



(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 I757753 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：109117742

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K38/09 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

A61K9/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/27 美國

62/853,153

(71)申請人：愛爾蘭商托爾瑪國際有限公司 (愛爾蘭) TOLMAR INTERNATIONAL LIMITED (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：密道頓 約翰 MIDDLETON, JOHN (US)；那及亞 艾維納許 NANGIA, AVINASH (US)；麥克蘭尼 約翰 亞瑟 MCLANE, JOHN ARTHUR (US)；摩頓 泰瑞 L MORTON, TERRI L. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

Harish B. Ravivarapu et al., "Sustained Activity and Release of Leuprolide Acetate from an In Situ Forming Polymeric Implant", AAPS PharmSciTech 2000; 1(1) article 1

Harish B. Ravivarapu et al., "Sustained suppression of pituitary-gonadal axis with an injectable, in situ forming implant of leuprolide acetate", J Pharm Sci, Volume 89, Issue 6, P732-741, June 01, 2000

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：4 共 68 頁

(54)名稱

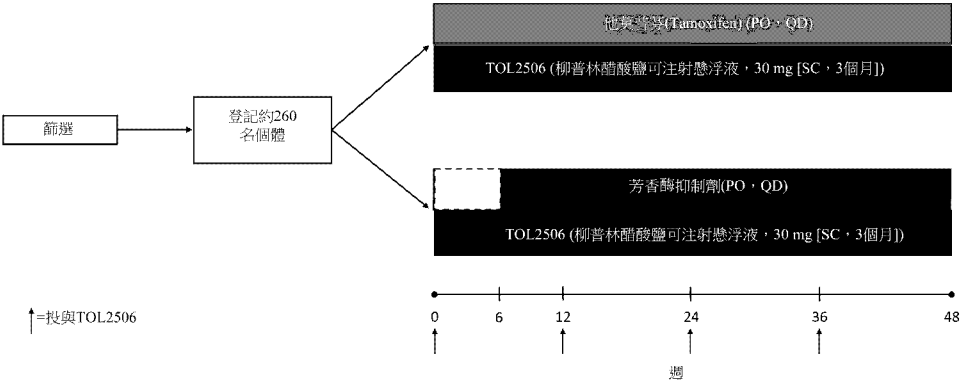
柳菩林 (LEUPROLIDE) 組合物及用其治療乳癌之方法

(57)摘要

本發明提供用於抑制患有激素受體陽性乳癌之個體之卵巢功能之組合物及方法。

Compositions and methods for suppressing ovarian function in subjects with hormone receptor-positive breast cancer.

指定代表圖：



【圖4】



I757753

【發明摘要】

【中文發明名稱】

柳菩林(LEUPROLIDE)組合物及用其治療乳癌之方法

【英文發明名稱】

LEUPROLIDE COMPOSITIONS AND METHODS OF USING THE
SAME TO TREAT BREAST CANCER

【中文】

本發明提供用於抑制患有激素受體陽性乳癌之個體之卵巢功能之組
合物及方法。

【英文】

Compositions and methods for suppressing ovarian function in
subjects with hormone receptor-positive breast cancer.

【指定代表圖】

圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

柳菩林(LEUPROLIDE)組合物及用其治療乳癌之方法

【英文發明名稱】

LEUPROLIDE COMPOSITIONS AND METHODS OF USING THE SAME TO TREAT BREAST CANCER

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於腫瘤學領域。本文中描述柳菩林(leuprolide)組合物，其特別適用於抑制卵巢功能及治療激素受體陽性乳癌之方法。

【先前技術】

【0002】 乳癌為最常見之癌症形式及世界範圍內女性癌症死亡之主要原因。大約80%全部乳腺癌表現用於腫瘤生長及發展之雌激素受體(ER)且依賴於該雌激素受體。調節激素活性及/或合成(特定言之雌激素之激素活性及/或合成)為患有激素受體陽性(HR陽性)乳癌之女性之治療方法的支柱。卵巢抑制為在具有中或高風險、HR陽性、人類表皮生長因子受體2(HER2)陰性疾病之接受內分泌療法(包括芳香酶抑制劑[AI])之停經前/近停經患者中進一步減小雌激素含量的重要療法要素。

【0003】 在符合美國臨床腫瘤協會(American Society of Clinical Oncology)及美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network®)指引之臨床實踐中，促性腺激素釋放激素(GnRH)促效劑在美國(US)用於抑制患有中至高風險復發之乳癌的停經前/近停經患者之卵巢功能。在患有HR陽性乳癌之患者之治療中並未以單藥療法形式投與

GnRH促效劑。當前治療策略涉及使用輔助內分泌療法，諸如選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、選擇性雌激素受體降解劑(SERD)及減小內源性非卵巢雌激素釋放之其他藥物(諸如芳香酶抑制劑[AI])。

【0004】 需要與此等輔助內分泌療法及其他乳癌療法同時使用的在一段延長的時間內在HR陽性乳癌患者中有效且始終實現卵巢功能抑制之藥物調配物。

【發明內容】

【0005】 本發明係關於藉由投與包含柳菩林或其醫藥學上可接受之鹽或類似物之緩釋可生物降解聚合物組合物抑制卵巢功能之方法及治療乳癌患者之激素受體陽性(HR陽性)乳癌之方法。

【0006】 因此，在一個態樣中，本發明提供抑制患有HR陽性乳癌之個體的卵巢功能之方法，其藉由向需要此類治療之HR陽性乳癌患者投與治療有效量之包含有機溶劑、柳菩林或其醫藥學上可接受之鹽或類似物的可流動緩釋組合物及可生物降解聚合物。在將可流動緩釋組合物注射至個體中且接觸體液後，可流動緩釋組合物中之有機溶劑耗散且形成原位固體或半固體儲存物。

【0007】 在此等方法中，可生物降解聚合物可為聚(乳酸交酯-共-乙交酯) (PLG)共聚物，其包含介於約70:30至約80:20範圍內(包括端點)，或在一個態樣中至多約85:15 (包括端點)的乳酸交酯於乙交酯單體莫耳比，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經羥基封端。在此等方法中，可生物降解聚合物可較佳地為包含75:25之乳酸交酯與乙交酯單體莫耳比之聚(乳酸交酯-共-乙交酯)共聚物，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經

經基封端。在此等方法中，可生物降解聚合物可具有約15 kDa至約45 kDa、或約15 kDa至約26 kDa、或約17 kDa至約21 kDa之重量平均分子量。在此等方法中，可生物降解聚合物可以可流動緩釋組合物之約35重量%至約60重量%之量存在。

【0008】 在此等方法中，有機溶劑可係選自N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、丙酮、昔蘭尼(cyrene)、丁內酯、 ϵ -己內酯、己內醯胺、N-環己基-2-吡咯啉酮、二乙二醇單甲醚、二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯啉酮、甘油縮甲醚、聚乙二醇四氫呋喃甲基醚、N-羥乙基-2-吡咯啉酮、亞異丙基丙三醇、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苯甲酯(BnBzO)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯20、聚乙二醇35、聚乙二醇(PEG)、氫化蓖麻油、聚乙二醇40氫化蓖麻油、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、苯甲醇、正丙醇、異丙醇、第三丁醇、碳酸伸丙酯、丙二醇、2-吡咯啉酮、 α -生育酚、三醋酸甘油酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯酯三丁酯、檸檬酸乙醯酯三乙酯、檸檬酸三乙酯、其酯及其組合。在此等方法中，有機溶劑較佳地為N-甲基-2-吡咯啉酮。

【0009】 在此等方法中，柳菩林之醫藥學上可接受之鹽或模擬物可選自由以下組成之群：柳菩林醋酸鹽、柳菩林單醋酸鹽、柳菩林油酸鹽、柳菩林棕櫚酸鹽、柳菩林甲磺酸鹽、柳菩林三氟醋酸(TFA)、柳菩林三氟醋酸鹽、柳菩林(5-9)、(D-His2)-柳菩林三氟醋酸(TFA)、柳菩林鹽酸(HCL)、柳菩林-D5醋酸鹽、柳菩林(L-Leu)及其組合。在此等方法中，柳菩林之醫藥學上可接受之鹽較佳地為柳菩林醋酸鹽。在此等方法中，組合

物可含有約26 mg至約30 mg柳菩林游離鹼等效物，例如可流動緩釋組合物可含有約28 mg至約32 mg柳菩林醋酸鹽。在此等方法中，組合物可較佳地含有約28 mg柳菩林游離鹼等效物，例如可流動緩釋組合物可含有約30 mg柳菩林醋酸鹽。

【0010】 在此等方法中，HR陽性乳癌可為雌激素受體(ER)及/或孕酮受體(PgR)陽性乳癌。在此等方法中，乳癌可為HR陽性、人類表皮生長因子受體2 (HER2)陰性乳癌。

【0011】 在此等方法中，個體可為停經前或近停經的女性。在此等方法中，個體可為至少18歲。在此等方法中，個體可為至少18歲但小於40歲，或至少18歲但小於45歲，或至少18歲但小於55歲。

【0012】 在此等方法中，可流動緩釋組合物可與用於HR陽性乳癌之一或多種治療性治療(包括(但不限於)內分泌療法)同時投與。在此等方法中，可流動緩釋組合物可與抗激素劑及/或芳香酶抑制劑同時投與。在此等方法中，可流動緩釋組合物可與一或多種他莫昔芬(tamoxifen)、來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及依西美坦(exemestane)同時投與。可替代地或另外，可流動緩釋組合物可與化學療法及/或放射療法同時投與。

【0013】 在此等方法中，可向個體皮下投與可流動緩釋組合物。在此等方法中，可約每90天一次(亦即，約每3個月一次)向個體投與可流動緩釋組合物。在此等方法中，可向個體投與可流動緩釋組合物至少兩次、至少3次、至少4次、至少8次、至少12次、至少16次、至少20次或超過20次。

【0014】 在此等方法中，可流動緩釋組合物之投與可使得每月自原

位固體或半固體儲存物調配物中活體內釋放約10 mg柳菩林醋酸鹽至個體中。在此等方法中，可流動緩釋組合物之投與可引起在給藥後血漿濃度爆發後約90天(亦即，約3個月)內自組合物中大約線性釋放柳菩林或其醫藥學上可接受之鹽或類似物(例如，柳菩林醋酸鹽)至個體中。

【0015】 在此等方法中，可流動緩釋組合物之投與可在個體中產生約10天•奈克/毫升(day•ng/mL)與225天•奈克/毫升之間的柳菩林醋酸鹽之曲線下面積(AUC)。在此等方法中，可流動緩釋組合物之投與可在約80天內在個體中產生約75天•奈克/毫升與約100天•奈克/毫升之間的柳菩林醋酸鹽之平均曲線下面積(AUC)。在此等方法中，可流動緩釋組合物之投與引起自組合物初始突釋柳菩林醋酸鹽至個體中，可流動緩釋組合物之投與可在個體中產生約90天•奈克/毫升與約370天•奈克/毫升之間的柳菩林醋酸鹽之曲線下面積(AUC)，或在約80天內在個體中產生約205天•奈克/毫升與約210天•奈克/毫升之間的柳菩林醋酸鹽之平均曲線下面積(AUC)。

【0016】 在此等方法中，可流動緩釋組合物單獨或與用於HR陽性乳癌之一或多種治療性治療(包括(但不限於)內分泌療法，諸如抗激素劑及芳香酶抑制劑)同時投與可將個體之雌二醇(E2)產生減小至停經後的量(< 20 pg/mL)。在此等方法中，可流動緩釋組合物單獨或與一或多種抗激素劑及/或芳香酶抑制劑同時投與可將個體之雌二醇減小至約20 pg/mL或更小，或至約10 pg/mL或更小。在此等方法中，可流動緩釋組合物與芳香酶抑制劑同時投與可將個體之雌二醇減小至約2.7 pg/mL或更小。在此等方法中，可流動緩釋組合物單獨或與一或多種抗激素劑及/或芳香酶抑制劑同時投與可將個體之濾泡刺激激素(follicle stimulating hormone ; FSH)含量減小至約40 IU/L或更小。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供一種製品，其包括含有柳菩林或其醫藥學上可接受之鹽或類似物之第一容器，及含有可生物降解聚合物及有機溶劑之第二容器。此等製品可包括其使用說明書，且亦可包括將第一及第二容器之內含物合併以形成用於向個體投與之可流動緩釋組合物的說明書。在此等製品中，第一容器可含有約26 mg至約30 mg柳菩林游離鹼等效物，例如第一容器可含有約28 mg至約32 mg柳菩林醋酸鹽。在此等製品中，第一容器可較佳地含有約28 mg柳菩林游離鹼等效物，例如約30 mg柳菩林醋酸鹽。在此等製品中，第二容器可含有小於1.0 mL可生物降解聚合物/有機溶劑組合物，更佳地第二容器可含有約0.30 mL及約0.50 mL可生物降解聚合物/有機溶劑組合物，或較佳地約0.375 mL可生物降解聚合物/有機溶劑組合物。

【0018】 在此等製品中，可生物降解聚合物可為包含介於約70:30至約80:20範圍內(包括端點)或在一個態樣中，至多約85:15 (包括端點)的乳酸交酯與乙交酯單體莫耳比之聚(乳酸交酯-共-乙交酯)共聚物，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經經基封端。在此等製品中，可生物降解聚合物可較佳地為包含75:25之乳酸交酯與乙交酯單體莫耳比之聚(乳酸交酯-共-乙交酯)共聚物，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經經基封端。在此等製品中，可生物降解聚合物可具有約15 kDa至約45 kDa、或約15 kDa至約26 kDa、或約17 kDa至約21 kDa之重量平均分子量。在此等製品中，可生物降解聚合物可包含約35重量%至約60重量%之可流動緩釋組合物。

【0019】 在此等製品中，有機溶劑可選自N-甲基-2-吡咯啉酮

(NMP)、丙酮、昔蘭尼、丁內酯、 ϵ -己內酯、己內醯胺、N-環己基-2-吡咯啉酮、二乙二醇單甲醚、二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯啉酮、甘油縮甲醛、聚乙二醇四氫呋喃甲基醚、N-羥乙基-2-吡咯啉酮、亞異丙基丙三醇、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苯甲酯(BnBzO)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯20、聚乙二醇35、聚乙二醇(PEG)、氫化蓖麻油、聚乙二醇40氫化蓖麻油、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、苯甲醇、正丙醇、異丙醇、第三丁醇、碳酸仲丙酯、丙二醇、2-吡咯啉酮、 α -生育酚、三醋酸甘油酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯酯三丁酯、檸檬酸乙醯酯三乙酯、檸檬酸三乙酯、其酯及其組合。在此等製品中，有機溶劑較佳地為N-甲基-2-吡咯啉酮。

【0020】 在此等製品中，第一及第二容器可為雙腔室注射器之第一及第二腔室，且第一及第二腔室之內含物可藉由將第二腔室之內含物添加至第一腔室中或反之亦然，且混合內含物以形成可流動緩釋組合物來進行混合。在此等製品中，第一及第二容器可為第一及第二注射器且第一及第二注射器之內含物可藉由將注射器耦接在一起並將內含物在兩個注射器之間來回轉移直至內含物有效混合在一起以形成可流動緩釋組合物為止來進行混合。在此等製品中，可流動緩釋組合物之注射體積可小於約1.0 mL，較佳地小於約0.5 mL，或更佳約0.375 mL。

【0021】 此等製品亦可含有適用於插入至含有可流動緩釋組合物之注射器上之針頭以用於向個體皮下投與組合物。此等製品亦可含有藥品說明書，其中藥品說明書提供在患有HR陽性乳癌之個體中使用可流動緩釋

組合物抑制卵巢功能之功效及/或安全性。

【0022】 本發明之較佳實施例包括用於患有HR陽性乳癌之個體的卵巢功能抑制之緩釋組合物，其包含約0.375 mL包含N-甲基-2-吡咯啉酮之組合物、30 mg柳菩林醋酸鹽及包含75:25聚(乳酸交酯-共-乙交酯)(PLG)共聚物區段之可生物降解聚合物，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經經基封端。在此等緩釋組合物中，可生物降解熱塑性聚合物可具有化學式： $\text{HO}-(\text{P})-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Ra}-\text{O}(\text{O}=\text{C})-(\text{P})-\text{OH}$ ，其中Ra為包含約4至約8個碳之烷雙基且為烷二醇之殘基，且P為乳酸交酯、乙交酯或(乳酸交酯-共-乙交酯)之重複單元的聚合區段。

【0023】 此概述既不意欲亦不應解釋為表示本發明之全部範圍及範疇。此外，本文中參考「本發明」或其態樣應理解為意謂本發明之某些實施例且不應必須解釋為將所有實施例限制於特定描述。本發明以不同細節層級闡述於此發明內容以及附圖及詳細描述中，且不意欲藉由此發明內容中包括或不包括元素、組分等等來限制本發明之範疇。本發明之額外態樣將根據詳細描述，特定言之在與圖式一起時成為更顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0024】 圖1展示針對每3個月投與30 mg柳菩林醋酸鹽注射2個劑量模擬之線性血清柳菩林濃度-時間曲線。

【0025】 圖2展示針對每3個月投與30 mg柳菩林醋酸鹽注射2個劑量模擬之對數線性血清柳菩林濃度-時間曲線。

【0026】 圖3展示針對在3或4個月內投與兩個量之釋放柳菩林之含柳菩林醋酸鹽之可生物降解聚合物模擬的最大血漿濃度(Cmax)。

【0027】 圖4展示經設計以在3個月內以10毫克/月之速率釋放柳菩林醋酸鹽之30 mg柳菩林醋酸鹽懸浮液之可注射緩釋儲存調配物之功效之人類臨床研究的示意圖(「TOL2506」)。箭頭指示一定劑量之TOL2506之投與。(縮寫：mo =月；QD =每日；SC =皮下；PO =經口投與。)

【實施方式】

【0028】 本文所用的一些縮寫之詞彙表：濃度-時間曲線下面積(AUC)、信賴區間(CI)、最大濃度(C_{max})、完全反應(CR)、劑量限制毒性(DLT)、凝膠滲透層析法(GPC)、絲裂黴素、順鉑及5-氟尿嘧啶(MCF)、雌激素受體(ER)、人類表皮生長因子受體2 (HER2)、激素受體(HR)、環磷醯胺、甲胺喋呤、雌二醇(E2)、雌酮(E1)、雌酮硫酸鹽(E1S)、濾泡刺激激素(FSH)及促黃體生成激素(LH)、促黃體素釋放激素(LHRH)、轉移性乳癌(MBC)、不顯著(NS)、總存活率(OS)、進行性疾病(PD)、無進展存活期(PFS)、藥物動力學(PK)、部分反應(PR)、孕酮受體(PgR)、嚴重不良事件(SAE)及達至最大血漿濃度之時間(t_{max})。

定義

【0029】 術語「烷基」係指具有1至24個碳原子之分支鏈或非分支鏈飽和烴基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基及類似者。「低碳烷基」為具有1至6個碳原子之飽和分支鏈或非分支鏈烴。較佳烷基具有1至4個碳原子。烷基可為「經取代烷基」，其中一或多個氫原子經諸如鹵素、環烷基、烷氧基、胺基、羥基、芳基、烯基或羧基之取代基取代。舉例而言，低碳烷基或(C_1 - C_6)烷基可為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、戊基、3-戊基

或己基；(C₃-C₆)環烷基可為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；(C₃-C₆)環烷基(C₁-C₆)烷基可為環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、2-環丙基乙基、2-環丁基乙基、2-環戊基乙基或2-環己基乙基；(C₁-C₆)烷氧基可為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、3-戊氧基或己氧基；(C₂-C₆)烯基可為乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基或5-己烯基；(C₂-C₆)炔基可為乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基或5-己炔基；(C₁-C₆)烷醯基可為乙醯基、丙醯基或丁醯基；鹵基(C₁-C₆)烷基可為碘甲基、溴甲基、氯甲基、氟甲基、三氟甲基、2-氯乙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基或五氟乙基；羥基(C₁-C₆)烷基可為羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1-羥丙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1-羥丁基、4-羥丁基、1-羥戊基、5-羥戊基、1-羥己基或6-羥己基；(C₁-C₆)烷氧基羰基可為甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基或己氧基羰基；(C₁-C₆)烷硫基可為甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、戊硫基或己硫基；(C₂-C₆)烷醯基氧基可為乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、戊醯氧基或己醯氧基。

【0030】除非另外說明，否則術語「分子量」及「平均分子量」意謂如利用聚苯乙烯標準品及四氫呋喃(THF)作為溶劑藉由習知凝膠滲透層析(GPC)儀器(諸如具有Agilent G1362A折射率偵測器之Agilent 1260 Infinity Quaternary LC)所量測之重量平均分子量。

【0031】如本文中所使用之術語「化學療法」係指包含投與化學療法之治療，如下文中所定義。

【0032】如本文中所用，術語用於乳癌之「內分泌療法」或「激素療法」係指阻斷雌激素及/或孕酮連接至乳癌細胞中之受體的治療。例示性內分泌療法試劑包括選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、芳香酶抑制劑(AI)，且可包括影響卵巢抑制之試劑或治療。

【0033】「存活期」係指患者保持存活，且包括總存活期以及無進展存活期。

【0034】術語「總存活期」或「OS」係指自診斷或治療時間起，患者保持存活限定時段，諸如1年、5年等等。出於臨床乳癌治療試驗之目的，總存活期(OS)定義為自將患者群體隨機分組之日期至由於任何原因死亡之日期的時間。

【0035】「無進展存活期」或「PFS」係指患者保持存活，而無乳癌進展或變得更糟。出於臨床乳癌治療試驗之目的，無進展存活期(PFS)定義為自隨機分組研究群體至第一次記錄的進展型疾病或不可管理的毒性或由於任何原因之死亡(無論首先出現哪個)的時間。疾病進展可藉由任何臨床上認可之方法記錄，諸如放射性進展型疾病。

【0036】「延長存活期」意謂增大乳癌患者，例如根據本發明治療之患者相對於未治療之患者及/或相對於經一或多種經批准之抗腫瘤劑治療但不接受根據本發明之治療之患者的總存活期或無進展存活期。

【0037】「客觀反應」係指可量測的反應，其包括完全反應(CR)或部分反應(PR)。

【0038】「完全反應」或「CR」預期所有癌症標誌對治療起反應而消失。此並不始終意謂癌症已經治癒。

【0039】「部分反應」或「PR」係指一或多種腫瘤或病變大小或體內癌症程度對治療起反應而有所減小。

【0040】術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中典型地以不受調節之細胞生長為特徵的生理病狀。

【0041】「晚期」乳癌係藉由局部侵入或轉移已在乳房外部擴散之乳癌。因此，術語「晚期」癌症包括局部晚期及轉移性疾病兩者。

【0042】「難治性」癌症為即使已向乳癌患者投與抗腫瘤劑(諸如化學療法)，仍進展的癌症。難治性癌症之實例為鉑難治性之癌症。

【0043】「復發性」癌症為在對初始療法，諸如手術起反應後，在初始位點或遠端位點處已再生長的癌症。

【0044】「局部復發性」癌症為治療後在與先前經治療癌症相同的位置處再出現的癌症。

【0045】「不可切除」或「不可切除性」癌症不能夠藉由手術移除(切除)。

【0046】「早期乳癌」在本文中係指尚未擴散超出乳房或腋下淋巴結之乳癌。此類癌症大體上經新輔助或輔助療法治療。

【0047】「新輔助療法」係指在手術之前給予之全身性療法。

【0048】「輔助療法」係指手術後給予之全身性療法。

【0049】「轉移性」癌症係指已自身體之一個部位(例如乳房)擴散至身體之另一部位的癌症。

【0050】本文中，「患者」或「個體」為人類患者。患者可為女性

或男性患者。患者可為「癌症患者」，亦即罹患癌症(特定言之乳癌)之一或多個症狀或處於罹患該癌症之一或多個症狀之風險下的患者。

【0051】「患者群體」係指一組癌症患者。此類群體可用於展現藥物(諸如柳菩林)之統計顯著功效及/或安全性。

【0052】「復發」患者為在緩解之後具有癌症之跡象或症狀的患者。視情況，患者在輔助或新輔助療法之後復發。

【0053】術語「近停經」或「停經轉變」應理解為意謂停經前後的時段，在此期間女性身體天然轉變為永久不育(停經)。女性可在不同年齡開始近停經，且可在其40歲，或甚至早在其35歲期間注意到朝向停經發展之標誌，諸如月經不規則。在近停經期間，雌激素量可能不均勻地升高及下降，月經週期可能延長或縮短，且可能開始卵巢並不釋放卵子(排卵)之月經週期。

【0054】術語「停經後女性」應理解為不僅包括已經歷閉經之高齡女性，且亦包括已經子宮切除或由於一些其他原因抑制雌激素產生之女性，諸如進行長期皮質類固醇投與、罹患庫辛綜合症(Cushions' syndrome)或具有性腺發育不良之女性。

【0055】「抗腫瘤劑」係指用於治療癌症之藥物。

【0056】「治療」係指治療性治療及防治性或預防性措施兩者，以及與治療性治療措施同時投與以向患者提供額外臨床益處及/或最大化治療性治療措施之有效性的輔助(附加)方案。需要治療之彼等個體包括已患有癌症之個體以及待預防癌症之個體。因此，待治療之患者可已經診斷為患有癌症或可傾向於或易患癌症。

【0057】術語「有效量」係指有效地抑制卵巢功能、治療癌症及/或

向患者提供另一臨床益處，諸如增強或最大化治療性治療對於患者之癌症之有效性的藥物或藥物組合物的量。有效量之藥物可減小癌細胞數目；減小腫瘤大小；抑制(亦即，在一定程度上減緩且較佳地停止)癌細胞穿透至外圍器官中；抑制(亦即，在一定程度上減緩且較佳地停止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；抑制卵巢功能；抑制雌二醇量；抑制濾泡刺激素(FSH)量；及/或在一定程度上緩解與癌症相關聯之症狀中之一或多者。對於藥物可阻止現有癌細胞生長及/或殺滅現有癌細胞的程度，其可具有細胞生長抑制性及/或細胞毒性。

【0058】如本文所用，術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞毀壞之物質。該術語意欲包括放射性同位素(例如At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²及Lu之放射性同位素)，化學治療劑，及毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。

【0059】「化學療法」為適用於治療癌症之化合物之使用。用於化學療法之化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN環磷醯胺；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；TLK 286 (TELCYTA)；多聚乙醯(acetogenin) (尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))； δ -9-四氫大麻酚(屈大麻酚(dronabinol)、MARINOL)； β -拉帕酮(beta-lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙鹼

(colchicine)；樺木酸(betulinic acid)；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康(topotecan) (HYCAMTIN)、CPT-11 (伊立替康(irinotecan)、CAMPTOSAR)、乙醯基喜樹鹼、東莨菪素(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼)；苔蘚蟲素(bryostatin)；海洋抑素(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新合成類似物(bizelesin synthetic analogues))；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；替尼泊甙(teniposide)；念珠藻環肽(cryptophycins) (特定言之克瑞托欣(cryptophycin) 1及克瑞托欣8)；海兔毒素(dolastatin)；多卡黴素(duocarmycin) (包括合成類似物、KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；盤克斯達汀(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲基二氯乙基胺(mechlorethamine)、甲基二氯乙基胺氧化鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)及尿嘧啶芥；亞硝基脲(nitrosureas)，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲黴素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)；抗生素，諸如烯二炔抗生素及蔥環黴素，諸如安納黴素(annamycin)、AD 32、阿爾卡黴素(alcarubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、右雷佐生(dexrazoxane)、DX-52-1、表柔比星(epirubicin)、GPX-100、艾達黴素(idarubicin)、KRN5500、美諾立爾(menogaril)、達米辛(dynemicin) (包括達米辛A)、埃斯培拉黴素

(esperamicin)、新抑癌菌素發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomysins)、放射菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C (cactinomycin)、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素(dactinomycin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(doxorubicin) (包括N-嗎啉基-小紅莓、氰基(N-嗎啉基)-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓、脂質小紅莓及去氧小紅莓)、依索比星(esorubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins) (諸如絲裂黴素C)、黴酚酸、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)及左柔比星(zorubicin)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、蝶羅呤(pteropterin)及曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫米嘌呤(thiamiprine)及硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)及氟尿苷(floxuridine)；雄性激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)及甾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺麩精(aminoglutethimide)、米托坦

(mitotane)及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如醛葉酸(甲醯四氫葉酸)；乙醯葡醛酯(aceglatone)；抗葉酸抗腫瘤劑，諸如ALIMTA、LY231514培美曲塞、二氫葉酸還原酶抑制劑(諸如甲胺喋呤)、抗代謝物(諸如5-氟尿嘧啶(5-FU))及其前藥(UFT、S-1及卡培他濱(capecitabine))及胸苷酸合成酶抑制劑及甘胺醯胺核糖核苷酸甲醯基轉移酶抑制劑(諸如雷替曲塞(raltitrexed) (TOMUDEX、TDX))；二氫嘧啶去氫酶抑制劑，諸如恩尿嘧啶(eniluracil)；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比山群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾弗利散(elfornithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基尿素(hydroxyurea)；磨菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoids)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；丙脒脞(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫比達摩(mopidanmol)；二胺硝吡啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecenes) (尤其T-2毒素、弗納庫林A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及胺癸叮(anguidine))；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine) (ELDISINE、FILDESIN)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；

哌泊溴烷 (pipobroman)；加西托星 (gacytosine)；阿拉伯糖苷 (arabinoside) (「Ara-C」)；紫杉烷；苯丁酸氮芥 (chloranbucil)；吉西他濱 (gemcitabine) (GEMZAR)；6-硫代鳥嘌呤；巯基嘌呤；鉑；鉑類似物或基於鉑之類似物，諸如順鉑、奧沙利鉑 (oxaliplatin) 及卡鉑 (carboplatin)；長春鹼 (vinblastine) (VELBAN)；依託泊苷 (etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌 (mitoxantrone)；長春新鹼 (vincristine) (ONCOVIN)；長春花生物鹼 (vinca alkaloid)；長春瑞濱 (vinorelbine) (NAVELBINE)；鹽酸米托蒽醌 (novantrone)；依達曲沙 (edatrexate)；柔紅黴素 (daunomycin)；胺基嘌呤；希羅達 (xeloda)；伊班膦酸鹽 (ibandronate)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述中之兩者或更多者之組合，諸如 CHOP，環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松龍 (prednisolone) 之合併療法之縮寫，及 FOLFOX，利用奧沙利鉑 (oxaliplatin) (ELOXATIN) 與 5-FU 及甲醯四氫葉酸組合之治療方案之縮寫。

【0060】用來調節或抑制腫瘤上之激素活性及/或抑制卵巢功能之抗激素劑包括抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，包括 (例如) 他莫昔芬 (tamoxifen) (NOLVADEX)、雷諾昔酚 (raloxifene)、曲洛昔芬 (droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛昔芬 (keoxifene)、LY117018、奧那司酮 (onapristone) 及 FARESTON 托瑞米芬 (toremifene)；芳香酶抑制劑；及抗雄性激素，諸如氟他胺 (flutamide)、尼魯胺 (nilutamide)、比卡魯胺 (bicalutamide)、柳菩林及戈舍瑞林 (goserelin)；以及曲沙他濱 (troxacitabine) (1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶

模擬物)；反義寡核苷酸，特定言之抑制涉及異常細胞增殖之信號傳導路徑中之基因表現的反義寡核苷酸，諸如PKC- α 、Raf、H-Ras及表皮成長因子受體(EGF-R)；疫苗，諸如基因療法，例如ALLOVECTIN疫苗、LEUVECTIN疫苗及VAXID疫苗；PROLEUKIN rIL-2；LURTOTECAN拓撲異構酶1抑制劑；ABARELIX rmRH；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。在此等方法中，抗激素劑可為他莫昔芬。

【0061】「紫杉烷」為抑制有絲分裂且干擾微管之化學療法。紫杉烷之實例包括太平洋紫杉醇(TAXOL)；太平洋紫杉醇或白蛋白結合型太平洋紫杉醇之無十六醇聚氧乙烯醚的經白蛋白工程改造的奈米粒子調配物(ABRAXANE)；及多西他賽(Docetaxel) (TAXOTERE)。

【0062】「蒽環黴素(anthracycline)」為來自真菌鏈球菌屬之抗生素類型，實例包括：道諾黴素、小紅莓及表柔比星等等。「基於蒽環黴素之化學療法」係指由一或多種蒽環黴素組成或包括一或多種蒽環黴素之化學療法方案。實例包括5-FU、表柔比星及環磷醯胺(FEC)；5-FU、小紅莓及環磷醯胺(FAC)；小紅莓及環磷醯胺(AC)；表柔比星及環磷醯胺(EC)等等。

【0063】出於本文中之目的，「基於卡鉑之化學療法」係指由一或多種卡鉑組成或包括一或多種卡鉑之化學療法方案。實例為TCH (多西他賽/TAXOL、卡鉑及曲妥珠單抗/HERCEPTIN)。

【0064】「芳香酶抑制劑」抑制芳香酶，該芳香酶調節腎上腺中之雌激素產生。芳香酶抑制劑之實例包括：4(5)-咪唑、胺麩精、MEGASE醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、AROMASIN依西美坦(exemestane)、福美斯坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR 伏羅唑

(vorozole)、FEMARA來曲唑及ARIMIDEX阿那曲唑。在此等方法中，芳香酶抑制劑可為來曲唑、阿那曲唑及依西美坦中之一或多者。

【0065】「細胞週期素依賴性激酶4及6抑制劑」(亦稱為「CDK4/6抑制劑」)抑制CDK4及CDK6酶。CDK4/6抑制劑之實例包括：阿貝昔布(abemaciclib)、帕博昔布(palbociclib)及瑞博昔布(ribociclib)。

【0066】「磷酸肌醇3-激酶抑制劑」(亦稱為「PI3K抑制劑」)抑制作為PI3K/AKT/mTOR路徑之部分的一或多種磷酸肌醇3-激酶酶。PI3K抑制劑之實例包括：艾培昔布(alpelisib)、艾德昔布(idelalisib)及布帕昔布(buparlisib)。

【0067】「哺乳動物雷帕黴素目標抑制劑」(亦稱為mTOR抑制劑)抑制哺乳動物雷帕黴素目標(mTOR)，其為屬於磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)相關激酶(PIKK)家族之絲胺酸/蘇胺酸特定蛋白激酶。mTOR抑制劑之實例包括：坦羅莫司(temsirolimus)、西羅莫司(sirolimus)、依維莫司(everolimus)及地磷莫司(ridaforolimus)。

【0068】「抗代謝物化學療法」係使用結構上類似於代謝物但無法以高產方式由身體使用之試劑。多種抗代謝物化學療法干擾核酸、RNA及DNA之產生。抗代謝物化學治療劑之實例包括吉西他濱(GEMZAR)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他濱(XELODA.TM.)、6-巰基嘌呤、甲胺喋呤、6-硫代鳥嘌呤、培美曲塞、雷替曲塞(raltitrexed)、阿糖胞苷(arabinosylcytosine) ARA-C 阿糖胞苷(CYTOSAR-U)、達卡巴嗪(dacarbazine) (DTIC-DOME)、氮胞嘧啶(azocytosine)、去氧胞嘧啶(deoxycytosine)、嘧啶(pyrimidine)、氟達拉濱(fludarabine)(FLUDARA)、克拉屈濱(cladribine)、2-去氧-D-葡萄糖等等。

【0069】 「化學療法耐受性」癌症意謂癌症患者在接受化學療法方案時有進展(亦即，患者為「化學療法頑固性」)或患者在完成化學療法方案12個月內(例如，在6個月內)有進展。

【0070】 術語「鉑」在本文中用於指代基於鉑之化學療法，包括(但不限於)順鉑、卡鉑及奧沙利鉑。

【0071】 術語「氟嘧啶」在本文中用於指代抗代謝物化學療法，包括(但不限於)卡培他濱、氟尿苷及氟尿嘧啶(5-FU)。

【0072】 治療劑之「固定」或「均一」劑量在本文中係指在不考慮患者之重量(WT)或體表面積(BSA)的情況下向人類患者投與之劑量。因此固定或均一劑量不提供為mg/kg劑量或mg/m²劑量，而係提供為治療劑之絕對量。

【0073】 本文中之「起始」劑量大體上包含向患者投與之治療劑之初始劑量且繼之以其一或多種維持劑量。大體而言，投與單一起始劑量，但本文中涵蓋多個起始劑量。通常，所投與之起始劑量的量超出所投與之維持劑量的量及/或起始劑量比維持劑量更頻繁地投與，以便早於維持劑量達成治療劑之所期望的穩態濃度。

【0074】 「維持」劑量在本文中係指在治療期內向患者投與之治療劑的一或多個劑量。通常，維持劑量係以間隔開的治療間隔投與，諸如大約每一個月、大約每2個月、大約每3個月或大約每4個月，較佳地每3個月。

【0075】 「輸注(infusion/infusing)」係指出於治療目的而經由靜脈將含藥物溶液引入體內。大體而言，此係經由靜脈內(IV)袋達成。

【0076】 「藥品說明書」為根據食品與藥物管理局(Food and Drug

Administration；FDA)或其他監管部門規定必須置放在每一處方藥物之包裝內部之小冊。小冊大體上包括藥物商標、其通用名及其作用機制；陳述其適應症、禁忌、警告、注意事項、副作用及劑型；且包括建議劑量、時間及投藥途徑之說明書。

【0077】片語「安全性資料」涉及受控臨床試驗中所獲得之資料，其顯示不良事件之發病率及嚴重度，就藥物安全性來指導使用者，包括關於如何監測及預防藥物之不良反應之指導。

【0078】「功效資料」係指受控臨床試驗中所獲得之資料，其顯示藥物有效地滿足主要臨床終點，諸如藉由以令人滿意的個體百分比達成特定藥物動力學終點(例如，抑制雌二醇含量)，或在一些實例中，治療疾病，諸如癌症。

【0079】當參考兩種或更多種藥物之混合物時，「穩定混合物」意謂如藉由一或多種分析型分析評估，混合物中之藥物中之每一者在混合物中基本上保持其物理及化學穩定性。出於此目的，例示性分析型分析包括：顏色、外觀及清晰度(CAC)、濃度及濁度分析、顆粒分析、尺寸排阻層析法(SEC)、離子交換層析法(IEC)、毛細管區帶電泳(CZE)、影像毛細管等電聚焦(iCIEF)及效力分析。

【0080】「單藥療法」為使用一種類型之治療(諸如輻射療法或手術單獨)以治療某一疾病或病狀之療法，或在藥物療法中，其係指使用單一藥物或模態治療疾病或病狀。

【0081】「組合療法」為使用超過一種類型之治療(諸如輻射療法或手術)以治療某一疾病或病狀之療法，或在藥物療法中，其係指使用超過一種藥物或模態治療疾病或病狀。

【0082】 與另一類型之治療或一或多種其他藥物「同時」投與之藥物係在與其他治療或藥物相同的治療週期期間投與，使得患者在治療週期期間接受藥物及/或療法兩者之影響。在本發明之方法中，乳癌患者之治療週期可為3個月時長，且與本發明之柳菩林調配物同時投與之藥物及/或療法可包括(但不限於)一或多種內分泌療法，諸如選擇性雌激素受體調節劑(SERM；諸如他莫昔芬(Tamoxifen)、托瑞米芬(Toremifene)、雷諾昔酚(Raloxifene)、奧培米芬(Ospemifene)及巴多昔芬(Bazedoxifene))、選擇性雌激素受體降解劑(SERD；諸如氟維司群(fulvestrant))、芳香酶抑制劑(AI；諸如阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦(formestane)及法屈唑(fadrozole))；哺乳動物雷帕黴素目標(mTOR)抑制劑；諸如坦羅莫司、西羅莫司、依維莫司及地磷莫司)；磷脂酰肌醇3-激酶抑制劑(PI-3激酶或PI3K；諸如艾培昔布、艾德昔布及布帕昔布)；細胞週期素依賴性激酶4及6抑制劑(CDK4/6抑制劑；諸如阿貝昔布、帕博昔布及瑞博昔布)；化學療法；免疫療法、基因療法、輻射療法及手術。

柳菩林組合物

【0083】 柳菩林為合成九肽，亦即美國及其他國家批准用於前列腺癌、子宮內膜異位、子宮肌瘤、中心早熟症之緩解性治療及活體外受精技術之有效促性腺激素釋放激素受體(GnRHR)促效劑(LHRH促效劑模擬物)。作為其基礎機制，柳菩林抑制促黃體生成激素及濾泡刺激素之促性腺激素細胞(gonadotrope)分泌，其隨後抑制性腺性類固醇產生。藉由持續使用，柳菩林引起垂體去敏及下調以影響垂體性腺軸，使得抑制促黃體及性激素之循環量。柳菩林產品在一種病狀中之用途並不指示此相同活性成份、遞送系統或劑量將在另一病狀中有效，亦不指示其將完全提供類似

益處。當治療在整個限定結果中提供適用於特定病狀之特定患者群體之積極益處時，臨床醫師認為其為有效的。

【0084】已在多種醫學應用(包括藥物遞送裝置)中採用可生物降解聚合物。藥物通常併入至聚合組合物中並在身體外部形成所需形狀。接著典型地經由切口將此固體植入物插入至個體之身體中。替代地，可藉由注射器將由此等聚合物構成之較小離散顆粒(微球體)注射至身體中。可經由注射器注射此等聚合物中之某一種作為可流動聚合性組合物，該可流動聚合性組合物原位形成固體或半固體植入物。用於減小血清睾固酮量以治療男性患者之前列腺癌的柳菩林之例示性聚合組合物詳細描述於以全文引用之方式併入本文中之2016年2月9日發佈之美國專利第9,254,307號中。

【0085】柳菩林微球體產品難以製造，且其皆需要使用較大體積流體之深層肌肉內(i.m.)注射以確保正確地向患者投與所有微球體。此等注射通常極痛且致使組織受損。

【0086】當前，沒有基於柳菩林之緩釋調配物經批准用於患有激素受體陽性乳癌之人類個體，該調配物要求約三個月僅一次投藥及/或每月以至多約10 mg/mL柳菩林之量提供柳菩林給藥。本發明之產物之三個月給藥週期將對患者及醫師兩者為有益的，因為其將提供注射頻率之顯著減小(考慮到推薦的輔助內分泌療法為5年)及增大的將有效抑制雌二醇(E2)之信心。另外，3月一次聚合物遞送系統內之更高活性藥物劑量之本發明之組合預期將引起比乳癌患者先前可獲得的更高藥物暴露，因此減小在整個給藥週期中E2逃脫高於停經後的量的可能性。最後，相較於藉由以較大體積深層肌肉內注射所提供之微球體調配物中之GnRH促效劑之當前利用，本發明之基於柳菩林之緩釋調配物之皮下遞送途徑將提高患者耐受性

/順應性及增大的注射位點靈活性。

【0087】適用於本發明之方法之可流動緩釋組合物(亦可稱作受控釋放組合物)可用於在個體體內提供可生物降解或可生物侵蝕微孔原位形成的植入物或儲存物。可流動組合物由可生物降解熱塑性聚合物或共聚物與適合之有機溶劑組合構成。可生物降解熱塑性聚酯或共聚物實質上不溶於水及體液，可生物相容且可生物降解及/或可生物侵蝕於個體體內。將可流動組合物以液體或凝膠形式投與至組織，其中在溶劑耗散後，原位形成固體或半固體植入物。組合物為可生物相容的且聚合物基質並不在植入部位造成實質性組織刺激或壞死。因此形成之植入物最佳地用於在約30與約120天之間，較佳地約90天的時段內以受控或緩釋方式向個體遞送柳菩林或其醫藥學上可接受之鹽或類似物(例如，柳菩林醋酸鹽)。

【0088】可流動緩釋組合物可為適用於在患者(例如人類)體內注射之液體或凝膠。如本文中所用，「可流動」係指能夠經由介質(例如，注射器)將組合物注射至患者身體中。舉例而言，可藉由使用注射器在患者之皮膚下(亦即，皮下)注射組合物。將組合物注射至患者體內之能力將通常視組合物之黏度而定。因此，組合物將在注射之前具有適合之黏度，使得可經由介質(例如，注射器)迫使組合物進入患者身體中。組合物可藉由經由具有6至32或更大量規之針頭，較佳地18至30量規之針頭之注射器進行注射投與，或在其他情況下可藉由使用自動注射器進行注射投與。如本文中所用，「液體」為在剪切應力下經歷連續變形之物質。

【0089】適用於本發明之方法之可流動緩釋組合物為熱塑性組合物，其中固體、可生物降解聚酯及柳菩林醋酸鹽溶解於可生物相容的極性非質子溶劑中以形成隨後可經由注射器及針頭投與之可流動組合物。可採

用任何適合之可生物降解熱塑性聚酯，限制條件為可生物降解熱塑性聚酯至少實質上不可溶於含水介質或體液中。適合之可生物降解熱塑性聚酯揭示於例如美國專利第5,324,519號；第4,938,763號；第5,702,716號；第5,744,153號；及第5,990,194號中，其中適合之可生物降解熱塑性聚酯揭示為熱塑性聚合物。適合之可生物降解熱塑性聚酯之實例包括聚乳酸交酯、聚乙交酯、聚己內酯、其共聚物、其三聚物及其任何組合。較佳地，適合之可生物降解熱塑性聚酯為聚乳酸交酯、聚乙交酯、其共聚物、其三元共聚物或其組合。

【0090】 存在於組合物中之可生物降解熱塑性聚酯之類型、分子量及量將通常視緩釋植入物之所需特性而定。舉例而言，可生物降解熱塑性聚酯之類型、分子量及量可影響自緩釋植入物中釋放柳菩林之時間長度。具體言之，本發明之一個實施例為柳菩林醋酸鹽之三個月遞送系統(亦即，要求約三個月僅一次投藥之調配物)。在此實施例中，可生物降解熱塑性聚酯可較佳地為不含羧酸端基之聚(DL-乳酸交酯-共-乙交酯)(PLG)，其包含約70:30至約80:20或85:15之乳酸交酯與乙交酯單體莫耳比，且較佳地包含約75:25之乳酸交酯與乙交酯單體莫耳比。可生物降解聚合物可以組合物之約35重量%至約60重量%存在且可具有約15 kDa至約45 kDa (包括端點)、或約15 kDa至約26 kDa (包括端點)、或約17 kDa至約21 kDa (包括端點)之重量平均分子量。

【0091】 在此等PLG聚合物中，視聚合方法而定，聚(DL-乳酸交酯-共-乙交酯)之端基可為羥基或酯。環狀乳酸交酯或乙交酯單體與水、乳酸或乙醇酸之開環聚合將為聚合物提供相同端基。然而，環狀單體與單官能醇(諸如甲醇、乙醇或1-十二醇)之開環將為聚合物提供一個羥基及一個

酯端基。環狀單體與二醇(諸如1,6-己二醇或聚乙二醇)之開環聚合將為聚合物提供僅羥基端基。較佳地，用於本發明之方法之PLG聚合物係使用環狀單體與1,6-己二醇之開環聚合而形成且因此僅具有羥基端基。

【0092】可採用任何適合之溶劑，限制條件為溶劑為可互溶的以可分散於含水介質或體液中。適合之溶劑揭示於例如Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment, Milwaukee, Wis. (2000)；美國專利第5,324,519號；第4,938,763號；第5,702,716號；第5,744,153號及第5,990,194號中。溶劑應能夠擴散至體液中，使得可流動組合物凝結或固化。溶劑可或可不溶解聚合物。用於可生物降解聚合物之較佳溶劑為無毒的且另外為可生物相容的。適合之溶劑可包含一或多種選自由以下組成之群的溶劑：醯胺、酸、醇、單鹼酸之酯、醚醇、亞砒、內酯、多羥基醇、多羥基醇之酯、酮及醚。較佳地，溶劑為選自以下中之至少一者之有機溶劑：N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、丙酮、昔蘭尼、丁內酯、 ϵ -己內酯、己內醯胺、N-環己基-2-吡咯啉酮、二乙二醇單甲醚、二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砒(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯啉酮、甘油縮甲醛、聚乙二醇四氫呋喃甲基醚、N-羥乙基-2-吡咯啉酮、亞異丙基丙三醇、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苯甲酯(BnBzO)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯20、聚乙二醇35、聚乙二醇(PEG)、氫化蓖麻油、聚乙二醇40氫化蓖麻油、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、苯甲醇、正丙醇、異丙醇、第三丁醇、碳酸仲丙酯、丙二醇、2-吡咯啉酮、 α -生育酚、三醋酸甘油酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯酯三丁酯、檸檬酸乙醯酯三乙

酯、檸檬酸三乙酯、其酯及其組合。較佳地，溶劑為N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)。

【0093】 溶劑可以任何適合之量存在，限制條件為溶劑為可互溶的以可分散於含水介質或體液中。存在於組合物中之溶劑之類型及量將通常視緩釋植入物之所需特性而定。舉例而言，溶劑之類型及量可能影響自緩釋植入物釋放柳菩林之時間長度。舉例而言，組合物可用於調配柳菩林醋酸鹽之三個月聚合物遞送系統。在此類系統中，生物相容的極性非質子溶劑N-甲基-2-吡咯啉酮較佳地以組合物之約50重量%至約60重量%存在。

【0094】 因此，適用於本發明之方法之可流動緩釋組合物可包含有機溶劑、柳菩林或其醫藥學上可接受之鹽或類似物；及可生物降解聚合物。柳菩林之醫藥學上可接受之鹽或類似物包括柳菩林醋酸鹽、柳菩林單醋酸鹽、柳菩林油酸鹽、柳菩林棕櫚酸鹽、柳菩林甲磺酸鹽、柳菩林三氟醋酸(TFA)、柳菩林三氟醋酸鹽、柳菩林(5-9)、(D-His2)-柳菩林三氟醋酸(TFA)、柳菩林鹽酸(HCL)、柳菩林-D5醋酸鹽及其組合。此等柳菩林鹽中之任一者之序列及化學結構為容易瞭解及可獲得的。特別較佳的柳菩林之醫藥學上可接受之鹽為柳菩林醋酸鹽。

【0095】 在一些實施例中，可生物降解聚合物可為包含約70:30至約80:20之乳酸交酯與乙交酯單體莫耳比的聚(乳酸交酯-共-乙交酯) (PLG) 共聚物，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經羥基封端。較佳地，可生物降解聚合物包含75:25聚(乳酸交酯-共-乙交酯)共聚物區段，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經羥基封端。可生物降解聚合物可包含85:15聚(乳酸交酯-共-乙交酯)共聚物區段，其中聚合物實質上不具有可滴

定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經經基封端。

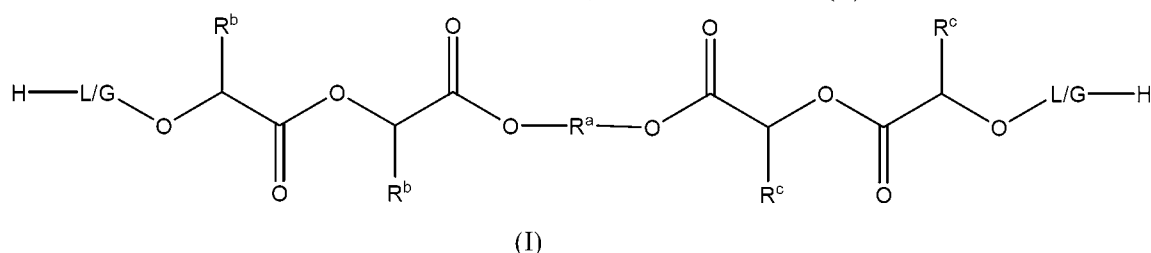
【0096】可生物降解聚合物可具有約12 kDa至約45 kDa之重量平均分子量，或約15 kDa至約45 kDa、約15 kDa至約26 kDa、約15 kDa至約21 kDa、約19 kDa至約26 kDa或約17 kDa至約21 kDa (包括端點)之重量平均分子量。較佳地，可生物降解聚合物具有約12 kDa至約45 kDa中之任一整數至任一其他整數(包括端點)之重量平均分子量。

【0097】聚合物可具有化學式：



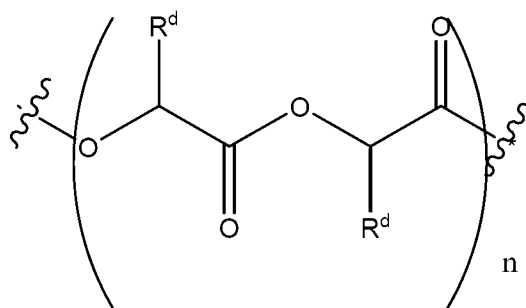
其中 R_a 為包含約4至約8個碳之烷雙基且為烷二醇之殘基，且 P 為乳酸交酯、乙交酯或共(乳酸交酯-乙交酯)之重複單元的聚合區段。

【0098】本發明之聚合物可在結構上展現為式(I)化合物：



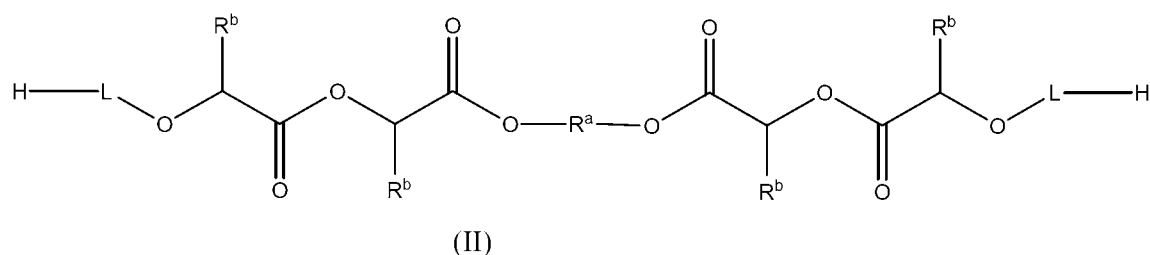
其中「L/G」表示PLG共聚物區段，兩個遠端之H原子表示由末端經基承載之氫原子，且 R^a 為烷雙基。 R^a 核心部分之任一側上顯示的 R^b 及 R^c 基團可為氫或甲基，限制條件為兩個 R^b 基團均為氫或甲基，且兩個 R^c 基團均為氫或甲基，但 R^b 和 R^c 不需要相同。

【0099】因此，在式(I)中表示為「L/G」之基團表示結構之乳酸交酯/乙交酯共聚物區段：



其中 R^d 基團獨立地為氫或甲基，同樣限制條件為如上所述，氫取代基或甲基取代基通常成對發現，此係由於其自二聚乳酸交酯或乙交酯劑以重複單元形式成對併入。除 R^d 基團通常成對之此要求以外，甲基及氫基團無規配置在整個共聚物區段L/G中，理解為由於G-G基團之更高反應速率，因此此等將傾向於更頻繁地發現為鄰接於 R^a 。波浪線表示與其他基團，例如遠端處之氫原子及近端處之核心烷二醇羥基的附接點。對於各共聚物區段之重複單元數目 n 介於約20至多約750的範圍，提供重量為約6 kDa變化至多約200 kDa之重量平均分子量之聚合物。應理解，兩個L/G共聚物區段不一定相同，且給定聚合物分子中之各共聚物區段之序列或分子量可能並不相同。此外，聚合物樣本內之各分子的具體組成以相同的方式變化。

【0100】 本發明之又一聚合物可在結構上展現為式(II)化合物：



其中L表示聚乳酸交酯或聚醋酸鹽聚合物區段，兩個遠端處之H原子表示由羥基承載之氫原子，且 R^a 為烷雙基。 R^a 核心部分之任一側上之 R^b 基團皆為甲基。

【0101】 如上文所述，在式(I)及(II)聚合物中，共聚物區段之遠端

包含羥基。共聚物區段之近端因此包含乳酸交酯或乙交酯重複單元之相對端之羧基部分，其以酯鍵與核心烷二醇之羥基連結。此結構要素引起本發明之聚合物中缺少可滴定羧酸基，該產物為中間聚合物。

【0102】 核心烷二醇可為經由兩個一級羥基鍵結共聚物區段之 α,ω -二醇。 α,ω -二醇之具體實例包括1,4-丁二醇、1,5-戊二醇、1,6-己二醇、1,7-庚二醇及1,8-辛二醇。特別較佳的烷二醇為1,6-己二醇。

【0103】 式(I)聚合物可藉由聚合反應形成，其中包含 R^a 之核心烷二醇充當乳酸交酯及乙交酯試劑之開環聚合的引發劑。聚合反應中所存在之烷二醇之莫耳百分比且因此重量百分比對於所形成的可生物降解聚合物之分子量具有影響。在聚合反應中使用更高百分比之烷二醇平均提供較低分子量聚合物，該聚合物具有連結至烷二醇核心之相對更短PL或PLG共聚物區段。

【0104】 根據本發明之一較佳實施例為一種製備式(I)聚合物之方法，其包含接觸烷二醇、乙交酯、乳酸交酯及催化劑，該催化劑適用於催化在烷二醇上開始之乳酸交酯與乙交酯之開環聚合。

【0105】 包含PLG共聚物區段之本發明之聚合物較佳地使用適用於乳酸交酯與乙交酯之開環聚合的催化劑來製備。經催化開環反應起初發生在乳酸交酯或乙交酯劑與烷二醇核心單元之羥基之間，使得乳酸交酯或乙交酯單元形成酯鍵。因此，在聚合之第一步驟後，生長聚合物鏈上之僅羥基持續可用於其他乳酸交酯或乙交酯添加。隨著聚合持續，各步驟持續使得僅形成附接至烷二醇之經羥基封端之共聚物區段。以此方式，聚合發生直至乳酸交酯及乙交酯劑之供應耗竭，從而產生經羥基封端之聚合物。應理解，包含PL共聚物區段之本發明之聚合物可以相同方式得到，僅省略

乙交酯劑。

【0106】 烷二醇可為 α,ω -二醇，諸如1,6-己二醇。烷二醇可以在約0.05重量%至約5.0重量%，較佳地約0.5重量%至約2.0重量%範圍內之量存在於聚合反應混合物中。

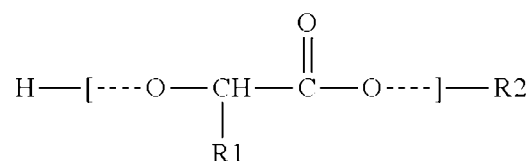
【0107】 催化劑可為適用於開環聚合之任何催化劑，但較佳催化劑為有機酸之錫鹽。錫鹽可呈亞錫(二價)或錫(四價)形式。特別較佳的催化劑為辛酸亞錫。催化劑可以任何適合之量，典型地介於約0.01重量%至1.0重量%範圍內的量存在於聚合反應混合物中。

【0108】 聚合反應可在多種溫度、時間及溶劑條件下進行。替代地，溶劑可能不存在且聚合係在純熔融中進行。聚合反應較佳地為以純熔融形式在不存在氧氣之情況下在高溫下進行持續至少數小時週期，其中反應物包含以重量計呈限定比例之烷二醇(諸如己烷-1,6-二醇)、乳酸交酯及乙交酯，及諸如辛酸亞錫之催化劑。較佳地，反應係在約140℃下，在真空或惰性氣體(諸如氮氣)氛圍下進行。

【0109】 聚合物中之乳酸交酯或乙交酯重複單元之重量百分比且因此莫耳百分比可藉由改變聚合反應混合物中存在的兩種反應物之重量百分比而改變。聚合物之特性可藉由乳酸交酯與乙交酯單體組分之比率的變化且藉由存在的烷二醇引發劑百分比而改變。

【0110】 具體言之，聚合物之分子量範圍可受到聚合反應中存在之核心烷二醇的量相對於乳酸交酯及乙交酯之量的控制。重量百分比愈大，且因此聚合反應混合物中烷二醇之莫耳分數愈大，附接至烷二醇核心之聚合物之鏈長愈短，此係由於每一引發羥基之乳酸交酯或乙交酯劑分子之可獲得性減小。

【0111】 本發明之另一聚合物包含化學結構：



其中R1為H或CH₃；R2為烷基；且其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基。

【0112】 如本文中所使用，「可滴定羧酸基」係指呈游離形式，亦即，不以酯或其他衍生物形式結合之羧酸基，其中羧酸基可攜帶可在水溶液中解離(電離)以形成羧酸根陰離子及質子(酸)之游離質子。因此，不具有可滴定羧酸基之有機聚合物不為酸性聚合物，且聚合物內之所有羧酸鹽部分鍵結至酯、醯胺或其他非酸性衍生物中。

【0113】 可生物降解熱塑性聚酯在各種溶劑中之溶解度將視其組成、其結晶度、其親水性、氫鍵及分子量而不同。亦已發現，含有極高濃度之高分子量聚合物之溶液有時比較稀溶液凝固或固化得更慢。懷疑高濃度之聚合物阻礙溶劑在聚合物基質內之擴散且因此在其可沈澱聚合物鏈時防止水滲透至基質中。因此，存在溶劑可擴散至聚合物溶液之外且水穿透至聚合物內以凝固聚合物之最佳濃度。

【0114】 在適用於本發明之方法之可流動緩釋組合物中，柳菩林較佳地以醋酸鹽(亦即，柳菩林醋酸鹽)形式存在，但柳菩林之其他醫藥學上可接受之鹽或類似物揭示於本文中且明確地經涵蓋用於本發明。在一些實施例中，柳菩林鹽在使用之前經凍乾。典型地，柳菩林鹽可溶解於水溶液中，經無菌過濾且在注射器中經凍乾。可將聚合物/溶劑溶液填充至另一注射器中。兩個注射器隨後可耦接在一起，且可在兩個注射器之間來回轉移內含物直至聚合物/溶劑溶液及柳菩林醋酸鹽經有效地混合在一起，形

成可流動組合物。可將可流動組合物抽取至一個注射器中。隨後可將兩個注射器斷開連接。替代地，經凍乾柳菩林鹽或柳菩林/溶劑溶液及聚合物/溶劑溶液可含於雙腔室注射器中，且兩個腔室之內含物經混合以形成可流動組合物。可將針頭插入至含有可流動組合物之注射器上。作為另一替代方案，可將聚合物、溶劑及柳菩林鹽調配至單一注射器中。隨後可經由針頭將可流動組合物注射至身體中。可如例如美國專利第5,324,519號；第4,938,763號；第5,702,716號；第5,744,153號及第5,990,194號中所描述；或如本文中所述調配流動組合物並向患者投與。一旦合適，溶劑耗散，剩餘聚合物固化，且形成固體或半固體結構或儲存物。溶劑耗散且聚合物固化並將柳菩林鹽俘獲或包覆在固體或半固體基質內。

【0115】 為形成適用於本發明之方法的例示性可流動緩釋組合物，可將75:25之乳酸交酯與乙交酯莫耳比之聚(DL-乳酸交酯-共-乙交酯)溶解於NMP中，得到具有45重量%聚合物之溶液。可將此溶液填充至具有魯爾公旋式接頭(male luer lock fitting)之3.0 cc聚丙烯注射器中且最後藉由曝露於23.2至24.6千戈瑞(kilogray)下之 γ 照射或藉由曝露於電子束照射除菌。照射後之聚合物重量平均分子量可為15,094道爾頓。柳菩林醋酸鹽可溶解於水中，經由0.2 cm過濾器無菌過濾，且填充至具有魯爾公旋式接頭之基於聚丙烯或環烯烴之注射器中。水溶液可經冷凍且藉由真空移除水，產生柳菩林之凍乾濾餅。緊接著在向個體投與之前，可藉由耦接器將此等兩個注射器連接至一起且藉由在該兩個注射器之間來回移動材料混合兩個注射器之內含物以提供具有例如約4至8重量%之柳菩林醋酸鹽之復原產物。隨後可將產物抽吸至具有魯爾公旋式接頭及經附接以注射至個體中(較佳地皮下注射)之二分之一吋20-量規針頭之注射器中。

【0116】 自此等固體或半固體植入物中釋放柳菩林醋酸鹽將遵循用於自單塊聚合物裝置中釋放藥物之相同通用規則。柳菩林醋酸鹽之釋放可受植入物之大小及形狀、植入物內柳菩林醋酸鹽之加載、涉及柳菩林醋酸鹽及特定聚合物之滲透性因素及聚合物之降解影響。

【0117】 併入至可流動原位固體形成植入物中之柳菩林醋酸鹽的量視所期望的釋放曲線、所期望的生物效應所需之柳菩林醋酸鹽之濃度及將釋放柳菩林醋酸鹽至個體中以進行治療之時間長度而定。除經由注射器針頭注射之可接受之溶液或分散液黏度以外，沒有關於併入至聚合物溶液中之柳菩林醋酸鹽之量的關鍵上限。併入至遞送系統中之柳菩林醋酸鹽之下限僅視柳菩林醋酸鹽之活性及用於治療及待治療之疾病所需之時間長度而定。具體言之，在本發明之例示性實施例中，組合物可用於調配柳菩林醋酸鹽之三個月遞送系統，其中柳菩林醋酸鹽可較佳地以約4重量%至約8重量%之組合物或柳菩林醋酸鹽之總量或約22 mg與約40 mg之間的柳菩林鹼性等效物存在。較佳地，柳菩林醋酸鹽之量介於約28 mg至約32 mg範圍內，且更佳為約30 mg。由可流動組合物形成之固體或半固體植入物將以受控速率釋放其基質內所含之柳菩林醋酸鹽直至柳菩林醋酸鹽經有效耗盡。

【0118】 此等組合物可用於調配柳菩林醋酸鹽之三個月遞送系統，其中可以單一劑量形式較佳地經皮下向個體投與小於約1.0 mL，較佳地小於約0.50 mL（包括端點），較佳地約0.30 mL至約0.50 mL，或更佳約0.375 mL之可流動組合物。

製品

【0119】 本發明亦提供根據聚合性組合物及上述混合及投藥方法的

製品或套組。本發明之例示性製品可包括上文所述的本發明之緩釋柳菩林組合物之容器。容器可為單一注射器。在此等製品中，注射器可含有約26 mg至約30 mg柳菩林游離鹼等效物，較佳地約28 mg柳菩林游離鹼等效物(例如，約28 mg至約32 mg柳菩林醋酸鹽，較佳地約30 mg柳菩林醋酸鹽)。在此等製品中，注射器可含有小於約1.0 mL緩釋組合物，較佳地小於約0.5 mL緩釋組合物，較佳地約0.30 mL至約0.50 mL緩釋組合物，或更佳約0.375 mL緩釋組合物。在此等製品中，可生物降解聚合物可為包含約70:30至約80:20之乳酸交酯與乙交酯單體莫耳比之聚(乳酸交酯-共-乙交酯)共聚物，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經羥基封端。在此等製品中，可生物降解聚合物可較佳地為包含75:25之乳酸交酯與乙交酯單體莫耳比之聚(乳酸交酯-共-乙交酯)，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經羥基封端。在此等製品中，可生物降解聚合物可較佳地為包含85:15之乳酸交酯與乙交酯單體莫耳比之聚(乳酸交酯-共-乙交酯)，其中聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中聚合物之至少一個遠端基團經羥基封端。可生物降解聚合物可以組合物之約35重量%至約60重量%存在且具有約12 kDa至約45 kDa之重量平均分子量。可生物降解聚合物可具有約15 kDa至約45 kDa、約15 kDa至約26 kDa、約15 kDa至約21 kDa、約19 kDa至約26 kDa或約17 kDa至約21 kDa (包括端點)之重量平均分子量。在一些實施例中，可生物降解聚合物具有約12 kDa至約45 kDa中之任一整數至任一其他整數(包括端點)之重量平均分子量。有機溶劑可為N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)。

【0120】 本發明之另一例示性製品可包括第一容器，其包含凍乾鹽

(例如，柳菩林醋酸鹽)或柳菩林/溶劑溶液；及第二容器，其包含包括可生物降解聚合物及有機溶劑之溶液；及說明書，其用於合併及/或混合第一及第二容器之內含物以形成用於向個體投與之可流動緩釋組合物。在此等製品中，第一及第二容器可為雙腔室單一注射器之第一及第二腔室。可藉由將第二腔室之內含物添加至第一腔室中，繼之以混合聚合物溶液及柳菩林以形成可流動組合物而將第一及第二腔室之內含物合併在注射器內。替代地，可將第一腔室之內含物添加至第二腔室，繼之以混合以形成可流動組合物。在此等製品中，第一腔室可含有約26 mg至約30 mg柳菩林游離鹼等效物，較佳地約28 mg柳菩林游離鹼等效物(例如，約28 mg至約32 mg柳菩林醋酸鹽，較佳地約30 mg 柳菩林醋酸鹽)，且第二腔室可含有小於約1.0 mL可生物降解聚合物/有機溶劑組合物，較佳地小於約0.5 mL可生物降解聚合物/有機溶劑組合物，較佳地約0.30 mL至約0.50 mL可生物降解聚合物/有機溶劑組合物，或更佳約0.375 mL可生物降解聚合物/有機溶劑組合物。

【0121】 在此等製品中，第一及第二容器可各別地為雙注射器系統之第一及第二注射器。第一及第二注射器之內含物可藉由將注射器耦接至一起，在兩個注射器之間來回轉移内含物直至聚合物/溶劑溶液及柳菩林有效地混合一起以形成可流動組合物而合併。在此等製品中，第一注射器可含有約26 mg至約30 mg柳菩林游離鹼等效物，較佳地約28 mg柳菩林游離鹼等效物(例如，約28 mg至約32 mg柳菩林醋酸鹽，較佳地約30 mg柳菩林醋酸鹽)。在此等製品中，第二注射器可含有小於約1.0 mL可生物降解聚合物/有機溶劑組合物，較佳地小於約0.5mL，較佳地約0.30 mL至約0.50 mL可生物降解聚合物/有機溶劑組合物，或更佳約0.375 mL可生物降

解聚合物/有機溶劑組合物。

【0122】 此等製品可進一步包括適用於插入至用於向個體皮下投與可流動柳菩林組合物之含有可流動柳菩林組合物之注射器上之針頭。視情況，可流動柳菩林組合物在25℃下穩定至少或至多30分鐘。可流動柳菩林組合物之穩定性可藉由選自由以下組成之群中之一或多種分析評估：顏色、外觀及清晰度(CAC)、濃度及濁度分析、顆粒分析、尺寸排阻層析法(SEC)、離子交換層析法(IEC)、毛細管區帶電泳(CZE)、影像毛細管等電聚焦(iCIEF)及效力分析。

【0123】 此等製品可進一步包含其用於抑制患有HR陽性乳癌之個體之卵巢功能的使用說明書。此等製品亦可包含提供使用柳菩林在抑制患有HR陽性乳癌之個體之卵巢功能中的功效及/或安全性資料之藥品說明書，該個體同時利用癌症之治療性治療進行治療。

治療方法

【0124】 乳癌階段係基於數種因素，諸如腫瘤之大小、是否在淋巴結中發現癌症及癌症擴散程度。階段經編號為0、I、II、III或IV，其中I期為最小晚期且IV期為最晚期。0期視為非侵入乳癌。I-II期視為早期乳癌。III期視為局部晚期乳癌。IV期視為轉移性乳癌。此等描述為乳癌階段之寬泛描述且可能不包括所有可能性。本發明之方法可用於抑制患有任何階段(包括0、I、II、III或IV期及此等之子期)之激素受體陽性乳癌的個體之卵巢功能。

【0125】 I、IIA及IIB期(及一些IIIA期癌症)視為早期乳癌。在此等階段，癌症尚未擴散超出乳房或腋下淋巴結(彼等淋巴結在手臂下)。

【0126】 局部晚期乳癌包括IIIA、IIIB及IIIC期。IIIA期乳癌包括腫

瘤大小並不大，但癌症已擴散至多個腋下(手臂下)淋巴結或接近胸骨之淋巴結的個例。IIIA期乳癌包括腫瘤較大但較少淋巴結擴散之個例。IIIB期描述腫瘤已擴散至胸腔壁或乳房之皮膚且可能已或可能未擴散至淋巴結之乳癌。IIIC期描述已擴散至鎖骨下方或上方之淋巴結、至多個腋下(手臂下)淋巴結或至接近胸骨之淋巴結的癌症。腫瘤可具有任何大小。

【0127】 IV期描述轉移性乳癌，其為已自乳房擴散至身體其他部位，諸如骨或肝、肺或大腦(內臟癌轉移)之癌症。

【0128】 在停經前女性中，大約60%乳房腫瘤為HR陽性且可受益於藉由手術、放射學或藥理學方式之雌激素抑制。藉由輻射或卵巢切除術之卵巢去除或抑制之傳統醫學治療永久地消除未來生育之可能性。替代地，使用輔助內分泌療法(亦稱為「激素療法」)，諸如選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、選擇性雌激素受體降解劑(SERD)及減小內源性非卵巢雌激素釋放之藥物(諸如芳香酶抑制劑)暫時抑制雌激素產生，從而保留未來懷孕之可能性。此等藥物可與促性腺激素釋放激素(GnRH)促效劑或拮抗劑(諸如柳菩林)組合以誘導且維持卵巢抑制。促性腺激素釋放激素(通常亦稱為促黃體素釋放激素(LHRH))促效劑藉由促進自腦下腺釋放促性腺激素濾泡刺激素(FSH)及促黃體生成激素(LH)而模擬GnRH之功效。此等激素刺激卵巢性類固醇產生且腦下腺連續暴露於GnRH促效劑引起GnRH受體之下調及下視丘腦垂體性腺(HPG)軸之後續抑制，從而抑制卵巢之雌激素釋放。經由持續釋放GnRH促效劑同時投與乳癌治療性治療(包括(但不限於)內分泌療法)抑制雌激素可有益於停經前及近停經的HR陽性乳癌患者之治療。

【0129】 用於將患有HR陽性乳癌之停經前及近停經的女性之雌激

素抑制至停經後含量的本發明之柳菩林醋酸鹽可注射3個月緩釋組合物將提供另一重要選項以包括用於HR陽性乳癌患者之治療方案。

【0130】 本發明藉由投與治療有效量之包含柳菩林之本發明之可流動緩釋組合物提供抑制患有HR陽性乳癌之個體的卵巢功能之方法。本發明亦藉由同時投與針對HR陽性乳癌之治療性治療及本發明之可流動緩釋組合物提供治療個體之HR陽性乳癌之方法。在此等方法中，乳癌可為晚期乳癌。在此等方法中，乳癌可為轉移性或局部晚期。乳癌可為雌激素受體(ER)陽性及/或孕酮受體(PgR)陽性乳癌。在此等方法中，乳癌可為HR陽性、人類表皮生長因子受體2 (HER2)陰性癌症。

【0131】 在此等方法中，個體可患有經確診之I、II、III或IV期HR陽性乳癌，諸如HR陽性、HER2陰性乳癌。個體或患者可為患有HR陽性乳癌之停經前或近停經女性。在此等方法中，個體為用於具有卵巢抑制之內分泌療法之候選者。在此等方法中，個體之最後一次月經週期可在用本發明之柳菩林組合物治療之前的12個月內。在此等方法中，在用本發明之柳菩林組合物治療之前，個體可具有大於30 pg/mL之基線雌二醇(E2)濃度及/或大於40 IU/L之濾泡刺激素(FSH)濃度。在一些實施例中，個體可為患有HR陽性乳癌之男性。在此等方法中，個體可為至少18歲。在此等方法中，個體可為至少18歲且小於40歲，或至少18歲且小於45歲，或至少18歲且小於55歲。

【0132】 本發明之方法可藉由同時皮下投與可流動緩釋柳菩林組合物及用於HR陽性乳癌之治療性治療而在用於治療HR陽性乳癌之組合方案內使用。在此等方法中，可約每90天一次(亦即，約每3個月一次)向個體投與可流動緩釋組合物至少2個劑量、至少3個劑量、至少4個劑量、至少

5個劑量、至少6個劑量、至少7個劑量、至少8個劑量、至少9個劑量、至少10個劑量、至少11個劑量、至少12個劑量、至少13個劑量、至少14個劑量、至少15個劑量、至少16個劑量、至少17個劑量、至少18個劑量、至少19個劑量、至少20個劑量或額外的劑量直至觀察到臨床進展型疾病或不可管理的毒性為止。涵蓋更長的治療期，包括更多治療週期。

【0133】 本發明之方法可藉由同時投與可流動緩釋柳菩林組合物及一或多種輔助內分泌療法，諸如選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、選擇性雌激素受體降解劑(SERD)、減小內源性非卵巢雌激素之釋放的其他藥物(例如，芳香酶抑制劑；AI)而用於HR陽性乳癌之治療。本發明之方法可藉由同時投與可流動緩釋柳菩林組合物及一或多種CDK4/6抑制劑、PI3K抑制劑及/或mTOR抑制劑而用於HR陽性乳癌之治療。

【0134】 在此等方法中，可流動緩釋組合物可與他莫昔芬同時投與。他莫昔芬為基於三苯乙烯之抗雌激素之非類固醇SERM，其藉由競爭性地結合於乳房細胞中之雌激素受體而在乳房組織中展現抗雌激素功效。可藉由錠劑或溶液經口投與他莫昔芬，例如每日一次20 mg或每日兩次10 mg或按另外規定。在此等方法中，可流動緩釋柳菩林組合物可與一或多種來曲唑、阿那曲唑及依西美坦同時投與。來曲唑及阿那曲唑為非類固醇芳香酶抑制劑，其藉由經由芳構化脂肪組織中之雄性激素而阻斷負責產生雌激素之芳香酶(亦稱作雌激素合成酶)來減小雌激素含量。可藉由錠劑經口投與來曲唑，例如每日一次或按另外規定經口服用2.5 mg錠劑。亦可藉由錠劑經口投與阿那曲唑，例如每日一次或按另外規定經口服用一個1 mg錠劑。依西美坦為可藉由錠劑經口投與之類固醇芳香酶抑制劑，例如每日一次或按另外規定經口服用一個25 mg錠劑。

【0135】 本發明之方法可藉由同時投與包含柳菩林之可流動緩釋組合物及化學療法，諸如基於蔥環黴素之化學療法或基於卡鉑之化學療法而用於HR陽性乳癌之治療。用於乳癌之基於蔥環黴素之化學療法可包括5-FU、表柔比星及環磷醯胺(FEC)。除曲妥珠單抗(例如，TCH方案)之外，基於卡鉑之化學療法可包括紫杉烷(例如，多西他賽)、卡鉑。本文中涵蓋的HR陽性乳癌療法可包括新輔助及輔助療法。

【0136】 本發明之治療方法可引起將個體之雌二醇(E2)產生抑制至停經後含量(<20 pg/mL)。本發明之治療方法可在柳菩林組合物投與後約6週或更長時間引起將個體之雌二醇(E2)含量抑制至小於約20 pg/mL。在一些個例中，該方法藉由在柳菩林組合物投與後約12週或更長時間，藉由在柳菩林組合物投與後約24週或更長時間，藉由在柳菩林組合物投與後約36週或更長時間，或藉由在柳菩林組合物投與後約48週或更長時間引起將個體之雌二醇含量抑制至小於約20 pg/mL。在一些個例中，該方法在超過約80%、超過約85%、超過約90%、超過約95%或約100%，或80%與100%之間的任一整數百分比至任一其他整數百分比的經柳菩林組合物治療之患者中引起將個體之雌二醇抑制至小於約20 pg/mL。此等結果可藉由緩釋柳菩林組合物單獨或與他莫昔芬或其他抗激素劑、芳香酶抑制劑、CDK4/6抑制劑、PI3K抑制劑及/或mTOR抑制劑同時投與而獲得。

【0137】 本發明之治療方法可引起將個體之雌二醇(E2)含量抑制至小於約10 pg/mL。本發明之治療方法可藉由在柳菩林組合物之投與後約6週或更長時間引起將個體之雌二醇(E2)含量抑制至小於約10 pg/mL。在一些個例中，該方法藉由在柳菩林組合物之投與後約12週或更長時間，藉由在柳菩林組合物之投與後約24週或更長時間，藉由在柳菩林組合物之投與

後約36週或更長時間，或藉由在柳菩林組合物之投與後約48週或更長時間引起將個體之雌二醇含量抑制至小於約10 pg/mL。在一些個例中，該方法在超過約80%、超過約85%、超過約90%、超過約95%或約100%，或80%與100%之間的任一整數百分比至任一其他整數百分比的經柳菩林組合物治療之患者中引起將個體之雌二醇抑制至小於約10 pg/mL。此等結果可藉由緩釋柳菩林組合物單獨或與他莫昔芬或其他抗激素劑、芳香酶抑制劑、CDK4/6抑制劑、PI3K抑制劑及/或mTOR抑制劑同時投與而獲得。

【0138】 本發明之治療方法可在該等方法包括投與芳香酶抑制劑或類似治療劑時引起將個體之雌二醇(E2)含量抑制至小於約2.7 pg/mL。在一些個例中，該方法藉由在柳菩林組合物與諸如芳香酶抑制劑之另一療法同時投與之投藥後約6週或更長時間引起將個體之雌二醇含量抑制至小於約2.7 pg/mL。在一些個例中，該方法藉由在柳菩林組合物與諸如芳香酶抑制劑之另一療法同時投與之投藥後約12週或更長時間，藉由在柳菩林組合物與諸如芳香酶抑制劑之另一療法同時投與之投藥後約24週或更長時間，藉由在柳菩林組合物與諸如芳香酶抑制劑之另一療法同時投與之投藥後約36週或更長時間，藉由在柳菩林組合物與諸如芳香酶抑制劑之另一療法同時投與之投藥後約48週或更長時間引起將個體之雌二醇含量抑制至小於約2.7 pg/mL。在一些個例中，該方法在超過約80%、超過約85%、超過約90%、超過約95%或約100%，或80%與100%之間的任一整數百分比至任一其他整數百分比的經柳菩林組合物與諸如芳香酶抑制劑之另一療法同時投與治療之患者中引起將個體之雌二醇抑制至小於約2.7 pg/mL。此等結果可藉由緩釋柳菩林組合物與來曲唑、阿那曲唑、依西美坦、及/或其他芳香酶抑制劑、抗激素試劑、CDK4/6抑制劑、PI3K抑制劑及/或

mTOR抑制劑同時投與而獲得。此等結果可藉由緩釋柳菩林組合物與來曲唑、阿那曲唑及依西美坦中之一或多者同時投與而獲得。

【0139】 本發明之治療方法可引起將個體之濾泡刺激素(FSH)含量抑制至小於約40 IU/L。在一些個例中，該方法藉由在柳菩林組合物之投與後約6週或更長時間引起將個體之FSH含量抑制至小於約40 IU/L。在一些個例中，該方法藉由在柳菩林組合物之投與後約12週或更長時間，藉由在柳菩林組合物之投與後約24週或更長時間，藉由在柳菩林組合物之投與後約36週或更長時間，或藉由在柳菩林組合物之投與後約48週或更長時間引起將個體之FSH含量抑制至小於約40 IU/L。在一些個例中，該方法在超過約80%、超過約85%、超過約90%、超過約95%或約100%，或80%與100%之間的任一整數百分比至任一其他整數百分比的經柳菩林組合物治療之患者中引起將個體之FSH含量抑制至小於約40 IU/L。此等結果可藉由緩釋柳菩林組合物單獨或與他莫昔芬或其他抗激素劑、芳香酶抑制劑、CDK4/6抑制劑、PI3K抑制劑及/或mTOR抑制劑同時投與而獲得。

【0140】 本發明之治療方法可引起抑制個體之行經週期。在一些個例中，該方法在柳菩林組合物之投與後約6週或更長時間引起月經缺失。在一些個例中，該方法藉由在柳菩林組合物之投與後約12週或更長時間，藉由在柳菩林組合物之投與後約24週或更長時間，藉由在柳菩林組合物之投與後約36週或更長時間，或在柳菩林組合物之投與後約48週或更長時間引起月經缺失。在一些個例中，該方法在超過約80%、超過約85%、超過約90%、超過約95%或約100%，或80%與100%之間的任一整數百分比至任一其他整數百分比之經柳菩林組合物治療之患者中引起月經缺失。此等結果可藉由緩釋柳菩林組合物單獨或與他莫昔芬或其他抗激素劑、芳香

酶抑制劑、CDK4/6抑制劑、PI3K抑制劑及/或mTOR抑制劑同時投與而獲得。

【0141】 在本發明之處理方法之例示性實施例中，向HR陽性乳癌患者皮下投與含約28 mg柳菩林游離鹼等效物(例如，約30 mg柳菩林醋酸鹽)之約0.375 mL體積之本發明之可流動緩釋組合物。相同組合物之維持劑量及柳菩林醋酸鹽之量較佳地經投與至少1個劑量、至少2個劑量、至少3個劑量、至少4個劑量、至少5個劑量、至少6個劑量、至少7個劑量、至少8個劑量、至少9個劑量、至少10個劑量、至少11個劑量、至少12個劑量、至少13個劑量、至少14個劑量、至少15個劑量、至少16個劑量、至少17個劑量、至少18個劑量、至少19個劑量、至少20個劑量或額外的劑量直至觀測到臨床進展型疾病或不可管理的毒性為止。涵蓋更長的治療期，包括更多治療週期。

【0142】 投與用於治療HR陽性乳癌的本發明之柳菩林醋酸鹽組合物的劑量、排程及方法揭示於下文實例中，但涵蓋其他劑量、排程及方法。

【0143】 所有公開案、專利及專利文獻均以引用的方式併入本文中，如同以引用的方式個別地併入一般。現將藉由以下非限制性實例說明本發明。

實例

實例1

藥物動力學模擬

【0144】 製備藥物動力學模擬以闡明每三個月注射兩個劑量之30 mg柳菩林醋酸鹽之投藥後的血清柳菩林濃度及藥物動力學(PK)參數估計

值。

【0145】 使用獲自經投與[ELIGARD[®] ((柳菩林醋酸鹽)可注射懸浮液)，每3個月22.5 mg (7.5 毫克/月)]之患有晚期前列腺癌之男性個體的血清柳菩林濃度資料執行模擬。預測3個月調配物之兩次30 mg柳菩林醋酸鹽注射(達成10毫克/月)之後的柳菩林之藥物動力學行為。使用Phoenix WinNonlin軟體(v 6.4; Certara Corporation, Princeton, NJ)執行模擬。

【0146】 圖1 (線性)及圖2 (對數線性)中呈現模擬血漿柳菩林濃度-時間曲線。估計假定2個給藥間隔內(每3個月一次)給藥以估計PK參數，包括各劑量之後的爆發動力學(表1)。亦估計PK參數不具有2個爆發(各劑量之後的一個；表2)。計算針對不同劑量之柳菩林醋酸鹽及自75:25 PLG可生物降解聚合物組合物釋放藥物之不同定時受控釋放曲線的C_{max} (圖3)。

表1：每3個月一次皮下投與柳菩林醋酸鹽注射液30 mg持續2個劑量之模擬PK參數估計值：所有模擬資料

統計量	T _{max} (天)	C _{max} (奈克/毫升)	AUC _{0- 84天} (天•奈克/毫升)	AUC _{84- 168天} (天•奈克/毫升)	AUC _{0- 168天} (天•奈克/毫升)	AUC _r (天•奈克/毫升)	C _{avg} (奈克/毫升)	C _{last} (奈克/毫升)
N	23	23	23	23	23	23	23	23
均值	0.196	171.443	208.659	206.577	415.236	208.659	2.484	0.392
SD	0.064	52.148	64.911	62.666	107.528	64.911	0.773	0.24
CV%	32.8	30.4	31.1	30.3	25.9	31.1	31.1	61.3
Min	0.17	68.63	92.67	36.64	228.66	92.67	1.1	0.15
中值	0.17	171.57	204.47	198.93	382.88	204.47	2.43	0.34
Max	0.33	284.62	368.14	298.26	636.72	368.14	4.38	1.23

N -值數目；SD -標準差；CV% -變化係數%；Min -最小值；Max -最大值；

C_{max} -觀察到之最大血漿濃度； T_{max} - C_{max} 之時間； $AUC_{x-y天}$ -給藥間隔內濃度-時間曲線下之模擬面積； AUC_{τ} -穩態下之濃度-時間曲線下之面積；

C_{avg} -穩態下之平均血漿濃度； C_{last} -穩態下最後觀察到之血漿濃度。

表2：每3個月一次皮下投與柳菩林醋酸鹽注射液30 mg持續2個劑量之模擬PK參數估計值：不具有給藥後血漿濃度爆發(每次注射後)

不具有爆發濃度之模擬資料

統計量	T_{max} (天)	C_{max} (奈克/毫升)	$AUC_{3-84天}$ (天•奈克/毫升)	$AUC_{87-168天}$ (天•奈克/毫升)	AUC_{τ} (天•奈克/毫升)	C_{avg} (奈克/毫升)	C_{last} (奈克/毫升)
N	23	23	23	23	23	23	23
均值	4.739	5.184	79.12	98.591	86.196	1.026	0.392
SD	5.61	2.179	39.302	44.362	39.226	0.467	0.24
CV%	118.4	42	49.7	45	45.5	45.5	61.3
Min	3	2.57	10.12	34.95	14.84	0.18	0.15
中值	3	4.91	63.08	87.23	70.48	0.84	0.34
Max	28	11.31	188.37	223.35	192.25	2.29	1.23

N -值數目；SD -標準差；CV% -變化係數%；Min -最小值；Max -最大值；

C_{max} -觀察到之最大血漿濃度； T_{max} - C_{max} 之時間； $AUC_{x-y天}$ -給藥間隔內濃度-時間曲線下之模擬面積； AUC_{τ} -穩態下之濃度-時間曲線下之面積；

C_{avg} -穩態下之平均血漿濃度； C_{last} -穩態下最後觀察到之血漿濃度。

實例2

人類臨床研究

【0147】 在人類患者中進行臨床研究以評估在乳癌患者中皮下投與柳菩林醋酸鹽之後的卵巢抑制。

【0148】 此臨床研究之主要目標為評估在大於85%之患有激素受體陽性(HR陽性)人類表皮生長因子受體2 (HER2)陰性乳癌之停經前人類女性個體中投與本發明之柳菩林醋酸鹽聚合物調配物之後雌二醇至停經後含量之抑制。

【0149】 該研究之次級目標為評估柳菩林醋酸鹽聚合物調配物在患有HR陽性、HER2陰性乳癌之停經前個體中之安全性及耐受性，且測定在患有HR陽性、HER2陰性乳癌之停經前個體中在柳菩林醋酸鹽聚合無調配物投與後的柳菩林醋酸鹽聚合物調配物之藥物動力學曲線及藥效動力學(PD)曲線。

【0150】 該研究實施為評估經設計以在3個月之給藥週期下以10毫克/月之速率釋放柳菩林醋酸鹽的30 mg柳菩林醋酸鹽懸浮液的可注射緩釋儲存物調配物(「柳菩林研究調配物」)抑制患有HR陽性、HER2陰性早期乳癌之停經前女性之卵巢功能之有效性的第3階段單一隊組開放標記研究。

【0151】 柳菩林研究調配物為提供於一次性套組中之用於皮下(SC)注射之柳菩林醋酸鹽30 mg懸浮液。套組由2-注射器混合系統、無菌針頭(18量規，5/8-吋)、控制濕氣攝入之矽膠乾燥袋組成。各注射器經單獨地包裝。一個注射器含有聚合物遞送系統而另一個含有凍乾的柳菩林醋酸鹽粉末。在構成時，柳菩林醋酸鹽以具有0.5 mL或更小之注射體積的單一劑量形式投與。聚合物遞送系統由聚-(DL-乳酸交酯-共-乙交酯[PLG])或含

溶解的聚(DL-乳酸交酯-共-乙交酯)-COO (PLGH)之N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP)組成。PLG共聚物具有75:25之DL-乳酸交酯與乙交酯莫耳比。PLG與NMP比率為45:55 (重量/重量%)。聚合物溶液最後藉由γ照射除菌。復原產物之最終組成提供於下表中。

組分	量
遞送的柳菩林醋酸鹽	30.0 mg ^a
遞送的PLG	158.6 mg
遞送的NMP	193.9 mg
注射體積 ^b	0.375 mL
總遞送量 ^b	382.5 mg

縮寫：LA = 柳菩林醋酸鹽；NMP = N-甲基-2-吡咯啉酮；PLG = 聚-(DL-乳酸交酯-共-乙交酯)；w/w = 重量/重量。

^a大約28 mg柳菩林游離鹼等效物中之結果。

^b按現有產品標籤資訊計，總注射體積及量為理論上的且由於在注射器及針頭中混合及滯留損耗，可在注射復原產物後更小。

【0152】 在復原及投藥之前，使2-注射器混合系統套組達至室溫至少30分鐘。2個注射器之內含物經混合後，在小於30分鐘內投與最終產物。

【0153】 人類個體參與該研究至多56週，包括至多4週之篩選期、48週治療期及最終治療期就診之4週內的研究就診結束。符合條件的個體進入2個群組中之1個的治療期：將同時接受他莫昔芬及柳菩林研究調配物的彼等個體或將在柳菩林研究調配物之第一次投與後6週開始藉由芳香酶抑制劑(AI) (來曲唑、阿那曲唑或依西美坦)之起始療法的彼等個體。研究設計示意圖呈現於圖4中。

【0154】 在圖4中所指示的時間點處，指定84±2天間隔(亦即，每12

週)以皮下注射形式投與柳菩林研究調配物持續48週。根據此等可商購藥物之產品標記以每日經口劑量形式投與他莫昔芬或AI療法。在治療期結束時，個體符合在體恤使用(擴增使用範圍)基礎下繼續治療。

【0155】 大約260名個體登記在該研究中，且所有合格個體接受柳菩林研究調配物。實施該研究之主要研究人員諮詢個體，判定個體是否將同時開始接受他莫昔芬及柳菩林研究調配物，或在柳菩林研究調配物之第一次投與後6週開始用來曲唑、阿那曲唑或依西美坦之治療。不允許針對柳菩林研究調配物之劑量調節。由研究人員決定進行他莫昔芬、來曲唑、阿那曲唑及依西美坦之劑量調節及/或他莫昔芬與AI之間的切換。

【0156】 視需要，個體提前停止該研究，且在排程治療問診結束時努力收集所有臨床及實驗室資料且出於安全追蹤個體，且研究人員儘可能充分地完成且報導個體停藥原因。

【0157】 登記個體滿足所有以下納入準則：

1. 能夠理解此研究之研究性本質並在參與試驗之前提供書面知情同意。
2. 在18歲與55歲之間(包括端點)之停經前女性。
3. 患有確診的I、II、III、IV期HR陽性、HER2陰性乳癌。
4. 為內分泌療法+卵巢抑制之候選者。
5. 停經前狀態定義為：
 - a. >30 pg/mL之基線E2；
 - b. 最近月經期在過去12個月內；及/或
 - c. 在療法誘導之閉經的情況下，血漿雌二醇必須為 >30 pg/mL及/或FSH必須為 >40 IU/mL。

【0158】 登記個體並不滿足任一以下排除準則：

1. 具有 $<15.00 \text{ kg/m}^2$ 之身體質量指數(BMI)。
2. 哺乳期女性。
3. 生命預期 < 12 個月。
4. 活性或持續存在的非乳房惡性腫瘤。
5. 具有 ≥ 3 之東部腫瘤協作組 (Eastern Cooperative Oncology Group；ECOG)效能狀態。
6. 在乳癌診斷之前1年內的先前他莫昔芬、其他選擇性雌激素受體調節劑(例如，雷諾昔酚)或拮抗劑(例如，氟維司群)、芳香酶抑制劑/滅活劑、mTOR抑制劑或激素替代療法。
7. 自乳癌診斷以來之先前新輔助或輔助內分泌療法。
8. 任一其他醫學病狀或嚴重的間發疾病或存在臨床上關於身體檢查、實驗室測試、病史之顯著發現，在研究人員看來其可能干擾試驗實施、個體安全或研究結果解釋。
9. 在乳癌診斷之前1年內已接受及/或先前接受GnRH類似物之個體。
10. 將妨礙研究順應性之精神、成癮或其他病症。
11. 在過去6個月內使用任何娛樂性藥物(可卡因、安非他明、巴比妥酸鹽、苯并二氮呋及嗎啡鹼)或藥物或酒精濫用歷史，或關於尿液藥物/酒精篩檢之陽性結果(單一重新測試可在初始結果之2週內投與)。
12. 易於影響個體安全及/或影響藥物之PK及激素評定之藥品，包括(但不限於)：
 - a. 篩選之前30天內經口或經皮激素療法；

- b. 篩選之前30天內雌激素、孕酮或雄激素；及/或
- c. 篩選之前30天內激素避孕藥。

13. 對於GnRH、GnRH促效劑類似物或IP之組分中之任一者的已知超敏性、特質性或過敏性反應。

14. 在整個研究中與男性伴侶性活動且並不願意使用非激素避孕方法的女性個體。

15. 在篩選時及/或第0天具有陽性血清驗孕測試之生育可能性女性。

16. 不可接受的血液學狀態：

- a. 血紅蛋白 ≤ 9 g/dL；
- b. 絕對嗜中性白血球計數 ≤ 1500 個細胞/微升；及/或
- c. 血小板計數 $\leq 75,000$ 個細胞/微升。

17. 不可接受的肝功能：

- a. 丙胺酸轉胺酶(ALT) $\geq 2 \times$ 正常值上限(ULN)；
- b. 天冬胺酸胺基轉移酶(AST) $\geq 2 \times$ ULN；
- c. 膽紅素 $\geq 2 \times$ ULN；及/或
- d. 鹼性磷酸酶 $\geq 2 \times$ ULN。

18. 不可接受的腎功能：

- a. 肌酐 $\geq 3 \times$ ULN；及/或
- b. 肌酐清除 ≤ 30 毫升/分鐘。

19. 在柳菩林研究調配物之第一劑量之前60天內暴露於任何研究性試劑，由研究人員及發起人/DSMB決定。

20. 在接受柳菩林研究調配物之第一劑量之前90天內捐獻及/或損耗血液(1單位或350 ml)。

【0159】 個體可出於以下原因中之任一者停止研究：

1. 個體同意停藥。
2. 研究人員決定。
3. 個體懷孕。
4. 在研究人員之判斷中，個體之病狀變化使得個體不可接受用該研究藥物之進一步治療。
5. 在研究人員之判斷中，一或多種嚴重不良事件(AE)使得個體不可接受進一步研究藥物治療。
6. 個體不服從該研究協定。
7. 由發起人、機構審查委員會(IRB)或獨立倫理委員會(IEC)或其他監管機構結束該研究。
8. 在第6週後的2次連續就診下個體無法將雌二醇抑制至停經後含量(< 20 pg/mL)。

【0160】 此研究為開放標記研究，且所有登記個體接受柳菩林研究調配物。研究人員諮詢個體，決定個體是否接受用他莫昔芬、來曲唑、阿那曲唑或依西美坦之伴隨治療。該研究並不針對他莫昔芬或來曲唑/阿那曲唑/依西美坦治療進行分級。接受他莫昔芬之彼等患者接受每日一次20 mg或每日兩次10 mg藉由錠劑或溶液經口投與之他莫昔芬。接受芳香酶抑制劑之彼等患者接受每日一次經口服用的一個2.5 mg錠劑之來曲唑；或每日一次經口服用的一個1 mg錠劑之阿那曲唑；或每日一次經口服用的一個25 mg錠劑之依西美坦。

【0161】 以皮下注射形式投與柳菩林研究調配物。選擇用於注射柳菩林研究調配物的具體位置為具有充分柔軟或鬆散皮下組織的區域(例

如，上部或中部腹部區域)。避免肌肉或纖維性皮下組織之區域或可能經摩擦或壓縮的(例如，經皮帶或布腰帶)之部位。使研究藥物注射部位「麻木」之外用或局部麻醉劑係准許的，但以伴隨藥品形式記錄，包括其投藥時間。

【0162】 在篩選期，個體簽署知情同意且基於人口統計資料、包括生命體徵、ECOG狀態、過去醫學/手術歷史、藥品歷史、心電圖(ECG)之身體檢查及實驗室研究(包括基線雌酮[E1]、雌二醇、FSH及LH)進行篩選。在篩選時及在每次問診時收集月經狀態。在篩選時及在每次給藥問診時記錄BMI。

【0163】 符合條件的個體進入2個群組中之1個的治療期：將同時接受他莫昔芬及柳菩林研究調配物之彼等個體或如藉由研究人員所判定在柳菩林研究調配物之第一次投與後6週開始利用來曲唑、阿那曲唑、或依西美坦之起始療法之彼等個體。兩個群組在第0天接受柳菩林研究調配物之第一次投與。在第84天(第12週)、第168天(第24週)及第252天(第36週)投與柳菩林研究調配物之後續3個劑量。 ± 3 天之窗口經允許用於柳菩林研究調配物之投與。研究個體報導用於此等日子之IP投藥之臨床部位及給藥後8小時之評定。

【0164】 在第2週、第4週及第6週進行額外的個體訪視。在基線(第0天)、第6週、第12週、第24週、第36週及第48週收集所有個體的血液樣本以用於PK及PD評定。在柳菩林研究調配物投與之前30分鐘收集給藥問診時收集的樣本。在第0週及第12週進行給藥問診時，給藥前血液樣本之後接著在投藥後4小時及8小時收集的樣本。

【0165】 對於20名個體之子集，前24週內的額外問診對於收集PK

樣本係必須的。藉由高敏感性驗證液相層析-串聯式質譜方法量測在第2週、第4週、第6週、第12週、第24週、第36週及第48週收集的來自樣本之雌二醇。在預先指定時間點將各自用於量測E1、雌二醇、FSH、LH及孕酮之十五個3 mL血液樣本收集於含有K₂EDTA抗凝血劑之試管中。激素分析方法概述在下表中：

激素分析

激素(單位)	分析方法	定量之下限
E1 (pg/mL)	非共軛雌酮LC/MS/MS	2.5
E2 (pg/mL)	LC/MS/MS	1
FSH (mIU/mL)	ELISA	1
LH (mIU/mL)	ELISA	1
孕酮(pg/mL)	LC/MS/MS	20

縮寫：E1 =雌酮；E2 =雌二醇；ELISA =酶聯免疫吸附分析；FSH =濾泡刺激素；LC =液相層析；LH =促黃體生成激素；MS =質譜分析。

【0166】 完成治療期後，個體符合在整個體恤使用(擴增使用範圍)中繼續用柳菩林研究調配物治療達至額外4年。

【0167】 柳菩林含量之穩態及/或給藥前濃度為在柳菩林研究調配物之第一次投藥後1個月且在後續投藥之前的各評定時刻收集的柳菩林濃度之統計描述。提供各劑量與完整治療期之間的全身性柳菩林濃度之穩定狀態下在給藥間隔內的濃度曲線下面積(曲線下面積，AUC_{tau ss})。在各給藥間隔期間測定最大血清柳菩林濃度(最大濃度[C_{max}]或穩定狀態下最大濃度[C_{max ss}])以及達至C_{max}之時間及達至C_{max ss}之時間(各別地T_{max}及T_{max ss})。根據給藥前(緊接在劑量投藥之前的濃度)濃度估計穩態平均濃度及達至穩態之時間。

【0168】 在整個研究參與中監測個體之AE發生率以及生命體徵及實

驗室資料的變化。在有醫療指示時可根據研究人員決定執行婦科醫學檢查。

【0169】 可在篩選時、在試驗過程期間週期性地及在研究問診結束時量測血糖量、經糖基化血紅蛋白以及電解質及骨骼密度。

【0170】 收集所有研究個體之關於疾病分類法(組織學類型及癌瘤階段)及疾病之診斷性影像/程度的資料，且TNM分類法系統將用於對疾病程度進行分級。在初始篩選問診期間獲得完整的人口統計及病史資訊，且收集過去60天的所有併發性醫學病狀及任何顯著的醫學病狀(例如，住院、手術、先前癌症史等)。此後，收集不利事件之任何資訊及報導作為不良事件(AE)。AE為在登記臨床研究之後的非期望醫學病狀之出現或預先存在的醫學病狀之惡化，包括(但不限於)在暴露於醫藥產品之後或期間，無論是否與該產品偶然相關。在臨床研究中，AE可包括任何時間，包括基線或清除期，即使已經不投與研究治療時出現的非期望醫學病狀。嚴重不良事件(SAE)為滿足以下中之一或多者的AE：引起死亡、即將危及生命、要求個體住院或延長現有住院、導致持久性或顯著殘疾或失能、導致先天性異常或出生缺陷、為可使個體陷入危險或可能需要醫學干預以預防此等結果中之任一者的重要醫學事件。出人意料的不利反應為不符合可應用產品資訊之關於任何劑量下之柳菩林研究調配物之投藥的任何不良及非預期反應。

【0171】 記錄在各研究期間(個體之參與直至此研究結束)投與的所有伴隨藥品治療。自各研究參與者獲得並記錄之生命體徵量測包括收縮及舒張血壓、心率、呼吸或脈搏率及體溫(在個體已在坐立位置休息至少5分鐘後記錄血壓及心率)。對所有研究個體執行身體檢查(PE)，包括對皮

膚、頭部、眼睛、耳朵、鼻及咽喉、淋巴結、心臟、胸腔、肺、腹部、肢體及神經，包括身高及體重之檢查。在各給藥間隔之開始及結束時記錄BMI。在篩選時實施完整的PE。隨後，實施簡化的PE，但可由研究人員決定實施完整的PE。

【0172】一式三份地獲得12導聯ECG且包括心率、PR間期、QRS持續時間、QT間期及校正QT (QTc)間期(在評定之前個體已在仰臥位置休息至少10分鐘後進行ECG量測)。由研究人員決定重複任何正常範圍外之ECG結果。視為臨床上顯著的任何正常範圍外之結果經記錄作為不良事件。使用雙能量X射線吸收量測法(DEXA)掃描量測骨骼密度。

【0173】在當地實驗室對各研究參與者執行血液學及臨床化學實驗室分析且包括完整血球計數、白血球計數及尿分析。

【0174】在第6週問診時自研究參與者收集的血液樣本評估展示大於85%之研究個體具有小於20 pg/mL之雌二醇量，其指示卵巢抑制。

【0175】自用柳菩林研究調配物及他莫昔芬治療之研究參與者收集的血液樣本之額外評估展示在該研究之第12週、第24週、第36週及第48週中之一或多者時大於85%之彼等研究個體具有小於20 pg/mL之雌二醇量。

【0176】自用柳菩林研究調配物及來曲唑、阿那曲唑或依西美坦治療之研究參與者收集的血液樣本之額外評估展示在該研究之第12週、第24週、第36週及第48週中之一或多者時大於85%之彼等研究個體具有小於2.7 pg/mL之雌二醇量。

【0177】自所有研究參與者收集的血液樣本之額外評估展示在該研究之第6週、第12週、第24週、第36週及第48週中之一或多者時大於85%

之彼等研究個體具有小於40 IU/L之FSH量。

【0178】 研究參與者資料之額外評估展示在第6週、第12週、第24週、第36週及第48週中之一或多者時大部分參與者報導月經缺失。

【0179】 藉由對在第6週、第12週、第24週、第36週及第48週收集的研究參與者血液樣本之分析測定基線雌二醇及FSH含量的百分比變化(自在柳菩林研究調配物之第一劑量之前自各研究參與者收集的「基線含量」)。類似地，測定在6、12、24、36及48週時具有臨床上顯著抑制的平均血清LH含量(相較於基線含量)的研究個體數(百分比)。類似地，測定在6、12、24、36及48週時具有臨床上顯著抑制的平均血清FSH含量(相較於基線含量)的研究個體數(百分比)。類似地，在6、12、24、36及48週時測定研究個體之血清E1及孕酮含量之統計變化(相較於基線含量)。

【0180】 上文所述的各種特徵及過程可彼此獨立地實施，或可以各種方式組合。所有可能組合及子組合意欲屬於本發明之範疇內。另外，可在一些實施方案中省略某些方法或過程區塊。本文中所描述的方法及過程亦不限於任何特定順序，且區塊或與其有關的狀態可以適當的其他順序執行。舉例而言，可以除經特定揭示之彼次序之外的次序執行所描述的區塊或狀態，或多個區塊或狀態可在單個區塊或狀態中進行組合。可連續地、並行地或以一些其他方式執行實例區塊或狀態。可將區塊或狀態添加至所揭示之實例實施例或自其移除該等區塊或狀態。本文中所描述之實例系統及組件可不同於描述進行組態。舉例而言，可將元件添加至所揭示之實例實施例，自其移除，或相較於該等實例實施例進行重新配置。

【0181】 除非另外特定陳述或在如所使用的上下文中以其他方式理解，否則本文中所使用之條件性語言，諸如「可(can/could)」、「可能

(might/may)」、「例如(e.g.)」及其類似者外加其他，通常意欲傳達某些實施例包括(而其他實施例不包括)某些特徵、元件及/或步驟。因此，此條件性語言大體上並非意欲暗示特徵、元件及/或步驟無論如何為一或多個實施例所需要的，或一或多個實施例必需包括用於在具有或不具有作者輸入或提示情況下決定此等特徵、元件及/或步驟是包括於任一特定實施例中或有待於在任一特定實施例中執行的邏輯。術語「包含」、「包括」、「具有」及其類似者意義相同且以開放的方式包容性地使用，且並不排除額外元件、特徵、動作、操作等。此外，術語「或」以其包含性的含義使用(且不以其排他性含義)使得當用於(例如)連接元件列表時，術語「或」意為列表中之元件中之一者、一些或全部。

【0182】 儘管已描述某些實例實施例，但此等實施例僅藉助於實例呈現，且不欲限制本文所揭示之本發明之範疇。隨附申請專利範圍及其等效物意欲涵蓋將落入本文中所揭示之本發明之某種範疇及精神內的此等形式或修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種緩釋組合物之用途，其係用以製備用於保持三個月時段抑制個體之雌二醇(E2)含量至小於20 pg/mL之藥品，其中該緩釋組合物包含：

a. 有機溶劑；

b. 柳菩林或其醫藥學上可接受之鹽，其中柳菩林之游離鹼等效物的量為26 mg至30 mg；及

c. 可生物降解聚合物，其包含具有乳酸交酯與乙交酯單體之莫耳比為70:30至80:20之聚(乳酸交酯-共-乙交酯) (PLG)之共聚物區段，其中該可生物降解聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中該可生物降解聚合物之至少一個遠端基團經經基封端，

其中：

該緩釋組合物經調配用於皮下投藥；及

在與體液接觸之後，該有機溶劑耗散且形成原位固體或半固體儲存物。

【請求項2】

一種製品之用途，其係用以製備用於保持三個月時段抑制個體之雌二醇(E2)含量至小於20 pg/mL之藥品，其中該製品包含：

a. 第一容器，其包含柳菩林或其醫藥學上可接受之鹽，其中柳菩林之游離鹼等效物之量為26 mg至30 mg；及

b. 第二容器，其包含有機溶劑及包含具有乳酸交酯與乙交酯單體之莫耳比為70:30至80:20之聚(乳酸交酯-共-乙交酯) (PLG)之共聚物區段的可生物降解聚合物，其中該可生物降解聚合物實質上不具有可滴定羧酸

基，且其中該可生物降解聚合物之至少一個遠端基團經羥基封端；

其中：

當該第一及第二容器之該等內含物經混合時，所得組合物為可流動緩釋組合物；及

在與體液接觸之後，該有機溶劑耗散且形成原位固體或半固體儲存物。

【請求項3】

一種緩釋組合物之用途，其係用以製備用於抑制患有激素受體陽性乳癌之個體之卵巢功能之藥品，其中該緩釋組合物包含：

a. 有機溶劑；

b. 柳菩林或其醫藥學上可接受之鹽，其中柳菩林之游離鹼等效物的量為26 mg至30 mg；及

c. 可生物降解聚合物，其包含具有乳酸交酯與乙交酯單體之莫耳比為70:30至80:20之聚(乳酸交酯-共-乙交酯) (PLG)之共聚物區段，其中該可生物降解聚合物實質上不具有可滴定羧酸基，且其中該可生物降解聚合物之至少一個遠端基團經羥基封端，

其中：

該緩釋組合物經調配用於皮下投藥；及

在與體液接觸之後，該有機溶劑耗散且形成原位固體或半固體儲存物。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之用途，其中柳菩林之該醫藥學上可接受之鹽為柳菩林醋酸鹽，且該緩釋組合物包含30 mg之柳菩林醋酸鹽。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之用途，其中乳酸交酯與乙交酯單體之該莫耳比為75:25。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該可生物降解聚合物具有15 kDa至45 kDa之重量平均分子量。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該可生物降解聚合物以該緩釋組合物之35重量%至60重量%之量存在。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該有機溶劑係選自由以下組成之群：N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、丙酮、昔蘭尼(cyrene)、丁內酯、 ϵ -己內酯、己內醯胺、N-環己基-2-吡咯啉酮、二乙二醇單甲醚、二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯啉酮、甘油縮甲醛、聚乙二醇四氫呋喃甲基醚、N-羥乙基-2-吡咯啉酮、亞異丙基丙三醇、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苯甲酯(BnBzO)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯20、聚乙二醇35、聚乙二醇(PEG)、氫化蓖麻油、聚乙二醇40氫化蓖麻油、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、苯甲醇、正丙醇、異丙醇、第三丁醇、碳酸仲丙酯、丙二醇、2-吡咯啉酮、 α -生育酚、三醋酸甘油酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯酯三丁酯、檸檬酸乙醯酯三乙酯、檸檬酸三乙酯、其酯及其組合。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該緩釋組合物能夠將該個體之雌二醇(E2)含量抑制至小於10 pg/mL，保持三個月時段。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該緩釋組合物能夠將該個體之濾泡刺激素(FSH)含量抑制至小於40 IU/L。

【請求項11】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該緩釋組合物能夠抑制該個體之平均血清促黃體生成激素(LH)含量。

【請求項12】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該個體接受用於乳癌之內分泌療法。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中該內分泌療法為選擇性雌激素受體調節劑(SERM)。

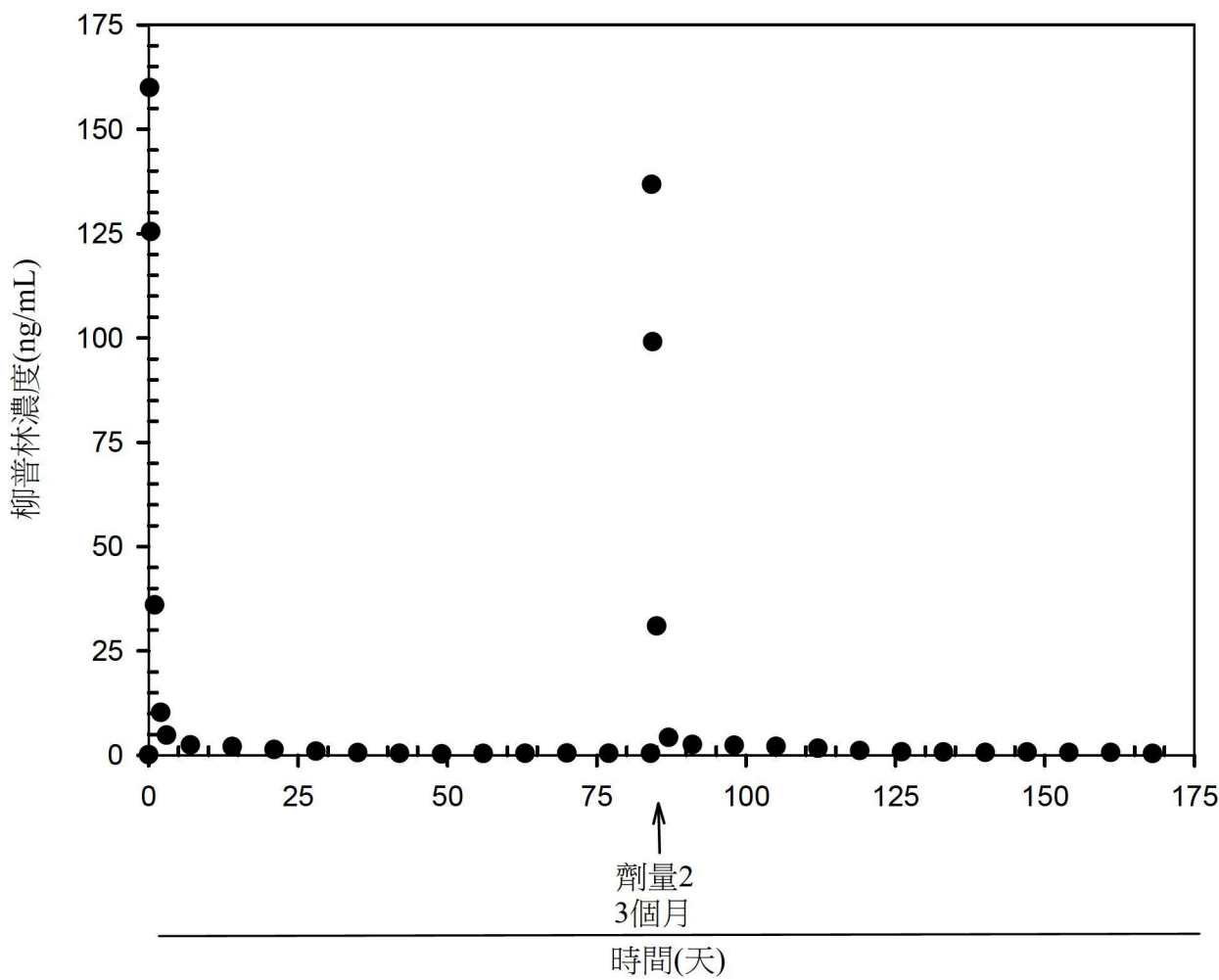
【請求項14】

如請求項12之用途，其中該內分泌療法為選擇性雌激素受體降解劑(SERD)。

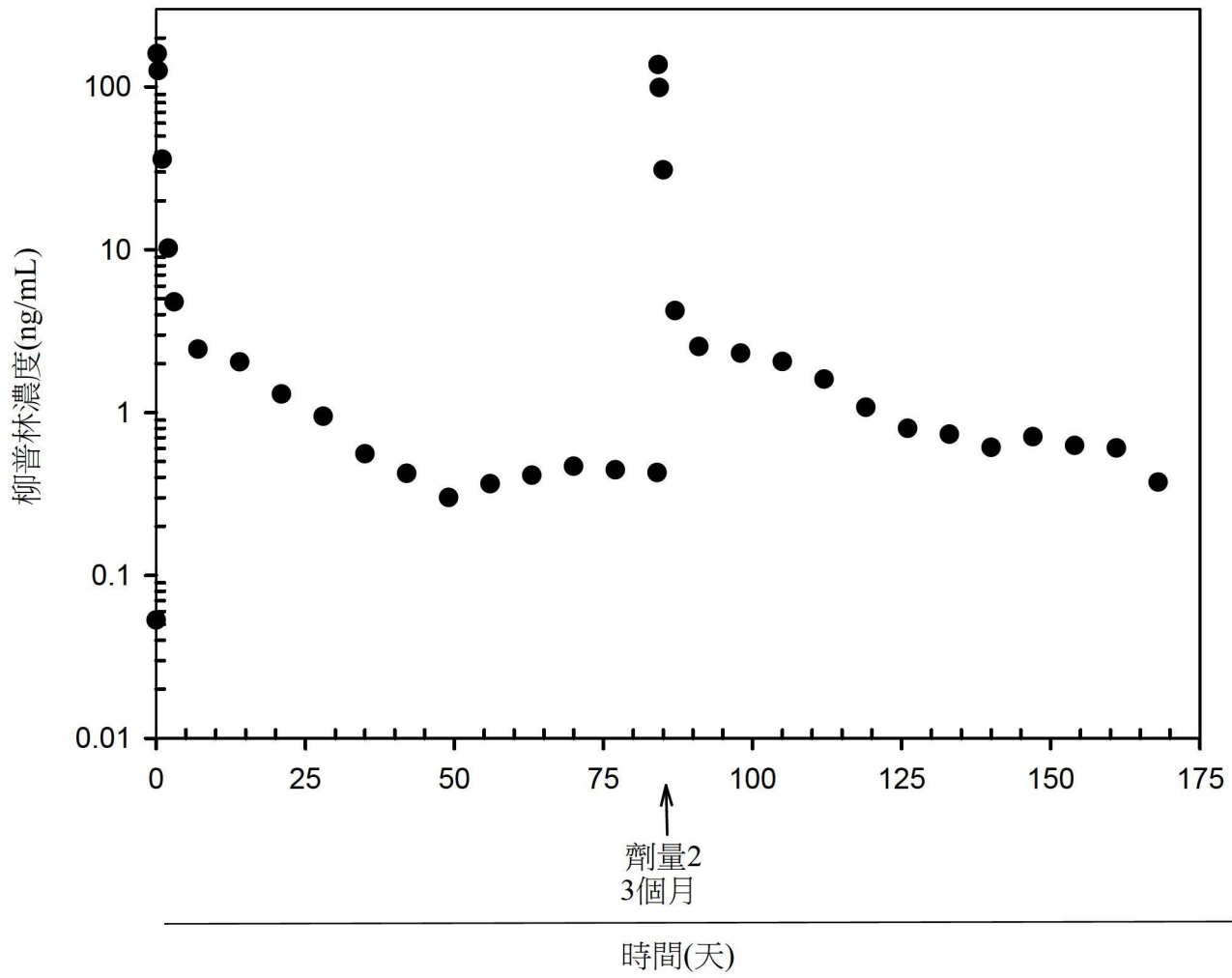
【請求項15】

如請求項12之用途，其中該內分泌療法為芳香酶抑制劑(AI)。

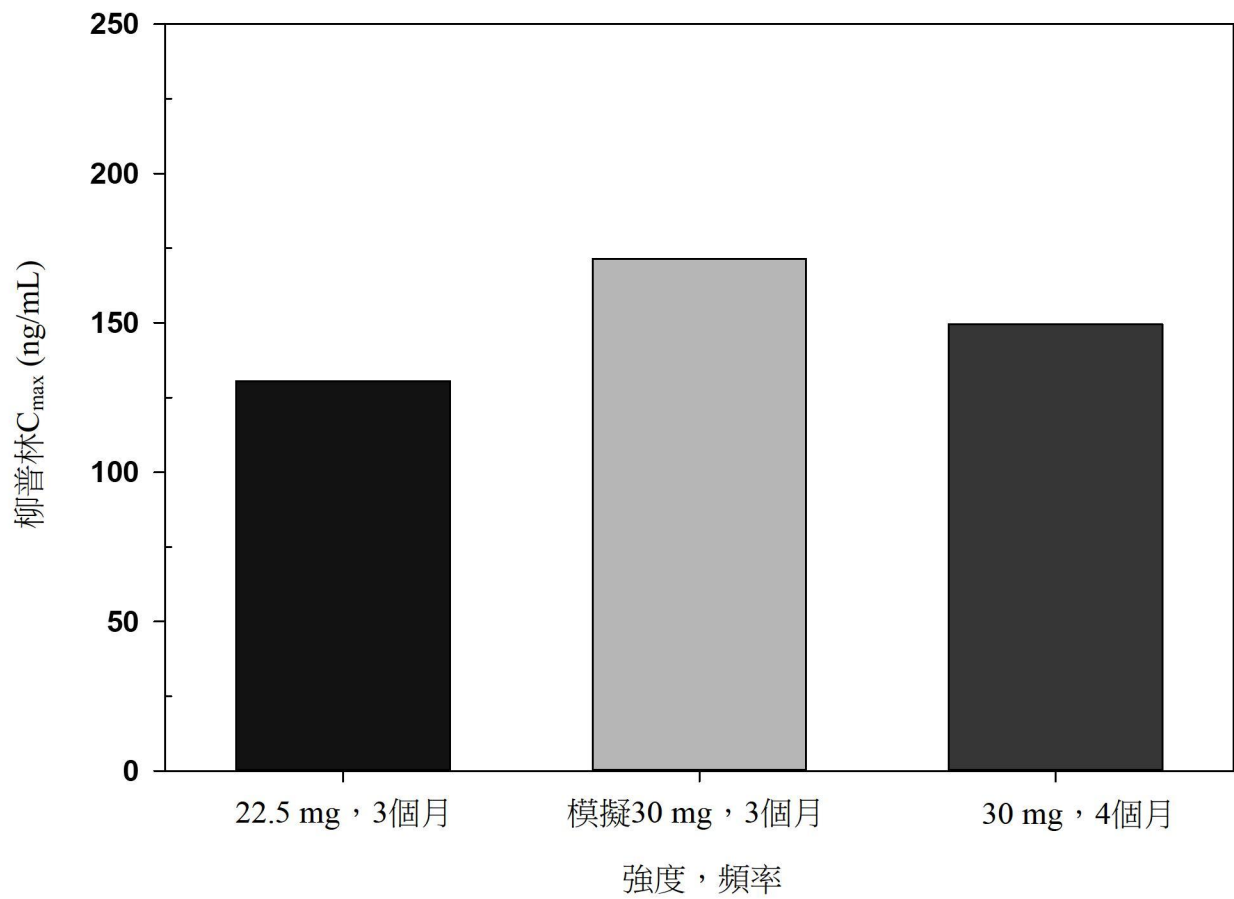
【發明圖式】



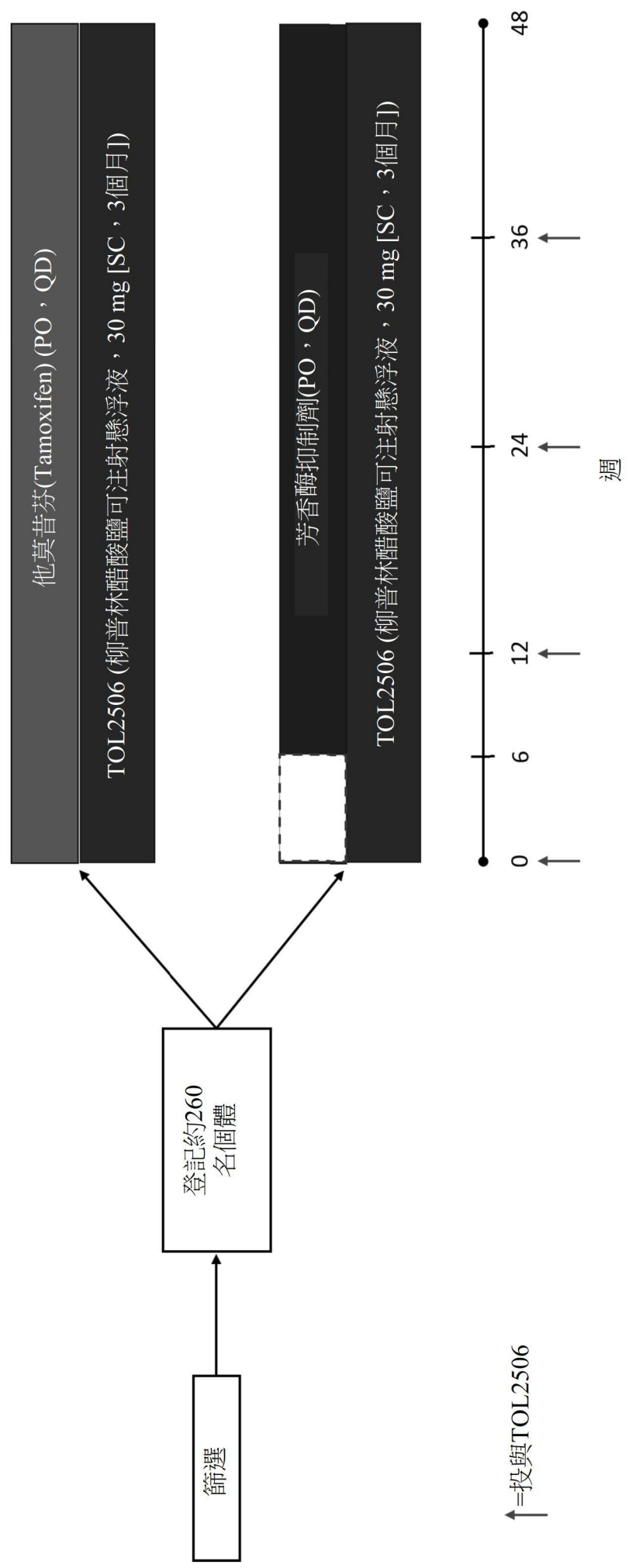
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】