

修正 406020  
 本 年 月 日  
 補充 84.12.26

公告本

|      |                 |
|------|-----------------|
| 申請日期 | 83.08.25        |
| 案 號  | 83107808        |
| 類 別  | A61K 3/19, 3/23 |

A4  
C4

(84年12月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

406020

|            |               |  |
|------------|---------------|--|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 經安定之醫藥組合物,其製備方法以及安定用之溶劑  |
|            | 英 文           | "STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND ITS METHOD FOR PREPARATION AND STABILIZING SOLVENT" |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | 1. 美國 2. 印度 3. 瑞士  |
|            | 國 籍           | 1. 錫瑞漢·納拉哈里·阿卡<br>2. 伍迪·S·葛蓋特<br>3. 湯瑪斯·卡瓦納  |
|            | 住、居所          | 1. 美國紐約州菲耶維里市瓦特福伍威街5104號<br>2. 美國紐約州東西拉克斯市蝴蝶區5831號<br>3. 瑞士貝爾邦肯市沙里梅頓薇格路18號                     |
| 三、申請人      | 姓 名<br>(名稱)   | 美商必治妥美雅史谷比公司   |
|            | 國 籍           | 美國   |
|            | 住、居所<br>(事務所) | 美國紐約州紐約市公園街345號  |
|            | 代 表 人<br>姓 名  | 多明尼克·姆·梅薩培里  |

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

406020

(由本局填寫)

|        |
|--------|
| 承辦人代碼： |
| 大類：    |
| IPC分類： |

A6  
B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：1993.9.29 案號：128,026 ，有 無主張優先權

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)

發明範疇

本發明關於一溶劑系統，其係適於製備含藥劑之經安定注射濃縮物。更特定言之，本發明係針對一使用含降低之羧酸鹽含量之經處理溶劑系統之經安定注射濃縮物，及一安定醫藥組合物之方法。

發明背景

醫藥組合物通常需要一合宜溶劑或載體系統，以分散活性劑而使病人服用組合物。該溶劑典型上必需可溶解化或分散具療效量之活性劑，以產生有效的注射組合物。且，該溶劑系統必須能與活性劑相容且對病人無毒性。

許多藥劑並無法充分溶於各種溶劑而使所得組合物有效。為克服溶劑溶解化活性劑之此限制的缺點，有時係使用二或更多種溶劑之混合物。此等共溶劑系統係適於溶解化許多藥劑（若非如此，其便無法溶解或分散於一載體系統）。

共溶劑系統之一例子為合併一極性溶劑及一非離子性溶劑，如聚乙二醇與乳仿EL(Cremophor EL)之混合物。乳仿EL係蓖麻油與環氧乙烷之縮合產物，由BASF販售。另一供許多藥劑之合宜共溶劑系統為乙醇與乳仿EL之50:50混合物。雖然此等共溶劑系統可有效溶解化許多化合物，其並非毫無缺點。舉例言之，乙醇與乳仿EL之共溶劑係已知會於以浸漬溶液(infusion solution)稀釋時產生微粒子。此外，於某些組合物中，會於長期間儲存期間形成具未知組成之纖維狀沉澱物。一般咸信該沉澱物係溶劑或經溶解

### 五、發明說明 ( 2 )

化藥劑中之組份的分解副產物。

於公告於1991年3月7日之W091/02531中，揭示乳仿可逆轉腫瘤細胞的多重抗藥性表型、而未改變母細胞株之藥物敏感性。亦揭示乳仿可於微擾骨髓後增加及／或維持造血重組能力，以於接受放射線及／或化學抗癌治療時保護病人。

另一含共溶劑系統之醫藥組合物之例子為紫杉酚 (Taxol)，其含於乙醇與乳仿EL之50:50混合物中之帕克利塔謝 (paclitaxel)。帕克利塔謝係分離自太平洋紫杉樹樹皮 (Pacific yew bark)，後者業經用於治療癌症病人。雖然乙醇與乳仿EL之共溶劑系統有效於溶解化足量的帕克利塔謝，所得組合物係呈有限的儲存壽命。於長時間儲存時，組合物的效力或藥效可降低達60%。

業經發現，含作為共溶劑之乙醇之市售級乳仿EL，雖然係有效於溶解化藥劑，會產生於長時間呈不安定之注射組合物。特定言之，於脫水乙醇及市售級乳仿EL之50:50體積比共溶劑中之紫杉酚組合物，於50℃儲存歷12個星期後，所損失的效力係高於60%，該效力損失係因帕克利塔謝於儲存期間分解所致。

早期於研發某些醫藥組合物於各式共溶劑系統之儲存安定組合物，並未完全成功。因此，於業界仍持續存在可用以製備經安定組合物，且尤指含藥劑之經安定注射組合物，之共溶劑系統之需求。

#### 發明概述

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(3)

本發明關於一溶劑系統，且尤其關於適於製備含至少一種藥劑之經安定注射組合物之共溶劑系統。因此，本發明主要目的為提供一製備溶劑之方法，及一製備含該新穎溶劑之經安定醫藥組合物之方法。

由本發明溶劑系統而得之經安定醫藥組合物，業經顯示具較先前組合物為長之儲存壽命。本發明共溶劑系統尤其適合與呈現分解作用、而該作用係經羧酸鹽陰離子催化之醫藥化合物一起使用。特別感興趣者為如帕克利塔謝、坦尼坡賽、喜樹鹼及其衍生物之抗腫瘤劑。

本發明溶劑系統係含一非離子性溶解化劑，該溶劑系統典型係含一溶劑及一溶解化劑。於本發明較佳形式中，該溶解化劑為經聚氧伸烷基改質之脂類與烯化氧，如聚乙二醇及其衍生物。該溶解化劑可為烯化氧及脂類或脂肪酸之縮合產物。較佳之溶劑系統係含聚氧乙基化之蓖麻油，如商標名為乳仿EL。該乳仿EL係經處理，以降低羧酸鹽陰離子含量至足以使其降解作用係經羧酸鹽陰離子催化之藥劑之降解作用最小。乳仿之羧酸鹽陰離子含量係經由，將乳仿EL與氧化鋁床接觸而分離羧酸鹽陰離子及其他雜質，或添加酸(尤指如HCl或HNO<sub>3</sub>之無機酸)而降低。於另一具體實施例中，該溶劑係以一反應物處理，而還原該羧酸鹽陰離子、或將羧酸陰離子轉成非反應性形式。

本發明優點亦可經由生產一含至少一種抗腫瘤化合物及一可分散該抗腫瘤化合物之溶劑之經安定醫藥組合物而達成，該溶劑係含溶劑化量之聚氧乙基化蓖麻油，該蓖麻油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 4 )

之羧酸鹽陰離子含量為，低至足以實質上避免該抗腫瘤劑之經羧酸鹽陰離子催化之降解作用。

本發明之進一步優點係，經由提供安定含選自帕克利塔謝及坦尼坡賽之藥劑，與含乙醇及溶解化量之至少一種溶解化劑之溶劑之醫藥組合物之方法而達成，該方法包括處理該溶劑之羧酸鹽含量至足以實質上避免藥劑之經羧酸鹽陰離子催化之降解作用。

### 本發明之詳細說明

前述注射組合物及溶劑系統之缺點及限制係可由本發明克服，而提供生產溶劑系統之便利及有效方法、及安定適於注射之醫藥組合物之方法。本發明主要關於適於生產經安定醫藥組合物之溶劑系統、及關於生產與安定醫藥組合物之方法。

業經意外地發現，帕克利塔謝會於儲存期間，在乙醇與乳仿之50:50（體積比）媒液中與乙醇反應，且帕克利塔謝之降解反應係經媒液中之羧酸鹽陰離子催化。業經發現，降低溶劑中之羧酸鹽濃度可於醫藥組合物中提供安定效益。該較低的羧酸鹽濃度，可經由降低藥劑的降解速率與降低降解副產物之形成，而延長組合物之儲存壽命。

該溶劑系統之雜質含量係低至可於醫藥組合物中提供安定效益。經該方法而得之醫藥組合物，可經由以醫藥可接受之載劑或稀釋劑稀釋而用以製備注射組合物。該組合物係相當安定，而可使活性化合物之降解達最低程度、且減少於儲存期間的效力損失。該經稀釋組合物並不會有沉澱

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

406020

## 五、發明說明(5)

物形成，故該醫藥活性劑可以立即可使用之形式儲存。

於較佳具體實施態樣中之醫藥組合物係包含，至少一種於儲存期間有降解傾向、而該降解係經羧酸鹽陰離子催化之醫藥化合物。較佳之醫藥化合物為具抗腫瘤活性者，如以紫杉酚(Taxol)之商品名販售之帕克利塔謝。亦可使用紫杉酚(Taxol)之各式類似物或衍生物。

紫杉酚係以於體積比為50:50之乙醇及聚氧乙基化蓖麻油中含6毫克/毫升帕克利塔謝之注射濃縮物形式製備。該聚氧乙基化蓖麻油係以乳仿EL(Cremophor EL)商品名販售。帕克利塔謝係分離自太平洋紫杉樹樹皮之活性成份。最近，業經發現，帕克利塔謝可自紫杉樹樹皮之真菌小量生產。已知，帕克利塔謝具抗腫瘤活性。

另一適用於本發明之具抗腫瘤活性之化合物為坦尼坡賽(Teniposide)，坦尼坡賽為具化學名稱為4'-去甲基莨菪素9-(4,6-O-2-亞嗒吩基-β-D-喃葡萄糖)之podophyllotoxin之半合成衍生物。坦尼坡賽及其類似物係市售可得，且可經由美國專利第3,524,844號所揭示方法製得。

另一合宜藥劑為喜樹鹼(Camptothecin)，其化學名稱為4-乙基-羥基-1H-吡喃基-[3',4':6,7]中氮節[1,2-b]噁嗪-3,14(4H,12H)二酮。喜樹鹼係分離自中國樹(Chinese tree)之莖木材，且經顯示具抗白血病及抗癌活性。

特別感興趣之藥劑為，會於儲存期間呈現降解作用且損失活性者。本發明溶劑系統及方法，尤其有利於會與溶劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

406020

## 五、發明說明(6)

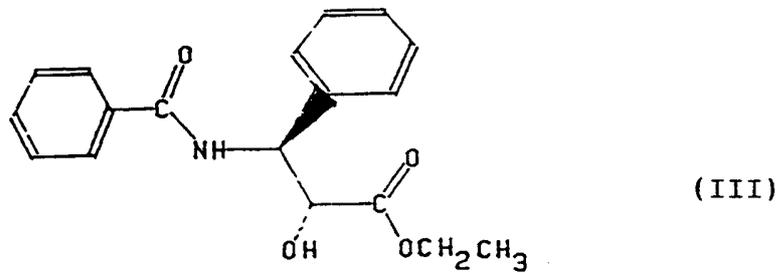
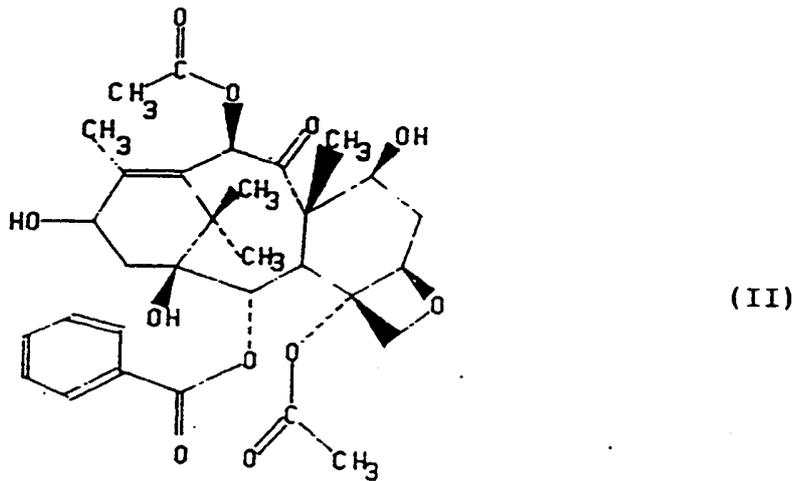
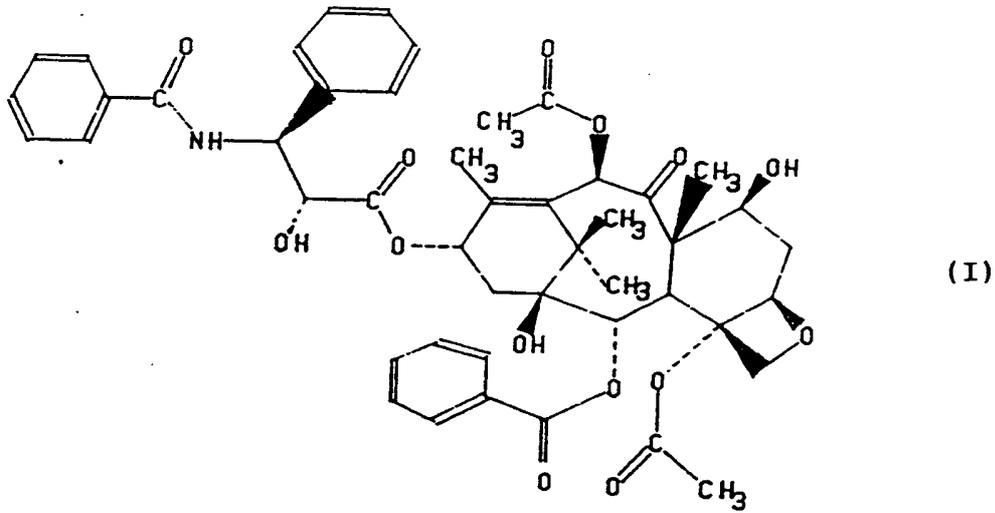
反應或與於溶劑中不穩定之藥劑一起使用。特定言之，感興趣之藥劑為，具有於羧酸鹽陰離子存在之情形下，可經由醇而裂解的酯鍵結者。數種已知藥劑，當經稀釋後，會於長時間後形成沉澱物。雖然抗腫瘤劑為特別感興趣者，其他會於儲存期間傾向分解之藥劑亦適合。或者該藥劑可為，例如，抗真菌或抗細菌者。

帕克利塔謝典型係以濃縮物或於適於注射之媒液且含量為6毫克/毫升之溶液形式製得。該媒液通常為乙醇與乳仿EL以50:50體積比混合之混合物。已知帕克利塔謝之活性會於儲存期間降低。帕克利塔謝具式I，該HPLC係顯示降解成式II的Baccatin III與式III的乙基酯側鏈。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(8)

於較佳具體實施例中，該溶劑係至少一種溶劑與一溶解化劑之共溶劑混合物。較佳之溶劑包括如脫水乙醇之醇及如聚乙二醇之醫藥上可接受多元醇。該溶解化劑之較佳具體實施態樣為如由BASF販售且商標為乳仿EL之聚氧乙基化蓖麻油。該共溶劑之較佳具體實施例係含，約40至60體積%聚氧乙基化蓖麻油、且差類為醇或多元醇。於本發明尤其較佳之具體實施例中，該共溶劑係含約50:50體積比之脫水乙醇及乳仿EL。

本發明共溶劑較佳係含作為溶解化劑之非離子性界面活性劑與乳仿EL為最佳。乳仿EL係蓖麻油及每莫耳蓖麻油約20至40莫耳(較佳為30至35莫耳)環氧乙烷之縮合產物。可以揭示於美國專利第3,070,499號之方法製得乳仿EL。所知乳仿EL之一般名稱為聚氧伸乙基甘油三蓖麻油酸酯及甘油-聚乙二醇三蓖麻油酯。亦可使用乳仿EL之生物與化學同等物或衍生物。

於另一具體實施例中，該非離子性界面活性劑或溶解化劑亦可含其他經環氧乙烷改質之脂類、羥化牛脂油類、多乙氧基醚80(polysorbate 80, 亦稱為Tween 80)、聚氧乙基化12-羥基硬脂酸、聚氧伸乙基脫水山梨醇脂肪酸酯、聚乙二醇酯、聚乙烯脂肪酸酯、環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物、乙基化脂肪醇醚、及辛基-苯氧聚乙氧基乙醇化合物。此等非離子性溶解化劑可經業界熟知之方法製得或自市面上購得。該溶解化劑可包括烯化氧之縮合產物，雖然通常以經烯化氧改質之脂類較佳。合宜之溶解化劑的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(9)

例子有 PEG 400 與 PEG 40 蓖麻油。

溶劑之羧酸鹽陰離子含量可經數種方法降低。於本發明第一個具體實施例中，係將乳仿 EL 與其他溶劑通經氧化鋁之標準色層分析管。氧化鋁吸收羧酸鹽陰離子及其他雜質，而降低溶劑之羧酸鹽陰離子含量。

於本發明另一具體實施例中，係經由添加溶解化量的酸而處理該溶劑，以降低羧酸鹽陰離子之量至實質上避免醫藥化合物之催化降解。可於摻和醫藥化合物之前或後添加該酸。通常，可使用如(舉例言之)HCl、HBr、HF、HI、 $H_2SO_4$  及  $HNO_3$  之無機酸。或者，可使用如乙酸之有機酸。由於有機酸會提供羧酸鹽陰離子源，而阻礙酸處理之溶解化效益，故通常較不喜使用。酸之添加量較佳為提供每毫升溶劑  $5.6 \times 10^{-4}$  至  $8.4 \times 10^{-6}$  克  $H^+$ 。可經添加提供每毫升約  $7.0 \times 10^{-6}$  克  $H^+$  而達組合物之有效安定。添加酸係為使羧酸鹽陰離子含量低於或等於每毫升溶劑約  $0.6 \times 10^{-6}$  克當量羧酸鹽陰離子。

含  $0.6 \times 10^{-6}$  克當量羧酸鹽陰離子之紫杉酚溶液，於  $50^\circ C$  下歷 28 天後，係維持 94% 帕克利塔謝。1.0 克當量陰離子係經每當量 1.0 克  $H^+$  中和。

溶劑中之酸添加量係視，共溶劑系統中之非離子界面活性劑量及界面活性劑型態而異。其製法恆含較高羧酸鹽陰離子雜質量之非離子性界面活性劑，典型係需較高量酸，以降低該羧酸鹽陰離子含量。

於又一具體實施例中，可以其他會降低溶液之羧酸鹽陰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 10 )

離子含量之反應劑處理溶劑。例如，可使用羧酸鹽之不溶性鹽類或羧酸鹽衍生物。通常，較佳係使用不會於組合物中形成沉降物之試劑來移除該羧酸鹽陰離子。通常較佳係使用強無機酸，因該無機酸與生成羧酸類係非毒性且可立即於溶劑中溶解化。當以形成不溶性沉降物之方式而反應該羧酸鹽陰離子，必須於使病人服用該組合物前，先將沉降物自組合物移除。

使用下列非限制性實例來證明本發明之較佳具體實施例。熟悉此項技藝者將能立即明瞭，可施用本發明數種實施態樣而達溶解化效益。

實例 1

此實例分析於乙醇及乳仿 EL 之溶液中之紫杉酚及帕克利塔謝之性質。所獲得之紫杉酚係於乳仿 EL 及脫水乙醇之 50:50 體積比混合物中含每毫升 6 毫克帕克利塔謝者。使用不同批經處理之乳仿 EL 而製得第一組樣品 1-4，第二組樣品 5-7 則使用不同批未經處理之商業級乳仿 EL 製得。經處理之乳仿 EL 係經由令 100 公斤乳仿 EL 含 19.5 公斤氧化鋁以 CAMAG 之商標名販售之標準色層分析管。為了解於未經處理之乳仿 EL 中之紫杉酚之不安定原因，經由觀察卡 - 費 (Karl-Fischer) 濕度、鉀離子含量、酸值及過氧化物值而分析每一樣品。此等觀察結果示於表 1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

406020

## 五、發明說明(11)

表 1

| 乳仿EL之型式 | 樣本編號 | KF濕度% | 鉀含量(ppm) | 酸值  | 過氧化物值 |
|---------|------|-------|----------|-----|-------|
| 經處理的    | 樣本 1 | 0.2   | <1       | 0.2 | 8     |
|         | 樣本 2 | 0.3   | 2        | 0.3 | 8     |
|         | 樣本 3 | 0.4   | 2        | 0.2 | 9     |
|         | 樣本 4 | 0.8   | 4        | 0.3 | 3     |
| 未經處理的   | 樣本 5 | 2.7   | 463      | 3.4 | 18    |
|         | 樣本 6 | 2.6   | 482      | 1.6 | n.d.  |
|         | 樣本 7 | 2.6   | n.d.     | 1.4 | 15    |

n.d. = 未偵測

表 1 數據顯示，用以製備樣本 1-4 之經處理乳仿 EL 批間之間濕度、鉀含量、酸值與過氧化物值之一致性。該數據進一步顯示未經處理之乳仿 EL 於濕度、鉀含量、酸值及過氧化物值之一致較高含量。

## 實例 2

進行此實例以證實於含乳仿 EL 之共溶劑中之紫杉酚與帕克利塔謝之不安定性，以測定降解產物之本質。特定言之，進行此實例以測定是如實例 1 所測得未經處理乳仿 EL 之高濕度、鉀、酸值及過氧化物值是否與紫杉酚之分解及力價損失速率有關。

經由將帕克利塔謝以每毫升 6 毫克之量溶於以 50:50 體積比混合之經處理乳仿 EL 與脫水乙醇之混合物中，而製得樣本 8-21。樣本 8-21 之乳仿 EL 係經如上述實例 1 中所討論者處理。製備樣本 22 以作為對照組，其係每毫升含 6 毫克

## 五、發明說明(12)

帕克利塔謝之 50:50 v/v 未經處理之乳仿 EL 混合物製得。令樣本 8-20 均與列於表 2 與 3 之成分混合。將 3 毫升份量之測試樣品置於 6cc 第 1 型之火石玻璃小瓶中。以 WEST 4455/45 鐵弗龍 - 塗面之塞子封住小瓶，封口且於 50℃ 下儲存四星期，然後以 HPLC 分析紫杉酚濃度。HPLC 之控制助變數為下列各項：

|       |  |
|-------|--|
| 分析柱   | Jones Cyano RP 5 $\mu$ , 25公分 x 4.6 毫米內徑 |
| 側測器波長 | 227 nm                                   |
| 移動相   | 35% 乙腈 : 65% 20 mM 乙酸緩衝液 (pH 4)          |
| 流速    | 1.5 毫升 / 分鐘                              |
| 稀釋劑   | 流動相                                      |
| 樣本濃度  | 0.05 mg/mL                               |
| 注射量   | 20 微升                                    |
| 滯留時間  | 紫杉酚 10.5 分鐘                              |

於計得每一個樣本之酸鹼值後以 1:10 之水稀釋樣本。過氧化值 (EP 方法)、酸值 (USP 方法)、濕度含量及鉀含量之偵測值係如表 2 及 3 所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(13)

表 2

| 樣本編號               | 加入成份              | KF濕度% | 起始pH值 <sup>a</sup> | 於50℃下<br>儲存28天後 |                  |
|--------------------|-------------------|-------|--------------------|-----------------|------------------|
|                    |                   |       |                    | 存留之<br>紫杉酚%     | pH值 <sup>a</sup> |
| 樣本 8 <sup>b</sup>  | 4% $H_2O_2$ 溶液    | 5.5   | 4.6                | 94.9            | 3.6              |
| 樣本 9 <sup>c</sup>  | 10% $H_2O_2$ 溶液   | 9.6   | 4.6                | 96.8            | 3.5              |
| 樣本 10 <sup>d</sup> | 4%水               | 5.8   | 5.0                | 94.5            | 4.2              |
| 樣本 11 <sup>e</sup> | 醋酸<br>(1.5 mg/mL) | 2.6   | 3.8                | 94.1            | 4.1              |
| 樣本 12 <sup>f</sup> | 無(對照組)            | 2.6   | 4.4                | 95.5            | 4.5              |

- <sup>a</sup> 以水1:10稀釋供注射
- <sup>b</sup> 過氧化值 = 232
- <sup>c</sup> 過氧化值 = 652
- <sup>d</sup> 過氧化值 = 14
- <sup>e</sup> 酸值 = 1.2
- <sup>f</sup> 酸值 = 0.5, 過氧化值 = 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 14 )

表 3

| 樣本編號  | 加入成份   | 鉀離子<br>含量<br>(ppm) | 起始<br>pH值 <sup>a</sup> | 於50°C下<br>儲存28天後 |                  |
|-------|--|--------------------|------------------------|------------------|------------------|
|       |  |                    |                        | 存留之<br>紫杉酚%      | pH值 <sup>a</sup> |
| 樣本 13 | 醋酸鉀<br>0.126% w/v                                  | 530                | 5.6                    | 19.3             | 5.1              |
| 樣本 14 | 氯化鉀<br>0.10% w/v                                   | 551                | 6.0                    | 98.8             | 4.7              |
| 樣本 15 | 氯化鈉<br>0.125 %w/v                                  | 4                  | 6.3                    | 96.8             | 4.9              |
| 樣本 16 | 醋酸鉍<br>0.10% w/v                                   | 4                  | 5.8                    | 63.7             | 4.7              |
| 樣本 17 | 醋酸鈉<br>0.104 %w/v                                  | 5                  | 6.1                    | 5.8              | 5.5              |
| 樣本 18 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOK<br>0.144 %w/v | 468                | 5.4                    | 15.2             | 5.1              |
| 樣本 19 | 反亞油酸(LA)<br>0.2% w/v                               | 5                  | 6.4                    | 99.5             | 5.4              |
| 樣本 20 | LA之鉀鹽<br>0.228% w/v                                | 150                | 6.3                    | 52.8             | 6.2              |
| 樣本 21 | 無(對照組)   | <2                 | 4.4                    | 95.5             | 4.5              |
| 樣本 22 | 以未經處理的<br>乳仿製備                                     | ~240               | 4.6                    | 86.5             | 4.6              |

<sup>a</sup> 以水1:10稀釋供注射

如表 2 所示，於 50:50 脫水乙醇及乳仿 EL 混合物之紫杉酚溶液之穩定性不受加入氫過氧化物、水、或乙酸之影響，因此證實紫杉酚之不安定性不與乳仿 EL 之過氧化物值、濕度含量或酸值有關。樣本 8-11，無論添加試劑為何，所呈現之紫杉酚力價損失均相當。於樣本 8-11 中，存留之紫杉酚百分比係反映樣品中之帕克利塔謝量之範圍為 94.1% 到 96.8%，可與對照樣本 12 之 95.5% 相比擬。

表 3 含乙酸鉀之樣本 13 係顯示較無外加成分之對照樣本 21 不穩定。含氯化鉀之樣本顯示與對照樣本 21 相當。此等

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



## 五、發明說明 ( 16 )

|      |                                 |
|------|---------------------------------|
| 移動相  | 35% 乙腈 : 65% 20 mM 乙酸緩衝液 (pH 4) |
| 流速   | 1.5 毫升 / 分鐘                     |
| 稀釋劑  | 流動相                             |
| 樣本濃度 | 約 0.05 毫克 / 毫升                  |
| 注射量  | 20 微升                           |
| 滯留時間 | 帕克利塔謝約 10.5 分鐘                  |

表 4 數據證實，酸穩定效果隨酸添加量而增加。此等結果與紫杉酚之降解係因羧酸鹽陰離子而非酸之存在之前提一致。該數據另證實，諸如 HCl 及 HNO<sub>3</sub> 之無機酸係較佳穩定劑，於 56 天後仍維持 97% 紫杉酚，當加入之酸為可提供每毫升  $5.6 \times 10^{-6}$  至  $8.4 \times 10^{-6}$  克 H<sup>+</sup>。無機酸呈現較乙酸高之穩定效果，即使所加入乙酸為每毫升  $70 \times 10^{-6}$  H<sup>+</sup> 之較高水平。此等結果係因無機酸相較於有機酸之中和羧酸鹽陰離子之酸強度。除此之外，乙酸為羧酸鹽陰離子源，因而有助於帕克利塔謝之降解。於樣本 26 與 30 存留之帕克利塔謝量之大於 100 % 係因測量時之分析變動所致。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 五、發明說明(17)

表 4

| 紫杉醇注射<br>樣本編號      | 加入的酸<br>(每毫升添加之<br>H <sup>+</sup> 克數) | 起始pH值 <sup>a</sup> | 在50°C下儲存56天後  |                 |
|--------------------|---------------------------------------|--------------------|---------------|-----------------|
|                    |                                       |                    | 保留之帕<br>克利塔謝% | pH <sup>c</sup> |
| 樣本 23 <sup>a</sup> | HCl ( $3.5 \times 10^{-6}$ )          | 5.1                | 62.8          | 4.5             |
| 樣本 24 <sup>a</sup> | HCl ( $5.6 \times 10^{-6}$ )          | 3.9                | 98.1          | 3.8             |
| 樣本 25 <sup>a</sup> | HCl ( $6.3 \times 10^{-6}$ )          | 3.8                | 97.9          | 3.8             |
| 樣本 26 <sup>a</sup> | HCl ( $7.0 \times 10^{-6}$ )          | 3.8                | 100.9         | 3.6             |
| 樣本 27 <sup>a</sup> | HCl ( $7.7 \times 10^{-6}$ )          | 3.6                | 99.3          | 3.6             |
| 樣本 28 <sup>a</sup> | HCl ( $8.4 \times 10^{-6}$ )          | 3.6                | 99.1          | 3.6             |
| 樣本 29 <sup>a</sup> | 醋酸<br>( $7.0 \times 10^{-6}$ )        | 4.4                | 69.5          | 4.5             |
| 樣本 30 <sup>a</sup> | 磷酸( $7.0 \times 10^{-6}$ )            | 3.7                | 100.4         | 3.8             |
| 樣本 31 <sup>a</sup> | 對照組(不加酸)                              | 5.5                | 49.0          | 5.0             |
| 樣本 32 <sup>b</sup> | 醋酸<br>( $7.0 \times 10^{-6}$ )        | 3.7                | 87.8          | 3.7             |
| 樣本 33 <sup>b</sup> | 對照組(不加酸)                              | 6.3                | 22.6          | 5.5             |

- <sup>a</sup> 於此等溶液中使用未經處理之乳仿EL, BASF Lot No. 98-2384。  
<sup>b</sup> 於此等溶液中使用未經處理之乳仿EL, BASF Lot No. 14-1213。  
<sup>c</sup> 以水1:10稀釋供注射

樣本 34A、34B、35A、35B、36A與36B如表5所示，係使用許多不同的乳仿製備，以顯示無機酸穩定效果之一致性。每個樣本的製備為於50:50脫水乙醇與未經處理乳仿EL混合物中含6毫克/毫升的帕克利塔謝。樣本34A、35A與36A以樣本23-28之方式製得，且所含之HCl可提供每毫升 $7.0 \times 10^{-6}$ 克H<sup>+</sup>。對照樣本34B、35B與36B不含添加的酸。將樣本於50°C下儲存於封閉小瓶56天。存留之帕

## 五、發明說明(18)

克利塔謝量如表5所示，由HPLC測定。

表 5

| 未經處理的<br>乳仿EL<br>編號 | 加入之酸             | 起始<br>pH <sup>a</sup> | 於50°C下儲存56天後  |                 |
|---------------------|------------------|-----------------------|---------------|-----------------|
|                     |                  |                       | 保留之<br>帕克利塔謝% | pH <sup>a</sup> |
| 樣本 34A              | HCl              | 4.0                   | 98.4          | 3.9             |
| 樣本 34B              | 對照組 <sup>b</sup> | 6.1                   | 25.0          | 5.4             |
| 樣本 35A              | HCl              | 3.9                   | 97.8          | 4.0             |
| 樣本 35B              | 對照組 <sup>b</sup> | 6.3                   | 22.6          | 5.5             |
| 樣本 36A              | HCl              | 3.8                   | 100.9         | 3.6             |
| 樣本 36B              | 對照組 <sup>b</sup> | 5.5                   | 49.0          | 5.0             |

- 以水1:10稀釋供注射
- 於對照組中不加酸

表5數據證實無機酸，相對於對照樣本於56天後所存留低於50%，之高於97%存留帕克利塔謝之一致穩定效果。

實例2及3之數據證實經處理之乳仿EL之穩定效果，該處理係經由與氧化鋁接觸或以酸處理以減少溶劑之羧酸鹽含量。諳熟此藝者將明瞭此方法可減少羧酸鹽陰離子含量且可用於其他的溶劑和溶解化劑。於本發明較佳具體實施例所揭示之紫杉酚，其經證實因酸之穩定效果與羧酸鹽陰離子含量降低所呈現之儲存壽命增加。在本發明另一具體實施例中，亦可使用其他對羧酸鹽陰離子之降解作用敏感之生物活性劑。

修正  
補充

第 83107808 號專利申請案

本 年 中 文 說 明 書 修 正 頁 (84 年 12 月 )  
84.12.26

A5  
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱) 經安定之醫藥組合物,其製備方法以及安定用之溶劑 )

406020

一種經安定之醫藥組合物,其係含帕克利塔謝 (paclitaxel)、坦尼坡賽 (teniposide)、喜樹鹼或其他易於儲存期間降解的抗腫瘤劑,該組合物係經由使用含低羧酸鹽陰離子含量之溶劑系統而製得。該溶劑系統係乙醇與聚氧乙基化蓖麻油之混合物。將該聚氧乙基化蓖麻油以酸處理或與氧化鋁接觸,而降低溶劑之羧酸鹽陰離子含量。該溶劑之低羧酸鹽陰離子含量係可提供延長的儲存壽命及較低的降解副產物量。

英文發明摘要(發明之名稱) "STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND ITS METHOD FOR PREPARATION AND STABILIZING SOLVENT" )

A stabilized pharmaceutical composition containing paclitaxel, teniposide, camptothecin or other antineoplastic agent susceptible to degradation during storage is produced using a solvent system containing a low carboxylate anion content. The solvent system is a mixture of ethanol and a polyoxyethylated castor oil. The polyoxyethylated castor oil is treated with an acid or contacted with alumina to reduce the carboxylate anion content of the solvent. The low carboxylate anion content of the solvent provides extended shelf life and lower amounts of degradation by-products.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

406020

1. 一種經安定之醫藥組合物，其包括帕克利塔謝或其衍生物；與一種足以分散或溶解化該醫藥化合物之溶劑，其中該溶劑為一種乙醇與聚氧乙基化蓖麻油以50:50體積比混合之混合物，且其中該溶劑之羧酸鹽陰離子含量為每毫升溶劑少於或等於 $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量羧酸鹽陰離子，此含量係低至足以避免該帕克利塔謝 (paclitaxel) 或其衍生物之催化降解。
2. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該帕克利塔謝或其衍生物為易於羧酸鹽陰離子存在下降解者。
3. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該溶劑係含有一種酸，其量係有效於維持羧酸鹽陰離子含量為小於或等於每毫升溶劑 $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量羧酸鹽陰離子。
4. 根據申請專利範圍第3項之經安定之醫藥組合物，其中該酸為一種無機酸。
5. 根據申請專利範圍第3項之經安定之醫藥組合物，其中該酸係選自HCl、HBr、HF、HI、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>及HNO<sub>3</sub>。
6. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該聚氧乙基化蓖麻油為蓖麻油與每莫耳蓖麻油20至40莫耳環氧乙烷之縮合產物。
7. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該溶劑另含無機酸，其量可提供每毫升溶劑 $5.6 \times 10^{-6}$ 至 $8.4 \times 10^{-6}$ 克H<sup>+</sup>。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

8. 一種製備經安定之醫藥組合物之方法，包括

製備一種含乙醇及聚氧乙基化蓖麻油之溶劑並處理該溶劑以降低羧酸鹽陰離子含量，其中該處理包括以氧化鋁接觸溶劑，及

於該溶劑中分散帕克利塔謝或其衍生物，該溶劑之羧酸鹽陰離子含量為小於或等於每毫升溶劑  $0.6 \times 10^{-6}$  克當量以避免該帕克利塔謝或其衍生物之催化降解。

9. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中該溶劑為一種乙醇與聚氧乙基化蓖麻油以50:50體積比混合的混合物。

10. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中該處理步驟包括加入其量為可提供每毫升溶劑至少  $5.6 \times 10^{-6}$  克  $H^+$  的酸。

11. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中該處理步驟另包括加入其量為可提供每毫升溶劑  $5.6 \times 10^{-6}$  至  $8.4 \times 10^{-6}$  克  $H^+$  的酸。

12. 根據申請專利範圍第11項之方法，其中該酸為一種無機酸。

13. 根據申請專利範圍第11項之方法，其中該酸係選自  $HCl$ 、 $HBr$ 、 $HF$ 、 $HI$ 、 $H_2SO_4$  及  $HNO_3$ 。

14. 一種安定含有乙醇及聚氧乙基化蓖麻油及會於羧酸鹽陰離子存在下催化降解之帕克利塔謝或其衍生物之醫藥組合物的方法，該方法包括：

純化該組合物以降低羧酸鹽陰離子含量至小於或等

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 六、申請專利範圍

於每毫升溶劑  $0.6 \times 10^{-6}$  克當量以避免該帕克利塔謝或其衍生物分解。

15. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該乙醇與聚氧乙稀化蓖麻油為50:50體積比。

16. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該純化步驟包括於該聚氧乙稀化蓖麻油中添加一酸，該酸之量為降低羧酸鹽陰離子含量至實質上可避免帕克利塔謝或其衍生物分解者。

17. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中該酸之加入量為可於每毫升該醫藥組合物提供  $5.6 \times 10^{-6}$  至  $8.4 \times 10^{-6}$  克  $H^+$ 。

18. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中該純化步驟可降低羧酸鹽陰離子含量至每毫升醫藥組合物低於  $0.6 \times 10^{-6}$  克當量羧酸鹽陰離子。

19. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該純化步驟包括以氧化鋁接觸該聚氧乙稀化蓖麻油，該氧化鋁之量為降低羧酸鹽陰離子含量至實質上可避免帕克利塔謝或其衍生物分解者。

20. 一種安定含有醫藥組合物之方法，其中該醫藥組合物係含帕克利塔謝及其衍生物之藥劑，與一種含有乙醇及聚氧乙稀化之蓖麻油，該方法包括：

處理該溶劑以降低羧酸鹽陰離子含量至小於或等於每毫升溶劑  $0.6 \times 10^{-6}$  克當量以實質避免該藥劑分解；其中該處理包括以氧化鋁接觸溶劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 六、申請專利範圍

21. 根據申請專利範圍第20項之方法，其中該聚氧乙基化蓖麻油為蓖麻油與每莫耳蓖麻油20至40莫耳環氧乙烷之縮合產物。
22. 根據申請專利範圍第20項之方法，其中該處理步驟另包括令該溶劑與酸混合，該酸之量為可於每毫升醫藥組合物提供  $5.6 \times 10^{-6}$  至  $8.4 \times 10^{-6}$  克  $H^+$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

本  
告

90年4月11日 修正

異議附件一

此  
P  
C  
1  
中  
修  
正

### 六、申請專利範圍

1. 一種經安定之醫藥組合物，其包括帕克利塔謝或其衍生物；與一種足以分散或溶解化該醫藥化合物之溶劑，其中該溶劑為一種乙醇與聚氧乙基化蓖麻油以50:50體積比混合之混合物，且其中該溶劑之羧酸鹽陰離子含量為每毫升溶劑少於或等於 $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量羧酸鹽陰離子，此含量係低至足以避免該帕克利塔謝 (paclitaxel) 或其衍生物之催化降解；  
 唯其藉添加除了HBr、HF及HI以外的酸調整pH至低於8.1之包括帕克利塔謝、聚氧乙基化蓖麻油及乙醇之組合物除外。
2. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該帕克利塔謝或其衍生物為易於羧酸鹽陰離子存在下降解者。
3. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該溶劑係含有一種酸，其量係有效於維持羧酸鹽陰離子含量為小於或等於每毫升溶劑 $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量羧酸鹽陰離子。
4. 根據申請專利範圍第3項之經安定之醫藥組合物，其中該酸係選自HBr、HF及HI。
5. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該聚氧乙基化蓖麻油為蓖麻油與每莫耳蓖麻油20至40莫耳環氧乙烷之縮合產物。
6. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該溶劑另含無機酸，其量可提供每毫升溶劑 $5.6 \times$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綑

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 六、申請專利範圍

$10^{-6}$ 至  $8.4 \times 10^{-6}$ 克  $H^+$ 。

7. 一種製備經安定之醫藥組合物之方法，包括

製備一種含乙醇及聚氧乙基化蓖麻油之溶劑並處理該溶劑以降低羧酸鹽陰離子含量，其中該處理包括以氧化鋁接觸溶劑，及

於該溶劑中分散帕克利塔謝或其衍生物，該溶劑之羧酸鹽陰離子含量為小於或等於每毫升溶劑  $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量以避免該帕克利塔謝或其衍生物之催化降解。

8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中該溶劑為一種乙醇與聚氧乙基化蓖麻油以50:50體積比混合的混合物。
9. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中該處理步驟包括加入其量為可提供每毫升溶劑至少  $5.6 \times 10^{-6}$ 克  $H^+$ 的酸；其中該酸為HBr，HF及HI。
10. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中該處理步驟另包括加入其量為可提供每毫升溶劑  $5.6 \times 10^{-6}$ 至  $8.4 \times 10^{-6}$ 克  $H^+$ 的酸。
11. 根據申請專利範圍第10項之方法，其中該酸係選自HBr、HF及HI。
12. 一種安定含有乙醇及聚氧乙基化蓖麻油及會於羧酸鹽陰離子存在下催化降解之帕克利塔謝或其衍生物之醫藥組合物的方法，該方法包括：
- 純化該組合物以降低羧酸鹽陰離子含量至小於或等於每毫升溶劑  $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量以避免該帕克利塔謝或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 六、申請專利範圍

其衍生物分解；

唯其藉添加除了HBr、HF及HI以外的酸調整pH至低於8.1之包括帕克利塔謝、聚氧乙基化蓖麻油及乙醇之組合物除外。

13. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該乙醇與聚氧乙基化蓖麻油為50:50體積比。
14. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該純化步驟包括於該聚氧乙基化蓖麻油中添加一酸，該酸之量為降低羧酸鹽陰離子含量至實質上可避免帕克利塔謝或其衍生物分解者。
15. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該酸之加入量為可於每毫升該醫藥組合物提供 $5.6 \times 10^{-6}$ 至 $8.4 \times 10^{-6}$ 克 $H^+$ 。
16. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該純化步驟可降低羧酸鹽陰離子含量至每毫升醫藥組合物低於 $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量羧酸鹽陰離子。
17. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該純化步驟包括以氧化鋁接觸該聚氧乙基化蓖麻油，該氧化鋁之量為降低羧酸鹽陰離子含量至實質上可避免帕克利塔謝或其衍生物分解者。
18. 一種安定含有醫藥組合物之方法，其中該醫藥組合物係含帕克利塔謝及其衍生物之藥劑，與一種含有乙醇及聚氧乙基化之蓖麻油，該方法包括：

處理該溶劑以降低羧酸鹽陰離子含量至小於或等於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 六、申請專利範圍

每毫升溶劑  $0.6 \times 10^{-6}$  克當量以實質避免該藥劑分解；  
其中該處理包括以氧化鋁接觸溶劑。

19. 根據申請專利範圍第18項之方法，其中該聚氧乙基化蓖麻油為蓖麻油與每莫耳蓖麻油20至40莫耳環氧乙烷之縮合產物。
20. 根據申請專利範圍第18項之方法，其中該處理步驟另包括令該溶劑與酸混合，該酸之量為可於每毫升醫藥組合物提供  $5.6 \times 10^{-6}$  至  $8.4 \times 10^{-6}$  克  $H^+$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正 406020  
 本 年 月 日  
 補充 84.12.26

公告本

|      |                 |
|------|-----------------|
| 申請日期 | 83.08.25        |
| 案 號  | 83107808        |
| 類 別  | A61K 3/19, 3/23 |

A4  
C4

(84年12月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

406020

|            |               |  |
|------------|---------------|--|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 經安定之醫藥組合物,其製備方法以及安定用之溶劑  |
|            | 英 文           | "STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND ITS METHOD FOR PREPARATION AND STABILIZING SOLVENT" |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | 1. 美國 2. 印度 3. 瑞士  |
|            | 國 籍           | 1. 錫瑞漢·納拉哈里·阿卡<br>2. 伍迪·S·葛蓋特<br>3. 湯瑪斯·卡瓦納  |
|            | 住、居所          | 1. 美國紐約州菲耶維里市瓦特福伍威街5104號<br>2. 美國紐約州東西拉克斯市蝴蝶區5831號<br>3. 瑞士貝爾邦肯市沙里梅頓薇格路18號                     |
| 三、申請人      | 姓 名<br>(名稱)   | 美商必治妥美雅史谷比公司   |
|            | 國 籍           | 美國   |
|            | 住、居所<br>(事務所) | 美國紐約州紐約市公園街345號  |
|            | 代 表 人<br>姓 名  | 多明尼克·姆·梅薩培里  |

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正  
補充

第 83107808 號專利申請案

本 年 中 文 說 明 書 修 正 頁 (84 年 12 月 )

A5  
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱) 經安定之醫藥組合物,其製備方法以及安定用之溶劑 )

406020

一種經安定之醫藥組合物,其係含帕克利塔謝 (paclitaxel)、坦尼坡賽 (teniposide)、喜樹鹼或其他易於儲存期間降解的抗腫瘤劑,該組合物係經由使用含低羧酸鹽陰離子含量之溶劑系統而製得。該溶劑系統係乙醇與聚氧乙基化蓖麻油之混合物。將該聚氧乙基化蓖麻油以酸處理或與氧化鋁接觸,而降低溶劑之羧酸鹽陰離子含量。該溶劑之低羧酸鹽陰離子含量係可提供延長的儲存壽命及較低的降解副產物量。

英文發明摘要(發明之名稱) "STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND ITS METHOD FOR PREPARATION AND STABILIZING SOLVENT" )

A stabilized pharmaceutical composition containing paclitaxel, teniposide, camptothecin or other antineoplastic agent susceptible to degradation during storage is produced using a solvent system containing a low carboxylate anion content. The solvent system is a mixture of ethanol and a polyoxyethylated castor oil. The polyoxyethylated castor oil is treated with an acid or contacted with alumina to reduce the carboxylate anion content of the solvent. The low carboxylate anion content of the solvent provides extended shelf life and lower amounts of degradation by-products.

(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

## 六、申請專利範圍

406020

1. 一種經安定之醫藥組合物，其包括帕克利塔謝或其衍生物；與一種足以分散或溶解化該醫藥化合物之溶劑，其中該溶劑為一種乙醇與聚氧乙基化蓖麻油以50:50體積比混合之混合物，且其中該溶劑之羧酸鹽陰離子含量為每毫升溶劑少於或等於 $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量羧酸鹽陰離子，此含量係低至足以避免該帕克利塔謝(paclitaxel)或其衍生物之催化降解。
2. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該帕克利塔謝或其衍生物為易於羧酸鹽陰離子存在下降解者。
3. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該溶劑係含有一種酸，其量係有效於維持羧酸鹽陰離子含量為小於或等於每毫升溶劑 $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量羧酸鹽陰離子。
4. 根據申請專利範圍第3項之經安定之醫藥組合物，其中該酸為一種無機酸。
5. 根據申請專利範圍第3項之經安定之醫藥組合物，其中該酸係選自HCl、HBr、HF、HI、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>及HNO<sub>3</sub>。
6. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該聚氧乙基化蓖麻油為蓖麻油與每莫耳蓖麻油20至40莫耳環氧乙烷之縮合產物。
7. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該溶劑另含無機酸，其量可提供每毫升溶劑 $5.6 \times 10^{-6}$ 至 $8.4 \times 10^{-6}$ 克H<sup>+</sup>。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

本  
告

90年4月11日 修正

異議附件一

此  
P  
C  
1  
中  
修  
正

### 六、申請專利範圍

1. 一種經安定之醫藥組合物，其包括帕克利塔謝或其衍生物；與一種足以分散或溶解化該醫藥化合物之溶劑，其中該溶劑為一種乙醇與聚氧乙基化蓖麻油以50:50體積比混合之混合物，且其中該溶劑之羧酸鹽陰離子含量為每毫升溶劑少於或等於 $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量羧酸鹽陰離子，此含量係低至足以避免該帕克利塔謝 (paclitaxel) 或其衍生物之催化降解；  
 唯其藉添加除了HBr、HF及HI以外的酸調整pH至低於8.1之包括帕克利塔謝、聚氧乙基化蓖麻油及乙醇之組合物除外。
2. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該帕克利塔謝或其衍生物為易於羧酸鹽陰離子存在下降解者。
3. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該溶劑係含有一種酸，其量係有效於維持羧酸鹽陰離子含量為小於或等於每毫升溶劑 $0.6 \times 10^{-6}$ 克當量羧酸鹽陰離子。
4. 根據申請專利範圍第3項之經安定之醫藥組合物，其中該酸係選自HBr、HF及HI。
5. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該聚氧乙基化蓖麻油為蓖麻油與每莫耳蓖麻油20至40莫耳環氧乙烷之縮合產物。
6. 根據申請專利範圍第1項之經安定之醫藥組合物，其中該溶劑另含無機酸，其量可提供每毫升溶劑 $5.6 \times$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綑

經濟部中央標準局員工消費合作社印製