

申請日期	Po. 4. 20
案 號	Po 10 P551
類 別	ABIK ³¹ / ₁₆ ; ABIP ³ / ₀₆

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	芬諾纖維酸酯(FENOFIBRATE)之噴霧乾燥法與組成物
	英 文	SPRAY DRYING PROCESS AND COMPOSITIONS OF FENOFIBRATE
二、發明 人	姓 名	(1)蓋瑞·派斯 (2)愛華賀許 K. 米須拉 (3)波爾-亨利·古瓦奇 (4)羅伯特 A. 史諾 (5)英杜·派瑞克
	國 籍	(1)澳 洲(2)印 度(3)法 國(4)加拿大(5)美 國
三、申請人	住、居所	(1)美國北卡羅萊納州羅里·杭特路6913號 (2)加拿大魁北克佛杜恩·艾樂斯德索斯·加斯匹670號 (3)加拿大魁北克蒙特里·珍尼-曼西10420號 (4)美國賓州西察斯特·克拉汀巷118號 (5)美國北卡羅萊納州夏沛爾丘·布克灣路2558號
	姓 名 (名稱)	美商·RTP製藥股份有限公司
三、申請人	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國北卡羅萊納州杜罕·南亞斯頓街4364號
三、申請人	代 表 人 姓 名	蓋瑞 W. 派斯

裝

訂

線

(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
美			
	2000,09,20	60/234,186	
	2000,10,20	60/241,761	
	2001,02,22	60/270,157	

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(1)

發明背景

本發明係關於一種新穎噴霧乾燥法，其用於製備包含有磷酯安定芬諾纖維酸酯小顆粒之藥學組成物。本發明也關於數種如本方法製備之噴霧乾燥粉末化組成物，以及由該粉末化組成物製備之芬諾纖維酸酯藥劑形式(膠囊、錠、粉末、粒與分散劑)。該粉末化組成物與藥劑型式可使用於治療失常脂血症與失常脂蛋白血症，且當口服投予時其具有之優勢為其提供芬諾纖維酸酯活性物種生物有效率在進食與斷食病患間降低之變異性。

在一較佳之態樣中，本發明係關於一種用於製備包含有固態芬諾纖維酸酯微顆粒之口服投予之藥學組成物之方法，其包含一種芬諾纖維酸酯勻漿化熔態小滴水性懸浮液之成型，其係在磷脂表面活性物質存在之狀態中並經由其安定，且隨後在一填充劑存在之狀態中噴霧乾燥該熔態小滴，以在乾燥之填充劑中形成如粉末之固態微粒。該粉末更可處理為口服投予藥劑形式，如膠囊、錠、粉或粒，其提供需要經由芬諾纖維酸酯治療之斷食人類病患一治療上有效量之芬諾纖維酸酯活性物種，其大於80%之經由該相同含量提供予該同一病患之芬諾纖維酸酯活性物種之量，而該病患進食1000卡中至少50%來自脂肪。

本發明也關於一種治療哺乳動物中失常脂血症與失常脂蛋白血症之方法，其包含投予該哺乳動物一治療有效口服藥劑型式，其包含經由一種磷脂界面活性物質安定之固態水難溶性纖維酸酯微顆粒，且其如本發明之方法製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

，其中該藥劑型式在斷食狀態中之該哺乳動物血液中提供一治療上有效量之纖維酸酯活性物種，其至少為經由該藥劑型式提供予進食狀態該病患血液中之該纖維酸酯活性物種曲線下面積含量之90%。

本發明也關於多種包含有如本發明方法製備之磷脂安定芬諾纖維酸酯小顆粒之新穎藥學組成物，其在口服投予時，提供芬諾纖維酸酯活性物種生物有效率在進食與斷食病患間體內降低之變異性。本發明特別地關於一種包含有固態芬諾纖維酸酯微顆粒之口服投用之藥學組成物，其係在磷脂界面活性物質存在之狀態中製備且經其安定，其中該組成物之治療上有效量對需要經由該纖維酸酯治療之人類病患提供一定量之纖維酸酯活性物種，其與病患服用之食物含量無關。

本發明也關於一種藥學組成物之一種口服藥劑型式，其包含一種羥甲戊二醯輔酶A(HMG-CoA)還原酶抑制劑或抑胃酶胺酸之結合物，以及經由磷脂界面活性物質安定之芬諾纖維酸酯噴霧乾燥微顆粒，以及如本發明方法製備之一種碳水化合物類填充劑，其中該藥劑型式提供一治療上有效藥量之抑胃酶胺酸予需要經由該抑胃酶胺酸與芬諾纖維酸酯治療之病患，以及一治療上有效定量之芬諾纖維酸酯活性物種予斷食時之該病患，其至少為80%，特別至少為85%之定量芬諾纖維酸酯活性物種，特別是芬諾纖維酸酯活性物種之曲線下面積量，其係經由該含量提供予進食包含有脂肪餐飲之該病患，特別是當該病患食用之1000

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

卡中至少50%來自脂肪時。

長久以來已知許多疏水性藥物之生物有效率可以增進，如果該藥物與食物投予，即藥物之攝入血液中或身體其他部分顯示一食物效應。病患時常被指示在用餐時間服藥，或是與食物服用。食物效應之各式解釋更包含：延緩之胃部淨空，使得更多藥物在到達小腸之前溶解，因此在小腸之專一吸收位置中產生較長之停留時間；經由食物之藥物直接作用與溶解，特別是經由如脂肪與脂質之疏水性食物成分；在肝臟血流中與食物相關之增加，形成第一通路代謝之下降；以及可以改進藥物溶解度之胃腸分泌物之增加。

含有一種如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯組成物藥劑型式與定量已在市場上銷售，且被開方為治療失常脂血症與失常脂蛋白血症。失常脂血症與失常脂蛋白血症於此被定義為包含選自於由高膽固醇血症、總膽固醇之不正常與升高之位準、血漿膽固醇之不正常與升高之位準、三酸甘油酯之不正常與升高之位準、高三酸甘油酯血症、脂蛋白之不正常位準、低密度脂蛋白(LDL)之不正常與升高之位準、極低密度脂蛋白之不正常與升高之位準、高密度脂蛋白之不正常與升高之位準、高脂血症、高乳糜微粒血症、乳糜微粒之不正常位準、相關之失常與相關之結合所構成之群組中，如敘述於The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice, Blood Lipids and Coronary Heart Disease, Second Edition, A.M. Gotto et al, International Lipid Information

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

Bureau, New York, NY, 2000, 於此被併入本文以為參考文獻。

血清膽固醇、三酸甘油酯或二者之升高為高脂血症之特徵。專一異常性之區分通常需要病患血清中專一脂蛋白部分之鑑定。脂蛋白轉運血清脂質，並經由其密度與电泳移動率鑑定。乳糜微粒為脂蛋白之中最大且密度最低者。依增加密度與減少體積之順序，其他脂蛋白包含極低密度脂蛋白(VLDL或pre-beta)、中間低密度脂蛋白(ILDL或broad-beta)、低密度脂蛋白(LDL或beta)以及高密度脂蛋白(HDL與alpha)。三酸甘油酯主要經由乳糜微粒與極低密度脂蛋白傳送。膽固醇主要經由低密度脂蛋白轉運。高脂血症類型包含I型、IIa型、IIb型、III型、IV型與V型。這些型之特徵可以經由如相對於脂質(膽固醇與三酸甘油酯)以及敘述於上之脂蛋白之正常位準鑑定。高脂血症型列於下方表1，其中「+」表示輕微上升之位準，「++」表示上升之位準，「-」表示輕微下降之位準，「--」表示下降之位準，所有均相對於正常位準。表中之資料衍生自Drug Facts and Comparisons, 52nd Edition (1998)頁1066。治療存在列於表1中之多種症狀之一之病患，係經由本發明之藥劑型式之治療方法與組成物，其導致病患脂肪與脂蛋白升高之位準之下降。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

表1. 高脂血症型作為相對脂質與脂蛋白位準之功能						
	I	IIa	IIb	III	IV	V
高脂血症型						
脂質						
膽固醇	N+	++	++	N++	N+	N++
三酸甘油酯	++	N	++	N++	++	N++
脂蛋白						
乳糜微粒	++	N	N	N	N	++
極低密度脂蛋白 (VLDL, pre-beta)	N+	N-	++	N+	++	++
中間低密度脂蛋白 (IDL, broad-beta)				++		
低密度脂蛋白(LDL, beta)	--	++	++	++	N-	--
高密度脂蛋白 (HDL, alpha)	--	N	N	N	N-	--

纖維酸酯在治療脂質失常中使用為脂質調控試劑，其包含芬諾纖維酸酯(商標名稱TRICOR)、比薩纖維酸酯(商標名稱BEZALIP)、克羅纖維酸酯(商標名稱ATROMID-S)、健菲布旨(商標名稱LOPID)與西普纖維酸酯。

纖維酸酯可以做為藥物原，且在體內代謝以提供多種種類，其在治療高脂血症中為活性物種。在血漿中發現之芬諾纖維酸酯之主要代謝物為芬諾纖維酸，其為一種具有消失半生期約20小時之纖維酸酯活性物種。芬諾纖維酸經由有力地抑制三酸甘油酯合成降低血漿三酸甘油酯，導致釋放至循環系統中之極低密度脂蛋白之降低。芬諾纖維酸也刺激富含三酸甘油酯脂蛋白(極低密度脂蛋白)之分解代謝。病患血液中芬諾纖維酸之偵測含量之測量可以反映

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明(6)

芬諾纖維酸酯吸收之效率。

芬諾纖維酸酯也降低高尿血症與正常個體中之血清尿酸位準，其係經由增加排泄含有尿酸之尿液。本發明之組成物也可使用於降低尿酸位準。

芬諾纖維酸酯或1-甲基乙基2-[4-(4-氯苯甲醯)酚氧]-2-甲基-丙酸酯為水難溶性化合物之實例。此為含有一對-氯苯基團與一對-異丙基氧羧酸異丙氧苯團之苯酚，二者均為實質上之疏水性團。芬諾纖維酸酯報導之熔點範圍為79到82°C (Physicaian's Desk Reference, 1999 Edition、頁477)，其高於對稱地非取代之苯酚，其報導之熔點範圍為48到51°C，但是低於對稱地取代的4,4'-二氯苯酚，其報導之熔點範圍為144到146°C (Aldrich Chemical Co. catalog, 1999)。

芬諾纖維酸酯作用如一種有力的脂質調節試劑，其提供優於現存纖維酸酯類藥物之獨一的與重要的臨床優點。芬諾纖維酸酯在高三酸甘油酯血症病患中形成血漿三酸甘油酯位準之實質的降低，並在高膽固醇血與混合之失常脂血症病患中形成血漿膽固醇與低密度脂蛋白-膽固醇之降低。

芬諾纖維酸酯為一種藥物原，其經由組織吸收並隨後由血漿酯酶水解為芬諾纖維酸，其係活性代謝物或活性物種。芬諾纖維酸，負責藥學上之活性，具有約20小時之血漿半生期。芬諾纖維酸酯為一種水難溶性藥物，特別地不溶於水中。其在正常情況中吸收困難且易變，而目前開

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

方為與食物服用。

已有多種改進芬諾纖維酸酯藥劑型式之方式，其致力於增加該藥劑之生物有效率以及從此而得之有效度。然而，仍需要使用一種藥劑型式，其可以實質上降低或克服斷食中病患之藥劑生物有效率與進食中病患之藥劑生物有效率之間的差異。

芬諾纖維酸酯是第一種可接受的藥學上的藥劑型式(Lipidil®)，其係由硬明膠膠囊所構成，其包含有芬諾纖維酸酯、乳糖、預明膠化澱粉與硬脂酸鎂。在口服投予後，在一餐期間，約60%此傳統型式之該藥劑可有效地被吸收並在血液中被發現為芬諾纖維酸(Weil et al., The metabolism and disposition of 14C-fenofibrate in human volunteers, Drug, Metabol. Dispos. Biol. Fate. Chem., 18(1990)115-120)。

歷史上，為了增進腸部吸收，其他藥學上的藥劑型式被引用(Lipidil Micro®)。歐盟專利申請330,532與美國專利4,895,726揭露一種芬諾纖維酸酯組成物，其中芬諾纖維酸酯粉末與一種固態濕化試劑共微粒化。硫酸月桂醇鈉經說明做為選定之濕化試劑。如此方法獲得之共微粒化粉末混於添充有醑劑之膠囊，如乳糖、澱粉、交聯之聚乙炔吡咯啉酮(PVP)與硬脂酸鎂。比較該形式(Lipidil Micro®)與傳統型式(Lipidil®)之研究已顯示具有前者之生物有效率有統計上顯著的增加。參考本專利之芬諾纖維酸酯形式目前在美國可得之來源商標名稱為 TRICOR

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明(8)

MICRONIZED®。

歐盟專利申請724,877揭露與一種濕化試劑共微化之芬諾纖維酸酯粉末，該試劑與維他命E成分(生育酚及／或其有機酸酯)有關，其係使用於治療或防止與脂蛋白氧化有關之失調。

美國專利4,800,079揭露一種具有芬諾纖維酸酯調控釋放之粒狀型式藥物組成物。各粒包含內部核、以芬諾纖維酸酯為基礎之層以及保護層。芬諾纖維酸酯係存在於區域範圍不大於30微米之微晶微顆粒形式中

美國專利4,961,890揭露一種用於製備一種調控釋放形式之方法，其在一中間層中含有芬諾纖維酸酯，其係在多層層內部基質中之微晶微顆粒形式中(直徑小於30微米)。

歐盟專利申請757,911說明一種芬諾纖維酸酯藥學上之藥劑型式，其中芬諾纖維酸酯係在二乙烯甘油一乙醚(EMDG)之溶液中，其為一種非離子性界面活性劑。

歐洲專利公開案EP0793958A2揭露一種應用芬諾纖維酸酯以製造一種芬諾纖維酸酯固態藥劑型式之方法，其包含有一種界面活性試劑與聚乙烯吡咯啉酮，其中芬諾纖維酸酯顆粒混於一種聚乙烯吡咯啉酮溶液中。由此獲得之該混合物以一種或多種界面活性試劑之水性溶液粒化，且由此產生之該粒經乾燥。

歐洲專利申請904,781說明一種在熔態芬諾纖維酸酯散解劑中製造粒狀固態分散劑之方法，其係經由將一固態

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

分散試劑摻混於熔態芬諾纖維酸酯中，並在一匣中冷卻並固化該大量混合物，且隨後通過一篩網研磨該固體以產生粒。散解劑包含有如澱粉之聚合物、可沙美素鈉、澱粉羥乙酸钠與可索維酮。該散解劑緩慢的膨脹並溶解於水性介質中。當如本實例中之可索維酮經交聯時，一聚合性散解劑更不會均勻地溶於熔態藥物中，但是最佳係在熔態芬諾纖維酸酯中形成微區域。此外，聚合性材料可顯示相分離現象，其係在當其分散在其中具有不完全相容之物質中時。此部份揭露於Sheu, M. T.等人之「Characterization and dissolution of fenofibrate solid dispersion systems」, Int. J. Pharm. (1994), 103(2), 137-46，其係使用不同掃描型卡計測量法發現芬諾纖維酸酯無法與聚(乙烯吡咯啉酮)相容。因此，在該熔解物中製備大量混合物，接著固化與碾磨，導致粒中有非均勻之分佈與組成物。其可以反向影響該活性成分之生物有效率。

美國專利4,800,079揭露一種用於化合物微粒化之方法，該化合物在水中具有低溶解度，該方法係經由短暫地暴露該化合物於一高於其相對熔點之溫度，在一水性或有機相中以擾動的方式分散該化合物，而且隨後冷卻該相以形成一精製之顆粒分散劑。然而，需強調的是(第2欄，第1-9行)某些物質且特別是芬諾纖維酸酯在不含有機溶劑時完全經不起加工，因為其水性分散劑會黏聚而且無法尺寸化。因此，在美國專利5,700,471之實例2中，芬諾纖維酸酯並非直接分散在水中，而是首先溶解在一起超過4倍之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (10)

水溶混有機溶劑(異丙醇)中，其在接續步驟中必須被移除。有機溶劑可能具有可燃燒之風險，對操作人員有暴露之危險，潛在的環境問題，以及關於其儲存、最終自一形式中移除與處置時增加之花費。因此，所欲的是在可能之處克服有機溶劑之使用。

美國專利 4,800,634 揭露一種酞劑系統之製造方法，其包含用於經口投予之一種藥學活性物質，其在一水性、膠態懸浮液中由脂質納米小丸所構成。該方法包含形成一種混合物之熔態物，其包含至少一種界面活性劑、一種藥學活性物質、與至少一種脂質，在高於該脂質熔點之溫度在一水性溶液之中分散該熔態混合物，以形成脂質納米小丸，並在低於該脂質熔點時冷卻該懸浮液。動物與植物脂質，如羊毛脂與其他氫化形式，均可在本方法中被採用，但是氯仿之使用在引用 phospholipon 100H 之實例中被提及。該藥學有效物質可以在熔態形式中添入熔解之脂質，或溶解或分散在熔態脂質中。

美國專利 4,895,726 揭露一種芬諾纖維酸酯明膠膠囊藥劑型式，其包含有一種芬諾纖維酸酯顆粒與一種固態界面活性劑構成之共微粒化混合物。該藥劑型式顯示其增進之溶解速率，與芬諾纖維酸酯之生物有效率，其超過單獨之微粒化芬諾纖維酸酯以及接續與固態界面活性劑混合之微粒化芬諾纖維酸酯。然而，該界面活性劑必須是一種固體，如此其才可被微粒化，而且在該顆粒型式中之該微粒化界面活性劑並不會均勻地並置在芬諾纖維酸酯顆粒表面

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(11)

上或塗佈於該表面上。

美國專利6,180,138揭露一種用於製備一種固態形式之脂質調控試劑之方法，其包含有具有強化之溶解與吸收特徵之芬諾纖維酸酯，其中該脂質調控試劑之微粒化混合物，與任擇地一種或多種酞劑，懸浮在一界面活性劑溶液中，經由噴霧乾燥法乾燥，任擇地粒化，並且任擇地轉換成已精製之膠囊或錠劑藥劑型式。

WO 97/13503揭露一種合成納米顆粒組成物之方法，其係在一種有機溶劑或溶劑／水中結合一種試劑與一種基質，以形成一種組成物混合物，且隨後噴霧乾燥以移除溶劑。

WO 00/40220揭露一種用於製造微顆粒之方法，其經由在一有機溶劑中溶解一種水不溶性藥物並在一有機溶劑中溶解一種水溶性聚合物，混合該二種溶液，並噴霧乾燥以獲得微顆粒。為了增加藥物之生物有效率，顆粒與油脂相混合。

美國專利5,545,628揭露一種在硬明膠膠囊中之熔解以及冷卻之藥學組成物，其係用於治療高脂血症及／或高膽固醇血症。該組成物含有芬諾纖維酸酯，一種或多種聚乙二醇甘油酯，以及任擇地其他聚烯乙二醇聚合物，其添入係用以調整HLB值、熔點與安定度。該組成物提供芬諾纖維酸酯增加之生物有效率，其係與芬諾纖維酸酯之前之市面銷售之形式相比(即非共微粒化之Lypantyl 200 RTM，以及共微粒化之Lypantyl 200 M.RTM)。芬諾纖維酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

商業上可得之形式，如 TRICOR Micronized，顯示一食物效應，例如芬諾纖維酸酯之服用含量，以及代謝為活性纖維酸酯種，芬諾纖維酸，係取決於服用之食物含量與種類，其大約在服用芬諾纖維酸酯口服藥劑型式(如囊或錠)之時(約在 $\pm$ 一或二小時前或後之期間中)。

Ben-Armor在具有一種溶混濕化試劑之非水性二甲基異山梨糖醇中溶解芬諾纖維酸酯，以增進其生物有效率。膠態二氧化矽添入以增加黏滯度，且如此獲得之該液體經置於硬明膠膠囊中並密封。以此形式進行之體內研究指出該液態形式在生物有效率中與該產物以及食物一起給予之傳統形式之間並無統計上地顯著的差異。

美國專利 5,645,856 與 6,096,338 揭露增進疏水性藥物在體內之生物有效率之一種組成物與方法，其源自於包含有一種在一可消化之油中分散或溶解之藥物之藥學組成物，其包含有一種實質上抑制可消化之油體內脂解之親水性界面活性劑，其中有一種親脂性界面活性劑添加至該組成物，其能減低親水性界面活性劑之抑制效果。此專利也揭露一種用於疏水性藥物之載劑系統，其包含一種可消化之油與一種藥學上可接受之界面活性劑，其係用於投予該載劑系統時在體內分散該油脂，該界面活性劑包含一種實質上抑制可消化之油體內脂解之親水性界面活性劑成分，以及一種能夠減低親水性界面活性劑成分抑制效果之親脂性界面活性劑成分。

美國專利 5,645,856 與 6,096,338 揭露一種具有強化之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (13)

生物有效率之固態分散劑，其在親水性載劑中包含有界面活性試劑以及至少一種治療用試劑，其在水性媒介中具有強化之溶解度。該分散劑係經由在一揮發性有機溶劑中溶解該治療用試劑而製備，該溶劑含有一種非常親水性之聚合物，而且不用強熱或真空蒸發該溶劑至乾燥態以形成一種治療用試劑與親水性聚合物之共沉澱。

美國專利 5,827,536 揭露多種可溶解之芬諾纖維酸酯藥學上之藥劑形式，其顯示在口服投予後有增進之生物有效率。然而，該形式在包含有二甲基乙二醇一乙基醚之溶解試劑中包含有做為溶液之芬諾纖維酸酯。

美國專利 6,042,847 揭露一種三相藥學型式，其顯示持續性與調控性釋放之以聚合物安定之無定型活性成分，其係用於單獨每日經口施用。該第一相包含有一核心，其含有一無定形活性成分、聚乙炔吡咯啉酮以及纖維素醚以做為載劑，以及其結晶化之抑制劑，以及一種增進活性成分溶解度之界面活性劑，以及加速自胃腸道中無定形活性成分之吸收。該第二相包含有一纖維素醚，以及一種單、雙與三酸甘油酯之混合物以做為持續釋放試劑。該第三相為一種難溶或抗胃性之聚合型薄膜披覆。

美國專利 6,068,854 揭露一種持續釋出錠，其含有一種明膠基質，其中一親脂性及或水難溶性藥學物質被分散為乳劑、分散劑或膠體，該物質具有顆粒大小範圍低於 200 毫米。

WO 20000037057 揭露一種溶液形式，其包含一種脂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明(14)

質調控試劑，其溶在至少一種作為該試劑初級溶劑介質之丙烯乙二醇脂肪酸酯中，任擇地與一種或多種包含磷脂之乳化劑混在一起。

WO 20000016749揭露一種形式，其包含一種脂質調控試劑，其溶在至少一種作為該試劑初級溶劑介質之丙烯乙二醇脂肪酸酯中。一種或多種乳化劑可能會添加至該形式中。

WO 98/31361揭露一種具有高度生物有效率之芬諾纖維酸酯藥學組成物，以及用於製備該物之方法。該發明申請之專利範圍包含一種組成物，其具有立即釋出包含物之芬諾纖維酸酯以及塗佈至少一層薄膜之內部水溶性支持劑，其包含有一種活性芬諾纖維酸酯要素，其在微粒化型式中之顆粒大小範圍小於20微米，其也包含一種親水性聚合物，任擇一種界面活性劑，以及任擇地一種或多種外相或膜衣。

美國專利5,880,148揭露一種芬諾纖維酸酯與維他命E物質之結合物，其中該芬諾纖維酸酯與一種固態界面活性劑經微粒化。

美國專利6,074,670揭露一種立即釋出之芬諾纖維酸酯組成物，其包含之內部水溶性載劑覆蓋有一層含有微粒化型式之芬諾纖維酸酯，其顆粒大小低於20微米，其也包含一種親水性聚合物，與任擇地，一種界面活性劑。在一引用之實例中，微粒化芬諾纖維酸酯與硫酸月桂醇鈉之懸浮液懸浮在硫酸月桂醇鈉與聚乙烯吡咯啉酮之溶液中，噴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (15)

灑在100到400微米大小乳糖顆粒上，其懸浮在液化氣床成粒機中，且該粒置於囊中或轉型成錠，其係經由混於交聯之聚乙烯吡咯啉酮、微晶纖維素、膠態矽膠與硬脂酸鈉順丁烯二酸鹽。該組成物顯示芬諾纖維酸酯之強化的生物有效率。然而，增加之芬諾纖維酸酯形式溶解速率並不直接地或線性地轉譯成藥物之吸收，且顯示試管中之實驗結果不一定預期體內實驗之結果。

一般接受，水不溶性或水難溶性藥物以小顆粒型式存在時可以製成更有生物有效率的。許多實例中，已知小顆粒必須安定以對抗顆粒大小增加或黏聚，其係經由一種或多種界面活性試劑在顆粒製備過中之某一點添入，特別是在採用機械能輸入以縮減大小之過程中，如勻漿化，微液態化、如介質磨之研磨、如源自液化氣體之沉澱、球磨或類似方法。因為其為生物可相容的，且在體內可忍受的，較佳之界面活性試劑或顆粒安定劑為磷脂，且較佳之芬諾纖維酸酯小顆粒係經由也於此指稱磷脂界面活性物質或種之磷脂顆粒安定劑安定。一種磷脂表面活性物質可以是一種單一磷脂化合物或是磷脂化合物之混合物，一種天然磷脂，例如離析自如大豆之植物，或是如雞蛋之動物來源，或是一種合成之磷脂。離析自植物或動物之磷脂可以純化成不同等級之磷脂，包含使用於食物中之銷售級及使用於藥物之銷售級。例如Lipoid E 80可能含有磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、溶血磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯乙醇胺、神經磷脂與痕量之三酸甘油酯、膽固醇、游離脂肪酸、d,l-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

約

五、發明說明(16)

α 生育酚與水。

水不溶性或難溶性物質之微顆粒為具有直徑範圍為納米到微米之小顆粒，且係指不規則、非球體或球體形狀之固態顆粒。當該不溶性或難溶性物質為治療上或診斷上有用之物質時，包含有作為微顆粒或小顆粒狀之形式便提供某些優於未形式化未微粒化之藥物顆粒之專一優點。這些優點包含增進之藥物口服生物有效率，其在胃腸道難以吸收；注射形式之研發，其目前只可用於口服藥劑形式；較低毒性之可注射之形式，其目前以有機溶劑製備；肌肉內可注射藥物之持續釋出，其目前透過日常注射或持續注入投予；吸入用或眼部用之藥物之形式之製備，除此外不可製成為鼻用或眼用之形式；以及其他優點。

目前用於傳送不溶性藥物之技術如美國專利 5,091,188；5,091,187 與 4,725,442 所申請之專利範圍，其專注於任一(a)以具有天然或合成磷脂之界面活性試劑塗佈之小藥物顆粒，或(b)在一適當之親脂性載劑中溶解該藥物並形成以天然或半合成磷脂之界面活性物質安定之乳劑。

美國專利 5,145,684 揭露多種用於製備或分散顆粒之方法，該顆粒包含具有一種表面修試劑或界面活性物質之微晶藥物物質，其經吸收係用於維持有效平均顆粒大小範圍小於約 400nm。然而，該方法需要一種形成於雜質中之研磨步驟，其係自破裂之研磨基質添入該形式。

美國專利 5,470,583 與 5,336,507 揭露多種用於製備納

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(17)

米顆粒之方法，其係使用帶電荷之磷脂做為濁點修試劑。

美國專利5,302,401揭露多種納米顆粒，其具有在顆粒表面被吸收之表面修試劑，以及與之有關之冰晶保護劑。該冰晶保護劑係存在於一足以使納米顆粒進行低壓凍乾之含量中。

國際專利申請WO 99/39700說明製備次微米納米顆粒之方法，該顆粒係源自一種藥學活性要素與一種組成材料，其含有至少一種脂肪性物質與至少一種兩性親和物質，其使用高壓勻漿化以形成組成材料之微乳劑，其溫度高於至少一種形成組合物材料之熔點，且在做為界面活性物質之一種或多種水性界面活性劑存在之狀態中，並隨後冷卻該微乳劑以形成固態顆粒之分散劑。

美國專利5,785,976揭露一種加熱之水性乳化與冷卻方法，其係用於製備固態脂質顆粒。在該方法中，一固態脂質或生物活性試劑或固態脂質或生物活性試劑之混合物經熔解，且安定劑，即界面活性物質，可任一添入該脂質或生物活性試劑以及至該水性相中，或是只添入水性相中。該水性相在混合前加熱至熔解溫度，且該相可能包含有安定劑、等滲試劑、緩衝物質、結晶保護劑及／或保存劑。該熔態脂質化合物及該生物活性試劑可以在水性相中經由高壓勻漿化乳化。勻漿化之分散劑隨後可使其冷卻直到固態顆粒經由分散試劑再結晶化而成型。被併入該顆粒中之藥物或其他生物活性物質可能與脂質一起熔解，或可能經由勻漿化步驟而溶解、溶化或分散在乳化前熔解之脂質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明(18)

中。

美國專利5,922,355揭露一種製備次微米大小微顆粒之方法，其係經由顆粒大小縮減之方法，其中固態材料在持續低於材料熔點期間縮減大小，或是經由沉澱，其時該顆粒經由做為界面活性物質之磷脂安定，而且與其他表面修飾劑結合以調控顆粒大小之增加並增強儲存安定度。使用一種或多種表面修飾劑以及一種磷脂提供體積比重平均顆粒大小值遠低於單獨使用磷脂而未使用額外界面活性物質(界面活性劑)之值，其具有相同能量輸入，同時提供組成物抵抗儲存時顆粒大小之增加。該磷脂與該界面活性劑在顆粒大小縮減之時均同時存在。

WO 00/30616揭露一種快速分散之固態乾燥藥劑型式，其包含存在時做為納米或微米顆粒化固體之水不溶性化合物，其經由至少一種磷脂之存在而表面安定化，該顆粒化之固態透過一大量基質分散。當該藥劑型式被引入水性環境中時，該大量基質實質上在2分鐘內完全溶解，因而釋出在未凝聚及／或未黏聚化狀態中之該水不溶性顆粒化固體。該基質係由一種水不溶性物質或治療上有用之水不溶性或水難溶性化合物、一種磷脂及任擇地也至少一種非離子性、陰離子性、陽子離性或二性離子性界面活性劑所構成，其與一種基質或填充劑摻混，且若有需要，與一種釋出試劑摻混。該水不溶性顆粒之體積比重平均顆粒大小為5微米或小於5微米。

在人體中，膽固醇與三酸甘油酯(TG)為血液中部份

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

之脂蛋白複合物，且可經由超高速離心分離成高密度脂蛋白(HDL)、中間密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)、以及極低密度脂蛋白(VLDL)等部分。膽固醇與三酸甘油酯在肝臟中合成，併入VLDL，並釋出到血漿中。高位準之總膽固醇(total-C)、低密度脂蛋白-膽固醇與脫輔酶蛋白B(apo-B，一種用於低密度脂蛋白-膽固醇之膜上複合物)加速人體動脈硬化，並降低高密度脂蛋白-膽固醇之位準，而其轉送之複合物，脫輔酶脂蛋白A，與動脈硬化之發生有關。人體中之心血管致病率與死亡率直接隨總膽固醇及低密度脂蛋白-膽固醇之位準而有不同，且與高密度脂蛋白-膽固醇之位準成反比。

口服投予之抑胃酶胺酸為羥甲戊二醯輔酶A(HMG-CoA)還原酶抑制劑，其使用於病患中以降低低密度脂蛋白(LDL)膽固醇。關於此最佳為口服投予纖維酸酯，其使用於病患以降低富含三酸甘油酯之脂蛋白，增加高密度脂蛋白(HDL)，並降低粥狀動脈硬化生成一密度低密度脂蛋白。服用抑胃酶胺酸或纖維酸酯之病患時常食用低脂肪或不同脂肪含量之飲食。

經由病患攝入如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯對陽性食物效應敏感，其因而只單純地指食物效應。陽性食物效應(或食物效應)存在時，斷食病患自給予之口服藥劑型式攝入血液中之活性藥物含量，應低於自該相同藥劑型式經由該相同病患攝入血液中之該活性藥物之含量，該病患在大約投予該藥劑型式之時已進食一包含脂肪之餐飲。本發明

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明(20)

之組成物一般顯示一陽性食物效應。

具有嚴重原發性高膽固醇血症之病患通常呈現出之低密度脂蛋白膽固醇血液位準高於190毫克／升(4.9毫莫耳／升)，且三酸甘油酯位準上升至3.5毫克／升(3.9毫莫耳／升)。飲食與單一藥物治療之使用並非總是適度地降低低密度脂蛋白膽固醇與三酸甘油酯，使具有原發性嚴重高膽固醇血症病患足以降到標的值，該病患具有或不具有伴隨增加之三酸甘油酯。這些病患之中，結合較佳的纖維酸酯治療與抑胃酶胺酸治療是所欲的。

HMG-CoA還原酶(3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A)為微粒體酵素，其催化膽固醇生合成中之速率限制反應(甲羥戊酸鹽)。抑胃酶胺酸化合物為HMG-CoA還原酶抑制劑，其抑制HMG-CoA還原酶，且因此抑制或干擾膽固醇之合成。抑制膽固醇合成可導致血液膽固醇位準之降低。

大量之天然或合成地獲得的或合成地修飾的化合物均發現可抑制HMG-CoA還原酶。這些化合物形成一類別之試劑，其可用於實行本發明。這些試劑傳統上使用於治療具有高膽固醇血症之個體。實例包含抑胃酶胺酸，其為商業上可得，如洛伐他汀與mevinolin揭露於美國專利No. 4,231,938，普伐他汀與普伐他汀鈉揭露於美國專利4,346,227，氟伐他汀與氟伐他汀鈉以及XU 62-320揭露於EP 0 114 027與美國專利4,739,073，阿托伐他汀揭露於美國專利5,273,995，以他伐他汀亦稱為NK-104，其揭露於EP304063，美伐他汀揭露於美國專利3,983,140，羅伐他

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (21)

汀、維洛他汀與synvinolin與辛伐他汀揭露於美國專利No. 4,448,784與4,450,171，塞伐他汀與許多其他揭露於美國專利No. 5,622,985、美國專利5,135,935、美國專利5,356,896、美國專利4,920,109、美國專利5,286,895、美國專利5,262,435、美國專利5,260,332、美國專利5,317,031、美國專利5,283,256、美國專利5,256,689、美國專利5,182,298、美國專利5,369,125、美國專利5,302,604、美國專利5,166,171、美國專利5,202,327、美國專利5,276,021、美國專利5,196,440、美國專利5,091,386、美國專利5,091,378、美國專利4,904,646、美國專利5,385,932、美國專利5,250,435、美國專利5,132,312、美國專利5,130,306、美國專利5,116,870、美國專利5,112,857、美國專利5,102,911、美國專利5,098,931、美國專利5,081,136、美國專利5,025,000、美國專利5,021,453、美國專利5,017,716、美國專利5,001,144、美國專利5,001,128、美國專利4,997,837、美國專利4,996,234、美國專利4,994,494、美國專利4,992,429、美國專利4,970,231、美國專利4,968,693、美國專利4,963,538、美國專利4,957,940、美國專利4,950,675、美國專利4,946,865、美國專利4,946,860、美國專利4,940,800、美國專利4,950,675、美國專利4,946,864、美國專利4,946,860、美國專利4,940,800、美國專利4,940,727、美國專利4,939,143、美國專利4,929,620、美國專利4,923,861、美國專利4,906,657、美國專利4,906,624、RE36,520與美國專利4,897,402，各專利申請之專利項於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (22)

此併入本文以為參考。

洛伐他汀，一種無活性的內酯，是一種白色、非濕性結晶粉末，其離析自 *Aspergillus terreus* 菌株，其不溶於水且少量地溶於乙醇、甲醇與乙腈。洛伐他汀在口部攝取後水解成對應之(β)-羧酸。此代謝物為3-羧基-3-甲基戊二醯輔酶A (HMG-CoA)還原酶抑制劑。當其成型為用於口服投予之Mevacor，錠劑包含有洛伐他汀之治療上有效藥量範圍為10到40毫克，以及藥學上可接受之醃劑，如纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、澱粉，以及做為保存劑之丁羧苄醯。當個別地服用時，洛伐他汀可以治療相關之高脂血症，諸如降低血漿總膽固醇、總膽固醇／高密度脂蛋白-膽固醇比例與低密度脂蛋白-膽固醇／高密度脂蛋白-膽固醇之比例，以及增加高密度脂蛋白-膽固醇，並適度地減少極低密度脂蛋白-膽固醇與血漿三酸甘油酯。Mevacor可以降低總膽固醇與低密度脂蛋白-膽固醇至標的位準，並降低患有原發性高膽固醇血症(IIa型IIb與)病患之升高之總膽固醇與低密度脂蛋白-膽固醇位準。在傍晚時給予之單獨一日藥量比在早上時給予同一藥量有效，或許是因為膽固醇主要在夜間合成。Mevacor之建議的起始投藥較佳地與一餐同時給予。每日一次20毫克可以與晚餐同時給予。儲存以5-30°C (41-86°F)較佳。

氟伐他汀(亦稱為氟伐他汀鈉)，一種合成之HMG-CoA還原酶抑制劑，是一種白色到淡黃色之濕性粉末，其溶於水、乙醇與甲醇。當成型為口服投予之Lescol®，膠囊可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (23)

以包含治療有效藥量含量範圍為20到40毫克之氟伐他汀，以及藥學上可接受之配劑，如明膠、硬脂酸鎂、微晶纖維素、預明膠化澱粉、紅色二氧化鐵、硫酸月桂醇鈉、滑石、二氧化鈦、黃色氧化鐵，以及其他成分。氟伐他汀鈉降低總膽固醇、低密度脂蛋白-膽固醇以及原脂蛋白B，並適度地減低三酸甘油酯(TG)，同時形成高密度脂蛋白-膽固醇不等量之增加。在口服投予後，氟伐他汀快速地且完整地吸收，且在1小時之內達到峰濃度。與食物投予減低該速率但非吸收之含量。氟伐他汀鈉經指示為飲食中之佐劑，其在患有高膽固醇血症與混合之失常脂肪症(Frederickson型IIa與IIb)病患中可治療升高之總膽固醇(Total-C)、低密度脂蛋白-膽固醇、三酸甘油酯與Apo B位準。該物質也顯示減緩患有冠狀心臟疾病病患之冠狀動脈粥狀硬化之進程，其做為治療策略之部分以降低總膽固醇與低密度脂蛋白-膽固醇至標的位準。

阿托伐他汀(或阿托伐他汀鈣2:1)為一種白色至非白色結晶之三結晶水粉末，其不溶於pH 4或低於4之水性溶液，且以極微量溶於去離子水、pH7.4之磷酸緩衝液與乙腈，輕微地溶於乙醇，且自由地溶於甲醇。當成型為口服投予之Liptor®錠劑時，錠劑可以包含有治療有效藥量範圍為10到80毫克之阿托伐他汀，以及藥學上可接受之配劑，如碳酸鈣，USP；小燭樹蠟，FCC；可沙美素鈉，NF；羥丙基纖維素，NF；單結晶水乳糖，NF；硬脂酸鎂，NF；微晶纖維素，NF；Opadry White YS-1-7040(羥丙基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (24)

基纖維素、聚乙烯乙二醇、滑石、二氧化鈦)；聚山梨酯 80，NF；以及 semithicone 乳劑。阿托伐他汀可以減低患有同型合子與異型合子家族性高膽固醇血症病患中之總膽固醇、低密度脂蛋白-膽固醇與 apo B，以及非家族型高膽固醇血症與混合型失常脂血症。阿托伐他汀也可以減低極低密度脂蛋白-膽固醇與三酸甘油酯，並形成高密度脂蛋白-膽固醇與 apo A-1 之不等量增加。阿托伐他汀可以減低總膽固醇、低密度脂蛋白-膽固醇、極低密度脂蛋白-膽固醇、apo B、三酸甘油酯與非高密度脂蛋白-膽固醇，且能增加患有隔離型高三酸甘油酯血症病患中之高密度脂蛋白-膽固醇。阿托伐他汀可以減低患有失常 β 脂蛋白血症病患之中間密度脂蛋白-膽固醇 (IDL-C)。食物降低藥物吸收速率與含量，其係經由 Cmax 與 AUC 測得，但是低密度脂蛋白-膽固醇減少近似於阿托伐他汀任一與食物或不與食物給予時情況。阿托伐他汀可以在一日中任何時候做為單獨藥劑投予，其可以與或不與食物投予。阿托伐他汀可以減低總膽固醇、低密度脂蛋白-膽固醇、極低密度脂蛋白-膽固醇、apo B、三酸甘油酯，且增加患有高膽固醇血症與混合型失常脂血症病患之高密度脂蛋白-膽固醇。

辛伐他汀為一種白色至非白色之非濕性結晶粉末，其實際上不溶於水，而自由地溶於氯仿、甲醇與乙醇。辛伐他汀合成地衍生自 *Aspergillus terreus* 之發酵產物。經口部攝入後，辛伐他汀，一種無活性的內酯，水解成相對應之 β -羥酸型式，其為一種 3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶 A

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (25)

(HMG-CoA)還原酶抑制劑。當成型為口服投予之Zocor時，錠劑可以含有治療有效藥量範圍為5毫克到80毫克之辛伐他汀，以及藥學上可接受之賦劑，纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、氧化鐵、乳糖、硬脂酸鎂、澱粉、滑石、二氧化鈦與其他成分，其包含可添加為保存劑之丁羥茴醚。辛伐他汀顯示在低脂餐前立即投予時無進食-斷食效應。辛伐他汀可以減低總膽固醇、低密度脂蛋白-膽固醇、總膽固醇／高密度脂蛋白-膽固醇比例與低密度脂蛋白-膽固醇／高密度脂蛋白-膽固醇之比例，以及降低三酸甘油酯且增加高密度脂蛋白-膽固醇。

塞伐他汀(或塞伐他汀鈉)為一種白色至非白色濕性無定型粉末，其不溶於水、甲醇與乙醇，且非常輕微地溶於丙酮。塞伐他汀鈉為3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A (HMG-CoA)還原酶之一種合成之對映地純競爭性抑制劑，該酵素在膽固醇生合成之早期或速率限制步驟中催化MHG-CoA轉換成甲瓦龍酸鹽。抑制膽固醇生合成減低膽固醇在肝細胞中之膽固醇位準，該細胞刺激低密度脂蛋白受體之合成並增加細胞低密度脂蛋白顆粒之吸收。此可以導致血漿膽固醇濃度之減低。當成型為口服投予之Baycol®時，塞伐他汀鈉錠劑可以含有用於治療有效藥量範圍為0.2到0.8毫克之口服投予塞伐他汀鈉，且可以與或不與食物一起服用。其他錠劑成分包含藥學上可接受之賦劑，如甘露醇、硬脂酸鎂、氫氧化鈉、可索維酮、普維酮、黃色氧化鐵、甲機羥丙基纖維素、聚乙烯乙二醇以及二氧化鈦。在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明（26）

患有高膽固醇血症之病患中，塞伐他汀鈉可以形成血漿總膽固醇、低密度脂蛋白-膽固醇與apo B、以及極低密度脂蛋白-膽固醇與血漿三酸甘油酯位準之下降，且增加血漿高密度脂蛋白-膽固醇與apo A-1。塞伐他汀有系統的暴露（曲線下方之面積，AUC）與Cmax對食物效應並不敏感，但一日一次0.2毫克之藥量比一日二次0.1毫克之藥量更有效。塞伐他汀鈉可以有效的作為飲食之佐劑以降低升高之總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、apo B與三酸甘油酯，並增加患有原發性高膽固醇血症與混合之失常脂血症（Frederickson型IIa與IIb）病患中之高密度脂蛋白-膽固醇位準，此時對飽和脂肪與膽固醇及其他非藥學上單獨測量之飲食限制之反應均屬不適當的。

普伐他汀（或普伐他汀鈉）是一種白色至非白色之精製或結晶粉末。該藥為一相對地極性親水性化合物，其在pH 7.0時具有分離係數0.59（辛醇／水）。該物可溶在甲醇與水中（>300毫克／毫升），輕微地溶於異丙醇中，且實際上不溶於丙酮、乙腈、氯仿與醚。當成型為口服投予之Pravachol時，錠劑含有治療有效藥量範圍為10到40毫克之普伐他汀。無活性成分可以包含藥學上可接受之醃劑，如可沙美素鈉、乳糖、氧化鎂、硬脂酸鎂、微晶纖維素與普維酮。一顆10毫克錠劑也可含紅色氧化鐵，一顆20毫克錠劑也可以含黃色氧化鐵，且一顆40毫克錠劑也可以含綠色色素摻混物（D&C黃色色素10號-鋁色素與食用級藍色素1號-鋁色素之混合物）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

編

五、發明說明 (27)

以他伐他汀為一種HMG-CoA還原酶抑制劑，且可以錠劑投藥，其包含治療有效藥量範圍為1毫克到約20毫克，較佳為約2毫克到約10毫克。

羅伐他汀為一種HMG-CoA還原酶抑制劑，且可以錠劑投藥，該錠劑含有治療有效藥量範圍為4或5毫克到10或20毫克，在成型為口服投予之Crestor時，具有高至每日約80毫克之報導投藥量。

本發明之較佳的抑胃酶胺酸為可使用於口服投予形式之抑胃酶胺酸。本發明更佳之抑胃酶胺酸包含洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、羅伐他汀、氟伐他汀、以他伐他汀與塞伐他汀。

具有纖維酸酯之抑胃酶胺酸結合物顯示在治療高脂血症與高脂蛋白血症中產生有利之效果。然而，之前使用之纖維酸酯具有關係到食物效應存在之限制，且需要病患限制與每次藥量之相對高藥劑含量。令人訝異地，本發明包含一纖維酸酯，更專一地，芬諾纖維酸酯，以及一抑胃酶胺酸，實質上避免食物效應，特別是關係到纖維酸酯之攝取。

Raza等人在WO 0045817中揭示3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A (HMG-CoA)還原酶抑制劑與安全非交互作用性藥物結合，其係任一與誘導劑、抑制劑或胞色素P450受質之藥物結合。特別之結合物可用於治療人體中接受免疫抑制化學療法之高脂血症。一種較佳的結合是該試劑與一種纖維酸酯藥物結合，該結合物之使用係用於治療哺乳動物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

中的高脂血症，含有該結合物之藥劑係用於該治療。
Lipantil™，使用之芬諾纖維酸酯之一種品牌，已知有食物效應。

Pan等人在J. Clin. Pharmacol. (2000), 40(3), 316-323中報導芬諾纖維酸酯與普伐他汀之共存投予並不影響任一芬諾纖維酸或普伐他汀在健康的成人志願者身上的藥物動力學，這些人接受單獨藥物劑量為僅芬諾纖維酸酯201毫克，芬諾纖維酸酯201毫克加普伐他汀40毫克與僅普伐他汀40毫克。然而，芬諾纖維酸酯與普伐他汀之結合物以個別藥物型式投予，且芬諾纖維酸酯之攝取關係到食物效應。

Farnier, M.與Dejager, S.在Am. J. Cardiol. (2000), 85(1), 53-57中報導氟伐他汀添入微粒化芬諾纖維酸酯在嚴重的原發性高膽固醇血症中之致動脈粥樣化的血漿脂質位準形成實質上的改進，且為能忍受的。病患接受微粒化的芬諾纖維酸酯200毫克、氟伐他汀 20毫克加上微粒化芬諾纖維酸酯200毫克，或是氟伐他汀 40毫克加上微粒化芬諾纖維酸酯200毫克。然而，該芬諾纖維酸酯與該抑胃酶胺酸以個別藥劑型式投予，且微粒化芬諾纖維酸酯之攝取顯示一食物效應。

Kayikciogly等在Am. J. Cardiol. (1999), 83(7), 1135-1137中報導具有芬諾纖維酸酯250毫克之辛伐他汀10毫克在任擇日投予與每日投藥劑量辛伐他汀 10毫克與芬諾纖維酸酯250毫克在降低血漿膽固醇、三酸甘油酯與低密度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

脂蛋白膽固醇中一樣有效，且在患有混合型高脂血症病患中增加高密度之蛋白膽固醇位準。該芬諾纖維酸酯與辛伐他汀以個別藥劑型式投予，且芬諾纖維酸酯之攝取關係到食物效應。

EP 0 475 148 A1揭露包含有普伐他汀之錠劑與纖維酸衍生物之錠劑結合時可用於防治與治療高脂蛋白血症 III 型。

EP 0 455 042 A1揭露一種在一單粒膠囊中之普伐他汀與芬諾纖維酸酯結合物，其用於失常脂血症之治療。然而，該結合物係經由碾磨一普伐他汀錠與一芬諾纖維酸酯錠而製備為粉末，其使用於單粒膠囊中，且該芬諾纖維酸酯型式顯示一食物效應。

Ippen 等在 WO 0037078 描述一種 3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶 A (HMG-CoA) 抑制劑之結合物，其為具有芬諾纖維酸酯之塞伐他汀，以及其使用於預防脂肪代謝失常與疾病及其治療。包含有該二種活性劑之該錠劑係經由標準重量粒化製備。芬諾纖維酸酯該型式顯示一食物效應。

加拿大專利 2,048,395 申請一種用於防止或治療高脂蛋白血症 III 型之方法，其係經由單獨投予普伐他汀或是投予具有一如芬諾纖維酸酯之芬諾纖維酸衍生物之結合物。經由標準乾燥粒化方法製備僅包含有普伐他汀與芬諾纖維酸酯之錠劑或是結合型式，其使用之芬諾纖維酸酯關係到食物效應。

抑胃酶胺酸係關於在肝臟中實質的第一傳遞代謝，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (30)

其中抑胃酶胺酸抑制HMG-CoA還原酶以降低膽固醇之形成。抑胃酶胺酸之有效度並未實質上地在食物存在或不存在狀態下減低。

當源自如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯口服藥劑活性藥物或活性物種之血液位準在一病患中可感受到食物效應(即在進食與斷食狀態間之變異攝取量)，因而導致源自給予之纖維酸酯藥劑所接受之活性藥物種含量有差異時，大部分抑胃酶胺酸之有效度並未因食物之存在或不存在而有實質上地妥協。在抑胃酶胺酸與如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯之結合藥劑型式，食物之吸收或未吸收引起未預期地活性纖維酸酯之高或低位準，其係在給與之抑胃酶胺酸藥劑位準存在之狀態中。此在血液中缺乏纖維酸酯位準之調控有可能地導致非所欲之副作用，如肌病與橫紋肌溶解，其之前有時可在僅具有抑胃酶胺酸以及共同投予病患纖維酸酯與抑胃酶胺酸時發現，特別是健菲布旨與洛伐他汀共同投予之結果。投予抑胃酶胺酸與纖維酸酯個別藥劑型式也可以造成任一藥物不同量攝取之可能，例如一病患過量投藥或不足量投藥一種或其他個別藥劑型式，其係經由服用多於或少於該病患病況所需用於治療之任一單獨藥物之藥劑量。此可能在一病患忘記服用一種或其他藥物藥劑型式時發生，或是當該病患忘記他或她已服用一種或其他藥物藥劑型式，且隨後服用第二種或甚至第三種或藥物之一種或二種兼具之更多種藥劑型式。此在較年長之病患以及具有正在喪失記憶之病患上特別地普遍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

因此有一需要用於單獨治療有效口服藥劑型式，其包含之結合物由一種羥甲戊二醯輔酶A(HMG-CoA)還原酶抑制劑(或一種抑胃酶胺酸)，以及一種纖維酸酯所構成，該結合物提供同時具有治療上有效量之HMG-CoA還原酶抑制劑(抑胃酶胺酸)與治療上有效量之纖維酸酯活性物種之適當傳送，其對在斷食以及進食狀態間之病患所接受之任一藥物含量上未有實質上的差異。提供一種該藥劑型式為本發明之一目的。

在此考量中，本發明提供一種新穎藥學組成物，其包含之結合物由一種羥甲戊二醯輔酶A還原酶抑制劑與一種纖維酸酯所構成，特別是芬諾纖維酸酯，其係在固態纖維酸酯之微顆粒型式中經由做為界面活性物質之磷脂安定，且當口服投用時，其在進食與斷食狀態間病患中降低體內任一該藥物治療上有效量之差異。本發明更提供多種新穎的藥學組成物，其包含之結合物由一種抑胃酶胺酸與一種纖維酸酯所構成，特別是芬諾纖維酸酯，其係在固態纖維酸酯之微顆粒型式中經由做為界面活性物質之磷脂安定，且當口服投用時，其在進食與斷食狀態間病患中降低體內任一該藥物治療上有效量之差異。

本發明特別地提供一種如藥學組成物口服投用藥劑型式之藥劑型式，其包含之結合物由抑胃酶胺酸與芬諾纖維酸酯微顆粒所構成，其源自噴霧乾燥熔態芬諾纖維酸酯微顆粒熱勻漿物，該微顆粒在填充劑存在之狀態中經由磷脂界面活性物質安定，其中該藥劑型式對需要經由抑胃酶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

胺酸與芬諾纖維酸酯結合物治療之病患提供一治療有效藥劑量之抑胃酶胺酸，且提供斷食時之該病患一治療有效定量之芬諾纖維酸酯活性物種，其至少為經由該含量提供予進食包含有脂肪餐飲之該病患中之該芬諾纖維酸酯活性物種含量之80%。

在一態樣中，因為使用特別藥學形式在許多實例中為優勢的，其中顆粒大小係經由磷脂與如美國專利5,922,355表面修飾劑之結合物安定，有時所欲的為產生藥學上之形式或預形式，其係經由生物可相容之磷脂安定，而未使用額外之界面活性物質。舉例而言，所欲的為當有一接續之需要以在一步驟中修飾包含有顆粒形式之組成物，接著該顆粒成型，諸如經由添加一種或多種與添加之表面修飾劑不相容之添加成分，其在美國專利5,922,355中被顯示為有益的，該專利揭露之內容於此併入本文以為參考。在一態樣中，因此所欲的為在不含添加之表面修飾劑之狀態中產生經由一種或多種磷脂安定之藥物顆粒，但是該磷脂對顆粒增大顯示強化之安定度，且其在後續保存為懸浮態或固態藥劑型式上保持次微米與微米大小顆粒。

在另一態樣中，顆粒大小縮減之方法如揭露於美國專利5,922,355中之內容，其中材料之顆粒大小在磷脂與其他界面活性物質存在之狀態中縮減，同時該材料在需要處理之某段時間中維持在該固態相以達到所欲之顆粒大小。該時間係直接地關係到勻漿化體積傳遞或轉換之次數，其係在一大小縮減方法中之顆粒懸浮液體積上進行。所欲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

的是更縮短該時間長度，其係經由提供一種減少轉換總次數之改進方法以達到所欲之顆粒大小。

這些揭露之內容提供多種源自各式藥劑形式之強化如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯生物有效率之組成物與方法，因而無任一者充份地提及需要實質上地縮減或消除該藥物含量之差異，其係來自斷食中之病患所服用之該藥物之含量，與除此之外之該藥物加強服用之藥量所比較，其中該病患在進食或在服用纖維酸酯藥劑型式或大約服用其型式時進食。

D. Fleischer, Chang Li, Yuji Zhou, Li-Heng Pao與Aziz Kazim 在 "Drug, Meal and Formulation Interactions Inflencing Drug Absorption After Oral Administration" Clin. Pharmacokinet. (1999), Mar:36 (3), 223-264中評論此考量口服藥物／飲食交互效應在胃腸藥物吸收之資料。

因此本發明之一目的在對一哺乳動物，如人類病患，提供多種組成物與一種治療病患中失常脂血症與失常脂蛋白血症以及相關失調之方法，其包含投予如芬諾纖維酸酯之一種纖維酸酯口服藥學藥劑型式，其實質上地減低或實質上地消除之差異，係來自比較在斷食狀態時該病患所服用之藥物或活性纖維酸酯物種含量與在進食狀態之該相同病患使用該相同藥物位準所服用之含量。

在本發明之另一態樣中，其係在提供一種如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯藥學藥劑型式之組成物，其可以實質上地減低的差異，係來自斷食中之病患攝取之藥物含量與在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (34)

進食中之該相同病患攝取之該藥物含量之間的差異。

本發明之另一目的在提供如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯藥學藥劑型式，其在一膠囊或錠劑之型式中，其經投予可以提供攝入病患體內纖維酸酯之食物效應之實質的減低或消除。

本發明之另一目的在提供如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯每日一次藥學有效藥劑型式，其投予至需要經由該藥物治療之病患。

發明之簡單摘要

本發明說明一種用於製備經由磷脂安定之芬諾纖維酸酯乾燥小顆粒之方法，其包含之步驟為(a)在有機溶劑不存在之水性載劑中混合芬諾纖維酸酯之攪和物，其混於至少一種為磷脂之一種或多於一種之界面活性物質，以及任擇地一種或多種填充劑，其係在高剪速以及在芬諾纖維酸酯熔點或高於該熔點之第一溫度範圍之間混合，以形成一包含有該藥物之熱懸浮液，隨後(b)在一第一壓力範圍之中以及該第一溫度範圍之內勻漿化該熱懸浮液，以形成一包含有該藥物之熱勻漿物，並在勻漿化之前、之中或之後之某個時間任擇地添加一種或多種填充劑，隨後(c)噴霧乾燥該熱勻漿物以形成由一填充劑與包含有芬諾纖維酸酯之小顆粒所構成之乾燥組成物。

在典型之製程中，在pH 8之10毫莫耳水性磷酸緩衝液中混有芬諾纖維酸酯、磷脂Lipoid E80(在處理溫度時解除冷凍但是液化或微泡化)、一種如碳水化合物之填充劑(如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(35)

甘露醇、蔗糖、蔗糖加棉仔糖、乳糖與類似物)之預混合物，在高於芬諾纖維酸酯熔點之溫度以約3到10次體積傳遞而微液態化，隨後噴霧乾燥。

該勻漿化步驟在具有在熔態相之芬諾纖維酸酯熱懸浮液上完成，其係在至少一種為磷脂之一種或多於一種之界面活性物質存在之狀態中提供一包含有該藥物之熱勻漿物。該熱勻漿物可在包含有藥物之小熔態顆粒或小滴微乳劑之型式中，其係經由磷脂以及任擇地一種或多於一種之界面活性物質安定。包含有該藥物之該熱勻漿物隨後經噴霧乾燥以形成如粉末之乾燥固體，其包含有該藥物之小顆粒，其中該藥物係在一固態相。該固態芬諾纖維酸酯可能為無定形的，其也可能為微晶型的，或可能為無定型與微晶型二者之結合。該小顆粒在該熔態相中對於顆粒大小增加與顆粒黏聚安定，其係經由磷脂界面活性物質或在填充劑存在狀態中之物質。

該磷脂在顆粒大小縮減勻漿化步驟中係在一水合的、熔態的或分散的狀態。

本發明與End等人在美國專利5,700,471中所申請之方法不同的部分，為熔態芬諾纖維酸酯顆粒之該噴霧乾燥係在不含有機溶劑下完成，該芬諾纖維酸酯顆粒之顆粒大小無明顯之增加，且成為大結晶之該芬諾纖維酸酯未沉澱或不具有不需要之相分離。該熔態芬諾纖維酸酯之噴霧乾燥提供經由磷脂安定之芬諾纖維酸酯小顆粒或是其微顆粒。該方法防止相對大結晶及／或源自該型式成型之該水難溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

性藥物之黏聚。該方法提供一種所欲之乾燥小顆粒大量整體快速成型之方法，其包含有水難溶性藥物，芬諾纖維酸酯。

「乾燥的」於本文係指所含有之水分或溼度含量為大於0%或低於5重量%，較佳為低於4重量%，更加為低於3重量%，且甚至更佳為低於2重量%，最佳為低於1重量%。在較佳之具體型式中，水含量範圍為0.1到3重量%，更佳為0.1到2重量%，最佳為0.1%到1重量%。「無水」係指包含之水含量為0%。

本發明之一優點為含有芬諾纖維酸酯之小顆粒可以在不含有機溶劑之狀態中製備。

本發明之另一優點為包含有水難溶性藥物，芬諾纖維酸酯，之小顆粒可以使用藥學上可接受之醑劑製備，如磷脂、如糖類之碳水化合物及其他多元醇。

本發明更有另一優點為所提供之芬諾纖維酸酯藥學藥劑型式之組成物實質上地減低斷食中病患所攝取之該藥物含量與進食中病患所攝取之該藥物含量之差異。

本發明仍有之其他優點為所提供之芬諾纖維酸酯藥學藥劑型式可以在膠囊或錠劑或粉末型式中以口服投予。

本發明仍有之另一優點為所提供之芬諾纖維酸酯每日一次藥學有效藥劑型式可以口服地投予需要經由藥物治療之病患，而不需考量一病患在投予該藥劑型式之前或之後已攝取之食物含量。這些與其他優點自本發明之說明中顯而易見。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

發明之詳細說明

本發明說明一種用於製備經由磷脂安定之芬諾纖維酸酯之乾燥小顆粒之方法，其包含之步驟為(a)在有機溶劑不存在之水性載劑中以高剪速混合芬諾纖維酸酯之攪和物，其混於至少一種為磷脂之一種或多於一種之界面活性物質，以及任擇地一種或多種填充劑，其係在芬諾纖維酸酯熔點或之上之第一溫度範圍之間形成一包含有該藥物之熱懸浮液，隨後(b)在一第一溫度範圍之中以及該第一溫度範圍之內勻漿化該熱懸浮液，以形成一包含有該藥物之熱勻將物，並在勻漿化之前、之中或之後之某個時間任擇地添加一種或多種填充劑，隨後(c)噴霧乾燥該熱勻漿物以形成由一填充劑與包含有芬諾纖維酸酯之小顆粒所構成之乾燥組成物。

本發明也提供一種治療哺乳動物失常脂血症與失常脂蛋白血症之方法，該方法包含投予該哺乳動物一治療有效口服藥劑型式，其包含有經由一種磷脂界面活性物質安定之固態纖維酸酯微顆粒，其中該藥劑型式在斷食狀態中該病患之血液中提供治療上有效量之該纖維酸酯，其至少為經由該藥劑型式提供於進食狀態中該病患血液中該纖維酸酯曲線下面積含量之90%。AUC係指曲線下面積。

在較佳之態樣中，本發明也提供一種治療人類病患失常脂血症與失常脂蛋白血症之方法，該方法包含投予該病患一治療有效口服藥劑型式，其包含有經由一種磷脂界面活性物質安定之固態芬諾纖維酸酯微顆粒，其中該藥劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

型式在斷食狀態中該病患之血液中提供治療上有效量之該芬諾纖維酸酯活性物種，其至少為經由該藥劑型式提供於進食態狀中該病患血液中之該芬諾纖維酸酯活性物種曲線下面積含量之90%。

在另一態樣中，本發明也提供一種口服投予之藥學組成物，其包含有經由一種磷脂界面活性物質安定之固態纖維酸酯微顆粒，其中該微顆粒係在該磷脂界面活性物質存在之狀態中製備，且其中該組成物之治療上有效量提供一定量之纖維酸酯活性物種予一需要經由該纖維酸酯治療之斷食人類病患，其大於經由該含量提供予進食高脂肪餐該病患之該纖維酸酯活性物種含量之90%。

在一較佳之態樣中，本發明也提供一種口服投予之藥學組成物，其包含有經由一種磷脂界面活性物質安定之固態芬諾纖維酸酯微顆粒，其中該微顆粒係在該磷脂界面活性物質之存在下製備，且其中該組成物之治療上有效量提供一定量之芬諾纖維酸酯活性物種至一需要經由該芬諾纖維酸酯治療之斷食人類病患，其大於經由該含量提供予進食高脂肪餐該病患之該芬諾纖維酸酯活性物種含量之90%。

在一較佳之態樣中，本發明提供一藥學有效組成物，其包含有經由磷脂安定試劑安定之芬諾纖維酸酯小顆粒，其在糖類存在之狀態中以及任擇地也在碳水化合物衍生之醇類存在之狀態中噴霧乾燥，其可以形成為膠囊或錠劑或粉末或粒狀藥劑型式，其用於口服投予需要經由芬諾纖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

維酸酯治療之病患。該藥劑型式提供芬諾纖維酸酯活性物種藥劑位準予斷食或進食狀態中之病患血液中，其中該病患在斷食狀態接受之藥物或活性物種之含量不同於在進食狀態病患接受之藥物或活性物種之含量，前者含量少於後者25%，較佳為少於20%，更佳為少於15%，甚而更加為少於10%，且最佳為少於5%。

本發明也說明一種口服投予之藥學組成物，其包含經由磷脂界面活性物質安定之固態芬諾纖維酸酯微顆粒，其中該微顆粒係在該磷脂界面活性物質存在之狀態中製備，且其中該組成物之治療上有效量提供一定量之芬諾纖維酸酯活性物種予一需要經由芬諾纖維酸酯治療之斷食之人類病患，其大於80%之經由該含量提供予進食高脂肪餐該病患之芬諾纖維酸酯活性物種之量，該餐中包含有至少1000卡，50%來自脂肪。

本發明也說明一種口服投予之藥學組成物，其包含經由磷脂界面活性物質安定之固態芬諾纖維酸酯微顆粒，其中該微顆粒係在該磷脂界面活性物質以及一種或多種醑劑存在之狀態中製備，且其中該組成物之治療上有效量提供一定量之芬諾纖維酸酯活性物種予一需要經由芬諾纖維酸酯治療之斷食之人類病患，其大於80%之經由該含量提供予進食高脂肪餐該病患之芬諾纖維酸酯活性物種之量，該餐中包含有至少1000卡，50%來自脂肪。

如使用於本文，一斷食之病患定義為一不食用任何食物之病患，即在投予如芬諾纖維酸酯之藥物之藥劑型式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

前斷食至少10小時，且該病患在投予該藥劑型式後不食用任何食物且連續斷食至少4小時。該藥劑型式係在斷食期間與180毫升水投予，而水在2小時後可以任意補充。

如使用於本文，一進食之病患定義為一病患斷食至少隔夜10小時，且隨後在第一次攝食之30分鐘內用畢全部之測試餐。該藥劑型式係在該餐完全用畢後5分鐘內與180毫升水投予。在服用該藥劑後至少4小時內不再進食。水在2小時後可以任意補充。一餐高脂肪測試餐提供約1000卡予該病患，其中大約50%卡含量係衍生自該餐之脂肪含量。一代表性之高脂肪高卡測試餐包含2個奶油煎蛋，2條培根，2片塗奶油的吐司，4盎司馬鈴薯泥，以及8盎司全脂牛奶以提供150蛋白質卡、250碳水化合物卡以及500到600脂肪卡。高脂肪餐可以使用在芬諾纖維酸酯之臨床生物當量或生物有效率之研究中。高脂肪餐加速芬諾纖維酸酯增加之吸收與攝入。

基於進食與斷食處理臨床研究中之對數-轉換數據，當幾何平均比例之90%信心區間落在AUC(濃度時間曲線下方之面積)之80%與125%之間且落在Cmax(峰值濃度)70%到143%時，可獲得食物效應不存在或消除之結論。基於進食與斷食處理臨床研究中之對數-轉換數據，當幾何平均比例之90%信心區間落在AUC之80%到125%之外且落在Cmax之70%到143%之外時，可以獲得食物效應存在之結論。

如使用於本文，「小顆粒」係指一顆粒或顆粒之分布

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

係在單一直徑或平均直徑，個別地，大小範圍為納米到微米之間。如使用於本文，小顆粒即微顆粒，且也指不規則、非球體或球體形狀之固態顆粒。

如使用於本文，在磷脂活性界面活性物質存在之狀態中且經由其安定之芬諾纖維酸酯勻漿化熔態微小滴水性懸浮液，也被考慮為在磷脂界面活性劑存在之狀態中且經由其安定之芬諾纖維酸酯勻漿化熔態微顆粒化水性懸浮液。

水不溶性或水難溶性化合物為在正常或低於生理溫度時在水中具有低溶解度之化合物，其在生理pH(6.5-7.4)時<5毫克／毫升。較佳之水溶解度為<1毫克／毫升，更佳為<0.1毫克／毫升。

芬諾纖維酸酯微顆粒之噴霧乾燥固態型式係使用於藥物傳送組成物型式之中，其包含膠囊、錠、粉末、粒與具有添加之酞劑與藥物之形式。

磷脂界面活性物質安定之微液態化芬諾纖維酸酯組成物係如本發明製備，且如本發明成型，其提供在其他芬諾纖維酸酯形式中發現之食物效應實質的降低到消除。

某些使用於本發明微液態化方法中之適當的界面活性物質實例包含：(a)天然的界面活性劑，如酪素、明膠、黃耆膠、蠟、腸溶性樹脂、石蠟、阿拉伯膠、明膠、膽固醇酯以及三酸甘油酯，(b)非離子性界面活性劑，如聚氧乙烯脂肪醇酯，脂肪酸山梨糖酯、脂肪酸聚氧乙烯酯、山梨糖酯、單硬脂酸甘油酯、聚乙烯乙二醇、十六醇、鯨

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

脂蠟醇、硬脂醇、泊洛沙姆、泊洛沙胺、甲基纖維素、羥基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、非微晶纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮以及合成之磷脂，(c)陰離子性界面活性劑，如月桂酸鉀、三乙醇胺硬脂酸鹽、硫酸月桂醇鈉、烷基聚氧乙烯硫酸鹽、海藻酸鈉、二辛烷鈉磺酸琥珀酸鹽、帶負電之磷脂(磷脂醯甘油、磷脂醯肌醇、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯酸及其鹽類)，以及帶負電之甘油酯、梭甲基纖維素鈉與梭甲基纖維素鈣，(d)陽離子界面活性劑，如季胺化合物、苯扎氯銨、溴化三甲基胺鯨蠟烷、殼糖與氯化二甲基苯胺月桂烷，(e)膠態黏土，如膨土與維膠。這些界面活性劑之詳細說明可以參閱 Remington's Pharmaceutical Sciences, and Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman et al, 1986。

更專一地，可用於本發明中添入磷脂之適當界面活性物質實例包含一種或以下之結合物：泊洛沙姆，如 Pluronic™ F68、F108與F127，其為可購自BASF之氧化乙烯與氧化丙烯之阻斷共聚物，以及泊洛沙胺，如 Tetronic™ 908(T908)，其為衍生自依序添加氧化乙烯及氧化丙烯至可購自BASF之乙烯-二胺之四官能基阻斷共聚物、Triton™ X-200，其為一種烷基芳基聚醚磺酸酯，可購自Rohm and Hass.、Tween 20、40、60與80，其為聚乙基脂肪酸山梨糖酯，可購自ICI Speciality Chemicals、Carbowax™ 3550與934，其為聚乙基乙二醇，可購自Union Carbide、羥丙基甲基纖維素、二肉豆蔻磷脂醯甘油鈉鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

、十二硫酸鈉、去氧膽酸鈉以及溴化三甲基胺鯨蠟烷。這些均為藥學上可接受之界面活性物質。

較佳之界面活性物質為磷脂界面活性物質。磷脂界面活性物質或磷脂界面活性試劑係指一種單一磷脂或由二種或多種磷脂構成之混合物，例如二種或三種或四種或自六種至約十種磷脂構成之混合物。適當之磷脂包含動物性與植物性磷脂；卵磷脂；大豆磷脂；玉米磷脂；小麥種子、亞麻、棉花以及向日葵種子磷脂；牛奶脂肪磷脂；甘油磷脂；神經磷脂；磷脂；含有脂肪酸酯之磷脂，其包含棕櫚酸酯、硬脂酸酯、油酸酯、亞麻油酸酯與二十碳四烯酸酯，其酯類可為混合物或磷脂異構物之混合物；由包含一個或多於一個雙鍵之脂肪酸所構成之磷脂，如二油酸磷脂鹽膽鹼與卵磷脂鹽膽鹼，其成為粉末時不安定但是為濕性的且可以吸收濕氣且成為膠狀的；由飽和脂肪酸構成之磷脂製成粉末時安定且較經不起吸收濕氣；磷脂鹽絲胺酸；磷脂鹽膽鹼；磷脂鹽乙醇胺；磷脂鹽肌醇；如二肉荳蔻磷脂鹽甘油之磷脂鹽甘油，L- α -二肉荳蔻磷脂鹽甘油也稱為1,2-二肉荳蔻-sn-甘油-3-磷酸(消旋-1-甘油)，且也被稱為DMPG；磷脂酸；氫化天然磷脂；以及商業上可購得之磷脂，如可購自 Avanti Polar Lipids, Inc. of Alavaster, Alabama, USA。在磷脂中在沒有內部相對電荷離子存在之狀態下，較佳之相對電荷離子為一種如鈉離子之一價陽離子。該磷脂可以鹽化或去鹽化、氫化、部分氫化，或非飽和的、天然的、合成的或半合成的。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（44）

較佳之磷脂包含Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H一種氫化大豆磷脂醯膽鹼、Phospholipon 90H、Lipoid SPC-3及該等之結合物。目前較佳之磷脂為Lipoid E80。

添加至如本發明製備形式之界面活性物質之存在濃度範圍為0.1到50%，較佳為0.2到20%，更佳為0.5到10%。Lipoid E80目前較佳之位準範圍為約0.5%到15%，更佳為約0.5%到約10%，最佳為0.5到5%。

在一較佳之態樣中，一種方法係提供用於製備包含有芬諾纖維酸酯以及磷脂界面安定物質之小顆粒或微顆粒，其包含之步驟有：

(a)在有機溶劑不存在之水性載劑中以高剪速混合由芬諾纖維酸酯與一種磷脂界面活性劑構成之攪和物，並任擇地在一種或多種界面活性物質存在之狀態中，在該藥物熔點或之上之第一溫度範圍內形成一包含有該藥物之熱懸浮液，隨後

(b)在第一壓力範圍中與該第一溫度範圍之間勻漿化該熱懸浮液以形成包含有該藥物之熱勻漿物，隨後

(c)噴霧乾燥該熱勻漿物以形成包含有該藥物之乾燥小顆粒，其中一種或多種填充劑係在任一步驟(a)或(b)之任何一個階段添入，且其中至少一種界面活性物質為磷脂。

在一專一之態樣中，本發明係關於一種用於製備芬諾纖維酸酯微顆粒之組成物以及其方法，該小顆粒係用於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

製備一種口服投予藥學組成物，其包含有經由磷脂界面活性物質安定之固態芬諾纖維酸酯之該微顆粒，其中該微顆粒係在該磷脂界面活性物質存在之狀態中製備，且其中該組成物之治療上有效量提供一定量之芬諾纖維酸酯活性物種予一需要經由芬諾纖維酸酯治療之斷食之人類病患，其大於80%之經由該含量提供予該病患之芬諾纖維酸酯活性物種之量，而該病患進食1000卡中至少50%來自脂肪。

本發明也提供一種藥學組成物之藥劑型式，其包含有由一種抑胃酶胺酸與多種經由一種磷脂界面活性物質安定之芬諾纖維酸酯微顆粒所構成之結合物，其中該芬諾纖維酸酯微顆粒係經由包含以下步驟之方法製備：

(a)在有機溶劑不存在之水性載劑中以高剪速混合由芬諾纖維酸酯與一種磷脂物質構成之攪和物，並任擇地在一種或多種界面活性物質存在之狀態中，在該藥物熔點或之上之第一溫度範圍內形成一包含有該藥物之熱懸浮液，隨後

(b)在第一壓力範圍中與該第一溫度範圍之間勻漿化該熱懸浮液以形成包含有該藥物之熱勻漿物，隨後

(c)噴霧乾燥該熱勻漿物以形成包含有該藥物之乾燥小顆粒，其中一種或多種填充劑係在任一步驟(a)或(b)之任何一個階段添入。

在另一態樣中，本發明也提中一種治療病患失常脂血症與失常脂蛋白血症與相關疾病之方法，其包含投予該病患一種前文提及之藥學組成物之藥劑型式，該組成物包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

含一種抑胃酶胺酸與多種自芬諾纖維酸酯微顆粒噴霧乾燥之熔態熱勻漿物所構成之結合物。

本發明也說明一種口服投予結合藥學組成物，其包含多種經由一磷脂界面活性物質安定之固態芬諾纖維酸酯噴霧乾燥微顆粒與一種抑胃酶胺酸，其中該微顆粒係在該磷脂界面活性物質以及一種或多種配劑存在之狀態中製備，並自熔態熱勻漿物經噴霧乾燥，且其中該組成物之治療上有效量提供一定量之芬諾纖維酸酯予一需要經由芬諾纖維酸酯治療之斷食之人類病患，其大於80%之經由該含量提供予進食高脂肪餐該病患之芬諾纖維酸酯含量，該餐中包含有至少1000卡，50%來自脂肪。

由抑胃酶胺酸與噴霧乾燥之磷脂安定微顆粒構成之結合物顯示如本發明中說明之食物效應之實質降低，該結合物可以在許多藥劑型式中被採用，其包含錠劑、膠囊與粉末，其中粉末可以分散在在一如柑橘類飲料之飲料中(如柳橙汁與類似物)，或一種如蔬菜汁之食物飲料，或進食卡限制餐或如Slim-Fast™脂肪限制餐之病患有時使用之一種香味飲料，以及類似之飲料。揭露於WO 00/30616中之藥劑型式也特別地有用，該專利之內容於此併入本文以為參考。

在該結合物之一種具體型式中，結合物係由一種抑胃酶胺酸與本發明中經由磷脂界面活性物質安定之芬諾纖維酸酯噴霧乾燥微顆粒所構成，有時於本文中所指且於本文中揭露者係指Fenostatin，抑胃酶胺酸之所欲含量可以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（47）

在較佳方法之任一步驟中添入，但是較佳地可以恰在噴霧乾燥前添入包含有芬諾纖維酸酯之該熱勻漿物。該抑胃酶胺酸可以任擇地添入該噴霧乾燥粉末。當抑胃酶胺酸為熱易變或水解易變時為特別地較佳的。

以本發明藥劑型式存在之抑胃酶胺酸之所欲含量可以在基於臨床施行抑胃酶胺酸每日藥劑含量之一態樣中決定。因此，舉例而言，對辛伐他汀而言，添入該冷勻漿物之含量範圍可以為相對於芬諾纖維酸酯含量之5%到30%之間，較佳為7%到15%之間。抑胃酶胺酸可以添入該攪和物或粉末狀或溶液狀之芬諾纖維酸酯熱勻漿物中，其係取決於其在使用之水性載劑中之溶解度，如pH 8之10 mM磷酸緩衝液。在洛伐他汀、辛伐他汀、以他伐他汀與某些其他藥物之實例中，內酯環可能解開為相對應之羧酸型式或在某些水性緩衝液情況下之類似鹽類。

在本發明之藥劑型式中，抑胃酶胺酸可為水溶性、水不溶性或水難溶性。

在本發明之藥劑型式中，特別是該抑胃酶胺酸為水不溶性或水難溶性時，該抑胃酶胺酸可以在微顆粒之型式中，或可以是微顆粒之一種組成物，較佳地係在經由一種或多種界面活性物質安定之微顆粒之型式中，或是為經由一種或多種界面活性物質安定之微顆粒之一種組成物。在本態樣中，一較佳之界面活性物質包含一種磷脂。

在本發明之藥劑型式中，該抑胃酶胺酸係選自於由洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、羅伐他汀

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（48）

、氟伐他汀、以他伐他汀與塞伐他汀所構成之群組中。在本發明藥劑型式之較佳具體型式中，該抑胃酶胺酸可為洛伐他汀，其中該洛伐他汀存在之範圍在2毫克到50毫克：該抑胃酶胺酸可為辛伐他汀，其中該辛伐他汀存在之範圍在2毫克到100毫克：該抑胃酶胺酸可為阿托伐他汀，其中該阿托伐他汀存在之範圍在2毫克到100毫克：該抑胃酶胺酸可為羅伐他汀，其中該羅伐他汀存在之範圍在2毫克到100毫克：該抑胃酶胺酸可為氟伐他汀，其中該氟伐他汀存在之範圍在2毫克到50毫克：該抑胃酶胺酸可為以他伐他汀，其中該以他伐他汀存在之範圍在0.2毫克到100毫克：該抑胃酶胺酸可為塞伐他汀，其中該塞伐他汀存在之範圍在0.05毫克到2毫克。

在本發明之組成物中，該抑胃酶胺酸可為水溶性或水不溶性或水難溶性。在本發明之一態樣中，本發明之該藥劑型式可以在微顆粒型式中包含之水不溶性或水難溶性抑胃酶胺酸，如一種以固態抑胃酶胺酸為核心之磷脂安定微顆粒，或做為微顆粒之一種組成物，其可能發生在如果該抑胃酶胺酸存在於包含有芬諾纖維酸酯之微顆粒核心中。較佳之抑胃酶胺酸為洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、羅伐他汀、氟伐他汀、以他伐他汀與塞伐他汀。

本發明藥劑型式中抑胃酶胺酸之含量取決於何種抑胃酶胺酸使用為結合物型式。舉例而言，對包含有由如本發明製備之噴霧乾燥芬諾纖維酸酯微顆粒與辛伐他汀構成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

之結合物而言，每顆膠囊或錠劑之辛伐他汀含量範圍在約1毫克到約20毫克，且在某些實例中可高到100毫克，但是較佳之範圍在5毫克到約10毫克。

對包含有由如本發明製備之噴霧乾燥芬諾纖維酸酯微顆粒與洛伐他汀構成之結合物而言，本發明中藥劑型式之含量範圍在2毫克到50毫克，但是較佳之範圍在10到40毫克。

對包含有由如本發明製備之芬諾纖維酸酯與普伐他汀構成之結合物而言，本發明中藥劑型式之普伐他汀之含量範圍在2毫克到50毫克，但是較佳之範圍在10到40毫克。

對包含有由如本發明製備之芬諾纖維酸酯與阿托伐他汀構成之結合物而言，本發明中藥劑型式之阿托伐他汀之含量範圍在2毫克到100毫克，但是較佳之範圍在5到80毫克，更佳之範圍在5到20毫克。

對包含有由如本發明製備之芬諾纖維酸酯與羅伐他汀構成之結合物而言，本發明中藥劑型式之羅伐他汀之含量範圍在2毫克到約80毫克，但是較佳之範圍在5到20毫克。

對包含有由如本發明製備之芬諾纖維酸酯與氟伐他汀構成之結合物而言，本發明中藥劑型式之氟伐他汀之含量範圍在2毫克到50毫克，但是較佳之範圍在20到40毫克。

對包含有由如本發明製備之芬諾纖維酸酯與以他伐

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

他汀構成之結合物而言，本發明中藥劑型式之以他伐他汀之含量範圍在0.1毫克到20毫克，但是較佳之範圍在2到10毫克。

對包含有由如本發明製備之芬諾纖維酸酯與塞伐他汀構成之結合物而言，本發明中藥劑型式之塞伐他汀之含量範圍在0.02毫克到1.2毫克，但是較佳之範圍在0.2到0.8毫克。

芬諾纖維酸酯與磷脂界面活性物質構成之攪和物可以經由添加一種磷脂物質與芬諾纖維酸酯至一水性載劑中以製備，且其隨後以高剪速在至高10,000 rpm剪速中混合長達約30分鐘。較佳地，使用於形成該攪和物之芬諾纖維酸酯係在粉末或小結晶或小片之型式中，其直徑小於約5毫米以加速混合。藥物之大體積結晶或質量可以在成型為使用於本發明中之攪和物前研磨至約5毫米或更小以利混合。

適當之水性載劑包含水、無菌水、注射用水以及如磷酸緩衝水之緩衝水。該緩衝液之pH範圍為4到10，較佳為7到9，而更佳為7.5到8.5。較佳之水性載劑為0.01到10 mM磷酸鈉緩衝液。載劑之pH較佳地在磷脂物質及芬諾纖維酸酯混合之前在室溫下調製，並在加熱至第一溫度之前進行。該pH可以經由添加一如氯化氫或氫氧化鈉之酸或鹼至磷酸鹽溶液中調整。水性載劑較佳地不含溶氧。目前較佳之水性載劑為10 mM之磷酸緩衝液。

在一態樣中，水性載劑起初可以在溫度範圍1°C到100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

°C 之間，較佳在 20°C 到 90°C 之間，更佳在 20°C 到 50°C 之間。此特別地可為芬諾纖維酸酯使用。該水性載劑可以在該攪和物添入之前或之後加熱至所需之第一溫度範圍。

在該芬諾纖維酸酯與一磷脂物質添入該水性載劑後，若尚未加熱，該攪和物隨後可加熱，較佳地係在無氧之狀態中，如在氮或氬大氣之下，直到該溫度升高至該藥物熔點或高於該熔點之第一溫度範圍。在芬諾纖維酸酯之實例中，在水性載劑中之該攪和物加熱至 79°C (報導之芬諾纖維酸酯最低熔點) 與 99°C 之間，較佳在 79°C 到 95°C 之間，更佳在 80°C 到 90°C 之間。較佳的是該溫度係在該藥物熔點或高於該熔點至高約 20°C。因此，該較佳之第一溫度範圍一般係在該藥物熔點到約高於該藥物熔點 20°C。該水性載劑可以在該藥物與該界面活性物質添入之前或之後加熱至第一溫度範圍。該攪和物係維持在第一溫度範圍，同時使用高剪速混合。此時如此製備之該攪和物在該加熱之水性載劑中包含有溶解之藥物以及界面活性物質之粗製乳劑。

在加熱該攪和物之過程中，施用高剪速混合。適當之剪速係衍生自如含螺槳之混合機、勻漿機、摻混機、超音波震盪機或能形成熱懸浮液之其他設備。適當之剪速範圍為 500 到 10,000 rpm 之間，較佳為 2,000 到 5,000 rpm。若有需要，高剪速混合可以歷時至高 30 分鐘或更久，以形成包含有該藥物之熱懸浮液。高剪速混合該攪和物係在當溫度低於該藥物熔點時在水性載劑中提供該攪和物之懸浮液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

，且該懸浮液可使用為該熱懸浮液之前驅物，其係在當溫度增加到該藥物熔點或高於該熔點時形成。當該溫度高於該藥物熔點時，持續施用高剪速混合或施用更激烈或超高剪速混合會在該水性載劑中形成該攪和物之熱勻漿物。當該溫度高於該藥物之熔點時，該熱懸浮液在水性載劑中為熔解之藥物與界面活性物質構成之懸浮液。在一態樣中，該熱懸浮液在水性載劑中為熔解之藥物與界面活性物質構成之乳劑。高剪速混合與超高剪速混合可以經由機械能之輸入形成，例如使用一機械的混合機與攪拌機或具有一混合葉片或螺槳組態之研磨機，其可以導致足夠之混合以及顆粒大小之縮減，其係透過高剪速擾動、擾動渦流、高液態動能轉換、高能散逸、壓力引發之氣穴作用與類似已知之勻漿化機構。

在一態樣中，如果足夠之能量經傳送至該熱懸浮液該顆粒以形成熱勻漿物，使用於本發明熱懸浮液製備中之裝置可以在本發明該熱勻漿物之製備中採用。在本案例中，加熱該攪和物可以形成熱懸浮液且隨後勻漿化該熱懸浮液以形成一熱勻漿物，其可以在結合步驟(a)與步驟(b)成單一步驟之連續步驟中完成，其中一熱懸浮液成型且隨後轉換成一熱勻漿物，其設備無實質上之變化且在施用至該熱攪和物型式中之能量無實質上之增加。

較佳地，一種或多種填充劑在步驟(a)之間及／或步驟(b)之間添入。

如使用於本文，勻漿化係指一勻漿物之產生或包含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

有藥物之小顆粒在水性載劑中均勻分布，其係為一需能量的方法施用至一前驅物組成物之結果，諸如混合物、攪和物、摻混物、乳劑、懸浮液、分散劑或固體或固態顆粒或液體或液態顆粒或小滴之其他組成物，其在一水性載劑中包含有藥物以及一種或多於一種之界面活性物質，其中形成之該勻漿物及該小顆粒在朝向相分離成大顆粒或小滴或非均勻固態或液態區時至少為瞬間地安定。勻漿化，特別是具有一熱懸浮液與一熱勻漿物相關形式之勻漿化，可以經由機械能之輸入達成，如經由高剪速混合、超高剪速混合、高速摻混、微液態化，以及研磨，諸如分散磨、球磨、銼磨、振磨與介質磨，或經由施用超音波震盪型式中之超音波能。較佳地在使用於本方法之研磨實例中，其中該研磨包含有介質或碾磨介質，該介質在過濾或其他適用之分離方法中移除，以提供本發明之勻漿化組成物。勻漿化較佳地係在高壓下經由傳遞一前驅物組成物達成，例如在高於1000 磅／平方英寸(psi)下，通過一微小孔口，其可以造成該前驅物組成物中平均直徑之減小以及顆粒或小滴數目與表面積之增加並形成小顆粒。一較佳之勻漿化方法包含在高壓下傳遞一前驅物組成物通過一微小孔口，且其包含微液態化。

該芬諾纖維酸酯可以固體狀添入水性載劑中。該芬諾纖維酸酯較佳地在該型式之顆粒大小範圍大至約10毫米添入，如研磨之或微粒化之顆粒或粉末。研磨之顆粒可以經由例如大量粉末化或微晶化芬諾纖維酸酯之空氣噴射磨

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

獲得。該藥物也可以添入該水性載劑中成為熔態材料，即加熱到其熔點或高於其熔點，較佳地在該藥物熔點到高於該藥物熔點 20°C ，但是低於其分解點之溫度。對芬諾纖維酸酯而言，該較佳之溫度範圍為 80°C ，該藥物熔點，到約 100°C ，但是溫度到至高該藥物分解點亦為適當的。

在該水性載劑中之該界面活性物質之濃度含量範圍為0.1到90% w/w，較佳為0.1到50% w/w，更佳為0.2到20% w/w，最佳為0.5到10% w/w。在該水性載劑中之該芬諾纖維酸酯濃度含量範圍為0.1到90% w/w，較佳為0.5到50% w/w，更佳為1到20% w/w。舉例而言，在一態樣中，目前較佳之組成物係在做為水性載劑之pH 8之10 mM磷酸緩衝液中包含有含量範圍為3%到10%之做為界面活性物質之磷脂，以及10%之芬諾纖維酸酯。另一目前較佳之組成物係在做為水性載劑之pH 8之10 mM磷酸緩衝液中包含有0.5%之做為界面活性物質之磷脂，以及10%之該水難溶性藥物芬諾纖維酸酯。另一目前較佳之態樣係在做為水性載劑之pH 8之10 mM磷酸緩衝液中包含有1.5%之做為界面活性物質之磷脂，以及10%之該水難溶性藥物芬諾纖維酸酯。

該界面活性物質可以在低於其分解點之任何溫度添入水性載劑中。當使用為界面活性物質之混合物時，該個別組成物可以分別地添入該水性載劑中，或在添加前結合為混合物。該界面活性物質可以與芬諾纖維酸酯一起添入水性載劑中，或是分開地添入。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

在水性載劑中由該芬諾纖維酸酯與如磷脂物質之界面活性物質所構成之攪和物在施用高剪速混合期間加熱至第一溫度範圍，以形成包含有該藥物之熱懸浮液。

包含有該藥物之該熱懸浮液隨後在第一溫度範圍間勻漿化以形成一熱勻漿物。該第一溫度範圍在此勻漿化期間維持恆定以確保該藥物維持在熔解狀態。對芬諾纖維酸酯而言，若要芬諾纖維酸酯維持熔態，第一溫度較佳之範圍為79°C到100°C，且較佳為80°C到100°C。

勻漿化包含有該藥物之該熱懸浮液可以在適用於該方法之設備中完成。可使用之設備包含商業上可購得之高壓勻漿化設備，如APV Gaulin M15，Avestin Emulsiflex C5或C50，以及MFIC Microfluidized M110EH及其他商業上可購得之微液態化機，以及經修飾以適合熱交換機以及溫度監控裝置與管路系統與閥之商業上可購得之微液態化機，以運送熱懸浮液或乳劑。該微液態化機可以加熱至第一溫度範圍，例如經由使用電阻、熱氣浴、或如水之熱液態浴或加熱至第一溫度範圍之矽膠油浴，該溫度範圍係在該藥物之熔點或高於該熔點。

勻漿化包含有該藥物之該熱懸浮液在加熱之勻漿化設備之勻漿槽中在第一壓力範圍中完成，其時該藥物維持在其熔解態。該第一壓力範圍為2,000到30,000 磅／平方英寸(psi)，較佳為5,000到20,000磅／平方英寸，且更佳為約3,000到約10,000 磅／平方英寸。

包含有該藥物之熱懸浮液可以在進入勻漿化設備之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

勻漿槽中處理，其係源自一加熱的且任擇地攪拌儲槽以重力補給，或是源自加熱至第一溫度範圍之儲槽藉泵之幫助，例如一蠕動泵，使該懸浮液通過該加熱之勻漿機之熱勻漿槽並自該處起進入以該方式加熱至第一溫度範圍之熱接受容器，以確保該熱懸浮液之整體液體體積均投予分離勻漿化，以形成由熱次微米或微米熔態顆粒構成之均質懸浮液。在本發明之一態樣中，在各勻漿化傳遞該處理之熱懸浮液之間，以諸如經由泵或經由傾倒之方法以批次方式返回自熱接受容器回到熱儲槽，且該熱勻漿化步驟重複進行。在另一態樣中，該處理之熱懸浮液直接反饋回連續製程中之熱儲槽。如果該熱懸浮液在勻漿化前之起始體積定義為體積傳遞，而隨後以此方法使之通過該勻漿機之體積傳遞次數範圍可為1到約20，較佳為1到10，更佳為2到8，最佳為3到7，以形成一起初溫度在該藥物熔點或高於該熔點之第一溫度範圍間之熱勻漿物。本方法之較佳藥物為芬諾纖維酸酯，其具有一較佳之第一溫度範圍為80°C到約95°C。

目前已確定尚未知的部分，經鑑別為在壓力與溫度升高之情況下迫使一藥物與一如磷脂之一界面活性物質通過一微液態化槽會引起溫度之瞬間梯度，該微液態化方法為放熱反應，且在顆粒大小縮減期間引起該處理懸浮液之顆粒或乳劑之溫度上升。當瞬間升高之溫度通常經由一如熱交換機之溫度調控裝置調控時，水難溶性藥物與安定劑之瞬間濃度梯度可能會形成，且持續存在於微液態化機之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

快速移動非平衡態中。該形式之水不溶性或水難溶性化合物(如芬諾纖維酸酯及磷脂)可能暫時地被強壓入一溶液中，可能在分子層次，因而產生一過飽和或分子被扭曲之環境，如果靜置不擾動，其隨後將會再度達到平衡態。現在假設瞬間濃度梯度可能在微液態化方法中形成，其中藥物與安定劑之分子被強壓入一液態環境中以形成一瞬間安定但新穎之組成物以及非平衡環境。

與美國專利5,700,471所預期的相反，該熱勻漿物可以經噴霧乾燥以提供一乾燥粉末，其包含有芬諾纖維酸酯之安定微顆粒以及一填充劑。在該噴霧乾燥處理期間，熱勻漿物之原子化小滴經歷一溫度梯度，其冷卻該熔態芬諾纖維酸酯與該熱勻漿物之其他成分。該顆粒在該填充劑之存在下固化，而未形成大結晶且未形成再水合為無法再分散之黏聚形式。

為了大致估計在該噴霧乾燥方法中該熱勻漿物之新穎組成物可經歷之冷卻量，該熱勻漿物可大量地冷卻成一瞬間安定或亞安定之冷勻漿物。亞安定係指在攪拌中或長時期處於瞬間安定態之冷勻漿物之顆粒將會轉換為大顆粒之結晶化或沉澱化藥物，且能在該水性載劑中顯示該勻漿物組成物之相分離。舉例而言，在這些情況下，芬諾纖維酸酯形成一瞬間安定或亞安定之冷勻漿物，其在靜置或施用如搖動或攪動之人工攪拌時形成大結晶。該冷勻漿物之瞬間安定顆粒之生命期可以經由調控冷卻情況以適度地延長。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

在一態樣中，該熱勻漿物之顆粒大小可以使用一雷射光衍射為基礎之儀器測量，如 Malvern Mastersizer Microplus，且經顯示其小於1微米。

在自一未預熱到第一溫度之接受容器中收集該熱勻漿物之一企圖中，芬諾纖維酸酯立即自該熱勻漿物沉澱為固態結晶。此可能與該瞬間安定分散劑之攪拌非常極為有關。

在芬諾纖維酸酯之實例中，顯微鏡檢查熱勻漿物顯示其在懸浮液中係由小且非微晶化顆粒所構成，但是芬諾纖維酸酯在顯微鏡玻片上有結晶出來之趨勢。若該熱勻漿物在處於周圍溫度之接收槽中收集，也可以看到此快速之結晶化。

瞬間安定或亞安定之冷勻漿物可以自一熱勻漿物中獲得，其係衍生自在液態載劑中由藥物與如磷脂物質之界面活性物質構成之攪和物，其在非攪拌情況下自溫度在該藥物熔點或高於該熔點之第一溫度範圍快速地冷卻該熱勻漿物到該藥物熔點或低於該熔點之第二溫度範圍，較佳地冷卻至溫度範圍1°C到20°C。

該熱勻漿物可以保持在高於該藥物熔點之該第一溫度範圍中。保持在高於該藥物熔點期間之攪拌並不影響該藥物之結晶化。該熱勻漿物可以立即地經噴霧乾燥，或是保持在該第一溫度範圍歷時至高為7小時，隨後噴霧乾燥。該熱勻漿物對顆粒大小增加之未預期的安定度允許該加熱之勻漿物以噴霧乾燥，而未形成大結晶、沉澱或不可逆

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

之黏聚形式。

本發明之包含有芬諾纖維酸酯之熱勻漿物之安定度係經由一瞬間安定之冷勻漿物呈現。在芬諾纖維酸酯之實例中，一瞬間安定或亞安定之冷勻漿物可以自一熱勻漿物獲得，其係衍生自在一水性載劑中由芬諾纖維酸酯與一磷脂物質構成之攪和物，其在非攪拌情況下自溫度在該藥物熔點或高於該熔點之第一溫度範圍快速地冷卻該熱勻漿物到該藥物熔點或低於該熔點之第二溫度範圍，較佳地冷卻至溫度範圍1°C到20°C。在非攪動之情況下，該冷勻漿物保持類似於起初在熱勻漿物中偵測得之小而非微晶顆粒。任擇地，該熱勻漿物可以在一段保持時間中保持在第一溫度範圍中，例如在80°C到90°C，其係在冷卻至第二溫度範圍開始之前。在保持期間之攪拌並不影響該芬諾纖維酸酯之結晶化。

許多冷卻方法可以施用在包含有一水難溶性藥物之該熱勻漿物，以自該藥物熔點或高於該熔點之第一溫度範圍冷卻該物至低於該藥物熔點之溫度以形成一冷勻漿物。許多相關於芬諾纖維酸酯方法之實例條列並說明於下。

方法1：在環境空氣中任擇地在已排除氧氣與空氣之封閉容器中緩慢冷卻，其係經由使該熱勻漿物處於未攪拌之狀態，並自高於該藥物熔點之溫度冷卻至周圍室溫；

方法2：自高於該藥物熔點緩慢的未攪拌的冷卻，對芬諾纖維酸酯而言，其在水浴中約為85°C，在周圍溫度時約為15°C到20°C；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

方法3：緩慢逐步地冷卻，其在攪動之油浴中以每分鐘攝氏1度自高於該藥物熔點降至周圍溫度；

方法4：緩慢逐步地自高於該藥物熔點冷卻至低於該藥物熔點約20°C，對芬諾纖維酸酯而言，其範圍為約85°C降至65°C，接著在等溫冷卻之4°C水浴中冷卻至4°C；

方法5：在等溫冷卻之4°C水浴中快速冷卻；

方法6：緩慢逐步地自高於該藥物熔點冷卻至低於該藥物熔點約40°C，對芬諾纖維酸酯而言，其係以每分鐘攝氏1度之速率自約85°C降至40°C。

在該冷卻相期間之攪拌效應係以檢驗芬諾纖維酸酯做為實例。在某些研究中，樣品靜置不攪動，同時其他樣品在該冷卻方法期間以鐵氟龍塗佈之磁攪拌石在250 rpm磁式地攪動。此外，在某些實驗中，熱勻漿物以另外已加熱至第一溫度之水性載劑稀釋十倍，該稀釋之熱勻漿物隨後依渦流旋轉到平均地分布在該熱水性載劑中，隨後冷卻該稀釋之熱勻漿物。

顆粒大小之決定係使用Malvern Microplus Mastersizer完成。樣品在冷卻開始後之2到3小時檢驗。結果顯示為體積重量之平均或D(4,3)。樣品也在同時使用同相與非同相模式之亮偏極光以顯微鏡檢驗。同相光可以決定初始顆粒大小並偵測凝集物。非同相檢驗則指出在該組成物中形成之結晶含量。芬諾纖維酸酯之型態上小微晶顆粒可以輕易地與大芬諾纖維酸酯結晶區別。

在包含有10%芬諾纖維酸酯之熱勻漿物單獨傳遞勻漿

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (61)

化製備物中，當3% Lipoid E80(於本文以下有時也稱為E80)使用為磷脂物質時，無論經由任一方法1或2冷卻，顆粒大小之特性觀察不出有所差異(其在3小時平均顆粒大小分別地為2.42與2.96微米)。該顆粒起初為非微晶、球體狀且次微米大小，但是在3小時內出現結晶。相反地，在包含有10% 芬諾纖維酸酯之熱勻漿物二次傳遞勻漿化製備物中，當3% Lipoid E80(於本文以下有時也稱為E80)使用為磷脂物質時，經由方法1冷卻之樣品卻未預期地觀察到其顆粒大小比方法2冷卻之樣品較小(在分別地冷卻3小時後，各為0.56與1.64微米)。當以二次傳遞處理時，以飽含如phospholipon 100H(於本文以下有時也稱為100H)之脂質製備之熱勻漿物與以phospholipon 90H(於本文以下有時也稱為90H)製備之差異有所不同。在這些形式中，冷卻開始後2到3小時之顆粒大小顯著地大於其使用Lipoid E80時所觀察到的。對在二次傳遞中使用3% phospholipon 100H製備並如方法1與2冷卻3小時之熱漿物而言，其平均顆粒大小分別為14.72與10.31微米。對在二次傳遞中使用3% phospholipon 90H製備並如方法1與2冷卻2小時之熱勻漿物而言，其平均顆粒大小分別為6.07與5.23微米。顯微鏡觀察時，由結晶與顆粒凝聚所構成之包含有phospholipon 100H與phospholipon 90H之該冷勻漿物在長時間後出現。凝聚物並不是在Lipoid E80形式中可典型地觀察到的結晶，但是結晶之增加卻隨時間發生。

在不攪拌之狀態下增加冷卻速率形成之冷勻漿物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(62)

其維持包含有芬諾纖維酸酯小顆粒之程度遠大於經由緩慢冷卻方法形成之勻漿物。當Lipoid E80使用為磷脂物質時特別地正是如此。舉例而言，在兩次勻漿化傳遞中以作為界面活性物質之3% Lipoid E80與之10%芬諾纖維酸酯製備之熱勻漿物之樣品經由方法5冷卻(快速冷卻)，其與如方法1或2冷卻(緩慢冷卻)之由相同組成物製備之熱勻漿物之冷樣品相比時，快速冷卻3小時之該顆粒大小為0.63微米，而慢速冷卻者為0.76微米。

對非攪拌之樣品而言，可以在所有冷卻方法中觀察到最微量之顆粒大小增加，但在攪拌的情況下，可以觀察到水難溶性藥物之實質的結晶或沉澱或黏聚。舉例而言，對含有芬諾纖維酸酯之非攪拌樣之品而言，可以在所有冷卻方法中觀察到最微量之顆粒大小增加。相反地，在攪拌之情況下，所有冷卻方法均可以觀察到芬諾纖維酸酯之實質的結晶。對在一緩慢步驟方法中冷卻之樣品而言，結晶增大係發生在比低於該藥物熔點溫度20°C更低之溫度，即對芬諾纖維酸酯而言，其係在低於約60°C。

以額外之熱水性載劑稀釋該熱勻漿物十倍時發現到其在冷卻時在顆粒大小上有未預期到地有益效果。以芬諾纖維酸酯做為實例之結果顯示於表2。需注意的是表2之底部二列，其顯示芬諾纖維酸酯之稀釋懸浮液之顆粒大小小於未稀釋之懸浮液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

表 2. 含有 10% 芬諾纖維酸酯與 3% 磷脂之熱勻漿物在冷卻之微米顆粒大小中以水性載劑稀釋之效果						
磷脂 (1 次傳遞)	E80	E80	100H	100H	90H	90H
冷卻方法 (冷卻時間)	1 (3 小時)	2 (3 小時)	1 (3 小時)	2 (3 小時)	1 (3 小時)	2 (3 小時)
未稀釋之平均顆粒大小	3.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
稀釋之平均顆粒大小	1.84	1.69	3.29	3.77	2.17	2.73

顆粒大小小於 1 微米通常可經由將含有熔解藥物之該熱勻漿物投以多重勻漿傳遞達成。多重勻漿化之效果係在形成小顆粒，但是該大小減低效果為非線性的且顯示降低之回復速率，即平均顆粒大小之減低與體積次數之增加為非線性的。

在芬諾纖維酸酯之實例中，也發現熱勻漿化體積次數從一次增加到兩次並接著冷卻時，具有 Lipoid E80 者形成具有較小顆粒之冷勻漿物，而不是具有 Phospholipon 100H 或 Phospholipon 90H 者。舉例而言，在冷卻後 3 小時，如方法 1 製備之含有芬諾纖維酸酯冷卻之勻漿物樣品，在前驅物加熱之勻漿物投以勻漿化之二次傳遞時，具有之顆粒大小為 0.56 毫米，在前驅物加熱之勻漿物投以勻漿化之一次傳遞時，其相比之顆粒大小為 2.42 毫米。當一加熱之勻漿物以投以 10 次勻漿化傳遞時，該冷勻漿物有一 0.29 微米之顆粒大小。一般發現具有約 0.3 毫米之顆粒大小之冷勻漿物可以自投以至少 5 次勻漿化傳遞之加熱之勻漿物達成。額外之勻漿化產生小顆粒，但是隨著每次體積傳遞

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（64）

，其速率下降。舉例而言，小至0.05微米之顆粒可以在勻漿化條件下達成。對一次或二次勻漿化體積傳遞做為磷脂之功能之結果列於表3。

表3. 含有10%芬諾纖維酸酯與3%磷脂之熱勻漿物之一次與二次加熱勻漿化傳遞在冷卻之顆粒大小在微米中之差異						
磷脂 (傳遞之次數)	E80	E80	100H	100H	90H	90H
冷卻方法 (冷卻時間)	1 (3小時)	2 (3小時)	1 (3小時)	2 (3小時)	1 (3小時)	2 (3小時)
未稀釋之平均 顆粒大小	2.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
稀釋之平均顆 粒大小	0.56	1.64	14.72	10.31	6.07	5.23

我們也發現冷勻漿物由傳遞決定之顆粒大小也是界面活性物質對藥物濃度之比例函數。舉例而言，使用3% Lipoid E80作為該界面活性物質以及10%芬諾纖維酸酯作為該藥物所製備之熱勻漿物投以10次勻漿化傳遞，並經由方法6所形成之冷勻漿物具有顆粒大小0.35微米，但是使用3% Lipoid E80作為該界面活性物質以及10%芬諾纖維酸酯作為該藥物所製備之熱勻漿物投以10次勻漿化傳遞，其經由方法6所形成之冷勻漿物具有顆粒大小1.3微米。

更進一步地，當使用3% Phosphlipon 100H作為該界面活性物質以及10%芬諾纖維酸酯作為該藥物所製備之熱勻漿物投以10次勻漿化傳遞時，其經由方法5形成之冷勻漿物具有顆粒大小1.45微米。相較之下，當使用3% Lipoid E80作為該界面活性物質以及10%芬諾纖維酸酯作為該藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (65)

物所製備之熱勻漿物投以10次勻漿化傳遞並冷卻時，所形成之冷勻漿物具有顆粒大小1.3微米。

熱勻漿物在非攪動條件下在4°C浴中快速冷卻之型態與顆粒大小，與在冷卻前在該熱勻漿物中觀察到者相比，前者具有最微小之變化。舉例而言，我們已發現快速冷卻包含有做為該界面活性物質之磷脂與做為該藥物之芬諾纖維酸酯之熱勻漿物，其可以在非攪動條件下在4°C浴中形成非微晶化之冷勻漿物，其與在冷卻前之熱勻漿物中觀察到的型態與顆粒大小相比，具有最微小的變化。當熱勻漿物之樣品保持在80°C至長1小時，隨後冷卻以形成冷勻漿物，其並在5°C保持30分鐘時，並未偵測到顆粒大小之差異可做為該熱勻漿物在冷卻前保持在80°C之時間函數。對最適之處理速度而言，新鮮製備之熱勻漿物樣品可以在適當次數之勻漿化傳遞後立即地自第一溫度範圍冷卻至第二溫度範圍，例如熱勻漿化5次傳遞以提供冷勻漿物。然而，由此製備之冷勻漿物其似乎為瞬間安定的或亞安定的直至藥物結晶形成，若允許其靜置，其可以增大且自該冷勻漿物之懸浮液沉澱。在該冷勻漿物如經由攪動或搖動之擾動時，大顆粒與結晶之形成會增強。

較佳地，以磷脂安定之芬諾纖維酸酯之微顆粒平均顆粒大小為小於10微米，更佳地為小於5微米，甚至更佳地為小於4微米，然而更佳地為小於3微米，然而更佳地為小於2微米，最佳地為小於1微米。特別佳地是該微顆粒小於0.5微米。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(66)

經由本發明方法勻漿化之熔態芬諾纖維酸酯可以形成具有平均顆粒大小約0.5微米或更小之顆粒，且至小0.1微米。這些顆粒大小可以經由噴霧乾燥該熔態熱勻漿物維持，若該顆粒濃度維持在低於熱勻漿物之約10重量%，或是若該熱勻漿物以熱水稀釋並在低濃度噴霧乾燥，其範圍為0.5到約10重量%。

在本方法之另一態樣中，存在於該熱勻漿物中之填充劑之含量可以增加至最高為50%或更高，且該熱勻漿物可以噴霧乾燥以提供小顆粒。

在本發明之另一態樣中，填充劑或填充劑配劑可以固體或是在水性載劑之溶液中添入由藥物與界面活性物質所構成之攪和物中，其係在本發明方法中之水性載劑中。

填充劑於此定義為使用於幫助乾燥小顆粒再分散回如水性懸浮液之懸浮液中之化合物。適當之填充劑包含有含羥基、親水性、相對低分子量(小於50,000)之化合物，如單糖、雙糖、蔗糖、棉子糖、乳糖、甘露醇、山梨醇、繭蜜糖、甘油、葡萄糖、麥芽糖、果糖、糖、五碳糖、六碳糖、木糖醇與該等之混合物。

任擇地，填充劑可以包含一種或多種胺基酸，較佳為天然發生或必須胺基酸、蛋白質、胜肽、維生素，如維生素A、維生素C(抗壞血酸)、檸檬酸、纖維素與用於藥學上或食物用之可接受之修飾之纖維素，如梭甲基纖維素，以及該等之鹽，白蛋白、天安冬、普維酮、可索維酮、可沙美素鈉(Ac-Di-Soi)與相關之鹽、如蛋卵磷脂之額外磷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(67)

脂、鎂鹽，如硬脂酸鎂、碳酸鎂、鋁化矽酸鎂、三矽酸鎂、麥芽糊精、聚乙烯乙二醇、普羅尼克界面活性劑、用於藥學上使用之可接受之聚乙烯乙二醇酯、用於藥學上使用之可接受之聚乙烯乙二醇醚、用於藥學上可使用之可接受之聚甲丙烯酸酯、用於藥學上使用之可接受之聚乙烯醇、用於藥學上使用之可接受之聚乙烯醋酸酯與部分氫化之聚乙烯醋酸酯、糖精、糖精鈉、山梨酸鉀、二氧化矽、硫酸月桂醇鈉、山梨醇、澱粉與修飾之澱粉、藥學上可接受之有機酸，如硬脂酸、棕櫚酸、酒石酸、山梨酸、反丁烯二酸、海藻酸、乳酸、伊地酸、與藥學上可接受之該等之鹽，藥學上可接受之香味劑、藥學上可接受之色素試劑其他藥學上可接受之配劑，如藥學上可接受之二酸甘油酯與三酸甘油酯、藥學上可接受之脂肪酸，如油酸、硬脂酸、棕櫚酸與肉荳蔻酸、脂肪酸山梨糖酯、Tween界面活性劑、聚乙二醇-蓖麻油界面活性劑、 α -3脂肪酸及其鹽，與該等之混合物。這些填充劑添入一乾燥粉末之含量範圍為約0.5到60重量%，且隨後形成錠劑或膠囊或粉末或粒之藥劑型式。

在另一態樣中，如列於本文中之填充劑均可以作為配劑添入本發明之該安定顆粒中，其任一在懸浮液狀態或做為噴霧乾燥之粉末，且隨後摻混入藥劑型式並形成如錠劑、膠囊、粉末或顆粒懸浮液之型式。

填充劑可使用為保護劑或在噴霧乾燥方法中作為添加劑以防止或實質上減低顆粒融合、結合、懸浮降解與乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

燥期間之黏聚，且幫助該顆粒自一乾燥態中再懸浮。

填充劑依意圖用途所添入含量範圍在 0.1 到約 50% w/w 或更高。填充劑之添加含量在磷脂安定微顆粒製備為懸浮液後添入，例如在噴霧乾燥步驟之前，或是在其經乾燥且實質上為乾燥態之後。填充劑混於乾燥的或實質上乾燥的微顆粒中，可以經由混合該成分達成，或是經由添加一種或多種填充劑至微顆粒中，或反之進行，且接續地摻混該成分。

取決於意圖用途以及最終形式與藥劑型式之填充劑，如單糖、雙糖、三糖、蔗糖、棉子糖、乳糖、甘露糖、山梨醇、繭蜜糖、甘油、葡萄糖、麥芽糖、果糖、糖、五碳糖、六碳糖、木糖醇與該等之結合物，添入之含量範圍為約 0.1% 至高到本態樣中其溶解度極限。這些成分之一較佳之範圍係如錠劑或膠囊藥劑型式提供之含量範圍，其為約 1% 到約 90%。用於該活性成分之較佳範圍，為如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯在錠劑中含量範圍為錠劑之 10 至約 90 重量%，一更佳之範圍為約 15% 到約 60%。

本發明之其他另一態樣中，該磷脂安定之微顆粒可以在填充劑之表面上噴霧，例如若該填充劑在一顆粒或小珠之型式中，任擇地包含有溶解的或懸浮的填充劑之磷脂安定微顆粒之懸浮液可以噴灑塗佈在填充劑顆粒或小珠表面上，以形成一層或任擇地衍生自重複噴灑塗佈之多層。

較佳之填充劑包含甘露醇、繭蜜糖、蔗糖、山梨醇與該等之混合物。在攪和物中之該填充劑較佳位準含量範

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (69)

圍係在1到30% w/w，且更佳之範圍為2到25% w/w。

如於本發明中說明之食物效應之實質降低顯示該磷脂安定之微顆粒可以在多種藥劑型式中採用。揭露於WO 00/30616中之該藥劑型式特別有用，其內容於此併入本文以為參考。

當繭蜜糖添入在一水性載劑中由芬諾纖維酸酯與磷脂構成之攪和物中，在攪拌時結晶可被測得，顯示該繭蜜糖並不安定化具有關於結晶形成與沉澱之該亞安定形式。PVP 17與甘油添入熱勻漿物，且在此二案例中均可以在攪拌之條件下在顯微鏡中觀察到結晶增加。當僅有甘油或甘油與繭蜜糖加入該攪和物中且隨後勻漿化，自再度攪拌實驗中獲得之結果顯示該形式不安定，且隨時間可觀察到增加之結晶。因此，添加填充劑或PVP到任一攪和物或到該熱勻漿物中均無法在攪拌之條件下形成該亞安定形式之安定化。

在一種磷脂安定化試劑與一種填充劑存在之狀態中，芬諾纖維酸酯之熔態微顆粒噴霧乾燥產生一種新穎組成物，當其形成為一乾燥固體之適當藥劑型式，並任擇地在一種或多種醑劑存在之狀態中，如蔗糖、山梨醇、繭蜜糖、Tween 80、甘露醇、其他糖類與澱粉、以及類似物，該組成物提供一新穎之該藥物口服藥劑型式，當該藥經由一斷食中或進食病患服用時，其顯示經由該斷食病患吸收之藥物，至少為經由進食一高脂肪餐之病患服用之藥物曲線下面積含量之80%。在經由斷食與進食病患吸收之藥物造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (70)

成之食物效應之減低，可在開方中使用該藥物對一病患進行治療，其中該病患將接受可相容且該藥物治療上有效位準之該藥物，而不考慮該病患在任一進食或斷食態中。

在服用本發明纖維酸酯藥劑型式病患體內之食物效應減緩機制並不完全了解，但是推測係該磷脂特別地涉及導致此新穎發現之多種態樣。舉例而言，該磷脂在其形成之過程中涉及纖維酸酯顆粒之安定化，以及在該藥劑型式形成過程中之操作；該磷脂涉及重組以及該口服藥劑型式在體內分解過程中之顆粒的持續安定化；而且該磷脂可能涉及在體內導致該顆粒去溶液化及／或該藥物攝入血液之機制，例如在某種轉送機制中磷脂與該藥物與其他體內物質之間之分子關聯性。

以顯微鏡觀察，芬諾纖維酸酯之熱勻漿物顆粒為非微晶。

在本發明之另一態樣中，多於一種之界面活性劑可使用於製備如本發明之形式。至少一種界面活性物質需要用於製備本發明之起始攪和物，且在一態樣中可滿足於製備接續之熱懸浮液與熱勻漿物，以及如本發明製備之噴霧乾燥顆粒。

添加多於一種之界面活性物質可以加入本發明之攪和物，該熱懸浮液或該熱勻漿物。該添加係在該方法之一單獨步驟或該方法之多於一步驟中完成。舉例而言，第二種界面活性試劑可以添入該攪和物或該熱懸浮液。

添加如本發明製備之該形式於一種或多於一種界面

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (71)

活性物質中之總濃度範圍在0.1到50%，較佳範圍為0.2到20%，更佳為0.5到10%。

在本發明之另一態樣中，填充劑可以添入該攪和物及／或該熱勻漿物中。填充劑以固體、混合物、在水性載劑中之液體、以及由固體與液體結合之形式添入。填充劑在該步驟一開始或結束時添入，其導致一熱勻漿物之形成。該填充劑可以在該方法之多於一階段中添入。可添入之填充劑全部含量範圍為約0.1到約50%，較佳為1到25%，更佳為約2%到約20%。填充劑以單獨試劑之位準或在結合形式中添入，其時填充劑之總含量不在該位準之範圍中。

在一態樣中，較佳之填充劑可以選自於由甘露醇、蔗糖、繭蜜糖、山梨醇與該等之混合物所構成之群組中。額外之藥學上可接受之酞劑，如Ac-Di-Sol與Cab-O-Sil可以在噴霧乾燥前加入。

該熱勻漿物之噴霧乾燥可以使用一商業上可得之噴霧乾燥裝置完成，如LabPlant SD05 Spray Dryer，或使用一大規模噴霧乾燥裝置。較佳地，乾燥空氣或乾燥無氧空氣或氮氣或其他非氧化非反應性的乾燥空氣可使用於噴霧乾燥之中。在噴霧乾燥方法中獲得為起始產物之該離析之噴霧乾燥粉末中之濕潤位準，較佳地低於3%，更佳地低於2%，最佳地為低於1%。濕潤位準可以經由一Karl Fisher方法測量。

填充劑可以添入該形式中以加速再重組。在一較佳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（72）

之具體形式中，填充劑可以選自於由甘露醇、蔗糖、山梨醇、繭蜜糖與該等之結合物所構成之群組中。填充劑在該形式中之含量範圍為約1%到50%或更高。在一較佳之具體形式中，填充劑含量範圍為約2%到約20%，在一更佳之具體形式中，填充劑含量範圍為約3%到約15%。

在一態樣中，該乾燥之材料可以在實質上為無定型之填充劑中包含有磷脂安定之顆粒。舉例而言，該乾燥之材料可以在實質上無定型之蔗糖中包含芬諾纖維酸酯顆粒，或在實質上無定型之甘露醇中，或在實質上無定型之乳糖中，或在實質上無定型之蔗糖與棉子糖之混合物中，或在實質上無定型之蔗糖與棉子糖與山梨醇之混合物中。在一較佳之具體形式中，該乾燥材料在如之前所列之實質上無定型之填充劑中包含有芬諾纖維酸酯之磷脂安定之顆粒，其中該乾燥材料含有含量範圍為約0.1%到約3%之吸收水，更佳為約0.1%到約2%之吸收水，最佳為約0.1%到約1%之吸收水。這些值均低於無定型糖之吸收等溫，其包含有磷脂安定之芬諾纖維酸酯微顆粒。在一態樣中，包含有磷脂安定之芬諾纖維酸酯顆粒之噴霧乾燥形式，在實質上無定型之填充劑中維持其無定型特徵，若存在於初始噴霧乾燥形式中之水含量未增加，例如經由暴露於水汽導致乾燥材料溼度含量增加並加速結晶增長。無定型填充劑轉換成微晶填充劑之速率強化係經由該乾燥之無定型材料暴露於該增加之溫度與溼度。無定型填充劑轉換為微晶填充劑之速率可以經由該乾燥之無定型材料暴露於降低之該溫度與

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（73）

溼度而減緩。

在一理論中，無定型填充劑轉換為微晶填充劑之速率係關係到該乾燥系統之水分吸收等溫，該系統在該形式存在之狀態中包含有無定型填充劑、該磷脂與其他配劑。若該乾燥形式暴露之水含量或溼度位準低於給予溫度時之吸收等溫，填充劑會維持實質地無定型，而且微晶材料之轉換會相對地緩慢，較佳地係超過6個月維持實質地無變化，更佳為超過12個月，甚而更佳為超過18個月，最佳為超過24個月；若該乾燥形式暴露之該水含量(溼度)高於一給予溫度之吸收等溫，該無定型材料有傾向相對地快速地轉換為微晶材料。溼度位準愈高，轉換速率愈快。溫度愈高，轉換速率愈快。一較佳之用於本發明之無定型材料之維持條件因而在約4°C到40°C，其係在低於該無定型材料吸收等溫之相對溼度位準，較佳為在範圍約4°C到30°C，其係在低於該無定型材料吸收等溫之相對溼度位準，甚至較佳為在範圍約4°C到25°C，其係在低於該無定型材料吸收等溫之相對溼度位準，更佳為在範圍約4°C到20°C，其係在低於該無定型材料吸收等溫之相對溼度位準。

該乾燥之無定型材料可以經由噴霧乾燥製備。在該具體形式中，該無定型材料可以包含有一填充劑，其中該顆粒懸浮在其中填充劑存在為小珠之狀態中。該小珠包含有微晶填充劑區域與磷脂安定微顆粒之顆粒。微晶材料之含量範圍為實質上0到約95%之填充劑，但是較佳為低於50%，更佳為低於20%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

在另一態樣中，該噴霧乾燥材料可以在實質上為微晶之填充劑中包含有磷脂安定顆粒。舉例而言，乾燥之材料可以在實質上為微晶之甘露醇或實質上為微晶之磷酸鈣中包含有磷脂安定之芬諾纖維酸酯顆粒。

包含有芬諾纖維酸酯之小顆粒係指包含有芬諾纖維酸酯之顆粒平均直徑範圍為0.1微米到10微米，較佳為包含有芬諾纖維酸酯之範圍為0.1到5微米，更佳為包含有芬諾纖維酸酯之範圍為0.1到2微米。

在一態樣中，在噴霧乾燥前添入之填充劑，如蔗糖、甘露醇、繭蜜糖、山梨醇或類似物，提供懸浮液在重組時之顆粒大小類似於該前驅物冷卻分散時之顆粒大小。在顆粒大小分布測量中，可以測得在添加之水不溶性醑劑存在之狀態中，其顆粒大小大於磷脂安定芬諾纖維酸酯微顆粒存在時之顆粒，但是在含有醑劑之該乾燥材料中之芬諾纖維酸酯微顆粒之顆粒大小分布，實質上類似於乾燥前之微顆粒懸浮液中顆粒大小之分布。

經由本發明製備之形式可以噴霧乾燥成粉末，其經重新懸浮或填充入膠囊或轉換成具有添加之結合劑或其他醑劑之粒或錠劑，例如以做為流體助益之矽膠及硬脂酸鎂製作錠劑之技巧已為所知。用於磷脂安定芬諾纖維酸酯微顆粒之口服投用之較佳之膠囊形式包含有做為微顆粒之芬諾纖維酸酯(10% w/w)，其係在10 mM磷酸緩衝液中經由微液態化製備，該緩衝液具有磷脂Lipoid 80(3 % w/w)、蔗糖(10% w/w)與山梨醇(5% w/w)。其他較佳之形式包含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (75)

有經由磷脂(如在範圍為0.5到約3%之Lipoid 80)安定做為微顆粒之芬諾纖維酸酯(10% w/w)，以及甘露醇或蔗糖(5%到15%)。

一種如經由該成分微液態化製備之微顆粒懸浮液，經由噴霧乾燥法乾燥，任擇地在與如Ac-Di-Sol、Cab-O-Sil或其他藥學上可接受之配劑之額外的配劑混合後，移除水分，並與在該技巧中已知之額外配劑及錠劑化試劑摻混以形成固體，該試劑如膠態二氧化矽(約1% w/w)與硬脂酸鎂(約5% w/w)。此攪和物隨後填充入膠囊或壓縮入用於口服傳遞之錠劑中。如每膠囊或每錠劑之每單位口服藥劑型式之芬諾纖維酸酯含量範圍為約50毫克到約300毫克，但是較佳為50毫克、67毫克、100毫克、134毫克、150毫克、160毫克、200毫克、213毫克、250毫克及300毫克。用於錠劑與膠囊之可用藥劑位準包含之範圍最高端為毫克位準，其可以經由三種位準分開，如150毫克(給予之相對較低藥劑位準為100毫克與50毫克)，159毫克(給予之相對較低位準為104毫克與52毫克)，153毫克(給予之相對較低位準為102毫克與51毫克)。多種該型具有幫助醫師定量一病患至一治療上有效位準之優勢，其起始於低劑量之纖維酸酯並在妥適定義之增加中改變該藥量，直至達到所欲之結果為止，如膽固醇與低密度脂蛋白位準之降低。添加之較佳之藥劑位準包含50毫克、67毫克、100毫克、134毫克、150毫克、160毫克、200毫克、213毫克之成為磷脂安定微顆粒之芬諾纖維酸酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (76)

包含有本發明芬諾纖維酸酯微顆粒之錠劑與膠囊與粉末可以包裝在瓶中或透明塑料包裝中或其他需要經由芬諾纖維酸酯治療之人可使用之包裝中。較佳地，該包裝經密封以實質上地防止該錠劑或膠囊或粉末暴露於水汽。一包含有密封之鋁箔以排除含有水汽空氣之透明塑料包裝為較佳之包裝。一包含有蓋或頂或栓以做為封閉方法之可再關閉之瓶或罐或其他容器為較佳地適用的，若該封閉方法與該容器之其餘部分形成一密封態，其實質上地禁止含有水汽之空氣進入含有本發明乾燥粉末或錠劑或膠囊藥劑型式之容器中。在一較佳之容器中，在水汽可穿透一如封閉囊或袋之包裝中所含之如矽膠之乾燥劑在該容器中存在於接近該藥劑型式之處，以優先地吸收水汽。

本發明用於口服投用之膠囊及錠劑及粉末及粒提供芬諾纖維酸酯予一需要經由芬諾纖維酸酯治療之人類病患，其相對地與食物效應無關。因此，一在斷食狀態中之病患接受該藥活性物種之藥劑量，為至少80%之進食狀態中病患經由服用相同膠囊或錠劑或粉末或粒藥劑型式接受之藥劑量(係在每單位藥劑型式之相同藥劑位準，即在斷食時與進食時給予該相同病患每錠劑或膠囊相同毫克數藥物)。更佳地，在斷食態中之病患接受該藥活性物種之藥劑量，為至少85%之進食狀態中病患經由服用相同膠囊或錠劑或粉末或粒藥劑型式接受之藥劑量。甚至更佳地，在斷食態中之病患接受該藥活性物種之藥劑量，為至少87%之進食狀態中病患經由服用相同膠囊或錠劑或粉末或粒藥劑型

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（77）

式接受之藥劑量。甚至更佳地，在斷食態中之病患接受該藥活性物種之藥劑量，為至少90%之進食狀態中病患經由服用相同膠囊或錠劑或粉末或粒藥劑型式接受之藥劑量。甚至更佳地，在斷食態中之病患接受該藥活性物種之藥劑量，為至少95%之進食狀態中病患經由服用相同膠囊或錠劑或粉末或粒藥劑型式接受之藥劑量。

用於口服投用且任擇地包含有一抑胃酶胺酸之製備自熔態芬諾纖維酸酯噴霧乾燥微顆粒之膠囊或錠劑，提供芬諾纖維酸酯予一需要實質上與食物效應無關之治療之人類病患。因此，在斷食狀態中之病患接受該藥物之藥劑量，為至少80%之進食狀態中病患經由服用該相同膠囊或錠劑藥劑型式接受之藥劑量。更佳地，在斷食狀態中之病患接受該藥物之藥劑量，為至少85%之進食狀態中病患經由服用該相同膠囊或錠劑藥劑型式接受之藥劑量。甚至更佳地，在斷食狀態中之病患接受該藥物之藥劑量，為至少87%之進食狀態中病患經由服用該相同膠囊或錠劑藥劑型式接受之藥劑量。甚至更佳地，在斷食狀態中之病患接受該藥物之藥劑量，為至少90%之進食狀態中病患經由服用該相同膠囊或錠劑藥劑型式接受之藥劑量。甚而甚至更佳地，在斷食狀態中之病患接受該藥物之藥劑量，為至少95%之進食狀態中病患經由服用該相同膠囊或錠劑藥劑型式接受之藥劑量。

本發明中藥劑型式所給予之抑胃酶胺酸之含量，可以與目前可購得之僅含有抑胃酶胺酸之如列於前藥劑型式

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(78)

中之該抑胃酶胺酸含量相同，或其含量可低於目前可得之僅含有抑胃酶胺酸之藥劑型式中之該抑胃酶胺酸含量。抑胃酶胺酸之存在增大或補充本發明該噴霧乾燥芬諾纖維酸酯之效果，且該噴霧乾燥芬諾纖維酸酯之存在增大或補充該抑胃酶胺酸之效果。因此，本發明中包含有抑胃酶胺酸與芬諾纖維酸酯噴霧乾燥微顆粒之治療上有效藥劑型式可以具有相對較低含量之該抑胃酶胺酸，相對地較低含量之芬諾纖維酸酯，或是相對地較低含量之二者，其低於該抑胃酶胺酸在一藥劑型式中含芬諾纖維酸酯時之含量，或是低於芬諾纖維酸酯在一藥劑型式中含抑胃酶胺酸之含量，或是同時二者之含量。

本發明之藥劑型式可以經由包含摻混噴霧乾燥小顆粒之方法製備，在填充劑中之該顆粒包含有經由磷脂界面活性物質安定之芬諾纖維酸酯，該顆粒具有一抑胃酶胺酸與任擇地具有一種或多種藥學上可接受之配劑，如一種或多種糖(如蔗糖、棉子糖、山梨醇與繭蜜糖)。

本發明之藥劑型式可以經由包含摻混噴霧乾燥小顆粒之方法製備，在填充劑中之該顆粒包含有經由磷脂界面活性物質安定之芬諾纖維酸酯，該顆粒具有抑胃酶胺酸且具有包含糖之填充劑且任擇地具有一種或多種藥學上可接受之配劑，如一種或多種添加之糖(如蔗糖、棉子糖、山梨醇與繭蜜糖)。

本發明之藥劑型式可以投予需要經由抑胃酶胺酸結合物治療之病患，且本發明中包含有芬諾纖維酸酯之噴霧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (79)

乾燥小顆粒可以一日投予多次，如一日三或四次，但是較佳地為一日二次，最佳為一日一次。較佳地，該藥物之投用頻率愈高，包含在給予之藥劑型式中之該藥物含量愈小。

包含有本發明纖維酸酯藥劑型式之錠劑可以經由壓縮在填充劑中之固態顆粒製備，該試劑係如本文說明之糖。任擇地，該錠劑可以塗佈一藥學上可接受之塗佈材料，如藥學上可接受之聚合物，如梭甲基纖維素、梭甲基纖維素鈉、普維酮、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯、聚乙二醇、蟲膠、醋酸纖維素酯、CAP、聚乙烯磷苯二甲酸酯酸酯、PVAP、羥丙基甲基纖維素磷苯二甲酸酯、HPMCP，甲基丙烯酸之聚合物及其酯類，Eudragit聚合物，甲基纖維素，MC，乙基纖維素，羥乙基纖維素，HEC，羥丙基甲基纖維素，HPMC，及相關結合物，且錠劑覆塗之知識已在熟知之位準。該塗佈可以施用在已熟知該技巧之藥學上可接受之型式，如懸浮液塗佈，液態床塗佈，噴霧塗佈，用於個別錠劑塗佈方法之Escaravage塗佈，其係使用以刷子施加之塗佈材料所構成之溶液，薄膜塗佈，較佳地係自一以水為基礎之溶液，且任擇地自一水-溶劑，如水-乙醇為基礎之溶液，並乾燥以形成一乾燥之薄膜塗佈。增加予錠劑之重量範圍為約0.1%到約20%，較佳為約1%到約5%。使用於塗佈該錠劑藥劑型式之溶液當然任擇地可包含有成分混合物，如糖，藥學上可接受之塑化劑、抗氧化劑、如碳酸或碳酸鹽之pH調整劑、維生素E、乙種胡蘿蔔素與類似物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(80)

。該塗佈可以施用在一單層中，或任擇地應用在各層具有成分相同或不同之組成物多層中。

包含有芬諾纖維酸酯噴霧乾燥之磷脂安定微顆粒之本發明之型式，在一填充劑之存在下在一芬諾纖維酸酯藥劑型式中成型(錠劑、膠囊、粉末、在液體中分散之顆粒、在如低脂限制食物之滋養物中分散之顆粒，或投予該顆粒之其他方法)，該型式可與食物或不與食物服用，特別是當該食物包含有脂肪時，以提供芬諾纖維酸酯活性試劑(如芬諾纖維酸)之血液位準，該試劑實質上與食物含量或食物中脂肪之含量無關(包含斷食或零脂肪或低脂肪或高脂肪餐)，該食物大約在投予該芬諾纖維酸酯藥劑型式時服用。從與芬諾纖維酸酯其他藥劑型式有關之已知之食物效應之觀點來看，此為一令人訝異之結果，該型式如微粒化芬諾纖維酸酯與在如硫酸月桂醇鈉之固態界面活性劑存在時之微粒化芬諾纖維酸酯。

當以磷脂安定之芬諾纖維酸酯噴霧乾燥微顆粒之製備較佳方法包含使用芬諾纖維酸酯之熔態微小滴或熔態微顆粒之微液態化方法時，可以發現其他芬諾纖維酸酯微顆粒製備方法在本發明中之效用。舉例而言，可能使用一超音波震盪方法製備磷脂安定之芬諾纖維酸酯微顆粒；使用一研磨方法，如熱基質研磨，熱球研磨或類似方法；使用熱沉澱方法，如自水溶混之溶劑沉澱藥物，其在磷脂存在之狀態中加熱至高於該藥物熔點之溫度，以形成熔態微顆粒之懸浮液；並使用一熱乳劑化方法，其係在高於該藥物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(81)

熔點之溫度進行。如這些已知方法製備且以磷脂安定之芬諾纖維酸酯微顆粒可以在該填充劑存在之狀態中形成為具有抑胃酶胺酸之形式，且製備為如本文說明之病患所使用之藥劑型式。

本發明也解釋與以下實例之關聯，其被考慮為本發明之解釋。然而，應該可以了解本發明並未限於該實例之該特殊細節。

實例1

由3%界面活性物質Lipoid E80與10%芬諾纖維酸酯構成之攪和物勻漿化地分散在10 mM pH 8.0 +/- 0.2之水性磷酸緩衝液中，在周圍溫度中使用ProScientific 400高剪速混合器以2,000到3,600 rpm混合30分鐘。蔗糖(10%)隨後添入，且該攪和物加熱至95°C，其高於該藥物熔點15°C，其時持續地在2,500到4,000rpm高剪速中混合。熱懸浮液隨後使用在3,400到3,600 psig中操作之Microfluidizer M110Y循環地勻漿化10批次循環或體積傳遞，同時溫度維持在85°C到90°C以形成一包含有該藥物之熱勻漿物。在10次傳遞之後，該熱勻漿物隨後噴霧乾燥以在蔗糖中形成包含有Lipoid E80安定之芬諾纖維酸酯微顆粒之乾燥粉末。

實例2

由3%界面活性物質Lipoid E80與10%芬諾纖維酸酯構成之攪和物勻漿化地分散10 mM pH 8.0 +/- 0.2之水性磷酸緩衝液中，在周圍溫度中使用ProScientific 400高剪速混合器以2,000到3,600 rpm混合30分鐘。甘露醇(10%)隨後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (82)

添入，且該攪和物加熱至95℃，其高於該藥物熔點15℃，其時持續地在2,500到4,000 rpm高剪速中混合。熱懸浮液隨後使用在3,400到3,600 psig中操作之Microfluidizer M110Y循環地勻漿化10批次循環或體積傳遞，同時溫度維持在85℃到90℃以形成一包含有該藥物之熱勻漿物。在10次傳遞之後，該熱勻漿物隨後噴霧乾燥以在蔗糖中形成包含有Lipoid E80安定之芬諾纖維酸酯微顆粒之乾燥粉末。

實例3

實例1之製程重複，而使用7%蔗糖加0.5% 棉子糖。

實例4

在個別實例1到3中製備之芬諾纖維酸酯乾燥小顆粒摻混於2% Cabosil、5%蔗糖與0.25%硬脂酸鎂中。在完整的摻混後，該混合物經壓縮，任擇地與經研磨之該組成物壓縮結塊之中間產物形式壓縮，任擇地篩過成為一均勻顆粒大小範圍，且隨後再壓縮成用於口服投藥之錠劑。該錠劑在以下芬諾纖維酸酯藥劑位準中製備，且如所遭遇之體積改變大小。

50毫克

51毫克

52毫克

53毫克

54毫克

67毫克

100毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (83)

102 毫克

104 毫克

106 毫克

134 毫克

150 毫克

153 毫克

156 毫克

159 毫克

160 毫克

200 毫克

213 毫克

250 毫克

300 毫克

實例 5

明膠囊以該乾燥之小顆粒添充，其包含有在個別實例 1 到 3 中製備之芬諾纖維酸酯，且經密封以提供該膠囊用於口服投藥。該膠囊在以下芬諾纖維酸酯藥劑位準時填充，且如所遭遇之體積改變大小。

50 毫克

51 毫克

52 毫克

53 毫克

54 毫克

67 毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（84）

100 毫克

102 毫克

104 毫克

106 毫克

134 毫克

150 毫克

153 毫克

156 毫克

159 毫克

160 毫克

200 毫克

213 毫克

250 毫克

300 毫克

實例 6

以下形式係如實例 1 之方法製備，其在乾燥前導致之熱勻漿物包含有：

21-1) 9% 芬諾纖維酸酯，3% Lipoid E80，12% 蔗糖，5% 山梨醇；

21-2) 10% 芬諾纖維酸酯，3% Lipoid E80，12% 蔗糖，5% 山梨醇；

21-3) 10% 芬諾纖維酸酯，3.5% Lipoid E80，12% 蔗糖，1% 山梨醇；

21-4) 9% 芬諾纖維酸酯，2.7% Lipoid E80，19% 蔗糖

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（85）

，4.5%山梨醇。

該形式以商業上可得之噴霧乾燥機噴霧乾燥，其包含有一內直徑1.22公尺之槽，高1.44公尺圓筒，與60°錐形底。電加熱空氣如本方法使用為可經由一頂分散器進入之氣體。各噴霧乾燥形式初始經離析為乾燥粉末，其可以在乾燥空氣中操控而不形成黏塊。

實例7

Lipoid E80與芬諾纖維酸酯之混合物勻漿化地分散在10 mM pH 8.0 +/- 0.2之水性磷酸緩衝液中，在周圍溫度中使用ProScientific 400高剪速混合器在2,000到3,600 rpm混合30分鐘，隨後加熱至95°C，其高於該藥物熔點15°C，期間持續地在以2,500到4,000 rpm高剪速混合。該熱懸浮液隨後再3到10 batch體積循環中勻漿化，其係使用在3,400到3,600 psig中操作之Microfluidizer M110Y進行，同時溫度維持在85°C到90°C以形成一包含有該藥物之熱勻漿物。該熱勻漿物隨後以列於下方表中之填充劑與配劑處理，在熔態芬諾纖維酸酯溫度混合，且隨後在熔解態經由噴霧乾燥法乾燥。以下之組成物(重量%)係經本方法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (86)

懸浮液 編號	芬諾纖 維酸酯	Lipoid E80	蔗糖	甘露醇	Ac-Di-Sol	Cab-O-Sil (膠態矽)
7-a	10.0	0.5	17.5			
7-b	10.0	0.5	17.5		1.8	
7-c	10.0	0.5	17.5			0.5
7-d	10.0	0.5	7		3	0.5
7-e	10.0	0.5		7	3	0.5
7-f	10.0	0.5	17.5		1.8	0.5

噴霧乾燥之粉末(100份)摻混於醑劑 Avicel-PH102(18.5份)、Ac-Di-Sol(3.95份)、Cab-O-Sil(0.62份)及硬脂酸鎂(0.25份)構成之混合物中，經由該攪和物初始地壓縮處理為1毫米之粒或結塊，隨後再經由碾壓與篩濾(USP標準14號篩網)，與額外的硬脂酸鎂摻混，且隨後壓縮為錠劑藥劑型式。該錠劑之硬度在不同批次中產生之範圍為2到9千帕，在任一之自動製錠機器中或經由使用CMS-15錠劑壓(Cadmach Machinaries)人工壓縮。

(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： 芬諾纖維酸酯 (FENOFIBRATE) 之噴霧乾燥法與組成物)

本發明係關於一種用於製備包含有磷脂安定之芬諾纖維酸酯小顆粒之藥學組成物之新穎噴霧乾燥方法。本發明也關於如本方法製備之噴霧乾燥粉末組成物，並關於自該粉末組成物所製備之芬諾纖維酸酯劑型(膠囊、錠劑、粉末、顆粒與分散劑)。該粉末組成物與藥劑形式可使用於治療失常脂血症與失常脂蛋白血症，且當口服投予時，其具有之優勢為其可以降低芬諾纖維酸酯活性物種在進食與斷食病患間生物有效率在體內之歧異度。

英文發明摘要 (發明之名稱： SPRAY DRYING PROCESS AND COMPOSITIONS OF FENOFIBRATE)



The present invention relates to a novel spray drying process for the preparation of pharmaceutical compositions containing small particles of phospholipid-stabilized fenofibrate. This invention also relates to spray dried powdered compositions prepared according to this process, and to dosage forms of fenofibrate (capsules, tablets, powders, granules, and dispersions) prepared from these powdered compositions. The powdered compositions and dosage forms are useful in the treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia and have the advantage that they provide reduced in vivo variability in the bioavailability of fenofibrate active species among fed and fasted patients when administered orally.

六、申請專利範圍

第090109556號專利申請案申請專利範圍修正本

93年4月

1. 一種用於製備包含有芬諾纖維酸酯與一磷脂界面安定物質之小顆粒或微顆粒的方法，其包含下列步驟：

(a)在不存有有機溶劑且任擇地存有一或多個界面活性物質之下，於芬諾纖維酸酯的熔點至高於該熔點20℃的第一溫度範圍內，在一水性載劑中，以高剪速混合一芬諾纖維酸酯攪混物與一磷脂物質，以形成一包含有該藥物之熱懸浮液，而該磷脂物質係選自於由Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、Lipoid SPC-3及其等之混合物所構成之群組中，該水性載劑係選自於由水、無菌水、注射用水及pH範圍為4到10的磷酸緩衝液所構成之群組中，隨後

(b)在由2,000至30,000psi的第一壓力範圍與該第一溫度範圍內勻漿化該熱懸浮液，以形成一包含有該藥物之熱勻漿物，隨後

(c)噴霧乾燥該熱勻漿物，以形成包含有該藥物之乾燥小顆粒，其中一或多個填充劑係在步驟(a)或(b)之任何一個階段添入，且其中至少一個界面活性劑為磷脂，而該填充劑係選自於由單糖、雙糖、三糖、蔗糖、乳糖、甘露醇、山梨醇、繭蜜糖、甘油、葡萄糖、果糖、糖、五碳糖、六碳糖、木糖醇及其等之混合物所構成之群組中，該磷脂係選自於由Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、Lipoid SPC-3及其等之混合物所構成之群組中。

菜
訂
線

六、申請專利範圍

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中包含有芬諾纖維酸酯之小顆粒具有一平均大小範圍為0.1到10微米。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中包含有芬諾纖維酸酯之小顆粒具有一平均大小範圍為0.1到5微米。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中包含有芬諾纖維酸酯之小顆粒具有一平均大小範圍為0.1到2微米。
5. 一種包括有如申請專利範圍第1項方法所製備之微顆粒的組成物，該微顆粒包含有芬諾纖維酸酯與一磷脂界面安定物質，該組成物更包含有0.1到約5%的水。
6. 一種用於口服投藥之膠囊或錠劑或粉末或顆粒劑型，其包含如申請專利範圍第1項方法所製備的微顆粒。
7. 如申請專利範圍第6項之劑型，其更包含有一乾燥之薄膜塗層。
8. 如申請專利範圍第6項之劑型，其更包含位在一塗層中的一藥學上可接受之聚合物。
9. 如申請專利範圍第6項之劑型，其更包含位在一塗層中一藥學上可接受之碳水化合物。
10. 如申請專利範圍第9項之劑型，其中位在該塗層中之該碳水化合物為一種糖。
11. 如申請專利範圍第6項之劑型，其更包含有一或多種醣劑，其選自於由單醣、雙醣、三醣、蔗糖、棉子糖、乳糖、甘露醇、山梨醇、繭蜜糖、甘油、葡萄糖、麥芽糖、果糖、糖、五碳糖、六碳糖、木糖醇與其等之混合物所構成之群組中。

裝
訂
線

六、申請專利範圍

12. 如申請專利範圍第6項之劑型，其中該磷脂界面安定物質包含一磷脂之混合物。
13. 如申請專利範圍第6項之劑型，其中該芬諾纖維酸酯為結晶。
14. 如申請專利範圍第6項之劑型，其中該微顆粒小於5微米。
15. 如申請專利範圍第14項之劑型，其中該微顆粒小於4微米。
16. 如申請專利範圍第15項之劑型，其中該微顆粒小於3微米。
17. 如申請專利範圍第16項之劑型，其中該微顆粒小於2微米。
18. 如申請專利範圍第17項之劑型，其中該微顆粒小於1微米。
19. 如申請專利範圍第6到18項中任一項之劑型，其更包含有範圍為0.1到約5%之水。
20. 如申請專利範圍第6到18項中任一項之劑型，其中該治療上有效含量係選自於由50毫克芬諾纖維酸酯、51毫克芬諾纖維酸酯、52毫克芬諾纖維酸酯、53毫克芬諾纖維酸酯、54毫克芬諾纖維酸酯、67毫克芬諾纖維酸酯、100毫克芬諾纖維酸酯、102毫克芬諾纖維酸酯、103毫克芬諾纖維酸酯、104毫克芬諾纖維酸酯、134毫克芬諾纖維酸酯、150毫克芬諾纖維酸酯、153毫克芬諾纖維酸酯、156毫克芬諾纖維酸酯、159毫克芬諾纖維酸酯、160毫

裝
訂
線

六、申請專利範圍

克芬諾纖維酸酯、200毫克芬諾纖維酸酯、213毫克芬諾纖維酸酯、250毫克芬諾纖維酸酯、與300毫克芬諾纖維酸酯所構成之群組中。

21. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該磷脂存在之含量範圍為約0.1%到約15%。
22. 如申請專利範圍第21項之方法，其中該磷脂存在之含量範圍為約0.5%到約5%。
23. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該乾燥之小顆粒更包含有含量範圍為0.1%到5%之水。
24. 如申請專利範圍第23項之方法，其中該乾燥之小顆粒更包含有含量範圍為0.1%到3%之水。
25. 如申請專利範圍第24項之方法，其中該乾燥之小顆粒更包含有含量範圍為0.1%到2%之水。
26. 如申請專利範圍第25項之方法，其中該乾燥之小顆粒更包含有含量範圍為0.1%到1%之水。
27. 一種用於在一哺乳動物中治療失常脂血症與失常脂蛋白血症之藥學組成物，其包含依申請專利範圍第1項之方法所製備的微顆粒。
28. 如申請專利範圍第27項之組成物，其中失常脂血症係由高膽固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症或其等之組合所構成。