

(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

本案已向捷克申請專利；申請日：2001 年 8 月 30 日 案號：2001-3153 號

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

五、發明說明()

發明領域

本發明係關於以水飛薊(milk thistle)來製備一種內含黃烷醇木酚素(flavanolignan)之物質的組合物及方法，相較於純的黃烷醇木酚素製備而言，該內含黃烷醇木酚素之物質表現出較高的水溶性。依據本發明方法製備之物質，可用來製造需具備較佳水溶性的固態醫藥品及膳食補充物。

發明背景：

水飛薊(*Silybum marianum* (L.) Gaertn.)的果實中含數種通式為 $C_{25}H_{22}O_{11}$ 之黃烷醇木酚素的異構物，包括水飛薊素 A(silybinin A)、水飛薊素 B(silybinin B)、異水飛薊素 A(isosilybinin A)、異水飛薊素 B(isosilybinin B)、西利安(silydianin)、西利定(silychristin)，合稱水飛薊之黃烷醇木酚素或水飛薊物(silymarin)。已知水飛薊物(一般係以水飛薊的乾燥萃出物形式存在)具有數種藥學活性，例如抗氧化物效果、穩定細胞膜、及刺激蛋白質之生合成等。已知西利賓(silybin)(由水飛薊素 A 及水飛薊素 B 所組成之混合物)作為一種肝臟保護劑特別有用。水飛薊物可有效用來治療及預防肝臟疾病，包括因毒素所誘發的急性或慢性中毒(包括藥物及各種醇類，例如四氯化碳、半乳糖胺、對乙醯氨基醇(paracetamol)、乙醇、鬼筆毒環肽(phalloidin)、 α -蠅蕈鹼(α -amanitin))。水飛薊物是一種藥學產品的活性成分(例如，LEGALON®，Madus AG, Koln,

五、發明說明()

Germany; Hepatmarin, Pharmasan GmbH, Freiburg, Germany; HEPADURAN®, Zwinkscher GmbH, Karlsruhe, Germany; SILYHEXAL®, Hexal Pharma AG, Wien, Austria), 用來治療病預防肝病。有關水飛薊物的更多資訊參見 Morazzoni *et al.*, *Fitoterapia*, LXVI, 3-42, (1995); Saller *et al.*, *Drugs*, 61:2035-2063, (2001); Wellington *et al.*, *BioDrugs*, 15(7):465-489, (2001)。

水飛薊素製備可用來製造藥學製備及食品補充物，因此其係為一種純的萃出物，且包含特定的黃烷醇木酚素。Pharma. Forum 28:418-420 (2002)提供了一種內含不低於90%且不高於110%之水飛薊物，其係以水飛薊素的乾重來作計算；其係可由不低於20%且不高於45%之西利安(silydianin)與西利定(silychristin)之總和所組成；或係由不低於40%且不高於65%之水飛薊素A及水飛薊素B之總和所組成；或係由不低於100%且不高於20%之異水飛薊素A及異水飛薊素B之總和所組成；含有約40%以上至80%之黃烷醇木酚素，該黃烷醇木酚素係由約40%以上至65%之水飛薊素A及水飛薊素B之總和所組成；由約20%以上至45%之西利安與西利定之總和所組成；及由約10%以上至20%之異水飛薊A與B之總和所組成。

但是，一般以水飛薊之黃烷醇木酚素及其之水飛薊物及其組成來製備藥學產品，會因這些化合物在親水及疏水兩種環境下的低溶解度，而降低了其之生物可利用性及在哺乳動物身上的再吸收性。由於水飛薊物潛在的藥

五、發明說明()

學應用價值，無怪乎許多不同方向的研究(包括科學文獻及專利)均致力於解決其之溶解性/生物可利用性上的問題。

研究方向之一是以二羧酸來製備西利賓(由水飛薊素 A 及水飛薊素 B 所組成之混合物)的酯類。例如美國專利第 4,895,839 號及第 5,196,448 號揭示了一種西利賓之雙-半琥珀酸酯的二鈉鹽。此製備目前被併入於 LEGALON® SIL inj 產品內，其係為一種可治療嚴重的蠅蕈中毒或的藥物，或是可治療其他對肝具有毒性之化合物中毒的藥物，該產品係由 Madaus & Co.公司行銷。

另一種方式是製備西利賓糖苷，如 CZ 專利第 287 657 號所揭示。所述之西利賓糖苷較西利賓更溶於水，同時表現出與水飛薊物類似的效果。水飛薊物或西利賓與磷脂所形成之複合物詳述於美國專利第 4,764,508 號及第 4,895,839 號。這些複合物係藉由將水飛薊物或西利賓(1 莫耳水飛薊物或西利賓及 0.3 莫耳以上高達 2 莫耳之膽鹼磷脂、絲氨酸磷脂、或乙醇胺磷脂)溶解於非質子型溶劑(二氧己烷或丙酮)中，並添加脂肪性碳氫化物將其沉澱並冷凍乾燥(lyophilized)或噴霧乾燥所製備而成的。所述複合物係目前正在進行臨床試驗(Comoglio A. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 50(8):1313-1316, (1995))之俗稱為 SILIPID™ 或 SILYPHOS™(由 Indena 公司製造)物質之基礎物。

但另一種方式係採環糊精配方，該配方素以可溶解許

五、發明說明()

多種不同類化合物而著名。包含西利賓與環糊精之複合物揭示於美國專利第 5,198,430 號。該西利賓複合物係以分子比例為 1 莫耳西利賓與 1 莫耳以上並可高達 4 莫耳之 α -、 β -、及 γ -環糊精及其衍生物進行配方。該複合物係藉由先將兩種組成溶於氨水中，再以蒸發或氫氟物酸中和方式去除氨，之後將產物乾燥或冷凍乾燥的方式所製備而成的。

水飛薊物之聚乙二醇溶液或是水飛薊物在聚乙二醇及其他某些共溶劑和/或表面活性劑中的溶液揭示於 WO 99/18985。充填了這些溶液的明膠膠囊在溶解測試時，表現出比單獨只含水飛薊物之膠囊，更高的溶解度。

另一種可提高水飛薊物之生物可利用性的專利方法，係包括將黃烷醇木酚素與載體及清潔劑共同沉澱後所製成的製備物(參見美國專利第 5,906,991 號及 EP 722719)。依據這些方法，適當的載體包括水溶性糖、纖維素衍生物及聚乙烯吡咯酮，並以脂肪酸之聚山梨酯作為清潔劑。據該專利指出，相較於未經處理的水飛薊物而言，這些共沉澱物具有較高的溶解特性。但是，依據該專利，某些這類載體及佐劑會與黃烷醇木酚素一起共沉澱而成為污染物。不幸的是，某些這類污染物為有毒物質，因此可能會對患者產生嚴重的副作用，反而使原本的病情惡化。

因此，目前有關黃烷醇木酚素的製備都存在著一些缺點。一般來說，傳統的製備方法無法產生具足夠溶解度

五、發明說明()

的製備。再者，因溶解度不足，這類製備亦無法完全被生物體利用。習知技藝中這些配方的其他缺點是，黃烷醇木酚素通常係與一化學物質結合在一起，該化學物質可能被生體視為另一外來物質而產生不欲求的副作用，或是減損該黃烷醇木酚素的效果。因此，亟需鑑別並研發出一種改良的方法及組合物，這類改良的方法及組合物需能克服傳統方法的缺點。本發明目的之一係提供一種黃烷醇木酚素製備，其係可使黃烷醇木酚素較不易與外來物質結合，並具有較高的釋出速率，其中之釋出係藉由打破其晶格(無定形物質)的物理方法來達成。這些黃烷醇木酚素製備應能在限制其與外來物質結合的情況下仍能保持其效用。

發明概述

本發明之發明人以新穎的方式來製備具高溶解度且幾乎不含有毒污染物之黃烷醇木酚素組合物。這類新穎的方式係以噴霧乾燥或冷凍乾燥之稀釋的黃烷醇木酚素製備為主。此一新穎方式可避免使用一般常用來沉澱黃烷醇木酚素濃縮物之有毒的佐劑和/或載體，因此可解決現行方法及組合物的缺點。

本發明方法藉由使用無毒之水溶性化合物並透過將產品噴霧乾燥或冷凍乾燥，以製成一在水性環境下具較高溶解度的無定形化合物。本發明組合物可在不需潤濕劑(wetting agent)或不需使用具生理活性之錯合劑(可能會

五、發明說明()

導致不欲求的副作用或破壞黃烷醇木酚素產物的效用)的情況下，達到具備較高水溶性(因此，具較高的生物可利用性)的目的。

在此所引述的專利及特定文獻說明了目前習知技藝的水準，因此這些文獻的全文內容係以參考文獻方式併入本發明說明書中。任何與前述文獻衝突之處，解釋時則應以本發明所述為主。同樣的，任何與習知定義不同之文字或名詞，解釋時亦應以本發明所述為主。

本發明之一態樣係關於製備一黃烷醇木酚素組合物的方法，其係藉由製備內含一或多種黃烷醇木酚素及至少一種水溶性化合物之有機溶液，並將該溶液噴霧乾燥或冷凍乾燥以得到一無定形化合物所製備而成的。本發明另一態樣係提供一種乾燥、無定形之一或多種黃烷醇木酚素及至少一種糖醇之共沉澱物。

本發明的這些目的及其他特徵詳述於下。

發明詳述：

已知以噴霧乾燥或冷凍乾燥來製備黃烷醇木酚素組合物可獲得一適合藥學用途及營養品用途的製備。所述方法及組合物可提供一長久以來業界需求之可溶於水且幾乎不含任何有毒污染物之製備。

在此所用的技術及科學名詞，除非另做定義，否則均係採熟悉此項技藝人士所熟知的定義為準。同時引用了熟悉此項技藝人士所熟知的參考資料，標準的參考資料

五、發明說明()

如 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill companies Inc., New York (2001)。可使用熟悉此項技藝人士所熟知的任何材料和/或方法來實施本發明。但是，在此揭示了實施本發明較佳的材料和方法。所用的材料、試劑等詳述於以下說明及實施例中，除非特別指明來源，否則均係一般市面上可買到的材料及試劑。

本發明將由以下詳細說明及實施例來進行解說。雖然本發明將與特定實施例一並說明，但須知本發明範疇並不僅限於這些特定實施例中。相反的，本發明範疇是涵蓋所有這些特定實施例的改良及其等效物。在以下說明中，許多特定細節的安排純粹係為了讓本發明更易被了解而不得不做的說明，在實施本發明時，某些細節係可以被完全或部分忽略。在其他情況下，習知的操作亦可能為避免使本發明特徵被混淆而未能詳細解說。

本發明方法係可用於任何可感受到本發明優點之哺乳動物身上。雖然本發明目的並不僅限於獸醫領域，但本發明最常應用於獸醫領域。因此，依據本發明，「哺乳動物」一詞包括人類及非人類的哺乳動物，特別是家畜動物，包括但不限於馬、牛、綿羊、狗、貓、山羊、麋鹿及大象。

須知本發明化合物所施用之哺乳動物並不一定需患有特定疾病。事實上，本發明化合物係可在動物發展出任何疾病症狀之前做預防性施用。「藥學的(therapeutic)」

五、發明說明()

「藥學地(therapeutically)」及這些名詞的變化係包含治療的藥學用途及預防的藥學用途。因此，「治療或減輕症狀」一詞在此係指減輕、預防和/或逆轉一施用了本發明化合物之個體的症狀，此係相對於未施用本發明化合物之個體的症狀而言。

意外地發現將內含一或多種黃烷醇木酚素及至少一種水溶性化合物之有機溶液噴霧乾燥或冷凍乾燥後，可獲得一無定形產物，相較於傳統製備而言，此無定形產物可大幅改善黃烷醇木酚素(例如，水飛薊物)的溶解度。X光粉末繞射分析顯示可溶的黃烷醇木酚素製備傾向於無定形，相對的，難溶的黃烷醇木酚素則多具備晶格構造。依據本發明所得的配方，係為一適用藥學及營養品用途之無定形產物的乾燥粉末。依據本發明，特別適合的黃烷醇木酚素包括西利賓、西利安、或水飛薊物。

將一溶於乙醇、丙酮、甲醇、異丙醇或乙酸乙酯之黃烷醇木酚素(即，水飛薊物)溶液噴霧乾燥或冷凍乾燥所得之一無定形產物，其密度極低且非常難使用。本發明人發現在噴霧乾燥或冷凍乾燥前，添加一溶於水的水溶性化合物至該內含一或多種黃烷醇木酚素(即，水飛薊物之水-乙醇、水-丙酮、水-甲醇、或水-異丙醇溶液)的有機溶液中，可抑制結晶的形成，因而能產生一具欲求溶解性質之無定形產物。所添加至該內含一或多種黃烷醇木酚素之有機溶液中的水溶性化合物，被認為因創造了一可促進水進入該無定形黃烷醇木酚素之一水溶性基質

五、發明說明()

的結構，而使產物具備了高水溶性。因此，該幾乎完全溶於有機溶劑及有機溶液之一或多種黃烷醇木酚素，係與一內含一或多種水溶性化合物之水溶液混合。

在某些實施例中，用於噴霧乾燥或冷凍乾燥之黃烷醇木酚素溶液包含約 10 份重量之一或多種黃烷醇木酚素，其係溶於 30-120 份重量之有機溶劑(organic solvent)中(以下稱「有機溶液(organic solution)」)中。製備一水溶液，其至少包含約 0.5-10 份重量之至少一種水溶性化合物(以下稱「水溶液(aqueous solution)」)。之後將該有機溶液及該水溶液混合，使終產物中黃烷醇木酚素及水溶性化合物的比例介於 10：0.5-10 間。

依據本發明之有機溶劑係為具 1-4 個碳原子之沒有支鏈的及有支鏈的烷醇類或酮類，包括例如乙醇、甲醇、異丙醇、水可溶之叔-丁醇、丙酮、或其之混合物。

發明人發現可添加水溶性化合物來降低自有機溶液(即，水飛薊物之水-乙醇、水-丙酮、水-甲醇、或水-異丙醇溶液)所產生的黃烷醇木酚素結晶。所指的水溶性化合物包括諸如四醇、戊醇、或己醇之糖醇類(例如，甘露糖醇、(treitol)、赤丁四醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、塔羅糖醇(talitol)、麥牙糖醇、或山梨糖醇)。

依據本發明之黃烷醇木酚素組合物(即，西利賓、西利安、或水飛薊物)將包含一無定形之共沉澱物，該無定形之共沉澱物係由一或多種黃烷醇木酚素及至少一種糖醇所組成。在某些組合物中，醇類係為四醇、五醇或己

五、發明說明()

醇。依據本發明之配方包括任一依上述方法及材料製備而得的組合物。

本發明方法並不依賴潤濕劑或複合劑(complexing agent)，這些潤濕劑或複合劑可能會產生不欲求的副作用或破壞最終內含黃烷醇木酚素產品的效用。

水飛薊物、西利賓(由水飛薊素 A 及水飛薊素 B 所組成之混合物)或西利安這些純化組成，因其晶格結構，故在水中的溶解度極低。傳統上並不考慮將這些純化組成用於藥學或營養品用途上。熟習此項技藝人士應能瞭解本發明開發這些純化組成製備係可行的，在這些製備中，已知其乾燥過程中產生結晶的風險遠高於黃烷醇木酚素溶液。

從一實際角度來看，對藥學及營養用途而言，高濃度的不活性組成係不欲求的，因以重量而言，其會導致整體重量中活性組成量下降。熟習此項技藝人士應能瞭解本發明相當重要的一點是藉由添加相當少量、無毒的不活性成分，來達到較高溶解度的目的。

已知為提高黃烷醇木酚素溶液之溶解度，需添加相當於終產物重量 5%(w/w)之水溶性化合物(即，在此所述之糖醇)。另一方面，為提高純的黃烷醇木酚素(即，西利賓和西利安)的溶解度，需使用高濃度的水溶性化合物(通常至少為 30%(w/w))。

內含藥學有效量之任一依本發明方法所製備而成的水飛薊萃出物之組合物，其係可用來治療任一受到對黃烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

醇木酚素有反應之疾病(例如，糖尿病、直腸癌、低血糖症，參見 Marles *et al.*, *Phytomedicine* 2:137-189, (1995) and Soto *et al.*, *Clin. Pharmacology, Toxicology & Endocrinology*, 119:125-129, (1998))感染的哺乳動物。近來，使用來自水飛薊之黃烷醇木酚素作為腫瘤化療法中的輔助劑(美國專利第 5,714,473 號)及作為抗增生藥物(美國專利第 5,912,268 號)之用途已分別取得專利。

此外，本發明黃烷醇木酚素組合物亦可以單獨的營養品方式或是與其他活性成分一起被併入食品補充物中。舉例來說，可將黃烷醇木酚素組合物協同性的與來自莧紫草(*Amaranthus*)植物之不溶性纖維與動物甲殼素及來自 *Cyamopsis tetragongolbulus* 種子之可溶性纖維半乳糖膠(galatomanan guar)一起合併使用。

本發明組合物可以一藥學上可接受的載體配方來供應給習知此項技藝的人士。本發明組合物可由標準途徑施用。本發明組合物可適於口服、吸入、直腸用、眼用(包括玻璃體內或眼房內)、鼻用、局部(包括頰內及舌下)、陰道內、或非經腸胃(包括皮下、肌肉內、血管內、真皮內及氣管內)。此外，依據習知的標準方法亦可添加聚合物於某一化合物之長效劑型中。

本發明組合物配方可很方便地以單一劑型來供應，並可以上述習知的藥學技術進行製備。這類技術包括讓發明化合物與藥學上可接受的載體(例如，稀釋劑、或是一種輔劑)彼此接觸的步驟。一般來說，配方係以活性成分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

均勻地且親密地與液態載體或精細、粉末狀固態載體或兩者接觸，之後，必要的話，再將產物成型。

適於口服之包含本發明全部態樣的藥學組合物，可以不連續的劑量單位形式存在，諸如膠囊(capsules)、製劑(caplets)、明膠帽(gelcaps)、扁囊劑(cachets)、藥片、或藥錠，每一種均內含一預定量的活性成分粉末或顆粒；在水溶液液體或非水溶液液體之溶液或懸浮液；或是以油溶於水之乳化液或水溶於油之乳化液及一丸劑等。或者，包含本發明全部態樣之組合物的施用，可能受液態溶液、懸浮液或酏劑(elixirs)、粉末、錠劑、微顆粒及滲透壓傳送系統的影響。

可藉壓縮或模製，並選擇性地加入一些輔助性成分來製備藥錠。壓縮藥錠係藉由在一適當機器中壓縮一以諸如粉末或顆粒這類可自由流動形式存在之活性組成，並選擇性混入一黏劑、潤滑劑、惰性稀釋物、防腐劑、表面活性劑或分散劑來進行製備。模製藥錠則係在一適當機器中模鑄一由濕潤化合物及一惰性稀釋物所組成的混合物。該藥錠並可選擇性地鍍上外膜，並可配製成可控制釋放其中活性成分之劑型。

劑量將視治療情況、所施用知特定活性成分、及其他諸如年齡、體重級該哺乳動物狀況和施用途徑而定。

「藥學有效量(therapeutically effective amount)」一詞係指在能有效達成欲求之治療效果下所使用的劑量。再者，習知技藝人士將能理解本發明化合物之藥學有效

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

量將可藉微調和/或施用一種以上之本發明化合物或與其他藥劑一同施用而降低或增加。因此，本發明可提供一種針對特定哺乳動物來施用/治療之客製化方法。藥學有效量之決定相當容易，例如可藉由先在相當低量下染色，之後逐步增加濃度並評估療效這樣的實驗方法來決定。

下列實施例係用來進一步闡述本發明，但本發明範疇並不僅限於此。習知技藝人士將能理解只要使用平常用的技術，即可作出與本發明實質相當的等效化合物及方法，但這些等效物及方法，應仍屬本發明範疇。

實施例

實施例 1 中的水飛薊物含有約 40% 以上且可高達 80% 的黃烷醇木酚素，其中約有 40% 以上且可高達 65% 的水飛薊素，約 10% 以上且可高達 20% 的異水飛薊素及約 40% 以上且可高達 65% 的西利安 (silydianin) 與西利定 (silychristin)。

實施例 1

製備內含水飛薊物之代表性黃烷醇木酚素組合物

樣品 1

將 80 克的水飛薊物於幾近沸騰下溶於 600 毫升的絕對酒精中。並將 20 克的甘露糖醇溶於 200 毫升水中並攪拌。將該甘露糖醇溶液加熱並一邊攪拌一邊加到水飛薊物溶液中。將所得溶液置於最低 75°C 的環境下並逐步在熱氮氣

五、發明說明()

流(130-135℃)下噴霧乾燥或在一 Buchi Spray 烘箱中乾燥以獲得乾燥產品。

樣品 2

將 95 克的水飛薊物於幾近沸騰下溶於 600 毫升的丙酮中。並將 5 克、100 毫升的熱山梨糖醇溶液加入上述水飛薊物溶液中並攪拌。將該山梨糖醇溶液迴流並逐步噴霧乾燥(乾燥條件如樣品 1 所用條件)以獲得一幾乎完全乾燥的產品。

樣品 3

將 90 克的水飛薊物於幾近沸騰下溶於 900 毫升的甲醇中。並將 10 克、100 毫升的熱甘露糖醇溶液加入上述水飛薊物溶液中並攪拌。將該甘露糖醇溶液迴流並逐步噴霧乾燥(乾燥條件如樣品 1 所用條件)以獲得一幾乎完全乾燥的產品。

樣品 4

將 85 克的水飛薊物於幾近沸騰下溶於 900 毫升的異丙醇中。並將 15 克、100 毫升的熱木糖醇溶液加入上述水飛薊物溶液中並攪拌。將該木糖醇溶液保持在不低於 80℃ 的溫度下並逐步噴霧乾燥(乾燥條件如樣品 1 所用條件)以獲得一幾乎完全乾燥的產品。

五、發明說明()

溶解度測試

為顯示本發明黃烷醇木酚素組合物欲求的特性，以傳統的溶解度測試來比較樣品 1 至 4 及最初的水飛薊物製備間的相對溶解度高低。每一樣品取 100 毫克，將其充填在硬明膠膠囊(編號 00)中。每一膠囊都在測試裝置中經過 Ph.Eu.第 2 型的測試，在 2 公升溶解基質(pH 7.5)，以每分鐘 100 次旋轉進行測試。表 1 顯示 6 個膠囊在 30 分鐘及 60 分鐘溶解測試後的平均數值。

表 1. 溶解數值

樣品	30 分鐘	60 分鐘
水飛薊物	41.3%	45.9%
樣品 1	82.5%	88.1%
樣品 2	77.8%	83.0%
樣品 3	79.4%	81.5%
樣品 4	83.4%	85.8%

實施例 2

從純的黃烷醇木酚素製備其他的代表性黃烷醇木酚素組合物

樣品 1

將 30 克的西利賓(silybin)於幾近沸騰下溶於 450 毫升的酒精中。並將 10 克、100 毫升的山梨糖醇水溶液加到該西利賓溶液中並攪拌。將所得溶液置於不低於 75℃ 的環境下並逐步噴霧乾燥(乾燥條件如實施例 1 所用條件)以

五、發明說明()

獲得一幾近乾燥的產品。

樣品 2

將 30 克的西利賓於幾近沸騰下溶於 450 毫升的乙醇中。並將 20 克、100 毫升的熱山梨糖醇溶液加入上述西利賓溶液中並攪拌。將所得溶液置於不低於 75℃ 的環境下並逐步噴霧乾燥(乾燥條件如實施例 1 所用條件)以獲得一幾乎完全乾燥的產品。

樣品 3

將 30 克的西利賓於幾近沸騰下溶於 450 毫升的乙醇中。並將 30 克、100 毫升的熱山梨糖醇溶液加入上述西利賓溶液中並攪拌。將所得溶液置於不低於 75℃ 的環境下並逐步噴霧乾燥(乾燥條件如實施例 1 所用條件)以獲得一幾乎完全乾燥的產品。

樣品 4

將 30 克的西利賓於幾近沸騰下溶於 450 毫升的乙醇中。並將 10 克、100 毫升的熱甘露糖醇溶液加入上述西利賓溶液中並攪拌。將所得溶液置於不低於 75℃ 的環境下並逐步噴霧乾燥(乾燥條件如實施例 1 所用條件)以獲得一幾乎完全乾燥的產品。

樣品 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明()

將 30 克的西利賓於幾近沸騰下溶於 350 毫升的乙醇中。並將 10 克、100 毫升的熱山梨糖醇溶液加入上述西利賓溶液中並攪拌。將所得溶液置於不低於 75℃ 的環境下並逐步噴霧乾燥(乾燥條件如實施例 1 所用條件)以獲得一幾乎完全乾燥的產品。

溶解度測試

如實施例 1 以傳統的溶解度測試來比較樣品 1 至 5 及最初的水飛薊物製備間的相對溶解度高低。結果是於表 2。

表 2. 溶解數值

樣品	30 分鐘	60 分鐘
西利賓	4.6%	4.5%
樣品 1	85.5%	84.1%
樣品 2	79.3%	83.0%
樣品 3	82.2%	81.7%
樣品 4	87.3%	85.1%
樣品 5	89.0%	84.5%

實施例 3

製備代表性的藥學配方

此實施例顯示代表性硬明膠膠囊的製備，該膠囊至少包含本發明之黃烷醇木酚素組合物(即，140 毫克之水飛薊物(以 HPLC 測定))。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明()

每 100 膠囊中含下列量：

水飛薊之粉狀萃出物	255.00 克
(如實施例 1，樣品 1)	
纖維素微晶	45.00 克
(Avicel PH 302)	
滑石粉	9.00 克
硬脂酸鎂	3.00 克

每一膠囊中充填了 0.312 克的均質混合物。

實施例 4

代表性營養配方的製備

此實施例顯示代表性營養配方的製備，該營養配方至少包含本發明之黃烷醇木酚素組合物。所示為 8 克之水飛薊物顆粒與植物性纖維劑量。

水飛薊萃出物粉末	0.5000 克
半乳糖膠	2.0000 克
莧紫草纖維	2.0000 克
甲殼素	2.0000 克
L-肉毒鹼酒石酸鹽	0.7360 克
(L-carnitine tartarate)	
乙川磺胺鉀鹽	0.0640 克
(acesulfam potassium salt)	
甘露糖醇	高達 8.0000 克

裝
訂
線

五、發明說明()

由水飛薊萃出物、半乳糖膠、莧紫草纖維、及甲殼素粉末所組成的混合物係與由 L-肉毒鹼酒石酸鹽、乙川磺胺鉀鹽及甘露糖醇所形成的溶液一起形成顆粒。

(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:)

增進黃烷醇木酚素溶解度之整備方法

本發明係關於一種製備具高溶解度且幾乎不含任何有毒物質之黃烷醇木酚素組合物的新穎製備方法。這種新穎的方法係基於將黃烷醇木酚素的稀釋製備加以噴霧乾燥或冷凍乾燥而成。此方法可避免使用習知常用來沉澱黃烷醇木酚素濃縮物之有毒佐劑和或載體，因此可解決現存方法及組合物的缺點。

英文發明摘要(發明之名稱:)

INCREASED SOLIBILITY FLAVANOLIGNAN PREPARATIONS

The invention have devised novel approaches for the preparation of flavanolignan compositions of enhanced solubility and substantially free of toxic contaminants. Such novel approach are based on spraying drying or lyophilizing to dry a diluted preparation of flavanolignan. These approaches avoid the use of toxic excipients and or carriers commonly used to precipitate flavanolignan concentrates and thus address the drawbacks of existing methods and compositions.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

公告本

年 月 日修(更)正替換頁
94.5.18

第 91121077 號專利案 I238065 94年5月修正

申請日期	91.9.13
案 號	91121077
類 別	A61K 3/69

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	增進黃烷醇木酚素溶解度之整備方法
	英 文	INCREASED SOLUBILITY FLAVANOLIGNAN PREPARATIONS
二、發明 創作	姓 名	1.貝納紹娃克夫特司 BENESOVA, Kvetoslava 2.克娃克拉迪斯拉夫 CVAK, Ladislav 3.史踏克力客米蘭 STUCHLIK, Milan
	國 籍	1.捷克 2.捷克 3.捷克
	住、居所	1.捷克歐帕娃市什納 11 號 Cerna 11, Opava, Czech Republic 2.捷克歐帕娃市梭納 19 號 Solna 19, Opava, Czech Republic 3.捷克歐帕娃市然堤玻司卡 18 號 Ratiborska 18, Opava, Czech Republic
三、申請人	姓 名 (名稱)	捷克商·艾維斯-CR 股份有限公司 IVAX-CR a.s.
	國 籍	捷克
	住、居所 (事務所)	捷克歐帕瓦歐斯翠維斯卡 29 號 Ostravska 29, Opava 747 70, Czech Republic
	代 表 人 姓 名	M.D. 菲利普佛洛斯特 Phillip Frost, M.D.

五、發明說明()

1. 一種製備黃烷醇木酚素組合物之方法，其至少包含下列步驟：
 - (A) 將至少一種幾乎完全溶於一有機溶劑之黃烷醇木酚素有機溶液與至少一糖醇水溶液互相混合，以形成一溶液；以及
 - (B) 將步驟(A)的溶液乾燥以獲得一產物；其中該乾燥係為噴霧乾燥或冷凍乾燥。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該溶液係以噴霧乾燥方式加以乾燥。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該產物係為一無定形產物。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該糖醇係選自四糖醇、戊糖醇及己糖醇中。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該糖醇係選自木糖醇、甘露糖醇及山梨糖醇中。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該溶液至少包含約 10 份重量之該有機溶液，該有機溶液係由一或多種幾乎完全溶於 30-120 份重量之有機溶劑的黃烷醇木酚素有機溶液，與內含 0.5-10 份重量之至少一種糖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明()

醇水溶液混合而成；其中終產物中黃烷醇木酚素與糖醇的比例係介於 10：0.5-10 間。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之方法，其中該有機溶劑係選自於含 1-4 個碳原子之無支鏈及有支鏈的烷醇類或酮類所構成之群組中。
8. 如申請專利範圍第 6 項所述之方法，其中該有機溶劑係選自於由乙醇、甲醇、異丙醇、水溶性叔丁醇、丙酮或其混合物所構成之群組中。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該黃烷醇木酚素至少包含西利賓、西利安、或水飛薊物。
10. 一種黃烷醇木酚素組合物，其至少包含一乾燥、無定形的共沉澱物，該共沉澱物係幾乎完全由一或多種黃烷醇木酚素及至少一糖醇所組成。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述之組合物，其中該糖醇係選自於由四糖醇、戊糖醇及己糖醇所構成之群組中。
12. 如申請專利範圍第 10 項所述之組合物，其中該黃烷醇木酚素為西利賓、西利安或水飛薊物。

五、發明說明()

13. 一種黃烷醇木酚素組合物，其係以申請專利範圍第 1 項所述之方法製備而成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線