

發明專利說明書 200529883

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P3134728

※申請日期：P3, 11, 12

※IPC 分類：A61K 9/16, 38/31,

一、發明名稱：(中文/英文)

C07K 14/655

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 科隆尼卡

CANONICA, ARTHUR

2. 華納 帝提克

DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬庫司 艾漢
AHLHEIM, MARKUS
2. 麥克 歐斯柏恩
AUSBORN, MICHAEL
3. 奧利弗 蘭柏特
LAMBERT, OLIVIER
4. 馬克 雷曼史崔尼特爾
RIEMENSCHNITTER, MARC

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 法國 FRANCE
4. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2003 年 11 月 14 日；0326602.0

2. 英國；2004 年 03 月 19 日；0406241.0

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

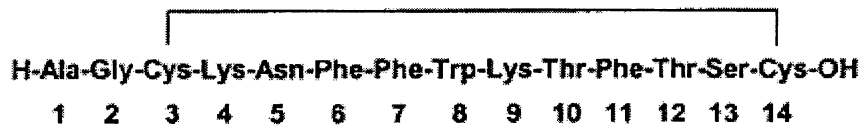
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

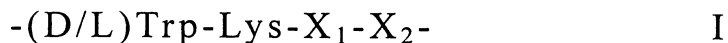
本發明係關於包含生長抑素類似物之微粒，且係關於包含該等微粒之醫藥組合物。

【先前技術】

生長抑素係具有以下結構的十四肽：



尤其相關之生長抑素類似物已描述（例如）於WO 97/01579及WO 02/10192中。該等生長抑素類似物包含式I之胺基酸序列

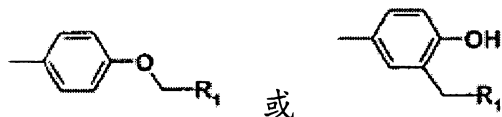


其中， X_1 為式(a)或(b)基團



其中R₁為視情況經取代之苯基，其中該取代基可為鹵素、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，

R_2 為 $-Z_1-CH_2-R_1$ 、 $-CH_2-CO-O-CH_2-R_1$



其中 Z_1 為 O 或 S，且

X₂為於C_α側鏈上具有一芳族殘基之α-胺基酸，或為選自以下各物之胺基酸單元：Dab、Dpr、Dpm、His、(Bzl)HyPro、噻吩基-Ala、環己基-Ala及第三丁基-Ala，該序列之Lys殘

基對應於天然生長抑素14之Lys⁹殘基。

此等化合物下文稱為本發明之化合物。

【發明內容】

如本文中所使用之"生長抑素類似物"意謂自天然發生之生長抑素14所衍生之直鏈肽或環肽，其包含式I序列，且其中還省略了一或多個胺基酸單元及/或藉由一或多個其它胺基酸基團置換，及/或其中一或多個官能基係已藉由一或多個其它官能基置換，及/或一或多個官能基係已藉由一個或數個其它等排基團置換。大體而言，該術語涵蓋天然生長抑素14的所有經改質之衍生物，包含對至少一種如下文所界定之生長抑素受體亞型具有奈米範圍內之結合親合力的上述式I序列。

較佳地，生長抑素類似物為其中於生長抑素14之第8至11位上之殘基係由如前所界定之式I序列來表示的化合物。

更佳地，生長抑素類似物為包含六肽單元之如前所揭示之化合物，該六肽單元於第3至6位上之殘基包含式I序列。尤其較佳係一生長抑素六肽，其中該六肽單元於第1及2位上之殘基可為任何於此項技術中已知者，例如由A.S. Dutta於Small Peptides，第19卷，第292-354頁，Elsevier，1993中所揭示，或作為生長抑素14之Phe⁶及/或Phe⁷之取代基。

尤其更佳地，生長抑素類似物為其中之六肽單元呈環狀之化合物，(例如)其具有在第六位殘基之 α -羰基與第1位殘基之 α -胺基之間的直接肽鍵。

當式I序列中之Lys、X₁及X₂具有L組態時，Trp可具有D

組態或L組態。較佳地，Trp具有D組態。

X_1 較佳為式(a)或(b)之殘基， R_2 較佳為

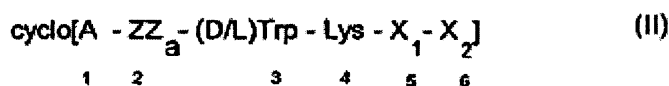


當 X_2 於 C_α 側鏈上包含一芳族殘基時，其可適當地為一天然或非天然 α -胺基酸，例如Phe、Tyr、Trp、Nal、Pal、苯并噻吩基-Ala、Tic及甲狀腺原胺酸(thyronin)，較佳為Phe或Nal，更佳為Phe。 X_2 較佳為於 C_α 側鏈上帶有一芳族殘基之 α -胺基酸。

當 R_1 為經取代之苯基時，其可適當地經鹵素、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基(例如)於鄰及/或對位上取代。更佳地， R_1 為未經取代之苯基。

Z_1 較佳為O。

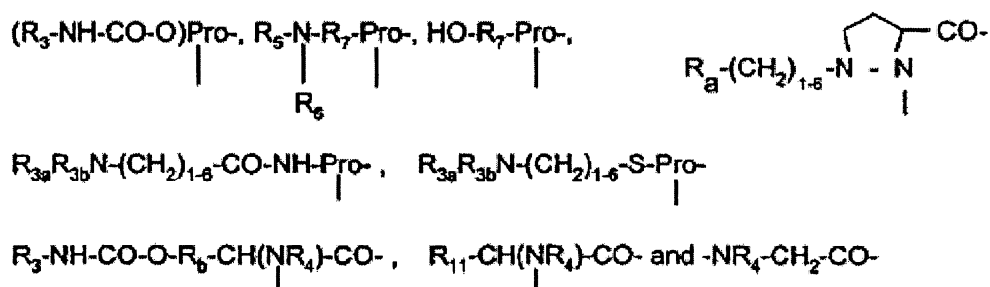
本發明之代表性化合物為(例如)式(II)化合物，



其中

X_1 及 X_2 如上所界定，

A係選自以下各物之二價殘基：Pro，

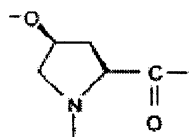


其中 R_3 為 $NR_8R_9-C_{2-6}$ 伸烷基、胍基- C_{2-6} 伸烷基或 C_{2-6} 伸烷基

-COOH, R_{3a} 為 H、 C_{1-4} 烷基或獨立地具有給定於 R_3 之意義中之一種, R_{3b} 為 H 或 C_{1-4} 烷基, R_a 為 OH 或 NR_5R_6 , R_b 為 $-(CH_2)_{1-3}-$ 或 $-CH(CH_3)-$, R_4 為 H 或 CH_3 , R_{4a} 為視情況之環經取代之苯甲基, R_5 及 R_6 各自獨立地為 H、 C_{1-4} 烷基、 ω -胺基- C_{1-4} 伸烷基、 ω -羥基- C_{1-4} 伸烷基或鹽基, R_7 為直接鍵或 C_{1-6} 伸烷基, R_8 及 R_9 各自獨立地為 H、 C_{1-4} 烷基、 ω -羥基- C_{2-4} 伸烷基、鹽基或 $CH_2OH-(CHOH)_c-CH_2-$, 其中 c 為 0、1、2、3 或 4, 或 R_8 及 R_9 與其所附著之氮原子一起形成可包含另一雜原子之雜環基團, 且 R_{11} 視情況為環部分經取代之苯甲基、 $-(CH_2)_{1-3}-OH$ 、 $CH_3-CH(OH)-$ 或 $-(CH_2)_{1-5}-NR_5R_6$, 且 ZZ_a 為天然或非天然之 α -胺基酸單元。

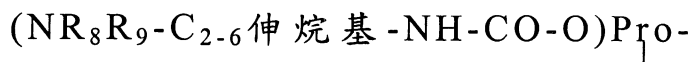
ZZ_a 可具有 D 組態或 L 組態。當 ZZ_a 為天然或非天然之 α -胺基酸單元時, 其可適當地為(例如) Thr、Ser、Ala、Val、Ile、Leu、Nle、His、Arg、Lys、Nal、Pal、Tyr、Trp、視情況之環部分經取代的 Phe 或 N^α -苯甲基-Gly。當 ZZ_a 為 Phe 時, 其苯環可經(例如) NH_2 、 NO_2 、 CH_3 、 OCH_3 或鹵素取代, 較佳於對位取代。當 ZZ_a 為 Phe 時, 其苯環較佳未經取代。

當 A 包含一 Pro 胺基酸殘基時, 任何存在於脯胺酸環上之取代基(例如 $R_3-NH-CO-O-$ 等等)較佳係位於第 4 位置。此經取代之脯胺酸殘基可以順式形態(例如)



以及反式形態存在。每一幾何異構物各自及其混合物均為本發明之化合物。

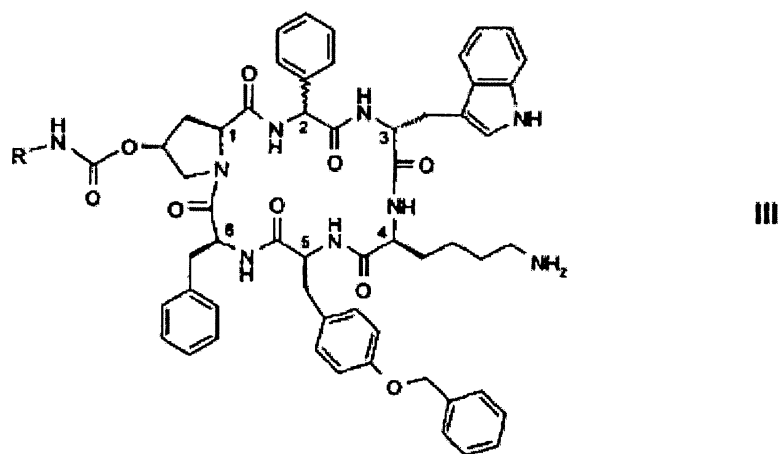
當 A 為



其中 NR_8R_9 形成雜環基團，此基團可為芳族或飽和的，且可包含一個氮原子或一個氮原子及選自氮及氧之第二個雜原子。該雜環基較佳為(例如)吡啶基或嗎啉基。此殘基中之 C_{2-6} 伸烷基較佳為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

任何如 A 中之 R_5 、 R_6 、 R_8 及 R_9 之鹽基均可為(例如) $\text{R}_{12}\text{CO-}$ ，其中 R_{12} 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 環烷基或苯甲基，較佳為甲基或乙基。當 A 中之 R_{4a} 或 R_{11} 為環部分經取代之苯甲基時，該苯環可經如上所指明之對於 ZZa 之取代。

尤其較佳為以游離形態、鹽形態或經保護形態之式 III 化合物：



其中 C-2 處之組態為 (R) 或 (S) 或其混合物，且

其中 R 為 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}\text{-C}_{2-6}$ 伸烷基或胍基- C_{2-6} 伸烷基，且 R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基。

較佳地，R 為 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}\text{-C}_{2-6}$ 伸烷基。較佳之式 III 化合物為彼等以游離形態、鹽形態及經保護形態者，其中 R 為 2-氨基

- 乙基，意即環 [$\{4-(\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O-})\text{Pro}\}$ -Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe](本文中稱作化合物 A) 及環 [$\{4-(\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O-})\text{Pro}\}$ -DPhg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe]。Phg 意謂 $\text{-HN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)-CO-}$ ，且 Bzl 意謂苯甲基。

本發明之經保護形態化合物對應於其中至少一個胺基係受保護且藉由去保護作用(較佳為生理可移除)生成式 II 或 III 化合物的生長抑素類似物。適當之胺基保護基團係(例如)如 "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, J. Wiley & Sons NY (1981), 第 219-287 頁所揭示，其內容係以引用的方式併入本文中。此胺基保護基團之實例為乙醯基。

本發明之化合物，例如式 III 化合物，諸如化合物 A，可以(例如)游離或鹽形態存在。鹽包括與(例如)無機酸、聚合酸或有機酸之酸加成鹽，例如與鹽酸、乙酸、乳酸、天冬胺酸、苯甲酸、琥珀酸或雙羧萆酸之酸加成鹽。酸加成鹽可以單價鹽或二價鹽存在，(例如)此視加入 1 或 2 酸等效物而定。舉例而言，對於化合物 A 之較佳之鹽為包括單鹽及二鹽在內的乳酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、琥珀酸鹽及雙羧萆酸鹽，更佳為天冬胺酸二鹽及雙羧萆酸單鹽。

根據習知之方法可製備本發明之化合物。

通常，本發明之化合物係經體液系統運送，例如以非經腸方式。然而尤其是在反覆投藥中，非經腸方式投藥可能非常疼痛。為將對患者注射之次數降至最低，應投藥適當的儲存調配物。

吾等已發現投藥包含(例如)經嵌入至生物相容性藥理學上可接受之聚合物中且懸浮於適當媒劑中之生長抑素類似物的微粒給予所有或大體上所有活性劑歷經延長時期之釋放時間，例如數週高達6個月，較佳為歷時至少4週。

相應地，本發明提供包含(例如)嵌入至生物相容性藥理學上可接受之聚合物中之本發明化合物的微粒，及包含該等微粒之醫藥上的儲存調配物。

以該等微粒之乾重計，本發明之化合物可約1至約60%之量存在，更通常為約10至約50%，較佳為約20至約40%，甚至更佳為約25%至約35%。

較佳地，用以製備該等微粒之本發明之化合物為非晶系粉末，其具有約0.1微米至約15微米之粒子尺寸，較佳為低於約5微米，甚至更佳為低於約3微米。

本發明之化合物之粒子尺寸分佈可影響該藥物自微粒中之釋放曲線。通常，粒子尺寸愈小，於最初擴散期期間(例如最初之20天)之碎裂及釋放量愈低。較佳地，粒子尺寸分佈為(例如) $\times 10 < 0.8$ 微米，意即10%之粒子小於0.8微米； $\times 50 < 1.5$ 微米，意即50%之粒子小於1.5微米；或 $\times 90 < 3.0$ 微米，意即90%之粒子小於3.0微米。

該等微粒之聚合物基質可為合成或天然聚合物。該聚合物可為生物可降解或非生物可降解或生物可降解與非生物可降解聚合物之組合中之任一種，較佳為生物可降解聚合物。

"聚合物"意謂均聚物或共聚物。

該聚合物基質經設計以充分降解而於釋放所有或大體上所有活性劑之後1至6個月內自投藥位點輸送。

適當之聚合物包括：

(a)線形或分枝狀聚酯，其係自多元醇基團(例如葡萄糖)上發出之線形鏈，例如，諸如D-、L-或外消旋聚乳酸、聚乙醇酸、聚羥基丁酸、聚己內酯、聚烯烴草酸鹽之聚酯，克氏循環(Kreb's cycle，例如檸檬酸循環)之酸之聚伸烷二醇酯，及其類似物或其組合，

(b)有機醚類、酸酐類、醯胺類及原酸酯類之聚合物或共聚物，包括此等與其它單體之共聚物，例如聚酸酐，諸如1,3-雙-(對羧基苯氧基)-丙烷與二酸(如癸二酸)之共聚物，或芥子酸二聚體與癸二酸之共聚物；由原酸酯與三醇(例如1,2,6-己三醇)，或由二乙烯酮縮醛(例如3,9-二亞乙基-2,4,8,10-四氧螺[5,5]十一烷)與二醇(例如1,6-二己二醇、三乙二醇或1,10-癸二醇)之反應所生成之聚原酸酯；或以醯胺-二醇單體(例如1,2-二-(羥基乙醯胺基)-乙烷或1,10-二-(羥基乙醯胺基)-癸烷)所獲得之聚醯胺酯；或

(c)聚乙醇醇。

該等聚合物可為交聯型或非交聯型，通常不多於5%，一般少於1%。

較佳之本發明聚合物為線形聚酯及分枝鏈聚酯。線形聚酯可藉由內酯二聚體之縮合作用而自 α -羥基羧酸(例如乳酸及/或乙醇酸)製備，例如，參見US 3,773,919號專利，其內容係以引用的方式併入本文中。線形或分枝狀(星狀)聚合

物中之較佳聚酯鏈為 α -羧酸基團、乳酸及乙醇酸之共聚物，或內酯二聚體之共聚物。線形或分枝狀聚酯中之聚丙交酯-共-乙交酯的丙交酯:乙交酯之莫耳比率較佳為約75:25至25:75(例如60:40至40:60)，且55:45至45:55(例如52:48至48:52)最佳。

根據本發明較佳所使用之線形聚酯，例如線形聚丙交酯-共-乙交酯(PLG)，具有在約10,000與約500,000道爾頓之間的重量平均分子量(M_w)，例如約50,000道爾頓。此等聚合物具有(例如)在1.2與2之間的 M_w/M_n 多分散性。適當之實例包括(例如)聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，其(例如)具有通式 $-[(C_6H_8O_4)_x(C_4H_4O_4)_y]_n-$ (x 、 y 及 n 各自具有使其總和得出如前所指明之 M_w s的數值)，例如自Boehringer Ingelheim購得之Resomers®，尤其為Resomers® RG，例如Resomers® RG 502、502H、503、503H、504、504H。

根據本發明所較佳使用之分枝狀聚酯，例如分枝狀聚丙交酯-共-乙交酯，可使用多羥基化合物(例如多元醇，例如葡萄糖或甘露醇)作為引發劑來製備。多元醇之此等酯類係已知的且描述(例如)於GB 2,145,422 B號專利中，其內容係以引用的方式併入本文中。該多元醇含有至少3個羥基且具有高達20,000道爾頓之分子量，其中該多元醇之羥基中的至少一個且較佳至少兩個(例如平均3個)為酯基之形態，其含有聚丙交酯或共-聚丙交酯鏈。通常使用0.2%之葡萄糖來引發聚合作用。分枝狀聚酯(葡萄糖(Glu)-PLG)有一具有線形聚丙交酯鏈射線的中心葡萄糖基，(例如)彼等具有星形結

構。

具有線形聚丙交酯鏈(Glu-PLG)射線之中心葡萄糖基的分枝狀聚酯可於高溫、在觸媒存在下(其使得開環聚合作用可行)使多元醇與丙交酯且較佳地亦與乙交酯反應而製備。

擁有一具有線形聚丙交酯鏈(Glu-PLG)射線之中心葡萄糖基團的分枝狀聚酯較佳具有於在約10,000至200,000範圍內之重量平均分子量 M_w ，較佳為25,000至100,000，尤其為35,000至60,000，例如約50,000道爾頓，且具有(例如)自1.7至3.0例如2.0至2.5之多分散性。 M_w 35,000或 M_w 60,000之星狀聚合物於氯仿中之固有黏度分別為0.36或0.51 dl/g。 M_w 52,000之星狀聚合物於氯仿中之黏度為0.475 dl/g。

無論是使用均聚物或共聚物還是使用聚合物之混合物，用於本發明化合物之所需聚合物降解度及所需釋放曲線均可依單體類型而變化。

聚合物之混合物可包含至少兩種不同類型之聚合物，例如如前述(a)至(e)中所列舉；或同一聚合物類別中具有不同特性的兩種聚合物。舉例而言，聚合物之混合物可包含中間重量平均分子量(例如)為約30,000至約60,000道爾頓例如約50,000道爾頓之聚合物，及低重量平均分子量(例如)為約2,000至約20,000道爾頓例如約10,000道爾頓之聚合物。

較佳地，聚合物基質包含線形及/或分枝狀聚丙交酯-共-乙交酯。更佳地，該聚合物基質包含Resomer® RG，其係一種具有約10,000道爾頓之重量平均分子量的星狀聚丙交

酯-共-乙交酯聚合物；及/或一具有約50,000道爾頓之重量平均分子量的星狀聚丙交酯-共-乙交酯聚合物。線形與分枝狀聚丙交酯-共-乙交酯之比率較佳為0:100至100:0，例如50:50至25:75。

聚合物基質可以該等微粒重量之約40至99%的總量存在。

該等微粒可進一步包含可影響微粒孔隙率之試劑。此試劑可為(例如)：

a)聚乙炔吡咯啉酮，其較佳具有在約2,000與約20,000道爾頓之間之分子量。適當之實例包括彼等一般已知為具有約2,500道爾頓之平均分子量的Providone K12 F、具有約8,000道爾頓之平均分子量的Providone K15，或具有約10,000道爾頓之平均分子量的Providone K17。

較佳地，聚乙炔吡咯啉酮以微粒重量之約0.1至約50%之量(例如約10%)存在。

b)羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)，其較佳具有低分子量。黏度可為(例如)對於2%水溶液高達20 cP或8至25 mPa s之黏度。適宜地，取代度為約0.5至約1.45，較佳為約0.7。通常，鈉含量為約5%至約12%。較佳地，CMC-Na係以微粒重量之約0.1至約20%之量(例如約5%)存在。

c)糊精，其(例如)具有在1,000至50,000道爾頓範圍內之平均分子量，較佳為5,000道爾頓。較佳地糊精具有精細的粒子尺寸分佈，例如x90低於20微米。

較佳地，糊精係以微粒重量之約0.1至約10%之量(例如約

5%)存在。

d)聚乙二醇，其(例如)具有在約1,000至約10,000道爾頓範圍內之重量平均分子量，較佳為約1,000至約3,350道爾頓。適當之實例包括彼等一般已知者且以Carbowax®為商標名自Dow&Union Carbide購得，其具有(例如)3,350道爾頓之 M_w 。具有3,350道爾頓之重量平均分子量的聚乙二醇於 $98.9\pm 0.3^\circ\text{C}$ 時具有76至110 cSt之黏度。具有在1000至3500道爾頓範圍內之 M_w 的聚乙二醇於 $98.9\pm 0.3^\circ\text{C}$ 時具有在16至123 cSt範圍內之黏度。

該等微粒可進一步包含界面活性劑。適當之界面活性劑包括非離子界面活性劑，諸如：

a) 泊洛沙姆(Poloxamer)，其亦已知為聚環氧乙烷聚環氧丙烷嵌段共聚物，其(例如)具有約2000至約8000道爾頓之分子量。乙烯部分之聚合度通常為80至約110個單元。丙稀部分之聚合度通常為20至約60個單元。根據本發明所適用之此等化合物之實例為彼等已知者且(例如)以商標名Pluronic® F68自BASF德國購得。

b)聚環氧乙烷-山梨糖醇-脂肪酸酯，例如已知類型且以商品名TWEEN®購得之(例如)單-及三-月桂基、棕櫚基、硬脂基及油基酯，例如吐溫20[聚環氧乙烷(20)山梨糖醇單月桂酸酯]、吐溫40[聚環氧乙烷(20)山梨糖醇單棕櫚酸酯]、吐溫60[聚環氧乙烷(20)山梨糖醇單硬脂酸酯]、吐溫80[聚環氧乙烷(20)山梨糖醇單油酸酯]、吐溫65[聚環氧乙烷(20)山梨糖醇三硬脂酸酯]、吐溫85[聚環氧乙烷(20)山梨糖醇三油

酸酯]、吐溫21[聚環氧乙烷(4)山梨糖醇單月桂酸酯]、吐溫61[聚環氧乙烷(4)山梨糖醇單硬脂酸酯]，及吐溫81[聚環氧乙烷(5)山梨糖醇單油酸酯]。較佳為吐溫20及吐溫80。

c)(例如)已知類型且以商標名SPAN購得之山梨糖醇脂肪酸酯，例如包括山梨糖醇單月桂基酯、單棕櫚基酯、單硬脂基酯、三硬脂基酯、單油基酯及三油基酯。

d)卵磷脂，例如大豆磷脂，例如已知且以商標名Lipoid® S75自Lipoid購得；或蛋卵磷脂，例如已知且以商標名Phospholipon® 90自Nattermann購得，及購自Degussa, Bioactives之Epikuron 100H或Epikuron 145 V、Epikuron 170或Epikuron 200。

較佳地，使用泊洛沙姆、吐溫20及/或吐溫80。

若用於將本發明之化合物嵌入之聚合物為聚酯，則該等微粒較佳地進一步包含鹼性化合物，諸如鹼式鹽或鹼，例如鹼式碳酸鋅、氫氧化鎂、碳酸鎂；或精蛋白，例如人精蛋白或鮭魚精蛋白；或帶有胺殘基之天然或合成聚合物，諸如聚離胺酸或二甲胺基乙基甲基丙烯酸酯。

吾等將關於對本文中所提及之此等及其它賦形劑及程序之主題的廣泛文獻作為參考文獻，尤其見於Handbook of Pharmaceutical Excipients，第二版，Ainley Wade及Paul J. Weller編，American Pharmaceutical Association，Washington，USA，及Pharmaceutical Press，London；及Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie，Kosmetik及angrenzende Gebiete，H.P. Fiedler編，第四版，Editio Cantor，Aulendorf及較

早版本，該等係以引用的方式併入本文中。

較佳地，本發明之微粒含有作為活性組份之僅本發明之化合物，例如式II化合物，較佳為式III化合物，甚至更佳為化合物A。較佳地，本發明之微粒含有以雙羥萘酸鹽形態之本發明化合物，例如式II或III之化合物，甚至更佳為化合物A之雙羥萘酸鹽。

可用於製備本發明之微粒的程序可為此項技術中習知的或已知的或基於(例如)彼等描述於以下文獻中者：L. Lachman 等人，The Theory and Practice of Industrial Pharmacy，第三版，1986；H. Sucker等人，Pharmazeutische Technologie，Thieme，1991；Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis，第四版(Springer Verlag，1971)；Remington's Pharmaceutical Sciences，第13版(Mack Publ., Co.，1970)或較晚版本及E. Mathiowitz's Encyclopedia of Controlled Drug Delivery(John Wiley & Sons. Inc., 1999)。

本發明於另一態樣中提供製備本發明之微粒的方法，其包含：

(i) 製備內部有機相，其包含：

(ia) 將該或該等聚合物溶於適當的有機溶劑或溶劑混合物中，

且視情況

- 將孔隙率影響劑溶解/分散至得自步驟(ia)之溶液中，或
- 添加鹼式鹽至得自步驟(ia)之溶液中，

- 添加界面活性劑至得自步驟(ia)之溶液中；
- (ib) 將本發明之化合物懸浮於得自步驟(ia)之聚合物溶液中，或
將本發明之化合物溶於一種可與步驟(ia)中使用之溶劑混溶之溶劑中，且使該溶液與聚合物溶液混合，或
將本發明之化合物直接溶於聚合物溶液中，或
將以水可溶性鹽形態之本發明之化合物溶於水相中且以聚合物溶液(ia)乳化該水溶液；
- (ii) 製備外部水相，其包含：
 - (iia) 製備 pH 調節至 7-7.5 之緩衝液，例如乙酸鹽或磷酸鹽緩衝液，例如 Na_2HPO_4 與 KH_2PO_4 ，及
 - (iib) 將穩定劑溶於得自步驟(iia)之溶液中；
- (iii) 使用(例如)產生高剪切力之裝置(例如渦輪機或靜態混合器)混合內部有機相與外部水相以形成乳液；及
- (iv) 藉由溶劑蒸發或溶劑萃取作用硬化該等微粒，(例如)以水洗滌微粒，收集且乾燥微粒，例如冷凍乾燥或真空下乾燥。

對於該等聚合物之適當有機溶劑包括(例如)：乙酸乙酯、丙酮、THF、乙腈或鹵化烴，例如二氯甲烷、氯仿或六氟異丙醇。

步驟(iib)中之穩定劑的適當實例包括：

a) 聚乙烯醇(PVA)，其較佳具有約 10,000 至約 150,000 道爾頓之重量平均分子量，例如約 30,000 道爾頓。適宜地，聚

乙烯醇具有低黏度：當於20℃時以4%水溶液或藉由DIN 53015量測時具有約3至約9 mPa s之動態黏度。適當地，聚乙烯醇可自水解聚乙酸乙烯酯獲得。較佳地，聚乙酸乙烯酯之含量為聚乙烯醇之約10至約90%。適宜地，水解度為約85至約89%。通常，殘餘乙醯基含量為約10至12%。較佳之品牌包括購自Clariant AG Switzerland之Mowiol® 4-88、8-88及18-88。

較佳地，聚乙烯醇係以外部水相體積之重量的約0.1至約5%之量存在，例如約0.5%；

b) 羥乙基纖維素(HEC)及/或羥丙基纖維素(HPC)，其(例如)係由纖維素分別與環氧乙烷及環氧丙烷反應形成。HEC及HPC可以廣黏度型範圍獲得；較佳地黏度為中度。較佳之品牌包括自Hercules Inc.之Natrosol®，例如Natrosol® 250 MR，及自Hercules Inc.之Klucel®。

較佳地，HEC及/或HPC係以外部水相體積之重量的約0.01至約5%之總量存在，例如約0.5%；

c) 聚乙烯吡咯啉酮，其(例如)適當地具有在約2,000與20,000道爾頓之間之分子量。適當之實例包括彼等普遍已知為具有約2,500道爾頓之平均分子量的Povidone K12F、具有約8,000道爾頓之平均分子量的Providone K15，或具有具有約10,000道爾頓之平均分子量的Providone K17。較佳地，聚乙烯吡咯啉酮係以外部水相體積之重量的約0.1至約50%之量存在，例如10%；

d) 明膠，較佳為豬明膠或魚明膠。適宜地，於20℃時對

於10%溶液明膠具有約25至約35 cps之黏度。通常，10%溶液之pH為約6至約7。適當之品牌具有高分子量，例如可獲自 Norland Products Inc.(Cranbury New Jersey USA) 之 Norland高分子量魚明膠。

較佳地，明膠係以外部水相體積之重量的約0.01至約5%之量存在，例如約0.5%。

較佳地，使用聚乙炔醇。較佳不使用明膠。該等微粒較佳不含明膠。

舉例而言，為有助於穿過注射針頭而力求所得之微粒可具有數微米至數毫米之直徑；例如，最大約250微米之直徑，例如10至200微米，較佳為10至130微米，更佳為10至90微米，甚至更佳為10至60微米。窄粒子尺寸分佈係較佳的。例如粒子尺寸分佈可為(例如) $x_{10} < 15$ 微米， $x_{50} < 40$ 微米或 $x_{90} < 70$ 微米。

該等微粒及一單位劑量之含量均勻性係優良的。可生產理論劑量之約75%至約125%範圍內之單位劑量，例如約85至約115%，例如約90至約110%，或約95%至約105%。

可於預填充注射針筒或小瓶中，以抗聚結劑混合、塗覆呈乾燥狀態之微粒，或(例如)覆蓋上一層抗聚結劑。

適當之抗聚結劑包括(例如)：甘露醇、葡萄糖、右旋糖、蔗糖、氯化鈉，或水溶性聚合物，諸如(例如)具有前述特性之聚乙炔吡咯啉酮或聚乙炔醇。

較佳地，抗聚結劑係以微粒重量之約0.1至約10%之量存在，例如約4%。

投藥之前，將微粒懸浮於適合於注射的媒劑中。

因此，本發明進一步提供一種包含於媒劑中之本發明微粒的醫藥組合物。該媒劑可視情況進一步含有：a)一或多種濕潤劑；及/或b)一或多種張力劑；及/或c)一或多種增黏劑。

適當地，媒劑係基於水，例如其可含水(例如經去離子)，及視情況為pH調節至7-7.5之緩衝液，例如磷酸鹽緩衝液，諸如 Na_2HPO_4 與 KH_2PO_4 之混合物，及一或多種如前所指明之試劑a)、b)及/或c)。

然而，當使用水作為媒劑時，本發明之微粒可能不能懸浮或可能浮於水相上部。為改良本發明之微粒懸浮於水性介質中的能力，媒劑中較佳包含濕潤劑a)。選擇濕潤劑以得到該等微粒於媒劑中之快速及適當的懸浮性。較佳地，該等微粒經媒劑快速濕潤且於其處快速形成懸浮液。

用於將本發明之微粒懸浮於基於水之媒劑中的適當濕潤劑包括非離子性界面活性劑，諸如前已描述彼等特徵之泊洛沙姆，或聚環氧乙烷-山梨糖醇-脂肪酸酯。可使用多種濕潤劑之混合物。較佳地，濕潤劑包含Pluronic F68，Tween 20及/或Tween 80。

該或該等濕潤劑可以待投藥之組合物重量之約0.01至約1%存在，較佳為0.01至0.5%，且可以每毫升媒劑約0.01至5毫克存在，例如約2 mg/ml。

較佳地，媒劑進一步包含張力劑b)，諸如甘露醇、氯化鈉、葡萄糖、右旋糖、蔗糖，或明膠。張力劑較佳為甘露

醇。

選擇張力劑之量以調節待投藥組合物之等滲壓。若微粒中含有張力劑(例如)來降低如前提及之聚結作用,則應了解張力劑之量為二者之總和。舉例而言,甘露醇較佳可為以待投藥之組合物重量計約1%至約5%,較佳為約4.5%。

較佳地,媒劑進一步包含增黏劑c)。適當之增黏劑包括羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)、山梨醇、聚乙炔吡咯啉酮,或單硬脂酸鋁。

可方便地使用具有低黏度之CMC-Na。實施例可為如前所述。通常,使用具有低分子量之CMC-Na。當以1%(W/V)之水溶液於25℃下在Brookfield LVT黏度計中以軸1於60 rpm時量測時,黏度可為約1至約30 mPa s,例如約10至約15 mPa s,或者對於作為於水中之0.1至1%溶液之NaCMC 7LF(低分子量)溶液,黏度可為1至15 mPa*s。

可使用具有前述特性之聚乙炔吡咯啉酮。

增黏劑如CMC-Na,可以媒劑(以體積計)之約0.1至約2%之量(例如約0.7%或約1.75%)且(例如)以約1至約30 mg/ml之濃度(例如約7 mg/ml或約17.5 mg/ml)存在於媒劑中。

在另一態樣中,本發明提供包含本發明之微粒及本發明之媒劑的套組。舉例而言,該套組可包含包含精確量的待投藥之本發明化合物(例如如下所述)的微粒,及約1至約5 ml(例如約2 ml)之本發明媒劑。

在一實施例中,可將視情況混合有抗聚結劑之乾燥微粒充填至一容器中,例如小瓶或注射針筒,且(例如)使用 γ -

射線殺菌。投藥之前，藉由添加諸如前述之媒劑的適當媒劑，可將微粒懸浮於該容器中。舉例而言，可將視情況混合有抗聚結劑、增黏劑及/或張力劑的微粒，及用於懸浮之媒劑獨立置放於雙腔室注射針筒中。微粒與抗聚結劑及/或增黏劑及/或張力劑之混合物亦構成本發明之部分。

在另一實施例中，可將視情況混合有抗聚結劑且於無菌條件下經乾式殺菌之微粒懸浮於適當媒劑中，例如前述之媒劑，且充填至容器中，例如小瓶或注射針筒。然後，(例如)可藉由冷凍乾燥或於真空下蒸發移除媒劑之溶劑，例如水，從而於容器中產生微粒與媒劑之固體組份的混合物。投藥之前，藉由加入適當媒劑，例如水(例如注射用水)或較佳為低莫耳濃度之磷酸鹽緩衝溶液，可於容器中懸浮該等微粒與媒劑之固體組份的混合物。舉例而言，可將微粒、視情況之抗聚結劑與媒劑之固體組份的混合物及懸浮用媒劑(例如水)獨立置放於雙腔室注射針筒中。

本發明之微粒及組合物可用於：

a)預防或治療具有包含GH過量分泌及/或IGF-1過量或與此相關之病原學的病症，例如用於治療肢端肥大症以及治療I型或II型糖尿病(尤其為其併發症，例如血管病變、糖尿病增殖性視網膜病變、糖尿病黃斑部水腫、腎病變、神經病變及黎明現象)，及其它與胰島素或升糖素釋放相關之代謝障礙(例如肥胖，例如病態肥胖或下視丘或胰島素過度分泌肥胖)。

b)治療腸道皮膚及胰腺皮膚癩管、激躁性腸道症候群、

發炎性疾病(例如葛瑞夫茲氏病(Graves disease)、發炎性腸道疾病、牛皮癬或類風濕性關節炎)、多囊性腎疾病、傾食症候群、水瀉症候群、AIDS相關性腹瀉、化學治療誘發性腹瀉、急性或慢性胰腺炎及胃腸激素分泌腫瘤(例如GEP腫瘤, 例如腸泌素瘤(vipomas)、升糖素瘤、胰島素瘤、類癌及其類似腫瘤)、淋巴球惡性疾病(例如淋巴瘤或白血病)、肝細胞癌以及胃腸道出血(例如靜脈曲張食管出血)。

c)預防或治療如前所指明包括發炎性眼部疾病、黃斑部水腫(例如囊樣黃斑部水腫、囊樣特發性黃斑部水腫、滲透性年齡相關黃斑部退化症)、脈絡膜新生血管相關病症及增殖性視網膜病變在內的血管生成、發炎性病變。

d)預防或對抗移植性血管疾病, 例如於器官移植中(例如心臟、肺、組合心肺、肝臟、腎臟或胰腺移植)之(例如)同種或異種移植血管病, 例如移植性血管動脈粥狀硬化; 或者預防或治療靜脈移植狹窄、再狹窄及/或伴隨血管損傷的血管阻塞, 例如由諸如經皮腔內血管成形術、雷射治療之導管插入程序或血管刮拂程序或其它破壞血管內膜或內皮完整性之侵入性程序而導致者。

e)治療生長抑素受體表現或積累腫瘤, 諸如腦垂體腫瘤, 例如庫欣氏病(Cushing's Disease)或症候群、胃腸胰腺、類癌、中樞神經系統、乳房、前列腺(包括末期激素抗性前列腺癌)、卵巢或結腸腫瘤、小細胞性肺癌、惡性腸阻塞、副神經節瘤、腎癌、皮膚癌、神經母細胞瘤、嗜鉻細胞瘤、甲狀腺髓質癌、骨髓瘤、淋巴瘤、霍奇金氏(Hodgkins)及非

霍奇金氏(non-Hodgkins)淋巴瘤、骨腫瘤及其轉移症，以及自體免疫或發炎性病徵，例如類風濕性關節炎、葛瑞夫茲氏病或其它發炎性眼部疾病。

較佳地，本發明之微粒及組合物可用於治療肢端肥大症及癌症，例如庫欣氏病或症候群，類癌。

可於標準動物測試或臨床試驗中測試本發明之微粒及組合物之特性。

本發明之微粒及組合物具有良好耐受性。

本發明之化合物歷經數週(例如4週至6個月)自本發明之微粒及自本發明之組合物中釋放。

本發明之組合物之適當劑量當然將(例如)視待治療病況(例如疾病類型或抗藥性)、所使用藥物、所需之效果及投藥模式而定。

一般而言，以非經腸投藥方式於每月每次注射約0.2至約100 mg(例如0.2至約35 mg，較佳為約3至約100 mg)之本發明化合物或以每月每公斤動物體重約0.03至約1.2 mg(例如約0.03至約0.3 mg)之劑量投藥可得到滿意之結果。因而，對於患者之適當每月劑量為約0.3 mg至約100 mg之本發明化合物，例如式III化合物，例如化合物A。

【實施方式】

下述實例用於闡明本發明，而並無任何限制。

實例1至4：微粒

使聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)溶於如表1中所指明之量的二氯甲烷中。然後將該聚合物溶液加至化合物A雙羥苯酸鹽

中。以 Ultra-Turrax 處理所得懸浮液 1 分鐘。

將 2 L 水加熱至 90°C。加溫期間，依次加入如表 1 中所給出之量的磷酸鹽。於 90°C，加入如表 1 中所給出之量之 PVA 18-88。然後將所得溶液冷卻至 20°C 且以水填補至所需要之體積。

混合聚合物/藥物懸浮液及 PVA/磷酸鹽溶液，於真空下蒸發二氯甲烷且濾出微粒，以水 (WBU) 洗滌且於室溫、減壓條件 (0.1 mbar) 下乾燥。

表 1 (量以公克計)

	實例 1	實例 2a	實例 2b	實例 3	實例 4
星狀聚合物：聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，具有約 50,000 道爾頓之 M_w 丙交酯：乙交酯莫耳比率 50:50	2.266	2.555	2.555	1.977	2.555
二氯甲烷	15.035	22.603	22.603	13.117	16.926
化合物 A 雙羥萘酸鹽	1.734	1.445 ¹	1.445 ²	2.023	1.445
聚乙烯醇(PVA)18-88	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
KH ₂ PO ₄	5.43	5.43	5.43	5.43	5.43
無水 Na ₂ HPO ₄	22.71	22.71	22.71	22.71	22.71
水(WBU)	添加 3.01	添加 3.01	添加 3.01	添加 3.01	添加 3.01

¹ 粒子尺寸分佈：x90 < 15 微米

² 粒子尺寸分佈：x90 < 3 微米

實例5至8：微粒

表2(量以公克計)

	實例5	實例6	實例7	實例8
星狀聚合物：聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，具有約50,000道爾頓之 M_w 丙交酯：乙交酯莫耳比率50:50	1.916	1.916	1.278	1.278
星狀聚合物：聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，具有約16,500道爾頓之 M_w 丙交酯:乙交酯莫耳比率50:50	0.639	-	1.278	-
Resomer RG 502H 丙交酯：乙交酯莫耳比率50:50	-	0.639	-	1.278
二氯甲烷	16.926	16.926	16.926	16.926
化合物A雙羥萘酸鹽	1.445	1.445	1.445	1.445
聚乙烯醇(PVA)18-88	15.00	15.00	15.00	15.00
KH_2PO_4	5.43	5.43	5.43	5.43
無水 Na_2HPO_4	22.71	22.71	22.71	22.71
水(WBU)	添加 3.0 1	添加 3.0 1	添加 3.0 1	添加 3.0 1

使該等聚合物溶於如表2中所指明之量之二氯甲烷中。然後將該聚合物溶液加至化合物A雙羥萘酸鹽中。以Ultra-Turrax處理所得懸浮液1分鐘。

將2 L水加熱至90°C。加溫期間，依次加入如表2中所給出之量之磷酸鹽。於90°C，加入如表2中所給出之量之PVA 18-88。然後將所得溶液冷卻至20°C且以水填補至所需要之體積。

混合聚合物/藥物懸浮液及PVA/磷酸鹽溶液，於真空下蒸發二氯甲烷且濾出微粒，以水(WBU)洗滌且於室溫、減壓

條件(0.1 mbar)下乾燥。

實例 10：媒劑組合物 A 至 G

將 CMC-Na、甘露醇及 Pluronic F68 以表 3 中所給定之量於磁力攪拌器劇烈攪拌下溶於約 15 ml 溫度約 90°C 之熱去離子水中。將所得澄清溶液冷卻至 20°C 且以去離子水填補至 20.0 ml。

表 3(量以公克計)

	A	B	C	D	E	F	G
CMC-Na	0	0	0.05	0.14	0.28	0.35	0.40
甘露醇	0	1.04	0.99	0.90	0.76	0.74	0.68
Pluronic F68	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04

媒劑 E 較佳用於雙腔室注射針筒中。

實例 10：

於 6R 小瓶中，將 384 mg 或 576 mg 實例 2a 及 2b 之微粒懸浮於 2.0 ml 組合物 D 之媒劑中。藉由搖動約 30 秒使該等懸浮液均質化。毋需任何流出可使用 20 號針頭注射該經復原之懸浮液。

實例 11：

使 240 mg 實例 2a 及 2b 之微粒於 1 ml 媒劑組合物 F 中復原，以螺旋槳式攪拌器於 400 rpm 均質化 1 至 12 小時，且然後於 Telstar 凍乾機中冷凍乾燥。

1 ml 純水(WBU)復原該等微粒凍晶產生微粒之快速及良好潤濕作用，毋需任何流出可使用 20 號針頭注射該等微粒。

實例 12：化合物 A 自微粒中之釋放

將實例 2a 及 2b 之微粒以對應於每公斤兔子 4 mg 化合物 A

之量懸浮於1 ml媒劑組合物D中。藉由搖動約30秒使懸浮液均質化且使用18號針頭注射至研究起始之前體重約3 kg之兔的左側腓腸肌中。

經55天後收集血液樣品(約1 ml)。使用ELISA方法測定化合物A之血漿含量。表4中給出投藥後化合物A之平均濃度。吾等發現平均AUC(0-55天)對實例2a為454 ng/ml，對實例2b為296 ng/ml。

表4(平均濃度以ng/ml計)

投藥後時間[天]	0	0.021	0.042	0.083	0.167	0.25	1	2	3	6	9
實例2a之微粒	0	9.10	9.72	10.18	8.67	6.29	4.61	4.67	4.75	7.45	3.46
實例2b之微粒	0	0	0	0	0	0	0	0	0.87	1.06	0.65

投藥後時間[天]	13	16	20	23	27	30	34	37	41	44	48	55
實例2a之微粒	2.10	1.65	4.62	8.95	16.39	18.71	26.97	12.50	7.33	5.52	4.04	2.25
實例2b之微粒	0	0	7.93	15.71	18.74	16.04	8.94	6.45	3.75	2.17	1.23	0.68

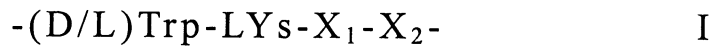
五、中文發明摘要：

本發明揭示包含經嵌入生物相容性藥理學上可接受之聚合物基質中，用於長效釋放之生長抑素類似物之微粒，及包含該等微粒之醫藥組合物。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種微粒，其包含含有式I胺基酸序列之生長抑素類似物：

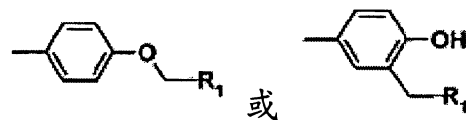


其中， X_1 為式(a)或(b)基團



其中 R_1 為視情況經取代之苯基，

R_2 為 $-\text{Z}_1\text{-CH}_2\text{-R}_1$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CO-O-CH}_2\text{-R}_1$

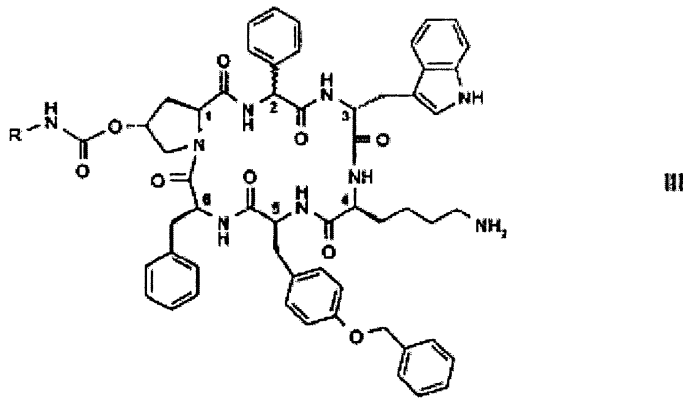


其中 Z_1 為O或S，且

X_2 為於 $C\alpha$ 側鏈上具有一芳族殘基之 α -胺基酸，或為選自以下各物之胺基酸單元：Dab、Dpr、Dpm、His、(Bzl)HyPro、噻吩基-Ala、環己基-Ala及第三丁基-Ala，該序列之Lys殘基對應於天然生長抑素14之Lys⁹殘基；

該生長抑素類似物為游離形態、鹽形態或經保護形態且嵌入聚合物基質中。

2. 如請求項1之微粒，其中該生長抑素類似物為以游離形態、鹽形態或經保護形態之式III化合物：



其中，C-2處之組態為(R)或(S)或其混合物，且

其中R為NR₁R₂-C₂₋₆伸烷基或胍基-C₂₋₆伸烷基，且R₁及R₂各自獨立地為H或C₁₋₄烷基。

3. 如請求項1或2之微粒，其中該生長抑素類似物為雙羧基酸鹽形態。
4. 如前述請求項中任一項之微粒，其中該聚合物基質包含線形或分枝狀聚丙交酯-共-乙交酯。
5. 如前述請求項中任一項之微粒，其中該聚合基質包含至少兩種不同的聚合物。
6. 如前述請求項中任一項之微粒，其進一步包含界面活性劑、孔隙率影響劑及/或鹼式鹽。
7. 一種醫藥組合物，其包含如前述請求項中任一項之微粒及含濕潤劑之基於水的媒劑。
8. 如請求項7之組合物，其中該濕潤劑包含泊洛沙姆及/或聚環氧乙烷-山梨糖醇-脂肪酸酯。
9. 如請求項7或8中任一項之組合物，其中該媒劑包含張力劑。
10. 如請求項7或8中任一項之組合物，其中該媒劑包含增黏劑。

11. 一種套組，其包含如請求項1至6中任一項之微粒及基於水之媒劑。
12. 一種如請求項1至6中任一項之微粒或如請求項7至10中任一項之醫藥組合物之用途，其用於製備供治療具有包含GH及/或IGF-1分泌過量或與此相關之病原學之疾病或病症用的醫藥品。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

