

修正
 本 年 月 日
 補充 90.5.-4

公 告 本

申請日期	85. 11. 14
業 號	85 11 3956
類 別	A61K 9/32

A4
C4

457099

(以上各欄由本局填註)

第 85113956 號		發 明 專 利 說 明 書	修正頁 修正日期:90年5月
一、發明 名稱	中 文	動物生長激素之持續性釋放組成物及其製備方法	
	英 文	Sustained Release Composition of Animal Growth Hormone and Process for Preparation Thereof	
二、發明 人	姓 名	(1)金 愛 梨 (2)金 南 中 (3)鄭 民 姬	
	國 籍	韓 國	
住、居所	住、居所	(1)大韓民國大田廣域市儒城區道龍洞388-11番地幸運公寓201號 (2)大韓民國大田廣域市西區三川洞991番地菊花公寓603-301號 (3)大韓民國大田廣域市儒城區松江洞 8-2 番地強梭公寓 309-1410 號	
	代 表 人 姓 名	成 在 甲	
三、申請人	姓 名 (名稱)	韓商·LG化學股份有限公司	
	國 籍	韓 國	
住、居所 (事務所)	住、居所 (事務所)	大韓民國漢城特別市永登浦區汝矣島洞 20 番地	

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：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

韓國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權
1996.1.10 96-341

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(1)

發明領域

本發明係有關於一種動物生長激素配方，該配方植入動物體內時，連續地釋放有效且穩定量之激素，其期間超過一星期。

發明背景

動物生長激素是一種蛋白質，因此，當它與飼料混合口服給藥時，會為消化酵素所分解和吸收。為維持血液內激素之有效濃度，必須以非口服方式給藥，如肌內或皮下注射。

目前動物生長激素已可採用DNA重組技術大量生產，並證實以此技術得到之豬生長激素改善了飼養效率，並減少豬背脂肪厚度。然而，目前已有之每日注射配方可能不適用於大農場中大量豬隻之處理。因此，在實際應用上最好是一種不需要每天給藥，也不會在起始階段釋放過量藥物之持續性釋放配方。

美國專利申請案第4,863,736號揭示一種豬生長激素固體片劑配方，該配方不使用黏著劑而僅保留一面未包覆。然而，此配方不含黏著劑，而有因接觸水時，由於滲透壓產生膨脹的問題。

為解決此膨脹問題，美國專利案第4,786,501號揭示一種方法，該方法係以導電方法，如透析，減少鹽類含量，而後將片劑兩端包覆而製得固體片劑。然而，均勻包覆整個片劑可用一般之包覆機器大量製造，而片劑特定面之部份包覆則不易大量生產。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

歐洲專利第0462959號揭示一種方法，以豬生長激素和銅錯合物製得固體片劑，再以聚乙烯醇包覆。由於動物生長激素為蛋白質，其製造組成物之過程不可含有使蛋白質變性之條件。已知蛋白質在高溫時接觸水時是不穩定而可能失去其活性的，但在無水有機溶劑中則相當安定[D.B. Volkin and C. R. Middaugh, The effect of temperature on protein structure in Pharmaceutical Biotechnology, Vol. 2; Stability of Protein Pharmaceuticals, Part A, p215-247]。

Buonomo等人和Klindt等人曾經報導一種含豬生長激素溶液之微滲透幫浦，以控制生長激素之釋放 [Buonomo et al., J. Animal Science, 73: 1318-1326, 1995; Klindt et al., J. Animal Science, 70: 3721-3733]。這個方法，豬生長激素在血液中的濃度可維持有效量約六星期，因此，飼養效率得以改善，而減少脂肪量。然而，此微滲透幫浦配方是昂貴的，而且需要外科植入術。

因此，目前仍無一種商業上可行的持續性釋放配方，亦即仍需發展一種持續性釋放動物生長激素配方。

發明摘要

因此，本發明的目標是提供一種持續性釋放動物生長激素配方，該配方給藥後，效果可維持超過一星期，亦提供一種製備方法，該方法可避免激素變性，而適用於大量生產。如本發明之說明，含激素和賦型劑之固體片劑以一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (3)

種生物可分解聚合物和 poloxamer (介面活性劑) 組成之薄膜包覆，得到一個持續性釋放動物生長激素配方。另外，也提供一種製備方法，其中包含，激素和賦型劑混合粉末經由打片得到固體片劑，然後，將片劑以含生物可分解聚合物和 poloxamer 之溶液包覆。

圖式簡要說明

第 1 圖，如本發明之方法，以聚合物薄膜包覆製備之片劑，與未包覆之片劑，二者生長激素溶解曲線之比較。

第 2 圖顯示，本發明明片劑以不同成分薄膜包覆所得生長激素溶解結果之變化。

第 3 圖顯示，各種生長激素配方於 4°C 儲存一星期 (第 3a 圖)，或 30°C 儲存一個月 (第 3b 圖) 後給藥於侏儒鼠之體重變化。

發明詳細說明

本發明配方是將包含動物生長激素和賦型劑之固體片劑以薄膜包覆，該薄膜可調控激素之釋放速率。激素之活性可以最佳情況保存於固體配方中，而此型態之配方特別適用於使用一般的打片機大量生產。

適用於本發明配方之動物生長激素為以 DNA 重組技術得到之牛生長激素或豬生長激素，其含量較佳為配方全重量之 20-80 wt%。由文獻中已知，豬生長激素有效之每日劑量為每公斤 100 μg [J. Anim. Sci., 68: 640-651 (1990)]。一隻 70 公斤重的豬每天需要約 7 mg 之激素，或二星期需要約 100 mg 之激素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

一個包含大量賦型劑固體片劑之配方體積大，是不實用的。另一方面，如前面敘述，一個不含賦型劑之固體片劑，體積小，但卻有膨脹的問題 [美國專利第 4,863,736 號和美國專利第 4,786,501 號]。

在本發明中，賦型劑之用量調整為配方重量 20-80 wt% 之範圍。用於本發明之賦型劑可能扮演黏著劑的角色，緩和膨脹的問題，也在打片時作為潤滑劑。一個親水性或疏水性的材料可作為賦型劑。親水性賦型劑之例子如不與蛋白質作用之水溶性聚合物，和水溶性糖類，如葡聚糖，果膠，藻膠酸，纖維素等等；蛋白質，如明膠；聚乙二醇；及其混合物。最佳的親水性賦型劑為聚乙二醇，其分子量在 3500 至 35000 之範圍。本發明配方可包含該親水性賦型劑之量在配方重量之 0-80 wt%。

另外，疏水性賦型劑之例子包括蠟類，如固體石蠟，棕櫚蠟，蜜蠟等等；及不溶於水之蛋白質如玉蜀黍蛋白質和乙基纖維素；其中，固體石蠟是最佳的。疏水性賦型劑之用量較佳為配方總重量之 0-80 wt%。

本發明固體片劑配方之藥物-釋放作用機轉可能包括三步驟。第一步，當體液滲入本配方時，發生水和作用，其速率以親水性/疏水性平衡，表面能量和配方多孔性及其他因素決定。第二步是藥物之溶解，此步驟主要決定於藥物的溶解度和濃度。最後，已溶解的藥物經由分子擴散釋放至體液，而此步驟可能受藥物之擴散率，片劑界面之藥物濃度差異，賦型劑之組成等等所影響。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(5)

當固體配方中親水性藥物超過20 wt%，或某些藥物種類超過10-15 wt%時，藥物顆粒不為賦型劑隔離，而互相連結成網狀。當此配方與體液接觸，最外層藥物顆粒溶解，形成一個空隙而形成水道。因此，水分以毛細管作用滲透進入，而當藥物溶解並釋放出，又形成另一個藥物顆粒管道。

因此，當親水性藥物含量增大時，藥物之釋放速率不是受賦型劑影響，而是受藥物經由上述管道之擴散所影響。因此，藥物含量可能成為設計持續性釋放配方的一個限制因素。例如，美國專利申請案第4,761,289號揭示一種持續性釋放配方，其中包含25至75 wt%牛生長激素。此配方是以聚合物作成基質，如聚乳交酯，聚己內酯，乙烯乙酸乙酯等等。然而，其中並沒有這配方的藥物釋放資料。

由文獻中已經知道，藥物的釋放速率可由聚合物薄膜控制。本發明中，一個高藥物含量之固體片劑配方以一種特別的薄膜包覆，而得到較佳的藥物釋放控制，也就是說，本發明之薄膜包含一種生物可分解聚合物和一種 poloxamer。

美國專利申請案第5,342,622號揭示一種縮氨酸或蛋白質植入物，該植入物以可膨脹，可滲透之不可分解之加成聚合物，如，敗脂酸乙酯和甲基敗脂酸甲酯共聚合物薄膜包覆 (Eudragit E 30D)。然而，這配方在30°C (如測試例3) 之儲存穩定度不如本發明以生物可分解聚合物包覆之配方。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(6)

適用於本發明之生物可分解聚合物包括聚乳交酯 (PLA)，聚乙交酯 (PGA)，乳交酯-乙交酯共聚物 (PLGA) 及其混合物。poloxamer為一種非離子介面活性劑，屬於聚環氧丙烷-聚環氧乙烷共聚物，可用於本發明之 poloxamer 例子如 poloxamer 188。

美國專利申請案第 5,330,768 號揭示一種配方，將藥物微顆粒分散於生物可分解聚合物和 poloxamer 組成的基質。此配方中，poloxamer 形成一個膠狀結構，延緩藥物的釋放速率，因此，當 poloxamer 含量增加時，藥物的釋放率減慢。

相反的，本發明配方內 poloxamer 增加時，藥物的釋放速率變大，因為水溶性 poloxamer 組成份在薄膜產生充滿水的管道，幫助藥物經此管道擴散。本發明薄膜內生物可分解聚合物和 poloxamer 之重量比較佳的範圍是 7:3 至 9:1。

本發明配方可用一般的打片機大量生產。使用不經濕顆粒而直接打片的方法，可避免蛋白質藥物的變性。濕顆粒方法是在高溫持續與水接觸後乾燥，並不適用於濕氣敏感的藥物，如蛋白質藥物。直接打片方法則不需要另外的製備顆粒步驟，而直接加入藥物和賦型劑粉末混合物。在這個方法中，藥物/賦型劑粉末混合物的流動性和密度是重要的，因此，必須小心選擇賦型劑，混合方法，顆粒形狀，和顆粒大小範圍等等。

本發明中，可使用以冷凍乾燥或噴霧乾燥方法得到的牛或豬生長激素粉末，其含量為配方總重量之 20-80 wt%。冷凍乾燥不會引起蛋白質變性，但是，得到的顆粒形狀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

不規則，大小分佈範圍較寬。相反的，噴霧乾燥的顆粒幾乎都是圓球型，而且大小分佈範圍較小。然而，噴霧乾燥法最大收率只有70-80%。因此，必須以經濟上和製程變數考量，選擇一個適當的乾燥方法。

依照已知的方法，如球磨機，將適當顆粒大小的賦型劑與動物生長激素粉末依所需的比例混合，打成為直徑2.5-4.5 mm，長2-6 mm之圓柱體片劑。上述片劑之體積適用於動物，如豬和牛，以一般的給藥工具植入，而不需再經外科手術。然而，精確的片劑大小和形狀可能依照給藥量和其他因素而改變。

至於包覆步驟，聚合物包覆溶液以液床包覆機或盤包覆機噴霧於片劑上。薄膜的厚度可依藥物含量，要求的藥物釋放速率等來調整，其較佳的範圍是從10至50 μm。噴霧包覆過程的熱空氣之溫度必須盡量低而不至於使配方內蛋白質變性，但又要足夠高至使溶劑可揮發。包覆的片劑最好在真空烘箱中乾燥，以除去剩餘的溶劑。

下面的實施例是僅用於說明，而非限制本發明的範圍。

實施例 1

1) 以直接打片方法製備豬生長激素片劑

固體石蠟 10 g 和聚乙炔乙二醇 35000 (PEG 35K) 10 g 以 0.84 mm 篩子篩過，與重組豬生長激素冷凍乾燥粉末 (韓國專利申請案第 86-11710 號) 20 g 以球磨機 (Erveka) 混合 4 小時。所得的混合粉末以手動打片機 (Korsh, EK0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (8)

) 製成圓柱型片劑，其平均直徑為3 mm，平均長度為6.5 mm。也試著使用自動打片方式製造片劑，其中組成份可為聚乙烯乙二醇35,000 (PEG 35K)，棕櫚蠟和豬生長激素 (PST)，其重量比為1:1:2，各片劑之平均重量，直徑和長度分別為54.8 mg, 4.0 mm和4.6 mm。

下面實施例採用手動打片之片劑

2) 薄膜包覆片劑之製備

PLA (L-PLA, Birmingham Polymer Inc.) 0.33 g和 p
oloxamer 188 (Pluronic F68, Fluka) 0.084 g溶於4 ml
二氯甲烷得到包覆溶液。步驟1得到之片劑置於一個防黏
膜上，以一滴上述方法製得的包覆溶液潤濕，而後，立刻
除去多餘的包覆溶液。已包覆之片劑於烘箱中乾燥1小時
後，置於減壓乾燥器1天。

實施例 2

以如實施例1之方法製備豬生長激素配方，但其中L-
PLA和Pluronic F68之比例為9:1。

實施例 3

以如實施例1之方法製備豬生長激素配方，但其中L-
PLA和Pluronic F68之比例為7:3。

實施例 4

L-PLA 12 g和Pluronic F68 3 g與二氯甲烷300 ml和氯
甲烷350 ml一齊置於一個瓶子內，混合物攪拌得到包覆溶
液。

以如實施例1第一步驟之方法製備一個淺黃色偽片劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

上述偽片劑 1 kg 和實施例 1 第一步驟得到之豬生長激素片劑五十片，用 Hi-Coater 以上述包覆溶液噴霧包覆。風扇轉速為 25 rpm；空氣壓力為 1.5 kg/cm²；進氣溫度為 30℃；包覆溶液之噴霧速率為 20 ml/min，以齒輪幫浦控制。包覆好的片劑空氣乾燥 30 分鐘，而後於低於 0.001 torr 壓力乾燥箱，室溫下乾燥 12 小時。分離含豬生長激素之淺色片劑與黃色偽片劑。

對比實施例

如實施例 1 之方法，以未稀釋之 Eudragit 懸浮液 (Eudragit NE30D, Rohm Pharm tech) 包覆，製得一個豬生長激素配方。

測試實施例 1：豬生長激素配方溶解測試

兩個各含 15 ml 磷酸緩衝食鹽水 (pH 7.4) 之 40 ml 玻璃試瓶，分別加入實施例 1 未包覆之片劑和實施例 1 步驟 2 包覆之片劑。試瓶置於震盪器內，維持於 37℃ 及 100 rpm，定時取出 5 ml 樣品，而後立刻補充 5 ml 緩衝液。製得標準豬生長激素溶液，濃度為 0.1, 0.2, 0.5 和 1 mg/ml，以光譜儀測定它們在 278 nm 的吸收，得到標準矯正曲線。各樣品以其吸收度相對應於此標準而計算濃度。

第 1 圖為以聚合物薄膜包覆之片劑與未包覆之片劑生長激素其溶解曲線之比較。溶解度 % 代表沖提之激素累積之含量相對應於起始激素含量。如第 1 圖所示，包覆的片劑之藥物釋放速率明顯地減慢，而 13 天後，包覆片劑之豬

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

生長激素釋放總量低於60%，而未包覆片劑一天後釋放量即超過60%。此結果顯示本發明配方適合作為持續性釋放豬生長激素配方。

測試實施例 2：以不同薄膜組成包覆之豬生長激素配方溶解測試

以如測試 1 之方法進行實施例 1 至 3 得到之豬生長激素配方。第 2 圖之結果顯示，薄膜中 poloxamer 含量增加時，溶解速率增加。

測試實施例 3：豬生長激素配方對侏儒鼠體重增加之效果和配方之穩定性

由文獻中已知，動物生長激素，如牛生長激素或豬生長激素，會使老鼠體重增加 [J. of Anim. Sci., 73:1019-1029, 1995]。生長激素分泌量低的侏儒鼠可用於測試本發明豬生長激素配方之效果。

起先，為了以活性試驗評估儲存穩定度，實施例 4 和對比實施例之包覆配方和實施例 1 步驟 1 之未包覆配方置於一個盒子內，4℃ 儲存一星期，及另一個盒子 30℃ 儲存一個月。八星期大之雌性侏儒鼠尾巴粘上確認標籤，連續三天稱重，去除與平均體重相差太大者，得到體重分佈均勻之老鼠群。老鼠之前肢，後肢和前齒固定，腹中線切開 1 公分，皮下置入一個片劑，切口以間續逢合法用絲線縫合。植入之後，每天定時測量體重，並與對照組老鼠比較。

第 3 圖顯示，本發明配方對侏儒鼠體重的效應。當本配方於 4℃ 儲存一星期後給藥，得到第 3a 圖顯示的結果；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

在增加體重的效果而言，本發明的包覆配方優於未包覆之配方或以 Eudragit NE30D 包覆之配方。另外，配方於 30℃ 儲存一個月的結果顯示（第 3b 圖），本發明配方較另兩個配方好，亦即，有較佳的儲存穩定度。

本發明已以特殊實例說明，但必須知道本發明可做各種修飾和改變，亦為本發明申請專利範圍。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂

四、中文發明摘要(發明之名稱: 動物生長激素之持續性釋放組成物及其製備方法)

本發明係有關於一種動物生長激素之持續性釋放組成物及其製備方法，其中包含了以動物生長激素和賦型劑混合物直接打片得到固體片劑之步驟，以及一個以一含可生物分解的聚合物和卜羅山蒙(poloxamer)之薄膜來包覆片劑之步驟。由此而得到之組成物具有起始藥物釋放量小，且給藥時顯示連續而均勻的效果。另外，本發明組成物可以經濟地大量生產。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱: Sustained Release Composition of Animal Growth Hormone and Process for Preparation Thereof)

The present invention relates to a sustained-release composition of an animal growth hormone and a process for preparation thereof, comprising a step to produce solid pellets by mixing an animal growth hormone and an excipient in accordance with a direct tableting method and a step to coat the pellets with a film comprising a biodegradable polymer and a poloxamer. The thus obtained composition has small initial drug release, and shows a continuous and uniform effect when administered. Further, the composition of the present invention may be produced economically in a large scale.

訂

線

六、申請專利範圍

第85113956號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：90年05月

1. 一種用於一動物生長激素的持續性釋放之藥學組成物，該藥學組成物包含一含有一動物生長激素及一賦型劑之固體片劑，以及一種含一可生物分解的聚合物和卜羅山蒙(poloxamer)之薄膜，其中該薄膜包覆該片劑，其中該生物可分解的聚合物係聚乳交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、乳交酯-乙交酯共聚物(PLGA)或其等之一混合物。
2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該動物生長激素為牛生長激素或豬生長激素。
3. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該動物生長激素之重量含量為該藥學組成物總重量之20-80%。
4. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該賦型劑是一種親水性或疏水性材料或此等之一混合物，且其重量含量為該藥學組成物總重量之20至80 wt%。
5. 如申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中該親水性材料是聚乙烯乙二醇、葡聚糖、明膠、藻醣酸、纖維素、動物膠或其等之一混合物。
6. 如申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中該疏水性材料是固體石蠟、棕櫚蠟、蜜蠟、玉蜀黍蛋白質、乙基纖維素或其等之一混合物。
7. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該薄膜包含呈一比率範圍為7：3至9：1之一可生物分解的聚合物

(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

六、申請專利範圍

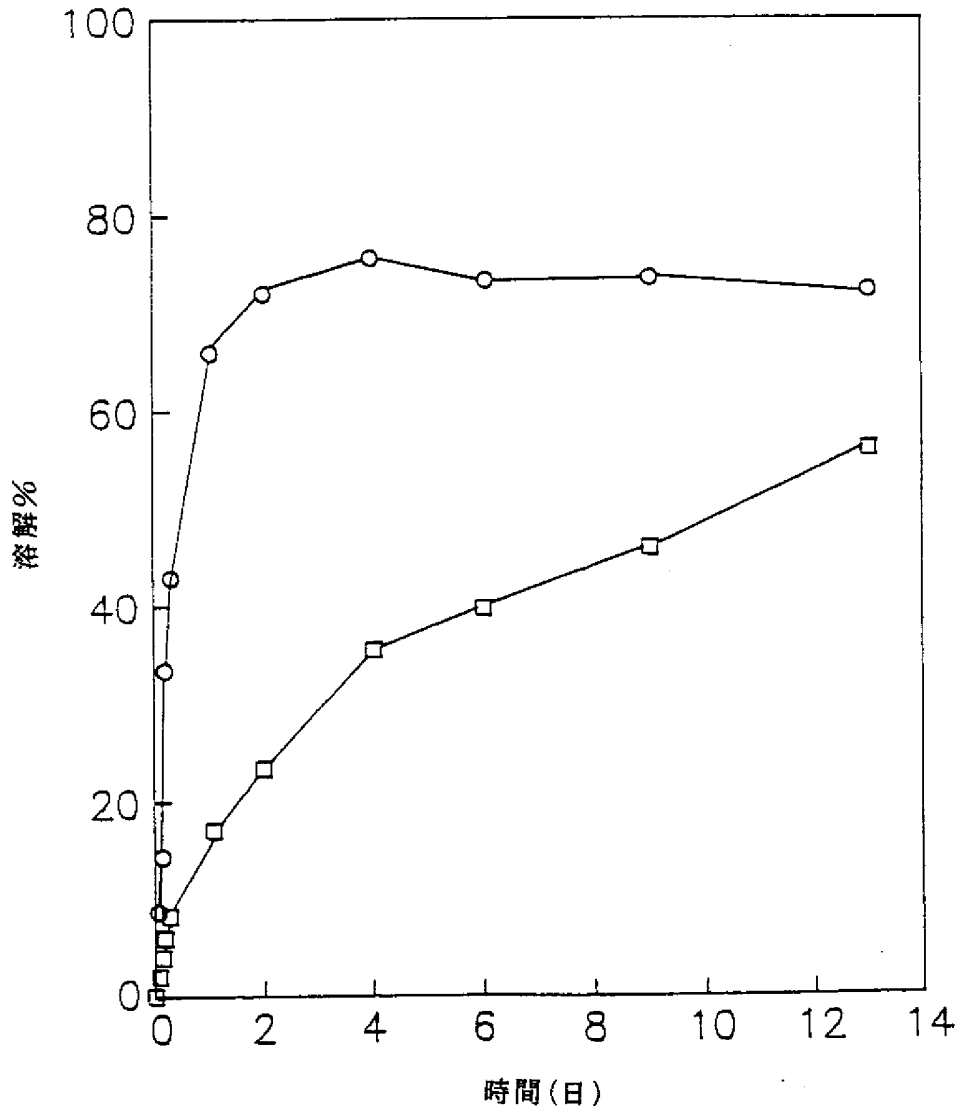
及卜羅山蒙。

8. 一種用以製備一用於一動物生長激素的持續性釋放之藥學組成物的方法，該方法包含將一動物生長激素和一賦型劑之混合粉末直接打片而得到一固體片劑；以及一由一可生物分解的聚合物和卜羅山蒙所構成之所構成之薄膜來包覆該片劑。
9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該動物生長激素係被噴霧乾燥之。
10. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該動物生長激素係被冷凍乾燥之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

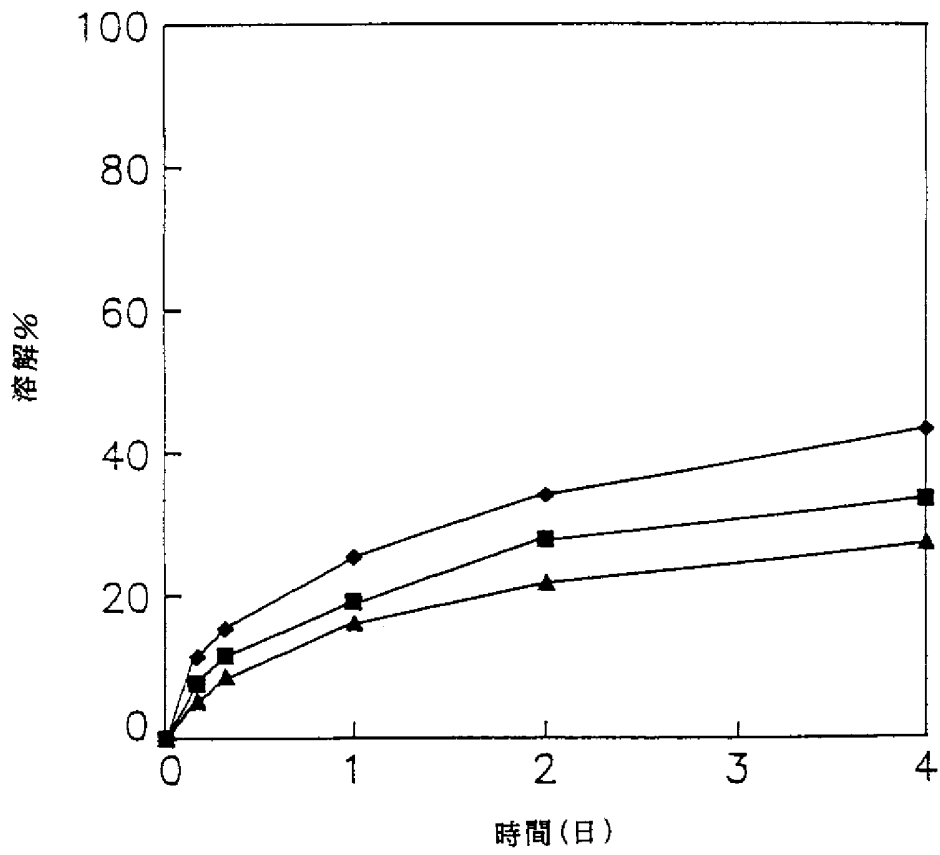
裝
訂
線

第 1 圖



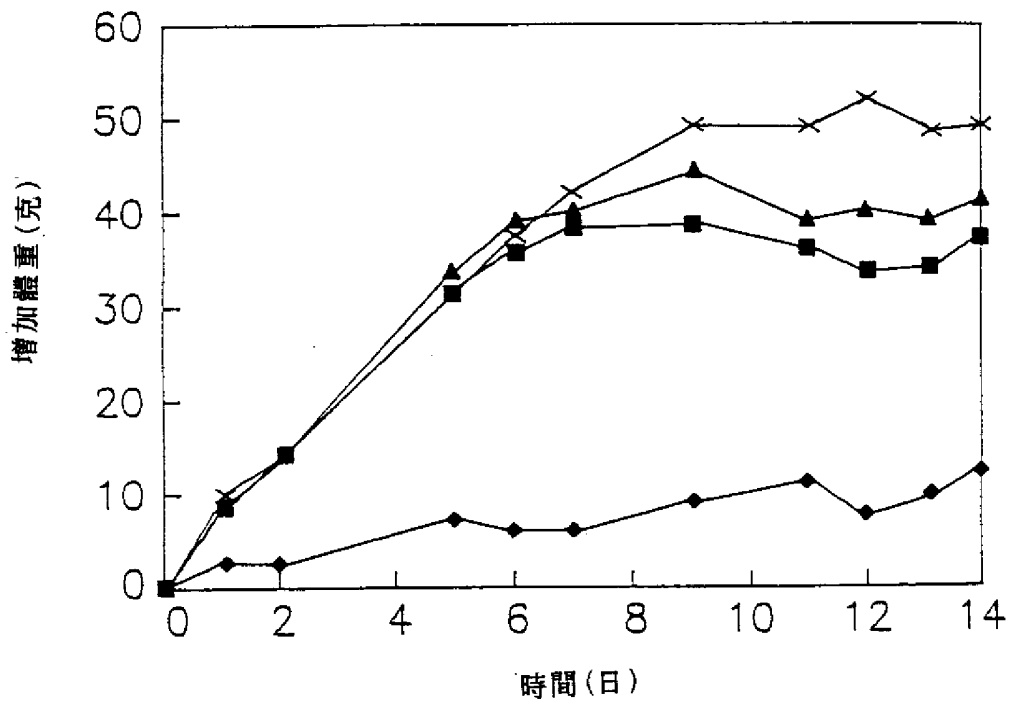
○ 未包覆藥片
□ 以L-PLA/PLURONIC F68(8/2)包覆之藥片

第 2 圖



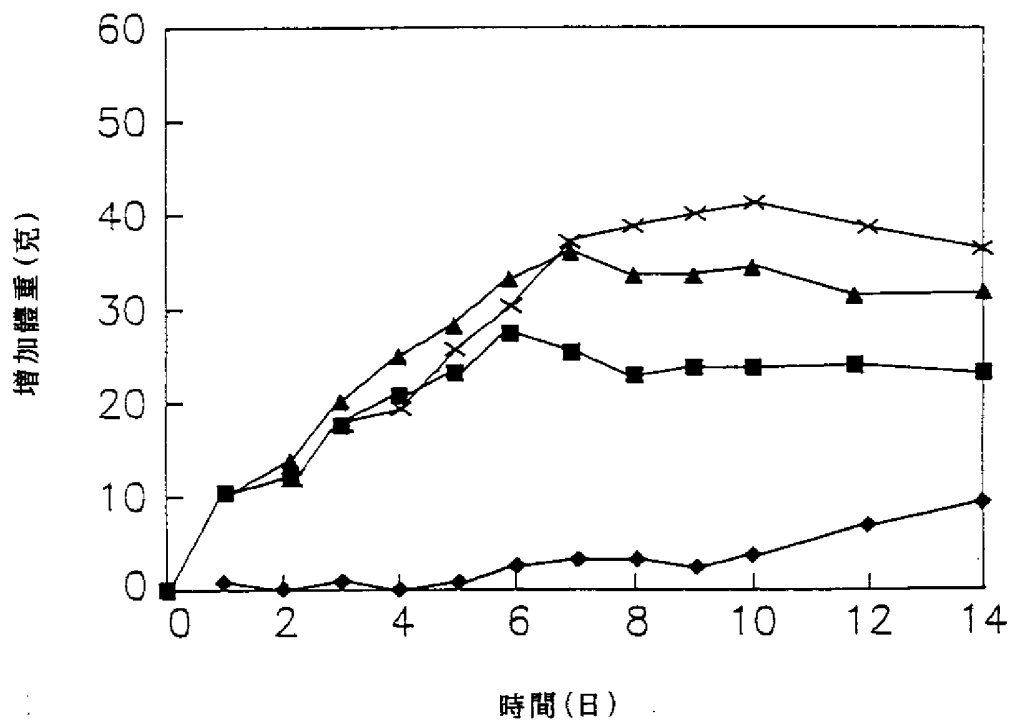
- ◆ L-PLA/PLURONIC F68(7/3)
- L-PLA/PLURONIC F68(8/2)
- ▲ L-PLA/PLURONIC F68(9/1)

第3a圖



- x— 以L-PLA/PLURONIC F68(8/2)包覆之藥片
- ▲— 以EUDRAGIT NE 30D包覆之藥片
- 未包覆之藥片
- ◆— 對照組

第 36 圖



- x— 以L-PLA/PLURONIC F68(8/2)包覆之藥片
- ▲— 以EUDRAGIT NE 30D包覆之藥片
- 未包覆之藥片
- ◆— 對照組

修正
 本 年 月 日
 補充 90.5.-4

公 告 本

申請日期	85. 11. 14
業 號	85 11 3956
類 別	A61K 9/32

A4
C4

457099

(以上各欄由本局填註)

第 85113956 號 **發 明 專 利 說 明 書** 修正頁
 修正日期: 90年5月

一、發明 名稱	中 文	動物生長激素之持續性釋放組成物及其製備方法
	英 文	Sustained Release Composition of Animal Growth Hormone and Process for Preparation Thereof
二、發明 人	姓 名	(1)金 愛 梨 (2)金 南 中 (3)鄭 民 姬
	國 籍	韓 國
住、居所		(1)大韓民國大田廣域市儒城區道龍洞388-11番地幸運公寓201號 (2)大韓民國大田廣域市西區三川洞991番地菊花公寓603-301號 (3)大韓民國大田廣域市儒城區松江洞 8-2 番地強梭公寓 309-1410 號
	三、申請人	
姓 名 (名稱)		韓商·LG化學股份有限公司
	國 籍	韓 國
住、居所 (事務所)		大韓民國漢城特別市永登浦區汝矣島洞 20 番地
代 表 人 姓 名		成 在 甲

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝
訂
線

五、發明說明 (3)

種生物可分解聚合物和 poloxamer (介面活性劑) 組成之薄膜包覆，得到一個持續性釋放動物生長激素配方。另外，也提供一種製備方法，其中包含，激素和賦型劑混合粉末經由打片得到固體片劑，然後，將片劑以含生物可分解聚合物和 poloxamer 之溶液包覆。

圖式簡要說明

第 1 圖，如本發明之方法，以聚合物薄膜包覆製備之片劑，與未包覆之片劑，二者生長激素溶解曲線之比較。

第 2 圖顯示，本發影片劑以不同成分薄膜包覆所得生長激素溶解結果之變化。

第 3 圖顯示，各種生長激素配方於 4°C 儲存一星期 (第 3a 圖)，或 30°C 儲存一個月 (第 3b 圖) 後給藥於侏儒鼠之體重變化。

發明詳細說明

本發明配方是將包含動物生長激素和賦型劑之固體片劑以薄膜包覆，該薄膜可調控激素之釋放速率。激素之活性可以最佳情況保存於固體配方中，而此型態之配方特別適用於使用一般的打片機大量生產。

適用於本發明配方之動物生長激素為以 DNA 重組技術得到之牛生長激素或豬生長激素，其含量較佳為配方全重量之 20-80 wt%。由文獻中已知，豬生長激素有效之每日劑量為每公斤 100 μg [J. Anim. Sci., 68: 640-651 (1990)]。一隻 70 公斤重的豬每天需要約 7 mg 之激素，或二星期需要約 100 mg 之激素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

第85113956號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：90年05月

1. 一種用於一動物生長激素的持續性釋放之藥學組成物，該藥學組成物包含一含有一動物生長激素及一賦型劑之固體片劑，以及一種含一可生物分解的聚合物和卜羅山蒙(poloxamer)之薄膜，其中該薄膜包覆該片劑，其中該生物可分解的聚合物係聚乳交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、乳交酯-乙交酯共聚物(PLGA)或其等之一混合物。
2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該動物生長激素為牛生長激素或豬生長激素。
3. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該動物生長激素之重量含量為該藥學組成物總重量之20-80%。
4. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該賦型劑是一種親水性或疏水性材料或此等之一混合物，且其重量含量為該藥學組成物總重量之20至80 wt%。
5. 如申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中該親水性材料是聚乙烯乙二醇、葡聚糖、明膠、藻醣酸、纖維素、動物膠或其等之一混合物。
6. 如申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中該疏水性材料是固體石蠟、棕櫚蠟、蜜蠟、玉蜀黍蛋白質、乙基纖維素或其等之一混合物。
7. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該薄膜包含呈一比率範圍為7：3至9：1之一可生物分解的聚合物

(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