



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1997372 B

(45) 授权公告日 2010.06.02

(21) 申请号 200580020825.9

(22) 申请日 2005.06.24

(30) 优先权数据

10-2004-0047369 2004.06.24 KR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.12.22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2005/001991 2005.06.24

(87) PCT申请的公布数据

W02006/001669 EN 2006.01.05

(73) 专利权人 西梯茜生命工学股份有限公司

地址 韩国首尔

专利权人 全泓烈

(72) 发明人 全泓烈 刘世根 李凤相 吴世钦

朴贞绪 吴东鎭 权度又

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

公司 72003

代理人 高龙鑫

(51) Int. Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 1103262 A1, 2001.05.30, 说明书第1页
实施例1.

WO 9416733 A1, 1994.08.04, 说明书第6页
实施例1.

WO 0197853 A1, 2001.12.27, 说明书第11页
实施例3, 说明书第3页5-10, 25-31行.

Geert Verreck et al. Characterization
of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt
extrusion-Part I. International journal of
pharmaceutics 2003 251, 2003(251), 第
165-174页.

Xin Wang et al. Study of the phase
behavior of poly(ethylene glycol) 6000-
itraconazole solid dispersions using DSC.
International journal of pharmaceutics 2004
272, 2004(272), 第181-187页.

审查员 张丹

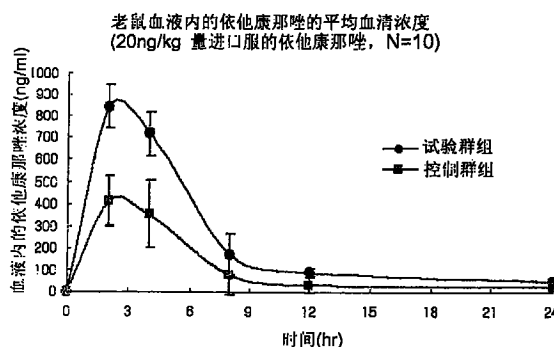
权利要求书 1 页 说明书 19 页 附图 1 页

(54) 发明名称

包含依他康那唑的固态分散剂的制造方法及其医药组合物

(57) 摘要

一种包含依他康那唑的固态分散剂的制备方法。依该制备方法所制备的包含依他康那唑的固态分散剂具有改良的溶解度及快速的溶解率, 所以具有优异的生物可利用性。包含依他康那唑的固态分散剂不受人体的 pH 值变化的影响, 所以它可将个体间与个体内的吸收变化减到最低。此外, 依照该制备方法所制备的包含依他康那唑的固态分散剂可以长时间稳定。一种经济的和对环境友善的方法被提供来制造包含依他康那唑的组合物, 该方法在包含依他康那唑的溶液中添加乳酸, 可以降低对用来溶解依他康那唑的有机溶剂的需求量。



1. 溶解度改良的包含依他康那唑的固态分散剂,其通过制备溶液,在该溶液中溶有依他康那唑、聚合物和乳酸,并干燥该溶液而制备;

其中所述聚合物是从由烷基纤维素、羟烷基纤维素、羧烷基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、氧化聚烯烃、聚烯烃乙二醇、聚乙烯-聚丙烯共聚物、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、玉米胶质、虫胶、氨基乙酸二乙酯、氨基甲基丙烯酸盐共聚物、海藻酸钠、壳聚糖及其衍生物、骨胶、胶质及聚-L-二氨基己酸所组成的群组中选择出至少一种的聚合物;

所述聚合物的使用重量范围,是依他康那唑重量的 0.4-3 倍;且

所述乳酸的使用重量范围,是依他康那唑重量的 0.2-5 倍。

包含依他康那唑的固态分散剂的制造方法及其医药组成物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含依他康那唑的固态分散剂的制备方法。

背景技术

[0002] 依他康那唑,弱碱性药物 ($pK_a = 3.7$),只能微溶于水,因此它的生物可利用性较低。即使在较低的 pH 值溶液中可增加其溶解度,依他康那唑仍只有低于 $1\mu\text{g/ml}$ 的低水溶性(请参照 PCT 公报号码 W0 01/85,135)。已知对于如依他康那唑的难溶于水的药物的吸收,其测定速率方法将主要取决于该药物的溶解度及溶解率。即使像这样的药物完全的粉碎的后,该药物因其低的溶解度,而不会溶于少量的体液中,该结果降低了生物可利用性。

[0003] 再者,一些含有依他康那唑的可从商业上取得的处方,随着 pH 值小小的增加时,其溶解度即迅速的降低。在 pH 值 1.6 与 2.4 间,该溶解度的差异可达到 5.3 倍(请参照 PCT 公报号码 W0 01/85,135)。因此,商业上依他康那唑组成的 pH 值依赖性质会导致个体间和个体内部的吸收变化。例如,对在胃中具有较高 pH 值的 AIDS 病人而言,因为他们的胃分泌液欠佳,所以他们对依他康那唑的吸收率被报告为不超过正常人的吸收率的 50%(请参照 The pharmacokinetics of oral itraconazole in AIDS patients, J. Pharm. Pharmacol., 44, 1992, p. 618)。因此,建议在服用依他康那唑处方时,应与饮料,如可乐,一起服用,因为可乐可以降低胃的 pH 值。同样建议在饭后才服用,因为饭前胃的 pH 值较高,会降低对依他康那唑的吸收。

[0004] 此外,当考虑人的胃具有正常的 pH 值范围在约 1 到 3.5 间,且几乎 16% 的成年人是高于 3 的情况,药物处方,该处方可以在上述 pH 值范围内降低溶解度的变化,则可以增大依他康那唑的吸收,且可降低个体间及个体内部的吸收变化(请参照 The design and evaluation of controlled release systems for the gastro-intestinal tract, In advances in drug delivery systems, Amsterdam, 1986, p. 27-38)。也就是,组成(即配方),该组成可增加依他康那唑的溶解度,且可防止在人体胃中正常 pH 值中溶解度的降低,应该可以被设计出来,以便达成改良依他康那唑生物可利用性的目的。

[0005] 而且,因为人体的肠的 pH 值高于 5,所以通过胃而没有被吸收的依他康那唑将会快速的沉淀。这溶解度的降低会造成欠佳的吸收及低的生物可利用性。基于这个问题,依他康那唑在到达肠道前的快速溶解(也就是,增加配方的溶解率)会是改良依他康那唑组成物的生物可利用性的重要因素。

[0006] 因为上述的缘故,故口服依他康那唑配方的生物可利用性非常的低,且取决于每一个人的胃的情况,包括食物和疾病,而使得吸收的变量很大。

[0007] 为了解决这些问题,PCT 专利公报号码 W0 85/02767 及美国专利号码 4,767,604 揭露了一些方法,该方法尝试通过与环糊精及其衍生物形成化合物,以改良依他康那唑的溶解度及生物可利用性。然而,该方法有一个缺点,就是所包含的材料(环糊精及其衍生物)的溶解度会取决于所使用的溶剂而降低,而且也有一些限制,诸如巨大的制造成本,及由含有物比例而不可避免地引起在调制上大的数量及尺寸。

[0008] PCT 专利公报号码 WO 97/44, 014 揭露了包含依他康那唑的固态分散剂和以熔解压出方法所制造的水溶性聚合物, 以增加依他康那唑的溶解率及生物可利用性。然而, 要维持可溶解药物和聚合物的固定温度及阻止无结晶性或晶体形式的发生, 是有困难的, 以致很难控制配方的质量。因为上述的缘故, 因此要避免配方性质的变化及碳化物的发生也是有困难的。

[0009] PCT 专利公报号码 WO 94/05, 236 还揭露通过方法所制成的具有小颗粒的胶囊, 该方法包含: 制作包含依他康那唑及亲水性聚合物的溶液, 该聚合物例如, 羟丙基甲基纤维素; 喷雾干燥该溶液, 使的在某些大小的糖球覆上一层, 该大小以聚集和表面积为基础来决定的; 然后在已覆一层的糖球上, 用聚乙二醇再覆一层, 以制做密封薄膜。无论如何, 该小颗粒会依据每一个人的胃的状况 (例如, pH 值和 在胃的停留时间) 而显现很大不同的吸收, 但有一个缺点, 就是他们的制备方法很复杂的。而且, 该方法需要大量的有机溶剂 (例如, 二氯甲烷) 来溶解在喷雾溶液中的依他康那唑, 因此将增加制造时间且使整个方法不具经济效益。

[0010] PCT 专利公报号码 WO 99/33, 467 还揭露制备固态分散剂的方法, 包含: 在溶剂中溶解依他康那唑和与 pH 值有关的亲水性聚合物; 然后将该溶液喷雾干燥 (spray-drying) 以制作固态分散剂。该方法可以增加依他康那唑的溶解度至某一程度, 且可降低因所吃的食物所引起的变量, 但是该方法不具经济效益, 因为该方法需要大量的有机溶剂来溶解依他康那唑且该方法需要很多的时间去喷雾干燥像这样大量的有机溶剂。此外, 考虑如上所述的在胃中大于 3 的 pH 值, 具 pH 值依赖性质的聚合物在这样的 pH 值中, 其本身的溶解度会降低, 并且会导致依他康那唑的溶解率的降低 (请参照 PCT 公报号码 WO 01/85, 135)。

[0011] 除了上述制造依他康那唑处方的方法可改良溶解度及快速溶解率外, 还有一些方法如真空溶解方法 (vacuum-melting methods)、喷雾干燥方法 (spray-drying methods) 和溶剂蒸发方法 (solvent-evaporating methods)。无论如何, 大部分的方法都有一些问题, 如低的产量、大的制造费用、长的制造时间、方法复杂及工艺中含量的减少。

发明内容

[0012] 如前所述, 本发明的目的是提供含依他康那唑的固态分散剂的制备方法, 该固态分散剂具有改良的水溶性及快速解率、无 pH 值依赖性 (也就是, 依照胃的 pH 值, 对个体间及个体内部具有较低的变化) 与改良的生物可利用性。

[0013] 本发明的另一目的是提供制备含依他康那唑的固态分散剂的方法, 该方法是对环境友善的且成本低廉的。

[0014] 为达到该目的, 本发明提供制备含依他康那唑的固态分散剂的方法, 包含: 制备溶液, 在该溶液中溶有依他康那唑、聚合物和乳酸; 然后, 干燥该溶液。

[0015] 优选, 本发明提供的所述方法, 其中该聚合物是从由烷基纤维素、羟烷基纤维素、羧烷基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、氧化聚烯烃 (polyalkene oxide)、聚烯烃乙二醇 (polyalkeneglycol)、聚乙烯-聚丙烯共聚物、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、玉米胶质、虫胶、氨基乙酸二乙酯 (diethylaminoacetate)、氨基烷基丙烯酸盐共聚物 (aminoalkylmethacrylatecopolymer)、海藻酸钠、壳聚糖及其衍生物、骨胶、树胶及聚-L-二氨基己酸所组成的群组中选择出至少一种的聚合物。

[0016] 更优选,本发明提供的所述方法,其中该聚合物的使用重量范围,是依他康那唑重量的 0.4-3 倍。

[0017] 更优选,本发明提供的所述方法,其中该乳酸的使用重量范围,是依他康那唑重量的 0.2-5 倍。

[0018] 优选,本发明提供的所述方法,其中该溶液进一步地包含助溶剂。更优选,本发明提供的所述方法,其中该助溶剂的使用重量范围,是依他康那唑重量的 0.1-3 倍。

[0019] 优选,本发明提供的所述方法,其中该溶液进一步地包含固态酸 (solid-phase acid)。更优选,本发明提供的所述方法,其中该固态酸是从由柠檬酸、果酸、顺丁烯二酸和琥珀酸所组成的群组中选择出至少一种的酸。

[0020] 优选,本发明提供的所述方法,其中该溶液是以至少一种溶剂所制备的,该溶剂是从由水、二氯甲烷、乙醇、甲醇、氯仿和丙酮所组成的群组中选择。更优选,本发明提供的所述方法,其中该溶液包含水的重量是介于总溶剂重量百分比的 2 到 15% 的间。

[0021] 本发明还提供根据上面所述方法所制造的含依他康那唑的固态分散剂。

[0022] 依本发明方法所制造的含依他康那唑的固态分散剂具有显著改良的溶解度及溶解率,且其溶解度及溶解率是无 pH 值依赖性的,因为依他康那唑与乳酸是接连不断的混合且在聚合物间是已混合在一起地出现。本发明的制备方法是对环境友善的且具经济效益的,因为它是在通过喷雾干燥溶液中加入乳酸,故不需要大量的有机溶剂来溶解依他康那唑。

[0023] 本发明的制备方法及固态分散剂将被详细地在下文中描述。

[0024] 本发明的制备方法利用聚合物,该聚合物可以与依他康那唑一起被溶解且干燥(例如,喷雾干燥),因此可以有能力形成固态分散剂。本发明的聚合物包括但不限于:甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、氧化聚烯烃 (polyalkene oxide)、聚烯烃乙二醇 (polyalkeneglycol)、聚乙烯-聚丙烯共聚物、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(例如, Poloxamer™)、玉米胶质、虫胶、氨基乙酸二乙酯(例如, AEA™)、氨基烷基甲基丙烯酸盐共聚物(例如, Eudragit E™)、海藻酸钠、壳聚糖及其衍生物、骨胶、树胶、聚-L-二氨基己酸及其混合物。这些聚合物改良了依他康那唑的溶解度及溶解率,而且通过与依他康那唑形成固态分散剂的方式延缓了依他康那唑从无结晶型到结晶型态的改变。该延缓可以长时间防止该改良的溶解度再次降低,扮演重要的地位。

[0025] 优选,本发明的聚合物的使用重量范围是依他康那唑的重量的 0.2-10 倍。更优选,聚合物的使用重量范围是 0.4-3 倍。如果聚合物的使用量低于上述范围,则会发生再结晶,改良的溶解度会因而再降低。如果聚合物的使用量高于上述范围,则喷雾干燥溶液的高黏性将会使工艺困难,且固态分散剂的黏性会延迟依他康那唑的溶解,使药片的大小及数量都会增加,如此将减弱病人的顺从度。

[0026] 本发明的乳酸提升了依他康那唑的溶解度,因此对使用于溶解依他康那唑的有机溶剂,会降低其需求量。该结果会减少喷雾干燥溶液的量,缩短喷雾时间并降低制造成本。

[0027] 本发明的乳酸是与依他康那唑接连不断的混合且在聚合物间是已混合在一起地出现,因此可以相信会使围绕在依他康那唑周围的微环境成为酸性。该酸的微环境可以被认为在胃中会增加依他康那唑的溶解度,且会降低因胃的 pH 值而造成溶解度的变化。

[0028] 本发明人调查了许多酸。然而,除了一些酸,大部分的酸皆很难去形成固态分散剂,且这些酸中的一些酸并不会增加依他康那唑的溶解度,并且具 pH 值依赖性。利用某些酸的一些固态分散剂不稳定,以致无法商业化。无论如何,使用乳酸的含依他康那唑的固态分散剂可以很轻易的克服上述限制。

[0029] 更特别的是,因为丁酸、反丁烯二酸、磷酸和氢氯酸的气味不好且具毒性,故很难被使用。当藻酸和 chitic 酸的使用量高于固态分散剂的总重的 3w/w% 时,会因为喷雾干燥的高黏性,而很难处理及干燥(特别是喷雾干燥)。而且,使用任何由磷酸、氢氯酸、抗坏血酸、苹果酸、琥珀酸、马尿酸、丙酸、丁酸、chitic 酸、反丁烯二酸、胆酸、藻酸及等等所组成的群组中所选择出的酸,作为固态分散剂,则不会显示出所想要增加的溶解率。

[0030] 优选,本发明的乳酸可使用的重量为依他康那唑的重量的 0.2-5 倍。如果乳酸的使用量低于 0.2 倍,则所增加的溶解率是不需要的。如果乳酸的使用量高于 5 倍,则很难选择适合用于干燥的溶剂,且会形成固态分散剂的聚集(aggregates)。

[0031] 当依他康那唑和聚合物的混合物,以 1 : 1 的重量比例溶在溶剂(例如,二氯甲烷)中,没有乳酸的溶剂与那些含有约 1/3 部分依他康那唑重量的乳酸的溶剂比起来,没有乳酸的溶剂需要 2.8 倍溶剂的量来溶解他们。这结果表示,使用不含乳酸的溶剂需要大约 400 升的二氯甲烷才能制造含 100 公斤依他康那唑的喷雾干燥溶液,而使用含乳酸的溶剂则仅需要 140 升的二氯甲烷。这降低量同样可降低制造成本,且可缩短制造时间。

[0032] 在经济价值上,有机溶剂的减少将对环境有所帮助,且通常观点会希望在制造产品时即要降低其使用量。

[0033] 使用乳酸和聚合物的含依他康那唑的固态分散剂比起那些只使用一种聚合物的固态分散剂,在重结晶方面较为稳定,该稳定是被认为是因为乳酸可作为吸收水的干燥剂的关系。在长时间储存测试及加速稳定性测试二者上,没有乳酸的含依他康那唑的固态分散剂与本发明的固态分散剂比起来,其溶解率较容易降低。

[0034] 本发明的乳酸可以阻止具 pH 值依赖性的聚合物的溶解度的降低,该聚合物像氨基甲基丙烯酸盐共聚物或氨基乙酸二乙酯,当活的有机体环境内的 pH 值增加时,该聚合物在较低的 pH 值中会有较多的溶解,该乳酸可以妨碍本发明的固态分散剂的溶解度溶解率的降低,且可以被预期的,它会在生物可利用性的个体间及个体内变化的降低方面,扮演重要的角色。

[0035] 在本发明中用于溶解依他康那唑、聚合物及乳酸的溶剂包括但不限于:水、二氯甲烷、乙醇、甲醇、氯仿、丙酮及其混合物。优选,该溶剂包含介于总溶液重量 1-20w/w% 的水,更优选介于 2-15w/w% 的水,以预防所使用的乳酸的沉淀物及如上所述作为适当的酸化剂。

[0036] 本发明发现如果该溶剂进一步地包含助溶剂,本发明上述所述的目的就可以更容易的达到。特别地,加入助溶剂可以在各种不同胃的情况下增加依他康那唑的溶解度及溶解率,因此可以降低因胃的 pH 值所引起其溶解度的变化。助溶剂的功效将视是何种聚合物而定。使用如二乙基氨基醋酸盐或氨基甲基丙烯酸盐共聚物的与 pH 值有关的聚合物的固态分散剂,是较不会因添加助溶剂而受到相关性的影响,然而使用无 pH 值依赖性的聚合物的固态分散剂,则会依照 pH 值的变化而大大的降低其溶解度。本发明的助溶剂同样会降低要溶解依他康那唑的有机溶剂的需求量,如乳酸。

[0037] 用于本发明的助溶剂包括但不限于碳酸丙烯、二乙二醇乙醚、二甲基异山梨醇、

聚氧乙烯甘油化的 (glycolated) 天然的蓖麻油、聚氧乙烯甘油化的 (glycolated) 氢化蓖麻油、HCORTMTM(聚甘油基)、油酸酯衍生物、GELUCIRETM、辛酸单甘油酯 (caprylic monoglyceride)、辛酸双甘油酯 (caprylicdiglyceride)、辛酸单甘油酯 (caprylic acid monoglyceride)、辛酸双甘油酯 (caprylicacid diglyceride)、脂肪酸山梨醇酐酯 (sorbitan fatty acid ester) 衍生物、SOLUTOLTM 及其混合物。助溶剂优选使用重量范围为依他康那唑的重量的 0.1-3 部分。

[0038] 本发明提供制备包含依他康那唑的固态分散剂的方法,该方法包括:制作溶液,在该溶液中有依他康那唑、聚合物、乳酸及固态酸;及干燥该溶液。

[0039] 以一般的方法(例如,胶囊充填和制片剂)来制备包含本发明的固态分散剂的片剂或胶囊会较困难,因为乳酸的熔点较低。例如,将制药上可接受的辅药及包含依他康那唑的固态分散剂、聚合物和乳酸的混合物作成片剂会引起制片上的问题,如固定不动及盖盖子(capping),该问题可通过加入大量的润滑剂来防止。然而,它会造成片剂大小及数量的增加,因此会降低病人的顺从度。

[0040] 因此,优选是,本发明的固态分散剂进一步包含固态酸,该固态酸可以改良依他康那唑的生物可利用性至某一程度及处理特性。尽管如此,优选是,固态酸的使用量范围在乳酸重量的 1 倍,以便不会降低本发明的上述效益。

[0041] 更优选是,本发明的固态酸是从由柠檬酸、果酸、顺丁烯二酸和琥珀酸所组成的群组中所选择出至少一种酸。这些固态酸具备一些改良溶解度的效益及不错的物理特性。

[0042] 本发明提供包含依他康那唑制药的组成物,包括本发明的固态分散剂及制药上可接受的辅药(例如,粉碎剂、稀释剂、润滑剂及调味料),以制作口服制剂,像片剂、药粉、颗粒、胶囊及等等。

[0043] 例如,粉碎剂包括但不限于乳糖、淀粉、钠淀粉乙醇酸盐、交聚维酮、交联羧甲纤维素钠、麦芽糊精及其混合物。

[0044] 例如,稀释剂包括但不限于淀粉、山梨醇、甘露醇、蔗糖、硅胶、喷雾干燥乳糖、无水乳糖、磷酸二氢钙、无水磷酸氢钙、微晶纤维素及其混合物。该稀释剂可以被加入至包含依他康那唑的固态分散剂中,以做成片剂、胶囊或颗粒,也可以在使用喷雾干燥或流化床成粒机的制造固态分散剂工艺期间,和依他康那唑一起加到固态分散剂中。

[0045] 润滑剂是用来在胶囊充填和药粉、药粒、药丸装填期间,提供良好无限制的流动能力,或避免如黏住或装盖子的制作片剂的问题。合适的润滑剂包括但不限于胶态硅石、滑石、硬脂酸镁及其混合物。

[0046] 本发明用来干燥包含依他康那唑的溶液的机械包括,但不限于,干燥炉、喷雾干燥机、流化床成粒机及 C/F 成粒机。使用喷雾干燥机的方法包括:在适当的溶剂中溶解依他康那唑、聚合物和乳酸;在该溶液中将滑石、硬脂酸镁、胶态硅石或其混合物分散;然后将最终的液体喷雾干燥。

[0047] PCT 专利公报号码 WO 98/42,318、WO 94/05,263 和 WO 01/85,135 揭露一些因素,像喷雾压力、喷雾速度、喷雾溶液的黏性及一些喷雾干燥机温度的设定,都会改变最终产品的溶解率,且会引起制造问题。它报告因为表面积大小、残留的有机溶剂及附聚物的发生,所以糖球的大小和喷雾条件具有严格的限制。

[0048] 然而,本发明的包含依他康那唑的固态分散剂的溶解特性为不会轻易依照喷雾条

件和糖球大小而改变。依照本发明的固态分散剂颗粒大小,其溶解模式的差异并未出现,且即使当使用本发明的固态分散剂的附聚物时,该溶解模式的差异未出现。这代表因为在溶解依他康那唑中使用了乳酸,所以本发明的固态分散剂是均匀的,且聚合物可以改良溶液中原料及固态分散剂的均匀性。使用这均匀溶液的固态分散剂可以显现出保持与颗粒大小无关的不变的溶解模式。这表示在喷雾干燥的溶液中添加乳酸,对于维持依他康那唑的固态分散剂的均匀性是有帮助的。

[0049] 使用流化床成粒机的方法包含:制作溶液,在该溶液中溶有依他康那唑、聚合物、乳酸等等;将在流化床成粒机室中的粉碎剂、稀释剂、胶态硅石、轻微无水的硅酸或他们的混合物变成流体化;在流体化的原料上喷雾该溶液。该使用流化床成粒机的方法同样不会随着溶液的黏度、喷雾速度、注进气体的量、注气及排气的温度、固态分散剂的颗粒大小而轻易改变本发明的固态分散剂的溶解模式,就像使用喷雾干燥器的方法一样。通过在室中改变像稀释剂的原料,该使用流化床成粒机的方法可以轻易地应用到片剂、胶囊或药粒上。

附图说明

[0050] 图 1 显示在老鼠中,依他康那唑的平均血清浓度;依据本发明的实施例和可从商业上取得的药剂 (SporanoxTM, Janssen) 以口服的方式施行。

[0051] 本发明的最佳实施方式

[0052] 依照本发明的方法所制作的包含依他康那唑的固态分散剂具有改良的生物可利用性、在个体内及个体间降低其变量、及良好的稳定度。也就是,本发明提供包含依他康那唑的固态分散剂的制备方法,该方法在释放依他康那唑时,不会随着个体的胃的状况(例如,饮食状况、食物及疾病)而有所改变,因为它的溶解度及溶解率在广泛的 pH 值范围内不会改变。本发明的方法对环境是友善的且是经济的,因为通过在溶剂中添加乳酸以改良依他康那唑的溶解度,它会降低对有机溶剂的需求量。

[0053] 在下文中,本发明的优选实施例将会被详细描述。在描述的前,它应被了解的是对于本发明的具体实施例进行不同的修正是可实行的,而且它应被了解的是发明范围对于下述的具体实施例是无限限制性的。该些具体实施例只是意图对于那些在业界中的普通技艺,仅仅给予较好的发明说明而已。

[0054] < 实施例 1> 酸的选择

[0055] < 实施例 1-1> 使用磷酸作为酸化剂

[0056] 将 100g 的依他康那唑、100g 的氨烷基甲基丙烯酸酯 (aminoalkylmethacrylate) 共聚物(聚合物)和 50g 的磷酸溶在乙醇:二氯甲烷(1:1(v/v),360g)和水(40g)的混合物中,以制作喷雾干燥溶液。Sodiumstarchglycolate(80g)和胶态硅石(80g)在流化床成粒机(GX20,Freund,日本)的药室中被流体化,然后将喷雾干燥溶液进行喷雾,以制备包含依他康那唑的固态分散剂。制备的条件如下:

[0057] 进气的温度:40-70℃

[0058] 排气的温度:30-50℃

[0059] 固态分散剂的温度:25-40℃

[0060] 轴轮的旋转速度:150-300rpm

[0061] 喷雾速度:15-40ml/min

[0062] 药室中的压力 : -2.5-0kpa

[0063] 在制作固态分散剂后的时间 : 10-30min

[0064] 干燥期间轴轮的旋转速度 : 50-200rpm

[0065] 在药室期间药室中的压力 : -3.0-0kpa

[0066] < 实施例 1-2>-< 实施例 1-13>

[0067] 利用其它显示如表 1 的酸来替代磷酸, 以制作一些固态分散剂, 如实施例 1-1。氢氯酸、抗坏血酸、苹果酸、乳酸、琥珀酸、马尿酸、chitic 酸、丙酸、丁酸、反丁烯二酸、藻酸和胆酸皆被相对地用在实施例 1-2、实施例 1-3、实施例 1-4、实施例 1-5、实施例 1-6、实施例 1-7、实施例 1-8、实施例 1-9、实施例 1-10、实施例 1-11、实施例 1-12 及实施例 1-13 中。

[0068] < 实验用的实施例 1> 依照酸的种类的溶解试验

[0069] 以实施例 1 中所制的任何固态分散剂制备包含依他康那唑胶囊 (450mg 总含量中依他康那唑占 100mg), 和 Sodium starchglycolate 和胶态硅石的 3 : 1(w/w) 混合物, 然后受溶解试验 [浆板 paddle (100rpm), pH 3.0 的缓冲溶液 (溶解介质), 30 分钟 (溶解时间)] 以评估该种酸的效果。结果说明如表 1。

[0070] 【表 1】

[0071]

实施例	酸	溶解率 (%)	制备的容易度
实施例 1-1	磷酸	45.3	X
实施例 1-2	氢氯酸	37.0	X
实施例 1-3	抗坏血酸	25.3	
实施例 1-4	苹果酸	42.2	
实施例 1-5	乳酸	89.7	
实施例 1-6	琥珀酸	30.1	
实施例 1-7	马尿酸	15.9	
实施例 1-8	chitic 酸	60.8	X
实施例 1-9	丙酸	20.4	X
实施例 1-10	丁酸	25.7	X

实施例	酸	溶解率 (%)	制备的容易度
实施例 1-11	反丁烯二酸	18.6	X
实施例 1-12	藻酸	11.3	X
实施例 1-13	胆酸	33.0	

[0072] 表 1 的 "X" 代表工艺是困难的, 因为酸难闻的气味、酸的毒性或喷雾溶液的黏度。

[0073] 如表 1 中所示, 比起使用其它种酸的固态分散剂, 使用乳酸的固态分散剂具有较高的溶解率。

[0074] < 实施例 2> 当使用氨烷基甲基丙烯酸盐共聚物作为聚合物时, 评估乳酸的效果

[0075] < 实施例 2-1>

[0076] 100g 的依他康那唑和 100g 的氨烷基甲基丙烯酸盐共聚物 (聚合物) 溶在乙醇 : 二氯甲烷 (1 : 1(v/v), 1, 200g) 中以制作喷雾溶液。Sodium starchglycolate(105g) 和胶态硅石 (105g) 在流化床成粒机的药室中被流体化, 然后喷雾溶液进行喷雾以制备包含依他康那唑的固态分散剂。流化床成粒机的条件与在实施例 1-1 中相同。

[0077] < 实施例 2-2>

[0078] 100g 的依他康那唑、100g 的氨烷基甲基丙烯酸盐共聚物和 50g 的乳酸溶在乙醇 : 二氯甲烷 (1 : 1(v/v), 360g) 和水 (40g) 的混合液中, 以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0079] < 实施例 2-3>

[0080] 100g 的依他康那唑、100g 的氨烷基甲基丙烯酸盐共聚物、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚 (助溶剂) 溶在乙醇 : 二氯甲烷 (1 : 1(v/v), 360g) 和水 (40g) 的混合液中, 以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0081] < 实施例 2-4>

[0082] 100g 的依他康那唑、100g 的氨烷基甲基丙烯酸盐共聚物、50g 的乳酸、30g 的二乙二醇单乙基醚 (助溶剂)、105g 的 sodium starchglycolate 和 105g 的胶态硅石混合在一起, 以制作包含依他康那唑的混合物。

[0083] < 实施例 3>

[0084] 当使用羟丙基甲基纤维素作为聚合物时, 评估乳酸的效果

[0085] < 实施例 3-1>

[0086] 100g 的依他康那唑和 100g 的羟丙基甲基纤维素 (聚合物) 溶在乙醇 : 二氯甲烷 (1 : 1(v/v), 1, 200g) 中, 以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0087] < 实施例 3-2>

[0088] 100g 的依他康那唑、100g 的羟丙基甲基纤维素和 50g 的乳酸溶在乙醇 : 二氯甲烷 (1 : 1(v/v), 360g) 和水 (40g) 的混合液中, 以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例

2-1 中相同。

[0089] < 实施例 3-3>

[0090] 100g 的依他康那唑、100g 的羟丙基甲基纤维素、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚（助溶剂）溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v), 360g) 和水（40g）的混合液中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0091] < 实施例 3-4>

[0092] 100g 的依他康那唑、100g 的羟丙基甲基纤维素、50g 的乳酸、30g 的二乙二醇单乙基醚（助溶剂）、105g 的 sodium starchglycolate 和 105g 的胶态硅石混合在一起，以制作包含依他康那唑的混合物。

[0093] < 实施例 4>

[0094] 当使用聚乙烯吡咯烷酮作为聚合物时，评估乳酸的效果

[0095] < 实施例 4-1>

[0096] 100g 的依他康那唑和 100g 的聚乙烯吡咯烷酮（聚合物）溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v), 1, 200g) 中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0097] < 实施例 4-2>

[0098] 100g 的依他康那唑、100g 的聚乙烯吡咯烷酮和 50g 的乳酸溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v), 360g) 和水（40g）的混合液中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0099] < 实施例 4-3>

[0100] 100g 的依他康那唑、100g 的聚乙烯吡咯烷酮、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚（助溶剂）溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v), 360g) 和水（40g）的混合液中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0101] < 实施例 4-4>

[0102] 100g 的依他康那唑、100g 的聚乙烯吡咯烷酮、50g 的乳酸、30g 的二乙二醇单乙基醚（助溶剂）、105g 的 sodium starchglycolate 和 105g 的胶态硅石混合在一起，以制作包含依他康那唑的混合物。

[0103] < 实施例 5>

[0104] 当使用聚乙烯醇作为聚合物时，评估乳酸的效果

[0105] < 实施例 5-1>

[0106] 100g 的依他康那唑和 100g 的聚乙烯醇（聚合物）溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v), 1, 200g) 中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0107] < 实施例 5-2>

[0108] 100g 的依他康那唑、100g 的聚乙烯醇和 50g 的乳酸溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v), 360g) 和水（40g）的混合液中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0109] < 实施例 5-3>

[0110] 100g 的依他康那唑、100g 的聚乙烯醇、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚（助溶剂）溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v), 360g) 和水（40g）的混合液中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0111] < 实施例 5-4>

[0112] 100g 的依他康那唑、100g 的聚乙烯醇、50g 的乳酸、30g 的二乙二醇单乙基醚（助溶剂）、105g 的 sodium starchglycolate 和 105g 的胶态硅石混合在一起，以制作包含依他康那唑的混合物。

[0113] < 实施例 6>

[0114] 当使用二乙基氨基醋酸盐作为聚合物时，评估乳酸的效果

[0115] < 实施例 6-1>

[0116] 100g 的依他康那唑和 100g 的二乙基氨基醋酸盐（聚合物）溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v)，1, 200g）中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0117] < 实施例 6-2>

[0118] 100g 的依他康那唑、100g 的二乙基氨基醋酸盐和 50g 的乳酸溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v)、360g）和水（40g）的混合液中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0119] < 实施例 6-3>

[0120] 100g 的依他康那唑、100g 的二乙基氨基醋酸盐、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚（助溶剂）溶在乙醇：二氯甲烷（1：1(v/v)、360g）和水（40g）的混合液中，以制作喷雾溶液。其余工艺及条件和在实施例 2-1 中相同。

[0121] < 实施例 6-4>

[0122] 100g 的依他康那唑、100g 的二乙基氨基醋酸盐、50g 的乳酸、30g 的二乙二醇单乙基醚（助溶剂）、105g 的 sodium starchglycolate 和 105g 的胶态硅石混合在一起，以制作包含依他康那唑的混合物。

[0123] 表 2 中为总结上述在实施例 2-1 至实施例 6-4 中制备的包含依他康那唑调配剂的原料及他们的量。

[0124] 【表 2】

[0125]

实施例(g)	2-1	2-2	2-3	2-4	3-1	3-2	3-3	3-4	4-1	4-2	4-3	4-4	5-1	5-2	5-3	5-4	6-1	6-2	6-3	6-4
药	依他康那唑	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	AAMC	100	100	100																
	HPMC				100	100	100	100												
聚合物	PVP								100	100	100	100								
	PVA												100	100	100	100				
	DEAA																100	100	100	100
酸	乳酸		50	50	50	50	50	50		50	50	50		50	50	50		50	50	50
助溶剂	Transcutol™			30	30		30	30			30	30			30	30			30	30
溶剂量		1.2	0.4	0.4	-	1.2	0.4	0.4	1.2	0.4	0.4	-	1.2	0.4	0.4	-	1.2	0.4	0.4	-

[0126] 在表 2 中, AAMC、HPMC、PVP、PVA 和 DEAA 代表 aminoalkylmethacrylate 共聚物、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇和二乙基氨基醋酸盐的意思。

[0127] < 实施例 7> 使用喷雾干燥器

[0128] 使用喷雾干燥器与使用流化床成粒机比起来,使用喷雾干燥器所制备的包含依他康那唑的固态分散剂显现出较固定且较小的颗粒,但是以喷雾干燥器所制作的固态分散剂的溶解模式,则是相似于以流化床成粒机所制作被粗略粉碎的固态分散剂的溶解模式。

[0129] < 实施例 7-1>

[0130] 100g 的依他康那唑、90g 的 aminoalkylmethacrylate 共聚物(聚合物)、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚(助溶剂)溶在乙醇:二氯甲烷(1 : 1(v/v),450g)和水(50g)的混合液中,然后在溶液中将 5g 的滑石适当地分散。该溶液然后使用喷雾干燥器喷雾并且干燥(Buchi 190 小型喷雾干燥器),以制作包含依他康那唑的固态分散剂。喷雾条件如下:喷雾速度 15-30ml/min、喷雾干燥压力 2-4.5kg/cm²、进气温度 90-120℃及排气温度 40-80℃。

[0131] < 实施例 7-2>

[0132] 100g 的依他康那唑、90g 的羟丙基甲基纤维素(聚合物)、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚(助溶剂)溶在乙醇:二氯甲烷(1 : 1(v/v),450g)和水(50g)的混合液中,然后在溶液中将 5g 的滑石适当地分散。其余工艺及条件皆与实施例 7-1 相同。

[0133] < 实施例 7-3>

[0134] 100g 的依他康那唑、90g 的聚乙烯吡咯烷酮(聚合物)、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚(助溶剂)溶在乙醇:二氯甲烷(1 : 1(v/v),450g)和水(50g)的混合液中,然后在溶液中将 5g 的滑石适当地分散。其余工艺及条件皆与实施例 7-1 相同。

[0135] < 实施例 7-4>

[0136] 100g 的依他康那唑、90g 的聚乙烯醇(聚合物)、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚(助溶剂)溶在乙醇:二氯甲烷(1 : 1(v/v),450g)和水(50g)的混合液中,然后在溶液中将 5g 的滑石适当地分散。其余工艺及条件皆与实施例 7-1 相同。

[0137] < 实施例 7-5>

[0138] 100g 的依他康那唑、90g 的二乙基氨基醋酸盐(聚合物)、50g 的乳酸和 30g 的二乙二醇单乙基醚(助溶剂)溶在乙醇:二氯甲烷(1 : 1(v/v),450g)和水(50g)的混合液中,然后在溶液中将 5g 的滑石适当地分散。其余工艺及条件皆与实施例 7-1 相同。

[0139] 以实施例 2-1 至实施例 7-5 的固态分散剂和药学上可接受的辅药,如稀释剂、粉碎剂、润滑剂及等等,来制备包含依他康那唑胶囊或片剂。

[0140] < 实验用的实施例 2>

[0141] 以实施例 2-1 至实施例 7-5 的固态分散剂和 sodium starchglycolate 和胶态硅石(3 : 1,w/w)的混合物来制备包含依他康那唑胶囊(在 450mg 的总含量中含有 100mg 的依他康那唑),然后利用具有不同 pH 值的介质,像实验性的实施例 1,来进行溶解试验。含有 100mg 依他康那唑的可从商业上取得的商品、Sporanox™ 片剂和 Sporanox™ 胶囊被用来做为对照控制组。结果说明如表 3。

[0142] 【表 3】

[0143]

实施例 (%)	PH1.2	PH2.4	PH3.0
依他康那唑	3.9	0.3	0.1
Sporanox™ 胶囊	66.4	6.1	1.4
Sporanox™ 片剂	69.2	5.9	1.1
实施例 2-1	91.0	77.3	48.6
实施例 2-2	98.3	95.8	89.7
实施例 2-3	98.0	96.2	88.8
实施例 2-4	7.6	1.2	0.3
实施例 3-1	87.4	32.6	19.5
实施例 3-2	92.1	57.8	52.5
实施例 3-3	92.8	67.0	62.3
实施例 3-4	6.3	2.1	0.2
实施例 4-1	77.4	7.2	5.2
实施例 4-2	87.4	35.6	26.3
实施例 4-3	92.3	55.0	48.2
实施例 4-4	7.1	0.9	0.2
实施例 5-1	72.5	4.5	3.1
实施例 5-2	80.2	21.6	13.2
实施例 5-3	88.7	43.4	27.8
实施例 5-4	5.6	1.9	0.1
实施例 6-1	90.7	90.3	80.1
实施例 6-2	93.8	91.2	85.4

实施例 (%)	PH1.2	PH2.4	PH3.0
实施例 6-3	96.2	90.5	89.8
实施例 6-4	8.2	2.3	0.7
实施例 7-1	98.7	95.2	85.9
实施例 7-2	90.0	78.3	69.5
实施例 7-3	92.6	58.7	47.7
实施例 7-4	85.5	62.8	33.4
实施例 7-5	94.9	82.0	70.0

[0144] 如表 3 所示,和依他康那唑、Sporanox™ 片剂和 Sporanox™ 胶囊比起来,本发明的固态分散剂在 pH 2.4 和 3.0 及 pH 1.2 介质中显示出较高的溶解速率,且无论是以流化床成粒机所制作的或是以喷雾干燥器所制作的,在固态分散剂间并没有任何差异。而且,实施例 2-4、3-4、4-4、5-4 和 6-4 (依他康那唑、聚合物、乳酸和助溶剂的物理性混合物) 在所有三种溶解介质中,并未显示任何溶解率的改进。这代表依他康那唑、聚合物、乳酸和助溶剂的物理性混合物无法增加单一和组合的依他康那唑的溶解度,且固态分散剂的构成物在改良溶解度和溶解率上是重要的。

[0145] 当使用无 pH 值依赖性的聚合物 (羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇) 比起与 pH 值有关的聚合物 (aminoalkylmethacrylate 和二乙基氨基醋酸盐),添加助溶剂是较有效果的。

[0146] 从上述结果看来,当与适业上购得的产品、Sporanox™ 片剂和 Sporanox™ 胶囊比起来,它可以被预期的是本发明的包含依他康那唑的固态分散剂可以显示出较提高的生物可利用性及在个体间及个体内中较减少的吸收变数。

[0147] < 实施例 3> 包含依他康那唑的固态分散剂的颗粒大小效果

[0148] 在实施例 2-3、3-3、4-3、5-3、6-3、7-1、7-2、7-3、7-4 和 7-5 中所制备的包含依他康那唑的固态分散剂,个别依照可通过 30 网孔和 60 网孔的筛子聚集起来,然后在不添加药学上可接受的辅药的情况下进行溶解试验。使用 Sporanox™ 胶囊作为对照控制组,及方法与实验用的实施例 2 相同。结果说明如表 4。

[0149] 【表 4】

[0150]

实施例(%)		pH 1.2	pH 2.4	pH 3.0
Sporanox™ 胶囊	网孔 35-网孔 60	66.4	6.1	1.4
	通过网孔 60	68.1	5.9	1.5
实施例 2-3	网孔 35-网孔 60	98.5	95.7	89.0
	通过网孔 60	98.5	95.9	88.5
实施例 3-3	网孔 35-网孔 60	92.1	52.0	45.9
	通过网孔 60	92.7	53.3	46.0
实施例 4-3	网孔 35-网孔 60	93.5	56.7	41.5
	通过网孔 60	94.2	57.2	42.7
实施例 5-3	网孔 35-网孔 60	89.8	44.6	30.3
	通过网孔 60	91.3	45.9	31.6
实施例 6-3	网孔 35-网孔 60	97.7	91.5	88.4
	通过网孔 60	98.5	90.3	86.2
实施例 7-1	网孔 35-网孔 60	98.0	93.6	87.8
	通过网孔 60	99.2	94.1	87.0
实施例 7-2	网孔 35-网孔 60	88.3	75.4	66.2
	通过网孔 60	88.0	76.3	67.8

[0151]

实施例 7-3	网孔 35-网孔 60	91.4	58.7	48.6
	通过网孔 60	92.0	59.0	42.7
实施例 7-4	网孔 35-网孔 60	85.3	61.9	35.6
	通过网孔 60	86.1	63.3	33.3
实施例 7-5	网孔 35-网孔 60	95.8	84.7	72.3
	通过网孔 60	97.2	85.9	75.7

[0152] 如表 4 中所示,由喷雾干燥器或流化床成粒机所制作的固态分散剂,其颗粒大小在溶解速率上并未具有显著的效果。这表示依他康那唑、聚合物和乳酸是被均匀地溶解在喷雾干燥溶液中,且在干燥期间仍能维持该均匀度。

[0153] <实验用的实施例 4> 稳定度试验

[0154] 以在实验用的实施例 2 中所评估的溶解率,进行 8 周的稳定度试验。评估其外观的改变和溶解率,含量的变化同样被评估。稳定度试验是在加速的条件 (40℃, 75% RH) 下进行,而溶解率则以实验用的实施例 2 的方式进行。结果说明如表 5。

[0155] 【表 5】

[0156]

实施例(%)	溶解率的变化			含量	外观
	pH 1.2	pH 2.4	pH 3.0		
依他康那唑	-5.5	-3.7	-3.7	99.8	无改变
Sporanox™胶囊	-15.3	-11.6	-3.0	99.9	无改变
Sporanox™片剂	-19.6	-7.5	-5.3	100.1	无改变
实施例 2-1	-12.1	-5.0	-2.8	99.4	2 星期后形成附聚物
实施例 2-2	-739	-2.5	-3.4	99.3	7 星期后低的流动力
实施例 2-3	-3.7	-3.0	-1.1	99.7	5 星期后低的流动力
实施例 2-4	-4.3	-3.8	-1.9	99.9	无改变
实施例 3-1	-30.7	-21.5	-13.4	100.0	10 天后形成附聚物
实施例 3-2	-11.9	-10.2	-5.7	99.1	7 星期后形成附聚物
实施例 3-3	-8.0	-5.9	-5.0	99.3	5 星期后形成附聚物

[0157]

实施例 3-4	-6.6	-7.2	-3.4	99.3	6 星期后低的流动力
实施例 4-1	-26.6	-12.6	-8.4	99.0	2 星期后形成附聚物
实施例 4-2	-10.8	-10.0	-4.9	98.0	6 星期后形成附聚物
实施例 4-3	-7.3	-5.2	-2.8	98.3	4 星期后形成附聚物
实施例 4-4	-7.1	-4.9	-5.0	99.4	7 星期后低的流动力
实施例 5-1	-32.6	-25.6	-21.2	98.1	1 星期后形成附聚物
实施例 5-2	-23.4	-15.7	-10.3	99.4	5 星期后形成附聚物
实施例 5-3	-15.0	-13.5	-7.5	99.1	4 星期后形成附聚物
实施例 5-4	-5.2	-6.0	-4.3	98.7	7 星期后低的流动力
实施例 6-1	-14.8	-6.3	-3.3	98.7	2 星期后形成附聚物
实施例 6-2	-8.8	-4.1	-3.3	99.0	7 星期后低的流动力
实施例 6-3	-5.6	-5.0	-2.0	98.8	5 星期后低的流动力
实施例 6-4	-5.1	-5.2	-4.7	99.6	无变化
实施例 7-1	-6.5	-7.3	-2.7	99.5	4 星期后低的流动力
实施例 7-2	-9.2	-6.4	-6.0	99.8	3 星期后低的流动力
实施例 7-3	-11.0	-10.2	-8.1	98.3	3 星期后低的流动力
实施例 7-4	-12.6	-5.7	-6.8	99.0	3 星期后低的流动力
实施例 7-5	-7.3	-4.0	-2.7	99.9	4 星期后低的流动力

[0158] 如表 5 所示, 本发明人可以在稳定度试验中, 评估乳酸和助溶剂在固态分散剂的溶解率的稳定度上的效果。自由流动能力的降低是附聚作用的初期阶段, 且依照水的摄取量可推想变化的程度。当与其它组成比较时, 包含乳酸的实施例 2-2、3-2、4-2、5-2 和 6-2 的固态分散剂的外观只有些微的变化, 而且进一步包含助溶剂的固态分散剂的溶解率是最没有变化的。

[0159] 绝大部分固态分散剂的含量只有小小的变化。在期间溶解率的降低表示组成中的依他康那唑从无结晶性变成结晶型式。在固态分散剂中的乳酸, 在加速的条件下, 是被期待可在其它原料吸收它的前吸收水份, 因此它可避免依他康那唑从无结晶性变成结晶型式的变化。

[0160] 在实施例 2-4、3-4、4-4、5-4 和 6-4 的物理性混合物中, 依他康那唑溶解率的低的减少, 是因为他们的起始溶解率是非常低的。也就是, 它表示绝大部分在物理性混合物中的依他康那唑在进行稳定度试验前即是结晶型式。

[0161] < 实施例 8> 以依他康那唑的重量为基础, 评估氨烷基甲基丙烯酸盐共聚物数量的效果

[0162] 依照实施例 2-2 相同的方法, 以 100g 的依他康那唑、50g 的乳酸和显示如表 6 中的

数量的 aminoalkylmethacrylate 共聚物（聚合物）来制作包含依他康那唑的固态分散剂。

[0163] < 实施例 9> 以依他康那唑的重量为基础, 评估聚乙烯吡咯烷酮数量的效果

[0164] 依照实施例 7-3 相同的方法, 以 100g 的依他康那唑、50g 的乳酸、30g 的二乙二醇单乙基醚（助溶剂）、5g 的滑石和显示如表 7 中的数量的聚乙烯吡咯烷酮（聚合物）来制作包含依他康那唑的固态分散剂。

[0165] < 实验用的实施例 5> 评估在实施例 8 和 9 中所制作的固态分散剂

[0166] 在实施例 8 和 9 中所制作的包含依他康那唑的固态分散剂, 像实验用的实施例 2 那样进行溶解试验。结果各别说明在表 6 及表 7 中。

[0167] 【表 6】

[0168]

实施例 (%)	aminoalkylmethacrylate 共聚物的数量 (g)	pH1.2	pH2.4	pH3.0
依他康那唑	—	3.9	0.3	0.1
实施例 8-1	70	82.9	75.8	55.0
实施例 8-2	90	93.7	83.1	72.4
实施例 8-3	100	98.3	95.8	89.7
实施例 8-4	200	90.3	82.2	75.3
实施例 8-5	300	75.5	64.1	45.6

[0169] 【表 7】

[0170]

实施例 (%)	二乙二醇单乙基醚的数量 (g)	pH1.2	pH2.4	pH3.0
依他康那唑	—	3.9	0.3	0.1
实施例 9-1	70	90.5	56.8	37.2
实施例 9-2	90	91.7	55.0	40.4
实施例 9-3	100	92.6	58.7	47.7
实施例 9-4	200	83.0	42.1	31.3
实施例 9-5	300	72.3	40.5	25.1

[0171] 如表 6 和 7 中所示, 本发明的固态分散剂, 以依他康那唑的重量为基础, 在所使用的聚合物的某些数量范围内可以维持改良的溶解率。然而, 实施例 8-5 和 9-5 显示出溶解率降低, 该降低是被认为是由于聚合物的高黏度的缘故。

[0172] < 实施例 10-1>

[0173] 100g 的依他康那唑、90g 的氨烷基甲基丙烯酸盐共聚物（聚合物）和 50g 的乳酸溶在乙醇：二氯甲烷（1 : 1(v/v), 360g) 和水（40g）的混合液中，来制作喷雾溶液。依照实施例 2-2 中相同的工艺及方法来制作包含依他康那唑的固态分散剂。

[0174] < 实施例 10-2>

[0175] 100g 的依他康那唑、90g 的氨烷基甲基丙烯酸盐共聚物（聚合物）、50g 的乳酸和 5g 的柠檬酸溶在乙醇：二氯甲烷（1 : 1(v/v), 360g) 和水（40g）的混合液中，来制作喷雾溶液。依照实施例 2-2 中相同的工艺及方法来制作包含依他康那唑的固态分散剂。

[0176] < 实验用的实施例 6>

[0177] 以在实施例 10-1 和 10-2 中所制作的固态分散剂，依照实施例 2 相同的方法制作包含 100mg 的依他康那唑的胶囊，然后像实验用的实施例 2 那样，进行溶解率试验。

[0178] 使用实施例 10-1 和 10-2 的固态分散剂的胶囊，其溶解率分别为 93.7% 和 93.1% (pH 1.2)、84.5% 和 81.7% (pH 2.4)、及 73.9% 和 70.4% (pH 3.0)。实施例 10-2 的溶解率稍微低于实施例 10-1 的溶解率，因此，实施例 10-2 的固态分散剂比实施例 10-1 的固态分散剂显示出较好的处理性质（例如，自由流动能力）。

[0179] < 实验用的实施例 7> 有关的生物可利用性的评估

[0180] 实施例 2-3 中所制作的固态分散剂和商业上购得的依他康那唑制剂（SporanoxTM, Janssen），将评估其药物动力学的差异。公的白老鼠（Sprague-Dawley、13 星期大、每个群组有 10 只老鼠）被来做为试验动物。试验动物将以 1 个星期来适应新的环境，然后随意分成控制群组和试验群组。在试验前，老鼠要禁食 48 小时，然后试验样品及控制装置准备好。在试验前要将收集血的导管和每一只老鼠都要连接好。

[0181] 本发明的固态分散剂和商业上购得的产品分别对于试验群组和对照组以每公斤给予 20mg 依他康那唑的量进口服。然后在进行前及在从进行后的第 2、4、6、8、12 和 24 小时，立刻从导管收集血液。以高功能液体层析仪（HPLC, Shisheido, 日本）进行血液分析。加入 500 μ l 的血清至等量的经前处理的流动相（50mM 磷盐缓冲溶液：乙腈 = 7.5 : 2.5）中，然后将该混合物离心分离，然后以 0.2 μ m 薄膜过滤器过滤。将 100 μ l 的过滤溶液注入 HPLC。该经前处理的流动相以 1.0ml/min 的流速，然后 25mM 磷盐缓冲溶液和乙腈的混合液（37 : 63）被用来做为分析流动相。分析流动相的流速和检测吸收波长分别为 0.1ml/min 和 258nm。结果如图 1。

[0182] 如图 1 所示，本发明的包含依他康那唑的固态分散剂比可从商业上取得的产品，显示出较高的生物可利用性。

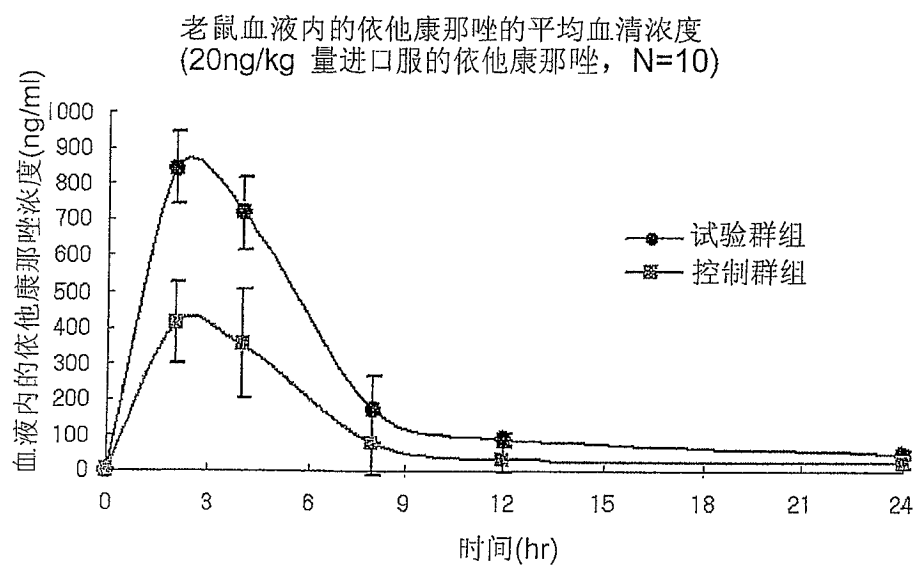


图 1