

公告本

A4
C4

524696

申請日期	89.10.30
案號	89172824
類別	A61K9/00 A61K47/02

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		
一、發明名稱	中文	藥物釋放製劑
	英文	"SUSTAINED-RELEASE DRUG FORMULATIONS"
二、發明人創作	姓名	1.佐野 明彦 AKIHIKO SANO 2.梶原 匡子 MASAKO KAJIHARA 3.前田 弘雄 HIROO MAEDA 1.2.3. 均日本
	國籍	
	住、居所	1.日本國大阪府豐中市上野西1丁目7番22號 2.日本國兵庫縣伊丹市昆陽字佐藤前22番地1 昆陽可波A-402 3.日本國大阪府堺市田園545
三、申請人	姓名 (名稱)	日商住友製藥股份有限公司 SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED
	國籍	日本
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中心區道修町2丁目2番8號
	代表人 姓名	橫塚 實亮 MASAAKI YOKOTSUKA

裝訂線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

日本 1999年11月10日 特願平11-319108 ☒有 ☐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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明之技術領域

本發明係關於一種緩釋性製劑，其係以醫藥及動物藥之藥效持續化為目的。

先前技術

將疏水聚合物用作製劑載體，使有效成份緩釋，以藥效持續化、減輕副作用、減少投藥次數為目標之研究係經進行中。於此等探討中，有效成份釋放速度之控制為重要課題之一，經嘗試在製劑之形態和構造上下功夫、使用添加劑等(US 3,279,996、Contraception, 27(5), 483-495, 1983、日本專利公開公報昭和55年第45694號、日本專利公開公報昭和62年第174007號、WO 95/17881號公報)。

特別言之，當生物體內植入製劑為將難溶於水之有效成份分散疏水聚合物中之物時，由於對周圍之體液而言其溶解度較低，故每單位時間之釋放量較少，有時無法顯現充分之藥效。關於此種因分散於聚合物中而使釋放速度極度緩慢之製劑，經提出之調節釋放速度之方法為使用礦油、甘油、和醇等以作為添加劑(Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 14, 223-224(1987)、Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 12, 145-146(1985)、日本專利公開公報昭和55年第100315號)。此等方法係將難溶性物質與如礦油、甘油、醇般之雙親媒性溶劑或有機溶劑共同分散於疏水聚合物中，以達成提高難溶性物質、增大釋放量之目的。然而，於以此種先前技術製得之製劑中，難溶性物質與添加劑與疏水聚合物之組合效果分歧，使其可適用之

五、發明說明 (2)

範圍有所限制。

另一方面，例如使用如活疫苗和滅活疫苗等般既不溶於有機溶劑亦不溶於水之有效成份時，尚未知悉其是否可自疏水聚合物中經釋放。

發明所欲解決之課題

本發明之目的在於提供一種具新穎構成之活疫苗植入製劑，其可控制有效成份之釋放速度。

課題之解決手段

本發明之發明人認為，藉由以往提高溶解度之方法所達成之促進釋放方式，其可適用之範圍有所限制，而創新地想到以物理性方式產生自製劑內部壓出有效成份之力，進行專心一意的研究，結果完成一種全新的釋放控制技術，其可適用於自疏水聚合物中緩釋出有效成份之情況。亦即，該方法係使疏水聚合物包含：包含碳酸鹽之粒子、包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子、以及有效成份。無論有效成份之種類為何，本技術均可適用，惟對於難溶性物質和不溶性物質特別有用。

本發明係關於以下之製劑：

[1] 一種生物體內植入製劑，其係使至少一種下述(a)、(b)或(c)所示組合之粒子分散於含疏水聚合物之載體中而成者：

(a) 包含有效成份之粒子、包含碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子；

五、發明說明 (3)

(b) 包含有效成份及碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子；

(c) 包含碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質及有效成份之粒子。

[2] 如 [1] 之製劑，其中有效成份為難溶性物質或不溶性物質。

[3] 如 [2] 之製劑，其中不溶性物質為活疫苗或減活疫苗。

[4] 如 [1] ~ [3] 中任一項之製劑，其中疏水聚合物為生物體內非分解性聚合物。

[5] 如 [4] 之製劑，其中疏水聚合物為矽酮。

將本發明之製劑投入生物體內後，係經體液所滲潤，包含碳酸鹽之粒子、和包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子中之一，會溶解而形成反應，藉此可於製劑內部產生二氧化碳氣體。氣體逸至製劑外部所形成之壓力，即可促進存在於製劑中之有效成份之釋放。因此，於本發明中，無論有效成份對體液之溶解度為何，均可促進釋放速度，故亦可適用於不溶性物質。

更具體而言，其係以下述兩點為特徵，藉此促進有效成份之釋放：(1) 將製劑投入生物體內，經體液滲潤時，製劑中的包含碳酸鹽之粒子、和包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子中之一，會溶解於體液中，二者形成反應而產生二氧化碳氣體；以及(2) 因二氧化碳氣體所造成之壓力，會將分散於製劑中之有效成份壓出至製劑外。另外，因氣體所造成之壓力會使製劑載體中形

五、發明說明 (4)

成微小之裂縫，由是可加速水向製劑中之滲潤速度，藉此亦可促進有效成份之釋放。因此，對於促進釋放速度緩慢之難溶性物質和不溶性物質之釋放特別有用。於本發明中，由於可藉由選擇碳酸鹽與可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之組合和含量，以變化氣體產生量與產生速度，而調節將有效成份壓出至製劑外之壓力及裂縫之形成，故可控制有效成份之釋放速度。

又，於以下之說明中，由於與碳酸鹽組合所用之「可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質」，係以酸為代表性之物，故以下係因應需要而略稱為「酸等物質」。

因此，於本發明之製劑中，有效成份、碳酸鹽及酸等物質，以下述(a)、(b)或(c)所示組合存在於含疏水聚合物之載體中均可：

- (a) 包含有效成份之粒子、包含碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子；
- (b) 包含有效成份及碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子；
- (c) 包含碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質及有效成份之粒子。

通常碳酸鹽為鹼性，而酸等物質為酸性，故可考慮有效成份之pH安定性，以選擇此等之組合。

包含有效成份之粒子、包含碳酸鹽之粒子、包含酸等物

五、發明說明(5)

質之粒子、包含有效成份及碳酸鹽之粒子、以及包含酸等物質及有效成份之粒子(加以總稱，以下係因應需要而略稱為「包含有效成份等之粒子」)，彼等可僅分別包含有效成份、碳酸鹽、酸等物質、有效成份及碳酸鹽、酸等物質及有效成份，另外亦可包含一種或多種生理學容許之賦形劑、安定化劑、增溶劑、保存劑、止痛劑等添加物。

各種包含有效成份等之粒子凡為可成形為固態粉末之物均可，並毋需特別加以限定。另外，在作為投藥對象之動物(較佳為哺乳類)或人類之體溫下，凡於製劑中為固態粒子之物均可，具體而言，在至少較動物或人之通常體溫高約1°C溫度下，凡為固態粒子之物均可，惟於欲治療之疾病會特別伴隨著高熱時，則必須為在較通常體溫高之溫度下為固態粒子者。

對較動物或人之通常體溫高約1°C溫度加以具體例示，就投入人類之製劑而言通常可為38°C，惟對使用於伴隨著高熱之疾病之製劑則可為43°C，就投入動物(例如狗、貓、豬、牛等)之製劑而言通常可為40°C，惟對使用於伴隨著高熱之疾病之製劑則可為45°C。

由於動物之體溫係記載於例如臨床家畜內科診斷學(中村良一著，養賢堂，第3次增訂改版，訂正第2版，昭和57年(1982年))中，故參考此種文獻即可決定可為固態粒子之最低溫度。

考慮上述之體溫，可知若包含有效成份等之粒子於50°C下為固態粒子，則於多數之情況下，其可適用於動物或人

五、發明說明(6)

類。

至於疏水聚合物，凡具生物體適合性均可，並毋需特別加以限定，可僅單獨使用彼等中之1種，亦可組合使用2種以上。疏水聚合物大致分為生物體內非分解性者與生物體內分解性者，以下係加以例示，惟並未限定於此等。至於生物體內非分解性聚合物之例子，可為矽酮、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚胺基甲酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯等。較佳為矽酮，更佳可用塞拉斯迪克(SILASTIC，註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750，或道康寧(註冊商標)MDX-4-4210梅帝卡爾格雷特彈性體等。至於生物體內分解性聚合物之例子，可為聚乳酸乙醇酸共聚物(PLPG)和聚乳酸等聚酯、聚胺基酸、聚酸酐等。

至於碳酸鹽，凡為生理學容許、且在水溶液中可與酸等物質反應產生二氧化碳之物均可，並毋需特別加以限定，惟一般而言，可為於酸性條件下可反應產生二氧化碳之物。具體而言，可為碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨、碳酸鉀等，惟並未限定於此等。較佳可使用碳酸鈉、碳酸氫鈉。另外，可僅單獨使用彼等中之1種，亦可混合使用2種以上。

至於上述在水溶液中可與碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質(酸等物質)，凡為生理學容許、且在水溶液中可與碳酸鹽反應產生二氧化碳之物均可，並毋需特別加以限定。具體而言可為酸，更具體而言，可為檸檬酸、酒石酸、蘋果

五、發明說明 (7)

酸、葡糖酸、反式丁烯二酸、衣康酸、苯二甲酸、乳酸、抗壞血酸等有機酸、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀等無機酸鹽、硼酸等無機酸等，惟並未限定於此等。較佳可使用檸檬酸及酒石酸。另外，可僅單獨使用彼等中之1種，亦可混合使用2種以上。

另外，碳酸鹽與酸等物質之中至少一者必須為水溶性。

至於有效成份，凡為生理學容許之物均可，並毋需特別加以限定，惟較佳可使用難溶性物質或不溶性物質。可僅單獨使用難溶性物質或不溶性物質中之1種，亦可混合使用2種以上。另外，亦可使用難溶性物質與水溶性物質、不溶性物質與水溶性物質，或是難溶性、不溶性、及水溶性之組合。

於本文中，所謂之難溶性係指對水溶解度低之意，具體而言，例如以第13修正日本藥局方(1996年)之表現方式而言，係指對水之溶解性為幾乎不溶(溶解1克或1毫升溶質所需之溶劑量為10,000毫升以上)、或極難溶(溶解1克或1毫升溶質所需之溶劑量為1,000毫升以上10,000毫升以下)、或難溶(溶解1克或1毫升溶質所需之溶劑量為100毫升以上1,000毫升以下)之性狀。

難溶性物質之例子可為亞佛黴素(ivermectin)、衣佛黴素(ivermectin)、螺旋黴素等抗生素、羥胺苄青黴素、紅黴素、土黴素、林可黴素等殺菌劑、地塞米松、4-丁基-1,2-二苯基-3,5-吡唑烷二酮等消炎劑、左旋甲狀腺素等激素劑、棕櫚酸地塞米松、可炎松和乙酸halopredone等副腎

五、發明說明(8)

皮質類固醇、消炎痛、阿斯匹靈等非類固醇消炎藥、前列腺素E₁等動脈阻塞治療劑、放線菌素和定黴素等抗癌劑、1-(對乙醯苯磺醯基)-3-環己基尿素等糖尿病用劑、雌二醇等骨病治療藥等。再者，除具備直接治療效果者之外，呈現生理活性之物質、抑或輔助或誘導生理活性之物質亦可，例如可為維生素D₃、和以胞壁二肽為代表之活疫苗中之佐劑等。

另外，所謂之水溶性，例如以第13修正日本藥局方(1996年)之表現方式而言，係指對水之溶解性為稍微難溶(溶解1克或1毫升溶質所需之溶劑量為30毫升以上100毫升以下)、或稍微易溶(溶解1克或1毫升溶質所需之溶劑量為10毫升以上30毫升以下)、或易溶(溶解1克或1毫升溶質所需之溶劑量為1毫升以上10毫升以下)、或極易溶(溶解1克或1毫升溶質所需之溶劑量為1毫升以下)之性狀。

水溶性物質之例子可為干擾素、內白細胞殺菌素等胞質分裂素、菌落刺激因子、促紅細胞生成素等造血因子類、成長激素、成長激素釋放因子、降鈣素、黃體形成激素、黃體形成激素釋放激素、胰島素等激素類、促軟骨素、神經成長因子、神經營養因子、纖維芽細胞成長因子、肝細胞增殖因子等成長因子類細胞接附因子、免疫抑制劑、天冬醯胺酶、超氧化歧化酶、組織纖維蛋白溶酶原活化因子、尿激酶、原尿激酶等酵素類、血液凝固第八因子等血液凝固因子類、BMP(骨骼形成蛋白質)等骨代謝相關蛋白、可用以作為人及/或動物用疫苗之抗原類、佐劑類、

五、發明說明 (9)

癌抗原、核酸類、抗體類、阿黴素、博萊黴素、絲裂黴素、氟尿嘧啶、peplomycin 硫酸鹽、定黴素鹽酸鹽、羥尿素、新製癌菌素、裂褶菌素、磷酸 estramustine 鈉、碳化網素、磷酸黴素、賽法齊歐芙鈉鹽、賽法齊歐芙鹽酸鹽等抗癌劑、抗生素、消炎劑及鹼化劑等。又，於本文中，所謂之干擾素為 α 、 β 、 γ 、其他之任一種干擾素均可，另外亦可為彼等之組合。相同地，內白細胞殺菌素等胞質分裂素可為 IL-1、IL-2、IL-3、其他之任一種均可，而菌落刺激因子為 multi-CSF(多能性 CSF)、GM-CSF(顆粒球-單球巨噬細胞 CSF)、G-CSF(顆粒球巨噬細胞 CSF)、M-CSF(單球巨噬細胞 CSF)、其他之任一種均可。

另外，所謂不溶性係指不溶於水之性狀。

不溶性物質之例子可為包含病瘧和細菌之疫苗類(活疫苗、滅活疫苗)等。再者，除具備直接治療效果者之外，呈現生理活性之物質、抑或輔助或誘導生理活性之物質亦可，例如可為以氫氧化銨為代表之活疫苗中之佐劑等。

再者，於製劑中亦可加入生理學容許之安定化劑、增溶劑、保存劑、止痛劑等添加物。另外，亦可加入用以控制釋放之添加物。無論於前述包含有效成份等之粒子包含添加物或不包含添加物之情況下，於載體等中均可含有此等添加物。

至於包含有效成份及碳酸鹽之粒子之製作方法，例如可於製成包含有效成份及碳酸鹽(亦可因應需要包含添加物)之均勻溶液後，加以乾燥而得固體，因應需要進行粉碎和

五、發明說明 (10)

過篩。於本文中，凡為常用之乾燥方法均可使用，惟具代表性者可為以使用氮、氬或空氣之氣流所行之乾燥、減壓乾燥、冷凍乾燥、自然乾燥、造粒、以噴霧乾燥器所行之噴霧乾燥、或彼等之組合。於包含有效成份及酸等物質之粒子之情況下，亦可以相同之方法製作。另外，於將包含有效成份之粒子、包含碳酸鹽之粒子、及包含酸等物質之粒子個別製作為不同粒子之情況下，亦可使用相同之方法。

本發明製劑之有效成份釋放速度可藉由以下之因素加以控制，即：1)碳酸鹽及酸等物質之物化性質、2)碳酸鹽與酸等物質之用量比率、3)包含有效成份等之粒子及其他添加物於製劑中之總含量、4)包含有效成份等之粒子及其他添加物之粒子大小等。

碳酸鹽及酸等物質分別為強鹼性、強酸性時，於短期間內即可劇烈地產生二氧化碳。至於碳酸鹽與酸等物質之用量比率，於鹼與酸等物質之當量相等之情況下，可最有效率地產生二氧化碳。另外，至於製劑中包含有效成份等之粒子及其他添加物之總量，凡可實質地分散於載體中且成形即可，並毋需特別加以限制，亦隨所用疏水聚合物之材料而異，惟包含有效成份等之粒子及添加物之總含量可為製劑全體之70%重量%以下，較佳為50%重量%以下，更佳為30%重量%以下。又，有效成份之含量自然可依種類、治療疾病、其程度而變動。再者，關於包含有效成份等之粒子之粒徑，凡可實質地於載體中分散及成形者均

五、發明說明 (11)

可，並毋需特別加以限制，係依所用疏水聚合物之材料而變化，惟舉例而言，可為1,700微米以下，較佳為500微米以下，更佳為300微米以下。於有效成份為不溶性物質之情況下，包含有效成份等之粒子之粒徑亦因所用疏水聚合物之物化性質而異，惟該不溶性物質之粒徑可為50微米以下，較佳為20微米以下，更佳為1微米以下。

至於本發明製劑之形狀，凡可安全地投入生物體內者均可，具體而言，可為圓柱狀、方、橢圓柱狀、平板狀、球狀。慮及以注射針投入之情況時，較佳為圓柱狀。另外，於柱狀或平板狀之情況下，亦可在製劑的側面塗覆僅含疏水聚合物之外層。於該情況下，內層可為1層，亦可為多層。於具有多層內層之情況下，可形成為呈同心圓之單重心形態，另外亦可為於截面上分散有數個內層之多重心形態。另外，於具有多層內層之製劑之情況下，於各個內層中可包含相同之有效成份，亦可包含不同之有效成份。具體而言，可為日本專利公開公報平成7年第187994號所記載之形態。

欲製造本發明製劑時，可將包含：

- (a) 包含有效成份之粒子、包含碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子；
- (b) 包含有效成份及碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子；或
- (c) 包含碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸

五、發明說明 (12)

鹽反應產生二氧化碳之物質及有效成份之粒子。

之任一組合之粉末，與硬化前之疏水聚合物混合，使用噴嘴，以行壓出成形方法、鑄模成形方法等。硬化方法可為利用如矽酮等之聚合反應之方法、溶解於如乙烯乙酸乙烯酯共聚物之有機溶劑後乾燥之方法。於製作外層之情況下，可分別製作內層與外層，亦可同時製作內層與外層，或是可製作棒狀內層、其次以溶解有外層物質之液體塗覆於其上再予乾燥之方法；將以外層物質製成之軟管插入另行製成之內層成份之方法；使內層成形於以外層物質製成之軟管內之方法；使用噴嘴將內層與外層同時壓出成形之方法等，惟並未限定於此等。

圖式簡單說明

圖1係一示意圖，其顯示於試驗例2中，將實施例4製造之製劑4及參考例3製造之參考製劑3分別投入老鼠皮下時，製劑中之衣佛黴素殘留率之減少。

實施例

其次舉出實施例及試驗例以詳細說明本發明，惟本發明之範圍並不限定於此等。

實施例1

以水洗淨作為不溶性藥物模型之螢光標識乳膠珠 (Polyscience公司製造，直徑為1微米)，以0.22微米之濾器加以濾取，於減壓下行乾燥。混合檸檬酸100毫克/毫升水溶液3.63克與螢光標識乳膠珠60毫克，加以冷凍乾燥。使冷凍乾燥之濾餅通過篩目為300微米之篩子，以製作粉末

五、發明說明 (13)

1。另一方面，使碳酸氫鈉粉末通過篩目為300微米之篩子，以製作粉末2。混合塞拉斯迪克(註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750A成份0.70克、與同上之B成份0.70克。於混合後，快速地混煉282.25毫克之上述粉末1與317.75毫克之粉末2。將此混煉物填充於注射器中。以直徑為1.6毫米之噴嘴施壓將其壓出，於37°C下靜置1日，使其硬化。將此物切斷，而得圓柱狀之製劑1(製劑之長度為10毫米，製劑之直徑為1.7毫米)。

實施例2

以水洗淨螢光標識乳膠珠(Polyscience公司製造，直徑為20微米)，以0.22微米之濾器加以濾取，於減壓下行乾燥。混合檸檬酸100毫克/毫升水溶液3.63克與螢光標識乳膠珠60毫克，加以冷凍乾燥。使冷凍乾燥之濾餅通過篩目為300微米之篩子，以製作粉末3。混合塞拉斯迪克(註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750A成份0.70克、與同上之B成份0.70克。於混合後，快速地混煉282.25毫克之上述粉末3與317.75毫克之實施例之粉末2。將此混煉物填充於注射器中。以直徑為1.6毫米之噴嘴施壓將其壓出，於37°C下靜置1日，使其硬化。將此物切斷，而得圓柱狀之製劑2(製劑之長度為10毫米，製劑之直徑為1.7毫米)。

實施例3

以與實施例1相同之方式，調製包含螢光標識乳膠珠之塞拉斯迪克之混煉物，填充於注射器中。另一方面，混合塞拉斯迪克(註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-

五、發明說明 (14)

4750A成份50克、與同上之B成份50克，填充於另一注射器中。將包含螢光標識乳膠珠之塞拉斯迪克配置於內側，而僅為塞拉斯迪克者配置於外側，以呈同心圓狀之直徑為1.6毫米與直徑為1.9毫米之噴嘴施壓將其壓出，於37°C下靜置1日，使其硬化。將此物切斷，而得圓柱狀之製劑3(製劑之長度為10毫米，製劑之直徑為2毫米，內層之直徑為1.6毫米)。

參考例1

混合塞拉斯迪克(註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750A成份0.98克、與同上之B成份0.98克。於混合後，快速地混煉螢光標識乳膠珠(Polyscience公司製造，直徑為1微米)40毫克。將此混煉物填充於注射器中。以直徑為1.6毫米之噴嘴施壓將其壓出，於37°C下靜置1日，使其硬化。將此物切斷，而得圓柱狀之參考製劑1(製劑之長度為10毫米，製劑之直徑為1.7毫米)。

參考例2

以水洗淨螢光標識乳膠珠(Polyscience公司製造，直徑為1微米)，以0.22微米之濾器加以濾取，於減壓下行乾燥。混合甘胺酸100毫克/毫升水溶液8.4克與螢光標識乳膠珠60毫克，加以冷凍乾燥。使冷凍乾燥之濾餅通過篩目為300微米之篩子，以製作粉末4。混合塞拉斯迪克(註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750A成份0.70克、與同上之B成份0.70克。於混合後，快速地混煉600毫克之上述粉末4。將此混煉物填充於注射器中。以直徑為1.6毫米之噴

五、發明說明 (15)

嘴施壓將其壓出，於37℃下靜置1日，使其硬化。將此物切斷，而得圓柱狀之參考製劑2(製劑之長度為10毫米，製劑之直徑為1.7毫米)。

試驗例1

於包含0.1%聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物(商品名稱為ADEKA®Pruronic，旭電化工業股份有限公司)、0.01%疊氮化鈉之磷酸緩衝液(pH值為7.4)2毫升中，分別放入實施例1及2所製作之製劑1及2、參考例1及2所製作之參考製劑1及2，於37℃下加以緩慢振動，以螢光強度測定裝置(激發波長為485奈米，測定波長為538奈米)測定經釋放之乳膠珠量，求取累積釋放率。其結果係示於表1。由表1可明確得知，由參考製劑1及2無法辨認作為不溶性藥物模型之螢光標識乳膠珠之釋放，而相較於此，製劑1及2可促進乳膠珠之釋放，故顯示根據本發明之效果。

表1

製劑	15日內之釋放量(微克/毫升)
製劑1	32.4±0.8
製劑2	36.7±3.2
參考製劑1	0.0±0.0
參考製劑2	0.1±0.0

實施例4

劇烈混合經粉碎、以篩目為212微米之篩子過篩所得之衣佛黴素110毫克、碳酸氫鈉275毫克及檸檬酸275毫克等各種粉末。將所得混合粉末之一部份600毫克與塞拉斯迪克(SILASTIC，註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

4750 A成份700毫克、及塞拉斯迪克(SILASTIC, 註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750 B成份700毫克混合, 以作為內層成份。另一方面, 混合塞拉斯迪克(SILASTIC, 註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750 A成份50毫克、及塞拉斯迪克(SILASTIC, 註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750 B成份50毫克, 以作為外層成份。使用壓出成形方式為令外層以同心圓狀塗覆於內層上之雙重壓出裝置(外側噴嘴之內徑為1.9毫米, 內噴嘴之內徑為1.6毫米), 以壓出成形上述所得之內層成份及外層成份, 於37°C下靜置, 使其硬化。將此物切斷, 而得圓柱狀之製劑4(製劑之長度為5毫米, 製劑之直徑為1.9毫米, 內層之直徑為1.5毫米)。

參考例3

劇烈混合經粉碎、以篩目為212微米之篩子過篩所得之衣佛黴素150毫克、及蔗糖750毫克等各種粉末。將所得混合粉末之一部份600毫克與塞拉斯迪克(SILASTIC, 註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750 A成份700毫克、及塞拉斯迪克(SILASTIC, 註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750 B成份700毫克混合, 以作為內層成份。另一方面, 混合塞拉斯迪克(SILASTIC, 註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750 A成份50毫克、及塞拉斯迪克(SILASTIC, 註冊商標)梅帝卡爾格雷特ETR彈性體Q7-4750 B成份50毫克, 以作為外層成份。使用壓出成形方式為令外層以同心圓狀塗覆於內層上之雙重壓出裝置(外側噴嘴

五、發明說明 (17)

之內徑為 1.9 毫米，內噴嘴之內徑為 1.6 毫米)，以壓出成形上述所得之內層成份及外層成份，於 37°C 下靜置，使其硬化。將此物切斷，而得圓柱狀之參考製劑 3 (製劑之長度為 5 毫米，製劑之直徑為 2.0 毫米，內層之直徑為 1.5 毫米)。

試驗例 2

將實施例 4 所製造之製劑 4、及參考例 3 所製造之參考製劑 3 分別投入老鼠皮下。於測定日時，於乙醚麻醉下予以安樂死，回收經投入之製劑，藉由甲醇使其溶析，以高速液體層析儀加以定量，藉此求取老鼠皮下投入後之製劑中衣佛黴素殘留率。由殘留率求得釋放率，其結果係示於圖 1。

由圖 1 可明確得知，相較於參考製劑 3，使用製劑 4 時，殘留於製劑中之衣佛黴素之比例較製劑 3 急遽減少，故製劑 4 較製劑 3 可促進衣佛黴素之釋放。此節係顯示本發明之效果。

發明之效果

本發明之生物體內植入製劑係以物理性方式產生自製劑內部壓出有效成份之力，而可控制有效成份之釋放速度。無論有效成份之種類為何，本發明之製劑均可適用，惟對於難溶性物質和不溶性物質特別有用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

藥物釋放製劑

本發明係關於一種植入製劑，其具有新穎之構成，可控制有效成份之釋放。該製劑包含下述組合(a)、(b)及(c)之一，以及含疏水聚合物之載體，其中該粒子組合係分散至該載體中：(a)包含有效成份之粒子、包含碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子（例如為酸之物質）；(b)包含有效成份及碳酸鹽之粒子、以及包含例如為酸之物質之粒子；(c)包含碳酸鹽之粒子、以及包含有效成份及例如為酸之物質之粒子。

英文發明摘要（發明之名稱：

“SUSTAINED-RELEASE DRUG FORMULATIONS”

The present invention relates to a formulation for implantation having a novel constitution, which accomplishes controlled releases of active ingredients. The formulation comprises one of combinations (a), (b) and (c), as well as a carrier comprising a hydrophobic polymer, wherein the particle combination is dispersed into the carrier: (a) particles comprising an active ingredient, particles comprising a carbonate, and particles comprising a substance which is reacted with the carbonate in an aqueous solution to generate carbon dioxide (substance such as an acid); (b) particles comprising an active ingredient and a carbonate, and particles comprising a substance such as an acid; and (c) particles comprising a carbonate, and particles comprising an active ingredient and a substance such as an acid.

六、申請專利範圍

1. 一種生物體內植入製劑，其係使至少一種下述(a)、(b)或(c)所示組合之粒子分散於含疏水聚合物之載體中而成者：

(a) 包含有效成份之粒子、包含碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子；

(b) 包含有效成份及碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質之粒子；

(c) 包含碳酸鹽之粒子、以及包含一可在水溶液中與該碳酸鹽反應產生二氧化碳之物質及有效成份之粒子。

2. 根據申請專利範圍第1項之製劑，其中有效成份為難溶性物質或不溶性物質。
3. 根據申請專利範圍第2項之製劑，其中不溶性物質為活疫苗或減活疫苗。
4. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之製劑，其中疏水聚合物為生物體內非分解性聚合物。
5. 根據申請專利範圍第4項之製劑，其中疏水聚合物為矽酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

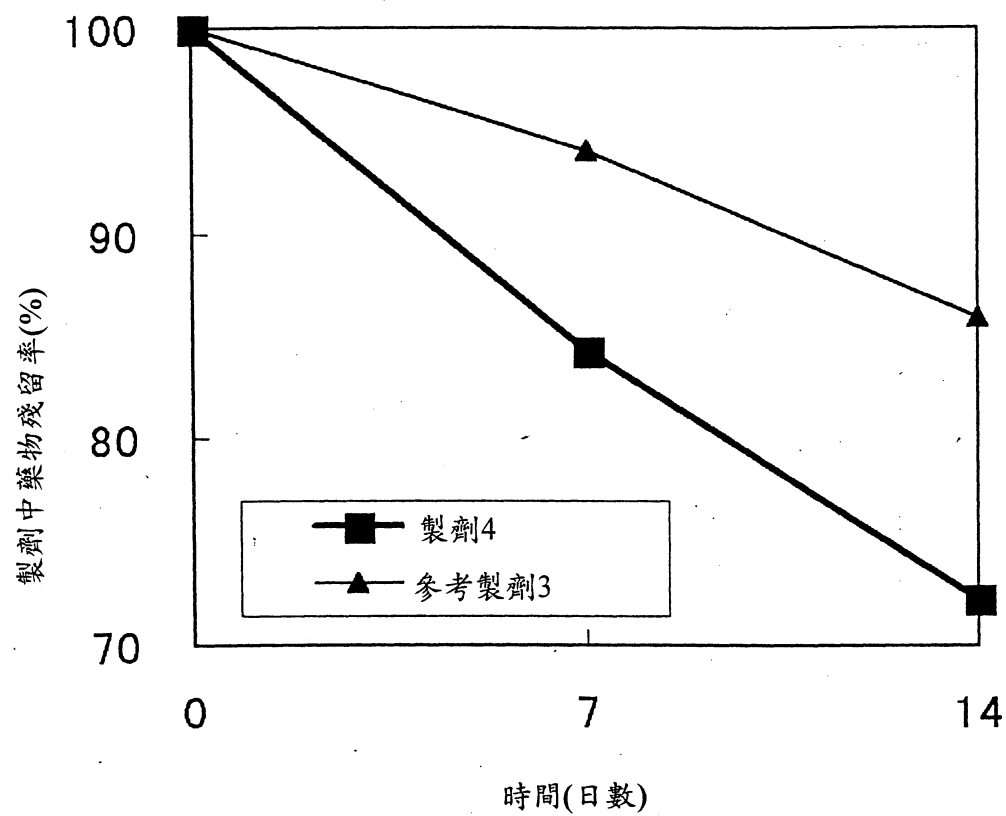


圖 1