



(21)申請案號：102119333

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 31 日

(51)Int. Cl. : **A61K9/19 (2006.01)**

A61K38/08 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/01 歐洲專利局

12170454.8

(71)申請人：菲瑞茵公司 (荷蘭) FERRING B.V. (NL)
荷蘭

(72)發明人：史瓦區 葛蘿瑞 SCHWACH, GREGOIRE (FR)；尼爾森 安德斯 NILSSON, ANDERS (SE)；博文 提尼 E G BOEVING, TINE ELISABETH GOTTSCHALK (DK)；瑞木森 瓊 H RASMUSSEN, JON HOLBECH (DK)；摩斯坦 比瑞吉塔 MORNSTAM, BIRGITTA (SE)；提斯瑞克 安德斯 TSIRK, ANDERS (SE)；安倍 優勒夫 ANNBY, ULF (SE)；佛斯加德 真斯 FOMSGAARD, JENS (DK)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

CN 102204889A

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：3 共 42 頁

(54)名稱

地蓋瑞利 (DEGARELIX) 之製備技術

MANUFACTURE OF DEGARELIX

(57)摘要

本發明提供凍乾地蓋瑞利(degarelix)產品之製法，該產品當以 20 毫克/毫升用量以注射用水重新調製時顯示高達 15mPas 之黏度。

本發明也提供凍乾地蓋瑞利藥物，其當以 20 毫克/毫升用量溶解於水中時顯示高達 3.2mPas 之黏度，及提供此種凍乾地蓋瑞利藥物之方法。

The present invention provides methods for producing a lyophilized degarelix product which, upon reconstitution with water for injection in an amount of 20 mg/ml, shows a viscosity of up to 15 mPas.

The present invention also provides a lyophilized degarelix drug substance which shows, upon dissolution in water in an amount of 20 mg/ml, a viscosity of up to 3.2 mPas, and processes for providing this lyophilized degarelix drug substance.

指定代表圖：

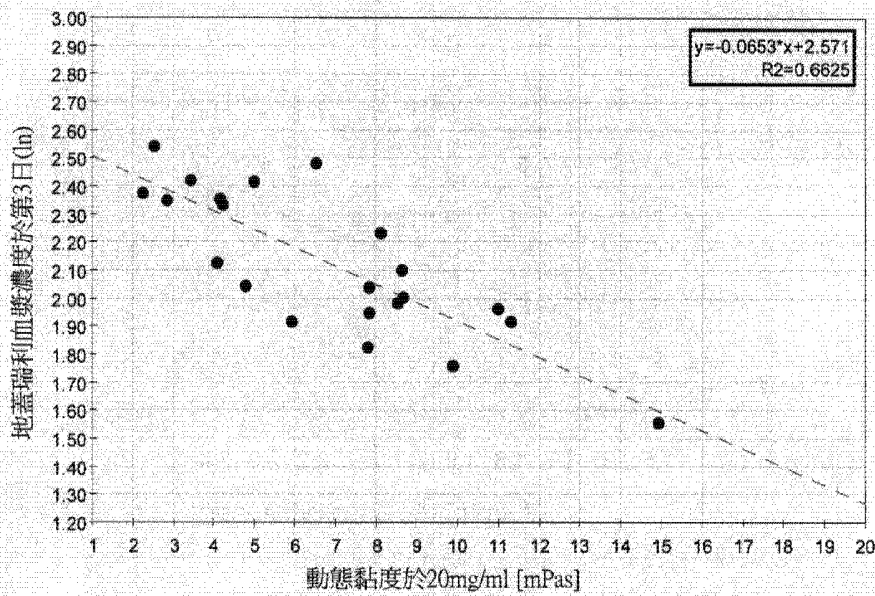


圖2

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

地蓋瑞利(DEGARELIX)之製備技術
MANUFACTURE OF DEGARELIX

【技術領域】

發明領域

[0001]本發明係有關製備地蓋瑞利(Degarelix)之製法。

【先前技術】

發明背景

[0002]前列腺癌乃工業化社會男性罹病率及致死率的最高起因。地蓋瑞利又稱FE200486，乃已經發展且經核准用在需要雄性素療法的前列腺癌病人的一種第三代促性腺激素釋放激素(GnRH)受體拮抗劑(GnRH阻斷劑)(Doehn等人，藥物2006，第9卷第8期565-571頁；WO 09846634)。類似其它GnRH拮抗劑，地蓋瑞利藉即刻競爭性阻斷前列腺內的GnRH受體發揮作用，不會透過下視丘-腦下垂體-性腺軸造成黃體生成素的初期刺激，因此不會造成睪固酮激增或臨床熱潮紅(Van Poppel，癌症管理及研究，2010:2 39-52；Van Poppel等人，泌尿學，2008，71(6)，1001-1006；James, E.F.等人，藥物，2009，69(14)，1967-1976)。

[0003]地蓋瑞利為含有7種非天然胺基酸的合成線性十勝肽，其中五種為D-胺基酸。在十勝肽的主鏈中具有十個對掌中心。於該序列的位置5之胺基酸殘基具有在支鏈取代



—

—

—

[0005]爲了描述本發明之目的，於地蓋瑞利中之各個胺基酸將給予速寫符號如下：

AA₁爲D-2Nal、AA₂爲D-4Cpa、AA₃爲D-3Pal、AA₄爲Ser、AA₅爲4Aph(L-Hor)、AA₆爲D-Aph(Cbm)、AA₇爲Leu、AA₈爲Lys(iPr)、AA₉爲Pro及AA₁₀爲D-Ala。

[0006]如此地蓋瑞利可表示爲Ac-AA₁-AA₁₀-NH₂。

[0007]地蓋瑞利先前已經使用如WO 98/46634及Jiang等人，J. Med. Chem. 2001, 44, 453-467報告的Boc-固相胜肽合成(SPPS)方法製備。

[0008]WO2010/12835及WO2011/066386說明使用Fmoc策略製備地蓋瑞利。WO2012/055905及WO2012/055903說明地蓋瑞利之液相合成。

【發明內容】

發明概要

[0009]地蓋瑞利之物理化學特性已經顯示此種十胜肽能夠自行解離，最終於水性溶液中形成凝膠。自行凝聚使得此種化合物於皮下注射或肌肉注射時原地形成沈積物。地蓋瑞利沈積物顯示可提供長達數個月持續釋放活性成分，取決於劑量。目前，初次注射藥物係以120 mg (40毫克/毫升)劑量投予，而80 mg (20 mg/ml)係用於長達一個月的持續釋放。

[0010]本發明人出乎意外地發現重新調製藥品的黏度，及因而持續釋放性質及生物利用率可經由粗產物胜肽(例如藉Fmoc策略、液相合成或其它途徑獲得)加工處理成

為藥物加以控制。與藥物相關的黏度出乎意外地係與該藥品的黏度有關，即便於進一步重新調製及凍乾之後亦復如此。藥品黏度須控制在至多15 mPas之範圍，較佳係落入於2至12 mPas之範圍，以獲得期望的沈積物形成及因而獲得持續釋放。本發明提供當使用重新調製流體以每毫升重新調製流體20毫克地蓋瑞利濃度重新調製時測定顯示此種黏度的藥品之製造。

[0011]於第一面向中，如此本發明提供一種當使用該注射用水以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升之用量重新調製時測定控制凍乾地蓋瑞利產物之黏度至不大於15 mPas較佳係於2至12 mPas之範圍的方法，該方法係包含下列步驟：

1. 當以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升用量溶解於含甘露糖醇(2.5% w/V)之水中時測定，顯示高達3.2 mPas之黏度的凍乾地蓋瑞利藥物；
2. 將該凍乾地蓋瑞利藥物溶解於含甘露糖醇之水中以提供水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物；
3. 凍乾該水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物以提供該地蓋瑞利藥品。

[0012]於第二面向中，本發明提供一種當使用注射用水以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升之用量重新調製時測定顯示至多15 mPas較佳2至12 mPas之範圍的黏度之凍乾地蓋瑞利產物之製備方法，該方法係包含下列步驟：

1. 當以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升用量溶解於含甘露糖醇(2.5% w/V)之水中時測定，顯示高達3.2 mPas之黏

度的凍乾地蓋瑞利藥物；

2. 將該凍乾地蓋瑞利藥物溶解於含甘露糖醇之水中以提供水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物；

3. 凍乾該水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物以提供該地蓋瑞利藥品。

[0013]於第三面向中，本發明提供一種製備包含凍乾地蓋瑞利藥品及重新調製用液(重新調製流體)之地蓋瑞利藥品之方法，該方法當以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升之用量使用該液體重新調製時，顯示高達15 mPas之黏度，較佳係於2至12 mPas之範圍，該方法係包含下列步驟：

1. 將凍乾地蓋瑞利藥物溶解於含甘露糖醇之水性溶液內以提供地蓋瑞利-甘露糖醇混合物；

2. 凍乾該地蓋瑞利-甘露糖醇混合物以提供該地蓋瑞利藥品，

其中於凍乾之前，添加非離子性界面活性劑至該地蓋瑞利-甘露糖醇混合物。

[0014]本發明也提供凍乾地蓋瑞利藥物，其當以20毫克/毫升用量溶解於含2.5 wt%甘露糖醇之水中時顯示高達3.2 mPas之黏度，及提供此種凍乾地蓋瑞利藥物之方法。

[0015]此外，本發明提供一種包含凍乾地蓋瑞利藥品及重新調製流體之地蓋瑞利藥品，其當使用該重新調製流體以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升之用量重新調製時，顯示高達15 mPas之黏度，較佳係於2至12 mPas之範圍，及含有0.001至5毫克/毫升之用量的非離子性界面活性劑。

【圖式簡單說明】

[0016]圖1顯示藥物黏度與藥品黏度間之關係。

圖2及3顯示地蓋瑞利藥劑懸浮液(20 mg/ml)之動態黏度與於第3日(圖2)及第28日(圖3)之地蓋瑞利血漿濃度(大鼠)間之關係。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0017]始於地蓋瑞利藥物，依據第一及第二面向二者製備凍乾地蓋瑞利產物之方法將容後詳述。

地蓋瑞利藥物

[0018]地蓋瑞利可藉固相胜肽合成製備，如WO98/46634、WO2010/12835及WO2011/066386之揭示，或藉液相胜肽合成，如WO2012/055905或WO2012/055903之揭示製備。此種胜肽合成提供粗產物地蓋瑞利，其係經進一步純化然後凍乾而提供由地蓋瑞利、乙酸、差額量的水、及由於製法導致的小量雜質(若有)所組成的凍乾產物。此種凍乾產物係稱作為地蓋瑞利藥物或於本發明中只稱為藥物。地蓋瑞利藥物較佳係由地蓋瑞利，4.5至10 wt.%乙酸(w/w)及至多10 wt.%水(w/w)組成。

[0019]藥物的製造可劃分成第一步驟(A)提供已純化之地蓋瑞利於溶液，及第二步驟(B)提供地蓋瑞利藥物。

步驟(A)：純化

[0020]步驟(A)包含以一或多個步驟較佳為二步驟純化粗產物地蓋瑞利，選擇性地接著為管柱濃縮及/或鹽交換步

驟。

[0021]如藉LPPS或SPPS獲得的粗產物地蓋瑞利首先接受純化。純化較佳係藉施用以SPPS或LPPS所得的胜肽溶液至含反相材料之管柱進行，該管柱較佳使用緩衝劑預先平衡。第一純化步驟較佳藉HPLC測定提供至少95%之純度。

[0022]於較佳實施例中，反相管柱層析術經重複而獲得藉HPLC測定具有至少97.5%純度的產物。

[0023]於特佳實施例中，具有至少95%較佳至少97.5%之純化地蓋瑞利溶液接受進一步管柱層析術步驟以預先濃縮地蓋瑞利溶液及/或用於鹽交換(特別若使用乙酸用於最末純化步驟之洗提劑的pH調節)。

[0024]此種預先濃縮及/或鹽交換步驟也較佳係於反相管柱上進行：純化地蓋瑞利溶液以水(較佳1.5至2.5倍)稀釋及施用至預先使用緩衝劑平衡的管柱。管柱較佳以乙醇(低濃度，通常低於20%)及水性乙酸銨洗滌，接著以乙醇(低濃度，通常低於20%)/乙酸/水洗滌。然後管柱例如以乙醇(高濃度，通常20至60%)/乙酸/水洗提而獲得比較純化步驟後之溶液更濃縮的地蓋瑞利溶液。該方法並非僅限於乙醇作為洗提劑中的有機改性劑。也可使用其它溶劑諸如乙腈。

[0025]步驟(A)提供呈溶液之純化地蓋瑞利

步驟(B)

[0026]隨後呈溶液之純地蓋瑞利的處理以獲得地蓋瑞利藥物可以不同方式進行。後文中舉例說明四種較佳方式(步驟(B1)、(B2)、(B3)、及(B4))。

步驟(B1)：濃縮-解聚合-凍乾

[0027]呈溶液之純地蓋瑞利首先接受濃縮步驟，其中乙醇或其它有機改性劑諸如乙腈係藉氣化去除。此步驟較佳係使用旋轉氣化器進行。氣化過程中的較佳最高溫度為40℃。然後所得高度濃縮黏稠地蓋瑞利產物(通常為凝膠形式的聚合產物)使用乙酸處理(解聚合步驟)，較佳經過濾及凍乾。

[0028]解聚合步驟對控制藥物黏度是重要的。因此解聚合之步驟較佳係以下列條件中之一或多者，最佳為全部條件進行：

- 終乙酸濃度：6-40%，較佳15-35% (v/v)
- 溫度0至35℃，較佳2至30℃，最佳5至15℃
- 地蓋瑞利濃度(自由態鹼) 5-35 g/l，較佳10-20 g/l
- 時間1-15小時

[0029]於此等極限範圍內藉簡單實驗可找出製程參數的適當組合。

[0030]凍乾步驟較佳係以1.2至2.4厘米的冰厚度及1至17小時的二次乾燥時間進行。二次乾燥溫度通常約為20℃(15至25℃)。

[0031]於較佳實施例中，如此步驟(B1)提供凍乾藥物顯示小於3.2 mPas，較佳1.15至2 mPas之黏度(當以20 mg地蓋瑞利自由態鹼溶解於含2.5% (w/V)甘露糖醇之1 ml水之用量溶解時測定)。黏度之量測方法係說明於實驗章節。符合此種黏度標準之藥物係進一步稱作為藥物(1)，而不符合此

種黏度要求的藥物係進一步稱作為藥物(2)。藥物(2)當以20 mg之用量溶解於1 ml水時具有3.2至15 mPas之較佳黏度。於顯著超過3.2 mPas之條件下，藥物(2)甚至可為凝膠狀，即便其黏度無法精確測量亦復如此。

[0032]於本面向中，注意「當以20 mg之用量溶解於1 ml水時」僅係指用於測量黏度的條件而並非表示藥物係存在呈20 mg/ml之溶液。最佳藥物係以凍乾形式存在。

[0033]藥物特別為藥物(1)，較佳進一步係藉4.5至10.0%(w/w)及/或10%或以下(w/w)之水含量決定特徵。此外，藥物特別為藥物(1)，較佳顯示0.10 AU或以下之光密度(於20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升於2.5%甘露糖醇(水性))之濃度。光密度之量測方法係說明於實驗章節。

[0034]如此，本發明提供一種製備地蓋瑞利藥物(1)之方法，該方法包含下列步驟：

- a. 純化如藉液相或固相肽合成所得的地蓋瑞利以獲得具有至少95%純度之地蓋瑞利溶液；
- b. 氣化溶劑而濃縮地蓋瑞利溶液獲得聚合地蓋瑞利；
- c. 使用乙酸解聚合該聚合地蓋瑞利；及
- d. 凍乾該經解聚合的地蓋瑞利以提供該地蓋瑞利藥物。

[0035]本發明進一步提供一種調整地蓋瑞利黏度之方法，使得於凍乾及使用水重新調製後，20 mg/ml地蓋瑞利於2.5% w/V甘露糖醇之溶液的黏度係不大於15 mPas，該方法係包含：

以乙酸處理聚合地蓋瑞利；及
凍乾地蓋瑞利與乙酸之混合物。

[0036]於若干實施例中，乙酸添加及凍乾之條件係如前文說明。於特定實施例中，凍乾後之乙酸含量為4.5至10.0% (w/w)。

步驟(B2)：管柱濃縮-凍乾

[0037]步驟A獲得之地蓋瑞利溶液(較佳於一-或二-步驟式純化法之後，例如未經預濃縮/鹽交換)係載至層析管柱上，進行離子交換，管柱乙烯乙酸(約1%)清洗(洗滌)。地蓋瑞利使用水性乙酸從管柱洗提，AcOH濃度為20至50 wt.%，較佳23至37 wt.%，較佳23至27 wt.%，較佳27至37 wt.%，較佳33至37 wt.%，較佳35 wt.%，及隨後選擇性地稀釋至適當AcOH濃度，過濾。然後，地蓋瑞利之乙酸/水溶液經凍乾。管柱內的靜相可有不同類別。靜相可含有官能基，例如烴類(脂肪族及芳香族)、醇類、腈類、具有適當酸/鹼性質之基團及離子交換基團但非僅限於此等類別的基團。本方法提供藥物，較佳為藥物(1)。

[0038]如此，本發明也提供一種製備地蓋瑞利藥物之方法，包含下列步驟：

- a. 純化如藉液相或固相勝肽合成所得的地蓋瑞利以獲得具有至少95%純度之地蓋瑞利溶液；
- b. 裝載該地蓋瑞利溶液至一層析管柱上；
- c. 使用乙酸從該管柱洗提地蓋瑞利以提供經洗提的地蓋瑞利；

d. 凍乾該經洗提的地蓋瑞利以提供該地蓋瑞利藥物。

步驟(B3)：透過凍乾-於乙酸/水重新調製-凍乾分離

[0039] 步驟A之後獲得呈溶液之純地蓋瑞利係透過凍乾分離；所得凍乾產物以10至20 g/L之濃度溶解於2%乙酸，及再度凍乾以獲得解聚合地蓋瑞利藥物(1)。

步驟(B4)：噴乾

[0040] 呈溶液之純地蓋瑞利(步驟A後所得乙醇/含乙酸或乙腈之水/含乙酸之水，或如步驟B1但凍乾除外，或如步驟B2所述但凍乾除外)係透過噴乾分離而獲得地蓋瑞利藥物(1)。

[0041] 於較佳實施例中，如步驟A獲得的純化地蓋瑞利溶液直接接受噴乾處理。該接受噴乾的水性地蓋瑞利溶液的乙酸濃度係調整為6至40%(v/v)，較佳為15至35%(v/v)。

[0042] 已經描述該藥物的製造後，現在將說明地蓋瑞利藥品的製造。凍乾地蓋瑞利藥品包含地蓋瑞利藥物及甘露糖醇，亦即包含(及其較佳組成爲)地蓋瑞利、乙酸、甘露糖醇、差額量的水、及因製造過程所致之少量雜質(若有)。

地蓋瑞利藥品之製備方法A

[0043] 製備方法A爲前述本發明之第一面向，亦即一種製備地蓋瑞利藥品之方法，該藥品當以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升之用量以注射用水重新調製時，顯示高達15 mPas之黏度，較佳係於2至12 mPas之範圍，該方法係包含下列步驟：

a. 提供凍乾地蓋瑞利藥物，較佳為地蓋瑞利藥物(1)；

b. 將該凍乾地蓋瑞利藥物溶解於含甘露糖醇之水中以提供水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物；

c. 凍乾該水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物以提供該地蓋瑞利藥品。

[0044]於本發明中，「當以20 mg/ml之用量以注射用水重新調製時」係指黏度的量測條件而並非表示該藥品係以20 mg/ml之溶液存在。最佳藥品係以凍乾形式，選擇性地組合重新調製液體存在。較佳每個小瓶之含量係於60至300 mg之範圍(諸如120 mg、80 mg、及240 mg)。另外，可提供為重新調製藥品，較佳濃度係於2至100 mg/ml，較佳10至70毫克/毫升之範圍(諸如40 mg/ml、20 mg/ml、及60 mg/ml)。

[0045]步驟b也可稱作為混料步驟。於較佳實施例中，過濾及小瓶填裝為於混料後而於凍乾前進行使得整個較佳製備方法A包含下列步驟：

- 混料而提供未經過濾的散裝藥品
- 過濾(無菌)
- 小瓶填充
- 冷凍-乾燥/凍乾

混料而提供散裝藥品

[0046]藥物接受混料步驟，通常進行如下：

[0047]為了製備未經過濾的散裝藥品，藥物及甘露糖醇溶解於水(純水；通常為米利-Q(Milli-Q)水)，各自之用量為每1000克批料大小10-60克。典型用量為每1000克20至50克藥物(藉HPLC測定呈地蓋瑞利自由態鹼含量)及10至50克甘

露糖醇。實際用量係取決於藥品中的地蓋瑞利之終濃度及重新調製液體的體積(較佳添加甘露糖醇使得於重新調製後獲得具有300 mOsm +/-30 mOsm之滲透壓的等張溶液)。

[0048]用於製備，添加水(通常約佔水總量的80%)至混料小瓶。添加甘露糖醇及藉攪拌溶解。然後添加藥物至已攪拌之甘露糖醇溶液，經調配之本體(批料)藉添加剩餘量的水而調整至其最終重量。此種混料係以可避免黏度顯著增高之方式進行。如此散裝產物之黏度於混料步驟期間維持低於5 mPas，較佳低於3.2 mPas (當以20 mg用量溶解於1 ml 2.5% (w/V)水性甘露糖醇溶液過濾後測定的黏度)。如此可藉以高攪動速率濕潤胜肽相當短時間(至多30分鐘)，及然後將胜肽以減低的攪動速度溶解而避免發泡及附聚作用(通常歷時30至90分鐘)達成。溫度通常係維持於6-15°C之範圍。攪拌器較佳為可提供擾流混合但無渦旋者。

過濾

[0049]然後散裝藥品較佳藉使用氮氣加壓經配方的本體無菌過濾例如通過兩個串聯設置的滅菌級過濾器進行。

填充

[0050]以滅菌小瓶被填充以過濾散裝藥品及在無菌條件下半加塞(凍乾位置)

冷凍乾燥

[0051]冷凍乾燥器較佳於使用前經水蒸氣滅菌。小瓶置於冷凍乾燥器機架上。隨後的冷凍乾燥處理較佳包含冷凍、一次乾燥(昇華)、及二次乾燥等步驟。較佳條件如下：

[0052] 冷凍乾燥法較佳包含或甚至由三個主要步驟組成，亦即冷凍、一次乾燥(昇華)及二次乾燥。

- 冷凍

[0053] 小瓶係裝載至維持於2至10°C，較佳5°C的冷凍架上。

[0054] 架子從例如5°C冷卻至-30至-40°C，諸如-35°C。架子溫度係維持於例如-35°C至少二小時以確保在一次乾燥開始前整個批次的完全冷凍。

- 一次乾燥(昇華)

[0055] 一次乾燥係藉降低腔室壓力(較佳降至0.100 mBar或以下)及升高架溫(較佳升高至10至20°C，諸如+17°C)進行。

[0056] 一次乾燥時間係進行至少15小時。

- 二次乾燥

[0057] 於一次乾燥法完成後，減低腔室壓力(較佳降至0.01 mBar或以下)及升高架溫(較佳升至20至30°C，諸如25°C)。二次乾燥典型係於7小時內完成。

[0058] 然後凍乾藥品加標籤及包裝及與適量重新調製液體組合。

[0059] 重新調製液體係取決於藥物黏度做選擇。若使用藥物(1)作為製備方法A之起始物料，亦即顯示小於3.2 mPas，較佳1.15至2 mPas之黏度的凍乾藥物(當以20 mg溶解於1 ml 2.5(w/v)%水性甘露糖醇溶液時)，所得凍乾藥物較佳係組合注射用水(WFI)作為重新調製液體。若凍乾藥品係使

用WFI重新調製，則黏度通常係於2至15 mPas之範圍(當20 mg地蓋瑞利(自由態鹼)溶解於1 ml WFI時測量)。發現具有於此範圍之黏度的藥品可提供於活體內逐量沈積物釋放地蓋瑞利。

地蓋瑞利藥品之製備方法B

[0060]製備方法B為一種製備包含凍乾地蓋瑞利藥品及重新調製用液(重新調製流體)之地蓋瑞利藥品之方法，該凍乾地蓋瑞利藥品係包含地蓋瑞利藥物及甘露糖醇，其當以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升之用量使用該液體重新調製時，顯示高達15 mPas之黏度，較佳係於2至12 mPas之範圍，該方法係包含下列步驟：

a. 將凍乾地蓋瑞利藥物溶解於含甘露糖醇之水性溶液內以提供地蓋瑞利-甘露糖醇混合物；

b. 凍乾該地蓋瑞利-甘露糖醇混合物以提供該地蓋瑞利藥品，

其中於凍乾前添加黏度減低劑至該地蓋瑞利-甘露糖醇混合物。

[0061]步驟a也可稱作為混料步驟。於較佳實施例中，過濾及小瓶填裝為於混料後而於凍乾前進行使得整個較佳製備方法B包含下列步驟：

- 混料而提供未經過濾的散裝藥品
- 過濾(無菌)
- 小瓶填充
- 冷凍-乾燥/凍乾

[0062] 製備方法B係與製備方法A相同，但於混料步驟中，於凍乾前添加黏度減低劑，較佳為非離子性界面活性劑。非離子性界面活性劑較佳係以0.0003至1.5 mg/ml之用量添加至本體溶液，相當於重新調製藥品中(例如當重新調製為60毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升之地蓋瑞利濃度時)0.001至5 mg/ml，較佳0.1至1 mg/ml之用量。較佳非離子性界面活性劑為具有含至少8個碳原子之線性烷基鏈(較佳不含雙鍵)及一個碳水化合物部分者。特佳為核准用於皮下注射者諸如吐溫(Tween) 20 (聚山梨酸酯(Polysorbate) 20)。其它適當非離子性界面活性劑包括生育酚基-聚乙二醇-1000-丁二酸酯(TPGS)及其它吐溫類。

[0063] 作為製備法B之起始物料，較佳使用藥物(2)，亦即顯示至少3.2 mPas (當以20毫克地蓋瑞利自由態鹼之用量溶解於1毫升2.5 wt%水性甘露糖醇溶液時)的凍乾藥物。所得凍乾藥品典型組合WFI作為重新調製液體。若凍乾藥品係使用WFI重新調製，則黏度通常係於2至15 mPas之範圍(當溶解20毫克地蓋瑞利自由態鹼於1毫升注射用水時量測)。發現具有黏度於此範圍的藥品可提供足量沈積物形成用於活體內延遲釋放地蓋瑞利。

[0064] 製備方法B用於重新調製時具有高地蓋瑞利濃度的地蓋瑞利產物為特佳，諸如50毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升或以上，例如60毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升(240毫克藥品)。

新穎地蓋瑞利藥品

[0065]製備方法B提供新穎地蓋瑞利藥品，其與已知藥品的差異在於重新調製藥品含有黏度減低劑。該黏度減低劑為用於步驟B者，較佳為非離子性界面活性劑。

[0066]如此本發明提供一種包含凍乾地蓋瑞利藥品及重新調製液體之地蓋瑞利藥品，其當使用該液體以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升之用量重新調製時，顯示至多為15 mPas，較佳於2至12 mPas之範圍的黏度，及含有0.001至5 mg/ml，更佳為0.1至1 mg/ml用量之黏度減低劑。

實驗章節

實施例1：純化、解聚合及凍乾

[0067]粗產物地蓋瑞利係如WO2012/055905 A1直至實施例5之步驟12合成。如WO2012/055905 A1揭示之步驟13係藉下列步驟置換。要言之，最末脫保護步驟後獲得的粗產物地蓋瑞利藥物之純化法包含三個製備性反相層析術(RPC)步驟，其中該第三RPC步驟主要為脫鹽步驟。

步驟13 (純化步驟)：

[0068]得自WO2012/055905A1步驟12之粗產物地蓋瑞利溶液施用至含反相材料填充預先使用緩衝劑(90% 0.12% TFA及10% EtOH)平衡的管柱內。負載量： ≤ 30 g/L管柱容量。管柱使用下述梯度洗滌及洗提：緩衝劑(EtOH 29%至50%及0.12% TFA (aq) 71%至50%)。所得洗提分接受分析，以下述方式組合使得主匯集物之純度符合製程對照的可接受標準。

[0069]當藉HPLC方法檢查洗提時，純度 $\geq 95\%$ 。

步驟14 (純化步驟)：

[0070] 步驟13所得主匯集物以水稀釋二次及施用至填充反相材料，預先使用緩衝劑(90% 1% AcOH及10% EtOH)平衡的管柱。載荷量： ≤ 25 克/升管柱容量。管柱首先以第一緩衝劑(10% EtOH及90% 0.5 mol/L AcONH₄)洗滌及然後以第二緩衝劑(90% 1% AcOH及10% EtOH)洗滌。

[0071] 然後管柱以緩衝劑與乙醇之混合物(76% 1% AcOH及24% EtOH)洗提。獲得的洗提分接受分析，以主匯集物中之純度符合製程對照的可接受標準之方式組合。

[0072] 當洗提藉「HPLC方法」檢驗時，純度係 $\geq 97.5\%$ 。

步驟15 (預濃縮/鹽交換)：

[0073] 步驟14所得主匯集物以水稀釋二次及施用至填充反相材料，預先使用緩衝劑(90% 1% AcOH及10% EtOH)平衡的管柱。載荷量： ≤ 18 克/升管柱容量。管柱首先以第一緩衝劑(10% EtOH及90% 0.5 mol/L AcONH₄)洗滌及然後以第二緩衝劑(90% 1% AcOH及10% EtOH)洗滌。然後管柱以緩衝劑與乙醇之混合物(50%的1% AcOH及50% EtOH)洗提。

[0074] 至於替代方案，地蓋瑞利可以AcOH/MeCN/水溶液諸如12% AcOH及22% MeCN於水之溶液洗提。

步驟16 (濃縮-解聚合-凍乾)：

[0075] 於凍乾前，得自步驟15之純質地蓋瑞利之匯集物於低於40°C濃縮。水性乙酸及水添加至濃縮溶液，獲得低於15 g/L之濃度，及30%之乙酸濃度。然後此溶液經過濾及

凍乾獲得地蓋瑞利藥物。

壓力：一次及二次乾燥期間 ≤ 0.5 mbar

溫度：終冷凍溫度： $\leq -30^\circ\text{C}$

終一次乾燥溫度： 20°C

終二次乾燥溫度： 20°C

時間：5日

結果

[0076]藉該序列步驟所得藥物之黏度以20 mg/ml於2.5 (w/V)%之甘露糖醇溶液測定為低於2.5 mPas。

實施例2：藥物及藥品黏度之量測方法

[0077]藥物及藥品溶液黏度之測定係使用配備有錐-板兩側系統的旋轉黏度計具有直徑 = 60 mm及1度根據歐洲藥典及美國藥典之現行版本程序測定。於20個步驟中剪切率從0增至 500 s^{-1} ，於 $20\pm 0.2^\circ\text{C}$ 之恆溫使用控制速率(CR)旋轉步驟程式，確定在黏度於 500 s^{-1} 的剪切率記錄之前系統達到平衡。

實施例3：藥物及藥品之光密度量測方法

[0078]設備及材料

- UV分光光度計
- UV光傳輸管，10 mm路徑
- 光試管蓋
- 注射用水(用於地蓋瑞利藥品的重新調製及用於參考單元)

執行分析

[0079]重新調製與重新調製試樣的度量間須維持於 $22^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

[0080]藥物小瓶使用2.5%甘露糖醇於水之水性溶液(w/V)重新調製。藥品小瓶係使用注射用水重新調製。將溶劑配送至小瓶內及攪動小瓶直到重新調製完成或利用渦旋數秒。液體外觀須清澈無目測可見不溶解的粉末或顆粒。保持小瓶直立且勿振搖。於添加溶劑後120分鐘，試樣於350 nm測量。

[0081]測量前四分鐘，藉來回溫和轉動光試管於180度五次而讓試樣均化。四分鐘延遲許可在讀取之前讓任何氣泡耗散。

[0082]由光試管及由注射用水造成的吸光須從試樣的讀數中扣除。

實施例4：噴乾

進料之製備

[0083]於進料之製備中，下表顯示之地蓋瑞利之稱量數量使用磁攪拌器溶解。藉以下述方式添加米利Q水，或純冰醋酸(99.9%)製備不同進料溶液、W-VI及AI-IV：

- a. 批料W-IV：添加適當體積水至稱量數量的地蓋瑞利
- b. 批料A-I至A-III：用於各次實驗，使用米利-Q水稀釋99.0%冰醋酸製備乙酸溶液，獲得30%、5%、2%溶液，於其中添加稱量數量的地蓋瑞利

[0084]於全部噴乾回合之前，於噴乾之前重新調製之胜肽係通過0.20微米沙妥瑞斯(Sartorius)微星(Ministar)過濾

器過濾入稱量瓶內。

噴乾

[0085] 在噴乾前，調整進氣口溫度及進料速率。泵浦的管子置於進料溶液內，開始乾燥。當乾燥完成時，讓旋風器前方的進氣口溫度降至700℃，收集容器拆開夾套收集粉末。使用刷子將粉末收集入培養皿內，在收集前與收集後稱重決定產量。

應用於噴乾之設定值綜論

參數	W-IV	A-I	A-II	A-III
進氣口溫度，℃	120	120	120	120
出氣口溫度，℃	85	85	85	85
霧化氣流，L/h	600	600	600	600
液體進料速率，mL/min	3	3	3	3
抽取器速率，m ³ /h	30	30	30	30
溶劑	水	Aq. 30% AcOH	Aq. 5% AcOH	Aq. 2% AcOH
溶液體積，mL	25	25	25	25
地蓋瑞利量	1	1	1	1
進料濃度，%	4	4	4	4

從四個不同濃度乙酸溶液噴乾的重新調製地蓋瑞利之濃度(A-I至A-III)與一批料從水中噴乾之地蓋瑞利(W-IV)做比較。

批料號碼	W-IV	A-I	A-II	A-III
黏度，mPas*S	2.40	1.68	2.11	2.10

實施例5：管柱濃縮-凍乾

[0086]得自實施例1步驟14之匯集物以水稀釋及施用至填充反相材料之管柱。以1%乙酸於水清洗該管柱後，以35%乙酸於水洗提地蓋瑞利。洗提分調整至含有35克地蓋瑞利/升，27% AcOH(試樣1)及15克地蓋瑞利/升，30% AcOH(試樣2)。調整後之洗提分經冷凍乾燥及分析。結果：參見下表：

藥物的分析	試樣1	試樣2
水(w/w)	2.1%	2.5%
殘餘AcOH (w/w)	7.2%	7.0%
OD 20 mg/ml (15 min/6h)	<0.02 AU/0.02 AU	<0.02 AU/0.02 AU
黏度20 mg/ml	1.88 mPas	1.94 mPas

實施例6：地蓋瑞利藥物之製造及解聚合研究

○ 材料

[0087]經純化的粗產物藥物之解聚合研究

-粗產物，經純化之地蓋瑞利以57.4 mg/ml濃度供給

-由默克(Merck)供給乙酸100%

-解聚合設備：

- 混料容器：300 ml雙層壁玻璃容器
- 藍蓋瓶子，50或100 ml
- 磁鐵
- 磁攪拌器

-一次包裝：

- 無色20R玻璃小瓶。小瓶經洗滌及於加熱腔室內乾

燥。

- 依據Ph. Eur/USP，20 mm顛倒(Flip-Off)瓶蓋之冷凍乾燥瓶塞I型

[0088]使用解聚合藥物製造藥品

-使用兩種實驗藥物。作為對照組，使用市售藥物。

-甘露糖醇：D(-)甘露糖醇(PF-05-0232)

-一次包裝：

- 無色10R玻璃小瓶(依據DIN ISO 8362)。小瓶經洗滌及於加熱腔室內乾燥。

- 依據Ph. Eur/USP之20 mm冷凍乾燥瓶塞I型(1319型，橡膠W4416/50/灰色，西方公司(The West Company)

- 20 mm顛倒瓶蓋(西方公司)

○ 方法

[0089]使用藥物備用溶液之解聚合實驗

實驗期間之溫度：

解聚合研究期間，溫度係設定為5、20、25、或35℃。

[0090]實驗期間備用溶液中之地蓋瑞利藥物之濃度：

地蓋瑞利藥物濃度為5、15、25或35 mg/ml。

實驗期間乙酸濃度：

乙酸濃度為13、15、18、20、22、26、30、35或40%。

[0091]實驗期間進行分析：

黏度：於T=1、60、120、及240分鐘取出約1.2毫升。

[0092]若良好匹配於另一個時間點取試樣的排程，則可完成將正確試驗寫入配方記錄。但須維持於T=1 min的取

樣點。

[0093]光密度(OD)：各次實驗結束時須採樣(約1毫升)用於終光密度之測量。

[0094]解聚合實驗步驟，總體積20或69 ml：

1. 將需要量之備用溶液稱量入燒杯內。平衡至期望的溫度

2. 稱量需要量的乙酸(100%)至燒杯內

3. 混合乙酸(100%)與3或10 ml 米利-Q水及平衡至期望的溫度

4. 混合地蓋瑞利備用溶液與乙酸/米利-Q水溶液

5. 填充米利-Q水至20或69 ml

6. 徹底混合

7. 如前述採樣用於黏度及光密度。注意實驗期間溶液的外觀

[0095]兩個69 ml地蓋瑞利備用溶液之解聚合設定值：

二實驗中地蓋瑞利藥物濃度25 mg/ml

乙酸：10%或13%

溫度：5°C

[0096]將兩種測試用解聚合藥物(69 ml)填充入小瓶內及冷凍乾燥：解聚合溶液即刻填充入20R小瓶內。各個小瓶填充5 ml。填充期間維持小瓶及散裝藥物為冷卻(較佳於5-10°C)。一旦填充小瓶後，將小瓶置於冷凍乾燥及起始計畫。

[0097]隨後冷凍乾燥及封閉小瓶，小瓶於5°C儲存於冷

凍乾燥器內直到卸載。

[0098]兩種冷凍乾燥藥物接受下列分析：

於20 mg/ml自由態鹼試樣測量黏度

於20 mg/ml試樣測量光密度

地蓋瑞利含量

乙酸鹽含量

○ 結果

溫度 (°C)	地蓋瑞利濃度 mg/ml	AcOH 濃度 (%)	黏度@500 mPa*s 時間=240 min	光密度 時間=240 min
5	5	40	1.9	0.00
5	25	13	2.3	0.10
5	25	15	1.9	0.09
5	25	20	1.7	0.06
5	35	26	1.9	0.08
20	15	30	1.8	0.03
25	25	20	2.0	0.10
35	25	15	7.2	0.86
35	25	18	2.1	0.07
35	25	20	1.7	0.05
35	35	22	2.1	0.13
35	35	26	1.9	0.10
35	35	30	2.0	0.07
35	35	35	2.1	0.08

實施7：不含黏度減低劑之藥品的製備

使用兩種解聚合藥物混料實驗室規模藥品批料

[0099] 表1列舉之賦形劑用於全部混料實驗。

賦形劑

甘露糖醇

米利-Q水

混料設備：

混料容器：300 ml雙層壁玻璃容器

藍蓋瓶，100 ml

磁鐵

磁攪拌器

一次包裝：

- 無色10R玻璃小瓶。小瓶經洗滌及於加熱腔室乾燥。
- 20 mm冷凍乾燥瓶塞I型
- 20 mm顛倒瓶蓋

研究描述

[0100] 含20 mg/g 地蓋瑞利及25 mg/g甘露糖醇之地蓋瑞利散狀溶液使用不同藥物批次及不同溫度設定值混料。

[0101] 散裝溶液之黏度係於兩次混料期間/其後(於溶解時及於t=120分鐘)測量。

散裝組成：

[0102] 兩個散裝溶液之批料大小及組成顯示於表2。

表1：散裝溶液之批次大小及組成

批次大小(g)	50
藥物(g)	1.000 g/地蓋瑞利自由態鹼含量藥物
甘露糖醇(g)	1.25
米利-Q水—總計(g)	Ad. 50

實驗設計：

[0103] 混料參數係如下表2所示。

表2：混料參數

時間	參數
藥物	測試藥物批料
溫度	15°C
攪拌速度	50 rpm
水，起始體積	80%

混料：

[0104] 混料係使用定位於中央的攪拌器進行。實驗開始前須固定中心位置。

1. 稱量所需成分

- 40 g 米利-Q 水至混料容器內。
- 1.25 g 甘露糖醇至適當容器內。
- 稱量正確用量之地蓋瑞利藥物(參考表2)至適當容器內。
- 將差額量的米利-Q 水稱量入適當容器內。

2. 連結含米利-Q 水的雙壁混料容器至冷卻循環器。串聯第二雙壁容器。含差額量之水的容器置於第二雙壁容器內以在添加至散裝溶液(步驟9)前將平衡至正確溫度。

3. 小心將磁攪棒置於混料容器內。使用轉速計將攪拌速率設定為 50 rpm。

4. 將冷卻器設定至正確溫度，開始攪拌及添加甘露糖醇至混料容器。攪拌至甘露糖醇溶解。

5. 讓該系統平衡至所設定的溫度。
6. 量測甘露糖醇溶液之溫度。
7. 移開攪拌器。啟動定時器且即刻添加藥物。然後再度插入攪拌器。
8. 於 $t=5$ 分鐘時，使用玻璃巴斯德滴量管均勻添加差額米利-Q水至藥物表面。
9. 當只留下少數團塊時，使用溶解介質從容器側壁上清洗下藥物。
10. 當藥物完全溶解時，記錄時間及測量溫度。取出試樣進行散裝溶液之黏度測量。
11. 繼續實驗至 $t=120$ 分鐘。取出試樣進行散裝溶液的黏度測量。

過濾

[0105] 將不過濾散裝溶液，原因在於預期該等批料中之至少一者為高度聚合，因此極難以過濾。又，該等批料將不用於要求無菌的用途。

填充

[0106] 將6.40 g散裝溶液填充入10R小瓶內。小瓶及散裝溶液在填充期間維持冷卻(較佳 $5-10^{\circ}\text{C}$)。一旦小瓶經填充，須置於冷凍乾燥及起始計畫。各散裝溶液將獲得約6至7小瓶。

結果

[0107] 18不同藥物批料，具有下表指示之不同黏度如前述處理。相對應的藥品黏度測定如下：

批料	黏度DS (20 mg/ml) mPas	黏度DP(20 mg/ml) mPas
1	2.3	5.8
2	2.3	7.81
3	2.1	4.75
4	2.3	8.62
5	2.1	7.85
6	2.1	7.09
7	2.3	7.76
8	2.1	7.69
9	2.1	7.96
10	2.3	8.1
11	1.8	7.82
12	1.7	4.14
13	2.3	8.46
14	2.3	9.57
15	2.3	10.96
16	2.3	8.47
17	2.5	8.05
18	2.5	10.4

[0108] 此等結果以線圖顯示於圖1。圖1顯示藥物黏度與藥品黏度間之關係。

實施例8：含黏度減低劑之藥品製備

實驗1：測試界面活性劑(使用注射用水/界面活性劑溶液重新調製)

[0109] 程序：

- 使用注射用水(作為對照)及使用含界面活性劑之注射用水重新調製地蓋瑞利批料。小瓶重新調製成60 mg/ml

地蓋瑞利。用於此等實驗的藥品批料具有約3.8 mPas之本體黏度。

- TPGS及吐溫20製備成含mg/ml溶液(0.1%溶液)
- OD(吸光比)係於350 nm測量
- 於30分鐘、60分鐘、120分鐘及24小時後，記錄吸光

比

[0110]結果：

TPCG及吐溫20二者的光密度減低至低於對照組的程度。

實驗2：以[注射用水+吐溫20]重新調製地蓋瑞利小瓶於40 mg/ml地蓋瑞利不會改變試管試驗之釋放輪廓(IVD檢定分析)

[0111]測試吐溫20濃度：

1 mg/ml；0.5 mg/ml；0.25 mg/ml；

對照組：注射用水

結果：試管試驗釋放輪廓不因添加吐溫-20而改變。

實施例9：藥品黏度及生物利用率

摘要

[0112]使用得自n=38批次地蓋瑞利藥品的資料集進行多變數資料分析，包含活體內藥力學資料(大鼠模型)。

[0113]確立大鼠模型中物理化學特性與活體內藥力學間之關係。研究顯示經重新調製之地蓋瑞利產物之黏度顯然為顯著且唯一的參數，具有某種預測沈積物之活體內效能的能力。

- 引言

[0114]地蓋瑞利藥品製備呈含甘露糖醇之冷凍乾燥產物。於臨床研究中該等產物用作為研究藥品。製備數種配方每個小瓶含有不等量之地蓋瑞利，亦即10 mg、20 mg、40 mg、88 mg、128 mg、120 mg (40 mg/ml)、180 mg (60 mg/ml)及240 mg (60 mg/ml)及不同的地蓋瑞利/甘露糖醇比。

- 材料

[0115]使用不同批次的地蓋瑞利藥物及配方已經製備約40不同批地蓋瑞利。除非另行陳述，散裝溶液中之標準地蓋瑞利濃度為20 g/l。

- 方法

- 物理化學方法

[0116]決定聚合特性之不同方法係選自多變數資料分析。彙編得自n=38批次的資料。但對於只使用數個配方(例如於40 mg/ml測量未使用20 mg配方進行)的若干方法可使用更小族群。

- 大鼠生物檢定分析

[0117]使用根據經歷28天的地蓋瑞利藥力學輪廓所組成的標準化大鼠檢定分析。為了避免局部副作用，大鼠係使用100微升之注射體積給予呈20 mg/ml懸浮液的地蓋瑞利。使用多組n=8大鼠，全部使用源自於單一小瓶的重新調製懸浮液處理。於2小時、1日、7日及28日初步測量血漿濃度及計算部分AUC為AUC 0-7日及AUC 7-28日。然後設計改變成血漿濃度(C_p)-2小時的測量被跳過而以C_p-3日替

代。同理，AUC 0-7日以AUC 1-7日取代。如此解釋活體內變量中之數者於族群大小的非連續性。

- 多變數治療分析

[0118]給定資料集大小，實踐藉多變數資料分析辦法(PCA及PLS)，使用Simca-P，版本10軟體(屋美翠公司(Umetrics AB)，SE-Umeå)。資料係如前述處置，包括軟區塊定標(1/4根)，定標至單位變方(UV)及取中。濁度資料經對數變換而改良資料分散。活體內血漿濃度資料也經對數變換來穩定變方。

於大鼠模型中藥品物理化學與活體內效能間之關係

- 物理化學與活體內效能之關係

[0119]第一模型係基於2個成分計算。給定生物資料之高度變異性(20-30%)，匹配良好度($R^2=0.58$)相當低，但可預測性良好地($Q^2=0.35$)令人滿意(R^2-Q^2 須於0.2至0.3之範圍)。從載荷散佈圖(圖中未顯示)可知於20 mg/ml測量之變量諸如濁度及乙酸鹽含量不具影響力。

[0120]因此產生新模型，排除此等3變量(於20 mg/ml測量的2濁度變量及乙酸鹽)，根據2個顯著成分獲得類似的資料描述($R^2=0.53$)但具有改良之可預測性($Q^2=0.42$)。最佳解釋且最佳預測的大鼠變量為於3日及28日的血漿濃度(Cp-3d, Cp-28d)，及第1日至第7日間之曲線下方面積(AUC 1-7d)。

[0121]係數綜覽作圖指示分別於20 mg/ml及然後於40 mg/ml的黏度資料具有較大影響，針對每個生物變量全部皆

為顯著，可信度0.95。比表面積及濁度顯然具有較少影響且無意義，即便於可信度0.90亦復如此。

[0122]於20 mg/ml測得動態黏度間之關係及最佳匹配生物變量顯示於圖2及圖3。

- 結論

[0123]於調製產物之黏度與大鼠模型研究的活體內效能間建立可靠關係($R^2=0.53$)。兩種情況下，較高黏度獲得從沈積物減少釋放。其它物理化學變量皆不相關，乙酸鹽含量對試管試驗溶解度例外。因此，已調製的地蓋瑞利產物黏度顯然為顯著參數，具有預測試管試驗釋放及沈積物之活體內效能的某種能力。

【符號說明】

(無)

發明摘要

※ 申請案號：102119333

※ 申請日：102. 5. 31

※ IPC 分類：

A61k 9/9 (2006.01)

A61k 38/08 (2006.01)

公告本

【發明名稱】(中文/英文)

地蓋瑞利(DEGARELIX)之製備技術
MANUFACTURE OF DEGARELIX

【中文】

本發明提供凍乾地蓋瑞利(degarelix)產品之製法，該產品當以20毫克/毫升用量以注射用水重新調製時顯示高達15 mPas之黏度。

本發明也提供凍乾地蓋瑞利藥物，其當以20毫克/毫升用量溶解於水中時顯示高達3.2 mPas之黏度，及提供此種凍乾地蓋瑞利藥物之方法。

【英文】

The present invention provides methods for producing a lyophilized degarelix product which, upon reconstitution with water for injection in an amount of 20 mg/ml, shows a viscosity of up to 15 mPas.

The present invention also provides a lyophilized degarelix drug substance which shows, upon dissolution in water in an amount of 20 mg/ml, a viscosity of up to 3.2 mPas, and processes for providing this lyophilized degarelix drug substance.

申請專利範圍

1. 一種凍乾地蓋瑞利(degarelix)藥物，其係由地蓋瑞利、4.5至10.0%(w/w)乙酸、差額用量之水以及由於製法導致的雜質(若有)所組成，且當以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/每毫升含2.5 wt%甘露糖醇的水之量溶解於水中時，該藥物顯示至多3.2 mPas之黏度，其中黏度之測定係使用一配備有錐-板量測系統(具有直徑=60 mm及1度)的旋轉黏度計，於20個步驟中剪切率從0增至500 s⁻¹，在一為20±0.2°C的恆溫下使用一控制速率旋轉步驟程式。
2. 如申請專利範圍第1項之凍乾地蓋瑞利藥物，其當以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/每毫升含2.5 wt%甘露糖醇的水之量溶解於水中時，係顯示1.15至2.0 mPas之黏度，其中黏度之測定係使用一配備有錐-板量測系統(具有直徑=60 mm及1度)的旋轉黏度計，於20個步驟中剪切率從0增至500 s⁻¹，在一為20±0.2°C的恆溫下使用一控制速率旋轉步驟程式。
3. 如申請專利範圍第1與2項中任一項之凍乾地蓋瑞利藥物，其係具有10%或更低(w/w)之水含量。
4. 一種製備如申請專利範圍第1至3項中任一項之地蓋瑞利藥物之方法，該方法係包含下列步驟：
 - a. 純化如藉液相或固相胜肽合成所得的地蓋瑞利以獲得具有至少95%純度之地蓋瑞利溶液；

- b. 蒸發溶劑以濃縮該地蓋瑞利溶液而獲得聚合 (aggregated) 地蓋瑞利；
 - c. 使用乙酸使該聚合地蓋瑞利解聚合 (de-aggregate)，其中該最終乙酸濃度係於 15 至 35% (v/v) 之範圍；及
 - d. 凍乾該經解聚合的地蓋瑞利以提供該地蓋瑞利藥物。
5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中於步驟 c 中之溫度係於 -5°C 至 30°C 之範圍。
6. 如申請專利範圍第 4 與 5 項中任一項之方法，其中該地蓋瑞利濃度 (自由態鹼) 係於 10 至 35 克/升之範圍。
7. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之地蓋瑞利藥物之方法，該方法係包含下列步驟：
- a. 純化如藉液相或固相胜肽合成所得的地蓋瑞利以獲得具有至少 95% 純度之地蓋瑞利溶液；
 - b. 裝載該地蓋瑞利溶液至一層析管柱上；
 - c. 使用具有濃度落在 27 至 37 wt% 之範圍的乙酸從該管柱洗提地蓋瑞利以提供經洗提的地蓋瑞利；
 - d. 凍乾該經洗提的地蓋瑞利以提供該地蓋瑞利藥物。
8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該經洗提的地蓋瑞利在凍乾前係經過濾。
9. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之地蓋瑞利藥物之方法，該方法係包含下列步驟：

- a. 純化如藉液相或固相胜肽合成所得的地蓋瑞利以獲得具有至少95%純度之地蓋瑞利溶液；
 - b. 將該純化地蓋瑞利溶液之乙酸濃度調整至6至40%(w/w)；
 - c. 噴乾該地蓋瑞利溶液以提供該地蓋瑞利藥物。
10. 一種製備包含地蓋瑞利藥物及甘露糖醇之地蓋瑞利藥品之方法，該藥品當以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/每毫升之量以注射用水重新調製時，顯示至多15 mPas之黏度，其中黏度之測定係使用一配備有錐-板量測系統(具有直徑=60 mm及1度)的旋轉黏度計，於20個步驟中剪切率從0增至 500 s^{-1} ，在一為 $20\pm0.2^{\circ}\text{C}$ 的恆溫下使用一控制速率旋轉步驟程式，該方法係包含下列步驟：
 - a. 提供如申請專利範圍第1至3項中任一項之凍乾地蓋瑞利藥物；
 - b. 將該凍乾地蓋瑞利藥物溶解於含甘露糖醇之水中以提供水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物(每1000克的水含有10至60克地蓋瑞利及10至60克甘露糖醇)；及
 - c. 凍乾該水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物以提供該地蓋瑞利藥品。
11. 如申請專利範圍第10項之方法，其中所進行之該溶解步驟使得該水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物之黏度係維持於3.2 mPas或更低，其中黏度之測定係使用一配備有錐-板量測系統(具有直徑=60 mm及1度)的旋轉黏度計，於20個步驟中剪切率從0增至 500 s^{-1} ，在一為 $20\pm0.2^{\circ}\text{C}$ 的恆

溫下使用一控制速率旋轉步驟程式。

12. 一種控制凍乾地蓋瑞利產物之黏度至不大於15 mPas的方法，該黏度是使用注射用水以20毫克地蓋瑞利自由態鹼/毫升之量予以重新調製所測得者，其中黏度之測定係使用一配備有錐-板量測系統(具有直徑=60 mm及1度)的旋轉黏度計，於20個步驟中剪切率從0增至500 s⁻¹，在一為20±0.2°C的恆溫下使用一控制速率旋轉步驟程式，該方法係包含下列步驟：

a. 提供如申請專利範圍第1至3項中任一項之凍乾地蓋瑞利藥物；

b. 將該凍乾地蓋瑞利藥物溶解於含甘露糖醇之水中以提供水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物(每1000克的水含有10至60克地蓋瑞利及10至60克甘露糖醇)；及

c. 凍乾該水性地蓋瑞利-甘露糖醇混合物以提供該地蓋瑞利藥品。

13. 如申請專利範圍第10至12項中任一項之方法，其中該溶解步驟係接著為在凍乾前的一過濾步驟及一填充步驟。

14. 如申請專利範圍第10至12項中任一項之方法，其中該凍乾步驟包含一昇華步驟，該昇華步驟係藉由降低壓力至0.100 mBar或以下以及升高溫度至10至20°C而被進行。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 2 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）