案35至57中任一项的方法,其中组合物不包含额外的挥发性溶剂。

[0079] 实施方案59是实施方案35至58中任一项的方法,其中组合物不包含表面活性剂。

[0080] 实施方案60是实施方案35至59中任一项的方法,其中组合物不包含蛋白质或白蛋白。

[0081] 实施方案61是实施方案35至60中任一项的方法,其中皮肤恶性肿瘤是皮肤癌。

[0082] 实施方案62是实施方案61的方法,其中皮肤癌选自黑色素瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌。

[0083] 实施方案63是实施方案35至60中任一项的方法,其中皮肤恶性肿瘤是皮肤转移瘤。

[0084] 实施方案64是实施方案63的方法,其中皮肤转移瘤来自肺癌、乳腺癌、结肠癌、口腔癌、卵巢癌、肾癌、食道癌、胃癌、肝癌和/或卡波西肉瘤。

[0085] 实施方案65是实施方案35至64中任一项的方法,其中紫杉烷纳米颗粒从疏水性组

合物向皮肤恶性肿瘤的渗透大于紫杉烷纳米颗粒从局部施用的包含多个紫杉烷类纳米颗粒但不包含一种或多于一种挥发性硅酮流体的疏水性组合物向皮肤恶性肿瘤的渗透。

[0086] 实施方案66是一种增强紫杉烷纳米颗粒向对象的皮肤恶性肿瘤渗透的方法,该方法包括将包含多个紫杉烷纳米颗粒的疏水性组合物局部施用于受影响区域,其中紫杉烷纳米颗粒从疏水性组合物向皮肤恶性肿瘤的渗透大于紫杉烷纳米颗粒从局部施用的包含多个紫杉烷纳米颗粒的含水组合物向皮肤恶性肿瘤的渗透。

[0087] 实施方案67是实施方案66的方法,其中紫杉烷纳米颗粒具有0.1微米至1.5微米的平均粒度(数均)。

[0088] 实施方案68是实施方案66至67中任一项的方法,其中紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。

[0089] 实施方案69是实施方案66至68中任一项的方法,其中疏水性组合物还包含疏水性载体。

[0090] 实施方案70是实施方案66至69中任一项的方法,其中皮肤恶性肿瘤是皮肤癌或皮肤转移瘤。

[0091] 实施方案71是实施方案66至70中任一项的方法,其中疏水性组合物包含其中悬浮有多个紫杉烷纳米颗粒的连续疏水相。

[0092] 本文关于紫杉烷颗粒使用的术语“纳米颗粒”和“纳米微粒”表示紫杉烷颗粒的平均粒度(基于数均重量的微分分布,称为“数均”),其为0.01微米至1.5微米(10nm至1500nm)或优选为0.1微米至1.5微米(100nm至1500nm)。

[0093] 如本文所使用的,术语“水可溶性”描述了在室温下在水中具有大于10mg/mL或更高的溶解度的化合物。

[0094] 如本文所使用的,术语“水溶性差”描述了在室温下在水中具有小于或等于10mg/mL的溶解度的化合物。

[0095] 如本文所使用的,术语“疏水性”描述了在室温下在水中具有小于或等于10mg/mL的溶解度的化合物、组合物或载体。

[0096] 如本文所使用的,术语“挥发性”描述了在室温下具有大于或等于10Pa的蒸气压的化合物、组合物或载体。

[0097] 如本文所使用的,术语“非挥发性”描述了在室温下具有小于10Pa的蒸气压的化合物、组合物或载体。

[0098] 本文关于本发明的组合物或载体使用的术语“无水的”指组合物或载体中存在小于3重量%,优选小于2重量%,更优选小于1重量%,或最优选0重量%的水。这可以解释为存在少量水(例如,组合物或载体的任何成分中固有包含的水、从大气中吸收的水等)。

[0099] 如本文所使用的,术语“皮肤”指表皮和/或真皮。

[0100] 如本文所使用的,术语“皮肤恶性肿瘤”包括皮肤癌和皮肤转移瘤。

[0101] 皮肤恶性肿瘤的“受影响区域”可以包括皮肤的至少一部分,其中皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤)明显存在于皮肤的最外表面上或皮肤表面的正下方(上皮/真皮覆盖),并且可以包括皮肤恶性肿瘤附近的皮肤区域,该区域可能含有视觉上无法检测到的临床前病变。

[0102] 如本文所使用的,术语“皮肤转移瘤”、“皮肤转移性病变”、“皮肤转移病变”或“皮肤转移性疾病”指由于身体其他部位的癌症肿瘤的源发性生长而引起的继发性生长(肿瘤/

病变)的皮肤中恶性肿瘤的表现。可以通过淋巴或血液循环系统,或通过其他方式从原发性肿瘤扩散。

[0103] 如本文所使用的,术语“皮肤定向疗法”指电化学疗法(ECT)、光动力疗法(PDT)、放射疗法(RT)、病灶内疗法(ILT)或局部疗法。

[0104] 如本文所使用的,术语“对象”或“患者”指脊椎动物。在一些实施方案中,脊椎动物可以是哺乳动物。在一些实施方案中,哺乳动物可以是灵长目动物,包括人。

[0105] 如本文所使用的,术语“室温”(RT)指20°C至25°C。

[0106] 如本文所使用的,术语“渗透促进剂”或“皮肤渗透促进剂”指有助于药物吸收到皮肤(表皮和真皮)中的化合物或材料或物质。

[0107] 如本文所使用的,术语“表面活性剂”指表现出降低水的表面张力或降低两种不混溶的物质之间的界面张力的能力的化合物或材料或物质。

[0108] 除非另外指明,本文中表述的百分值是重量百分比,并且是相对于组合物的总重量。

[0109] 术语“约”或“大约”被定义为本领域普通技术人员所理解的接近于。在一个非限制性实施方案中,该术语定义为在10%以内,优选在5%以内,更优选在1%以内,最优选在0.5%以内。

[0110] 对于本申请,可以使用标准的舍入准则将具有一个或多于一个小数位的数值舍入至最接近的整数,即,如果被舍入的数字为5、6、7、8或9,则将其向上舍入;如果被舍入的数字为0、1、2、3或4,则将其向下舍入。例如,3.7可以舍入为4。

[0111] 词语“包含”、“具有”、“包括”或“含有”是包括性的或开放式的,并且不排除额外的、未列举的要素或方法步骤。

[0112] 当与术语“包含”、“具有”、“包括”或“含有”一起使用时,要素前不使用数量词可以指“一个”,但是其也符合“一个或更多个”、“至少一个”和“一个或多个”的含义。

[0113] 使用的组合物和方法可以“包含”本说明书通篇所公开的成分或步骤中的任一个、“主要由其组成”或“由其组成”。关于短语“基本上由……组成”,本发明的组合物的基本和新颖性质是它们局部治疗皮肤恶性肿瘤的能力。关于本发明的疏水性组合物,基本和新颖性质包括治疗皮肤恶性肿瘤的能力和使纳米颗粒更有效地渗透到皮肤的表皮和真皮层中,且限于非透皮渗透的能力。这无需使用C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>脂肪醇或C<sub>1</sub>至C<sub>5</sub>脂肪醇、表面活性剂和其他皮肤渗透促进剂以及除挥发性硅酮流体(例如,环甲基硅酮或环五聚二甲基硅氧烷、或其组合)外的其他挥发性溶剂即可实现。

[0114] 当修饰短语“透皮渗透”时,“有限的”、“减少的”或“最小的”指当将组合物施用于人尸体皮肤时,小于0.01μg/cm<sup>2</sup>的药物纳米颗粒渗透穿过人尸体皮肤,如通过体外Franz扩散池系统所确定的。

[0115] 预期的是本说明书中所讨论的任何实施方案可以针对本发明的任何方法或组合物来实施,反之亦然。此外,本发明的组合物可以用于实现本发明的方法。

[0116] 本发明的其它目的、特征和优点通过以下详细的描述会变得明显。然而,应该理解详细的说明和具体的实施例虽然表明了本发明的具体实施方案,但仅通过举例说明的方式给出,因为在本发明的精神和范围内的各种变化和修改通过该详细说明对本领域技术人员会变得明显。

### 附图说明

[0117] 图1以图形方式显示了体外递送至表皮中的配方F1至F7的紫杉醇的浓度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。

[0118] 图2以图形方式显示了体外递送至表皮中的配方F6\*(重复分析)和配方F8至F13的紫杉醇的浓度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。

[0119] 图3以图形方式显示了体外递送至真皮中的配方F1至F7的紫杉醇的浓度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。

[0120] 图4以图形方式显示了体外递送至真皮中的配方F6\*(重复分析)和配方F8至F13的紫杉醇的浓度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。

[0121] 图5是基线时(第1天)患有4期乳腺癌的女性的胸部的皮肤转移病灶的照片。

[0122] 图6是在局部治疗后第8天的患有4期乳腺癌的女性的胸部的皮肤转移病灶的照片。

[0123] 图7是在局部治疗后第15天的患有4期乳腺癌的女性的胸部的皮肤转移病灶的照片。

[0124] 图8是在局部治疗后第29天的患有4期乳腺癌的女性的胸部的皮肤转移病灶的照片。

### 具体实施方式

[0125] 在一些方面,本发明涉及通过将包含紫杉烷的组合物局部施用于受影响区域(局部疗法)来治疗患者的皮肤恶性肿瘤(包括皮肤癌和皮肤转移瘤)的方法。在一些实施方案中,紫杉烷是紫杉醇。在其他实施方案中,紫杉烷是多西紫杉醇或卡巴他赛。在其他实施方案中,可以使用紫杉烷的组合(例如,紫杉醇和多西紫杉醇、或紫杉醇和卡巴他赛、或多西紫杉醇和卡巴他赛、或紫杉醇、多西紫杉醇和卡巴他赛)。在一些实施方案中,组合物包含载体。在一些实施方案中,载体是无水的和/或疏水的。在其他方面,载体是含水的。在一些实施方案中,紫杉烷是多个紫杉烷纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉烷是溶解的。用于本发明方法中的合适的组合物在国际专利公开WO 2017/049083(申请号PCT/US2016/052133)中公开,其通过引用并入本文。在优选的实施方案中,组合物是疏水性组合物,其包含连续的疏水性载体、一种或多种挥发性硅酮流体和多个紫杉烷纳米颗粒,其中紫杉烷纳米颗粒悬浮在组合物中,并且其中紫杉烷纳米颗粒的平均粒度(数均)为0.1微米至1.5微米。在一些实施方案中,一种或多种挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至24重量%。在一些实施方案中,组合物不包含挥发性 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_4$ 脂肪醇或 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_5$ 脂肪醇。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒的浓度为有效提供皮肤恶性肿瘤的治疗改善的浓度。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒的浓度为约0.1重量%至约2重量%、或约0.15重量%至约2重量%、或0.1重量%至5重量%。在一些实施方案中,方法不包括额外的皮肤定向疗法,例如电化学疗法(ECT)、光动力疗法(PDT)、放射疗法(RT)或病灶内疗法(ILT)。

[0126] 在一些实施方案中,皮肤转移瘤来自以下癌症中的一种或多种:乳腺癌、肺癌、鼻窦癌、喉癌、口腔癌、结肠直肠癌、胃癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、前列腺癌、宫颈癌、阴道癌、甲状腺癌、子宫内膜癌、肾癌、食道癌、胰腺癌、肝癌、黑色素瘤和卡波西肉瘤(包括与AIDS相关的卡波西肉瘤)。在一些实施方案中,皮肤癌是黑色素瘤、基底细胞癌和/或鳞状细

胞癌。

#### [0127] I. 组合物

[0128] 在本发明的一方面,本发明的组合物是疏水性的,并且包含连续的疏水性载体、一种或多种挥发性硅酮流体(例如环甲基硅酮)和多个紫杉烷纳米颗粒。组合物可以是多个紫杉烷纳米颗粒在疏水性载体和挥发性硅酮流体的混合物中的悬浮液。紫杉烷纳米颗粒可以完全分散于、或部分分散于和部分溶解于组合物中。在各种实施方案中,紫杉烷纳米颗粒没有完全溶解于组合物中。疏水性组合物可以是无水的。疏水性组合物是其中组合物中的疏水性成分的总量大于组合物中的非疏水性成分的总量的组合物。疏水性载体可以是疏水性组合物的连续相。因此,本发明的组合物可包含至少两个相:连续的疏水性载体相和悬浮的紫杉烷纳米颗粒相。挥发性硅酮流体可以溶解在连续相中和/或分散在连续相中。

[0129] 出人意料地,与单独来自疏水性载体的紫杉烷纳米颗粒的皮肤渗透相比,包含低浓度(小于25重量%)的挥发性硅酮流体以及连续的无水疏水性载体的本发明的疏水性组合物表现出紫杉烷纳米颗粒更大的皮肤渗透(即渗透到皮肤的表皮和/或真皮部分中)。实际上,甚至更出人意料地,添加其他皮肤渗透促进剂对这些组合物的皮肤渗透几乎没有影响或没有影响。然而,值得注意的是,紫杉烷纳米颗粒没有穿过皮肤渗透(即透皮渗透),或者只有可忽略的量透皮渗透穿过皮肤,即小于 $0.01\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。此外,来自无水的疏水性组合物的紫杉烷纳米颗粒的皮肤渗透(即真皮或表皮渗透)远优于来自含水组合物的紫杉烷纳米颗粒的皮肤渗透,即使含水组合物包含皮肤渗透促进剂。另外,还出人意料地,包含小于25%的挥发性硅酮流体以及疏水性载体的本发明的疏水性组合物无需包含醇、额外的挥发性溶剂、额外的渗透促进剂或表面活性剂以提供增强的皮肤渗透,从而允许获得最具成本效益和简化的组合物,当局部施用该组合物时可减少皮肤刺激。然而,如果需要,这些组分可以包含在本发明的组合物中。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含额外的渗透促进剂。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含月桂氮酮(laurocapram)。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含二乙二醇单乙醚(DGME)。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含肉豆蔻酸异丙酯。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含 $\alpha$ -生育酚。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含额外的挥发性溶剂或化合物。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含任何醇或 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_4$ 脂肪醇。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含醇或 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_5$ 脂肪醇。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含表面活性剂。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含聚合物/共聚物(或可生物降解的聚合物/共聚物)。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含泊洛沙姆、苯乙烯-异丁烯-苯乙烯(SIBS)、聚酸酐共聚物、聚己内酯、聚乙二醇、聚(双(对-羧基苯氧基)丙烷-癸二酸和/或聚(D,L-乳酸-co-乙醇酸)(PLGA)。在各种实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中,疏水性组合物是软膏。在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂并且是不可喷射的。

[0130] 在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物,包括软膏,并且具有12500cp至247500cp、或25000cp至150000cp的黏度,该黏度通过Brookfield RV黏度计在室温下使用带有SC4-14转子和6R室的小型样品适配器以5rpm和2分钟的平衡时间测量。用于进行疏水性半固体组合物黏度测量的替代方法是使用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-

E转子在10RPM、室温下测量45秒。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物,包括软膏,并且具有25000cp至500000cp、或25000cp至400000cp、或25000cp至350000cp、或25000cp至300000cp、或50000cp至500000cp、或50000cp至400000cp、或50000cp至350000cp、50000cp至300000cp、或75000cp至500000cp、或75000cp至400000cp、或75000cp至350000cp、或75000cp至300000cp、或100000cp至500000cp、或100000cp至400000cp、或100000cp至350000cp、或100000cp至300000cp的黏度,该黏度使用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒而得到。

[0131] 在另一个方面,本发明涉及抑制载体中紫杉烷纳米颗粒的晶体生长的组合物。在一些实施方案中,抑制载体中紫杉烷纳米颗粒的晶体生长是通过将纳米颗粒包含在疏水性载体中实现的。在一些实施方案中,疏水性载体包含烃。在一些实施方案中,疏水性载体包含矿物、矿物油和/或石蜡。在一些实施方案中,矿物油是重质矿物油。在其他实施方案中,疏水性载体还包含一种或多种挥发性硅酮流体。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。在其他实施方案中,抑制含水载体中紫杉烷纳米颗粒的晶体生长是通过将纳米颗粒包含在含水载体中实现的,该含水载体包含泊洛沙姆407、季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物或其混合物。

[0132] 本发明的组合物可以配制成适于药物递送和局部递送的各种形式。非限制性实例包括半固体组合物、洗剂、混悬液、乳剂、霜剂、凝胶剂、软膏剂、糊剂、气溶胶喷雾剂、气溶胶泡沫剂、非气溶胶喷雾剂、非气溶胶泡沫剂、膜剂和片剂。半固体组合物包括软膏、糊剂和霜剂。出于本发明的目的,半固体组合物是不可喷射的。组合物可以浸渍在纱布、绷带或其他皮肤敷料材料中。在一些实施方案中,组合物是半固体组合物。在一些实施方案中,组合物是软膏。在一些实施方案中,组合物是凝胶。在一些实施方案中,组合物是混悬液。在一些实施方案中,组合物不是喷雾剂并且是不可喷射的。

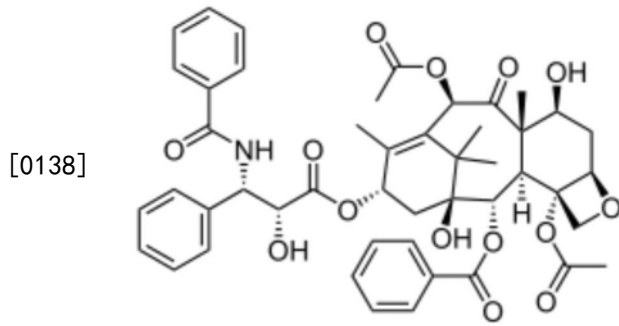
[0133] 本发明的组合物可以以适合局部用产品的任何包装结构来包装。非限制性实例包括瓶、带泵的瓶、倒立瓶、管(铝管、塑料管或层合管)、广口瓶、非气溶胶泵喷雾器、气溶胶容器、小袋和小包。可以将包装配置为用于单剂量或多剂量施用。

[0134] 在各种实施方案中,本发明的组合物是疏水性的。在其他实施方案中,疏水性组合物是无水的。在各种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在其他实施方案中,组合物是含水的。在其他实施方案中,本发明的组合物是无菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物是未灭菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物具有低生物负载。在各种实施方案中,本发明的疏水性组合物不包含额外的皮肤渗透促进剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含额外的挥发性溶剂。在其他实施方案中,本发明的疏水性组合物不包含表面活性剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含醇、C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>脂肪醇或C<sub>1</sub>至C<sub>5</sub>脂肪醇。

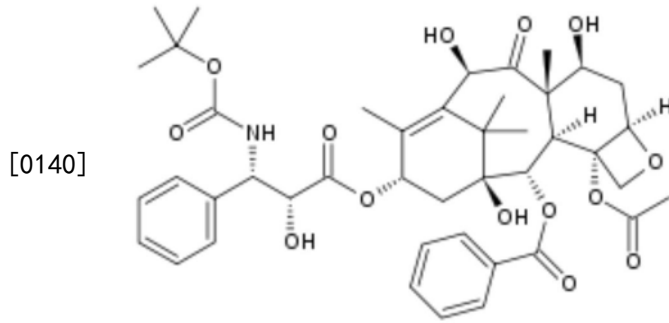
[0135] A. 紫杉烷纳米颗粒

[0136] 紫杉烷是水溶性差的药物,其在室温下在水中的溶解度小于或等于10mg/mL。紫杉烷被广泛用作化学治疗剂。如本文所使用的,术语“紫杉烷(taxane)”包括紫杉醇(paclitaxel) (I)、多西紫杉醇(docetaxel) (II)、卡巴他赛(cabazitaxel) (III)和/或任何其他紫杉烷衍生物。

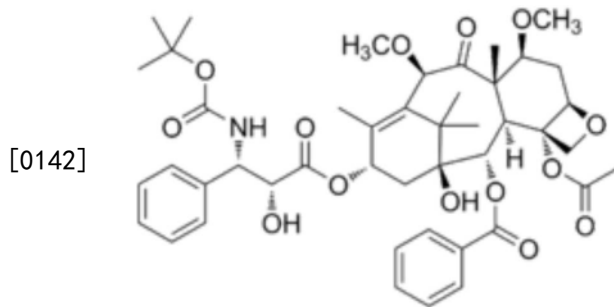
[0137] (I) 紫杉醇



[0139] (II) 多西紫杉醇



[0141] (III) 卡巴他赛



[0143] 紫杉烷纳米颗粒可以是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒或其他紫杉烷衍生物的纳米颗粒。紫杉醇和多西紫杉醇药物活性成分 (API) 可从 Phyton Biotech LLC, 温哥华, 加拿大商购获得。按无水、无溶剂的基底计算, 多西紫杉醇 API 和纳米颗粒包含不少于 90%、或不少于 95%、或不少于 97.5% 的多西紫杉醇。按无水、无溶剂的基底计算, 紫杉醇 API 和纳米颗粒包含不少于 90%、或不少于 95%、或不少于 97% 的紫杉醇。紫杉醇 API 和纳米颗粒可以通过半合成化学过程或天然来源 (例如植物细胞发酵或提取) 制备。紫杉醇有时也以商品名称作 TAXOL, 尽管它用词不当, 因为 TAXOL 是紫杉醇在聚氧乙烯化蓖麻油和乙醇中的溶液的商品名, 其在静脉输注之前用合适的肠胃外液体稀释。紫杉醇是水溶性差的药物。紫杉醇在水中的溶解度小于 0.05 ppm, 如通过实施例 1 中描述的溶解度方法实验确定的。紫杉烷纳米颗粒可以是结晶形式或非晶形式或两者的组合。

[0144] 在本发明的各种实施方案中, 紫杉烷或紫杉醇纳米颗粒是未包衣的 (原始的) 单独颗粒; 紫杉烷或紫杉醇纳米颗粒不与任何物质结合; 没有物质被吸附在紫杉烷或紫杉醇纳米颗粒的表面上; 紫杉烷或紫杉醇纳米颗粒未被包封在任何物质中; 紫杉烷或紫杉醇纳米颗粒未用任何物质包衣; 紫杉烷或紫杉醇纳米颗粒不是紫杉烷或紫杉醇的微乳液、纳米乳液、微球或脂质体; 紫杉烷或紫杉醇颗粒不与单体、聚合物 (或生物相容性聚合物)、蛋白质、表面活性剂或白蛋白结合, 紫杉烷或紫杉醇颗粒未被包封在单体、聚合物 (或生物相容性聚

合物)、蛋白质、表面活性剂或白蛋白中,或紫杉烷或紫杉醇颗粒未用单体、聚合物(或生物相容性聚合物)、蛋白质、表面活性剂或白蛋白包衣;和/或单体、聚合物(或生物相容性聚合物)、蛋白质、表面活性剂或白蛋白未被吸附在紫杉烷或紫杉醇纳米颗粒的表面上。在一些实施方案中,组合物无/不包含聚合物或生物相容性聚合物。在一些实施方案中,组合物无/不包含蛋白质。在本发明的一些方面中,组合物无/不包含白蛋白。在本发明的一些方面中,组合物无/不包含透明质酸。在本发明的一些方面中,组合物无/不包含透明质酸和紫杉烷的结合物(conjugate)。在本发明的一些方面中,组合物无/不包含透明质酸和紫杉醇的结合物。在本发明的一些方面,组合物无/不包含泊洛沙姆(poloxamer)、苯乙烯-异丁烯-苯乙烯(SIBS)、聚酸酐共聚物、聚己内酯、聚乙二醇、聚(双(对-羧基苯氧基)丙烷-癸二酸和/或聚(D,L-乳酸-co-乙醇酸(PLGA))。

[0145] 包括紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒的紫杉烷纳米颗粒可以具有0.01微米至1.5微米、或0.01微米至1.2微米、或0.01微米至1微米、或0.01微米至小于1微米、或0.01微米至0.9微米、或0.01微米至0.8微米、或0.01微米至0.7微米、或0.1微米至1.5微米、或0.1微米至1.2微米、或0.1微米至1微米、或0.1微米至小于1微米、或0.1微米至0.9微米、或0.1微米至0.8微米、或0.1至0.7微米、或0.2微米至1.5微米、或0.2微米至1.2微米、或0.2微米至1微米、或0.2微米至小于1微米、或0.2微米至0.9微米、或0.2微米至0.8微米、或0.2微米至0.7微米、或0.3微米至1.5微米、或0.3微米至1.2微米、或0.3微米至1微米、或0.3微米至小于1微米、或0.3微米至0.9微米、或0.3微米至0.8微米、或0.3微米至0.7微米、或0.4微米至1.5微米、或0.4微米至1.2微米、或0.4微米至1微米、或0.4微米至小于1微米、或0.4微米至0.9微米、或0.4微米至0.8微米、或0.4微米至0.7微米、或0.5微米至1.5微米、或0.5微米至1.2微米、或0.5微米至1微米、或0.5微米至小于1微米、或0.5微米至0.9微米、或0.5微米至0.8微米、或0.5微米至0.7微米、或0.6微米至1.5微米、或0.6微米至1.2微米、或0.6微米至1微米、或0.6微米至小于1微米、或0.6微米至0.9微米、或0.6微米至0.8微米、或0.6微米至0.7微米的平均粒度(数均)。

[0146] 当包含在组合物中时,紫杉烷的粒度通过粒度分析仪确定,并且测量值表示为基于数均分布的平均直径。合适的粒度分析仪是采用光遮蔽,也称为光区或单颗粒光学传感(SPOS)的分析技术的仪器。合适的光遮蔽粒度分析仪是ACCUSIZER,其可从Particle Sizing Systems,Port Richey,佛罗里达获得。

[0147] 在各种实施方案中,当组合物在室温下储存至少1个月、或至少3个月时、或至少6个月或至少12个月时,包含在组合物中的紫杉烷纳米颗粒的平均粒度生长不大于初始平均粒度的20%。如本文中关于紫杉烷纳米颗粒的粒度所使用的,术语“初始平均粒度”是当完成组合物的制造(制造日期)后45天内通过粒度分析仪测量时,组合物中包含的紫杉烷的平均粒度,并且初始平均粒度为0.1微米至1.5微米(数均)或0.01微米至1.5微米(数均)。

[0148] 紫杉烷的纳米颗粒可以使用本领域已知的各种减小粒度的方法和设备来制造。这些方法包括但不限于湿磨或干磨、微粉化、崩解、粉碎和超临界二氧化碳粒度减小方法。在各种实施方案中,紫杉烷或紫杉醇纳米颗粒通过超临界二氧化碳颗粒减小方法(也称为“用压缩的抗溶剂沉淀”或“PCA”)来制造,如US专利:US 5874029、US 5833891、US 6113795、US 7744923、US 8778181、US公布2014/0296140、US公布2016/0354336、US公布2016/0374953和国际专利申请公布W0 2016/197091(申请号PCT/US16/35993)中公开的,其全部通过引用并

入本文。

[0149] 在超临界二氧化碳粒度减小方法中,超临界二氧化碳(抗溶剂)和溶剂例如丙酮或乙醇用于生成在明确表征的粒度分布内的未包衣的紫杉烷纳米颗粒。在加工过程中除去二氧化碳和丙酮(可能残留最多0.5%的残留溶剂),留下大小通常为约200nm至约800nm的紫杉烷纳米颗粒粉末。稳定性研究表明,在受控室温(25°C/60%相对湿度)下保存最多59个月时,以及在加速条件下(40°C/75%相对湿度)下保存最多6个月时,瓶剂型的粉末是稳定的。

[0150] 与通过使用物理撞击或研磨(例如湿磨或干磨、微粉化、崩解、粉碎、微流化或粉化)的常规粒度减小方法制备的紫杉烷纳米颗粒相比,通过各种超临界二氧化碳粒度减小方法所制备的紫杉烷纳米颗粒可以具有独特的物理特征。如US公布2016/0354336和国际专利申请公布W0 2016/197091中所公开的(其全部通过引用并入本文),这些独特的特征包括 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆密度(非振实密度)和至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 的紫杉烷(紫杉醇和多西紫杉醇)纳米颗粒的比表面积(SSA),紫杉烷纳米颗粒通过US公布2016/0354336和国际专利申请公布W0 2016/197091中所述的超临界二氧化碳粒度减小方法制备,如下所述。堆密度通常低于通过常规方法制备的紫杉烷颗粒的堆密度,并且SSA通常高于通过常规方法制备的紫杉烷颗粒的SSA。与通过常规方法制备的紫杉烷相比,这些独特的特征导致在水/甲醇介质中的溶解速率显著增加。如本文所使用的,“比表面积(SSA)”是通过以下方法通过吸附比表面(“BET”)等温线所测量的每单位紫杉烷质量的紫杉烷纳米颗粒的总表面积:将200mg至300mg已知质量的分析物添加到30mL样品管中。然后将装载的管安装到BET-202A型Porous Materials Inc. **SORPTOMETER**<sup>®</sup>上。然后使用**BETWIN**<sup>®</sup>软件包进行自动测试,然后计算每个样品的表面积。可以通过在室温下将紫杉烷纳米颗粒倒入量筒中而不轻敲、测量质量和体积、并计算堆密度,来进行堆密度测量。

[0151] 如US公布2016/0354336和国际专利申请公布W0 2016/197091中所公开的,研究表明在室温下通过在Deco-PBM-V-0.41球磨机中以5mm球尺寸、600RPM研磨紫杉醇60分钟而制备的紫杉醇纳米颗粒的SSA为 $15.0\text{m}^2/\text{g}$ ,堆密度为 $0.31\text{g}/\text{cm}^3$ 。在US公布2016/0354336和国际专利申请公布W0 2016/197091中还公开了当使用以下方法通过超临界二氧化碳方法制备时,许多紫杉醇纳米颗粒的SSA为 $37.7\text{m}^2/\text{g}$ ,堆密度为 $0.085\text{g}/\text{cm}^3$ :在丙酮中制备65mg/ml的紫杉醇溶液。将BETE Micro**Whirl**<sup>®</sup>喷雾嘴(BETE Fog Nozzle, Inc.)和声波探针(Qsonica, model number Q700)放置在结晶室内,相距约8mm。将具有约100nm孔的不锈钢网过滤器连接至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内,并在约38°C和24kg/小时的流速下达到约1200psi。在20kHz的频率下,将声波探针调整为总输出功率的60%。将含有紫杉醇的丙酮溶液以4.5mL/分钟的流速泵送通过喷嘴约36小时。通过上述超临界二氧化碳方法制备的其他许多紫杉醇纳米颗粒的SSA值为: $22.27\text{m}^2/\text{g}$ 、 $23.90\text{m}^2/\text{g}$ 、 $26.19\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30.02\text{m}^2/\text{g}$ 、 $31.16\text{m}^2/\text{g}$ 、 $31.70\text{m}^2/\text{g}$ 、 $32.59\text{m}^2/\text{g}$ 、 $33.82\text{m}^2/\text{g}$ 、 $35.90\text{m}^2/\text{g}$ 、 $38.22\text{m}^2/\text{g}$ 和 $38.52\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0152] 如US公布2016/0354336和国际专利申请公布W0 2016/197091中所公开的,研究表明在室温下通过在Deco-PBM-V-0.41球磨机中以5mm球尺寸、600RPM研磨多西紫杉醇60分钟而制备的多西紫杉醇纳米颗粒的SSA为 $15.2\text{m}^2/\text{g}$ ,堆密度为 $0.44\text{g}/\text{cm}^3$ 。在US公布2016/0354336和国际专利申请公布W0 2016/197091中还公开了当使用以下方法通过超临界二氧化碳方法制备时,多西紫杉醇纳米颗粒的SSA为 $44.2\text{m}^2/\text{g}$ ,堆密度为 $0.079\text{g}/\text{cm}^3$ :在乙醇中制

备79.32mg/ml的多西紫杉醇溶液。将喷嘴和声波探针放置在可加压室内,相距约9mm。将具有约100nm孔的不锈钢网过滤器连接至可增压室以收集沉淀的多西紫杉醇纳米颗粒。将超临界二氧化碳置于制造设备的可增压室内,并在约38°C和68slpm的流速下达到约1200psi。在20kHz的频率下,将声波探针调整为总输出功率的60%。将含有多西紫杉醇的乙醇溶液以2mL/分钟的流速泵送通过喷嘴约95分钟。然后,当将混合物泵送通过不锈钢网过滤器时,从超临界二氧化碳中收集沉淀的多西紫杉醇团聚物和颗粒。打开包含多西紫杉醇纳米颗粒的过滤器,并从过滤器中收集所得产物。

[0153] 如US公布2016/0354336和国际专利申请公布WO 2016/197091中所公开的,溶解研究表明与通过使用Deco-PBM-V-0.41球磨机以5mm的球尺寸在600RPM、室温下研磨紫杉醇和多西紫杉醇60分钟而制备的紫杉醇和多西紫杉醇纳米颗粒相比,通过US公布2016/0354336和国际专利申请公布WO 2016/197091中所述的超临界二氧化碳方法而制备的紫杉醇和多西紫杉醇纳米颗粒在甲醇/水介质中的溶解速率增加。用于确定溶解速率的步骤如下。对于紫杉醇,通过将材料和珠在小瓶中滚动约1小时,将约50mg的材料包覆在约1.5克的1mm玻璃珠上。将珠转移至不锈钢网状容器中,并在37°C下放入含有甲醇/水50/50(体积/体积)介质的溶解浴中,pH为7,USP Apparatus II(桨型),在75rpm下操作。在10分钟、20分钟、30分钟、60分钟和90分钟时,取出5mL等分试样,通过0.22 $\mu$ m过滤器过滤,并在UV/VIS分光光度计上于227nm处进行分析。将样品的吸光度值与在溶解介质中制备的标准溶液的吸光度值进行比较,以确定溶解的物质的量。对于多西紫杉醇,在37°C下将约50mg的材料直接放置到含有甲醇/水15/85(体积/体积)介质的溶解浴中,pH为7,USP Apparatus II(桨型),在75rpm下操作。在5分钟、15分钟、30分钟、60分钟、120分钟和225分钟时,取出5mL等分试样,通过0.22 $\mu$ m过滤器过滤,并在UV/VIS分光光度计上于232nm处进行分析。将样品的吸光度值与在溶解介质中制备的标准溶液的吸光度值进行比较,以确定溶解的物质的量。对于紫杉醇,通过超临界二氧化碳方法制备的纳米颗粒在30分钟内的溶解度为47%,而对于通过研磨制备的纳米颗粒在30分钟内的溶解度为32%。对于多西紫杉醇,通过超临界二氧化碳方法制备的纳米颗粒在30分钟内的溶解度为27%,而对于通过研磨制备的纳米颗粒在30分钟内的溶解度为9%。

[0154] 在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的SSA为至少18m<sup>2</sup>/g、至少19m<sup>2</sup>/g、至少20m<sup>2</sup>/g、至少21m<sup>2</sup>/g、至少22m<sup>2</sup>/g、至少23m<sup>2</sup>/g、至少24m<sup>2</sup>/g、至少25m<sup>2</sup>/g、至少26m<sup>2</sup>/g、至少27m<sup>2</sup>/g、至少28m<sup>2</sup>/g、至少29m<sup>2</sup>/g、至少30m<sup>2</sup>/g、至少31m<sup>2</sup>/g、至少32m<sup>2</sup>/g、至少33m<sup>2</sup>/g、至少34m<sup>2</sup>/g或至少35m<sup>2</sup>/g。在其他实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的SSA为18m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g、或20m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g、或22m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g、或25m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g、或30m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g、或18m<sup>2</sup>/g至45m<sup>2</sup>/g、或20m<sup>2</sup>/g至45m<sup>2</sup>/g、或22m<sup>2</sup>/g至45m<sup>2</sup>/g、或25m<sup>2</sup>/g至45m<sup>2</sup>/g、或30m<sup>2</sup>/g至45m<sup>2</sup>/g、或18m<sup>2</sup>/g至40m<sup>2</sup>/g、或20m<sup>2</sup>/g至40m<sup>2</sup>/g、或22m<sup>2</sup>/g至40m<sup>2</sup>/g、或25m<sup>2</sup>/g至40m<sup>2</sup>/g、或30m<sup>2</sup>/g至40m<sup>2</sup>/g。

[0155] 在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的堆密度(非振实密度)为0.05g/cm<sup>3</sup>至0.15g/cm<sup>3</sup>或0.05g/cm<sup>3</sup>至0.20g/cm<sup>3</sup>。

[0156] 在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒在以75RPM、37°C和pH为7下操作的USP II桨式装置中,在50%甲醇/50%水(体积/体积)的溶液在30分钟或更少时间内的溶解度为至少40重量%。

[0157] 在一些实施方案中,多西紫杉醇纳米颗粒具有至少18m<sup>2</sup>/g、至少19m<sup>2</sup>/g、至少20m<sup>2</sup>/g

g、至少21m<sup>2</sup>/g、至少22m<sup>2</sup>/g、至少23m<sup>2</sup>/g、至少24m<sup>2</sup>/g、至少25m<sup>2</sup>/g、至少26m<sup>2</sup>/g、至少27m<sup>2</sup>/g、至少28m<sup>2</sup>/g、至少29m<sup>2</sup>/g、至少30m<sup>2</sup>/g、至少31m<sup>2</sup>/g、至少32m<sup>2</sup>/g、至少33m<sup>2</sup>/g、至少34m<sup>2</sup>/g、至少35m<sup>2</sup>/g、至少36m<sup>2</sup>/g、至少37m<sup>2</sup>/g、至少38m<sup>2</sup>/g、至少39m<sup>2</sup>/g、至少40m<sup>2</sup>/g、至少41m<sup>2</sup>/g或至少42m<sup>2</sup>/g的SSA。在其他实施方案中,多西紫杉醇纳米颗粒具有18m<sup>2</sup>/g至60m<sup>2</sup>/g、或22m<sup>2</sup>/g至60m<sup>2</sup>/g、或25m<sup>2</sup>/g至60m<sup>2</sup>/g、或30m<sup>2</sup>/g至60m<sup>2</sup>/g、或40m<sup>2</sup>/g至60m<sup>2</sup>/g、或18m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g、或22m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g、或25m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g、或30m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g或40m<sup>2</sup>/g至50m<sup>2</sup>/g的SSA。

[0158] 在一些实施方案中,多西紫杉醇纳米颗粒的堆密度(非振实密度)为0.05g/cm<sup>3</sup>至0.15g/cm<sup>3</sup>。

[0159] 在一些实施方案中,多西紫杉醇纳米颗粒在以75RPM、37°C和pH为7下操作的USP II桨式装置中,在15%甲醇/85%水(体积/体积)的溶液在30分钟或少于30分钟内的溶解度为至少20重量%。

[0160] 发现紫杉醇纳米颗粒晶体倾向于随时间变化而在水或盐溶液的悬浮液中生长,形成大的针状晶体。进行晶体生长研究,结果显示在以下实施例2的表2中。发现纳米颗粒晶体在疏水性材料中不生长。此外,出人意料地,纳米颗粒晶体在苯扎氯铵、CARBOPOL ULTREZ 10或泊洛沙姆407的水溶液中不生长。

#### [0161] B. 疏水性载体

[0162] 本发明的疏水性载体可以包含来自植物、动物、石蜡和/或合成来源的物质。疏水性物质通常被称为对水缺乏亲和力并排斥水的物质。疏水性载体可以是组合物的连续相。在各种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。非限制性实例包括脂肪、黄油、油脂、蜡、溶剂和油;矿物油;植物油;矿酯;水不溶性有机酯和甘油三酯;和氟化物。疏水性载体也可以包含硅酮材料。硅酮材料定义为基于聚二烷基硅氧烷的化合物,并且包括聚合物、弹性体(交联的硅酮)和黏合剂(支化的硅酮)。硅酮材料的非限制性实例包括二甲硅油(聚二甲基硅氧烷)、二甲硅油共聚醇、环甲基硅酮、西甲基硅油、硅酮弹性体,例如ST-弹性体10(道康宁)、硅油、硅酮聚合物、挥发性硅酮流体和硅酮蜡。在一些实施方案中,疏水性载体不包含硅酮材料。

[0163] 植物来源的材料包括但不限于花生油、秘鲁香脂油、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、蓖麻油、氢化蓖麻油、可可脂、椰子油、玉米油、棉籽油、霍霍巴油、澳洲坚果籽油、橄榄油、橙油、橙蜡、棕榈仁油、菜籽油、红花油、芝麻籽油、乳木果树脂、大豆油、向日葵籽油、茶树油、植物油和氢化植物油。

[0164] 动物来源的材料非限制性实例包括蜂蜡(黄蜡和白蜡)、鱼肝油、鹼鹼油、猪油、貂油、鲨鱼肝油、角鲨烷、角鲨烯和牛脂。石蜡基材料的非限制性实例包括异链烷烃、微晶蜡、重质矿物油、轻质矿物油、地蜡、矿酯、白矿酯和石蜡。

[0165] 有机酯和甘油三酯的非限制性实例包括C<sub>12</sub>至C<sub>15</sub>烷基苯甲酸酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、中链甘油三酯、甘油单酯和甘油二酯、甘油三月桂酸酯和三羟基硬脂精。

[0166] 氟化物的非限制性实例是全氟聚醚(PFPE),例如可从Solvay Specialty Polymers商购获得的FOMBLIN®HC04。

[0167] 本发明的疏水性载体可以包含药用级疏水性物质。在本发明的各种实施方案中,疏水性载体包括矿酯、矿物油或石蜡或其混合物。在一些实施方案中,矿物油是重质矿物油。

[0168] 在一些实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度为大于组合物总重量的10重量%。在其他实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度为大于组合物总重量的15重量%、或20重量%、或25重量%、或30重量%、或35重量%、或40重量%、或45重量%、或50重量%、或55重量%、或60重量%、或65重量%、或70重量%、或75重量%、或80重量%、或82重量%、或85重量%、或87重量%或90重量%。在其他实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度为大于组合物总重量的10重量%至95重量%。在其他实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度为组合物总重量的11重量%至95重量%、或12重量%至95重量%、或13重量%至95重量%、或14重量%至95重量%、或15重量%至95重量%、或16重量%至95重量%、或17重量%至95重量%、或18重量%至95重量%、或19重量%至95重量%、或20重量%至95重量%。

[0169] (i) 矿酯

[0170] 矿酯是从石油中获得的半固体饱和烃的纯化混合物,其颜色从深琥珀色变化至浅黄色。白矿酯完全或几乎脱色,颜色从乳白色变化至雪白色。可以获得具有不同熔点、黏度和稠度特征的矿酯。矿酯还可以包含稳定剂,例如抗氧化剂。药用级矿酯包括Petrolatum USP和White Petrolatum USP。

[0171] 可以以下商品名从Penreco公司商购获得各种矿酯:ULTIMA、SUPER、SNOW、REGENT、LILY、CREAM、ROYAL、BLOND和AMBER。还可以以下商品名从Sonneborn公司商购获得各种等级的矿酯:ALBA、SUPER WHITE PROTOPET、SUPER WHITE FONOLINE、WHITE PROTOPET 1S、WHITE PROTOPET 2L、WHITE PROTOPET 3C、WHITE FONOLINE、PERFECTA、YELLOW PROTOPET 2A、YELLOW FONOLINE、PROTOLINE、SONOJELL#4、SONOJELL#9、MINERAL JELLY#10、MINERAL JELLY#14、MINERAL JELLY#17和CARNATION TROUGH GREASE。还可以从Spectrum Chemical Mfg. Corp获得矿酯

[0172] (ii) 矿物油

[0173] 矿物油是从石油中获得的液体烃的混合物。矿物油可以各种黏度等级获得,例如轻质矿物油、重质矿物油和超重质矿物油。轻质矿物油在40℃下的运动黏度不大于33.5厘司(censtoke)。重质矿物油在40℃下的运动黏度不小于34.5厘司。矿物油可以包含合适的稳定剂。药用级矿物油包括为重质矿物油的Mineral Oil USP和为轻质矿物油的Light Mineral Oil NF。矿物油可以商品名DRAKEOL从Penreco公司商购获得、以商品名BENOL、BLANDOL、BRITOL、CARNATION、ERVOL、GLORIA、KAYDOL、KLEAROL、PROTOL和RUDOL从Sonneborn公司商购获得。矿物油还可从Spectrum Chemical Mfg. Corp商购获得。

[0174] (iii) 石蜡

[0175] 石蜡是从石油中获得的固体烃的纯化混合物。其还可以通过费托过程由一氧化碳和氢气合成得到,该一氧化碳和氢气被催化转化为石蜡烃的混合物。石蜡可以含有抗氧化剂。药用级石蜡包括Paraffin NF和Synthetic Paraffin NF。石蜡可从Spectrum Chemical Mfg. Corp, Koster Keunen, Inc和Frank B. Ross, Inc商购获得。

[0176] C. 挥发性硅酮流体

[0177] 挥发性硅酮流体,也称为挥发性硅油,是挥发性液体聚硅氧烷,其可以是环状的或直链的。它们在室温下为液体。挥发性硅酮流体是疏水性材料。直链挥发性硅酮流体包括聚二甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷和八甲基三硅氧烷,其可分别以商品名DOW CORNING Q7-9180 Silicone Fluid 0.65cSt和DOW CORNING Q7-9180 Silicone Fluid 1.0cSt从Dow

Corning商购获得。环状挥发性硅酮流体通常称为环甲基硅酮。

[0178] (i) 环甲基硅酮

[0179] 环甲基硅酮是完全甲基化的环状硅氧烷,其含有式(IV)的重复单元:

[0180] (IV)  $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$

[0181] 其中n是3、4、5、6或7;或是其混合物。环甲基硅酮(cyclomethicone)是透明、无色的挥发性液体硅酮流体。环甲基硅酮具有润肤性质,并通过减少皮肤上的油腻感而有助于改善基于油的产品触感。药用级环甲基硅酮包括Cyclomethicone NF。Cyclomethicone NF通过式(IV)表示,其中n为4(环四聚二甲基硅氧烷)、(环五聚二甲基硅氧烷)或6(环六聚二甲基硅氧烷);或其混合物。环五聚二甲基硅氧烷也称为十甲基环戊硅氧烷、环甲基硅酮D5或环甲基硅酮5,其是通过式(IV)表示的环甲基硅酮,其中n为5(五聚体),但其可以含有少量(通常小于1%)的一种或多种其他环状链长度的环甲基硅酮。环五聚二甲基硅氧烷可以作为Cyclomethicone NF以药用级获得。环甲基硅酮可以以商品名DOW CORNING ST-Cyclomethicone 5-NF、DOW CORNING ST-Cyclomethicone 56-NF和XIAMETER PMX-0245从Dow Corning商购获得。它还可以从Spectrum Chemical Mfg. Corp商购获得。环五聚二甲基硅氧烷在25°C下的蒸气压为约20Pa至约27Pa。

[0182] 在一个实施方案中,组合物中环甲基硅酮的浓度小于25重量%。在另一个实施方案中,组合物中环甲基硅酮的浓度为5重量%至24重量%。在另一个实施方案中,环甲基硅酮的浓度为5重量%至20重量%。在另一个实施方案中,环甲基硅酮的浓度为5重量%至18重量%。在另一个实施方案中,环甲基硅酮的浓度为13重量%。在各种实施方案中,环甲基硅酮的浓度可以为组合物总重量的5重量%、5.5重量%、6重量%、6.5重量%、7重量%、7.5重量%、8重量%、8.5重量%、9重量%、9.5重量%、10重量%、10.5重量%、11重量%、11.5重量%、12重量%、12.5重量%、13重量%、13.5重量%、14重量%、14.5重量%、15重量%、15.5重量%、16重量%、16.5重量%、17重量%、17.5重量%、18重量%、18.5重量%、19重量%、19.5重量%、20重量%、20.5重量%、21重量%、21.5重量%、22重量%、22.5重量%、23重量%、23.5重量%或24重量%,或其中可获得的任何百分比。在一个实施方案中,环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。

[0183] D. 含水组合物

[0184] 本发明的含水组合物包含紫杉烷纳米颗粒和含水载体。含水制剂是紫杉烷纳米颗粒在含水载体中的分散体(悬浮体)。紫杉烷纳米颗粒可以完全分散于、部分分散于和部分溶解于含水载体中,但不能完全溶解于含水载体中。含水组合物是其中水为主要成分的组合物。含水载体可包括单相水溶液和多相含水乳液,例如水包油和油包水乳液。

[0185] 观察到紫杉烷纳米颗粒晶体例如紫杉醇纳米颗粒在水中和含水载体中快速生长。在许多情况下,在室温下仅3天即可观察到生长,在一些情况下在24小时内即可观察到生长。许多晶体为针状,且长度大于5 $\mu\text{m}$ 。进行了研究,结果显示在实施例2的表2中。出人意料地,通过在处理过程中向含水载体中添加泊洛沙姆407、季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物抑制了紫杉烷纳米颗粒的晶体生长。添加泊洛沙姆188没有抑制纳米颗粒的晶体生长。

[0186] 还观察到,在包含紫杉烷纳米颗粒晶体的含水载体中,季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物或其混合物的存在阻止了纳米颗粒晶体随时间的生长。进行了研究,结果显示在实施例8的表11中,其揭示了当含水组合物在室温下储存6个月时,在包含泊洛沙姆407、季

铵化合物或交联的丙烯酸聚合物,或其混合物的含水组合物中,水溶性差的紫杉烷纳米颗粒(紫杉醇)的平均粒度生长不大于初始平均粒度的20%。在一些实施方案中,公开了包含含水载体;多个紫杉烷纳米颗粒;和季铵化合物,或交联的丙烯酸聚合物,或其混合物的含水组合物;其中紫杉烷纳米颗粒的平均粒度为0.1微米至1.5微米(数均)或0.01微米至1.5微米(数均),并且其中当组合物在室温下储存至少6个月时,紫杉烷纳米颗粒的平均粒度生长不大于初始平均粒度的20%。在其他实施方案中,组合物还包含泊洛沙姆407。

[0187] 在本发明的一个方面,公开了包含紫杉烷纳米颗粒、含水载体和泊洛沙姆407、季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物或其混合物的组合物。出人意料地发现添加泊洛沙姆407、季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物抑制了紫杉烷纳米颗粒在含水载体中的晶体生长。本发明的含水组合物适于局部可注射(IV)输注或口服液剂型。在一个实施方案中,抑制晶体生长的添加剂是泊洛沙姆407。在各种实施方案中,季铵化合物是抑制晶体生长的添加剂,并且是苯扎氯铵或苄索氯铵。在其他实施方案中,季铵化合物是苯扎氯铵。在其他实施方案中,交联的丙烯酸聚合物是抑制晶体生长的添加剂,并且是卡波姆。

[0188] 在本发明的一个方面,含水载体中包含泊洛沙姆407和紫杉烷纳米颗粒的组合物适于注射递送,包括(IV)输注。在各种实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是多西紫杉醇纳米颗粒、紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。

[0189] 在本发明的另一个方面,含水载体中包含季铵化合物和紫杉烷纳米颗粒的组合物适于注射递送,包括(IV)输注。在各种实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是多西紫杉醇纳米颗粒、紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。在其他实施方案中,季铵化合物是苯扎氯铵或苄索氯铵。

[0190] 在本发明的一个方面,公开了抑制结晶紫杉烷纳米颗粒在含水载体中的分散体生长的方法,该方法包括在处理过程中向含水载体添加泊洛沙姆407、季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物或其混合物,其中紫杉烷纳米颗粒的平均粒度为0.1微米至1.5微米(数均)或0.01微米至1.5微米(数均)。在一些实施方案中,季铵化合物是苯扎氯铵或苄索氯铵。在一些实施方案中,交联的丙烯酸聚合物是卡波姆。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。在其他实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

[0191] (i) 泊洛沙姆407

[0192] 泊洛沙姆407是符合通式(V)的亚乙基氧和亚丙基氧的固体亲水性非离子合成嵌段共聚物

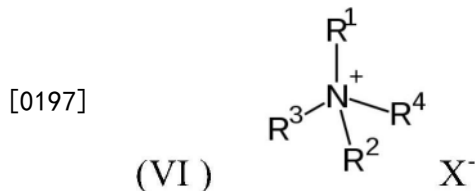
[0193] (V)  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$

[0194] 其中a为101,b为56。泊洛沙姆407的平均分子量为9840至14600。术语“泊洛沙姆”是共聚物的非专属名称。泊洛沙姆有几种类型,其具有各种物理形式和各种平均分子量。每种特定的泊洛沙姆类型均通过非专属名称“泊洛沙姆”后的三位数确定,其前两位数字乘以100对应于共聚物中聚氧丙烯部分的近似平均分子量;第三个数字乘以10对应于聚氧乙烯部分的重量百分数。泊洛沙姆可以以药用级、化妆品级和工业级获得。药用级泊洛沙姆已被列入公认的药典中,例如USP/NF和欧洲药典(PhEur)。根据USP/NF和PhEur,可以添加合适的抗氧化剂。泊洛沙姆407可以以商品名**PLURONIC® F127**从BASF商购获得。向含水载体中添加泊洛沙姆188不会抑制紫杉烷纳米颗粒的晶体生长。泊洛沙姆407的合适浓度为至少2

重量%、或0.1重量%至25重量%、或0.1重量%至20重量%、或0.1重量%至15重量%、或0.1重量%至10重量%、或1重量%至25重量%、或1重量%至20重量%、或1重量%至15重量%、或1重量%至10重量%、或2重量%至25重量%、或2重量%至20重量%、或2重量%至15重量%、或2重量%至10重量%。

[0195] (ii) 季铵化合物

[0196] 季铵化合物(包括盐)是带正电荷的式(VI)的四取代氮衍生物



[0198] 其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 可以相同或不同,但可以不是氢。 $\text{X}^-$ 表述典型的阴离子,例如氯离子。合适的季铵化合物包括苯扎氯铵和苄索氯铵。苯扎氯铵可以以100%粉末或50%水溶液商购获得。季铵化合物的其他实例在国际化妆品成分词典和手册,第12版,2008中公开,其通过引用并入本文。季铵化合物的合适浓度为至少0.05重量%、或至少0.1重量%、或至少1重量%、或至少2重量%、或0.05重量%至5重量%、或0.1重量%至5重量%、或1重量%至5重量%、或2重量%至5重量%。

[0199] (iii) 交联的丙烯酸聚合物

[0200] 交联的丙烯酸聚合物是与聚烯基聚醚交联的丙烯酸的高分子量均聚物和共聚物。合适的交联丙烯酸聚合物包括卡波姆(INCI名称)、丙烯酸酯共聚物(INCI名称)、丙烯酸酯/丙烯酸C10-30烷基酯交联聚合物(INCI名称)、丙烯酸酯交联聚合物-4(INCI名称)和聚丙烯酸酯-1交联聚合物(INCI名称)。上述聚合物都可以商品名CARBOPOL®从Lubrizol公司商购获得。可从Lubrizol公司获得的卡波姆的实例包括CARBOPOL 934、CARBOPOL 934P、CARBOPOL 940、CARBOPOL 980、CARBOPOL 941、CARBOPOL 981、CARBOPOL 2984、CARBOPOL 5984、CARBOPOL SILK 100、CARBOPOL ETD 2050、ULTREZ 10和ULTREZ 30。可从Lubrizol公司获得的丙烯酸酯共聚物的实例包括CARBOPOL AQUA SF-1和CARBOPOL AQUA SF-10S。可从Lubrizol公司获得的丙烯酸酯/丙烯酸C10-30烷基酯交联聚合物的实例包括CARBOPOL ULTREZ 20、CARBOPOL ULTREZ 21、CARBOPOL ETD2020、CARBOPOL 1342、CARBOPOL 1382和CARBOPOL SC-200。丙烯酸酯交联聚合物-4的实例是CARBOPOL AQUA SF-2。聚丙烯酸酯-1交联聚合物的实例是CARBOPOL AQUA CC。交联丙烯酸聚合物的合适浓度为至少0.1重量%、或0.5重量%、或0.1重量%至5重量%、或0.5重量%至5重量%。

[0201] E. 额外的成分和佐剂

[0202] 本发明的组合物还可以包含适合用于药物组合物中的功能性成分。非限制性实例包括吸收剂、酸化剂、抗菌剂、抗氧化剂、黏结剂、抗微生物剂、缓冲剂、填充剂、晶体生长抑制剂、螯合剂、着色剂、除臭剂、乳液稳定剂、成膜剂、香料、湿润剂、溶解剂、酶制剂、乳浊剂、氧化剂、pH调节剂、增塑剂、防腐剂、还原剂、润肤调理剂、皮肤保湿调理剂、保湿剂、表面活性剂、乳化剂、清洁剂、发泡剂、水溶促进剂(hydrotopes)、溶剂、悬浮剂、黏度控制剂(流变改性剂)、黏度增加剂(增稠剂)和推进剂。本文所述的功能性成分的实例的清单和专著在国际化妆品成分词典和手册(INCI),第12版,2008中公开,其通过引用并入本文。

[0203] 本发明的组合物还可以包含适合局部使用的额外的药物活性成分、化妆品活性成分和兽药。

[0204] 尽管本发明的疏水性组合物还可以包含额外的渗透促进剂,但是发现在包含疏水性载体和一种或多于一种挥发性硅酮流体的疏水性组合物中,不必包含额外的渗透促进剂以增加紫杉烷纳米颗粒的皮肤渗透(即进入皮肤的表皮和真皮部分)。实际上,添加皮肤渗透促进剂对疏水性组合物的皮肤渗透几乎没有影响或没有影响。

[0205] 术语“渗透促进剂”已用于描述促进通过皮肤的药物吸收的化合物或材料或物质。这些化合物或材料或物质可以直接影响皮肤的渗透性,或者可以通过增加渗透剂的热力学活性来增加经皮吸收,从而增加扩散物质的有效逃逸趋势和浓度梯度。这些促进剂的主要作用是增加角质层的水合度或破坏其脂蛋白基质,在两种情况下的最终结果都是降低对药物(渗透剂)扩散的抵抗(Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第22版)。

[0206] 皮肤渗透促进剂的非限制性实例包括油醇、肉豆蔻酸异丙酯、以商品名为 ARLASOLVE DMI 获得的异山梨醇二甲醚(DMI)、和以商品名 TRANSCUTOL P 获得的二乙二醇单乙醚(DGME)。皮肤渗透促进剂的其他实例可以在“Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature”, Osborne, David W. 和 Henke, Jill J., Pharmaceutical Technology, 1997年11月中找到,其通过引用并入本文。这些实例包括:脂肪族醇(fatty alcohol),例如脂肪醇(aliphatic alcohol)、癸醇、月桂醇(十二烷醇)、亚麻醇、橙花叔醇、1-壬醇、正辛醇、油醇、脂肪酸酯、乙酸丁酯、鲸蜡醇乳酸酯、N,N-二甲基氨基乙酸癸酯、N,N-二甲基氨基异丙酸癸酯、油酸二乙二醇酯、癸二酸二乙酯、琥珀酸二乙酯、癸二酸二异丙酯、N,N-二甲基氨基乙酸十二酯、(N,N-二甲基氨基)-丁酸十二酯、N,N-二甲基氨基异丙酸十二酯、2-(二甲基氨基)丙酸十二酯、E0-5-油酸酯、乙酸乙酯、乙酰乙酸乙酯、丙酸乙酯、甘油单醚、单月桂酸甘油酯、单油酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、异硬脂酸异丙酯、亚油酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙基酯/脂肪酸单甘油酯组合、肉豆蔻酸异丙酯/乙醇/L-乳酸(87:10:3)组合、棕榈酸异丙酯、乙酸甲酯、癸酸甲酯、月桂酸甲酯、丙酸甲酯、戊酸甲酯、1-单己酰基甘油、甘油单酯(中等链长)、烟酸酯(苜酯)、乙酸辛酯、N,N-二甲基氨基乙酸辛酯、油酸油酯、N-乙酰基脯氨酸正戊酯、单月桂酸丙二醇酯、二月桂酸失水山梨糖醇酯、二油酸失水山梨糖醇酯、单月桂酸失水山梨糖醇酯、单油酸失水山梨糖醇酯、三月桂酸失水山梨糖醇酯、三油酸失水山梨糖醇酯、蔗糖椰子脂肪酸酯混合物、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单油酸酯和N,N-二甲基氨基乙酸十四酯;脂肪酸,例如链烷酸、癸酸、二酸、乙基十八烷酸、己酸、乳酸、月桂酸、反式亚油酸、亚油酸、亚麻酸、新癸酸、油酸、棕榈酸、壬酸、丙酸和异油酸;脂肪醇醚,例如 $\alpha$ -单甘油醚、E0-2-油基醚、E0-5-油基醚、E0-10-油基醚以及聚甘油和醇的醚衍生物(1-0-十二烷基-3-0-甲基-2-0-(2',3'-二羟丙基)甘油);生物制剂,例如L- $\alpha$ -氨基酸、卵磷脂、磷脂、皂苷/磷脂、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠和胆酸钠;酶,例如酸性磷酸酶、Calonase、透明质酸酶、木瓜蛋白酶、磷脂酶A-2、磷脂酶C和三酰基甘油水解酶;胺和酰胺,例如乙酰胺衍生物、无环酰胺、N-金刚烷基正烷酰胺、氯贝酸酰胺、N,N-二十二烷基乙酰胺、二-2-乙基己胺、二乙基甲基苯甲酰胺、N,N-二乙基间甲苯酰胺、N,N-二甲基间甲苯酰胺、Ethomeen S12[双-(2-羟乙基)油胺]、六亚甲基月桂酰胺、月桂胺(十二烷基胺)、辛酰胺、油酰胺、不饱和环状脲和尿素;络合剂,例如 $\beta$ -环糊精和 $\gamma$ -环糊精络合物、羟丙基甲基纤维素、脂质体、萘二酰胺二酰亚胺和萘二酯二酰亚胺;大环化合物,例如大环内酯、酮和酸酐(最佳

16环) 和不饱和环状脲;典型的表面活性剂,例如Brij 30、Brij 35、Brij 36T、Brij 52、Brij 56、Brij 58、Brij 72、Brij 76、Brij 78、Brij 92、Brij 96、Brij 98、十六烷基三甲基溴化铵、Empicol ML26/F、HCO-60表面活性剂、羟基聚乙氧基十二烷、离子表面活性剂( $\text{ROONa}$ 、 $\text{ROSO}_3\text{Na}$ 、 $\text{RNH}_3\text{Cl}$ ,  $R=8$ 至 $16$ )、月桂酰肌氨酸、非离子表面活性剂、壬苯醇醚、辛苯聚醇、苯磺酸盐CA、普郎尼克F68、普郎尼克F127、普郎尼克L62、聚油酸酯(非离子表面活性剂)、Rewopal HV 10、月桂酸钠、月桂基硫酸钠(十二烷基硫酸钠)、油酸钠、二月桂酸脱水山梨糖醇酯、二油酸脱水山梨糖醇酯、单月桂酸脱水山梨糖醇酯、单油酸脱水山梨糖醇酯、三月桂酸脱水山梨糖醇酯、三油酸脱水山梨糖醇酯、Span 20、Span 40、Span 85、Synperonic NP、Triton X-100、吐温20、吐温40、吐温60、吐温80和吐温85;N-甲基吡咯烷酮和相关化合物,例如N-环己基-2-吡咯烷酮、1-丁基-3-十二烷基-2-吡咯烷酮,1,3-二甲基-2-咪唑酮,1,5-二甲基-2-吡咯烷酮、4,4-二甲基-2-十一烷基-2-噁唑啉、1-乙基-2-吡咯烷酮、1-己基-4-甲氧羰基-2-吡咯烷酮、1-己基-2-吡咯烷酮、1-(2-羟乙基)吡咯烷酮、3-羟基-N-甲基-2-吡咯烷酮、1-异丙基-2-十一烷基-2-咪唑啉、1-月桂基-4-甲氧羰基-2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、聚(N-乙基吡咯烷酮)、焦谷氨酸酯和2-吡咯烷酮(2-吡咯烷酮);离子化合物,例如抗坏血酸盐、两性阳离子和阴离子、巯基乙酸钙、十六烷基三甲基溴化铵、3,5-二碘水杨酸钠、月桂酰碘化胆碱、5-甲氧基水杨酸钠、磷酸单烷基酯、2-PAM氯化物、4-PAM氯化物(N-甲基吡啶氯化物的衍生物)、羧酸钠和透明质酸钠;二甲基亚砜和相关化合物,例如环亚砜、癸基甲基亚砜、二甲基亚砜(DMSO)和2-羟基十一烷基甲基亚砜;溶剂和相关化合物,例如丙酮、正烷烃(链长7至16)、环己基-1,1-二甲基乙醇、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乙醇、乙醇/d-柠檬烯组合、2-乙基-1,3-己二醇、乙氧基二甘醇(TRANSCUTOL)、甘油、乙二醇、月桂酰氯、柠檬烯、N-甲基甲酰胺、2-苯基乙醇、3-苯基-1-丙醇、3-苯基-2-丙-1-醇、聚乙二醇、聚氧乙烯脱水山梨醇单酯、聚丙二醇、伯醇(十三烷醇)、丙二醇、角鲨烯、三醋精、三氯乙醇、三氟乙醇、三亚甲基二醇和二甲苯;氮酮和相关化合物,例如N-酰基-六氢-2-氧代-1H-氮杂环庚烷、N-烷基-二氢-1,4-氧杂氮杂环庚烷-5,7-二酮、N-烷基吗啉-2,3-二酮、N-烷基吗啉-3,5-二酮、氮杂环烷烃衍生物(-酮、-硫酮)、氮杂环烯酮衍生物、1-[2-(癸硫代)乙基]氮杂环戊烷-2-酮(HPE-101)、N-(2,2-二羟乙基)十二烷基胺、1-十二烷酰六氢-1H-氮杂环庚三烯(azepine)、1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮(氮酮或月桂氮酮)、N-十二烷基二乙醇胺、N-十二烷基六氢-2-硫代-1H-氮杂环庚烷、N-十二烷基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺、N-十二烷基-N-(2-甲氧基乙基)异丁酰胺、N-十二烷基-哌啶-2-硫酮、N-十二烷基-2-哌啶酮、N-十二烷基吡咯烷-3,5-二酮、N-十二烷基吡咯烷-2-硫酮、N-十二烷基-2-吡咯烷酮、1-法尼基氮杂环庚-2-酮、1-法尼基氮杂环戊-2-酮、1-香叶基氮杂环庚-2-酮、1-香叶基氮杂环戊-2-酮、六氢-2-氧代-氮杂环庚三烯-1-乙酸酯、N-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮、1-月桂基氮杂环庚烷、2-(1-壬基)-1,3-二氧戊环、1-N-辛基氮杂环戊-2-酮、N-(1-氧十二烷基)-六氢-1H-氮杂环庚三烯、N-(1-氧十二烷基)-吗啉、1-氧代烃基-经取代的氮杂环己烷、N-(1-氧代十四烷基)-六氢-2-氧代-1H-氮杂环庚三烯和N-(1-硫代十二烷基)-吗啉;和其他例如脂肪族硫醇、N,N-二烷基取代的氨基乙酸烷基酯、茴香油、抗胆碱剂预处理、阿斯利多、双相基团衍生物、没药醇、豆蔻油、1-香芹酮、藜属(70%阿斯利多)、藜油、1,8-桉叶素(桉油精)、鱼肝油(脂肪酸提取物)、4-癸基噁唑啉-2-酮、二环己基甲胺氧化物、十六烷基磷酸二

乙酯、二乙基十六烷基焦磷酸胺、N,N-二甲基十二烷基胺-N-氧化物、4,4-二甲基-2-十一烷基-2-咪唑啉、N-十二烷基-L-氨基酸甲酯、1,3-二氧杂环烷烃(SEPA)、二硫苏糖醇、桉叶油素(桉树脑)、桉叶油、丁香油酚、草药提取物、内酰胺N-乙酸酯、N-羟基乙醛酰胺(hydroxyethylamide)、N-羟基乙基乙酰胺、2-羟基-3-油酰氧基-1-焦谷氨酰氧基丙烷、薄荷醇、薄荷酮、吗啉衍生物、N-氧化物、橙花叔醇、辛基- $\beta$ -D-(硫代)吡喃葡萄糖苷、咪唑烷酮、哌嗪衍生物、极性脂质、聚二甲基硅氧烷、聚[2-(甲基亚磺酰基)丙烯酸乙酯]、多聚轮烷(Polyrotaxane)、聚乙烯基苄基二甲基烷基氯化铵、聚(N-乙烯基-N-甲基乙酰胺)、焦谷氨酸钠、萜烯和氮杂环化合物、维生素E( $\alpha$ -生育酚)、维生素E TPGS和依兰油。上面未列出的渗透促进剂的其他实例可见于“药物赋形剂手册”,第五版,包括三缩四乙二醇、羊毛脂、轻质矿物油、肉豆蔻酸、聚氧乙烯烷基醚和百里香酚。渗透促进剂的其他实例包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二乙二醇、单乙醚、柠檬酸、琥珀酸、琉璃苣油、四氢胡椒碱(THP)、甲醇、乙醇、丙醇、辛醇、苜醇、肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇和聚乙二醇单月桂酸酯。

[0207] 尽管本发明的疏水性组合物还可以包含醇,但是组合物不必包含醇、 $C_1$ 至 $C_4$ 脂肪醇或 $C_1$ 至 $C_5$ 脂肪醇。在本发明的一些方面,组合物无/不包含 $C_1$ 至 $C_4$ 脂肪醇或 $C_1$ 至 $C_5$ 脂肪醇。

[0208] 尽管本发明的疏水性组合物还可以包含额外的挥发性溶剂,但是疏水性组合物不必包含额外的挥发性溶剂。挥发性溶剂也称为“逃逸”溶剂。挥发性溶剂的非限制性实例包括挥发性醇,例如 $C_1$ 至 $C_4$ 脂肪醇;和挥发性 $C_1$ 至 $C_4$ 脂肪酮,例如丙酮。在本发明的一些方面,组合物无/不包含挥发性 $C_1$ 至 $C_4$ 脂肪酮。在本发明的一些方面,组合物无/不包含挥发性 $C_1$ 至 $C_4$ 脂肪醇。

[0209] 尽管本发明的疏水性组合物还可以包含表面活性剂,但是疏水性组合物不必包含表面活性剂。术语“表面活性剂”指表现出降低水的表面张力或降低两种不混溶的物质之间的界面张力的能力的化合物或材料或物质,其包括阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性表面活性剂和/或磷脂表面活性剂。表面活性剂的非限制性实例可见于McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, 2001, 北美版,其通过引入并入本文,以及国际化妆品成分词典和手册(INCI),第12版,2008,其通过引用并入本文。这些实例包括但不限于:嵌段聚合物,例如泊洛沙姆124;乙氧基化的醇,例如鲸蜡醇聚醚-2、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、月桂醇聚醚-3;乙氧基化的脂肪酸酯和油,例如PEG-40氢化蓖麻油、PEG-36蓖麻油、PEG-150二硬脂酸酯;甘油酯,例如聚甘油-3二硬脂酸酯、甘油硬脂酸酯;乙二醇酯,PEG-12二油酸酯、LEXEMUL P;磷酸酯,例如鲸蜡磷酸酯;聚合物表面活性剂,例如PVM/MA共聚物、丙烯酸酯/丙烯酸 $C_{10}$ 至 $C_{30}$ 烷基酯交联共聚物;季铵表面活性剂,例如十六烷基三甲基氯化铵;基于硅酮的表面活性剂,例如PEG/PPG-20/6二甲硅油;失水山梨糖醇衍生物,例如硬脂酸山梨醇酯、聚山梨醇酯80;蔗糖和葡萄糖酯及其衍生物,例如PEG-20甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯;以及醇的硫酸盐,例如月桂醇硫酸酯钠。更一般地,表面活性剂可以按其离子类型分类,例如阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂或两性表面活性剂。它们还可以按其化学结构来分类,例如嵌段聚合物、乙氧基化的醇、乙氧基化的脂肪酸酯和油、甘油酯、乙二醇酯、磷酸酯、聚合物表面活性剂、季铵表面活性剂、基于硅酮的表面活性剂、失水山梨糖醇衍生物、蔗糖和葡萄糖酯和衍生物、以及醇的硫酸盐。

[0210] F. 制造

[0211] 本发明的组合物可以通过本领域已知的用于制造包含局部可注射的产品和口服液产品的药物产品的方法和设备来制造。这样的方法包括但不限于使用机械混合器、溶解器、分散器、均化器和研磨机。非限制性实例包括LIGHTNIN螺旋桨式混合器、COWLES溶解器、IKA ULTRA TURRAX分散机、SILVERSON均化器、LEE反向旋转侧刮混合器、生产线和罐内转子-定子均化器、3辊研磨机、软膏研磨机和转子-定子研磨机。也可以使用具有旋转侧刮混合器和罐内均质器的“多合一”真空混合系统。这种混合器包括但不限于OLSA混合器、FRYMA-KORUMA混合器和LEE TRI-MIX TURBO-SHEAR釜。本发明的组合物可以从使用实验室混合设备的小规模实验室批量制造到大规模批量制造。

#### [0212] II. 增强的局部递送方法

[0213] 在本发明的一个方面,公开了一种增强紫杉烷纳米颗粒渗透进入皮肤恶性肿瘤(包括皮肤癌和/或皮肤转移瘤)的方法,该方法包括将本文公开的局部用组合物施用于皮肤恶性肿瘤的受影响区域。在优选的实施方案中,该方法包括将疏水性组合物施加至皮肤恶性肿瘤的受影响区域,该疏水性组合物包含疏水性载体、一种或多种挥发性硅酮流体和多个紫杉烷纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒,包括紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒,具有0.01微米至1.5微米、或0.01微米至1.2微米、或0.01微米至1微米、或0.01微米至小于1微米、或0.01微米至0.9微米、或0.01微米至0.8微米、或0.01微米至0.7微米、或0.1微米至1.5微米、或0.1微米至1.2微米、或0.1微米至1微米、或0.1微米至小于1微米、或0.1微米至0.9微米、或0.1微米至0.8微米、或0.1至0.7微米、或0.2微米至1.5微米、或0.2微米至1.2微米、或0.2微米至1微米、或0.2微米至小于1微米、或0.2微米至0.9微米、或0.2微米至0.8微米、或0.2微米至0.7微米、或0.3微米至1.5微米、或0.3微米至1.2微米、或0.3微米至1微米、或0.3微米至小于1微米、或0.3微米至0.9微米、或0.3微米至0.8微米、或0.3微米至0.7微米、或0.4微米至1.5微米、或0.4微米至1.2微米、或0.4微米至1微米、或0.4微米至小于1微米、或0.4微米至0.9微米、或0.4微米至0.8微米、或0.4微米至0.7微米、或0.5微米至1.5微米、或0.5微米至1.2微米、或0.5微米至1微米、或0.5微米至小于1微米、或0.5微米至0.9微米、或0.5微米至0.8微米、或0.5微米至0.7微米、或0.6微米至1.5微米、或0.6微米至1.2微米、或0.6微米至1微米、或0.6微米至小于1微米、或0.6微米至0.9微米、或0.6微米至0.8微米、或0.6微米至0.7微米的平均粒度(数均)。在其他实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的SSA为至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $19\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $20\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $21\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $22\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $23\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $24\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $25\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $26\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $27\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $28\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $29\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $30\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $31\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $32\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $33\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $34\text{m}^2/\text{g}$ 或至少 $35\text{m}^2/\text{g}$ 。在其他实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的SSA为 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、 $20\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、 $22\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、 $25\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、 $20\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、 $22\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、 $25\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、 $20\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、 $22\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、 $25\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、 $30\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 。在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的堆密度(非振实密度)为 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 或 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.20\text{g}/\text{cm}^3$ 。在各种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在一些实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,疏水性载体包含矿酯、矿物油和/或石蜡。在一些实施方案中,矿物油是重质矿物油。在一些实施方案中,与没有挥发性硅酮流体

的制剂相比,组合物制剂中挥发性硅酮流体的浓度为有效增强紫杉烷纳米颗粒的皮肤渗透的量。用于测量渗透进入皮肤恶性肿瘤的合适方法可以通过使用人尸体皮肤的体外Franz扩散池(FDC)系统。合适的体外Franz扩散池系统在下面的实施例9中描述。在一些实施方案中,一种或多种挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至24重量%。在其他实施方案中,一种或多种挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至20重量%。在其他实施方案中,一种或多种挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至18重量%。在其他实施方案中,一种或多种挥发性硅酮流体的浓度为13重量%。在各种实施方案中,一种或多种挥发性硅酮流体的浓度可以为组合物总重量的5重量%、5.5重量%、6重量%、6.5重量%、7重量%、7.5重量%、8重量%、8.5重量%、9重量%、9.5重量%、10重量%、10.5重量%、11重量%、11.5重量%、12重量%、12.5重量%、13重量%、13.5重量%、14重量%、14.5重量%、15重量%、15.5重量%、16重量%、16.5重量%、17重量%、17.5重量%、18重量%、18.5重量%、19重量%、19.5重量%、20重量%、20.5重量%、21重量%、21.5重量%、22重量%、22.5重量%、23重量%、23.5重量%或24重量%,或其中可获得的任何百分比。在各种实施方案中,一种或多种挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。在一些实施方案中,疏水性组合物不包含额外的渗透促进剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含额外的挥发性溶剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含表面活性剂。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含醇、C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>脂肪醇或C<sub>1</sub>至C<sub>5</sub>脂肪醇。在各种实施方案中,紫杉烷可以是紫杉醇、多西紫杉醇或卡巴他赛。在一些实施方案中,皮肤恶性肿瘤是皮肤癌或皮肤转移瘤。在一些实施方案中,疏水性组合物是无水的。在其他实施方案中,疏水性组合物是无菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物是未灭菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物具有低生物负载。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中,疏水性组合物是软膏。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物,包括软膏,并且具有通过Brookfield RV黏度计在室温下使用带有SC4-14转子和6R室的小型样品适配器以5rpm和2分钟的平衡时间测量的12500cps至247500cp,或25000cp至150000cp的黏度。用于进行疏水性半固体组合物黏度测量的替代方法是使用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物,包括软膏,并且具有使用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒的25000cp至500000cp、或25000cp至400000cp、或25000cp至350000cp、或25000cp至300000cp、或50000cp至500000cp、或50000cp至400000cp、或50000cp至350000cp、或50000cp至300000cp、或75000cp至500000cp、或75000cp至400000cp、或75000cp至350000cp、或75000cp至300000cp、或100000cp至500000cp、或100000cp至400000cp、或100000cp至350000cp、100000cp至300000cp的黏度。在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂并且是不可喷射的。

[0214] 在本发明的另一个方面,公开了一种增强紫杉烷纳米颗粒渗透进入皮肤恶性肿瘤渗透的方法,该方法包括将包含多个紫杉烷纳米颗粒的疏水性组合物局部施用于皮肤恶性肿瘤的表面,其中疏水性组合物中紫杉烷纳米颗粒的渗透大于含水组合物中紫杉烷纳米颗粒悬浮体中的紫杉烷纳米颗粒的渗透。用于确定紫杉烷纳米颗粒渗透进入皮肤恶性肿瘤的合适方法是使用人尸体皮肤的体外Franz扩散池(FDC)系统。合适的体外Franz扩散池系统在下面的实施例9中描述。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒具有0.1微米至1.5微米的平

均粒度(数均)。在其他实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。在其他实施方案中,疏水性组合物还包含疏水性载体。在其他实施方案中,皮肤恶性肿瘤是皮肤癌或皮肤转移瘤。

#### [0215] III. 抑制制剂中晶体生长的方法

[0216] 在本发明的一个方面,公开了抑制结晶的紫杉烷纳米颗粒生长的方法,该方法包括使紫杉烷纳米颗粒与疏水性载体接触。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在其他实施方案中,组合物是无水的。在其他实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,烃是矿脂、矿物油或石蜡或其混合物。在一些实施方案中,矿物油是重质矿物油。在一些实施方案中,组合物还包含一种或多种挥发性硅酮流体。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。

[0217] 在本发明的另一个方面,公开了抑制结晶的紫杉烷纳米颗粒在含水载体中的分散体生长的方法,该方法包括在制造时将泊洛沙姆407、季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物添加到含水载体中。在一些实施方案中,添加剂是泊洛沙姆407。在各种实施方案中,季铵化合物是添加剂,并且是苯扎氯铵或苜索氯铵。在一些实施方案中,季铵化合物是苯扎氯铵。在一些实施方案中,交联的丙烯酸聚合物是添加剂,并且是卡波姆。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。

#### [0218] IV. 皮肤恶性肿瘤的局部治疗

[0219] 本发明的方法包括通过将包含紫杉烷的本文公开的组合物局部施用于受影响区域(局部疗法)来治疗患者的皮肤恶性肿瘤(包括皮肤癌和皮肤转移瘤)的方法。皮肤恶性肿瘤的“受影响区域”可以包括皮肤的至少一部分,其中皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤)明显存在于该皮肤的最外表面上或在该皮肤表面的正下方(上皮/真皮覆盖),并且可以包括可能含有明显无法检测到的临床前病变的皮肤恶性肿瘤附近的皮肤区域。在一些实施方案中,紫杉烷是紫杉醇。在其他实施方案中,紫杉烷是多西紫杉醇或卡巴他赛。在一些方面,组合物是疏水性的并且可以包含疏水性载体。在其他方面,组合物是含水组合物并且可以包含含水载体。在一些实施方案中,载体是无水的。在一些实施方案中,紫杉烷是多个紫杉烷纳米颗粒。在一些实施方案中,多个紫杉烷纳米颗粒悬浮在组合物中。在其他方面,紫杉烷溶解在组合物中。

[0220] 用于皮肤恶性肿瘤的局部治疗的优选方法包括向受影响区域局部施用包含连续的疏水性载体、一种或多种挥发性硅酮流体和多个紫杉烷纳米颗粒的疏水性组合物,其中紫杉烷纳米颗粒悬浮在组合物中,其中紫杉烷纳米颗粒的平均粒度(数均)为0.1微米至1.5微米或0.01微米至1.5微米,并且其中紫杉烷纳米颗粒的浓度为有效提供皮肤恶性肿瘤病症的治疗性改善的量。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉烷纳米颗粒,包括紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒,具有0.01微米至1.5微米、或0.01微米至1.2微米、或0.01微米至1微米、或0.01微米至小于1微米、或0.01微米至0.9微米、或0.01微米至0.8微米、或0.01微米至0.7微米、或0.1微米至1.5微米、或0.1微米至1.2微米、或0.1微米至1微米、或0.1微米至小于1微米、或0.1微米至0.9微米、或0.1微米至0.8微米、或0.1至

0.7微米、或0.2微米至1.5微米、或0.2微米至1.2微米、或0.2微米至1微米、或0.2微米至小于1微米、或0.2微米至0.9微米、或0.2微米至0.8微米、或0.2微米至0.7微米、或0.3微米至1.5微米、或0.3微米至1.2微米、或0.3微米至1微米、或0.3微米至小于1微米、或0.3微米至0.9微米、或0.3微米至0.8微米、或0.3微米至0.7微米、或0.4微米至1.5微米、或0.4微米至1.2微米、或0.4微米至1微米、或0.4微米至小于1微米、或0.4微米至0.9微米、或0.4微米至0.8微米、或0.4微米至0.7微米、或0.5微米至1.5微米、或0.5微米至1.2微米、或0.5微米至1微米、或0.5微米至小于1微米、或0.5微米至0.9微米、或0.5微米至0.8微米、或0.5微米至0.7微米、或0.6微米至1.5微米、或0.6微米至1.2微米、或0.6微米至1微米、或0.6微米至小于1微米、或0.6微米至0.9微米、或0.6微米至0.8微米、或0.6微米至0.7微米的平均粒度(数均)。在其他实施方案中,紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒具有至少 $18\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $19\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $20\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $21\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $22\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $23\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $24\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $25\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $26\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $27\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $28\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $29\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $30\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $31\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $32\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $33\text{m}^2/\text{g}$ 、至少 $34\text{m}^2/\text{g}$ 或至少 $35\text{m}^2/\text{g}$ 的SSA。在其他实施方案中,紫杉醇纳米颗粒具有 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $20\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $22\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $25\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $30\text{m}^2/\text{g}$ 至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $20\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $22\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $25\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $30\text{m}^2/\text{g}$ 至 $45\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $18\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $20\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $22\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $25\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 、或 $30\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 的SSA。在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的堆密度(非振实密度)为 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 或 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.20\text{g}/\text{cm}^3$ 。在各种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在一些实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,疏水性载体包含矿酯、矿物油和/或石蜡。在一些实施方案中,矿物油是重质矿物油。在一些实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至24重量%。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至20重量%。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至18重量%。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为13重量%。在一些实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环五聚二甲基硅氧烷。在各种实施方案中,疏水性组合物无/不包含额外的渗透促进剂。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含月桂氮酮和/或二乙二醇单乙醚(DGME)和/或肉豆蔻酸异丙酯和/或 $\alpha$ -生育酚。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含额外的挥发性溶剂。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含表面活性剂。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含醇、 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_4$ 脂肪醇或 $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_5$ 脂肪醇。在一些实施方案中,疏水性组合物包含一种或多种挥发性硅酮流体,但不包含额外的硅酮材料。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含透明质酸;和/或无/不包含透明质酸和紫杉烷的结合物;和/或无/不包含透明质酸和紫杉醇的结合物;和/或无/不包含聚合物或可生物降解的聚合物;和/或无/不包含泊洛沙姆、苯乙烯-异丁烯-苯乙烯(SIBS)、聚酸酐共聚物、聚己内酯、聚乙二醇、聚(双(对-羧基苯氧基)丙烷-癸二酸和/或聚(D,L-乳酸-co-乙醇酸(PLGA))。

[0221] 紫杉烷纳米颗粒的浓度为有效提供皮肤恶性肿瘤症状的治疗改善的浓度。这种改善可以通过视觉观察和治疗后测量受影响区域的包括以下至少一种的效果来表明:(a)减少皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤)的大小;(b)减少皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤)的数量;(c)消除皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤);(d)减轻皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤)部位的疼痛。紫杉烷纳米颗粒的浓度可以为组合物总重量的0.05重量%至10重量%,或紫杉烷纳米颗粒的浓度可以为组合

物总重量的0.05重量%至5重量%，或紫杉烷纳米颗粒的浓度可以为组合物总重量的0.1重量%至5重量%，或紫杉烷纳米颗粒的浓度可以为组合物总重量的0.05重量%、0.1重量%、0.15重量%、0.2重量%、0.25重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.75重量%、0.8重量%、0.9重量%、1.0重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.25重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.75重量%、1.8重量%、1.9重量%、2.0重量%、2.1重量%、2.2重量%、2.25重量%、2.3重量%、2.4重量%、2.5重量%、2.6重量%、2.7重量%、2.75重量%、2.8重量%、2.9重量%、3.0重量%、3.1重量%、3.2重量%、3.25重量%、3.3重量%、3.4重量%、3.5重量%、3.6重量%、3.7重量%、3.75重量%、3.8重量%、3.9重量%、4.0重量%、4.1重量%、4.2重量%、4.25重量%、4.3重量%、4.4重量%、4.5重量%、4.6重量%、4.7重量%、4.75重量%、4.8重量%、4.9重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%或10重量%或其中任何可获得的百分比。在一些实施方案中，紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。在其他实施方案中，紫杉烷纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在一些实施方案中，紫杉醇纳米颗粒在组合物中的浓度为约0.05重量%至小于3重量%、或约0.05重量%至约2重量%、或约0.05重量%至约1重量%、或约0.05重量%至约0.3重量%、或约0.05重量%至约0.2重量%、或约0.05重量%至约0.15重量%、或约0.1重量%至约2重量%、或约0.1重量%至约1重量%、或约0.1重量%至约0.3重量%、或约0.1重量%至约0.2重量%、或约0.15重量%至约2重量%、或约0.15重量%至约1重量%、或约0.15重量%至约0.3重量%、或约0.3重量%至约2重量%、或约0.3重量%至约1重量%、或约1重量%至约2重量%、或约0.2重量%至约0.4重量%、或约0.5重量%至约1.5重量%、或约1.5重量%至约2.5重量%。在其他实施方案中，紫杉醇纳米颗粒的浓度为1重量%的80%至120%（即0.8重量%至1.2重量%）、或0.05重量%的80%至120%、或0.1重量%的80%至120%、或0.15重量%的80%至120%、或0.2重量%的80%至120%、或0.25重量%的80%至120%、或0.3重量%的80%至120%、或0.35重量%的80%至120%、或0.4重量%的80%至120%、或0.45重量%的80%至120%、或0.5重量%的80%至120%、或0.55重量%的80%至120%、或0.6重量%的80%至120%、或0.65重量%的80%至120%、或0.7重量%的80%至120%、或0.75重量%的80%至120%、或0.8重量%的80%至120%、或0.85重量%的80%至120%、或0.9重量%的80%至120%、或0.95重量%的80%至120%、或1.5重量%的80%至120%、或2重量%的80%至120%、或2.5重量%的80%至120%。

[0222] 在一些实施方案中，疏水性组合物是无菌的。在其他实施方案中，疏水性组合物是未灭菌的。在其他实施方案中，疏水性组合物具有低生物负载。在其他实施方案中，疏水性组合物是无水的。在一些实施方案中，疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中，疏水性组合物是软膏。在一些实施方案中，疏水性组合物是半固体组合物，包括软膏，并且具有12500cp至247500cp、或25000cp至150000cp的黏度，该黏度通过Brookfield RV黏度计在室温下使用带有SC4-14转子和6R室的小型样品适配器以5rpm和2分钟的平衡时间测量。用于进行疏水性半固体组合物黏度测量的替代方法是使用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒。在一些实施方案中，疏水性组合物是半固体组合物，包括软膏，并且具有25000cp至500000cp、或25000cp至400000cp、25000cp至350000cp、或25000cp至300000cp、或50000cp至500000cp、或50000cp至400000cp、或

50000cp至350000cp、或50000cp至300000cp、或75000cp至500000cp、或75000cp至400000cp、或75000cp至350000cp、或75000cp至300000cp、或100000cp至500000cp、或100000cp至400000cp、或100000cp至350000cp、或100000cp至300000cp的黏度,该黏度使用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒得到。在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂并且是不可喷射的。在一些实施方案中,组合物不是干燥的粉末。在一些实施方案中,组合物不仅包含紫杉醇纳米颗粒。

[0223] 在一些实施方案中,皮肤恶性肿瘤是皮肤癌。本发明的方法可用于治疗各种皮肤癌,包括但不限于黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌和卡波西肉瘤(包括与AIDS相关的卡波西肉瘤)。在其他实施方案中,皮肤恶性肿瘤是皮肤转移瘤。本发明的方法可以用于治疗来源于各种原发性癌症的皮肤转移瘤。皮肤转移瘤可以来自但不限于以下原发性恶性肿瘤中的一种或多于一种:乳腺恶性肿瘤、肺恶性肿瘤、鼻恶性肿瘤、鼻窦恶性肿瘤、喉恶性肿瘤、口腔恶性肿瘤、结肠(大肠)恶性肿瘤、直肠恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、卵巢恶性肿瘤、睾丸恶性肿瘤、膀胱恶性肿瘤、前列腺恶性肿瘤、宫颈恶性肿瘤、阴道恶性肿瘤、甲状腺恶性肿瘤、子宫内膜恶性肿瘤、肾恶性肿瘤、食道恶性肿瘤、胰腺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、黑色素瘤和卡波西肉瘤。在一些实施方案中,皮肤转移瘤来自肺癌、乳腺癌、结肠癌、口腔癌、卵巢癌、肾癌、食道癌、胃癌或肝癌。在一些实施方案中,皮肤转移瘤来自乳腺癌。在一些实施方案中,皮肤转移瘤是非黑色素瘤皮肤转移瘤。

[0224] 局部施用于皮肤恶性肿瘤的受影响区域的疏水性组合物的量可以根据受影响区域的大小和紫杉醇在组合物中的浓度而变化,但是通常可以以约一角硬币的厚度至完全覆盖受影响区域的方式施加。确定施加的组合物的量的另一种合适方法是“指尖单元”(FTU)方法。一个FTU是沿成年人的指尖从标准管中挤出的局部用组合物的量(假设管具有5mm的标准喷嘴)。指尖是从手指的最末端至手指的第一个折痕。可以用戴手套的手或抹刀或其他局部给药的方式来施加组合物。在一些实施方案中,将组合物施用于具有完整皮肤覆盖(上皮/皮肤覆盖)的皮肤恶性肿瘤。在一些实施方案中,将组合物施用于溃烂区域,其中皮肤恶性肿瘤病变在皮肤表面上或其中皮肤覆盖被分解且皮肤恶性肿瘤病变被暴露。在一些实施方案中,组合物不施用于溃烂区域。受影响区域可以用水(如果需要,用中性肥皂)轻轻清洗,并在施用前干燥。一旦施用了组合物,可以用封闭敷料例如TEGADERM®或SOLOSITE®覆盖施用部位。组合物的剂量可以变化,但是通常可以包括在每天约同一时间一日施用一次、一日施用两次或一日施用三次,直到病症得到改善或消除。通过本文公开的治疗方法,皮肤恶性肿瘤病症的治疗改善可以通过视觉观察和治疗后受影响区域的测量来表明,包括以下至少一种效果:(a)减少皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤)的大小;(b)减少皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤)的数量;(c)消除皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤);(d)减轻皮肤恶性肿瘤病变(肿瘤)部位的疼痛。

[0225] 实施例

[0226] 通过具体实施例的方式将更详细地描述本发明。以下实施例仅为了说明的目的提供,并不旨在以任何方式限制本发明。本领域技术人员会容易地识别出可以改变或修改以产生基本相同结果的各种非关键性参数。

[0227] 实施例1-紫杉醇在各种溶剂中的溶解度

[0228] 通过以下方法确定紫杉醇在各种溶剂中的溶解度:(a)对于每种溶剂,将约2g溶剂

称量到透明的玻璃小瓶中, (b) 向每个小瓶中加入约0.1g紫杉醇, (c) 将每个小瓶在磁力搅拌器上用搅拌棒在室温下搅拌2小时, (d) 然后每1至2小时检查一次每个小瓶, 观察溶液是否变清澈。如果是, 则向小瓶中再加入约0.1g紫杉醇, 并继续混合。对于每个小瓶继续进行步骤“d”, 共48小时。

[0229] 使用基于安捷伦关于紫杉醇的技术应用说明“通过HPLC分析紫杉醇”(2002)的HPLC方法测量每个小瓶中溶液的紫杉醇浓度, 并修改为使用227nm检测波长, 而非204nm (USP紫杉醇专著中使用了227nm波长, 并减少在较低波长下观察到的溶剂效应)。

[0230] 溶解度值示于表1中。

[0231] 表1

[0232]

| 溶剂                         | 室温下的紫杉醇溶解度 |
|----------------------------|------------|
| 己二醇                        | 4.07重量%    |
| 二乙二醇单乙醚, NF (TRANSCUTOL P) | 33.10重量%   |
| 碳酸丙烯酯                      | 4.74重量%    |
| 超精炼油酸, NF                  | 0.041重量%   |
| 超精炼油醇, NF                  | 0.38重量%    |
| 己二酸二异丙酯 (CERAPHYL 230)     | 3.51重量%    |
| 中链的甘油三脂, NF                | 0.32重量%    |
| 丙二醇, USP                   | 0.88重量%    |
| 乙二醇400, NF                 | 22.30重量%   |
| 苯醇, NF                     | 17.02重量%   |
| 肉豆蔻酸异丙酯, NF                | 0.048重量%   |
| 矿物油, USP (重质)              | 0.3ppm     |
| 异山梨醇二甲醚                    | 38.22重量%   |
| 纯化水, USP                   | <0.05ppm   |

[0233] 实施例2各种物质和物质溶液中紫杉醇纳米颗粒晶体的观察

[0234] 紫杉醇纳米颗粒分散在各种物质和物质的水溶液中, 观察其晶体生长。结果示于表2中。

[0235] 表2

[0236]

| 物质                                 | 浓度             | 通过光学显微镜视觉观察-是否观察到针状晶体?         |
|------------------------------------|----------------|--------------------------------|
| <b>含水载体</b>                        |                |                                |
| 纯化水                                | 100%           | 是, > 5 $\mu$ m, @5 天, 室温和 60C  |
| 聚山梨醇酯 80                           | 水中的 0.5%       | 是, < 5 $\mu$ m, @22 天, 室温和 60C |
| PEG 400                            | 水中的 10%        | 是, > 5 $\mu$ m, @22 天, 室温和 60C |
| 苯扎氯铵(50%)                          | 水中的 2%         | 否, < 5 $\mu$ m, @7 天和 21 天, 室温 |
| 硝酸镁                                | 水中的 5%         | 是, > 5 $\mu$ m, @3 天, 室温       |
| 甘露醇                                | 水中的 5%         | 是, > 5 $\mu$ m, @7 天, 室温       |
| 山梨醇                                | 水中的 5%         | 是, > 5 $\mu$ m, @7 天, 室温       |
| 聚维酮                                | 水中的 1%         | 是, < 5 $\mu$ m, @7 天和 21 天, 室温 |
| 卵磷脂                                | 水中的 1%         | 是, > 10 $\mu$ m, @24 小时, 室温    |
| 月桂基硫酸钠                             | 水中的 2%         | 是, > 5 $\mu$ m, @7 天, 室温       |
| 月桂基硫酸铵                             | 水中的 2%         | 是, > 5 $\mu$ m, @3 天, 室温       |
| 硫酸铝                                | 水中的 0.1%至 0.2% | 是, > 5 $\mu$ m, @7 天, 室温       |
| 磷酸二氢钠                              | 水中的 0.75%      | 是, > 5 $\mu$ m, @7 天, 室温       |
| 乙酸锌                                | 水中的 1.2%       | 是, > 5 $\mu$ m, 7 天, 室温        |
| 脯氨酸                                | 水中的 3%         | 是, > 5 $\mu$ m, @7 天, 室温       |
| 羟乙基纤维素                             | 水中的 1%         | 是, > 5 $\mu$ m, @7 天, 室温       |
| CARBOPOL ULTREZ 10<br>(用氢氧化铵作为中和剂) | 水中的 0.5%       | 否, < 5 $\mu$ m, @8 天和 21 天, 室温 |
| 羟丙基甲基纤维素                           | 水中的 1%         | 是, > 5 $\mu$ m, @3 天, 室温       |
| 盐水                                 | 水中的 0.9%NaCl   | 是, > 10 $\mu$ m, @7 天, 室温和 60C |
| 聚山梨醇酯 80                           | 盐水中的 0.5%      | 是, > 5 $\mu$ m, @7 天, 室温和 60C  |
| 泊洛沙姆 407                           | 水中的 2%         | 否, < 5 $\mu$ m, @5 天和 7 天, 室温  |
| 泊洛沙姆 188                           | 水中的 2%         | 是, > 5 $\mu$ m, @7 天, 室温       |
| 聚乙二醇 40 氢化蓖麻油<br>(KOLLIPHOR RH40)  | 水中的 1%         | 是, < 5 $\mu$ m, @6 天, 室温       |

| 物质                  | 浓度       | 通过光学显微镜视觉观察-是否观察到针状晶体?            |
|---------------------|----------|-----------------------------------|
| 维生素 E TPGS          | 水中的 0.5% | 是, < 5 $\mu$ m, @6 天, 室温          |
| <b>疏水性载体</b>        |          |                                   |
| 矿物油 USP(重质)         | 100 %    | 否, < 5 $\mu$ m, @3 天, 室温和 40C     |
| 轻质矿物油 NF            | 100%     | 否, < 5 $\mu$ m, @3 天, 室温和 40C     |
| [0237] FOMBLIN HC04 | 100%     | 否, <5 $\mu$ m, @4 天、7 天和 13 天, 室温 |
| ST-环五聚二甲基硅氧烷 5 NF   | 100%     | 否, <5 $\mu$ m, @24 小时和 13 天, 室温   |
| 环甲硅油, 1000cSt       | 100%     | 否, <5 $\mu$ m, @24 小时和 6 天, 室温    |
| 蓖麻油                 | 100%     | 否, <5 $\mu$ m, @24 小时和 9 天, 室温    |

[0238] 紫杉醇纳米颗粒晶体没有在任何疏水性载体中生长。此外, 纳米颗粒在苯扎氯铵、CARBOPOL ULTREZ 10或泊洛沙姆407的水溶液中不生长。

[0239] 实施例3紫杉醇纳米颗粒的粒度、SSA和堆密度分析

[0240] 使用ACCUSIZER 780通过以下粒度方法分析表3和表16至19中列出的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的粒度:

[0241] 仪器参数:最大浓度:9000颗粒/mL, 容器数:1, 传感器范围:总和, 检测下限:0.5 $\mu$ m, 流速:30mL/分钟, 牵引 (pull) 分析数:4, 牵引间隔:1秒, 牵引体积:10mL, 皮重体积 (Tare Volume):1mL, 基础体积 (Prime volume):1mL, 包含第一次牵引:未选择。

[0242] 样品制备:将一勺紫杉醇纳米颗粒API放入干净的20mL小瓶中, 并加入约3mL经过滤(0.22 $\mu$ m)的0.1重量%的SDS溶液以润湿API, 然后用SDS溶液填充小瓶的其余部分。涡旋5至10分钟, 并在水浴中超声1分钟。

[0243] 方法:用经过滤(0.22 $\mu$ m)后0.1重量%的SDS溶液填充塑料瓶, 并分析背景。在搅拌的同时, 将少量(<100 $\mu$ L)的紫杉醇纳米颗粒样品悬浮液吸取至0.1重量%的SDS溶液瓶中; 将ACCUSIZER入口管放入瓶中, 并通过仪器进行样品分析。根据需要, 添加更多的SDS溶液或紫杉醇样品悬浮液, 以达到期望的6000至8000颗粒计数的运行浓度。

[0244] 粒度结果 (基于数量加权的微分分布): 配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次在表3中列出: 平均值:0.861 $\mu$ m, 众数 (mode): 0.572 $\mu$ m, 中位数:0.710 $\mu$ m。配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次在表16至表19中列出: 平均值:0.83 $\mu$ m。

[0245] 表3和表16至表19中列出的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的比表面积 (SSA) 通过上述吸附比表面 (“BET”) 等温线方法分析。表3中列出的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的SSA为41.24m<sup>2</sup>/g。表16至表19中列出的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的SSA为26.72m<sup>2</sup>/g。

[0246] 表3中列出的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的堆密度 (非振实密度) 为0.05g/cm<sup>3</sup>。表16至表19中列出的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的堆密度 (非振实密度) 为

0.09g/cm<sup>3</sup>。

[0247] 实施例4具有疏水性载体的紫杉醇纳米颗粒的无水疏水性组合物

[0248] 在表3中列出紫杉醇纳米颗粒与疏水性载体的无水疏水性组合物。

[0249] 表3

[0250]

| 成分(重量%)               | 配方号      |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                       | F4       | F5       | F6       | F7       | F8       | F9       | F10      | F11      | F12      | F13      | A        | B        | C        |
| 紫杉醇纳米颗粒               | 1.0      | 1.0      | 1.0      | 1.0      | 0.5      | 2.0      | 1.0      | 1.0      | 1.0      | 1.0      | 0.5      | 0.5      | 0.5      |
| FOMBLIN HC04          | -        | -        | -        | 15.0     | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        |
| 矿物油USP                | 10.0     | -        | 5.0      | -        | 5.0      | 5.0      | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        |
| ST-环甲硅油<br>5 NF(道康宁)  | -        | 5.0      | 13.0     | -        | 13.0     | 13.0     | 13.0     | 13.0     | 18.0     | 15.0     | 适量添加至100 | 适量添加至100 | 适量添加至100 |
| 油醇                    | -        | 5.0      | -        | -        | -        | -        | -        | 1.0      | -        | -        | -        | -        | 5.0      |
| 肉豆蔻酸异丙酯NF             | -        | 5.0      | -        | -        | -        | -        | 5.0      | 1.0      | -        | 3.0      | -        | 35       | 5.0      |
| 二甲硅油                  | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | 5.0      | 5.0      | 5.0      |
| 锻制氧化硅                 | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | 5.5      | 5.5      | 2.8      |
| 鲸蜡硬脂醇NF               | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | -        | 0.5      | -        | -        | -        | -        |
| 固体石蜡NF                | 5.0      | 5.0      | 5.0      | 5.0      | 5.0      | 5.0      | 5.0      | 5.0      | 5.0      | 5.0      | -        | -        | -        |
| 白矿酯<br>USP (Spectrum) | 适量添加至100 | 适量添加至100 | 适量添加至100 | 适量添加至100 | 适量添加至100 | 适量添加至100 | 适量添加至100 | 适量添加至100 | 适量添加至100 | 适量添加至100 | -        | -        | -        |

[0251] 对于F4至F13的过程:制备紫杉醇纳米颗粒与一部分环五聚二甲基硅氧烷(或矿物油(F4)或FOMBLIN(F7))的浆液。将矿酯加热至52±3℃,加入剩余成分并混合直至融化和均匀。加入紫杉醇浆液并混合直至均匀。混合,使批料冷却至35℃或低于35℃。形成软膏。

[0252] 实施例5具有疏水性载体的紫杉醇纳米颗粒的无水组合物的物理和化学稳定性

[0253] 将无水疏水性组合物样品储存在25℃和30℃的20mL玻璃闪烁计数瓶中。使用HPLC进行紫杉醇的测定。试验结果和外观稳定性研究显示在下表4和表5中。在室温下用Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小型样品适配器以5rpm、2分钟的平衡时间测量黏度。黏度结果示于下表6中。

[0254] 表4-在25℃下的稳定性

[0255]

| 配方   | 试验(靶%) |       |       |       | 外观       |          |          |          |
|------|--------|-------|-------|-------|----------|----------|----------|----------|
|      | T=0    | 1月    | 2月    | 3月    | T=0      | 1月       | 2月       | 3月       |
| F4   | 95.3   | 99.6  | 100.3 | 99.5  | 灰白色软膏    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 |
| F5   | 98.2   | 101.7 | 101.0 | 100.9 | 灰白色软膏    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 |
| F6   | 97.2   | 100.5 | 97.9  | 98.4  | 灰白色软膏    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 |
| F6** | 98.0   | 98.5  | 100.2 | NP    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F8   | 107.6  | 100.5 | 101.1 | NP    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F9   | 95.6   | 98.3  | 101.2 | NP    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F10  | 98.6   | 103.8 | 101.2 | NP    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F11  | 99.8   | 99.8  | 100.9 | NP    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F12  | 98.7   | 98.3  | 99.1  | NP    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F13  | 96.5   | 93.9  | 96.0  | NP    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |

[0256] \*\*重复批次

[0257] 表5-在30℃下的稳定性

[0258]

| 配方   | 试验(靶%) |       |       |      | 外观       |          |          |          |
|------|--------|-------|-------|------|----------|----------|----------|----------|
|      | T=0    | 1月    | 2月    | 3月   | T=0      | 1月       | 2月       | 3月       |
| F4   | 95.3   | 99.5  | 100.1 | 99.7 | 灰白色软膏    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 |
| F5   | 98.2   | 103.2 | 101.3 | 99.2 | 灰白色软膏    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 |
| F6   | 97.2   | 102.1 | 98.0  | 95.0 | 灰白色软膏    | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 |
| F6** | 98.0   | 98.7  | 102.0 | NP   | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F8   | 107.6  | 99.9  | 103.0 | NP   | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F9   | 95.6   | 101.4 | 101.9 | NP   | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F10  | 98.6   | 100.9 | 102.9 | NP   | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F11  | 99.8   | 99.8  | 99.1  | NP   | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F12  | 98.7   | 99.8  | 99.5  | NP   | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |
| F13  | 96.5   | 95.6  | 96.5  | NP   | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | 灰白色至黄色软膏 | NP       |

[0259] \*\*重复批次

[0260] 表6-黏度稳定性

|                  | 黏度 (cp) |        |        |        |
|------------------|---------|--------|--------|--------|
|                  | F4      | F5     | F6     | F7     |
| <b>T=0</b>       | 87 500  | 44 300 | 49 500 | 81 800 |
| 1月 @ 25°C        | 90 300  | 68 800 | 57 000 | NP     |
| [0261] 3月 @ 25°C | 101 000 | 47 800 | 38 000 | NP     |
| 1月 @ 30°C        | 123 300 | 49 300 | 50 800 | NP     |
| 2月 @ 30°C        | 112 300 | 53 500 | 38 000 | NP     |
| 3月 @ 30°C        | 121 300 | 60 500 | 54 000 | NP     |

[0262] 实施例6具有疏水性载体的无水组合物中紫杉醇纳米颗粒的粒度分析

[0263] 使用ACCUSIZER Model 770/770A的粒度方法。

[0264] 仪器参数:传感器:LE 0.5 $\mu$ m至400 $\mu$ m,传感器范围:总和,检测下限:0.5 $\mu$ m,收集时间:60秒,通道数:128,容器流体体积:100mL,流速:60/mL/分钟,最大一致性(Max Coincidence):8000个颗粒/mL,样品容器:Accusizer容器,样品计算:无,电压检测器:大于10V,颗粒浓度计算:无,浓度范围:5000个颗粒/mL至8000个颗粒/mL,自动保存数据:选择,减去背景:是,自动循环数:1。

[0265] 样品制备:将样品制剂的等分试样加入闪烁计数瓶中。使用抹刀沿小瓶的内壁涂抹样品。向小瓶中添加约20mL的2%卵磷脂的ISOPAR-G™(C10至C11异链烷烃)溶液。将小瓶超声处理1分钟。确保样品已充分分散在溶液中。

[0266] 方法:用经过滤(0.22 $\mu$ m)的2%卵磷脂的ISOPAR-G溶液填充样品容器,并分析背景。使用移液器在搅拌的同时将一部分准备好的样品转移至容器中。根据需要将样品稀释或添加至容器中,以提供5000至8000个颗粒/mL的一致性水平。通过仪器开始分析,证明用于分析的一致水平为5000至8000个颗粒/mL。

[0267] 粒度分析的结果显示在下表7和表8中。

[0268] 表7-在25°C下的粒度稳定性

| 配方               | 平均粒度, $\mu$ m(数均) |      |      |      |      |
|------------------|-------------------|------|------|------|------|
|                  | 初始的               | 1月   | 3月   | 6月   | 12月  |
| <b>F4</b>        | 0.77              | 0.71 | NP   | NP   | NP   |
| <b>F5</b>        | 0.72              | 0.71 | NP   | NP   | NP   |
| <b>F6</b>        | 0.72              | 0.71 | NP   | 0.71 | 0.72 |
| <b>F6**</b>      | 0.70              | NP   | 0.70 | NP   | NP   |
| <b>F8</b>        | 0.71              | NP   | 0.71 | NP   | NP   |
| [0269] <b>F9</b> | 0.70              | NP   | 0.70 | NP   | NP   |
| <b>F10</b>       | 0.69              | NP   | 0.69 | NP   | NP   |
| <b>F11</b>       | 0.69              | NP   | 0.69 | NP   | NP   |
| <b>F12</b>       | 0.70              | NP   | 0.70 | NP   | NP   |
| <b>F13</b>       | 0.69              | NP   | 0.70 | NP   | NP   |
| <b>A</b>         | 0.72              | NP   | NP   | NP   | NP   |
| <b>B</b>         | 0.77              | NP   | NP   | NP   | NP   |
| <b>C</b>         | 0.84              | NP   | NP   | NP   | NP   |

[0270] \*\*重复批次

[0271] 表8-在30℃下的粒度稳定性

| 配方                 | 平均粒度, $\mu\text{m}$ (数均) |      |      |      |      |
|--------------------|--------------------------|------|------|------|------|
|                    | 初始的                      | 1月   | 3月   | 6月   | 12月  |
| <b>F4</b>          | 0.77                     | 0.73 | NP   | NP   | NP   |
| <b>F5</b>          | 0.72                     | 0.70 | NP   | NP   | NP   |
| <b>F6</b>          | 0.72                     | 0.70 | NP   | 0.70 | 0.73 |
| [0272] <b>F6**</b> | 0.70                     | NP   | 0.72 | NP   | NP   |
| <b>F8</b>          | 0.71                     | NP   | 0.71 | NP   | NP   |
| <b>F9</b>          | 0.70                     | NP   | 0.71 | NP   | NP   |
| <b>F10</b>         | 0.69                     | NP   | 0.69 | NP   | NP   |
| <b>F11</b>         | 0.69                     | NP   | 0.70 | NP   | NP   |
| <b>F12</b>         | 0.70                     | NP   | 0.71 | NP   | NP   |
| <b>F13</b>         | 0.69                     | NP   | 0.71 | NP   | NP   |

[0273] \*\*重复批次

[0274] 从数据中可以看出,在室温(25℃)和30℃下保存1个月时,样品F4至F6中的紫杉醇纳米颗粒的粒度生长不大于初始平均粒度的20%。在室温(25℃)和30℃下保存6个月和12个月时,样品F6中的紫杉醇纳米颗粒的粒度生长不大于初始平均粒度的20%。在室温(25℃)和30℃下保存3个月时,样品F6\*\*(与F6具有相同配方的重复批次)和F8至F13中的紫杉醇纳米颗粒的粒度生长不大于初始平均粒度的20%。

[0275] 实施例7紫杉醇纳米颗粒的含水组合物

[0276] 在表9中示出紫杉醇纳米颗粒的含水组合物。

[0277] 表9

| 成分(重量%)                   | 配方号          |              |              |              |              |              |              |              |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                           | F1           | F2           | F3           | D            | E            | F            | G            | H            |
| 紫杉醇纳米颗粒                   | 1.0          | 1.0          | 1.0          | 0.5          | 0.5          | 0.5          | 0.5          | 0.5          |
| DGME (TRANSCUTOL P)       | 5.0          | 5.0          | -            | 5.0          | 5.0          | 5.0          | 5.0          | 5.0          |
| PEG 400                   | 5.0          | 5.0          | 5.0          | 5.0          | 5.0          | 5.0          | 5.0          | 5.0          |
| 甘油                        | 10.0         | 10.0         | 10.0         | 5.0          | 5.0          | 5.0          | 5.0          | 5.0          |
| 聚山梨醇酯80                   | 1.0          | 1.0          | 1.0          | 0.1          | 0.1          | 0.1          | 0.1          | 0.1          |
| 泊洛沙姆407                   | 2.0          | 2.0          | 2.0          | -            | -            | -            | -            | -            |
| 聚维酮K90                    | 0.15         | 0.15         | 0.15         | 0.1          | 0.1          | 0.1          | 0.1          | 0.1          |
| 苜醇                        | 0.5          | 0.5          | 0.5          | -            | -            | -            | -            | -            |
| 对羟基苯甲酸甲酯                  | 0.15         | 0.15         | 0.15         | 0.15         | 0.15         | 0.15         | 0.15         | 0.15         |
| 对羟基苯甲酸丙酯                  | 0.02         | 0.02         | 0.02         | 0.02         | 0.02         | 0.02         | 0.02         | 0.02         |
| 苯扎氯铵 (50%)                | -            | 1.0          | 1.0          | -            | -            | 0.1          | 0.1          | -            |
| CARBOPOL 974 P            | -            | -            | -            | 0.75         | -            | -            | -            | -            |
| CARBOPOL ULTREZ 10        | 0.5          | -            | -            | -            | 0.5          | -            | -            | -            |
| 三乙醇胺溶液 (10%)              | 适量pH<br>5.5  | -            | -            | 适量pH<br>5.5  | 适量pH<br>5.5  | -            | -            | -            |
| 羟丙基甲基纤维素<br>(K200M Pharm) | -            | 1.0          | 1.0          | -            | -            | 2.0          | -            | -            |
| 纯化水                       | 适量添加<br>至100 | 适量添加<br>至100 | 适量添加<br>至100 | 适量添加<br>至100 | 适量添加<br>至100 | 适量添加<br>至100 | 适量添加<br>至100 | 适量添加<br>至100 |

[0278]

[0279] 观察样品中紫杉醇纳米颗粒的晶体生长。结果显示在下表10中。

[0280] 表10

[0281]

| 配方号      | 通过光学显微镜视觉观察-<br>是否观察到针状晶体?     |
|----------|--------------------------------|
| <b>D</b> | 否, <5 $\mu$ m, @24 小时和 6 天, 室温 |
| <b>E</b> | 否, <5 $\mu$ m, @24 小时和 6 天, 室温 |
| <b>F</b> | 否, <5 $\mu$ m, @24 小时和 6 天, 室温 |
| <b>G</b> | 否, <5 $\mu$ m, @24 小时和 6 天, 室温 |
| <b>H</b> | 是, >5 $\mu$ m @ 24 小时和 6 天, 室温 |

[0282] 由数据可以看出,苯扎氯铵、CARBOPOL 974P或CARBOPOL ULTREZ10的存在抑制了含水组合中晶体的生长。

[0283] 实施例8含水组合中紫杉醇纳米颗粒的粒度分析

[0284] 使用ACCUSIZER Model 770/770A的粒度方法。

[0285] 仪器参数:传感器:LE 0.5 $\mu$ m至400 $\mu$ m,传感器范围:总和,检测下限:0.5 $\mu$ m,收集时

间:60秒,通道数:128,容器流体体积:100mL,流速:60/mL/分钟,最大一致性:8000个颗粒/mL,样品容器:Accusizer容器,样品计算:无,电压检测器:大于10V,颗粒浓度计算:无,浓度范围:5000个颗粒/mL至8000个颗粒/mL,自动保存数据:选择,减去背景:是,自动循环数:1。

[0286] **样品制备:**将样品制剂的等分试样加入闪烁计数瓶中。使用抹刀沿小瓶的内壁涂抹样品。向小瓶中加入约20mL的0.2 $\mu$ m经过滤的蒸馏水。将小瓶超声处理1分钟。确保样品已充分分散在溶液中。

[0287] **方法:**用0.2 $\mu$ m经过滤的蒸馏水填充样品容器,并分析背景。使用移液器在搅拌的同时将一部分准备好的样品转移至容器中。根据需要将样品稀释或添加至容器中,以提供5000至8000个颗粒/mL的一致性水平。通过仪器开始分析,证明用于分析的一致水平为5000至8000个颗粒/mL。

[0288] 粒度分析的结果显示在下表11中。

[0289] 表11含水组合物的粒度

| 配方        | 平均粒度, $\mu$ m(数均) |          |
|-----------|-------------------|----------|
|           | 初始的               | 室温下 6 个月 |
| <b>F1</b> | 1.06              | 0.82     |
| <b>F2</b> | 0.74              | 0.77     |
| <b>F3</b> | 0.70              | 0.77     |
| <b>D</b>  | 0.80              | NP       |
| <b>E</b>  | 0.79              | NP       |
| <b>F</b>  | 0.85              | NP       |

[0291] 由表11中的配方F1、F2和F3的数据可以看出,苯扎氯铵、CARBOPOL974P或CARBOPOL ULTREZ 10的存在抑制了含水组合物中晶体的生长,使得当组合物在室温下保存6个月时,药物纳米颗粒的平均粒度生长不大于初始平均粒度的20%。

[0292] 实施例9体外皮肤渗透扩散研究

[0293] 进行了研究以使用Franz扩散池系统确定配方F1至F13的体外皮肤渗透进入和穿过完整的人尸体皮肤的速率和程度。在不同时间点在扩散池的受体室中测量紫杉醇的浓度。扩散研究结束后,用胶带剥去皮肤并分成表皮层和真皮层。使用提取溶剂提取表皮组织和真皮组织中的紫杉醇,并进行分析。

[0294] **分析方法:**开发了用于分析紫杉醇的质谱(MS)方法。MS条件如下表12所示。

[0295] 表12

|        |                                     |     |
|--------|-------------------------------------|-----|
| 仪器:    | 安捷伦 1956B MS (TM-EQ-011)            |     |
| 柱:     | XBridge C18 4.6 x 100 mm, 5 $\mu$ m |     |
| 流动相:   | A: 乙腈                               |     |
|        | B: 0.1%甲酸水溶液                        |     |
| 梯度:    | 时间(分钟)                              | % B |
|        | 0                                   | 50% |
|        | 2                                   | 5%  |
|        | 5                                   | 5%  |
| 流速:    | 1 mL/分钟                             |     |
| 柱温度:   | 30°C                                |     |
| MS 检测: | SIM 854.4+ Frag 180, Gain 20        |     |
| 注射体积:  | 20 $\mu$ L                          |     |
| 保留时间:  | ~ 2.86 分钟                           |     |

[0297] Franz扩散池 (FDC) 研究-方法论

[0298] 皮肤准备:完整的人尸体皮肤购自纽约消防员组织库(NFFTB)。从上背部收集皮肤,并通过组织库取约500 $\mu$ m厚度的皮肤。从组织库收到皮肤后,将皮肤冷冻保存在-20°C下直至实验日早晨。在使用前,将皮肤从冰箱中取出并使其在室温下完全融化。然后将皮肤短暂地浸泡在PBS浴中以除去任何残留的冷冻保护剂和防腐剂。在实验期间,仅使用视觉上完整的皮肤区域。对于每个研究,使用两个单独的供体,每个供体具有相应的三个重复样品。

[0299] 受体流体制备:基于初步的溶解度数据结果,选择pH 7.4的96重量%磷酸盐缓冲盐水(“PBS”)和4重量%羟丙基 $\beta$ -环糊精(HPBCD)的受体流体。受体流体中活性物质的溶解度(约0.4 $\mu$ g/mL)已显示出在研究过程中足以保持沉降条件。在抽真空的同时通过ZapCap CR 0.2 $\mu$ m膜过滤受体流体,对受体流体进行脱气。将经过滤的受体流体再搅拌20分钟,同时保持真空以确保完全脱气。

[0300] 扩散池组件:将尸体皮肤从冰箱中取出,并在生物安全罩中除霜30分钟。在打开包装前,彻底对皮肤进行除霜。将尸体皮肤从包装中取出,并放置在生物安全罩台面上,角质层朝上。用Kim Wipe擦干皮肤,然后喷上新鲜的PBS,并再次擦干。重复此过程3次以上以除去皮肤上存在的任何残留物。然后用经脱气的受体流体填充受体孔。将Teflon涂覆的搅拌棒添加至每个受体孔中。检查经除霜的尸体皮肤,仅使用厚度均匀且表面无可见损伤的区域。将皮肤切成约2cm $\times$ 2cm的正方形。皮肤块位于供体孔的中心,角质层(SC)朝上。使皮肤居中,并使边缘变平。然后将供体孔和受体孔对齐并用夹具夹在一起。必要时添加其他受体流体。通过倾斜池除去存在的任何气泡,使空气沿样品端口逸出。然后将扩散池置于搅拌的干式加热器中,并使其从受体流体中再水合20分钟。在整个实验过程中,在连续搅拌的情况下,将干式加热器保持在32°C下。使皮肤水合20分钟,并测试每个皮肤部分的屏障完整性。

膜完整性检查研究完成后,将整个受体室容积替换为受体流体。

[0301] 制剂施用过程:将制剂施用于皮肤的角质层。本研究使用一次性给药方案。使用正位移Nichiryo移液器以10 $\mu$ l剂量将测试品施用至皮肤。然后使用玻璃棒将制剂铺展在皮肤表面上。在实验过程中使细胞无帽。每个细胞的紫杉醇理论剂量示于下表13中。

[0302] 表13

| 配方号       | 配方中的紫杉醇重量% | 每个细胞名义上的配方剂量 | 每个细胞的理论紫杉醇剂量                |
|-----------|------------|--------------|-----------------------------|
| F1        | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F2        | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F3        | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F4        | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F5        | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F6        | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| [0303] F7 | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F6*       | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F8        | 0.5 重量%    | 10 $\mu$ l   | 91 $\mu$ g/cm <sup>2</sup>  |
| F9        | 2.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 364 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F10       | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F11       | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F12       | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |
| F13       | 1.0 重量%    | 10 $\mu$ l   | 182 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> |

[0304] \*重复分析

[0305] 受体流体采样:在3小时、6小时、12小时和24小时时,使用带刻度的Hamilton型注射器从受体孔中取出300 $\mu$ L样品等分试样。加入新鲜的受体培养基以代替300 $\mu$ L样品等分试样。

[0306] 胶带剥离和热分裂:在24小时时,使用PBS/乙醇浸泡的Kim Wipes将皮肤擦拭干净。擦去残留的制剂并用Kim Wipes擦干皮肤后,将角质层用胶带剥离3次,每次胶带剥离均由以下组成:在均匀压力下将玻璃纸胶带施用在皮肤上并将其剥离。收集胶带条并对其进行冷冻用于将来的分析。前三个胶带条去除了角质层的最上层,并作为额外的皮肤清洁步骤。通常认为活性物质在该区域未被完全吸收。通常仅对这些胶带条进行质量平衡分析。用胶带剥去皮肤后,然后用镊子或抹刀将每一块表皮与下面的真皮组织分离。收集表皮组织和真皮组织,并将其置于4mL硼硅酸盐玻璃小瓶中。分离所有皮肤后,将等分部分的提取溶剂加入玻璃小瓶中。该过程由向小瓶中加入2mL DMSO,并在32 $^{\circ}$ C下孵育24小时组成。提取时间结束后,收集并过滤300 $\mu$ L提取液的样品等分试样。

[0307] 样品分析:使用上述分析方法对样品等分试样中的紫杉醇进行分析。

[0308] 结果:

[0309] 下表14中的结果显示了对于制剂F1至F13在经过24小时后的各个时间点受体流

体中紫杉醇的递送剂量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (透皮通量) 和在表皮和真皮中递送的紫杉醇的浓度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (渗透)。图1以图形方式显示了配方F1至F7的递送至表皮中的紫杉醇的浓度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。图2以图形方式显示了配方F6\* (重复分析) 以及F8至F13的递送至表皮中的紫杉醇的浓度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。图3以图形方式显示了配方F1至F7的递送至真皮中的紫杉醇的浓度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。图4以图形方式显示了配方F6\* (重复分析) 以及F8至F13的递送至真皮中的紫杉醇的浓度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。

[0310] 注意: 在一项体外研究中测试配方F1至F6, 在另一项具有不同的尸体皮肤批次的单独体外研究中测试配方F6\*和F8至F13。在另一项研究中重复了配方F6的分析 (记为F6\*), 使得可以对其进行评估并与第二项研究中的其他配方比较。

[0311] 表14

| 紫杉醇递送剂量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |             |             |              |              |       |       |
|---------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------|-------|
| 配方                                    | 受体流体<br>3小时 | 受体流体<br>6小时 | 受体流体<br>12小时 | 受体流体<br>24小时 | 表皮    | 真皮    |
| F1                                    | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 0.202 | 0.030 |
| F2                                    | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 0.161 | 0.042 |
| F3                                    | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 0.056 | 0.138 |
| F4                                    | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 0.690 | 0.639 |
| F5                                    | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.004        | 0.780 | 1.337 |
| F6                                    | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 1.927 | 2.088 |
| F7                                    | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 0.633 | 0.882 |
| F6*                                   | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 4.910 | 1.508 |

| 紫杉醇递送剂量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |             |             |              |              |       |       |
|---------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------|-------|
| 配方                                    | 受体流体<br>3小时 | 受体流体<br>6小时 | 受体流体<br>12小时 | 受体流体<br>24小时 | 表皮    | 真皮    |
| F8                                    | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 3.155 | 1.296 |
| F9                                    | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 7.010 | 5.679 |
| F10                                   | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 5.470 | 0.494 |
| F11                                   | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 3.262 | 1.098 |
| F12                                   | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 5.269 | 1.571 |
| F13                                   | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000        | 4.903 | 0.548 |

[0314] \*重复分析

[0315] 由表14的结果可以看出, 紫杉醇通过皮肤 (表皮和真皮) 的透皮通量为零或仅为可忽略的量, 即小于  $0.01\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。由表14和图1、图2、图3和图4的结果可以看出, 无水疏水性制剂 (F4至F13) 的紫杉醇向皮肤中的渗透 (表皮和真皮) 远大于含水制剂 (F1至F3), 即使含水制剂中含有皮肤渗透促进剂DGME (TRANSCUTOL P)。结果还显示, 与不具有环甲硅油的无水疏水性制剂相比, 具有环甲硅油的无水疏水性制剂表现出更大的皮肤渗透 (表皮和真皮)。另外, 结果显示向含有环甲硅油的无水疏水性制剂中添加其他皮肤渗透促进剂对这些组合物的皮肤渗透 (表皮和真皮) 影响很小或没有影响。

[0316] 实施例10-用于皮肤转移瘤研究的制剂

[0317] 制备表15中示出的以下软膏制剂以用于皮肤转移瘤研究。

[0318] 表15

[0319]

| 成分(重量%)              | 配方号         |            |          |          |
|----------------------|-------------|------------|----------|----------|
|                      | F14 (0.15%) | F15 (0.3%) | F16 (1%) | F17 (2%) |
| 紫杉醇纳米颗粒              | 0.15        | 0.3        | 1.0      | 2.0      |
| 矿物油USP               | 5.0         | 5.0        | 5.0      | 5.0      |
| ST-环甲硅油<br>5 NF(道康宁) | 13.0        | 13.0       | 13.0     | 13.0     |
| 固体石蜡NF               | 5.0         | 5.0        | 5.0      | 5.0      |
| 白矿酯USP (Spectrum)    | 适量添加至100    | 适量添加至100   | 适量添加至100 | 适量添加至100 |

[0320] 在表15中列出的包含紫杉醇纳米颗粒的配方均以6kg的批量制造。然后将配方包装在15g层压管中。

[0321] F14、F15和F16批次的制造过程如下：将矿酯、矿物油、固体石蜡和部分环甲硅油添加至容器中，并在用螺旋桨式混合器混合的同时加热至 $52 \pm 3^\circ\text{C}$ ，直至熔化和均匀。将紫杉醇纳米颗粒添加至包含另一部分环甲硅油的容器中，然后先用抹刀混合以润湿纳米颗粒，然后用具有S25-25G分散工具的IKA Ultra Turrax均质器混合，直至获得均匀的浆料，同时将容器保持在冰/水浴中。然后将浆料添加至矿酯/固体石蜡容器中，同时用螺旋桨式混合器混合，然后用剩余部分的环甲硅油冲洗并混合直至批料视觉上均匀，同时处于 $52 \pm 3^\circ\text{C}$ 下。然后使用Silverson均质器均化批料。之后，用螺旋桨式混合器将批料混合直至形成均匀的软膏，并将批料冷却至 $35^\circ\text{C}$ 或低于 $35^\circ\text{C}$ 。

[0322] F17批次的制造过程如下：将矿酯和石蜡添加至容器中，并用螺旋桨式混合器混合的同时加热至 $52 \pm 3^\circ\text{C}$ ，直至熔化和均匀。将紫杉醇纳米颗粒添加至包含环甲硅油和一部分矿物油的容器中，然后先用抹刀混合以润湿纳米颗粒，然后用具有S25-25G分散工具的IKA Ultra Turrax均质器混合，直至获得均匀的浆料，同时将容器保持在冰/水浴中。然后将浆料添加至矿酯/固体石蜡容器中，同时用螺旋桨式混合器混合，然后用剩余部分的矿物油冲洗并混合，直至批料视觉上均匀，并处于 $52 \pm 3^\circ\text{C}$ 下。然后使用Silverson均质器均化批料。之后，用螺旋桨式混合器将批料混合直至形成均匀的软膏，并将批料冷却至 $35^\circ\text{C}$ 或低于 $35^\circ\text{C}$ 。

[0323] 表15中的每个配方在 $25^\circ\text{C}$ 下的T=0、1个月和3个月时的化学分析和物理分析结果示于表16至表19中。

[0324] 表16

| 测试       | 配方号 F14(0.15%)     |                    |                    |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          | T=0                | 1 个月               | 3 个月               |
| 外观(注释 1) | 符合                 | 符合                 | 符合                 |
| 试验, 目标%  | 103.4              | 103.2              | 101.1              |
| 黏度(注释 2) | 131000 cp          | 147000 cp          | 159500 cp          |
| 平均粒度(数均) | 0.71 $\mu\text{m}$ | 0.70 $\mu\text{m}$ | 0.70 $\mu\text{m}$ |

[0325]

[0326] 注释1:灰白色至黄色软膏

[0327] 注释2:用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒。

[0328] 表17

| 测试       | 配方号 F15(0.3%)      |                    |                    |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          | T=0                | 1 个月               | 3 个月               |
| 外观(注释 1) | 符合                 | 符合                 | 符合                 |
| 试验, 目标%  | 101.2              | 101.9              | 102.5              |
| 黏度(注释 2) | 195500 cp          | 154000 cp          | 153500 cp          |
| 平均粒度(数均) | 0.72 $\mu\text{m}$ | 0.71 $\mu\text{m}$ | 0.70 $\mu\text{m}$ |

[0329]

[0330] 注释1:灰白色至黄色软膏

[0331] 注释2:用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒。

[0332] 表18

| 测试       | 配方号 F16(1%)        |                    |                    |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          | T=0                | 1 个月               | 3 个月               |
| 外观(注释 1) | 符合                 | 符合                 | 符合                 |
| 试验, 目标%  | 102.1              | 102.2              | 102.7              |
| 黏度(注释 2) | 205000 cp          | 218000 cp          | 180000 cp          |
| 平均粒度(数均) | 0.70 $\mu\text{m}$ | 0.70 $\mu\text{m}$ | 0.70 $\mu\text{m}$ |

[0333]

[0334] 注释1:灰白色至黄色软膏

[0335] 注释2:用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒。

[0336] 表19

| 测试              | 配方号 F17(2%)        |                    |                    |
|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                 | T=0                | 1 个月               | 3 个月               |
| [0337] 外观(注释 1) | 符合                 | 符合                 | 符合                 |
| 试验, 目标%         | 101.7              | 101.1              | 105.0              |
| 黏度(注释 2)        | 158000 cp          | 177000 cp          | 162000 cp          |
| 平均粒度(数均)        | 0.70 $\mu\text{m}$ | 0.69 $\mu\text{m}$ | 0.69 $\mu\text{m}$ |

[0338] 注释1:灰白色至黄色软膏

[0339] 注释2:用Brookfield RV黏度计在升降支架上连接T-E转子在10RPM、室温下测量45秒。

[0340] 实施例11-用于皮肤转移性乳腺癌的局部治疗的个体患者扩展途径(expanded access) 试验

[0341] 表15中的制剂用于皮肤转移性乳腺癌的局部治疗的个体人类患者扩展途径试验。在该扩展途径试验中,具有来自乳腺癌的皮肤转移瘤的对象将在受影响区域接受局部施用的0.3%紫杉醇纳米颗粒软膏(表15中的配方F15)。在研究开始前,将从对象收集历史信息,包括手术史、放射史、化学疗法以及其他皮肤转移瘤的溃烂形成时间。在开始治疗前,将在诊所拍摄照片(带尺子),并测量转移瘤(治疗区域)。不进行活组织检查或血液检查。在施用前,将治疗区域用水(如果需要,用中性肥皂)轻轻清洗,并干燥。用戴手套的手将软膏施用至对象具有皮肤覆盖(上皮/真皮覆盖)的转移瘤上。药膏不施用于溃烂区域。按照临床医务人员在第一次治疗时的指导,将一层“一角硬币(dime)厚度”的软膏施用至转移瘤。软膏的施用部位用封闭敷料(TEGADERM或SOLOSITE)覆盖。对象将使用与初始施用相同的技术,每天大约在相同时间对转移瘤进行再一次治疗,持续两周。然后对象将返回诊所检查反应,任何不良事件都将记录在临床记录中。将拍摄治疗部位(带尺子)的照片,并测量病变。在医生批准的情况下对象可以进行另外两周的治疗,并且对象将返回诊所进行最终就诊,在诊所将拍摄治疗部位(带尺子)的照片,并测量病变。不良事件将记录在临床记录中。如果对象和医生要求,在检查数据并与医生讨论后,可以授权按照上述计划使用更高或更低的剂量。无需冲洗期。如果对象和医生要求,在检查数据并与医生讨论后,可以授权以相同剂量(0.3%紫杉醇纳米颗粒软膏)、递增剂量(1.0%和/或2.0%紫杉醇纳米颗粒软膏)或递减剂量(0.15%紫杉醇纳米颗粒软膏)进行进一步治疗。如果出现红斑、破裂或溃烂,对象将用水(如果需要,还可以用中性肥皂)清洗治疗部位,然后返回诊所进行评估。将在治疗部位拍摄照片(带尺子),测量病变,除非医生批准,否则将不再施用软膏。试验的终点将显示出展示了皮肤转移性病征的治疗改善的皮肤转移瘤减少。

[0342] 实施例12-皮肤转移瘤的1/2期剂量增加、安全性、耐受性和功效研究

[0343] 上表15中的三种制剂用于FDA批准的人类皮肤转移瘤的1/2期剂量增加、安全性、耐受性和功效研究中。研究目前正在进行中。这是一项1/2期的开放标签的剂量增加研究,其评估表15中三种制剂的安全耐受性和初步功效:向非黑色素瘤皮肤转移瘤每天局部施用F14(0.15%)、F16(1.0%)和F17(2.0%)两次,持续28天。

[0344] 在可测量肿瘤(最长直径大于或等于10mm)的RECIST(1.1版)定义的基础上,在至

少包含一个合格病变的躯干或四肢上确定50cm<sup>2</sup>的治疗区域。通过卡尺测量治疗区域内的所有病变,以确认是否合格。使用戴手套的手每天两次在大约相同的时间将一指尖单位(FTU)的制剂施用至对象50cm<sup>2</sup>的治疗区域,持续28天。FTU定义为具有5mm直径嘴的管挤出的软膏制剂的量,从成人食指的远端皮肤折痕施用至食指尖端。对象在第1天前往诊所接受剂量施用培训并观察第一次治疗施用。在第8天、第15天、第29天和第43天进行其他就诊。最后一次研究药物剂量后30天完成最终就诊,以检查不良事件。研究参与分为剂量递增阶段和剂量扩展阶段。

[0345] 剂量递增阶段:在剂量递增阶段,研究遵循标准的3+3剂量递增设计:第一批的三个对象开始用F14制剂(0.15%)治疗。在每批三个对象中的最后一个对象完成治疗15天后,安全监测委员会检查所有可用数据以确定是否可以继续进行剂量递增。

[0346] 剂量扩展阶段:在剂量扩展阶段,以剂量递增阶段确定的剂量水平招募其他对象,以达到总计最多12个对象。在剂量扩展阶段的对象在相同的就诊日就诊,并接受与上述剂量递增阶段相同的评估。

[0347] 目标:研究的主要目的是确定制剂的初步安全性和耐受性。次要目标是确定制剂的初步功效,以研究治疗区域中疼痛的潜在缓解,并描述施用至转移性病变的制剂的药代动力学。

[0348] 群体:最少两个至最多24个男性和女性对象,年龄大于或等于18岁,其具有非黑色素瘤皮肤转移瘤。

[0349] 主要目的:安全性和耐受性,如通过不良事件、实验室评估变化、体格检查发现和生命体征所证明的。

[0350] 次要目的:出于以下针对疗效的次要目的,在可测量肿瘤(其最长直径大于或等于10mm(EISENHAUER等人,New response evaluation criteria in solid tumors:修订版RECIST指南(1.1版).European Journal of Cancer.2009;45;228-247)的RECIST(1.1版)定义的基础上,确定合格的病变。

[0351] 客观的肿瘤反应定义为基线与第43天(即取决于剂量方案的剂量递增和扩展阶段中最后一次给药后14天)之间的治疗区域内合格的肿瘤直径总和的差。在所有就诊时评估肿瘤表面积和反应。使用由国立卫生研究院(NIH)提供的校准网格测量系统(ImageJ免费软件)评估表面积的变化。使用ImageJ测量和分析病变。

[0352] 客观的临床反应定义为具有完全临床反应(CR)+部分反应(PR)的对象,其进一步定义为在最后一次用制剂治疗14天后达到完全临床反应或部分反应的患者百分比,其测量为最后一次治疗14天后治疗区域内合格的目标病变的最长直径总和的变化。根据治疗后的总直径除以治疗前的总直径评价对治疗的反应。

[0353] 最佳总体反应定义为从研究治疗开始到治疗结束(即第43天)记录的最佳反应。

[0354] 完全临床反应(CR)定义为治疗区域内合格的病变中不存在任何可检测的残留疾病;部分反应(PR)是与基线相比治疗区域内合格的病变的直径总和降低至少30%;进行性疾病(PD)是以研究中的最小总和作为参考,治疗区域内合格的病变直径总和增加至少20%。此外,总和还必须表明至少绝对增加了5mm。稳定疾病(SD)定义为所定义的PR或PD之间合格的病变直径的总和。

[0355] 参与本研究期间出现新的非目标病变不构成进行性疾病。

[0356] 治疗区域的疼痛将通过数字评分量表 (NRS-11) 来测量。将从基线至第43天分析疼痛的变化。

[0357] 通过以下因素确定全身性暴露： $T_{最大}$ 、 $C_{最大}$ 、AUC。

[0358] 初步结果：正在进行的研究的初步结果包括患有4期乳腺癌的女性胸部皮肤转移性病变的照片。图5是在基线(第1天)拍摄的照片，其显示了指出的病变(箭头)被溃烂病变的凝结渗出物覆盖。图6是每天在相同治疗部位上施用两次制剂F14(0.15%)的局部治疗后第8天拍摄的照片。病变表面包含表皮脱落和仅局限于真皮的假定性溃烂区域。图7是每天两次在相同治疗部位上施用制剂F14(0.15%)的局部治疗后第15天拍摄的照片。在病变的中间部分可以看到少量的旧渗出物，并且没有明显的表皮溃烂。图8是每天两次在相同治疗部位上施用制剂F14(0.15%)的局部治疗后第29天拍摄的照片。病变似乎已形成上皮，无溃烂迹象。相反，一旦表皮表面被肿瘤破坏，溃烂性皮肤乳腺癌转移瘤的自然史便迅速扩大并进一步渗透真皮。因此，对皮肤转移性疾病的局部施用治疗制剂为患者提供了益处。

[0359] 实施例13-真皮毒性研究

[0360] 使用表20中所示的配方进行了真皮毒性研究。

[0361] 表20

| 成分(重量%)           | 配方号            |            |          |          |
|-------------------|----------------|------------|----------|----------|
|                   | F18 (0.0%) 安慰剂 | F19 (0.3%) | F20 (1%) | F21 (3%) |
| [0362] 紫杉醇纳米颗粒    | 0.0            | 0.3        | 1.0      | 3.0      |
| 矿物油USP            | 5.0            | 5.0        | 5.0      | 5.0      |
| ST-环甲硅油 5 NF(道康宁) | 13.0           | 13.0       | 13.0     | 13.0     |
| 固体石蜡NF            | 5.0            | 5.0        | 5.0      | 5.0      |
| 白矿酯USP (Spectrum) | 适量添加至100       | 适量添加至100   | 适量添加至100 | 适量添加至100 |

[0363] 在 Göttingen 小型猪中进行了GLP顺应性的研究，以表征每日局部施用至10%身体表面积持续28天的制剂的毒性。表20中所示的4种制剂以2mL/kg的最大可行体积施用，其与0.0%、0.3%、1.0%和3%的剂量浓度相关，分别对应于0mg/kg/天、4.9mg/kg/天、16.5mg/kg/天和49.9mg/kg/天的剂量水平。在2周的恢复期后，还评估了发现的可逆性。评估的参数包括临床观察、死亡率和死亡率检查、真皮评分、体重、食物消耗、眼部检查、测试部位照片、心电图、临床病理学、生物分析和毒代动力学评估、器官重量、宏观病理学和组织病理学。对存活率、临床症状、真皮刺激、体重、体重增加、食物消耗、眼科检查结果或心脏病参数没有与制剂相关的影响。在给药阶段，在所有组中均观察到最小的真皮刺激性，其被认为是载体或与过程相关的，因为在安慰剂对照组和活性制剂治疗组之间发现的频率和严重性相当。因此，制剂中紫杉醇纳米颗粒的存在对真皮刺激的影响可忽略不计。

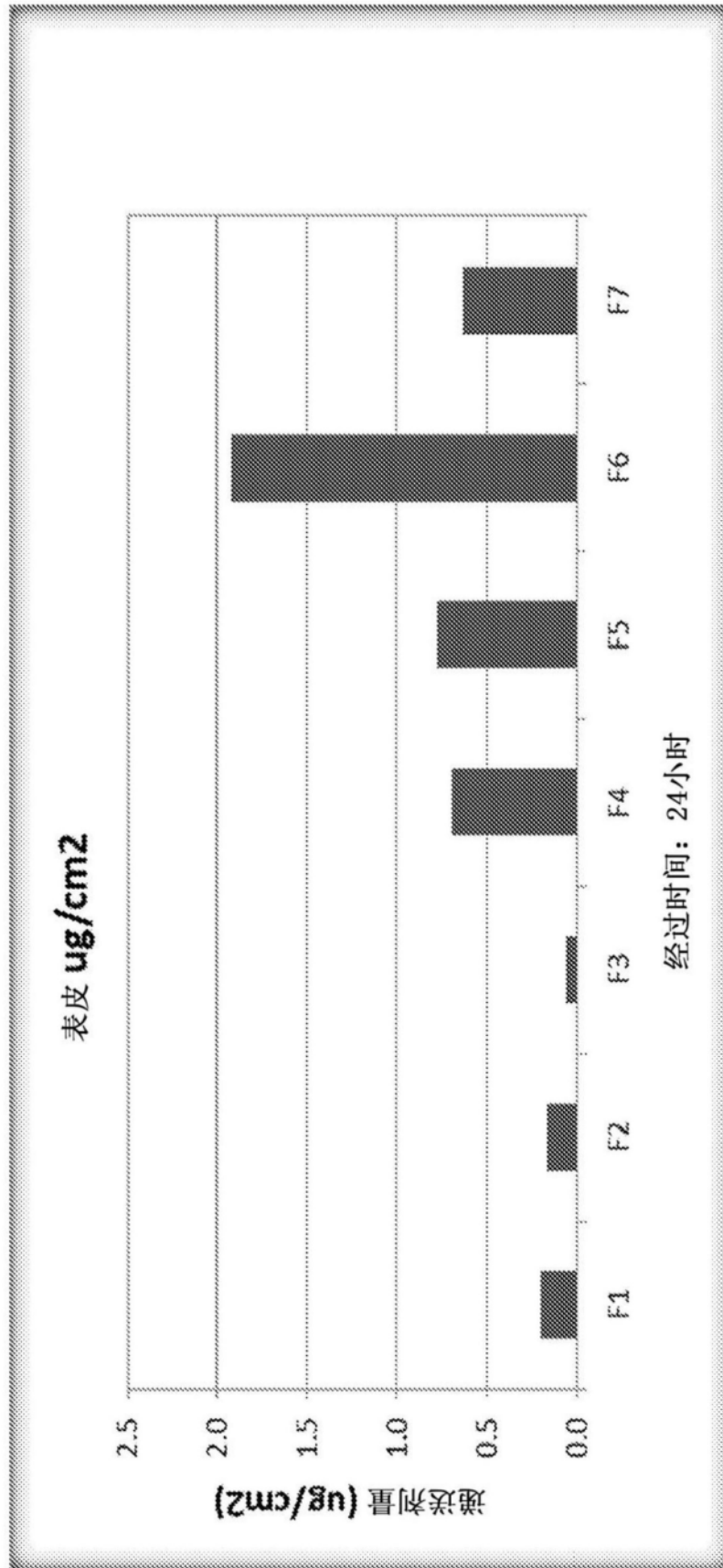


图1

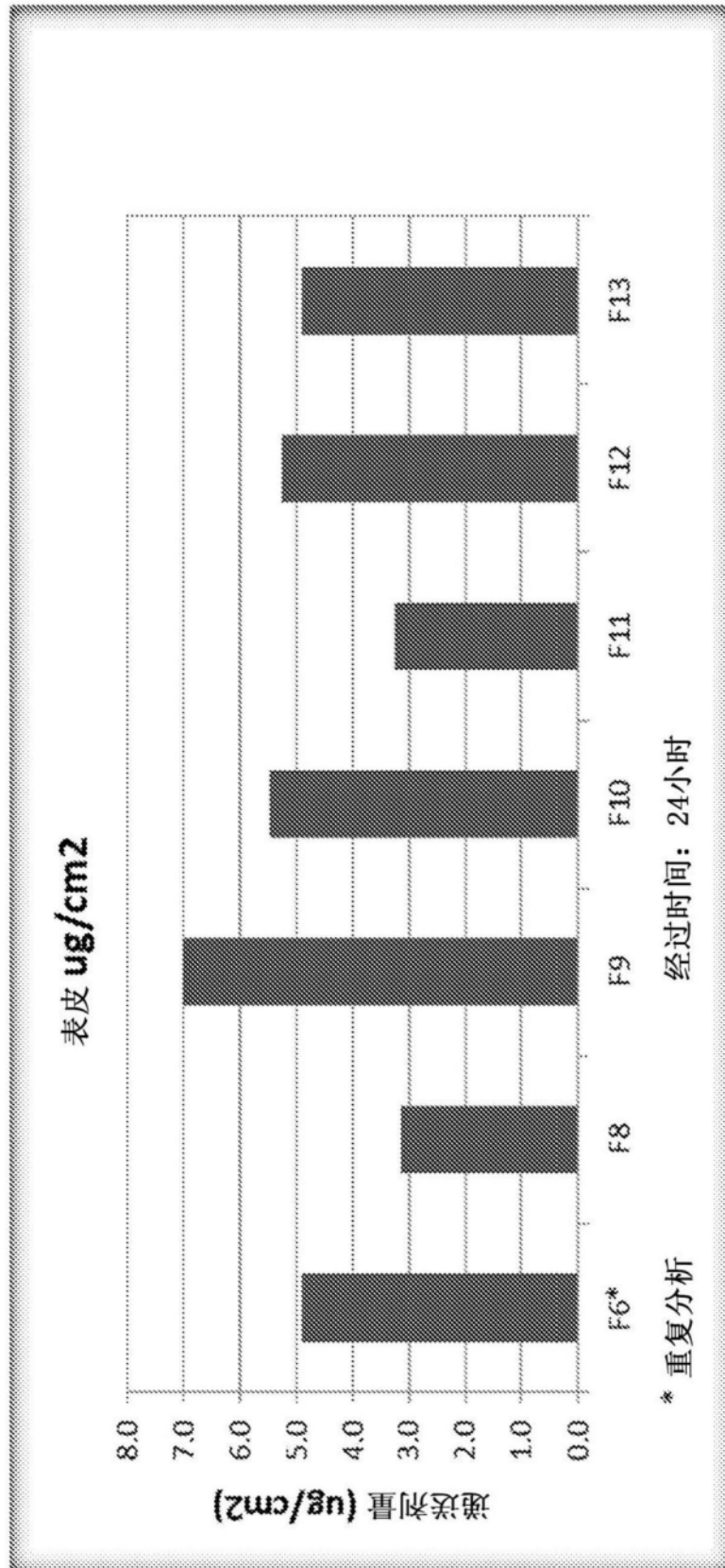


图2

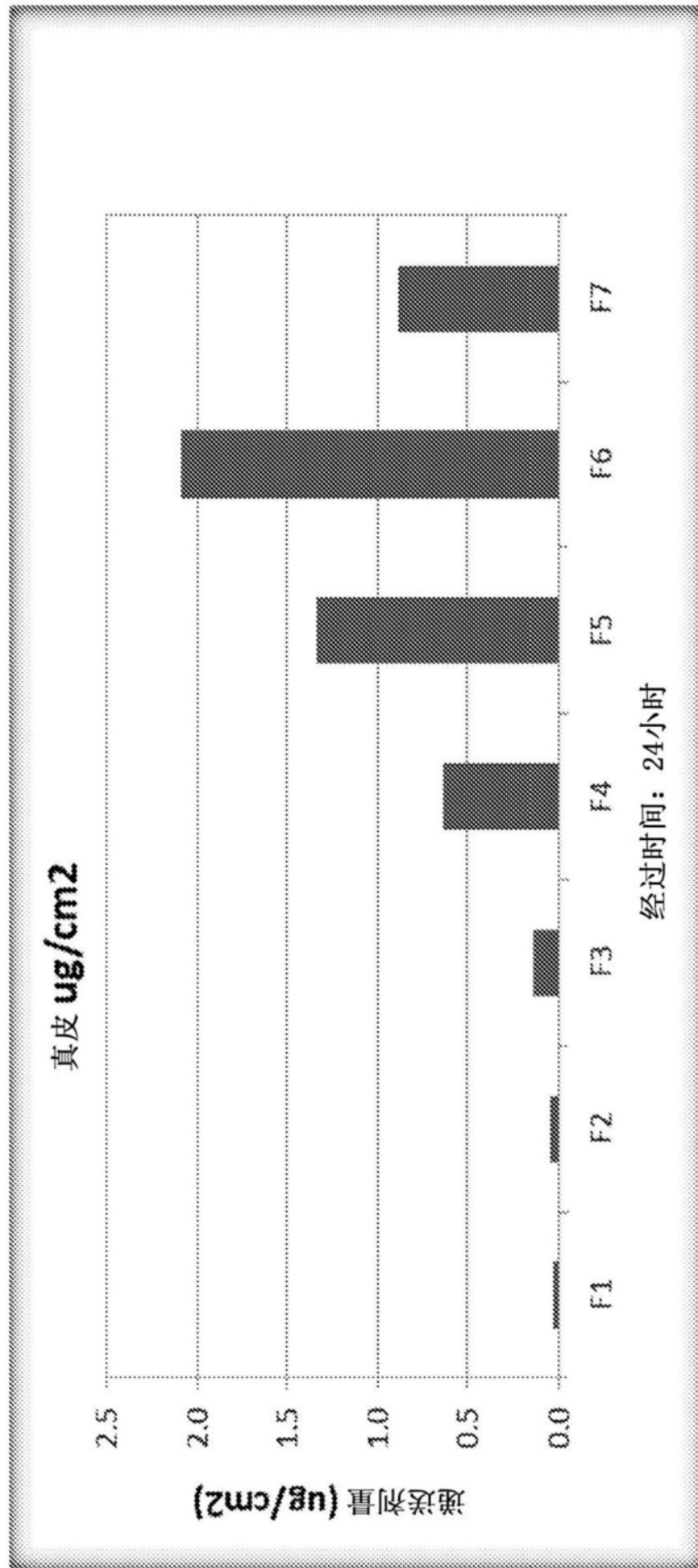


图3

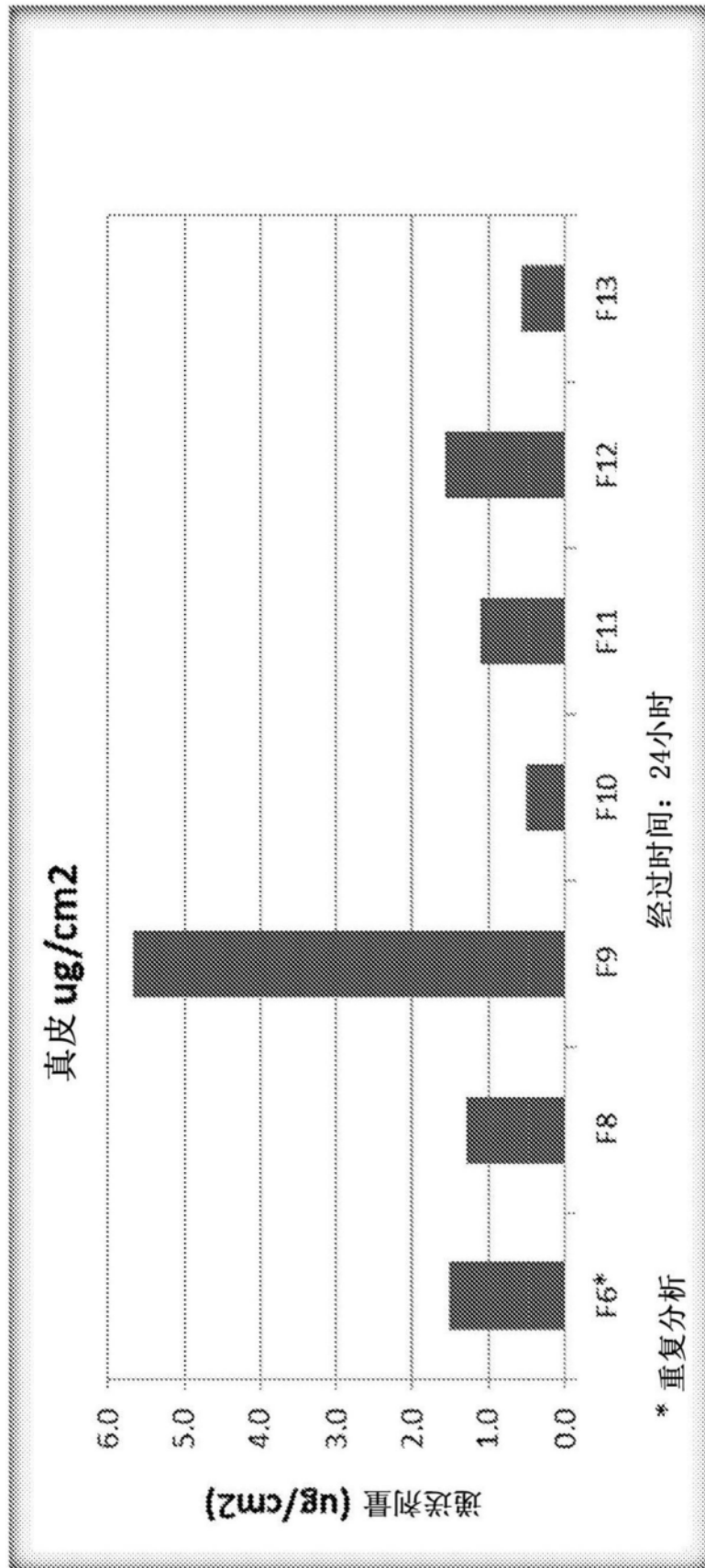


图4

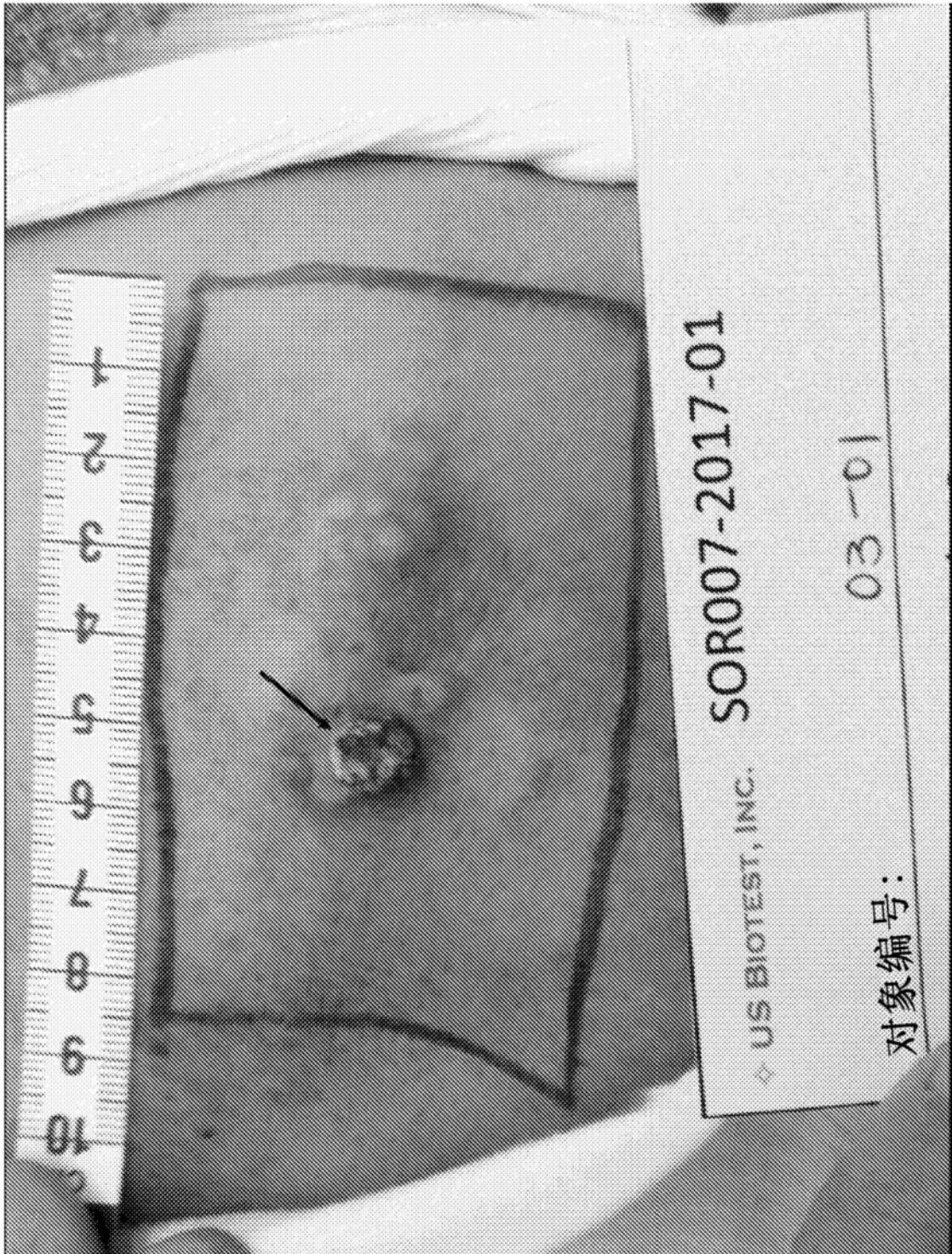


图5



图6



图7



图8