發明專利說明書200526200

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：93139482

※ 申請日期：93.12.17　　※IPC 分類：A61K 31/165 A61K 9/10

一、發明名稱：（中文/英文）

治療組合物

THERAPEUTIC COMPOSITIONS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：（中文/英文）

1. 亞瑟　科隆尼卡
   CANONICA, ARTHUR
2. 華納　帝提克
   DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國　籍：（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：（共 1 人）

姓　名：（中文/英文）

伊莎貝爾　歐堤葛

OTTINGER, ISABEL

國　籍：（中文/英文）

德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 12 月 19 日；60/531,562

2. 美國；2004 年 02 月 25 日；60/547,676

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於口服投藥之醫藥組合物，其包含一δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺衍生物作為活性成份，例如於美國專利第5,559,111號所揭示的，其全部內容係以引用的方式併入本文中。特而言之，本發明係關於微乳劑前濃縮液形式之蓋侖氏(galenic)調配物，其包含該活性成份及至少一種促進吸收之賦形劑，而前濃縮液係提供可自動分散之油基(w/o)微乳劑，其可進一步稀釋於水性媒劑中(例如胃液)，轉變成水基(o/w)微乳劑。本發明亦關於其製備方法及其作為醫藥品之用途。

【先前技術】

δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺衍生物是一種有效的腎素抑制劑，其在一般給藥時(特別是蓋侖氏調配物)具有高度困難性，其問題包括藥物生物可利用性及在相同或不同對象中劑量反應之可變性，因此需要發展一種非習用的劑型。

以口服藥物遞送而言，使用微乳劑有許多優於習用乳劑(或粗乳劑)的優點。自發性微乳劑形式，不需要高能量輸入，因此製備容易並可提高商業應用之產量；因為其粒子小，具有熱力安定性，因此可長期儲存；其具有全向性清澈表面，所以可藉由光譜方法來監測；其具有相對低黏度，因此容易輸送及混合；其具有廣大的界面面積，可加速表面反應；其具有低的界面張力，使其富彈性及高穿透力，最後其提供可能的改良之藥物安定性及保護免於酵素性水

解。此外，微乳劑可在添加過量的分散相或回應溫度改變中忍受相轉化，且這些系統的特色為可在活體內或體外影響藥物從微乳劑之釋放。例如，於美國專利第5,633,226號所描述的w/o微乳劑，例如於內部親水相中含有水溶性的藥物，藉由直接投藥於動物(包括人類)體內，其體液本身可充分的將w/o微乳劑轉化為o/w微乳劑，從而緩慢的就地釋放藥物。其中因為是利用體液，所投予的總體積較小，所以優於以水做前轉換。該方法在投予如胜肽、蛋白質或其他具有易受酵素作用鍵結的分子時，特別有效，而當體液轉變為乳劑時，油脂會保護藥物直到藥物慢慢釋放。

脂質基底微乳劑於促進不同藥物(包括胜肽)之生物可利用性上的用途，已描述於例如GB 2,222,770及國際PCT專利申請案第WO 94/08605號中。而GB 2,222,770揭示了與疏水性環胞黴素(Cyclosporin)胜肽共同使用之微乳劑及對應的微乳劑前濃縮液。因此，適合的前濃縮液包含1,2-丙二醇作為親水性組份、辛酸/癸酸三甘油酯作為親脂性組份，及聚環氧乙烷化氫化蓖麻油和油酸甘油脂之混合物(比例11:1)作為界面活性劑-共界面活性劑。然後該等調配物可以水稀釋，得到w/o微乳劑而不是o/w微乳劑。WO 94/08605描述了自我乳化w/o微乳劑，其包含(i)一親脂相，其中該油脂及低HLB界面活性劑為媒劑和長鏈脂肪酸成份之物理性混合物；(ii)高HLB界面活性劑；及(iii)含有水溶性治療劑之水性親水相。

微乳劑典型的為輕微不透光、乳白色、非不透光或實質

上非不透光膠體分散液，其係當組份與水性媒劑接觸時，自發或實質上自發地形成。微乳劑為熱力安定且典型的含有平均直徑低於200 nm(2000Å)之分散性的微滴。一般而言，微乳劑含有直徑小於約150 nm(1500Å)之微滴或奈粒子，典型的係小於100 nm，一般係大於10 nm，且其穩定的時間可高達24小時。

微乳劑之形成通常包括三或多種組份，例如親水相(如水或聚乙二醇)、親脂相(如油脂和界面活性劑)之組合。其形成w/o或o/w微乳劑之傾向係受親脂相和界面活性劑之性質影響。

本文所定義之微乳劑前濃縮液為一於水性媒劑中，例如水中，例如稀釋範圍從約1:1至約1:300，較佳的係從約1:1至約1:70，更佳的為從1:1至約1:10，或口服投藥後於胃液中可自發形成微乳劑之組合物。較佳的，本發明之微乳劑前濃縮液係包含一親水相、一親脂相及一界面活性劑所形成的混合物形式，例如安定的w/o微乳劑或其他膠體組合物。

界面活性劑習用上係以經驗值來分類，稱為親水-親油平衡(HLB)，其值係從1至20。一般而言，w/o微乳劑係使用具有約從2.5至6的HBL值範圍之界面活性劑(或乳化劑)所形成的，而o/w微乳劑係使用具有約從8至18的HBL值範圍之界面活性劑(或乳化劑)所形成的。已了解，低的界面張力可提供微乳劑之熱力安定性。微乳劑之一般論述可參見Kahlweit in Science, 240, 617-621 (1988)。

共界面活性劑之角色，通常為一短鏈的醇類，係藉由穿透界面活性薄劑膜增加界面流動性，因此，由於界面活性劑間無效的空間而產生無序性的薄膜。然而，微乳劑中共界面活性劑之使用係視需要而定，而無酒精自我乳化之乳劑及微乳劑已描述於文獻中，例如Pouton等人所著之Int. Journal of Pharmaceutics, 27, 335-348 (1985)及Osborne等人所著之J. Disp. Sci. Tech., 9, 415-423 (1988)。

【發明內容】

根據本發明，已發現含有δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑之安定的醫藥組合物，其具有特別有利的生物可利用性之特性且在相同或不同對象之生物可利用性參數具有較低的變數，可從微乳劑前濃縮液，特別是w/o前濃縮液來獲得。本發明組合物至少含有一賦形劑其可藉由抑制流出或增進穿越細胞吸收，例如增加胞膜流動性，來促進活性成份之口服吸收性，因而可實質上降低前述中所遭遇之困難。本發明組合物已顯示能同步增進有效的劑量，以及降低個體對象間吸收/生物可利用性程度之變數。因此本發明能以可耐受的δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺衍生物之劑量達到有效的治療，及容許較接近每個個體標準及理想每日劑量之需求。因此，可減少潛在不欲的副作用，並降低整體的治療成本。

本發明所用之δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺衍生物可為任何具有腎素抑制活性之衍生物，因此，醫藥上的利用，係作為治療高血壓、動脈硬化、不穩定冠心病、充血性心

衰竭、心臟肥大、心肌纖維化、心肌梗塞、心臟舒張功能不全、慢性腎臟病、肝硬化、糖尿病之併發症例如腎病變、血管病變、冠狀動脈疾病、血管形成術後之動脈再狹窄、高眼壓、青光眼、不正常血管增生、皮質醛酮分泌過多症、認知損傷、阿茲海默症、失智症、焦慮狀態及認知障礙之治療劑。

【實施方式】

因此，本發明係提供一種醫藥組合物，其係於可增進吸收的載體媒劑中包含一δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺衍生物作為活性成份，而該載體媒劑係包含：

(a)一親脂性組份

(b)一高HLB界面活性劑

(c)一親水性組份；

其組合物經混合而形成一安定的微乳劑前濃縮液。

較佳的，該親脂性組份係包含一低HLB之界面活性劑。

更佳的，該親脂性份係包含一以中鏈或長鏈脂肪酸或其脂肪酸之混合物為基礎之低HLB之界面活性劑，及一中鏈的脂肪酸三甘油酯或其三甘油酯之混合物之油脂。

最佳的，該親脂性份係包含一以中鏈脂肪酸或其脂肪酸混合物為基底之低HLB界面活性劑，及一中鏈的脂肪酸三甘油酯或其三甘油酯混合物之油脂。

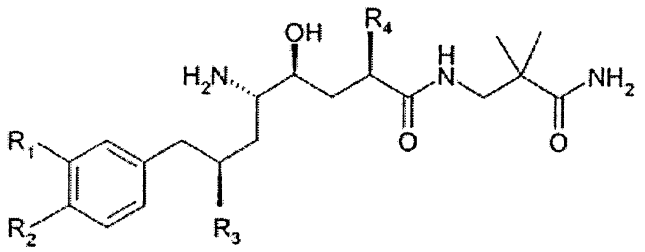
較佳的，該親脂性組份之中鏈脂肪酸係具有8至12個碳原子。

有利的，本發明促進吸收載體媒劑之組份可全部由促進

吸收之賦形劑組成。然而，只需一種促進吸收之組份為足量的，例如高HLB界面活性劑。

較佳的，該活性成份係溶於載體媒劑之親水性組份中形成醫藥組合物，其經混合而形成安定的微乳劑前濃縮液。較佳的，本發明之微乳劑前濃縮液為w/o微乳劑形式，其經投予或以水性媒劑稀釋後，可自發性轉變為o/w微乳劑。

較佳的，本發明之δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑係具有下列化學式



(I)

其中R_1為C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基；R_2為C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基；且R_3和R_4個別為支鏈的C_{3-4}烷基；或其醫藥上可接受之鹽類。

更佳的，本發明之δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑係為式(I)之化合物，其中R_1為3-甲氧基丙氧基；R_2為甲氧基；且R_3和R_4為異丙基；或其醫藥上可接受之鹽類。

最佳的，本發明之δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑為(2S,4S,5S,7S)-5-胺基-4-羥基-2-異丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-8-甲基-壬酸(2-胺甲醯基-2-甲基-丙基)-醯胺半延胡索酸酯，亦稱為阿利吉侖(aliskiren)。

本發明活性成份可存在量之重量比至高為約25%之本發

明組合物總重量，例如從約0.1%重量比。該活性成份較佳的存在量為0.5%至15%重量比之組合物。

下列為本文中各種用於描述本發明醫藥組合物之載體媒劑之術語定義。較佳的實施例之解釋僅是用於闡明而並非在任何方面限制本發明之範圍，其進一步的資料和實例可參見如Rowe等人之"Handbook of Pharmaceutical Excipients"，第四版，Pharmaceutical Press, London, Chicago (2003)。

本文所用的術語「中鏈脂肪酸」係指具有6至12個碳原子，較佳的為8至12個碳原子之脂肪酸基團，其可為支鏈或非支鏈的，較佳的為非支鏈的，且可視需要經取代。

本文所用的術語「長鏈脂肪酸」係指有14至22個碳原子，較佳的為14至18個碳原子之飽和、單元不飽和或多元不飽和之脂肪酸基團，其可為支鏈或非支鏈的，較佳的為非支鏈的，且可視需要經取代。

用於本發明之適合的中鏈和長鏈脂肪酸三甘油酯可為天然，半合成或合成的，並可包括不同脂肪酸三甘油酯之混合物。適合用於本文之三甘油酯為市售之三甘油酯。

用於本文中較佳的脂肪酸三甘油酯有，例如市售商品名稱為ACOMED、MYRITOL、CAPTEX、NEOBEE M 5F、MIGLYOL 810、MIGLYOL 812、MIGLYOL 818、MAZOL、SEFSOL 860及SEFSOL 870之飽和中鏈脂肪酸三甘油酯。

特別有用的中鏈脂肪酸三甘油酯包括辛(C_8)酸，視需要可與癸(C_{10})酸混合，例如從50%至100%(w/w)辛酸及從0至50%(w/w)癸酸三甘油酯。適合的實例包括CAPTEX 355、

CAPTEX 200、CAPTEX 350、CAPTEX 850、CAPTEX 800、CAPTEX 8000、MIGLYOL 810、MIGLYOL 812及MIGLYOL 818(其亦可包含一亞麻油酸三甘油酯)。較佳的中鏈脂肪酸三甘油酯為CAPTEX 200及MIGLYOL 812。

適合之長鏈的脂肪酸三甘油酯可方便的從天然植物、蔬菜及魚油中獲得，例如鯊魚油、橄欖油、芝麻油、花生油、蓖麻油、紅花子油、葵花子油及大豆油，其可為其天然的狀態或經部分或完全氫化。大豆油係由油酸(25%)、亞麻油酸(54%)、次亞麻油酸(6%)、軟脂酸(11%)、硬脂酸(4%)三甘油酯所組成，而紅花子油係由油酸(13%)、亞麻油酸(76%)、硬脂酸(4%)、軟脂酸(5%)三甘油酯所組成。該等適合的長鏈脂肪酸三甘油酯中，主要的組份為C_{18}-飽和、單元不飽和或多元不飽和脂肪酸，較佳的為C_{18}-單元不飽和或多元不飽和脂肪酸。

應了解，若需要，中鏈及長鏈脂肪酸三甘油酯之混合物可藉由將本質上具有中鏈脂肪酸基團之三甘油酯與本質上具有長鏈脂肪酸基團之三甘油酯物理性混合來獲得，以製造出所欲比例之中鏈和長鏈脂肪酸三甘油酯之人工混合物。

用於本發明之適合的低HLB界面活性劑包括(但不限於)脂肪酸單及二甘油酯，及其混合物，其亦可包括小量重量比之游離脂肪酸。該單及二甘油酯可各自包括不同的脂肪酸單及二甘油酯之混合物。

適合的中鏈脂肪酸單及二甘油酯可由辛酸和癸酸形成。

適合的混合物包含從約50%至100%辛酸及從0至約50%癸酸單及/或二甘油酯。其適合的市售來源包括(但不限於)商品名稱CAPMUL(Karlsham Lipid Specialties, Columbus OH)之促進吸收低HLP界面活性劑，例如CAPUML MCM其包含單酸甘油酯(77.4%)、二酸甘油酯(21%)及游離甘油(1.6%)，與己酸(3.2%)、辛酸(66.8%)、癸酸(29.6%)、月桂酸(0.3%)及軟脂酸(0.1%)之脂肪酸組合物，而CAPMUL MCM C8，其具有單甘油酯(70-90%)、二甘油酯(10-30%)及游離甘油(2-4%)與包含至少98%辛酸(製造商數據)之脂肪酸組合物。

適合的長鏈脂肪酸單甘油酯包括單油酸甘油酯、單軟脂酸甘油酯及單硬脂酸甘油酯。適合的該等市售商品包括商品MYVEROL之產品，例如MYVEROL 18-92及18-99、MYVATEX及MYVAPLEX。另一項包含有用的長鏈脂肪酸單甘油酯之產品為ARLACEL 186，其除了單油酸甘油酯外，還包含了丙二醇(10%)。MYVEROL 18-99之主要的脂肪酸為油酸(61%)、亞麻油酸(21%)、次亞麻油酸(9%)及軟脂酸(4%)。在該等適合的長鏈單甘油酯中，主要的脂肪酸組份為為C_{18}-飽和、單元不飽和或多元不飽和脂肪酸，較佳的為C_{18}-單元不飽和或多元不飽和脂肪酸。此外，亦亦可使用二乙醯化及二琥珀酸化之單甘油酯，例如市售商品名MYVATEX SMG之產品。

亦可使用單脂肪酸二丙二醇酯。脂肪酸組成份可包括具有(較佳的)8至12個碳原子之飽和及不飽和脂肪酸。特別適合的市售辛酸及月桂酸之丙二醇單酯類有，例如由Nikko

Chemicals Co., Ltd.或Gattefossé製造之商品名SEFSOL 218、CAPRYOL 90及LAUROGLYCOL 90或Abitec所製造之CAPMUL PG-8。

較佳的，低HLB界面活性劑係具有從約2.5至約6之HLB值範圍，例如CAPMUL MCM之HLB值為約5.5。

適合的親脂相包含的油及低HLB界面活性劑，其存在量從約15%至約80%重量比之本發明總組合物量，較佳的係從約20至約70%重量比，更佳的係從約30%至60%重量比。

適合用於本發之高HLB界面活性劑包括(但不限於)抑制非離子流出物並因而增進吸收之界面活性劑，例如：

(a)脂肪酸聚氧乙烯酯，例如商品名MYRJ型之硬脂酸聚氧乙烯酯，如MYRJ 52(硬脂酸40聚氧乙烯酯)。其他相關的產品包括聚乙氧基飽和羥基脂肪酸，其可藉由將飽和羥基脂肪酸(例如C_{18}至C_{20}脂肪酸)與氧化乙烯或聚乙二醇反應來產生。適合本發明之實例包括本項技藝已知之市售商品，例如BASF公司之商品名SOLUTOL。特佳的為SOLUTOL HS15，例如由BASF technical leaflet MEF 151E(1986)製造，已知含有約70%重量比之12-羥基硬脂酸聚乙氧酯及約30%重量比之未酯化聚乙二醇組份；

(b)山梨醇酐單脂肪酸酯(聚山梨醇酯(polysorbate))，例如單及三月桂酯、硬脂酸酯及油酸酯，如商品名TWEEN之山梨醇酐單油酸酯，例如TWEEN 20、21、40、60、61、65、80、81及85，其中TWEEN 80(聚山梨醇酯80)為特佳的；

(c)天然或氫化蓖麻油及環氧乙烷之反應產物。天然或氫化蓖麻油可與環氧乙烷以約1:35至約1:60之莫耳比例反應，視需要可將聚乙二醇組份從產物中移除。各種該等界面活性劑可市面購得。特別適合之界面活性劑包括商品名CREMOPHOR之聚乙二醇-氫化蓖麻油，例如CREMOPHOR RH40(聚氧基40氫化蓖麻油)及CREMOPHOR EL(聚氧基35蓖麻油)；

(d)聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物及嵌段共聚物(block co-polymer)，例如已知及市售商品名PLURONIC、LUTROL及MONOLAN之布洛沙母(poloxamer)型態。該類之特佳的產品為BASF公司之PLURONIC F68(布洛沙母188)，其具有熔點約52℃及分子量約6800至8975；

(e)聚氧乙烯乙二醇長鏈烷基醇酯，例如聚氧乙烯乙二醇月桂酯；

(f)聚氧乙烯乙二醇長鏈烷基醇酯，例如PEG-單硬脂酸酯；及

(g)水溶性琥珀酸生育醇基聚乙二醇酯(TPGS)，例如聚合物號碼ca 1000之酯類，例如Eastman Fine Chemicals Kingsport, Texas, USA之VITAMIN E-TPGS。

本文所用之高HLB界面活性劑，較佳的係具有HLB值之範圍為13至20。

高HLB界面活性劑可含有約5至60%重量比之本發明總組合物，較佳的係從約10至50%重量比。

較佳的，低和高HLB界面活性劑之混合物中具有HLB值之範圍係從約7至約15，更佳的係從約8至約13。

親水性組份典型的係聚具有至少1 g/100 mL或更高之水溶解度，例如於25℃至少5 g/100 mL。較佳的可快速將活性成份和水混合。該混合可以例行的試驗來檢測，例如以各種層析法，如氣體層析法(GC)。方便的，該親水性組份或相亦可與有機溶劑(例如醚類)混溶。一般而言，親水性組份可包含一促進吸收之醇類，例如可與水混溶之醇，例如無水乙醇、甘油、1,2-丙二醇之甘油或多醇(例如聚烷醇)、聚伸烷基醇單醚例如transcutol或其組份之混合物。較佳的，本發明親水性組份包含聚伸烷基醇，更佳的係包含聚(C_2-C_3)-伸烷基醇。典型的實例為聚乙二醇，例如具較佳的分子量200-1000道爾頓，更佳的為200-400道爾頓。特佳的親水性組份為聚乙二醇300(PEG 300)。

親水性組份之存在量係從約1至約20%重量比之本發明總組合物量，較佳的係從約3至約10%重量比。

較佳的，該親脂性、親水性組份及高HLB界面活性劑之相對比例係在「微乳劑」區域之標準三向圖中。這些相圖可如GB 2,222,770及國際PCT專利申請案第WO 96/13273號中描述之習用的方法來製作。

各種相態可視需要含有另外的成份，例如(但不限於)：

(a)脂質，例如磷脂質，特別是卵磷脂，例如大豆卵磷脂、蛋卵磷脂或蛋磷酯、膽固醇或長鏈脂肪酸例如油酸；

(b)抗氧化劑，例如沒食子酸正丙酯、丁基羥基甲氧苯(BHA)及其混合異構物、δ-α-生育醇及其混合異構物、抗壞血酸、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸甲酯及檸檬酸(單

水合物)，例如低於3%，較佳的係低於1%(w/w)之量；

(c)膽鹽，例如其鹼金屬鹽類，例如牛磺膽酸鈉；

(d)安定劑，例如羥丙基纖維素，例如低於3%，較佳的係低於1%(w/w)之量；

(e)抗微生物劑，例如苯甲酸(鈉鹽)；

(f)琥珀酸二辛酯、磺基琥珀酸鈉二辛酯或硫酸鈉月桂酯；

(g)單及二脂肪酸丙二醇酯，例如二辛酸、二月桂酸、羥基硬脂酸、異硬脂酸、月桂酸、蓖麻油酸丙二醇酯等，其中市售商品名稱為Miglyol 840及Imwitor 408之丙二醇辛酸二酯為特佳的；

(h)蛋白酶抑制劑例如抑肽酶(aprotinin)。

較佳的，由本發明微乳劑前濃縮液稀釋產生的o/w微乳劑之乳滴或粒子直徑，例如，以雷射光散射技術來測量，其數量平均直徑係小於150 nm，更佳的係小於100 nm，又更佳的係小於50 nm，最佳的係小於約10至35 nm的範圍。

簡單的試驗，例如對染劑溶解性、水中分散性及導電性測量，皆可用來測量該微乳劑是o/w或w/o型。水溶性的染劑可分散於o/w微乳劑中，同時並可保持其原來的w/o微乳劑形式。同樣的，o/w微乳劑一般可分散於水中，然而w/o微乳劑通常則不能。此外，o/w微乳劑可導電而w/o微乳劑則不能。該系統同向性(isotropic)的本質，可以偏振光進行檢測來確認。本質為膠體之微乳劑，在偏振光的檢測下係為同向性的，因此為非雙折射的。

本發明之微乳劑濃縮液，較佳的為w/o微乳劑之形式，其

為當各組份接觸時自發性或實質上自發性的形成，並不需要提供實質的能量。例如，在缺乏高剪能(如給予均質化及/或微流體化或其他機械攪拌)時。因此，該微乳劑前濃縮液隨時可用簡單的方法混合適當的量，若需要確切的充分混合，則可緩和的混合或攪拌。較佳的，該治療劑係直接或以其稀釋儲存溶液的方式溶解於親水相中，然後加入事先混合的油和低HLB界面活性劑之組合物混合後，接著加入高HLB界面活性劑或顛倒添加的順序亦可。另一種選擇為，可先將油、低HLB界面活性劑、高HLB界面活性劑和親水性組份混合，製備不含藥物的微乳劑前濃縮液，然後再於該組合物中加入治療劑。在製備微乳劑前濃縮液時，可能需要較高的溫度(40-60℃)以溶解所有的組份，較佳的系統係在室溫下調配。

如本文所定義，活性成份或治療劑係指任何具有腎素抑制劑活性之δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺衍生物，其可在體外或活體內以本項技藝之標準試驗來檢測，例如以美國專利第5,559,111號所揭示的試驗。該δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺衍生物可根據文獻之製程來製備，例如美國專利第5,559,111號所揭示的製程。

在一較佳的方面，本發明係提供包含至少一種增進吸收賦形劑之微乳劑前濃縮液形式之醫藥組合物，該組合物可自發性分散於w/o微乳劑，並可進一步稀釋於水性媒劑中，例如胃液，轉化成o/w微乳劑，且δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑可以口服投藥並保有其生物活性，因而

可克服早期調配物中δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑低生物可利用性之缺點。

因此，本發明提供了治療高血壓、動脈硬化、不穩定冠心病、充血性心衰竭、心臟肥大、心肌纖維化、心肌梗塞、心臟舒張功能不全、慢性腎臟病、肝硬化、糖尿病之併發症例如腎病變、血管病變、冠狀動脈疾病、血管形成術後之動脈再狹窄、高眼壓、青光眼、不正常血管增生、皮質醛酮分泌過多症、認知損傷、阿茲海默症、失智症、焦慮狀態及認知障礙之方法，該方法包括於需要的病患身上投予一有效治療量之前文所定義之醫藥組合物。

若需要，本發明之醫藥組合物較佳的係組合成單位劑型，例如將其填入可口服之膠囊中。該膠囊可為軟式或硬式明膠膠囊。其中組合物係為單位劑型，每個單位劑量，適合的係含有從0.1至300 mg的活性成份，較佳的係介於100至150 mg之活性成份，更佳的係介於10至100 mg，例如15 mg或75 mg。該等單位劑型係依特定的治療目的、治療階段及其類似狀況，每天投予1至5次。然而若需要，該組合物可為飲用溶液的形式，並可包含水或其他水性系統，例如牛乳、果汁(葡萄柚汁除外)及其類似物，以提供一適合飲用的如膠體系統，例如以1:10至約1:100來稀釋。

本發明進一步係關於如本文上述之醫藥組合物，可作為醫藥品之用。

最後，本發明係提供前文所定義之脂肪酸三甘油酯、低HLB界面活性劑、高HLB界面活性劑、親水性組份及治療

劑之用途，其係作為製造醫藥品之用。

因此，本發明係關於本文所描述之醫藥組合物用於製造供治療由腎素活性所傳導之症狀之醫藥品，較佳的係用於治療高血壓、動脈硬化、不穩定冠心病、充血性心衰竭、心臟肥大、心肌纖維化、心肌梗塞、心臟舒張功能不全、慢性腎臟病、肝硬化、糖尿病之併發症例如腎病變、血管病變、冠狀動脈疾病、血管形成術後之動脈再狹窄、高眼壓、青光眼、不正常血管增生、皮質醛酮分泌過多症、認知損傷、阿茲海默症、失智症、焦慮狀態及認知障礙。

本發明之組合物，例如於實例中說明之組合物，以標準的安定性試驗，顯示具有良好的安定性，例如具有保存安定期至高達一、二或三年，甚至更長。本發明膠體前濃縮液形式之組合物，特別是w/o前濃縮液，會產生安定的水性膠體，例如o/w微乳劑，其安定性可高達一天，甚至更長。

上述說明完全揭示本發明，包括其較佳的實施例。特別揭示於本文之較佳實施例其修正及改良係在下列的申請專利範圍中。不需進一步詳盡闡述，咸信熟習本項技藝者，使用先前之說明，可完全應用本發明。因此，本文之實例僅是用於說明而並非在任何方面限制本發明之範圍。

示例之微乳劑前濃縮液，一般可先將適量治療劑(例如阿利吉侖)，溶解於親水性組份(例如PEG 300)中，若需要可攪拌，而得到一完全溶液。然後將含有藥劑之親水相加到適量的(重量比)油和低HLB界面活性劑之混合物中，然後再加入高HLB界面活性劑並緩和攪拌。另一種選擇為，將含有

藥劑之親水相加到高HLB界面活性劑中，接著完全混合後將其加到油和低HLB界面活性劑之混合物中。若需要，然後將含有藥物之微乳劑前濃縮液，以對應的無藥物微乳劑稀釋，調整至藥物的濃度。

實例1

阿利吉侖(aliskiren)	75.00 mg
聚山梨醇酯(polysorbat 80)(TWEEN 80)	212.50 mg
PEG 300	42.50 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	166.67 mg
辛酸	56.67 mg

實例2

阿利吉侖(aliskiren)	75.00 mg
15羥基硬脂酸-聚乙二醇酯(SOLUTOL HS 15)	233.75 mg
PEG 300	21.25 mg
三辛酸/癸酸甘油酯(MIGLYOL 812)	166.67 mg
辛酸	56.67 mg

實例3

阿利吉侖(aliskiren)	75.00 mg
15羥基硬脂酸-聚乙二醇酯(SOLUTOL HS 15)	212.50 mg
PEG 300	21.25 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	127.50 mg
辛酸	63.75 mg

實例4

阿利吉侖(aliskiren)	75.00 mg

15羥基硬脂酸-聚乙二醇酯(SOLUTOL HS 15)	212.50 mg
PEG 300	21.25 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	127.50 mg
辛酸之單/二甘油酯(CAPMUL MCM C8)	63.75 mg

實例5

阿利吉侖(aliskiren)	15.00 mg
15羥基硬脂酸-聚乙二醇酯(SOLUTOL HS 15)	344.75 mg
PEG 300	49.25 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	394.00 mg
辛酸	197.00 mg

實例6

阿利吉侖(aliskiren)	15.00 mg
15羥基硬脂酸-聚乙二醇酯(SOLUTOL HS 15)	443.25 mg
PEG 300	49.25 mg
三辛酸/癸酸甘油酯(MIGLYOL 812)	328.33 mg
辛酸	164.17 mg

實例7

阿利吉侖(aliskiren)	15.00 mg
15羥基硬脂酸-聚乙二醇酯(SOLUTOL HS 15)	492.50 mg
PEG 300	49.25 mg
CAPRYOL 90	295.50 mg
辛酸之單/二甘油酯(CAPMUL MCM C8)	147.75 mg

實例8

阿利吉侖(aliskiren)	15.00 mg

聚山梨醇酯(polysorbat 80)(TWEEN 80)	394.00 mg
PEG 300	98.50 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	328.33 mg
辛酸之單/二甘油酯(CAPMUL MCM C8)	164.17 mg

實例9

阿利吉侖(aliskiren)	15.00 mg
聚山梨醇酯(polysorbat 80)(TWEEN 80)	344.75 mg
PEG 300	98.50 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	361.17 mg
辛酸之單/二甘油酯(CAPMUL MCM C8)	180.58 mg

實例10

阿利吉侖(aliskiren)	15.00 mg
維他命E-TPGS	394.00 mg
PEG 300	98.50 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	328.33 mg
辛酸之單/二甘油酯(CAPMUL MCM C8)	164.17 mg

實例11

阿利吉侖(aliskiren)	15.00 mg
維他命E-TPGS	197.00 mg
PEG 300	98.50 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	459.67 mg
辛酸之單/二甘油酯(CAPMUL MCM C8)	229.83 mg

實例12

阿利吉侖(aliskiren)	15.00 mg

維他命E-TPGS	295.50 mg
PEG 300	98.50 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	394.00 mg
辛酸之單/二甘油酯(CAPMUL MCM C8)	197.00 mg

實例13

阿利吉侖(aliskiren)	15.00 mg
維他命E-TPGS	344.75 mg
PEG 300	98.50 mg
二辛酸/癸酸丙二醇酯(CAPTEX 200)	361.17 mg
辛酸之單/二甘油酯(CAPMUL MCM C8)	180.58 mg

五、中文發明摘要：

本發明係關於口服投藥之醫藥組合物，其包含一δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑作為活性成份。特而言之，本發明係關於微乳劑前濃縮液形式之蓋侖氏(galenic)調配物，其包含該活性成份及至少一種促進吸收之賦形劑，而前濃縮液係提供可自動分散之油基(water-in-oil)微乳劑，其可進一步稀釋於水性媒劑中(例如胃液)，轉變成水基(oil-in-water)微乳劑。本發明亦關於其製備方法及其作為醫藥品之用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種口服投藥之醫藥組合物，其係於一可促進吸收之載體媒劑中含有一δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑，而該載體媒劑含有：

(a)一親脂性組份；

(b)一高HLB界面活性劑；及

(c)一親水性組份；

其組合物因混合而形成一安定的微乳劑前濃縮液。

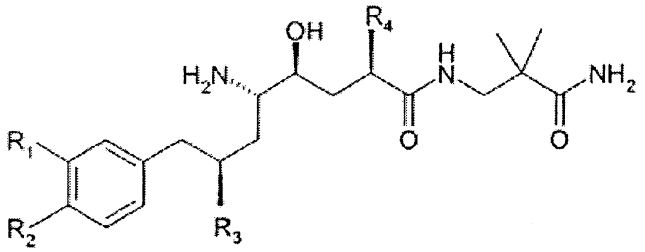
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該親脂性組份係含有一低HLB界面活性劑。

3. 如請求項2之醫藥組合物，其中該親脂性組份係包含一以中鏈或長鏈脂肪酸或其脂肪酸之混合物為基礎之低HLB界面活性劑，及一中鏈或長鏈的脂肪酸三甘油酯或其三甘油酯之混合物之油脂。

4. 如請求項3之醫藥組合物，其中該親脂性組份係包含一以中鏈脂肪酸或其脂肪酸之混合物為基底之低HLB界面活性劑，及一中鏈的脂肪酸三甘油酯或其三甘油酯之混合物之油脂。

5. 如請求項4之醫藥組合物，其中該微乳劑前濃縮液為油基微乳劑形式，其經投予或以水性媒劑稀釋後，可自發性的轉變為水基微乳劑。

6. 如請求項4之醫藥組合物，其中該δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑具有下列之化學式



(I)

其中R_1為C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基；R_2為C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基；且R_3和R_4係個別為支鏈的C_{3-4}烷基；或其醫藥上可接受之鹽類。

7. 如請求項6之醫藥組合物，其中該δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑為式(I)之化合物，其中R_1為3-甲氧基丙氧基；R_2為甲氧基；且R_3和R_4為異丙基；或其醫藥上可接受之鹽類。

8. 如請求項7之醫藥組合物，其中該δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑為(2S,4S,5S,7S)-5-胺基-4-羥基-2-異丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-8-甲基-壬酸(2-胺甲醯基-2-甲基-丙基)-醯胺半延胡索酸酯。

9. 如請求項8之醫藥組合物，其中該微乳劑前濃縮液為油基微乳劑形式，其經由投予或以水性媒劑稀釋後，可自發性的轉化為水基微乳劑。

10. 如請求項6之醫藥組合物，其中該親脂性組份之中鏈脂肪酸，係具有8至12個碳原子。

11. 如請求項10之醫藥組合物，其中該油脂係選自二辛酸/癸酸丙二醇酯及三辛酸/癸酸甘油酯。

12. 如請求項6之醫藥組合物，其中該低HLB界面活性劑具有HLB值之範圍係自約2.5至約6。

13. 如請求項6之醫藥組合物，其中該高HLB界面活性劑具有HLB值之範圍係自約13至約20。

14. 如請求項13之醫藥組合物，其中該高HLB界面活性劑係選自聚山梨糖醇酯80、15羥基硬脂酸-聚乙二醇酯、維他命E-TPGS及聚氧基40氫化蓖麻油。

15. 如請求項6之醫藥組合物，其中該親水相係包含PEG 300。

16. 如請求項15之醫藥組合物，其中該親脂性組份之中鏈脂肪酸，係具有8至12個碳原子。

17. 如請求項16之醫藥組合物，其中該低HLB界面活性劑具有HLB值之範圍係自約2.5至約6。

18. 如請求項17之醫藥組合物，其中該高HLB界面活性劑具有HLB值之範圍係自約13至約20。

19. 如請求項18之醫藥組合物，其中該δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑為式(I)之化合物，其中R_1為3-甲氧基丙氧基；R_2為甲氧基；且R_3和R_4為異丙基；或其醫藥上可接受之鹽類。

20. 如請求項19之醫藥組合物，其中該油脂係選自二辛酸/癸酸丙二醇酯及三辛酸/癸酸甘油酯。

21. 如請求項19之醫藥組合物，其中該高HLB界面活性劑係選自聚山梨糖醇酯80、15羥基硬脂酸-聚乙二醇酯、維他命E-TPGS及聚氧基40氫化蓖麻油。

22. 如請求項19之醫藥組合物，其中該δ-胺基-γ-羥基-ω-芳基烷酸醯胺腎素抑制劑為(2S,4S,5S,7S)-5-胺基-4-羥基-2-異丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲基]-8-甲

基-壬酸(2-胺甲醯基-2-甲基-丙基)-醯胺半延胡索酸酯。

23. 如請求項22之醫藥組合物，其中該油脂係選自二辛酸/癸酸丙二醇酯及三辛酸/癸酸甘油酯。

24. 如請求項23之醫藥組合物，其中該高 HLB界面活性劑係選自聚山梨糖醇酯80、15羥基硬脂酸-聚乙二醇酯、維他命E-TPGS及聚氧基40氫化蓖麻油。

25. 如請求項24之醫藥組合物，其中該微乳劑前濃縮液為油基微乳劑形式，其經由投予或以水性媒劑稀釋後，可自發性的轉化為水基微乳劑。

26. 一種治療高血壓、動脈硬化、不穩定冠心病、充血性心衰竭、心臟肥大、心肌纖維化、心肌梗塞、心臟舒張功能不全、慢性腎臟病、肝硬化、糖尿病之併發症例如腎病變、血管病變、冠狀動脈疾病、血管形成術後之動脈再狹窄、高眼壓、青光眼、不正常血管增生、皮質醛酮分泌過多症、認知損傷、阿茲海默症、失智症、焦慮狀態及認知障礙之方法，該方法包括於需要的病患身上投予一有效治療量之如請求項1至24或25之醫藥組合物。

27. 如請求項1至24或25之醫藥組合物，其係用作醫藥品。

28. 一種如請求項1至24或25之醫藥組合物在作為製造供治療與腎素活性相關症狀之醫藥品的用途。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)