

公告本

A4
C4

申請日期	89. 5. 23
案號	89109925
類別	461K ⁰ /14 1/17

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 名稱	中 文	用於低溶性藥物之乳液載體
	英 文	"EMULSION VEHICLE FOR POORLY SOLUBLE DRUGS"
二、發明 創作人	姓 名	1.卡爾 J. 蘭伯特 2.潘納姚堤 P. 康斯坦汀迪斯 3.史蒂芬 C. 吉 4.亞歷山大 K. 坦斯汀
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1.美國華盛頓州伍汀維利市郵政信箱971號 2.美國華盛頓州巴希爾市東南228大道1630號 3.美國華盛頓州艾蒙市第99大道23632號 4.美國華盛頓州巴希爾市東南243大道3927號
	姓 名 (名稱)	美商索納斯製藥公司
代 表 人 名 姓	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國華盛頓州巴希爾市東南20大道22026號102室
	代 表 人 名 姓	麥克 A. 馬提諾

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利, 申請日期:	案號:	, <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
美國	1999年05月24日	09/317,495	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
美國	1999年05月24日	09/317,499	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
美國	1999年09月27日	60/156,128	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

有關微生物已寄存於：, 寄存日期：, 寄存號碼：

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明之領域

本發明為藥學試劑之領域。特別地，本發明關於其中使用一或更多種母生育酚作為主要溶劑之藥學試劑。

發明之背景

每年可發現數百種醫學可用化合物，但是這些藥物之臨床用途僅在發展將其運輸至其人體中治療目標之藥物輸送載體時為可能的。此問題對需要靜脈內注射以達到其治療目標或劑量但為不水溶性或低水溶性之藥物特別重要。對於此種疏水性化合物，直接注射為不可能的或高度危險性，而且可造成溶血、靜脈炎、過敏性、器官衰竭及/或死亡。此種化合物被藥學家稱為"親脂性"、"疏水性"、或最具爭議性形式之"兩疏媒性"。

這些種類之治療物質之幾個實例為異丁苯丙酸、苯甲二氮草、灰黃黴素、環孢素 (cyclosporin)、可的松 (cortisone)、普羅盧金 (proleukin)、伊多波糖化物 (etoposide)、派克羅塔克索 (paclitaxel)。Kagkadis, KA 等人之 (1996) PDA J Pharm Sci Tech 50(5):317-323; Dardel, O. 之 1976。Anaesth Scand 20:221-24。Sweetana, S 與 MJU Akers 之 (1996) PDA J Pharm Sci Tech 50(5):330-342。

對於無法配製成水溶液之藥物，乳液一般為最節省成本且對施藥者最溫和，雖然使其滅菌且無內毒素使得其可藉靜脈注射而施藥為嚴重之問題。一般用於藥學乳液之油包括得自三甘油酯族之可皂化油，例如，大豆油、芝麻籽油、棉子油、紅花子油等。Hansrani, PK 等人之 (1983) J.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

Parenter Sci. Technol 37:145-150。使用一或更多種界面活性劑將乳液安定，而且加入賦形劑以使乳液更生物相容性、安定及較不毒性。得自蛋黃或大豆之卵磷脂為常用之界面活性劑。滅菌製造可藉由在製造前將所有成份絕對滅菌，繼而在所有之製造階段使用絕對無菌技術而完成。然而，製造及滅菌力確定之改良容易度可在衛生製造後之最終滅菌藉熱或過濾得到。不幸地，並非所有之乳液適合熱或過濾處理。

已顯示安定性受乳液之大小及均勻度影響。較佳乳液包括具有不大於200奈米平均滴徑之次微米顆粒之懸浮液。此大小範圍之安定分散液不易得到，但是具有預期在血流中循環較久之益處。此外，此大小範圍之安定分散液較不易被網狀內皮系統未特定地吞噬。結果，此種藥物較易到達其治療目標。因此，較佳之藥物乳液設計為被目標細胞或器官有效地吸收，而且鎖定RES以外之目標。

維生素E在乳液中之用途為已知的。除了數百個在乳液中使用少量(例如，低於1%，Lyons, R.T.,之Pharm Res 13(9):S-226, (1996) "Formulation development of an injectable oil-in-water emulsion containing the lipophilic antioxidants α -tocopherol and β -carotene")維生素E作為抗氧化劑之實例，最初之可注射維生素E乳液本質為Hidiroglou所製造用於綿羊之飲食補充及對維生素E與其衍生物之藥學熱力學研究。Hidiroglou M.與Karpinski K.之(1988) Brit J Nutrit 59:509-518。

五、發明說明(3)

Kato與同事製造用於老鼠之可注射形式之維生素E。Kato Y.,等人之(1993) Chem Pharm Bull 41(3):599-604。其以Tween 80、Brij 58及HCO-60配製膠微粒溶液。使用異丙醇作為共溶劑，然後真空蒸發而去除；將殘渣油玻璃振動溶於水中成為膠微粒懸浮液。亦藉由以大豆磷脂酸酯膽鹼(卵磷脂)與大豆油溶解維生素E而製備乳液。將水加入且超音波振盪而製備乳液。

在1983年引入用於初生兒之維生素E補充之維生素E乳液E-Ferol。Alade S.L.等人之(1986) Pediatrics 77(4):593-597。接受此產品之結果，在數個月內有30個嬰兒死亡，此產品立即以FDA命令撤消。用於E-Ferol以乳化25毫克/毫升維生素E之界面活性劑混合物包括9%之Tween 80及1%之Tween 20。在所使用含量之這些界面活性劑最終似乎應為不幸之死亡負責。此經驗描述及改良配方之需求及選擇適當生物相容性界面活性劑且小心地監測其在非經腸胃乳液中之含量之重要性。

一種溶解低水溶性化合物之替代方法為在非水性環境中直接溶解，例如，醇(如乙醇)、二甲基亞砷或三乙脂。PCT申請案WO 95/11039中之實例敘述維生素E與維生素E衍生物TPGS組合乙醇與免疫抑制劑分子環孢素之用法。美國專利5,689,846揭示派克羅塔克索之各種醇溶液。美國專利5,573,781揭示派克羅塔克索在乙醇、丁醇與己醇中之溶解，及在丁醇與己醇中輸送時比較乙醇之派克羅塔克索抗腫瘤活性增加。可小心地將含醇溶液施藥，但是一般使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明(4)

用靜脈點滴以避免伴隨這些溶液之填塞注射之疼痛、血管刺激及毒性。

美國專利4,439,432揭示製備黃體酮在生育酚中之高濃度溶液。可由這些溶液製備乳液以用於系統性黃體酮缺乏之皮膚治療，治療如牛皮癬之局部皮膚病況或陰道應用。此溶液亦可封包以用於口服施藥。

EP申請案001,851 (Akzo N.V.)揭示雌烷、雄烷、與(19-nor-)孕烷系列(其包括在正常溫度為液態之母生育酚與母生育酚衍生物)之類固醇之高濃縮溶液。

PCT公告WO 95/21217 (Dumex有限公司)揭示生育酚可作為實質上不溶於水之藥物之溶劑及/或乳化劑，特別是用於局部配方之製備。在此說明書中提及維生素E-TPGS在含高含量 α -生育酚配方中作為乳化劑之用途(第7-8與12頁)。實例1至5揭示用於局部施藥之配方，其包含低於配方之25% w/w之脂質層(α -生育酚)、藥物與維生素E-TPGS作為乳化劑。

PCT公告WO 97/03651 (Danbiosyst UK有限公司)揭示脂質藥物輸送組合物，其含至少五種成份：治療藥物、維生素E、溶解藥物與維生素E之油、安定劑(磷脂、卵磷脂、或聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物之波羅沙體(poloxamer))與水。揭示之治療藥物為itraconazole與派克羅塔克索。"治療乳液"組合物在治療藥物停留之分散相中需要兩種油，維生素E及另一種油，其一般為如大豆油之三甘油酯。派克羅塔克索之唯一之作業例，實例16，亦含維生素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (5)

E及大豆油。

WO 97/03651亦揭示附帶地揭示具有維生素E活性之母生育酚衍生物及生育三烯酚類視為在此公告中使用之"維生素E"之定義內。

PCT公告WO 97/22358 (Sherman)揭示溶於溶劑系統中之環孢素之微乳液預濃縮物，其包括選自母生育酚、生育酚、生育三烯酚類、及其衍生物之親水性成份。除了 α -生育酚，此公告亦提及 β -生育酚- δ -與 γ -生育酚，及 α -、 β -、 δ 與 γ -生育三烯酚類或其混合物。這些組合物亦包括親水性溶劑，較佳為丙烯碳酸酯或具有小於1000之平均分子量之聚乙二醇。Sherman之第二個PCT公告(WO 98/30204)揭示環孢素之微乳液預濃縮物，其中溶劑系統可包含兩種疏水性溶劑，其一選自母生育酚、生育酚、生育三烯酚類、及其衍生物。

商標名稱Pharmosolve™之N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)可以用以改良低溶性藥物在藥學配方中之溶解度且在近來之文獻中出現用於獸醫醫學且即將應用於人體。此外，水性可注射基液之1至5% (w/v)濃度之商標名稱Povidone™之聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)，其具有2,500至100,000之分子量，可與NMP作為基溶解劑。美國專利5,726,181揭示包含NMP與高親脂喜樹鹼之抗腫瘤組合物及懸浮液。

聚乙二醇(PEGs)與PVP為兩種常用以修改藥物(包括派克羅塔克索)之溶解度行為之水溶性聚合物之實例。雖然派克羅塔克索在兩種溶劑中之溶解度相當高，在適合非經腸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (6)

胃施藥之稀水溶液中，藥物之溶解度低且稀釋時藥物沉澱之可能性高。在含50-100% PEG 400之PEG 400與水之摻和物中，派克羅塔克索之溶解度各為0.2至175毫克/毫升。因此，在使用較大量之水時派克羅塔克索溶解度相當低，例如，在水中為35% PEG 400及30% PVP各為0.03毫克/毫升及 ≤ 0.3 毫克/毫升。"Solubility of paclitaxel in Polyethylene Glycol 400/Water Mixtures" (Straubinger, R.M. 之 Biopharmaceutics of paclitaxel (Taxol); Formulation, activity and pharmacokinetics, 第244頁, Taxol, Science and Applications(編者M. Suffness), CRC Press, 紐約, 1995)。PEG-400之用途不限於派克羅塔克索且可應用於其他在聚乙二醇中呈現溶解度之治療劑(例如，伊多波糖化物)。衍生物形式之派克羅塔克索，包括聚乙二醇衍生物，揭示於美國專利5,614,549。

除了藥學配方與界面活性劑在如醇(乙醇、異丙醇、苧醇等)之非水性溶劑中之低溶解度及藥物沉澱之可能性，另外之問題為這些溶劑自其容器萃取毒性物質之能力，例如，塑性劑。例如，抗癌性藥物派克羅塔克索之現今商業配方包括羥化蓖麻油與乙醇之混合物，並且自常用之靜脈浸注管與袋快速地萃取塑性劑，如二-(2-乙基己基)-酞酸酯。已報告塑性劑之負面反應，如呼吸痛苦、需要額外之費用及時間使用特別之浸注系統。Waugh等人之(1991) Am J. Hosp. Pharmacists 48:1520。

關於這些問題，可見到理想乳液載體為不昂貴、本身非

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

刺激性或甚至營養的與緩和的、最終可藉熱或過濾滅菌、在控制儲存條件下安定至少1年、適合廣泛之不水溶性與低溶性藥物、及實質上無醇。除了親脂性且溶於油之藥物，亦需要安定且以乳液之形式負載在脂質及水中為低溶性之藥物之載體。

發明之概要

為了符合這些需求，本發明有關藥學組合物，其包括：將一或更多種母生育酚，有或無水相，加入共溶劑及治療劑之界面活性劑或界面活性劑之混合物。本發明之組合物可為乳液、膠微粒溶液或自動乳化藥物輸送系統之形式。母生育酚(或生育酚)分子較佳為 α -生育酚。本發明之組合物通常實質上無任何單羥基醇。

共溶劑可包括水溶性聚合物，較佳為聚乙二醇或聚乙烯基吡咯啉酮，有或無N-甲基-2-吡咯啉酮。具有100至10,000之分子量之聚乙二醇(PEGs)為最佳之共溶劑。最佳為大於配方之1重量%之量之PEG-400。

藥學組合物可藉各種兩親媒性分子之加成而安定，其包括陰離子性、非離子性、陽離子性、與兩性離子性界面活性劑。較佳為，這些分子為PEG化界面活性劑且最適為PEG化 α -生育酚。

兩親媒性分子進一步包括界面活性劑，如抗壞血基-6-棕櫚酸酯；硬脂胺；蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇化磷脂、各種母生育酚衍生物及聚氧化丙烯-聚氧化乙烯非離子性嵌段共聚物。可用之界面活性劑亦包括波羅沙體、tetronics、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (8)

TPGS、硬脂酸麩胺酯、聚乙二醇化單-與二甘油酯、丙二醇單-/二酯、聚甘油酯、索盧妥(Solutol) HS-15、磷脂、卵磷脂、聚乙二醇化磷脂、聚乙二醇化類固醇、聚乙二醇化膽固醇、及其他之母生育酚酯、蔗糖酯、脂肪酸、膽汁酸與共軛膽汁酸、非離子性與陰離子性界面活性劑。

治療劑可為化學治療劑、抗生素(抗病毒、抗細菌、驅蟲、殺原蟲、或抗真菌)、止痛劑、抗抑鬱劑、抗精神病劑、激素、類固醇、血管強化劑、血管生成抑制劑、細胞藥或細胞分裂素。

適合用於本發明之藥物型式之更廣泛但非限制性表列含於PCT申請案WO 98/30205。

在用以輸送心肌血管或癌症治療藥時，具有協同生物與治療效果之母生育酚為主乳液特別有利。

用於輸送化學治療藥之粒狀乳液之附加優點為用於乳液之界面活性劑之廣為分散性質藉由抑制P-糖蛋白(結合薄膜藥物運送體)而克服多抗藥性。

在乳液或膠微粒溶液形式時，本發明之乳液可包含水性介質。此介質可含各種添加物以幫助安定乳液或使配方為生物相容性。

在一種形式，本發明係關於一種藥學組合物，其包含 α -生育酚，選自塔克類固醇(taxoids)、紫杉鹼(taxines)與塔克杉(taxanes)之化學治療藥，水及D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。在另一種形式，本發明係關於一種藥學組合物，其包含 α -生育酚，共溶劑，一或更多種界面活性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

終

五、發明說明(9)

劑，水相及治療劑，其中組合物為乳液或膠微粒溶液之形式，而且溶液實質上無任何單羥基醇。

在較佳格式中，共溶劑可為聚乙二醇、N-甲基-2-吡咯啉酮、聚乙烯基吡咯啉酮或其混合物。

在較佳格式中，界面活性劑為 α -生育酚衍生物且聚乙二醇具有100至10,000，最佳為約200至約1000之分子量。

在較佳格式中，治療劑為選自塔克類固醇、紫杉鹼與塔克杉之化學治療劑。

本發明之藥學組合物一般藉由將治療劑溶於共溶劑以形成治療劑溶液；然後將一或更多種母生育酚及一或更多種界面活性劑加入治療劑溶液以形成治療劑在親水性共溶劑中之油溶液而形成。然後將油溶液摻合水相以形成預乳液。為了IV輸送，將預乳液進一步均化以形成細乳液。為了口服輸送，治療劑在共溶劑與界面活性劑中之油溶液一般封包於膠囊中。

在本發明方法之較佳形式中，治療劑直接溶於聚乙二醇或母生育酚油中，如此可避免使用單羥基醇作為溶劑。

圖式之簡要說明

本發明參考圖式而較佳地了解，其中：

圖1A顯示在7°C隨時間經過之派克羅塔克索乳液(QWA)之粒度；

圖1B顯示在25°C隨時間經過之派克羅塔克索乳液(QWA)之粒度；

圖2為顯示派克羅塔克索在如實例5所述乳液中之整體性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (10)

之 HPLC 層析圖：

圖 3A 顯示在 4°C 隨時間經過之派克羅塔克索乳液 (QWA) 之派克羅塔克索濃度；

圖 3B 顯示在 25°C 隨時間經過之派克羅塔克索乳液 (QWA) 之派克羅塔克索濃度；

圖 4 顯示隨時間由三種乳液釋放之派克羅塔克索百分比。符號 ● 表示隨時間由商業得自 Bristol Myers Squibb 之乳液釋放之派克羅塔克索百分比。符號 ▲ 表示隨時間由如實例 6 所述，含 6 毫克/毫升派克羅塔克索之本發明乳液 (QWA) 釋放之派克羅塔克索百分比。符號 ◇ 表示隨時間由如實例 7 所述，含 7 毫克/毫升派克羅塔克索之本發明乳液 (QWB) 釋放之派克羅塔克索百分比。

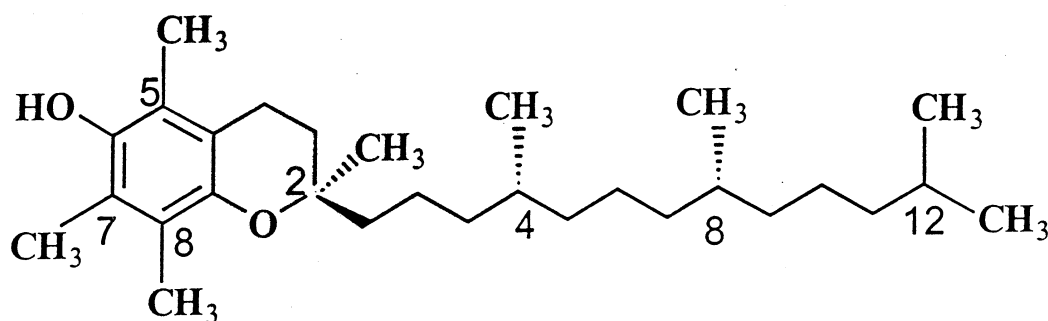
圖 5 顯示 PEG-400/維生素 E/派克羅塔克索乳液在老鼠中對抗 B16 黑素瘤之效率。

發明之詳細說明

爲了確定完全了解本發明，提供以下之定義：

生育酚：生育酚爲天然與合成化合物之族，其亦以母生育酚或維生素 E 之通稱而眾所周知。 α -生育酚爲此類化合物之最豐富及活性形式，而且其具有以下之化學結構 (圖 I)：

I

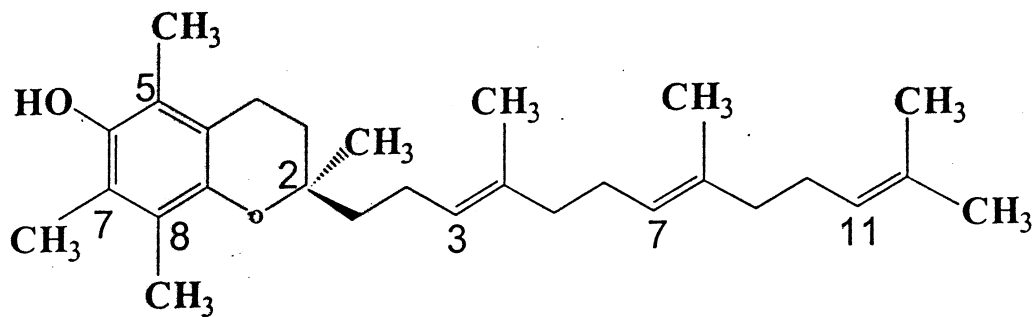


五、發明說明 (11)

此分子含三個結構元素，一個具有酚系醇之克羅曼頭部及一個植基尾部。並非所有之生道酚異構物均在克羅曼頭部具有三個甲基。最簡單之異構物在克羅曼環(6-羥基-2-甲基-2-植基克羅曼)上不含甲基且有時僅稱為"母生育酚"，雖然使用以下定義之名詞"母生育酚"表示較廣泛種類之化合物。此類之其他成員包括 α -、 β -、 γ -、與 δ -生育酚，及 α -生育酚衍生物，如生育酚乙酸酯、磷酸酯、琥珀酸酯、菸酸酯、與亞麻油酸酯。除了其作為主要溶劑之用途，生育酚及其衍生物可作為治療劑。

生育三烯酚類具有與生育酚有關之結構但其呈現3,7,11三烯"尾部"。d- α -生育酚之結構示於圖II。

II



如同生育酚之情形，再度並非所有之生育三烯酚類異構物均在克羅曼頭部具有三個甲基。有四種主要之生育三烯酚類， α -、 β -、 γ -、與 δ -生育三烯酚。具有較少甲基之類似化合物，如去甲基生育三烯酚與二去甲基生育三烯酚，包括於生育三烯酚之定義內。

五、發明說明 (12)

生育酚類之成員可提供額外之優點且滿足特定之生物功能。

此外，使用這些生育酚可生成具有較低黏度之乳液，因此較易製造及/或處理。

此組之較佳成員包括但不限於d- γ -與d- δ -生育酚、d- β -、d- δ -與d- γ -生育三烯酚。

母生育酚：在此以廣義使用"母生育酚"表示生育酚及生育三烯酚及其衍生物之族，因為所有之生育酚及生育三烯酚為最簡單生育酚6-羥基-2-甲基-2-植基克羅曼(有時稱為"母生育酚")之基本衍生物。母生育酚亦包括生育酚或生育三烯酚衍生物，其包括在克羅曼環上之6-羥基酯化之常見衍生物。

界面活性劑：表面活化種類之兩親媒性分子，其藉化學方法或由天然來源或過程純化而製造。其可為陰離子性、陽離子性、非離子性、及兩性離子性。典型界面活性劑敘述於Paul Becher之Emulsions: Theory and Practice，佛羅里達州Malabar之Robert E. Krieger Publishing, 1965; Martin M. Rigear之Pharmaceutical Dosage Forms: Dispersed Systems第I卷，Surfactants，及美國專利5,595,723，其讓渡給本發明之受讓人Sonus Pharmaceuticals。這些參考資料均在此併入作為參考。

TPGS：TPGS或PEG化維生素E為其中聚乙二醇次單位在維生素E分子之環羥基連接琥珀酸二酯之維生素E衍生物。TPGS表示D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

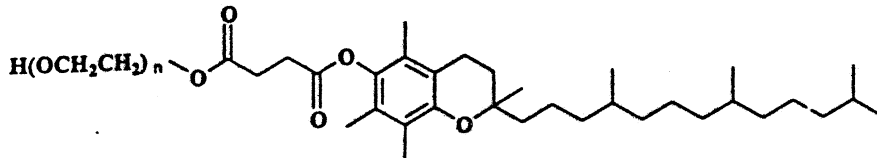
裝

訂

五、發明說明 (13)

(MW=1513)。TPGS為具有圖III之結構之非離子性界面活性劑 (HLB=16-18)：

(III)

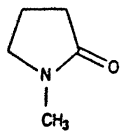


維生素E TPGS之各種化學衍生物，其包括各化學部份之酯與醚鍵聯，包括於維生素E TPGS之定義內。

聚乙二醇：聚乙二醇(PEG)為親水性聚合形式之乙二醇，其包括化學結構--(CH₂-CH₂-O-)之重複單位。聚乙二醇之通式為HOCH₂(CH₂OCH₂)_nCH₂OH或H(OCH₂CH₂)_nOH。分子量範圍為200至10,000。其各種形式敘述為PEG-200、PEG-400等。

N-甲基-2-吡咯啉酮：N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)為具有以下化學結構之有機分子：

(VI)



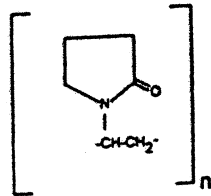
以商標Pharmasolve™得到GMP級之此種化合物且用以改良低溶性藥物在藥學配方中之溶解度。特定藥物之增強溶解度有助於與分子之氮及羰基反應性中央之錯合作用。

聚乙烯基吡咯啉酮：聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)或聚烯吡

五、發明說明 (14)

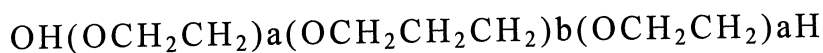
酮為水溶性聚合物，其包括以下化學結構之重複單位：

(V)



其平均MW可為2500至 3×10^6 。可得特定等級之無焦精聚烯吡酮以用於非經腸胃施藥。可使用至多5% w/v之濃度作為低溶性藥物之共溶劑。

波羅沙體或普勒拉尼克(Pluronic)：其為具有以下通式之環氧乙烷與環氧丙烷之合成嵌段共聚物：



基於a與b之值之以下變體以商標名稱普勒拉尼克商業得自BASF Performance Chemicals公司(紐澤西州Parsippany)，而且其包括CTFA命名代號為波羅沙體108、188、217、237、238、288、338、407、101、105、122、123、124、181、182、183、184、212、231、282、331、401、402、185、215、234、235、284、333、334、335、與403之界面活性劑。對於最常用之波羅沙體124、188、237、338與407，a與b之值各為12/20、79/28、64/37、141/44與101/56。

索盧妥HS-15：其為BASF公司(紐澤西州Parsippany)製造之聚乙二醇660羥基硬脂酸酯。除了自由聚乙二醇及其單酯，亦可偵測到二酯。依照製造者，索盧妥HS-15之典型批料含約30%之自由聚乙二醇及70%之自由聚乙二醇酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

續

五、發明說明 (15)

其他之界面活性劑：用於本發明之其他界面活性劑包括抗壞血基-6-棕櫚酸酯(紐澤西州Nutley之Roche Vitamins公司)、硬脂胺、及蔗糖脂肪酸酯(三菱化學公司)。習用界面活性劑包括具極性親水頭部與疏水性尾部之化合物，如包含鍵結聚麩胺酸酯連接環羥基之肽之維生素E衍生物及聚乙二醇化植物類固醇。其他之肽亦可鍵結至維生素E。聚乙二醇化磷脂亦為有用之界面活性劑。聚乙二醇化磷脂之實例包括磷脂醯乙醇胺之PEG 2000或PEG 5000同系物，其中脂肪醯基鏈含C₆-C₂₄脂肪酸，其可為飽和、不飽和、其混合物。

親和性-親脂性平衡：用以指引界面活性劑之實驗式。其值為1-45且在非離子性界面活性劑之情形為約1-20。通常，對於親脂性界面活性劑，HLB小於10，及對於親水性者，HLB大於10。

生物相容性：在活組織內可以可接受之方式實行功能而無不當之毒性或生理或藥理影響。

實質上無任何單羥基醇：具有小於約1.0% (w/v)單羥基醇之單羥基醇濃度之組合物。在此使用之名詞"單羥基"醇為含一個羥基之醇，例如但不限於乙醇、丁醇、異丙醇。名詞"多羥基醇"或"多元醇"為含二或更多個羥基之醇，例如但不限於乙二醇、丙二醇或聚乙二醇(PEG)。PEG亦稱為"聚二醇"，其以乙二醇為聚合單位。在此使用之其他適合之多羥基醇包括但不限於乙二醇(2-OH基)、甘油(3-OH基)、花楸醇(6-OH基)及甘露醇(6-OH基)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

乳液：兩種滴形式之不互溶液體之膠體分散液，其直徑通常為0.1至3.0微米且其一般為光學上不透明，除非分散及連續相之折射率相符。此種系統呈現有限之安定性，其通常以應用或相關參考系統定義，其可藉由兩親媒性分子或黏度增強劑之加成而增強。

微乳液：兩種不互溶液體之熱動力學安定各向同性透明分散液，如油與水，其藉界面活性劑分子之界面膜而安定。微乳液具有小於200 nm，通常為10-50 nm之平均滴徑。在無水存在下，油與非離子性界面活性劑之混合物形成已知為自動乳化藥物輸送系統(SEDSS)之透明且各向同性溶液，而且其已成功地用以改良親脂性藥物溶解及口服吸收。

聚乙二醇化：聚乙二醇化或乙氧化表示聚乙二醇次單位經化學鍵聯連接特定化合物。

水性介質：可含藥學可接受添加物(如酸化、鹼化、緩衝、鉗合、錯合與溶解劑、抗氧化劑與殺微生物防腐劑、保濕劑、懸浮劑及/或黏度修改劑、張力與濕潤或其他生物相容材料)之含水液體。

治療劑：任何天然或合成化合物，其具有生物活性，溶於油相且具有至少2之辛醇-緩衝液分配係數(Log P)以確定治療劑較佳地溶於油相而非水相。其包括肽、非肽與核苷酸。水溶性分子之疏水性衍生物，如脂肪酸與脂共軛體/前藥，在治療劑之範圍內。

化學治療藥：有效對抗一或更多種形式之癌症之任何天

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

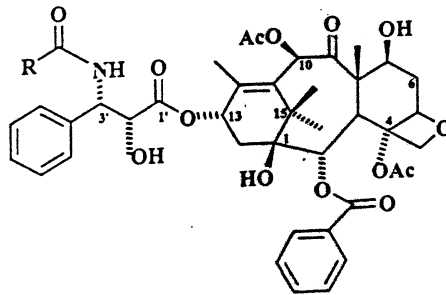
線

五、發明說明 (17)

然或合成分子，特別是稍微或完全親脂性或可修改成親脂性之分子。此定義包括其作用機構為細胞毒性(抗癌劑)、模擬免疫系統(免疫模擬劑)之分子與血管生成調節劑。在任何情形之結果為減緩癌症細胞之生長。

化學治療藥包括派克羅塔克索及概略地稱為塔克類固醇、紫杉鹼與塔克杉之相關分子。派克羅塔克索之結構示於下圖中(圖VI)。

(VI)

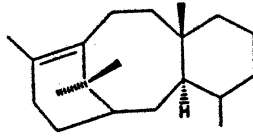


對基本環結構(塔克類固醇核)之各種修改及連接包括於"塔克類固醇"之定義內，其可證明有效降低癌症細胞生長及將其分配至油(液相)中而且其可藉熟悉此技藝者已知之有機化學技術構成。其包括但不限於派克羅塔克索之苯甲酸酯衍生物，如2-去苯甲醯基-2-芳醯基及C-2-乙醯氧基-C-4-苯甲酸酯派克羅塔克索、7-deocytaxol、C-4吡啶派克羅塔克索，特別是派克羅塔克索之碳酸甲酯衍生物，其亦以BMS-188797而眾所周知，及各種具有天然及合成聚合物之派克羅塔克索共軛物，特別是具有脂肪酸、磷脂、與甘油酯及1,2-二醯氧基丙烷-3-胺。Docetaxel (Taxotere)亦為

五、發明說明 (18)

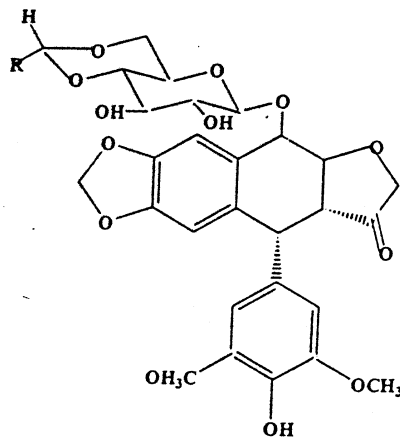
較佳之塔克杉。塔克類固醇核之結構示於圖 VII。

(VII)



與派克羅塔克索共享結構類似性之天然產物亦包括於本發明之範圍內，即，其加入提議用於微管安定劑之常用藥學基團。這些化合物包括但不限於 epothilone A 與 B、discodermolide、nonataxel 與 eleutherobin (Chem. Eng. News 1999, 77(17):35-36)。

化學治療藥包括 podophyllotoxins 及其衍生物與同系物。這些分子之核心環結構示於下圖 (圖 VIII)：

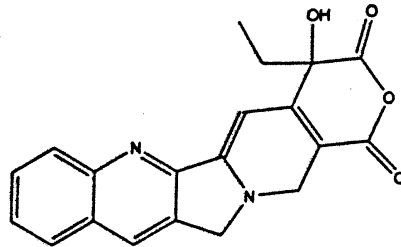


用於本發明之化學治療藥之另一種重要種類為喜樹鹼，其常見環結構示於下圖，其包括保留效率且保存下示分子之親脂性特徵之任何衍生物及對此基本結構之修改 (圖

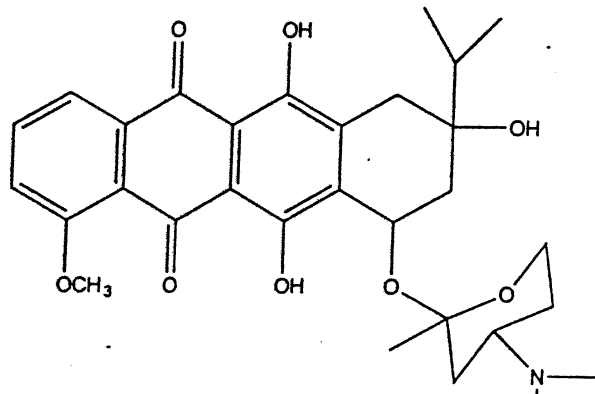
五、發明說明 (19)

IX)。

(IX)



用於本發明之化學治療藥之另一種較佳種類為親脂性蒽環啉 (anthracyclines)，其基本環結構示於下圖 (圖 X)：



(X)

圖 X 之適合之親脂性修改包括在環羥基或糖胺基之取代。

化學治療藥之另一種重要種類為親脂性或可藉熟悉此技藝者已知之分子化學合成修改而變成親脂性之化合物，例如，藉組合化學及藉分子模型，而且選自以下之表列：
Taxotere，Amonafide，Illudin S，6-羥基甲基醯基富烯
Bryostatin 1，26-琥珀醯基 bryostatin 1，棕櫚醯基
Rhizoxin，DUP 941，Mitomycin B，Mitomycin C，

五、發明說明 (20)

Penclomedine，干擾素 $\alpha 2b$ ，血管生成抑制劑化合物，Cisplatin 疏水性錯合物，如具氯化鉑之 2-胍-4,5-二氫-1H-咪唑及具氯化鉑之 5-胍-3,4-二氫-2H-吡咯，維生素 A，維生素 E 及其衍生物，特別是生育酚琥珀酸酯。

其他可用於本發明之化合物包括：1,3-貳(2-氯乙基)-1-亞硝基脲 ("carmustine" 或 "BCNU")，5-氟尿嘧啶，阿黴素 ("adriamycin")，epirubicin，acliarubicin、Bisantrene(貳(2-咪唑啉-2-基胍)-9,10-蒽二羧醛，mitoxantrone，胺甲喋呤，edatrexate，muramyl 三肽，muramyl 二肽，脂聚糖化物，9-b-d-阿拉伯糖呔喃腺嘌呤 ("vidarabine") 及其 2-氟衍生物，白梨蘆醇，視黃酸及視黃醇，Carotenoids，及它莫西芬。

可用於本發明之應用中之其他化合物包括：Decarbazine，Lonidamine，Piroxantrone，Anthrapyrazoles，伊多波糖化物，喜樹鹼，9-胺基喜樹鹼，9-硝基喜樹鹼，喜樹鹼-11 ("Irinotecan")，Topotecan，Bleomycin，Vinca 生物鹼及其同系物 [Vincristine，Vinorelbine，Vindesine，Vintripol，Vinxaltine，Ancitabine]，6-胺基蘆，及 navelbine。

可用於本發明之應用中之其他化合物為 taxol、eleutherobins、sarcodictyins、discodermolides 與 epothilones 之類似物。可用於本發明之其他化合物為微管導向劑。微管導向劑結合稱為微管蛋白之蛋白質，如此防止微管聚合。代表性微管結合劑包括 epothilones、elutherobin 與 discodermolide。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

亦可使用丙戊酸，tacrolimus，雷伯黴素，clarithromycin，紅黴素，新黴素，桿菌肽，促甲狀腺激素，生長激素抑制素，睪丸素，黃體酮，可的松，polyketides為一類，喹啉酮為一類，環丙弗黴素(ciprofloxacin)，benzodiazepines為一類，苯甲二氮革，鈣三醇，氣氮平，androcephin。

考慮這些定義，本發明有關實質上無乙醇溶劑之乳液、膠微粒溶液或自動乳化藥物輸送系統形式之藥學組合物。

本發明組合物之治療劑起初可溶於共溶劑中。在油相製備時使用乙醇作為處理溶劑時之情形，去除乙醇且形成實質上無乙醇組合物。乙醇濃度小於1% (w/v)，較佳為小於0.5%，而且最佳為小於0.3%。治療劑亦可溶於甲醇、丙醇、氯仿、異丙醇、丁醇及戊醇。這些溶劑亦在使用前去除。

在較佳具體實施例中，本發明組合物之治療劑可起初溶於非揮發性共溶劑中，如苯醇、苯甲酸苄酯、二甲基亞砷(DMSO)、二甲基醯胺(DMA)、丙二醇(PG)、聚乙二醇(PEG)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)及聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)。NMP或如PEG或PVP之水溶性聚合物(表1)特佳。

使用PEG-400而非醇溶解治療劑之主要優點/改良為，揮發性溶劑不必在治療劑施藥之前去除或稀釋。乳液中之最終聚乙二醇含量可為1-50%，較佳為1-25%而且更佳為1-10% (w/w)。適合之聚乙二醇溶劑為具有200至600，較佳為300至400之平均分子量者(表1)。在口服用自動乳化系統之情形，亦可包括高分子量PEGs (1,000-10,000)作為固化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

劑以形成可充填至硬膠囊中之半固體配方。

表 1. 低分子量聚乙二醇之物理性質

物理性質	PEG 200	PEG 300	PEG 400	PEG 600
分子量	190-210	285-315	380-420	570-630
黏度 (mPas)	46-53	66-74	85-95	130-150
折射率 (25°C)	1.459	1.463	1.465	1.467
凝固點 (°C)	-50	-16 to -12	-3 to 8	15 to 25

本發明治療劑在聚乙二醇或其他較揮發性共溶劑 (PVP、NMP) 中之溶解避免將本發明治療劑溶於如乙醇之單羥基醇或其他揮發性溶劑之必要性。使用聚乙二醇或 N-甲基-2-吡咯啉酮排除在治療上使用乳液之前去除溶劑之需要。

乳液中之最終聚乙二醇含量可為 1-50%，較佳為 1-25% 而且更佳為 1-10% (w/w)。

本發明之組合物含生育酚 (較佳為 α -生育酚) 作為治療藥物之載劑，其經血管內、口服、肌下、皮膚及皮下路徑對動物或人類施藥。特別地，乳液可經以下任何路徑給予：腹部內、心房内、關節內、囊內、子宮頸內、顱內、硬膜內、組織內、小房內、腰髓內、壁內、眼內、手術內、腦頂區內、腹膜內、胸膜內、肺內、脊椎內、胸內、氣管內、鼓室內、子宮內、及心室內或腦內。本發明之乳液可使用此技藝已知用於肺部輸送親脂性化合物之適合氣溶膠推進劑噴霧。

在其第一種狀態，本發明有關生育酚作為含不水溶性、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(23)

低水溶性治療劑、已修改成較不水溶性之水溶性或其混合物的乳液之疏水性分散相之用途。在較佳具體實施例中，使用 α -生育酚。亦稱為"維生素E"之 α -生育酚並非典型之脂質油。其具有比大部份脂質油高之極性，特別是三甘油酯，而且無法皂化。其實際上不溶於水。

在第二種狀態下，本發明為自動乳化系統形式之生育酚乳液，其中系統用於所希望之不水溶性(或低水溶性或修改成較不水溶性之水溶性試劑或其混合物)藥物之口服施藥。在此具體實施例中，將具界面活性劑與藥物或藥物混合物之油相封包於柔軟或硬膠囊中。可加入適合之固化劑，其具有40至60°C範圍之熔點，如高分子量聚乙二醇(MW>1000)，及甘油酯，如以商標名稱Gelucire(法國Saint Priest之Gattefose公司)得到者，以在高溫將配方充填至硬膠囊中。在室溫平衡時形成半固體配方。在明膠在胃及十二指腸中溶解時，油釋放且自發地形成具2-5微米滴徑之細乳液。乳液然後被腸之微絨毛吸收且釋放至血流中。

在第三種狀態，本發明包含含一或更多種母生育酚(較佳為 α -生育酚)之微乳液。微乳液指次類之乳液，其中乳液懸浮液為本質上透明的，而且因分散其中之極小油/藥物微凝集體而無限地安定。

在本發明之第四種狀態中，使用PEG化維生素E(TPGS)在維生素E之乳液中作為主要界面活性劑。利用PEG化維生素E在維生素E之乳液中作為主要界面活性劑、安定劑及補充溶劑。聚乙二醇(PEG)亦可在本發明乳液中作為共

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (24)

溶劑。特別有用為聚乙二醇200、300、400或其混合物。

α -生育酚及/或其他母生育酚在本發明乳液中之濃度可為約1至約20% w/w。在TPGS存在於組合物中時，生育酚對TPGS之比例最適為約1:1至約20:1。

本發明之乳液可進一步包括界面活性劑，如抗壞血基-6-棕櫚酸酯、硬脂胺、聚乙二醇化磷脂、蔗糖脂肪酸酯、各種母生育酚衍生物，及非離子性合成界面活性劑混合物，如聚氧化丙烯-聚氧化乙烯非離子性嵌段共聚物。

本發明之乳液可包含水性介質。水相通常具有約300 mOsm之滲透性，而且可包括氯化鈉、花楸醇、甘露醇、聚乙二醇、丙二醇白蛋白、多肽及其混合物。此介質亦可含各種添加物以幫助安定乳液或使配方為生物相容性。可接受之添加物包括酸化劑、鹼化劑、殺微生物防腐劑、抗氧化劑、緩衝劑、鉗合劑、懸浮劑及/或黏度增加劑、及張力劑。較佳為，包括控制pH、張力及增加黏度之試劑。最適為，以亦增加黏度之試劑得到至少250 mOsm之張力，如花楸醇或蔗糖。

用於靜脈注射之本發明乳液具有10至500 nm，較佳為10至200 nm而且最佳為10至100 nm之粒度(平均滴徑)。對於靜脈乳液，脾臟及肝臟排除大小大於500 nm之顆粒。

本發明之較佳形式包括派克羅塔克索，一種用於子宮癌治療及其他癌症之非常不水溶性之細胞毒素。本發明之乳液組合物包含以至多20毫克/毫升之濃度含派克羅塔克索(其為目前處方可得之四倍)及生物相容性界面活性劑之維

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (25)

生素E溶液，使得乳液微滴小於0.2微米且最終可藉過濾滅菌。

較佳之可注射組合物含：0.1-1.0%之派克羅塔克索(1-10毫克/毫升)；1-10%之PEG 400；1-20%之維生素E；1-10%之TPGS與0.5-2.5%之波羅沙體407。另一種較佳組合物含：1.0%之派克羅塔克索(10毫克/毫升)，6%之PEG 400，8%之維生素E，5%之TPGS，1%之普勒拉尼克F127與80%之水溶液。

用於自動乳化系統之較佳配方如下：0.1-20%之派克羅塔克索，10-90%之維生素E，10-90%之PEG 400或N-甲基-2-吡咯啉酮，5-50%之TPGS，5-50%之第二親水性界面活性劑，如Polysorbates (Tween 80)、普勒拉尼克(普勒拉尼克F127)或Cremophor EL/RH40、索盧妥HS-15。油相(維生素E)可視情況地含聚乙烯基吡咯啉酮，甘油與丙二醇酯，如單- / 二- / 三甘油酯及丙二醇之單- 二酯。此外，可包括高分子量PEGs (1,000-10,000 MW)及高熔點甘油酯以提供配方半固態稠度。

本發明之進一步具體實施例為治療癌症之方法，其包含藉由在數週之治療期間每日靜脈注射一次或每兩天一次，而非經腸胃施藥維生素E乳液中之填塞劑量之派克羅塔克索，有或無PEG化維生素E。此種方法可用於乳癌、肺癌、皮膚癌及子宮癌之癌症之治療。

參考以下之非限制實例可更完全地了解本發明之一般原理。

五、發明說明 (26)

實例

實例 1.

α -生育酚中之派克羅塔克索溶解

由Sigma化學公司(密蘇里州St Louis)得到由植醇製備之95%純度合成dl- α -生育酚形式之 α -生育酚。油為琥珀色且非常黏。自Hauser Chemical Research公司(科羅拉多州Boulder)購得派克羅塔克索，而且以HPLC得到99.9%純度。200毫克之派克羅塔克索溶於6毫升之無水絕對乙醇(加州Gardenia之Spectrum Chemical Manufacturing Corp)且加入1克之 α -生育酚。乙醇然後在42°C真空去除直到殘渣為固定重量。獨立研究顯示乙醇含量小於0.3% (w/v)。

生成溶液為透明的，琥珀色且非常黏，具有200毫克/克(w/w)之派克羅塔克索於 α -生育酚公稱濃度。更高濃度之派克羅塔克索(至多400毫克/克，w/w)可溶於 α -生育酚。

實例 2.

用以製備 α -生育酚乳液之陰離子性界面活性劑

藉以下之方法以棕櫚酸抗壞血酯乳化如實例1所述而製備之2克之派克羅塔克索於10克之 α -生育酚成為三乙醇胺鹽。以三乙醇胺作為自由鹼將包括抗壞血酸20 mM之溶液緩衝至pH 6.8以形成2x緩衝液。將50毫升之2x緩衝液置於Waring摻合器中。加入0.5克之抗壞血基-6-棕櫚酸酯(紐澤西州Nutley之Roche Vitamins and Fine Chemicals公司)陰離子性界面活性劑且溶液在氫下在40°C以高速摻合2分鐘。含派克羅塔克索之 α -生育酚然後與界面活性劑及緩

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

衝液加入摻合器中。在氫下持續攪拌直到得到粗、乳狀預乳液，其在40°C約為1分鐘後。然後加入注射用之水，使最終體積為100毫升。

將預乳液轉移至Microfluidizer 110Y型進料容器(麻州Newton之Microfluidics Inc)。將此單位浸於浴中以在均化時維持約60°C之處理溫度，並且在使用前以氫沖洗。注入後，乳液在通過交互作用頭為約18 kpsi之壓力梯度通過均化器連續再循環10分鐘。流速為約300毫升/分鐘，顯示結果通過均化器約25次。

生成之派克羅塔克索於 α -生育酚載體之乳液在氫下裝入琥珀色小瓶中且在7°C及25°C冷凍儲存。在不同之時間間隔取樣作粒度及化學分析。

以Nicomp 370型Submicron Particle Sizer(加州Santa Barbara之Particle Sizing Systems Inc)得到之數據顯示乳液具有280 nm之平均顆粒直徑。

實例3.

PEG化維生素E (TPGS)之用法

構成 α -生育酚、PEG化維生素E (TPGS，維生素E聚氧化乙二醇-1000-琥珀酸酯，得自田納西州Kingsport之Eastman化學公司)、與水之三相圖。TPGS首先在42°C熔化且以1至100% TPGS，其餘為 α -生育酚之各種比例重量分析地混合 α -生育酚。混合物在所有之濃度均互溶。然後以最終水濃度由零逐步增加至97.5%之方式，將水加入各混合物。在各步驟，觀察混合物之相行為。在適當之處

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

可藉振動及超音波實行混合，而且混合物加熱或離心以幫助其相組合。

在高於80%之水濃度發現適合非經腸胃施藥之二相o/w乳液之廣泛區域。形成之乳液為以非離子性界面活性劑安定，含分散 α -生育酚微粒之乳白狀自由流動液體。亦在此區域觀察到在高於約1:1之TPGS對油比例可能適合作為藥物載劑之微乳液。在較低水含量，注意到含透明膠(反乳液)之廣泛區域。將兩個區域分開為由不透明皂狀液晶組成之區域。

可以類似之方法製備 α -生育酚與界面活性劑組合，例如，TPGS與非離子性、陰離子性或陽離子性共界面活性劑(例如，硬脂酸麩胺酯、棕櫚酸抗壞血酯或普勒拉尼克F-68)，或藥物之相圖。

實例4.

用於靜脈輸送派克羅塔克索之 α -生育酚乳液

製備以下組合物之配方：

派克羅塔克索	1.0克%
α -生育酚	3.0克%
TPGS	2.0克%
抗壞血基-6-棕櫚酸酯	0.25克%
花楸醇	5.0克%
三乙醇胺	至pH 6.8
水	其餘至100毫升

製備方法如下：將合成 α -生育酚(紐澤西州Nutley之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

Roche Vitamins公司)、派克羅塔克索(科羅拉多州Boulder之Hauser公司)、抗壞血基-6-棕櫚酸酯(威斯康辛州Milwaukee之Aldrich化學公司)及TPGS加熱至40-45°C而溶於10倍體積之無水未變性乙醇(加州Gardenia之Spectrum Quality Products公司)。然後真空抽取乙醇直到殘留不超過0.3重量%。

溫和攪拌加入含生物相容性滲透質及緩衝液之預溫水溶液且立即形成白色乳狀。此混合物藉由在40-45°C持續加熱且溫和轉動10分鐘而進一步改良。此約pH 7之預混合物然後如下所述進一步乳化。

40-45°C之預混合物在Avestin C5均化器(加拿大渥太華之Avestin公司)在44°C以26 Kpsi均化12分鐘。得到之生成混合物含具有約200 nm平均大小之 α -生育酚微粒。以三乙醇胺(Spectrum Quality Products公司)之鹼性1M溶液進行pH之進一步調整。

爲了避免TPGS在乳化之早期階段膠化,所有之操作在高於40°C實行並且小心覆蓋含混合物之所有容器以避免溶液暴露於冷空氣。其次,在預乳化前低於2%之TPGS應逐漸溶於 α -生育酚油,其餘之TPGS在製備預乳液之前首先溶於水性緩衝液。溶液在高於2%之TPGS濃度膠化。

然後藉由在4°C及25°C儲存多個小管而檢驗乳液之物理安定性。經過數個月,定期地抽取小管分析粒度大小。如Nicomp 370型(加州Santa Barbara之Particle Sizing Systems公司)測定之兩種儲存溫度之平均粒度示於圖1。粒度分布

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

為雙型。

實例 5

派克羅塔克索於 α -生育酚乳液之化學安定性

乳化後，在 Phenosphere CN 管柱 (5 微米，150 × 4.6 毫米) 分析實例 4 之配方之派克羅塔克索。移動相包括甲醇/水梯度，其為 1.0 毫升/分鐘之流速。使用設定為 230 nm 之 UV 偵檢器偵檢及將派克羅塔克索定量。偵檢到單峰 (圖 2)，其具有停留時間且質譜與得自 Hauser Chemical 公司 (科羅拉多州 Boulder) 之原生參考派克羅塔克索一致。

在儲存時以 HPLC 檢驗實例 4 之乳液之化學安定性。圖 3 之數據證明無關儲存溫度，派克羅塔克索在乳液中保持安定至少 3 個月之期間。圖 2 與 3 之數據一起證明在 4°C 儲存至少 3 個月之期間時，成功地保留藥物效力及乳液安定性。

實例 6

派克羅塔克索乳液配方 QWA

如實例 4 所述製備 10 毫克/毫升派克羅塔克索之靜脈藥物輸送用乳液，其具有以下之組合物。

派克羅塔克索	1.0 克%
α -生育酚	3.0 克%
TPGS	1.5 克%
抗壞血基-6-棕櫚酸酯	0.25 克%
花楸醇	4.0 克%
三乙醇胺	至 pH 6.8
水	其餘至 100 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (31)

實例 7

派克羅塔克索乳液配方 QWB

如實例 4 所述製備 10 毫克 / 毫升派克羅塔克索之靜脈藥物輸送用第二乳液，其具有以下之組合物。

派克羅塔克索	1.0 克 %
α -生育酚	3.0 克 %
TPGS	1.5 克 %
索盧妥 HS-15	1.0 克 %
花楸醇	4.0 克 %
三乙醇胺	至 pH 6.8
水	其餘至 100 毫升

索盧妥 HS-15 為紐澤西州 Mount Olive 之 BASF 公司之產品。

實例 8.

10 毫克 / 毫升之派克羅塔克索乳液配方 QWC

如下使用波羅沙體 407 (紐澤西州 Parsippany 之 BASF 公司) 作為共界面活性劑製備 10 毫克 / 毫升派克羅塔克索之第三乳液配方。

派克羅塔克索	1.0 克 %
α -生育酚	6.0 克 %
TPGS	3.0 克 %
波羅沙體 407	1.0 克 %
花楸醇	4.0 克 %
三乙醇胺	至 pH 6.8
水	其餘至 100 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

在此實例中，1.0克之波羅沙體407及1.0克之派克羅塔克索溶於6.0克之 α -生育酚與10倍體積之乙醇且溫和加熱。然後真空去除乙醇。藉由將3.0克之TPGS與4.0克之花楸醇溶於90毫升注射用水之最終體積而分別地製備水性緩衝液。油與水溶液均加溫至45°C且超音波混合以製造預乳液。在均化前使用真空自預乳液去除過量空氣。

均化在已敘述之Avestin C5實行。通過均化閥之壓力差為25 kpsi且頭溫為42°-45°C。使用冷凍器以確定離開均化器之產物不超過50°C之溫度。在均化時得到50毫升/分鐘之流速。在再循環模式通過約20次之後，乳液變成半透明的。均化持續20分鐘。收集樣品且如前所述密封於小管。得到用於靜脈輸送派克羅塔克索之細 α -生育酚乳液。乳液之平均顆粒直徑為77 nm。經0.22微米Durapore濾器(麻州Bedford之Millipore公司)滅菌過濾之後，乳液充填於小管中且在4°C儲存直到用於靜脈注射。

實例9.

5毫克/毫升之派克羅塔克索乳液配方QWC

如實例8所述製備派克羅塔克索之額外乳液，但是加入5而非10毫克/毫升之藥物。乳液之組合物如下：

派克羅塔克索	0.5克%
α -生育酚	6.0克%
TPGS	3.0克%
波羅沙體407	1.0克%
花楸醇	4.0克%

五、發明說明 (33)

三乙醇胺	至pH 6.8
水	其餘至100毫升

如實例8所述均化之後，得到 α -生育酚與派克羅塔克索之稍微半透明乳液，其具有52 nm之平均顆粒直徑。經0.22微米Durapore濾器(麻州Bedford之Millipore公司)滅菌過濾之後，乳液充填於小管中且在4°C儲存直到用於靜脈注射。過濾之藥物損失小於1%。

實例10.

派克羅塔克索乳液配方QWD

如下製備用於靜脈施藥之派克羅塔克索之 α -生育酚乳液：

派克羅塔克索	0.5克%
α -生育酚	6.0克%
TPGS	3.0克%
波羅沙體407	1.5克%
單乙二醇200	0.7克%
花楸醇	4.0克%
三乙醇胺	至pH 6.8
水	其餘至100毫升

得自Roche Vitamins公司(紐澤西州Nutley)之合成 α -生育酚USP-FCC用於此形成。聚乙二醇200(PEG-200)得自Sigma化學公司。

均化之後，得到具有60 nm之平均顆粒直徑之稍微半透明乳液。經0.22毫米Durapore濾器(麻州Bedford之Millipore

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (34)

公司)之 0.22μ 滅菌過濾之後，乳液充填於小管中且在 4°C 儲存直到用於靜脈注射。過濾之藥物損失小於1%。

實例 11.

派克羅塔克索於TPGS之溶解及膠微粒溶液之製備

在每1.0克之TPGS為約100毫克之藥物觀察到派克羅塔克索在TPGS之良好溶解度。如下製備含派克羅塔克索之TPGS膠微粒溶液。藉由在 45°C 以乙醇(其然後真空去除)將90毫克之派克羅塔克索溶於1.0克之TPGS而製造派克羅塔克索於TPGS之原料溶液。然後藉由以額外之TPGS稀釋派克羅塔克索原料而製備連續稀釋，以得到0.1、1、5、10、25、50、75與90毫克/毫升之派克羅塔克索於TPGS濃度。使用新鮮試管將100毫克之各派克羅塔克索於TPGS濃度溶於0.9毫升之水。所有之試管在 45°C 藉振動及藉超音波混合。得到派克羅塔克索在水中之最終膠微粒溶液，其對應0.01、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、7.5與9.0毫克/毫升之最終派克羅塔克索濃度。

使用Nicomp 370型雷射Particle Sizer(加州Santa Barbara之Particle Sizing Systems公司)檢驗溶液。得到10 nm級數之粒度，其與TPGS及派克羅塔克索之膠微粒存在一致。

含至多2.5毫克/毫升派克羅塔克索之派克羅塔克索於TPGS之膠微粒溶液安定至少24小時，而在5.0、7.5與9.0毫克/毫升為不安定的，而且快速地及不可逆地形成藥物結晶。這些觀察暗示派克羅塔克索僅在乳液顆粒內富 α -生育酚域存在下保持溶解。因此，需要 α -生育酚對TPGS之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

最適比例以製造可安定較高派克羅塔克索濃度之乳液。

在調整至適當之張力及pH時，膠微粒溶液可用於派克羅塔克索對癌症病人之慢速IV點滴，雖然預期AUC為低的。

TPGS在 α -生育酚乳液中之用途為數種所需特徵之協同作用。首先，其本身對派克羅塔克索有親和力，大概由組成其分子結構之疏水性部份之 α -生育酚所造成。其次，水中TPGS與 α -生育酚之界面張力為約10達因/公分，其足以將自由 α -生育酚乳化，特別是在與共界面活性劑一起使用時。第三，如此技藝所已知，如TPGS之聚氧化乙基化界面活性劑藉由戲劇性地減少顆粒被肝臟及脾臟捕捉而對可注射顆粒良好地建立優異之性質，如"鞘套"。但是以TPGS作為 α -生育酚乳液之界面活性劑之意料外及獨特發現為在單一分子中發現所有三種希望之特徵。TPGS之額外優點為其在混合物中與油及溶劑(如丙二醇與聚乙二醇)形成安定自動乳化系統之事實，其建議在與 α -生育酚用於口服輸送時之協同作用。

在調整至適當之張力及pH時，膠微粒溶液可用於派克羅塔克索對癌症病人之IV點滴施藥，雖然預期AUC為低的。

實例12.

20毫克/毫升之派克羅塔克索乳液配方

藉實例4所述之方法，僅增加濃度，以5%之 α -生育酚及5%之TPGS得到含20毫克/毫升之派克羅塔克索於 α -生育酚之粗乳液。因為臨床上可用之非經腸胃乳液不需進一步增加而未試驗較高濃度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

實例 13.

其他 PEG 界面活性劑於 α -生育酚乳液之用途

各種其他之聚乙二醇化界面活性劑，例如，Triton X-100、PEG 25 聚丙二醇硬脂酸酯、Brij 35 (Sigma 化學公司)、Myrj 45、52 與 100、Tween 80 (Spectrum Quality Products 公司)、PEG 25 甘油三油酸酯 (維吉尼亞州 Hopewell 之 Goldschmidt 化學公司)，已用於將 α -生育酚乳

然而，一些其他聚乙二醇化界面活性劑之實驗無法令人信服地安定 α -生育酚乳液中之派克羅塔克索。為了證明 TPGS 之獨特用途，如實例 9 所述製備三種乳液，但是在分別之乳液中以 Tween 80 及 Myrj 52 取代 TPGS 作為主要界面活性劑。因為 Tween 80 及 Myrj 52 具有本質上等於 TPGS 之 HLB 值且製造合理地良好之 α -生育酚乳液而選擇此兩種界面活性劑。然而，在 5 毫克/毫升包括於配方中時，在預乳液製備後非常快地注意到藥物結晶，而且 Tween 80 及 Myrj 52 之經處理乳液特徵為粗的，含長度至多數微米之棒狀顆粒，其與派克羅塔克索結晶一致。不似 TPGS 乳液，其可快速地通過 0.22 微米濾器且僅有少於 1% 之藥物損失，Tween 80 及 Myrj 52 乳液因為此結晶藥物材料之存在而無法過濾。

對於具有 TPGS 之 α -生育酚派克羅塔克索乳液之意料外改良有許多可能之解釋。此藥物在 TPGS 具有良好之溶解度，至多約 100 毫克/毫升。安定藥物與載劑之錯合物最可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

能為TPGS分子中具有 α -生育酚酚環平面結構之派克羅塔克索苳基側鏈親和力之強度。此外， α -生育酚與PEG尾部之間之琥珀酸鍵聯劑為此分子之新穎特點，由此區別其結構及試驗之其他PEG化界面活性劑。

實例14.

波羅沙體為主之 α -生育酚乳液

α -生育酚	6.0克%
波羅沙體407	2.5克%
棕櫚酸抗壞血酯	0.3克%
花楸醇	6.0克%
三乙醇胺	至pH 7.4
水	其餘至100毫升

使用波羅沙體407 (BASF公司)作為主要界面活性劑製備 α -生育酚。白色乳狀預混合物在C5均化器(加拿大渥太華之Avestin公司)在45°C之進料溫度以25 Kpsi均化10分鐘，而且產物出口之急冷迴圈設為15°C。生成 α -生育酚微顆粒之細、可滅菌過濾乳液。然而，在以派克羅塔克索製造此配方時，在冷凍器中儲存過夜後注意到派克羅塔克索之沉澱，其再度劣於TPGS作為主要界面活性劑之優異用途。

實例15.

凍乾乳液配方

對實例14之乳液在水中加入Maltrin M100(愛荷華州Muscatine之Grain Processing公司)作為2x原料。等份量然

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

終

五、發明說明 (38)

後在儲存冰箱中冷凍且在真空下凍乾。在以水重組時，回復成細乳液。

凍乾配方在無限儲存壽命之凍乾製品較佳時具有用途。亦可製備含其他醣苷(如甘露醇、白蛋白或得自密蘇里州 St. Louis之Sigma化學公司之PolyPep)之可凍乾配方。

實例 16.

派克羅塔克索自 α -生育酚乳液之試管中釋放

藥物輸送載體之所需特徵之一為提供所加入藥物之持續釋放，其為經常有關改良藥學熱力學及效率之特徵。特別地，派克羅塔克索之長期循環乳液可改良藥物對身體中癌症位置之輸送。已令人驚奇地發現，在比較現今派克羅塔克索之唯一FDA許可配方[紐澤西州 Princeton之Bristol Myers Squibb (BMS)公司之Taxol[®]]時，本發明之乳液不提供派克羅塔克索之持續釋放。製備具有6毫克/毫升(QWA)及7毫克/毫升(QWB)濃度之派克羅塔克索之乳液。為了比較，Taxol含6毫克/毫升之派克羅塔克索溶於乙醇：cremophore EL 1:1 (v/v)。使用對派克羅塔克索為可自由地滲透之滲析薄膜(10仟道耳頓之MW遮斷)監測派克羅塔克索自不同配方至37°C之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液中之試管中釋放。以HPLC實行藥物在滲析前後樣品之定量。產生有關隨時間釋放之派克羅塔克索之釋放百分比及濃度之藥物放外形。如由圖4之數據可見到，經24小時自乳液滲析低於5%之派克羅塔克索，而在滲析袋外部自上市之BMS配方回收約12%。其表示來自乳液之藥物釋放相對商

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

終

五、發明說明 (39)

業可得溶液甚為緩慢。

實例 17.

含派克羅塔克索之 α -生育酚乳液之生物相容性

實行急性單一劑量毒性研究。購買各 20-25 克之老鼠且使其在許可之動物設備中適應。老鼠組 (n=3) 接受含如實例 6 所述而製備，30 至 90 毫克/公斤之派克羅塔克索於 α -生育酚乳液之配方劑量。所有之注射藉尾部靜脈填塞物而靜脈施藥。

雖然所有之注射強行以填塞物 IV 施藥，在任何劑量並未觀察到死亡或立即之毒性，甚至在 90 毫克/公斤。體重之結果示於表 2。在注射後經過 10 天之期間，在最高之組之重量損失為 17%，但是所有之組，甚至是 90 毫克/公斤，恢復或增加體重。

亦完成載體毒性研究。接受無藥物乳液之動物快速地生長，並且比接受鹽水或未注射之動物增加稍多之體重。其乃歸因於配方之維生素及熱量程度。

已觀察到大於 90 毫克/公斤之派克羅塔克索最大可容忍劑量 (MTD) (表 2)，而未注意到負面反應。其超過所報告最佳文獻值之兩倍，其中在遠低之劑量觀察到死亡。吾人著手重複之發現，FDA 許可之配方塔克索[®]在 10 毫克/公斤之填塞物靜脈劑量造成老鼠死亡。在老鼠中，塔克索[®]在吾人所試驗之所有之稀釋及劑量體制同樣地致命。相對地，實例 6 之組合物在老鼠中極可容忍，甚至比 Taxotere (Rhone-Poulenc Rorer 公司類似地商業上市之較無毒性派克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

終

五、發明說明(40)

羅塔克索)改良。

對於高藥物容忍度之一種可能之解釋為，乳液對藥物之行爲如慢速釋放倉庫，如實例16之試管中釋放數據所建議。

表2

以派克羅塔克索乳液治療之老鼠之平均體重變化

治療 (劑量, mg/kg)	動物數量	BW變化(gm)	
		第2天	第7天
鹽水	4	1.0	3.4
載體	4	1.2	3.5
派克羅塔克索乳液 (QWA) (36.3)	2	-1.0	2.2
派克羅塔克索乳液 (QWA) (54.4)	4	-1.8	1.7
派克羅塔克索乳液 (QWA) (72.6)	4	-1.5	1.6
派克羅塔克索乳液 (QWA) (90.7)	1		-1.6

實例18.

派克羅塔克索乳液之效率評估

亦評估實例6之派克羅塔克索乳液在裸鼠對抗分期B16黑色素瘤腫瘤之效率且數據示於表3。再度使用上市產品塔克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

索[®]作為參考配方。對腫瘤細胞皮下施藥且治療藉由在腫瘤施藥4日後以所示劑量行程之尾部靜脈注射開始。效率以全部壽命之增加百分比(% ILS)表示。

由表3之數據得到以下之結論：a)藉由以10毫克/公斤Q2Dx4之塔克索[®]施藥得到約10%之全部壽命增加，b)藉由較高MTD可能之劑量程度30、40或50毫克/公斤Q2Dx4之派克羅塔克索之 α -生育酚乳液施藥將%ILS值改良至30-50%，c)在乳液以30、50與70毫克/公斤Q4Dx3施藥時觀察到完美之劑量反應，在70毫克/公斤觀察到約80%之%ILS，及d)即使僅在第4日以90毫克/公斤之劑量施藥一次，得到約36%ILS。這些數據清楚地描述本發明乳液實質上改良派克羅塔克索效率之可能性。

實例19.

派克羅塔克索乳液之效率評估

比較實例6、7與8之乳液(各為QWA、QWB與QWC)在老鼠對抗B16黑素瘤之效率；再度使用塔克索[®]作為參考配方。使用與實例18本質上相同之方法。得自此研究之數據歸納於表3。效率表示為：a)腫瘤生長抑制%(%T/C，其中T與C各表示經治療及對照動物)；b)腫瘤生長延遲值(T-C)，及c)細胞死亡對數，其定義為經過3.32x腫瘤倍增時間之T-C值比例。此特定腫瘤模型之後者參數計算為1.75日。如由表4之結果所見到，所有之效率測量：腫瘤生長抑制、腫瘤生長延遲及細胞死亡對數均證明 α -生育酚乳液作為藥物輸送載體超越塔克索[®]之優異效率，特別是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

在乳液以每日70毫克/公斤之劑量施藥時。如實例16所解釋，此增加效率同樣地為改良之藥物生物相容性及/或持續釋放之結果。

表3

經QWA與Taxol[®]治療之B16腫瘤老鼠存活

治療組別及行程	平均存活時間，天數 (平均±S.E.M ^a)	%ILS ^b (相對載體) (平均±S.E.M)
載體對照(第4, 8, 12天)	13.2±0.9	----
鹽水對照(第4, 8, 12天)	15.8±1.2	19.7±8.6
Taxol [®] (10 mg/kg)(第4, 6, 8, 10天)	16.4±0.7	24.2±5.4
QWA (30 mg/kg)(第4, 6, 8天)	19.2±1.4	45.4±10.3
QWA (40 mg/kg)(第4, 6, 8天)	21.3±1.4	61.4±10.3
QWA (50 mg/kg)(第4, 6, 8天)	18.8±0.7	42.4±5.7
QWA (30 mg/kg)(第4, 8, 12天)	15.3±0.8	15.9±6.4
QWA (50 mg/kg)(第4, 8, 12天)	20.7±1.3	56.8±9.5
QWA (70 mg/kg)(第4, 8, 12天)	24.2±0.9	83.3±6.4
QWA (90 mg/kg)(僅第4天)	18.0±0.6	36.4±4.4

^aSEM=標準平均誤差

^b%ILS=全部壽命增加%=[(T-C)/C]×100，其中：

T=經治療之平均存活

C=對照之平均存活

依照NCI標準，大於50%之ILS值表示顯著之抗腫瘤活性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明(43)

表4

3種派克羅塔克索乳液與Taxol對抗早期B16黑素瘤之比較

試驗物品	劑量 mg/kg/ 天數	劑量行程 (天數)	總劑量 (mg/kg)	第15日之 腫瘤重量 中位數 (mg)	第18日之 腫瘤重量 中位數 (mg)	% T/C 第15天	T-C (天數)	細胞死亡 總數對數
對照	0	4,6,8,10	0	836	2139	----	----	----
塔克索 [®]	20	4,6,8,10	80	383	1217	46	2	0.34
QWA	20	4,6,8,10	80	381	1197	46	2	0.34
QWA	40	4,6,8,10	160	104	306	12	7	1.2
QWA	70	4,8,12,16,20	350	15	11	~2		
QWB	20	4,6,8,10	80	197	653	24	5	0.86
QWB	30	4,6,8,10	120	139	449	17	5	0.86
QWB	40	Toxic						
QWC	20	4,6,8,10	80	319	848	34	3	0.52
QWC	40	4,6,8,10	160	53	194	6	8	1.4
QWC	70	4,8,12,16,20	350	33	66	4	>15	>2.6

腫瘤倍增時間計算為1.75日。

$\%T/C = \text{腫瘤生長抑制(第15日)} = (\text{經療之腫瘤重量中位數} / \text{對照之腫瘤重量中位數}) \times 100$

$T-C = \text{腫瘤生長延遲值} = \text{治療組(T)與對照組(C)腫瘤達到預定大小(通常為750-1000毫克)之時間中位數}$

$\text{細胞死亡對數} = (T-C \text{值}) / (3.32 \times \text{腫瘤倍增時間})$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)

實例 20.

α -生育酚 / Tagat TO 混合物之自動乳化

α -生育酚 2.0 克及 Tagat TO (維吉尼亞州 Goldschmidt 化學公司) 800 毫克一起溶解。將約 80 毫克之油狀混合物轉移至試管中然後加入水。以手溫和攪拌立即發生富乳狀乳液，其與提議作為藥物輸送系統之"自動乳化系統"一致，其中界面活性劑-油混合物在暴露於水性介質時自發地形成乳液。

實例 21.

含派克羅塔克索之自動乳化配方

藉實例 1 所述之方法在 α -生育酚中製備 50 毫克 / 毫升之派克羅塔克索。加入 Tagat TO 20% (w/w)。生成混合物為透明的，黏性的且顏色為琥珀色。將 100 毫克量之油狀混合物轉移至試管。搖動混合而加入 1 毫升之水時，生成細乳液。

實例 22.

派克羅塔克索之自動乳化配方

藉實例 1 所述之方法在 α -生育酚中製備 50 毫克 / 毫升之派克羅塔克索。在真空去除乙醇之後，甚至重量比加入 20% TPGS 及 10% 聚氧化乙二醇 200 (Sigma 化學公司)。然後藉由在 37°C 將 20 毫升之去離子水加入 100 毫克之油狀混合物而實行此系統之自動乳化力之證明。在溫和混合時形成白色稀乳液，其包括以 Malvern Mastersizer (麻州 Worcester 之 Malvern Instruments 公司) 證明具有 2 微米平均大小之細

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明(45)

乳液顆粒，而且其累積分布90%小於10微米。

實例23.

α -生育酚中之伊多波糖化物乳液配方

伊多波糖化物4毫克(Sigma化學公司)溶於以下之界面活性劑-油混合物：

伊多波糖化物	4毫克
α -生育酚	300毫克
TPGS	50毫克
波羅沙體407	50毫克

使用乙醇及溫和攪拌以形成藥物在油中之透明琥珀色溶液。乙醇然後在真空下去除。

藉由在45°C加入4.5毫升之含4%花楸醇及100毫克TPGS之水且超音波振盪而形成預乳液。藉由在Emulsiflex 1000(加拿大渥太華Avestin公司)中處理而進一步降低粒度。Emulsiflex 1000主體裝有一對5毫升針筒且在使用前將全部裝置加熱至45°C。然後手動使5毫升乳液通過約10次。生成伊多波糖化物在 α -生育酚載體中之自由流動實際乳液。

注意到藉由採用以上實例之方法，伊多波糖化物在 α -生育酚之溶解形式亦可作為口服藥劑形式。

實例24.

異丁苯丙酸或Griseofulvin在 α -生育酚中之溶解

異丁苯丙酸為疼痛特效藥，而且如果有藥物刺激胃部之危險，在需要時可藉注射施藥。以下之異丁苯丙酸於 α -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (46)

生育酚中之溶液可乳化以用於非經腸胃施藥。

溫和攪拌12毫克之異丁苯丙酸(Sigma化學公司)結晶無溶劑溶於120毫克之 α -生育酚中。生成之異丁苯丙酸於維生素E之10%溶液可藉實例4、6、7、8或22所述之方法乳化。

12毫克之抗真菌化合物griseofulvin首先溶於3毫升之無水乙醇中；然後加入180毫克之 α -生育酚，而且在真空下溫和加熱而去除乙醇。生成之griseofulvin於 α -生育酚中之溶液為透明的且可藉實例4、6、7、8或22所述之方法乳化。

實例25.

維生素E琥珀酸酯乳液配方

維生素E琥珀酸酯已被建議作為治療淋巴瘤與血癌及癌症之化學預防之治療劑。以下為維生素E琥珀酸酯在 α -生育酚中乳化之組合物及方法。蔗糖酯S1170為日本東京之三菱化學食品公司之產品。由俄亥俄州Aurora之ICN Biomedicals公司得到泛白色粉末之如自由酸之維生素E琥珀酸酯。以類似之方法有或無治療劑製備加入如普勒拉尼克之其他界面活性劑，及TPGS與 α -生育酚與 α -生育酚琥珀酸酯之乳液。

α -生育酚8毫克及維生素E琥珀酸酯0.8毫克在圓底燒瓶中一起溶於乙醇。去除乙醇後，加入100毫升之水性緩衝液。鹼性緩衝液包括2%之甘油、10 mM之三乙醇胺、及0.5克%之蔗糖酯S1170。混合2分鐘後，將預乳液轉移至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (47)

Avestin C-5型均化器且均化在58°C之處理進料溫度持續約12分鐘。交互作用頭之壓力差為25至26 kpsi。在均化時，小心地監視pH，並且如所需調整至pH 7.0。在處理時小心地排除氧。生成細乳液。

實例26.

酯中之 α -生育酚含量

由販賣者提供或以HPLC測定 α -生育酚在商業可得酯中之含量：生育酚-乙酸酯、-琥珀酸酯、菸鹼酸酯、-磷酸酯及TPGS。這些溶液中自由 α -生育酚濃度低於1.0%，通常低於0.5%。

實例27.

白藜蘆醇乳液配方

白藜蘆醇為一種癌症化學預防藥，其首先如葡萄皮萃取物而發現。其已提議作為飲食補給。

白藜蘆醇得自Sigma化學公司。雖然其在乙醇中為低溶性，在加入10毫克之白藜蘆醇、100毫克之 α -生育酚、100毫克之TPGS與乙醇時，快速地形成透明溶液。在去除乙醇時，殘留透明琥珀色油。

白藜蘆醇之油狀溶液可藉以上實例之各種方法配製成用於口服輸送之自動乳化系統。

實例28.

胞壁基二肽配方

胞壁基二肽衍生自分枝菌且為胞壁基肽、分枝菌酸與脂聚醣苷類之有效之代表性免疫刺激劑。例如，其可藉由刺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

激目標之免疫系統及去除癌症而用於癌症治療，特別是關於抗癌症疫苗。近來，已提議以 muroctasin(一種合成類似物)降低細菌壁萃取物之非特定副作用。

N-乙醯基胞壁基-6-O-硬脂醯基-1-丙胺基-d-異麩胺購自 Sigma化學公司且10毫克溶於100毫克之 α -生育酚與80毫克之TPGS。使用乙醇作為共溶劑以幫助二肽之溶解，但是其藉真空下蒸發而去除，留下 α -生育酚與界面活性劑之透明溶液。

此藥物之油溶液可藉以上實例之各種方法乳化以用於非經腸胃施藥。

實例29.

含醇乳液

在嚐試改變PCT WO 95/11039專利之教示作為派克羅塔克索之口服施藥時，製造以下配方。

派克羅塔克索	0.125克
α -生育酚	0.325克
TPGS	0.425克
乙醇	0.125克

如前，派克羅塔克索溶於 α -生育酚及TPGS與乙醇(其然後在真空下去除)中。依照乾燥重量，殘餘乙醇低於3毫克(0.3% w/w)。然後將新鮮之無水乙醇0.125克加回配方中。混合後，藉以下之實驗模擬口服施藥之配方(如在膠囊中)之適合度。在37°C將100毫克之自由流動油等份量加入20毫升之水中且以搖動混合器溫和地混合。生成細乳液。但

五、發明說明(49)

是在20分鐘後，顯微鏡顯示有大量玫瑰形結晶生長，其為派克羅塔克索沉澱之特徵。結論為此配方不適合派克羅塔克索之口服施藥，因為大量藥物在進入十二指腸時為結晶形式，其在此因其物理形式而不被吸收。由此配方推測過量乙醇組合高比例之TPGS對 α -生育酚造成觀察到藥物結晶。

實例30.

含醇 α -生育酚乳液

在嘗試改變PCT WO 95/11039專利之教示作為派克羅塔克索之皮下施藥時，製造以下配方。

派克羅塔克索	0.050克
α -生育酚	0.100克
卵磷脂	0.200克
乙醇	0.100克
丁醇	0.500克

如前，派克羅塔克索溶於 α -生育酚及TPGS與乙醇(其然後在真空下去除)中。依照乾燥重量，殘餘乙醇低於2毫克(0.5% w/w)。然後將新鮮之無水乙醇0.100克及正丁醇0.500克加回配方中。生成透明油。藉由鹽水摻和物之標準學實務試驗注射濃縮物在施藥時之生物相容性。將約200毫克之油置入20毫升之鹽水中且混合。立即發生大片不溶材料且最大量之材料濃密地沉積在試管壁上。混合物顯然不適合任何路徑之非經腸胃施藥，而且推測完全無關配方中所含藥物之身份。藉試湊法得知卵磷脂因其低HLB(約4)作

五、發明說明 (50)

為 α -生育酚之界面活性劑為不良之選擇。其他在此所述適合非經腸胃施藥之細乳液之成功實例均以高HLB界面活性劑製造。這些界面活性劑包括TPGS (HLB約17)、波羅沙體407 (HLB約22)及Tagat TO (HLB約14.0)。通常發現 α -生育酚乳化以HLB>10，較佳為大於12之主要界面活性劑最佳地實行。卵磷脂並非此類，雖然其可作為共界面活性劑。比較下，典型三甘油酯之o/w乳液為以HLB為7至12之界面活性劑製造，證明 α -生育酚因 α -生育酚之極性及極為疏水性而為獨特種類，此因素亦有利於親脂性及微親脂性藥物在 α -生育酚中之溶解度。參見Emulsions: Theory and Practice，第2版，第248頁(1985)。

實例31

如下製備可用於本發明之各種配方(表5)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (51)

表 5

可注射派克羅塔克索 乳液之組合物		A		B	
		(分離界面活性劑)		(油中全部界面活性劑)	
		重量 (g)	重量 (%)	重量 (g)	重量 (%)
油相	派克羅塔克索	0.50	0.51	0.53	0.52
	PEG 400	6.02	6.04	6.38	6.30
	TPGS	3.78	3.80	5.32	5.25
	普勒拉尼克 F127			1.07	1.05
	維生素E	8.04	8.07	8.51	8.40
水相	TPGS	1.25	1.26		
	普勒拉尼克 F127	1.01	1.01		
	水	79.00	79.31	79.50	78.48
	總共	99.60	100.00	101.30	100.00

配方 A - 分離界面活性劑

- 1) 1.25克之TPGS及1.01克之普勒拉尼克F127藉加熱及攪拌溶於79.00克之注射用水。
- 2) 0.533克之派克羅塔克索在75°C藉混合(低切力)溶於6.354克之PEG 400。
- 3) 在45°C加入及混合(低切力)3.992克之TPGS及8.490克之維生素E直到TPGS融化且混合物為目視均質的。此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

油相表示稍微過量而解釋步驟4之不完全轉移。

- 4) 將水相(步驟1)加熱至45°C且在中切力(實驗室混合馬達)混合,同時經1分鐘倒入45°C油相(步驟2+3)。混合持續超過2分鐘以形成粗乳液。
- 5) 乳液在Avestin C5中在22 Kpsi最大衝程壓力以連續循環模式均化1小時。
- 6) 針對步驟4時之油相不完全轉移修正表中所示之實際量及百分比。

此種利用分離界面活性劑之方法可用於特定界面活性劑在油相中之溶解度有限之情形。

配方B-油相中之全部界面活性劑

- 1) 1.066克之派克羅塔克索在75°C藉混合(低切力)溶於12.887克之PEG 400。
- 2) 在50-60°C加入及混合(低切力)10.739克之TPGS及2.157克之普勒拉尼克F127直到兩種界面活性劑均完全溶化/溶解。
- 3) 在45-50°C加入及混合(低切力)17.176克之維生素E直到混合物為目視均質的。
- 4) 經1分鐘將21.8克之步驟1-4製造之油相加入79.5克之水中同時在中切力(實驗室混合馬達)混合。混合持續總共3分鐘以形成粗乳液。
- 5) 乳液在Avestin C5中在22 Kpsi最大衝程壓力以連續循環模式均化30分鐘。

由處理觀點,使所有之界面活性劑均在油相中為有利

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

的。預乳液之分散及後續均化均有利的，而且可避免高熔點界面活性劑(如TPGS)之可能使膠化。

實例32.

伊多波糖化物乳液

如下製備加入2毫克/毫升之伊多波糖化物之維生素E乳液(6.0%之維生素E、3.5%之TPGS、6.0%之PEG 400、8%之普勒拉尼克F-127)：

- 1) 0.1044克之伊多波糖化物溶於3.1435克之PEG 400(在65°C 5分鐘)。
- 2) 加入及混合2.0447克之TPGS及3.1563克之維生素E直到完全溶解。
- 3) 油相在44°C混合42.4克之注射用水，其中加入0.5克之普勒拉尼克F-127(水相在與油相混合前藉沸騰脫氣)且藉簡單超音波振盪形成預乳液。
- 4) 在Avestin C5以22-24 Kpsi均化時形成細乳液。

實例33.

伊多波糖化物乳液

如下製備加入2毫克/毫升之伊多波糖化物之含PEG 300之 α -生育酚乳液：

伊多波糖化物首先溶於PEG-300(在72°C 10分鐘)。然後將TPGS與維生素E加入藥物溶液中。水相(含波羅沙體407之WFI)在使用前藉沸騰脫氣。藉由在45°C將5克之油相加入45克之水中而製備預乳液。在3分鐘混合後，預乳液以25 Kpsi均化30分鐘以製造細乳液。乳液之最終組合物示

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

於以下：

<u>成份</u>	<u>組合物 (% , w/w)</u>
伊多波糖化物	0.2
維生素E	3.0
TPGS	1.5
PEG-300	3.0
波羅沙體 407	1.0
WFI(注射用水)	92.3
實例 34.	

另外之注射用派克羅塔克索乳液示於表6。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

表6. 可注射派克羅塔克索乳液之組合物

可注射派克羅塔克索 乳液之組合物		C (分離界面活性劑)		D (油中所有界面活性劑)		E (油中所有界面活性劑)	
		重量 (g)	重量 (%)	重量 (g)	重量 (%)	重量 (g)	重量 (%)
		油相	派克羅塔克索	2.0	0.4	0.55	1.1
	PEG 400	32.0	6.4	3.36	6.7	10.0	10.0
	TPGS	18.85	3.77	2.60	5.2	4.3	4.3
	普勒拉尼克 F127			0.52	1.0	5.1	1.1
	維生素E	40.5	8.1	4.19	8.4	7.2	7.2
水相	TPGS	6.4	1.28				
	普勒拉尼克 F127	5.0	1.0				
	水	395.25	79.05	41.0	82.0	79.5	79.5
	總共	500.0	100.0	52.2	104.4	102.6	102.6

實例35.

用於本發明之各種自動乳化乳液之組合物示於表7。

五、發明說明 (56)

表 7. 自動乳化乳液

自動乳化乳液 之組合物	SEFP-1		SEFP-2	
	重量 (g)	重量 (%)	重量 (g)	重量 (%)
派克羅塔克索	0.255	5.11	0.258	5.14
維生素E	1.989	19.88	2.242	44.70
TPGS	0.992	19.99	0.765	15.25
PEG 400	1.502	30.11	0.999	19.92
普勒拉尼克F127	0.250	5.01		
索盧妥HS15			0.752	14.99
總共	4.988	100.00	5.016	100.00

如下合成表 7 中所述之乳液。

SEFP-1

將派克羅塔克索與 PEG 400 一起加熱至 60-67°C 且攪拌直到藥物溶解於 PEG 中 (15 分鐘)。然後加入 TPGS 與普勒拉尼克 F127 且在 70°C 攪拌 10-15 分鐘以溶解界面活性劑。最後，加入維生素 E (α -生育酚) 且在 55°C 混合 5-10 分鐘直到混合物為透明及均質的。在以水相稀釋時，得到細乳液。

SEFP-2

派克羅塔克索與 PEG 400 首先在 65-75°C 加熱 45 分鐘，加入 TPGS 且在持續攪拌 30 分鐘以完全溶解三種成份且製造透明溶液。最後，加入索盧妥 HS-15 及維生素 E 且在 55°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

混合約5分鐘以得到透明及均質之液體。在以水相稀釋時，得到細乳液。

實例36.

另外之派克羅塔克索自動乳化乳液之組合物示於表8。

表8. 自動乳化乳液

自動乳化乳液 之組合物	SEFP-3		SEFP-4	
	重量 (g)	重量 (%)	重量 (g)	重量 (%)
派克羅塔克索	0.10	2	0.05	1
α -生育酚	1.40	28	0.50	10
TPGS	1.00	20	0.95	19
PEG400	1.00	20	1.00	20
索盧妥HS-15	1.50	30	2.50	50
總共	5.00	100	5.00	100

藉由首先在60-70°C以低切力混合將派克羅塔克索溶解於索盧妥HS-15+PEG 400 (<30分鐘)而製備SEFP-3與SEFP-4，然後加入TPGS及 α -生育酚且簡單地混合以形成透明溶液。在室溫可觀察到TPGS固化但是在37°C保持為透明液體。

如下測定SEFP-3與SEFP-4在稀釋時之乳液粒度：0.2毫升之SEFP-3或SEFP-4在37°C在100毫升之磷酸鹽緩衝鹽水中使用攪拌棒藉低切力混合5分鐘而稀釋。快速地形成乳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

液，以 Malvern Mastersizer 測量其粒度。SEFP-3 與 SEFP-4 之體積平均直徑各發現為 2.49 與 1.55 μm 。

對於有效之自動乳化系統，生成乳液之平均滴徑應小於 10 μm 且較佳為小於 5 μm 。

實例 37

加入聚乙二醇化磷脂之派克羅塔克索乳液

製備加入 DMPE-PEG₂₀₀₀ (二肉豆蔻醯基磷脂醯乙醇胺 - 聚乙二醇 2000) 之乳液 (表 9)。在存在時，派克羅塔克索首先在 75 °C 藉低切力混合溶於 PEG 400。加入其他成份且簡單地混合 (在溶化 TPGS 後，而且在 DMPEG-2 之情形為 P 407) 以形成透明溶液。在乳化前施加真空以將油相脫氣，而且使油相為 45 °C。將水沸騰 15 分鐘以脫氣，然後亦為 45 °C。二相在 45 °C 以低至中切力混合以形成預液。對於配方 DMPE-PEG-P2、DMPE-PEG-P3 與 DMPE-PEG-P4，其藉由僅將溫水加入油相且以手及超音波攪拌而完成。藉由將油相倒入水中同時以實驗室混合馬達攪拌而製備 DMPE-PEG2 之預乳液。預乳液立即在 Avestin C5 均化器中以 20-22K psi 最大衝程壓力均化，以製造具有 200 nm 之平均滴徑及 99% 累積分布之細乳液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(59)

表9. 加入聚乙二醇化磷脂之派克羅塔克索乳液

	DMPE-PEG-1		DMPE-PEG-2		DMPE-PEG-3		DMPE-PEG-4	
	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)
派克羅塔克索	0.53	1.1	0.96	1.0				
PEG 400	3.07	6.1	5.77	5.8	1.8	6.0	1.84	6.1
TPGS	2.59	5.1	4.62	4.7	1.51	5.0	1.22	4.1
DMPE-PEG ₂₀₀₀	0.53	1.1	0.20	0.2	0.30	1.0	0.62	2.1
波羅沙體407			0.96	1.0				
維生素E	4.11	8.2	7.71	7.8	2.42	8.1	2.14	7.2
水	39.50	78.5	79.00	79.6	24.0	79.9	24.1	80.5
總共	50.33	100.0	99.23	100.0	30.03	100.0	29.92	100

實例37

效率數據

如實例18與19所述，評估配方D(表6)在它鼠對B16黑素瘤之效率，而且數據歸納於圖5。比較性效率數據示於表10。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

表 10

B16黑素瘤腫瘤模型之比較性效率：塔克索[®]相對SONUS派
克羅塔克索乳液"QW 8184"

試驗 物件	劑量 (mg/kg /天數)	行程 (天數)	總劑量 (mg/kg)	天數之腫瘤重量中位數						% 死亡率 (第 17 天)	% T/C 第13天	T-C (日數)	細胞 死亡 對數
				1	4	7	10	13	17				
鹽水	80當量	q4dx5	---	8 0	245	1271	1800	2916	14114	60	---	---	---
塔克索 [®]	20	qdx5	100	6 9	123	331	2	2192	4901	20	75	5	0.9
配方D	60	q3dx5	300	1 0 8	106	221	234	400	400	60	14	13	2.3

$\%T/C = \text{腫瘤生長抑制} (\text{經療之腫瘤重量中位數} / \text{對照之腫瘤重量中位數}) \times 100$

T-C = 腫瘤生長延遲值 (治療組 (T) 與對照組腫瘤 (C) 達到預定大小 (>750毫克) 之時間中位數)

細胞死亡對數 = $(T-C \text{ 值}) / (3.32 \times \text{腫瘤倍增時間})$ 腫瘤倍增時間計算為 1.75 日。

與表 4 之腫瘤生長抑制、腫瘤生長延遲及細胞死亡對數數據一致之效率評定表示使用配方 D 比塔克索[®]大為改良。

實例 38.

物理安定性數據

以儲存時之可能粒度變化評定配方 D 之物理安定性且數

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(61)

據示於表11。

表11

配方D之物理安定性

儲存天數 (2-8°C)	體積~重量粒度(nm)	
	平均滴徑	小於以下之顆粒之99%分布
2	71.3	154.6
3	69.3	151.8
10	67.7	151.6
15	69.8	150.8
28	66.3	152.3
30	66.9	150.3

使用Nicomp 370次微米粒度分析儀測量粒度。如由表11之數據所見到，在顆粒之平均粒度或99%累積分布未觀察到重大之變化。後者參數經常作為顆粒黏聚及生長之指標。此外，在儲存時未觀察到沉澱或其他總變化。長期安定性正進行中。

實例39

化學安定性

使用實例5之步驟以HPLC監測配方D之化學安定性(表6)，而且數據示於表12。HPLC用以將派克羅塔克索及降解劑之濃度定量。在表12中，藥物濃度等於藥物效力。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (62)

表 12. 配方 D 之化學安定性

儲存天數	藥物濃度
(2-8°C)	(mg/ml)
0	9.53
10	9.54
19	9.39
32	9.54

由此數據顯然可知，配方 D 之藥物效力在這些儲存條件下保持不變。

此外，在儲存時間時未觀察到藥物降解。

實例 40.

含 PEG 300 或 NMP 之乳液

含 PEG 300 或 NMP (N-甲基-2-吡咯啉酮) 且加入 10 毫升 / 毫克之派克羅塔克索之 α -生育酚乳液示於表 13。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

表 13

成份	PEG 300		NMP	
	重量 (g)	重量 %	重量 (g)	重量 %
派克羅塔克索	0.05	1.0	0.05	1.0
PEG 300	0.32	6.2		
NMP				
(N-甲基-2-吡咯啉酮)			0.18	3.6
TPGS	0.25	4.9	0.25	5.0
波羅沙體 407	0.05	0.9	0.05	1.0
維生素E	0.40	7.9	0.43	8.7
水	4.00	78.9	4.00	80.7
總共	5.07	100.0	4.96	100.0

在兩種情形，派克羅塔克索首先以低切力混合溶於溶劑(PEG 300或NMP)中。對PEG 300使用加熱至60°C以加速溶解，而對NMP配方，在室溫數分鐘足以溶解藥物。然後加入剩餘之成份(除了水)，而且混合物以低切力混合加熱至60-65°C以融化固態界面活性劑且製造均質透明溶液。使溶液為45°C，然後加入45°C之水。生成混合物在中切力下處理以製造濃、白色粗乳液，其外觀非常類似配方D之預乳液(表6)。這些乳液可進一步在高壓均化以製造細乳液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(64)

實例41

配方D(QW 8184)之大規模製備

使用類似先前實例所述之步驟，以2×2公升之小批大規模地製造具有以下組合物(陰影區域表示組合物之油及水相含量)之配方D(表6)：

表14

成份	小批1		小批2	
	油相中之量(g)	重量(%)	油相中之量(g)	重量(%)
派克羅塔克索	21	1.01	21	1.01
PEG400	123.6	5.96	123.6	5.92
α -生育酚	164.8	7.94	164.8	7.89
TPGS	103	4.97	103	4.93
波羅波體407	20.6	0.99	20.6	0.99
油相總量	433	20.97	413.2	20.73

對於預乳液之製備，416.8克之小批1油相及413.2克之小批2油相混合1580克之注射用水(在46°C 5分鐘)。在均化時，製造具有約70 nm之平均滴徑之細乳液，即，非常類似小規模之配方D(表11)。此放大配方進一步藉由經0.2微米濾器而滅菌。

實例42

無藥物乳液之溶血活性評估

如實例41所述製備具有以下組合物之大規模(2.5公升)之無派克羅塔克索配方D：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (65)

表 15

成份	油相中之量 (g)	重量 %
PEG400	154.5	5/97
α -生育酚	206	7.96
TPGS	128.8	4.97
波羅沙體407	25.8	1.00
油相總量	515.1	19.89

對於預乳液之製備，496.7克之油相混合2000克之注射用水(在46°C 5分鐘)。在均化及濾器滅菌時，使用以下之步驟評估此配方與人血之總溶血反應：

藉 Vacutainer 棒以肝素收集自願者之健康血液。血漿起初為草莓色且溶血為陰性。數滴全血及無藥物乳液在覆片下接觸在一起且以顯微鏡觀察數分鐘。在接觸時，紅血細胞(RBCs)保持為正常紅細胞。未注意到乳液顆粒之顯著凝結。未注意到血小板或WBC形態之總變化。然後全血及載體在試管中以1:1及5:1 v/v混合。至於對照，全血混合注射用鹽水1:1。所有之混合物在37°C培養且在10及30分鐘檢查。在所有三個管中之上清液為草莓色及透明的。由此研究得到結論為乳液載體與血液之間並無立即之總溶血反應。相對於界面活性劑誘發RBC溶血之文獻中之許多報告，其建議紅細胞膜之形態未被存在於乳液中之界面活性劑擾亂。

實例 43

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(66)

物理安定性數據

表16顯示實例41之放大配方在4°C或25°C儲存9個月之長期安定性。顯然至少在此儲存時間，平均滴徑及99%累積分布均未由其約65與150 nm之起初值重大地改變，而且乳液維持在規格內。

表16. QW8184之物理安定性

儲存時間 (月數)	平均滴徑, nm (平均±sd)		99%累積分布, nm (平均±sd)	
	4°C	25°C	4°C	25°C
0.0	64±0.8	63±2.1	150±0.7	150±0.7
0.5	67±2.9	63±2.5	152±2.8	149±2.5
1.1	64±2.5	65±2.5	149±2.0	152±2.1
3.1	66±1.2	62±2.0	150±1.2	148±2.5
6.1	63±1.2	64±3.1	150±1.5	152±4.0
9.2	64±2.1	62±1.0	152±2.1	153±0.7
12.3	65±2.1	63±0.5	151±0.7	151±0.7
18.3	65±2.3	61±2.7	152±1.5	151±2.7

實例44

化學安定性

實例41之放大配方關於派克羅塔克索效力及已知降解劑之含量之9個月化學安定性數據示於表17與18。如由這些結果所見到，藥物效力或已知降解劑含量並無重大變化，而且產物在兩種儲存溫度均保持在規格內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

表 17. 在 4°C 之派克羅塔克索效力及降解劑

儲存時間 (月數)	派克羅塔克索 效力 平均±sd, n=3 (mg/ML)	降解劑 (%, 平均±sd, n=3)		
		7-Epi-派克羅 塔克索	Baccatin-3	10-去乙酰基- 派克羅塔克索
0.0	8.22±0.64	0.17±0.01	0.12±0.01	0.15±0.01
0.5	9.48±0.08	0.32±0.05	0.15±0.00	0.16±0.00
1.1	8.79±0.53	0.31±0.03	0.17±0.00	0.17±0.00
3.1	9.50±0.07	0.61±0.03	0.20±0.00	0.20±0.00
6.1	9.27±0.17	0.28±0.02	0.17±0.01	0.18±0.02
9.2	9.21±0.12	0.36±0.02	0.17±0.00	0.18±0.01
12.3	8.80±0.30	0.30±0.04	0.21±0.04	0.20±0.03
18.3	9.00±0.10	0.29±0.02	0.17±0.01	0.16±0.01

表 18. 在 25°C 之派克羅塔克索效力及降解劑

儲存時間 (月數)	派克羅塔克索 效力 平均±sd, n=3 (mg/ML)	降解劑 (%, 平均±sd, n=3)		
		7-Epi-派克羅 塔克索	Baccatin-3	10-去乙酰基- 派克羅塔克索
0.0	8.22±0.64	0.17±0.01	0.12±0.01	0.15±0.01
0.5	9.10±0.65	0.33±0.00	0.17±0.00	0.17±0.01
1.1	8.06±0.75	0.32±0.04	0.17±0.00	0.17±0.01
3.1	9.19±0.79	0.65±0.05	0.22±0.00	0.22±0.00
6.1	9.11±0.71	0.33±0.02	0.16±0.02	0.15±0.03
9.2	9.02±0.68	0.36±0.02	0.18±0.01	0.18±0.01
12.3	8.30±0.80	0.35±0.07	0.21±0.04	0.21±0.04
18.3	8.60±0.76	0.28±0.02	0.18±0.00	0.16±0.01

實例 45

效率評估

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

如實例 18、19 與 37 所述，評估實例 41 之配方對抗 B16 黑素瘤之效率，而且結果歸納於表 18。

表 19. QW8184 在 B16 黑素瘤模型相對 Taxol[®] 之抗腫瘤活性

試驗物件	劑量 mg/kg n=8	行程 天數	存活 (平均±SD) 天數	%T/C ^a 第 20 日	%TGI ^b 第 20 日	T-C ^c 天數	細胞死亡對數 ^d
鹽水	對照	q3dx5	17±2	-	-	-	-
載體	對照	q3dx5	20±1	93	3	3	-
塔克索 [®]	20	q3dx5	19±5	77	23	3	0.5
QW8184	20	q3dx5	28±7	11	89	10	1.8
QW8184	40	q3dx5	33±5	0	100	17	3.0

^a : %T/C=(經療之腫瘤重量中位數/對照之腫瘤重量中位數)
× 100

^b : %TGI=100-(%T/C)

^c : T-C=腫瘤生長延遲值(治療組(T)與對照組(C)腫瘤達到預定大小(>750毫克)之時間中位數)

^d : 細胞死亡對數=(T-C值)/(3.32×腫瘤倍增時間)

在所有之效率終點之前，QW8184 以包括或超過塔克索[®]之 MTD 但仍可容忍之劑量在老鼠呈現優異之抗腫瘤活性。此效果未以派克羅塔克索之先前可注射乳液報告過。MTD 為由急性毒性研究得到之最大容忍劑量。

實例 46

效率評估

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (69)

QW8184(實例41)對抗人類卵巢異種移植物IGROV-1之抗腫瘤活性，其使用上市產品塔克索[®]作為參考配方。裸鼠以套針皮下移植由裸鼠宿主之皮下生長腫瘤培養之IGROV-1人類卵巢癌。在腫瘤大小為約5×5毫米時，動物配對組成治療及對照組，每組含9隻耳朵有標籤之帶腫瘤老鼠。QW8184以20、40與60毫克/公斤以q3dx5、q4dx5、及qdx5行程靜脈施藥。塔克索[®]以其最大容忍劑量20毫克/公斤以相同之行程靜脈施藥。老鼠每週稱重兩次，並且由第1日起以圓規取得腫瘤測量且轉化成腫瘤重量毫克數。在對照腫瘤達到約1克時中止實驗，並且將腫瘤切片及稱重且計算各組之平均腫瘤重量。數據歸納於表20。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (70)

表 20. QW8184在IGROV-1人類卵巢腫瘤異種移植動物相對
塔克索[®]之抗腫瘤活性

組別	行程	劑量 (mg/kg)	最終腫瘤重量 (平均±SEM, mg)	%TGI	完全收縮 之老鼠
鹽水	q3dx5	對照	874.8±178.6	-	0
QW8184	q3dx5	載體	839.9±80.4	4.4	0
QW8184	q3dx5	20	115.9±39.1	93.4	2
QW8184	q3dx5	40	0.1±0.1	-	8
QW8184	q3dx5	60	0.0±0.0	-	7
QW8184	q4dx5	20	69.2±28.4	99.9	3
QW8184	q4dx5	40	0.0±0.0	-	9
QW8184	q4dx5	60	4.9±4.9	-	8
QW8184	qdx5	20	158.2±56.7	88.7	3
塔克索 [®]	q3dx5	20	22.3±14.2	-	3
塔克索 [®]	q4dx5	20	24.0±11.5	-	3
塔克索 [®]	qdx5	20	16.7±9.6	-	2

QW8184在20、40與60毫克/公斤在q3dx5或q4dx5行程之施藥在所有之劑量生成接近100%腫瘤生長抑制，其各具有2、8與7及3、9與8個完全腫瘤反應。比較下，塔克索[®]之施藥在兩種行程均生成3個完全腫瘤反應。在qdx5行程，QW8184及塔克索[®]之抗腫瘤活性類似。然而，QW8184被較佳地容忍且無毒性死亡，而在塔克索[®]注意到六個毒性死亡。QW8184以劑量有關方式對抗IGROV-1人類卵巢異種

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (71)

移植物模型為高度有效，不論劑量行程如何，而且其比塔克索[®]較佳地容忍。

實例 47

藥學熱力學研究

在老鼠以單次 10 毫克/公斤靜脈施藥測定實例 41 之配方 (QW8184) 之藥學熱力學，其使用塔克索[®]作為參考配方。以 3 小時浸注 (Taxol[®]) 或填塞物劑量 (QW8184) 對雄鼠或雌鼠靜脈施藥。在劑量施藥後 0-72 小時收集血液樣品，藉離心製備血漿且使用高性能液相層析術 (HPLC) 法及 LC/MS/MS 偵檢分析派克羅塔克索濃度。使用模型獨立法以平均複合血漿濃度-時間外形實行藥學熱力學分析。推衍之藥學熱力學參數示於表 21。如下測定藥學熱力學參數：

T_{max} ：達到最高血漿含量 (C_{max}) 所需之時間

C_{max} ：藥物之最高血漿濃度

AUC_{0-t} ：在血漿濃度-時間曲線下由時間零至時間 t (血漿樣品收集結束) 之非外插區域

$AUC_{0-\infty}$ ：在血漿濃度-時間曲線下由時間零至無限大之外插區域

K_e ：排除速率常數

$T_{1/2}$ ：排除半生期

V_d ：分布體積

CL：血漿清澈度

V_{ss} ：穩定狀態之分布體積

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (72)

表 21. QW8184 或 塔克索[®] 以 10 毫克/公斤 (70 毫克/平方米) 對老鼠靜脈施藥後之派克羅塔克索推衍之藥學熱力學參數

藥學熱力學參數	QW8184		Taxol [®]	
	雄性	雌性	雄性	雌性
$T_{max}(hr)$	0.083	0.083	3	3
$C_{max}(ng/mL)$	58950	53900	5867	7227
$AUC_{0-t}(ng.hr/mL)$	35504	32761	18138	22701
$AUC_{0-\infty}(ng.hr/mL)$	35551	32829	18347	23002
$K_e(hr^{-1})$	0.0940	0.1375	0.1283	0.0754
$T_{1/2}(hr)$	7.38	5.04	5.40	9.20
$V_d(L/kg)$	2.99	2.22	4.25	5.77
$CL(L/hr/kg)$	0.281	0.305	0.545	0.435
$V_{ss}(L/kg)$	0.228	0.242	1.44	1.09

QW8184 之靜脈填塞物施藥後之 C_{max} 及 $AUC_{0-\infty}$ 值均遠比塔克索[®] 之靜脈浸注後之對應值高。派克羅塔克索在血漿中之終止 $T_{1/2}$ 對於兩種治療為類似的。塔克索[®] 之組織結合比 QW8184 廣泛，如在穩定狀態之分布體積 (V_{ss}) 之差異所示。雄性與雌性動物之間未觀察到派克羅塔克索之藥學熱力學參數之重大差異。

實例 48

用於靜脈施藥之派克羅塔克索之生育三烯酚乳液

製備以下之生育三烯酚乳液，其含 5 毫克/毫升之派克羅塔克索且適合在老鼠用於靜脈癌治療。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

由 Golden Jomalina Food Industries 公司 (馬來西亞之 Kuala Lumpur) 得到 Gold Tri-E[®] 生育三烯酚濃縮物。泛紅棕色油之 HPLC 檢驗顯示四個主要峰。吾人估計油之 α TE 為 ~ 0.3 ，主要由於約 20% 之殘餘 d- α -生育酚含量。其以 2 份之 δ -生育酚 (Sigma 化學公司) 稀釋以將 α TE 調整至 0.1。藉由首先將派克羅塔克索以熱及超音波溶於 PEG-400 而製備藥物油溶液。然後加入 TPGS 及生育三烯酚油。最後，加入波羅沙體且在 72°C 溶化而產生均勻透明琥珀色油。混合物在 rotevap 在真空下脫氣且保持在 45°C 直到使用。

成份	油相中之重量	最終百分比 (%)
PEG-400	3.10 gm	6.0%
派克羅塔克索	0.25 gm	0.5%
TPGS	2.52 gm	5.0%
生育三烯酚油混合物	4.03 gm	8.0%
波羅沙體	0.50 gm	1.0%

在加成前使包括 40 毫升之 5 mM 檸檬酸 TEA 緩衝液，pH 6.8 之水相升至 45°C。在加成時，生成混合物劇烈地混合以鬆開燒瓶壁上之任何黏附油。懸浮液然後置於進料容器中且在 C5 均化器 (加拿大渥太華之 Avestin 公司) 中以連續循環處理 10 分鐘。處理條件為 45°C 進料溫度，20 kpsi 處理壓力，120 毫升/分鐘流速。將設為 22°C 之熱交換器置於出口以去除均化器產生之過量熱。在穩定狀態均化時，進料容器中之溫度測量為 44°C。

五、發明說明 (74)

處理後，收集產物且冷卻至室溫。乳液然後最後經 $0.2 \mu\text{m}$ 濾器過濾而滅菌，而且在 Nicomp 370 光子校正光譜計上測量時具有 $\sim 70 \text{ nm}$ 之平均粒度。爲了處理之方便起見，加入 Gentamycin $15 \mu\text{g}/\text{毫升}$ 作爲防腐劑。

其低黏度之結果，使用富生育三烯酚部份 (Gold Tri-E) 使乳液比以 d,1- α -生育酚 (Roche Vitamins 公司) 作爲油相之類似乳液實質上更易處理。

實例 49

用於靜脈施藥之派克羅塔克索之 δ -生育酚乳液

小規模混合物在配方發展中具有價值。在此實例中，由 Sigma 化學公司得到 90% 純度之具有 ~ 0.0 之 αTE 含量之 d- δ -生育酚。依照下表製備各混合物之藥物溶液：

系統	派克羅塔克索 (mg)	δ -生育酚 (mg)
A	8.5	83.2
B	12.0	81.4
C	20.2	84.4

首先使用脫水乙醇溶解藥物結晶。樣品然後在 rotevap 置於真空下直到乙醇去除，如重量分析所測定。冷卻及檢驗所有之樣品。各樣品包括派克羅塔克索在 δ -生育酚之深琥珀色油中之溶液且爲光學上透明的。計算之派克羅塔克索於油中濃度示於以下。

五、發明說明 (75)

系統	派克羅塔克索濃度
A	9.3 gm%
B	12.8 gm%
C	19.3 gm%

在這些油/藥物混合物中加入50毫克之TPGS及10毫克之波羅沙體407作為界面活性劑。加入PEG-400 60毫克作為滲透質。混合物以熱溶解以形成金色油。如果視情況地選擇TPGS界面活性劑，這些油之 α TE含量為0.08 α TE單位，而且如果僅使用生育酚油相測量則為0.0 α TE單位。

此油-藥物濃縮物然後濃縮至45°C且加入850 μ L之溫水。使用微尖超音波笛製備粗預乳液。顯微鏡檢驗顯示實質上小於10 μ m直徑之顆粒之稠懸浮液，其在均化器中進一步處理，調整pH及滲透強度，並且最終滅菌過濾而適合非經腸胃注射。

實例50

用於靜脈注射施藥之派克羅塔克索(BMS-188797)之碳酸甲酯衍生物之乳液配方

BMS-188797首先溶於乙醇中然後加入 α -生育酚、Myvacet 9-45(如存在)、TPGS、波羅沙體407、及PEG 400，且在高溫(約60°C)混合。然後在高溫在真空下去除乙醇以產生加入藥物之透明油相。其繼而在45°C混合注射用水以製備預乳液。藉由在Avestin C5均化器中以19-20 Kpsi且溫度維持在35至45°C而將預乳液均化10-15分鐘而製備最終乳液。一些代表性乳液之組合物示於下表。這些乳液之平均

五、發明說明 (76)

滴徑及99%累積分布測定為各小於0.1至0.2 μm 。這些乳液為可過濾滅菌的，在室溫為安定的，而且在動物中極可容忍及有效。

配方組合物	A (% w/w)	B (% w/w)	C (% w/w)
BMS-188797	0.32	0.5	0.5
a-生育酚	8.0	15.0	10.0
Myvacet 9-45 (蒸餾之乙醯化 單甘油酯)	-	-	5.0
TPGS	5.0	7.5	6.5
波羅沙體407	1.0	2.5	1.0
PEG 400	6.0	6.0	6.0
水	79.7	68.5	71.0

實例52

可拉里斯若黴素之乳液配方

由Wockhardt公司(印度Delhi)得到如自由鹼之可拉里斯若黴素，一種大環內酯抗生素。由Eastman(田納西州Freeport)得到維生素E琥珀酸酯(VESA)。由Abitec公司(威斯康辛州Janesville)得到Capmul MCM；由BASF公司(紐澤西州Parsippany)得到波羅沙體F127；由Spectrum化學公司(加州Gardenia)得到PEG-400，及由Sigma化學公司(密蘇里州St Louis)得到d- δ -生育酚。使用2份 δ -生育酚製備包括

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (77)

d- δ -生育酚及Capmul MCM之油相。油相之 α TE為0.0。然後如下表所示加入界面活性劑及可拉里斯若黴素。在70°C使用無水乙醇溶解成份且乙醇然後在真空下去除。

成份	油相中之重量	最終百分比(%)
δ -生育酚	2.53 gm	5.0%
Capmul MCM (C ₈ /C ₁₀ 單-/二甘油酯)	1.28 gm	2.5%
波羅沙體F127	2.98 gm	3.0%
可拉里斯若黴素	0.53 gm	0.5%
維生素E琥珀酸酯	0.45 gm	0.9%

在加成前使包括40毫升之5 mM檸檬酸TEA緩衝液，pH 6.8之水相升至45°C。在加成時，生成混合物劇烈地混合以鬆開燒瓶壁上之任何黏附油。懸浮液然後置於進料容器中且在C5均化器(加拿大渥太華之Avestin公司)中以連續循環處理3分鐘。處理條件為45°C進料溫度，20 kpsi處理壓力，120毫升/分鐘流速。將設為22°C之熱交換器置於出口以去除均化器產生之過量熱。在穩定狀態均化時，進料容器中之溫度測量為44°C。

處理後，收集產物且冷卻至室溫。乳液然後最後經0.2 μ m濾器過濾而滅菌，而且在Nicomp 370光子校正光譜計上測量時具有52 nm之平均粒度。

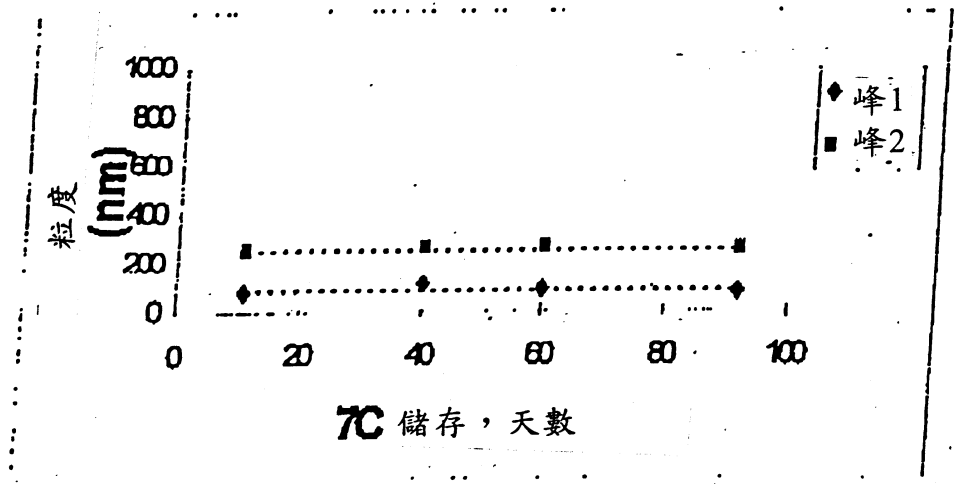
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

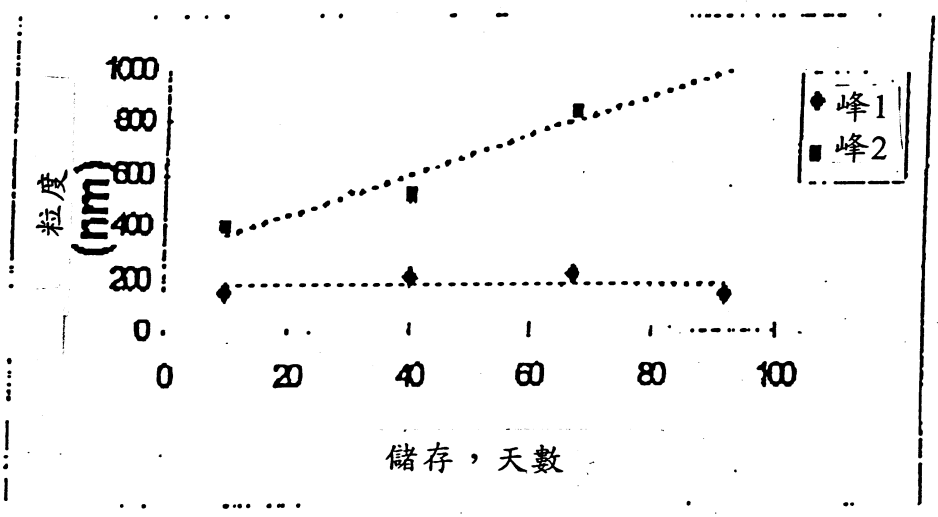
訂

線

公告本



(A)



(B)

圖 1

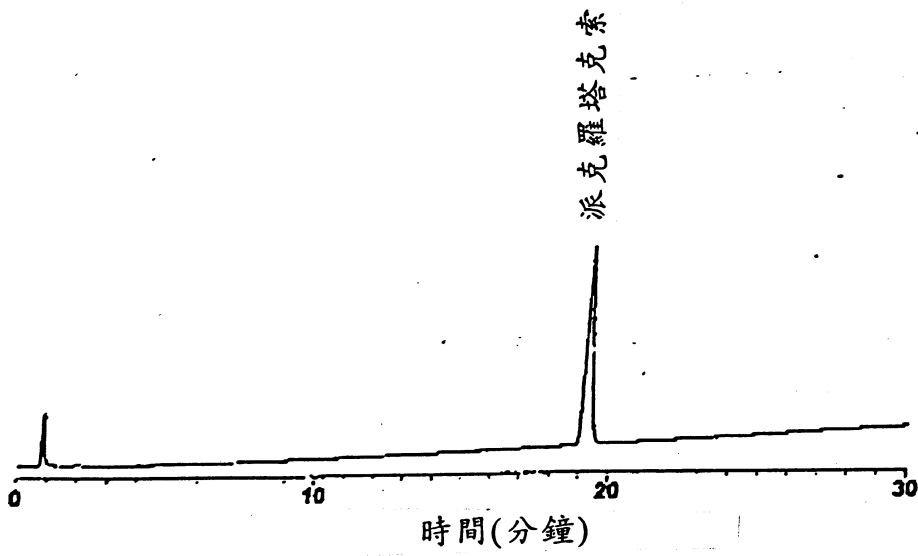


圖 2

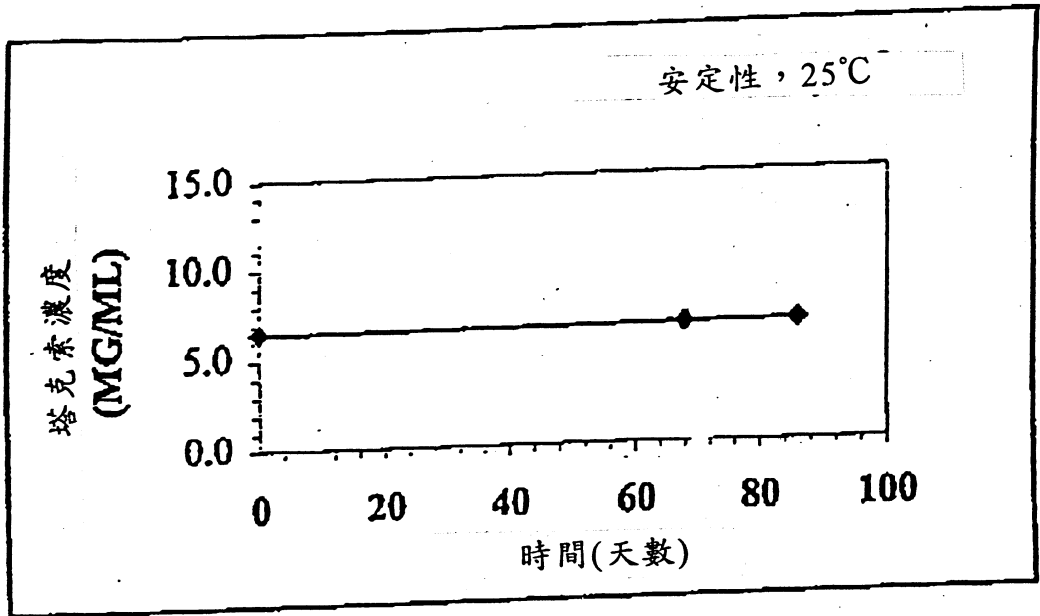
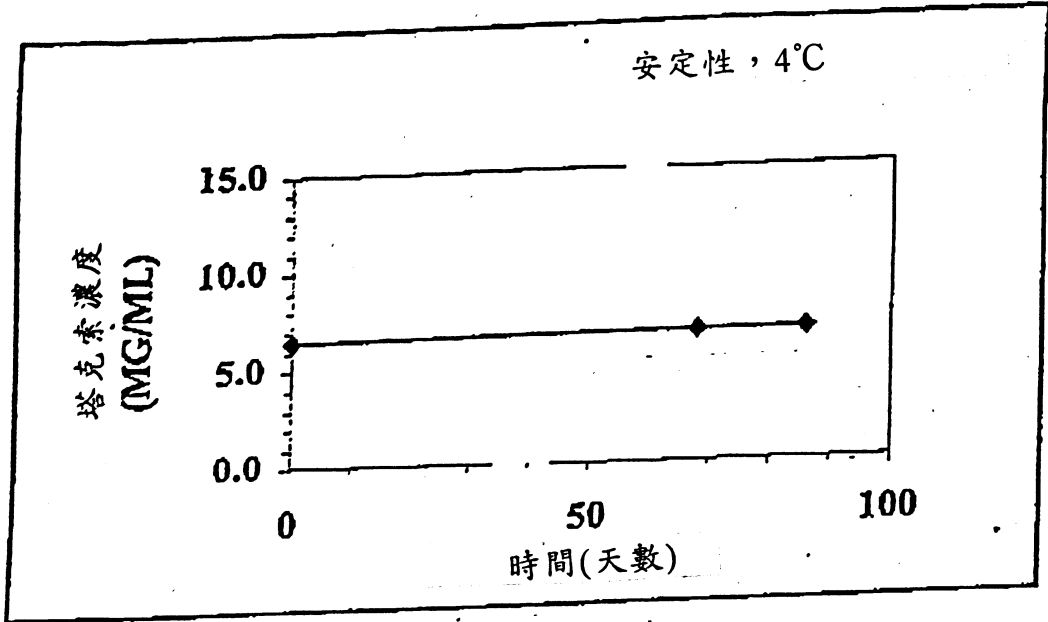


圖 3

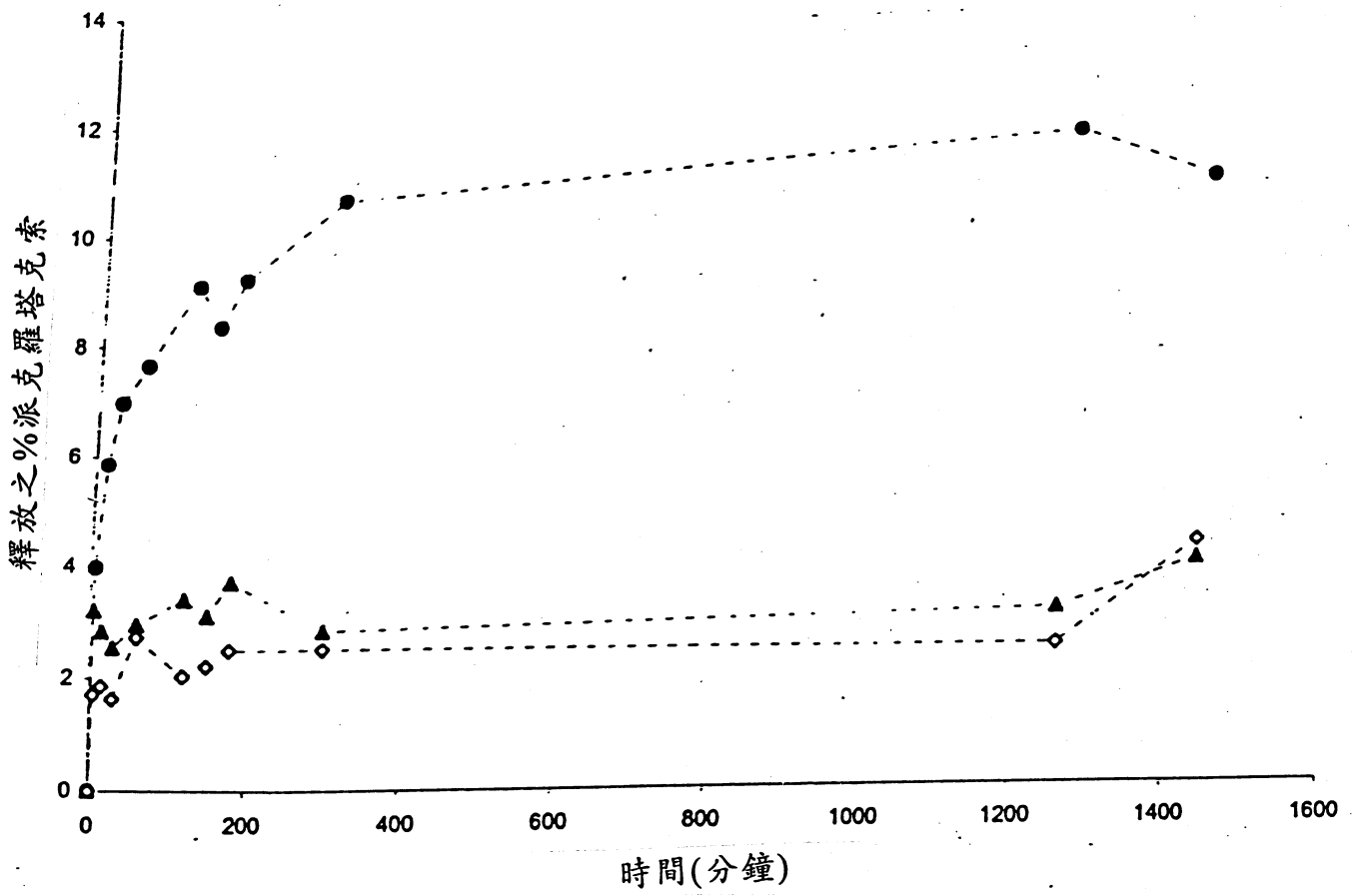
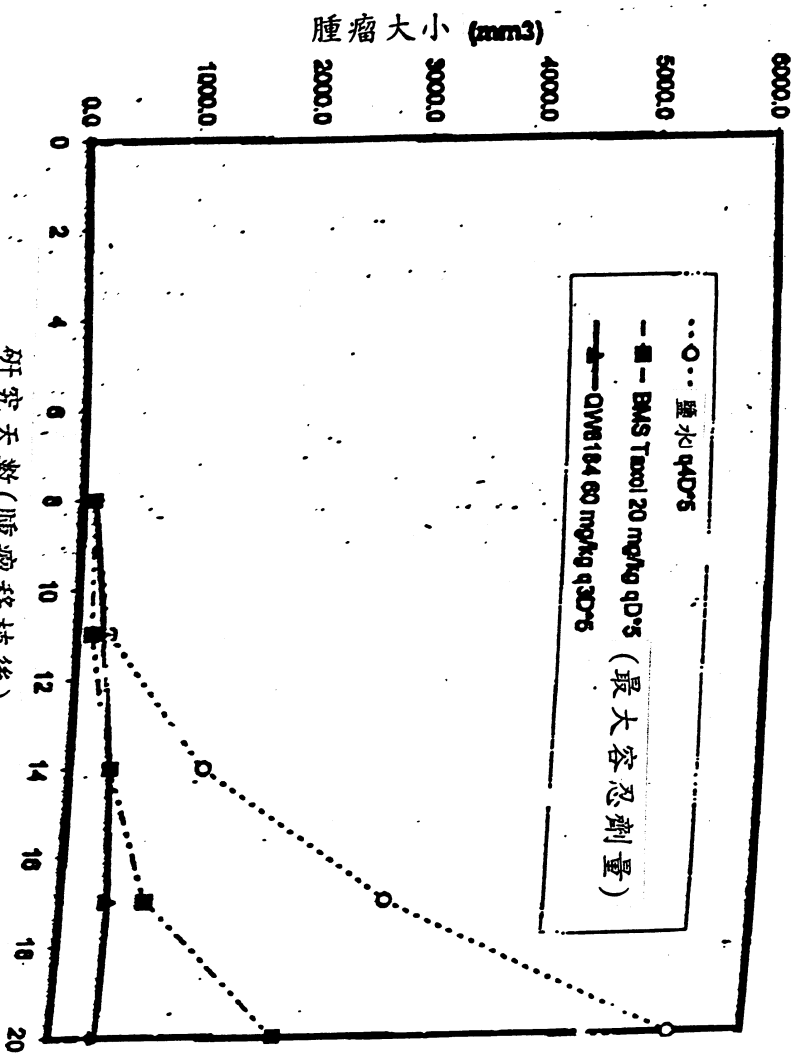


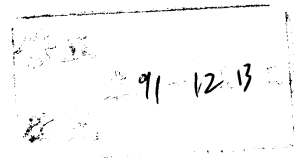
圖 4

在B16黑素瘤腫瘤模型之比較效率
(BMS塔克索相對Sonus派克羅塔克索乳液"QW8184")



研究天數(腫瘍移植後)
[注意: 所有之劑量行程由第8天開始]

圖 5



四、中文發明摘要(發明之名稱：用於低溶性藥物之乳液載體)

本發明提供醫藥組合物，其包含一或更多種水不溶性或在水中具相對低溶解度之治療劑，至少一種母生育酚，至少一種共溶劑及至少一種界面活性劑。

英文發明摘要(發明之名稱："EMULSION VEHICLE FOR POORLY SOLUBLE DRUGS")

The invention provides pharmaceutical compositions comprising one or more therapeutic agents that are water-insoluble or that have a relatively low solubility in water, at least one tocol, at least one co-solvent, and at least one surfactant.

六、申請專利範圍

1. 一種藥學組合物，其包含：

約 0.1% 至約 20% 之一或更多種化學治療劑，其選自塔克杉 (taxanes)、紫杉鹼 (taxines)、塔克類固醇 (taxoids) 與微管導向劑所組成之群，

約 1% 至約 90% 之生育酚，

共溶劑，及

約 1% 至約 90% 之生育酚聚乙二醇琥珀酸酯，其中該化學治療劑先溶於該生育酚或該共溶劑中，且其中該組合物係實質上無單羥基醇。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之藥學組合物，其中該共溶劑係選自二甲基亞砷、二甲基醯胺、乙二醇、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、甘油、花楸醇、甘露醇、聚乙二醇、N-甲基-2-吡咯啉酮、與聚乙炔基吡咯啉酮。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之藥學組合物，其中該聚乙二醇具有約 100 至約 10,000 之分子量。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之藥學組合物，其中該生育酚係選自 α -生育酚、 δ -生育酚、 γ -生育酚、 β -生育三烯酚、 δ -生育三烯酚、 γ -生育三烯酚、去甲基生育三烯酚與二去甲基生育三烯酚。
5. 根據申請專利範圍第 1、3 或 4 項之藥學組合物，其進一步包含水相且為乳液、微乳液或膠微粒溶液之形式。
6. 根據申請專利範圍第 1、3 或 4 項之藥學組合物，其係自動乳化。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之藥學組合物，其封包於膠囊中。

六、申請專利範圍

8. 根據申請專利範圍第1項之藥學組合物，其中化學治療劑選自派克羅塔克索(paclitaxel)及派克羅塔克索之同系物。
9. 根據申請專利範圍第1項之藥學組合物，其中化學治療劑選自派克羅塔克索、派克羅塔克索之碳酸甲酯衍生物、2-去苯甲醯基-2-芳醯基及C-2-乙醯氧基-C-4-苯甲酸酯派克羅塔克索、7-去氧塔克索(7-deoxytaxol)、C-4吡啶派克羅塔克索，及派克羅塔克索與天然或合成聚合物、脂肪酸、磷脂、或1,2-二醯氧基丙烷-3-胺之共軛物。
10. 根據申請專利範圍第1項之藥學組合物，其中化學治療劑包含派克羅塔克索。
11. 根據申請專利範圍第1項之藥學組合物，其中化學治療劑包含多西塔克索(docetaxel)及多西塔克索之同系物。
12. 根據申請專利範圍第1項之藥學組合物，其中化學治療劑選自艾伯什隆(epothilone) A與B、得恩可得摩利(discodermolide)、弄塔克索(nonataxel)、及艾羅什略比(eleutherobin)。
13. 根據申請專利範圍第1、3或4項之藥學組合物，其中該化學治療劑具有大於約2之辛醇/水分配係數。
14. 根據申請專利範圍第1、3或4項之藥學組合物，其中該生育酚聚乙二醇琥珀酸酯為 α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯。
15. 根據申請專利範圍第1項之藥學組合物，其中生育酚對生育酚聚乙二醇琥珀酸酯之比例為約1:1至約20:1

六、申請專利範圍

w/w。

16. 根據申請專利範圍第1、3或4項之藥學組合物，其進一步包含第二界面活性劑，其選自聚氧化丙烯-聚氧化乙烯非離子性嵌段共聚物、脂肪酸酯、脂肪酸胺、甘油與丙二醇酯、聚乙二醇酯、蔗糖脂肪酸酯、磷脂及聚乙二醇化磷脂。
17. 根據申請專利範圍第16項之藥學組合物，其中第二界面活性劑選自波羅沙體(poloxamer) 407、聚乙二醇660羥基硬脂酸酯、卵磷脂及二肉豆蔻醯基磷脂醯乙醇胺-聚乙二醇。
18. 根據申請專利範圍第1、3或4項之藥學組合物，其中實質上所有之治療劑或化學治療劑在油相中。
19. 根據申請專利範圍第1、3或4項之藥學組合物，其為乳液之形式或其形成具有約10至約500 nm之粒度之乳液。
20. 根據申請專利範圍第1、3或4項之藥學組合物，其為乳液之形式或其形成具有約10至約100 nm之粒度之乳液。
21. 根據申請專利範圍第1、3或4項之藥學組合物，其中該單羥基醇為乙醇。
22. 根據申請專利範圍第1、3或4項之藥學組合物，其進一步包含一或更多種乙醯化甘油酯。
23. 根據申請專利範圍第22項之藥學組合物，其中乙醯化甘油酯包含蒸餾之乙醯化單甘油酯。
24. 根據申請專利範圍第1、3或4項之藥學組合物，其係用於治療人類或動物體之方法中。
25. 一種製備含派克羅塔克索/生育酚溶液之方法，其包含

六、申請專利範圍

- a) 結合派克羅塔克索與聚乙二醇，以提供一第一含派克羅塔克索溶液；
- b) 添加生育酚/聚乙二醇共軛物至該第一含派克羅塔克索溶液中，以提供第二含派克羅塔克索溶液；及
- c) 添加生育酚至該第二含派克羅塔克索溶液中，以提供第三含派克羅塔克索溶液。

26. 一種製備含派克羅塔克索/生育酚乳液之方法，其包含

- a) 結合派克羅塔克索與聚乙二醇，以提供一第一含派克羅塔克索溶液；
- b) 添加生育酚/聚乙二醇共軛物至該第一含派克羅塔克索溶液中，以提供第二含派克羅塔克索溶液；
- c) 添加生育酚至該第二含派克羅塔克索溶液中，以提供第三含派克羅塔克索溶液；
- d) 將該第三含派克羅塔克索溶液與一水相摻混，以形成一預乳液；及
- e) 均勻化該預乳液以形成一乳液。