

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
德國 2000 年 5 月 18 日 100 24 451.3 ☒有主張優先權

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

五、發明說明 (1)

本發明係關於肽類新穎的 Galen 氏製劑形式，針對其非經腸投服容易聚集、特別是 L H R H 類似物或 L H R H 拮抗劑及激動劑，與其製法及用途。

E P 0 2 9 9 4 0 2 揭示藥物活性十肽類的使用，如以藥物可接受形式的 S B - 0 3 0、S B - 0 7 5 (賽特雷力克司 (cetrorelix)) 及 S B - 0 8 8、非毒性酸添加鹽類如氯化氫、溴化氫、硫酸鹽類、磷酸鹽類、反丁烯二酸鹽類、葡萄糖酸鹽類、鞣酸鹽類、順丁烯二酸鹽類、醋酸鹽類、檸檬酸鹽類、苯甲酸鹽類、丁二酸鹽類、藻酸鹽類、雙羥萘酸鹽類、抗壞血酸鹽類及酒石酸鹽類等。

J P 0 6 3 2 1 8 0 0 - A 更進一步揭示一種冷凍乾燥的肽類或蛋白質製備，其含有作為穩定劑的葡萄糖酸鹽類。在一實例中，溶液含有 2 . 5 % 葡萄糖酸鎂，特別提到的活性化合物有增壓素、L H R H 及胰島素。

從文獻中已知，特別是從 Powell M. F. Pharmaceutical Research, 1 2 5 8 - 1 2 6 3 (8) 1 9 9 1、Dathe M. Int. J. Peptide Protein Res. 3 4 4 - 3 4 9 (3 6)

1 9 9 0 及 Szejtli, J. Pharmaceutical Technology International 1 6 - 2 2, 1 9 9 1, 寡肽類及特別是那些具有末端醯胺官能基者，容易產生膠凝。

E P 0 6 1 1 5 7 2 描述一種具有 3 - 1 5 個胺基酸的肽的冷凍乾燥物製備方法，根據此方法，將肽溶於醋酸中成為 1 0 0 - 1 0, 0 0 0 分之一的濃度 (以肽重量計)，並以膨鬆劑如甘露醇處理，然後再冷凍乾燥，以獲

五、發明說明 (2)

得滅菌過濾的肽冷凍乾燥物，且避免產生膠凝。

D E A 1 9 5 4 2 8 7 3 描述以微顆粒形式的複合組成的藥物投服形式，根據此方法，使用一種 A B A 三嵌段共聚物，其 A 嵌段為乳汁及乙醇酸的聚合物，其 B 聚合物為聚乙二醇鏈，連同自以下各類物質中選出的添加劑：血清蛋白、聚胺基酸、環糊精、環糊精衍生物、糖、胺基糖、胺基酸、清潔劑或羧酸及這些物質的混合物。當夾雜少量或聚集敏感量的聚肽後，所述的微顆粒也會在一段相當長的時期中連續釋出聚肽。

D D 1 4 1 9 9 6 描述天然的 L H R H 藥物形式的製備，其可在相當長的時間下穩定存在，且符合作為非經腸可投服的製備需求。在此的重點為增進這些製備方法的擱置壽命（第 2 頁，第 1 9 - 2 3 行），並未對溶液的可過濾性有所說明，而且，也採用增進擱置壽命的緩衝物質（也用醋酸），以建立 pH 3 . 5 - 6 . 5 的 pH 範圍。以會產生膠凝的肽鹽類製備滅菌的冷凍乾燥物的問題並未解決。

E P 0 1 7 5 5 0 6 以 1 N 醋酸處理肽的水溶液，然後將其冷凍乾燥，以獲得肽的醋酸鹽，所以此申請案的主題為肽鹽類的合成。

然而，就已知的肽類醋酸鹽類容易聚集而言，如 L H R H 拮抗劑，以過濾的方法製備滅菌的溶液，作為非經腸的投服，特別是在可能需要用高濃度時，在冷凍乾燥物溶解後、注射之前，可在短時間內產生聚集物。聚集物

五、發明說明 (3)

自肽濃度 0.5 mg/ml 起，便會導致與濃度相關的生物可利用性降低。

所提的問題不只發生在作為快速釋出活性化合物的投服用途的注射溶液中，但也觀察到注射的製備物會表現延緩的釋出。納入基質中的肽類會控制活性化合物的釋出，所以，因其容易聚集，而會有令人不希望的低釋出。因此生物可利用性也會降低。

由這些事實開始，藥物活性肽類的投服諸如 L H R H 激動劑及拮抗劑（例如安太雷力克司（antarelix）及賽特雷力克司）較佳的投服為非經腸的藥物形式，仍有需要能供應穩定的注射製備物，具有可接受的生物可利用性，其可較方便地製備、滅菌過濾及調配。特別可應用於可溶性肽鹽類重組的冷凍乾燥物形式的注射製備物，及微顆粒、微膠囊或植入。

這些對於已變得越來越有名的 L H R H 拮抗劑能使用在不同領域的考量皆很重要。

以此類物質的快速成長的指標領域看來，希望能有較廣泛的非經腸方式的選擇，特別是皮下的、可注射的、穩定的肽溶液。

現在已開發出含有呈溶解或分散形式之容易聚集的肽類之適用於非經腸投與的藥學投服形式，係以下列事項而有所區別：其肽類係呈其醋酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽或磷酸鹽類的形式，且這些投服形式可另外含有前述所提的一種

五、發明說明(4)

酸作為自由酸，且若適合的話，可進一步含有自以下各類中選出的添加劑及輔劑：酸類、表面活性物質、聚合物、脂質或糖類。

這些的藥物投服形式可為溶解或分散的形式，存在於水或水性溶劑混合物中。

如本發明進一步的具體實例，藥物投服形式也可以溶解或分散的形式，存在於生理可容許的油中，較佳為在中等鏈長的甘油三酸酯（中性油，Miglyol®）或蓖麻油、芝麻油、棉花籽油、玉米油、花生油、橄欖油，或這些油的混合物中。

採用的肽類為 L H R H 拮抗劑安肽（antide）、A - 7 5 9 9 8、加耐雷力克司（ganirelix）及 N a l - G l u 拮抗劑，但特別是如專利 U S 5, 9 4 2, 4 9 3 及 D E 1 9 9 1 1 7 7 1 . 3 的賽特雷力克司、安太雷力克司及拮抗劑。

作為輔劑功能的酸類為葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、葡糖二酸、檸檬酸、抗壞血酸及胺基酸。

因此可能可抑制肽的聚集，而達成製備具有良好的生物可利用性的需求，且可豐富藥物的資源，並能利用有效的 Galenic 氏製劑技術。

令人更進一步驚奇地發現，藉由加入葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、檸檬酸、乳酸或抗壞血酸，還能相當增進各種賽特雷力克司鹽類的穩定性。

因此如本發明，滅菌過濾、穩定的製備物的製備與配

（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)

方可能已不成問題。

另外有利的是加入適當的輔劑，這些輔劑可以是酸類、表面活性物質、聚合物、脂質或糖類。酸類的實例有葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、葡糖二酸、乳酸及檸檬酸、抗壞血酸及胺基酸。採用的表面活性物質可為聚乙二醇 1 2 - (羥基) 硬脂酸鹽 (Solutol[®])、聚氧乙烯蓖麻油酸酯 (Cremophor[®])、聚山梨醇酯、聚羥亞烴、磷脂、卵磷脂或氯化苄烷銨。適當的聚合物為白蛋白、聚乙二醇、纖維素衍生物、澱粉衍生物或聚乙烯四氫吡咯酮。糖類的實例為環糊精及環糊精的衍生物。「離液 (chaotropic)」物質如尿素也可作為添加劑及／或輔劑。

依據本發明製備物的使用領域，特別是在預防及治療與所有性荷爾蒙相關的狀況及疾病，其可受 L H R H 類似物亦即 L H R H 激動劑及 L H R H 拮抗劑所影響者。在此所要強調的是：良性前列腺增殖、前列腺癌、早發的思春期、多毛症、子宮內膜增殖及其伴隨的症狀、子宮內膜癌、試管受精 (I V F / C O S / A R T)、避孕、經前症候群 (P M S)、子宮肌瘤、乳癌、輸卵管阻塞 (P T O)、卵巢癌、子宮癌。以下的物質特別佳，可作為如本發明的 L H R H 拮抗劑的組成：賽特雷力克司、安太雷力克司、安肽、A - 7 5 9 9 8、加耐雷力克司、N a l - G l u 拮抗劑及如專利 U S 5 , 9 4 2 , 4 9 3 及 D E 1 9 9 1 1 7 7 1 . 3 的 L H R H 拮抗劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

實例 1

利用偏光顯微鏡，在未添加或添加輔劑的不同賽特雷力克司鹽類溶液上，進行聚集研究。

在具有交錯的偏光鏡的偏光顯微鏡中，聚集的肽溶液所出現的影像非常類似於液態結晶的結構，與此相反的是，無聚集的肽溶液並無此效應。

表 1 加入葡萄糖酸對賽特雷力克司醋酸鹽溶液的聚集行為的影響

賽特雷力克司醋酸鹽濃度,mg/ml	重組介質中的葡萄糖酸,%	PH	無聚集的天數
2.5	0	4.7	1
2.5	0.0071	4.5	2
2.5	0.071	3.7	2
2.5	0.71	3.1	12

所以添加葡萄糖酸後，藉由延緩或預防聚集，使得賽特雷力克司醋酸鹽溶液的穩定性提升。

進一步的實驗著重於未添加或添加葡萄糖酸的賽特雷力克司葡萄糖酸鹽，最重要的結果摘錄於表 2。

(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)

表 2 由賽特雷力克司葡萄糖酸鹽總體物質所製備不同溶液的聚集行為

添加葡萄糖酸	是		否	
賽特雷力克司 濃度,mg/ml	pH	無聚集 的天數	pH	無聚集 的天數
2.5	3.0	>30		
5	3.6	4	4.8	1
5	3.8	4	4.7	1
7.5	3.4	1	4.7	0
7.5	3.7	1	4.8	0

因此賽特雷力克司葡萄糖酸鹽比醋酸鹽更能提供好處。添加葡萄糖酸增加賽特雷力克司葡萄糖酸鹽溶液的擱置壽命。

此外，以賽特雷力克司醋酸鹽溶液及作為進一步鹽的賽特雷力克司葡萄糖醛酸的聚集行為，測試葡萄糖醛酸酸對其穩定化的影響，結果摘錄於表 3。

五、發明說明 (8)

表 3 未添加或添加葡萄糖醛酸下，不同濃度賽特雷力克
司醋酸鹽及賽特雷力克司葡萄糖醛酸鹽溶液的聚集
行為

鹽來源	添加葡萄糖醛 酸	是		否	
		pH	無聚集的 天數	pH	無聚集的 天數
醋酸鹽	2.5	3.0	>21	4.7	0
醋酸鹽	5	3.0	0		
葡萄糖醛 酸鹽	2.5	2.9	>30	4.5	3
葡萄糖醛 酸鹽	5	2.7	>30	4.6	0

而且，以葡萄糖醛酸鹽取代醋酸鹽時，對於賽特雷力克司的聚集穩定性可獲得明顯增進，效果與對葡萄糖酸鹽相似。藉由在賽特雷力克司葡萄糖醛酸鹽溶液中添加葡萄糖醛酸，可更進一步增進這些溶液的聚集穩定性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

表 4 添加 1 0 % α - 環糊精、2 0 % 羥基丙基 - β - 環糊精或 2 0 % γ - 環糊精後，賽特雷力克司醋酸鹽溶液維持無聚集的天數

賽特雷力克司醋酸鹽濃度,mg/ml	α - 環糊精	羥基丙基 - β - 環糊精	γ - 環糊精
2.5	7	24	98+(168,182,189)
5	0	7	31+(140,147,182)
7.5	0	10	5+(20,20,20)
10	0	2	2+(4,4,4)
15		0	0

藉由添加羥基丙基 - β - 環糊精及特別是 γ - 環糊精，可明顯增進賽特雷力克司醋酸鹽溶液的聚集穩定性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

表 5 添加 α - 環糊精、羥基丙基 - β - 環糊精或 γ - 環糊精後，2 . 5 m g / m l 賽特雷力克司葡萄糖酸鹽溶液維持無聚集的天數

環糊精類型	環糊精濃度，%	無聚集的天數
γ - 環糊精	20	182
	6.8	126
羥基丙基 - β - 環糊精	20	189
	6.8	91
α - 環糊精	10	140
	5	1

藉由添加羥基丙基 - β - 環糊精或 γ - 環糊精，也可明顯增進賽特雷力克司葡萄糖酸鹽溶液的聚集穩定性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

表 6 賽特雷力克司醋酸鹽溶液添加聚乙 烯四氫吡咯酮 (Kollidon® 1 2 P F 或 1 7 P F) 後，維持無聚集的天數

賽特雷力克司 濃度 ,mg/ml	Kollidon®濃度 , %	添加 Kollidon® 12PF 無聚集的 天數	添加 Kollidon® 17PF 無聚集的 天數
2.5	0	0	0
	5	1	2
	10	1	2
	15	77	63
	20	84	98
5	15	0	1
	20	0	1

藉由添加不同類型的聚乙 烯四氫吡咯酮，也可明顯增進賽特雷力克司醋酸鹽溶液的聚集穩定性。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

表 7 賽特雷力克司醋酸鹽溶液鹽添加不同輔劑，以偏光顯微鏡及依據光學影像評估其聚集行為

輔劑	輔劑濃度	賽特雷力克司濃度	聚集(顯微鏡)	影像
Solutol [®] HS 15	5.00%	2.5mg/ml	是,14 天後	澄清溶液
	10.00%	2.5mg/ml	≥112 天無聚集	澄清溶液
	20.00%	2.5mg/ml	≥112 天無聚集	澄清溶液
Cremophor [®] EL	5.00%	2.5mg/ml	是,10 天後	澄清溶液
	10.00%	2.5mg/ml	≥112 天無聚集	澄清溶液
	20.00%	2.5mg/ml	≥112 天無聚集	澄清溶液
	20.00%	5mg/ml	是,1 天後	澄清黏液
L-麩酸	0.80%	2.5mg/ml	是,2 天後	澄清溶液,pH3. 8
葡萄糖二酸	2.50%	2.5mg/ml	≥12 天無聚集	澄清溶液,pH2. 5
半乳糖醛酸	2.50%	2.5mg/ml	≥12 天無聚集	澄清溶液,pH2. 6

實例 2

賽特雷力克司總體物質以 1 0 m g / m l 濃度溶解於 3 0 % 強度的醋酸中，並以添加劑的水溶液稀釋，至最終濃度為在 3 % 醋酸中有 1 m g / m l 肽。此溶液再經滅菌過濾及冷凍乾燥（每瓶 5 m g）。

這些冷凍乾燥物重組後，以下述測試，研究溶液（2 . 5 m g / m l 賽特雷力克司）的聚集生成及釋出行為：

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (13)

- 偏光顯微鏡 (pol. mic.) : 無聚集天數
- 可過濾性, % :

根據標準化程序製備賽特雷力克司溶液，並以離心的方法通過 $0.22 \mu m$ 或 $0.45 \mu m$ 濾紙過濾，濾液中的賽特雷力克司濃度以 H P L C 測定，並以過濾前的起始濃度為基礎的 % 值表示 (可過濾性, %)。

- 試管內的釋出形式 (R R S , 在林格氏 (Ringer's) 溶液中釋出) : 1 h 後及 6 h 後的釋出 %。

試管內的釋出是在流動的程序中、 $37^{\circ}C$ 下，使用林格氏溶液為介質進行測定，以 H P L C 進行濃度測量。相當於 10 mg 賽特雷力克司鹼的賽特雷力克司樣品置於流動槽中秤重，以 4 ml 水混合，並攪拌 10 min。樣品中添加 6 ml 林格氏溶液後，於攪拌狀態下，林格氏溶液以 $0.5 ml / min$ 流量平穩地以泵浦打進流動槽。

- 老鼠動物實驗：注射 168 h 後，肌肉中賽特雷力克司殘留物含量佔投服劑量的 %。

一些賽特雷力克司醋酸鹽冷凍乾燥物的製備批次，及相對應的 $2.5 mg / ml$ 賽特雷力克司醋酸鹽溶液的測試結果如表 8 a 所示。

五、發明說明 (14)

表 8 a

賽特雷力克司醋酸鹽冷凍乾燥物的批 次(5 mg)	Pol. mic.,無 聚集的天數	0.22μm 可 過濾的[%]	RRS,以下時 間之後的[%]		老鼠以下時間 之後的% i. m.
輔劑		[%]	1h	6h	168h
只有甘露醇(=控制組)	0				約 55
Solutol [®] /甘露醇	48	100			
Cremophor [®] /甘露醇	46	101			
Solutol [®] /α-胺基丙酸	16	98	17	24	
Solutol [®] /α-胺基丙酸/葡萄糖酸	19	101	57	68	5.7
Solutol [®] /甘露醇/葡萄糖酸	>45	100	84	88	3.8
Cremophor [®] /甘露醇/葡萄糖酸	>45	101			
Solutol [®] /色胺基酸/甘露醇	不可能				
Solutol [®] /色胺基酸/葡萄糖酸	6				9.6
環糊精莫耳分率 1:10/甘露醇	2	101	16	27	10
環糊精莫耳分率 1:10/甘露醇/葡萄糖 酸	>45	102	68	74	
環糊精莫耳分率 1:30/甘露醇	17	100	68	76	
環糊精莫耳分率 1:10/α-胺基丙酸/葡 萄糖酸	5	101	39	52	6.3
甘露醇/檸檬酸	1	102	45	53	
Solutol [®] /甘露醇/檸檬酸	>36	100	84	91	7.4
Solutol [®] /α-胺基丙酸/檸檬酸	1	99	47	54	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

Solutol®/胺基乙酸	>36	97	24	31	
Solutol®/尿素	21	100	32	40	
Solutol®/胺基乙酸/葡萄糖酸	>36	99	82	89	
Solutol®/尿素/葡萄糖酸	>36	100			
Cremophor®/ α -胺基丙酸/葡萄糖酸	(36)				
Cremophor®/尿素/葡萄糖酸	(36)				
普魯羅尼克®(Pluronic®) F127/甘露醇	1				
5% 吐溫®(Tween®) 80/甘露醇	>16				
聚乙二醇 4000/甘露醇	1				
環糊精/甘露醇	1				
苯基汞醋酸鹽/甘露醇	2				

在所示實例中，以來自不同群物質（表面活性物質、酸類、胺基酸類、聚合物、糖類、糖醇類、環糊精類、保存劑）的大量測試的輔劑明顯看出，在試管內（偏光顯微鏡、可過濾性、試管內的釋出）及個別活體內、或以這些輔劑的混合物皆可達到穩定化效應。此聚集的降低趨勢會增進活性化合物在試管內的釋出，也使老鼠實驗中增進肽活性化合物的生物可利用性，而降低老鼠肌肉中的殘留含量。

含不同賽特雷力克司鹽類的批次，未添加或添加穩定化輔劑的進一步試管內的及活體內的數據列於表 8 b，如下：

（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)

表 8 b

賽特雷力克司鹽類(以水重組)	取自 lyo 的賽 特雷力克司濃 度	Pol. mic. ,無 聚集的天數	RRS,以下時間之後 的[%]		老鼠以下時 間之後的% i. m.
			1h	6h	
輔劑	Mg/ml				168h
醋酸鹽	2.5	0	12	24.5	約 55
醋酸鹽	2.5	0	13	35.9	約 55
醋酸鹽	5	0	10	35	
醋酸鹽以葡萄糖酸重組	2.5	18	50	63.2	15.2
醋酸鹽+Kollidon® 12 PF	2.5	84	15	43.4	20.2
醋酸鹽+Kollidon® 17 PF	2.5	98	22	50.6	
醋酸鹽+氯化苯烷銨	2.5		6.3	30.3	
醋酸鹽+磷脂	2.5		7.3	23.3	
醋酸鹽+ γ -環糊精(1:10)	2.5		22.6	44.5	10
醋酸鹽+ γ -環糊精(1:30)	2.5		28	56.7	
醋酸鹽+ γ -環糊精(1:50)	2.5		35.1	56.6	
醋酸鹽+ γ -環糊精(1:90)	2.5	>168	34.5	60.2	3.6
醋酸鹽+ γ -環糊精(1:90)	5	140	19	47.8	
醋酸鹽+ γ -環糊精(1:90)	7.5	20			
醋酸鹽+ γ -環糊精(1:90)	10	4			45.2
醋酸鹽以葡萄糖酸重組	15				49.1
葡萄糖酸鹽	2.5		18	45.3	

(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)

葡萄糖酸鹽	2.5		11.3	46	
葡萄糖酸鹽以葡萄糖酸重組	2.5		77.5	83.6	
檸檬酸鹽	15		9	20.3	
乳酸鹽	整體		20	55.2	
噻嘧啶	15		13	43	

實例 3

賽特雷力克司配方較不易／較慢產生聚集（較佳的可過濾性／偏光顯微鏡），因為賽特雷力克司在 1 6 8 h 後的老鼠肌肉實驗中的殘留含量較低，在林格氏溶液沈澱中，也表現出更快的試管內的釋出。可預期此配方有較高的生物可利用性。

老鼠肌肉實驗的一些結果已列在表 8 a 及 8 b 中。

在表 9 中所示的進一步老鼠肌肉實驗，除了肌肉中的殘留含量外，另外再測定血漿中的賽特雷力克司含量。也是藉由這些數據的輔助，受測輔劑的穩定化影響更為清楚。

此外，可能藉由以賽特雷力克司其他鹽的形式取代其醋酸鹽，而達到增進的生物可利用性，且同時在老鼠肌肉實驗中可降低殘留量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

表 9

物質(賽特雷力克司)	劑量 (mg/kg)	注射溶液中的 賽特雷力克司 濃度(mg/ml)	肌肉中的賽特雷 力克司對劑量的 含量%(168 h)	血漿中的賽特雷 力克司對劑量的 含量%
醋酸鹽+Solutol®+ α -胺基丙酸 +葡萄糖酸	1.5	2.5	5.7	
醋酸鹽+Solutol®+色胺基酸+葡 萄糖酸	1.5	2.5	9.6	
醋酸鹽+環糊精 1:10	1.5	2.5	10.0	83.4
醋酸鹽+環糊精 1:10, α -胺基 丙酸,葡萄糖酸	1.5	2.5	6.3	81.8
醋酸鹽+Solutol®+葡萄糖酸	1.5	2.5	3.8	
醋酸鹽+Solutol®+檸檬酸	1.5	2.5	7.4	
醋酸鹽	1.5	3	55.1	92.2
醋酸鹽於 Miglyol®中	1.5	3	22.3	74.2
醋酸鹽+氯化苯烷銨	1.5	3	76.9	39.8
醋酸鹽+20%環糊精	1.5	3	3.6	106.2
醋酸鹽+20%Kollidon®	1.5	3	20.2	88.4
醋酸鹽+葡萄糖酸	1.5	3	23.6	106.1
醋酸鹽+葡萄糖酸	1.5	3	15.2	95.5
醋酸鹽+20%環糊精	3.0	10	45.2	60.9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

醋酸鹽	3.0	15	56.5	28.7
醋酸鹽於 Miglyol® 中	3.0	15	24.2	57.2
醋酸鹽+0.025% 苯烷鈹	3.0	15	10.5	21.4
醋酸鹽+葡萄糖醛酸	3.0	15	78.1	43.8
醋酸鹽+葡萄糖酸	3.0	15	49.1	45.5
葡萄糖酸鹽	1.5	15	37.9	46.9
葡萄糖酸鹽於甘露醇中	1.5	3	24.6	58.0
葡萄糖酸鹽於甘露醇中	1.5	3	25.4	75.2
葡萄糖酸鹽於 Miglyol® 中	1.5	3	28.8	46.3
葡萄糖酸鹽於葡萄糖酸中	1.5	3	13.2	120.0
葡萄糖酸鹽於葡萄糖酸中	3.0	15	29.2	
葡萄糖酸鹽於葡萄糖酸中	3.0	15	43.5	74.2
葡萄糖醛酸鹽	1.5	3	16.5	78.6
葡萄糖醛酸鹽	3.0	15	18.8	
乳酸鹽	3.0	15	33.2	72.1
乳酸鹽	1.5	3	30.7	67.1
檸檬酸鹽 lyo/a	1.5	3	22.8	36.6
檸檬酸鹽於 Miglyol® 中	1.5	3	14.8	53.1
鹼	1.5	3	27.2	122.2
鹼於 Miglyol® 中	1.5	3	38.9	55.9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (20)

苯甲酸鹽於甘露醇中	1.5	3	34.2	32.7
苯甲酸鹽於 Miglyol® 中	1.5	3	33.1	21.1
磷酸鹽	1.5	3	32.9	22.6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 肽類之藥物投服形式，其製法及用途)

本發明係關於適用於非經腸投服的藥物投服形式，其含有容易聚集的肽類以其醋酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、乳酸、檸檬酸、抗壞血酸、苯甲酸或磷酸的鹽類而為溶解或分散的形式，另外含有前述的一種酸作為自由酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱：)

Pharmaceutical administration form for peptides
process for its preparation, and use

The invention relates to pharmaceutical administration forms suitable for parenteral administration, which contains [sic] peptides prone to aggregation in the form of their acetate, gluconate, glucuronate, lactate, citrate, ascorbate, benzoate or phosphate salts in dissolved or dispersed form and additionally comprises [sic] one of the acids mentioned as free acid.

訂

線

六、申請專利範圍

保存劑形式如氯化苯烷銨或苯基汞醋酸鹽。

7 . 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之醫藥組成物，其中採用的聚合物為白蛋白、聚乙二醇、纖維素衍生物、澱粉衍生物或聚乙烯四氫吡咯酮。

8 . 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之醫藥組成物，其中採用的糖類為環糊精或其衍生物，及糖醇類。

9 . 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之醫藥組成物，其中採用尿素或其他離液物質（chaotropic substances）作為輔劑。

10 . 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醫藥組成物，其中醋酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、乳酸或檸檬酸的肽鹽在溶液中的濃度高於 0 . 5 m g / m l 。

11 . 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醫藥組成物，其中在溶液中所用濃度高於 0 . 5 m g / m l 之肽為賽特雷力克司。

12 . 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其中在溶液中所用濃度高於 0 . 5 m g / m l 之肽為賽特雷力克司。

13 . 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，係用於非經腸投服治療與性荷爾蒙相關的、良性及惡性的疾病。

14 . 如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，係用於非經腸投服治療：良性前列腺增殖、前列腺癌、早發的思春期、多毛症、子宮內膜增殖及其伴隨的症狀、子宮內

（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

膜癌、試管受精（I V F / C O S / A R T）、避孕、經前症候群（P M S）、子宮肌瘤、乳癌、輸卵管阻塞（P T O）、卵巢癌、子宮癌。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

申請日期	90 年 5 月 16 日
案 號	90111674
類 別	Abik 9/08

(以上各欄由本局填註)

公告本

A4
C4第 90111674 號
專利說明書

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	肽類之藥物投服形式，其製法及用途
	英 文	Pharmaceutical administration form for peptides, process for its preparation, and use
二、發明 創作人	姓 名	(1) 赫斯 包爾 Bauer, Horst (2) 麥可 丹 Damm, Michael (3) 渥勒 沙利柯堤斯 Sarlikiotis, Werner
	國 籍	(1) 德國賀布魯克羅倫路十二 a Rohrenstrasse 12a, D-91217 Hersbruck, Germany
	住、居所	(2) 德國羅德馬克迪布格街一〇六號 Dieburger Strasse 106, D-63322 Rodermark, Germany (3) 希臘排尼丹門三十一號 Sp. Dima 31, 19002 Peania, Greece
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 辛塔瑞斯有限公司 Zentaris GmbH
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國法蘭克福威思幕勒街四十五號 Weismullerstrasse 45, D-60314 Frankfurt, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 岡特 諾沃德 Nauwald, Gunter 賽門 高普夫特 Gopfert, Simone

六、申請專利範圍

1. 一種適用於非經腸投服之抑制肽聚集的醫藥組成物，其含有呈溶解或分散形式之容易聚集的肽，其特徵在於：此肽的存在形式為其醋酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽或磷酸鹽，且此組成物另外含有前述所提酸類的一種酸作為自由酸，且若適合的話，可進一步含有添加劑及輔劑選自該酸類、表面活性物質、聚合物、脂質或糖類，其中該肽為 LHRH 同系物或 LHRH 拮抗劑或 LHRH 激動劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，此組成物以溶解或分散的形式，存在於水中或水性溶劑混合物中。

3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，此組成物以溶解或分散的形式，存在於生理可容許的油中，較佳為中等鏈長的甘油三酸酯（中性油，Miglyol®）或蓖麻油、芝麻油、棉花籽油、玉米油、花生油、橄欖油，或這些油的混合物。

4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該肽為賽特雷力克司（cetorelix）。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之醫藥組成物，其中作為輔劑功能所用的酸類為葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、葡糖二酸、檸檬酸或胺基酸。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之醫藥組成物，其中採用的表面活性物質為聚乙二醇 12 -（羥基）硬脂酸酯（Solutol®）、聚氧乙烯蓖麻油酸酯（Cremophor®）、聚山梨醇酯、聚羥亞烴、磷脂、卵磷脂或