



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I857961 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：108124124

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 09 日

(51)Int. Cl. : A61K31/573 (2006.01)

A61K47/24 (2006.01)

A61K45/08 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/07/09 美國

62/695,763

2019/04/26 美國

62/839,231

(71)申請人：台灣微脂體股份有限公司 (中華民國) TAIWAN LIPOSOME CO. LTD. (TW)

臺北市南港區園區街 3 號 11 樓之 1

美商 T L C 生物醫藥公司 (美國) TLC BIOPHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：施雪芳 SHIH, SHEUE-FANG (TW)；張博鈞 CHANG, PO-CHUN (TW)；吳明儒

WU, MING-JU (TW)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

US 2006147511A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：3 共 46 頁

(54)名稱

減少關節內類固醇的併發症之方法

(57)摘要

本發明提供治療關節疼痛的方法，其包含有對一需要關節疼痛治療的個體投予有效量的藥學組成物，該藥學組成物包含有：一脂質混合物，其包含一或多種脂質；以及一有效量的關節內類固醇或其藥學上可接受的鹽類，其中該藥學組成物延長關節內類固醇的治療效力，並減少關節內類固醇有關的副作用。

Provided are methods of treating joint pain, comprising administering to a subject in need of joint pain treatment an effective amount of a pharmaceutical composition comprising a lipid mixture comprising one or more lipids; and an effective amount of an intra-articular steroid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the therapeutic efficacy of the intra-articular steroid is sustained but the side effects associated with the intra-articular steroid are reduced.

指定代表圖：

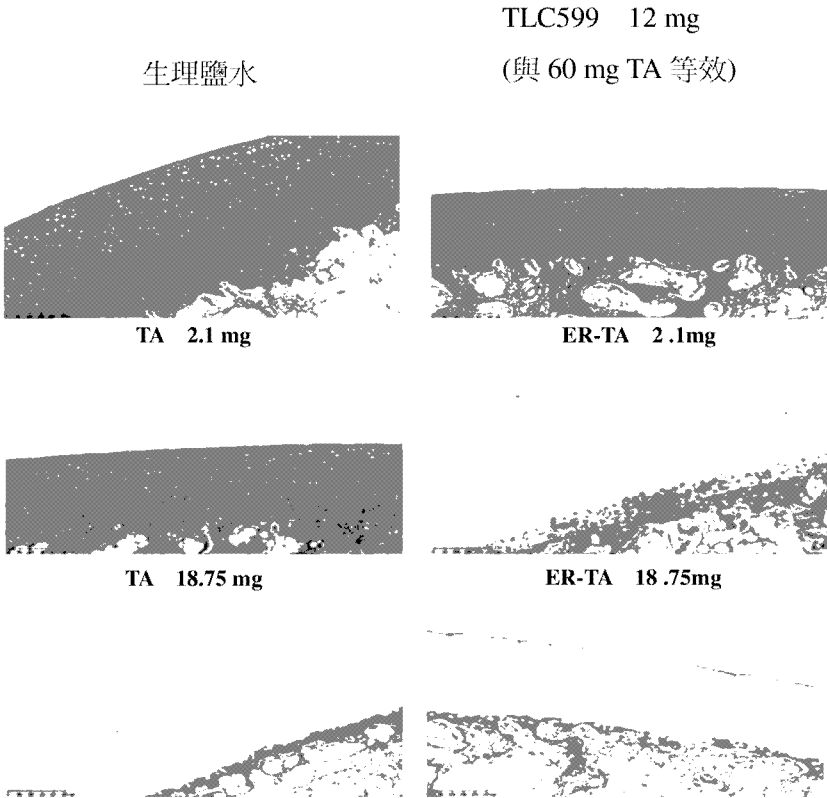


圖 3



公告本

I857961

【發明摘要】

【中文發明名稱】 減少關節內類固醇的併發症之方法

【英文發明名稱】 METHODS TO REDUCE COMPLICATIONS
OF INTRA-ARTICULAR STEROID

【中文】

本發明提供治療關節疼痛的方法，其包含有對一需要關節疼痛治療的個體投予有效量的藥學組成物，該藥學組成物包含有：一脂質混合物，其包含一或多種脂質；以及一有效量的關節內類固醇或其藥學上可接受的鹽類，其中該藥學組成物延長關節內類固醇的治療效力，並減少關節內類固醇有關的副作用。

【英文】

Provided are methods of treating joint pain, comprising administering to a subject in need of joint pain treatment an effective amount of a pharmaceutical composition comprising a lipid mixture comprising one or more lipids; and an effective amount of an intra-articular steroid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the therapeutic efficacy of the intra-articular steroid is sustained but the side effects associated with the intra-articular steroid are reduced.

【指定代表圖】 圖3

【發明說明書】

【中文發明名稱】 減少關節內類固醇的併發症之方法

【英文發明名稱】 METHODS TO REDUCE COMPLICATIONS
OF INTRA-ARTICULAR STEROID

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於藉由投予該藥學組成物來治療關節疼痛以及最小化關節內類固醇副作用的方法，該藥學組成物包含有：一脂質混合物，其包含一或多種脂質；以及一有效量的類固醇或其藥學上可接受的鹽類。

【先前技術】

【0002】 關節內 (IA) 類固醇療法 [intra-articular (IA) steroid therapy] 已經被使用超過50年，其基本原理是藉由局部投予消炎藥 (anti-inflammatory agent) 來減低關節發炎以及疼痛。這已被顯示在暫時地緩解與骨關節炎 (osteoarthritis) 以及其他發炎性疾病 (inflammatory disorders) 有關的關節疼痛上是有效的。

【0003】 在使用IA類固醇療法之後的數年，醫生已在接受IA類固醇的病患中注意到快速進行性退化性關節炎 (rapidly progressive degenerative arthritis)。隨後的活體內與活體外研究顯示IA類固醇對關節軟骨造成進行性損傷 (progressive

damages)，包括蛋白多醣的降解與流失 (breakdown and loss of proteoglycans)、關節軟骨囊腫 (cyst in articular cartilage)以及軟骨細胞凋亡 (chondrocyte apoptosis)。在所研究的三種類固醇 [氫化可體松 (hydrocortisone)、特安皮質醇 (triamcinolone) 以及地塞米松 (dexamethasone)] 中，地塞米松會最強效地誘發軟骨細胞凋亡 (F. Nakazawa *et al*, “Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model and in chondrocyte cultures” Clinical and Experimental Rheumatology, 2002; 20: 773-781)。

【0004】 近來人體研究已進一步顯示IA類固醇在關節軟骨上的有害作用 (deleterious effect)，如類固醇造成顯著地大幅軟骨體積流失以及軟骨毒性 (chondrotoxicity)。由於這個緣故，許多醫生將類固醇 [特別是皮質類固醇 (corticosteroids)]的使用限制為每年3至4次IA注射至任何特定關節中 (P. Wehling *et al*, “Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review” Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017 Aug; 9(8): 183–196)。單次IA類固醇注射的有效性僅持續歷時1至2週。況且，幾乎未觀察到IA類固醇注射在注射後效果能夠超過4週的證據。於是乎，將類固醇的使用限制為每年3-4次IA注射也就會在IA注射之間造成了治療效用上的間斷，而使關節炎的症狀惡化。

【0005】 有鑑於上面所概述的缺陷，需要一種IA類固醇療法以令人滿意的治療功效來治療關節疼痛但具有減低的副作用（尤其是減少軟骨和/或軟骨細胞損傷）。本揭露內容是針對此一需求以及其他需求。

【發明內容】

【0006】 依據本揭露內容的一具體例，提供了用於維持關節內類固醇 (intra-articular steroid, IA steroid) 的治療效用，同時減少「與IA類固醇有關的副作用 (IA steroid associated side effects)」的藥學組成物。該藥學組成物包含有 (a) 一脂質混合物，其包含有一或多種脂質；以及 (b) 一有效量的IA類固醇或其藥學上可接受的鹽類，其與該IA類固醇有關的副作用相較於一不含有該脂質混合物的藥學組成物來的減少。

【0007】 在另一具體例中，本揭露內容是針對本文所述的藥學組成物用來治療關節疼痛並且具有減低之與該IA類固醇注射有關的副作用的用途，其藉由將該藥學組成物投予一有此需要的個體來進行，其中，相較於一立即釋放配方或標準類固醇配方的關節投藥之後IA類固醇在一個體中所誘發的副作用，前述的與該IA類固醇有關的副作用是被有所減低的。

【0008】 亦提供一種具有減少的與關節類固醇注射有關的副作用之治療關節疼痛的方法，其包含對一需要治療關節疼痛的個體投

予一有效量之本文所述的藥學組成物，其中，相較於一立即釋放配方或標準類固醇配方的關節投藥之後IA類固醇在一個體中所誘發的副作用，前述的與該IA類固醇所誘發的副作用是減少的。

【圖式簡單說明】

【0009】 圖1A至1B是脂質體DSP組成物(liposomal DSP composition)以單劑量IA注射於實驗犬(試驗#8351851以及#8388198)後的毒物動力學圖譜(toxicokinetic profiles)；

【0010】 圖2說明以脂質體DSP組成物的單劑量或多劑量來投予實驗犬(試驗#8351850)以及實驗兔(試驗#8288836)後，其軟骨的甲苯胺藍染色(toluidine blue staining)；以及

【0011】 圖3說明以脂質體DSP組成物(TLC599)、丙酮特安皮質醇(triamcinolone acetonide, TA)、丙酮特安皮質醇延長-釋放的可注射懸浮液(triamcinolone acetonide extended-release injectable suspension, ER-TA)或作為對照組的生理鹽水來投予實驗犬(試驗#79503-18-214)後，其軟骨的甲苯胺藍染色。

【實施方式】

定義

【0012】 除非另外有所指明，如同上面以及在整個揭露內容中所使用的，下列術語應被理解為具有下列的意義。

【0013】 除非上下文另外有清楚地指明，如本文所使用的單數的型式“一 (a)”、“一 (an)”以及“該 (the)”包含複數的指稱 (reference)。

【0014】 除非另外指明，本文的所有數值可以被理解為由“大約 (about)”所修飾，當意指一可測量的值（諸如數量、時間期間，以及類似之物）時，其意謂著包含一特定數值之 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.1\%$ 、 $\pm 0.01\%$ 的變異，這些變異對於獲得一所欲含量的物質或所欲的一段時間是適當的。

【0015】 如本文所使用的，術語“關節注射”包含在關節疼痛或鄰近關節疼痛的位置上之局部注射 (local injection)、關節內注射 (intra-articular injection) 或關節周圍注射 (periarticular injection)。

【0016】 如本文所使用的“有效量”，意指藥學組成物的劑量，其足以減低造成關節疼痛的疾病之症狀 (symptoms) 以及徵兆 (signs)[諸如，關節的疼痛、發炎、僵直 (stiffness) 以及腫脹 (swelling)]，以及減低與IA類固醇注射有關的副作用。藉由適當的臨床標準所測量，造成關節疼痛的疾病之症狀以及徵兆的減低可以是大約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%，或其間任何的減低量。

【0017】 如此處所使用的，術語“治療 (treating)”、“治療 (treated)”或“治療 (treatment)”包括預防性 (preventative)[例如，預防性 (prophylactic)]、減緩 (slowing)、停止 (arresting) 或逆轉 (reversing) 進行性結構組織損傷所造成的關節疼痛。在此申請案通篇中，治療是意指一種減低 (reducing)、緩解 (alleviating)、抑制 (inhibiting) 或延遲 (delaying) 由本技藝所熟知的技術所偵測到的關節疼痛或者完全改善 (complete amelioration) 關節疼痛的方法。僅舉數例，這些方法包括，但不限於：血清或關節抽出物 (joint aspirate) 的臨床檢驗、成像或分析 [舉例來說，類風濕因子 (rheumatoid factors)、紅血球沉降速率 (erythrocyte sedimentation rate)]。舉例來說，當相較於治療前的個體或對照組的個體，如果揭示的方法於個體中的關節疼痛的減低有大約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，則被視為是治療。

【0018】 術語“個體 (subject)”可意指一具有關節疼痛的脊椎動物或似乎需要關節疼痛的治療的脊椎動物。個體包括溫血動物，諸如哺乳動物 (諸如靈長類)，並且較佳地是人類。非-人類靈長類亦是個體。術語個體包括馴養動物 (domesticated animals)(諸如貓、狗等)、家畜 (livestock)(舉例來說，牛、馬、豬、綿羊、山羊等) 以及實驗動物 (laboratory animals)(舉例來說，小鼠、兔子、

大鼠、沙鼠、天竺鼠等)。因此，獸醫的用途以及醫學配方亦是本文所預期的。

【0019】 術語“關節疼痛 (joint pain)”意指涉及一或多種關節的發炎和 / 或疼痛之關節疾病或病況 (joint disorder or condition)。如本文所使用的，術語“關節疼痛”包含已知或未知的、各種病因 (etiologies) 與原因 (causes) 的、各種類型與次類型的關節炎，包括，但不限於：類風溼性關節炎 (rheumatoid arthritis)、骨關節炎 (osteoarthritis)、傳染性關節炎 (infectious arthritis)、乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis)、痛風性關節炎 (gouty arthritis)，以及狼瘡 - 相關的關節炎 (lupus-related arthritis)，或者由黏液囊炎 (bursitis)、腱鞘炎 (tenosynovitis)、上髌炎 (epicondylitis)、滑膜炎 (synovitis) 和 / 或其他疾病 (disorders) 所引起的局部組織疼痛。

【0020】 本揭露內容的類固醇之“藥學上可接受的鹽類 (Pharmaceutically acceptable salts)”包括一酸性類固醇與鹼所形成的鹽類，亦即鹼加成鹽 (base addition salts)，諸如鹼金屬以及鹼土金屬鹽 (alkali and alkaline earth metal salts)(諸如鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽) 以及4種銨鹽 (ammonium salts)[諸如銨鹽、三甲基-銨鹽、二乙基銨鹽以及三-(羥甲基)-甲基-銨鹽]。同樣地，酸加成鹽 (acid addition salts)，諸如礦酸 (mineral

acids)、有機羧酸 (organic carboxylic acids) 以及有機磺酸 (organic sulfonic acids)[例如氫氯酸 (hydrochloric acid)、甲磺酸 (methanesulfonic acid)、馬來酸 (maleic acid)] 亦可能被提供給一鹼性類固醇。

藥學組成物

【0021】 在一方面，本揭露內容提供一種藥學組成物，其包含有：一包含一或多種脂質的脂質混合物；以及一有效量的類固醇或其藥學上可接受的鹽類。該藥學組成物維持IA類固醇的治療效力並且減低與該IA類固醇有關的副作用。IA類固醇的副作用包括，但不限於：軟骨細胞損傷 (chondrocyte damage)、軟骨細胞凋亡 (chondrocyte apoptosis)、蛋白多醣流失 (proteoglycan loss)、關節軟骨囊腫 (cysts in articular cartilage)、關節軟骨降解 (articular cartilage degradation) 或關節破壞 (joint destruction)。IA類固醇的副作用的評估可以被作為實例但不限於：非-侵入性檢驗 (non-invasive examination)，諸如MRI。當與一被注射以沒有以如本文所述的藥學組成物來配製的IA類固醇(亦即，沒有脂質的混合物)之個體相比較，一被注射以如本文所述的藥學組成物來配製的IA類固醇之個體中，其副作用減低程度可落在1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的範圍內。

【0022】 在一具體例中，該藥學組成物進一步包含有至少一種用於活性成分之藥學上可接受的賦形劑 (excipient)、稀釋劑 (diluent)、載劑 (vehicle)、載劑 (carrier)、介質 (medium)、防腐劑 (preservative)、抗凍劑 (cryoprotectant)，或者它們的組合。

【0023】 在一具體例中，本揭露內容的藥學組成物是藉由下列步驟而被製備：將其中含有或不含有膽固醇的一或多種脂質以及一或多種緩衝液混合以形成脂質體，令該脂質體與一或多種增積劑 (bulking agents) 進行冷凍乾燥以形成一呈餅狀物 (cake) 形式的脂質混合物，以及以一含有類固醇的水溶液來將該脂質混合物餅狀物復水 (reconstituting) 以形成一脂質體類固醇組成物 (liposomal steroid composition)，其中該脂質體類固醇組成物包含有該脂質混合物以及呈一非-締合型式或呈一與該脂質締合的型式之類固醇。術語“非-締合型式 (non-associated form)”意指可藉由膠體過濾 (gel filtration) 而從該藥學組成物的磷脂質/膽固醇部分中分離出來並且提供立即釋放組分的類固醇分子。

【0024】 在另一具體例中，本揭露內容的藥學組成物是藉由下列步驟而被製備：將其中含有或不含有膽固醇的一或多種脂質在一溶劑中混合，接著將該溶劑移除以形成一呈粉末 (powder) 或薄膜 (film) 形式的脂質混合物，以及以一含有類固醇的水溶液來將該脂質混合物粉末或薄膜復水以得到呈水性懸浮液形式的藥學組成物。

【0025】 在某些具體例中，本揭露內容的藥學組成物包含有大約10%至大約50%之脂質-締合的類固醇或大約50%至大約90%之非-締合的類固醇。在其他的具體例中，該磷脂質以及膽固醇的組合與類固醇的重量比 (weight ratio) 是大約5-80比1。在又另一具體例中，該磷脂質以及膽固醇的組合與該類固醇的重量比是大約5-40比1。舉例來說，該磷脂質以及膽固醇的組合與該類固醇的重量比可以是大約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或80比1。

脂質混合物

【0026】 本文所提供的藥學組成物的脂質混合物意指一種脂質，或多種脂質的混合物。該脂質混合物可以是，但不限於：呈一薄膜 (film)、餅狀物 (cake)、顆粒 (granules)或粉末 (powders) 的形式。

【0027】 在某些具體例中，該脂質混合物包含有一或多種脂質。選擇性地，該一或多種脂質包括莫耳百分比 (mole percentage) 為29.5%至90%：3%至37.5%之至少一中性脂質與一陰離子脂質 (anionic lipid)；另擇地，莫耳比 (mole ratio) 為自2：1至33：1。

【0028】 在一具體例中，在進一步加工成脂質混合物之前，其中含有或不含有膽固醇之一種磷脂質或多種磷脂質的混合物被預先形成脂質體。

【0029】 在另一具體例中，在進一步加工成脂質混合物之前，其中含有或不含有膽固醇之一種磷脂質或多種磷脂質的混合物沒有預先形成脂質體。

【0030】 該脂質體是奈米大小並且包含有一脂質單層或一脂質雙層，其圍繞著內部試劑-攜帶組分 (internal agent-carrying component)。脂質體的非限制性實例包括小單層囊泡 (small unilamellar vesicles, SUV)、大單層囊泡 (large unilamellar vesicles, LUV)、多囊脂質體 (multivesicular liposome, MVL) 以及多層囊泡 (multi-lamellar vesicles, MLV)，或者它們的組合。

【0031】 該脂質混合物可由各種不同之能夠形成或被併入一單層或雙層結構的脂質來製備。本揭露內容中所使用的脂質是屬於兩性物質類，這包括，但不限於：脂肪酸 (fatty acids)、甘油脂質 (glycerolipids)、磷脂質 (phospholipids)、神經鞘脂質 (sphingolipids)、固醇 (sterols)、異戊烯醇脂質 (prenol lipids)、醣脂質 (saccharolipids)，以及聚酮 (polyketides)。該一或多種磷脂質的實例包括，但不限於：磷脂醯膽鹼 (phosphatidylcholine, PC)、磷脂醯甘油 (phosphatidylglycerol, PG)、磷脂醯乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂醯絲胺酸 (phosphatidylserine, PS)、磷脂酸 (phosphatidic acid, PA)、磷脂醯肌醇 (phosphatidylinositol, PI)。在某些具體例中，該一

或多種磷脂質包括蛋黃磷脂醯膽鹼 (egg phosphatidylcholine, EPC)、蛋黃磷脂醯甘油 (egg phosphatidylglycerol, EPG)、蛋黃磷脂醯乙醇胺 (egg phosphatidylethanolamine, EPE)、蛋黃磷脂醯絲胺酸 (egg phosphatidylserine, EPS)、蛋黃磷脂酸 (egg phosphatidic acid, EPA)、蛋黃磷脂醯肌醇 (egg phosphatidylinositol, EPI)、大豆磷脂醯膽鹼 (soy phosphatidylcholine, SPC)、大豆磷脂醯甘油 (soy phosphatidylglycerol, SPG)、大豆磷脂醯乙醇胺 (soy phosphatidylethanolamine, SPE)、大豆磷脂醯絲胺酸 (soy phosphatidylserine, SPS)、大豆磷脂酸 (soy phosphatidic acid, SPA)、大豆磷脂醯肌醇 (soy phosphatidylinositol, SPI)、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼 (dipalmitoylphosphatidylcholine, DPPC)、1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼 (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine, DOPC)、二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼 (dimyristoylphosphatidylcholine, DMPC)、二棕櫚醯基磷脂醯甘油 (dipalmitoylphosphatidylglycerol, DPPG)、二油醯基磷脂醯甘油 (dioleoylphosphatidylglycerol, DOPG)、二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油 (dimyristoylphosphatidylglycerol, DMPG)、十六基磷脂醯膽鹼 (hexadecylphosphocholine, HEPC)、氫化大豆磷脂醯膽鹼

(hydrogenated soy phosphatidylcholine, HSPC)、二硬脂醯基
 磷脂醯膽鹼 (distearoylphosphatidylcholine, DSPC)、二硬脂醯
 基磷脂醯甘油 (distearoylphosphatidylglycerol, DSPG)、二油
 醯基磷脂醯乙醇胺 (dioleoylphosphatidylethanolamine,
 DOPE)、棕櫚醯基硬脂醯基磷脂醯膽鹼
 (palmitoylstearylphosphatidylcholine, PSPC)、棕櫚醯基硬脂
 醯基磷脂醯甘油 (palmitoylstearylphosphatidylglycerol,
 PSPG)、單油醯基磷脂醯乙醇胺
 (monooleoylphosphatidylethanolamine, MOPE)、1-棕櫚醯基
 -2-油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼
 (1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine,
 POPC)、聚乙二醇二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺 (polyethyleneglycol
 distearoylphosphatidylethanolamine, PEG-DSPE)、二棕櫚醯
 基磷脂醯絲胺酸 (dipalmitoylphosphatidylserine, DPPS)、1,2-
 二油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯絲胺酸
 (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylserine, DOPS)、二肉
 豆蔻醯基磷脂醯絲胺酸 (dimyristoylphosphatidylserine,
 DMPS)、二硬脂醯基磷脂醯絲胺酸
 (distearoylphosphatidylserine, DSPS)、二棕櫚醯基磷脂酸
 (dipalmitoylphosphatidic acid, DPPA)、1,2-二油醯基-sn-甘油

-3- 磷 脂 酸 (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidic acid, DOPA)、二肉豆蔻醯基磷脂酸 (dimyristoylphosphatidic acid, DMPA)、二硬脂醯基磷脂酸 (distearoylphosphatidic acid, DSPA)、二棕櫚醯基磷脂醯肌醇 (dipalmitoylphosphatidylinositol, DPPI)、1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯肌醇 (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylinositol, DOPI)、二肉豆蔻醯基磷脂醯肌醇 (dimyristoylphosphatidylinositol, DMPI)、二硬脂醯基磷脂醯肌醇 (distearoylphosphatidylinositol, DSPI), 以及它們的組合。

【0032】 在另一具體例中，該脂質混合物包括一親水性聚合物 (hydrophilic polymer)，其具有接附至一磷脂質分子之高度水合的撓性中性聚合物 (flexible neutral polymer) 的長鏈。該親水性聚合物的實例包括，但不限於：具有一為大約2,000至大約5,000道爾頓的分子量的聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)、甲氧基PEG (methoxy PEG, mPEG)、神經節苷脂GM₁ (ganglioside GM₁)、聚唾液酸 (polysialic acid)、聚乳酸 (polylactic acid)[亦被稱為聚乳酸 (polylactide)]、聚乙醇酸 (polyglycolic acid)[亦被稱為聚乙醇酸 (polyglycolide)]、聚乳酸聚乙醇酸 (polylacticpolyglycolic acid)、聚乙醇醇 (polyvinyl alcohol)、聚乙醇吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone)、聚甲基噁唑啉

(polymethoxazoline)、聚乙基噁唑啉 (polyethyloxazoline)、聚
 羥乙基噁唑啉 (polyhydroxyethyloxazoline)、聚羥丙基噁唑啉
 (polyhydroxypropyloxazoline)、聚天冬醯胺
 (polyaspartamide)、聚羥丙基甲基丙烯醯胺 (polyhydroxypropyl
 methacrylamide)、聚甲基丙烯醯胺 (polymethacrylamide)、聚
 二甲基丙烯醯胺 (polydimethylacrylamide)、聚乙烯甲基醚
 (polyvinylmethylether)、聚丙烯酸羥乙酯 (polyhydroxyethyl
 acrylate)、經衍生的纖維素 (derivatized celluloses)[諸如羥甲基
 纖維素 (hydroxymethylcellulose) 或羥乙基纖維素
 (hydroxyethylcellulose)] 以及合成聚合物 (synthetic
 polymers)。

【0033】 在一具體例中，該脂質混合物進一步包含有一固醇
 (sterol)。在本揭露內容中所使用的固醇沒有特別限制，而其實例包
 括膽固醇、植物固醇 (phytosterol)[穀固醇 (sitosterol)、豆固醇
 (stigmasterol)、海藻固醇 (fucosterol)、菠菜固醇
 (spinasterol)、菜籽固醇 (brassicasterol)，以及類似之物]、麥角
 固醇 (ergosterol)、膽甾烷酮 (cholestanone)、膽甾烯酮
 (cholestenone)、氯前列醇 (cloprostenol)、膽固醇基-2'-羥乙基
 醚 (cholesteryl-2'-hydroxyethyl ether)，以及膽固醇基-4'-羥丁
 基醚 (cholesteryl-4'-hydroxybutyl ether)。該脂質混合物中的

固醇組分當存在時可以是任何在脂質體、脂質囊泡或脂質粒子的製備之領域中所慣用的那些固醇。在另一具體例中，該脂質混合物包含有大約10%至大約33%的類固醇、大約15至少於大約30莫耳%的類固醇、大約18至大約28莫耳%的類固醇，或大約20至大約25莫耳%的類固醇。

【0034】 在一些具體例中，該脂質混合物包含有一第一磷脂質以及一第二磷脂質。在其他具體例中，該第一磷脂質是選自於DOPC、POPC、SPC或EPC，以及該第二磷脂質是PEG-DSPE或DOPG。在一例示性具體例中，該脂質混合物包含有莫耳百分比為29.5%至90%：3%至37.5%：10%至33%的DOPC、DOPG以及膽固醇。

【0035】 在一具體例中，該脂質混合物是不含有脂肪酸或陽離子脂質 (cationic lipid)(亦即，帶有淨正電荷與生理pH值的脂質)。

【0036】 在一些具體例中，該脂質混合物可以進一步包含有一抗體或一胜肽的脂質-綴合物 (lipid-conjugate)，其作為一標靶部分 (targeting moiety) 以使脂質體能夠專一性地結合至一帶有一標的分子的標的細胞。該標的分子的非限制性實例包括，但不限於：TNF- α 以及B細胞表面抗原 (B cell surface antigen)，諸如CD20。亦可使用其他抗原，諸如CD19、HER-3、GD2、Gp75、CS1 protein、間皮素 (mesothelin)、cMyc、CD22、CD4、CD44、

CD45、CD28、CD3、CD123、CD138、CD52、CD56、CD74、CD30、Gp75、CD38、CD33、GD2、VEGF，或者TGF。

【0037】 本揭露內容中所製備的脂質體可藉由用來製備囊泡的習知技術而被生成。這些技術包括：醚注射法 (ether injection method)(Deamer *et al.*, *Acad. Sci.* (1978) 308: 250)、介面活性劑法 (surfactant method)(Brunner *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta* (1976) 455: 322)、冷凍-解凍法 (freeze-thaw method)(Pick *et al.*, *Arch. Biochim. Biophys.* (1981) 212: 186)、反相蒸發法 (reverse-phase evaporation method)(Szoka *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta.* (1980) 601: 559 71)、超音波處理法 (ultrasonic treatment method)(Huang *et al.*, *Biochemistry* (1969) 8: 344)、乙醇注射法 (ethanol injection method)(Kremer *et al.*, *Biochemistry* (1977) 16: 3932)、擠製法 (extrusion method)(Hope *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta* (1985) 812:55 65)、法式壓碎機法 (French press method)(Barenholz *et al.*, *FEBS Lett.* (1979) 99: 210) 以及在Szoka, F., Jr., *et al.*, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467 (1980) 中所詳述的方法。上面的所有方法是用於形成囊泡的基本技術，而這些方法被併入本文中以為參考資料。在滅菌之後，該預先形成的脂質體被無菌地充填至容器中，並接著冷凍乾燥以形成粉末或餅狀物。在包含有預先形成脂

質體的脂質混合物之一具體例中，所述脂質體是藉由溶劑注射法而被製得，繼而藉由冷凍乾燥法以形成該脂質混合物。該脂質混合物包含有一或多種增積劑 (bulking agents)。在一具體例中，該脂質混合物進一步包含有一或多種緩衝劑 (buffering agents)。

【0038】 該增積劑包括，但不限於：多元醇 (polyols) 或糖醇類 (sugar alcohols)，諸如甘露醇 (mannitol)、甘油 (glycerol)、山梨醇 (sorbitol)、右旋糖 (dextrose)、蔗糖 (sucrose)，和/或海藻糖 (trehalose)；胺基酸，諸如組胺酸、甘胺酸。一較佳的增積劑是甘露醇。

【0039】 該緩衝劑包括，但不限於：磷酸二氫鈉二水合物 (sodium phosphate monobasic dihydrate) 以及無水磷酸氫二鈉 (sodium phosphate dibasic anhydrous)。

【0040】 在包含沒有預先形成脂質體的脂質之脂質混合物的具體例中，該脂質混合物可以藉由溶解於一合適的有機溶液 [包括，但不限於：乙醇、甲醇、第三丁醇 (t-butyl alcohol)、乙醚以及氯仿] 中並且藉由加熱 (heating)、真空蒸發 (vacuum evaporation)、氮氣蒸發 (nitrogen evaporation)、冷凍乾燥 (lyophilization) 或其他去除溶劑的習知方法來進行乾燥而被製備。

【0041】 支持本揭露內容的脂質混合物製備的特定實施例將於下面被描述。

用於關節注射的類固醇

【0042】 在本文所述的藥學組成物中的類固醇包括一適用於關節注射的類固醇或其藥學上可接受的鹽類。類固醇的實例包括，但不限於：皮質類固醇 (corticosteroids)，諸如葡萄糖皮質素 (glucocorticoids) 以及礦物皮質素 (mineralocorticoids)。在一具體例中，在本文所述的藥學組成物中的類固醇是一適用於關節內 (IA) 注射的皮質類固醇。

【0043】 在本揭露內容中所使用的IA類固醇包括任何天然存在的類固醇激素 (steroid hormones)、合成類固醇 (synthetic steroids) 以及它們的衍生物。該IA類固醇、衍生物或其藥學上可接受的鹽類的實例包括，但不限於：可體松 (cortisone)、氫化可體松 (hydrocortisone)、乙酸氫化可體松 (hydrocortisone acetate)、巰基氫化可體松叔戊酸鹽 (tixocortol pivalate)、氟欣諾隆 (fluocinolone)、去氫皮質醇 (prednisolone)、甲基去氫皮質醇 (methylprednisolone)、強體松 (prednisone)、丙酮特安皮質醇 (triamcinolone acetonide)、特安皮質醇 (triamcinolone)、莫米松 (mometasone)、安西奈德 (amcinonide)、布地奈德 (budesonide)、地索奈德 (desonide)、氟洛奈皮質醇

(fluocinonide)、丙酮氟洛皮質醇 (fluocinolone acetonide)、哈西奈德 (halcinonide)、倍他米松 (betamethasone)、倍他米松磷酸鈉 (betamethasone sodium phosphate)、地塞米松 (dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉 (dexamethasone sodium phosphate, DSP)、氟可龍 (fluocortolone)、17-丁酸氫化可體松酯 (hydrocortisone-17-butyrate)、17-戊酸氫化可體松酯 (hydrocortisone-17-valerate)、二丙酸安氯皮質醇 (alclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松 (betamethasone valerate)、二丙酸倍他米松 (betamethasone dipropionate)、潑尼卡酯 (prednicarbate)、17-丁酸可洛貝他松酯 (clobetasone-17-butyrate)、17-丙酸可洛貝他索酯 (clobetasol-17-propionate)、己酸氟可龍 (fluocortolone caproate)、三甲基乙酸氟可龍 (fluocortolone pivalate)、醋酸氟潑尼定 (fluprednidene acetate)、二氟潑尼松龍酯 (difluprednate)、氯替潑諾 (loteprednol)、氟美皮質醇 (fluorometholone)、甲羥松 (medrysone)、利美索龍 (rimexolone)、貝可皮質醇 (beclomethasone)、氯潑尼醇 (cloprednol)、可的伐唑 (cortivazol)、去氧皮質酮 (deoxycortone)、二氟可龍 (difluorocortolone)、氟克諾隆 (fluclorolone)、氟化羥基可體酮 (fluorocortisone)、氟皮質醇

(flumethasone)、氟尼縮松 (flunisolide)、氟可龍 (fluorocortolone)、氟氫縮松 (flurandrenolone)、甲潑尼松 (meprednisone)、甲基培尼皮質醇 (methylprednisolone)、帕拉米松 (paramethasone)，或它們的混合物。在一例示性具體例中，該IA類固醇是水溶性類固醇 (water soluble steroid)。在另一例示性具體例中，該IA類固醇是選自於依據Coopman Classification 中的群組 B 以及群組 C 的類固醇 (S. Coopman *et al.*, “Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids” *Br J Dermatol.* 1989 Jul; 121(1):27-34)。

【0044】 該IA類固醇的藥學上可接受的鹽類包括由無毒性無機鹼或有機鹼所形成的無毒性鹽類。舉例來說，無毒性鹽類可使用無機鹼[諸如鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物 (alkali or alkaline earth metal hydroxide)(例如，鉀、鈉、鋰、鈣或鎂)] 來形成；以及使用有機鹼 [諸如胺(amine)以及類似之物] 來形成。

【0045】 該IA類固醇的藥學上可接受的鹽類亦包括由無毒性無機酸或有機酸所形成的無毒性鹽類。有機酸以及無機酸的實例有，舉例來說，氫氯酸、硫酸、磷酸、醋酸、琥珀酸、檸檬酸、乳酸、馬來酸 (maleic acid)、延胡索酸 (fumaric acid)、棕櫚酸 (palmitic acid)、膽酸 (cholic acid)、撲酸 (pamoic acid)、黏液酸 (mucic

acid)、D-麩胺酸 (D-glutamic acid)、戊二酸 (glutaric acid)、乙醇酸 (glycolic acid)、酞酸 (phthalic acid)、酒石酸 (tartaric acid)、月桂酸 (lauric acid)、硬脂酸 (stearic acid)、水楊酸 (salicylic acid)、山梨酸 (sorbic acid)、苯甲酸 (benzoic acid)，以及類似之物。

【0046】 該IA類固醇可以藉由關節注射被投予任何有效量，以減低關節炎的症狀或徵兆。它們可以落在下列範圍內的劑量來投用：自大約0.1 mg至大約300 mg、自大約0.1 mg至大約100 mg、自大約0.1 mg至大約20 mg、自大約0.1 mg至大約18 mg、自大約1 mg至大約300 mg、自大約1 mg至大約100 mg、自大約1 mg至大約20 mg、自大約1 mg至大約18 mg、自大約4 mg至大約300 mg、自大約4 mg至大約100 mg、自大約4 mg至大約20 mg、自大約4 mg至大約18 mg。在一些具體例中，本揭露內容的藥學組成物的IA類固醇是呈落在下列範圍內的濃度：每毫升(mL)自大約1 mg至大約20 mg、每毫升自大約1 mg至大約18 mg、每毫升自大約4 mg至大約300 mg、每毫升自大約4 mg至大約100 mg、每毫升自大約4 mg至大約20 mg，或每毫升自大約4 mg至大約18 mg。

【0047】 在某些具體例中，本揭露內容的藥學組成物中的IA類固醇是呈下列的濃度：至少10 mM、11 mM、12 mM、13 mM、14 mM、15 mM、16 mM、17 mM、18 mM、19 mM、20 mM、

21 mM、22 mM、23 mM、24 mM、25 mM、26 mM、27 mM、28 mM、29 mM、30 mM、31 mM、32 mM、33 mM、34 mM，或35 mM；以及選擇性地落在下列範圍內的濃度：自大約10 mM至大約40 mM、自大約15 mM至大約40 mM、自大約20 mM至大約40 mM、自大約15 mM至大約35 mM、自大約15 mM至大約30 mM、自大約15 mM至大約25 mM、自大約20 mM至大約25 mM。

【0048】 在人體中的IA類固醇的使用劑量是藉由比較它們的體外活性與在動物模型中的體內活性來決定。將在小鼠以及其他動物中的有效劑量 (effective dosages) 推及人類中的有效劑量之方法是本領域中所熟知的；舉例來說，參見US專利第4,938,949號，其被併入本文中以作為參考資料。

【0049】 該IA類固醇投藥的劑量將取決於所要治療病況的嚴重性、具體的配方以及其他臨床因素（諸如體重以及受試者的一般狀況以及副作用的嚴重性）。

【0050】 該藥學組成物可以在適合於所要治療病況的期間內以單劑量或多劑量治療的方式而被投用。該藥學組成物可便利地以適當的間隔來投藥，舉例來說，一週一次、二週一次、六週一次、一個月一次、兩個月一次、至少3個月一次、至少6個月一次，或者直到該病況的症狀以及徵兆被消除。在一組具體例中，由至少兩次關節注射所進行的多劑量治療是以一選自於由下列所構成之群組中的

投藥間隔 (dosing interval) 被投用：兩週、三週、四週、五週、六週、七週、八週、九週、十週、十一週、十二週、十三週、十四週、十五週、十六週、十七週、十八週、十九週、二十週、二十一週、二十二週，以及二十三週。

【0051】 本揭露內容的IA類固醇可在ddH₂O或一合適的緩衝液中進行混合以形成一含有該類固醇的水溶液，以供用於製備該脂質體類固醇組成物。在一些具體例中，該IA類固醇是水溶性並且非共價鍵結至一脂質，其包括但不限於：類固醇、磷脂質或脂肪酸，諸如棕櫚酸 (palmitate)。IA類固醇在水中之合適的溶解度為，舉例來說，但不限於：至少4 mg/mL、10 mg/mL、20 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL或50 mg/mL；可以選擇4 mg/mL至10 mg/mL；以及5 mg/mL至60 mg/mL。

治療關節疼痛或發炎以及減低與該IA類固醇有關的副作用之方法

【0052】 通常，在類固醇 (諸如，皮質類固醇) 以IA投藥後，該個體的關節軟骨經歷快速進行性退化或損傷。這歸因於IA類固醇的副作用，包括軟骨細胞損傷 (chondrocyte damage)、軟骨細胞凋亡 (chondrocyte apoptosis)、蛋白多醣流失 (proteoglycan loss)、關節軟骨降解 (articular cartilage degradation) 或關節破壞 (joint destruction)。

【0053】 本揭露內容一方面是針對一種在一個體中治療關節疼痛並具有最低的IA類固醇之副作用的方法，其包含有對一有此需求的個體投予一有效量之如本文所述的藥學組成物，藉此，相較於投予立即釋放或標準類固醇配方後的個體，由該IA類固醇所誘發的副作用是被減低的。在一具體例中，該個體具有關節炎，諸如骨關節炎、類風溼性關節炎，以及急性痛風性關節炎。

【0054】 亦提供藉由投予本文所揭示的藥學組成物於需要治療關節疼痛的個體來最小化皮質類固醇 - 誘發的關節病 (corticosteroid-induced arthropathy) 或與IA類固醇有關副作用的方法。

【0055】 在另一方面，來自於本文所述的藥學組成物中的IA類固醇能持續、穩定狀態的釋放不會造成關節軟骨損傷或破壞。

【0056】 本文所提供的藥學組成物可與任何種類的額外治療劑來組合使用，包括但不限於：止痛藥 (analgesics)[例如，布比卡因 (bupivacaine)、羅哌卡因 (ropivacaine)，或多利多卡因 (lidocaine)]、玻尿酸製劑 (hyaluronic acid preparations)(例如 Synvisc-One™)、非固醇類抗發炎劑 (non-steroidal anti-inflammatory agent)[例如，伊布洛芬 (ibuprofen)]、疾病調節劑 (disease modifying agents)[例如 胺甲喋呤 (methotrexate)] 或生物製劑 (biologics)[例如，依那西普

(etanercept)、英夫利昔單抗 (infliximab)、阿達木單抗 (adalimumab)、賽妥珠單抗 (certolizumab pegol)、戈利木單抗 (golimumab)，或利妥昔單抗 (rituximab)]。在一些具體例中，將所請求的藥學組成物與額外治療劑配製成單一的治療組成物，並且將所請求的藥學組成物與額外治療劑同時投藥。另擇地，所請求的藥學組成物與額外治療劑是彼此分隔開的，例如，各自被配製成獨立的治療組成物，並且所請求的藥學組成物與額外治療劑是同時地或者在治療方案 (treatment regimen) 期間的不同的時間點、藉由相同途徑或不同途徑、以單劑量或多劑量來投藥。

【0057】 下面的實施例進一步說明依據本揭露內容的藥學組成物、方法或用途。這些實施例僅是意欲供用來例示說明依據本揭露內容的藥學組成物、方法或用途，而不被解釋為作為限制。

實施例

實施例1. 脂質混合物的製備

【0058】 藉由溶劑注射法 (solvent injection method) 製備脂質溶液。該脂質，包括DOPC、DOPG以及膽固醇，是在大約40℃下於一燒瓶內以67.5：7.5：25的莫耳百分比來混合並且溶解於99.9%乙醇中以形成一脂質溶液。使用桌上型超音波清洗槽 (tabletop ultrasonic bath) 來進行脂質溶解 (lipid dissolution)。

【0059】 經溶解的脂質溶液是藉由蠕動泵 (peristaltic pump) 以100 mL/min添加至1.0 mM磷酸鈉溶液中以形成一前-脂質體懸浮液 (pro-liposome suspension)。該前-脂質體懸浮液接著通過0.2 μm孔徑的聚碳酸酯膜 (polycarbonate membrane) 6至10次。獲得一脂質體混合物，而該脂質體具有約120-140 nm的平均囊泡直徑 (藉由Malvern ZetaSizer Nano ZS-90, Malvern Instruments Ltd, Worcestershire, UK所測量)。

【0060】 該脂質體混合物是藉由具有Millipore Pellicon 2 Mini Ultrafiltration Module Biomax-100C (0.1m²)(Millipore Corporation, Billerica, MA, USA) 的切向流過濾系統 (tangential flow filtration system)來進行透析與濃縮，並且接著使用0.2 μm無菌過濾器來進行滅菌。

【0061】 經過濾的脂質體混合物的脂質濃度是通過磷測定法 (phosphorus assay) 予以定量，並且將經過濾的脂質體混合物以濃度為2%的甘露醇 (mannitol) 來進行配製，接著再次使用0.2 μm無菌過濾器進行滅菌。經滅菌的脂質體混合物接著進行冷凍乾燥 (lyophilization) 以獲得一呈餅狀物 (cake) 形式的脂質混合物。

實施例2. 藥學組成物的製備

【0062】 依據本揭露內容的藥學組成物是藉由將實施例1中所述的脂質混合物與DSP溶液 [其包含有13.2 mg/mL地塞米松磷酸

鈉 (dexamethasone sodium phosphate, DSP)($C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, 分子量: 516.41 g/L) 以及 4 mg/mL 檸檬酸鈉] 進行混合所製備而得, 藉此獲得 DSP 之最終濃度為 12.0 mg/mL (23.2 mM) 的脂質體 DSP 組成物。

實施例 3. 體內評估該藥學組成物對於不同劑量關節類固醇所減少的副作用

【0063】 為了評估該藥學組成物在不同劑量的關節類固醇所減少的副作用上的效用, 使用米格魯犬 (beagle dogs) 進行體內研究。載體對照是藉由實施例 1 中所述的脂質混合物與 0.9% 氯化鈉溶液進行混合製備。

【0064】 該等米格魯犬被分成五組, 且各個膝蓋投予下述的 IA 注射:

組別 A (n=8): 單次 IA 注射生理鹽水 (每個膝蓋投予 1.5 mL 的 0.9% 氯化鈉)

組別 B (n=8): 單次 IA 注射載體對照 (每個膝蓋投予 1.5 mL 之不含 DSP 的脂質混合物懸浮液)

組別 C (n=8): 單次 IA 注射實施例 2 的脂質體 DSP 組成物 (每個膝蓋投予 0.34 mL 含有 4 mg DSP 的藥學組成物)

組別D (n=8)：單次IA注射實施例2的脂質體DSP組成物 (每個膝蓋投予1.0 mL含有12 mg DSP的藥學組成物)

組別E (n=8)：單次IA注射實施例2的脂質體DSP組成物 (每個膝蓋投予1.5 mL 含有18 mg DSP的藥學組成物)

【0065】 在試驗組成物以IA注射於各個膝蓋的3個月後犧牲米格魯犬。使用甲苯胺藍染色 (toluidine blue staining) 來評估膝蓋軟骨中的蛋白多醣流失 (loss of proteoglycan)。基於以下的標準來評分蛋白多醣流失的嚴重性：

0分：沒有蛋白多醣流失

1分：微量的 (minimal) 蛋白多醣流失

2分：輕微的 (slight) 蛋白多醣流失

3分：中度的 (moderate) 蛋白多醣流失

4分：顯著的 (marked) 蛋白多醣流失

5分：嚴重的 (severe) 蛋白多醣流失

【0066】 表1顯示，在不同劑量脂質體DSP組成物的組別 (組別C、D以及E) 之間，蛋白多醣流失的程度是相似的，且與DSP的劑量無關。實驗犬在各個膝蓋單次IA注射該脂質體DSP組成物 (劑量範圍落在4 mg至18 mg內) 之後，75%至100%的膝蓋軟骨展現出沒

有至微量的蛋白多醣流失，這相似於生理鹽水對照組，其100%的膝蓋軟骨展現出沒有至微量的蛋白多醣流失(組別A)。

表1. 組別A-E的蛋白多醣流失分數

組別	分數	% 膝蓋
A	0	12/16 = 75 %
	1	4/16 = 25 %
	2	0
	3	0
	4	0
	5	0
B	0	14/16 = 88 %
	1	1/16 = 6 %
	2	1/16 = 6 %
	3	0
	4	0
	5	0
C	0	11/16 = 69 %
	1	4/16 = 25 %
	2	1/16 = 6 %
	3	0
	4	0
	5	0
D	0	11/16 = 69 %
	1	5/16 = 31 %
	2	0
	3	0
	4	0
	5	0
E	0	6/16 = 37.5 %
	1	6/16 = 37.5 %
	2	4/16 = 25 %
	3	0
	4	0
	5	0

**實施例4. 藥學組成物的毒性 / 毒物動力學圖譜
(toxicity/toxicokinetic profile) 以及藥物動力學圖譜
(pharmacokinetic profile)**

【0067】 本實施例的目的是在健康的實驗犬與實驗兔之五個臨床前試驗 (preclinical studies) 中評估相較於現有的類固醇治療 [諸如丙酮特安皮質醇 (triamcinolone acetonide, TA) 以及丙酮特安皮質醇的延長-釋放可注射懸浮液 (triamcinolone acetonide extended-release injectable suspension, ER-TA)]，在IA注射實施例2的脂質體DSP組成物之後的軟骨損傷與毒物動力學 (toxicokinetic, TK)/藥物動力學 (pharmacokinetic, PK) 圖譜。

【0068】 在四個毒性試驗中，軟骨組織學 (cartilage histology) 在脂質體DSP組成物 (被表示為TLC599) 或其他試驗物質的IA注射之後被檢測。蛋白多醣流失是藉由陽離子染料 (甲苯胺藍，其染色蛋白多醣) 來評估。蛋白多醣染色強度的減低顯示軟骨損傷以及潛在的軟骨毒性。在兩個TK/PK試驗中，磷酸地塞米松 (dexamethasone phosphate, DP) 的濃度被定量以及TK/PK圖譜被評估 (表2)。DSP是鈉鹽型式的DP。

表2. 非-臨床試驗清單

試驗	動物物種	試驗設計
#8351851	實驗犬	DP 的潛在全身性與局部性膝蓋毒理學以及 TK 圖譜是在單次投藥 (在第 1 天一次) 或多次投藥 (在第 1、93、183 以及 274 天各一次) 之後被評估。實驗犬的膝蓋是分別以生理鹽水、載體對照、劑量為 4、12、18 mg/膝蓋的 TLC599 之 IA 注射來進行給藥。關節組織是在第 3、92 以及 276 天被收集以評估軟骨損傷 (急性發病期, 第 3 以及 276 天)以及復原機率 (第 92 天)。關節液在最後一次投藥後的第 2.5、48、96、168 以及 360 小時被收集。
#8388198	實驗犬	TLC599 被 IA 投藥至實驗犬的膝蓋中 (單劑量; 18 mg/膝蓋、36 mg/動物)。關節液在投藥後的第 15、30、45、90 以及 120 天被收集。
#8351850	實驗犬	TLC599 被 IA 投藥至實驗犬的膝蓋中 (單劑量; 12 mg/膝蓋)。
#8288836	實驗兔	TLC599 被 IA 投藥至實驗兔的膝蓋中 (單劑量或在 1 個月之後重複劑量; 1.2 mg/膝蓋)。
#75903-18-214	實驗犬	TLC599 與兩種市售的產品—丙酮特安皮質醇 (Triamcinolone Acetonide, TA) 可注射懸浮液以及丙酮特安皮質醇延長-釋放 (Triamcinolone Acetonide Extended-Release, ER-TA) 可注射懸浮液來比較。實驗犬的膝蓋是以生理鹽水、較高 (18.75 mg/膝蓋) 與較低 (2.1 mg/膝蓋) 劑量的 TA、較高 (18.75 mg/膝蓋) 與較低 (2.1 mg/膝蓋) 劑量的 ER-TA 或 12 mg/膝蓋的 TLC599 (其效力經計算是與 60 mg TA 等效) 之單次 IA 注射來進行給藥。

【0069】 圖1A顯示在實驗犬的關節液 (synovial fluid) 中的磷酸地塞米松的平均濃度，其中該關節液是在脂質體DSP組成物以4以及18 mg/膝蓋的劑量位準單劑量IA注射於雌性與雄性實驗犬的兩個膝蓋中之後的第2.5、48、96、168以及360小時取樣。

【0070】 圖1B顯示在實驗犬的關節液中的磷酸地塞米松的濃度，其中該關節液是在TLC599以18 mg/膝蓋 (總共為36 mg/動物) 的劑量位準單劑量IA注射於兩個膝蓋中之後的第15、30、45、90以及120天取樣。

【0071】 在該脂質體DSP組成物的IA注射之後，關節液中的DP的濃度在第2.5至48.0小時之間維持在高位準，並且持續360小時 (圖1A)。DP自投藥後第30天至120天維持在相似的位準 (圖1B)，其顯示在關節中之延長的局部曝露 (prolonged local exposure)。

【0072】 實驗犬 (試驗 #8351850) 以及實驗兔 (試驗 #8288836) 以脂質體DSP組成物的單劑量或多劑量治療後之軟骨的甲苯胺藍染色被顯示於圖2中。在試驗#8351850中，實驗犬被投藥以12 mg/膝蓋的脂質體DSP組成物於膝蓋關節中並且在治療後第8天 (A1區)、第31天 (A2區)，以及第91天 (A3區)被犧牲。在試驗#8288836中，實驗兔被單次投藥以1.2 mg/膝蓋的脂質體DSP組成物於膝蓋關節中並且在投藥後第15天 (B1區) 以及第31天 (B2區) 被犧牲，以及實驗兔被兩次投藥 (一個月後第二次投藥) 以1.2 mg/

膝蓋的脂質體DSP組成物於膝蓋關節中並且在投藥後第91天（B3區）被犧牲。

【0073】 如圖2所示，在實驗犬以及實驗兔這兩者的試驗中，沒有甲苯胺藍染色的強度改變以及蘇木精與伊紅（H&E）染色[hematoxylin and eosin (H&E) staining]的型態改變被觀察到，其顯示即使在重複投藥之後，沒有蛋白多醣流失亦沒有軟骨損傷。

【0074】 實驗犬（試驗#75903-18-214）以單劑量的高劑量TA以及ER-TA投藥後之軟骨的甲苯胺藍染色被顯示於圖3中。相較於生理鹽水，高劑量的TA以及ER-TA顯示出顯著的蛋白多醣流失，並且低劑量的ER-TA相較於其等效劑量（equipotent dose）的TA以及生理鹽水顯示出顯著的蛋白多醣流失，（圖3）。相反地，在投藥後第30天，該脂質體DSP組成物（被表示為TLC599）顯示出與生理鹽水所具者相當的蛋白多醣之位準（圖2）。

【0075】 因此，相較於單獨的TA，ER-TA被觀察到會導致更多蛋白多醣流失以及潛在的軟骨毒性，特別是在較低劑量（2.1 mg/膝蓋）。這個數據顯示：相較於此兩種傳統產品，脂質體DSP組成物是具有顯著低的毒性。

【0076】 在試驗#75903-18-214中，實驗犬被投予生理鹽水、2.1 mg/膝蓋以及18.75 mg/膝蓋的丙酮特安皮質醇（triamcinolone acetonide, TA）（分別被表示為“TA 2.1 mg”以及

“TA 18.75 mg”)、2.1 mg/膝蓋以及18.75 mg/膝蓋的丙酮特安皮質醇的延長-釋放可注射懸浮液（分別被表示為“ER-TA 2.1 mg”以及“ER-TA 18.75 mg”)或12 mg/膝蓋的該脂質體DSP組成物在膝蓋關節中 [被表示為“TLC599 12 mg (與60 mg TA等效)”]。

【0077】 在試驗#8351851中，在4次重複投藥該脂質體DSP組成物於實驗犬中之後，在第一次投予該脂質體DSP組成物以及最後一次投予該脂質體組成物之間的毒性以及TK圖譜 (Toxicity and TK profiles) 沒有顯著的差異被觀察到，其顯示在多劑量以及單劑量投藥之間之相似的軟骨安全性。該脂質體DSP組成物可以被重複地投藥而沒有顯著的副作用，並且在OA的長期管理 (long-term management) 中是一安全且有效的治療。

【0078】 作為依據本揭露內容的藥學組成物之脂質體DSP組成物（新穎的DSP的延長-釋放配方），其顯示在單次IA注射之後的關節中具有高位準的DSP曝露，並且維持在相似的位準達至少四個月（圖1B）。

【0079】 在單劑量以及多劑量脂質體DSP組成物的IA注射之後，在臨床前的實驗犬以及實驗兔之試驗中沒有顯著的軟骨毒性被觀察到。相反地，針對單劑量的TA以及單劑量的ER-TA這兩者，在軟骨中中度的蛋白多醣流失被觀察到（圖3）。

【發明申請專利範圍】

113年4月16日修正本

【第1項】一種用於治療一個體中的關節疼痛以及減低關節內皮質類固醇所誘發的副作用的藥學組成物，其中該藥學組成物包含有：

(a) 一脂質混合物，其包含莫耳百分比為29.5%至90%：3%至37.5%：10%至33%的一第一磷脂質、一第二磷脂質以及膽固醇，該第一磷脂質是選自於1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼 (DOPC)、1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼 (POPC)、大豆磷脂醯膽鹼 (SPC)或蛋黃磷脂醯膽鹼 (EPC)，該第二磷脂質是聚乙二醇二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺 (PEG-DSPE)或1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯甘油 (DOPG)，且該脂質混合物不含陽離子脂質；以及

(b) 一選自於依據Coopman Classification中的群組C的皮質類固醇或其藥學上可接受的鹽類；
其中該皮質類固醇的濃度為自大約15 mM至大約40 mM；
且該藥學組成物是藉由關節注射而被投藥。

【第2項】如請求項1的藥學組成物，其中該副作用是選自於由下列所構成之群組：軟骨細胞損傷、軟骨細胞凋亡、蛋白多醣流失、關節軟骨囊腫、關節軟骨降解、關節破壞，或者它們的組合。

【第3項】如請求項1的藥學組成物，其中該藥學組成物的皮質類固醇的濃度為自大約15 mM至大約30 mM。

- 【第4項】 如請求項1的藥學組成物，其中該第一磷脂質是DOPC 以及該第二磷脂質是DOPG。
- 【第5項】 如請求項1的藥學組成物，其中該皮質類固醇是一水溶性類固醇。
- 【第6項】 如請求項1的藥學組成物，其中該藥學組成物的皮質類固醇的濃度為自大約20 mM至大約25 mM。
- 【第7項】 如請求項1的藥學組成物，其中該皮質類固醇是地塞米松磷酸鈉、地塞米松、倍他米松、倍他米松磷酸鈉、醋酸倍他米松、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、氟可龍，或者它們的組合。
- 【第8項】 如請求項1的藥學組成物，其中該皮質類固醇的劑量是大約0.1至大約300 mg。
- 【第9項】 如請求項1的藥學組成物，其中該皮質類固醇的劑量是大約0.1至大約20 mg。
- 【第10項】 如請求項1的藥學組成物，其中該皮質類固醇的劑量是大約4 mg至大約18 mg。
- 【第11項】 如請求項1的藥學組成物，其中該藥學組成物是藉由至少兩次關節注射而被投藥。
- 【第12項】 如請求項11的藥學組成物，其中該至少兩次關節注射是以一選自於由下列所構成之群組中的投藥間隔而被投藥：兩週、三週、四週、五週、六週、七週、八週、九週、十週、十一週、十二週、十三週、十四週、十五週、十六週、十七週、十八週、十九週、二十週、二十一週、二十二週，以及二十三週。

【第13項】如請求項11的藥學組成物，其中該至少兩次關節注射是以大約10至14週的投藥間隔而被投藥，並且每次關節注射的皮質類固醇的劑量是8 mg至18 mg。

【第14項】一種藥學組成物用於製備治療關節疼痛以及減低一關節內皮質類固醇所誘發的副作用之藥物的用途，其中該藥學組成物包含有：

(a) 一脂質混合物，其包含莫耳百分比為29.5%至90%：3%至37.5%：10%至33%的一第一磷脂質、一第二磷脂質以及膽固醇，該第一磷脂質是選自於1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼 (DOPC)、1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼 (POPC)、大豆磷脂醯膽鹼 (SPC)或蛋黃磷脂醯膽鹼 (EPC)，該第二磷脂質是聚乙二醇二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺 (PEG-DSPE)或1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯甘油 (DOPG)，且該脂質混合物不含陽離子脂質；以及

(b) 一選自於依據Coopman Classification中的群組C的皮質類固醇或其藥學上可接受的鹽類；

其中該皮質類固醇的濃度為自大約15 mM至大約40 mM；且該藥學組成物是藉由關節注射而被投藥。

【第15項】如請求項14的用途，其中該副作用是選自於由下列所構成之群組：軟骨細胞損傷、軟骨細胞凋亡、蛋白多醣流失、關節軟骨囊腫、關節軟骨降解、關節破壞，或者它們的組合。

- 【第16項】如請求項14的用途，其中該藥學組成物的皮質類固醇的濃度為自大約15 mM至大約30 mM。
- 【第17項】如請求項14的用途，其中該第一磷脂質是DOPC 以及該第二磷脂質是DOPG。
- 【第18項】如請求項14的用途，其中該皮質類固醇是一水溶性類固醇。
- 【第19項】如請求項14的用途，其中該藥學組成物的皮質類固醇的濃度為自大約20 mM至大約25 mM。
- 【第20項】如請求項14的用途，其中該皮質類固醇是地塞米松磷酸鈉、地塞米松、倍他米松、倍他米松磷酸鈉、醋酸倍他米松、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、氟可龍，或者它們的組合。
- 【第21項】如請求項14的用途，其中該皮質類固醇是以一為大約0.1至大約300 mg的劑量而被投藥。
- 【第22項】如請求項14的用途，其中該皮質類固醇是以一為大約0.1至大約20 mg的劑量而被投藥。
- 【第23項】如請求項14的用途，其中該皮質類固醇是以一為大約4至大約18 mg的劑量而被投藥。
- 【第24項】如請求項14的用途，其中該關節疼痛是由類風溼性關節炎(rheumatoid arthritis)、骨關節炎(osteoarthritis)、傳染性關節炎(infectious arthritis)、乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)、痛風性關節炎(gouty arthritis)、狼瘡-相關的關節炎(lupus-related arthritis)、黏液囊炎

(bursitis)、腱鞘炎(tenosynovitis)、上髌炎(epicondylitis)、或滑膜炎(synovitis)所引起的。。

【第25項】如請求項14的用途，其中該藥學組成物是藉由至少兩次關節注射而被投藥。

【第26項】如請求項25的用途，其中該至少兩次關節注射是以一選自於由下列所構成之群組中的投藥間隔而被投藥：兩週、三週、四週、五週、六週、七週、八週、九週、十週、十一週、十二週、十三週、十四週、十五週、十六週、十七週、十八週、十九週、二十週、二十一週、二十二週，以及二十三週。

【第27項】如請求項25的用途，其中該至少兩次關節注射是以大約10至14週的投藥間隔而被投藥，並且每次關節注射的皮質類固醇是劑量為8 mg至18 mg的地塞米松磷酸鈉。

【第28項】一種用來治療關節疼痛或發炎的固定劑量組成物，其中該組成物包含有：

(a)一脂質混合物，其包含莫耳百分比為29.5%至90%：3%至37.5%：10%至33%的一第一磷脂質、一第二磷脂質以及膽固醇，該第一磷脂質是選自於1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼(DOPC)、1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼(POPC)、大豆磷脂醯膽鹼(SPC)或蛋黃磷脂醯膽鹼(EPC)，該第二磷脂質是聚乙二醇二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺(PEG-DSPE)或1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷脂醯甘油(DOPG)，且該脂質混合物不含陽離子脂質；以及

(b) 一地塞米松磷酸鈉；

其中該地塞米松磷酸鈉的濃度為自大約15 mM至大約40 mM；該地塞米松磷酸鈉的劑量範圍在10 mg至14 mg；且該固定劑量組成物是藉由關節注射而被投藥。

【發明圖式】

在實驗犬的關節液中的磷酸地塞米松的平均濃度(±SD)

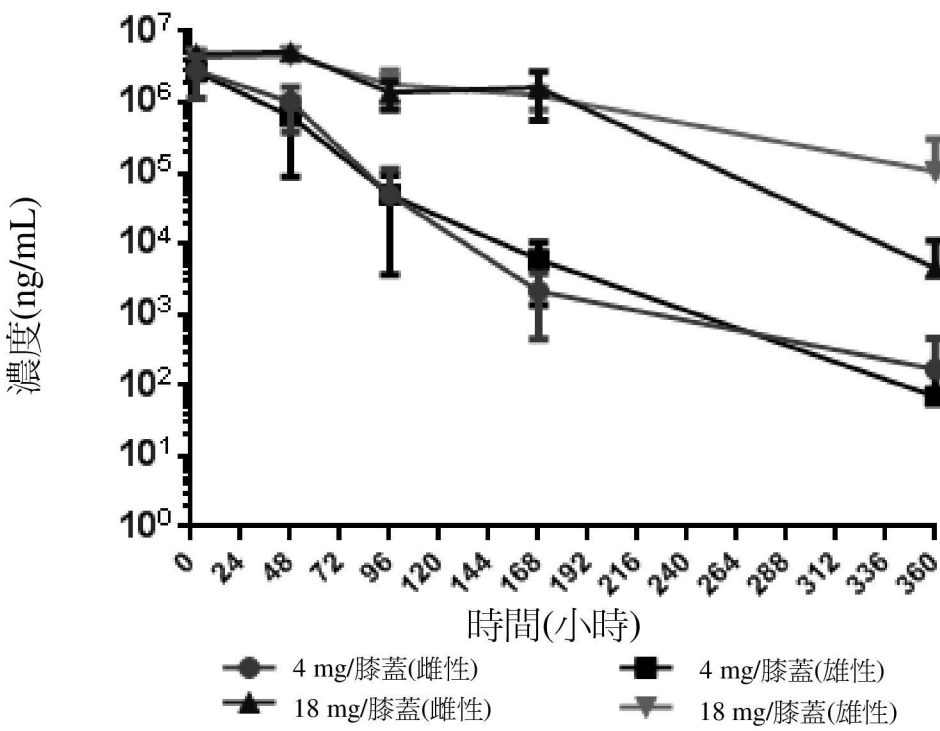


圖 1A

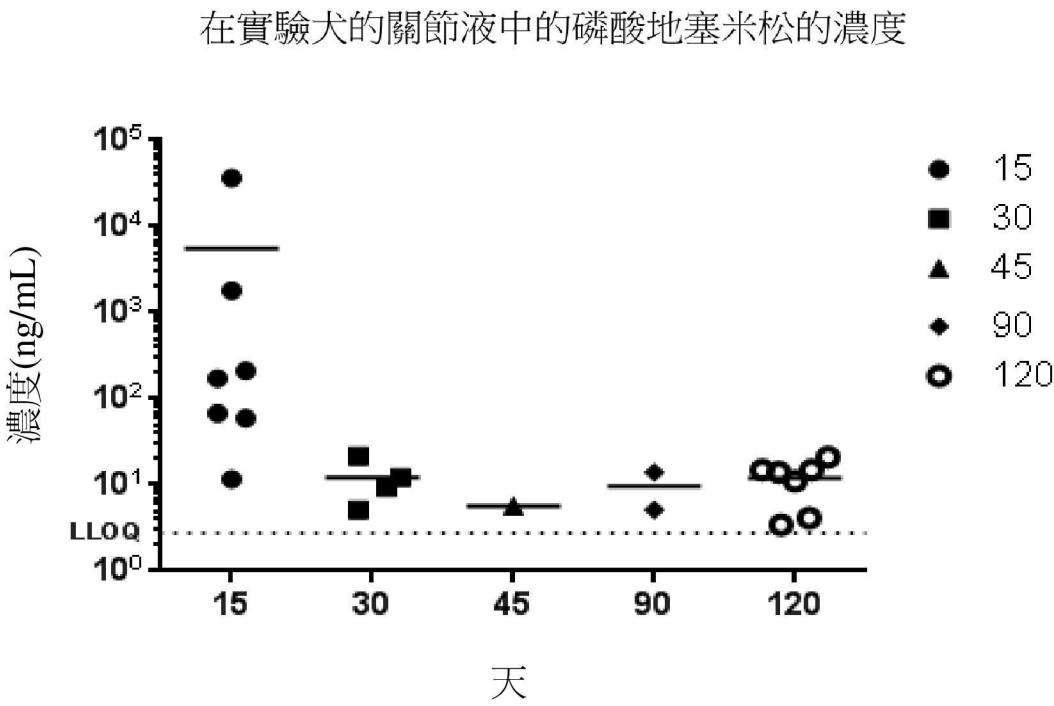
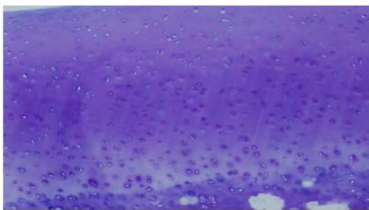
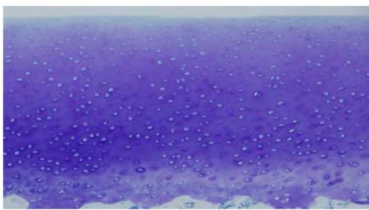


圖 1B

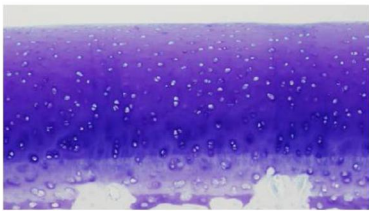
TLC599 單劑量
實驗犬：12 mg DSP
(與 60 mg TA 等效)



A1：12 mg/膝蓋 第 8 天

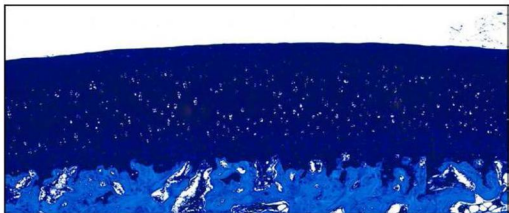


A2：12 mg/膝蓋 第 31 天

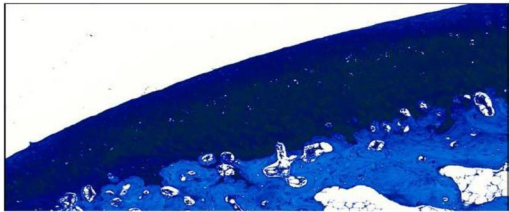


A3：12 mg/膝蓋 第 91 天

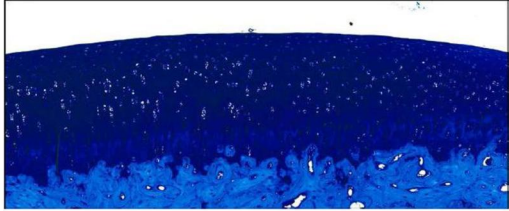
TLC599 重複劑量
實驗兔：1.2 mg DSP
(與 6 mg TA 等效)



B1：1.2 mg/膝蓋 第 15 天



B2：1.2 mg/膝蓋 第 31 天



B3：2×1.2 mg DSP 第 91 天

圖 2

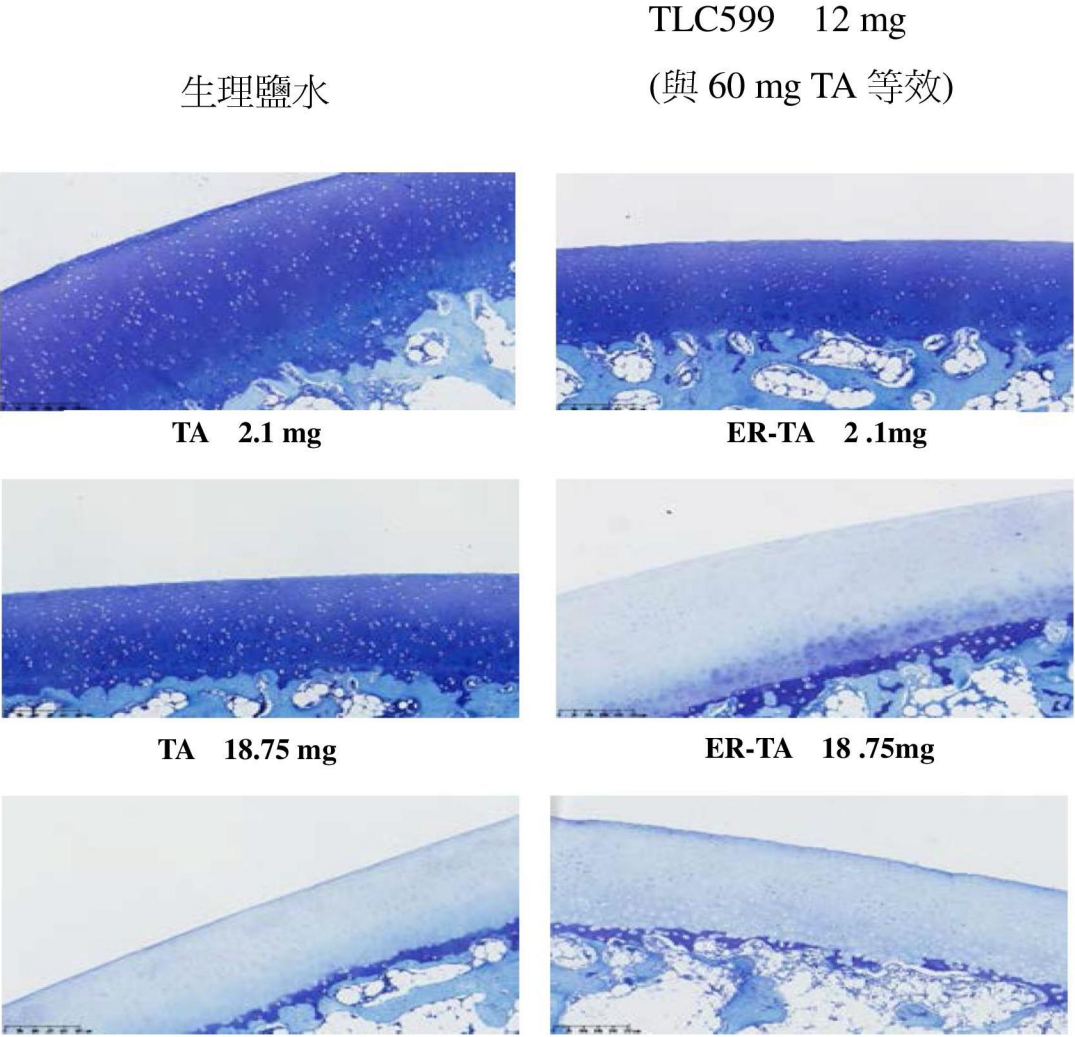


圖 3