



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201043221 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099113850

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61J1/20 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/06 歐洲專利局 09006116.9  
2009/06/17 美國 61/187,828

(71)申請人：菲瑞茵國際中心股份有限公司 (瑞士) FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A.  
(CH)

瑞士

(72)發明人：懷德斯壯 凱林 WIDERSTROM, CARIN (SE)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：12 共 39 頁

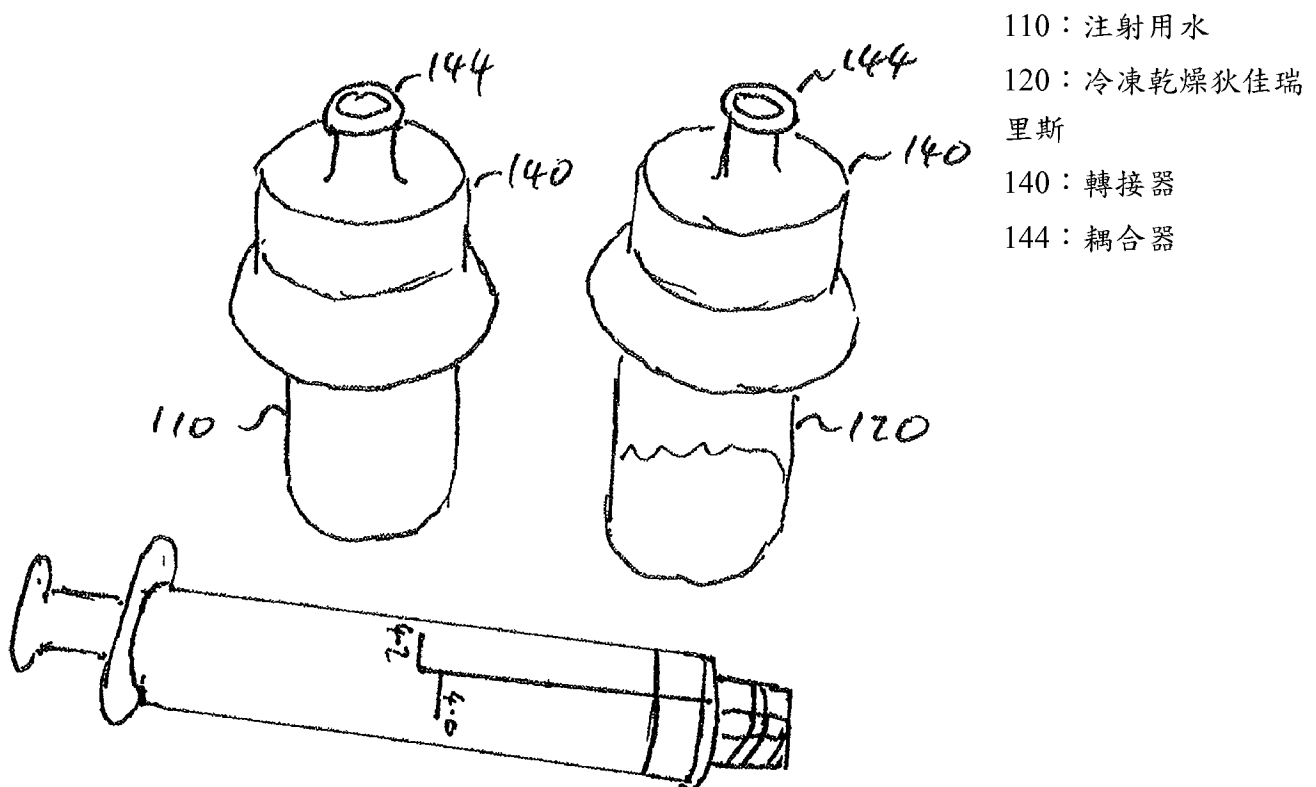
(54)名稱

用於狄佳瑞里斯 (DEGARELIX) 溶液之製備的套組與方法

KIT AND METHOD FOR PREPARATION OF A DEGARELIX SOLUTION

(57)摘要

一種製備用於投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的套組包括含有冷凍乾燥狄佳瑞里斯的第一室，含有注射用水的第二室，用於將該水從該第一室轉送至該第二室的工具，用於將該狄佳瑞里斯遞送至病患的工具及一自動混合裝置。該混合裝置適於接受該第一室以混合該狄佳瑞里斯及注射用水來產生該溶液。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201043221 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099113850

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61J1/20 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/06 歐洲專利局 09006116.9  
2009/06/17 美國 61/187,828

(71)申請人：菲瑞茵國際中心股份有限公司 (瑞士) FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A.  
(CH)

瑞士

(72)發明人：懷德斯壯 凱林 WIDERSTROM, CARIN (SE)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：12 共 39 頁

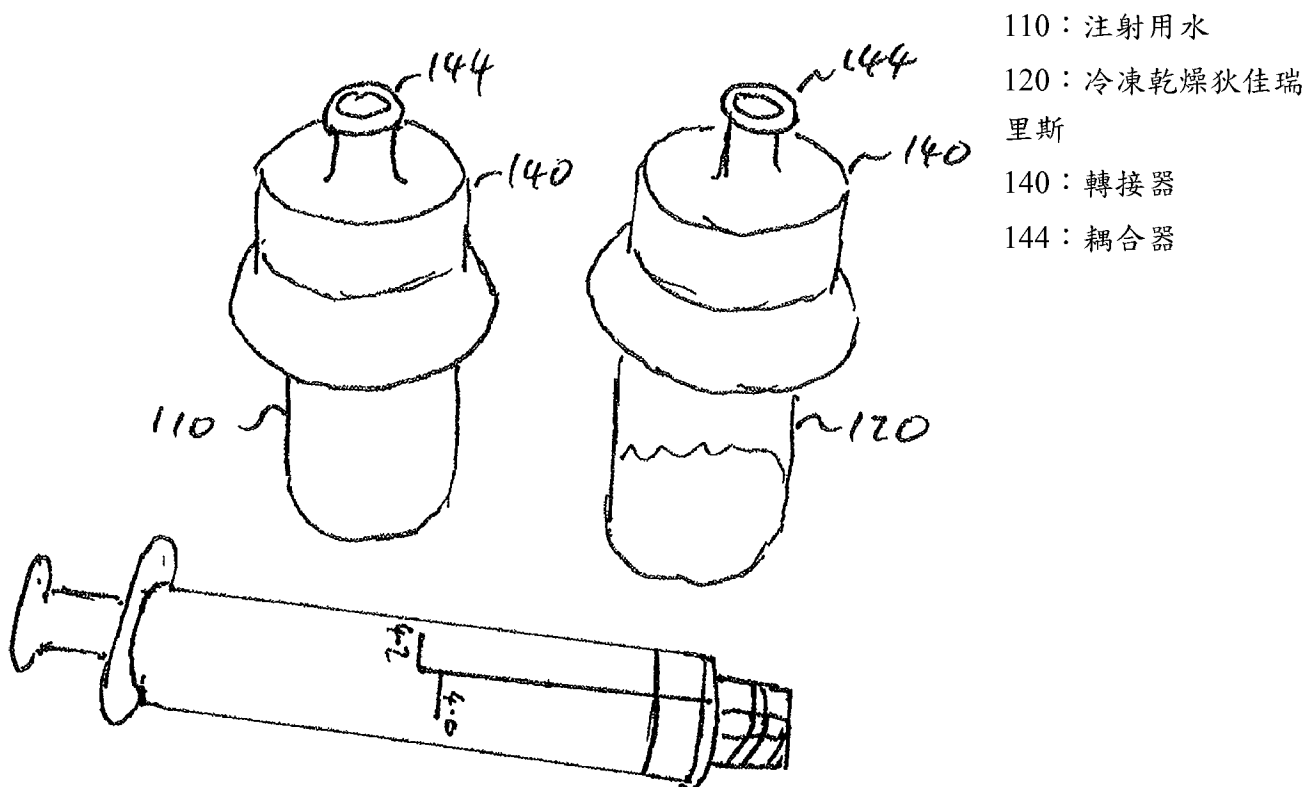
(54)名稱

用於狄佳瑞里斯 (DEGARELIX) 溶液之製備的套組與方法

KIT AND METHOD FOR PREPARATION OF A DEGARELIX SOLUTION

(57)摘要

一種製備用於投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的套組包括含有冷凍乾燥狄佳瑞里斯的第一室，含有注射用水的第二室，用於將該水從該第一室轉送至該第二室的工具，用於將該狄佳瑞里斯遞送至病患的工具及一自動混合裝置。該混合裝置適於接受該第一室以混合該狄佳瑞里斯及注射用水來產生該溶液。



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

#### 發明領域

本發明關於一種用於製備投藥與病患之狄佳瑞里斯 (Degarelix) 溶液的套組及方法。

### 【先前技術】

#### 發明背景

狄佳瑞里斯為一種促性腺素釋放激素拮抗劑。當用於臨床上製備品時，狄佳瑞里斯已經顯示出降低睪固酮程度的效果，因而被用於治療攝護腺癌。

為了製備用於投藥與病患的狄佳瑞里斯溶液，冷凍乾燥的藥品必須與注射用水重新組合(重組)。狄佳瑞里斯不會即刻溶解，所以當照護提供者每次需要投藥一劑量的狄佳瑞里斯與病患時，必須耗用漫長時間的重組過程。

現在，藥品及注射用水以個別小瓶供應。每個小瓶以可撕性封蓋密封，此種可撕性封蓋可以讓皮下針穿過而進入小瓶內。

第 1 圖顯示製備狄佳瑞里斯溶液的現行方法而且顯示依字母 A 至 N 標示的製備步驟。

注射用水(WFI)15 備置於包含頂蓋 25 及橡膠瓶塞 20 的密封小瓶 10 中。如第一步驟(A)所示，頂蓋 25 由小瓶移除且重組針 30 然後耦合至針筒 40(B)。重組針典型上係 21G-其尺寸為 0.8mm 乘 50mm。

重組針然後穿過橡膠瓶塞進入 WFI 小瓶(C)中，而且預

定體積的 WFI 被吸入針筒(D)的筒 46 中。針筒及針然後從 WFI 小瓶(E)中移除。

冷凍乾燥的狄佳瑞里斯 55 備置於含頂蓋 65 及橡膠瓶塞 60 的密封小瓶 50 中。頂蓋 65 被移除(G)且重組針 30 穿過橡膠瓶塞 60(H)。

針筒中的 WFI 然後被轉送入狄佳瑞里斯小瓶(I)中，而且小瓶、針及針筒的組合以手攪動以確定冷凍乾燥的狄佳瑞里斯已經完全進到溶液中。狄佳瑞里斯藥品並不適宜重組成爲可投藥的溶液，而且重組所需時間之間的差異也相當地大。在實驗室測試中，手攪動之狄佳瑞里斯溶液(包括 80mg 及 120mg 冷凍乾燥狄佳瑞里斯)的重組時間分別係約 5 分鐘及 7 分鐘。然而，最慢的重組時間可能更加地久，甚至可高達 15 分鐘。

為了確保狄佳瑞里斯藥品已經完全地重組，照護提供者必須以手攪動該組合達 15 分鐘之久。為了評估該藥物是否已經重組，照護提供者定期檢查小瓶以決定溶液是否已經完全澄清。

在完全重組之後，經測定劑量的狄佳瑞里斯溶液被吸入針筒(K)的室中，而且重組針及針筒被從小瓶(L)中移除。重組針不適合實行皮下注射。所以，針必須從針筒(M)移除並且以適於皮下注射的針(如 25G 或 27G)70 替代(N)。

製備每一劑量所需的總時間包括從水小瓶將 WFI 轉送至藥物小瓶(其不應該匆忙進行以避免傷害)的時間，重組藥品的時間，抽取正確劑量的時間，以及將針更換爲適當長

度及口徑的時間。可以見到在每次投藥與病患之前製備狄佳瑞里斯溶液的時間總計可能超過 15 分鐘，這對照護提供者的時間而言是非常沒有效率的。再者，如果在該溶液投藥給病患的過程中發生任何差錯，或是製備溶液及投與病患之間時間間隔過久，那麼必須製備新的溶液。

由於不同的照護提供者使用不同時間或以不同力道攪動該組合，所以可以想像在注射之前會出現不同溶解程度的狄佳瑞里斯溶液。若病患接受比處方還少的劑量，則治療不會達到預期的功效。由於重組過程的完全性係經由照護提供者對溶液澄清度的目視檢查而作標準評估，所以病患通常將會接受正確的劑量，即使用於重組的時間是非常的長。

除了產品一致性的問題以及照護提供者要花相當多的時間來製備溶液之外；很清楚地，製備過程還牽涉到安全性的問題。該過程牽涉使用皮下針於小瓶之間轉送水以及使用不同針來將藥物投與病患。於製備期間，這些動作會提供顯著的意外針扎的機會。

本發明的目的之一就是提供一種製備投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的改良式套組及方法。

## 【發明內容】

### 發明概要

如附加之現在應該參考的獨立請求項所界定者，本發明提供製備狄佳瑞里斯溶液的套組及方法。本發明較佳的或有利的特徵界定於附屬請求項中。

因此，本發明第一面向可提供一種用於製備投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的套組，其包括含有預定質量之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的第一室，及含有預定體積之注射用水(WFI)的第二室。該套組也可提供將至少一部分的 WFI 從第二室轉送進入第一室的工具或裝置，以及包括用於接受第一室之轉接器的自動混合裝置。這樣可讓第一室的內容物，在 WFI 已經被轉送入第一室之後，自動地混合以形成狄佳瑞里斯溶液。該套組可更包括用於皮下遞送狄佳瑞里斯溶液與病患的工具。

較佳地，冷凍乾燥狄佳瑞里斯的質量介於 10mg 及 300mg 之間，特別較佳地介於 15mg 及 240mg 之間。類似地，第二室可含有介於 1ml 及 10ml，較佳地介於 2ml 及 6ml 之間的 WFI。若 6ml 小瓶使用的話，WFI 小瓶的便利尺寸含有 6ml 的水，適當體積的水可被抽取以獲得所欲濃度的經重組藥物。

冷凍乾燥狄佳瑞里斯的質量及 WFI 的體積可為任何適合該目標的數量及體積。舉例而言，在現行臨床上用作治療攝護腺癌中，狄佳瑞里斯的投藥濃度係起始劑量 40mg/ml 及維持劑量 20mg/ml。因此，含有 20mg/ml 狄佳瑞里斯的溶液現在使用約 80mg 的狄佳瑞里斯及約 4ml 的 WFI 重組。類似地，40mg/ml 的狄佳瑞里斯溶液現在使用約 120mg 的狄佳瑞里斯及約 3ml 的 WFI 重組。特別的套組可被組合以製備含這些濃度的狄佳瑞里斯溶液。製備用於特別臨床應用之較高濃度的狄佳瑞里斯係所欲的。因此，依據本發

明的套組及方法可用於製備例如含 60mg/ml 濃度的狄佳瑞里斯溶液。

不同數量的水及藥品可被用於產生相同的劑量。例如，20mg/ml 溶液可從 80mg 的狄佳瑞里斯及 4ml 的 WFI 製造，或者可從 88mg 的狄佳瑞里斯及 4.2ml 的 WFI 製造。在後一案例中，重組溶液體積的稍微增加可讓照護提供者更容易將正好 4ml 劑量的溶液投藥給病患。

作為另一個例子，60mg/ml 溶液可由 240mg 的狄佳瑞里斯及 4ml 的 WFI，或是 180mg 的狄佳瑞里斯及 3ml 的 WFI 製造。

不同的劑量可藉由狄佳瑞里斯數量對 WFI 體積的不同比例而形成，而且此種不同的劑量可能係不同的治療療程所必須，或是用於不同的臨床狀況的治療上。

讓該套組包括超過一個含有冷凍乾燥狄佳瑞里斯的室以及超過一個含有 WFI 的室可能是有利的。因此，舉例而言，套組可包括含有第一質量之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的一或多個室以及含有第二質量之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的一或多個室。類似地，套組可包括含有第一體積之 WFI 的一或多個室以及含有第二體積之 WFI 的一或多個室。此種套組的優點是不同劑量的狄佳瑞里斯可以容易地製備以投藥與不同的病患，或者用於投藥給在不同治療階段的同一病患。

一些治療療程可能需要超過一個狄佳瑞里斯重組品以將單一劑量投藥與病患。舉例而言，若狄佳瑞里斯的特別劑量是 360mg，此劑量可藉由每次含 180mg 之狄佳瑞里斯

(濃度為 60mg/ml)的兩次注射而投藥。因此，套組包括超過一個含有冷凍乾燥狄佳瑞里斯的室可能是有利的，如此使得超過一次投藥的狄佳瑞里斯可以在相同時間下製備，或是以緊接的次序製備。

較佳地，自動混合裝置係一種諸如渦旋混合器或攪動器的裝置。渦旋混合器典型上用以使試管中的液體產生渦旋並產生混合效果。然而，任何提供水及狄佳瑞里斯混合物攪動或震盪以形成溶液的合適裝置均可使用。較佳地，混合器包括用於變化各種混合強度的調節鈕或控制盤。調節鈕或控制盤被設定至或標記在預定強度係有利的。這讓照護提供者得以一致地使用適當的重組強度。較佳的，設定該強度使得液體持續地震盪，或是當渦旋混合器使用時，使得渦旋形成於第一室內。設定的強度，例如作為單一標記，也確保所有的照護提供者可為相一致的混合。

混合裝置具有定時器係尤其佳的，如此第一室的內容物得以混合達預定的時間。較佳的，定時器可包括鬧鐘(諸如蜂鳴器)或是燈光以在預定時間已經經過之後提供指示。

當使用現行以手混合的製備方法時，某個人在規定的時間長度內可能比另一個人在混合溶液上更為盡力，而且不同的人可能以不同的激烈程度來攪動或搖動該溶液。這會使得狄佳瑞里斯溶液形成的時間具有很大的不同，而且可能會造成除非大量的時間已經經過，否則狄佳瑞里斯不會完全地重組成為溶液。要注意的是，在正常使用下，重組的程度係藉由照護提供者目測溶液的澄清度而作評估。

有利地，自動混合裝置的使用可以顯著地減少製備狄佳瑞里斯溶液所需的時間。例如，實驗室測試顯示，當使用自動攪動機械時，平均的重組時間在 0.8 分鐘的區間內，而最慢的重組時間在 1.25 至 1.5 分鐘的區間內(對於 80mg 及 120mg 劑量的測試實驗)。與現行以手攪動的系統相較(其最慢的重組時間接近 15 分鐘)，自動攪動機械要好得多。自動混合裝置的使用讓重組操作程序可以公式化，其中狄佳瑞里斯及 WFI 被自動地混合達一段相當短的時間，其後，在絕大多數案例中，狄佳瑞里斯應該已經成為溶液。然後，照護提供者可檢查溶液的澄清度，如果完全重組的話，則將溶液投藥給病患。

混合器包括讓第一室耦合至混合器的一轉接器，如此使得其內容物可被混合。較佳地，轉接器呈現可附接至混合器的套筒或導件型式，並且可以接受該室使得室內之液體混合可有效地進行。

皮下遞送與病患的方式可僅是一種皮下針，例如口徑介於 23G 及 33G 間的針。較佳的針口徑為 25G 至 27G。在此種配置中，直到狄佳瑞里斯溶液已經準備好可投藥給病患的地步才使用皮下針，所以相較習知製備溶液方法，意外針扎的機會可顯著地降低。

有利地，皮下遞送的方式可為安全針裝置。此種裝置含有防護使用者的針，只有當注射進入病患之際，該針才會伸出於此防護之外。將此種遞送工具加入套組中可以進一步降低意外針扎的危險。

任意地，皮下遞送的方式可為完全無針裝置，諸如習於此藝者所熟知的。

於依據本發明第一面向之一較佳的套組配置中，套組的第一室可以第一小瓶界定。因此，第一室為位於小瓶壁內的空間或體積。類似地，第二室可由第二小瓶界定。

在第一及第二室以小瓶界定的地方，該套組可另外包括針筒與第一及第二小瓶轉接器，其等讓各個小瓶與針筒之間分別地無針溝通。將 WFI 從第二小瓶轉送至第一小瓶的過程中，小瓶轉接器的使用除去了針扎的危險。要注意的是，此種轉接器可包括作為刺破密封小瓶之隔板或隔膜的内部尖刺。術語“無針的”意指照護提供者得不必操作針或尖刺來達到任何特別小瓶中的內容物；針筒直接地耦合至轉接器而不需外部針。

所以，讓水從第二小瓶轉送至第一小瓶的方式可包括針筒及小瓶轉接器。除了可讓水於小瓶之間轉送之外，針筒也可被用於抽取第一小瓶中經混合形成的溶液並將此溶液投送至病患。所以，針筒可耦合至將狄佳瑞里斯溶液皮下遞送與病患的工具。

由於 WFI 加入狄佳瑞里斯時產生的起始紊流對於啟動狄佳瑞里斯的溶解係有利的，所以對小瓶轉接器而言，具有一或多個讓水從針筒通過的狹窄通道可能是有利的。當 WFI 注入狄佳瑞里斯小瓶時，這些狹窄通道有助於增加 WFI 的速度，造成進入小瓶之加壓的 WFI 流。這樣可增加小瓶中的起始紊流，並且可加速狄佳瑞里斯的溶解。

當第一室被界定於第一小瓶之內時，讓自動混合裝置適合接受第一室的轉接器可由一套筒組成，該套筒可安裝至混合裝置以接受第一小瓶，如此第一小瓶的內容物可藉混合裝置搖動。較佳地，套筒至少延伸至小瓶高度的一半。轉接器可以任何合適的方式耦合至混合器。例如，轉接器可含有與混合器上凹處嚙合的把手，反之亦然。轉接器可夾住混合器。不管用甚麼方法使轉接器附接至混合器，轉接器必須能夠將混合器的混合作用轉送至轉接器接受中的小瓶。

較佳的轉接器包括含第一端及第二端的實質上管狀結構，第一端具有能夠與混合機械上之管狀元件嚙合的直徑，而第二端具有能夠接受小瓶的直徑。

較佳地，自動混合裝置為渦旋混合器或渦旋攪動器，且轉接器包括接受混合器之混合盤上之第一小瓶的一實質上圓柱狀導件。於致動渦旋混合器時，導件迴轉而且於第一小瓶的液體內造成渦旋。

在將水從第二小瓶轉送至第一小瓶後及抽取第一小瓶中形成的溶液前，針筒較佳的依然耦合至第一小瓶。在這種案例中，針筒於混合過程中依然附接於小瓶。套組然後有利地更包括於第一小瓶被接受於混合裝置上時，支持連接至第一小瓶之針筒的一引導套筒。引導套筒可在下端附接至第一小瓶的外表面，並且在其上端支持針筒。

在本發明第一面向範圍內之第二個較佳的套組配置中，第一室可以小瓶界定，且含有注射用水的第二室可界

定於針筒的筒柱內。因此，第二室可為預先充有或預先載有 WFI 的針筒。在此套組配置中，預充滿的針筒如上所述藉由小瓶轉接器可耦合至第一室。有利地，從分離的水小瓶中抽取水的步驟可以省略。再者，預充滿的針筒較佳地以適當體積的水填充，用以重組第一容器內的狄佳瑞里斯，藉此減少照護提供者製備溶液所產生的誤差程度。

當第二室為預充滿注射用水之針筒時，較佳的，相同的針筒可用於在重組後從第一室抽取狄佳瑞里斯溶液並將溶液投藥給病患。因此，在這些環境下，第二室較佳地可耦合至用於皮下遞送狄佳瑞里斯溶液的工具。或者，套組可以備置有分離的針筒用以從第一室抽取重組的狄佳瑞里斯溶液並投藥給病患。

於本發明第一面向範圍內之第三個較佳的套組配置中，第一及第二室可被界定於單一多室的針筒內。此種多室的針筒(例如雙室針筒)為習於此藝者熟知。於此配置中，針筒的第一室含有冷凍乾燥的狄佳瑞里斯藥品，而針筒的第二室含有 WFI。藉由對針筒的活塞施加壓力，水然後有利地被引入冷凍乾燥狄佳瑞里斯中，如此藉由第二與第一室之間內置的通道或端口，水可從第二室轉送至第一室。

當第一及第二室被界定於多室針筒內時，使用轉接器以讓多室針筒為混合裝置所接受，如此於液體已經引入第一室之後，該第一室的內容物可被混合裝置攪動或搖動。

當第一及第二室被界定於多室針筒內部時，皮下遞送的工具可耦合至多室針筒。如此有利地讓狄佳瑞里斯溶液

得以被製備於針筒內。皮下針、安全針或無針遞送裝置可連接至針筒以即刻遞送與病患。

於第二面向中，本發明可包括一種製備投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的方法，其包括下述步驟：將預定體積的 WFI 轉送至含有預定質量之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的室中，及將該室耦合至自動混合裝置以混合該室的內容物達預定的時間。該方法更包括在該段時間經過後(該室已經含有適於遞送與病患的狄佳瑞里斯溶液)，從混合裝置移除該室的步驟。狄佳瑞里斯溶液然後被遞送與病患。

該室可為含有預定體積之狄佳瑞里斯的小瓶。轉送該體積之水的較佳方法牽涉使用符合小瓶轉接器的小瓶，該轉接器可讓針筒以不會對於照護提供者造成傷害危險的方式耦合至小瓶。因此，該方法可牽涉經由無針小瓶轉接器將含有 WFI 的針筒耦合至含有冷凍乾燥狄佳瑞里斯的小瓶，然後將 WFI 注射進入小瓶中。

於另一方法中，該室可為多室針筒中的第一室。例如，含有預定體積之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的第一室可為重室或雙室針筒中的一室。WFI 然後包含於多室針筒的第二室內。預充滿冷凍乾燥狄佳瑞里斯及 WFI 之多室針筒的使用可有利地簡化製備狄佳瑞里斯溶液的過程。

WFI 於壓力下(例如成為加壓的 WFI 流)傳送或遞送通過該室的入口係有利的。此種壓力下遞送可產生與冷凍乾燥狄佳瑞里斯的起始紊流混合，此種混合可有利地啟動狄佳瑞里斯與水的重組反應，如此用以形成狄佳瑞里斯溶液

的時間將會減少。為達此效果，WFI 可穿過狹窄端口或入口遞送以增加到達粉狀藥品時的水的速度。例如，WFI 可被強迫穿過一或多個界定於小瓶轉接器中的狹縫，或是可被強迫穿過介於重室針筒中之室與室之間的狹窄端口。

自動混合時間較佳地少於 5 分鐘，特別較佳地，介於 0.5 及 3 分鐘之間，較佳地介於 0.8 及 1.5 分鐘之間，例如約 1.25 分鐘。實驗顯示，在絕大部分案例中，這些混合時間足以讓狄佳瑞里斯完全地重組。當與現在所用的重組方法相比，這樣可以獲得顯著之時間上改良。根據所形成之狄佳瑞里斯溶液濃度的不同，真正的混合時間也隨之變化。

混合強度較佳地由使用者設定。混合裝置可含有單一混合強度，該單一混合強度被標記因而不會發生錯誤或混淆。或者，可調整混合裝置使得它只可在單一強度下操作。

於本發明第三面向中，可包括一種用於製備投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的套組，其包括含有預定體積之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的第一室，含有預定體積之 WFI 的第二室，用於使注射用水在壓力下轉送穿過第一室入口以產生與冷凍乾燥狄佳瑞里斯混合之紊流的工具，以及用於皮下遞送狄佳瑞里斯溶液與病患的工具。

如上所述，將水注射入冷凍乾燥狄佳瑞里斯以形成起始混合紊流的動作可減少總重組時間。即使當伴隨著手動混合，這樣的動作仍可使重組時間有利地減少。

第一及第二室可以小瓶界定。較佳地，WFI 藉由無針針筒被轉送通過第一室入口。無針針筒可連接至界定第一

室的小瓶，如此水可於壓力下被注射進入第一室中並且與狄佳瑞里斯激烈地混合。較佳地，針筒藉由界定一或多個狹縫或狹窄通道的小瓶轉接器連接，這些狹縫或狹窄通道具有讓壓力下穿過其等之水的速度增加以提供一或多個高速水流的效果。

或者，第一及第二室可為多室針筒(例如，雙室或重室針筒)中分別的室。

較佳地，重室針筒界定介於各室之間的狹窄端口，其可打開以讓水從第二室流到第一室。在此例中，將 WFI 從第二室通過狹窄端口注入第一室的動作可形成紊流混合。或者，重室針筒內的室可藉由外通道連接，外通道會有效地加寬沿著筒體較短長度的針筒內徑，並且當針筒活塞(其使得各室彼此之間密封隔離)通過通道時，讓室與室之間的液體溝通。此種構形為習於此藝者所熟知。

於第四面向中，本發明更可提供一種用於製備投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的方法，其包括以下步驟：使預定體積的注射用水轉送通過一室的入口，該室含有預定體積之冷凍乾燥狄佳瑞里斯，該水於壓力下轉送以造成水及冷凍乾燥狄佳瑞里斯的紊流混合，以及混合該室的內容物直到狄佳瑞里斯溶液形成。

於第五面向中，本發明可提供一種製備投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的方法，其包括以下步驟：使 WFI 與冷凍乾燥狄佳瑞里斯混合一段充分的時間以形成狄佳瑞里斯溶

液，其中 WFI 於混合前以高速流型式被引入冷凍乾燥狄佳瑞里斯中。

要注意到，依據本發明第四或第五面向的方法可與上述和本發明其他面向有關的其他特徵(例如自動混合裝置)結合。類似地，第四或第五面向的方法可使用上述的套組(例如包括小瓶及小瓶轉接器的套組或包括多室針筒的套組)而實行。

### 圖式簡單說明

本發明的特別實施例現將參考圖式說明於下，其中：

第 1 圖顯示與製備狄佳瑞里斯溶液有關的習知技藝步驟；

第 2 圖顯示依據本發明第一實施例之套組的一些元件；

第 3 圖顯示與依據本發明第一實施例之套組一起使用的安全針；

第 4 圖顯示當組合以供使用時，依據本發明第一實施例之套組的元件；

第 5 圖顯示依據本發明第一實施例之套組所用之轉接器的截面圖及立體圖；

第 6 圖顯示依據本發明第一實施例之安裝至使用轉接器之渦旋混合器之小瓶的截面圖；

第 7 至 11 圖顯示與使用依據本發明第一實施例之套組有關的方法步驟；

第 12 圖顯示用於依據本發明第二實施例之套組之雙室針筒的立體圖。

**【實施方式】**

本發明的特定實施例

如第 1 至 6 圖所示，適於製備及投藥 20mg/ml 狄佳瑞里斯溶液之套組的第一實施例，包括一含有 6ml 之 WFI110 的小瓶，一含有 88mg 之冷凍乾燥狄佳瑞里斯 120 的小瓶 (4.2ml 的 WFI 可加入該小瓶中)，針筒 130，兩 Medimop VF 小瓶轉接器 140，一適於接受小瓶的 V-3 渦旋混合器 150，及一西方藥物公司(West Pharmaceuticals)的 NOVAguard<sup>®</sup> 安全針 160。

很清楚的，任何相容的組件都可用來製造該套組，而且可使用不同數量的 WFI 及狄佳瑞里斯。例如，為了製作 40mg/ml 的劑量，套組可包括含有 120mg 之狄佳瑞里斯的小瓶，3ml 的 WFI 可加入該小瓶中。類似地，為了製作 60mg/ml 的劑量，套組可包括含有 180mg 之狄佳瑞里斯的小瓶，3ml 的 WFI 可加入該小瓶中。當然，不同型式的針筒、小瓶轉接器及渦旋混合器均可使用。

於第一實施例中(如第 2 圖所示)，針筒僅用兩條線標記。一條線表示 4.2ml，以便利使用者吸取 4.2ml 的 WFI 進入針筒中來重組冷凍乾燥的狄佳瑞里斯。另一條線表示 4ml，其被用來讓使用者得以抽取 4ml 溶液的劑量進入投藥給病患的針筒中。不同的標記可併入於針筒上。例如，用於製作 40mg/ml 劑量的針筒可以代表 3ml 的線標記。

88mg 之冷凍乾燥狄佳瑞里斯及 4.2ml 之水的使用提供與使用 80mg 之狄佳瑞里斯及 4ml 之水所形成的溶液相同

的強度。由於使用 4.2ml WFI 因而造成稍微過量的溶液，所以可讓照護提供者更容易提供精確之 4ml 劑量的溶液給病患。

各小瓶由可穿透之橡膠瓶塞封閉。各小瓶轉接器被設計成 附接至小瓶並且穿過橡膠瓶塞，其後針筒可附接至小瓶轉接器上的耦合器 144。針筒可耦合至各小瓶轉接器，使得各個小瓶及針筒的室之間可以溝通。

於第一說明實施例中，渦旋混合器由於讓小瓶得以站在混合器上之小瓶引導套筒 200 的加入所以適於接受小瓶。混合器 150 含有會轉動的盤 151 及固定至該盤的圓柱體 152。圓柱體 152 作為引導套筒 200 的支撐件。

引導套筒 200 係含有第一端 201 的單一元件，該第一端為大小設計成與渦旋混合器之圓柱體 152 啮合的圓柱體。引導套筒之第二端 202 的大小設計成可接受小瓶 120 之圓柱體的型式。當放置於渦旋混合器上，引導套筒讓小瓶可以站立於混合器上，如此小瓶的內容物得以混合。

混合器也備置有強度設定調節鈕 210 以及混合狄佳瑞里斯產品之最佳強度 220 的指示。

該套組的例示使用方法現將參考第 7 至 11 圖而說明於下。

於第一步驟中，使用者將小瓶轉接器 140 附接於 WFI 小瓶 110 及冷凍乾燥狄佳瑞里斯小瓶上。藉由下壓直到轉接器中的尖刺(未顯示)穿過橡膠瓶塞而且轉接器喀嚓一聲就定位，各個轉接器坐落於其小瓶上。蓋 143 防止小瓶轉

接器耦合器 144 於轉接器附接至小瓶之後被移除以儘可能地保持無菌狀態。

針筒 130 然後從其包裝中移除並在耦合器 144 處附接至 WFI 小瓶 110。藉著將針筒壓入耦合器 144 中並且扭轉以嚙合其上的螺線而完成附接作用。注射用水小瓶上下倒轉而且 4.2ml 的水被吸入針筒中(第 9 圖)。

現在含有注射用水的針筒從注射用水小瓶移除並且連接至粉末小瓶。4.2ml 的注射用水然後注射進入粉末小瓶內。

粉末小瓶被轉送至渦旋混合器而且坐落於渦旋混合器上的轉接器內(第 10 圖)。針筒及小瓶轉接器於此過程中維持耦合至小瓶。這樣可防止小瓶內容物的污染。在此時點，開動渦旋混合器而且混合強度手動地增加至用以混合狄佳瑞里斯的標記程度。保持渦旋混合器以混合第一小瓶內容物達 1.25 分鐘之久。經此混合時間之後，重組極有可能已經完成。要注意的是，規定的狄佳瑞里斯的混合期間可以變化。例如，根據諸如被製成之溶液強度及要被重組之粉末對 WFI 比例等因素的不同，可以規定不同時間長度。規定的時間很可能落於 1 及 3 分鐘的範圍之間。

在規定的時間已經經過之後，關掉渦旋混合器，而且將小瓶/針筒總成從混合器移除。於此時點，照護提供者檢查溶液的澄清度以決定重組是否完全。如果已經完全，小瓶然後上下反轉而且將 4ml 的狄佳瑞里斯溶液抽取入針筒中(第 11 圖)。

針筒從小瓶轉接器分開並附接至安全針。移除氣泡而且執行皮下注射，以不小於 45 度的角度深深地插入該針。

第 12 圖顯示用於依據本發明第一面向之套組之第二實施例的針筒。第二實施例之套組包括一種預載有 WFI 及冷凍乾燥狄佳瑞里斯產品的雙室針筒 300。該針筒含有兩室，第一室 310 含有冷凍乾燥狄佳瑞里斯及第二室 320 含有 WFI。套組也包括適於接受雙室針筒的渦旋混合器及執行對病患皮下注射的安全針裝置。安全針裝置可耦合至雙室針筒。

使用時，藉由施壓針筒活塞 301 強迫第二室中的 WFI 進入含有冷凍乾燥藥品的第一室中而啟動針筒。水以已知的方式通過兩室之間的端口 330。針筒 300 然後置於渦旋混合器上的轉接器內 而且開動混合器至適當的強度。

一旦混合液已經攪動達 1.25 分鐘，溶液即準備好可以檢查重組程度，若重組的話，就可注射至病患。安全針耦合至雙室針筒並移除氣泡。此劑量然後直接遞送至病患。

使用雙室針筒的優點之一為 WFI 可被直接從第二室轉送至第一室。另一優點為溶液可從第一室直接投藥給病患。該兩個優點縮短用於製備及投與該藥物的時間並且除去可能導致污染的步驟。

雙室針筒可用於製備不同濃度的狄佳瑞里斯溶液。例如，第一室可含有 80mg 的冷凍乾燥狄佳瑞里斯且第二室可含有 4ml 的 WFI，所得之狄佳瑞里斯溶液具有 20mg/ml 的濃度。

或者，第一室可含有 120mg 的冷凍乾燥狄佳瑞里斯而且第二室可含有 3ml 的 WFI，所得的狄佳瑞里斯溶液具有 40mg/ml 的濃度。

進一步的例子為第一室可含有 180mg 的冷凍乾燥狄佳瑞里斯而且第二室可含有 3ml 的 WFI，所得的狄佳瑞里斯溶液具有 60mg/ml 的濃度。

根據本發明之雙室針筒的特別實施例可於第一室中含有 30mg 的冷凍乾燥狄佳瑞里斯以及於第二室中含有 3ml 的水。藉著將 0.75ml 的水從第二室轉送至第一室中，30mg 的冷凍乾燥狄佳瑞里斯可重組成 40mg/ml 的濃度。

依據本發明之雙室針筒的進一步特別實施例可於第一室中含有 20mg 的冷凍乾燥狄佳瑞里斯，以及於第二室中含有 1ml 的水。藉由將 0.5ml 的水從第二室轉送至第一室，20mg 的冷凍乾燥狄佳瑞里斯可重組成 40mg/ml 的濃度。

使用與合適渦旋混合器耦合的雙室針筒及使用安全針可實質上改善製備一劑量之狄佳瑞里斯溶液所要的時間，因而產生之劑量的一致性，以及將該溶液投與病患之照護提供者的安全。

根據上述任一實施例的套組可用於製備用於治療攝護腺癌的狄佳瑞里斯溶液。就這些治療而言，在重組之後僅可能快速地將狄佳瑞里斯溶液注射入病患中係重要的。

40mg/ml 溶液濃度可被用於將起始劑量投與開始末期攝護腺癌之治療過程的病患(例如，各含有 3ml 溶液(濃度 40mg/ml)的兩次注射可作為起始劑量而投藥。於此案例

中，總量 240mg 劑量的藥物可被投藥)。在此起始劑量之後，維持劑量得以較低濃度遞送(例如以 4ml 的溶液(濃度 20mg/ml)為單一注射，賦予總維持劑量為 80mg)。

應注意的是，不同的劑量療程可應用於不同的狀況。例如，起始劑量可以比維持劑量為高、為低或與其相同。

為了加速製備用於不同劑量投藥之不同濃度的狄佳瑞里斯溶液，依據第一較佳實施例的套組可含有 WFI 小瓶、狄佳瑞里斯藥品小瓶及含有適於製備不同劑量(例如狄佳瑞里斯的起始劑量以及維持劑量兩者)之標記的針筒，。

為了加速製備用於不同劑量投藥之不同濃度的狄佳瑞里斯溶液，依據第二較佳實施例的套組可包括分離之雙室針筒，其含有不同數量的冷凍乾燥狄佳瑞里斯及/或不同體積的 WFI 以使得具有不同濃度的溶液得以重組。

### 【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示與製備狄佳瑞里斯溶液有關的習知技藝步驟；

第 2 圖顯示依據本發明第一實施例之套組的一些元件；

第 3 圖顯示與依據本發明第一實施例之套組一起使用的安全針；

第 4 圖顯示當組合以供使用時，依據本發明第一實施例之套組的元件；

第 5 圖顯示依據本發明第一實施例之套組所用之轉接器的截面圖及立體圖；

第 6 圖顯示依據本發明第一實施例之安裝至使用轉接

器之渦旋混合器之小瓶的截面圖；

第 7 至 11 圖顯示與使用依據本發明第一實施例之套組有關的方法步驟；

第 12 圖顯示用於依據本發明第二實施例之套組之雙室針筒的立體圖。

**【主要元件符號說明】**

10... 密封小瓶	143... 蓋
15... 注射用水	144... 耦合器
20... 橡膠瓶塞	150... 混合器
25... 頂蓋	151... 盤
30... 針	152... 圓柱體
40... 針筒	160... 安全針
45... 活塞	200... 引導套筒
46... 筒	201... 第一端
50... 密封小瓶	202... 第二端
55... 冷凍乾燥的狄佳瑞里斯	210... 調節鈕
60... 橡膠瓶塞	220... 最佳強度
65... 頂蓋	300... 雙室針筒
70... 針	301... 活塞
110... 注射用水	310... 一室
120... 冷凍乾燥狄佳瑞里斯	320... 第二室
130... 針筒	330... 端口
140... 轉接器	

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99113830

※申請日：

99.4.30

※IPC 分類：A61J<sup>1</sup>/<sub>20</sub> (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於狄佳瑞里斯(DEGARELIX)溶液之製備的套組與方法/KIT AND METHOD FOR PREPARATION OF A DEGARELIX SOLUTION

二、中文發明摘要：

一種製備用於投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的套組包括含有冷凍乾燥狄佳瑞里斯的第一室，含有注射用水的第二室，用於將該水從該第一室轉送至該第二室的工具，用於將該狄佳瑞里斯遞送至病患的工具及一自動混合裝置。該混合裝置適於接受該第一室以混合該狄佳瑞里斯及注射用水來產生該溶液。

三、英文發明摘要：

A kit for the preparation of a Degarelix solution for administration to a patient comprises a first chamber containing lyophilised Degarelix, a second chamber containing water for injection, a means for transferring the water from the first chamber to the second chamber, a means for delivery of the Degarelix to the patient and an automatic mixing apparatus. The mixing apparatus is adapted to receive the first chamber to mix the Degarelix and water for injection to produce the solution.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備投藥與病患之狄佳瑞里斯(Degarelix)溶液的套組，包括：

含有預定質量之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的一第一室，

含有預定體積之注射用水的一第二室，

將該注射用水轉送至該第一室的工具，

包括用於接受該第一室之一轉接器的一自動混合裝置，該自動混合裝置用於混合該第一室的內容物以形成該狄佳瑞里斯溶液，及

用於皮下遞送該狄佳瑞里斯溶液與該病患的工具。

2. 如申請專利範圍第 1 項的套組，其中該第一室由一第一小瓶界定且該第二室由一第二小瓶界定，該套組另外包括：

用以將水從該第二小瓶轉送至該第一小瓶的一針筒，及

讓各個小瓶及該針筒之間可無針溝通的第一及第二小瓶轉接器，該針筒能夠抽取該第一小瓶中形成的溶液，並且可與該用以皮下遞送狄佳瑞里斯溶液與病患的工具耦合。

3. 如申請專利範圍第 1 項的套組，其中該第一室由一第一小瓶界定且該第二室界定於一針筒內，該套組另外包括：

讓該小瓶及該針筒之間可無針溝通的一小瓶轉接器，該針筒能夠將該注射用水轉送至該第一室，抽取形成於該第一小瓶中的溶液，並且可與用以皮下遞送狄佳瑞里斯溶液與病患的工具耦合。

4. 如申請專利範圍第 2 或 3 項的套組，其中該用以皮下遞送的工具為適於皮下遞送或注射的一皮下針、一安全針裝置或一無針裝置。
5. 如申請專利範圍第 2、3 或 4 項的套組，更包括一引導套筒，當該第一小瓶被該混合裝置接受之時，該引導套筒用於支持連接至該第一小瓶的該針筒。
6. 如申請專利範圍第 1 項的套組，其中該第一及第二室被界定於一多室針筒內，例如一雙室針筒，且該用以皮下遞送的工具可耦合至該多室針筒，該轉接器讓該多室針筒為該混合裝置所接受。
7. 如申請專利範圍第 6 項的套組，其中該用於轉送水的工具為該第二室及第一室間之一內置的(in-built)通道或端口。
8. 如申請專利範圍第 6 或 7 項的套組，其中該用以皮下遞送的工具為一皮下針或無針遞送裝置，例如適於皮下遞送或注射的一安全針裝置。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項的套組，其中包含於該第一室中之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的質量介於 10mg 及 300mg 之間，較佳地該質量選自由 20mg、

30mg、40mg、60mg、80mg、88mg、120mg、180mg  
及 240mg 組成的群組。

10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項的套組，包括至少兩個第一室，該至少兩個第一室的其中一者含有用於製備具有第一濃度之狄佳瑞里斯溶液的第一預定質量的冷凍乾燥狄佳瑞里斯，而且該至少兩個第一室的另一者含有用於製備具有第二濃度之狄佳瑞里斯溶液的第二預定質量的冷凍乾燥狄佳瑞里斯，該第二預定質量的狄佳瑞里斯不同於該第一預定質量的狄佳瑞里斯。
11. 一種製備用於投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的方法，包括下述步驟：

將預定體積的注射用水轉送進入含有預定體積之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的一室內，

耦合該室至一自動混合裝置以混合該室的內容物達一預定的時間長度，

在該段時間之後，從該混合裝置移開該室，該室現在含有適於遞送與病患的狄佳瑞里斯溶液。
12. 如申請專利範圍第 11 項的方法，其中該注射用水以一加壓流的型式噴射穿過該室的一入口以與該冷凍乾燥狄佳瑞里斯產生紊流混合。
13. 如申請專利範圍第 11 或 12 項的方法，其中該室為一多室針筒，例如雙室針筒，的第一室，而且該注射

用水包含於該多室針筒中的第二室內，該多室針筒耦合至該混合機械以形成該狄佳瑞里斯溶液。

14. 如申請專利範圍第 11、12 或 13 項的方法，其中該溶液的混合時間少於 5 分鐘，較佳地介於 0.5 及 3 分鐘之間，較佳地介於 0.8 及 1.5 分鐘之間。

15. 一種製備用於投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的套組，包括：

含有預定質量之冷凍乾燥狄佳瑞里斯的一第一室，

含有預定體積之注射用水的一第二室，

用於在壓力下將該注射用水轉送穿過該第一室之一入口以與該冷凍乾燥狄佳瑞里斯產生紊流混合的工具，及

用以皮下遞送狄佳瑞里斯溶液與該病患的工具。

16. 如申請專利範圍第 15 項的套組，其中第一及第二室為一多室針筒中，例如一雙室針筒中，相分離的室。

17. 一種製備用於投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的方法，包括下述步驟：

將預定體積的注射用水轉送穿過一室的入口，該室含有預定質量的冷凍乾燥狄佳瑞里斯，該水於壓力下轉送以造成該水及冷凍乾燥狄佳瑞里斯的紊流混合，及

混合該室的內容物直到狄佳瑞里斯溶液形成。

18. 一種製備用於投藥與病患之狄佳瑞里斯溶液的方法，包括下述步驟：

混合注射用水與冷凍乾燥狄佳瑞里斯達充分時間以形成狄佳瑞里斯溶液，其中該注射用水於混合前以高速流型式被引入該冷凍乾燥狄佳瑞里斯中。

19. 一種製備用於投藥與病患之藥學溶液的套組，包括：

含有預定質量之藥學藥品的一第一室，

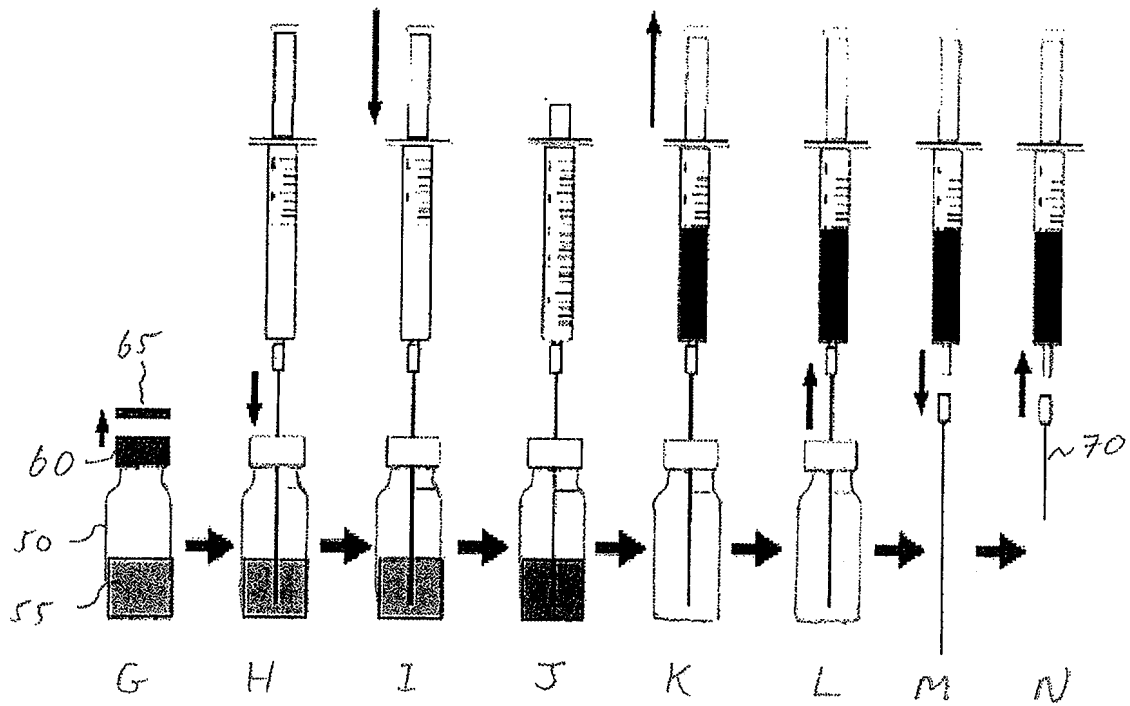
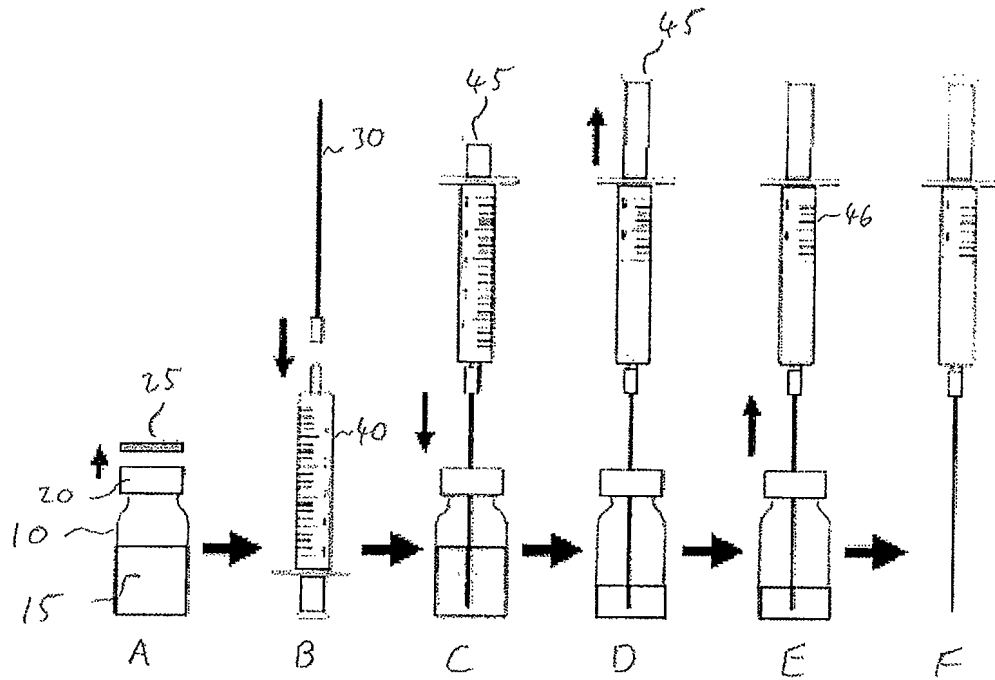
含有預定體積之溶劑的一第二室，

用於將該溶劑轉送至該第一室的工具，

包括用於接受該第一室之一轉接器的一自動混合裝置，其用於混合該第一室的內容物以形成該溶液，及

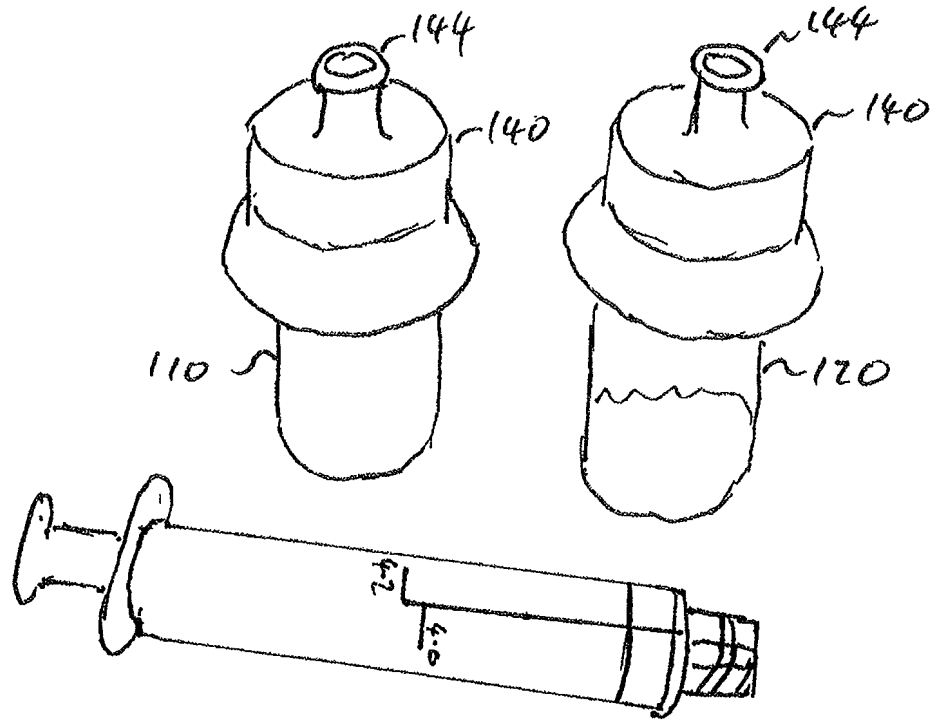
用以皮下遞送該溶液與該病患的工具。

20. 如申請專利範圍第 19 項的套組，其中該溶劑為注射用水。

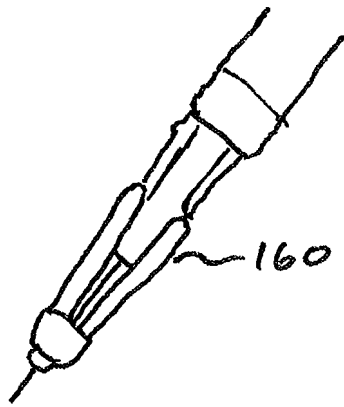


第1圖

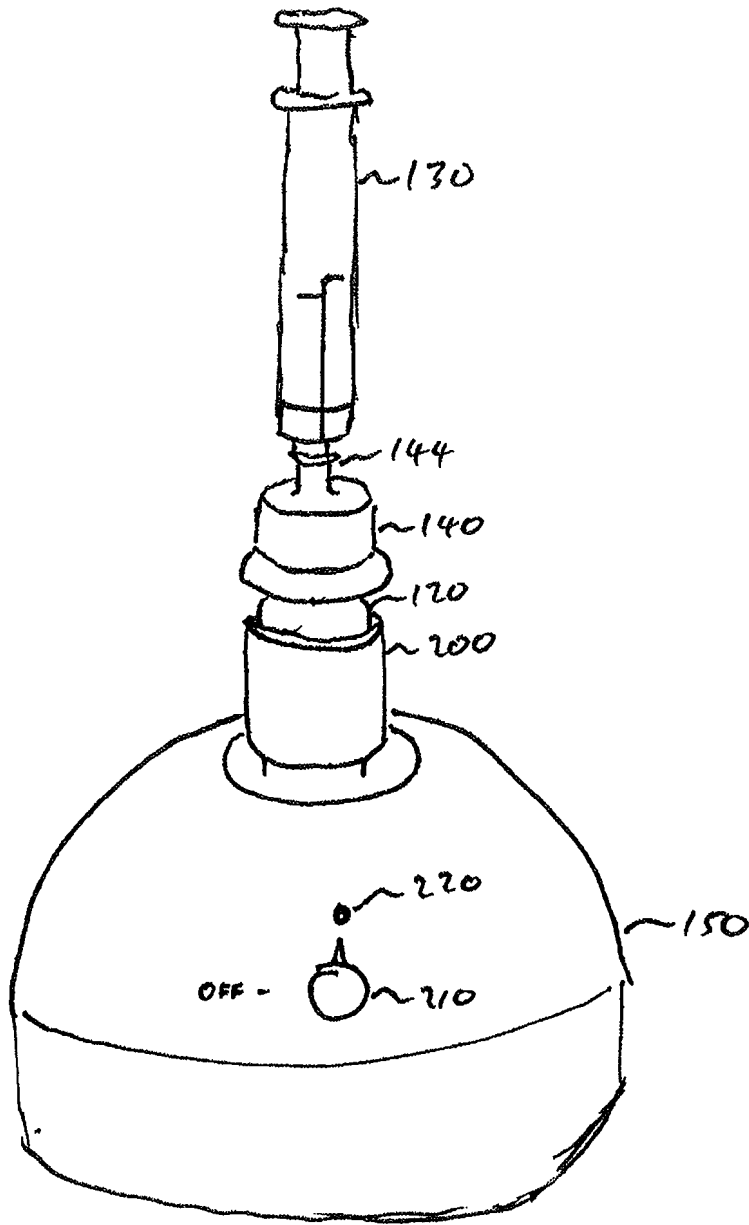
2/9



第2圖

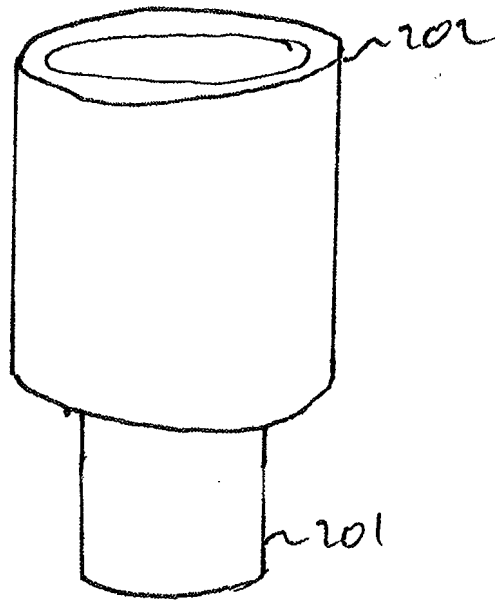
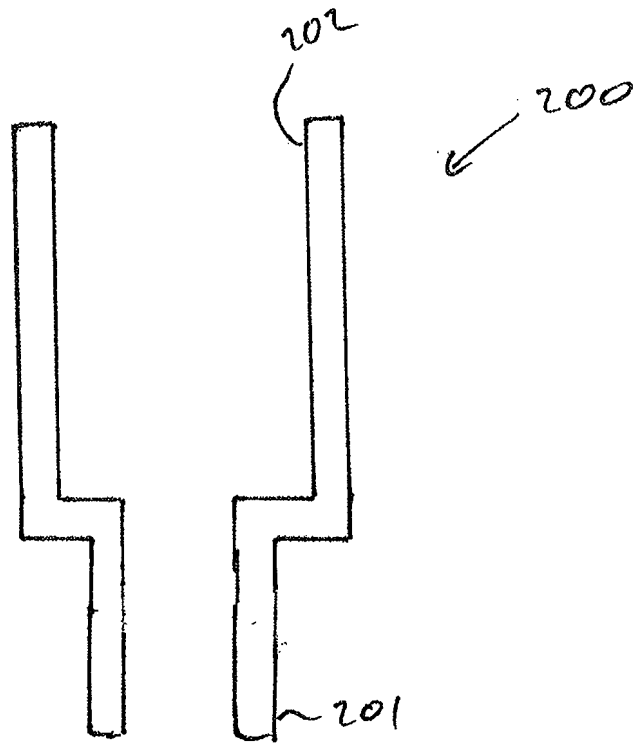


第3圖

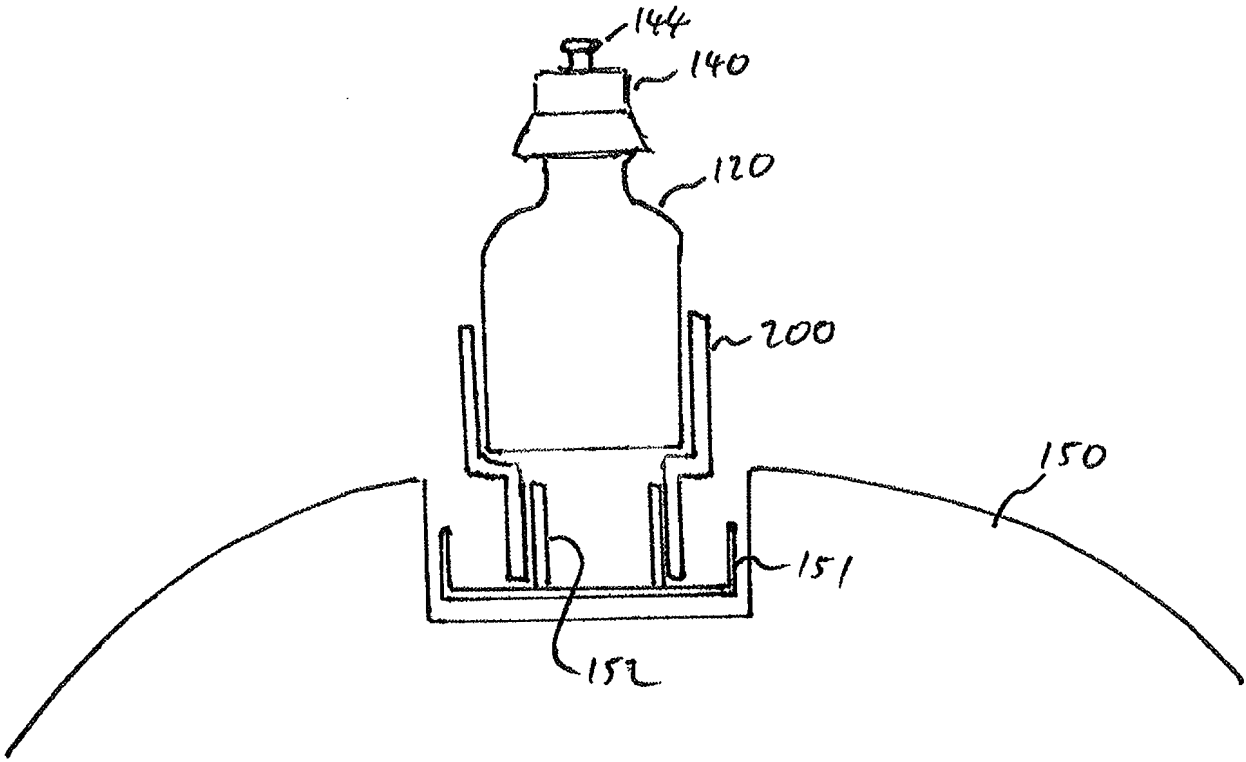


第4圖

4/9

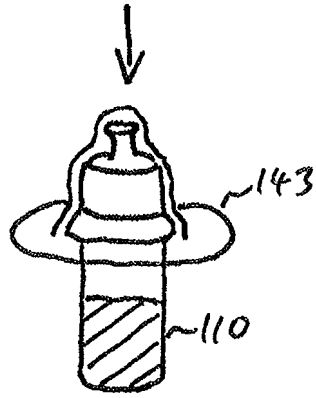


第5圖

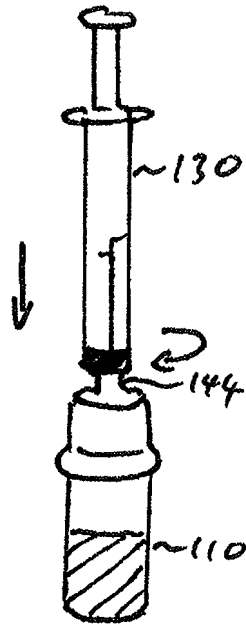


第6圖

6/9

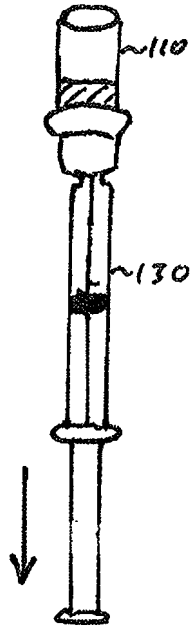


第7圖

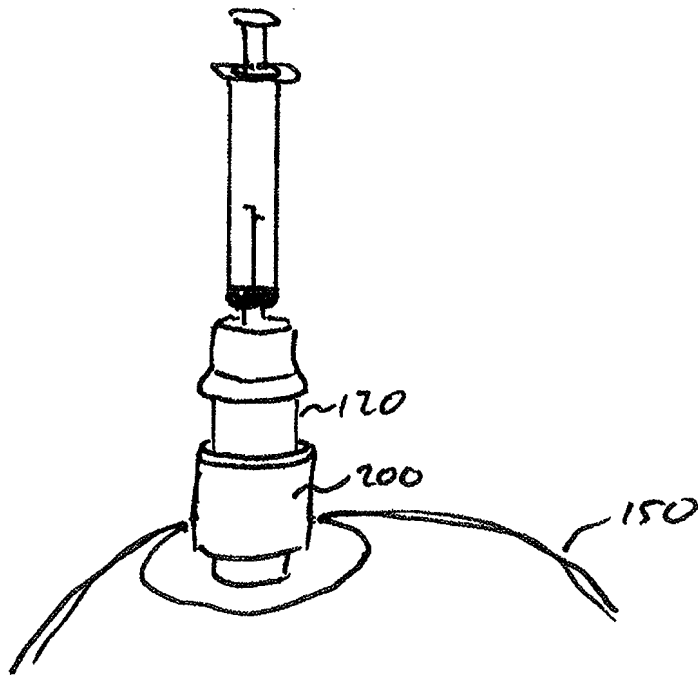


第8圖

7/9

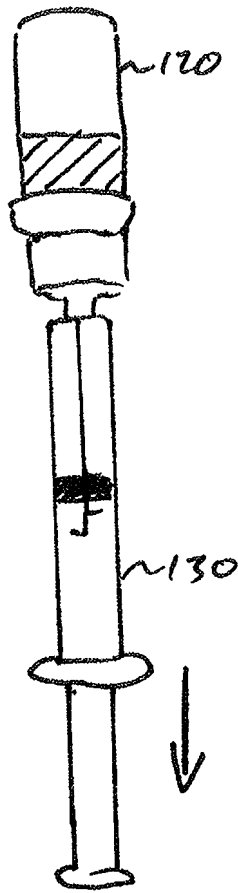


第9圖

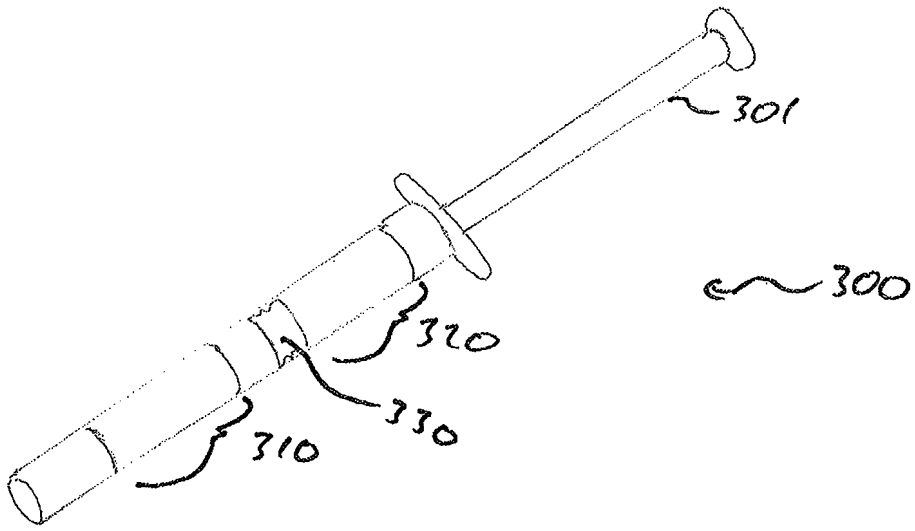


第10圖

8/9



第11圖



第12圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 2 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

110... 注射用水

120... 冷凍乾燥狄佳瑞里斯

140... 轉接器

144... 耦合器

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：