

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

1998,4,1 60/080,272

1998,4,1 60/080,273

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本案請求在1998年4月1日提申的臨時申請案序列編號60/080,272與60/080,273之利益，該等案件之揭露內容在此併入本案已為參考文獻。

發明之領域

本發明一般而言係有關癌症治療。特別地，本案係針對治療投藥用的不溶性抗癌藥物之新穎藥學組成物，該等藥物係為如包括派克立達索(paclitaxel)、都塞達索(docetaxel)以及此等的衍生物與類似物之泰可欣(taxanes)所例示的。

發明之背景與概要說明

派克立達索係為以非常少之數量存在於 *Texus brevifolia* 物種(諸如太平洋紫杉)內之一種泰可欣以及類萜(terpenoid)化合物族群之一成員。此等化合物，統稱為泰克索(taxoids)、紫杉鹼(taxins)或泰可欣，在尤其是卵巢癌、淋巴瘤與乳癌上具有有力的抗癌性質。由於其於水中不佳的溶解度，目前派克立達索之商業性配方係藉由將6 mg的藥物溶解於1 ml之一由聚氧乙烯化(polyoxyethylted)蓖麻油(Cremophor® (EL))與脫水醇所構成的混合物內。商業上可獲得的派克立達索配方僅係供靜脈內投藥用。不存在有可被口服投藥之商業性派克立達索配方。商業性注射用配方係為物質不安定的，特別是對於需要長輸注時間之治療而言。輸注液可含有醇與Cremophor®各達至多10%之量。派克立達索配方之物質安定性可藉由增加該配方內之Cremophor®的數量而被提

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (2)

高，但亦會導致不利反應的發生之增加。再一方法是敘述於美國專利第5,681,846號中的方法，其係降低藥物與Cremophor®濃度並增加該配方中的醇含量。

Cremophor®在派克立達索與其他藥物配方中之一非所欲的作用是具聯合性呼吸困難、低血壓、血管水腫與蕁麻疹的類過敏反應。亦已知Cremophor®會由一般被用於靜脈內輸注管與輸注袋的聚合物中萃取出諸如二乙基己基酞酸酯的增塑劑。已知此等增塑劑於已被暴露於高位準的病人身上會促成毒性反應，諸如成人呼吸困難症候群(ARDS)。

各種其他的方法曾被使用以提高派克立達索與其他抗癌藥物之水溶解度，例如藉由水不溶性藥物部分與水溶性聚合物綴合，此如USP 5,437,055、WP 97/10849與WO 97/33552所教示的。雖然WO 94/12031教示一種由派克立達索與Cremophor® EL、無水醇與檸檬酸所構成之組成物會提高安定性，但並未提及所提議之組成物會否增高派克立達索的溶解度。其他方法使用脂質體製品以作為除去Cremophor® EL以及降低載劑毒性之方式，此如Sharma等人(*Pharm. Res.* 11:889-896, 1994)所述的。一種水包油乳液(USP 5,616,330)係為另一種製備不含Cremophor®的派克立達索配方之方式。後面兩種配方式在低程度的藥物填裝上有其限制。又再一種方式是如WO 94/26278所述的，使用環糊精來製備水溶性派克立達索配方。

本發明係基於對抗癌藥物，特別是諸如派克立達索、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (3)

都塞達索及此等的衍生物與類似物之泰可欣與其他抗癌藥物，之一更為安全且安定的可注射及口服配方之需要。

美國專利第 5,407,683 號揭示一種組成物，其含有派克立達索配於角鯊烯內而在無介面活性劑成為溶液，並接而藉由加入一個水性蔗糖溶液繼而將水蒸發而形成一個自我乳化的玻璃。所形成的玻璃在與水混合之下形成一種具一粒徑在 2-10 μm 之範圍內的乳液。該玻璃之製備需要使用到在醫療應用之前必須予以完全地去除之非所欲的有機溶劑。

Quay 等人描述一種包含有作為一載體油之維生素 E 的傳統式水包油乳液系統 (WO 98/30205)，其中一藥物必須與聚乙二醇和相關的表面活性劑一起被溶解。傳統的乳液具有有限之擱置期限，且通常不易在末尾加熱滅菌甚而過濾滅菌。傳統的乳液之粒徑一般而言係大於微乳液。

微乳液在熱動力學上係為安定的，且視乳液之粒徑而在光學上係為透明的或不透明的。微乳液具有一小於 200 nm 之平均小滴尺寸，一般係在 20-100 nm 之間。相對於傳統的乳液，微乳液在一水相之存在下，且無任何能量輸入，藉由自我乳化而被形成。在無水存在下，此自我乳化系統存在有如一個由油與表面活性劑所構成之看來透明的混合物，於該混合物中溶解有一親脂性藥物。

Wheeler 等人 (USP 5,478,860) 描述一種乳液製品，其含有一種由派克立達索、一種油與聚乙二醇-接連的脂質所構成之混合物，該混合物被包覆以一個單層的極性脂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

質(諸如磷脂醯甘油或磷脂醯乙醇胺)。在適當壓力下於一水相之存在下均質化後，此混合物產生一種具一粒徑在100 nm範圍內之乳液。不知道此是否為平均或最小粒徑或是其為數目稱重的或容積稱重的。使用非所欲的有機溶劑以求成份之初始溶解的必要性係不被建議的，即令該有機溶劑在使用之前有被去除之。除了詳盡說明蒸發步驟，該方法需要能量之輸入，此係藉由加入至整個成本之高壓均質化。由於一真正的微乳液之預濃縮物通常係為非水性的，其可提供較一配於水性懸浮液內之普通乳液為長的擱置期限。

Lacy等人(USP 5,645,856)揭示一種供口服輸送疏水性藥物之膠囊輸送系統，其含有一種可消化的油以及一由表面活性劑所構成之組合。進行表面活性劑之選用而藉此抑制該油的活體內脂類分解。

Eugster (瑞士專利CH 688 504 A5)揭示一種有關於派克立達索及其類似物之超微乳液系統，該系統係由一種油以及一或多種表面活性劑所構成，而提供依據一平均粒徑為2.2-3 nm的藥物配方，因而趨近於一溶液而非一乳液。不知道此配方是否可供口服、注射或局部應用。

曾有嘗試要藉由泰可欣與另一種藥物，諸如辛可寧(cinchonine)(WO 97/27855)或環孢靈素、克多可那挫(ketoconazole)(WO 97/15269)等之共-投藥來增進泰可欣之口服活性。類似地，WO 97/48689描述各種不同的碳環化合物合併以抗癌藥物之使用，俾以增進該藥物之口服生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (5)

物可用性。所有這三種方法具有當中有一具徹底不同的藥理活性之第二藥物被投藥之合併藥物治療之缺點。在實施上，由於上市許可所需的臨床前與臨床管理要求上之明顯增加而導致上市所需成本與時間增加之故，該一藥物合併方法是為那些熟習藥物發展程序者最後才會採取之手段。

發明之概要說明

依據本發明，現已令人訝異地發現到，可以獲得於水性介質中會自我乳化而形成一在大約10 nm至大約10 μ m的範圍內之平均粒徑，且具有改善的生物可用性特性的特別安定之抗癌藥物配方，特別是泰可欣。本發明亦描述不需高能量之輸入(亦即除了混合能量以造成分散以外者)即可分散而形成平均尺寸至多為大約10 μ m的小滴之預濃縮物。

於是，本發明提供一種呈一自我乳化預濃縮物之形式的藥學組成物，其包含有一種溶解於一載體介質內之抗癌藥物作為活性成份，該載體介質包含有至少至少一種疏水性組份、至少一種親水性組份以及至少一種表面活性劑。

本案中所描述之自我乳化系統及其對應之預濃縮物係由一種疏水性組份與一種選自於下列之成份所構成：甘油三酸酯、甘油二酸酯與甘油單酸酯、自由脂肪酸(諸如羥基烷或二羥基烷之脂肪酸酯)以及此等之脂肪酸酯與衍生物，各自地或合併地。較佳地，該表面活性劑係為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (6)

一種非離子性表面活性劑或一由非離子性表面活性劑所構成之混合物。本發明之特徵亦在於任擇地含有一種親水性組份，例如一種羥基烷(諸如乙醇)和/或一種二羥基烷(諸如1,2-丙二醇)和/或一具有一平均分子量低於或等於1000之聚乙二醇。

除了水不溶性藥物之外，本發明之組成物會含有疏水性組份與任擇的親水性組份，以及至少一種表面活性劑。合適的表面活性劑之實例為：

1. 聚氧化乙烯-山梨聚糖-脂肪酸酯，例如單-與三-月桂基、棕櫚基、硬脂基與油基酯；例如，此種型式之產物所知者有如聚山梨酸酯且以商標名“Tween”而於市面有售。
2. 聚氧化乙烯脂肪酸酯，例如此種所知形式者有聚氧化乙烯硬脂酸酯且以商標名“Myrij”而於市面有售。
3. 聚氧化乙烯蓖麻油衍生物，例如此種所知形式且於市面有售者有Cremophor®。特別合適的是聚氧基35蓖麻油(Cremophor®EL)以及聚氧基40氫化蓖麻油(Cremophor®RH40)。
4. α -生育酚、 α -生育聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)、 α -生育酚棕櫚酸酯及 α -生育酚乙酸酯。
5. PEG甘油基脂肪酸酯，諸如PEG-8甘油基辛酸酯/癸酸酯(市面上所知為Labrasol)、PEG-4甘油基辛酸酯/癸酸酯(Labrafac Hydro WL 1219)、PEG-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (7)

32甘油基月桂酸酯(Gelucure 44/14)、PEG-6甘油基單油酸酯(Labrafil M 1944 CS)、PEG-6甘油基亞油酸酯(Labrafil M 2125 CS)。

6. 丙二醇單-與二-脂肪酸酯，諸如丙二醇月桂酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯；還有二甘醇單乙基酯(DGME)，市面上所知為Transcutol (Gattefosse, Westwood, NJ)。
7. 山梨聚糖脂肪酸酯，諸如此種所知形式且以商標名“Span”而於市面有售者有(例如Span 20)。
8. 聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物，例如此種所知形式且於市面有售者有Pluronic或Poloxamer。
9. 甘油三乙酸酯。
10. 單甘油酯以及乙醯基化單甘油酯，例如甘油單二椰子酸酯(Imwitor 928)、甘油單辛酸酯(Imwitor 308)以及單-與二-乙醯基化單甘油酯。

合適的表面活性劑不限於那些敘述於上面者，但可包含任何會增進該預濃縮物之草藥(galenic)性質的化合物。

依據本發明之組成物可含有除了該藥物之外的其他成份、一或多種疏水性組份、一或多種親水性組份、一或多種表面活性劑、細胞色素P450酵素或p-糖蛋白轉移系統之抑制劑(諸如葡萄柚萃取物或由之所分離出之化合物)。除了前述者之外，該組成物可含有一或多種成份、

五、發明說明 (8)

添加劑或稀釋劑(諸如藥學上可接受的聚合性或無機性物料)、抗氧化劑、防腐劑、香味劑或香化劑等等。

依據本發明之組成物在室溫下可為液體或固體。其等可呈液體組成物、熔融組成物或顆粒或粉末(若該組成物於室溫下係為固體且在充填前被冷卻與加工)之形式被充填於軟性或硬性膠囊內。亦可將塗層施加至膠囊或錠劑上。該預濃縮物亦可以水予以稀釋，俾以獲得可被使用作為飲用配方安定的乳液，或在例如以一水性介質作適當稀釋後將之包裝來供注射之用。

圖式之簡要說明

第1圖相應於派克立達索濃縮物所得到之一典型的藥理動力學曲線圖。

發明之詳細說明

本發明之一包含有一抗癌藥物的自我乳化預濃縮物必須含有一種疏水性組份、一種表面活性劑以及任擇地一種親水性組份。本案組成物需要該表面活性劑與疏水性組份俾以於水性介質內形成一種具一平均粒徑在大約10 nm與10 μ m之間的自我乳化系統。其等亦增進該抗癌藥物於該配方內之溶解度與安定性。本案需要該疏水性組份，因為若其未以適當數量被併入該配方內，在以一水性介質來混合該組成物和/或於儲存時，會觀察到該藥物之沉澱。亦可對該親水性組份與表面活性劑進行類似之觀察。

基於上述，由一疏水性組份、一表面活性劑與一親

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (9)

水性組份(當被使用時)和該水不溶性藥物所構成之適當的組合或混合物必須要能獲得一種在與一水性介質混合時會產生一具一平均粒徑在大約10 nm與10 μm之間的安定分散體之安定的微乳液預濃縮物。

作為疏水性組份之較佳者係為甘油三酸酯、甘油二酸酯與甘油單酸酯、自由脂肪酸以及此等之脂肪酸酯與衍生物，各自地或合併地。疏水性組份之實例包括但不限於丙二醇二辛酸酯/癸酸酯、辛酸/癸酸甘油三酸酯、辛酸/癸酸/亞油酸甘油三酸酯，例如具有C8-12脂肪鏈之合成的中度鏈甘油三酸酯，或其他此種所知形式且以Miglyol 810、812、818、829與840而於市面有售的衍生化(合成)甘油三酸酯，亞油酸、亞油酸乙基酯、作為脂肪酸之魚油，此等之酯化產物以及其等之酯基轉移產物，例如此種所知形式且以EPAX 6000 FA、EPAX 4510 TG而於市面有售者，各自地或合併地。另外的實例包含植物油以及藉由植物油(諸如大豆油、杏仁油、葵花油、橄欖油或棉花油)與甘油之各自混合而製得或作為酯基轉移產物的C12-18脂肪酸單-、二-與三-甘油酯。

作為親水性組份之較佳者係為1,2-丙二醇、乙醇以及具有一平均分子量低於或等於1000之聚乙二醇，各自地或合併地。作為親水性組份之更佳者是1,2-丙二醇與乙醇，各自地或合併地。作為親水性組份之特別適宜者是1,2-丙二醇與乙醇之一組合或混合物。

在本案組成物中該藥物與其他組份之相對比例會視

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (19)

其是否有如一自我乳化預濃縮物或在以水稀釋後而被輸送而變化，視配方之特定的成份以及所欲之物理性質而變化。該自我乳化預濃縮物中特別所欲之濃度限值如下：

1. 油相：從10至80% w/w的預濃縮物。該油相可由甘油三酸酯、甘油二酸酯與甘油單酸酯、自由脂肪酸、丙二醇單或二酯以及脂肪酸，此等之酯類或衍生物，各自地或合併地。
2. 表面活性劑之累積數量：從20至80% w/w的預濃縮物。
3. 親水性組份(諸如1,2-丙二醇和/或乙醇和/或一具有一平均分子量低於或等於1000之聚乙二醇)之累積數量：從0至40% w/w的預濃縮物。所有組份之總量將為100%。

要瞭解到本發明的教示對所描述的條件之實施，對於一熟習製備該類配方的技藝之人士以及一熟習於治療該等醫學狀況之人士而言將是明顯可知的。本發明之另外的特點與優點被描述於下列較佳具體例中，該等具體例係要作為示範而非限制用。在下列實施例中，該等成份以下面所述之數量被稱重至適當之容器內。在所有實施例中，經適當的混合與加熱會得到一澄清的液體。

實施例

示於下列實施例中之配方係藉由以表面活性劑與共表面活性劑來混合油組分，繼而如所示加入藥物粉末而予以製備的。該組成物之製備可在室溫下或予以加熱至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (1)

40-50°C 以加速溶解過程。可使用範圍從機械式混合與攪拌至超音波振盪之數種混合技術。所有下面所示之組成物在室溫下形成液體或半固體預濃縮物。

藉由以水或模擬化胃液利用溫和混合或搖盪來稀釋該預濃縮物 20-50 倍，而進行一種用以測試從預濃縮物形成微乳液之有效性的實驗。水性介質之溫度在 20 and 37 °C 中變化。接而使用一種以分粒器 Nicomp 370 為基準之光子校正光譜法來進行粒徑分析。報導於下面實施例中之數據對應於容積稱種之粒徑。

實施例 1

<u>成份</u>	<u>數量(g)</u>
Miglyol 840	1.971
Cremophor® RH40	2.190
Imwitor 308	0.767
Labrasol	0.548
派克立達索	0.175
總量	5.651
平均粒徑：31 nm	

實施例 2

<u>成份</u>	<u>數量(g)</u>
Miglyol 840	4.820
Cremophor® RH40	4.990
Imwitor 308	1.750
Labrasol	1.250
派克立達索	0.489
Transcutol	2.000
總量	15.299
平均粒徑：13 nm	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (1)

實施例 3

<u>成份</u>	<u>數量(g)</u>
Miglyol 840	1.396
Cremophor® RH40	1.551
Imwitor 308	0.543
Labrasol	0.388
派克立達索	0.122
葡萄柚萃取物	0.400
總量	4.400
平均粒徑：30 nm	

實施例 4

<u>成份</u>	<u>數量(g)</u>
Miglyol 840	1.560
Cremophor® RH40	1.610
Imwitor 308	0.565
Labrasol	0.405
派克立達索	0.285
乙醇	0.575
總量	5.000
平均粒徑：14 nm	

實施例 5

<u>成份</u>	<u>數量(g)</u>
Miglyol 812	1.435
Tween 80	2.150
Lipoid E80	0.705
大豆油	0.178
亞油酸	0.174
乙醇	0.305
派克立達索	0.068
總量	5.000
平均粒徑：102 nm	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (1)

實施例 6

派克立達索微乳液之生物可用性使用實施例1中所述之配方來做評估。派克立達索以2.5 mg/Kg或5 mg/Kg之劑量被給予8隻約10 Kg體重之公狗。在隔夜的斷食後，該配方呈一膠囊之形式被投藥，繼而給予水。於施予劑量後給予兩小時來自由接觸食物與水。於不同之時間點(給予劑量前，0.5、1、2、3、4、6、8、12與24 hr)抽出血液樣品，並以EDTA來安定之，置放在真空容器(Vacutainer)內，並儲存在2-8°C下。該等血液樣品接而使用一種液體-液體法來作萃取，並利用HPLC/UV加以分析。生物可用性計算之進行係藉由比較口服給予的派克立達索微乳液預濃縮物與一靜脈內商業配方所獲得的藥理動力學(PK)曲線圖。得到在25%至60%之範圍內的生物可用性數值。第1圖相應於派克立達索濃縮物所得到之一典型的藥理動力學曲線圖。

雖然本發明已就目前被認為是最為實際且較佳的具體例來作說明，要瞭解的是，本發明並不限於所揭示之具體例，而相對地係意欲涵括被包含在隨文所附申請專利範圍之精神與範圍內之各種不同的修飾與等效配置。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：含有諸如泰可欣之抗癌藥物之儲存安定的自我乳
化預濃縮物，其藥學組成物以及用以增進一種泰
可欣的口服生物可用性之方法)

本案敘述供抗癌藥物[特別是派克立達索(paclitaxel)]用
之藥學劑量型式，其中活性藥物被配方成為儲存安定的自
我乳化的預濃縮物。

英文發明摘要(發明之名稱：A Storage-Stable Self-Emulsifying Preconcentrate of an
Anticancer Drug such as Taxane, Pharmaceutical Composition
thereof and a Method of Enhancing the Oral Bioavailability of a
Taxane)

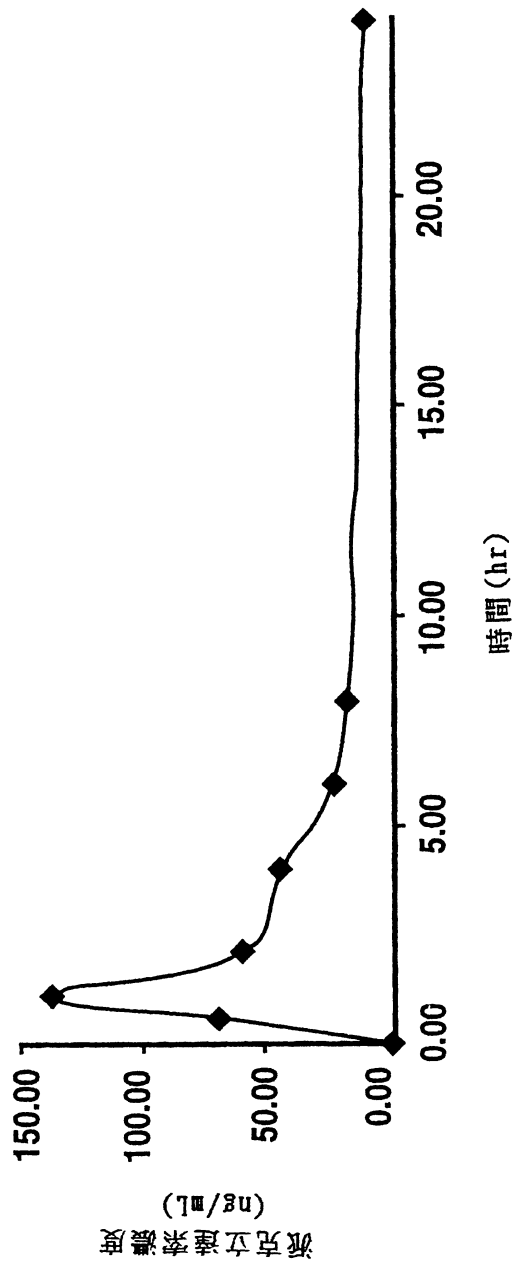
Pharmaceutical dosage forms for anticancer drugs, and paclitaxel in
particular, are disclosed in which the active drug is formulated as storage
stable self-emulsifying preconcentrate.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本
欄)

裝

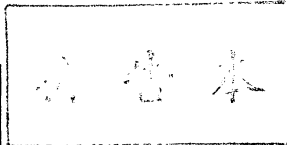
訂

線



第 1 圖

申請日期	88.12.12
案 號	88105111
類 別	AB1K 9/107, 31/335, 47/26



A4
C4

(以上各欄由本局填註)

546152

第088105111號		發 明 專 利 說 明 書		修正頁 89年12月
一 發明 名稱	中 文	含有諸如泰可欣之抗癌藥物之儲存安定的自我乳化預濃縮物，其藥學組成物以及用以增進一種泰可欣的口服生物可用性之方法		
	英 文	A Storage-Stable Self-Emulsifying Preconcentrate of an Anticancer Drug such as Taxane, Pharmaceutical Composition thereof and a Method of Enhancing the Oral Bioavailability of a Taxane		
二 發明 人	姓 名	(1)殷都·帕里柯 (2)伊斯坎達·摩薩 (3)奧藍·卡瑞爾		
	國 籍	加 拿 大		
	住、居所	(1)美國北卡羅萊納州基督山·布柯卡路2558號 (2)加拿大魁北克省蒙海爾·可提尼吉斯公寓108棟4850號 (3)加拿大魁北克省亨伯特·迪斯莫斯卡德6354號		
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商·RTP製藥公司		
	國 籍	美 國		
	住、居所 (事務所)	美國北卡羅萊納州道耳漢·南奧斯頓巷4364號		
	代 表 人 姓 名	J. 格雷果利·福特		

裝

訂

線

六、申請專利範圍

第088105111號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：92年06月

1. 一種含至少一種泰可欣(taxane)之儲存安定、自我乳化和非水性之預濃縮物，其包含至少一種泰可欣和一種載體系統，該載體系統基本上係由下列所構成：

10至80% w/w之一種疏水性組份，其選自於由甘油三酸酯、甘油二酸酯、甘油單酸酯、自由脂肪酸、脂肪酸酯、魚油、植物油和此等之組合所構成之群組中；

20至80% w/w之一種表面活性劑組份，其由至少一種非離子性表面活性劑所構成，以及

至多40% w/w之一種親水性組份，其係選自於由羥基烷、二羥基烷、具有一平均分子量至多1000之聚乙二醇和此等之組合所構成之群組中，

其中該預濃縮物當與一水性介質混合時，會產生一為至多10 μm的平均粒徑。

2. 如申請專利範圍第1項之預濃縮物，其中該親水性組份係選自於由1,2-丙二醇、乙醇、具有一平均分子量低於或等於1000之聚乙二醇以及此等之組合所構成之群組中。
3. 如申請專利範圍第2項之預濃縮物，其中該親水性組份係為一由1,2-丙二醇與乙醇所構成之混合物。
4. 如申請專利範圍第1項之預濃縮物，其中該親水性組份形成佔該預濃縮物之至多30% w/w。
5. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之預濃縮物，其中該疏水性組份係選自於由一種羥基烷之脂肪酸酯，一種二羥基烷之脂肪酸酯，一種脂肪酸單-、二-或三甘油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

酯，或一種植物油與甘油所構成之酯基轉移產物所構成之群組中。

6. 一種可口服投藥之藥學組成物，其包含配於一藥學上可接受的載劑或稀釋劑內之如申請專利範圍第1至4項中任一項之預濃縮物。
7. 一種非經腸道之可注射的藥學組成物，其包含配於一藥學上可接受的稀釋劑內之如申請專利範圍第1至4項中任一項之預濃縮物。
8. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之預濃縮物，其中該疏水性組份形成佔該預濃縮物之15至75% w/w。
9. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之預濃縮物，其中至多35% w/w之載體系統為二乙二醇單乙醚。
10. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之預濃縮物，其中該預濃縮物進一步包括一種P-糖蛋白轉移系統之抑制劑或是一種細胞色素P450酵素之抑制劑。
11. 如申請專利範圍第10項之預濃縮物，其中該抑制劑包含葡萄柚萃取物或由之所分離出的化合物。
12. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之預濃縮物，其中該至少一種泰可欣為派克立達索(paclitaxel)或是都塞達索(docetaxel)。
13. 一種於一微乳液中含一種泰可欣的儲存安定、自我乳化和非水性之預濃縮物，其包含一種溶於一種載體系統中之泰可欣，該載體系統基本上係由下列所構成：
 - 10 至 80% w/w 之一種疏水性組份；
 - 20 至 80% w/w 之一種表面活性劑組份，其由一或多種非離子性表面活性劑所構成；以及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

至多 40% w/w 之一種親水性組份。

- 14 如申請專利範圍第 13 項之預濃縮物，其中該預濃縮物當與水或模擬化胃液混合時形成一種具有至多 10 μm 之平均小滴尺寸的液體。
- 15 如申請專利範圍第 13 或 14 項之預濃縮物，其中該預濃縮物之一種劑量當於口服投藥時具有 25 至 60% 的泰可欣生物可用性。
- 16 如申請專利範圍第 13 或 14 項之預濃縮物，其中至少一部分之親水性組份由乙醇所構成，以使得該載體系統包含至少 6% w/w 之乙醇。
- 17 如申請專利範圍第 14 項之預濃縮物，其中該預濃縮物當與一種水性介質混合並加熱至 20-37° C 時，會形成一具有至多 10 μm 的平均小滴尺寸的液體。
- 18 一種於一微乳液中含一種泰可欣的儲存安定、自我乳化和非水性之預濃縮物，其包含一種溶於一種載體系統中之泰可欣，該載體系統基本上係由下列所構成：
 - 10 至 80% w/w 之一種疏水性組份；
 - 20 至 80% w/w 之一種表面活性劑組份；以及
 - 至多 40% w/w 之一種親水性組份，至少一部分之親水性組份由乙醇所構成，以使得該載體系統包含至少 6% w/w 之乙醇。
- 19 如申請專利範圍第 18 項之預濃縮物，其中該表面活性劑組份由一或多種表面活性劑所構成，該一或多種表面活性劑選自於由聚氧化乙烯-山梨聚糖-脂肪酸酯、聚氧化乙烯脂肪酸酯、 α -生育酚、 α -生育聚乙二醇琥珀酸酯、 α -生育酚棕櫚酸酯、 α -生育酚乙酸酯、PEG 甘油基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

脂肪酸酯、丙二醇單-與二-脂肪酸酯、山梨聚糖脂肪酸酯、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、甘油三乙酸酯、單甘油酯以及乙醯基化單甘油酯所組成之群組中。

20 如申請專利範圍第 18 或 19 項之預濃縮物，其中該預濃縮物當與一種水性介質混合時，會形成一具有至多 10 μm 的平均小滴尺寸的液體。

21 如申請專利範圍第 18 或 19 項之預濃縮物，其中該預濃縮物之一種劑量當於口服投藥時具有 25 至 60% 的泰可欣生物可用性。

22 如申請專利範圍第 20 項之預濃縮物，其中該預濃縮物當與一種水性介質混合並加熱至 20-37°C 時，會形成一具有至多 10 μm 的平均小滴尺寸的澄清液體。

23 一種於一微乳液中含一種泰可欣的儲存安定、自我乳化和非水性之預濃縮物，其包含一種溶於一種載體系統中之泰可欣，該載體系統基本上係由下列所構成：

10 至 80% w/w 之一種疏水性組份，其選自於由甘油三酸酯、甘油二酸酯、甘油單酸酯、自由脂肪酸、脂肪酸酯、魚油、植物油和此等之組合所構成之群組中；

20 至 80% w/w 之表面活性劑組份，其由一或多種表面活性劑所構成，該一或多種表面活性劑選自於由聚氧化乙烯-山梨聚糖-脂肪酸酯、聚氧化乙烯脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、 α -生育酚、 α -生育聚乙二醇琥珀酸酯、 α -生育酚棕櫚酸酯、 α -生育酚乙酸酯、PEG 甘油基脂肪酸酯、丙二醇單-與二-脂肪酸酯、山梨聚糖脂肪酸酯、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、甘油三乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

酯、單甘油酯、乙醯基化單甘油酯以及其等之組合所組成之群組中；以及

至多 40% w/w 之一種親水性組份，至少一部分之親水性組份由乙醇所構成，以使得該載體系統包含至少 6% w/w 之乙醇。

24 如申請專利範圍第 23 項之預濃縮物，其中該預濃縮物之一種劑量當於口服投藥時具有 25 至 60% 的泰可欣生物可用性。

25 一種藥學上可接受之可注射的組成物，其基本上係由一種於一種組成物中含至少一種泰可欣的儲存安定、自我乳化和非水性之預濃縮物所構成，該組成物基本上係由下列所構成：

10 至 80% w/w 之一種疏水性組份；

20 至 80% w/w 之一種表面活性劑組份；以及

至多 40% w/w 之一種親水性組份，

其中 (a) 至少一部分之親水性組份由乙醇所構成，以使得該組成物包含至少 6% w/w 之乙醇，(b) 該組成物之表面活性劑組份係由一或多種非離子性表面活性劑構成，或是 (c) 至少一部分之親水性組份由乙醇所構成，以使得該組成物包含至少 6% w/w 之乙醇，且該表面活性劑組份係由一或多種非離子性表面活性劑構成。

26. 一種可口服投藥之藥學組成物，其包含被充填於一種軟性或硬性明膠膠囊內之申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之預濃縮物。

27. 如申請專利範圍第 6 項之可口服投藥之藥學組成物，其中該預濃縮物係配製於一種藥學上可接受之水性稀釋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

劑中。

28. 一種於一微乳液中含一種泰可欣的儲存安定、自我乳化和非水性之預濃縮物，其包含一種溶於一種載體系統中之泰可欣，該載體系統基本上係由下列所構成：

10 至 80% w/w 之一種疏水性組份，其包含一種中度鏈甘油三酸酯；

20 至 80% w/w 之一種表面活性劑組份，其由一種聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、一種甘油單辛酸酯以及一種 PEG 甘油基脂肪酸酯之組合所構成；及

至多 40% 的乙醇。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄