

权利要求书

1. 药物组合物，其包含榄香烯、注射用油和蛋白载体。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述药物组合物为颗粒状，所述颗粒的粒径为小于180nm，优选50-180nm。
- 5 3. 根据权利要求2所述的药物组合物，其中所述颗粒的粒径约为70-170nm。
4. 根据权利要求3所述的药物组合物，其中所述颗粒的粒径约为70-150nm。
5. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述榄香烯选自 α -榄香烯、 β -榄香烯、 γ -榄香烯以及 δ -榄香烯的一种或多种。
6. 根据权利要求5所述的药物组合物，其中所述榄香烯为 β -榄香烯。
- 10 7. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述蛋白载体为白蛋白，所述白蛋白选自人血清蛋白或牛血清蛋白的一种或两种。
8. 根据权利要求7所述的药物组合物，其中所述蛋白载体为人血清蛋白。
9. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述白蛋白载体与榄香烯的重量比为0.5-20。
- 15 10. 根据权利要求9所述的药物组合物，其中所述白蛋白载体与榄香烯的重量比为0.5-10。
11. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述注射用油与榄香烯的重量比为0.35-10。
12. 根据权利要求11所述的药物组合物，其中所述注射用油与榄香烯的重量比为20 0.5-10。
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的药物组合物，其中所述注射用油为大豆油、红花油、棉籽油、玉米油、向日葵油、花生油、橄榄油、芝麻油、茶油、中长链脂肪酸甘油酯或中链甘油三酯的一种或多种。
14. 根据权利要求1-13中任一项所述的药物组合物，其还包含冻干保护剂。
- 25 15. 根据权利要求14所述的药物组合物，其中所述冻干保护剂选自葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、乳糖、甘露糖、海藻糖、甘氨酸、右旋糖酐中的一种或几种。
16. 根据权利要求15所述的药物组合物，其中所述冻干保护剂为海藻糖或蔗糖。
17. 根据权利要求14-16所述的药物组合物，其中所述冻干保护剂的重量与所述药物组合物的溶液的体积之比为3:100-20:100 g/mL。
- 30 18. 根据权利要求1-16中任一项所述的药物组合物，其还包含等渗调节剂、抗氧化剂、防腐剂、pH调节剂中的一种或几种。
19. 根据权利要求18所述的药物组合物，其中所述等渗调节剂为甘油、山梨醇、甘露醇或葡萄糖的一种或多种。
20. 根据权利要求18所述的药物组合物，其中所述pH调节剂为氢氧化钠、柠檬酸钠、35 柠檬酸、磷酸、醋酸或盐酸的一种或多种。

21. 根据权利要求 18 所述的药物组合物, 其中所述防腐剂选自羧苯烷基酯类、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、醋酸氯乙定、苯扎溴胺的一种或多种。
22. 根据权利要求 18 所述的药物组合物, 其中所述抗氧化剂选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸、叔丁基对羟基茴香醚、2,6-二叔丁基化羟基甲苯、
5 维生素 E 的一种或多种。
23. 根据权利要求 1-22 所述的药物组合物, 其在制备过程中不含有有机溶剂。
24. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物被制成颗粒, 其中所述颗粒的粒径小于 180nm。
25. 根据权利要求 24 所述的药物组合物, 其中所述颗粒的粒径约为 70-150nm。
- 10 26. 根据权利要求 23-25 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物中所述大豆油与榄香烯的重量比约为 0.35-3; 所述人血白蛋白与榄香烯的重量比约为 0.5-20。
27. 根据权利要求 26 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物中所述大豆油与榄香烯的重量比约为 0.5-3; 所述人血白蛋白与榄香烯的重量比约为 0.5-2.5。
28. 根据权利要求 26 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物中所述大豆油与榄香烯
15 的重量比约为 0.35-1.5, 优选 0.35-0.75; 所述人血白蛋白与榄香烯的重量比约为 1.5-10。
29. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物中所述大豆油与榄香烯的重量比约为 0.5; 所述人血白蛋白与榄香烯的重量比约为 1.5。
30. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物中所述大豆油与榄香烯的重量比约为 0.75; 所述人血白蛋白与榄香烯的重量比约为 5。
- 20 31. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物中所述大豆油与榄香烯的重量比约为 1.5; 所述人血白蛋白与榄香烯的重量比约为 3-5。
32. 根据权利要求 1-22 所述的药物组合物, 其在制备过程中含有有机溶剂。
33. 根据权利要求 32 所述的药物组合物, 其中所述有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、叔丁醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、丙酮、二甲基亚砜、二甲
25 基甲酰胺、甲基吡咯烷酮中的一种或几种。
34. 根据权利要求 33 所述的药物组合物, 其中所述有机溶剂为二氯甲烷与乙醇的混合溶剂。
35. 根据权利要求 34 所述的药物组合物, 其中所述二氯甲烷与乙醇的体积比 1:1-8。
36. 根据权利要求 35 所述的药物组合物, 其中所述二氯甲烷与乙醇的体积比 1:4。
- 30 37. 根据权利要求 33-36 任一项所述的药物组合物, 其特征在于所述颗粒的粒径约为 70-150nm。
38. 根据权利要求 37 所述的药物组合物, 其特征在于所述药物组合物中所述大豆油和榄香烯的重量比约为 2.4-10; 所述人血白蛋白和榄香烯的重量比约为 0.5-10。
39. 根据权利要求 38 所述的药物组合物, 其特征在于所述药物组合物中所述大豆油和
35 榄香烯的重量比约为 2.4; 所述人血白蛋白和榄香烯的重量比约为 3。

40. 制备权利要求 1-39 中任一项所述的药物组合物的方法，其包括以下步骤：

(1) 将榄香烯与注射用油混合均匀，任选地加入有机溶剂，得到榄香烯和注射用油的溶液；将蛋白载体溶解于水，得到蛋白载体溶液；

(2) 将步骤 (1) 中获得的两份溶液混合形成乳液；

5 (3) 将步骤 (2) 中所述的乳液高压均质，任选地将所述乳液减压蒸发除去有机溶剂，得到纳米溶液。

41. 根据权利要求 40 所述的方法，其中步骤 (1) 使用有机溶剂，优选将榄香烯溶解于有机溶剂中再和注射用油混合。

42. 根据权利要求 41 所述的方法，其中所述注射用油为大豆油，所述白蛋白载体为人血白蛋白，所述大豆油与榄香烯的重量比约为 2.4-10；所述人血白蛋白与榄香烯的重量比约为 0.5-10。

43. 根据权利要求 40 所述的方法，其还包括将得到的蛋白载体纳米粒溶液冻干的步骤。

44. 根据权利要求 40 所述的方法，其中在所述步骤 (2) 中采用剪切或超声的方法进行混合，步骤 (3) 中采用高压均质或微射流均质的方法进行均质。

15 45. 权利要求 1-39 中任一项所述的药物组合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

46. 根据权利要求 45 所述的用途，其中所述癌症为肾上腺皮质癌、原因不明的髓样化生、AIDS 相关的癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、颅咽管瘤、成血管细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经外胚层肿瘤、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤和恶性胶质瘤、乳腺癌、支气管腺癌、类癌瘤、中枢神经系统淋巴瘤、子宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、慢性骨髓增生性疾病、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、尤文肿瘤家族、眼癌、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、生殖细胞癌瘤、妊娠滋养层肿瘤、头颈癌、肝癌、喉癌、白血病、唇及口腔癌、肺癌、淋巴瘤、成神经管细胞瘤、黑素瘤、间皮瘤、转移性颈部鳞状细胞癌、多发性内分泌瘤形成综合征、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、神经内分泌癌、口咽癌、脑肿瘤、骨转移癌、胃癌、肠癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、皮肤癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、腹膜癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、成松果体细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、胸膜肺的胚细胞瘤、淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、肺淋巴管肌瘤病、直肠癌、肾癌、肾盂及输尿管癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、鳞状上皮细胞癌、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、或阴道癌。

47. 根据权利要求 46 所述的用途，其中所述癌症为肺癌、肝癌、食道癌、鼻咽癌、脑肿瘤、骨转移癌、胃癌、肠癌、子宫癌、子宫颈癌、生殖细胞癌瘤、子宫内膜癌、妊娠滋养层肿瘤、乳腺癌、皮肤癌、淋巴瘤、白血病、或恶性黑色素瘤。

35 48. 根据权利要求 47 所述的用途，其中所述癌症为脑肿瘤，优选为神经胶质瘤、脑干

神经胶质瘤、小脑或大脑的星形细胞瘤、恶性神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、颅咽管瘤、成血管细胞瘤、成神经管细胞瘤、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤或恶性胶质瘤。

49. 根据权利要求 48 所述的用途，其中所述小脑或大脑的星形细胞瘤为纤维状细胞星形细胞瘤或弥漫星形细胞瘤或间变性(恶性)星形细胞瘤。

50. 治疗人类疾病的方法，包括向由此需要的对象给予治疗有效量的权利要求 1-37 中任一项所述的药物组合物。

51. 根据权利要求 50 所述的方法，其中所述药物组合物的给药方式为通过非肠道、通过吸入，腹腔内、膀胱内，肌肉内，静脉内、气管内，皮下，眼内，鞘内、透皮给药、直肠或阴道内。

52. 根据权利要求 51 所述的方法，其中所述给药方式为静脉内给药。

53. 药物制剂，其包含权利要求 1-39 中任一项所述的药物组合物。

54. 根据权利要求 53 所述的药物制剂，其中所述药物制剂为静脉给药的药物制剂、胃肠外给药的药物制剂、胃肠给药的药物制剂、呼吸道给药的药物制剂、阴道给药的药物制剂或其它合适的药物制剂；所述呼吸道给药的药物制剂为气雾剂。

55. 根据权利要求 53 所述的药物制剂，其中所述药物制剂为固体制剂、液体制剂或气体制剂。

56. 根据权利要求 53 所述的药物制剂，其中所述液体制剂为注射用液体制剂，其包含榄香烯和药学上可接受的载体，其中所述药学上可接受的载体包括白蛋白和大豆油。

57. 根据权利要求 55 所述的药物制剂，其为颗粒剂，所述颗粒剂的粒径 70-150nm，其中所述组合物中白蛋白与榄香烯的重量比为 0.5-20，所述注射用油与榄香烯的重量比为 0.35-10。

58. 根据权利要求 55 所述的药物制剂，其中所述液体制剂是由无菌冻干粉重建的稳定的水悬浮液。

59. 根据权利要求 53 所述的药物制剂，其还包含其它药物，所述其它药物包括抗癌药物。

60. 根据权利要求 59 所述的药物制剂，所述抗癌药物包括替莫唑胺、紫杉醇、多西他赛、紫杉烷、吉西他滨、抗 VEGF 药物或 PD-1 抗体药物。

61. 根据权利要求 60 所述的药物制剂，其中抗 VEGF 药物包括 AVASTIN、雷珠单抗、阿柏西普或康柏西普。

62. 根据权利要求 56 所述的药物制剂，其中所述 PD-1 抗体药物包含纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、西米普利单抗、阿特珠单抗、阿维单抗或度伐利尤单抗。

63. 密封容器，其包含权利要求 1-39 中任一项所述的药物组合物或权利要求 53-62 中任一项所述的药物制剂。

64. 根据权利要求 63 所述的密封容器，其中所述密封容器为单位剂量容器或多剂量容器。
65. 根据权利要求 63 所述的密封容器，其中所述药物组合物为液体组合物或干燥固体组合物。
- 5 66. 根据权利要求 63 所述的密封容器，其中所述药物组合物是冻干的。
67. 根据权利要求 63 所述的密封容器，其中所述药物组合物是无菌的。
68. 根据权利要求 63 所述的密封容器，其中所述密封容器为预填充注射器。