



(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 201216968 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100124423

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 11 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/7068 (2006.01)*

C07H19/09 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/13 美國

61/363,730

(71)申請人：克拉斐斯製藥公司(挪威) CLAVIS PHARMA ASA (NO)

挪威

(72)發明人：阿拉比 賽耶 AHRABI, SAYEH (NO)；米倫 芬 MYHREN, FINN (NO)；艾利克

森 歐爾 亨利克 ERIKSEN, OLE HENRIK (NO)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：2 共 33 頁

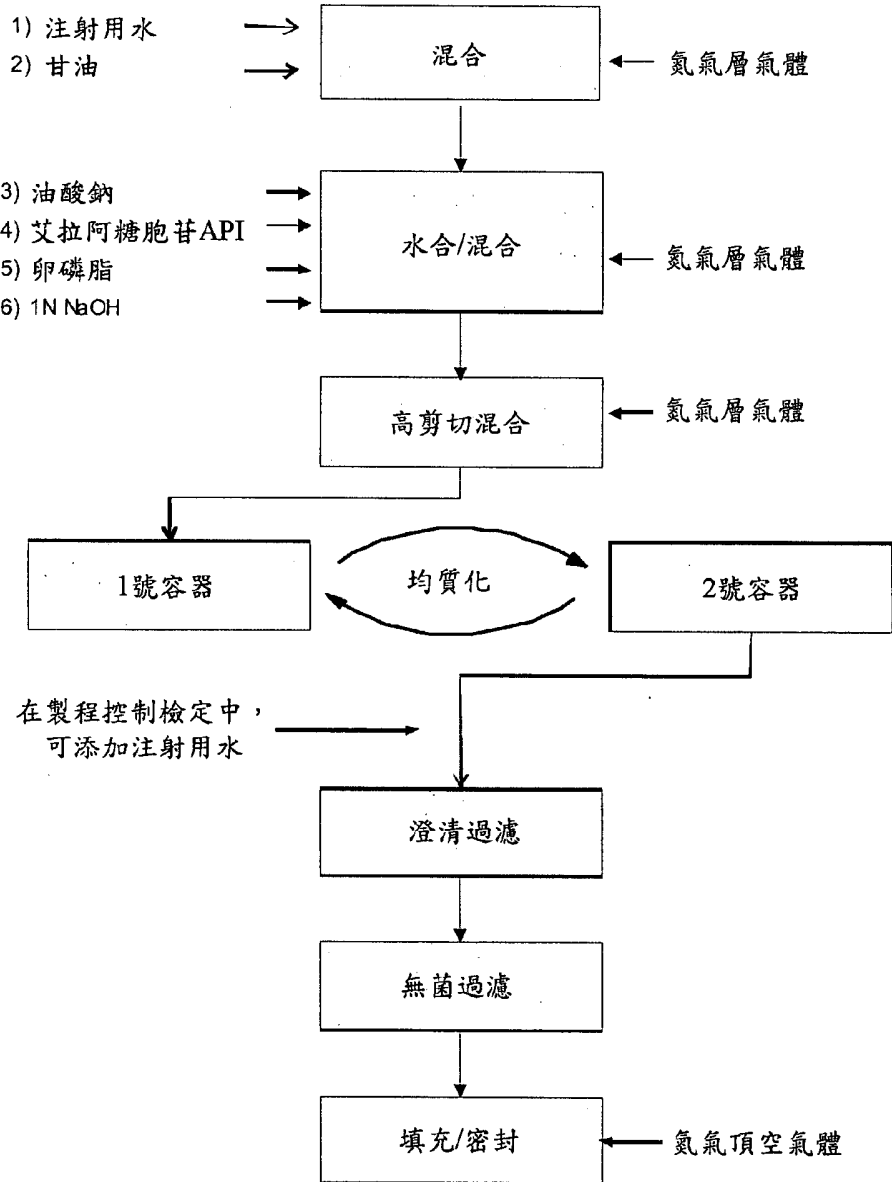
(54)名稱

艾拉阿糖胞苷衍生物之非經腸調配物

PARENTERAL FORMULATIONS OF ELACYTARABINE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於 1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶（阿糖胞苷）之某些長鏈飽和及單不飽和脂肪酸衍生物之非經腸調配物。詳言之，本發明係關於一種非經腸醫藥組成物及其製備方法，以容納治療有效劑量之該等衍生物，從而改善癌症治療中之順應性。





(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 201216968 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100124423

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 11 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/7068 (2006.01)*

C07H19/09 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/13 美國

61/363,730

(71)申請人：克拉斐斯製藥公司(挪威) CLAVIS PHARMA ASA (NO)

挪威

(72)發明人：阿拉比 賽耶 AHRABI, SAYEH (NO)；米倫 芬 MYHREN, FINN (NO)；艾利克

森 歐爾 亨利克 ERIKSEN, OLE HENRIK (NO)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：2 共 33 頁

(54)名稱

艾拉阿糖胞苷衍生物之非經腸調配物

PARENTERAL FORMULATIONS OF ELACYTARABINE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於 1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶（阿糖胞苷）之某些長鏈飽和及單不飽和脂肪酸衍生物之非經腸調配物。詳言之，本發明係關於一種非經腸醫藥組成物及其製備方法，以容納治療有效劑量之該等衍生物，從而改善癌症治療中之順應性。

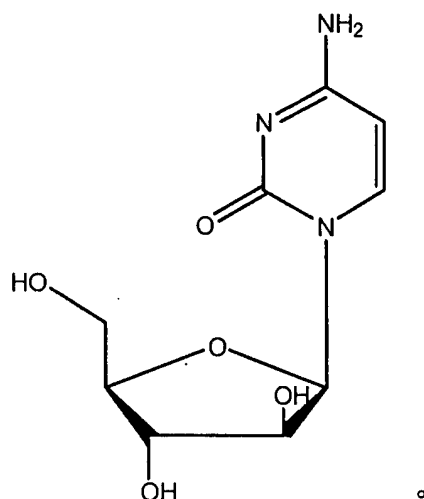
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

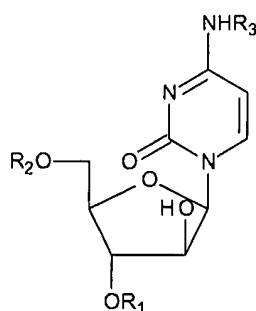
本發明係關於一種醫藥組成物，其包含 1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶（阿糖胞苷）之某些長鏈飽和及單不飽和脂肪酸衍生物作為活性成分。詳言之，本發明係關於一種醫藥組成物及其製備方法，該醫藥組成物適於非經腸投予治療有效劑量之該等衍生物以改善癌症治療中之順應性。

【先前技術】

阿糖胞苷（Cytarabine），亦稱為 Ara-C 或 Cytosar，長期以來被視為治療急性骨髓性白血病之化學治療劑。阿糖胞苷具有下式：



本發明醫藥組成物之活性成分包含式 I 之阿糖胞苷衍生物：



(I)

其中 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地選自氫及 C_{18} 及 C_{20} 飽和及單不飽和醯基，其限制條件為 R_1 、 R_2 及 R_3 不全為氫。

阿糖胞苷對實體腫瘤之功效有限 (Frei 等人, *Cancer Res.* 29 (1969), 1325-1332; Davis 等人, *Oncology*, 29 (1974), 190-200; Cullinan 等人, *Cancer Treat. Rep.* 61 (1977), 1725-1726), 且甚至在白血病治療中, 已發現阿糖胞苷由於其極短生物半衰期及其高毒性而僅具有有限效用。

為克服此等困難, 眾多工作者已製備且測試阿糖胞苷之前藥衍生物。舉例而言, Hamamura 等人研究阿糖胞苷之 3'-醯基及 3',5'-二醯基衍生物 (*J. Med. Chem.* 19 (1976), 第 5 期, 667-674)。此等工作者製備且測試許多含有 2 至 22 個碳原子之具有飽和或不飽和醯基之阿糖胞苷衍生物, 且其發現許多化合物展示與單獨親本核苷相比抗小鼠中 L1210 白血病之活性較高。

儘管已關於基於包括 3'-醯基及 5'-醯基衍生物之阿糖胞苷之酯前藥繼續進行研究 (參見例如 Rubas 等人, *Int. J. Cancer*, 37, 1986, 第 149-154 頁, 其測試抗 L1210 白血病及黑素瘤 B16 之 5'-油烯基-阿糖胞苷之脂質體調配物), 但迄

今為止該等藥物尚未能為臨床醫師所用。

阿糖胞苷未用於治療實體腫瘤之主要原因在於活性藥物自癌細胞及血漿中快速清除。即使在試管內所討論之腫瘤對阿糖胞苷敏感，但顯然在贅生性組織中藥物不可能達到顯著細胞內含量。早先已展示式 I 之衍生物具有延長之半衰期及改變之組織分佈，其對於此等產品之治療效應至關重要 (WO 97/05154)。

在癌症之當前化學療法中抗性癌細胞之出現為一嚴重問題。早先已發現一種式 I 衍生物，艾拉阿糖胞苷 (5'-O-(反-9"-十八烯醯基)-1-β-D-阿糖呔喃胞嘧啶)，展示對抗具順鉑 (Cis-platin) 抗性細胞 (NHK 3025/DDP) 及具 MDR 抗性細胞 (A549) 之效應與對抗相應非抗性細胞株之效應相同。此係因為酯衍生物並非造成多重抗藥性所見之現象的細胞藥物外排機制 (諸如「gp 120 MDR 泵」) 之基質。

然而，將治療有效量之難溶性式 (I) 衍生物調配成適於非經腸投予之醫藥組成物為一難題。為靜脈內投予該等衍生物，賦形劑組成物應經選擇以便溶解該等衍生物。式 (I) 之阿糖胞苷衍生物具兩親媒性且難溶於水與油中。此舉限制可溶解其之可能賦形劑之選擇。舉例而言，在 25°C 下艾拉阿糖胞苷於去離子水中之溶解度 < 0.1 μg/ml，且於磷酸鹽緩衝液 (pH 7.4) 中之溶解度 < 1 μg/ml。此外，早先之調配研究展示艾拉阿糖胞苷不會適當溶解於基於大豆油之乳液中，其證實藥物於油中之溶解度較低。

若該調配物為顆粒系統，則對用於靜脈內投藥之調配

物中的粒子尺寸存在某些要求。此外，非經腸產品必須無菌且無菌過濾通常為用於醫藥顆粒系統之唯一可行方法。此意謂此等調配物之粒度必須小於 220 nm (0.22 μm)，其為無菌過濾器之孔徑。在實踐中及對於工業規模製程而言，粒子應小得多以避免過濾器堵塞。

另一問題為以單一療法給予時靜脈內艾拉阿糖胞苷之每日推薦劑量近來確立為 2000 mg/m²。此情況意謂對於表面積為 1.8 m² 之一般患者而言，艾拉阿糖胞苷之總日劑量將為 3600 mg。由此引入甚至進一步挑戰：a) 要求增加藥物在調配物中之濃度以限制將不可接受之大體積之液體非經腸投予至患者；b) 避免使用抗氧化劑及防腐劑，其儘管係少量添加，但亦會使總投予量合計達不可接受之程度；及 c) 由於與上述相同之原因而限制所添加之界面活性劑及共增溶劑之量。

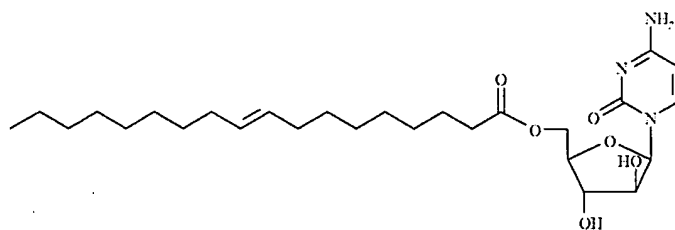
最終，式 (I) 之酯衍生物在生理 pH 值下易於水解降解，其速率視衍生物及緩衝液之類型而定。此進一步對調配物及製造製程參數皆產生挑戰。醫藥產品通常較佳為即用型。若該等衍生物為即用型，則在其整個存放期限內應防止其在非經腸調配物之水性環境中發生水解降解。

本發明提供對上述所有問題之解決方案。

【發明內容】

本發明之主要目標為提供一種適用於非經腸投予之醫藥組成物，其包含式 (I) 之阿糖胞苷衍生物作為活性成分。

本發明中一部分係進一步關於具有下式之艾拉阿糖胞苷 (5'-O-(反-9"-十八烯醯基)-1-β-D-阿糖呔喃胞嘧啶) 之非經腸調配物：



分子式： $C_{27}H_{45}N_3O_6$

分子量：507.66 g/mol

本發明中一部分係進一步關於一種艾拉阿糖胞苷調配物，其在水性介質中包含：艾拉阿糖胞苷（或其鹽）；增溶劑，其包含一或多種磷脂；諸如油酸鈉之共增溶劑，及諸如甘油之等滲劑，pH值較佳為6至8。

本發明中一部分係進一步關於一種在水性介質中製備基於艾拉阿糖胞苷脂質之奈米顆粒調配物/脂質體之方法。

本發明中一部分係進一步關於一種治療細胞增生性病徵之方法，其包含向有需要之個體投予基於艾拉阿糖胞苷脂質之奈米顆粒調配物，其中該個體患有細胞增生性病徵或有患上細胞增生性病徵之風險。自 WO 97/05154 獲知式 (I) 化合物適用於治療癌症。

目前已令人驚奇地發現一種適用於非經腸投予之醫藥組成物及一種製備產生基於磷脂之即用型水性顆粒調配物之式 (I) 阿糖胞苷衍生物的方法，其中藥物與脂質之莫耳

比在 1:20 與 1:7 之間，較佳在 1:13 與 1:8 之間，其中在儲存於 2°C 至 8°C 下氮氣層下時該等脂質粒子保護該衍生物免於水解降解成阿糖胞苷達至少 24 個月。此外，該方法使用源自蛋黃之天然磷脂，且經由併入少量脂肪酸之鹽，亦保護磷脂免於發生水解降解。所形成之脂質奈米粒子之流體動力學直徑 < 50 nm，且可容易地無菌過濾。另外，該製備方法有助於穩定該等奈米粒子中之較高藥物負載量且為適用於製造水性無菌產品之可以工業規模實施之方法。

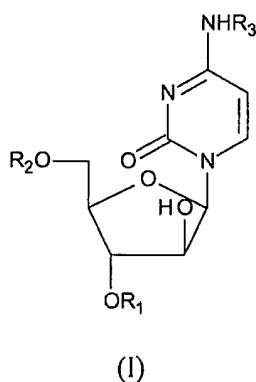
【實施方式】

本發明之主要目標為提供一種適用於非經腸投予之基於天然磷脂之醫藥組成物，其包含式 (I) 之阿糖胞苷衍生物作為活性成分，其容納治療有效劑量之該等衍生物，在癌症治療中與市售阿糖胞苷產品相比同樣有效或更有效。

本發明之此目標及其他目標可藉由如隨附申請專利範圍中所述之醫藥組成物及其製備方法來達成。

活性醫藥成分

根據本發明之一具體實例，提供一種醫藥組成物，其包含式 I 之阿糖胞苷衍生物：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地選自氫及 C_{18} 及 C_{20} 飽和及單不飽和醯基，其限制條件為 R_1 、 R_2 及 R_3 不能全為氫，或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分；其中該活性成分溶解或分散於磷脂中。

根據本發明之一較佳具體實例，該醫藥組成物之磷脂包含單獨之呈電中性之磷脂或與其他磷脂組合之呈電中性之磷脂。

阿糖胞苷具有四種可衍生官能基，亦即 5'-羥基、3'-羥基及 2'-羥基以及 N^4 -胺基。2'-羥基之反應性在此情形下有限且將不予考慮。各基團可選擇性轉化成酯或醯胺衍生物，但亦可形成二加合物（二酯或酯-醯胺）及三加合物。在二加合物及三加合物之情況下，醯基取代基不一定相同。

目前，單醯基衍生物（亦即 R_1 、 R_2 及 R_3 中之兩者為氫）較佳用作本發明醫藥組成物之活性成分。醯基之單取代尤其較佳應位於糖部分之 3'-O 或 5'-O 位置，其中 5'-O 取代最佳。

單不飽和醯基之雙鍵可為順式或反式組態，但治療效應可能會視使用何種組態而不同。

單不飽和醯基中雙鍵之位置似乎亦影響活性。目前，較佳使用 ω -9 位置不飽和之酯或醯胺。在命名法之 ω -系統中，單不飽和脂肪酸雙鍵之位置 ω 係自末端甲基開始數起，因此例如二十烯酸 (C20:1 ω -9) 在鏈中具有 20 個碳原子且在自該鏈甲基末端開始數起之碳 9 與碳 10 之間形成單一雙鍵。較佳使用自油酸 (C18:1 ω -9, 順式)、反油酸 (C18:1 ω -9, 反式)、二十烯酸 (C20:1 ω -9, 順式) 及 (C20:1 ω -9, 反式) 衍生之酯、酯-醯胺及醯胺，且該等醯胺及 5'-酯為目前最佳之衍生物。

Ara-C(N⁴)-反油酸醯胺、Ara-C-5'-反油酸酯及 Ara-C-3'-反油酸酯為其中最佳衍生物，且根據本發明之一較佳具體實例，艾拉阿糖胞苷 (Ara-C-5'-反油酸酯或 5'-O-(反-9"-十八烯醯基)-1- β -D-阿糖呋喃胞嘧啶) 為醫藥組成物之活性成分。

根據先前技術中已知之方法來製備式 (I) 衍生物 (關於更多細節，參見 WO 97/05154)。

API 之調配物

下文描述本發明之水性醫藥組成物。一般而言，水性調配物需要用於 API 之增溶劑、共增溶劑、等滲劑及 pH 值控制劑。

根據本發明之一較佳具體實例，醫藥組成物包含艾拉阿糖胞苷、磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、鞘磷脂、溶血磷脂、天然脂質、脂肪酸、油酸鈉、甘油及水。尤其較佳調

配物示於以下表 1 中。

表 1 艾拉阿糖胞苷醫藥品之組成

成分名稱	單位濃度 mg/mL	功能	參考標準
艾拉阿糖胞苷	7.5	活性物質	Clavis Pharma internal
純化卵磷脂	100	增溶劑	Manufacturer spec. F-K 41 995/01 Fresenius-Kabi
甘油(無水)	22.2	等滲劑	USP/Ph.Eur.
NaOH, 1M	0.75	達 pH 值約 7	National Formulary /Ph.Eur.
油酸鈉	1.7	共增溶劑	Manufacturer spec. Sodium Oleate F (Lipoid)
注射用水	至 1.0 ml	分散介質	USP/Ph.Eur.
氮氣	-	惰性頂空氣體	National Formulary/Ph.Eur

1. 增溶劑

磷脂為細胞膜之天然組分且生物相容性較高，且已發現其適用於本文所述艾拉阿糖胞苷調配物中。磷脂為兩親媒性分子，其與水接觸會自發形成雙層且進一步稀釋時變成稱為脂質體之微米級及奈米級泡狀粒子。脂質體可將藥物分子囊封於其由雙層薄膜圍繞之水性隔室中或將藥物分子插入雙層結構中。原料藥之物理化學性質為決定藥物在脂質體粒子中之位置的主要因素。視所用磷脂之類型及藥物之位置而定，脂質體可以兩種明顯不同之傳遞系統執行：1) 能夠延遲或控制釋放之先進藥物傳遞系統，或 2) 產生與乳液或懸浮液類似之立即釋放調配物之活性物質的增溶劑/穩定劑。在親脂性及兩親媒性分子之情況下後一種機制尤其恰當，該等分子基本上位於磷脂之雙層中且接近粒子表面。

親脂性或兩親媒性化合物可在不損害脂質體結構之情

況下插入雙層結構中達到某一莫耳比。該調配物中之最大藥物濃度取決於磷脂之類型及濃度以及活性物質之物理化學特徵。該等調配物中藥物與磷脂之常用莫耳比在 1:20 範圍內。

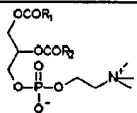
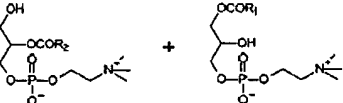
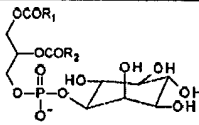
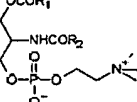
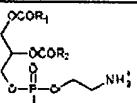
可藉由使用適當共溶劑積極改變該等脂質體結構之藥物負載能力。已令人驚奇地發現在本發明調配物之情況下，不僅添加 <2.5% 甘油足以使阿糖胞苷衍生物之調配物穩定於 8.8 mol% 之磷脂，而且在製造製程之適當步驟中添加此少量甘油將使調配物穩定於關於磷脂為 13 mol% 之較高藥物負載。在加工之適當步驟添加甘油亦有助於使用較低製程溫度，從而使活性物質與磷脂之降解程度較低。因為此少量甘油已產生或多或少高滲壓產物，所以必定不會增加甘油含量且因此容積莫耳滲透濃度更甚於此。

脂質體由天然或合成磷脂，主要由磷脂醯膽鹼來製備，其在相關生理 pH 值中呈電中性。為穩定此等膠狀粒子，亦可併入較少量之帶負電物質。由粒子之負電荷產生之靜電排斥提供避免聚集及形成較大粒子的有效障礙。粒子上之負電荷可藉由可插入基於磷脂之雙層結構中之任何帶負電物質提供。然而，文獻中有證據證明添加脂肪酸之鹽（例如油酸鈉）藉由產生有利微環境而強烈有助於磷脂之穩定性（Werling 等人，*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69 (2008) 1104-1113）。磷脂醯膽鹼之水解動力學為假一級，其中最小速率接近 pH 6.5（Grit 等人，*J. Pharm. Sci.* 82 (1993) 362-366）。此反應產生游離脂肪酸，其會降低本體 pH 值且

增加粒子表面上負電荷之量值。Werling 及合作者（參見上述參考文獻）提出向基於磷脂之顆粒系統中添加脂肪酸陰離子不僅會經由引入淨負電荷而穩定粒子，而且影響表面微環境，降低水解動力學且有助於懸浮液物理化學穩定性總體增強。然而，其使用 1:4 之油酸鈉與卵磷脂莫耳比，而在吾人之調配物中莫耳比 1:23 出乎意料產生類似益處。

艾拉阿糖胞苷為兩親媒性化合物，其可藉由與由純化卵磷脂形成之雙層締合而溶解於水性介質中。純化卵磷脂為化合物之混合物。純化卵磷脂之主要（約 90%）磷脂組分示於表 2 中。此外，卵磷脂醯膽鹼（PC）之分子中之典型脂肪酸特徵、相對量及位置示於表 3 中。所有磷脂組分均為兩親媒性化合物，與艾拉阿糖胞苷有一些相似之處（極性頭部-親脂性尾部）。艾拉阿糖胞苷之調配物中利用此等兩親媒性特徵。

表 2 純化卵磷脂之主要組分

磷脂	縮寫	Mw	化學結構
磷脂醯膽鹼	PC	770	
溶血磷脂醯膽鹼 (1&2)	1-LPC & 2-LPC	515	
磷脂醯肌醇	PI	835	
鞘磷脂	SPH	770	
磷脂醯乙醇胺	PE	725	

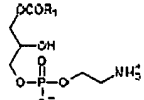
溶血磷脂醯乙醇胺	LPE	470	
----------	-----	-----	---

表 3 卵磷脂之 PC 部分中不同脂肪酸之位置

脂肪酸*	處於甘油主鏈中位置 1 之百分比	處於甘油主鏈中位置 2 之百分比
16:0	68.8	1.8
18:0	25.8	3.2
18:1	4.7	48.9
18:2	0.2	13.1
18:3	0.5	
20:4		2.1
20:5		7.1
22:5		2.6
22:6		25.2
總計	100	100

*無碳原子，無雙鍵

純化卵磷脂之濃度經最佳化以在磷脂雙層中併入目標量之原料藥。純化卵磷脂之磷脂部分之平均分子量為 764 g/mol。脂質含量為約 91±1% w/w。基於此情況，向如表 1 中所示之調配物中添加 100 mg/mL 純化卵磷脂等於脂質含量為約 91±1 mg/mL。因此，在 lipid 及 API 濃度分別為 91 mg/mL 及 7.5 mg/mL 之情況下，艾拉阿糖胞苷調配物中脂質與 API 之間的莫耳比為約 8:1。

調配物之脂質粒子可包含（但不限於）充當增溶劑、雙層形成或微胞形成賦形劑之以下磷脂：磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、鞘磷脂、溶血磷脂、磷脂醯肌醇、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯甘油、磷脂酸、心磷脂。該等磷脂可呈任何形式，包括鹽化或去鹽形式、氫化或部分氫化形式、天然形式、半合成或合形式。此外，有可能將諸如聚乙二醇

(PEG) 之親水性聚合物連接於磷脂，以避免被網狀內皮系統 (reticuloendothelial system, RES) 迅速清除。

在一較佳具體實例中，單獨或組合使用源自母雞蛋之天然不飽和磷脂。

在本發明之另一具體實例中，天然卵磷脂包含在 6 至 8 之 pH 值範圍中呈中性之兩性離子磷脂，諸如卵磷脂醯膽鹼。

2. 共增溶劑

在一具體實例中，添加共增溶劑。在一較佳具體實例中，此共增溶劑係選自界面活性劑之群。在一更佳具體實例中，此共增溶劑經由引入負電荷亦具有穩定劑之功能。在一更佳具體實例中，選擇諸如脂肪酸之鹽的陰離子型界面活性劑。在又一更佳具體實例中，此共增溶劑亦保護磷脂免於發生水解降解。在最佳具體實例中，此共增溶劑為油酸鈉。

3. 等滲劑

在本發明之一具體實例中，等滲劑包括於醫藥組成物內。在一更佳具體實例中，此等滲劑係選自以下清單：甘油、丙二醇、糖、胺基酸或蛋白質、鹽及其混合物。

在最佳具體實例中，此等滲劑為甘油。添加甘油作為共溶劑有助於艾拉阿糖胞苷粒子分散及藥物併入脂質奈米粒子中。添加量為最終醫藥組成物之 0.1% 至 30% (w/v)，更佳為最終醫藥組成物之 1% 至 10% (w/v) 且最佳為 2% 至

5% (w/v)。

等滲劑之量可在最終醫藥組成物之 1% 至 50%，更佳 5% 至 15% 且最佳 7% 至 10% 之間變化。包括介於 1% 與 50% 之間的所有子範圍作為本發明之一部分。

在另一具體實例中，等滲劑與總磷脂之莫耳比在 10:1 與 1:5 之間，更佳為 5:1 至 1:1。包括介於 10:1 與 1:5 之間的所有子範圍作為本發明之一部分。

4. pH 值控制劑

在又一具體實例中，添加鹼以調節 pH 值且加強粒子之負電荷。如本文所用之鹼包括接受質子之化合物。鹼之實例包括（但不限於）金屬氫氧化物（例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋇及氫氧化鋇）、碳酸鹽鹼（例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鎂、碳酸鈣、碳酸鋇及碳酸鏷）、胺鹼（例如氨水）及其混合物。

在一較佳具體實例中，此鹼為氫氧化鈉。可以例如 0.1 M 至 10 M 溶液形式添加氫氧化鈉。調節量以在最終醫藥組成物中產生約 7 之 pH 值。包括產生 6 至 8 之最終 pH 值之所有濃度範圍作為本發明之一部分。

5. 製造調配物

本發明亦提供一種製備如上文所提及之醫藥組成物之方法。

在本發明之一較佳具體實例中，賦形劑之組成、藥物

與脂質之比率及製造方法經選擇以有利於脂質體雙層結構。在另一具體實例中，該等參數經選擇以有利於微胞奈米粒子或微胞與脂質體之組合。

在一具體實例中，將例如甘油及油酸鈉之可水分散成分添加至熱水中，之後添加氫氧化鈉及磷脂。添加式 (I) 之衍生物且使用高剪切混合器分散直至溶解。接著以若干循環均質化主體產物直至達到最終粒度，之後無菌過濾且無菌填充。在一更佳具體實例中，將甘油添加至熱水中且使用高剪切混和器將式 (I) 之衍生物分散於此混合物中。添加其餘賦形劑且混合，之後如上文所述將主體產物均質化且無菌過濾。

較佳製造製程之流程圖示於圖 1 中。特定言之，在第一步驟中，使注射用水與甘油混合且加熱至 45°C 之目標溫度。在第二製造步驟中，逐步添加油酸鈉、艾拉阿糖胞苷 API、卵磷脂及 NaOH，隨後攪拌，維持溫度為 45°C。在第三步驟中，在 45°C 下使主體產物與轉子定子混合器混合一小時。在第四步驟中，在 25000 psi 下均質化產物不少於三個循環，以獲得令人滿意之粒度。作為製程控制，在各均質化循環之後量測平均粒度、粒度分佈特徵及混濁度。若在第 3 次均質化循環之後混濁度小於 600 NTU，則準備下一製程步驟。若混濁度高於 600 NTU，則執行另一均質化循環。當混濁度順應時，量測檢定。若檢定值 < 102.0%，則不進行校正。若值 ≥ 102.0%，則添加計算量之注射用水以靶向 100% 之檢定值。量測 pH 值僅供參考。在第五步驟中，

藉由經 1.2 μm 及 0.45 μm 過濾器進行溶液連續過濾來執行澄清過濾。接著，經由兩個無菌 0.22 μm 過濾器無菌過濾主體產物。使用注射用水檢查過濾器之完整性及初沸點 (bubble point)，之後將其進行蒸汽滅菌。使用主體產物測試與非無菌主體直接接觸之第一過濾器之完整性，隨後立即進行無菌過濾。測試兩個過濾器之完整性及過濾後初沸點。在最後製程步驟中，將經無菌過濾之產物以連續方式無菌填充至經滅菌之去熱原質玻璃瓶中。用氮氣淨化經填充之瓶且立即用無菌橡皮塞及鋁帽蓋密封。

最終醫藥組成物之粒子為脂質體樣粒子，意謂由磷脂雙層圍繞之小泡，或微胞樣粒子，或兩者之組合。最終醫藥組成物之粒度可在 5 nm 至 45 nm、較佳 9 nm 至 25 nm 之範圍內，最佳在 10 nm 至 20 nm 範圍內，其中平均粒度為約 15 nm。

本發明之醫藥組成物較佳呈液體形式，且可呈現於個別單元中，諸如小瓶、輸注袋或其類似物。最終組成物之醫藥形式為懸浮液或分散液、脂質體或微胞樣奈米粒子、或兩者之組合。

最終醫藥組成物中磷脂相之量可在約 0.1% 至 50%、較佳 1% 至 15% 且更佳 5% 至 12% 之間變化。在最佳（但並非限制性）具體實例中，磷脂相之量為最終醫藥組成物之 8% 至 10%。包括 0.1% 至 50% 之所有子範圍作為本發明之一部分。

最終醫藥組成物中式 (I) 之艾拉阿糖胞苷衍生物與磷

脂總量之莫耳比可在 1:20 至 1:7 之間變化。最佳範圍為 1:13 至 1:8。包括介於 1:20 與 1:7 之間的所有子範圍作為本發明之一部分。在一較佳具體實例中，最終調配物含有 5.0 mg/ml 至 7.5 mg/ml 的艾拉阿糖胞苷，最佳為 7.5 mg/ml 艾拉阿糖胞苷。

組成物中卵磷脂醯膽鹼與卵磷脂醯乙醇胺之莫耳比可在 1:1 至 99:1、較佳 2:1 至 80:1 之間變化，其中最佳比率在 4:1 至 10:1 之範圍內。包括 1:1 與 99:1 之間的所有子範圍作為本發明之一部分。

6. 給藥

如本文所用，術語「治療有效量 (therapeutically effective amount)」係指經調配用於非經腸投予之含有 0.001% 至 80% 式 (I) 之阿糖胞苷衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的調配物中之每日約 0.001 公克至 10 公克該衍生物或其鹽，更佳每日約 10 毫克至 6 公克式 (I) 之阿糖胞苷衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之醫藥組成物適用於治療多種癌症。

對於諸如卵巢癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌及惡性黑素瘤之實體腫瘤癌症而言，靜脈內艾拉阿糖胞苷之較佳給藥時程為每日一次 200 mg/m^2 持續 5 天，在投予過程之間有 2 週至 3 週中止期 (rest period)。

對於諸如白血病且特定言之包括急性骨髓白血病之血液癌症而言，當作為單一療法或單藥療法給予時，靜脈內

艾拉阿糖胞苷之每日推薦劑量較佳為 2000 mg/m^2 。此情況意謂對於表面積為 1.8 m^2 之一般患者而言，艾拉阿糖胞苷之總日劑量將為 3600 mg 。在此具體實例中，本發明之靜脈內艾拉阿糖胞苷調配物之較佳給藥時程為 2000 mg/m^2 連續輸注 5 天，在投予過程之間有 2 週至 3 週中止期。

對於諸如白血病且特定言之包括急性骨髓白血病之血液癌症而言，以組合療法（諸如與艾達黴素（idarubicin）組合）給予時靜脈內艾拉阿糖胞苷之每日推薦劑量較佳為 1000 mg/m^2 。此情況意謂對於表面積為 1.8 m^2 之一般患者而言，艾拉阿糖胞苷之總日劑量將為 1800 mg 。在此具體實例中，本發明之靜脈內艾拉阿糖胞苷調配物之較佳給藥時程為 1000 mg/m^2 連續輸注 5 天，在投予過程之間有 2 週至 3 週中止期。

在下文中，將藉由實施例進一步說明本發明。該等實施例僅意欲具例示性且不應視為具有限制性。

實施例

實施例 1

在 75°C 下將甘油（2.22%）及油酸鈉（0.17%）添加至水中且攪拌。添加 1 M 氫氧化鈉溶液達到 pH 值為 7 至 8。添加 10% 純化卵磷脂（PL90，Fresenius-Kabi）且藉由高剪切攪拌器分散。添加艾拉阿糖胞苷（0.5%）且攪拌。在 50°C 下以若干循環均質化產物直至達到令人滿意之粒度。此後，將產物無菌過濾，填充於玻璃小瓶中且在氮氣層下密

封。

小瓶在 2°C 至 8°C 下避光儲存，且監測該批料之穩定性長達 24 個月。在此穩定性研究之過程中，觀測到艾拉阿糖胞苷含量之減少小於 2.5%。

實施例 2

製備 2.22% (w/w) 甘油於水中之溶液且加熱至 50°C。在高剪切劇烈攪拌下添加艾拉阿糖胞苷至 0.75% (w/v) 濃度，直至精細分散。添加與實施例 1 相同濃度之油酸鈉、氫氧化鈉及卵磷脂，一次一種且充分混合。在 50°C 下以若干循環均質化主體產物直至達到令人滿意之粒度，無菌過濾，填充於玻璃小瓶中且在氮氣層下密封。

在另一實驗中，根據以下表 4 中之製程調配 7.5 mg/ml 之艾拉阿糖胞苷：

表 4：艾拉阿糖胞苷藥品製程及製造細節

製程步驟	物質名稱/量	時間/溫度/攪拌速度	IP 檢查及控制	註解
步驟 1 混合及加熱 水及甘油	水：90 kg (70%) 甘油：3.330 kg	在 45±3°C 下用螺旋漿式混合器以 300 至 500 RPM (目標 300 RPM) 混合 10±2 分鐘。	檢查溫度 檢查攪拌速度	
步驟 2 水合及混合	油酸鈉：255 g API：1125 g 卵磷脂：15.0 kg 1 N NaOH：112.5 g 水補足至適量	溫度 48±3°C 在添加各起始物質之後，螺旋漿式混合器，目標 300 RPM，及高剪切混合器，目標 57 Hz，歷時 7±2 分鐘。	目測檢驗以驗證分散。 重量檢查	無可見塊。
步驟 3 高剪切混合	水補足至適量	溫度 48±3°C 高剪切混合器在 57Hz 下歷時 60±5 分鐘	在混合結束之後檢查 pH 值。 重量檢查	在高剪切混合結束之後添加水以補償任何蒸發

		在添加水之後螺旋漿式混合器，目標 400 RPM，歷時 5±2 分鐘		
步驟 4 均質化	水補足至校正檢定	壓力 25000±1000 psi 本體溫度 48±3°C 儲集器及接收器容器中螺旋漿式混合器，目標 400 RPM	測定每遍平均粒度及粒度分佈及混濁度。 在均質化結束之後檢查 pH 值。 檢查是否檢定值 ≤102.0%。 重量檢查。	若在第 3 遍之後混濁度 <600 NTU，則準備步驟 5。 若檢定 ≥102.0%，則添加水以補足至 100%。若檢定 <102.0%，則準備步驟 5。 冷卻本體溶液同時等待檢定結果
步驟 5 澄清過濾		本體溫度 23±2°C	用於細菌計數之樣品	
步驟 6 無菌過濾		本體溫度 23±2°C	過濾前及過濾後驗證過濾器完整性	在步驟 7 起始之前過濾約 80 公升至填充壇中
步驟 7 填充及密封		填充套組中為環境室溫		

實施例 3

磷脂氧化及水解程度

測試實施例 1 之調配物之磷脂氧化及水解程度。

為避免脂肪酸氧化，在低氧氣氮氣層下製造藥品且在密封之前用氮氣淨化小瓶。

執行實驗以測定及比較 2 種所選藥品批料中脂肪酸之氧化程度，在分析程式開始時，一種批料距製備有 16 個月，另一者距製備有 3 個月。對指定批料並行執行實驗，意謂在所有實驗中均比較一種「新鮮」及一種「較老」批料。藉由 ^{31}P -NMR、共軛二烯及三烯比率之 UV 分析、量測環狀過氧化物之氧含量及丙二醛檢定，測試兩者之過氧化值、茴香胺值、磷脂特徵及總含量。

結果證實磷脂氧化程度可忽略。

亦在氧氣層及 40°C 下對批料加壓力，其中有可能促進及量測氧化作用。另外，已製備安慰劑批料且隨後氧氣加壓以亦在無原料藥存在下證實上述觀測結果。

此等廣泛研究之結果足以確保在 2°C 至 8°C 下氮氣覆蓋及儲存藥品具有有效預防氧化的作用。

磷脂之另一重要降解路徑為水解。已監測產物之整個穩定性研究中溶血磷脂醯膽鹼之量。顯示在製造製程之過程中總計小於 3.5 mol% 之磷脂醯膽鹼水解成溶血產物且在 2°C 至 8°C 下儲存 24 個月。由此證實油酸鈉對磷脂之保護作用。

實施例 4

藉由差示掃描熱量測定 (DSC) 對實施例 1 中所述之調配物進行熱分析以確定該產物之儲存及運輸溫度。顯示在 -19.3°C 下可能由於水過冷故凝固點低。熔點為約 -3.5°C。由此表明 2°C 至 8°C 之儲存及運輸溫度不會引起磷脂融化或冷凍，且因此不會對粒子結構造成任何消極影響。

實施例 5

在單一藥劑艾拉阿糖胞苷作為急性骨髓白血病 (AML) 之第二救助療法之第 II 期研究中，向 61 名患者投予實施例 1 中所述之調配物。研究資料展示在具有極不佳疾病預後之難治癒/復發患者中統計上顯著優越之功效。反應率為

15%。在歷史對照中中值總體存活期為 5.3 個月對 1.5 個月。反應者之中值存活期為 13.5 個月。6 個月存活率為 44%。

艾拉阿糖胞苷之副作用可預測且易處理。年長患者亦對產物良好耐受。

圖 2 中呈現之藥物動力學資料展示與阿糖胞苷(Ara-C)相比至少 10 倍暴露於艾拉阿糖胞苷。

實施例 6

吾人若干次嘗試增加艾拉阿糖胞苷之靜脈內調配物中藥物與磷脂之比率。

臨床試驗中所用之第一艾拉阿糖胞苷調配物為 10 mg/ml，組成與實施例 1 中所述完全相同，僅艾拉阿糖胞苷之量較大。在製造之後若干月此產物沈澱，且自臨床部位取出。隨後對上清液之分析展示脂質體中之剩餘藥物為 7 mg/ml 至 7.5 mg/ml。

製備另一系列調配物以研究其他磷脂組合及將製備方法變為溶劑注射方法之作用。第一系列實驗概述於表 5 中。製程由將磷脂及艾拉阿糖胞苷溶解於乙醇中，之後將該乙醇溶液控制注射至甘油/水溶液中組成。均質化所得主體產物多達 7 個循環，且接著藉由切向流過濾 (Tangential Flow Filtration, TFF) 濃縮至目標體積，且藉由相同方法移除過量乙醇。

表 5

	艾拉阿糖胞苷濃度
--	----------

脂質	30 mg/ml	20 mg/ml	15 mg/ml	10 mg/ml
卵磷脂/油 酸鈉	在製備中 沈澱	無菌過濾塊，最 終含量為 11.3 mg/ml	無菌過濾塊，最 終含量為 14 mg/ml	難以/不可能無菌過濾，在顯微 鏡下觀測到許多小粒子及晶 體，最終含量為 7.7 mg/ml
卵 PC/卵 PG	在製備中 沈澱	在均質化期間沈 澱	可以，最終含量 為 12 mg/ml，在 2°C 至 8°C 下儲存 時輕微沈澱	可以，最終含量為 8 mg/ml，在 過濾之後觀察到大脂質聚結 物，粒度 (z-avg) 為 97 nm
卵 PC/卵 PG/卵 PE	-	-	在 2°C 至 8°C 下 儲存時沈澱	可以，最終含量為 7.4 mg/ml， 在過濾之後觀察到大脂質聚結 物，粒度 (z-avg) 為 118 nm

進一步使用較低濃度之藥物研究卵 PC/卵 PG 調配物：
10 mg/ml、8.5 mg/ml 及 7.5 mg/ml。結果為含量分別為 6.5
mg/ml、6.8 mg/ml 及 5.7 mg/ml。其他研究顯示在 TFF 過濾
期間藥物與脂質之比率顯著降低。更重要地，與資源需要
顯著較少之原始製造方法相比，乙醇注射方法似乎不會產
生較高之藥物與脂質之比率或對調配物無任何其他有利影
響。

【圖式簡單說明】

圖 1：艾拉阿糖胞苷藥品製程流程圖

圖 2：艾拉阿糖胞苷、Ara-C 及 Ara-U (Ara-C 之去胺
代謝物) 之血漿濃度，61 名患者之平均值。

【主要元件符號說明】

無

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：1012442

A61K31/7068 (2006.01)

※申請日：10.7.11

※IPC 分類：

C07H19/09 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

艾拉阿糖胞苷衍生物之非經腸調配物

A61P35/00 (2006.01)

Parenteral formulations of elacytarabine derivatives

二、中文發明摘要：

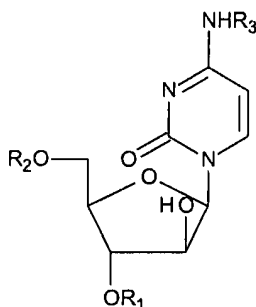
本發明係關於 1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶 (阿糖胞苷) 之某些長鏈飽和及單不飽和脂肪酸衍生物之非經腸調配物。詳言之，本發明係關於一種非經腸醫藥組成物及其製備方法，以容納治療有效劑量之該等衍生物，從而改善癌症治療中之順應性。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to parenteral formulations for certain long chain saturated and monounsaturated fatty acid derivatives of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine (cytarabine). In particular, the present invention relates to a parenteral pharmaceutical composition and a method of the preparation thereof, in order to accommodate therapeutically effective doses of the said derivatives ameliorating compliance in treatment of cancer.

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組成物，其包含式 I 之阿糖胞苷衍生物：



(I)

其中 R₁ 及 R₃ 為氫且 R₂ 為 C₁₈ 或 C₂₀ 飽和或單不飽和醯基，或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分；

其中，該活性成分被溶解或分散於調配物中，該調配物包含有包含一或多種磷脂之增溶劑、包含界面活性劑之共增溶劑、選自由甘油、丙二醇、糖、胺基酸、蛋白質、鹽及其組合所組成之群組的等滲劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該活性成分為 Ara-C-5'-反油酸酯。

3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該增溶劑包含一或多種選自由以下者所組成之群組的磷脂：磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯膽鹼 1、溶血磷脂醯膽鹼 2、磷脂醯甘油、磷脂醯乙醇胺、溶血磷脂醯乙醇胺、磷脂醯肌醇、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸、鞘磷脂及心磷脂，該或該等磷脂各呈任何形式，包括鹽化或去鹽形式、氫化或部分氫化形式、天然形式、半合形式或合形式。

4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該等磷脂

為源自母雞蛋之天然不飽和磷脂。

5.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該共增溶劑為油酸鈉。

6.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該等滲劑為甘油。

7.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該調配物之 pH 值在 6.0 與 8.0 之間。

8.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該調配物之粒度在 5 nm 至 45 nm 之間。

9.如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其中該粒度在 9 nm 至 25 nm 之間。

10.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該調配物之藥物:脂質莫耳比在 1:20 與 1:7 之間。

11.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該調配物之藥物:脂質莫耳比在 1:13 與 1:8 之間。

12.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該調配物之最終艾拉阿糖胞苷濃度在 5.0 mg/ml 與 7.5 mg/ml 之間。

13.一種製備如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物的方法，其包含以下步驟：

- a) 使水與等滲劑混合且加熱混合物；
- b) 向步驟 a) 之混合物添加該增溶劑、共增溶劑及活性成分，且在高剪切下混合；
- c) 藉由使步驟 b) 之混合物暴露於高壓使該混合物均質化，及

d) 過濾所得產物。

14.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中在 $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下加熱步驟 a) 之混合物。

15.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中步驟 b) 中該高剪切下之混合係在約 57 Hz 下進行約一小時。

16.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中步驟 c) 中該高壓下之均質化係在約 25000 psi 下進行。

17.一種用於治療實體腫瘤之方法中的如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之醫藥組成物，其中該治療方法包含每日一次投予劑量為 200 mg/m^2 之該組成物持續 5 天，在投予過程之間有 2 週至 3 週中止期。

18.一種用於治療血液腫瘤之方法中的如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之醫藥組成物，其中該治療方法包含每日一次投予劑量為 2000 mg/m^2 之該組成物作為單藥療法持續 5 天，在投予過程之間有 2 週至 3 週中止期。

19.一種用於治療血液腫瘤之方法中的如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之醫藥組成物，其中該治療方法包含每日一次投予劑量為 1000 mg/m^2 之該組成物作為組合療法持續 5 天，在投予過程之間有 2 週至 3 週中止期。

八、圖式：

(如次頁)

d) 過濾所得產物。

14.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中在 $45^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下加熱步驟 a) 之混合物。

15.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中步驟 b) 中該高剪切下之混合係在約 57 Hz 下進行約一小時。

16.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中步驟 c) 中該高壓下之均質化係在約 25000 psi 下進行。

17.一種用於治療實體腫瘤之方法中的如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之醫藥組成物，其中該治療方法包含每日一次投予劑量為 200 mg/m^2 之該組成物持續 5 天，在投予過程之間有 2 週至 3 週中止期。

18.一種用於治療血液腫瘤之方法中的如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之醫藥組成物，其中該治療方法包含每日一次投予劑量為 2000 mg/m^2 之該組成物作為單藥療法持續 5 天，在投予過程之間有 2 週至 3 週中止期。

19.一種用於治療血液腫瘤之方法中的如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之醫藥組成物，其中該治療方法包含每日一次投予劑量為 1000 mg/m^2 之該組成物作為組合療法持續 5 天，在投予過程之間有 2 週至 3 週中止期。

八、圖式：

(如次頁)

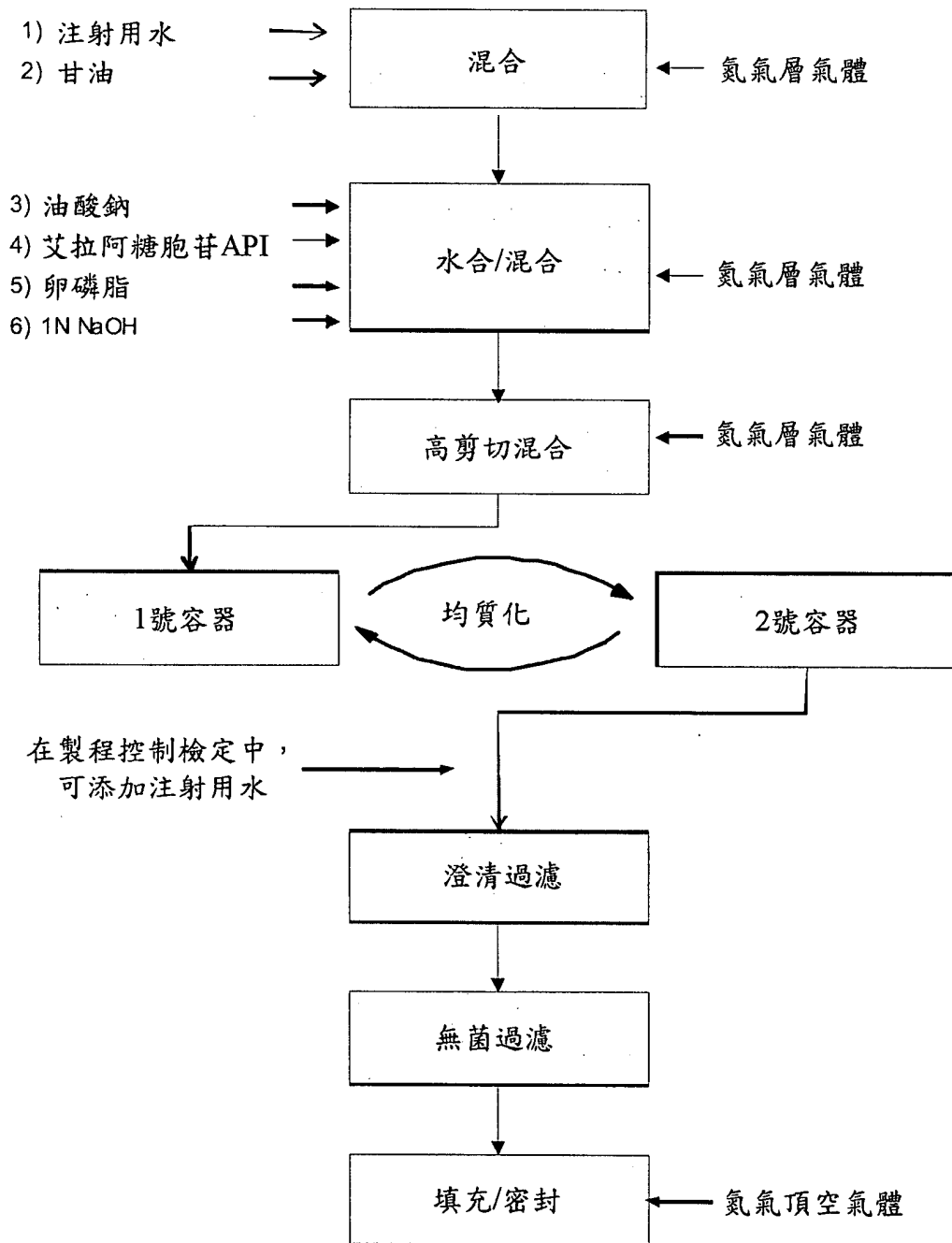


圖 1

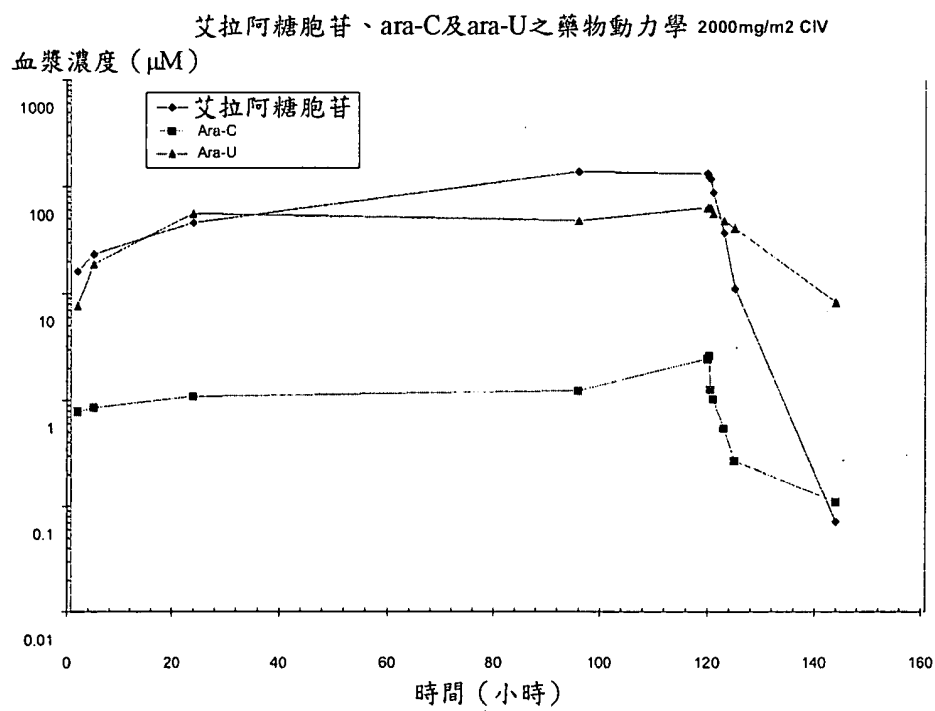


圖2

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 1。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無