申請日期	85 年 7 月 30 日
案號	85109287
類別	A61K 9/127

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

585785

Int. Cl[6]

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	製造含有氫化－單苯並卟啉之光敏劑之微脂粒的方法
	英文	Methods of making liposomes containing hydro-monobenzoporphyrin photosensitizer
二、發明創作人	姓名	(1) 劉榮 Liu, Ron
	國籍	(1) 中國
	住、居所	(1) 美國伊利諾州葛尼諾里斯路九七三號 973 Knowles Rd., Gurnee, IL 60031, USA
三、申請人	姓名（名稱）	(1) ＱＬＴ光線醫療公司 QLT Phototherapeutics, Inc.
	國籍	(1) 加拿大
	住、居所（事務所）	(1) 加拿大英屬哥倫比亞省・溫哥華・西第六街五二〇號 520 West 6th Avenue, Vancouver, British Columbia, Canada V5Z 1H5
	代表人姓名	(1) 大衛・道芬 Dolphin, David

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有　□無主張優先權
美國	1995 年 8 月 2 日	08/510,573	☑無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（2）

光時，其在彼等定域之細胞或其組織上能展現細胞毒素效果（參閱Diamond 等人之Lancet，2期：第1175－77頁（1972年）；Dougherty 等人之〝The Science of Photo Medicine〞，第625－38頁（Pegan 等人編著，1982年）；及Dougherty 等人之〝Cancer：Priciples and Practice of Oncology〞，第1836－44頁（DeVita Jr 等人編著，1982年））。經假定，卟啉之細胞毒素效果係由於其暴露於光線時產生單一個氧之故（Weishaupt 等人之Cancer Research，36期：第2326－29頁（1976年））。以純形態之HPD，Photofrin®，porfimer sodium 成功地治療AIDS相關之口腔性卡波西氏肉瘤已揭示於Schwietzer等人之Otolaryngology--Head and Neck Surgery，102期：639－49頁（1990年）。

卟啉除了可全身性使用來診斷並治療腫瘤之外，也可用在各種其他治療應用中。舉例之，如美國專利第4，517，762案號及4，577，636案號所揭示，光敏劑可用於動脈粥瘤硬化性斑之偵測及治療上。美國專利第4，500，507案號及4，485，806案號係揭示經輻射標記之卟啉化合物於腫瘤影像之用途。如美國專利第4，753，958案號所揭示，卟啉化合物也可局部性地用來治療各種皮膚疾病。

若干的卟啉光敏劑製劑已揭示於治療應用上。早期階段用於偵測與治療之光力治療期間所廣泛使用之光敏劑製

（請先閱讀背面之注意事項填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 4 ）

織母細胞等，而致光敏劑在腫瘤組織內的分佈可能相當的不均勻。對於那些不均勻且含有各組份（其具有不同程度之氫化－或脂溶度）之混合物的光敏劑而言，此現像乃特別眞確。Zhou等人之Photochemistry and Photobiology, 48期；第487－92頁（1988年）。某些做爲腫瘤定域劑的此類試劑，其低選擇性會導致副效果，如不想要的全身性對光過敏。所以，活性區域的研究已可增加已知之卟啉光敏劑的腫瘤選擇性，並可鑑定出這些可展現更高腫瘤選擇性之卟啉光敏劑。一般而言，有更多親脂性之光敏劑將易於展現更大的腫瘤射靶能力。Spikes等人之Lasers in Medical Science, 2期：第3頁，3－15頁（1986年）。

近來，已顯現出，投藥之前先將某些藥物包封入微脂粒中，對藥力學、組織分佈、代謝、及治療劑效能會有顯著效果。在增加卟啉光敏劑之腫瘤選擇性的努力中，卟啉化合物已可摻入單薄層微脂粒內，經由培養有害細胞及活體內之實驗性腫瘤即可產生較大的蓄積作用及更長久的光敏劑滯留。Jori等人之Br. J. Cancer, 48期：第307－309頁（1983年）；Cozzani等人之In Porphyrins in Tumer Phototherapy，第177－183頁，Plenum Press（Andreoni等人編著，1984年）。此種藉由與微脂粒相關之卟啉而更有效地尋找腫瘤組織目標可能是由於能部份地將磷脂胞特殊傳送至血清脂蛋白質之故，經顯示這些血清脂蛋白質會經由受體調介之細胞內包涵

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（6）

係與粒子尺寸減小步驟相關。由於癌症治療中光力治療的重要性，因此對鑑定那此不僅具安定性且能選擇性傳送光敏劑至目標組織中，同時還能大規模地輕鬆製造的新穎光敏劑調製物乃有持續性需求。

Farmer等人之美國專利第4，776，991案號揭示了以大規模方式將血紅素包封在具有狹窄之微脂粒尺寸分布的微脂粒中，其包含有如下組份做爲磷酯類化合物。

（1）氫化大豆磷脂醯膽鹼（〝HSPC〞，約略含有85%二硬脂醯磷脂醯膽鹼及15%二棕櫚醯磷脂醯膽鹼）；

（2）膽甾醇；

（3）負電荷之DMPC；及

（4）α－維生素E。

（Farmer等人之第3欄第52－69行。）這些脂質係於氯仿中混合以形成溶液；再將氯仿蒸發掉以便形成脂質薄膜；在35℃（30－37℃）下邊溫和攪拌地將消菌過之血紅素加入該薄膜中達45分鐘，即可獲得單薄層微脂粒。在4℃（2－6℃）下持繼地旋轉式攪拌該等微脂粒10－16小時，再將該等微脂粒強制通過Microfluidizer™ 以便使多薄層微脂粒散開而產生較大的單薄層微脂粒。Microfluidizer™之交互作用室係維持在5－7℃（第4欄，第1－14行；第7欄，第3－9行及第19－21行）。然而，這些選擇來製造微脂粒之脂質在通過一標準化0.22 1m無菌濾器以減壓過濾來消毒殺菌之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（７）

前，須藉由滲透過速之震盪（已添加鹽液）而暫時性收縮。（第４欄；第１８－２２行；第９欄，第５５－５８行）。

Kappas等人之１９９１年４月２３日公佈美國專利第５，０１０，０７３案號揭示了製備含有金屬卟啉與做爲脂質之蛋磷脂醯膽鹼（〝ＥＰＣ〞）的微脂粒。ＥＰＣ先溶於氯仿中，再加入金屬卟啉，並蒸發該溶液至乾燥。在室溫下使用經磷酸鹽緩衝之鹽液以水合該脂質薄膜，並〝劇烈地旋轉〞該混合物。在４℃下經由離心來收集固體。ＥＰＣ對金屬卟啉之重量比可大於１０（Kappas等人之第６欄,第４６－６５行）。然而Kappas 等人建議在注射之前應將該所得之金屬卟啉微脂粒以超音波處理以防止聚集物產生（第６欄，第６６行到第七欄。第１行）。

Schneider 等人於１９９３年１２月１４日公佈之美國專利第５，２７０，０５３案號係揭示出不含固態粒子及較大的液態聚集物之微脂粒（Schneider 等人之第３欄，第５２－５４行）。然而，卻需要一特殊之合成液體存在（第２欄，第５１－６６行）。舉例之，在第１３及化欄處之實施例２１中，係將５０克兩個此類合成液體的混合物溶解於第三－丁醇中，然後再與０．５克鋅－酞菁溶液混合。藉由動力混合器，將此溶液與１０升已冷卻至4℃之乳糖介質混合以產生藍色微乳白光之分散液。若需要時可藉由已知之分離方法，如膠凝過濾或沈積作用，以從小微脂粒中分離及離析出大微脂粒（第７欄，第１１－

（請先閱讀背面之注意事項填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 12）

6C）、烷基（1－6C）－磺醯基、芳基（6－10C）－磺醯基、芳基（6－10C）、氰基，及－CONR⁵CO－（其中R⁵表示芳基（6－10C）或烷基（1－6C））。然而較佳地，R¹及R²每一個係表示烷氧羰基（2－6C）。

圖1中之R³係獨自地表示烷氧羰基（2－6C）或彼之鹽、醯胺、酯或醯基脲，或表示烷基（1－6C）。較佳地R³係表示－CH₂CH₂COOH或彼之酸、醯胺、酯或醯基脲。

R⁴表示－CH＝CH₂；－CHOR⁴´其中R⁴´表示H或烷基（1－6C），且視需要可經一親水性取代取代；－CHO；－COOR⁴´；

－CH－（DR⁴´）CH₃；

－CH（OR⁴´）CH₂OR⁴´；

－CH（SR⁴´）CH₃；－CH（NR⁴´₂）CH₃；

－CH（CN）CH₃；－CH（COOR⁴´）CH₃；

－CH（OOCR⁴´）CH_3；－CH（鹵基）CH₃；

－CH（鹵基）CH₂（鹵基）；導源於乙烯基之直接或非直接衍生作用之＜12C的有機基；或者

R⁴可組成化學式爲－L－P之1－3四吡咯形態核，其中－L－係選自如下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

於約１００－５００毫升或更少之較小批次時，若以顯著量５００毫升、１升、５升、４０升或更多量來操作將特別有利。經認爲，此體積效應乃由於較大的均化裝置較不易於提供在小規模上即可輕易完成的充份攪拌之故。舉例之，大尺寸的Microfluidize™，比那些較小尺寸者具有較不充份的交互作用室。

在最高至５００毫升的小批次中，莫耳比爲１．０５：３：５的ＢＰＤ－ＭＡ：ＥＰＧ：ＤＭＰＣ　Ｃ亦即比１：８．０光敏劑：磷脂還稍微少的磷脂）可提供最低限度的可接受濾過率。然而，若欲製造大體積的組成物時，較高莫耳比的磷脂將可提供更確實地可信賴之無菌濾過率。而且，在定比例增加之批次中常見的因至少部份之濾過率問題而致的相當效能損失就可避免。

冷保護劑及等滲試劑

任何已知可用於製備凍乾調製物技藝之冷保護劑，如二－或多糖或其他膨鬆劑如賴氨酸都可使用在本發明中。再者，典型地添加以維持與體液等莫耳濃度之等滲試劑也可使用。在較佳具體實施例中，係使用二糖或多糖，並使二者作用爲冷保護劑及等滲試劑。

在更佳之具體實施例中，磷脂（ＤＭＰＣ及ＥＰＧ）、與二糖或多糖之特別組成物可形成一具有特別窄粒子尺寸分佈之微脂粒的微脂粒組成物。若延長脂質薄膜之水合程序，就易於形成較大的微脂粒，或者光敏劑便會開始沈澱

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

。二糖或多糖之添加可提供瞬間的水合作用及供藥物一磷脂錯合物之薄膜沈積的最大表面積。此一薄膜可提供更快的水合，如此，當經由加入水相而開始形成微脂粒時，所形成之微脂粒將具有更小且更均一之粒子尺寸。從輕鬆製造的角度來看，此舉顯著地有利益。

然而，若糖類係存在於本發明之組成物中時，也可行的是，在乾燥之脂質薄膜形成後才加入以做爲水合作用所用之水溶液的一部份。在更佳之具體實施例中，糖類係於水合期間加入於乾燥的脂質薄膜中。

對本目的而言，二糖或多糖化單糖還佳。爲了使本發明之微脂粒組成物的滲透壓保持和血液相似，應加入不大於４－５％單糖。對照下，使用約９－１０％二糖也不會產生無法接受之滲透壓。較高量的二糖可提供較大的表面積，因而，在使脂質薄膜水合期間就可形成較小的粒子尺寸。

據此，本發明之較佳的微脂粒組成物除了光敏劑及ＤＭＰＣ與ＥＰＧ磷脂之混合物外，還含有二糖或多糖。若有二糖或多糖存在時，較佳地係選自乳糖、海藻糖、麥芽糖、麥芽三糖、巴拉汀糖（Palatinose）、乳果糖或蔗糖，而以乳糖或海藻糖較佳。甚而更佳地是微脂粒包含有乳糖或海藻糖。

同時，若存在有二糖或多糖時，其將被調配成個自地約１０－２０個糖對０．５－６．０ＤＭＰＣ／ＥＰＧ磷脂混合物的較佳比例，更佳地係在約１０至１．５－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（19）

劑）組合起來而製備。合適之有機溶劑包括揮發性有機溶劑，如乙醚、丙酮、二氯甲烷、氯仿、哌啶、哌啶－水混合物、甲醇、第三－丁醇、二甲基亞碸、N－甲基－乙－吡咯烷酮、及彼等之混合物。較佳地，該有機溶劑係水不互溶，如二氯甲烷，但水不互溶性並非必須的。在任何情況中，所選擇之溶劑應不僅能溶解脂質薄膜的所有組份，同時與這些組份也不會有顯著程度的反應，否則別方面將有不利影響。

接著，從該所得之溶液中除去有機溶劑，以便藉由對乾脂質薄膜及光敏劑無害之已知的實驗室技巧形成乾燥的脂質薄膜。較佳地係藉將溶液放在真空下直到溶劑蒸發爲止而除掉該溶劑。固體殘留物便是本發明之乾脂質薄膜，脂質薄膜之厚度並沒有界限，但通常係在約３０至約４５毫克／平方公尺中變化，端視固體殘留物之基及玻璃瓶壁的總面積而定。一旦形成薄膜後，即可在水合前貯存很長的期間，較佳地是不大於４至２１天，脂質薄膜貯存期間的溫度並非重要因素，較佳地是在室溫以下，最佳地係在約－２０至約４℃範圍內。

然後，將乾脂質薄膜分散於水溶液（較佳地係含有二糖或多糖）中，並使之均化以形成所需的粒子尺寸。水合步驟期間所用之有效的水溶液實例包括無菌水；不含鈣及鎂之經磷酸鹽緩衝（ｐＨ７．２－７．４）的氯化鈉溶液；９．７５％ｗ／ｖ乳糖溶液；乳糖鹽液溶液；５％右旋糖；或任何其他生理上可接受之具一或多個電解質的水溶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（22）

水合溫度如約３５至４５℃，在無菌過濾期間會使光敏劑沈澱或聚集而導致光敏劑效能損失。

然後，在不超過約３０℃，較佳地在比該於水合步驟中形成之光敏劑－磷脂錯合物的玻璃轉化溫度還低下，更佳地係在低於約２５℃的室溫下，使水合中首度形成之粗糙微脂粒的粒子尺寸均化成更均一的尺寸，再減至範圍在約１５０至３００ｎｍ的較小尺寸。均化步驟期間可使用各種高速度攪拌裝置，例如Microfluidizer™，舉例之有Microfluidizer™型號１１０Ｆ；超音波器；高切削力混合器；均化器；標準化實驗室搖動器。

頃發現，均化溫度應在室溫下或更低，亦即１５－２０℃。在較高之均化溫度下，例如約３２－４２℃，由於如預期般增加了流動性；所以微脂粒組成物之相對濾過率起初會增進；但是意想不到地，由於粒子尺寸的增加。隨著連續攪拌而使相對濾過率趨於減低。

較佳地可使用一高壓裝置如Microfluidizer™來攪拌。在微流化作用中，流體通過高壓式交互作用室的短時間內會產生大量熱。在交互作用室中，兩股高速下之流體股體會以９０度角互相碰撞。當微流化溫度增高時，膜的流動性也會增加，如預期般此舉最初會使粒子尺寸之減小變得較輕鬆容易。舉例之，在最初幾次的通過Microfluidizer 裝置中濾過率可增加四倍。雙層膜流動性之增加會促道粒子尺寸減小，而使得最終組成物之過濾變得較容易。在最初數個通次中，此增加之流動性機製將有利地支配著

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

表 1

調製物

組份	莫耳比 1.05:3:5	莫耳比 1.0:3:5	莫耳比 1.0:3:7
光敏劑	0.21克	0.21克	0.21克
EPG	0.65克	0.68克	0.68克
DMPC	0.94克	0.99克	1.38克
丁基化羥基甲苯（〝BHT〞）	0.0002克	0.0002克	0.0002克
抗壞血酸 6-軟脂酸酯	0.002克	0.002克	0.002克
可注射之乳糖 NF結晶	10克	10克	10克
注射用水適量	100毫升	100毫升	100毫

根據下列方法試驗此三個批次之濾過率；將微脂粒組成物通過Microfluidizer™三次後，用注射器抽回試樣。抽回之試樣體積係根據該組成物濾過率的肉眼判斷而定。此注射器係連接到－０．２２μｍ親水性濾器，然後再放置於注射器泵內。活塞的移動速率則設定在１０毫升／分鐘，收集濾出液直到濾器被大的微脂粒聚集物阻塞爲止。測量濾出液體積並記錄成毫升／平方公分。其結果係摘述於下表２中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（31）

表 2

調製物（BPD-MA:EPG:DMPC）	總液體濃度（%w/v）	濾過率（克／平方公分）
莫耳比1.05:3:5	1.59	1.57
莫耳比1.0:3:5	1.67	3.58
莫耳比1.0:3:7	2.06	12.6

表1顯示出，第一個調製物（其脂質比1：8.0光敏劑／DMPC－EPG脂質混合物還稍微小一些）之濾過率係小於第二個調製物（其具有1：8.0莫耳比）約2.3倍，且小於1：10.0莫耳比之第三個調製物約8倍。圖3係顯示以克／平方公分之濾過濾對總液體濃度（%，w／v）之繪圖。令人驚奇地其關係竟是線性，且γ－平方爲0.9985。從此繪圖中可獲得下列之實驗方程式：

濾過率＝〔23.36總液體濃度（%，w／v）－35.51〕

根據此方程式之斜度，DMPC或EPG脂質每增加1克時，即可使微脂粒調製物之濾過率達成23倍之增進。此繪圖進一步指出，若總液體濃度小於1.52%，且BPD－MA光敏劑濃度爲2.1毫克／毫升，該微脂粒組成物將不能再經由0.22μm濾器過濾。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（32）

實施例2

定比例增加之批次的濾過率及效能

在室溫下（約20℃）使用莫耳比1：3：5（光敏劑）：EPG：DMPC）製備大批次之BPD－MA微脂粒（1．2升，亦即12倍實施例1之100毫升批次）。該組成物之含量係如下表3般說明

表3

組份	量	莫耳比	莫耳數	分子量
BPD-MA	2.60克	1	0.00362	718
EPG	8.38克	3	0.01086	772
DMPC	12.26克	5	0.01811	677
BHT	0.0024克	－	－	－
抗壞血酸6-軟脂酸酯	0.024克	－	－	－
可注射之乳糖NF結晶	120克	－	－	－
注射用水適量	1.2升	－	－	－

在此大批次中係使用二倍厚度的脂質薄膜以便提供莫耳比爲1：8．0的更激烈試驗。如下表4所示般，該結果與1／12批次且僅具有稍微小的DMPC及EPG脂質者比較時，顯示了顯著增進之濾過率。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（33）

表4

效能

調製物（BPD-MA: PG:DMPC）	批次大小（毫升）	濾過率（克/平方公分）	預過濾	後過濾
莫耳比 1.05:3:5	100	1.57	2.11	2.10
莫耳比 1:3:5	100	3.58	2.05	2.02
莫耳比 1:3:7	100	12.60	2.11	2.23
莫耳比 1:3:5	1,200	5.00	2.09	2.08

些微地增加脂質含量會大大地增加微脂粒組成物之濾過率。而且，產量將接近１００％，並在無菌過濾後還可維持９９．５％（藉由ＨＰＬＣ分析）光敏劑效能。

實施例３

水合溫度

藉使用不同的薄膜水合溫度以製備４個批次之各具有相同光敏劑／ＤＭＰＣ－ＥＰＧ脂質莫耳比（１．０５：３：５）的ＢＰＤ－ＭＡ微脂粒組成物。此４個批次之數

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（34）

據則示於下表5中，並相互比較以說明效能損失與薄膜水合溫度的關係。

表5

批次	水合溫度（℃）	效能損失（%）
1	30	9.5
2	室溫（約25℃）	4.8
3	30	16.7
4	40	85.0

此結果顯示出，水合溫度增高超過室溫時，將與光敏劑效能顯著地損失有關聯。

實施例4

提高均化溫度的效果

使用兩個0.53升批次（光敏劑：EPG：DMPC：1.05：3：5）來研究濾過率與均化溫度之間的關係。如實施例1般，組成物係使用45℃水合溫度及具有設定在35℃之出口溫度的Microfluidizer™而製備。這些數據顯示出，在高水合及均化溫度下，如預期般於最初通過Microfluidizer™（#1或#2）後BPD-MA微脂粒組成物之相對濾過率會增加，但接著額外的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（35）

通次（＃2至＃4）後則會減小，如下表所示：

表6

通次＃	濾過率（毫升／平方公分）
1	0.10
2	0.27
3	0.22
4	0.19

使用第二個0.53升批次（光敏劑：EPG：DMPC＝1.05：3：5以研究通過Microfluidizer™之次數、濾過率、與粒子尺寸分佈之間的關係。在此一批次中皆使用高水合溫度（40℃）與高均化溫度（Microfluidizer™出口溫度設定在42℃）。數據則列於表7中。

表7

通次＃	濾過率（毫升／平方公分）	粒子尺寸分佈
1	N／A	710
2	N／A	710
3	0.25	265
4	0.25	250
5	0.50	250
6	0.50	247

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（36）

7	0.30	302
8	0.25	302
9	0.25	295

此數據顯示出，如預期般通次#3至#5會增加濾過率，但在通次#6至#9又降回原來的值。對照下，組成物中之微脂粒的平均粒子尺寸則從通次#1的710nm減低至在通次#6下如247nm般小。然而，當再進行額外的通次時，粒子尺寸則意想不到地增至約300nm。

實施例5

本發明之微脂粒的製備

在室溫下（約20℃）使用下列一般性步驟製備－100毫升批次之BPD－MA微脂粒。將BPD－MA，丁基化羥基甲苯（〝BMT〞），軟脂酸抗壞血酸酯，及磷脂DMPC與EPG溶解於二氯甲烷中。光敏劑：EPG：DMPC之莫耳比爲1.0：3：7，且具有下列組成物：

光敏劑	0.21克
EPG	0.68克
DMPC	1.38克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（37）

ＢＨＴ	０．０００２克
抗壞血酸６－軟脂酸酯	０．００２克
可注射之乳糖ＮＦ結晶	１０克
注射用水，適量	１００毫升

使用上述之調製物時，總脂質濃度（％ｗ／ｖ）係約２．０６。經由－０．２２μｍ濾器過濾該所得之溶液，然後使用旋轉式蒸發器於真空中乾燥。持續乾燥直到固體殘留物中之二氯甲烷的量不再由氣相層析法偵測到爲止。

接著，製備－１０％乳糖／注射用水之溶液，並經由０．２２μｍ濾器過濾。讓乳糖／水溶液維持在室溫（約２５℃）下，而不用加溫至約３５℃溫度，以便加入於該含有光敏劑／磷脂之固體殘留物的瓶中。在室溫下將此固體殘留物分散於１０％乳糖／水溶液中，攪拌約１小時，並通過Microfluidizer™均化器三至四次，而出口溫度控制至約２０－２５℃。然後，經由０．２２μｍDurapore，親水性濾器過濾該溶液。

藉由下列步驟試驗此批次之濾過率。待微脂粒組成物已通過Microfluidizer™三次之後，用注射器抽回試樣。抽回之試樣體積約２０毫升，端視該組成物之濾過率的肉眼評估及微脂粒品質的評估而定。注射器係連接到０．２２μｍ親水性濾器上，然後再放於注射器泵內。活塞的移動速率設定在１０毫升／分鐘，收集濾出液直到濾器被大的微脂粒聚集物阻塞爲止。測量濾出液並以毫升／

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（38）

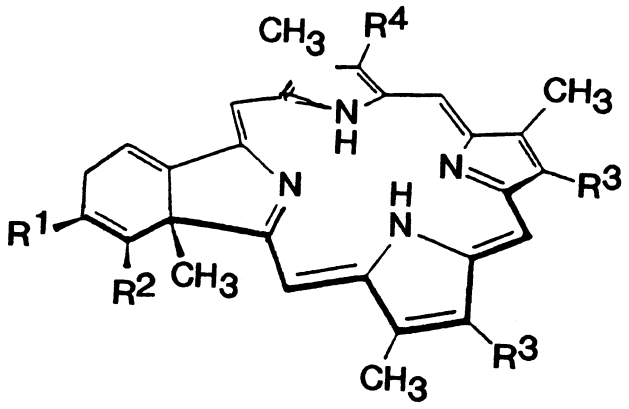
平方公分或克／平方公分記錄。

該組成物以克／平方公分表示之濾出率典型地係大於約１０。而且，經由ＨＰＬＣ分析產量係約１００％，且典型地縱使無菌過濾後也還能保持光敏劑效能。平均粒子尺寸係在約１５０至約３００ｎｍ（±５０ｎｍ）中變化。

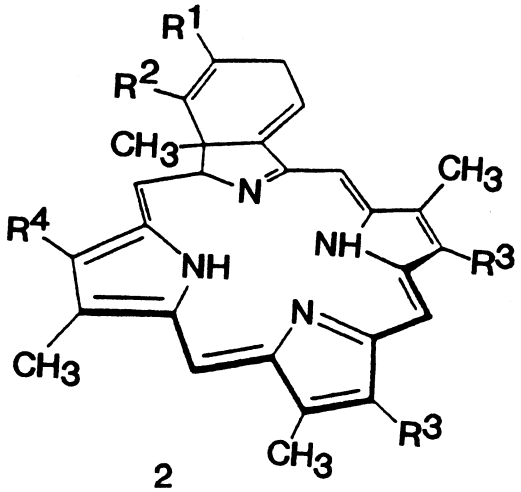
熟諳此藝者將清楚知悉，只要不違背本文以下主張之本發明範圍，皆可進行該所揭示說明之主題物質的修正及／或變異。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

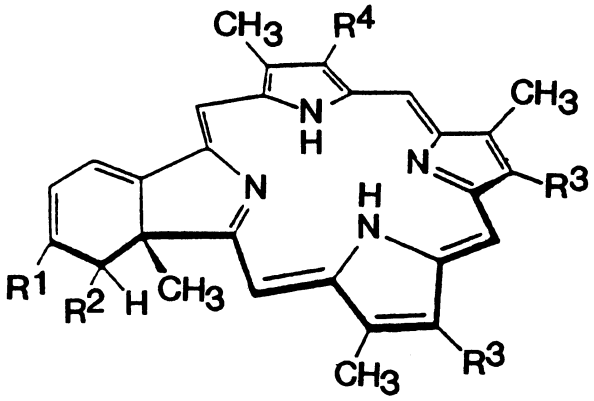
經濟部中央標準局員工消費合作社印製


CH3
R4
CH3
N
H
N
R3
R1
H
N
R2
CH3
CH3
R3

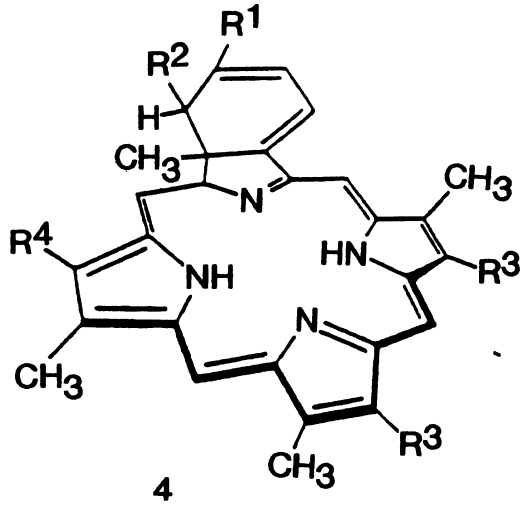
1


R1
R2
CH3
N
CH3
R4
NH
NH
R3
N
CH3
R3
CH3

2

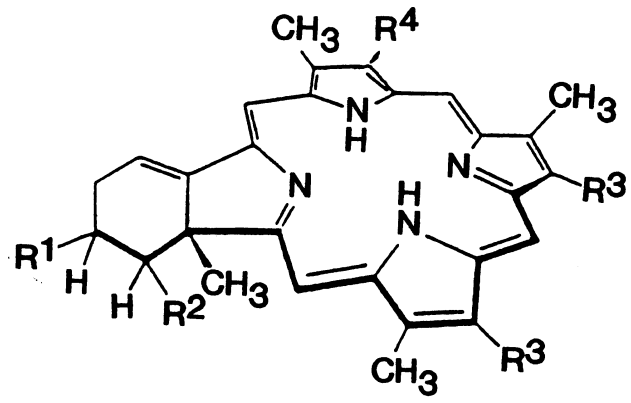

CH3
R4
N
H
CH3
N
R3
H
N
R1
R2
H
CH3
CH3
R3

3


R1
R2
H
CH3
N
CH3
R4
HN
NH
R3
N
CH3
R3
CH3

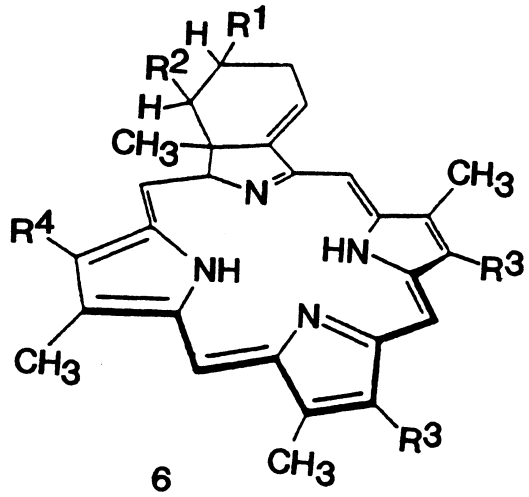
4

圖 1A


CH3
R4
N
H
CH3
N
R3
H
N
R1
H
H
R2
CH3
CH3
R3

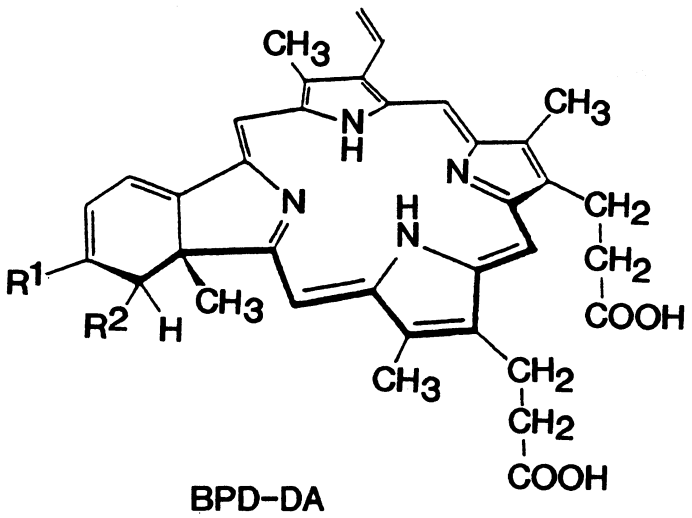
5

或

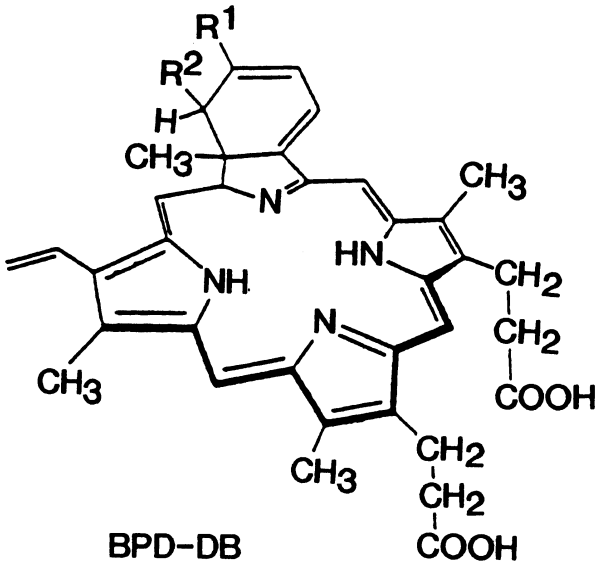

H
R1
R2
H
CH3
N
CH3
R4
NH
HN
R3
N
CH3
R3
CH3

6

圖 1B

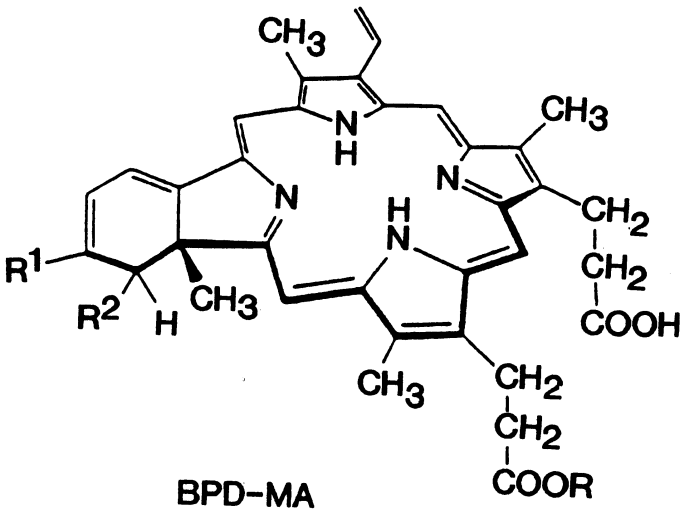


BPD-DA



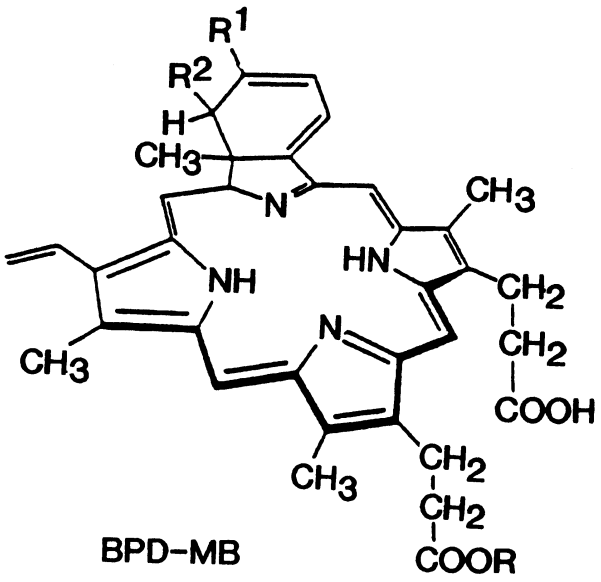
BPD-DB

圖 2A



BPD-MA

及



BPD-MB

圖 2B

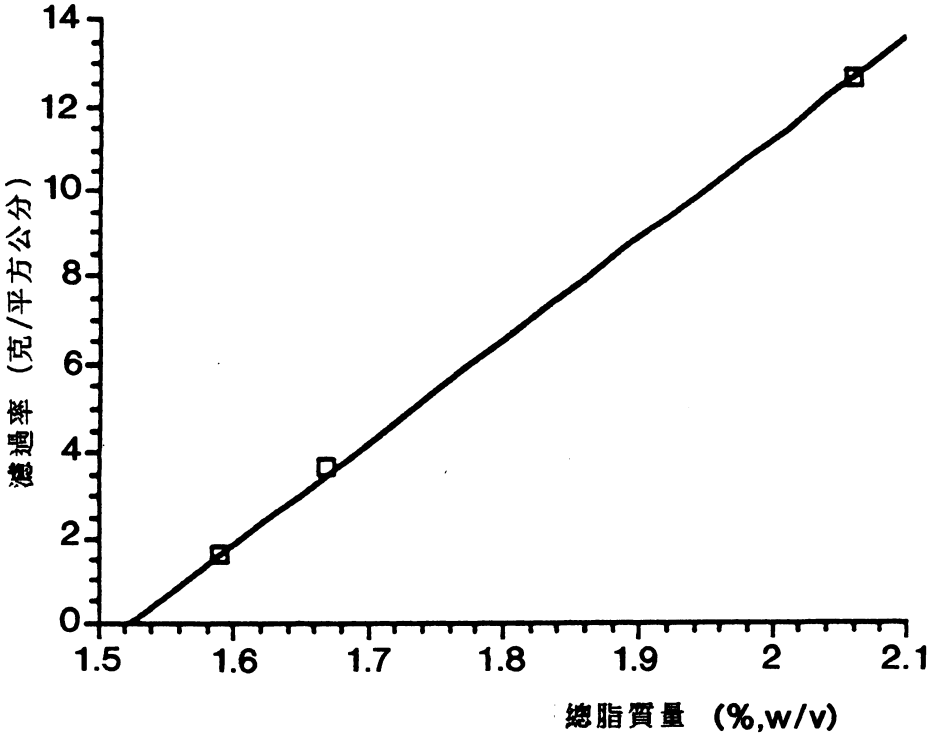
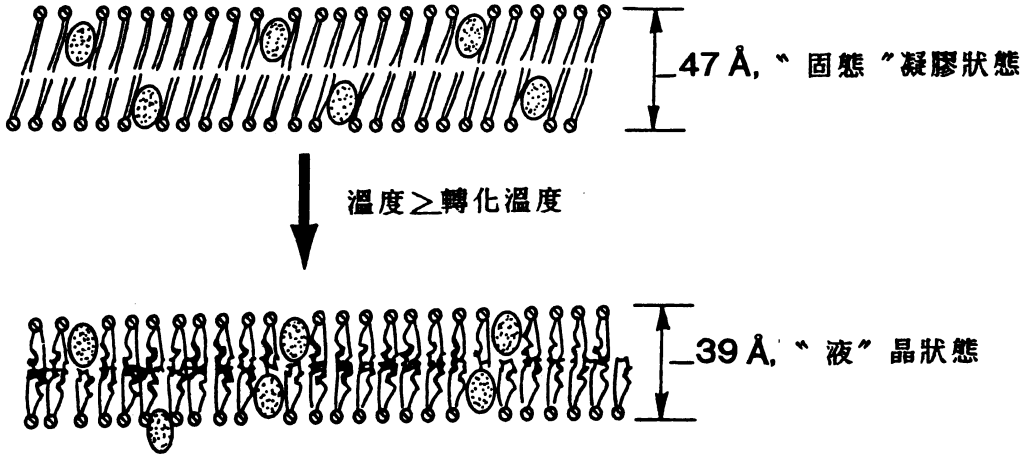


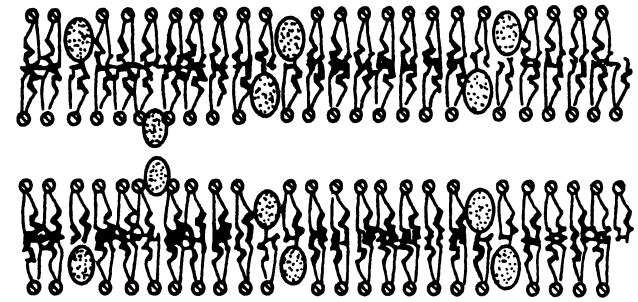
圖 3

步驟 1 ：在高溫下光敏劑從脂質雙層中被壓擠出。



步驟 2 ：兩個光敏劑壓擠出之胞的聚集作用

（圖片只顯示出部份的外双層之胞）



= 在低溫下具有所有－反式直鏈構型之脂質分子。

= 在高溫下具有笨拙構型脂質分子。

= 疏水性光敏劑分子。

圖 4

溫度對聚集作用之影響的建議機製。

A7
B7

修正 90.9.21
補充

五、發明說明（ 1）

發明範圍

本發明係關於含有摻入了卟啉光敏劑之微脂粒的改良藥學組成物，及供製造這些微脂粒之方法。特定言之，本發明係關於包含氫化－單苯並卟啉光敏劑及一含有蛋磷脂醯甘油（〝ＥＰＧ〞）與二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼（〝ＤＭＰＣ〞）之磷脂混合物的藥學性微脂粒組成物，其中光敏劑：磷脂之莫耳比約１：７．０或者是更多的磷脂。該等微脂粒係以粒子尺寸範圍爲約１５０至３００ｎｍ的方式製得。

光敏化微脂粒組成物可藉由照射而用來居間調介不需要之細胞或組織或是其他不想要物質的破壞作用；或者可經由螢光偵測彼等之存在。本發明實務中所用之更佳的氫化－單苯並卟啉光敏劑係包括那些具有一或多個範圍在６７０－７８０ｎｍ之光吸收最大值者。

相關技藝之說明

近年已知悉卟啉，尤其是血卟啉及血卟啉衍生物（ＨＰＤ）之用途，當其與光組合時可全身性地用來的治療及診斷有害細胞。卟啉在有害組織中具有〝定域〞的自然趨勢，藉此當彼等被照射時會吸收某些波長的光，因而可藉由螢光的位置而提供偵測腫瘤的工具。據此，含有卟啉之製劑使可用來診斷並偵測腫瘤組織。（參閱〝Porphyin Photosenitization〞，Plenum Press（Kessel等人，編著，１９９３年））。再者，當卟啉暴露於一適當波長之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 3 ）

劑都是粗糙的血卟啉衍生物，也可稱之爲血卟啉衍生物（〝ＨＰＤ〞）或Lipson衍生物，彼係如Lipson等人之J. Natl.,Cancer Inst.,２６期第１－８頁（１９６１年）所揭示般製備。如美國專利第４，６４９，１５１案號；４，８６６，１６８案號；４，８８９，１２９案號；及４，９３２，９３４案號所揭示般純形態之ＨＰＤ活性組份則係由Dougherty 及其共同工作者所製備，其係藉由調整ｐＨ以引起聚集作用，接著再回收聚集體而製備。純形態之此產物係在Photfrin®，porfimer sodium 之商標不必經臨床上使用。

本發明之內文中特別感興趣的是一組經改質之卟啉，已知爲〝綠卟啉〞（Ｇｐ），彼具有一或多個在６７０－７８０ｎｍ之間之光吸收最大值。經顯示，這些Ｇｐ化合物在低於那些血卟啉或ＨＰＤ所需之濃度下即可給予細胞毒素對抗目標細胞。Ｇｐ化合物可藉在適當條件下使原卟啉與和種乙炔衍生物進行Diels-Alder 反應而獲得。較佳形態之Ｇｐ係氫化－單苯並卟啉衍生物〝ＢＰＤ´ｓ〞）。ＧｐＢＰＤ之製備與用途係揭示於美國專利第４，９２０，１４３案號及４，８８３，７９０案號中，藉此，將併入本申請案供參考。

雖然卟啉化合物在贅瘤組織中具有定域的天然能力，同時與正常之周圍組織也劃分清礎，但卟啉光敏劑之選擇性仍會有些微的限制。此乃因爲腫瘤細胞通常包括有一些不同的組份，例如有害細胞、血管系統、巨噬細胞、纖維

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 5 ）

物作用而優先地與過度增生性組織如腫瘤交互作用。在此一方法中，若與溶解在水溶液中之光敏劑比較時，經由腫瘤吸收之卟啉選擇率會增加。參閱Zhou等人之Supra。

據此，血卟啉及血卟啉二甲基酯已被調製成二棕櫚醯磷脂醯膽鹼（ＤＰＰＣ）單薄層胞及二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼（ＤＳＰＣ）與二硬脂醯磷脂醯（ＤＳＰＣ）之微脂粒。Zhou等人之Supra；Ricchelli 之New Directions in Photodynamic Therapy，８４７期：第１０１－１０６頁（１９８７年）；Mil-anesi 之Int.J.Radiat.Biol.５５期：第５９－６９頁（１９８９年）。同樣地，HP. Photofrin® porfimer sodium，及四苯並卟啉也已被調製成由蛋磷脂醯膽鹼（ＥＰＣ）所組成之微脂粒。Johnsou 等人之Proc. Photodynamic Therapy：Mechanisms II，Proc.SPLE-Int.Soc.Opt.Eng.１２０３期：第２６６－８０頁（１９９０年）。再者，也已製造出含有卟啉光敏劑，二糖或多糖，及一或多個磷脂（如ＥＰＧ及ＤＭＰＣ）的凍乾藥學調製物。這些調製物一旦與合適之水性媒液重新組織時便形成微脂粒，其係揭示於Desai 等人於１９９２年２月６日申請之美國專利申請案系列案號０７／８３２，５４２（目前已放棄權利而讓渡於在３７ ＣＦＲ１．６２下申請之連續申請案）。

當Desai 等人之方法應用在較大批次，亦即５至１０升或更多，最高至１００－２００升時，將觀察到效能的減低，此乃由於無菌過濾步驟期間產品損失之故。此損失

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 8 ）

１７行）。

因此，還是需要一大規模方法以製造含有光敏劑的ＤＭＰＣ／ＥＰＧ微脂粒（其粒子尺寸足夠小），如此大量的含該等微脂粒之藥學組成物就可以有效率方式輕易地通過標準化０．２２Ｔｍ無菌濾器而無菌地過濾，並且也無需製備Kappas等人之合成脂質。

發明摘述

本發明係關於一種供製造含有微脂粒之藥學組成物的方法。該等微脂粒包含一治療上可接受量之氫化－單苯並卟啉光敏劑及－含有蛋磷脂醯甘油（〝ＥＰＧ〞）與二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼（〝ＤＭＰＣ〞）之磷脂混合物。製造此類微脂粒的方法包括步驟：

ａ．在有機溶劑存在下以莫耳比約１：７０或有更多磷脂組合該光敏劑及該磷脂；

ｂ．除去有機溶劑以便形成一脂質薄膜；

ｃ．在低於約３０℃之溫度下用水溶液使該脂質薄膜水合，以便形成含有光敏劑－磷脂錯合物之粗糙微脂粒；以及

ｄ．在低於約３０℃之溫度下均化或減小該等粗糙微脂粒之粒子尺寸至約１５０至３００ｎｍ之粒子大小範圍內。

本發明之水合及均化／減小步驟〝ｃ〞及〝ｄ〞較佳地係在低於光敏劑：ＤＭＰＣ／ＥＰＧ磷脂混合物錯合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 9 ）

之玻璃較化溫度下進行。

使水合溫度及均化／減小步驟維持在低於３０℃之溫度係不被期望會產生較小的粒子尺寸。事實上，本發明係與已知之知識背道而馳，因已知之知識是，藉由增加（而非減低）這些溫度即可達到小的粒子尺寸。參閱Lee 等人之〝Size Distribution of Liposomes by Flow Field-Flow Fractionation〞，J Pharm &Biomed Analysis, １１期：第１０頁，第９１１－２０頁（１９９３年），程式（６）顯示出粒子直徑〝ｄ〞係與溫度〝Ｔ〞成反比，且圖６ｂ也顯示了微脂粒製劑Ｉ（在約７０℃下製備）具有比製劑ＩＩ（在約２３℃下製備）還小的粒子尺寸。

本發明同時也涵蓋彼等藥學組成物，其包含該等含有氫化－單苯並卟啉光敏劑及ＤＭＰＣ與ＥＰＧ磷脂之混合物的微脂粒，其中光敏劑－磷脂之莫耳比約１：７．０或者有較多的磷脂，且其具有約１５０至３００ｎｍ之粒子尺寸。

這些微脂粒組成物可提供氫化－單苯並卟啉光敏劑幾近１００％的包封，此舉是很昂貴的且通常還需要一複雜的合成步驟。因此，並不需要修改，而且只有非常少的光敏劑會浪費。再者，由於彼等的小粒子尺寸，本發明之微脂粒將可展現增進之濾過率，此在５００毫升至１升或更多量之大規模批次製造上是很重要的），以及增進之光敏劑效能保持性。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 10）

圖之簡略說明

其化目標，特徵及優點將由下列各種具體實施例及隨附之圖來說明，其中：

圖１．係顯示本發明之微脂粒調製物中所用綠卟啉（Ｇｐ）的結構。

圖２．係顯示圖１中化學式３及４之氫化－單苯並卟啉衍生物（ＢＰＤ´ｓ）的四個較佳形式之結構。

圖３．係爲濾過率對液體濃度之關係的圖式。

圖４．係顯示關於溫度對氫化－單苯並卟啉光敏劑之聚集物的影響之建議機製。

發明說明

本發明係關於一種其具有氫化－單苯並卟啉光敏劑之藥學性微脂粒調製物，彼可用於腫瘤之光力治療或診斷上，或者是用於各種其他治療應用。微脂粒是含有截留了水性容積之完全密封的脂質雙層膜。典型地，一旦添加水溶液或乾燥脂質薄膜後，即可自然地形成微脂粒。

本發明之微脂粒可爲具有單一個膜雙層之單薄層胞，或具有多個膜雙層之多薄層胞；每一雙層係藉由一水層而與下一個分開。微脂粒雙層係由兩個具有疏水性〝尾端〞區域及親水性〝頭部〞區域之脂質單層所組成。膜雙層的結構係爲，脂質單層之疏水性（非極性）〝尾端〞朝向雙層的中心，而其親水性〝頭部〞則使自己朝向水相。單薄層或多薄層或其他形式之微脂粒都可用於本發明之演練中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

修正補充 本 年 月 日

A7
B7

五、發明說明（ 11）

。

在微脂粒藥物傳送系統中，親水性治療劑可被截留在微脂粒的水相，再投藥給病患。除此之外，若治療劑係親脂性，則可與脂質雙層相組合。微脂粒可用來協助使藥物射靶至活性位置上，或是用來溶解非經腸方式投藥之疏水性藥物。典型地，本發明之氫化－單苯並卟啉光敏劑是相當具疏水性，並可形成安定之光敏劑－脂質錯合物。

本發明之微脂粒擁有某些特質使彼等非常適於傳送氫化－單苯並卟啉光敏劑。本發明所製成之微脂粒會〝快速破裂〞，如此，在活體外光敏劑－微脂粒組成物是呈安定性；但活體內投藥時，光敏劑會快速地釋出而進入與血清脂蛋白質相關聯之血液流內。頃相信，此舉可抑制光敏劑在非目標組織（如肝）中累積。

光敏劑

本發明演練中所用之光敏劑包括了揭示於美國專利第4，920，143案號及第4，883，790案號中之氫化－單苯並卟啉（即所謂的〝綠卟啉〞或〝Gp〞化合物）。典型地，這些化合物具有一或多個在約670－780nm之光吸收最大值，且有很差的水溶性（小於，1毫克／毫升）或水不溶性。Gp較佳地係選自那些具有圖1所示之化學式1－6中之一個的化合物，彼等之混合物，及彼等之金屬化形態及標記形態。

在圖1中，R^1及R^2可獨立地選自烷氧羰基（2－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

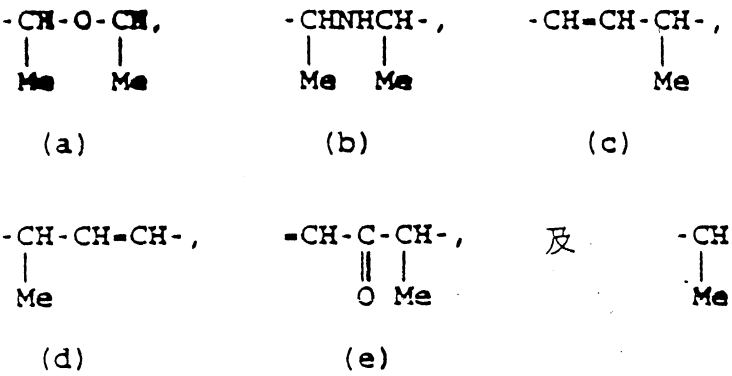
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

修正 90.9.21
補充 本

A7
B7

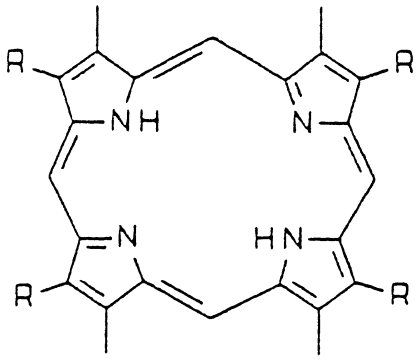
五、發明說明（ 13）



(a) (b) (c)

(d) (e) 及 (f)

而P係第二個Gp，其爲化學式1－6中之一個，但卻缺少R^4且經由被R^4佔據之位置而與L共軛；或者P表示另一個卟啉基。當P係另一個卟啉基時，較佳地具有如下化學式：



其中：每一R獨自地表示H或低碳烷基（1－4C）；

在毗鄰環上所示之未被佔據的四個鍵中之兩個係與R^3連接；

而剩餘未被佔據之鍵中的一個則與R^4連接；以及

另一個是連接到L上；

但條件是，若R^4表示－CH＝CH_2時，兩個R^3基則不能表示烷氧羰基－乙基。此類化合物之製備係揭示於美國專利第4，920，143案號及4，883，790案號中，此二個專利將併入本文供參考。

甚而更佳地是命名爲苯並卟啉衍生物（＂BPD´s

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 14）

〞）之氫化－單苯並卟啉化合物。ＢＰＤ´ｓ係化學式１－３或化學式１－４重排產物的水解形態，或部份水解形態，其中Ｒ³中之１或兩個受保護的羧基將被水解。更佳的是在圖２中稱之爲ＢＰＤ－ＭＡ之化合物，其具有兩個相等的活性部位異構物。

很多令人滿意之氫化－單苯並卟啉光敏劑，如ＢＰＤ－ＭＡ，不僅不溶於在生理ＰＨ´ｓ下的水，同時也不溶於（１）藥學上可接受之水性－有機潛溶劑，（２）水性聚合物溶液，及（３）界面活性劑／微胞溶液。然而，此類光敏劑還是可藉由微脂粒組成物以適於非經腸投藥形態被溶解。舉例說明之，ＢＰＤ－ＭＡ可藉使用一適當之磷脂混合物在濃度約２．０毫克／毫升下溶解於水溶液中以形成包封之微脂粒。

脂質

本發明之微脂粒包含一常遇到之脂質，如二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼（〝ＤＭＰＣ〞）及蛋磷酯醯甘油（〝ＥＰＧ〞）的混合物。ＤＭＰＣ的存在是很重要，因其在組成物中係形成微脂粒的主要組份，而這些微脂粒可將不溶之氫化－單苯並卟啉光敏劑溶解並包封於脂質雙層內。ＥＰＧ的存在也是很重要；因爲此脂質的負電荷，極性頭部可防止微脂粒聚集。

除了ＤＭＰＣ及ＥＰＧ外也可含有其他磷脂。可摻入於本發明之微脂粒中的合適地額外磷脂之實例包括磷脂醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 15）

膽鹼（ＰＣｓ），其涵蓋了二棕櫚醯磷脂醯膽鹼（ＤＰＰＣ）與二硬脂醯磷脂醯膽鹼（ＤＳＰＣ）之混合物。合適的磷脂醯甘油（ＰＧｓ）包括二肉豆蔻醯磷脂醯甘油（ＤＭＰＧ）、ＤＬＰＧ及其類似物。

其他形式之合適脂質也可包括磷脂醯乙醇胺（ＰＥｓ）、磷脂酸（ＰＡｓ）、磷脂醯絲氨酸、及磷脂醯肌醇。

氫化－單苯並卟啉光敏劑對ＤＭＰＣ／ＥＰＧ磷脂混合物的莫耳比可如１：７．０般低，或者也可含有較高比例之磷脂，如１：７．５。較佳地，此莫耳比是１：８或更多磷脂，例如１：１０、１：１５或１：２０。此莫耳比端視所使用之正確的光敏劑而定，但須確使有足夠數目的ＤＭＰＣ及ＥＰＣ脂質分子存在，以便與氫化－單苯並卟啉光敏劑分子形成安定之錯合物。當脂質分子的數目不足以形成安定錯合物時，脂質雙層之親脂相會漸漸被光敏劑分子飽和。接著，在方法條件中任何輕微的變化將迫使一些早先已包封入之光敏劑從胞中洩漏出而到脂質雙層表面上，或甚而跑入水相中。

若氫化－單苯並卟啉光敏劑之濃度足夠高時，彼將確實地從水層中沈澱析出，而促使微脂粒聚集。愈聚集時就會有愈大的平均粒子尺寸，並愈難以無菌或殺菌過濾。因此，如下文實施例１所說明般，縱使莫耳比只有很小的變化，對達成本發明所要之增進的濾過率也是很重要。

據此，脂質含量稍微增加時可增加小粒子形成及維持的能力，進而可顯著地增加微脂粒組成物之濾過率。相對

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 18）

4．0之比。在具體實施例之一中，一較佳的但並不受限制之調製物係含有濃度比個別地在約10對0．94：1．88至約0．65－1．30的乳糖或海藻糖及DMPC與EPG之混合物。

組成物中有二糖或多糖時，不僅易於產生具有相當小且窄粒子尺寸範圍的微脂粒，同時也可提供一其中之氫化－單苯並卟啉光敏劑可以有效方法安定性摻入之微脂粒組成物，亦即包封效率約略在80－100%。而且，以糖類製得之微脂粒典型地可展現增進之物理及化學安定性，如此，不管是做爲重新組成之微脂粒懸浮液或凍乾之粉末時一旦長久貯存時微脂粒可使摻入之氫化－單苯並卟啉光敏劑
化合物維持不漏，。

賦形劑

在微脂粒組成物中，其他視需要之成份包括小基的無毒性輔助物質，如抗氧化劑，亦即丁基化羥基甲苯，α－維生素E及軟脂酸抗壞血酸酯；pH緩衝劑，亦即磷酸鹽，甘油及其類似物。

製備

含有如本文所說明之經選擇之氫化－單苯並卟啉光敏劑的微脂粒係藉在有機溶劑存在下將光敏劑與DMPC及EPG磷脂（及任何其他視需要之磷脂或賦形劑如抗氧化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 20）

液。然而，較佳地，此水溶液應無備。水合期間所用之水溶液體積變化很大，但不應大於約９８％也不應小於約３０－４０％。有效體積的典型範圍係從約７５％至約９５％，較佳地約８５％至約９０％。

一旦水合時，一摻合了治療上有效量之氫化－單苯並卟啉光敏劑一磷脂錯合物之粗糙微脂粒即可形成。〝治療上有效量〞係可寬廣地變化，端視欲治療組織，及其是否會連結到特定目標之配位體（如抗體或免疫性活性片斷）上而定。須注意的是，用於選擇性光力治療之各參數係相互關連的。所以，治療上有效量也應相對於各種參數，如光力治療中所用之光流量，光照射，光持續期間，及投服光敏劑與治療性照射之間的時間間隔而做調整。一般而言，所有這些參數都是調整到，對被視爲不想要之組織（如新血管或腫瘤組織）可產生顯著的損害，但不會顯著地損害到周圍組織；或是調整到能觀察此一不想要組織但不會顯著損及周圍組織。

典型地，治療上有效量係表示可產生氫化－單苯並卟啉光敏劑之劑量在約０．１至約２０毫克／公斤者，較佳地約０．１５－２．０毫克／公斤，更佳地約０．２５至約０．７５毫克／公斤。較佳地，組成物中之光敏劑的ｗ／ｖ濃度範圍從約０．１至約８．０－１０．０克／升；若混合物變成稠凝膠時，就不可能藉由一般方法處理或配藥給病人。最佳地，濃度係在約２．０至２．５克／升。

水合步驟應在不超過約３０℃，較佳地係低於該所形

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 21）

成之光敏劑－磷脂錯合物的玻璃轉化溫度，更佳地係在室溫下或更低，亦即１５－２０℃下進行。光敏劑－脂質錯合物之玻璃轉化溫度可藉使用微分掃描微卡計測量。

根據一般性預料，當使用較高溫度時物質的水溶解度應該會增加；在該錯合物之轉化溫度附近的溫度下，脂質膜易於進行相轉變而從〝固態〞凝膠狀態變成預轉變狀態，最終將變成更〝流體〞之液晶狀態。然而，在這些較高溫度下，不僅會使流動性增加，同時也使得相分離程度及膜缺陷比例增加。此舉將使光敏劑從膜內部洩漏到界面，甚而洩出而進入水相的洩漏程度增加。一旦顯著量的微脂粒洩漏發生時，縱使條件上有輕微變化，如很小的溫度降落，也會改變平衡使偏向於水〝溶解度而有利於光敏劑沈澱。而且，一旦典型的水不溶性光敏劑開始沈澱時，就不可能再包封於脂質雙層內。頃認爲，此沈澱物乃顯著地成爲濾過率問題的因素。

再者，在〝固態〞凝膠狀態之脂質雙層的一般性厚度（４７Å）會隨著在轉變成〝液〞晶狀態時而減小至３７Å，因而使供用於氫化－單苯並卟啉光敏劑佔據之截留容積縮小了。較小的〝房間〞係不能容納大體積的光敏劑，因此，光敏劑就從飽和之脂質雙層空隙中被壓擠出。在滲出光敏劑的過程中，任何二或多個胞便會聚集在一起，而產生了和粒子尺寸減小及輕易地無菌過濾相關的另類困難。參考圖４有關－建議機製之圖解，可說明此令人驚奇之溫度對光敏劑微脂粒聚集作用的影響。而且，使用較高的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 23）

方法程序。

然而，當通次及溫度二者皆增加時，會有更多的疏水性氫化－單苯並卟啉光敏劑分子從微脂粒中被壓擠出，因而增加了微脂粒聚集成較大粒子的趨勢。在胞之聚集作用開始支配方法程序的時候，粒子尺寸就無法再進一步減小。令人驚訝地，然後粒子尺寸將透過聚集作用而確實地趨向於成長。

基於此一理由，在本發明方法中，待組成物通過最大攪拌區域，亦即Microfluidizer™裝置的交互作用室之後，均化溫度將被冷卻並維持在不大於室溫之溫度下。一適當之冷卻系統可輕易地提供給任何標準化攪拌裝置（其中會發生均化作用），亦即Microfluidizer™，例如可藉使冷水循環到圍繞在混合室或其他最大湍動區域的適當冷卻套管中。雖然此類高壓裝置所用之壓力並沒有界限，但壓力從約１０，０００至約１６，０００ｐｓｉ卻是不尋常的。

至於最後之步驟，本發明之組成物較佳地係經由一具有非常小之微孔尺寸（亦即０．２２μｍ）的濾器而無菌地過濾。無菌過濾期間所用之過濾壓力可在寬廣範圍內變化，端視組成物之體積、密度、溫度、濾器形態、濾器微孔尺寸、及微脂粒的粒子尺寸而定。然而，可做爲指南之典型的一套過濾條件乃如下列：過濾壓力爲１５－２５ｐｓｉ；過濾負載量０．８－１．５毫升／平方公分；及過濾溫度約２５℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 24）

典型的一般性步驟乃如下列之額外實例般詳細說明：

（１）經由一疏水性，０．２２μｍ濾器無菌地過濾有機溶劑。

（２）將ＥＰＧ、ＤＭＰＣ、氫化－單苯並卟啉光敏劑、及賦形劑加入已過濾之有機溶劑中，以使賦形劑及光敏劑溶解。

（３）經由０．２２μｍ疏水性濾器過濾該所得之溶液。

（４）將濾出液轉移至旋轉式蒸發器裝置，例如在Rotoevaporator™名稱下之已商品化裝置。

（５）除去有機溶劑以形成一乾脂質薄膜。

（６）分析此脂質薄膜以測定有機溶劑之濃度值。

（７）製備－１０％乳糖溶液。

（８）經由０．２２μｍ親水性濾器過濾此乳糖溶液。

（９）用１０％乳糖溶液使該脂質薄膜水合以形成粗糙之微脂粒。

（１０）藉使該粗糙微脂粒通過Microfluidizer™三次以減小粒子尺寸。

（１１）測量微脂粒之減小的粒子尺寸分佈。

（１２）經由０．２２μｍ親水性濾器無菌過濾微脂粒組成物（視情況需要，該溶液可用５．０１ｍ預備濾器先行預先過濾）。

（１３）分析光敏劑效能。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

衣

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 25）

（１４）將微脂粒組成物填裝入小玻瓶內。

（１５）凍乾。

凍乾

本發明之微脂粒組成物一旦調製好，若需要的話可凍乾以便長時期貯存。舉例之，較佳之氫化－單苯並卟啉光敏劑，ＢＰＤ－ＭＡ在室溫下可維持其凍乾微脂粒組成物之效能達至少９個月時間，同時其貯存壽命至少２年。若此組成物係凍乾時，可將之包裝在小玻瓶內以便於隨後地在投藥（例如，經由注射）前用水溶液，如無菌水或含糖類及／或其他合適賦形劑之無菌水重新組成。

較佳地係在水合期間加入含有二糖或多糖之水性媒液，即可形成那些欲凍乾之微脂粒。然後，收集該組成物，放入小玻瓶內，凍乾，並貯存之（理想地係在冷凍下貯存）。然後，只要在投藥之前藉由簡單地加入水使該凍乾之組成物重新組成，即可供注射用。

粒子尺寸

本發明之微脂粒組成物可提供微脂粒充份地小且窄的粒子尺寸，使得經由０．２２μｍ親水性濾器無菌過濾該組成物時可有效地完成，且５００毫升至１升或更多之大體積時也不會顯著地阻塞濾器。特別佳的粒子尺寸範圍係在約３００ｎｍ以下，更佳地係在約２５０ｎｍ以下。最佳地，粒子尺寸係在約２２０ｎｍ以下。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 26）

如上文所述，本發明控制了三可影響粒子尺寸輕鬆地減小至意想不到之程度的主要參數。結果，在本發明之微脂粒組成物中，濾過率（尤其是以標準化無菌過濾之濾過率）將顯著地增進。這些參數是（１）氫化－單苯並卟啉光敏劑對ＤＭＰＣ－ＥＰＧ脂質混合物之合適的莫耳比；（２）水合步驟期間之溫度；及（３）均化或尺寸減小步驟期間之溫度。在這三個因素之中，光敏劑／脂質莫耳比似乎具有最大效果。

濾過率可藉由將一微脂粒組成物通過Microfluidizer™ 三次，再用注射器抽回試樣而進行試驗。該注射器係連接到０．２２μｍ水性濾器上，然後再放置於注射器泵中。一定的活塞移動速率係設定在１０毫升／分鐘，持續收集濾出液直到濾器被大的微脂粒聚集物堵塞爲止。接著，測量濾出液體積並以毫升／平方公分或克／平方公分記錄下來，其中平方公分係表示有效過濾面積。依此，對本發明目的而言，濾過率係定義爲，可經由０．２２Ｔｍ濾器過濾之最大體積或重量的微脂粒組成物。

投藥及用途

摻入於本發明之微脂粒中的氫化－單苯並卟啉光敏劑典型地係在用於診斷或治療癌症，此微脂粒組成物可有效地使贅瘤細胞或其他不正常組織（包括傳染性試劑）引起敏感並進而藉由暴露於光線中，較佳地爲可見光而破壞之。一旦光活化時，頃認爲光敏劑會促進單－氧生成，此舉

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

修正 本 年 月 日 補充

A7
B7

五、發明說明（ 27）

可負責細胞毒素效應。經由將光敏劑摻入本發明之微脂粒中即可獲得更有效的腫瘤組織起敏感作用。

再者，當本發明之光敏劑藉由適當的激發波長而光活化時彼等典型地會發出可見螢光。然後再使用此一螢光定域腫瘤或其他目標組織。

一般言之，氫化－單苯並卟啉光敏劑在微脂粒中之濃度係視所用之光敏劑的特性而定。舉例之，若使用ＢＰＤ－ＭＡ時，光敏劑通常係以約０．１０％到最高至０．５％ｗ／ｖ之濃度摻入於微脂粒中。若是凍乾並重新組成時，此舉典型地會產生高至約５．０毫克／毫升光敏劑之重新組成溶液。

本發明之微脂粒組成物典型地係以非經腸方式投藥。注射方式可爲靜脈內，皮下的、肌肉內、椎管內、或甚至是腹膜內。然而，該等微脂粒也可以鼻內或肺內方式藉由氣溶膠形式投藥。

氫化－單苯並卟啉光敏劑微脂粒調製物之投藥量係視有效成份的選擇，欲治療狀況，投藥模式，個別病人，及開業醫師的判斷而定。然而，一般而言，範圍在０．０５－１０毫克／公斤之劑量規定即可符合需要。當然，若相關於個別治療攝生法之變數較大時，前述之範圍僅是建議性質，所以，相當地偏離這些建議值是可預期的。

本發明之藥學組成物若用做爲定域腫瘤組織或定域動脈粥瘤硬化性斑之診斷時，可用相關於光力治療之已知的一般性方法全身性投藥。讓藥物隨清那些不能累積之組織

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 28）

的等待時間係約略相同的，舉例之，可從約３０分鐘至約１０小時。在本發明之組成物已被准許定域後，目標組織之定域係藉由偵測光敏劑的存在而決定。

關於診斷時，摻入微脂粒中之氫化－單苯並卟啉光敏劑化合物可與放射性同位素或其他偵測器具一起使用，或以放射性同位素或其他偵測器具來標記。若是在偵測器具之情況下，其將視標記物之特性而言。閃爍座標式（Scintigraphic）標記物如鎝或銦可藉使用活體外掃描器來偵測。特殊的螢光標記物也可使用，但類似以光敏劑本身之螢光爲基礎的偵測般，這些標記物都需要先行照射。

對於本發明之光敏劑氫化－單苯並卟啉的活化而言，任何合適之吸收波長都可使用。此舉可藉使用此藝中已知之有關居間調介細胞毒素或螢光放出的各種方法來供應，例如可見光輻射，包括有白熱光或螢光光源或光二極管如光放射極管。雷射光也可使用於光的就地傳送以定域光敏劑。在典型的記錄中，照射前數小時就要經靜脈內注射約略０．５－１．５毫克／公斤之綠卟啉光敏劑，然後再用一適當波長激發。

本發明之微脂粒組成物的製法，彼等組成物，及彼等於光力治療之用法乃於下列實施例詳細說明。這些實施例可藉由簡單地替換適當之氫化－單苯基卟啉光敏劑，額外的磷脂或另一方法而輕易地適於製造及使用那些類似地說明過的微脂粒。下列之實施例係用來說明較佳的具體實施例，本發明之用途及特質，但並不意圖限制本發明。舉例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 29）

之，雖然係使用ＢＰＤ－ＭＡ做爲氫化－單苯並光敏劑以形成微脂粒，但本發明並不意圖受限於此特定之光敏劑。

實施例１

莫耳比對濾過率之效果

在室溫下使用下列之一般性步驟製備三個１００毫升批次之ＢＰＤ－ＭＡ微脂粒。將ＢＰＤ－ＭＡ、丁基化羥基甲苯（〝ＢＨＴ〞）、軟脂酸抗壞血酸酯，以及脂質ＤＭＰＣ和ＥＰＧ溶解於二氯甲烷中，再經由０．２２μｍ濾器過濾所得溶液。然後在真空下藉使用旋轉式蒸發器乾燥該溶液直到固體殘留物內之二氯甲烷的量已不被氣相層析法偵測到爲止。

然後製備－１０％乳糖／注射用水之溶液，並經由－０．２２μｍ濾器過濾。將此乳糖／水溶液加入於含有光敏劑／磷脂固體殘留物之瓶內。將此固體殘留物分散於１０％乳糖／水溶液中，並攪拌約１小時，冷卻之，再通過一均化器。接著經由０．２２μｍDurapore（水性濾器）過濾該溶液。

使用前述步驟，製備如下之三個不同製劑的ＢＰＤ－ＭＡ微脂粒組成物，每一個具有如下之不同的光敏劑：

ＥＰＧ：ＤＭＰＣ莫耳比：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

附件 2：第 85109287 號專利申請案
中文說明書修正頁 民國 90 年 9 月 27

四、中文發明摘要（發明之名稱：）

製造含有氫化－單苯並卟啉之光敏劑之微脂粒的方法

一種供製造含有微脂粒之藥學組成物的方法，其中該微脂粒包含一治療上可接受量之氫化－單苯並卟啉光敏劑及一含有蛋磷脂醯甘油（〝ＥＰＧ〞）與二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼（〝ＤＭＰＣ〞）之磷脂混合物；此方法包括步驟

ａ．在有機溶劑存在下以莫耳比約１：７．０或有更多磷脂組合該光敏劑及該磷脂；

ｂ．除去有機溶劑以便形成一脂質薄膜；

ｃ．在低於約３０℃之溫度下用水溶液使該脂質薄膜水合，以便形成含有光敏劑－磷脂錯合物之粗糙微脂粒；以及

ｄ．在低於約３０℃之溫度下均化或減小該等粗糙微脂粒之粒子尺寸至約１５０至３００ｎｍ之粒子大小範圍內。

本發明同時也涵蓋彼等微脂粒藥學組成物。

英文發明摘要（發明之名稱：）

METHODS OF MAKING LIPOSOMES CONTAINING HYDRO-MONOBENZOPORPHYRIN PHOTOSENSITIZER

ABSTRACT

Methods for making a pharmaceutical composition containing liposomes, which liposomes comprise a therapeutically acceptable amount of a hydro-monobenzo-porphyrin photosensitizer and a mixture of phospholipids comprising egg phosphatidyl glycerol ("EPG") and dimyristoyl phosphatidyl choline ("DMPC"). The method comprises the steps of:

a. combining the photosensitizer and the phospholipids in a molar ratio of about 1:7.0 or more phospholipid in the presence of an organic solvent;

b. removing the organic solvent to form a lipid film;

c. hydrating the lipid film with an aqueous solution at a temperature below about 300C, to form coarse liposomes containing a photosensitizer-phospholipid complex; and

d. homogenizing or reducing the particle size of the coarse liposomes to a particle size range of about 150 to 300 nm at a temperature below about 300 C.

The invention also contemplates the liposomal pharmaceutical compositions themselves.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

附件 2A：　　第 85109287 號專利申請案

修正 補充 本 年 月 日

中文申請專利範圍替換本

民國 92 年 11 月10 日修正

1．一種供製造含有微脂粒之藥學組成物的方法，其中該微脂粒包含一治療上可接受量之氫化－單苯並卟啉光敏劑及一含有蛋磷脂醯甘油（〝ＥＰＧ〞）與二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼（〝ＤＭＰＣ〞）之磷脂混合物；此方法包括步驟：

a．在有機溶劑存在下光敏劑與磷脂以莫耳比高於１：７．０而加以組合；

b．除去有機溶劑以便形成一脂質薄膜；

c．在低於光敏劑：磷脂錯合物之玻璃轉化溫度下用水溶液使光敏劑：磷脂錯合物水合，以便形成含有該光敏劑－磷脂錯合物之粗糙微脂粒；以及

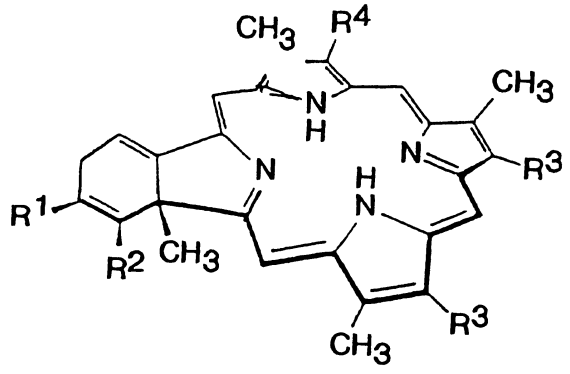
d．在低於３０℃之溫度下均化或減小該等粗糙微脂粒之粒子尺寸至３００ｎｍ以下之粒子尺寸範圍內，其中該氫化－單苯並卟啉光敏劑具有如下化學式１－６中之一個：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

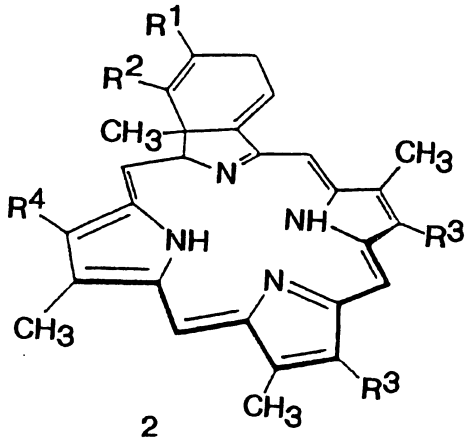
裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

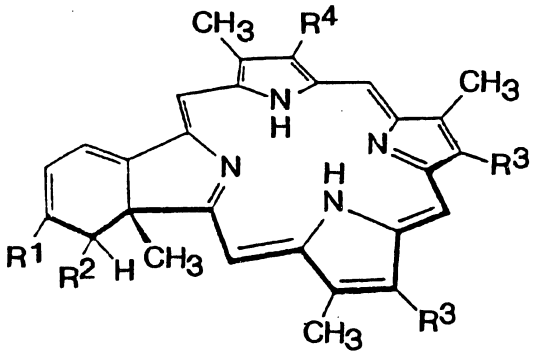
六、申請專利範圍



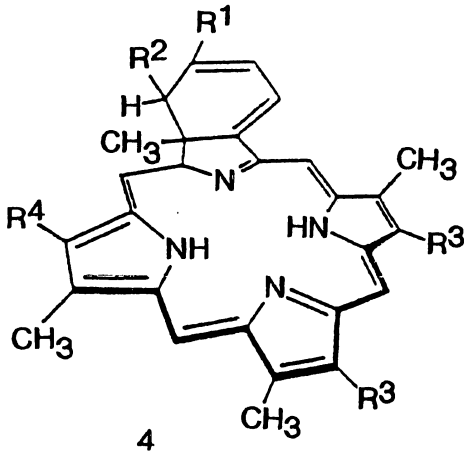
1



2



3

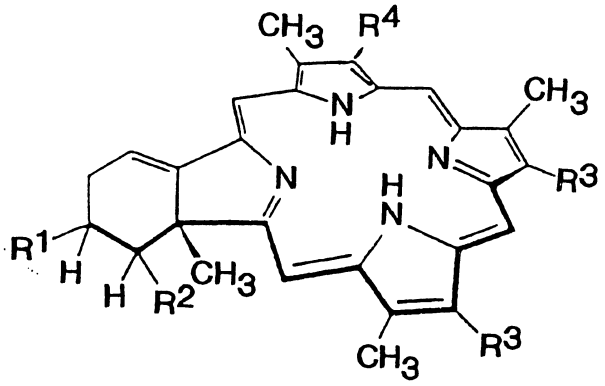


4

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

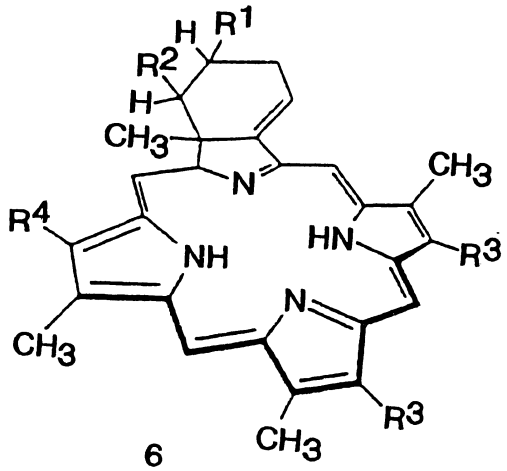
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍



5

及



6

且具有一或多個在670－780nm之間的光吸收最大值，或者係爲彼等之金屬化形態或標記形態，

其中：每一R^1及R^2係獨立地選自烷氧羰基（2－6C）、烷基（1－6C）－磺醯基、芳基（6－10C）－磺醯基、芳基（6－10）、氰基，及－CONR^{5}CO－（其中R^{5}表示芳基（6－10C）或烷基（1－6C））；

每一R^3係獨立地表示烷氧羰基（2－6C）或彼之鹽、醯胺、酯或醯基　，或表示烷基（1－6C）以及；

R^4係表示－CH＝CH_2；CHOR$^{4'}$其中R$^{4'}$表示H或烷基（1－6C），且視需要可經一親水性取代

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

基取代；－ＣＨＯ；－ＣＯＯＲ$^{4'}$；

－ＣＨ－（ＯＲ$^{4'}$）ＣＨ$_3$；

－ＣＨ（０Ｒ$^{4'}$）ＣＨ$_2$ＯＲ$^{4'}$；

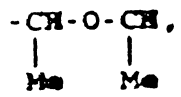
－ＣＨ（ＳＲ$^{4'}$）ＣＨ$_3$；－ＣＨ（ＮＲ$^{4'}$）ＣＨ$_3$；

－ＣＨ（ＣＮ）ＣＨ$_3$；－ＣＨ（ＣＯＯＲ$^{4'}$）ＣＨ$_3$；

－ＣＨ（ＣＯＯＣＲ$^{4'}$）－ＣＨ$_3$；

－ＣＨ（鹵基）ＣＨ$_3$；－ＣＨ（鹵基）ＣＨ$_2$（鹵基）；

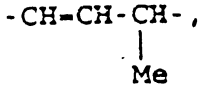
導源於乙烯基之直接或非直接衍生作用之小於１２Ｃ的有機基；或者Ｒ^{4}係表示化學式爲－Ｌ－Ｐ之１－３四吡咯形態核，其中－Ｌ－係選自如下



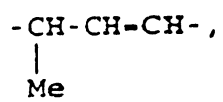
(a)



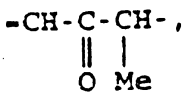
(b)



(c)

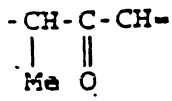


(d)



(e)

及



(f)

而Ｐ是第二個Ｇｐ，其爲化學式１－６中之一個，但卻缺少Ｒ^{4}且經由被Ｒ^{4}佔據之位置而與Ｌ共軛；或者

Ｐ表示另一個卟啉基。

２．如申請專利範圍第１項之方法，其中該溫度係該光敏劑－磷脂錯合物的玻璃轉化溫度。

３．如申請專利範圍第１項之方法，其中該氫化－單苯並卟啉光敏劑對磷脂之莫耳比係高於１：８．０。

４．如申請專利範圍第１項之方法，其中該有機溶劑係二氯甲烷。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

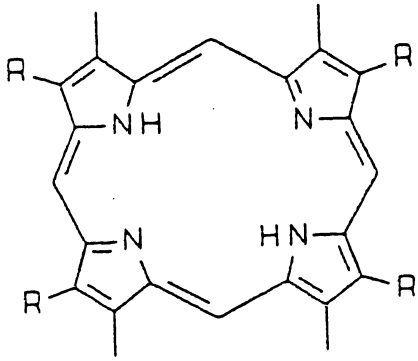
5．如申請專利範圍第1項之方法，其中該有機溶劑係於步驟〝b〞中藉在減壓下蒸發而除去。

6．如申請專利範圍第1項之方法，其中該水溶液含有二糖或多糖。

7．如申請專利範圍第6項之方法，其中該二糖或多糖係選自乳糖或海藻糖。

8．如申請專利範圍第6項之方法，其中該二糖或多糖對該磷脂化合物之濃度比係10－20至0.5－6.0。

9．如申請專利範圍第1項之方法，其中P表示該另一個卟啉基時，具有如下化學式：



其中：每一R獨自地表示H或低碳烷基（1－4C）；

在毗鄰環上所示之未被佔據的四個鍵中之兩個係與R^3連接；

而剩餘未被佔據之鍵的一個則與R^4連接；以及

另一個係連接到L上；

但條件是，若R^4表示－CH＝CH_2時，該等R^3基則皆不能表示烷氧羰基乙基。

10．如申請專利範圍第1項之方法，其中每一R^3係

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

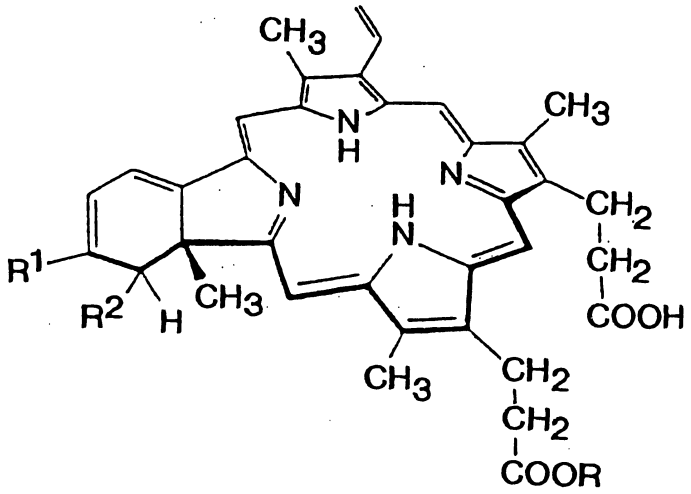
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

表示－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ或彼之鹽、醯胺、酯或醯基。

１１．如申請專利範圍第１項之方法，其中每一Ｒ^{1}及Ｒ^{2}係表示烷氧羰基（２－６Ｃ）。

１２．如申請專利範圍第１項之方法，其中該光敏劑係具有如下化學式之ＢＰＤ－ＭＡ：



。

１３．如申請專利範圍第１項之方法，其中該水合步驟〝ｃ〞係在室溫下或低於室溫之溫度下完成。

１４．如申請專利範圍第１項之方法，其中該均化或減小步驟〝ｄ〞係在室溫下或低於室溫之溫度下完成。

１５．如申請專利範圍第１項之方法，其中該粒子尺寸將減小至２５０ｎｍ以下的範圍。

１６．如申請專利範圍第１５項之方法，其中該粒子尺寸將減小至２２０ｎｍ以下。

１７．一種含有微脂粒的藥學組成物，微脂粒之粒子尺寸在１５０至３００ｎｍ範圍內，其中該微脂粒包含：

ａ．治療上可接受量之氫化－單苯並卟啉光敏劑，及

ｂ．一含有如下組份之磷脂混合物：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

（１）蛋磷脂醯甘油（〝ＥＰＧ〞）及

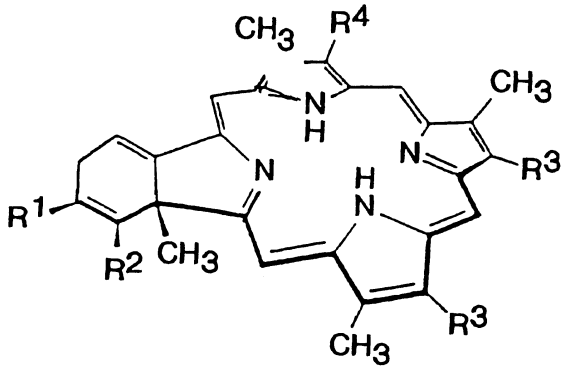
（２）二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼（〝ＤＭＰＣ〞）

其中該光敏劑與該磷脂混合物的莫耳比係高於１：７．０，以及該氫化－單苯並卟啉（Ｇｐ）具有如下化學式１－６中之一個：

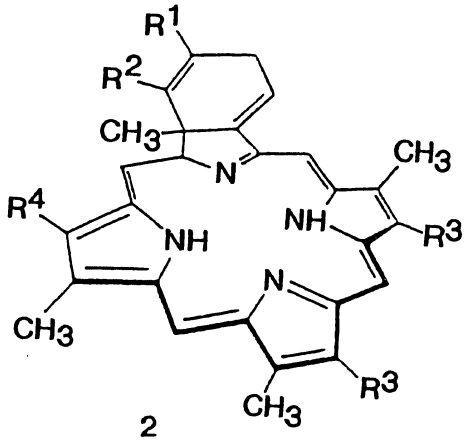
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

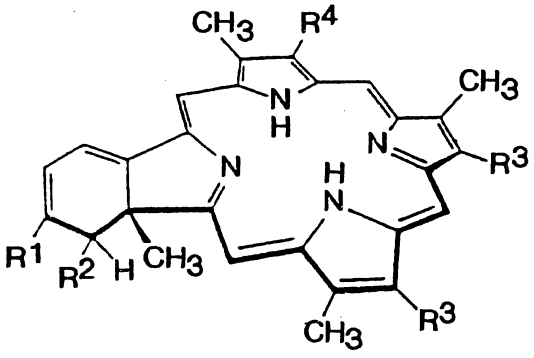
六、申請專利範圍



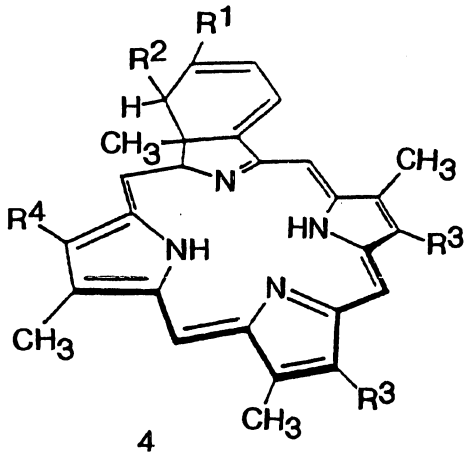
1



2



3



4

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

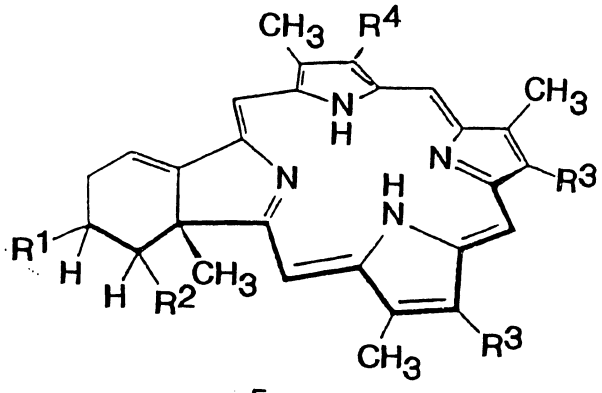
裝

訂

線

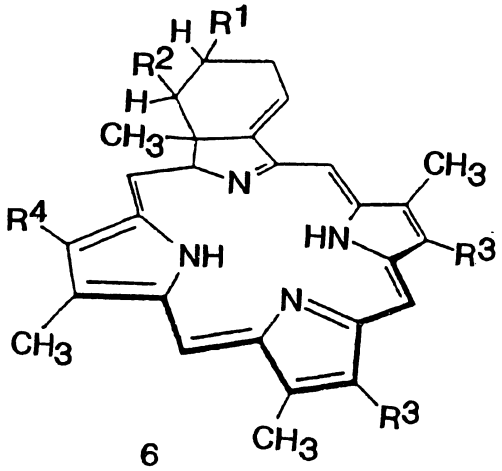
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍



5

及



6

且具有一或多個在670－780nm之間的光吸收最大值，或者係爲彼等之金屬化形態或標記形態，其中：

每一R^1及R^2係獨立地選自烷氧羰基（2－6C）、烷基（1－6C）－磺醯基、芳基（6－10C）－磺醯基、芳基（6－10C）、氰基，及－CONR^{5}CO－（其中R^{5}表示芳基（6－10C）或烷基（1－6C））；

每一R^3係獨立地表示烷氧羰基（2－6C）或彼之鹽、醯胺、酯或醯基　，或表示烷基（1－6C）以及；

R^4係表示－CH＝CH_2；CHOR$^{4'}$其中R$^{4'}$表示H或烷基（1－6C），且視需要可經一親水性取代基取代；－CHO；－COOR$^{4'}$；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

－ＣＨ（ＯＲ$^{4'}$）ＣＨ$_3$；

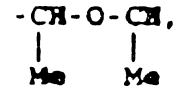
－ＣＨ（０Ｒ$^{4'}$）ＣＨ$_2$ＯＲ$^{4'}$；

－ＣＨ（ＳＲ$^{4'}$）ＣＨ$_3$；－ＣＨ（ＮＲ$^{24'}$）ＣＨ$_3$；

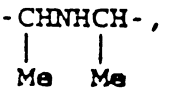
－ＣＨ（ＣＮ）ＣＨ$_3$；－ＣＨ（ＣＯＯＲ$^{4'}$）ＣＨ$_3$；

－ＣＨ（ＯＯＣＲ$^{4'}$）ＣＨ$_3$－ＣＨ（鹵素）ＣＨ$_3$；

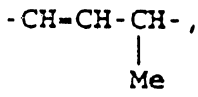
－ＣＨ（鹵基）ＣＨ$_2$（鹵基）；導源於乙烯基之直接或非直接衍生作用之小於１２Ｃ的有機基；或者Ｒ^{4}係表示化學式爲－Ｌ－Ｐ之１－３四吡咯形態核，其中－Ｌ－係選自如下



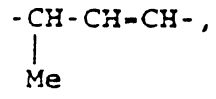
(a)



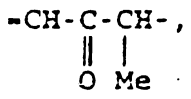
(b)



(c)

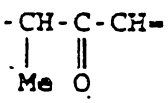


(d)



(e)

及



(f)

而Ｐ是第二個Ｇｐ，其爲化學式１－６中之一個，但缺少Ｒ^{4}且經由被Ｒ^{4}佔據之位置而與Ｌ共軛；或者

Ｐ表示另一個卟啉基。

１８．如申請專利範圍第１７項之組成物，其中該光敏劑對該磷脂混合物之莫耳比係高於１：８．０。

１９．如申請專利範圍第１７項之組成物，其中Ｐ表示該另一個卟啉基時，具有如下化學式：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

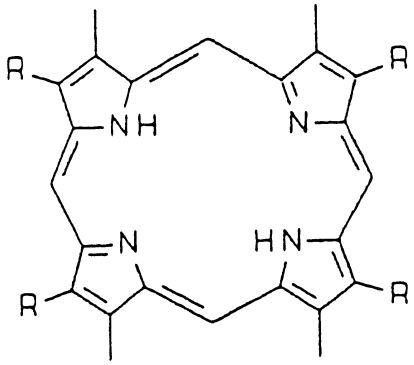
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍



其中：每一R獨自地表示H或低碳烷基（1－4C）；

在毗鄰環上所示之未被佔據的四個鍵中之兩個係與R^3連接；

而剩餘未被佔據之鍵的一個則與R^4連接；以及

另一個係連接到L上；

但條件是，若R^4表示－CH＝CH_2時，該等R^3基則皆不能表示烷氧羰基乙基。

20．如申請專利範圍第19項之組成物，其中每一R^3係表示－CH_2CH_2COOH或彼之鹽、醯胺、酯或醯基　。

21．如申請專利範圍第17項之組成物，其中每一R^1及R^2係表示烷氧羰基（2－6C）。

22．如申請專利範圍第17項之組成物，其中該氫化－單苯並卟啉光敏劑係具有如下化學式之BPD－MA

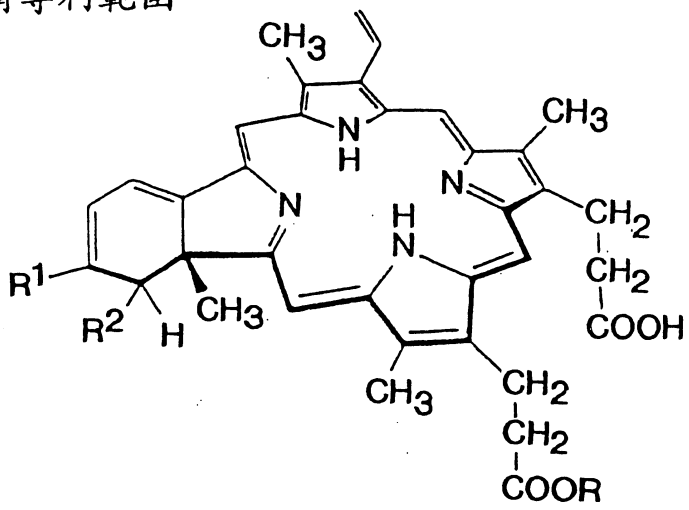
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍



。

２３．如申請專利範圍第１７項之組成物，其中該粒子尺寸係２２０ｎｍ以下。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製