

一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

義大利 IT

1998/12/10

MI98 A002655

無

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

五、發明說明 (3)

本發明係有關於一種經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，而該植入物的活性物質的釋出期間至少長達六個月。

該組合物包含一多乳酸乙二醇酸 (PLGA) 與肽，及具有在 PLGA 當中分佈肽粒子的特性，且該分佈的尺寸在顯微鏡檢下呈現非常不均質的，其中聚合物母體當中的肽粒子直徑在 1~60 微米之間。

【實施方式】

本發明之組合物的特徵與其它特性以及製備方法，將於以下詳細說明。

本發明係指由多乳酸乙二醇酸 (PLGA) 以及肽所組成的組合物，可供製備為長期釋出的皮下植入物。根據本發明組合物所製備的植入物包含一具有高分子量的 PLGA 母體，且該母體併入一具有極非常不均質尺寸的肽分子。

此結構可容許肽分成三個階段釋出，分別為純擴散階段，PLGA 膨脹擴散階段，以及因 PLGA 降解引起的釋出階段。如此可顯著增加總釋出時間。

當該植入物經導入到液態環境中時，水會透過該聚合物母體塊擴散，達到最接近表面的肽粒子，接著到達較為內部的區域，導致形成水合肽的多孔晶格，透過該晶格而發生經由純擴散 (第一階段) 釋出肽的現象。該植入物約經過六個星期維持不變，在這當中肽的釋出量約為其本身的三成左右 (30%)。

此一純擴散期間長短基本上係視肽粒子尺寸不均質程度而定，而擴散的速度係由 PLGA 母體中的肽含量而定。



五、發明說明 (4)

由於肽微粒尺寸相差甚大的結果，經過第一階段的溶解後仍存有相當數量的肽足以供後續各階段的釋出。

肽在第二階段係經由與聚合體膨脹的擴散而釋出的。到了第三階段，當母體遭到破壞之後就將剩餘的肽釋出。

對組合物中各成分適當的選擇，可使肽在三個階段連續釋出而沒有間斷，尤指：

1．肽粒子尺寸的不均質性決定了第一階段的釋放量；

2．PLGA的特性(分子量與莫耳比)會對膨脹與母體降解階段造成影響。

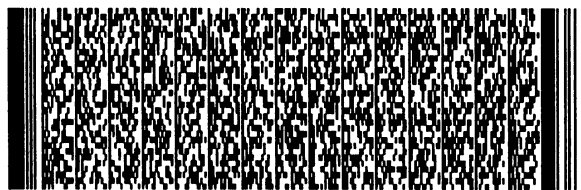
本發明的技術困難點，在於製備植入物過程當中保留肽粒子尺寸的不均質性。

使用藉著在兩種化合物共用溶劑當中或是在兩種化合物各該溶劑當中溶解混合的已知技術，甚至使用在熔融狀態當中混合的方式皆是無法克服此一困難點。

本發明藉著將PLGA與肽濕式顆粒化的方式，解決了此一困難點。此一步驟以及後續各項步驟，可維持肽粒子的不均質性。

本發明亦提到一供製備這些化合物以及前述皮下植入物的方法。其中之一是濕式顆粒化程序，該一製法由下列各步驟組成：

- a)將直徑在1~60微米之肽粒子與同為顆粒形式的PLGA乾燥均質混合，其中PLGA粒子的顆粒測定為10~150微米，最好是在50~150微米之間；
- b)利用藉著添加如酒精或水的液體的濕式顆粒化對前述a



五、發明說明 (6)

艾莫林 (avoreline): 5-氧基 -L-脯胺基 -L-組織胺基 -L-白胺基 -L-絲胺基 -L-酪胺基 -2-甲基 -D-白胺基 -L-亮胺基 -L-精胺基 -N-乙基 -脯胺基化合物 ;

崔特林 (tryptoreline): 5-氧基 -L-脯胺基 -L-組織胺基 -L-白胺基 -L-絲胺基 -L-酪胺基 -D-白胺基 -L-亮胺基 -L-精胺基 -L-脯胺基 -糖基化合物 ;

雷波林 (leuptoreline): 5-氧基 -L-脯胺基 -L-組織胺基 -L-白胺基 -L-絲胺基 -L-酪胺基 -D-亮胺基 -L-精胺基 -N-雄激素基 -脯胺基化合物 ;

葛斯林 (gosereline) : 5-氧基 -L-脯胺基 -L-組織胺基 -L-白胺基 -L-絲胺基 -L-酪胺基 -丁基 -D-絲胺基 -L-亮胺基 -L-精胺基 -L-脯胺基 -NH-NH-CO-NH₂。

最適合在本發明使用的肽，為艾莫林 (avoreline)。

在該化合物中的肽含量依重量計介於 20到 40%之間，而宜在 20與 36%之間。在顆粒化作用中所添加的液體量依重量計與混合物相對係在 10與 60份，而宜在 20-45份之間。C步驟中所進行的乾燥作用溫度在 20~50℃，而宜在 20~30℃ 之間的乾燥空氣中進行。

從 f步驟取得該等圓柱體的橫斷面，在顯微鏡檢下顯示了含有與浸沒在由 PLGA構成母體中初始肽相同顆粒測定肽粒子的不均質結構。



五、發明說明 (7)

該由 f 步驟所取得的圓柱體可成功使用於皮下注射植入物。

各組合物具有 1.0 至 1.7mm 之間的直徑，而最好是在 1.3~1.5mm 之間，以及長度在 10 與 30mm 之間，而最好在 15 與 24mm 之間，其肽含量在 5 至 20 毫克之間。

此肽在玻片及活體試驗中所釋放期間至少超過六個月。

然而，可藉著該組合物不同的直徑與長度，控制釋出肽的整體時間。

根據本發明對前列腺腫瘤患者使用皮下注射的臨床試驗，在四個星期內已經顯示睪丸素抑制作用，而這種成效一直維持到七個月至十二個月左右不等。

為了說明本發明，特引證下列實施例：

實施例一

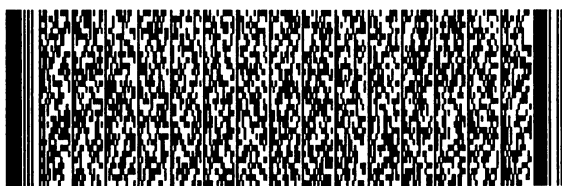
將 10 克的艾莫林 (avoreline) 與 30 克的多乳酸乙二醇酸 (PLGA) 徹底混合。

該艾莫林 (avoreline) 具有下列特性：

1. 酸鹼度滴定：依重量計為 88.1%
2. pKa: 6.15— 9.70— 12.02
3. 粒度測定分佈：1~60 微米

PLGA 具有下列特性：

1. 分子量為 116,500 D
2. 乳酸單體與乙二醇單體莫耳比為 70:30
3. 於 25°C 測量時，內在稠度 (CHCl₃) 0.98 dl/gs
4. 粒度分佈：90% 個案當中係介於 50 與 150 微米之間



五、發明說明 (9)

分鐘 100轉 的速度持續攪動該溶液。

每個星期將以同樣時段釋出含有活性成分的緩衝液進行採樣分析，同時依前述將五毫升的磷酸鹽緩衝液添加到燒瓶當中。

使用高壓液相色層分析法 (HPLC)依下列條件測定溶液中的艾莫林 (avoreline)含量：

柱 塔： Vydac 218TP 54300A介質， $5\mu\text{m}$ ，容積為 $250\times 4.6\text{mm}$

活動相：將 0.1M，750 ml 2K71磷酸添加到 250毫升的氰化甲烷，並將 pH值以三乙胺修正為 2.5，在 FH型濾器上 (微孔)過濾混合物。

輸出量：每分鐘 1.5毫升

溫度： 30°C

測定：220nm的紫外線 (UV)

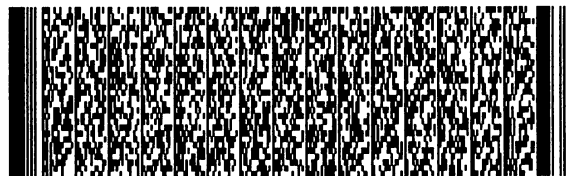
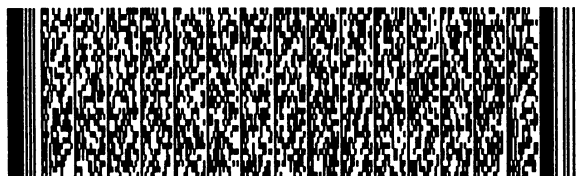
注射量：容積 $10\mu\text{l}$

分析時間：15分鐘

第三圖顯示試驗結果，其中 X軸顯示以天數表示的時間而 Y軸顯示以毫克為單位的艾莫林 (avoreline)累積釋放量。

實施例二

同實施例一步驟，但該等組合物係使用直徑 1.5mm長度為 15mm以及依重量計含量為 20.9%的 avoreline所製作。顯微鏡檢產生與實施例一類似的結果。第四圖顯示試管內試驗的結果，其中使用於第三圖相同的參數。

實施例三

五、發明說明 (13)

位表示艾莫林 (avoreline) 的血漿濃度，而右邊的座標顯示以 nmol/L 為單位表示睪丸激素的血漿濃度。

所有的附圖當中，從植入開始以星期為單位表示的時間皆顯示在 X 軸。從這些圖中可看出，利用根據本發明製備的組合物，可在植入後的四個星期內抑制睪丸激素，而這種效果持續大約七個月左右至十二個月不等。

可測定艾莫林 (avoreline) 血漿濃度係在植入組合物後的六個月左右進行測量。

綜上所述，本發明實施例確能達到所預期之使用功效，又其所揭露之具體構造，不僅未曾見諸於同類產品中，亦未曾公開於申請前，誠已完全符合專利法之規定與要求，爰依法提出發明專利之申請，懇請惠予審查，並賜准專利，則實感德便。



圖式簡單說明

【圖式簡單說明】

第一圖：為本發明組合物於顯微鏡下之剖面圖

第二圖：為習知組合物於顯微鏡下之剖面圖

第三圖：為艾莫林 (avoreline) 從實施例 1 組合物釋出之漸增的數量

第四圖：為艾莫林 (avoreline) 從實施例 2 組合物釋出之漸增的數量

第五圖：為使用包含 10mg 艾莫林 (avoreline) 的組合物於臨床實驗上黃體激素、濾泡刺激素和睪丸激素的血漿濃度

第六圖：為使用包含 15mg 艾莫林 (avoreline) 的組合物於臨床實驗上黃體激素、濾泡刺激素和睪丸激素的血漿濃度

第七圖：為使用包含 10mg 艾莫林 (avoreline) 的組合物於臨床實驗上艾莫林 (avoreline) 和睪丸激素的血漿濃度

第八圖：為使用包含 15mg 艾莫林 (avoreline) 的組合物於臨床實驗上艾莫林 (avoreline) 和睪丸激素的血漿濃度

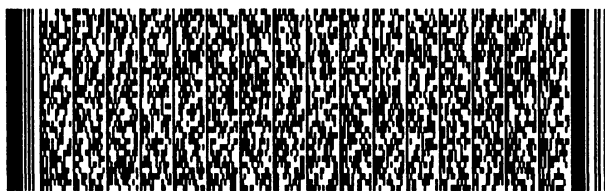


四、中文發明摘要 (發明名稱：經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物)

本發明係有關於一種經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中在 PLGA 內肽粒子分佈範圍可產生高度不均質的尺寸，所製備之皮下植入物釋出期間至少可維持六個月。

六、英文發明摘要 (發明名稱：COMPOSITIONS CONTAINING A PEPTIDE AND POLYLACTIC-GLYCOLIC ACID SUITABLE FOR PREPARING SUBCUTANEOUS IMPLANTS WITH AN EXTENDER RELEASE PERIOD)

Compositions comprising a peptide and polylactic-glycolic acid (PLGA) wherein the distribution of the size of the particles of the peptide in the PLGA results highly heterogeneous, suitable to the preparation of subcutaneous implants having a release time at least equal to 6 months.



六、申請專利範圍

、雷波林(leuproreline)與葛斯林(gosereline)的組群中。

4．如申請專利範圍第1項所述經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，該肽係為艾莫林(avoreline)。

5．如申請專利範圍第1項所述經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，該肽係為崔特林(trytoreline)。

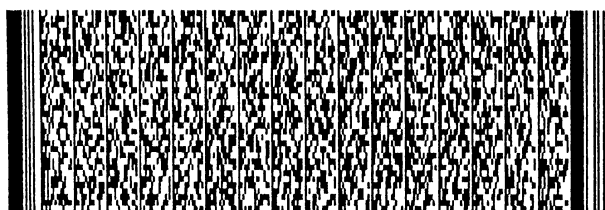
6．如申請專利範圍第1項所述經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，該肽係為葛斯林(gosereline)。

7．如申請專利範圍第1項所述經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，於備製方法a步驟所使用的肽數量，應佔PLGA與肽所組成之混合物重量的20.9%至27.9%之間。

8．如申請專利範圍第1項所述經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，於備製方法d步驟的擠壓器曝露時間為4~6分鐘，進入擠壓器時的溫度為30℃，而離開擠壓器的溫度不可高於110℃。

9．如申請專利範圍第1項所述經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，當顆粒添加酒精或水溼化時，以組合物依重量計為100份時，該液體量係佔10至60份之間。

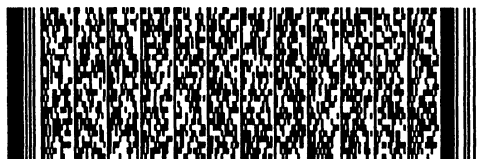
10．如申請專利範圍第1項所述經由皮下植入並可

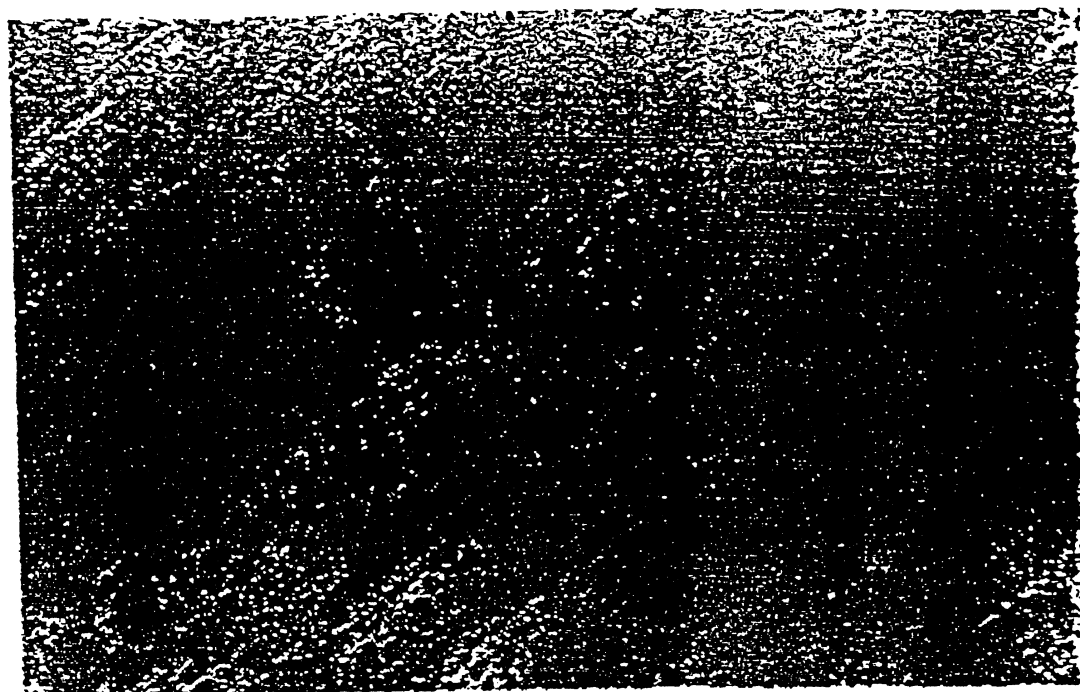


六、申請專利範圍

延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，該組合物的直徑介於 1.0 至 1.7 mm 之間，長度介於 10 至 30 mm 之間。

1 1 . 如申請專利範圍第 1 項所述經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，該組合物的直徑介於 1.3 至 1.5 mm 之間，長度介於 10 至 30 mm 之間，肽含量介於 5 至 20 mg 之間。



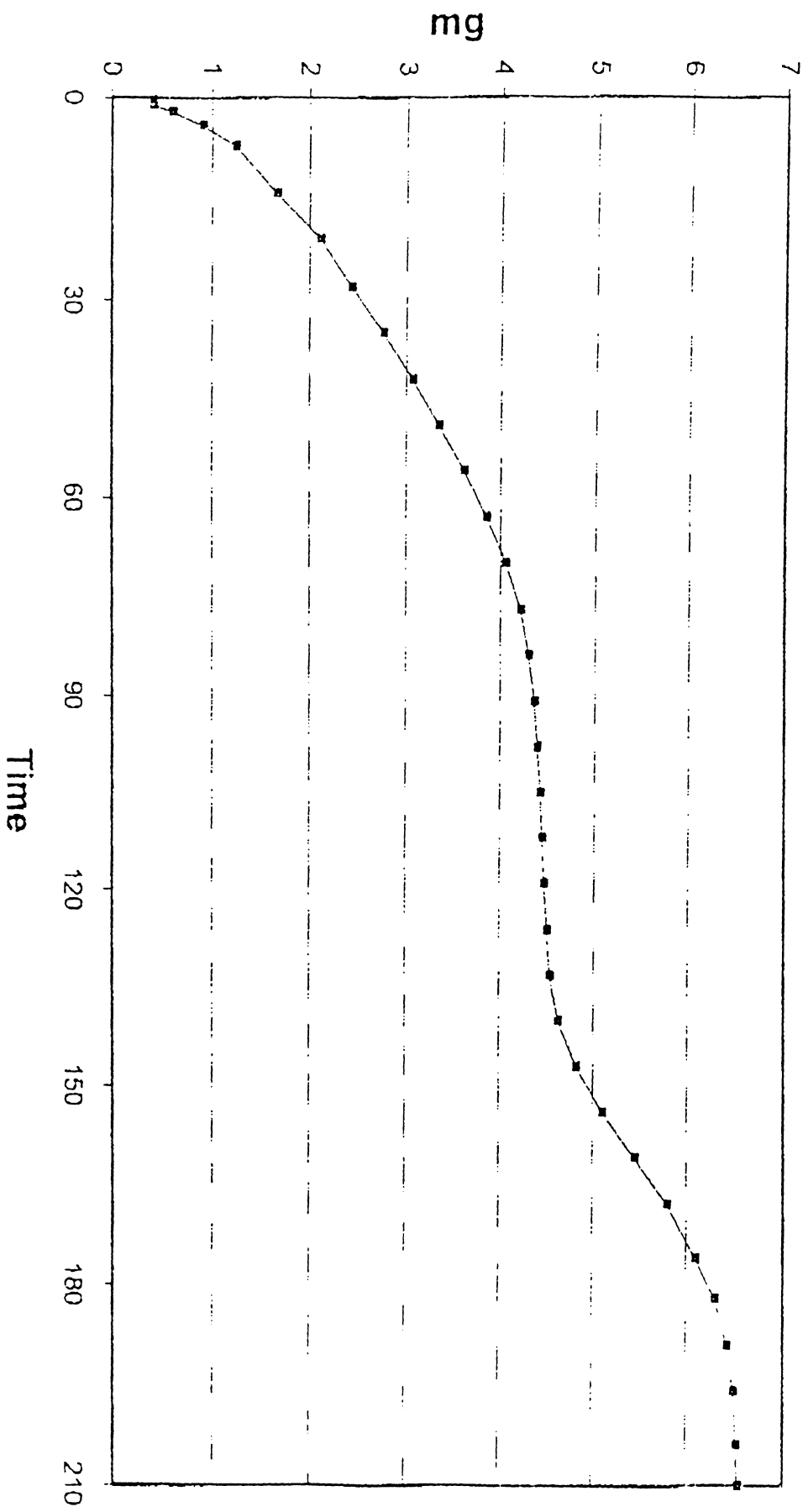


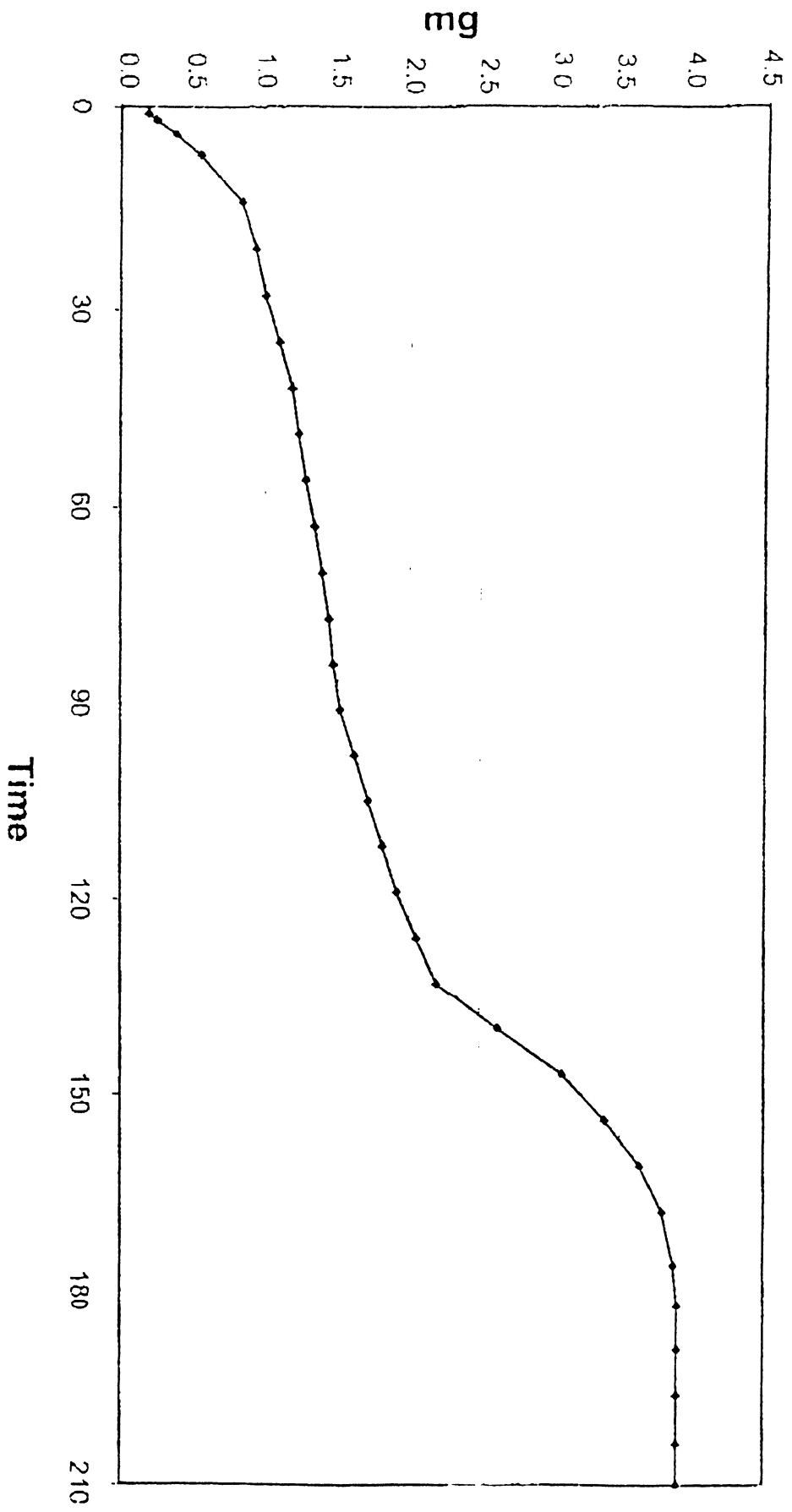
第一圖

第二圖

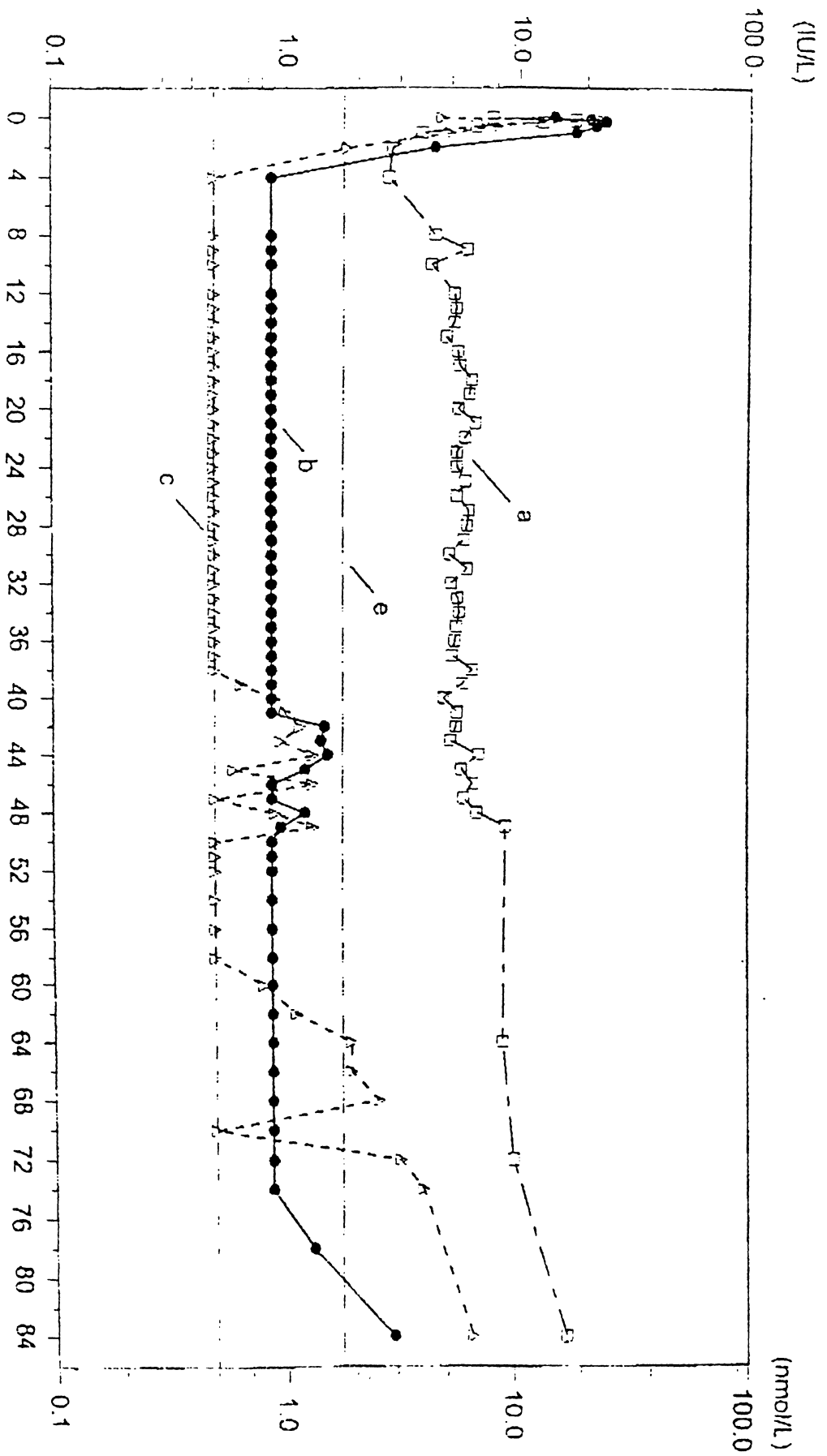


第三圖





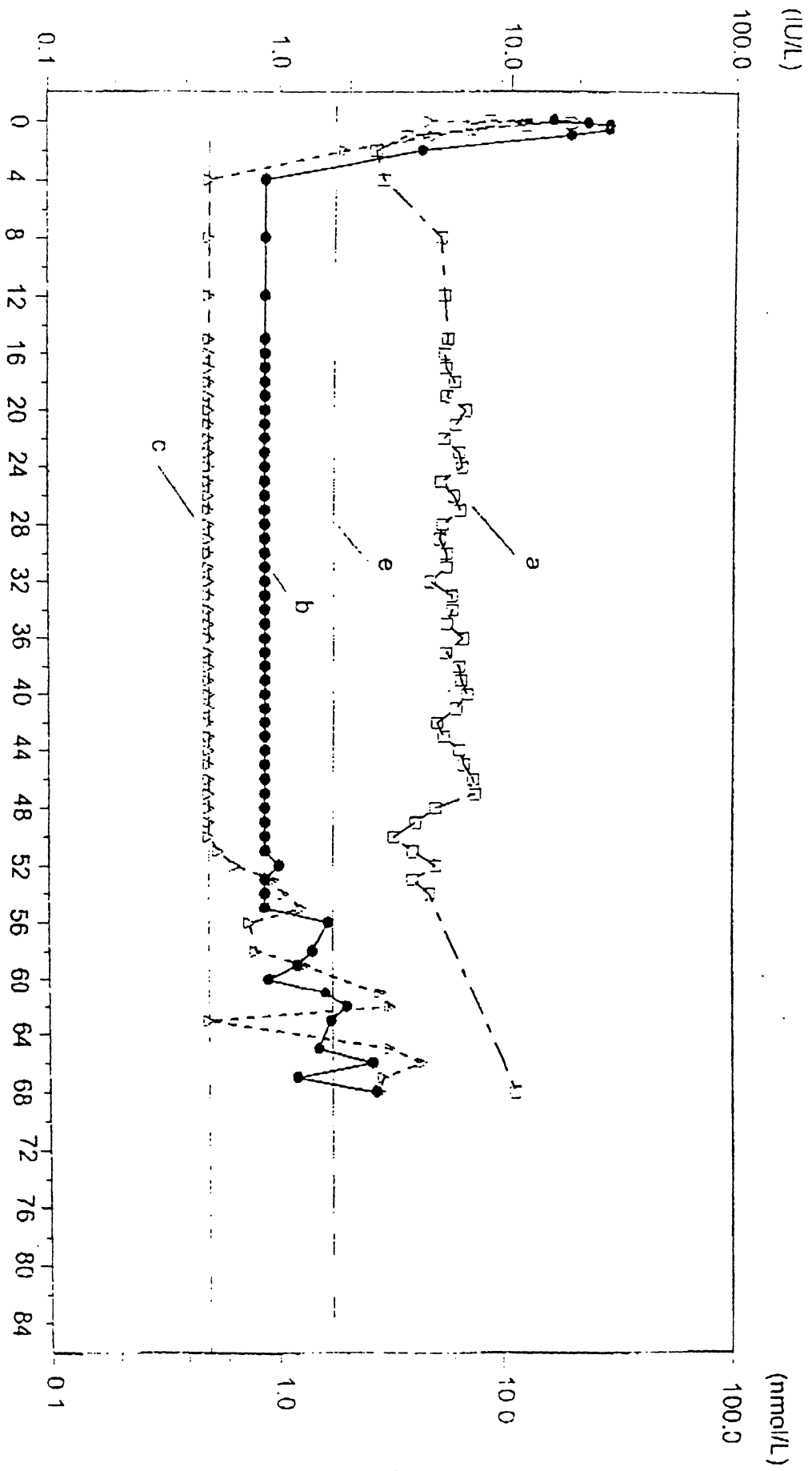
第四圖

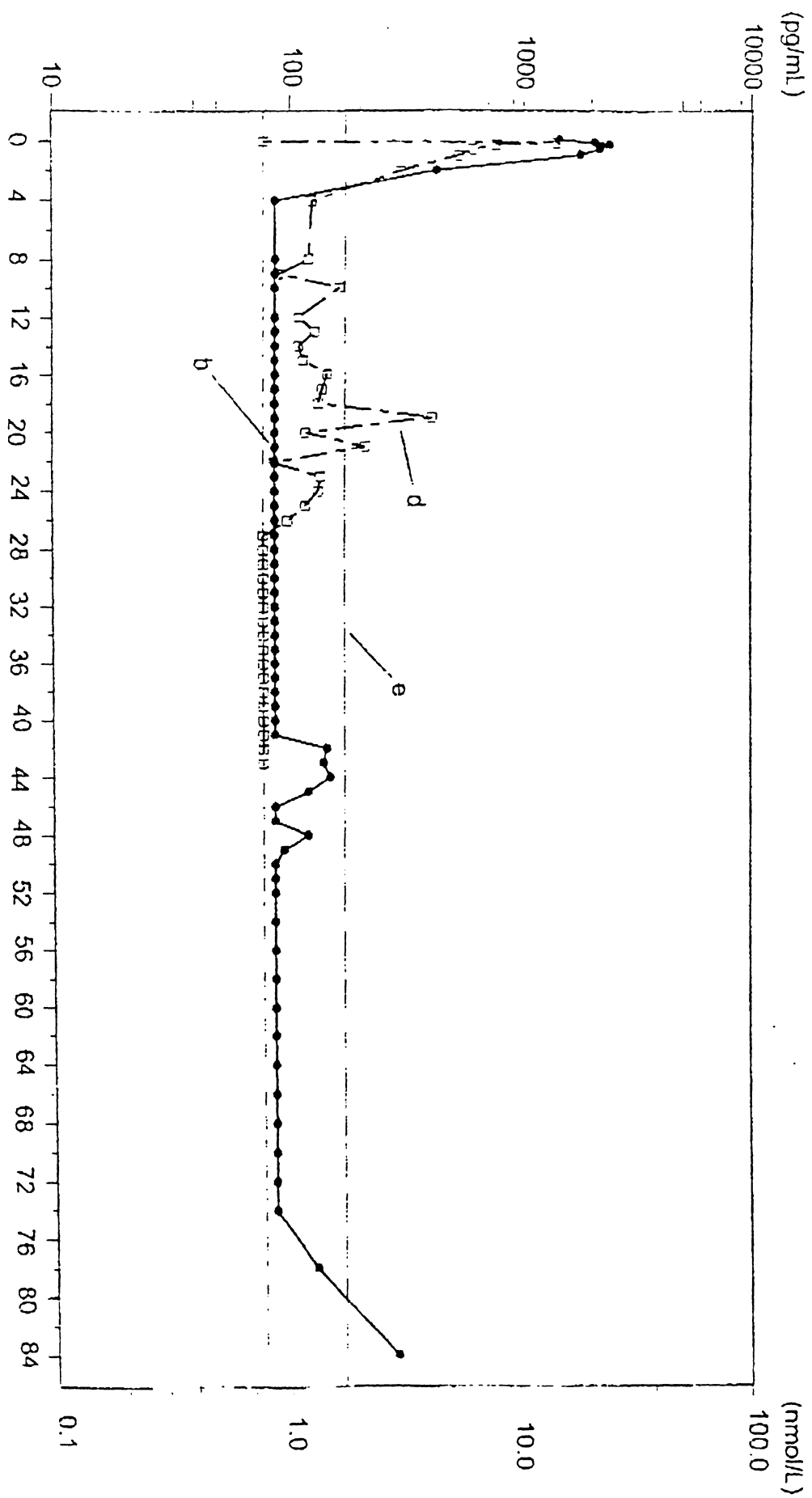


Time
第五圖

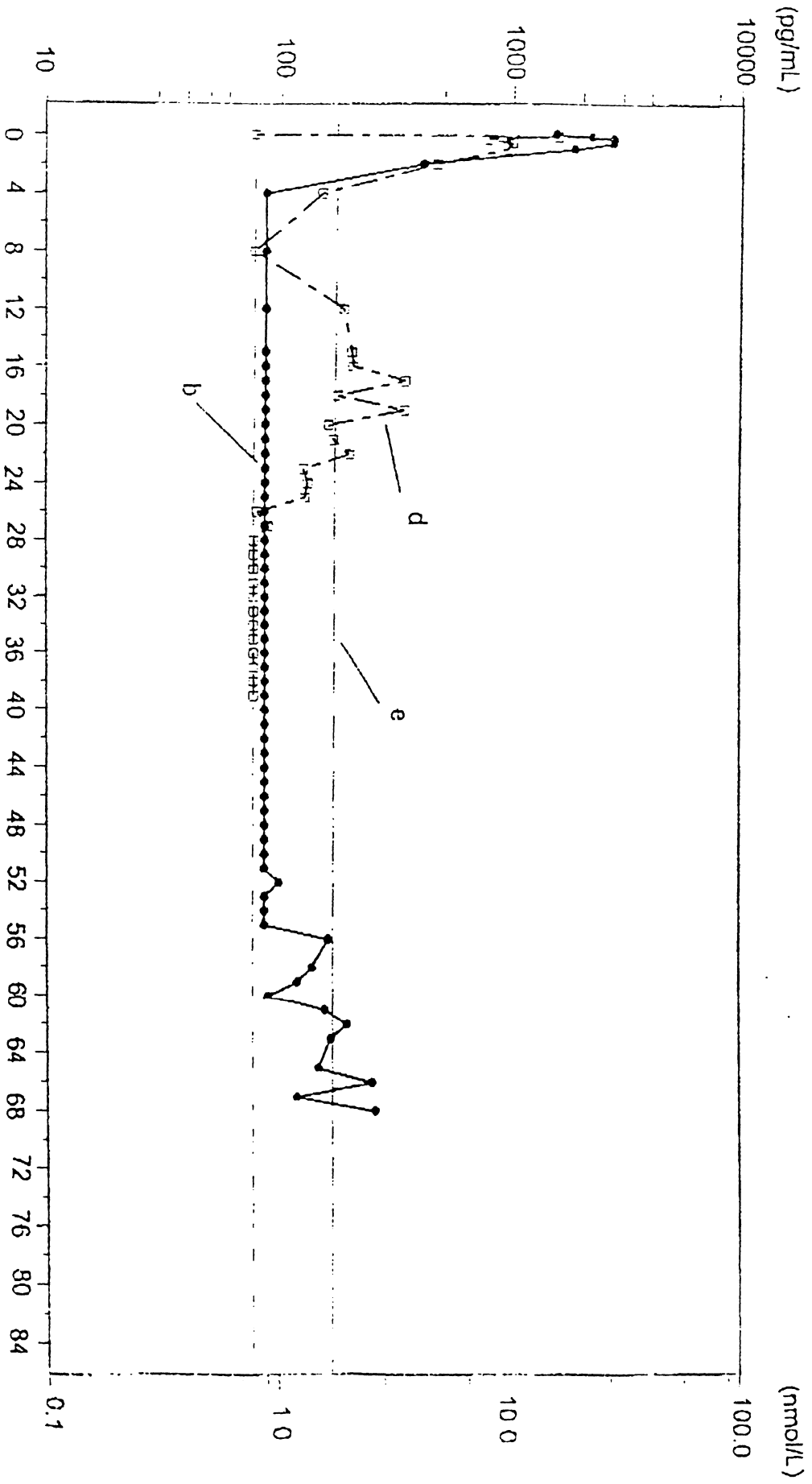
第 六 圖

Time





第七圖



第八圖

公告本

修正 92 3. 28
年 本 月 年 日
補充

修正

申請日期：89. 3. 8

IPC分類

申請案號：88121636

A61K 9/00, 9/16

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

561053

一、 發明名稱	中文	經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物
	英文	COMPOSITIONS CONTAINING A PEPTIDE AND POLYLACTIC-GLYCOLIC ACID SUITABLE FOR PREPARING SUBCUTANEOUS IMPLANTS WITH AN EXTENDER RELEASE PERIOD
二、 發明人 (共3人)	姓名 (中文)	1. 亞倫 馬群 2. 巴利斯 毛利艾克 3. 派爾瑞 瑪琳
	姓名 (英文)	1. ALAIN MAQUIN 2. PATRICE MAURIAC 3. PIERRE MARION
	國籍 (中英文)	1. 法國 FR 2. 法國 FR 3. 法國 FR
	住居所 (中文)	1. 法國 雷尼 塞 瑪尼 77400 明龐尼 馬其艾爾魯 度 艾力29號 2. 法國 巴黎 75012 派克帕斯 第路54號 3. 法國 紐麗 派萊森斯 93360 普隆吉中心 度AV. 26號
	住居所 (英文)	1. 2. 3.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 曼第歐蘭奴 法瑪斯優堤西 股份有限公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A
	國籍 (中英文)	1. 義大利 IT
	住居所 (營業所) (中文)	1. 義大利 米蘭 20143 維亞S.G. 卡特蘭哥15/31號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1.
	代表人 (中文)	1. 愛爾森得羅 狄爾 包諾
	代表人 (英文)	1.



五、發明說明 (1)

【發明所屬之技術領域】

本發明，係有關於一種經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物。

【先前技術】

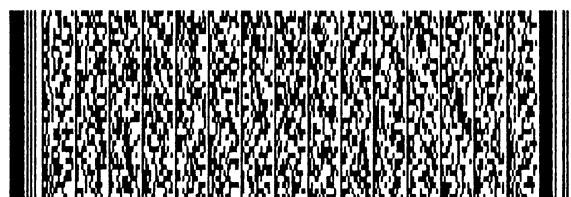
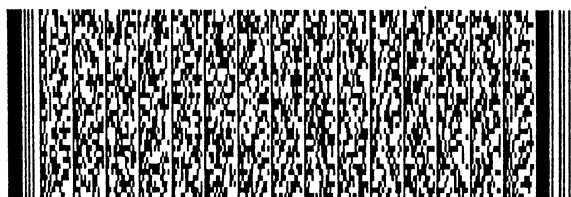
習知有依美國專利第3,773,919(杜邦)號案中所敘述的化合物係具有乳酸聚合物或乙二醇酸聚合物或乳酸乙二醇酸共聚物的藥物配方，依指示這些藥物係供不經胃腸方式使用藥，並且具有在固定期間內釋出有效劑量的特性。該藥物與共聚物質可根據任何已知技術結合，或是可運用已知技術將藥物塗抹在聚合體上。

美國專利第4,767,628號案(ICI)敘述含有肽與乳酸聚合物或含有乳酸與乙二醇酸共聚物的化合物，製備該化合物時，係將肽與聚合物(共聚物)先在針對兩種物質可為相同或不同的溶液中溶解，該溶液可為二氧己環或水，接著將兩種溶液混合。後續的操作係於低溫將溶劑移除，並以這種方式擠壓粉粒。以這種方式，化合物係以圓柱體的形式取得，其中的肽經均質分佈在整個聚合物當中。

從美國專利第5,366,734號案(Zeneca)已知，可使用前述為美國專利第4,767,628號案所涵蓋的化合物來製備皮下植入物。

乳酸聚合物以及乳酸與乙二醇酸共聚物皆與肽不相容，因此無法將肽經由聚合物擴散。

當該等植入物經導入37°C的緩衝液，水會滲入並在植入物中擴散，接著在聚合物與肽之間分佈，而形成水合肽區。



五、發明說明 (2)

依美國專利第 5,366,734 號案所述，在釋出肽的第一階段是因聚合物膨脹引起的擴散。聚合物膨脹會於肽擴散到表面之處，形成水合肽的通道。如果膨脹停止了，則不再釋出肽。釋出的第二階段，係因聚合物母體降解引起的。在此階段當中，會在母體內形成多數孔洞與縫隙而釋出原本仍被孤立在母體當中的水合肽。總釋出時間受限於各階段對釋出次數的總數。然而，觀察所得最長釋出時間為三個月。

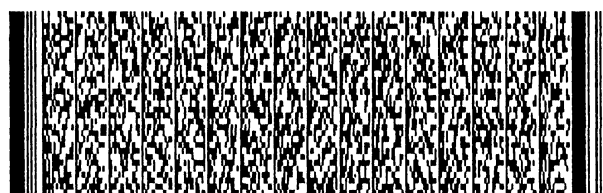
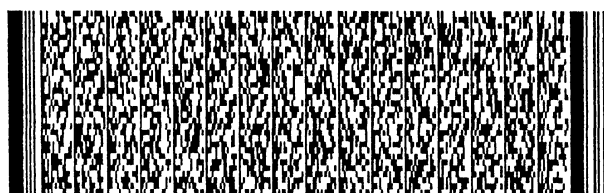
在 WO 98/09613 的國際專利申請案 (Deghenghi) 述及製備各種能夠釋出生物活性肽的皮下植入物程序。該程序由下列階段組成：

- a) 研磨乳酸與乙二醇酸的共聚物；
- b) 加入泥狀肽溶液於聚合物中，使它潮濕〔如使用艾莫林乙酸酯 (avoreline acetate)〕；
- c) 攪拌該聚合物與泥狀溶液，可獲得均質混合物；
- d) 將該混合物置於溫度不高於 25°C 環境中乾燥；
- e) 在 70~110°C 擠壓混合物可得到一小型圓柱體，該圓柱體可製成皮下植入物使用。

該程序利用一般生產方法無法實施，因為不可能充分的將混合物中的水排除，所以無法複製 WO 98/109613 國際專利申請案所宣稱的結果。

然而，前述專利供病患使用的皮下植入物配方基本特性，包括肽在聚合物的均質分佈，其是因為使用至少含其中兩種成分當中的一種溶液的結果。

【發明說明】



五、發明說明 (5)

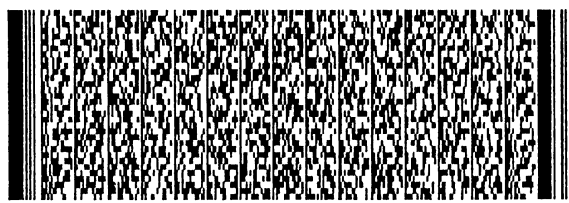
步驟所取得的混合物進行顆粒化；

- c) 接著將顆粒放置乾燥，直到剩餘的液體含量依重量計為 0.1~3.0%，宜為 0.5~2.0%。此一液體含量由於能提供顆粒充分的黏著力以防止混合物的組成在後續各項處理當中分離，因此稱為基本含量；
- d) 擠壓在前述 c 步驟所獲得的混合物。擠壓器的曝露時間為 1 至 10 分鐘，最好是 4 到 6 分鐘之間，溫度分佈宜為在進入擠壓器時於 20°C，最好是 30°C，而在離開擠壓器時不可超過 120°C，最好是 110°C。在此等條件下，PLGA 溶解形成連續母體上散佈肽粒子，同時維持該粒子尺寸的不均質性；
- e) 擠壓所產生的圓柱體可能經過稍許伸展，接著切割已取得適合供皮下植入用的尺寸，如直徑在 1.0~1.7mm，宜為 1.3 與 1.5mm 之間以及長度在 10~30mm，宜為 15 與 24mm 之間；
- f) 最後必要時，可將從 e 步驟取得的圓柱體消毒。

適合於本發明所使用的乳酸乙二醇酸共聚物具有 50,000 至 150,000 的分子量以及乳酸與乙二醇酸單體組成莫耳比為 50:50 及 95:5。

根據本發明的製備方法，當中所要使用的多乳酸乙二醇酸 (PLGA) 實施例具有在 100,000 與 150,000D 之間的高標稱分子量，乳酸單體及乙二醇單體之間的莫耳比為 70/30 和 75/25。

供本發明中使用的肽，最好但並非一定要是 LHRH 組合物及類比物如下列：



五、發明說明 (8)

將所取得的混合物，藉著使用16mm網格添加16毫升酒精，進行濕式顆粒化。所獲得的顆粒，置於25℃的乾燥空氣中，乾燥12小時。

乾燥後，顆粒中的酒精含量依重量計為0.66%。其次，再利用直徑為1.5mm與長度為17.55mm鋼模的擠壓器擠壓該顆粒。

旋轉速度為每分鐘五轉，進入擠壓器溫度為30℃而離開擠壓器溫度為100℃。

擠壓所得的圓柱體經稍微伸展後接著切成18mm長的碎片，最後再經輻射消毒。如此可取得依重量計具有25.3%艾莫林(avoreline)含量，直徑1.5mm，長度為18mm供皮下注射的植入的組合物。

如第一圖所示，該等組合物的橫斷面在275x顯微鏡檢下顯示PLGA母體中的艾莫林(avoreline)微粒呈不均質分佈。尤指該等艾莫林(avoreline)微粒保留了其1至60微米之間的初始粒度。

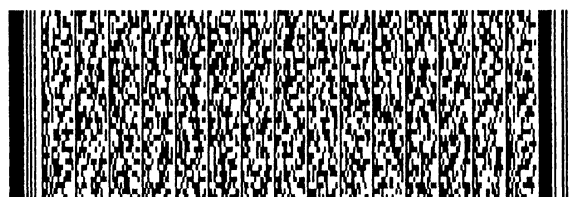
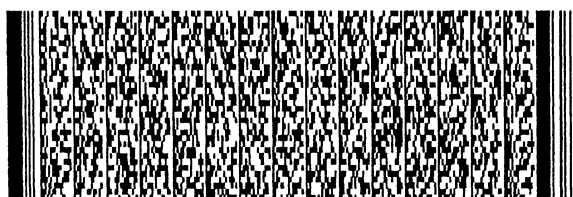
對根據第5,368.734號專利所取得已知技術製備的一組合物同樣置於1100x顯微鏡檢，顯示如第二圖所示兩種成分的均質分佈。

試管內釋出動力學

對根據實施例一所製備的植入物進行試管內試驗，以檢驗釋出艾莫林(avoreline)的動力學。

本項試驗係根據下列條件實施：

將五個植入物導入到一燒瓶中，接著加入pH值為7.4的5毫升磷酸鹽緩衝劑。在37℃進行210天的試驗，並以每



五、發明說明 (10)

同樣重複實施例一步驟，但使用分子量為121,900D的PLGA，所製備的組合物具有直徑1.5mm，長度為18mm以及依重量計含量為27.9%的艾莫林(avoreline)。

顯微鏡檢與釋出試驗的結果顯示與在實施例一所獲得的結果類似。

實施例四

將9克的艾莫林(avoreline)與24克的多乳酸乙二醇酸(PLGA)徹底混合。該艾莫林(avoreline)具有下列的特性：

- 1 · 酸鹼度滴定：依重量計為90.1%
- 2 · pKa：6.15—9.70—12.02
- 3 · 粒度測定分佈：1~60 微米

該PLGA具有下列特性：

- 1 · 分子量為121,900 D
- 2 · 乳酸單體與乙二醇單體的莫耳比為70:30
- 3 · 粒度分佈：90%個案當中係介於50與150微米之間

將所取得的混合物，藉著使用1.6mm網格添加6毫升的水，進行濕式顆粒化。所獲得的顆粒，置於25°C的乾燥空氣中乾燥12小時。乾燥後，顆粒中的水含量依重量計為1.8%。接著依實施例一說明，進行擠壓與後續的步驟。所獲得的組合物，具有依重量計為27.6%的艾莫林(avoreline)滴定濃度。

顯微鏡檢與釋出試驗的結果顯示與在實施例一所獲得的結果類似。

實施例五



五、發明說明 (11)

將 6 克的崔特林 (tryptoreline) 與 14 克的 PLGA 徹底混合。該崔特林 (tryptoreline) 具有依重量計為 90.5% 的滴定濃度以及 1 至 60 微米之間的粒度分佈。

該 PLGA 分子量為 121,900D，乳酸單體與乙二醇單體的莫耳比為 70:30 及 90% 的個案粒度分佈介於 50-150 微米之間。

將取得的混合物以 1.6mm 網格添加 8 毫升的酒精進行濕式顆粒化。

再將所獲得的顆粒置於 25°C 的乾燥空氣中乾燥 12 小時。

乾燥後，顆粒中的酒精含量依重量計為 1.0%。

接著依實施例一步驟進行擠壓與後續的步驟。

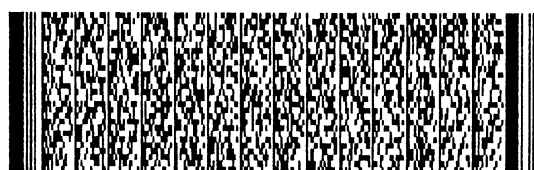
所獲得的組合物具有依重量計為 24.7% 的崔特林 (tryptoreline) 滴定濃度。顯微鏡檢與釋出試驗的結果顯示實施例一所獲得的結果類似。

實施例六

將 6 克的葛斯林 (gosereline) 與 14 克的 PLGA 徹底混合。該葛斯林 (gosereline) 具有依重量計為 89.5% 的滴定濃度以及 1 至 60 微米之間的個案粒度分佈。

PLGA 具有 121,900D 的分子量，以及乳酸單體及乙二醇單體之間的莫耳比為 70:30，以及 90% 個案的粒度分佈為 50 與 150 微米之間。

將取得的混合物，以 1.6mm 網格添加 8 毫升的酒精，進行濕式顆粒化。再將所獲得的顆粒，置於 25°C 的乾燥空氣當中乾燥 12 小時。乾燥後，顆粒中的酒精含量依重量計為



五、發明說明 (12)

1.1%。接著依實施例一說明，進行擠壓與後續的步驟。

所獲得的組合物具有依重量計為24.7%的葛斯林(gosereline)滴定濃度。

顯微鏡檢與釋出試驗的結果顯示與實施例一所獲得的結果類似。

臨床實驗

針對60位前列腺腫瘤的患者，利用根據本發明製備的組合物以皮下植入進行臨床實驗。

一群患者使用具有含量10毫克艾莫林(avoreline)的植入物進行治療，而第二群則使用含量為15毫克的艾莫林(avoreline)進行治療。

第五圖至第八圖顯示實驗結果。

該圖中的圖示可詮釋如下：

圖a)代表濾泡刺激素的血漿平均濃度；

圖b)代表睪丸激素的血漿平均濃度；

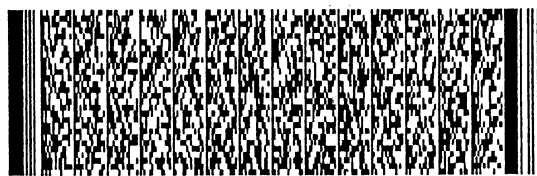
圖c)代表黃體激素的血漿平均濃度；

圖d)代表艾莫林(avoreline)的血漿平均濃度；

圖e)代表對照睪丸激素的去勢曲線圖。

第五圖與第七圖係指使用具有10毫克艾莫林(avoreline)含量的組合物，而圖六及圖八係指使用具有15毫克艾莫林(avoreline)含量的組合物。對照第五圖與第六圖，左邊的座標顯示以IU/L為單位表示黃體激素與濾泡激素血漿濃度，而右邊的座標顯示以nmol/L為單位表示睪丸激素的血漿濃度。

對照第七圖與第八圖，左邊的座標顯示以pg/mL為單



六、申請專利範圍

1. 一種經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸 (PLAG) 的組合物，其特徵為：

該多乳酸乙二醇酸 (PLAG) 母體的分子量平均介於 116,500 至 121,900 之間，且乳酸單體及乙二醇單體的莫耳比為 70:30；

該肽粒子分佈的尺寸非常不均質，且肽粒子直徑介於 1 至 60 微米之間；

該組合物的備製方法，係包含以下步驟：

a. 將直徑介於 1 到 60 微米之間的肽粒子與 PLGA 乾燥後均質混合；

b. 從 a 步驟獲得的混合物，經由加入液體，成為潮溼顆粒狀；

c. 將顆粒乾燥，直到液體殘餘含量佔重量的 0.5% 至 2.0% 之間；

d. 擠壓從 c 步驟所獲得的混合物，必要時，予以切割與消毒。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，當組合物與一生理學類型水性溶液接觸時，該肽可分成三個階段釋出，第一階段的釋出為純擴散期，第二階段的釋出為 PLGA 膨脹期，而第三階段的釋出則為 PLGA 降解期。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述經由皮下植入並可延長釋出時間的含肽與多乳酸乙二醇酸的組合物，其中，該肽係選自於艾莫林 (avoreline)、崔特林 (tryptoreline)

