



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I835445 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 11 日

(21) 申請案號：111146256

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 02 日

(51) Int. Cl. :            *A61K38/09 (2006.01)*            *A61K47/34 (2017.01)*  
                               *A61K9/00 (2006.01)*            *A61K9/16 (2006.01)*  
                               *A61P13/08 (2006.01)*            *A61P15/08 (2006.01)*  
                               *A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/12/03            南韓            10-2021-0171567

(71) 申請人：南韓商創科技股份有限公司 (南韓) INVENTAGELAB INC. (KR)  
                              南韓

(72) 發明人：金株希 KIM, JU HEE (KR) ; 金旻成 KIM, MIN SUNG (KR)

(74) 代理人：張耀暉；莊志強

(56) 參考文獻：

TW    201601744A

TW    201834640A

CN    113081959A

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：7 項            圖式數：9            共 35 頁

(54) 名稱

含有亮丙瑞林的微粒及其製備方法

(57) 摘要

本發明涉及一種含有亮丙瑞林的微粒及其製備方法，當作為注射劑給藥時，因微粒的大小較小，可以減輕疼痛，且能控制亮丙瑞林在靶部位的釋放速度，防止初期過度釋放，還能實現暴露在足以表現出亮丙瑞林效果的充分量的藥物的效果，並能夠表現出 1 個月以上的基於亮丙瑞林的效果。此外，本發明還涉及一種微粒的製備方法，藉由該方法製備的微粒的粒子的大小均勻，表面光滑，且具有可長時間持續亮丙瑞林的釋放效果。

指定代表圖：

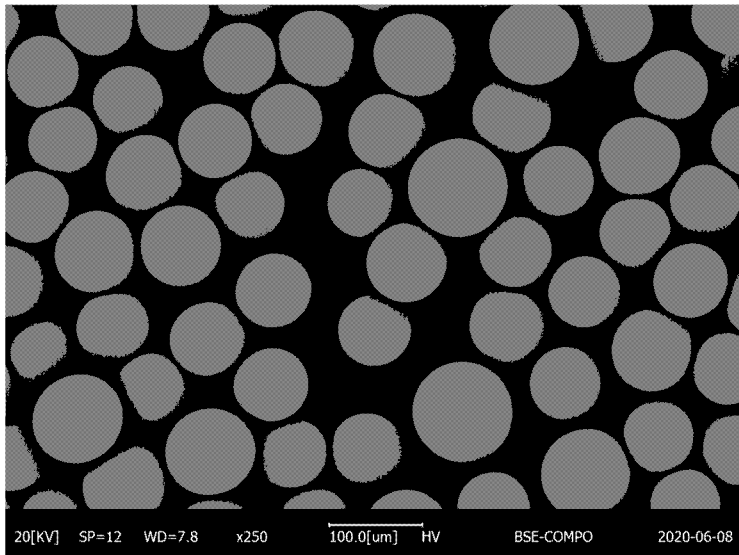


圖 1



公告本

I835445

【發明摘要】

【中文發明名稱】含有亮丙瑞林的微粒及其製備方法

【中文】

本發明涉及一種含有亮丙瑞林的微粒及其製備方法，當作為注射劑給藥時，因微粒的大小較小，可以減輕疼痛，且能控制亮丙瑞林在靶部位的釋放速度，防止初期過度釋放，還能實現暴露在足以表現出亮丙瑞林效果的充分量的藥物的效果，並能夠表現出1個月以上的基於亮丙瑞林的效果。此外，本發明還涉及一種微粒的製備方法，藉由該方法製備的微粒的粒子的大小均勻，表面光滑，且具有可長時間持續亮丙瑞林的釋放效果。

【指定代表圖】圖 1。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】含有亮丙瑞林的微粒及其製備方法

【技術領域】

【0001】本發明關於一種含有亮丙瑞林的微粒及其製備方法。

【先前技術】

【0002】促黃體素釋放激素（luteinizing hormone releasing hormone；LHRH）又名促性腺激素釋放激素（Gonadotropin-releasing hormone；GnRH），其是調控脊椎動物生殖系統的下丘腦十肽（pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>）。

【0003】它被釋放到正中隆起以及漏斗莖（infundibulum stalk）的下丘腦-垂體門脈系統的毛細血管中。LHRH通過這些毛細血管網到達腦垂體前葉，並通過第二毛細血管網到達促性腺靶細胞。GnRH通過具有七次跨膜片段的受體在靶細胞的膜水平起作用，該受體藉由G蛋白與磷酯酶C偶聯，以增加細胞內的鈣流動。

【0004】藉由所述作用，誘導作為促性腺激素的促卵泡激素（follicle-stimulating hormone；FSH）及黃體刺激素（luteinizing hormone；LH）的生物合成和釋放。LHRH促效劑及拮抗劑已被證實對女性的子宮內膜異位症、纖維瘤（fibroma）、多囊卵巢症候群（polycystic ovarian syndrome；PCOS）、乳腺癌、卵巢癌和子宮內膜癌、醫療輔助分娩方案期間的促性腺腦垂體脫敏的治療、男性的良性前列腺增生和前列腺癌的治療、以及男性或女性的性早熟的治療有效。

【0005】目前使用的LHRH促效劑（agonist）是一種肽化合物，因其口服生物利用度低，通常需要藉由靜脈注射途徑給藥。

【0006】此外，LHRH促效劑作為治療慢性疾病的藥物，需要長期給藥。眾所周知，LHRH促效劑系列的藥物需要在初期迅速暴露充分量的藥物，以實現藥

效。

【0007】 醋酸亮丙瑞林（leuprolide acetate）作為LHRH促效劑之一，以現有的皮下或肌肉注射方式給藥時，由其於半衰期短，具有給藥後發生血藥濃度驟減而在幾小時內消失的特性。因此，存在為了保持藥效而必須每天給藥的不便，尤其因為其注射劑的特性，進一步加重了這種不便。

【0008】 為了改善這一點，開發並銷售藉由1次給藥，能夠持續4周以上藥效的製劑（緩釋製劑）。

【0009】 但據悉，為了體現醋酸亮丙瑞林的藥效，需要在給藥初期在靶部位暴露充分量的藥物，所述醋酸亮丙瑞林的血藥濃度會在初期上升（initial rise）之後抑制循環性激素水平（circulating sex hormone levels）2至4周，因此為了使亮丙瑞林有效，較佳藉由微粒獲得較高的藥物初期釋放率。

【0010】 因此，目前市場上流通的產品以注射劑形式施用亮丙瑞林後測定亮丙瑞林的血藥濃度時，都會顯示初期過度釋放，且認為如果無法顯示初期過度釋放，則發揮不了亮丙瑞林的效果。

【0011】

[先前技術文獻]

[專利文獻]

（專利文獻1）KR10-2003-0064401A1。

【發明內容】

[發明要解決的問題]

【0012】 本發明的目的在於，提供一種含有亮丙瑞林的微粒及其製備方法。

【0013】 本發明的另一個目的在於，提供一種含有亮丙瑞林的微粒，該微粒在作為注射劑給藥時，因微粒的大小較小，可以減輕疼痛，且能控制亮丙瑞林在靶部位的釋放速度，防止初期過度釋放，還能實現暴露在足以表現出亮丙瑞林效果的充分量的藥物的效果，並能夠表現出1個月以上的基於亮丙瑞林的效

果。

【0014】本發明的另一個目的在於，提供一種微粒的製備方法，所述微粒的粒子大小均勻，表面光滑，可長時間持續地表現出亮丙瑞林的釋放效果。

[用於解決問題的手段]

【0015】為了實現所述目的，根據本發明一實施例的含有亮丙瑞林的微粒，包括亮丙瑞林和生物降解高分子，微粒的平均直徑為40至100 $\mu\text{m}$ ，根據下述公式1的值可以是0.5至2：

[公式1]

$$\frac{D90-D50}{D50-D10}$$

其中，

D10為相當於粒子的累積分佈的最大值的10%的粒徑值，

D50為相當於粒子的累積分佈的最大值的50%的粒徑值，

D90為相當於粒子的累積分佈的最大值的90%的粒徑值。

所述亮丙瑞林和生物降解高分子的重量比可以是1：2至1：10。

【0016】當作為注射劑給藥時，可控制亮丙瑞林在靶部位的釋放速度，不存在初期過度釋放的問題，藉由所述亮丙瑞林對睪丸酮的抑制效果可持續1個月以上。

下述公式2的值可以是1至5：

[公式2]

$$\frac{C_{\max}}{C_{24h}}$$

其中，

將含有亮丙瑞林的微粒作為注射劑施用於比格犬，測定亮丙瑞林的血藥濃度，

藉由單次注射施用於比格犬的醋酸亮丙瑞林為11.25mg，

$C_{\max}$ 為作為注射劑給藥後，24小時內亮丙瑞林的最大血藥濃度，

$C_{24h}$ 為作為注射劑給藥並經過24小時後，亮丙瑞林在採集的血液中的血藥濃度值。

【0017】根據本發明另一實施例的含有亮丙瑞林的微粒的製備方法，包括以下步驟：1) 將亮丙瑞林和生物降解高分子混合以製備第一混合物；2) 將表面活性劑溶解在溶劑中以製備第二混合物；3) 將所述第一混合物和第二混合物分別向形成交叉點的第一微通道和第二微通道注入以使其流動，並在所述交叉點處生成微粒；4) 在裝有所述第二混合物的水槽中收集所述微粒；5) 將所述收集的微粒中存在的有機溶劑去除；以及6) 用純淨水對所述去除有機溶劑的微粒洗滌，進行冷凍乾燥。所述微粒根據下述公式1的值可以是0.5至2：

[公式1]

$$\frac{D90-D50}{D50-D10}$$

其中，

D10為相當於粒子的累積分佈的最大值的10%的粒徑值，

D50為相當於粒子的累積分佈的最大值的50%的粒徑值，

D90為相當於粒子的累積分佈的最大值的90%的粒徑值。

【0018】當所述第一混合物注入第一微通道中時，以700mbar至1300mbar的壓力條件注入後，可以以10mbar/min至30mbar/min的第一條件使壓力上升，當所述注入壓力條件達到950mbar至1500mbar時，以2mbar/min至8mbar/min的第二條件可以使壓力上升。

【0019】所述第二混合物可以以相對於當將所述第一混合物注入第一微通道時的壓力條件的2至4倍的壓力條件注入第二微通道。

【0020】所述步驟5可以包括以下步驟：5-1) 在15至20°C，以100至300rpm的速度第一次攪拌20至40分鐘；5-2) 在30至40°C，以100至300rpm的速度第二次攪拌60至120分鐘；以及5-3) 在40至45°C，以100至300rpm的速度第三次攪拌

4至8小時。

**【發明效果】**

**【0021】** 本發明在作為注射劑給藥時，因微粒的大小較小，可以減輕疼痛，且控制亮丙瑞林在靶部位的釋放速度，防止初期過度釋放，還能實現暴露於足以表現出亮丙瑞林效果的充分量的藥物的效果，並能夠表現出1個月以上的基於亮丙瑞林的效果。

**【0022】** 此外，所述製備方法製備的微粒的粒子的大小均勻，表面光滑，可長時間持續亮丙瑞林的釋放效果。

**【圖式簡單說明】**

**【0023】** 圖1是根據本發明一實施例的微粒的掃描電子顯微鏡（Scanning Electron Microscope，SEM）照片。

**【0024】** 圖2是根據本發明一實施例的微粒的SEM照片。

**【0025】** 圖3是根據本發明一實施例的微粒的SEM照片。

**【0026】** 圖4是根據本發明一實施例的微粒的SEM照片。

**【0027】** 圖5是根據本發明一實施例的微粒的SEM照片。

**【0028】** 圖6是根據本發明一實施例的微粒的SEM照片。

**【0029】** 圖7是將根據本發明一實施例的微粒作為注射劑施用於比格犬後的PK-PD結果。

**【0030】** 圖8是將根據本發明一實施例的微粒作為注射劑施用於比格犬後的PK-PD結果。

**【0031】** 圖9是將根據本發明一實施例的微粒作為注射劑施用於比格犬後的PD結果。

**【實施方式】**

**【0032】** 下面，對本發明的實施例進行詳細描述，以使本發明所屬技術領域的普通技術人員可以輕易地實施本發明。然而，本發明可以以多種不同的形式

實現，並不限定於在本說明書中所說明的實施例。

【0033】本發明的術語“亮丙瑞林(leuprolide)”可以包含5-氧代-L-脯氨醯-L-組氨醯-L-色氨醯-L-絲氨醯-L-酪氨醯-D-亮氨醯-L-亮氨醯-L-精氨醯-乙基-L-脯氨醯胺 (5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophanyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl ethylamide) 以及其藥學上可接受的鹽。所述亮丙瑞林可以稱之為亮脯瑞林(Leuprorelin)，與記載方式無關地，亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽都可以使用。

【0034】本發明中的“藥學上可接受的”是指生理學上可接受的，當向人給藥時，通常不引發過敏反應或與此類似的反應的情況。

【0035】本發明中的“藥學上可接受的鹽”是指由藥學上可接受的游離酸 (free acid) 形成的酸加成鹽。作為所述游離酸，可以使用有機酸和無機酸。所述有機酸包括檸檬酸、乙酸、乳酸、酒石酸、馬來酸、富馬酸、甲酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、苯甲酸、葡萄糖酸、甲磺酸、乙醇酸、琥珀酸、4-甲苯磺酸、谷氨酸以及天冬氨酸，但不限於此。此外，所述無機酸包括鹽酸、溴酸、硫酸及磷酸，但不限於此。

【0036】根據本發明一實施例的含有亮丙瑞林的微粒包括亮丙瑞林和生物降解高分子，微粒的平均直徑為40至100 $\mu\text{m}$ ，根據下述公式1的值可以是0.5至2。

[公式1]

$$\frac{D90-D50}{D50-D10}$$

其中，D10為相當於粒子的累積分佈的最大值的10%的粒徑值，

D50為相當於粒子的累積分佈的最大值的50%的粒徑值，

D90為相當於粒子的累積分佈的最大值的90%的粒徑值。

所述D10、D50和D90是指測定微粒的直徑，並且相當於粒子的累積分佈的最大值的10%、50%和90%的值。

【0037】所述公式1在限定根據本發明粒子的平均直徑，並且同時限定了

(D90-D50) 和 (D50-D10) 的比率，也就是說，確認了在平均粒子分佈中，相對於粒子的累積分佈的最大值，相當於90%的粒徑值與相當於50%的粒徑值之差和相當於50%的粒徑值與相當於10%的粒徑值之差的比率，由此確認粒子的均勻分佈程度，其值越接近1，表示具有越均勻的分佈寬度。

【0038】本發明的公式1是為了更清楚地確認微粒的大小分佈，根據公式1的值可以是0.5至2、0.7至1.5、或0.9至1.3。在滿足根據所述公式1的值的同時，當微粒的平均直徑為40至100 $\mu\text{m}$ 時，表示微粒以接近平均直徑值的大小分佈。由此，可注射均勻大小的微粒注入體內，具有均勻大小的微粒可以以相似程度生物降解，且可以藉由所述微粒的生物降解表現出亮丙瑞林的釋放效果。

【0039】即對於含有亮丙瑞林的微粒，亮丙瑞林在體內的釋放程度與粒子的大小及比表面積的相關性高，而為了增大比表面積，必須使用具有均勻直徑的微粒。如上所述，藉由使用粒子大小非常均勻的微粒，當注入到體內時，可以防止初期過度釋放，並且可以長時間持續地表現出亮丙瑞林的釋放效果，可以發揮1個月以上的基於亮丙瑞林的效果。

【0040】可以以1:2至1:10的重量比包括所述亮丙瑞林和生物降解高分子，較佳為1:2至1:8，更佳為1:4至1:7。當在所述範圍內混合使用時，亮丙瑞林可以藉由生物降解高分子的分解而長時間持續地表現出釋放效果。

【0041】所述生物降解高分子選自由聚乳酸 (poly(lactic acid))、聚丙交酯 (Polylactide)、聚乳酸-羥基乙酸共聚物、聚丙交酯-乙交酯共聚物 (PLGA)、聚磷腈、聚亞氨基碳酸酯、聚磷酸酯、聚酞 (polyanhydride)、聚原酸酯、聚己內酯、聚羥基戊酸酯、聚羥基丁酸酯、聚氨基酸及其組合組成的組，較佳聚丙交酯-乙交酯共聚物或聚丙交酯 (Polylactide)，但不限於所述示例。

【0042】根據本發明另一實施例的含有亮丙瑞林的微粒的根據下述公式2的值可以是1至15。

[公式2]

$$\frac{C_{\max}}{C_{24h}}$$

其中，將含有亮丙瑞林的微粒作為注射劑施用於比格犬，測定亮丙瑞林的血藥濃度，

藉由單次注射施用於比格犬的醋酸亮丙瑞林為11.25mg，

$C_{\max}$ 為作為注射劑給藥後，24小時內亮丙瑞林的最大血藥濃度，

$C_{24h}$ 為作為注射劑給藥並經過24小時後，亮丙瑞林在採集的血液中的血藥濃度值。

【0043】 如上所述，已知要想發揮亮丙瑞林藥效，初期過度釋放是必不可少的因素。即當作為注射劑給藥時，要求藥物初期釋放率高，以使初期亮丙瑞林的血藥濃度達到較高水平。即眾所周知，為了表現出作為LHRH促效劑的充分的藥理效果，在給藥初期，藥物的釋放率必須達到高水平，為此，市面上流通的亮丙瑞林的劑型被製造成能夠使初期藥物釋放率達到高水平。

【0044】 對此，不僅是亮丙瑞林，大多數藥物在過度暴露時會產生副作用。即由於亮丙瑞林的過度釋放，可能會產生噁心、注射部位周圍的疼痛，頭痛、排尿障礙、關節疼痛等副作用。

【0045】 據悉，儘管存在如上所述的副作用的風險，但為了發揮亮丙瑞林的藥效，作為注射劑給藥時還是需要藥物的初期過度釋放。

【0046】 對此，在本發明中，當滿足根據所述公式2的值時，與現有的亮丙瑞林劑型相比，24小時內最大血藥濃度值降低，並且可以長時間發揮亮丙瑞林的持續釋放效果。

【0047】 即為了得出根據所述公式2的值，購買市面上銷售的產品進行相同實驗的結果，可以確認值為50至60，顯示出較高的值，相反，施用本發明的微粒時，值為1至15，較佳為2至10，更佳為3至8，表現出大的差異。

【0048】 如上所述的結果差異可能是由以下原因所致。即已知，現有的亮丙瑞林為了發揮效果，初期過度釋放是不可避免的，因此確認其公式2的分子較

大，而本發明的微粒防止初期過度釋放的同時，得出了可以發揮亮丙瑞林的藥效且還能長時間持續發揮藥物釋放效果的最佳血藥濃度。

【0049】 根據所述公式2的值，分子中包括亮丙瑞林的最大血藥濃度值，因此隨著最大血藥濃度值增大，公式2的值可能增大，相反，當分母 $C_{24h}$ 的值較小時，公式2的值可能增大。

【0050】 如上所述，隨著亮丙瑞林的最大血藥濃度值增大，公式2的值顯示較大值，這表示用作為注射劑時出現初期過度釋放，而因 $C_{24h}$ 的值小，公式2的值增大，表示無法表現出長時間藥物釋放效果。

【0051】 因此，根據所述公式2的值包含在本發明的範圍內時，可防止亮丙瑞林的初期過度釋放，且還能發揮亮丙瑞林的藥效，並且，當作為注射劑給藥時，可以持續發揮1個月以上的亮丙瑞林的藥效。

【0052】 根據本發明另一實施例的含有亮丙瑞林的微粒的製備方法，包括以下步驟：1) 藉由混合亮丙瑞林和生物降解高分子製備第一混合物的步驟；2) 藉由將表面活性劑溶解在溶劑中製備第二混合物的步驟；3) 將所述第一混合物和第二混合物分別注入形成交叉點的第一微通道和第二微通道中，使其流動，並在所述交叉點處形成微粒的步驟；4) 將所述微粒收集到裝有所述第二混合物的水槽內的步驟；5) 去除所述收集的微粒中存在的有機溶劑的步驟；及6) 用純淨水洗滌去除所述有機溶劑的微粒，並將其冷凍乾燥的步驟。根據下述公式1的值可以是0.5至2：

[公式 1]

$$\frac{D90-D50}{D50-D10}$$

其中，

D10為相當於粒子的累積分佈的最大值的10%的粒徑值，

D50為相當於粒子的累積分佈的最大值的50%的粒徑值，

D90為相當於粒子的累積分佈的最大值的90%的粒徑值。

【0053】 所述步驟1為製備第一混合物的步驟，其為藉由將亮丙瑞林和生物降解高分子溶解在有機溶劑中來製備第一混合物的步驟，所述生物降解高分子選自由聚乳酸（poly(lactic acid)）、聚丙交酯（Polylactide）、聚乳酸-羥基乙酸共聚物、聚丙交酯-乙交酯共聚物（PLGA）、聚磷腈、聚亞氨基碳酸酯、聚磷酸酯、聚酞、聚原酸酯、聚己內酯、聚羥基戊酸酯、聚羥基丁酸酯、聚氨基酸及其組合，較佳聚丙交酯-乙交酯共聚物（PLGA），但不限於所述示例。

【0054】 此外，所述有機溶劑不與水混溶，例如，選自由氯仿、氯乙烷、二氯乙烷、三氯乙烷及其混合物組成的組中的一種以上，較佳二氯甲烷，但不限於示例，作為可溶解生物降解高分子和亮丙瑞林的有機溶劑，不限於所述示例，任何本領域普通技術人員可以容易選擇的有機溶劑都可以使用。

【0055】 所述步驟1為製備溶解有亮丙瑞林和生物降解高分子的第一混合物的步驟，作為溶劑可以以如上所述的方式使用有機溶劑。這是利用亮丙瑞林和生物降解高分子的溶解特性，使用有機溶劑使其完全溶解。

【0056】 更具體地，將醋酸亮丙瑞林溶解在第一溶劑中，將生物降解高分子溶解在第二溶劑中。之後，將溶解在所述第一溶劑中的醋酸亮丙瑞林混合物和溶解在第二溶劑中的生物降解高分子混合物進行混合，從而製成第一混合物。

【0057】 所述第一混合物以1：2至1：10的重量比含有亮丙瑞林和生物降解高分子。較佳地，它可以是1：2至1：8，更佳地，它可以是1：4至1：7。當所述亮丙瑞林和生物降解高分子的重量比為小於1：2時，即生物降解高分子以小於所述重量比的方式包括時，與亮丙瑞林的重量相比，生物降解高分子的重量比率小，存在難以製造具有亮丙瑞林均勻分散並包含在球形生物降解高分子粒子中的形態的緩釋粒子的問題，當生物降解高分子和亮丙瑞林的重量比超過1：10時，即當生物降解高分子以超過所述重量比的方式包括時，因緩釋粒子中的亮丙瑞林含量少，可能存在為實現所需濃度的藥物施用而需要施用大量的緩釋粒子的問題。

【0058】更具體地，所述第一混合物中的生物降解高分子的含量為15至25重量%，較佳為20重量%，但不限於所述示例。

【0059】所述步驟2為製備第二混合物的步驟，其中，藉由將表面活性劑溶解在水中來製備第二混合物。作為所述表面活性劑，只要可以幫助生物降解高分子溶液形成穩定的乳液，則可以不受限制地使用。具體地，所述表面活性劑是選自由非離子表面活性劑、陰離子表面活性劑、陽離子表面活性劑及其混合物組成的組中的一種以上，更具體地，選自由甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、明膠、聚乙烯醇、聚氧乙烯脫水山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸鈉、酯胺、直鏈二胺、脂肪胺及其混合物組成的組的一個以上，較佳為聚乙烯醇，但不限於示例。

【0060】所述步驟3為將第一混合物和第二混合物注入到形成在晶片（wafer）上的微通道以使其流動的步驟。

【0061】更具體地，微通道可以形成在選自由矽晶片或聚合物膜組成的組的材料上，但是所述材料的示例並不限於所述示例，能夠形成微通道的材料都可以使用。

【0062】所述聚合物膜可以選自由聚醯亞胺（Polyimide）、聚乙烯（Polyethylene）、氟化乙烯丙烯共聚物（Fluorinated ethylene propylene）、聚丙烯（Polypropylene）、聚對苯二甲酸乙二醇酯（Polyethylene terephthalate）、聚萘二甲酸乙二醇酯（Polyethylene naphthalate）、聚砜（Polysulfone）及其混合組成的組，但不限於所述示例。

【0063】作為一示例，使用電子束蒸發蒸鍍機（e-beam evaporator）將鋁蒸鍍在矽晶片上，並使用光蝕刻（photolithography）技術在鋁上進行光阻（photoresist）構圖。之後，將光阻作為遮罩並蝕刻（etching）鋁，去除光阻後，以鋁為遮罩，用深反應離子蝕刻製程（deep ion reactive etching；DRIE）蝕刻矽，去除鋁後，將晶片上陽極接合玻璃並密封，以製造所述微通道。

【0064】 所述微通道的平均直徑為80至120 $\mu\text{m}$ ，較佳為100 $\mu\text{m}$ ，但不限於示例。當微通道的平均直徑小於80 $\mu\text{m}$ 時，有可能製造出緩釋粒子的直徑小於40 $\mu\text{m}$ 的較小的緩釋粒子，從而影響有效藥物的釋放及體內吸收。此外，如果所製造的緩釋粒子的大小超過120 $\mu\text{m}$ ，作為注射劑給藥時可能會增加異物感及疼痛感，而且所製造的粒子的細微性分佈變大，難以製造出均勻細微性的緩釋粒子。

【0065】 然而，所述微通道的平均直徑可以根據注入壓力的範圍而改變。此外，所述微通道的平均直徑與粒子的平均直徑密切相關，也與第一混合物和第二混合物的注入壓力密切相關。

【0066】 此外，所述微通道的截面寬度（ $w$ ）和截面高度（ $d$ ）與所製造的緩釋粒子的平均直徑（ $d'$ ）密切相關。如圖8所示，所述微通道截面的寬度（ $w$ ）相對於緩釋粒子的平均直徑（ $d'$ ）在0.7至1.3的比率範圍內，微通道截面的高度（ $d$ ）相對於緩釋粒子的平均直徑（ $d'$ ）在0.7至1.3的比率範圍內。

【0067】 即當確定要製造的緩釋粒子的平均直徑（ $d'$ ）時，只有據此將微通道截面的寬度（ $w$ ）及高度（ $d$ ）的長度設定為 $d'$ 的0.7至1.3的比率範圍，才能製造出所需大小的緩釋粒子。

【0068】 所述步驟3是在所述注入壓力條件下，使第一混合物和第二混合物在形成交叉點的第一微通道和第二微通道流動。

【0069】 即第一混合物沿著第一微通道流動，第二混合物沿著形成為與所述第一微通道形成交叉點的第二微通道流動，與第一混合物的流動交匯。

【0070】 更具體地，當將所述第一混合物注入第一微通道時，以700至1300mbar的壓力條件注入後，以10mbar/min至30mbar/min的第一條件使壓力上升，當所述注入壓力條件達到950mbar至1500mbar時，以2mbar/min至8mbar/min的第二條件使壓力上升。

【0071】 此外，所述第二混合物可以以相對於將所述第一混合物注入第一微通道時的壓力條件的2至4倍的壓力條件注入至第二微通道。

【0072】 具體地，在使用所述微通道的製備方法中，當使用流量計將在微通道內部流動的第一混合物、第二混合物的流速設置為規定值，並藉由回饋控制測定壓力時，確認了為了使第一混合物在微通道中以規定流速流動而所需的壓力隨著時間逐漸上升。

【0073】 因此，藉由使用以規定幅度增加施加到所述第一混合物的壓力的方法，可以將流速的變化性最小化，防止由於所述第一混合物在微通道內部逐漸固化而導致微粒分佈的不均勻或通道關閉的問題，並提高目標微粒的製造收率。

【0074】 此外，將所述第一混合物和第二混合物注入微通道時的壓力條件是為控制所製造的微粒的平均直徑，如果不能具體滿足所述範圍，可能會發生所製造的粒子大小不均勻、或不能滿足本發明的微粒的平均直徑範圍、或不能滿足根據所述公式1的值的問題。

【0075】 即為了使與第一混合物的流動形成交叉點的第二混合物的流動相比於第一混合物（注入到直線方向的微通道）以更快的速度流動，使第二混合物在更高的壓力條件下流動。

【0076】 如上所述，藉由使第一混合物和第二混合物的流速不同且第二混合物的流速比第一混合物的流速快，在第一混合物的流動和第二混合物的流動交匯處，具有相對更快流速的第二混合物壓縮第一混合物，此時，由於第一混合物和第二混合物的排斥力，第一混合物內的生物降解高分子和亮丙瑞林形成球形狀的微粒，更具體地，會形成亮丙瑞林均勻分佈在球形生物降解高分子中的形態的微粒。

【0077】 所述步驟4是收集微粒的步驟，在裝有第二混合物的水槽中收集微粒，以防止初期生成的微粒之間的聚集現象（aggregation）。

【0078】 所述步驟4是利用在所述步驟2製造的第二混合物，即利用表面活性劑和水的混合溶液，在所述步驟2中製造第二混合物後，一部分注入微通道，另一部分轉移到步驟4的水槽中，從而用於防止已收集的微粒之間的聚集現象。

【0079】 所述步驟5是去除水槽內收集的微粒中存在的有機溶劑的步驟，以規定的溫度條件和攪拌速度進行攪拌，使存在於緩釋粒子表面的有機溶劑蒸發而去除。此時，攪拌條件為以下步驟：5-1) 在15°C至20°C以100rpm至300rpm的速度第一次攪拌20分鐘至40分鐘的步驟；5-2) 在30°C至40°C以100rpm至300rpm的速度第二次攪拌60分鐘至120分鐘的步驟；以及5-3) 在40°C至45°C以100rpm至300rpm的速度第三次攪拌4小時至8小時。

【0080】 在所述攪拌階段中，在第一次和第二次攪拌步驟中，以不同的溫度條件及攪拌進行時間進行攪拌製程。

【0081】 如上所述，其特徵在於，與第一次攪拌製程相比，在第二次攪拌製程中以使溫度條件上升的方式攪拌，並且藉由使溫度分階段上升，可以調節存在於微粒表面的有機溶劑的蒸發速度。即藉由緩慢蒸發存在於微粒表面的有機溶劑，能夠製造出具有光滑表面的微粒。

【0082】 當第一混合物和第二混合物在微通道中流動時的溫度為15至20°C，較佳為17°C。即在微通道流動過程中，以及直至形成交叉點來生成微粒之後對收集到的微粒進行第一次攪拌之前，維持規定地15至20°C的低溫。只有在微粒的製備過程中保持低溫，才能製造和保持球形的粒子。也就是說，如果不是低溫條件，就會出現難以製造規定的球形狀粒子的問題。

【0083】 之後，第二次攪拌製程和第三次攪拌製程中，使溫度逐漸升高，延長攪拌時間，以使存在於微粒表面的有機溶劑緩慢蒸發，隨著有機溶劑從表面蒸發，可以使對微粒表面的影響最小化。即當有機溶劑急劇蒸發時，因有機溶劑的蒸發，會發生微粒的表面不光滑、變粗糙的問題。為了防止這些問題，如上所述，可藉由使溫度條件逐漸上升，延長攪拌製程的進行時間來調節有機溶劑的蒸發速度，並且可藉由對這些有機溶劑的蒸發速度的調節，控制所製造的微粒表面的粗糙度。

【0084】 最後，所述步驟6是對微粒進行洗滌和乾燥的步驟，對藉由攪拌去

掉表面所有的有機溶劑的微粒，用除菌過濾的純淨水洗滌數次，去掉微粒中殘留的表面活性劑，之後冷凍乾燥。

**【0085】** 最終生成的微粒是亮丙瑞林均勻分佈於球形的由生物降解高分子形成的微粒的形態，以1：2至1：10的重量比包括亮丙瑞林和生物降解高分子。

**【0086】** 所述微粒中包含的亮丙瑞林和生物降解高分子的重量比與第一混合物中的重量比相同，即製造微粒並蒸發和去除所有有機溶劑後，可以製造出以與第一混合物中的重量比相同的比率含有亮丙瑞林和生物降解高分子的微粒。

**【0087】** 根據本發明另一實施例的包括含有亮丙瑞林的微粒的注射用組合物包括：含有亮丙瑞林的微粒；及懸浮溶劑。

**【0088】** 所述注射用組合物是微粒均勻地包含在懸浮溶劑中的形態，在施用注射用組合物時，將微粒本身注入體內，從而表現出亮丙瑞林的長期給藥效果。

**【0089】** 更具體地，當微粒被注入體內時，藉由生物降解高分子的分解表現出亮丙瑞林釋放的效果，此時，本發明的微粒是生物降解高分子和亮丙瑞林均勻混合的形態，因此可以長時間表現出規定濃度的亮丙瑞林的給藥效果。

**【0090】** 即當使用本發明的注射用組合物注射一次時，由於亮丙瑞林在體內持續釋放1個月以上，解決了必須每日服用的問題，從而提高用戶的便利性。更具體地，當使用本發明的注射用組合物時，可以提供可持續釋放1個月的亮丙瑞林的緩釋劑型、可持續釋放3個月的亮丙瑞林的緩釋劑型或可持續釋放6個月的亮丙瑞林的緩釋劑型。

**【0091】** 所述懸浮溶劑包括等滲調節劑、懸浮劑和溶劑。

**【0092】** 更具體地，所述等滲調節劑可以選自由D-甘露醇（D-Mannitol）、麥芽糖醇（Maltitol）、山梨糖醇（Sorbitol）、乳糖醇（Lactitol）、木糖醇（Xylitol）、氯化鈉（Sodium chloride）及其混合組成的組，較佳為D-甘露醇，但不限於所述示例。

【0093】所述懸浮劑選自由羧甲基纖維素鈉（Sodium Carboxymethylcellulose）、聚山梨醇酯80（Polysorbate 80）、澱粉（starch）、澱粉衍生物、多元醇、殼聚糖（chitosan）、殼聚糖衍生物、纖維素（cellulose）、纖維素衍生物、膠原蛋白（collagen）、明膠（gelatin）、透明質酸（hyaluronic acid, HA）、海藻酸（alginic acid）、海藻膠（algin）、果膠（pectin）、卡拉膠（carrageenan）、軟骨素（chondroitin）、硫酸軟骨素（chondroitin sulfate）、葡聚糖（dextran）、硫酸葡聚糖（dextran sulfate）、多聚賴氨酸（polylysine）、肌聯蛋白（titin）、纖維蛋白（fibrin）、瓊脂糖（agars）、普魯蘭（Fluran）、黃原膠（xanthan gum）及其混合組成的組，較佳為羧甲基纖維素鈉及聚山梨醇酯80，但不限於所述示例。

【0094】所述溶劑可以使用注射用水（Injection water），可用作注射用水的溶劑都可以不受限制地使用。

【0095】製備例1

【0096】含有亮丙瑞林的微粒的製備

【0097】藉由將醋酸亮丙瑞林溶解在二甲基亞砜（Dimethyl sulfoxide）中來製備API混合物。藉由將聚（丙交酯-乙交酯）（PLGA）溶解在二氯甲烷中來製備生物降解高分子混合物。

【0098】藉由將所述API混合物和生物降解高分子混合物進行混合來製備第一混合物。此時，第一混合物中的醋酸亮丙瑞林和生物降解高分子的重量比為1：5。

【0099】將作為表面活性劑的聚乙烯醇和水混合，製備含有0.5重量%聚乙烯醇的第二混合物。

【0100】將所述第一混合物和第二混合物注入到形成在矽晶片上的微通道中流動。

【0101】此時，為了使第一混合物和第二混合物以規定的流速流動，第一混

合物以1000mbar的壓力條件開始，在以規定速率的提升壓力的條件（每分鐘20mbar的上升速率）下使其流動，達到1200mbar時，在變更的條件（每分鐘7mbar的上升速率）下使其流動，第二混合物在3000mbar的壓力條件下流動。並且，保持溫度條件為17°C，攪拌速度為300rpm。

【0102】 在裝有第二混合物的水槽中收集在所述第一混合物的流動和第二混合物的流動交匯的交叉點處生成的微粒。將在所述水槽中收集的微粒，在17°C以300rpm的速度第一次攪拌30分鐘，將溫度上升至38°C，以400rpm的速度第二次攪拌1小時，之後將溫度上升至45°C，以500rpm的速度第三次攪拌3小時。

【0103】 用除菌過濾的純淨水將完成攪拌的微粒洗滌數次，冷凍乾燥，以製備微粒。

【0104】 製備例2

【0105】 除了作為生物降解高分子，將聚（丙交酯-乙交酯）（PLGA）和聚乳酸（PLA）以1.7：18.3的重量比溶解在二氯甲烷中來製備生物降解高分子混合物之外，與製備例1相同的方法製備微粒。

【0106】 製備例3

【0107】 除了作為生物降解高分子，將PLA溶解在二氯甲烷中來製備生物降解高分子混合物之外，與製備例1相同的方法製備微粒。

【0108】 之後，將製備例1的微粒和製備例3的微粒以1：3的重量比進行混合。

【0109】 製備例4

【0110】 將製備例1的微粒和製備例3的微粒以1：4的重量比進行混合。

【0111】 製備例5

【0112】 除了所述第一混合物中的醋酸亮丙瑞林和生物降解高分子的重量比為1：4之外，與製備例1相同的方法製備微粒。

【0113】 製備例6

【0114】 除了所述第一混合物中的醋酸亮丙瑞林和生物降解高分子的重量

比為1：7之外，與製備例1相同的方法製備微粒。

**【0115】 製備例7**

**【0116】** 除了所述第一混合物中的醋酸亮丙瑞林和生物降解高分子的重量比為1：2之外，與製備例1相同的方法製備微粒。

**【0117】 比較例1**

**【0118】** 作為比較例，使用了市面上銷售的柳菩林DPS（Leuplin DPS）（注）（韓國Takeda製藥）。所述柳菩林DPS（注）的具體資訊如下。

**【0119】 [表1]**

分類	柳菩林DPS（注） <small>（韓國Takeda製藥）</small>
醋酸亮丙瑞林	11.25
PLA	99.30
D-甘露醇	19.45
總量（mg）	130.00
API：聚合物比例	1：8.827

**【0120】** 所述微粒由注射劑型製成，並利用了下述懸浮溶劑。

**【0121】 [表2]**

含量基準	配製目的	成分名稱	分量	單位
2.0mL	等滲調節劑	D-甘露醇	100.0	Mg
	懸浮劑	羧甲基纖維素鈉 （Soduim Carboxymethylcellulose）	10.0	mg
	懸浮劑	聚山梨醇酯80 （Polysorbate 80）	10.0	mg
	溶劑	注射用水 （Injection water）	餘量	

**【0122】 實驗例1**

**【0123】 微粒的性狀的研究**

**【0124】** 為了研究製備例和比較例中微粒的性狀，藉由SEM照片對製備的微

粒的性狀進行了研究。

【0125】 圖1和圖2是關於製備例1至7的微粒的SEM照片，可以確認完整球形的緩釋粒子的生成。

【0126】 圖3和圖4是比較例1的柳菩林DPS（注）的SEM照片，可以確認混有不均勻的粒子。

【0127】 為了具體確認微粒的直徑，使用Microtrac細微性分析儀對製備例1、製備例2和比較例1進行了分析。

【0128】 [表3]

製備例1		製備例2		比較例1	
%Tile	大小(μm)	%Tile	大小(μm)	%Tile	大小(μm)
10.00	55.29	10.00	72.26	10.00	5.88
20.00	57.56	20.00	75.28	20.00	9.23
30.00	59.57	30.00	77.38	30.00	12.20
40.00	61.46	40.00	79.18	40.00	15.71
50.00	63.29	50.00	80.99	50.00	19.21
60.00	65.10	60.00	82.85	60.00	23.67
70.00	66.98	70.00	84.84	70.00	28.88
80.00	69.06	80.00	87.23	80.00	35.15
90.00	71.49	90.00	91.49	90.00	44.08
95.00	73.09	95.00	95.78	95.00	52.07
<b>D90-D50</b>	1.025	<b>D90-D50</b>	1.20	<b>D90-D50</b>	1.87
<b>D50-D10</b>		<b>D50-D10</b>		<b>D50-D10</b>	

【0129】 根據所述表3可以確認，比較例1的D10至D95的粒子直徑為5.88μm至52.07μm，分佈多樣。如上所述，這是為了初期過度釋放，從而配置為包括各種大小的微粒。

【0130】 相反，本發明的微粒為，55.29μm至73.09μm（製備例1）及72.26μm至95.78μm（製備例2），可以確認粒徑分佈是均勻分佈的。此外，就所述公式的值而言，可以確認製備例1和製備例2中顯示出接近1的值，相反，比較例1中為大於製備例的值，可以確認其大小分佈不均勻。

【0131】 作為其他比較例，購買市面上銷售的亮丙瑞林劑型，並藉由SEM照片確認粒子的性狀。

【0132】 圖5是關於洛瑞林積存注射劑(Lorelin depot(注))(東國(Dongkook)製藥)的，圖6是關於路菲耳積存注射劑(Luphere Depot(注))(大熊製藥)。

【0133】 根據圖5和圖6，可以確認粒子的大小不均勻、分佈多樣，並可以確認粒子的表面不光滑，且具有粗糙的表面狀態。

【0134】 實驗例2

【0135】 藥代動力學特性評價

【0136】 確認了對本發明的含有亮丙瑞林的微粒及包括該微粒的注射劑型的藥代動力學評價。

【0137】 所述微粒為持續釋放1個月以上的劑型，確認了是否在注射後持續釋放亮丙瑞林1個月，以維持亮丙瑞林的藥效。

藉由本發明的微粒向大鼠施用的醋酸亮丙瑞林為 0.1mg/kg。

【0138】 為了確認體內血藥濃度，向10隻大鼠進行注射。在向大鼠施用注射劑之前的24小時、18小時、12小時、6小時、0小時、向大鼠施用注射劑後的0.5小時、1小時、3小時、6小時、1日、2日、3日、4日、1周、2周、3周及4周分別進行了採血和分析。下述PK值為對10隻大鼠的PK平均值。

【0139】 [表4]

時間	時間 (小時)	PK
		製備例1
	-24	0
	-18	0
	-12	0
	-6	0
	0	0
	0.5	4.12
	1	<b>13.32</b>
	3	13.13

	6	8.76
1日	24	<b>4.78</b>
2日	48	1.92
3日	72	1.17
4日	96	0.86
1周	168	1.61
2周	336	2.09
3周	504	1.86
4周	672	1.68
5周	840	2.20
	<b><math>\frac{C_{max}}{C_{24h}}</math></b>	2.79

【0140】 為了以相同的方式確認藥物是否持續釋放3個月，藉由作為本發明的持續釋放3個月以上的劑型的微粒，除了向大鼠施用的醋酸亮丙瑞林調整為0.3mg/kg之外，以相同的方式進行了實驗。對比較例1也是以相同的方式進行了實驗。

【0141】 實驗結果如下述表5。

【0142】 [表5]

天數 日	PK	
	製備例2	比較例1
-1	0	0
-0.75	0	0
-0.5	0	0
-0.25	0	0
0	0	0
0.01	346.813	4803.779
0.02	460.551	6660.572
0.04	<b>486.102</b>	7475.354
0.08	273.596	<b>7589.883</b>
0.13	128.908	5184.862
0.25	66.350	1287.771
0.5	148.698	643.497
1	<b>87.603</b>	<b>401.335</b>

第 21 頁，共 24 頁(發明說明書)

2	55.667	44.172
3	35.895	22.934
4	34.396	21.015
7	21.016	10.414
14	6.501	14.327
21	5.358	16.114
28	5.993	17.985
42	23.749	22.018
56	93.315	28.323
84	54.991	30.565
91	26.798	19.457
$\frac{C_{\max}}{C_{24h}}$	5.55	18.91

【0143】 所述 $C_{\max}$ 為作為注射劑給藥後，24小時期間的亮丙瑞林的最大血藥濃度，所述 $C_{24h}$ 為作為注射劑給藥並經過24小時後，採集的血液中亮丙瑞林的血藥濃度值。

【0144】 根據所述表4和表5，本發明的微粒在1個月劑型和3個月劑型中都沒有初期過度釋放，並可以確認1個月或3個月期間持續釋放亮丙瑞林。

【0145】 在根據所述公式的值計算的結果中，也可以確認1個月劑型為2.79，3個月劑型為5.55，都包含在本發明的範圍內，但比較例1為18.91，確認超出了本發明的範圍。

【0146】 此外，藉由實驗可以確認，與本發明相比，比較例1出現初期過度釋放的情況較多。

【0147】 實驗例3

【0148】 藥代動力學特性評價

【0149】 確認了對本發明的含有亮丙瑞林的微粒及包括該微粒的注射劑型的藥代動力學評價。

【0150】 將比較例1和本發明的製備例2的劑型向比格犬進行給藥，採血測定亮丙瑞林的血藥濃度（PK）和睪丸酮的血藥濃度（PD）。

【0151】 包含所述作為持續釋放3個月以上的劑型施用的製備例2的微粒的注射劑總計為92.64mg，注射劑中包括的亮丙瑞林為11.25mg。此外，比較例1是將11.25mg柳菩林DPS（注）施用於比格犬。

【0152】 為了實驗，將製備例2和比較例1分別施用於5隻比格犬，給藥途徑使用了靜脈注射方式。

【0153】 在將所述製備例2和比較例1施用於比格犬之前24小時、18小時、12小時、6小時、0小時、將製備例2和比較例1施用於比格犬之後的0小時、0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、3小時、6小時、12小時、1日、2日、3日、4日、1周、2周、3周、4周、6周、8周、12周、13周及14周，進行了採血和分析。

【0154】 採血後，計算5隻比格犬的PK及PD的平均值。實驗結果如下述表6、圖7至圖9。

【0155】 [表6]

時間 (周)	時間 (日, 周)	時間(小 時)	PK		PD	
			製備例2	比較例1	製備例2	比較例1
-0.143		-24	0	0	1.014	1.378
-0.107		-18	0	0	1.119	1.569
-0.071		-12	0	0	2.450	2.924
-0.036		-6	0	0	0.950	1.462
0.000		0	0	0	0.913	3.017
0.001		0.25	0.065	23.476	1.167	1.904
0.003		0.5	0.205	43.535	2.252	4.078
0.006		1	0.351	<b>98.570</b>	4.454	5.043
0.012		2	<b>0.407</b>	83.505	4.972	6.029
0.018		3	0.365	61.216	5.406	6.271
0.036		6	0.187	16.511	4.752	6.119
0.071		12	0.081	3.017	3.383	4.940
0.143	1日	24	<b>0.119</b>	<b>1.871</b>	3.257	5.212
0.286	2日	48	0.106	1.249	2.742	4.702
0.429	3日	72	0.079	1.099	2.451	7.203
0.571	4日	96	0.087	0.994	1.026	3.381
1	1周	168	0.050	1.277	0.666	1.626
2	2周	336	0.027	0.491	1.356	0.517
3	3周	504	0.067	0.088	1.454	1.500

4	4周	672	1.032	0.102	0.574	1.187
6	6周	1008	0.953	0.086	0.005	1.035
8	8周	1344	0.930	0.121	0	0.929
12	12周	2016	0.958	0.133	0	0.799
13	13周	2184	1.353	0.095	0	0.743
14	14周	2352	0.941	0.092	0	1.143
		$C_{max}$				
		$C_{24h}$	3.42	52.68	-	-

【0156】 所述 $C_{max}$ 為作為注射劑給藥後，24小時期間的亮丙瑞林的最大血藥濃度，所述 $C_{24h}$ 為作為注射劑給藥並經過24小時後，採集的血液中亮丙瑞林的血藥濃度值。

【0157】 根據所述實驗結果，即根據PK測定結果確認了：在將包括本發明微粒的注射劑作為注射劑給藥後，24小時內的亮丙瑞林的最大血藥濃度為0.407ng/ml，比較例1為98.570ng/ml，顯示出大的差異。並且，確認了根據所述公式的值在本發明中為3.42，在比較例1中為52.68，也顯示出大的差異。

【0158】 此外，根據PD測定結果，可以確認：本發明的微粒在經過6周後的結果為0.5ng/ml，表現出去勢效果，相反，比較例1沒有低於0.5ng/ml，可以確認未出現實質性的去勢效果。

【0159】 更具體地，圖9是利用製備例2和比較例1給藥來確認PD值的比較結果，根據製備例2的PD值，可以確認在經過5周之後表現出0.5ng/ml以下的睪丸酮數值，從而可以確認能夠表現出亮丙瑞林的效果。相反，在比較例1中，確認了14周的血液中睪丸酮數值，其均為0.5ng/ml以上，可以確認未出現亮丙瑞林的效果。

【0160】 上面詳細描述了本發明的較佳實施例，但是本發明的權利範圍並不限於此，並且在以下申請專利範圍中限定的本領域技術人員使用本發明的基本概念進行的各種變形和改良形態，也屬於本發明權利範圍。

#### 【符號說明】

無。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種含有亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的微粒，所述微粒包括亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽和生物降解高分子，

所述微粒的平均直徑為 40 至 100 $\mu\text{m}$ ，

所述生物降解高分子選自由聚乳酸、聚丙交酯、聚乳酸-羥基乙酸共聚物、聚丙交酯-乙交酯共聚物、聚磷腈、聚亞氨基碳酸酯、聚磷酸酯、聚酞、聚原酸酯、聚己內酯、聚羥基戊酸酯、聚羥基丁酸酯、聚氨基酸及其組合組成的組，

所述微粒以 1：2 至 1：10 重量比包括所述亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽和所述生物降解高分子，

所述微粒根據下述公式 1 的值為 0.7 至 1.5：

[公式 1]

$$\frac{D90-D50}{D50-D10}$$

其中，

D10 為相當於粒子的累積分佈的最大值的 10%的粒徑值，

D50 為相當於粒子的累積分佈的最大值的 50%的粒徑值，

D90 為相當於粒子的累積分佈的最大值的 90%的粒徑值。

【請求項2】 如請求項1所述之含有亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的微粒，其中，作為注射劑給藥時，控制所述亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽在靶部位的釋放速度，不存在初期過度釋放的問題，

藉由所述微粒能夠持續 1 個月以上的對睪丸酮的抑制效果。

【請求項3】 如請求項1所述之含有亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的微粒，其中，所述微粒根據下述公式2的值為1至15：

[公式 2]

$$\frac{C_{\max}}{C_{24h}}$$

其中，

將含有所述亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的所述微粒作為注射劑施用於比格犬，測定所述亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的血藥濃度，

藉由單次注射施用於所述比格犬的醋酸亮丙瑞林為 11.25mg，

$C_{max}$  為作為注射劑給藥後，24 小時內所述亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的最大血藥濃度，

$C_{24h}$  為所述亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽在作為注射劑給藥並經過 24 小時後，採集的血液中的濃度值。

【請求項4】 一種含有亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的微粒的製備方法，所述製備方法包括以下步驟：

1) 藉由將亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽和生物降解高分子溶解在有機溶劑中來製備第一混合物；

2) 將表面活性劑溶解在不與所述有機溶劑混溶的溶劑中以製備第二混合物；

3) 將所述第一混合物和所述第二混合物分別向形成交叉點的第一微通道和第二微通道注入以使所述第一混合物和所述第二混物流動，並在所述交叉點處生成微粒；

4) 在裝有所述第二混合物的水槽中收集所述微粒；

5) 將收集的所述微粒中存在的有機溶劑去除；以及

6) 用純淨水對去除所述有機溶劑的所述微粒進行洗滌並進行冷凍乾燥，所述生物降解高分子選自由聚乳酸、聚丙交酯、聚乳酸-羥基乙酸共聚物、聚丙交酯-乙交酯共聚物、聚磷腈、聚亞氨基碳酸酯、聚磷酸酯、聚酞、聚原酸酯、聚己內酯、聚羥基戊酸酯、聚羥基丁酸酯、聚氨基酸及其組合組成的組，

所述微粒以 1：2 至 1：10 重量比包括所述亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽和所述生物降解高分子，

所述微粒根據下述公式 1 的值為 0.7 至 1.5：

[公式 1]

$\frac{D90-D50}{D50-D10}$

其中，

D10 為相當於粒子的累積分佈的最大值的 10%的粒徑值，

D50 為相當於粒子的累積分佈的最大值的 50%的粒徑值，

D90 為相當於粒子的累積分佈的最大值的 90%的粒徑值。

**【請求項5】** 如請求項4所述之含有亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的微粒的製備方法，其中，將所述第一混合物注入所述第一微通道時，以700mbar至1300mbar的壓力條件注入後，以10mbar/min至30mbar/min的第一條件使壓力上升，

當注入的所述壓力條件達到 950mbar 至 1500mbar 時，以 2mbar/min 至 8mbar/min 的第二條件使壓力上升。

**【請求項6】** 如請求項4所述之含有亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的微粒的製備方法，其中，所述第二混合物以相對於當將所述第一混合物注入所述第一微通道時的壓力條件的2至4倍的壓力條件注入所述第二微通道。

**【請求項7】** 如請求項4所述之含有亮丙瑞林及其藥學上可接受的鹽的微粒的製備方法，其中，所述步驟5包括以下步驟：

5-1) 在 15 至 20°C，以 100 至 300rpm 的速度第一次攪拌 20 至 40 分鐘；

5-2) 在 30 至 40°C，以 100 至 300rpm 的速度第二次攪拌 60 至 120 分鐘；以及

5-3) 在 40 至 45°C，以 100 至 300rpm 的速度第三次攪拌 4 至 8 小時。

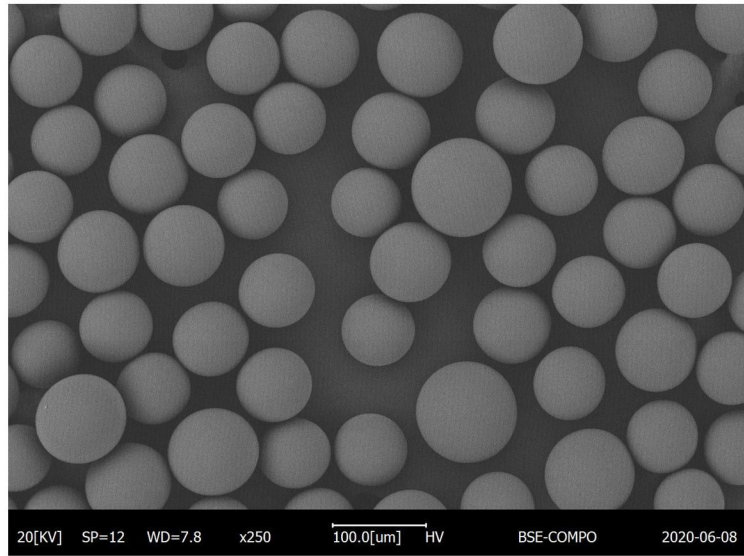


圖 1

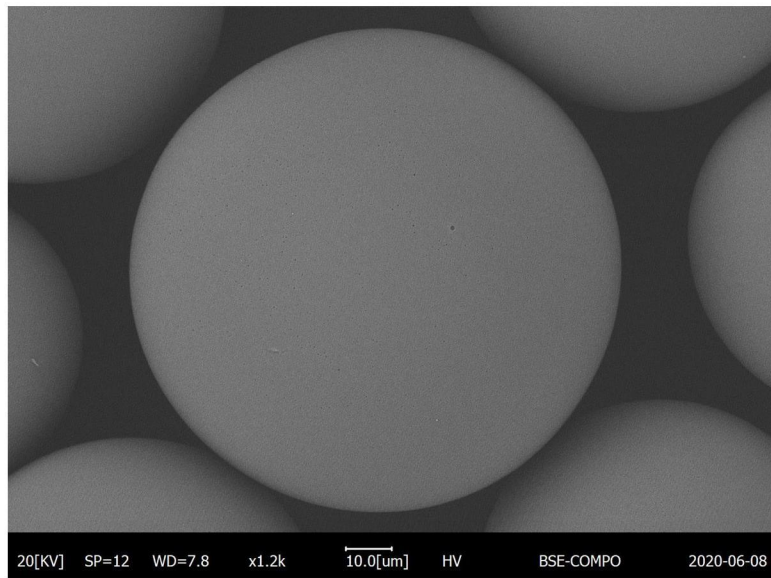


圖 2

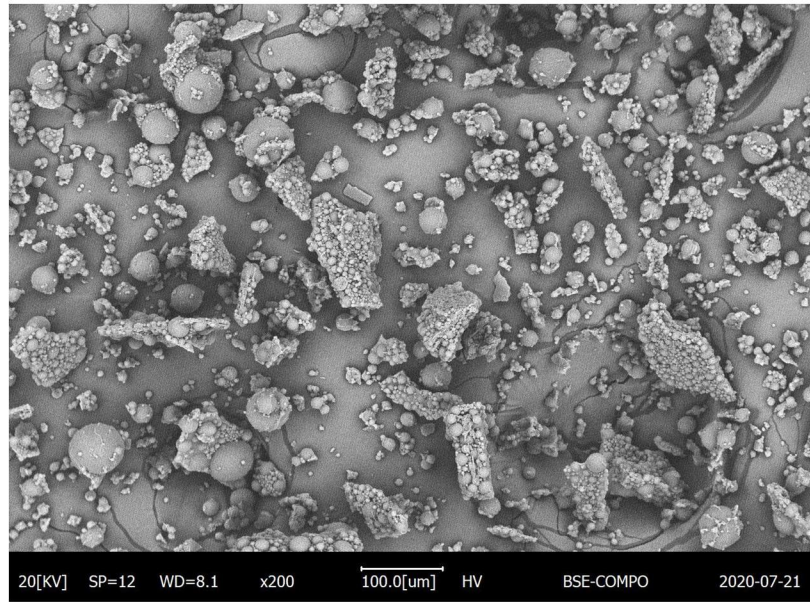


圖 3

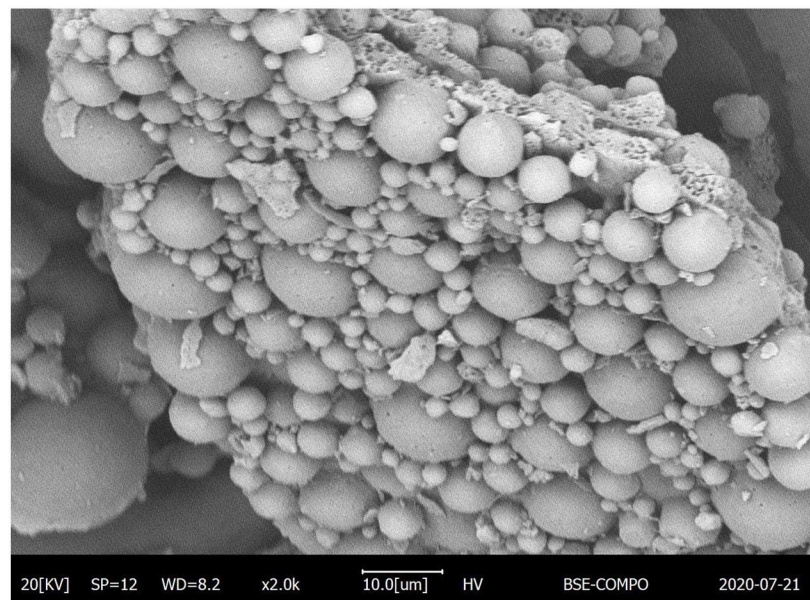


圖 4

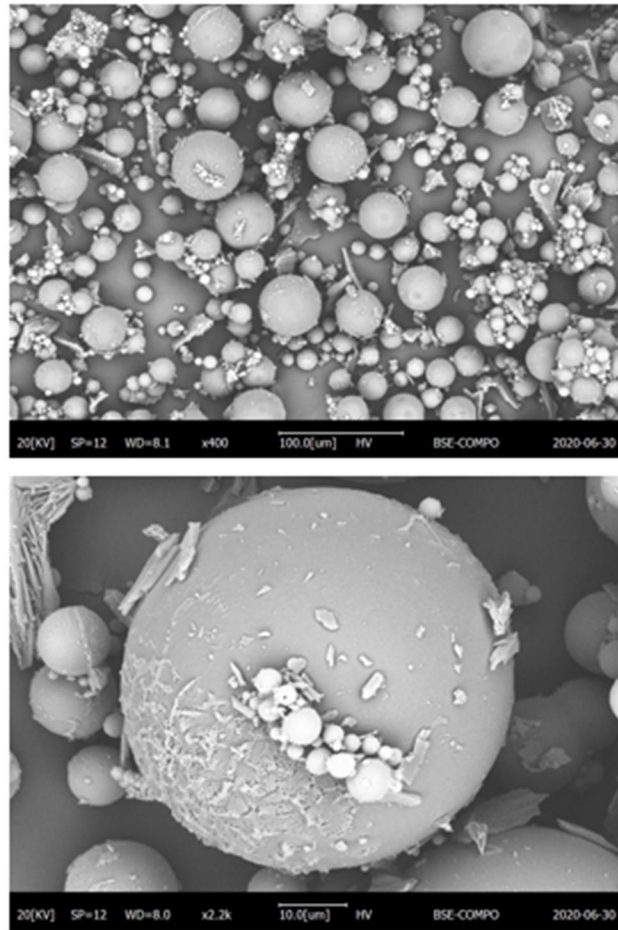


圖 5

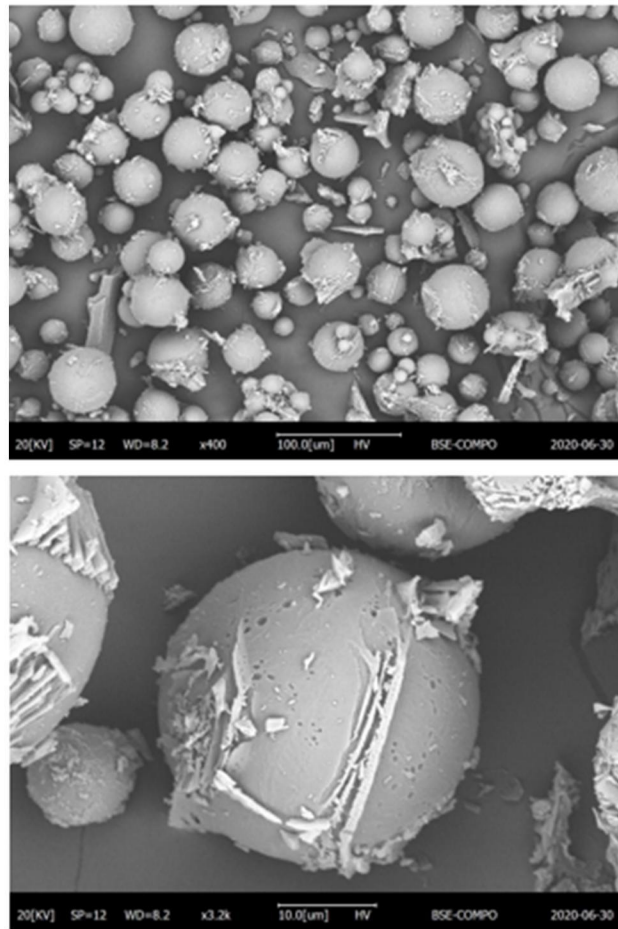


圖 6

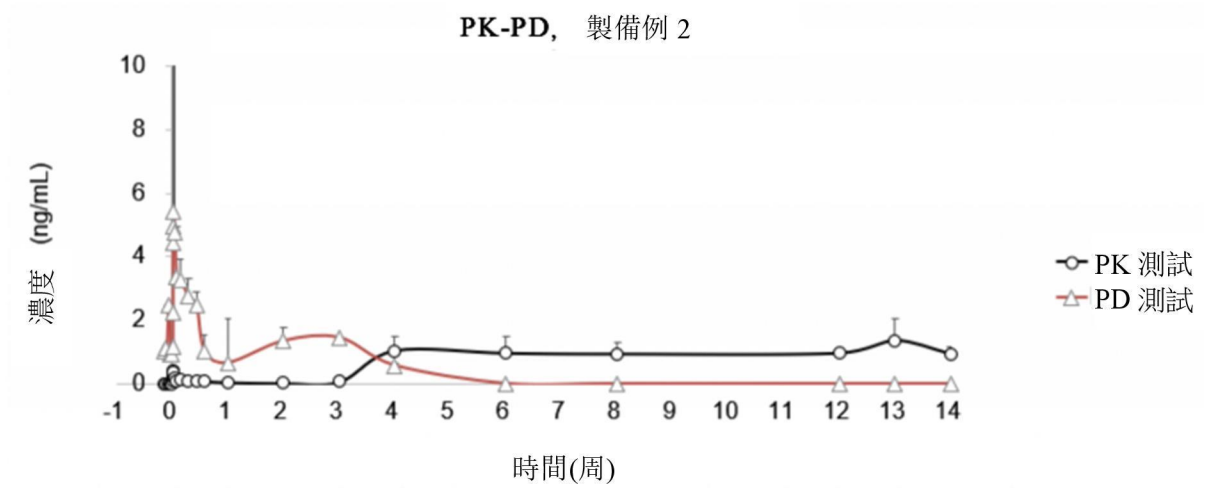


圖 7

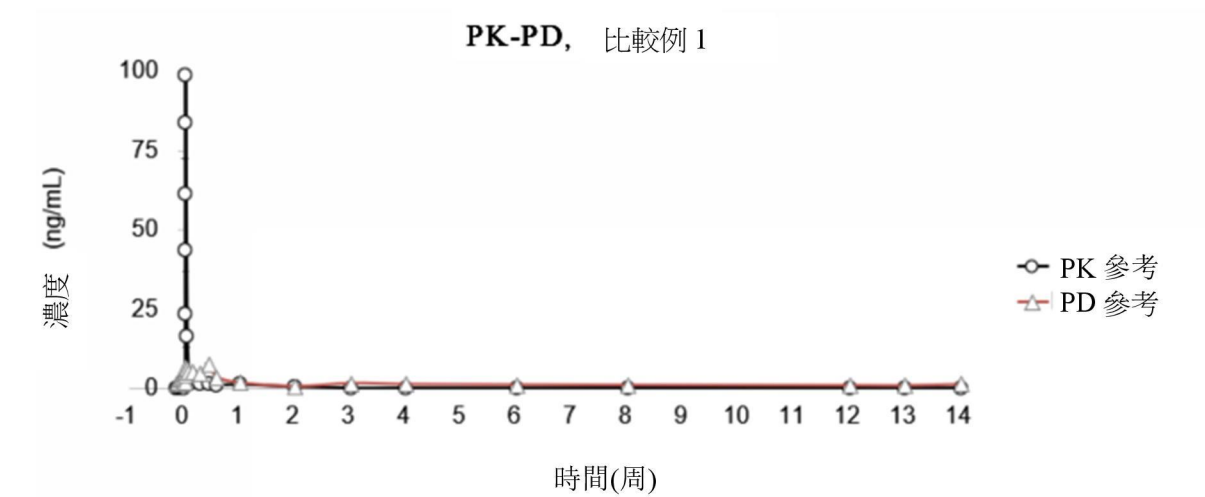


圖 8

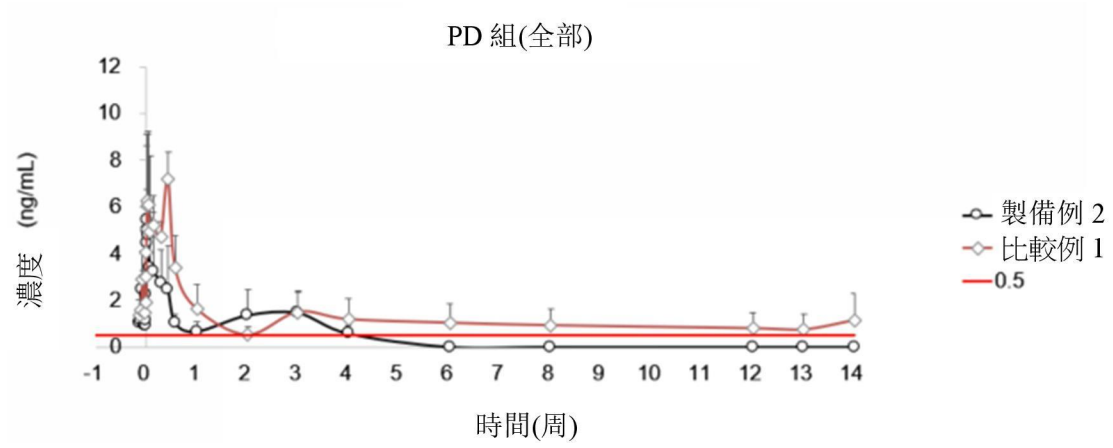


圖 9