

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC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  
法

1997年4月18日 97/04837 (主張優先權)

1998年3月25日 98/03666 (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( )

本發明首先有關包含生物可分解聚合物或共聚物賦形劑或其混合物(其在氯仿中之固有粘度為0.5至1.6升/10克),及至少一種活性物質之微囊體或植入體形式的組成物。本發明更有關包含至少一種生物可分解高分子量聚合物或共聚物及至少一種水溶性高比表面積活性物質之微囊體或植入體形式之組成物。本組成物可在3個月以上之長時間內均勻一持續地釋出活性物質。

此等組成物,尤其是微囊體,主要是用於藥學,然亦可用於其他領域,尤指農藥(亦即保護植物用)之領域。

在醫藥產物,如類固醇,胜或蛋白質(參考Boswell氏之美國專利3,773,919號)及保護植物用之產物中,老早已知持續釋放活性成分之組成物的價值。此等配方可呈微囊體形式,其中活性成分是摻入例如"丙交酯/乙交酯共聚物"(以下略為PLGA)之生物分解性聚合物中。

歐洲專利58,481號所提的"單相"型的PLGA聚合物分子量相當低,亦即粘度低,可相當穩定或無論在何種場合下均可不斷釋出活性成分。可參閱歐洲專利21,234號(例8.B.2之共聚物的特性粘度為0.5升/10克),歐洲專利52,510號(在活體中測得共聚物在六氟異丙醇HFIP中之粘度為0.38升/10克)及歐洲專利26,599'(舉例i聚合物粘度為0.12至0.20升/10克,申請專利範圍中所述之聚合物粘度為0.08至0.30升/10克)。

值得注意的是仍在申請專利中之歐洲專利58,481號中之相反說詞是該專利申請者之主要申請專利範圍局限於

## 五、發明說明( > )

低粘度(0.3或0.5升/10克以下)的聚合物,按該申請者認為這是唯一可釋放單相型者。

若釋放時間欲更長,例如大於一個月,則有更複雜的問題出現,解決方法例如歐洲專利0,302,582號採用混合由不同粘度之聚合物所製之數種類型的微囊體。

如今本案申請者剛之發現某些高粘度聚合物適合製備長期持續釋放活性成分之組成物。我們亦發現利用某些聚合物所製之組成物具有很長期的單相釋放曲線,而無零釋出之起始期(無活性期)。具體而言,本案所用的聚合物在三氯甲烷(氯仿)中之固有粘度較佳為至少0.5升/10克,尤佳為0.6或0.7升/10克。但原則上,此等聚合物在三氯甲烷中之固有粘度不超過1.6升/10克,可低於1.4或1.2升/10克。此等聚合物PLGA中丙交酯/乙交酯之比較佳為40/60至90/10,尤佳為75/25。

本發明之聚合物可用常法製得,尤其是由丙交酯或乙交酯開環而得,例如參閱美國專利3,773,919號。

本發明亦可採用不同高粘度的聚合物之混合物,但較佳為採用只含一種聚合物或共聚物之組成物。

因此,本發明首先有關微囊體或植入體形式之組成物,包含固有粘度為0.5至1.6升/10克(三氯甲烷)之生物可分解聚合物或共聚物或其混合物;賦形體,及活性成分或混合物;本微囊體或植入體能持續釋放活性物質或其混合物至少一個月,較佳為至少2個月及尤佳為至少3個月。

## 五、發明說明( )

亦可瞭解的是微囊體包含微球體，微粒體，毫微囊體，毫微球體或毫微粒體。聚合物係指均聚物或共聚物或其混合物。最後，活性物質指活性成分，其鹽，其前身或此等化合物之任何混合物。

可用於本發明組成物之活性物質的鹽類尤指得自有機酸，如醋酸，蘋果酸，酒石酸，草酸，富馬酸，檸檬酸，硬脂酸，雙羥苯酸，甲磺酸或對-甲苯磺酸；或無機酸，如氫氯酸，硫酸，磷酸-或氫溴酸。較佳為採用得自例如醋酸進行鹽化成為陽離子形式之水溶性產物。但亦可採用如前述之雙羥苯酸鹽之不溶性鹽。

具體而言，本發明有關包含生物可分解聚合物或共聚物賦形體或此等賦形體之混合物，及活性物質或活性物質之混合物的微囊體或植入片形式之組成物，本微囊體或植入體能依實質上單相釋放曲線在長達3個月以上的長時間內持續釋放活性物質或活性物質混合物；本組成物之特徵是-呈微囊體形式時，

- 聚合物或共聚物之粘度為0.7至1.6升/10克(三氯甲烷)之間，且製備微囊體時並不包含任何微囊體之熔合步驟，
- 或聚合物或共聚物的粘度為0.5至1.6升/10克(三氯甲烷)，且本聚合物或共聚物具有親水性；
- 呈植入片形式時，聚合物或共聚物之粘度為0.5至1.6升/10克(三氯甲烷)

依本發明較佳為聚合物或共聚物粘度至少為0.9升/

## 五、發明說明(4)

10克(三氯甲烷)。

用於本發明之聚合物或共聚物尤指得自乳酸，乙醇酸，檸檬酸或蘋果酸者，或其他生物相容聚合物，像聚- $\beta$ -羥丁酸，聚原酸酯，聚原碳酸酯，聚 $\alpha$ -氰丙酸酯，如聚三甲撐或四甲撐草酸酯之聚烷撐草酸酯，聚胺基酸等；亦可為PLGA共聚物，聚苯乙烯，聚甲基丙烯酸，甲基丙烯酸/丙烯酸共聚物，聚胺基酸，順丁烯二酐聚合物，乙基纖維素，硝基纖維素，乙醯纖維素等。所有此等聚合物或共聚物可單獨或混合使用。一般而言，PLGA包含40至90%的丙交酯及10至60%乙交酯。較佳為採用D,L-PLGA，尤佳為採用由70至80% D,L-丙交酯及20至30%乙交酯所製之D,L-PLGA，特別適用於本發明的是由D,L-丙交酯及25%乙交酯所合成之PLGA。

另一特佳之本發明所用聚合物為得自L-丙交酯及乙交酯之L-PLGA。和同粘度之D,L-PLGA比較起來，L-PLGA之釋放速率較慢，可為高粘度D,L-PLGA之替代物。

一般而言，較佳為聚合物或共聚物具有親水性。因此，通常較佳為由例如月桂酯型之疏水引發劑開環而得之PLGA，及由例如乳酸或乙醇酸型之親水引發劑開環而得之PLGA。

親水性聚合物或共聚物乃指末端具有極性基如酸官能基之聚合物或共聚物，反之疏水性聚合物或共聚物則指末端具有疏水基如脂族鏈之聚合物或共聚物。

酸值乃中和1克聚合物中之自由酸度所需之氫氧化鉀

## 五、發明說明( 5 )

之高當量數，其和聚合物和共聚物之親水性或疏水性最有關連。由於單體的特性使得聚合物或共聚物之末端具自由酸官能基，並可測定其酸值。若聚合物之酸值低於1，則視為呈疏水性，若酸值至少為1，則視為呈親水性。

一般而言，本案申請者發現親水聚合物之釋放曲線較佳。因此，用於本發明之聚合物的酸值至少為1，或較佳為至少1.2，尤佳為至少1.5或甚至2。

依本發明微囊體之核心荷量(亦即囊封之純肽)通常佔微囊體全重量的0至20%，較佳為2至15%。在"雷公藤紅素醋酸鹽(triptorelin acetate)"之場合下，荷量較佳為少於等於10%，尤佳為4至8%，而釋放時間為約3個月，在蘭雷肽醋酸鹽之場合，荷量較佳為10至20%。

在植入體之場合，核心荷量通常為0至30%，較佳為15至25%。

囊封(encapsulation)步驟可為所謂的凝聚(coacervation)步驟，例如記載於美國專利3,773,919號或歐洲專利52,510號。

亦可採用所謂的熔融擠壓法，例如記載於歐洲專利58,481號或美國專利5,225,205號，然後任意使所得產物依常法研磨成微粒體。

在另一體系中，可採用水溶性活性成分，如肽之水溶性鹽，例如醋酸鹽。亦可採用可溶性分子之不溶性鹽，如肽之脂肪酸鹽，例如肽雙羧苯酸鹽(參閱英國專利

## 五、發明說明( b )

2,209,937號)。

利用本發明之聚合物熔融擠壓所得之組成物亦可呈植入體形式，並直接使用之。

此等植入體較佳的很小，直徑只有1毫米左右，例如0.8至1.2毫米，而成為小植入體或微植入體。此等植入體之長度為10至35毫米。例如是25毫米左右，此等植入體之好處是活性成分之劑量低，例如每支只含3毫克雷公藤紅素醋酸鹽。此等植入體可持續釋活性成分長達3個月。

此外，已發現活性成分之形式亦會影響此產物之擴散。詳而言之，活性成分可呈結晶或非結晶形，其選擇並無強制要求。

歐洲專利申請案709,085號記載包含聚合物及非晶形水溶性活性成分之混合物。其中特別強調製備小顆粒(尺寸小於10毫米)的活性物質之重要性。但該專利申請案並未發表該顆粒的任何製程，亦未提到活性成分顆粒的"比表面積(specific surface area)"對於含該顆粒組成物之釋放曲線的影響。如今本案申請者，從1986年起就採用含非晶形活性物質(亦即雷公藤紅素醋酸鹽，商品名Decapeptyl® 3.75mg)之微囊體(顆粒大小只約8毫米)。但經發現顆粒大小並非促進釋放期長達3個月或以上之唯一的有影響性之參數。

原則上，在大多數之場合下(例如Decapeptyl® 3.75mg)，例如肽或蛋白質之製法，尤其是凍乾法，均可達至非晶形產物，故無是否具有非晶形之特性的疑惑。

## 五、發明說明( 2 )

下列文獻對於此現象有詳實的說明：Hsu, C.C. 等氏，"藥學研究" 12(1)，69-77頁，1995年；Townes, J.K. 氏，"層析期刊" A, 705(1)，115-27頁，1995年。

因此，本發明亦有關於含至少一種生物可分解之高分子量聚合物或共聚物及至少一種水溶性高比表面積之活性物質的微囊體或植入體形式之組成物。詳而言之，比表面積大於 $2\text{米}^2/\text{克}$ ，較佳為大於 $3\text{米}^2/\text{克}$ ；尤佳為大於5或 $10\text{米}^2/\text{克}$ ；最好是大於 $20\text{米}^2/\text{克}$ ，甚至大於 $30\text{米}^2/\text{克}$ 。

本發明之組成物中的活性物質較佳為蛋白質或肽。

前述本發明組成物中聚合物之粘度為0.5至1.6升/10克(三氯甲烷)，較佳為0.9至1.6升/10克，尤佳為0.7至1.3升/10克(三氯甲烷)。PLGA特別適用於本發明。較佳為PLGA是得自40至90%丙交酯及10至60%乙交酯；尤佳為得自70至80%丙交酯及20至30%乙交酯。此外，摻入微囊體或植入體中之水溶性活性成分較佳為蛋白質或肽。

含有高比表面積活性成分之組成物較佳為其中之聚合物或共聚物具親水性。而且其酸值至少為1，較佳為至少為1.2，尤佳為至少為1.5甚至2.0毫當量氫氧化鉀/克聚合物或共聚物。

本發明更提供含高比表面積活性物質之微囊體或植入體形式之組成物，其特徵為聚合物或共聚物是PLGA，較佳為由70至80%丙交酯及20至30%乙交酯之PLGA。

## 五、發明說明( 8 )

就所有本發明之組成物而言，摻入微囊體或植入體中之活性物質較佳為蛋白質或肽。

和採用低分子量聚合物之配方比較起來，本微囊體或植入體能提供單相釋放曲線而較無起始峰(或跳空)，故能持續釋放活性物質達3個或更長的時間。

換句話說，本案申請者發現含有肽或蛋白質為活性成分之微囊體或植入體形式之PLGA組成物只要有至少一項下列條件符合，均能大幅改善性能：

- a) 聚合物或共聚物係PLGA，其在氯仿中的粘度至少0.5，較佳為至少0.9升/10克，並且原則上低於1.6升/10克；
- b) 聚合物或共聚物係PLGA，得自70至80%丙交酯及20至30乙交酯；
- c) 聚合物或共聚物具親水性，較佳為酸值為至少1，尤佳為至少1.2，或甚至1.5毫當量氫氧化鉀/克聚合物或共聚物；
- d) 活性成分(較佳為肽或蛋白質)具有至2米<sup>2</sup>/克，較佳為至少10米<sup>2</sup>/克，尤佳為至少20米<sup>2</sup>/克或甚至至少30米<sup>2</sup>/克之高比表面積；

除此等特性外，亦可用L-PLGA取代D,L-PLGA。

按照目前的知識本案申請者認為只有d)項最重要，但配合a)，b)或c)項更有利。具體而言d)項可配合a)項單獨，b)項單獨，c)項單獨，a)及b)項一起，a)及c)項一起，或a)，b)及c)項一起。尤佳為d)項至少配合c)項。

適用於本發明的不同領域之活性物質尤其是蛋白質及

## 五、發明說明(9)

肽，活性物質可選自下列成分：雷公藤紅素或其鹽，尤指雷公藤紅素醋酸鹽，蘭雷肽或其鹽，尤指蘭雷肽醋酸鹽，歐克雷肽或其鹽(如歐洲專利29579號中所述者)，尤指歐克雷肽醋酸鹽或雙羥茶酸鹽，具LH-RH活性之化合物，如雷公藤紅素，高思啞，留普羅啞，布思啞或其鹽，LH-RH抗劑，GPIIb/IIIa抗劑，活性同GPII/IIIa抗劑之化合物，促紅素(EPO)或其同系物，各種類型之干擾素- $\alpha$ ，干擾素- $\beta$ 或- $\gamma$ ，生長激素釋放的抑制因子及其衍生物(如歐洲專利215,171號中所述者)，生長激素釋放的抑制因子同系物(如美國專利5,552,520號中所述者，該專利中亦列出有記載類似藥劑之其他專利，均可參考之)，胰島素，生長激素，生長激素釋放之因子(GHRF)，釋放生長激素之肽(GHRP)，表皮生長因子(EGF)，促黑激素(MSH)，促甲狀腺釋放因子(TRH)及其鹽或衍生物，甲狀腺激素(TSH)，促黃體激素(LH)，促卵泡成熟激素(FSH)，甲狀旁腺激素(PTH)或其衍生物，溶菌酶氫氨酸鹽，甲狀旁腺激素相關之肽(PTHrp)，人體PTH之N-末端肽碎片(位置1→34)，後葉加壓素或其衍生物，催產素，降血鈣素，和降血鈣素活性類似之降血鈣素衍生物，降血鈣素基因相關之肽(CGRP)，類似高血糖素之肽(GLP)，促胃液素，胃泌素釋放肽(GRP)，腸促胰液肽，腸促胰酶素，膽囊收縮素，血管緊張素，人體胎盤催乳素，人體絨毛膜促性腺激素(HCG)，腦啡肽，腦啡肽衍生物，群落刺激因子(CSF)，內啡肽，京吐肽，內白

## 五、發明說明(一〇)

細胞素，如內白細胞素-2，簇生新，胸腺生長素，胸腺啉，胸腺液因子(THF)，胸腺血清因子(TSF)，胸腺血清因子衍生物，胸腺因子X，腫瘤壞死因子(TNF)，蠕動素，蚕素，或其衍生物(如美國專利5,552,520號中所述，該專利亦列出有關蚕素衍生物之其他專利，均可參閱之)，催乳激素，神經加壓素，達諾肽，兩蛙肽，物質P，尿激酶，門冬醯胺酶，緩激肽，血管舒緩素，神經成長因子，血液凝塊因子，聚嘧新B，抗敵素，短杆菌肽，杆菌肽，蛋白質合成激肽，內皮素抗劑，其鹽或衍生物，小腸血管活性多肽(VIP)，促皮質激素(ACTH)或其碎片，血小板衍生之生長因子(PDGF)，骨形成蛋白質(BMP)，腦垂體腺苷酸環化酶活化多肽(PACAP)，神經肽Y(NPY)，肽YY(PYY)，抑胃酸多肽(GIP)及多核苷酸，尤指雙索RNA(ds-RNA)(例如記載於歐洲專利申請案0,300,680號或法國專利2,622,586號者)。

ds-RNA乃和多尿嘧啶核苷酸錯合之多腺苷酸(亦即所謂之多(A)多(U)或Poly-adenur<sup>®</sup>)。其他的ds-RNA亦可用於本發明，尤其是多肌苷酸和多胞苷酸之錯合物(亦即所謂的多(I)-多(C))，以及多胞苷酸鏈引入尿嘧啶核苷酸而改質之類似錯合物(如半球公司出品之Ampligen<sup>®</sup>，此等產物之說明可特別參閱歐洲專利申請案)。ds-RNA可為前述ds-RNA之混合物。此等ds-RNA較佳之製法可參閱法國專利2,622,586號。

前述物質可具有高比表面積，只要此等物質具水溶性

## 五、發明說明(四)

或是例如利用鹽化或在結構上接枝水溶性鏈而轉變成水溶物質即可。此點對於前述的肽及蛋白質特別有效。對於藥學內行的人，只要考慮周全，則亦可採用任何其他吸水溶性活性物質或其鹽或前身，特別是利用醋酸進行鹽化所得之鹽。

依照本發明較佳之體系、肽或蛋白質較佳為選自雷公藤紅素醋酸鹽，蘭雷肽醋酸鹽或歐克雷肽醋酸鹽。

肽及／或蛋白質係指肽及／或蛋白質本身及其藥理活性碎片。

用於製造本發明微囊體或植入體之水溶性活性物質，尤指雷公藤紅素醋酸鹽，蘭雷肽醋酸鹽，歐克雷肽醋酸鹽，高思啉，留普羅啉，布思啉或其鹽，較佳為由兩主要步驟製得：

- 凍乾步驟：將水溶性物質之稀溶液迅速浸入溫度為 $-50^{\circ}\text{C}$ 以下較佳為 $-70^{\circ}\text{C}$ 以下之介質中，及
- 任意之研磨步驟，較佳為超音波研磨。

活性物質之稀溶液係指濃縮低於活性物質之飽和濃度的一半，或是若飽和濃度至少200克／升時，則濃度較佳為低於飽和濃度 $1/4$ 。本製程可得高比表面積之活性物質。

迅速浸漬是指和低溫介質接觸，引起水活性物質溶液立即凍乾。

凍乾操作前，溶液可例如放入漂浮在槽內液態氮上的盤中。

## 五、發明說明(12)

為得最大的此表面積，在活性物質溶液迅速浸漬之前，可先使溶液霧化(微粒化)，而低溫介質之溫度須低於 $-50^{\circ}\text{C}$ 。

例如為得很高的比表面積，可利用霧化器將溶液噴霧於很低溫的金屬板上。該金屬板之溫度較佳為低於 $-50^{\circ}\text{C}$ ，尤佳為低於 $-70^{\circ}\text{C}$ 或甚至 $-80^{\circ}\text{C}$ 或 $-120^{\circ}\text{C}$ 。為達如此的低溫，可將金屬板浸在假如液態氮之很低溫的介質中。在另一較佳之本發明體系中，金屬板可呈管形，而利用霧化器將溶液噴霧於管內。

亦可考慮使用其他凍乾法，例如在活性成分的非溶劑之預冷浴中使活性物質的溶液霧化(微粒化)。非溶劑較佳的液化氣體，如液化氮氣。

為製得本發明之持續釋放之微囊體或植入體，若採用活性物質之盤中凍乾法，則在凍乾後及研磨劑，活性物質之比表面積較佳為大於 $2\text{米}^2/\text{克}$ 。活性物質之比表面積尤佳為大於 $3\text{米}^2/\text{克}$ 或甚至 $5\text{米}^2/\text{克}$ 。

若要求比表面積大於 $10\text{米}^2/\text{克}$ ，則較佳為採取霧化(微粒化)步驟。經活性物質凍乾後之比表面積較佳為大於 $15\text{米}^2/\text{克}$ ，尤佳為大於 $20\text{米}^2/\text{克}$ ，或甚至大於 $30\text{米}^2/\text{克}$ 。

變化活性物質溶液之凍乾條件，例如，凍乾速率或溶液之濃度，則可調整比表面積。

活性物質之大的比表面積乃獲得長期釋放之有利因素，特別是微囊體為然。事實上，就相同的聚合物賦形劑

## 五、發明說明(13)

而言，若活性物質顆粒大小相同，而比表面積不同，則會有完全不同的效果。

因此，本發明亦有關適用於具生物活性之水溶性物質的前述製程，以及有關由本製程所製得具高比表面積之生物活性水溶性物質。

具體而言，本發明有關由本製程所得之雷公藤紅素醋酸鹽，蘭雷肽醋酸鹽或歐克雷肽醋酸鹽，或 ds-RNA，較佳為和多尿嘧啶核苷酸錯合之多腺苷酸。

如前所述，本發明之組成物較佳為用於醫藥之領域。藥劑組成物可經由不同途徑引入患者中，但較佳為皮下或肌肉注射。本發明之微囊體欲做注射之用時，可先懸浮於合適的攜體，如氯化鈉水溶液或甘露糖醇之水溶液。

若無特別註明，則本文中所用的所有技術及科學術語均和本發明所屬領域之行家普通所認知者同定義。同樣的，本文中所列之所有刊物，專利申請案，專利及其他文獻均可參考之。

茲以實施例說明前述步驟，但無論如何本發明之範圍並不局限於實施例中所述者。

### 實施例：

在所有例中，依照流動時間之普通測法測定"固有粘度"(IV)(例如參閱歐洲藥典"，1997年，17-18頁，毛細管法)。若無另外註明，則在25°C以0.1%之氯仿溶液或在30°C以0.5%六異氟丙醇溶液測定粘度。活性物質之

## 五、發明說明(14)

比表面積乃利用行家所熟知的所謂之 BET 法(利用單層氮在活性物質之吸附法)測定之。

在下列例中，以本發明之凍乾法處理之肽稱之為"改質肽"，而用以往的凍乾法(並不急劇浸入低溫中)所得的肽稱之為"未改質的肽"。

## 例 1

在 554 毫升水中溶解 16.620 克未改質的雷公藤紅素醋酸鹽。在漂浮於液氮槽之盤中冷凍此溶液，並凍乾之。得 15.18 克改質之雷公藤紅素醋酸鹽，產率 91.34%。此化合物凍乾前的比表面積為 0.8 米<sup>2</sup>/克，而凍乾後之比表面積為 4.7 米<sup>2</sup>/克。

然後使雷公藤紅素醋酸鹽做超音波研磨，15 分鐘就足夠使改質之肽顆粒尺寸小於 10 毫米；若是研磨未改質肽，則需 30 分鐘才能獲得此種的顆粒尺寸。

按照歐洲專利 52,510 號及美國專利 3,773,919 號所述之凝聚法進行囊封步驟，原料為 3.378 克研磨過之改質雷公藤紅素醋酸鹽和 7.30% D,L-PLGA/二氯甲烷溶液，其中 D,L-PLGA 包含 75% DL-丙交酯及 25% 乙交酯，其在氯仿中之固有粘度為 0.70 升/10 克，酸值為 1.61 毫當量氫氧化鉀/克。加入 390 毫升矽酮油，以便利用凝聚法形成微囊體。浸入 22 升庚烷，並在 10 毫米分離膜過濾，可收集微囊體。

## 例 2

在 7.30% D,L-PLGA(同例 1)/二氯甲烷溶液中攪拌加

## 五、發明說明 ( 15 )

入 0.338 克未改質之雷公藤紅素醋酸鹽 (超音波研磨 30 分鐘後，顆粒尺寸 8 毫米)。加入 40 毫升矽酮油以便形成微囊體，接著在 2 升庚烷浴中沈澱，然後在 10 毫米分離膜上過濾。

## 例 3 至 6

在 7.3% 三種 D, L-PLGA 33.3% / 33.3% / 33.3% 混合物 (性質列於下面表 2 中) / 二氯甲烷溶液中加入 0.338 克雷公藤紅素醋酸鹽 (按表 1 所述條件改質，並做超音波研磨)。加入 40 毫升矽酮油以便形成微囊體，接著在 2 升庚烷中沈澱，然後在 10 毫米分離膜上過濾。

表 1

例	濃度 (克 / 升)	雷公藤紅 素醋酸鹽 (克)	水量 (毫升)	比表面積 (米 <sup>2</sup> / 克)
3	200	3	15	4.4
4	150	3	20	4.7
5	100	3	30	4.8
6	50	3	60	7.3

未改質之雷公藤紅素醋酸鹽原料比表面積為 0.8 米<sup>2</sup> / 克。

三種混合聚合物之物理化學性質對照於表 2 中。

## 五、發明說明(16)

表 2

特性	PLGA no.1	PLGA no.2	PLGA no.3
丙交酯／乙交酯比	D,L-PLGA 50:50	D,L-PLGA 75:25	D,L-PLGA 75:25
在氮仿中之固有粘度(升／10克)	0.47	0.61	0.70
酸值(毫當量氫氧化鉀／克)	2.68	2.08	1.61

## 例 7

在 752 毫升水中溶解 22.560 克未改質之蘭雷肽醋酸鹽。在液氮浴漂浮的盤中冷凍此溶液，然後凍乾之。得 21.75 克比表面積為 4.4 米<sup>2</sup>／克之改質蘭雷肽醋酸鹽，產率 96.41%。

然後按照歐洲專利 52,510 號及美國專利 3,773,919 號所述之凝聚法進行囊封步驟，原料為 7.5 克此研磨改質之雷公藤紅素醋酸鹽及 3.7% D,L-PLGA(含 50% DL-丙交酯及 50% 乙交酯，在 HFIP 中之固有粘度為 0.55 升／10 克)／二氯甲烷溶液。加入 650 毫升矽酮油以便利利用凝聚法形成微囊體。使此等微囊體浸在 30 升庚烷浴中，並在 10 毫米分離膜過濾而收集之。

## 五、發明說明(17)

例 8 及 9

由不同重量分子量 Mw 之 D, L-PLGA (含 75% DL-丙交酯及 25% 乙交酯) 製造雷公藤紅素醋酸鹽微囊體。按例 1 之方法由比表面積 4.7 米<sup>2</sup> / 克之雷公藤紅素醋酸鹽製造之。

例 8 及 9 之物理化學參數對照於下表中：

例	在四氫呋喃中 測得之重量平 均分子量	在氯仿中之 固有粘度 (升 / 10 克)	酸值 (毫當量氫 氧化鉀 / 克)
8	58,400	0.61	2.08
9	132,650	0.93	1.31

例 10

按照例 1 之方法由具有疏水趨勢之 D, L-PLGA (含 75% D, L-丙交酯及 25% 乙交酯；在四氫呋喃中測得之分子量為 80,100；在氯仿中之粘度為 0.75 升 / 10 克，酸值 = 0.40 毫當量氫氧化鉀 / 克) 製造微囊體。

例 11

按照例 1 之方法由具結晶趨勢之 L-PLGA (含 75% L-丙交酯及 25% 乙交酯，在四氫呋喃中測得之分子量為 99,260；在氯仿中測得之粘度為 0.78 升 / 10 克，酸值為 1.80 毫當量氫氧化鉀 / 克) 製造微囊體。

## 五、發明說明( 8 )

## 例 12

在 4 份重量的粉末狀 D,L-PLGA(含 75% 丙交酯及 25% 乙交酯, 在四氫呋喃中測得之分子量為 103,810; 在氯仿中測得之固有粘度為 0.82 升 / 10 克) 中加入 1 份重量的雷公藤紅素醋酸鹽。

利用 400 毫米網目之篩子擠破此團塊, 以 42 轉 / 分鐘之轉速混合 20 分鐘, 並在 120°C 於具 1 毫米模頭直徑之螺桿擠壓機擠壓此混合物。然後在空氣中冷卻擠出物, 並利用索引設備拉成 0.85 毫米之最後直徑。

測定單位長度(毫米)混合物之濃度, 並將擠出條切成計算之長度, 使得每條微植入體含 3 毫克劑量之雷公藤紅素。最後檢視每條微植入體之重量。

## 例 13 及 14

同法亦施用於此兩例。

在水中溶解 5 克蘭雷肽而得所欲濃度之溶液(例如用 167 毫升無菌水可得 30 克 / 升之濃度)。在 500 毫升噴霧器中將此溶液噴霧, 並且調整成儘量細小之微滴。將此微滴灑在浸於液氮之盤中。預先在盤中插入兩支測溫器, 以便能隨時測定產物溫度之變化。產物冷凍後, 就將盤子移至撐板溫度約 -54°C 之凍乾槽中。

使產物溫度和撐板溫度平衡 1 小時。撐板溫度調為 20°C, 而槽內壓力調為 100 毫巴, 使產物昇華約 30 小時。產物之平均最終溫度為 13°C。將槽內壓力降為 50 毫巴進行第二級的乾燥約 24 小時。產物之最後平均溫度為 20°C。

## 五、發明說明(19)

所用反應物及所得最後產物之特性列於下表中：

特性	例 13	例 14
所用 蘭雷肽 醋酸鹽 之重量 (克)	5.00	5.00
溶液 濃度 (克 / 升)	30	10
所回收之 蘭雷肽 醋酸鹽 重量 (克)	4.54	4.10
所得之 比表面積 (米 <sup>2</sup> / 克)	36	43

依照下法將例 14 所得比表面積為 43 米<sup>2</sup> / 克之 蘭雷肽 醋酸鹽 加入 微囊體 中。

稱取 0.782 克 蘭雷肽 醋酸鹽，加入 玻璃試管 中。在此 肽鹽 中加入 15 毫升 二氯甲烷。利用 裝有 放大器 及 浸入式 平頭式 探針 之 超音波 產生器 將 肽 做 超音波 研磨 (頻率 50 赫，功率 250 瓦，研磨時間 約 15 分鐘)。

然後 利用 歐洲 專利 52510 號 及 美國 專利 3,773,919 號 所述 之 凝聚法 進行 囊封 步驟，原料 為 0.782 克 研磨 之 蘭雷肽 醋酸鹽，4 克 50:50 DL-PLGA (在 氯仿 中 固有 粘度 為 0.48 升 / 10 克)。加入 34.2 毫升 矽酮油，以便 利用 凝聚法 形成 微囊體。浸入 2.5 升 庚烷 浴 中，並在 10 毫米 分離 膜 過濾 收集 此等 微囊體。然後 真空 乾燥 所得 微球體，分

## 五、發明說明(20)

裝於瓶中，並利用賦形劑(例如壓載物或界面活性劑)親液化，以更能儲存於良好條件並促進微囊體懸浮。

## 例 15 及 16

仿照例 1 之方法實施此兩例。所用的肽同例 1。下表列出所用 PLGA 之特性，肽之用量(本兩例之肽及改質之雷公藤紅素醋酸鹽)及製法參數：

特性	例 15	例 16
改質雷公藤紅素醋酸鹽之用量(克)	2,58	2,58
聚合物用量(克)	30	30
所用矽酮油體積(毫升)	600	650
所用二氯甲烷體積(毫升)	812	812
丙交酯 / 乙交酯比	75 / 25	75 / 25
PLGA 在氯仿中之粘度(升 / 10 克)	0,93	0,96
所測之酸值	1,22	1,12

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 21 )

### 本發明微囊體釋放曲線研究

在活體外研究本發明微囊體之釋放曲線。

由例 1 至 11, 15 及 16 各取 3 個試樣 (每個重量約 25 毫克) 放入 4 毫升 0.9% 氯化鈉溶液中, 測定活性活性釋放情形。在釋放於溶液中 1 小時。1 天及 4 天後進行萃取, 溫度維持在 37°C。利用高效液相層析 (HPLC) 於校正之範圍內依照在三氟醋酸 (TFA) 系統中之梯度模式測定雷公藤紅素。為得標準的校正範圍, 在 50 毫升燒瓶中放入約 7.5 毫克對比之雷公藤紅素醋酸鹽, 並添加 0.1% 醋酸溶液至 50 毫升, 而得溶液 T<sub>1</sub>。取 10 毫升溶液 T<sub>1</sub>, 又加入 0.1% 醋酸溶液至體積為 20 毫升, 即得溶液 T<sub>2</sub>; 而在 1 毫升的溶液 T<sub>1</sub> 中又加入 0.1% 醋酸溶液至體積為 50 毫升, 取得溶液 T<sub>3</sub>。

雷公藤紅素醋酸鹽或蘭雷肽醋酸鹽之釋放量乃以佔原先存在之雷公藤紅素醋酸鹽或蘭雷肽醋酸鹽 (100%) 之相對百分率表示。

在活體外之試驗結果列於下表:

## 五、發明說明( )

例	累積的釋放量(%)		
	1 時	1 天	4 天
1	8	16	27
2	9	47	57
3	10	45	67
4	10	37	65
5	9	41	66
6	8	30	55
7	3	14.5	28.3
8	11	40	67
9	2	4	6
10	5	12	14
11	1	2	2
15	2	4	13
16	2	5	10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明(之)

在活體內之試驗結果完全和在活體外的試驗吻合。舉例而言，將例1之微囊體依1.2毫克/仟克之劑量由肌內注入老鼠體中。由血漿分析知在90天以上之時間內，雷公藤紅素濃度均保持在 $0.1 \times 10^{-9}$ 克/毫升以上。對於例2之微囊體亦做相同的實驗，結果知在90天以上之時間內，畢丸素均保持在 $1 \times 10^{-9}$ 克/毫升以下。此外，將例9之微囊體按1.2毫克/仟克之劑量由肌內注入老鼠體中，由血漿分析知在90天以上之時間內，雷公藤紅素之濃度均保持在 $0.1 \times 10^{-9}$ 克/毫升以上。

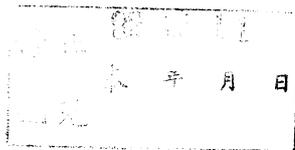
在活體內測試例12之微植入體如下：在6隻體重約12仟克之小獵犬的後腳掌肌注入全部劑量為3毫克之雷公藤紅素。由血漿分析知90天以上的時間內，雷公藤紅素之濃度均可保持在約 $0.1 \times 10^{-9}$ 克/毫升以上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

申請日期	
案號	87105802
類別	ABIK 9/50, 9/52, 47/34



(以上各欄由本局填註)

577759

## 發明 新型 專利說明書 (92年12月修正)

一、發明 新型名稱	中 文	持續釋放的微囊體或植入體形式之組成物及其製備方法
	英 文	Sustained release compositions in the form of microcapsules or implants and the process for their preparation
二、發明 創作人	姓 名	1. 皮里特馬克 (Pellet Marc) 2. 魯米倩托 (Roume Chantal)
	國 籍	1. 法國 2. 法國
	住、居所	1. 法國康迪什艾頓 27160 波斯迪法亞特 2. 法國席格尼斯 83870 卻明迪斯布西爾斯-奎特迪胡貝克 493 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	艾普森法瑪拜歐泰克公司 Ipsen Pharma Biotech
	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國席格尼斯 F-83870 席格尼斯企業區 BP 707
	代 表 人 姓 名	布魯諾堤西爾 Bruno Tissier

四、中文發明摘要（發明之名稱： 持續釋放的微囊體或植入體形式之組成物及其製備方法）

本發明乃有關微囊體或植入體形式之組成物，包含生物可分解聚合物或共聚物賦形劑，或此等賦形劑之混合物（其在氯仿中的固有粘度為 0.5 至 1.6 升 / 10 克），和活性物質或活性物質混合物；本組成物可持續釋放活性物質或活性物質混合物長達三個月或更久。本組成物亦可含有高比表面積之活性成分。

英文發明摘要（發明之名稱： Sustained release compositions in the form of microcapsules or implants and the process for their preparation）

The invention relates to compositions in the form of microcapsules or implants comprising a biodegradable polymeric or copolymeric excipient or a mixture of such excipients with an inherent viscosity of between 0.5 dl/g and 1.6 dl/g in  $\text{CHCl}_3$ , and an active substance or a mixture of active substances, it being possible for said microcapsules or implants to release the active substance or mixture of active substances over a prolonged period of up to three months or more. These compositions can also contain an active principle of high specific surface area.



92.12.11

## 六、申請專利範圍

第 871058024 號「持續釋放的微囊體或植入體形式之組成物及其製備方法」專利案

(92年12月修正)

### 六 申請專利範圍

1. 一種用於持續釋放活性物質或活性物質混合物之微囊體或植入體形式之組成物，其包含由丙交酯/乙交酯比例為 40/60 至 90/10 所製備之丙交酯/乙交酯共聚物 (PLGAs) 製備之生物可分解聚合物或共聚物賦形劑或此等賦形劑之混合物，以及活性物質或活性物質混合物，該微囊體或植入體可實質上按單相釋放曲線持續釋放活性物質或活性物質混合物長達 3 個月或 3 個月以上，該組成物之特徵是：

全部酸值為每克聚合物或共聚物中至少為 1 mEq KOH；

- 若組成物呈微囊體形式時，則

- 聚合物或共聚物在氯仿中的粘度為 0.9 dl/g 至 1.6dl/g 之間，而且微囊體的製程中，不包含任何微囊體熔融之步驟，

- 或聚合物或共聚物在氯仿中之粘度為 0.5dl/g 至 1.6，而且聚合物或共聚物具親水性；

- 或組成物呈植入體形式，則聚合物或共聚物在氯仿中之粘度為 0.5dl/g 至 1.6dl/g。

2. 如申請專利範圍第 1 項之微囊體或植入體形式之組

## 六、申請專利範圍

成物，其中生物可分解聚合物或共聚物賦形劑在氫仿中之固有粘度至少 0.9dl/g。

3. 如申請專利範圍第 1 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中全部酸值為每克聚合物或共聚物中至少為 1.5 mEqKOH。
4. 如申請專利範圍第 3 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中全部酸值為每克聚合物或共聚物中至少為 2 mEqKOH。
5. 如申請專利範圍第 1 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中 PLGA 係由比例為 70/30 至 80/20 之丙交酯/乙交酯製備而得。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之微囊體或植入體形式之組成物，其中生物可分解聚合物或共聚物為 L-丙交酯及乙交酯之共聚物。
7. 如申請專利範圍第 1 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中活性物質係選自下列成分：雷公藤紅素 (triptorelin) 或其鹽：雷公藤紅素醋酸鹽 (triptorelin acetate)，蘭雷肽 (lanreotide) 或其鹽：蘭雷肽醋酸鹽 (lanreotide acetate)，歐克雷肽 (octreotide) 或其鹽：歐克雷肽醋酸鹽或雙羥萘酸鹽 (octreotide acetate or pamoate)，具 LH-RH 活性之化合物：雷公藤紅素 (triptorelin)、高思啉 (goserelin)、留普羅啉 (leuprorelin)、布思啉

## 六、申請專利範圍

(buserelin)或其鹽，LH-RH拮抗劑，GPIIb/IIIa拮抗劑，活性同GPII/IIIa拮抗劑之化合物，促紅素(erythropoietin, EPO)或其同系物，各種類型之干擾素- $\alpha$  (interferon- $\alpha$ )，干擾素- $\beta$  (interferon- $\beta$ )或干擾素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ )，生長激素釋放的抑制因子(somatostatin)，生長激素釋放的抑制因子衍生物(somatostatin derivative)，生長激素釋放的抑制因子同系物(somatostatin analogue)，胰島素(insulin)，生長激素(growth hormone)，生長激素釋放之因子(growth hormone releasing factor, GHRF)，釋放生長激素之胜肽(growth hormone releasing peptide, GHRP)，表皮生長因子(epidermal growth factor, EGF)，促黑激素(melanocyte stimulating hormone, MSH)，促甲狀腺釋放因子(thyrotropin releasing hormone, TRH)及其鹽或衍生物，甲狀腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)，促黃體激素(luteinizing hormone, LH)，促卵泡成熟激素(follicle stimulating hormone, FSH)，副甲狀腺激素(parathyroid hormone, PTH)或其衍生物，溶菌酶氫氯酸鹽(lysozyme hydrochloride)，副甲狀腺激素相關之胜肽(parathyroid hormone related peptide, PTHrp)，人體PTH之N-末端胜肽片段(位

## 六、申請專利範圍

置 1→34)，血管加壓素(vasopressin)或其衍生物，催產素(oxytocin)，降血鈣素(calcitonin)，和降血鈣素活性類似之降血鈣素衍生物，降血鈣素基因相關之胜肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)，胰增血糖素(glucagon)，類似胰增血糖素之胜肽(peptide similar to glucagon, GLP)，促胃液素(gastrin)，胃泌素釋放胜肽(gastrin releasing peptide, GRP)，腸促胰液肽(secretin)，腸促胰酶素(pancreozymin)，膽囊收縮素(cholecystokinin)，血管收縮素(angiotensin)，人體胎盤催乳素(human placental lactogen)，人體絨毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)，腦啡肽(enkephalin)，腦啡肽衍生物，群落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)，內啡肽(endorphin)，京吐肽(kyotorphin)，介白素類(interleukins)：介白素-2(interleukin-2)，簇生新(tuftsia)，胸腺生長素(thymopoietin)，胸腺啉(thymostimulin)，胸腺液因子(thymic humoral factor, THF)，胸腺血清因子(thymic serum factor, TSF)，胸腺血清因子衍生物，胸腺素(thymosin)，胸腺因子 X(thymic factor X)，腫瘤壞死因子(tumour necrosis factor, TNF)，蠕動素(motilin)，蚕素(bombesin)

## 六、申請專利範圍

或其衍生物，催乳激素 (prolactin)，經加壓素 (neurotensin)，達諾肽 (dynorphin)，雨蛙肽 (caerulein)，物質 P (substance P)，尿激酶 (urokinase)，門冬醯胺酶 (asparaginase)，緩激肽 (bradykinin)，血管舒緩素 (kallikrein)，經成長因子 (nerve growth factor)，血液凝塊因子 (blood clotting factor)，聚嘧新 B (polymixin B)，抗敵素 (colistin)，短杆菌肽 (gramicidin)，杆菌肽 (bacitracin)，蛋白質合成激肽 (protein synthesis stimulating peptide)，內皮素拮抗劑 (endothelin antagonist) 或其鹽或衍生物，小腸血管活性多肽 (vasoactive intestinal polypeptide，VIP)，促皮質激素 (adrenocorticotropic hormone，ACTH) 或其片段，血小板衍生之生長因子 (platelet derived growth factor，PDGF)，骨形成蛋白質 (bone morphogenetic protein，BMP)，腦下垂體腺苷酸環化酶活化多肽 (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide，PACAP)，經肽 Y (neuropeptide Y，NPY)，肽 YY (peptide YY，PYY)，抑胃酸多肽 (gastric inhibitory polypeptide，GIP)，以及多核苷酸 (polynucleotides)：雙股 RNA (double-stranded RNAs，ds-RNAs)。

## 六、申請專利範圍

8. 一種用於持續釋放高比表面積水溶性活性物質之微囊體或植入體形式之組成物，其包含由丙交酯/乙交酯比例為 40/60 至 90/10 所製備之丙交酯/乙交酯共聚物 (PLGAs) 之生物可分解聚合物或共聚物賦形劑或此等賦形劑之混合物，及至少一種製備自冷凍乾燥作用且具比表面積大於  $2 \text{ m}^2/\text{g}$  至大於  $30 \text{ m}^2/\text{g}$  之高比表面積水溶性活性物質，該微囊體或植入體可持續釋放水溶性活性物質長達 3 個月或 3 個月以上。
9. 如申請專利範圍第 8 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中活性物質之比表面積大於  $2 \text{ m}^2/\text{g}$ 。
10. 如申請專利範圍第 9 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中活性物質之比表面積大於  $3 \text{ m}^2/\text{g}$ 。
11. 如申請專利範圍第 10 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中活性物質之比表面積大於  $5 \text{ m}^2/\text{g}$ 。
12. 如申請專利範圍第 11 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中活性物質之比表面積大於  $10 \text{ m}^2/\text{g}$ 。
13. 如申請專利範圍第 12 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中活性物質之比表面積大於  $20 \text{ m}^2/\text{g}$ 。
14. 如申請專利範圍第 13 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中活性物質之比表面積大於  $30 \text{ m}^2/\text{g}$ 。
15. 如申請專利範圍第 8 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中聚合物或共聚物在氫仿中之粘度為 0.9 至  $1.6 \text{ dl/g}$ 。

## 六、申請專利範圍

16. 如申請專利範圍第 8 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中聚合物或共聚物具親水性，而且該聚合物或共聚物之酸值為每克之聚合物或共聚物中至少為 1 mEq KOH。
17. 如申請專利範圍第 16 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中聚合物或共聚物具親水性，而且該聚合物或共聚物之酸值為每克聚合物或共聚物中至少為 1.2 mEq KOH。
18. 如申請專利範圍第 17 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中聚合物或共聚物具親水性，而且該聚合物或共聚物之酸值為每克聚合物或共聚物中至少為 1.5 mEq KOH。
19. 如申請專利範圍第 8 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中 PLGA 係由 70 至 80% 丙交酯和 20 至 30 % 乙交酯製備而得。
20. 如申請專利範圍第 1 或 8 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中活性物質係為蛋白質或肽。
21. 如申請專利範圍第 8 項之微囊體或植入體形式之組成物，其中活性物質係選自下列成分：雷公藤紅素 (triptorelin) 或其鹽：雷公藤紅素醋酸鹽 (triptorelin acetate)，蘭雷肽 (lanreotide) 或其鹽：蘭雷肽醋酸鹽 (lanreotide acetate)，歐克雷肽 (octreotide) 或其鹽：歐克雷肽醋酸鹽或雙羥萘

## 六、申請專利範圍

酸鹽 (octreotide acetate or pamoate)，具 LH-RH 活性之化合物：雷公藤紅素 (triptorelin)、高思啉 (goserelin)、留普羅啉 (leuprorelin)、布思啉 (buserelin) 或其鹽，LH-RH 拮抗劑，GPIIb/IIIa 拮抗劑，活性同 GPII/IIIa 拮抗劑之化合物，促紅素 (erythropoietin, EPO) 或其同系物，各種類型之干擾素 - $\alpha$  (interferon- $\alpha$ )，干擾素 - $\beta$  (interferon- $\beta$ ) 或干擾素 - $\gamma$  (interferon- $\gamma$ )，生長激素釋放的抑制因子 (somatostatin)，生長激素釋放的抑制因子衍生物 (somatostatin derivative)，生長激素釋放的抑制因子同系物 (somatostatin analogue)，胰島素 (insulin)，生長激素 (growth hormone)，生長激素釋放之因子 (growth hormone releasing factor, GHRF)，釋放生長激素之胜肽 (growth hormone releasing peptide, GHRP)，表皮生長因子 (epidermal growth factor, EGF)，促黑激素 (melanocyte stimulating hormone, MSH)，促甲狀腺釋放因子 (thyrotropin releasing hormone, TRH) 及其鹽或衍生物，甲狀腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)，促黃體激素 (luteinizing hormone, LH)，促卵泡成熟激素 (follicle stimulating hormone, FSH)，副甲狀腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 或其衍生物，溶

## 六、申請專利範圍

菌酶氫氨酸鹽 (lysozyme hydrochloride)，副甲狀腺激素相關之胜肽 (parathyroid hormone related peptide, PTHrp)，人體 PTH 之 N-末端胜肽片段 (位置 1→34)，血管加壓素 (vasopressin) 或其衍生物，催產素 (oxytocin)，降血鈣素 (calcitonin)，和降血鈣素活性類似之降血鈣素衍生物，降血鈣素基因相關之胜肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)，胰增血糖素 (glucagon)，類似胰增血糖素之胜肽 (peptide similar to glucagon, GLP)，促胃液素 (gastrin)，胃泌素釋放胜肽 (gastrin releasing peptide, GRP)，腸促胰液肽 (secretin)，腸促胰酶素 (pancreozymin)，膽囊收縮素 (cholecystokinin)，血管收縮素 (angiotensin)，人體胎盤催乳素 (human placental lactogen)，人體絨毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG)，腦啡肽 (enkephalin)，腦啡肽衍生物，群落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF)，內啡肽 (endorphin)，京吐肽 (kyotorphin)，介白素類 (interleukins)：介白素-2 (interleukin-2)，簇生新 (tuftsin)，胸腺生長素 (thymopoietin)，胸腺啉 (thymostimulin)，胸腺液因子 (thymic humoral factor, THF)，胸腺血清因子 (thymic serum factor, TSF)，胸腺血清因子衍

## 六、申請專利範圍

生物，胸腺素 (thymosin)，胸腺因子 X(thymic factor X)，腫瘤壞死因子 (tumour necrosis factor，TNF)，蠕動素 (motilin)，蛭素 (bombesin) 或其衍生物，催乳激素 (prolactin)，經加壓素 (neurotensin)，達諾肽 (dynorphin)，雨蛙肽 (caerulein)，物質 P(substance P)，尿激酶 (urokinase)，門冬醯胺酶 (asparaginase)，緩激肽 (bradykinin)，血管舒緩素 (kallikrein)，經成長因子 (nerve growth factor)，血液凝塊因子 (blood clotting factor)，聚噁新 B(polymixin B)，抗敵素 (colistin)，短杆菌肽 (gramicidin)，杆菌肽 (bacitracin)，蛋白質合成激肽 (protein synthesis stimulating peptide)，內皮素拮抗劑 (endothelin antagonist) 或其鹽或衍生物，小腸血管活性多肽 (vasoactive intestinal polypeptide，VIP)，促皮質激素 (adrenocorticotrophic hormone，ACTH) 或其片段，血小板衍生之生長因子 (platelet derived growth factor，PDGF)，骨形成蛋白質 (bone morphogenetic protein，BMP)，腦下垂體腺苷酸環化酶活化多肽 (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide，PACAP)，經肽 Y(neuropeptide Y，NPY)，肽 YY(peptide YY，PYY)，抑胃酸多肽 (gastric

## 六、申請專利範圍

inhibitory polypeptide, GIP), 以及多核苷酸 (polynucleotides): 雙股 RNA(double-stranded RNAs, ds-RNAs)。

22. 如申請專利範圍第 1 或 8 項之微囊體或植入體形式之組成物, 其中活性物質係選自雷公藤紅素醋酸鹽, 蘭雷肽醋酸鹽或歐克雷肽醋酸鹽。
23. 一種製備高比表面積水溶性活性物質之方法, 包含下列步驟:
  - 冷凍乾燥步驟: 使該水溶性活性物質之稀溶液迅速浸入低於  $-50^{\circ}\text{C}$  之介質中; 及
  - 選擇性之研磨步驟。
24. 如申請專利範圍第 23 項之方法, 其中冷凍乾燥步驟包括使該水溶性活性物質之稀溶液速浸入低於  $-70^{\circ}\text{C}$  之介質中。
25. 如申請專利範圍第 23 項之方法, 其中研磨步驟為超音波研磨。
26. 如申請專利範圍第 23 項之方法, 其中稀溶液乃濃度低於飽和濃度之一半的溶液。
27. 如申請專利範圍第 23 項之方法, 其中水溶性活性物質之飽和濃度至少  $200\text{ g/l}$ , 而稀溶液係指濃度低於飽和濃度之  $1/4$  的溶液。
28. 如申請專利範圍第 23 至 27 項中任一項之方法, 其中在活性物質溶液微粒化後就迅速浸漬, 而微粒化步驟可經由使溶液經過噴霧器。