(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103025343 B
(45)授权公告日 2015.03.25

(21)申请号 201180030779.6
(22)申请日 2011.06.23
(30)优先权数据
2010-144792 2010.06.25 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.12.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2011/064992 2011.06.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2011/162413 EN 2011.12.29
(73)专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪府
(72)发明人 布藤智康 平光 水上清太郎 村田直之
(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 11484
代理人 陈静
(51)Int.Cl.
A61K 38/08(2006.01)
A61K 47/34(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 9/52(2006.01)
C08G 63/08(2006.01)
审查员 李康琦

权利要求书1页 说明书17页
序列表2页

(54)发明名称

缓释制剂

(57)摘要

本发明涉及缓释制剂,其包含肿瘤迁移抑素衍生物以及重均分子量为约5,000至约40,000的乳酸聚合物或其盐。本发明的缓释制剂长时间缓慢且稳定地释放化合物(I)或其盐,并长时间发挥化合物(I)或其盐的药效。此外,本发明的缓释制剂通过降低给药频率而改善患者的便利性,因此是作为临床药物的优良制剂。

CN 103025343 B

1.3 至 6 个月缓释制剂，其包含下式所示的化合物或其盐：

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

以及重均分子量为 13,000 至 17,000 的乳酸聚合物或其盐，其中该乳酸聚合物为仅由乳酸构成的聚合物。

2. 权利要求 1 的缓释制剂，其为癌症的治疗或预防剂。

3. 权利要求 1 的缓释制剂，其为肠胃外制剂。

4. 制造权利要求 1 的缓释制剂的方法，该方法包括使下述乳液进行水中干燥法：

(1)W/O/W 乳液，其通过乳化 W/O 乳液而获得，所述 W/O 乳液包含含有下式所示的化合物或其盐的内水相以及含有乳酸聚合物或其盐的油相，

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2，或

(2)O/W 乳液，其通过乳化油相而获得，所述油相包含由下式所示的化合物或其盐以及乳酸聚合物或其盐，

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2。

5. 权利要求 4 的方法，该方法包括使 O/W 乳液进行水中干燥法，所述 O/W 乳液是通过乳化油相而获得，所述油相含有下式所示的化合物或其盐以及乳酸聚合物或其盐：

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2。

缓释制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及可有效治疗癌症等的新颖缓释制剂等。

背景技术

[0002] 关于具有优异的肿瘤迁移抑素样活性 (metastin-like activity) 的稳定的肿瘤迁移抑素衍生物，举例而言，已知专利文献 1 中所述的化合物。此外，关于含有肿瘤迁移抑素或其衍生物的缓释制剂，举例而言，已知专利文献 2 中所述的制剂。

[0003] [引用列表]

[0004] [专利文献]

[0005] [专利文献 1]WO2007/72997

[0006] [专利文献 2]WO02/85399

发明内容

[0007] [本发明所要解决的问题]

[0008] 为了获得通过要求以不高的剂量获得药效而减少副作用、改善患者的便利性、通过降低给药频率来克服疼痛以及长时间产生药效的益处，希望开发出一种可长时间缓慢释放肿瘤迁移抑素衍生物并且具有作为临床药物的优良性质的缓释制剂。特别地，希望开发出一种可长时间稳定且缓释化合物 (I) 或其盐的制剂。

[0009] [解决问题的方法]

[0010] 为了解决前述问题，本发明的发明人已进行深入研究，结果发现根据本申请的含有肿瘤迁移抑素衍生物或其盐以及重均分子量为约 5,000 至约 40,000 的乳酸聚合物或其盐的缓释制剂，其在药效、安全性、稳定性、剂量、剂型及使用上具有临床药物所需的优良性质，最终完成本发明。

[0011] 更具体地，本发明涉及下列缓释制剂以及该缓释制剂的制造方法。

[0012] [1] 一种缓释制剂，其包含下式所示的化合物 :

[0013] Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2(I)

[0014] (在本说明书中，有时简称为化合物 (I)) 或其盐以及重均分子量为约 5,000 至约 40,000 的乳酸聚合物或其盐 ;

[0015] [2] 如前述第 [1] 项所述的缓释制剂，其中，该乳酸聚合物或其盐的重均分子量为约 13,000 至约 17,000 ;

[0016] [3] 如前述第 [1] 或 [2] 项所述的缓释制剂，其为 3 至 6 个月缓释的制剂 ;

[0017] [4] 如前述第 [1] 至 [3] 项中任一项所述的缓释制剂，其为癌症的治疗或预防剂 ;

[0018] [5] 如前述第 [1] 至 [4] 项中任一项所述的缓释制剂，其为肠胃外制剂 ;以及

[0019] [6] 一种治疗或预防癌症的方法，包括将有效量的前述第 [1] 至 [5] 项中任一项所述的缓释制剂给予至哺乳动物 ;

[0020] [7] 一种制造前述第 [1] 至 [5] 项中任一项所述的缓释制剂的方法，该方法包括使

下述乳液进行水中干燥法(in-water drying method):

[0021] (1)W/O/W乳液,其通过乳化W/O乳液而获得,所述W/O乳液包含含有化合物(I)或其盐的内水相以及含有乳酸聚合物或其盐的油相,或

[0022] (2)O/W乳液,其通过乳化油相而获得,所述油相包含化合物(I)或其盐以及乳酸聚合物或其盐;

[0023] [8]如前述第[7]的方法,该方法包括使O/W乳液进行水中干燥法,所述O/W乳液是通过乳化油相而获得,所述油相含有化合物(I)或其盐以及乳酸聚合物或其盐。

[0024] 此外,本发明也涉及一种缓释制剂以及根据下列方面的治疗方法。

[0025] [9]一种包含化合物(I)或其盐以及重均分子量为约5,000至约40,000的乳酸聚合物或其盐的缓释制剂,该缓释制剂以下述方式使用:使化合物(I)或其盐以约0.01至约4mg/kg体重的剂量且以每3周或更久(优选为1个月)一次的间隔给予至患者;

[0026] [10]一种包含化合物(I)或其盐以及重均分子量为约5,000至约40,000的乳酸聚合物或其盐的缓释制剂,该缓释制剂以下述方式使用:使化合物(I)或其盐以约0.03至约12mg/kg体重的剂量且以每2个月或更久(优选为3个月)一次的间隔给予至患者;

[0027] [11]一种包含化合物(I)或其盐以及重均分子量为约5,000至约40,000的乳酸聚合物或其盐的缓释制剂,该缓释制剂以下述方式使用:使化合物(I)或其盐以约0.06至约24mg/kg体重的剂量且以每4个月或更久(优选为6个月)一次的间隔给予至患者;

[0028] [12]如前述第[9]至[11]项中任一项所述的缓释制剂,其通过使用(1)W/O/W乳液或(2)O/W乳液的方法制造;

[0029] [13]如前述第[1]至[5]及[9]至[12]项中任一项所述的缓释制剂,其为用于治疗或预防癌症(例如,肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、大肠癌、直肠癌、结肠癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、肾脏癌、膀胱癌、脑瘤)、胰脏疾病(例如,急性或慢性胰腺炎、胰腺癌)、绒毛膜瘤、葡萄胎、侵袭性葡萄胎、流产、胚胎发育不全、糖代谢异常、脂肪沉积以及异常分娩的制剂;

[0030] [14]如前述第[13]项所述的缓释制剂,其为微囊制剂;以及

[0031] [15]一种治疗或预防癌症(例如,肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、大肠癌、直肠癌、结肠癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、肾脏癌、膀胱癌、脑瘤)、胰脏疾病(例如,急性或慢性胰腺炎)、绒毛膜瘤、葡萄胎、侵袭性葡萄胎、流产、胚胎发育不全、糖代谢异常、脂肪沉积以及异常分娩的方法,该方法包括:将有效量的前述第[13]或[14]项所述的缓释制剂给予至哺乳动物。

[0032] [本发明的有利效果]

[0033] 本发明的缓释制剂长时间(例如,3周或更久)缓慢且稳定地释放化合物(1)或其盐,且也长时间发挥化合物(1)或其盐的药效。此外,本发明的缓释制剂通过降低给药频率而改善患者的便利性,是作为临床药物的优良制剂。

具体实施方式

[0034] 本发明将于下文中更具体说明。

[0035] 本发明提供含有下式所示的肿瘤迁移抑素衍生物(于本说明书中,有时简称为化合物(I))或其盐的缓释制剂:

[0036] Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2(I)(序列号:1)。

[0037] 本发明所使用的化合物(I)可以盐的形式存在。关于化合物(I)所形成的盐,特别优选药理学上可接受的盐。所述盐的实例包括与无机酸(例如,盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸)形成的盐;与有机酸(例如,乙酸、甲酸、丙酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、草酸、苯甲酸、甲磺酸、苯磺酸)形成的盐;与无机碱形成的盐(例如,碱金属盐诸如钠盐及钾盐;碱土金属盐诸如钙盐及镁盐;铝盐;铵盐);以及与有机碱(例如,三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、N,N-二苯甲基乙二胺)形成的盐。

[0038] 可使用于本发明的化合物(I)所形成的盐的优选实例包括与乙酸形成的盐。

[0039] 本发明所使用的化合物(I)或其盐可通过已知的肽合成方法制造,更具体地,可通过WO2007/72997中所述的方法制造。

[0040] 本发明的缓释制剂除了含有化合物(I)或其盐之外,还含有重均分子量为约5,000至约40,000的乳酸聚合物(于本说明书中,有时简称为乳酸聚合物)或其盐。

[0041] 在本发明中,乳酸聚合物是指仅由乳酸所构成的聚合物。

[0042] 本发明所使用的乳酸聚合物或其盐的重均分子量为约5,000至约40,000,优选为约5,000至约30,000,进一步优选为约6,000至约20,000,以及进一步更优选为约13,000至约17,000。

[0043] 乳酸聚合物或其盐的多分散性(polydispersity)(重均分子量/数均分子量)优选为约1.2至约4.0,进一步优选为约1.5至约3.5。

[0044] 本说明书中所使用的重均分子量以及多分散性是指通过凝胶渗透色谱(GPC)测量所获得的值。各聚合物的重均分子量及含量分别为聚苯乙烯-当量重均分子量(polystyrene-equivalent weight average molecular weight)及由该聚苯乙烯-当量重均分子量计算而得的各聚合物的含量,其中,该聚苯乙烯-当量重均分子量通过使用例如单分散聚苯乙烯作为标准物质的GPC测量所获得。各聚合物的重均分子量及含量可例如通过高速GPC设备(HLC-8120GPC,由Tosoh Corporation制造)测量。关于柱,可使用Super H4000×2及Super H2000(分别由Tosoh Corporation制造)。关于流动相,可使用四氢呋喃,且流速可设定为0.6mL/分钟。关于检测方法,可使用差示折光率。

[0045] 应注意,关于乳酸聚合物及其盐,可使用市售可得的产品。

[0046] 在本发明中,乳酸聚合物可以盐的形式存在。该盐的实例包括与无机碱(例如,碱金属诸如钠及钾;碱土金属诸如钙及镁)及有机碱(例如,有机胺诸如三乙基胺;碱性氨基酸诸如精氨酸)形成的盐;或与过渡金属(例如,锌、铁、铜)形成的盐;以及复合物盐(complex salt)。

[0047] 本发明的缓释制剂例如通过下述方法制造:混合化合物(I)或其盐以及乳酸聚合物或其盐,且若需要,模制由此获得的混合物。相对于乳酸聚合物或其盐,化合物(I)或其盐的使用量为例如约0.01至约50%(w/w),优选为约0.1至约30%(w/w)。

[0048] 现在,将于下文中更具体说明本发明的缓释制剂的制造方法。

[0049] (1)棒状(rod-form)模制品等的制造方法

[0050] (1-a)

[0051] 将乳酸聚合物或其盐溶于有机溶剂(优选为二氯甲烷等)中,并添加化合物(I)

或其盐的水溶液，接着乳化。真空干燥所得的乳液，以获得具有化合物 (I) 或其盐以及乳酸聚合物或其盐均匀分散于其中的粉末。温热该粉末，并冷却，以获得片状、膜状、棒状等模制品。温热温度为例如约 50 至约 100℃，以及冷却温度为例如约 0 至约 40℃。化合物 (I) 或其盐的使用量依据化合物 (I) 或其盐的类型、预期药理作用以及作用的持续时间等而变化；然而，相对于乳酸聚合物或其盐，化合物 (I) 或其盐的使用量为例如约 0.01 至约 50%(w/w)，优选为约 0.1 至约 30%(w/w)，特别优选为约 1 至约 20%(w/w)。

[0052] (1-b)

[0053] 将乳酸聚合物或其盐溶于有机溶剂（优选为二氯甲烷等）中，并均匀分散化合物 (I) 或其盐。真空干燥所得的分散液，以获得化合物 (I) 或其盐均匀分散于乳酸聚合物或其盐中的粉末。温热该粉末，并冷却，以获得片状、膜状、棒状等模制品。温热温度、冷却温度及化合物 (I) 或其盐的使用量与上节 (1-a) 中所述相同。

[0054] (2) 微囊（也称为微球）的制造方法

[0055] (2-a) 水中干燥法

[0056] 微囊通过使 (i)W(内水相)/O(油相)/W(外水相) 乳液或 (ii)O(油相)/W(外水相) 乳液进行水中干燥法而制得，其中，该 W/O/W 乳液通过乳化 W(内水相)/O(油相) 乳液而获得，所述 W(内水相)/O(油相) 乳液包含含有化合物 (I) 或其盐的内水相以及含有乳酸聚合物或其盐的油相，而该 O/W 乳液通过乳化含有化合物 (I) 或其盐以及乳酸聚合物或其盐的油相而获得。

[0057] 上述乳液 (i)，即包含含有化合物 (I) 或其盐的内水相以及含有乳酸聚合物或其盐的油相的 W/O 乳液，通过下述方法制得。

[0058] 首先，将化合物 (I) 或其盐溶解、分散或悬浮于水中，以制得内水相。化合物 (I) 或其盐于水中的浓度为例如 0.001 至 90%(w/w)，优选为 0.01 至 80%(w/w)。

[0059] 化合物 (I) 或其盐的使用量依据化合物 (I) 或其盐的类型、预期药理作用以及作用的持续时间等而变化；相对于乳酸聚合物或其盐，化合物 (I) 或其盐的使用量为例如约 0.01 至约 50%(w/w)，优选为约 0.1 至约 30%(w/w)，进一步优选为约 1 至约 20%(w/w)。

[0060] 为了提高微囊中化合物 (I) 或其盐的包封，若需要，可将药物保留物质 (drug retaining substance) 诸如明胶、琼脂、海藻酸钠、聚乙烯醇或碱性氨基酸（例如，精氨酸、组氨酸、赖氨酸）添加至内水相中。药物保留物质的添加量，以重量计，通常为化合物 (I) 或其盐的约 0.01 至约 10 倍。

[0061] 可将内水相暂且冷冻干燥为粉末，然后加水溶解以获得适当的浓度，接着再放置备用。

[0062] 另外，将乳酸聚合物或其盐溶于有机溶剂中以制得油相。

[0063] 有机溶剂的实例包括卤化烃（例如，二氯甲烷、氯仿、氯乙烷、三氯乙烷、四氯化碳）、脂肪酸酯（例如，乙酸乙酯、乙酸丁酯）以及芳族烃（例如，苯、甲苯、二甲苯）。其中，优选为二氯甲烷。

[0064] 乳酸聚合物或其盐于有机溶剂中的浓度依据乳酸聚合物或其盐的类型与重均分子量以及有机溶剂的类型而变化；通常，下式所表示的值：

[0065] [乳酸聚合物或其盐的重量/(有机溶剂的重量＋乳酸聚合物或其盐的重量)]×(100%)

[0066] 为约 0.01 至约 90%(w/w),优选为约 0.01 至约 70%(w/w)。油相优选不含有不溶物质。

[0067] 利用均匀混合器等将化合物 (I) 或其盐的水溶液、分散液或混悬液 (内水相) 添加、分散并乳化于所获得的乳酸聚合物或其盐的有机溶剂溶液 (油相) 中,以制造 W/O 乳液。

[0068] 当于室温 (约 19 至 25℃) 制造 W/O 乳液时,所得的 W/O 乳液会随着时间经过而转变为不利于二次乳化 (说明于下文) 的状态 (例如,凝胶状态)。于此情况下,有时难于以高产率 (本文所使用的产率是指微囊中所含的化合物 (I) 或其盐的重量与 W/O 乳液中所使用的化合物 (I) 或其盐的重量的比率) 制造微囊。

[0069] 为了防止该转变,优选将所制造的 W/O 乳液的温度调控在 31℃或更高 (优选为 31 至 33℃)。

[0070] 另一方面,上述乳液 (ii),即含有化合物 (I) 或其盐以及乳酸聚合物或其盐的油相,通过下述方法制得。

[0071] 首先,制造乳酸聚合物或其盐的有机溶剂溶液。关于有机溶剂,使用用于制造上述 W/O 乳液的相同有机溶剂。

[0072] 乳酸聚合物或其盐于有机溶剂溶液中的浓度依据乳酸聚合物或其盐的类型与重均分子量以及有机溶剂的类型而变化 ;通常,下式所表示的值 :

[0073] [乳酸聚合物或其盐的重量 /(有机溶剂的重量 + 乳酸聚合物或其盐的重量)] × (100%)

[0074] 为约 0.01 至约 70%(w/w),优选为约 1 至约 60%(w/w)。

[0075] 接着,将化合物 (I) 或其盐溶于或悬浮于乳酸聚合物或其盐的有机溶剂溶液中,以制备油相。该油相也可通过下述方法制造 :将化合物 (I) 或其盐溶于醇中以制备溶液,然后再将该溶液溶于或悬浮于乳酸聚合物或其盐的有机溶剂溶液中。用于溶解化合物 (I) 或其盐的醇的实例包括甲醇。

[0076] 可选择化合物 (I) 或其盐的使用量,以使化合物 (I) 或其盐与乳酸聚合物或其盐的比率相似于制造上述 (i)W/O 乳液时所使用的比率。

[0077] 接着,将上述 (i)W/O 乳液或 (ii) 油相添加至外水相中,通过均匀混合器等分散并乳化 (二次乳化),以制得乳液 (后文中,由 W/O 乳液所获得的乳液有时称为 W/O/W 乳液,而由 (ii) 油相所获得的乳液有时称为 O/W 乳液)。

[0078] 外水相的使用量,相对于 W/O 乳液或油相通常为约 1 至约 10,000 倍体积,优选为约 10 至 5,000 倍体积且特别优选为约 50 至约 1,000 倍体积。

[0079] 通常将乳化剂添加至外水相中。关于乳化剂,可使用这样的乳化剂,只要其通常能形成稳定的 W/O/W 乳液或 O/W 乳液。乳化剂的实例包括阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙烯醇、羧甲基纤维素、卵磷脂、明胶及透明质酸。其中,优选为聚乙烯醇。乳化剂于外水相中的浓度通常为约 0.001 至约 20%(w/w),优选为约 0.01 至约 10%(w/w),特别优选为约 0.05 至约 5%(w/w)。

[0080] 使所获得的 W/O/W 乳液或 O/W 乳液 (后文中,其各自有时可简称为乳液) 进行水中干燥法,以移除包含于乳液中的有机溶剂。依此方式,可制得微囊。

[0081] 此外,除了使用前述 W/O/W 乳液或 O/W 乳液的方法外,还有一种使 S(固相)/O(油

相）乳液进行水中干燥法的制造方法，其中，该 S（固相）/O（油相）乳液包含含有化合物（I）或其盐以及乳酸聚合物或其盐的固相。

[0082] 首先，将乳酸聚合物或其盐溶于有机溶剂中。于所得有机溶剂溶液中分散化合物（I）或其盐。此时，可选择化合物（I）或其盐以及乳酸聚合物或其盐的使用量，以使化合物（I）或其盐与乳酸聚合物或其盐的比率变成与制造上述（i）W/O 乳液时相同。此外，为了将化合物（I）或其盐均匀分散于有机溶剂中，使用例如超声照射、涡轮式搅拌器或匀浆器。

[0083] 接着，将所制备的 S/O 乳液进一步添加至外水相中，并通过使用例如超声照射、涡轮式搅拌器或匀浆器进行分散及乳化，以制得乳液（后文中，有时候称为 S（固相）/O（油相）/W（水相）乳液）。之后，将油相溶剂蒸发，以制得微囊。此时，水相的体积一般选择为油相的体积的约 1 倍至约 10,000 倍，进一步优选为约 10 倍至约 5,000 倍，特别优选为约 50 倍至约 1,000 倍。

[0084] 可将上述的乳化剂添加至外水相中。外水相的添加量以及添加至外水相中的乳化剂的类型和浓度与制造上述 W/O/W 乳液时所使用的相同。

[0085] 使所得的 S/O/W 乳液进行水中干燥法，以移除有机溶剂。依此方式，可制得微囊。

[0086] 通过使用 W/O/W 乳液、O/W 乳液、S/O/W 乳液所获得的微囊通过离心、过筛或过滤予以分离，接着，若需要，再使用蒸馏水洗涤，以移除附着于微囊表面的乳化剂等。之后，将微囊分散于蒸馏水等中，冷冻干燥，以及若需要，再温热以进一步移除微囊中的水及有机溶剂。温热可于减压下进行。关于温热步骤的条件，加热干燥于下述温度进行：该温度不低于本文所使用的乳酸聚合物或其盐的玻璃转移温度，且微囊颗粒于该温度并不会相互粘附。优选地，加热干燥于下述温度范围内进行：从乳酸聚合物或其盐的玻璃转移温度至高于该玻璃转移温度约 30℃的温度。本文所使用的玻璃转移温度是指通过使用差示扫描量热计以 10 至 20℃ / 分钟的升温速率测量所获得的温度的中点。

[0087] (2-b) 相分离法

[0088] 当通过此方法制造微囊时，将凝聚剂 (coacervation agent) 于搅拌下逐步添加至上述 (2-a)“水中干燥法”中所述的 W/O 乳液中。依此方式，微囊经沉淀并固化。凝聚剂的量选择为油相体积的约 0.01 至约 1,000 倍，优选为约 0.05 至约 500 倍，特别优选为约 0.1 至约 200 倍。

[0089] 凝聚剂并无特别限制，只要其为可与有机溶剂混溶且不会将本发明的生物可降解聚合物溶解的聚合物化合物、矿物油类化合物或植物油类化合物等。可使用的凝聚剂的具体实例包括硅油、芝麻油、大豆油、玉米油、棉籽油、椰子油、亚麻仁油、矿物油、正己烷及正庚烷。这些物质可呈两种或更多种的混合物形式使用。

[0090] 待所得的微囊分离后，使用庚烷等重复洗涤微囊，以将除了生理活性物质及由本发明的生物可降解聚合物所形成的组成物以外的凝聚剂移除，然后减压干燥。可选择地，以上述 (2-a)“水中干燥法”中所述的相同方式进行洗涤，接着再冷冻干燥并温热干燥。

[0091] (2-c) 喷雾干燥法

[0092] 当通过此方法制造微囊时，将上述 (2-a)“水中干燥法”中所述的 W/O 乳液通过喷嘴喷于喷雾干燥器的脱水室中，以在极短时间内将微液滴中的有机溶剂挥发，而制得微囊。喷嘴的实例包括双流体喷嘴型、压力喷嘴型及旋转盘型。之后，若需要，以上述 (2-a)“水中干燥法”中所述的相同方式进行洗涤，接着可再冷冻干燥，并通过温热进一步干燥。

[0093] 关于除了上述微囊以外的其它剂型，可提及微颗粒，其通过下述方法获得：通过例如旋转蒸发器将上述 (2-a) “水中干燥法”中所述的 W/O 乳液干燥成固体，同时通过调控真空度而将有机溶剂及水蒸发，然后再通过气流粉碎机等进行粉碎。

[0094] 此外，将经粉碎的微颗粒以上述 (2-a) “水中干燥法”中所述的相同方式洗涤，然后可再冷冻干燥，并通过温热进一步干燥。

[0095] 在将上文章节 (2-a)、(2-b) 或 (2-c) 所制造的微囊分散于蒸馏水等中时，为了防止颗粒聚集 (aggregation)，可添加防聚集剂 (aggregation preventing agent)。防聚集剂的实例包括水溶性多糖诸如甘露醇、乳糖、葡萄糖、淀粉（例如，玉米淀粉）及透明质酸或其碱金属盐；蛋白质诸如甘氨酸、纤维蛋白及胶原；以及无机盐诸如氯化钠及磷酸氢钠。其中，优选甘露醇。相对于微囊 (100 重量份)，防聚集剂的使用量优选为约 2 至约 100 重量份，进一步优选为约 10 至约 25 重量份。

[0096] 此外，可依上述 (1-a) 的实例中所述的相同方式将微囊温热后再冷却，以获得盘状、膜状及棒状等的模制品。

[0097] 化合物 (I) 或其盐于微囊中的含量并无特别限制；然而，3 个月缓释制剂的含量为例如 4% 或更多至 10% 或更少，优选为 6% 或更多至 10% 或更少。此外，6 个月缓释制剂的含量为例如 4% 或更多至 18% 或更少，优选为 6% 或更多至 16% 或更少，更佳为 7% 或更多至 10% 或更少。

[0098] 鉴于本发明的缓释制剂的缓释时间，于前述各种制造方法中，优选为下述制造方法：该方法包括使通过乳化含有化合物 (I) 或其盐以及乳酸聚合物或其盐的油相而获得的 O/W 乳液进行水中干燥法。

[0099] 于前述各种制造方法中，在将乳酸聚合物或其盐溶于有机溶剂中时，可将氧化锌添加至有机溶剂中。

[0100] 相对于乳酸聚合物 (100 重量份)，氧化锌的使用量为例如约 0.01 至约 100 重量份，优选为约 0.1 至约 20 重量份。

[0101] 此外，氧化锌的粒度通常为约 0.001 至约 10μm，优选为约 0.005 至约 1μm。

[0102] 同样地，通过使用氧化锌所获得的缓释制剂具有优异的特性，诸如“药物的高包封率”、“长时间缓释药物的能力”等。

[0103] 在制造本发明的缓释制剂时，可将化合物 (I) 或其盐溶于挥发性盐例如乙酸铵的水溶液中，经冷冻干燥后再放置备用。

[0104] 依此方式通过使用乙酸铵处理而获得的化合物 (I) 或其盐的冷冻干燥产物具有小粒度及优异的可操作性，因此有利于制造缓释制剂。

[0105] 由此所获得的本发明缓释制剂，若有需要，可适当地含有药用添加剂（例如，稳定剂、防腐剂、安抚剂 (soothing agent)）。本发明的缓释制剂的剂型实例包括肠胃外制剂（例如，注射剂、植入剂、栓剂）以及口服给药剂（例如，固体制剂诸如胶囊剂、片剂、颗粒剂及粉末剂；液体制剂诸如糖浆剂、乳液及混悬剂）。稳定剂的实例包括人血清白蛋白及聚乙二醇。防腐剂的实例包括苯甲醇及苯酚。安抚剂的实例包括苯扎氯铵 (benzalkonium chloride) 及普鲁卡因盐酸盐 (procaine hydrochloride)。在本发明的缓释制剂中，化合物 (I) 或其盐的含量通常可适当地选择为下述范围：相对于总体缓释制剂，为约 0.01 至约 33%(w/w)。

[0106] 本发明的缓释制剂的优点在于化合物(I)或其盐的血中药物浓度在缓释期间是稳定的。

[0107] 本发明的缓释制剂优选为肠胃外制剂,且进一步优选为注射剂。举例而言,当缓释制剂呈微囊形式时,将微囊与分散剂(例如,表面活性剂诸如Tween80及HCO-60;以及多糖诸如羧甲基纤维素、海藻酸钠及透明质酸)、防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯及对羟基苯甲酸丙酯)及等渗剂(例如,氯化钠、甘露醇、山梨糖醇及葡萄糖)等组合使用,以制备水性混悬液。依此方式,可获得缓释注射剂。此外,缓释注射剂也可通过下述方法获得:将微囊分散于植物油(诸如芝麻油及玉米油)或添加有磷脂(诸如卵磷脂)的植物油中,或者分散于中链甘油三酯(例如,Miglyol 812)中,以获得油性混悬液。

[0108] 当缓释制剂呈例如微囊形式时,若使用作为混悬液注射剂的微囊的粒度符合通过注射针的多分散性及范围,则该微囊的粒度可为令人满意的。关于微囊的平均粒度,举例而言,可述及约0.1至约300μm的范围。微囊的平均粒度优选落于下述范围内:约1至约150μm,特别优选为约2至约100μm。

[0109] 前述微囊通过下述方法进行灭菌处理:于无菌条件下进行所有制造步骤;以γ射线杀菌;以及添加灭菌剂。该方法并无特别限制。

[0110] 由于本发明的缓释制剂的毒性低,因此可安全地口服或肠胃外给药至哺乳动物(例如,人类、猴、狒狒、黑猩猩、猪、牛、羊、马、狗、猫、小鼠、大鼠)。

[0111] 本发明的缓释制剂可用于治疗或预防与肿瘤迁移抑素的生理活性有关的所有疾病。特别地,本发明的缓释制剂可有效地用于治疗或预防癌症(例如,肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、大肠癌、直肠癌、结肠癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、肾脏癌、膀胱癌、脑瘤)、胰脏疾病(例如,急性或慢性胰腺炎)、绒毛膜瘤、葡萄胎、侵袭性葡萄胎、流产、胚胎发育不全、糖代谢异常、脂肪沉积以及异常分娩。

[0112] 本发明的缓释制剂特别适用为癌症(优选为前列腺癌)的治疗剂或预防剂。

[0113] 本发明的缓释制剂的剂量可依据活性成分(即,化合物(I)或其盐)的类型与含量、剂型、释放持续时间、给药受试者、给药途径、给药目的、靶标疾病及症状等而适当地选择;然而,只要活性成分可于活体内维持在药物有效浓度达预期的持续时间,则该剂量可为令人满意的。举例而言,在治疗成年癌症患者方面,当本发明的缓释制剂经例如注射给予而达到约1个月的缓释时,化合物(I)或其盐于每次给予的使用量为例如介于下述范围内:约0.01至约4mg/kg体重,且优选为约0.03至0.6mg/kg体重。此外,当本发明的缓释制剂经注射给予而达到约3个月的缓释时,化合物(I)或其盐于每次给予的使用量为例如介于下述范围内:约0.03至约12mg/kg体重,且优选为约0.09至约1.8mg/kg体重。此外,当本发明的缓释制剂经注射给予而达到约6个月的缓释时,化合物(I)或其盐于每次给予的使用量为例如介于下述范围内:约0.06至约24mg/kg体重,且优选为约0.18至约3.6mg/kg体重。给药频率为例如每个月1次、每3个月一次、每6个月一次,且可依据化合物(I)或其盐的含量、剂型、释放持续时间、靶标疾病及给药受试者等而适当地选择。关于本发明的缓释制剂,所使用的优选为1至8个月缓释制剂(即,于1至8个月的期间内缓慢释放化合物(I)或其盐的制剂),更优选为1至6个月缓释制剂,进一步优选为3至6个月缓释制剂,进一步更优选为6个月缓释制剂。

[0114] 此外,本发明的缓释制剂可与用于各种疾病(化合物(I)或其盐对所述各种疾病

具有医药上有效的作用）的其它药物（后文中，简称为联用药物）组合使用，尤其是下述药物，诸如：用于治疗癌症的化学治疗剂、激素治疗剂及免疫治疗剂。于所述情况下，本发明的缓释制剂与联用药物的给药时间并无特别限制。本发明的缓释制剂与联用药物可同时或间隔一段时间给予至给药受试者。联用药物的剂量可基于临床剂量而适当地选择。此外，本发明的缓释制剂与联用药物的共混比例可依据给药受试者、给药途径、靶标疾病、症状及组合等而适当地选择。

[0115] 化学治疗剂的实例包括烷化剂（例如，环磷酰胺、异环磷酰胺(ifosfamide)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、卡波醌(carboquone))、抗代谢物（例如，甲氨蝶呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、替加氟(tegafur)、卡莫氟(carmofur)、UFT、去氧氟尿苷(doxifluridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、依诺他滨(enocitabine)、巯嘌呤、巯嘌呤苷、硫鸟嘌呤）、抗癌症抗生素物质（例如，丝裂霉素(mitomycin)、阿霉素(adriamycin)、柔红霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、伊达比星(idarubicin)、博来霉素(bleomycin)、培洛霉素(peplomycin)、放线菌素(actinomycin))、植物衍生的抗癌剂（例如，长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)、依托泊苷(etoposide)、喜树碱(camptothecin)、伊立替康(irinotecan))、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奈达铂(nedaplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)及雌莫司汀(estramustine)。

[0116] 激素治疗剂的实例包括肾上腺皮质激素（例如，泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、醋酸可的松(cortisoneacetate))、雌激素（例如，雌二醇(estradiol)、炔雌醇(ethinylestradiol)、磷雌酚(fosfestrol)、氯烯雌醚(chlorotrianisene))、抗雌激素（例如，环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、他莫昔芬(tamoxifen)、氯米芬(clomiphene))、孕酮（例如，己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、地屈孕酮(dydrogesterone)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、炔诺酮(norethisterone)、炔诺酮(norethindrone))及LHRH衍生物（例如，乙酸亮丙瑞林(leuprorelin acetate))。

[0117] 免疫治疗剂的实例包括微生物或细菌成分（例如，胞壁酰二肽(muramyldipeptide)衍生物、溶链菌(picibanil))、具有免疫增强活性的多糖（例如，香菇多糖(lentinan)、西佐喃(sizofiran)、云芝多糖(krestin))、通过基因工程方法所获得的细胞因子（例如，干扰素、白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素12(IL-12)、肿瘤坏死因子(TNF))及集落刺激因子（例如，粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素(erythropoietin))。

[0118] 此外，经确认在动物模型或临床实践中具有改善恶病质作用的药物；更具体而言，环氧合酶抑制剂（例如，吲哚美辛(indomethacin))[Cancer Research,Vol.49,pages 5935to 5939,1989]、孕酮衍生物（例如，乙酸甲地孕酮(megesterol acetate))[Journal of Clinical Oncology,Vol.12,pages 213to 225,1994]、糖皮质类固醇（例如，地塞米松(dexamethasone))、甲氧氯普胺(metoclopramide)类药物、四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol)类药物（与上文所述的文献相同）、脂肪代谢改善剂（例如，二十碳五烯酸）[British Journal of Cancer,Vol.68,pages 314to 318,1993]、生长激素、IGF-1或抗诱发恶病质因子的抗体（即，TNF-α、LIF、IL-6、制瘤素M(oncostatin M))可与本发明的缓释制剂组合使用。

[0119] 除此之外，用于治疗或预防胎盘和胰脏疾病的一般药物也可使用作为联用药物。所述药物的实例包括一般临床上所使用的抗炎剂、解热 / 镇痛剂、抗菌剂、抗病毒剂及激素剂。

[0120] 于本说明书中，当碱或氨基酸等以缩写表示时，其依据 IUPAC IUB 生物化学命名委员会或本领域中惯常使用的常规缩写来表示。其实例如下所示。当可理解地存在氨基酸的旋光异构体时，除非另行指明，否则显示为 L- 型氨基酸。

[0121] Ac :乙酰基

[0122] AzaGly :氮杂甘氨酸

[0123] Hyp :反式 -4- 羟基脯氨酸

[0124] Leu :亮氨酸

[0125] Thr :苏氨酸

[0126] Arg(Me) :Nω- 甲基精氨酸

[0127] Phe :苯基丙氨酸

[0128] Tyr :酪氨酸

[0129] Trp :色氨酸

[0130] Asn :天冬酰胺

[0131] 实施例

[0132] 本发明将于下文中通过实施例及测试实施例更具体说明 ;然而，本发明并不受限于所述实施例。

[0133] 除了活性成分外，将例如日本药典第 15 版 (Japanese Pharmacopeia,15threvision)、日本药物成分规范 (Japanese Standards for Pharmaceutical Ingredients) 中所说明的物质或药物添加剂规范 2003 中所列的适合物质作为下列实施例所述处方的成分 (即，添加剂) 使用。

[0134] 实施例 1

[0135] 将乳酸聚合物 (重均分子量 Mw :6,500，数均分子量 Mn :2,800，Mw/Mn 比率 :2.3 ；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造)(7.0417g) 溶于二氯甲烷 (13.186g) 中。称取此溶液 (15.56g) 并与在甲醇 (2.819g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (0.7406g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造) 水溶液 (1 升) 中，并使用涡轮式均匀混合器 (由 Tokushukika 制造) 乳化，制备 O/W 乳液 (涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时 (水中干燥步骤)，并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造) 通过离心 (旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟) 收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.855g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 8.1%。

[0136] 实施例 2

[0137] 将乳酸聚合物 (重均分子量 Mw :8,000，数均分子量 Mn :3,400，Mw/Mn 比率 :2.4 ；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造)(7.0530g) 溶于二氯甲烷 (13.269g) 中。称取此溶液 (15.82g) 并与在甲醇 (2.832g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (0.7398g) 的溶液

共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.866g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 8.4%。

[0138] 实施例 3

[0139] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :10,000，数均分子量 Mn :4,000，Mw/Mn 比率 :2.5；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(7.0405g) 溶于二氯甲烷 (13.184g) 中。称取此溶液 (15.54g) 并与在甲醇 (2.82g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (0.7397g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.840g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 8.6%。

[0140] 实施例 4

[0141] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :11,800，数均分子量 Mn :4,900，Mw/Mn 比率 :2.4；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(13.3028g) 溶于二氯甲烷 (24.15g) 中。称取此溶液 (15.60g) 并与在甲醇 (2.83g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (0.7417g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.852g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 8.6%。

[0142] 实施例 5

[0143] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :8,000，数均分子量 Mn :3,400，Mw/Mn 比率 :2.4；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(13.3374g) 溶于二氯甲烷 (24.47g) 中。称取此溶液 (15.54g) 并与在蒸馏水 (0.60g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (0.7450g) 的水溶液共混，然后使用小型匀浆器 (KINEMATICA) 乳化，形成 W/O 乳液（旋转速率 :约 10,000rpm，30 秒钟）。接着，将 W/O 乳液调整至 32℃并倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，

然后使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）进行二次乳化，获得 W/O/W 乳液（涡转速度：约 7,000rpm）。搅拌 W/O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率：约 2,500rpm，5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.872g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 7.2%。

[0144] 实施例 6

[0145] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw：10,000，数均分子量 Mn：4,000，Mw/Mn 比率：2.5；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(13.3334g) 溶于二氯甲烷 (24.30g) 中。称取此溶液 (15.90g) 并与在蒸馏水 (0.60g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (0.7554g) 的水溶液共混，然后使用小型匀浆器 (KINEMATICA) 乳化，形成 W/O 乳液（旋转速率：约 10,000rpm，30 秒钟）。接着，将 W/O 乳液调整至 32℃并倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，然后使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）进行二次乳化，获得 W/O/W 乳液（涡转速度：约 7,000rpm）。搅拌 W/O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率：约 2,500rpm，5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.864g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 7.2%。

[0146] 实施例 7

[0147] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw：11,800，数均分子量 Mn：4,900，Mw/Mn 比率：2.4；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(13.2307g) 溶于二氯甲烷 (24.74g) 中。称取此溶液 (15.57g) 并与在蒸馏水 (0.60g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (0.7589g) 的水溶液共混，然后使用小型匀浆器 (KINEMATICA) 乳化，形成 W/O 乳液（旋转速率：约 10,000rpm，30 秒钟）。接着，将 W/O 乳液调整至 32℃并倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，然后使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）进行二次乳化，获得 W/O/W 乳液（涡转速度：约 7,000rpm）。搅拌 W/O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率：约 2,500rpm，5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.845g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 6.8%。

[0148] 实施例 8

[0149] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw：6,500，数均分子量 Mn：2,800，Mw/Mn 比率：2.3；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(6.2666g) 溶于二氯甲烷 (10.975g) 中。称取此溶液 (13.20g) 并与溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (1.4825g) 在甲醇 (5.61g) 中的溶液

共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.851g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 16.4%。

[0150] 实施例 9

[0151] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :8,000，数均分子量 Mn :3,400，Mw/Mn 比率 :2.4；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(6.2621g) 溶于二氯甲烷 (10.948g) 中。称取此溶液 (13.22g) 并与在甲醇 (5.60g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (1.4795g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.854g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 16.4%。

[0152] 实施例 10

[0153] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :10,000，数均分子量 Mn :4,000，Mw/Mn 比率 :2.5；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(6.2617g) 溶于二氯甲烷 (10.971g) 中。称取此溶液 (13.18g) 并与在甲醇 (5.63g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (1.4775g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.848g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 15.5%。

[0154] 实施例 11

[0155] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :11,800，数均分子量 Mn :4,900，Mw/Mn 比率 :2.4；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(13.3028g) 溶于二氯甲烷 (24.15g) 中。称取此溶液 (13.46g) 并与在甲醇 (5.75g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (1.4821g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌

O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.857g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 13.3%。

[0156] 实施例 12

[0157] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :8,000，数均分子量 Mn :3,400，Mw/Mn 比率 :2.4 ；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(13.3374g) 溶于二氯甲烷 (24.47g) 中。称取此溶液 (13.42g) 并与在蒸馏水 (1.20g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (1.4892g) 的水溶液共混，然后使用小型匀浆器 (KINEMATICA) 乳化，形成 W/O 乳液（旋转速率 :约 10,000rpm，30 秒钟）。接着，将 W/O 乳液调整至 32℃并倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，然后使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）进行二次乳化，获得 W/O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 W/O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.878g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 13.1%。

[0158] 实施例 13

[0159] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :10,000，数均分子量 Mn :4,000，Mw/Mn 比率 :2.5 ；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(13.3334g) 溶于二氯甲烷 (24.30g) 中。称取此溶液 (13.38g) 并与在蒸馏水 (1.21g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (1.4866g) 的水溶液共混，然后使用小型匀浆器 (KINEMATICA) 乳化，形成 W/O 乳液（旋转速率 :约 10,000rpm，30 秒钟）。接着，将 W/O 乳液调整至 32℃并倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，然后使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）进行二次乳化，获得 W/O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 W/O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.885g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 12.6%。

[0160] 实施例 14

[0161] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :11,800，数均分子量 Mn :4,900，Mw/Mn 比率 :2.4 ；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(13.2307g) 溶于二氯甲烷 (24.74g) 中。称取此溶液 (13.43g) 并与在蒸馏水 (1.21g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (1.4900g) 的水溶液共混，然后使用小型匀浆器 (KINEMATICA) 乳化，形成 W/O 乳液（旋转速率 :约 10,000rpm，30 秒钟）。接着，将 W/O 乳液调整至 32℃并倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯

醇 (EG-40,由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，然后使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）进行二次乳化，获得 W/O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 W/O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL,由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.885g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 13.0%。

[0162] 实施例 15

[0163] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :14,300，数均分子量 Mn :5,400，Mw/Mn 比率 :2.7；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(6.24g) 溶于二氯甲烷 (10.92g) 中。称取此溶液 (13.28g) 并与在甲醇 (5.73g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (1.3619g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL,由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.740g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 15.1%。

[0164] 实施例 16

[0165] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :16,000，数均分子量 Mn :6,000，Mw/Mn 比率 :2.7；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(6.26g) 溶于二氯甲烷 (10.98g) 中。称取此溶液 (13.27g) 并与在甲醇 (5.61g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (1.3627g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL,由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.740g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 15.7%。

[0166] 实施例 17

[0167] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :14,300，数均分子量 Mn :5,400，Mw/Mn 比率 :2.7；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(7.02g) 溶于二氯甲烷 (13.18g) 中。称取此溶液 (15.64g) 并与在甲醇 (5.57g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (0.6799g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌

O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.740g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 8.4%。

[0168] 实施例 18

[0169] 将乳酸聚合物（重均分子量 Mw :16,000，数均分子量 Mn :6,000，Mw/Mn 比率 :2.7；由 Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造）(7.01g) 溶于二氯甲烷 (13.11g) 中。称取此溶液 (15.50g) 并与在甲醇 (5.61g) 中溶有化合物 (I) 的乙酸盐 (0.6870g) 的溶液共混，获得油相。接着，将油相倒入已预先调整至约 18℃的 0.1%(w/w) 聚乙烯醇 (EG-40，由 Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd. 制造）水溶液 (1 升）中，并使用涡轮式均匀混合器（由 Tokushukika 制造）乳化，制备 O/W 乳液（涡转速度 :约 7,000rpm)。搅拌 O/W 乳液约 3 小时（水中干燥步骤），并使用 75μm 标准筛网过筛，然后使用离心机 (HIMAC CR 5DL，由 Hitachi,Ltd. 制造）通过离心（旋转速率 :约 2,500rpm,5 分钟）收集微球。将微球再次分散于蒸馏水中，并进一步离心，洗除游离物质等。将所收集的微球再分散于少量蒸馏水中，并添加甘露醇 (0.768g)。将该混合物以冷冻干燥机 (DF-01H,ULVAC) 冷冻干燥，获得微囊粉末。化合物 (I) 于所得微囊粉末中的含量为 9.2%。

[0170] 比较例 1

[0171] 在此例中，将溶有乳酸聚合物的二氯甲烷溶液与在蒸馏水中溶有化合物 (II)(Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2)（序列号 :2) 的乙酸盐的水溶液的溶液混合物以迷你混合器悬浮，该溶液混合物凝胶化。因此，无法获得 W/O 乳液。

[0172] 测试实施例 1

[0173] 将实施例 15 的微囊粉末（以游离化合物 (I) 计，为 9.6mg) 分散于分散介质 (0.9mL)（溶有羧甲基纤维素 (5.50mg)、聚山梨酯 80(0.90mg) 及甘露醇 (45.0mg) 的溶液）中，然后使用 22G 注射针经皮下给予至大鼠的背部。于给予后的预定时间间隔内，从尾静脉抽取血液样本，并测量血浆中化合物 (I) 的浓度。结果，证实化合物 (I) 的缓释时间为约 22 周。

[0174] 测试实施例 2

[0175] 将实施例 16 的微囊粉末（以游离化合物 (I) 计，为 9.6mg) 分散于分散介质 (0.9mL)（溶有羧甲基纤维素 (5.50mg)、聚山梨酯 80(0.90mg) 及甘露醇 (45.0mg) 的溶液）中，然后使用 22G 注射针经皮下给予至大鼠的背部。于给予后的预定时间间隔内，从尾静脉抽取血液样本，并测量血浆中化合物 (I) 的浓度。结果，证实化合物 (I) 的缓释时间为约 24 周。

[0176] 测试实施例 3

[0177] 将实施例 17 的微囊粉末（以游离化合物 (I) 计，为 9.6mg) 分散于分散介质 (0.9mL)（溶有羧甲基纤维素 (5.50mg)、聚山梨酯 80(0.90mg) 及甘露醇 (45.0mg) 的溶液）中，然后使用 22G 注射针经皮下给予至大鼠的背部。于给予后的预定时间间隔内，从尾静脉抽取血液样本，并测量血浆中化合物 (I) 的浓度。结果，证实化合物 (I) 的缓释时间为约 22 周。

[0178] 测试实施例 4

[0179] 将实施例 5 的微囊粉末（以游离化合物 (I) 计，为 4.8mg) 分散于分散介质 (0.9mL)（溶有羧甲基纤维素 (5.50mg)、聚山梨酯 80(0.90mg) 及甘露醇 (45.0mg) 的溶液）中，然后使用 22G 注射针经皮下给予至大鼠的背部。于给予后的预定时间间隔内，从尾静脉抽取血液样本，并测量血浆中化合物 (I) 的浓度。结果，证实化合物 (I) 的缓释时间为约 15 周。

[0180] 测试实施例 5

[0181] 将实施例 6 的微囊粉末（以游离化合物 (I) 计，为 4.8mg) 分散于分散介质 (0.9mL)（溶有羧甲基纤维素 (5.50mg)、聚山梨酯 80(0.90mg) 及甘露醇 (45.0mg) 的溶液）中，然后使用 22G 注射针经皮下给予至大鼠的背部。于给予后的预定时间间隔内，从尾静脉抽取血液样本，并测量血浆中化合物 (I) 的浓度。结果，证实化合物 (I) 的缓释时间为约 15 周。

[0182] 测试实施例 6

[0183] 将实施例 7 的微囊粉末（以游离化合物 (I) 计，为 4.8mg) 分散于分散介质 (0.9mL)（溶有羧甲基纤维素 (5.50mg)、聚山梨酯 80(0.90mg) 及甘露醇 (45.0mg) 的溶液）中，然后使用 22G 注射针经皮下给予至大鼠的背部。于给予后的预定时间间隔内，从尾静脉抽取血液样本，并测量血浆中化合物 (I) 的浓度。结果，证实化合物 (I) 的缓释时间为约 18 周。

[0184] 工业适用性

[0185] 本发明的缓释制剂长时间缓慢且稳定地释放肿瘤迁移抑素衍生物，且也长时间发挥肿瘤迁移抑素衍生物的药效。此外，本发明的缓释制剂可降低给药频率，由此改善患者的便利性，并可使用作为临床药物。

[0001]

序列表

<110> 武田药品工业株式会社(Takeda Pharmaceutical Company Limited)

<120> 缓释制剂

<130> PCT11-0023

<150> JP 2010-144792
<151> 2010-06-25

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为乙酰基-D-酪氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为反式-4-羟基脯氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 为氮杂甘氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 为 N-ω-甲基精氨酸

<400> 1

Xaa Xaa Asn Thr Phe Xaa Leu Xaa Trp
1 5

<210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为乙酰基-D-酪氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 D-色氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 为氮杂甘氨酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 为 N-ω-甲基精氨酸

<400> 2

[0002]

Xaa Xaa Asn Thr Phe Xaa Leu Xaa Trp
1 5