

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 38/09

A61K 47/00



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 97197548.5

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1216636C

[22] 申请日 1997.9.1 [21] 申请号 97197548.5

[30] 优先权

[32] 1996. 8. 30 [33] AU [31] P02035

[32] 1996. 12. 6 [33] AU [31] P04107

[86] 国际申请 PCT/AU1997/000560 1997.9.1

[87] 国际公布 WO1998/008533 英 1998.3.5

[85] 进入国家阶段日期 1999.3.1

[71] 专利权人 派普泰克有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士州

[72] 发明人 蒂莫西·埃利奥特·特里格

约翰·德斯蒙德·沃尔什

保罗·亚当·肖伯

审查员 田丽丽

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 14 页

[54] 发明名称 肽缓释组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种用于持续释放肽激动剂或类似物的药物和/或兽用组合物，其包括在活性基础上约 2-15 重量%除地洛瑞林以外的至少一种肽激动剂或类似物、约 0.5-3.5 重量%卵磷脂和平衡量的硬脂精。该组合物优选包括 GnRH 激动剂或类似物，并用于治疗各种抑制性激素水平对其有益的疾病，特别是前列腺癌、卵巢癌和乳腺癌、以及狗中的良性前列腺增生。

ISSN 1008-4274

1、一种药物组合物，其包括在活性基础上 2—15 重量%除地洛瑞林以外的至少一种 GnRH 激动剂肽、0.5—3.5 重量%的卵磷脂和平衡量的硬脂精。

2、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述组合物包括在活性基础上 5—10 重量%除地洛瑞林以外的 GnRH 激动剂肽、0.5—1.5 重量%的卵磷脂和 89—94 重量%的硬脂精。

3、如权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中，所述组合物包括在活性基础上 5 重量%除地洛瑞林以外的 GnRH 激动剂肽、1 重量%的卵磷脂和 94 重量%的硬脂精。

4、如权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中，所述组合物包括在活性基础上 5 重量%除地洛瑞林以外的 GnRH 激动剂肽、2 重量%的卵磷脂和 93 重量%的硬脂精。

5、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述 GnRH 激动剂肽选自戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、美替瑞林、布舍瑞林、组胺瑞林、那法瑞林以及他们的组合。

6、如权利要求 1 所述的组合物在制备用于治疗动物中抑制性激素水平对其有益的疾病或病症的药物中的应用。

7、如权利要求 6 所述的应用，其中，所述疾病或病症选自前列腺

癌、卵巢癌和乳腺癌、子宫内膜炎、肌瘤、经前期紧张、子宫肌瘤、多毛症、周期性听功能障碍、卟啉症和青春期早熟。

8、如权利要求 1 所述的组合物在制备用于抑制动物生殖功能的药物中的应用。

9、包括在活性基础上 2—10 重量%的 GnRH 激动剂肽、0.5—2.5 重量%的卵磷脂和平衡量的硬脂精的组合物在制备用于治疗动物中良性前列腺增生的药物中的应用。

10、如权利要求 9 所述的应用，其中，所述组合物包括在活性基础上 5—10 重量%的 GnRH 激动剂肽、0.5—1.5 重量%的卵磷脂和 89—94 重量%的硬脂精。

11、如权利要求 9 或 10 所述的应用，其中，所述 GnRH 激动剂肽选自地洛瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、美替瑞林、布舍瑞林、组胺瑞林、那法瑞林以及他们的组合。

12、如权利要求 11 所述的应用，其中，所述至少一种 GnRH 激动剂肽是地洛瑞林。

13、如权利要求 9 所述的应用，其中，所述组合物用于向狗给药。

## 肽缓释组合物

### 技术领域

本发明涉及用于缓释肽激动剂和类似物的组合物。在本发明的具体应用中，该组合物包括促性腺激素释放激素（GnRH）的肽激动剂或类似物，并可用于治疗前列腺癌和乳腺癌以及抑制睾酮或雌二醇水平对其有益的其他疾病和病症。

### 背景技术

许多年来，促性腺激素释放激素（GnRH）肽已成为广泛研究的目标。其是一种下丘脑十肽，在中底下丘脑的神经分泌细胞中合成并储存。该释放激素以搏动方式释放至垂体门循环中，然后转运至前垂体叶。在此，其调节促性腺激素、促黄体生成激素（LH）和促卵泡激素（FSH）向全身循环中的分泌。因此，GnRH 是生殖功能的神经和内分泌成分之间的激素联系（有关综述见 Conn PM (ed) 1996 Gonadotropin-releasing hormone Endocrine Review 7: 1）。GnRH 与促性腺细胞上的单独一类受体结合。这些细胞与 GnRH 长时间接触的结果是通过受体改变失去对该激素的反应（综述见 Hazum E and Conn PM (1988) Endocrine Review 9: 379-866）。对 GnRH 反应的低下调节的结果是抑制促性腺激素和性激素的循环水平。它的后果是抑制生殖功能以及其他受性激素水平影响的过程。

在本发明申请人的共同未决的国际专利申请 PCT/AU96/00370（该专利的内容在此并如作为参考）中，描述了包括地洛瑞林作为活性成分的组合物，地洛瑞林（deslorelin）是一种 GnRH 激动剂，向动物给药该组

合物可在延长且可预测的时间内抑制生殖功能。该组合物在给药终止后还可恢复生殖功能。上述专利还公开到，该组合物可用于治疗前列腺癌和乳腺癌以及抑制睾酮或雌二醇水平对其有益的其他疾病和病症。

使用 GnRH 激动剂和类似物来抑制人的激素水平也已有许多文献报道。Van Leusden HAIM (*Gynecol Endocrinol* 8 (1994) 215-222) 已论述了使用各种 GnRH 激动剂肽来抑制女性患者体内的雌二醇水平，并用于治疗子宫内膜炎和平滑肌瘤。从众多已公开的文献来看，这些作者得出的结论是，许多 GnRH 类似物，包括地洛瑞林，如果该肽的释放能够保持恒定的最小血浓，则可有效抑制雌二醇水平，并由此治疗被上述性激素促进的病症。一个肽有活性的前提是能够扰乱内源性 GnRH 的搏动式释放。这需要恒定的最小血浆浓度（该浓度不是确定的）。他们提出，释放模式要比不同 GnRH 类似物之间的效力最小差异更为重要。这些作者还总结出，在受抑制的垂体中，随着治疗的持续，维持抑制所需的 GnRH 类似物的剂量逐渐降低（见 Sandow J 和 Donnez T (1990), Brosens I, Jacobs HS 和 Rennebaum B 编辑, *LHRH analogues in Gynaecology* pp 17-31 Camforth: Parthenon Publishing）。

已有人描述了使用 GnRH 激动剂或类似物治疗各种良性的激素依赖性疾病和病症。例如，Kappy M.等人 (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64 (1987) 1320-1322) 和 Lee PA 等人 (*J. Pediatr.* 114 (1989) 321-324) 描述了使用 GnRH 激动剂——亮丙立德乙酸盐治疗儿童青春期早熟。还有人描述了使用该 GnRH 激动剂治疗多毛症 (Rittmaster RS & Thompson DL, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70 (1990) 1096-1102) 和子宫内膜炎 (Seltzer VL & Benjamin F, *Obstet. Gynecol.* 76 (1990) 929)。另外，GnRH 激动剂或类似物还可用于治疗子宫肌瘤 (Lumsden MA 等人, *Lancet* i (1987) 36-37; Healy DL, *Gynecol. Endocrinol.* 3 (suppl. 2) (1989) 33-49)、周期性听功能障碍 (Andreyko JL & Jaffe RB, *Obstet. Gynecol.* 74 (1989) 506)、卟啉

症 (Bargetzi MJ 等人, JAMA 261(1989) 864) 以及良性前列腺肥大 (Gabrilove JL 等人, J. Clin. Endocrinol. Metab. 69 (1989) 629)。

类似地, 已有人描述使用 GnRH 激动剂或类似物治疗性激素依赖性肿瘤, 包括乳腺癌和前列腺癌。例如, de Voogt HJ 等人 (Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 138 (1991) 131-136) 描述了在十年研究给药布舍瑞林之前列腺癌患者中得到的结果。另外, Vogelzang NJ 等人 (Urology 46 (1995) 220-226) 描述了每月皮下注射戈舍瑞林 (goserelin) 治疗晚期前列腺癌。发现戈舍瑞林可很好忍受, 而且与睾丸切除术一样有效。Redding 等人 (1984) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 5845-5848) 描述了使用 GnRH 类似物——曲普瑞林 (triptorelin) 来抑制鼠中的前列腺癌, 而且证实该肽的微囊剂可在 30 天的时间内控制释放剂量, 比每日皮下给药相同或双倍剂量的游离肽更有效地抑制血清睾酮浓度和前列腺肿瘤重量。该类似物在人前列腺癌患者中抑制睾酮浓度并表现出肿瘤退化的数值已被 Parmar H 等人 (1985) (The Lancet Nov 30, 1201-1205) 证实。与其他 GnRH 激动剂一样 (见 Nelson JR 和 Corson SL (1993) Fertil Steril 59: 441-3; Paul D 等人 (1995) J. Clin. Endocrin. Metab. 80: 546-551), 该 GnRH 激动剂的 1 个月储药注射系统已注册使用, 并被测试和广泛用于治疗乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌、子宫内膜炎、肌瘤和儿童青春期早熟。已有人描述 GnRH 激动剂的 3 个月储药制剂 (Okada H 等人 (1994) Pharm. Res. (US) 11: 1199-1203)。从注射微球中线性释放药物可持续抑制血清 LH、FSH (鼠) 和睾酮 (鼠和狗) 16 周。在雄性和雌性中抑制性激素水平所需的 GnRH 类似物剂量是相同的 (见 Plosker, GL 和 Brogden, RV (1994) Drugs 第 48 卷, 第 930-967 页)。因此, 证明在一个性别中抑制性激素水平即可预测另一性别中相似的抑制作用。

所以, 本发明申请人研制的上述地洛瑞林组合物也可在动物 (包括人) 中用于治疗上述的一系列激素依赖性疾病和病症。本发明的申请人

现在发现包括除地洛瑞林以外的 GnRH 激动剂或类似物的类似组合物也可在动物（包括人）中用于治疗许多激素依赖性疾病和病症。但是，通过连续 12 个月或更长的时间给药 GnRH 激动剂或类似物，因而降低对频繁皮下注射或者植入物的需要，这些组合物可对激素依赖性疾病和病症产生更好的治疗。虽然第 5039660 号美国专利已提出了在最多至 12 个月的时间内持续释放生物活性肽（包括 GnRH 和其激动剂或类似物）的组合物，但应注意到，在其说明书中提供的释放结果仅涉及放置在生理缓冲盐水浴中仅二十天的、包括 GnRH 的组合物。

## 发明内容

因此，在第一方面中，本发明提供一种药物和/或兽用组合物，其包括约 2—15 重量%（在活性基础上）除地洛瑞林以外的至少一种肽激动剂或类似物、约 0.5—3.5 重量%卵磷脂和平衡量的硬脂精。

在本发明的优选实施方案中，该组合物包括约 5—10 重量%（在活性基础上）除地洛瑞林以外的肽激动剂或类似物、约 0.5—1.5 重量%卵磷脂和约 89—94 重量%的硬脂精。

优选的是，所述的肽激动剂或类似物是除地洛瑞林以外的 GnRH 激动剂或类似物。特别优选的组合物是：

(I) 94 重量%的硬脂精、5 重量%（在活性基础上）除地洛瑞林以外的 GnRH 激动剂或类似物、和 1 重量%卵磷脂，以及

(II) 93 重量%的硬脂精、5 重量%（在活性基础上）除地洛瑞林以外的 GnRH 激动剂或类似物、和 2 重量%卵磷脂。

在本发明进一步优选的实施方案中，所述组合物给药于选自狗、猫、其他家养动物、饲养的野生动物和人的动物。

通常情况下，第一方面的组合物在 37°C 下以约 2—350  $\mu$ g/天的速率在体外向磷酸盐缓冲盐水（PBS：pH 7.3，其是如下制备的：将 8.00 g

氯化钠、1.00 g 无水磷酸氢二钠、0.40 g 二水合磷酸二氢钠（如果无水，则为 0.31 g）和 0.05 g 叠氮化钠溶解在 1 升去离子水中）中释放肽激动剂或类似物至少 200 天、优选至少 300 天。

硬脂精和卵磷脂赋形剂优选为非晶形的。

本发明组合物通常为挤出的棒形。可将该棒切成预定的长度以植入在动物体内。可容易想到的是，棒的长度决定了肽激动剂或类似物的速率和剂量。与植入较长的棒相反，可在各动物中植入多个棒。

出乎意料之外的是，在狗上进行的病理组织学检查表明，植入本发明第一方面组合物的棒仅引起最小至中等的炎性反应，导致棒或残留物被包围在成纤维细胞中。不希望囿于任何理论的限制，第一方面的组合物成功地连续释放肽激动剂或类似物至 12 个月或更长，据信这是至少部分因为该组合物能够明显地被动物身体耐受。否则的话，可预料到引发比所观察到的反应更强烈的炎性反应会导致棒或残留物被纤维性组织严重地包围，由此阻碍肽激动剂或类似物的释放。

对于本领域技术人员明显的是，包含与第一方面之组合物中所包括的赋形剂性质类似的赋形剂的其他组合物也可引发最小至中等的炎性反应，并因而可用于持续释放肽激动剂或类似物。此等其他组合物可认为是在本发明的范围之内。

在第二方面中，本发明提供治疗动物疾病或病症的方法，该方法包括向动物给药本发明第一方面的组合物。

在本发明第二方面中所称的疾病或病症优选是长时间降低性激素（睾酮或雌二醇）水平对其有益的任何疾病或病症。其例子包括前列腺癌、卵巢癌和乳腺癌、良性激素依赖性疾病如子宫内膜炎、肌瘤和经前期紧张、子宫肌瘤、多毛症、周期性听功能障碍、卟啉症和儿童青春期早熟。

本领域技术人员可认识到，本发明中可使用各种的 GnRH 激动剂或

类似物。可用于本发明中的 GnRH 激动剂或类似物的一些例子包括 eulexin (描述于 FR 7923545、WO 86/01105 和 PT 100899)、戈舍瑞林 (描述于 US 4100274、US 4128638、GB 9112859 和 GB 9112825)、亮丙立德 (leuprolide) (描述于 US 4490291、US 3972859、US 4008209、US 4005063、DE 2509783 和 US 4992421)、例如 EP 413209 中描述的 dioxalan 衍生物、曲普瑞林 (描述于 US 4010125、US 4018726、US 4024121、EP 364819 和 US 5258492)、美替瑞林 (meterelin) (描述于 EP 23904)、布舍瑞林 (buserelin) (描述于 US 4003884、US 4118483 和 US 4275001)、组胺瑞林 (histrelin) (描述于 EP 217659)、那法瑞林 (nafarelin) (描述于 US 4234571、WO 93/15722 和 EP 52510)、黄体瑞林 (lutrelin) (描述于 US 4089946)、亮丙瑞林 (leuprorelin) (描述于 Plosker 等人, Drugs 48 930-967, 1994)、和例如描述于 EP 181236、US 4608251、US 4656247、US 4642332、US 4010149、US 3992365 和 US 4010149 中的 LHRH 类似物。上述引用文献的内容在此并入作为参考。

优选的 GnRH 激动剂或类似物包括戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、美替瑞林、布舍瑞林、组胺瑞林、那法瑞林以及他们的组合。这些化合物的化学式如下：

戈舍瑞林	$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$ , $C_2H_4O_2$ D-Ser(Bu <sup>t</sup> ) <sup>6</sup> Azgly <sup>10</sup> -LHRH 乙酸盐 3-[5-氧-L-脯氨酸-L-色氨酸-L-丝氨酸-L-酪氨酸-(3-O-叔丁基)-D-丝氨酸-L-亮氨酸-L-精氨酸-L-脯氨酸] cabazamide 乙酸盐
亮丙瑞林	$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$ , $C_2H_4O_2$ 亮丙瑞林乙酸盐 5-氧-L-脯氨酸-L-组氨酸-L-色氨酸-L-丝氨酸-L-酪氨酸-D-亮氨酸-L-精氨酸-N-乙基-L-脯氨酸胺 (prolinamide) 乙酸盐
曲普瑞林	$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$ , $C_2H_4O_2$ D-Trp <sup>6</sup> -LHRH 5-氧-L-脯氨酸-L-组氨酸-L-色氨酸-L-丝氨酸-L-酪氨酸-D-色氨酸-L-亮氨酸-L-精氨酸-L-脯氨酸甘氨酸胺
美替瑞林	Des Gly <sup>10</sup> -2-甲基-D-Trp <sup>6</sup> -Pro-乙酰胺 <sup>9</sup> LHRH
布舍瑞林	$C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}$ , $C_2H_4O_2$ D-Ser (Bu <sup>t</sup> ) <sup>6</sup> -Pro <sup>9</sup> -NEt LHRH 乙酸盐 氧-L-脯氨酸-L-组氨酸-L-色氨酸-L-丝氨酸-L-酪氨酸-O-叔丁基-D-丝氨酸-L-亮氨酸-L-精氨酸-N-乙基-L-脯氨酸胺乙酸盐
组胺瑞林	Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Leu-D (N-苄基) His-Arg-Pro-N-乙酰胺
那法瑞林	$C_{66}H_{83}N_{17}O_{13}$ , $x C_2H_4O_2 y H_2O$ 氧-L-脯氨酸-L-组氨酸-L-色氨酸-L-丝氨酸-L-酪氨酸-L-酪氨酸-3-(2-萘基)-D-丙氨酸-L-亮氨酸-L-精氨酸-N-乙基-L-脯氨酸甘氨酸胺乙酸盐水合物

硬脂精是部分氢化的棕榈油。其基本脂肪酸是 C16: 0 (45%) 和 C18: 0 (53%)。熔点是约 55°C。

卵磷脂是主要由磷脂酰胆碱组成的复合物。其是连接在磷酸胆碱酯上的硬脂酸、棕榈酸和油酸的二甘油酯的混合物。硬脂精和卵磷脂都可在植物和动物中发现。

在第三方面中，本发明提供抑制动物生殖功能的方法，该方法包括向动物给药本发明第一方面的组合物。

另外，PCT/AU96/00370 中描述的包括地洛瑞林的组合物以及其他包括其他 GnRH 激动剂或类似物的类似组合物也可用于治疗良性的前列腺增生，该病症在狗中很普遍，但在其他物种中则少见。

良性前列腺增生是由雄激素化刺激导致的，该病症是狗中最常见的前列腺疾病，而且存在于大多数 6 年以上大的未阉割雄狗中。最常见的临床症状是里急后重、血尿、阴茎出血和尿道慢性复发感染。这些症状可伴随着非特异性症状，包括发烧、不适和尾腹痛——经常带有细菌瘤。另外，前列腺疾病可导致不育、失禁或尿道阻塞。

目前对良性前列腺增生的治疗方法是阉割。阉割后，前列腺退化通常在几周内很明显，并在几个月内完全。对于易于出血的雄性，也可使用其他涉及抗雄激素药物的方法。这些药物抑制雄激素的合成，并对抗雄激素对精子发生的作用。但是，长期使用并不是令人希望的，这是因为可导致不育。

本发明的申请人认为长期使用 GnRH 激动剂以脱敏垂体受体并因而降低促性腺激素的产生，其后果是降低或消除雄激素，该方法足以成为阉割和使用抗雄激素化药物的替代方法。

因此，在第四方面中，本发明提供治疗动物中良性前列腺增生的方法，该方法包括向动物给药包括约 2—10 重量%（在活性基础上）至少一种 GnRH 激动剂或类似物、约 0.5—2.5 重量%卵磷脂以及平衡量的硬

脂精的组合物。

在第四方面之方法的优选实施方案中，所用的组合物包括约 5—10 重量%（在活性基础上）GnRH 激动剂或类似物、约 0.5—1.5 重量%卵磷脂和约 89—94 重量%的硬脂精。

所述至少一种 GnRH 激动剂或类似物优选选自由地洛瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、美替瑞林、布舍瑞林、组胺瑞林、那法瑞林以及他们的组合物组成的组。特别优选的是，GnRH 激动剂或类似物是地洛瑞林。

地洛瑞林描述于第 4218439 号美国专利中。地洛瑞林为[6-D-色氨酸-9-(N-乙基-L-脯氨酸酰胺)-10-deglycinamide]或 P-谷氨酰胺-组氨酸-色氨酸-丝氨酸-酪氨酸-D-色氨酸-亮氨酸-精氨酸-脯氨酸-乙酰胺。

在第四方面之方法的进一步优选实施方案中，所用组合物是给药于狗、猫、其他家养动物、饲养野生动物和/或人。

同样，硬脂精和卵磷脂赋形剂优选为非晶形的。

通常情况下，第四方面之方法中所用的组合物在 37°C 下以约 2—80  $\mu$ g/天的速率在体外向磷酸盐缓冲盐水（如上制备）中释放 GnRH 激动剂或类似物至少 200 天、优选至少 300 天。

制备以植入物给药、特别是向狗给药的组合物的方法见 PCT/AU96/00370。如在其中所述的，在狗中评价包括 94%硬脂精、5%地洛瑞林（在活性基础上）和 1%卵磷脂的组合物。该组合物是如下制备的：

在小烧杯中用搅棒手工混合硬脂精（以 1 mm 或更小直径之可自由流动的珠提供，由 Vandenberg Foods 制造）和卵磷脂（以深棕色粘糖浆提供，由 R P Schearer 制造）。然后加入地洛瑞林，并彻底混合在赋形剂中。将混合材料转移至柱塞式压出机的机筒中，该压出机具有 1 mm 的

喷嘴，然后平衡至 55°C。柱塞压出的压力是  $2.76 \times 10^5$  Pa (40 psi)。装上柱塞，然后施加压力，直至开始挤出产品。此时保持住所述压力，并使产品达到 55°C。在 30 秒的时间中挤出 3 g 产品。所得挤出物冷却，并粉碎，然后由 1 mm 喷嘴中重新挤出。该步骤是为了确保基质中的含量均匀。用 2.3 mm 喷嘴替换 1 mm 喷嘴。在挤出前进行相同的温度平衡步骤。然后挤出产品，冷却后将制得的长棒状产品截成所需重量的长度。

虽然该制备方法涉及 55°C 时的挤出，但低于该温度仍可软化硬脂精的温度（如 52°C）也是合适的。

使用标准方法将制得的棒状产品植入雄狗中。所得结果显示该棒状产品在体内释放地洛瑞林遵循可重复的途径，并持续最多至 250 天。在狗中，睾丸尺寸的连续下降可在至少 5 个月中观察到，而且抑制血浆睾酮浓度至少 4 个月。

另外，也可如 PCT/AU96/00370 中所述，在狗中评价包含 93% 硬脂精、5%（在活性基础上）地洛瑞林和 2% 卵磷脂的组合物。该组合物的制备如下：

在小烧杯中用搅棒手工混合硬脂精（ADMUL PO 58，Quest International Australasia Limited 制造）和卵磷脂（Topcithin 300，由 Bronson & Jacobs, Australia 制造）。然后加入地洛瑞林，并彻底混合在赋形剂中。将混合材料转移至柱塞式压出机的机筒中，该压出机具有 1 mm 的喷嘴，然后平衡至 55.8°C。柱塞压出的压力是  $2.76 \times 10^5$  Pa (40 psi)。装上柱塞，然后施加压力，直至开始挤出产品。此时保持住所述压力，并使产品达到 55.8°C。在 30 秒的时间中挤出 3g 产品。所得挤出物冷却，并粉碎，然后在 58.3°C 下由 1 mm 喷嘴中重新挤出混合颗粒至注射模中，产生直径为 2.3 mm、约 25 mm 长的最终棒状产品。然后用  $\gamma$  射线消毒该棒状产品。

将所得棒状产品植入雄和雌性狗(0.5、1 或 2×120 mg 棒, 包含 6 mg 地洛瑞林) 中。结果显示该组合物能够抑制狗中睾酮浓度 12 个月或更长, 在母狗中为至少 5 个月。因此, 本发明的组合物能够长时间地抑制狗的生殖功能。

在进一步的实施方案中, 以与上述相同的方法制备包含戈舍瑞林、亮丙立德、布舍瑞林或曲普瑞林的棒状产品, 不同之处在于用戈舍瑞林、亮丙立德、布舍瑞林或曲普瑞林替换地洛瑞林。

### **实施例: 包含 GnRH 激动剂的棒状植入物对阴囊尺寸和血浆睾酮浓度的作用**

将根据本发明的棒状产品植入在狗中, 然后监测阴囊尺寸(其接近于睾丸尺寸)和血浆睾酮浓度随时间的变化。所得结果示于附图 1-8 中, 其中:

治疗 1	对照 (0 mg)	(图 1)
治疗 2	地洛瑞林 3 mg	(图 2)
治疗 3	地洛瑞林 6 mg	(图 3)
治疗 4	地洛瑞林 12 mg	(图 4)
治疗 5	戈舍瑞林 6 mg	(图 5)
治疗 6	亮丙立德 6 mg	(图 6)
治疗 7	布舍瑞林 6 mg	(图 7)
治疗 8	曲普瑞林 6 mg	(图 8)

各狗接受的量 (mg) 是指植入该狗中相应的 GnRH 激动剂的量。各治疗在 5 条狗上进行。

在根据治疗 1-6 进行治疗并植入药物的狗中还监测血浆睾酮浓

度。结果见附图 9—14。

在一些经治疗狗的植入部位上进行病理组织学检查，发现棒状产品仅导致最小或者中等的炎症。发现植入物的残留物被一薄层的成纤维细胞包围。

#### 狗 1：治疗 1—植入物在原位约 14 个月

植入物的残留物似乎被成纤维细胞的薄囊包围，使其与周围的皮下脂肪组织隔开，该成纤维细胞带有巨噬细胞内衬，该巨噬细胞似乎是侵入了所述薄囊中。在被包围的植入物周围的连接组织中仅有中等的多病灶 lymphoplasmacytic 炎症。

#### 狗 4：治疗 3—植入物在原位约 13 个月

在皮下脂肪组织中存在植入物的残留物，为无定形的嗜曙红物质，并被成纤维细胞的薄囊隔开。没有产生明显的与被包围的植入物有关的炎症，而且植入物周围的皮下脂肪组织是正常的。

#### 狗 79：治疗 3—植入物在原位约 14 个月

在皮下脂肪组织中存在植入物的残留物，似乎被成纤维细胞的薄囊包围，该成纤维细胞包括一些炎性细胞（巨噬细胞）。没有产生明显的炎症，而且皮下脂肪组织是正常的。

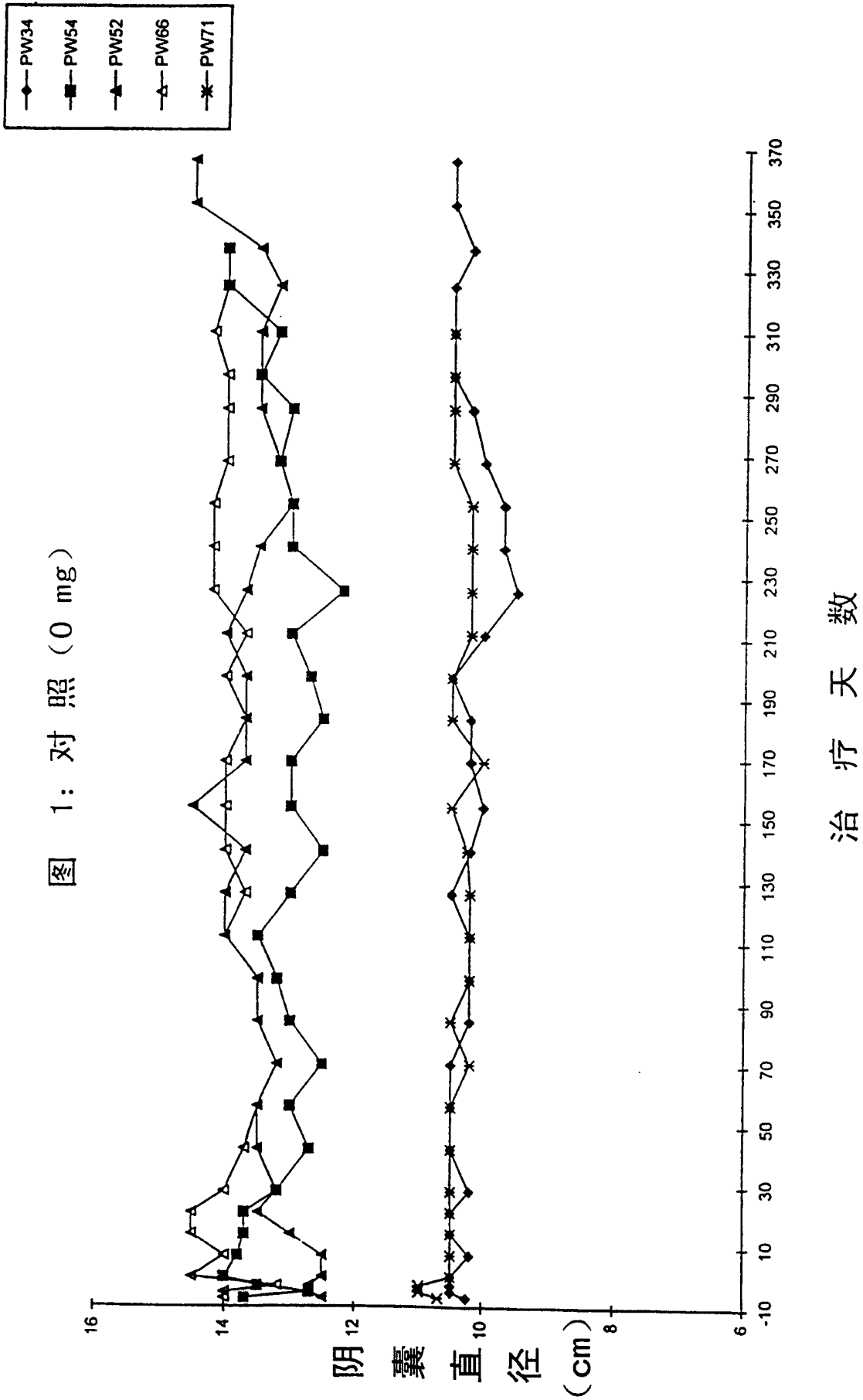
#### 狗 95：治疗 2—植入物在原位约 25 天

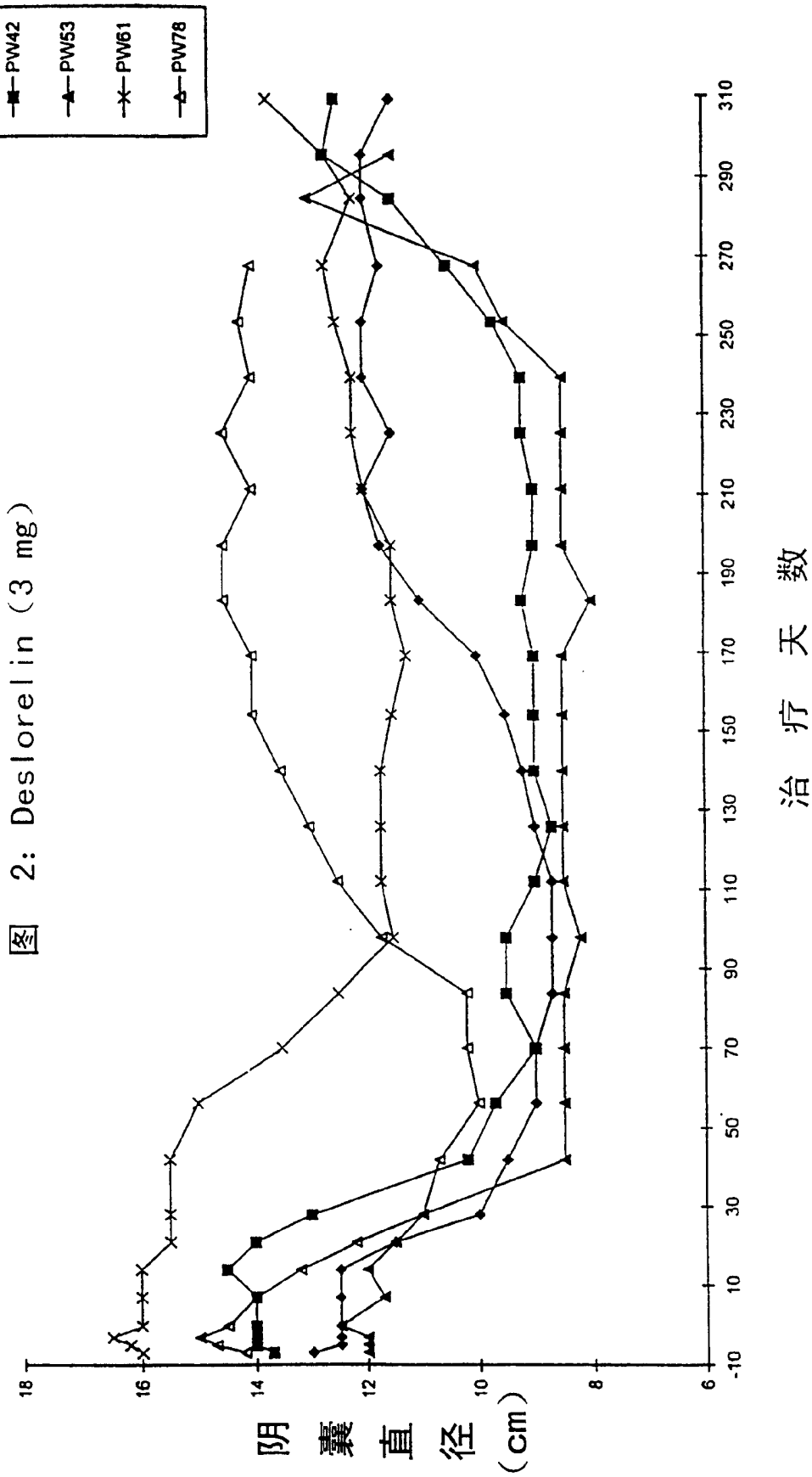
皮下脂肪组织中的植入位置包含残留物，该残留物为无定形的、非细胞的惰性物质，并被包含单核细胞的层（3—4 个细胞厚）包围。这些发现与非常轻缓的异物身体反应一致。

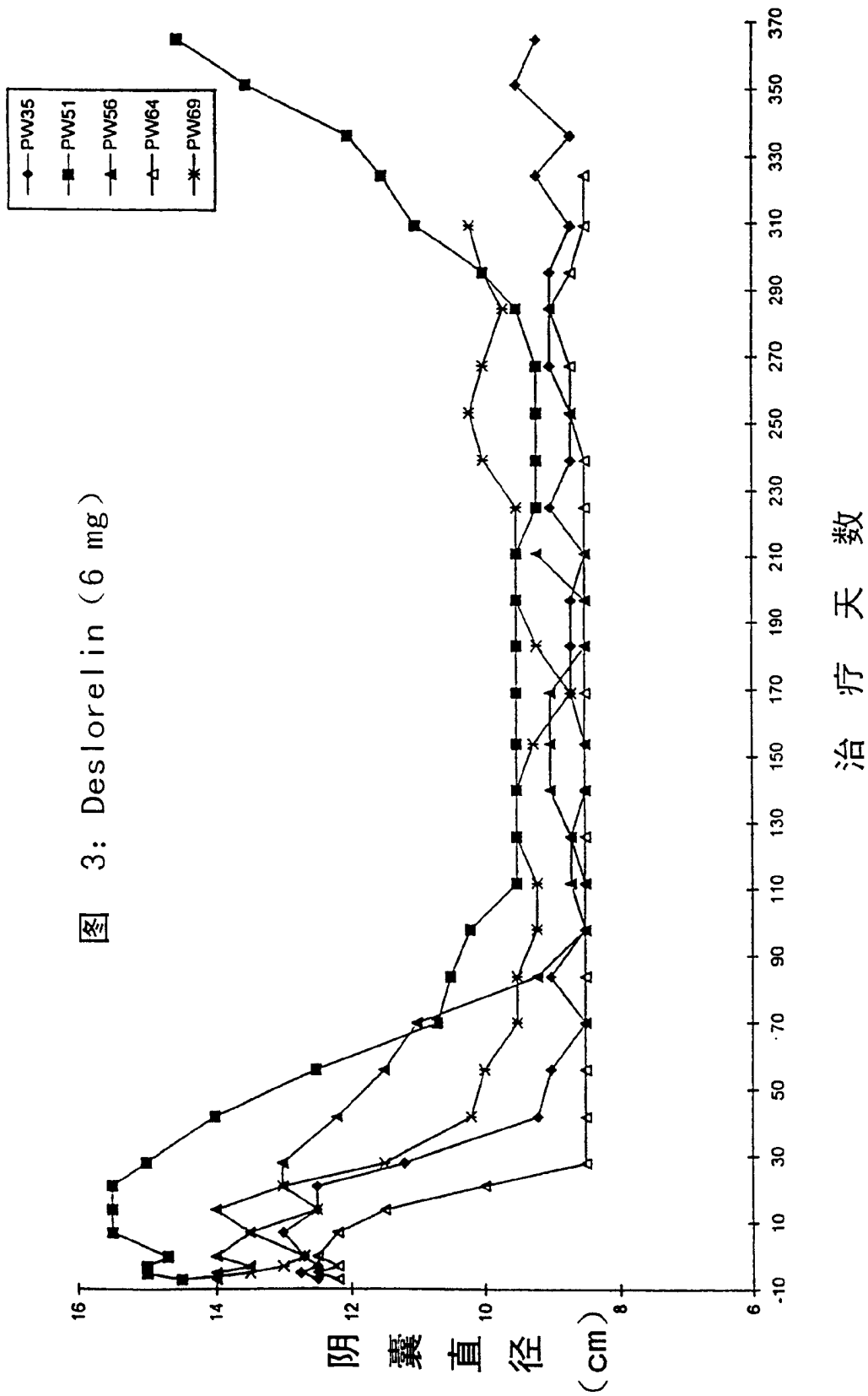
术语“在活性基础上”是取其本领域中常规的意思。也就是说，用它表示组合中肽激动剂或类似物的%量(w/w)是在该肽激动剂或类似物的干重基础上计算的。

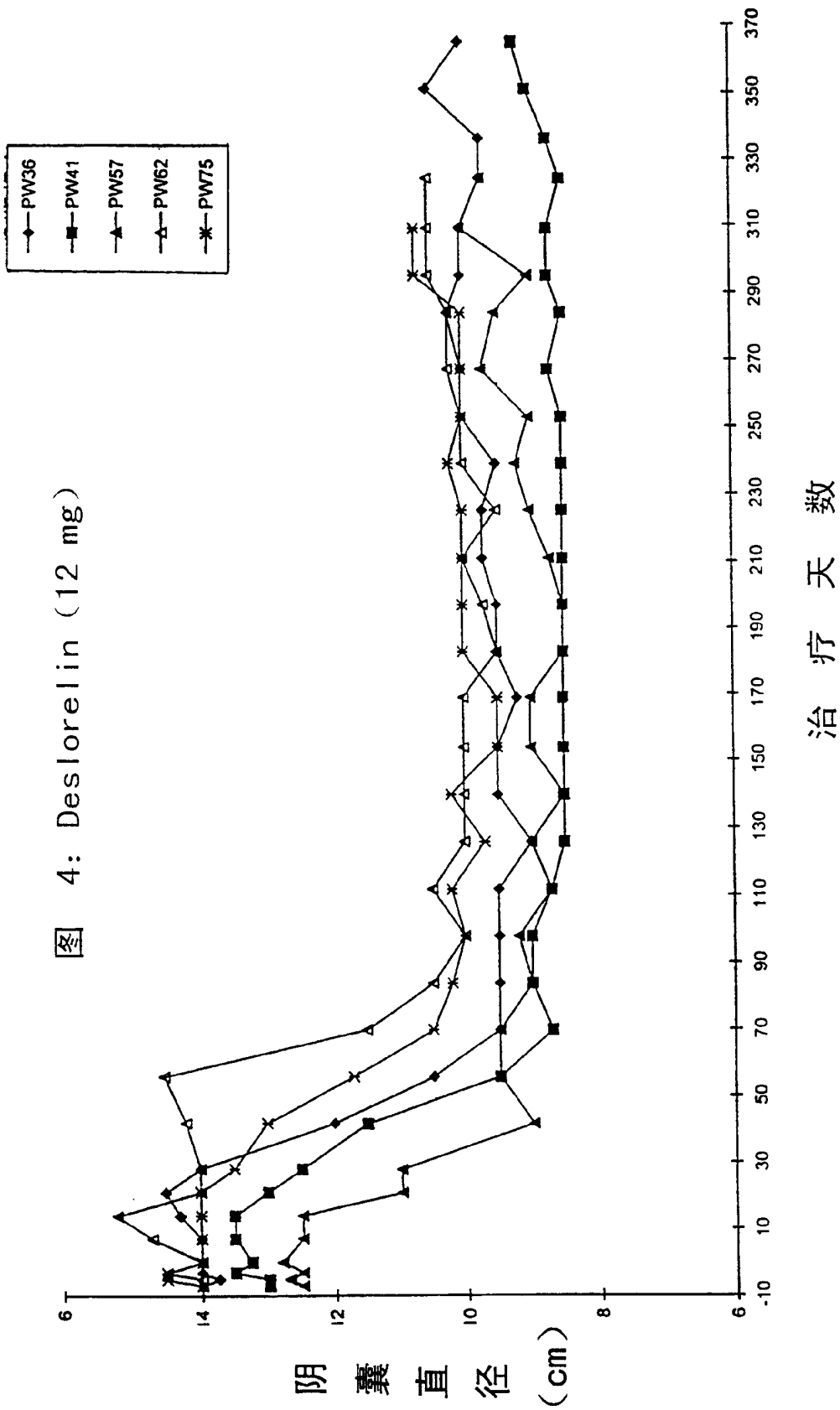
本说明书中所用术语“包括”、“包含”是指包括所述的组分或特征外，有或没有包括其它的组分或特征。

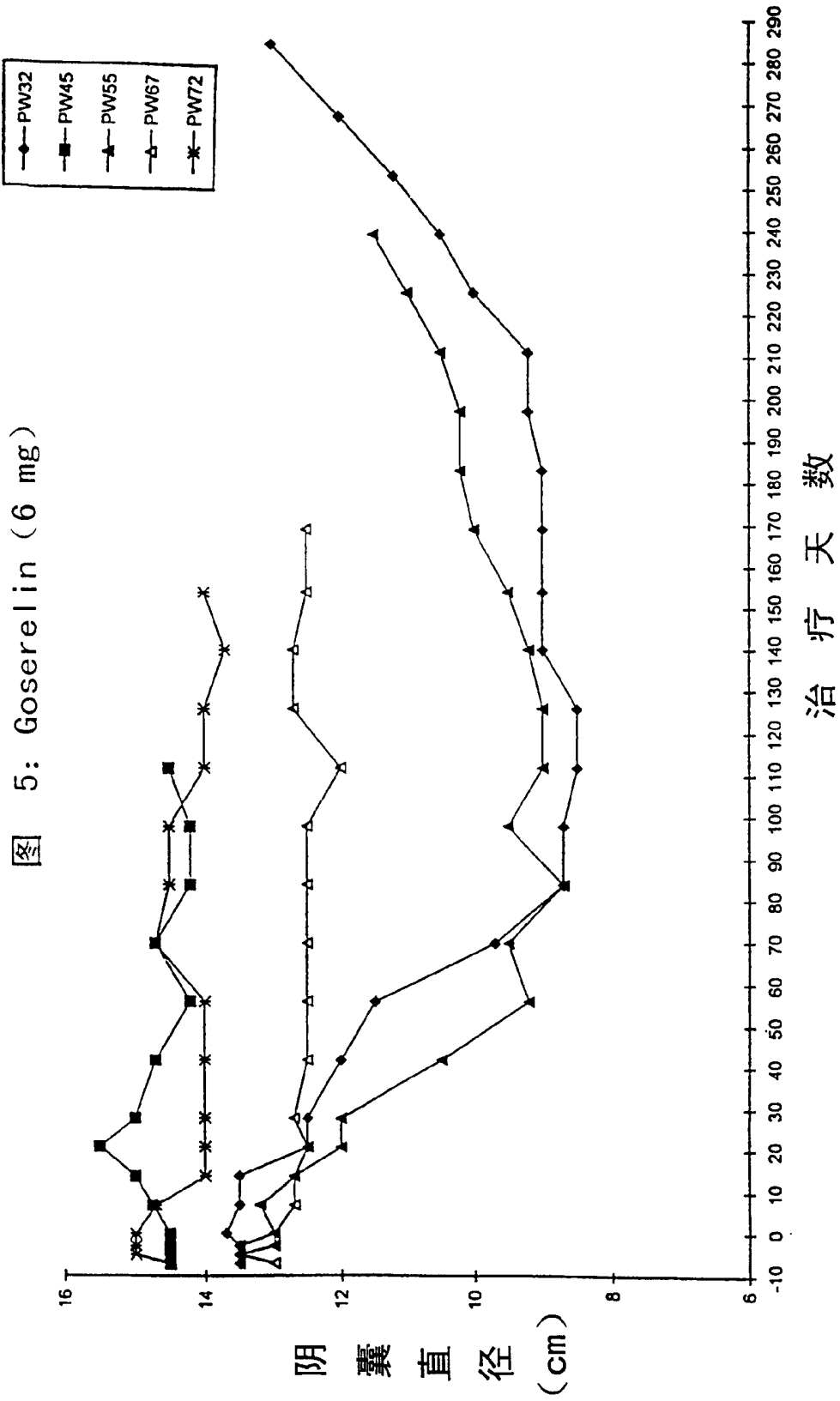
本领域技术人员可以理解的是，在不偏离本发明的实质和范围的情况下，还可对本发明进行各种的改进和/或修改。因此，本发明的实施方案仅是说明性的，而非限制性的。

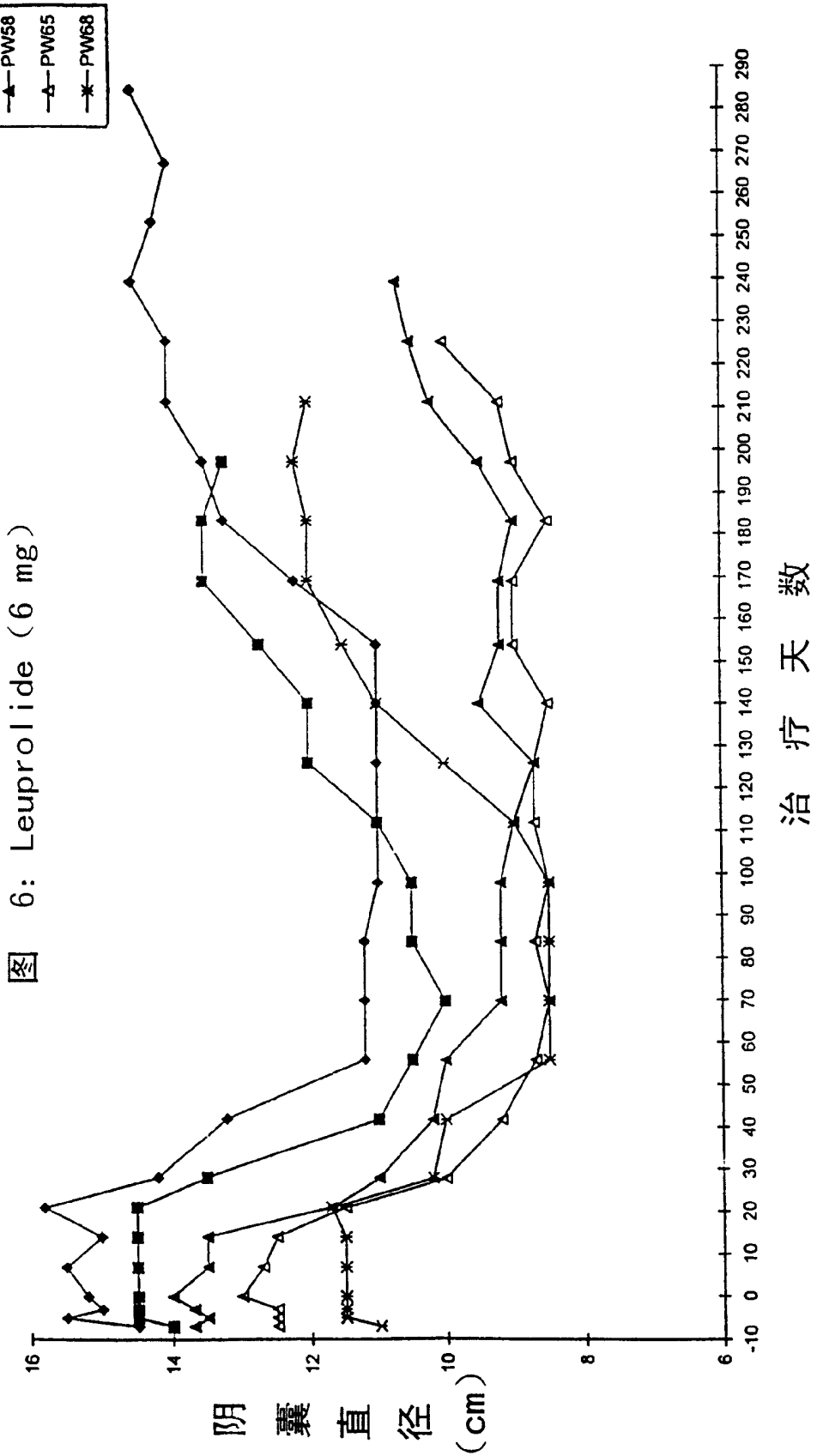












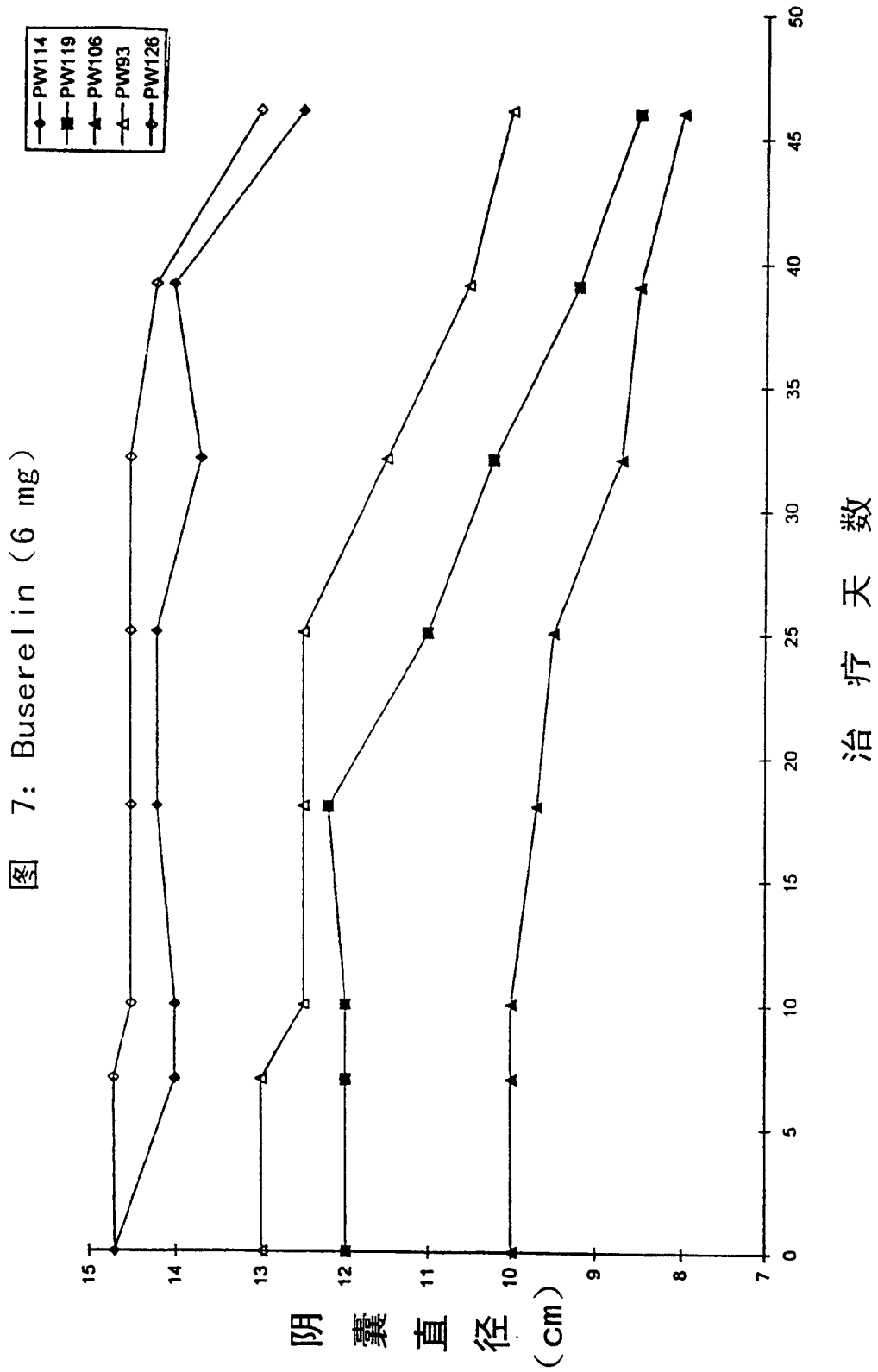


图 8: Triptorelin (6 mg)

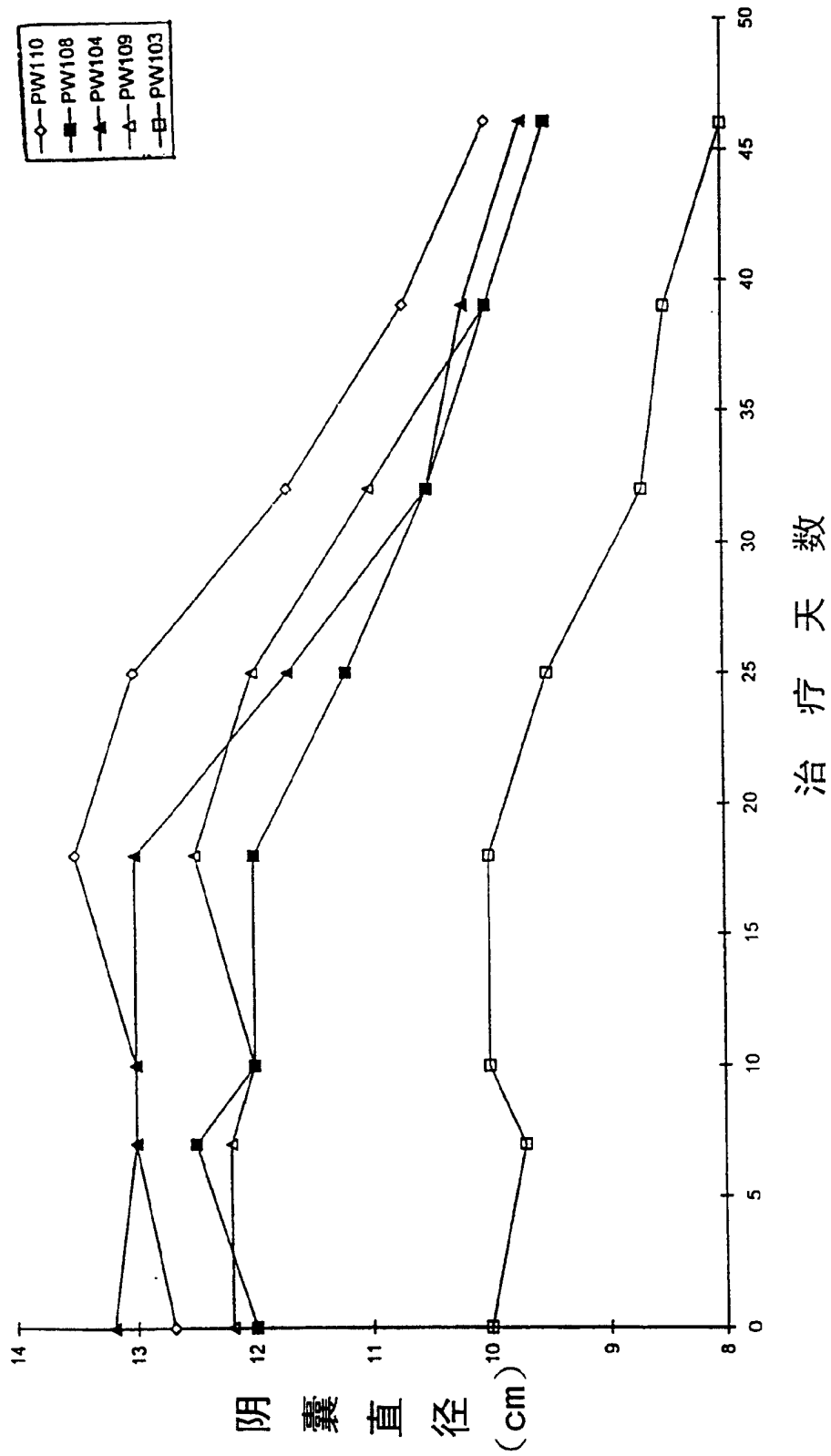


图 9: 血浆睾酮浓度  
对照 (0 mg)

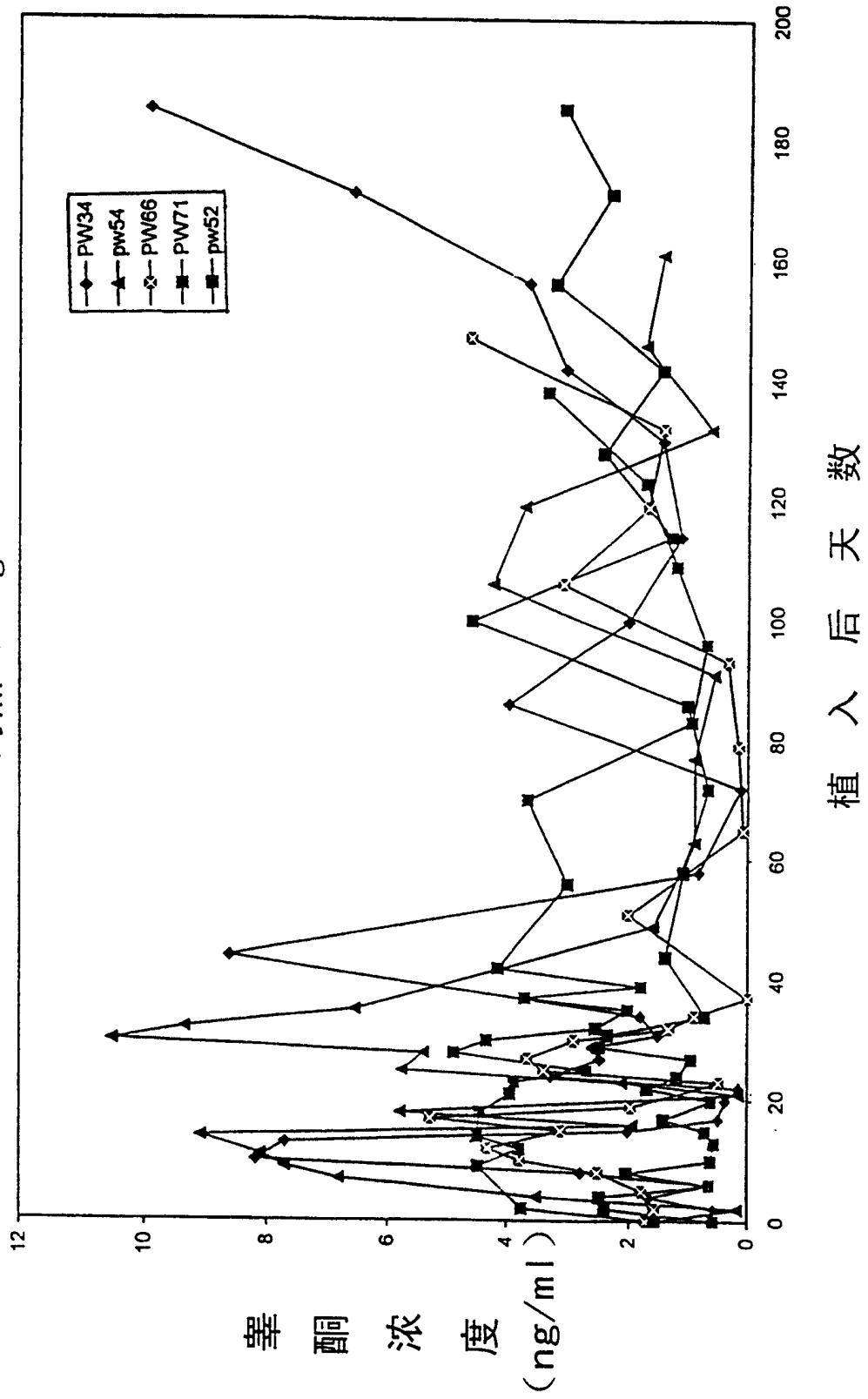


图 10: 血浆睾酮浓度  
Deslorelin (3 mg)

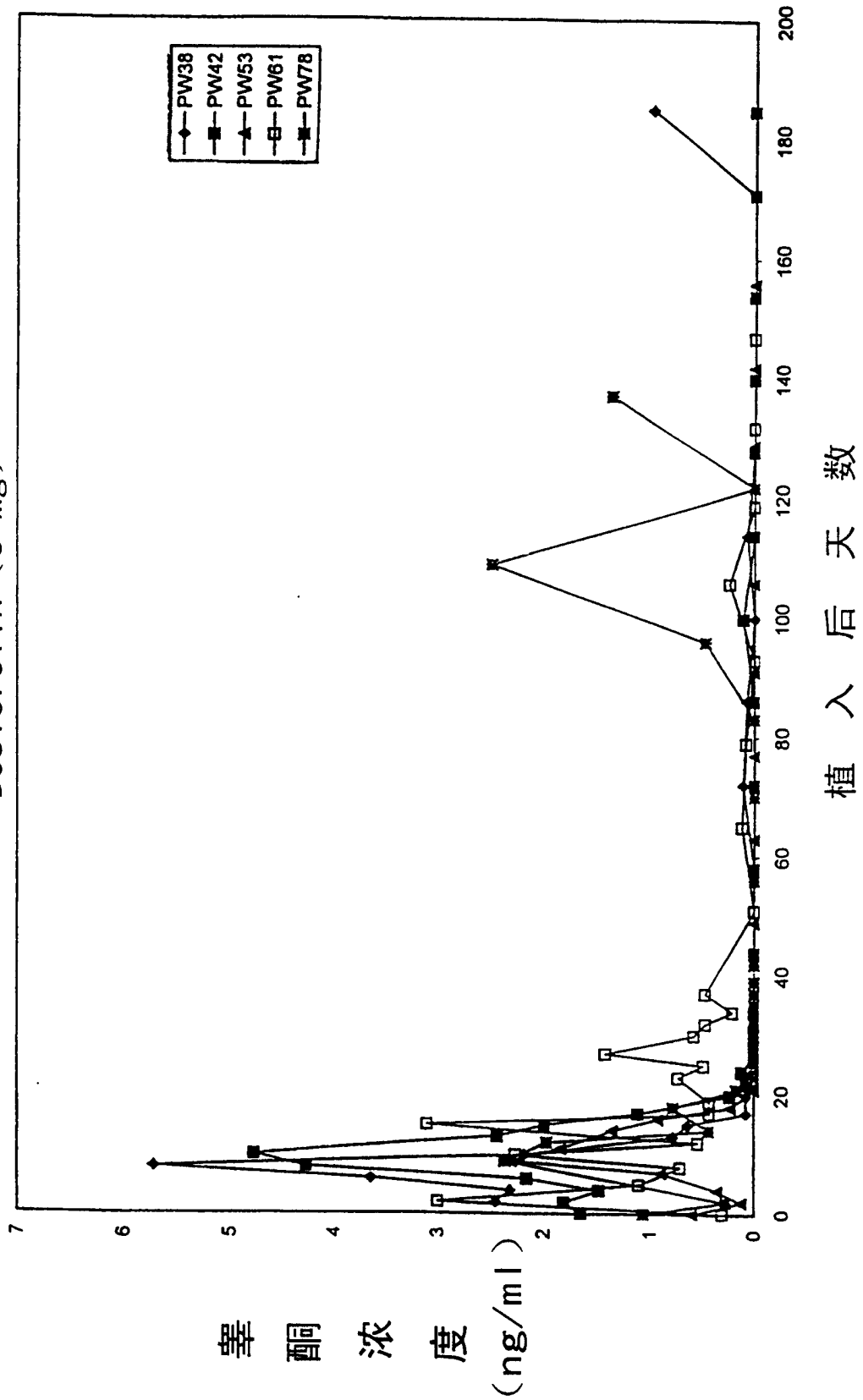


图 11: 血浆睾酮浓度  
Deslorelin (6 mg)

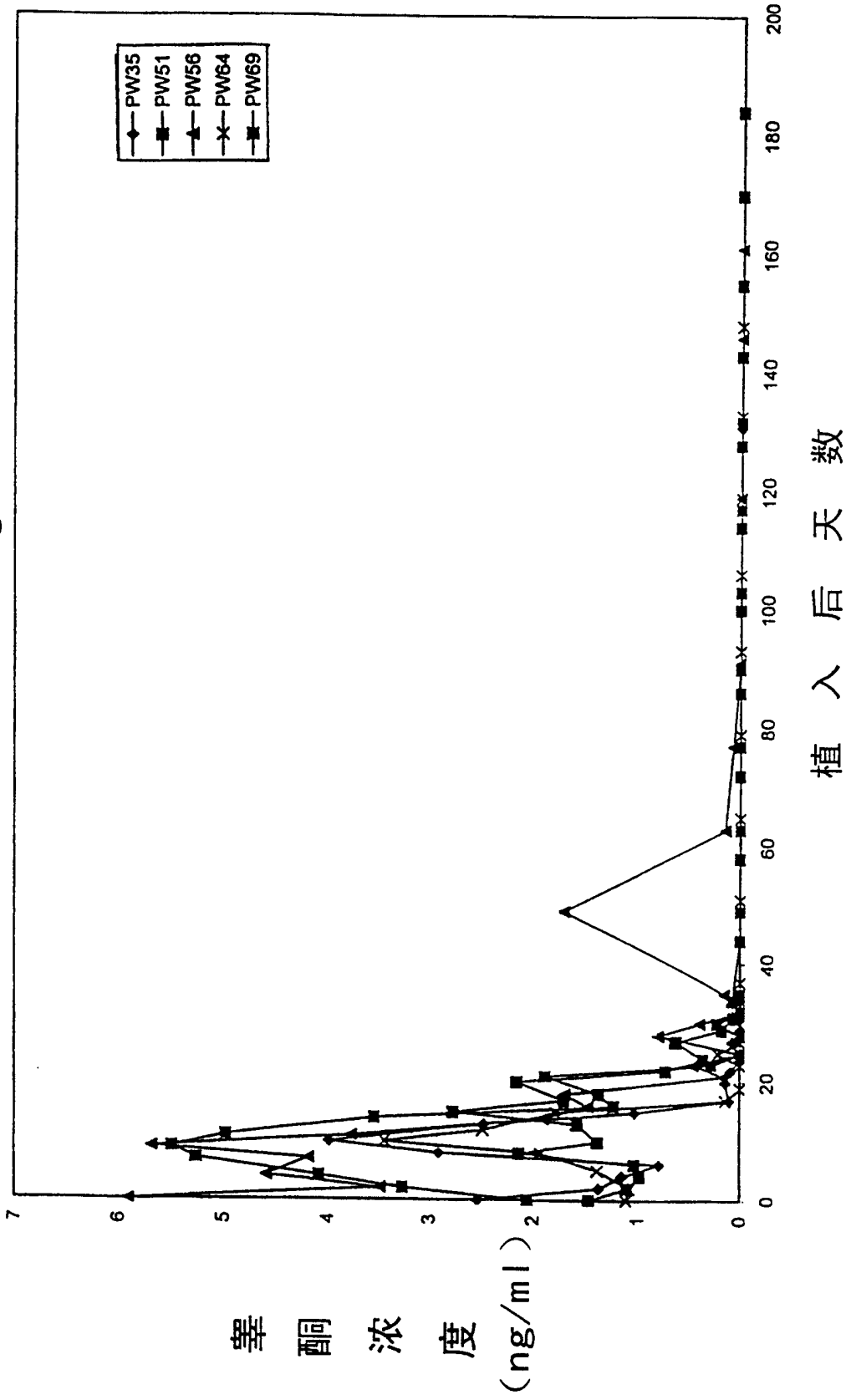


图 12: 血浆睾酮浓度  
Deslorelin (12 mg)

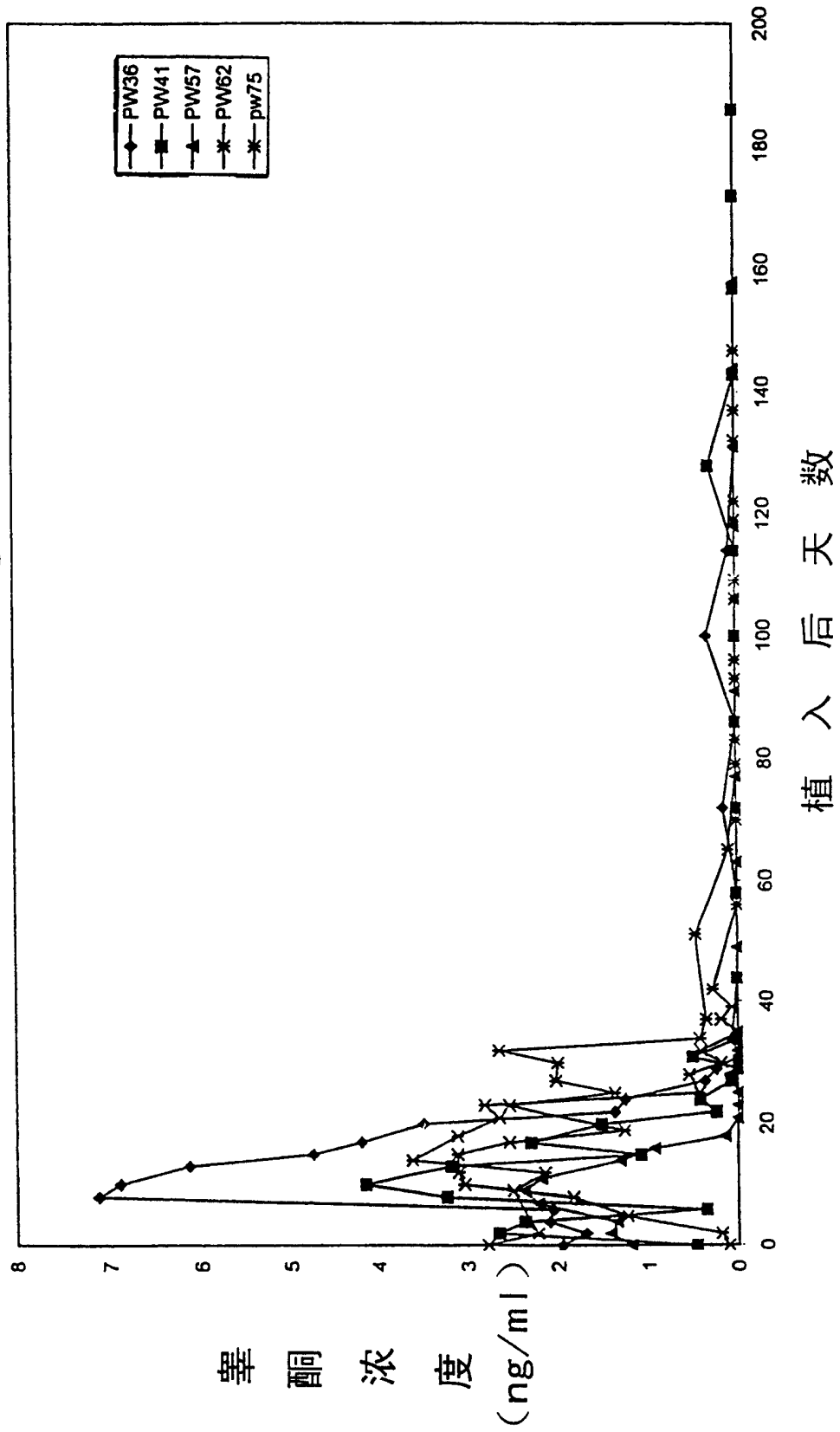


图 13: 血浆睾酮浓度  
Goserelin (6 mg)

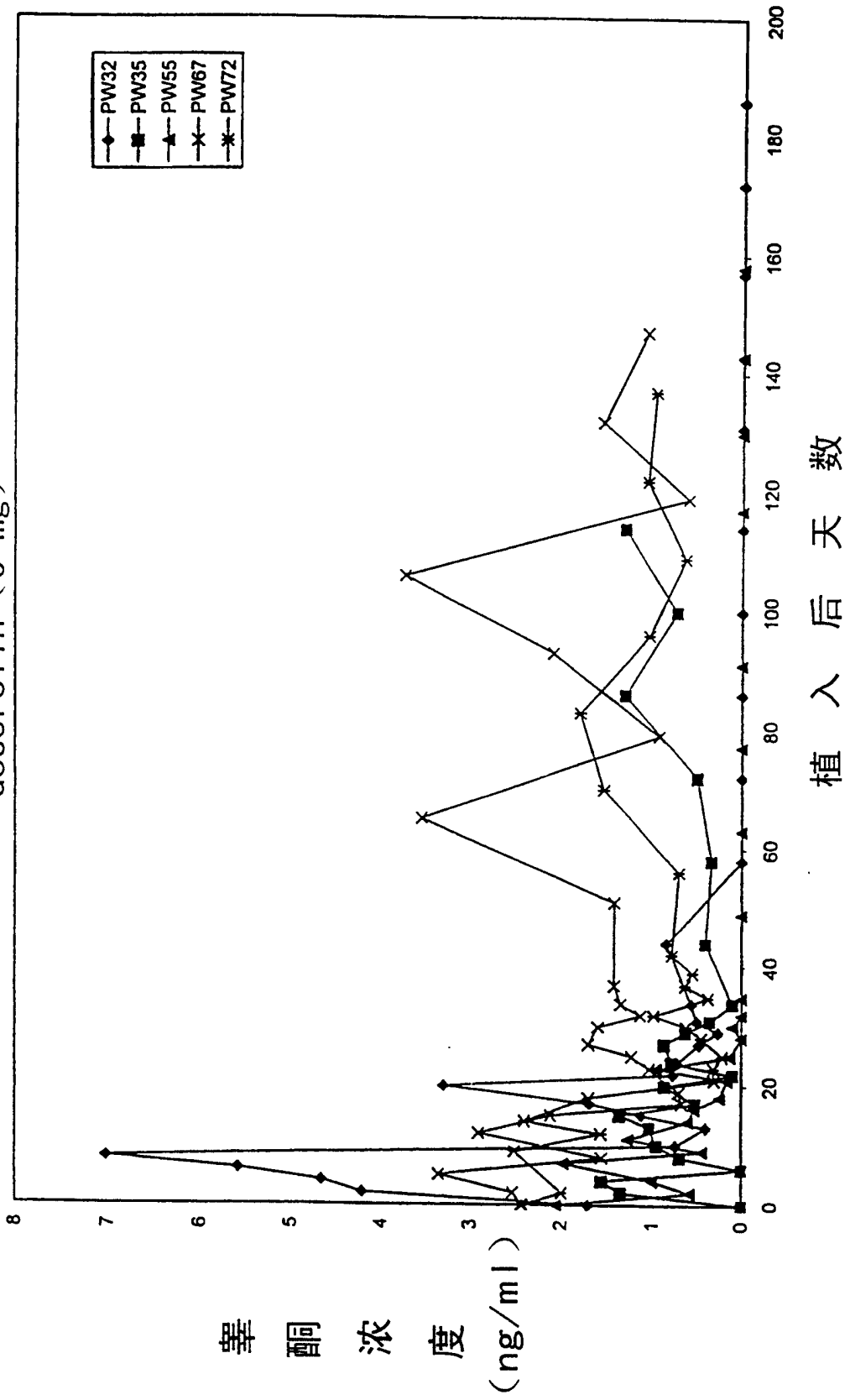


图 14: 血浆睾酮浓度  
Leuprolide (6 mg)

