

申請日期	90.4.20
案 號	90109551
類 別	A61K9/16, 31/216, A61P3/06

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 具有降低之斷食效應的纖維酸酯-抑制素組合 英文 FIBRATE-STATIN COMBINATIONS WITH REDUCED FED-FASTED EFFECTS
二、發明人	姓名 (1)波爾-亨利·古瓦奇 (2)羅伯特A.史諾 (3)英杜·派瑞克 國 籍 (1)法國 (2)加拿大 (3)美國 住、居所 (1)加拿大魁北克蒙特里·珍尼-曼西10420號 (2)美國賓州西察斯特·克拉汀巷118號 (3)美國北卡羅萊納州夏沛爾丘·布克灣路2558號
三、申請人	姓名 (名稱) 美商·RTP製藥股份有限公司 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 代表人姓名 蓋瑞W.派斯

裝

訂

線

I288000

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☒有 ☐無主張優先權
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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係有關一種用於治療具血脂異常、高脂血症、高膽固醇血症及相關症狀之治療上有效的組成物或方法，包含一羥甲基戊二酸單醯輔酶 A(HMG-CoA)還原酶抑制劑或抑制素(Statin)與一纖維酸酯(fenofibrate)一起配方成一劑型之組合，以提供一治療有效量之羥甲基戊二酸單醯輔酶 A 還原酶抑制劑和一有效量之該纖維酸酯可被同時攝入一需要治療之病人的血液中。此時，被攝入血液中之該纖維酸酯的量實質上不會受到在接近投予該劑型時病人攝取食物與否或食物中脂肪之位準的影響。本發明之組成物亦可用於預防傾向於第 III 型高脂蛋白血症之症狀的病人。

特別地，本發明係有關一藥學組成物之口服劑型，包含一抑制素、一碳水化合物膨脹劑和經由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要該抑制素與芬諾纖維酸酯治療之病人一治療有效劑量之抑制素以及一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性物種，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯活性物種的數量(特別是芬諾纖維酸酯活性物種之 AUC 量)係當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的量之至少 80%，特別是至少 85%。

發明技術背景

關於人類，膽固醇和三酸甘油酯係血流中之脂蛋白複合物之一部分，以及可透過超高速離心而被分離成高密度脂蛋白(HDL)、中間密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

白(LDL)以及極低密度脂蛋白(VLDL)部分。膽固醇與三酸甘油酯係於肝中合成，其被併入 VLDL，再被釋出至血漿中。高位準之總膽固醇(總-C)、LDL-C 和阿樸蛋白 B(阿樸-B，一 LDL-C 之成員複合物)引起人類動脈硬化，而減少位準的 HDL-C 和其傳送複合物，阿樸蛋白 A 與動脈硬化的發展有關。人類之心血管罹患率和死亡率會直接隨著總-C 及 LDL-C 的位準而改變且與 HDL-C 的位準相反。

口服地投予之抑制素係羥甲基戊二酸單醯輔酶 A (HMG-CoA)還原酶抑制劑，其被用於病人以降低低密度脂蛋白(LDL)膽固醇。於此相得益彰的係口服地投予的纖維酸酯，其被用於病人以減少富含三酸甘油酯之脂蛋白、增加高密度脂蛋白以及減少動脈粥樣化-密集 LDL。攝取抑制素或纖維酸酯之病人時常是以低和具變化之脂肪含量來進行節食。

由病人攝取之一諸如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯係易受一正向食物效應的影響，此後僅簡單地稱一食物效應。當一活性藥物從一特定的口服劑型被一斷食的病人攝入血液中之量少於一在接近投予該劑型之時食用一含有脂肪之食物之相同病人從相同之劑型攝入血液中之該活性藥物的量，則存一正向食物效應(或食物效應)。當一活性藥物從一特定的口服劑型被一斷食的病人攝入血液中之量大於在接近投予該劑型之時食用一含有脂肪之食物之相同病人從相同劑型攝入血液中之該活性藥物的

五、發明說明 (3)

量，則存一負向食物效應(或食物效應)。本發明之組成物一般表現出一正向食物效應。

具嚴重之原發性高膽固醇血症之病人時常具有高於 190 毫克/dl(4.9 mmol/L)之低密度脂蛋白(LDL)膽固醇和達至 350 毫克/dl(3.9 mmol/L)之三酸甘油酯之血液位準。在伴隨或沒有伴隨增加三酸甘油酯之具有原發性嚴重高膽固醇血症之病人中，利用節食和單一藥物治療不總是會適當足夠地減少 LDL 膽固醇和三酸甘油酯至標的值。對於該等病人，一補充的纖維酸酯治療和抑制素治療的組成係所欲的。

HMG-CoA 還原酶(3-羥-3-戊二酸單鹽-輔酶 A)係微粒體酵素，其催化膽固醇生合成之速率限制反應(甲羥戊酸)。一抑制素化合物係一 HMG-CoA 還原酶抑制劑，其抑制 HMG-CoA 還原酶，所以抑制或干擾膽固醇的合成。膽固醇合成的抑制可導致於血液中膽固醇位準的減少。

已發現大量由天然或合成所獲得的或經合成改質的化合物可抑制 HMG-CoA 還原酶。該等化合物形成一類型可用於實施本發明之劑。傳統上，該等劑已各別地被用於治療高膽固醇血症。例如，商業上可得之抑制素，其諸如揭露於美國專利第 4,231,938 號之羅華抑制素(lovastatin)和梅文喏啉(mevinolin)、於美國專利第 4,346,227 號之普列華抑制素(pravastatin)和普列華抑制素鈉(pravastatin sodium)、於歐洲專利 0 114 027 和美國專利第 4,739,073 號之葦華抑制素(fluvastatin)

五、發明說明 (4)

和萆華抑制素鈉(fluvastatin sodium)以及 XU 62-320、
於美國專利第 5,273,995 之艾托華抑制素
(atorvastatin)、於歐洲專利 304063 之依大華抑制素
(itavastatin)、又稱為 NK-104、於美國專利第 3,983,140
之梅華抑制素(mevastatin)、於美國專利第 4,448,784
和 4,450,171 號之羅蘇華抑制素(rosuvastatin)、衛羅
抑制素(velostatin)和辛美啞(synvinolin)以及辛姆華
抑制素(simvastatin), 以及揭露於下列專利之西瑞華
抑制素(cerivastatin)和其它: 美國專利第 5,622,985
號、第 5,135,935 號、第 5,356,896 號、第 4,920,109
號、第 5,286,895 號、第 5,262,435 號、第 5,260,332
號、第 5,317,031 號、第 5,283,256 號、第 5,256,689
號、第 5,182,298 號、第 5,369,125 號、第 5,302,604
號、第 5,166,171 號、第 5,202,327 號、第 5,276,021
號、第 5,196,440 號、第 5,091,386 號、第 5,091,378
號、第 4,904,646 號、第 5,385,932 號、第 5,250,435
號、第 5,132,312 號、第 5,130,306 號第 5,116,870 號、
第 5,112,857 號、第 5,102,911 號、第 5,098,931 號、
第 5,081,136 號、第 5,025,000 號、第 5,021,453 號、
第 5,017,716 號、第 5,001,144 號、第 5,001,128 號、
第 4,997,837 號、第 4,996,234 號、第 4,994,494 號、
第 4,992,429 號、第 4,970,231 號、第 4,968,693 號、
第 4,963,538 號、第 4,957,940 號、第 4,950,675 號、
第 4,946,864 號、第 4,946,860 號、第 4,940,800 號、

五、發明說明 (5)

第 4,940,727 號、第 4,939,143 號、第 4,929,620 號、第 4,923,861 號、第 4,906,657 號、第 4,906,624 號，RE36,520 和美國專利第 4,897,402 號，該等專利之揭示內容在此併入本案以為參考。

羅華抑制素，一非活性內酯，係分離自一種土麴黴之一白色、非吸濕性結晶粉末且其係不溶於水以及難溶於乙醇、甲醇和乙腈。羅華抑制素在口服後被消化水解成對應之(β)-羧酸。此代謝物係一 3-羧-3-戊二酸單鹽-輔酶 A(HMG-CoA)還原酶之抑制劑。當羅華抑制素被配方成 Mevacor 以供用於口服投藥時，連同諸如以纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、澱粉和丁基化的茴香作為一保護劑之藥學可接受賦形劑之錠劑可含有 10 至 40 毫克之羅華抑制素。當分開攝取於，羅華抑制素可治療相關的高脂血症，其諸如降低血漿之總-C、LDL-C、總-C/HDL-C 比率和 LDL-C/HDL-C 比率以及增加 HDL-C，且適度地減少 VLDL-C 和血漿三酸甘油酯 TG。Mevacor 可降低具原發性高膽固醇血症(第 IIa 和 IIb 型)之病人之總-C 和 LDL-C 至預定位準以及降低高的總-C 和 LDL-C 之位準。每天晚上給予單一劑量之效果優於早上給予，或許因為膽固醇主要係於晚上合成。建議 Mevacor 之開始劑量較佳係與食物一起給予。每天一次 20 毫克於晚餐時一起給予。最好貯存於 5-30°C (41-86°F)之間。

第華抑制素(亦稱為第華抑制素鈉)，一合成之 HMG-CoA 還原酶抑制劑，係一白色至灰黃色且難溶於水、乙

五、發明說明 (6)

醇和甲醇之吸濕粉末。當其被配方成 Lescol®以供用於口服投藥時，連同諸如明膠、硬脂酸鎂、微晶纖維素、預膠化澱粉、紅色氧化鐵、十二烷基硫酸鈉、滑石、二氧化鈦、黃色氧化鐵和其它成分之藥學上可接受之賦形劑之膠囊可含 20 至 40 毫克之萆華抑制素。萆華抑制素鈉會減少總-C、LDL-C 和阿樸蛋白 B，且適度地減少三酸甘油酯(TG)，然而會產生不定量之 HDL-C 的增加。口服投藥之後，萆華抑制素在 1 小時內被快速且完全的吸收至高峰濃度。與食物一起投藥會降低吸收的速率而不是吸收程度。萆華抑制素鈉被指示為在治療具有原發性高膽固醇血症和混合型異常脂血症(Frederickson Type IIa 和 IIb)之病人中高的總膽固醇(總-C)、LDL-C、TG 和阿樸 B 位準之飲食的助劑。亦被指示以減緩具冠狀心臟病之病人中冠狀動脈硬化之進展，作為一降低總與 LDL 膽固醇至標的位準之治療策略之部分。

艾托華抑制素(或艾托華抑制素鈣 2:1)係一白色至灰白色結晶三水合物粉末，其不溶於 pH4 和低於 pH4 之水性溶液，且極不易溶於蒸餾水、pH7.4 之磷酸鹽緩衝液和乙腈，微溶於乙醇以及完全溶於甲醇中。當其被配方成用於口服投藥之 Lipitor®錠劑時，錠劑可包含 10 至 80 毫克之艾托華抑制素以及諸如碳酸鈣，USP；小燭樹脂，FCC；克羅羧甲醚纖維素鈉(croscarmellose sodium)，NF；羥丙基纖維素，NF；乳糖一水合物，NF；硬脂酸鎂，NF；微晶纖維素，NF；Opadry White YS-1-7040

五、發明說明 (7)

(羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石、二氧化鈦)之藥學上可接受之賦形劑；聚山梨酸酯 80，NF；和二甲基矽油。艾托華抑制素可降低具有同型和異型家族類型之高膽固醇血症，非家族類型之高膽固醇血症以及混合的異常脂血症之病人的總-C、LDL-C 和阿樸 B。艾托華抑制素亦可降低 VLDL-C 和 TG 且產生可變的增加 HDL-C 和阿樸蛋白 A-1。艾托華抑制素可降低總-C、LDL-C、VLDL-C、阿樸 B、TG 和非-HDL-C 且可增加具有孤立之高三酸甘油酯血症之病人的 HDL-C。艾托華抑制素可降低具有血 β 脂蛋白異常之病人的中間密度脂蛋白膽固醇(IDL-C)。藉由 Cmax 和 AUC 的評估，食物會減少藥物吸收的速率與程度，但是不管艾托華抑制素是否與食物一起給予，LDL-C 的降低則是相似的。艾托華抑制素可在一天的任何時刻與食物或不與食物一起給予。艾托華抑制素可降低具有高膽固醇血症和混合之異常脂血的病人之總-C、LDL-C、VLDL-C、阿樸 B 和 TG。

辛姆華抑制素係一白色至灰白色、非吸濕性結晶粉末，其幾乎不溶於水而完全溶於氯仿、甲醇和乙醇中。辛姆華抑制素係合成地衍生自一土麴黴之發酵產物。口服攝取後，一非活性內酯之辛姆華抑制素被水解成對應(β)-羥酸形式，該形式係一 3-羥-3-甲基-戊二酸單鹽-輔酶 A(HMG-CoA)還原酶之抑制劑。當其被配方成用於口服投藥之 Zocor 時，錠劑可包含 5 毫克至 80 毫克之辛姆華抑制素以及藥學可接受之賦形劑纖維素、羥丙基纖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

維素、羥丙基甲基纖維素、氧化鐵、乳糖、硬脂酸鎂、澱粉、滑石、二氧化鈦以及其它包括丁基化的茴香之其它成份，其可以被添加以作為一保護劑。當於餵食一低脂肪食物之前立即投予辛姆華抑制素時，辛姆華抑制素顯示無斷食效應。辛姆華抑制素可降低總-C、LDL-C、總-C/HDL-C 比率和 LDL-C/HDL-C 比率以及減少 TG 和增加 HDL-C。

西瑞華抑制素(或西瑞華抑制素鈉)係一白色至灰白色吸濕性非晶型粉末，其可溶於水、甲醇和乙醇且極微溶於丙酮。西瑞華抑制素係一酵素 3-羥-3-戊二酸單鹽-輔酶 A(HMG-CoA)還原酶之合成的、純異構地競爭型抑制物，其在膽固醇生合成中之早期和速度限制步驟時催化 HMG-CoA 轉化至甲羥戊酸。抑制膽固醇的生合成降低了會刺激 LDL 受體之合成且增加細胞之 LDL 粒子的攝入之肝細胞中膽固醇的位準。此可導致血漿中膽固醇之降低。當其被配方成 Baycol®時，西瑞華抑制素錠劑可含 0.2 至 0.8 毫克之西瑞華抑制素供用於口服投藥且可與或不與食物一起投予。其它錠劑成份可包括藥學上可接受之賦形劑，諸如甘露糖醇、硬脂酸鎂、氫氧化鈉、克羅卜文唐(crospovidone)、卜文唐(povidone)、黃色氧化鐵、甲基羥丙基纖維素、聚乙二醇、二氧化鈦。在具有高膽固醇血症之病人中，西瑞華抑制素鈉可產生降低之位準的血漿總膽固醇、LDL-C 和阿撲蛋白 B、VLDL-C 和血漿三酸甘油酯且增加血漿 HDL-C 和阿撲蛋白 A-1。西

(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)

瑞華抑制素系統的曝露(於曲線下之區域，AUC)和 Cmax 不會受食物效應的影響，但是每天一次 0.2 毫克之劑量可比每天二次 0.1 毫克之劑量有效。當對於限制飽和脂肪和膽固醇之飲食限制及其它非藥學上單獨方法的反應不能滿足需求的時候，西瑞華抑制素鈉可有效的作為一節食之助劑以減少高的總-C、LDL-C、阿樸 B 和 TG 且增加於具有高膽固醇血症和混合型異常脂血(Fredrickson IIa 和 IIb 類型)之病人中 HDL-C 的位準。

普列華抑制素(或普列華抑制素鈉)係一白色至灰白色、細或結晶粉末。其係一相對極性之親水性化合物，在 pH7.0 下具有一分配係數(辛醇/水)0.59。其溶於甲醇和水(>300 毫克/毫升)，稍微溶於異丙醇，特別是不溶於丙酮、乙腈、氯仿和醚。當被配方成 Pravachol 供用於口服投藥時，錠劑可含 10 至 40 毫克之普列華抑制素。非活性成份可包括諸如克羅羧甲醚纖維素鈉、乳糖、氧化鎂、硬脂酸鎂、微晶纖維素和卜文唐之藥學上可接受之賦形劑。一 10 毫克之錠劑亦可包含紅色氧化鐵、一 20 毫克之錠劑亦可包含黃色氧化鐵以及一 40 毫克之錠劑亦可包含青紅色摻合物(Green Lake Blend)(D&C 黃色 No. 10-鋁紅色(Aluminum Lake)和 FD&C Blue No. 1-鋁紅色之混合物)。

依大華抑制素係一 HMG-CoA 還原酶之抑制劑且可被配成含有從約 1 毫克至約 20 毫克，較佳係從約 2 毫克至約 10 毫克之錠劑。

五、發明說明 (10)

羅蘇華抑制素係一 HMG-CoA 還原酶抑制劑且可被配成含有從約 4 或 5 毫克至約 10 或 20 毫克之錠劑，當被配方成 Crestor 時，報告的劑量係每天達至 80 毫克。

於本發明中，較佳之抑制素係該等有用於口服投予之抑制素。本發明之最佳抑制素包括羅華抑制素、普列華抑制素、辛姆華抑制素、艾托華抑制素、羅蘇華抑制素、第華抑制素、依大華抑制素和西瑞華抑制素。

當於一病人中，從一口服劑量之諸如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯而來之活性藥物或活性種類之血中位準易受食物效應的影響時(即在餵食和斷食狀態之間的攝取係可變的)，會導致從一特定劑量之纖維酸酯所接收到之活性種類的量產生變化。大部分抑制素的效力實質上不受食物的存在與否所連累。在一抑制素和一諸如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯的組合劑型方面，攝取或沒有攝取食物在一特定劑量位準之抑制素的存在下可導致意外地高或低位準之活性纖維酸酯。在控制血液中纖維酸酯的位準能力之不足可能導致非所欲諸如肌病和橫紋肌溶解之副作用，該副作用有時已見於以前單獨投與抑制素和共同投與纖維酸酯與抑制素至病人之時，特別是如共同投予偕纖維齊耳(gemfibrozil)和羅華抑制素之結果。一抑制素和纖維酸酯之分開劑型的投與亦可引起可變的攝入每一藥物之可能性，例如當一病人藉由攝入多於或少於該病人之情況所需之分開的藥物而服用過量或給不足量之個別劑型時。此發生在當一病人忘了自己已經吃了

五、發明說明 (14)

一種或其它藥物劑型以及隨後吃了一第二或甚至一第三或更多之該藥物之其中一種或兩種的時候。此特別普遍發生在一老年病人和記憶力衰退的病人身上。

因此，需要有一單一治療有效地口服劑型，該劑型包含一羥甲基戊二酸單鹽輔酶 A(HMG-CoA)還原酶抑制劑(或一抑制素)和一纖維酸酯之組合，該組合提供適當的輸送一治療有效量之 HMG-CoA 還原酶抑制劑(抑制素)和治療上有效量之纖維酸酯活性種類兩者至一病人，且每一個藥物被該病人接受的量在該病人處於斷食狀態或餵食狀態之間沒有實質上的變化。本發明之一標的係提供此一劑量。

就這一點而言，本發明提供一種新的藥學組成物，其包含一羥甲基戊二酸單鹽輔酶 A 還原酶抑制劑和一纖維酸酯，特別是芬諾纖維酸酯的組合，該組合係呈經由以磷脂作為一界面活性物質來安定化之固態纖維酸酯的微粒形式，且當口服地投藥時，其在一處於斷食和餵食狀態的病人之間，提供每一藥物之治療有效量在體內低的變化性。本發明更提供了一種新的藥學組成物，該組成物包含一抑制素和一纖維酸酯，特別是芬諾纖維酸酯的組合，該組合係呈經由以磷脂作為一界面活性物質來安定化之固態纖維酸酯的微粒形式，且當口服地投藥時，其在一處於斷食和餵食狀態的病人之間，提供每一藥物之生物可利用率在體內低的變化性。

特別是，本發明提供一諸如口服投與劑型之藥學組

五、發明說明 (12

成物劑型，其包含一抑制素與一經由一磷脂界面活性物質來安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組成，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活化種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯數量係當餵食一含脂肪食物之該病人的數量之至少80%。

長久以來已熟知，假如藥物與食物一起投與，則許多疏水性藥物之生物可利用率可獲得改善，即該藥物展現一食物效應。一病人時常在進食時間被提醒要吃藥。各種食物效應的解釋已被提出，包括有：延遲的胃排空以允許更多藥物在到達小腸之前溶解，藉此在小腸的特定吸收位置產生較長的停留時間；藉由食物直接反應和溶解該藥物，特別是藉由諸如脂肪和脂質之疏水性食物組份；相關食物增加於肝臟血流中以導致減少在初次通過的代謝；以及增加之胃腸分泌可改善藥物溶解性。

含一諸如芬諾纖維酸酯之纖維酸酯之組成物的劑型或量已經上市且為用於治療高膽固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症和相關疾病之處方藥。已經存在有許多致力於芬諾纖維酸酯之劑型方面的改善成果，以增加藥物的生物可利用率及其功效。然而，一直存在有一個可實質上減少或克服該藥物於一斷食病人與餵食病人之間生物可利用率的差異之劑量配方的需要。

芬諾纖維酸酯或 2-[4-(4-氯苯甲醯)苯氧基]-2-甲

五、發明說明 (13)

基-丙酸 1-甲基乙基酯係一水溶性差的化合物的例子。其係一含有一對-氯苯基團和一對-異丙基氧羰基異丙氧苯基基團之苯酮，以上兩者實質上係疏水性基團。芬諾纖維酸酯經報導之熔點在 79 至 82℃ 之範圍內 (Physician's Desk Reference, 1999 版, 477 頁)，其熔點高於經報導之熔點在 48 至 51℃ 範圍內之對稱無取代的苯酮，但是低於經報導之熔點在 144 至 146℃ 之對稱經取代的 4,4'-二氯苯酮 (Aldrich Chemical Co. catalog, 1999)。

芬諾纖維酸酯作為一強力脂質調控劑，其提供優於現存纖維酸酯種類方面之藥物的產物之獨特和顯著的臨床優點。芬諾纖維酸酯產生實質的降低高三酸甘油酯血症之病人血漿中之三酸甘油酯位準，以及降低高膽固醇血症和異常脂血症之病人血漿中膽固醇與 LDL-膽固醇的位準。

芬諾纖維酸酯幾乎不溶於水。其通常難於吸收且吸收變化不定，以及必須與食物一起攝取。芬諾纖維酸酯被吸收的時候係一前趨藥，之後由組織和血漿酯酶分解成活性代謝物芬諾纖維酸 (fenofibric acid)。於血中或血漿中所找到之芬諾纖維酸酯的主要代謝物芬諾纖維酸，具有一接近 20 小時之排除半衰期。芬諾纖維酸是一芬諾纖維酸酯活性種類，此為其成為芬諾纖維酸酯之藥學活性的原因。

(Lipidil®) 是第一個可買得到之芬諾纖維酸酯藥學

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14

劑型，其由一硬明膠膠囊組成，該膠囊包括芬諾纖維酸酯和諸如乳糖、預膠化澱粉和硬脂酸鎂之藥學上可接受的賦形劑。在進食期間口服投藥之後，約 60%劑量之習知型式被吸收且於血中發現芬諾纖維酸(Weil 等人，14C-芬諾纖維酸酯在人類自願者中之代謝與性情，Drug. Metabol. Dispos. Biol. Fate. Chem., 18 (1990) 115-120)。

歷史上，為改善小腸的吸收，採用了其它藥學劑型(Lipidil Micro®)。歐洲專利申請案第 330,532 號和美國專利第 4,895,726 號揭示一種芬諾纖維酸酯組成物，其中該芬諾纖維酸酯粉末係與一固態濕劑共微粒化。十二烷基硫酸鈉被記述作為浸潤劑的選擇。以此獲得之共微粒化粉末與膠囊充填物混合，該充填物係諸如乳糖、澱粉、交聯的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和硬脂酸鎂之藥學賦形劑。一比較 Lipidil Micro®配方和習知型式(Lipidil®)之研究中顯示前者在生物可利用率方面顯示出統計上有意義的增加，而食物效應的排除則沒有增加。涉及此專利之芬諾纖維酸酯配方目前可在美國買到，商品名為 Tricor Micronized®。

歐洲專利申請案第 724,877 號揭示一與和維生素 E 組份(生育酚和/或其有機酸酯類)關聯之濕劑共-微粒化之芬諾纖維酸酯粉末，用於治療或預防與脂蛋白氧化相關之病症。

美國專利第 4,800,079 號揭示一種呈顆粒型式之藥

五、發明說明 (15)

學組成物，該顆粒具控制的釋放芬諾纖維酸酯。每一顆粒包括一惰性核心、一以芬諾纖維酸酯為主之層和一保護層。芬諾纖維酸酯係呈結晶微粒的大小不大於 30 μm 之形式。

美國專利第 4,961,890 號揭示一種用於製備一含有芬諾纖維酸酯於中間層之控制釋放配方的方法，其中該芬諾纖維酸酯在一多層惰性基質之內係呈結晶微粒（直徑小於 30 μm ）形式。

歐洲專利申請案第 757,911 號揭示一種芬諾纖維酸酯藥學劑型，其中芬諾纖維酸酯係於一種非離子性界面活性劑二乙二醇單乙基酯(EMDG)溶液中。

歐洲專利申請案第 904,781 號說明一種方法供用於在熔融的芬諾纖維酸酯中製造一分解劑的固體分散物之顆粒，該顆粒係藉由摻合一固體分散劑於熔融的芬諾纖維酸酯中、冷卻且固化膨脹的混合物於一盤中，之後研磨該固體，過篩以製成顆粒。崩散劑包括諸如澱粉、克羅羧甲醚纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉和克羅卜文唐之聚合物，該聚合物係藥學上可接受之賦形劑。該崩散劑係慢速的膨脹且溶於水介質中。再者，當如克羅卜文唐之情況的交聯時，一聚合的崩散劑將不會均一地溶於熔融藥物中，而是最佳地於熔融芬諾纖維酸酯中形成微區域。此外，當被分布於一不完全相容之基質中時，聚合材料可展現相分離現象。此部分係顯示於由 Sheu, M. T. 等學者所發表之文獻中“芬諾纖維酸酯固體分散系統的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (16

特徵與溶解”，Int. J. Pharm. (1994), 103(2), 137-46，他們使用差示掃描量熱測量發現芬諾纖維酸酯與聚(乙烯吡咯烷酮)不相容。因此，於熔融中製備一膨脹混合物，接著固化和研磨可產生非均一分布和呈顆粒狀之組成物。此不利於該活性組份的生物可利用率。

美國專利第 5,700,471 號揭示一種用於微粒化於水中具低溶解性之化合物的方法。其方法係藉由簡單地將該化合物曝露於一高於其預期熔點之溫度下，伴隨著攪拌將其分散於一水相或有機相中，隨後將該相冷卻至形成一細粒分散物。然而特別的是(第 1-9 行第 2 欄)，在處理的時候完全沒有使用有機溶劑時，特定基質和特別的芬諾纖維酸酯係經不起考驗的，因為其水性分散物會凝集且無法用儀錶測量。因此，於美國專利第 5,700,471 號之第 2 實例中，芬諾纖維酸酯不是直接分散於水中，而是先溶於超過 4 倍之一水相混的有機溶劑(異丙醇)中，其必須於之後的步驟中移除。有機溶劑具有易燃的危險、曝露於製程操作人員的危險、潛在的環境問題以及增加相關貯存、最後從一配方中的移除和處理的費用。所以可能的話克服有機溶劑的使用之需要的。

美國專利第 4,880,634 號說明一種生產賦形劑系統的方法，該系統包含一藥理學之活性物質供用於經口投予呈一水性、膠狀懸浮狀之脂毫微-顆粒狀物。該方法由下列構成：形成一具有至少一界面活性劑、一藥理學活性物質和至少一脂質之熔融混合物，將該熔融混合物

五、發明說明 (17

在高於該脂質之熔點的溫度下分散於一水性溶液內以形成脂毫微-顆粒狀物，且將該懸浮液冷卻至低於該脂質的熔點。雖然氣仿的使用教示於引用磷脂 100H(phospholipon 100H)之實例中，但是諸如軟卵磷脂和其水解形之動物和植物磷脂質可用於該方法。該藥理學上有效的物質可被用於添加於呈熔融形式之熔融脂質中或者是被溶解於或被分散於該熔融脂質中。

美國專利第 4,895,726 號揭示一種芬諾纖維酸酯之明膠膠囊劑型，包含芬諾纖維酸酯粒子和一固態界面活性劑共微粒化之混合物。該劑型展現優於單獨微粒化之芬諾纖維酸酯或之後將微粒化之芬諾纖維酸酯混合與固態界面活性劑之改善的溶解速率和生物可利用率。然而，該界面活性劑必須是一固態，如此其可以被微粒化，以及該呈粒狀形式之微粒化界面活性劑不是均一地並置或包衣於該芬諾纖維酸酯粒子之表面上。

美國專利第 5,545,628 號揭露一種於一硬明膠膠囊中之一熔融的和冷卻的藥學組成物供用於治療高脂血症和/或高膽固醇血症。該組成物包括芬諾纖維酸酯、一或多種聚乙二醇化之甘油酯和任擇地其它用於調整 HLB 值、熔點和安定性之聚二醇聚合物。就以前商品化型式之芬諾纖維酸酯(即，非共-微粒化之 Lypanyl 200™ 和共-微粒化之 Lypanyl 200 M™)而言，該組成物提供一增加的生物可利用率之芬諾纖維酸酯。

美國專利第 5,645,856 和 6,096,338 號揭示一種改

五、發明說明 (18)

善來自一藥學組成物之一疏水性藥物之體內生物可利用率的組成物和方法。該藥學組成物包含分散於或溶於一可消化之油中之藥物，該可消化之油含有一疏水性界面活性劑，其實質上抑制體內該可消化之油的水解，其中加入有一親脂性界面活性劑可能減少該疏水性界面活性劑之抑制作用。

美國專利第 5,776,495 和 6,027,747 號揭示一種具有高的生物利用率之一界面活性劑和至少一治療劑之固體分散物。該分散物於一水性介質中具有高的溶解度，該分散物之製備係藉由將該治療劑溶於一含有一極親水性聚合物之揮發性有機溶劑中以及不需高熱或真空，將該溶劑揮發至乾燥以形成一治療劑和親水性聚合物之共沈澱物。

美國專利第 5,827,536 號揭示在口服投藥後展現改善之生物利用率之可溶解的芬諾纖維酸酯藥學劑型配方。然而該配方包含由二乙二醇單乙基酯構成之溶解劑之芬諾纖維酸酯溶液。

美國專利第 6,042,847 號揭示一種三相藥學形式，其展現持續和控制的釋放一以聚合物安定化之非晶形活性成分，供用於每天口服施用。第一相由下列構成：一含有一非晶形成分聚乙炔吡咯烷酮之核心和一作為一載劑和其結晶化抑制劑之纖維素醚以及一界面活性劑用於改善該活性成分之溶解度和促進該非晶形活性成分自胃腸的吸收。第二相含有一纖維素醚和以一單-、雙-與三

五、發明說明 (19)

酸甘油酯作為持續釋放劑的混合。第三相係一水溶性差的或胃抗性的聚合薄層外衣。

美國專利第 6,068,854 號揭示一種由一明膠基質構成之持續釋放錠劑，該明膠基質中分散有一乳化劑、分散劑或膠化的一親水性和/或水溶性差之具有一粒子大小小於 200 μm 之藥學物質。

美國專利第 6,074,670 號揭示一種立即釋放型之芬諾纖維酸酯組成物，包含一惰性水溶性載劑，其覆蓋以一層含有呈微粒化形式大小小於 20 μm 之芬諾纖維酸酯、一親水性聚合物和任擇地一界面活性劑。於一實例中，一微粒化芬諾纖維酸酯和月桂基硫酸鈉之懸浮液係懸浮於一月桂基硫酸鈉和聚乙烯吡咯烷酮之溶液中，且被噴灑至懸浮於一流化氣體床製粒機中之 100 至 400 μm 大小的乳糖粒子上，以及將該顆粒置於膠囊中或藉由混合與交聯的 PVP、微晶纖維素、膠體的二氧化矽和硬脂鹽反丁二烯二酸鈉而轉化成錠劑。該組成物顯示高的之芬諾纖維酸酯的生物可利用率。然而，一芬諾纖維酸酯配方之增加的溶解速率不會直接地或線性地轉化成增加該藥物的吸收，且顯示出一體外實驗的結果不是必然地可預知一體內的實驗。

一般可接受的是，水不溶性或水溶性差的藥物當呈現小粒子的形式時具更好的生物可利用性。在許多情況下，已知小粒子必須被安定化以抵抗粒子大小的成長與凝集，該安定化係藉由在粒子製備的某些時刻加入一或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30

多種界面活性劑，特別是在一大小減少處理方面，使用了機械能量的輸入。因為該等於體內係生物相容的且耐受性佳的，所以較佳之界面活性劑或粒子安定劑係磷脂且較佳的係以磷脂粒子安定劑安定化之芬諾纖維酸酯小粒子。

水不溶性或水溶性差的物質之微粒具有直徑從毫微米至微米之小粒子和涉及不規則、非球形或球形之固體粒子。當該不溶性或溶解性差的物質係藥學上和診斷上有用的物質時，含有該等物質之配方的微粒或小粒子提供一些特定的優點超過未配方的非微粒化藥物粒子。該等優點包括：改善不易從胃腸道吸收之藥物的口服生物可利用率、研究目前僅可用於口服劑型之注射配方、在其它方面不能被配方成用於鼻的或氣霧輸送之吸入藥物的製備以及其它優點。

目前用於輸送不可溶之藥物的技術於美國專利第 5,091,188 號、第 5,091,187 號和第 4,725,442 號中有說明，其著重於(a)以中性或合成的磷脂之界面活性劑來包衣藥物小粒子或(b)將該藥物溶解於一適合之親脂性載劑以及形成一由中性或半合成之磷脂之界面活性劑安定化之乳化層。

美國專利第 5,145,684 號揭示用於製備和分散由結晶狀之藥物物質構成之粒子的方法，該方法具有令一界面改質劑或界面活性物質被吸收以維持一小於約 400nm 之有效的平均粒子大小。然而，該方法需要一研磨步驟，

五、發明說明 (31

其會導致雜質從破裂的研磨介質加入該配方中。

美國專利第 5,470,583 號和第 5,336,507 號揭示用於製備毫微粒子的方法，其使用一帶電磷脂作為一濁點改質劑。

美國專利第 5,302,401 號揭示用於形成具有一界面改質劑和一低溫保護劑被吸收於其上之毫微粒子。

國際專利申案 WO 99/39700 揭示從一藥理學活性原理和一由至少一脂質物質與至少一兩親性物質所構成之複合材料而來之微米毫微粒子的製備，其使用高壓均質化俾以於一高於形成該複合物中之至少一種材料之熔點的溫度下以及在一或多種如界面活性物質之水性界面活性劑的存在下形成該複合材料之微乳化物，然後將該微乳化物冷卻以形成一固態粒子的分散物。

美國專利第 5,785,976 號揭示一種用於製備固態脂質粒子之加熱的水性乳化作用和冷卻方法。於該方法中，令一固態脂質或生物活性劑或一固態脂質和生物活性劑之混合物熔融且將安定劑(即界面活性物質)加至該脂質或該生物活性劑以及至該水相或僅至該水相。將該水相於混合之前加熱至該熔融溫度且可包含安定劑、等滲劑、緩衝物質、低溫保護劑和/或保護劑。該熔融之脂質化合物和該生物活性劑可經由高壓均質化被乳化於該水相中。該均質化之分散物之後准予被冷卻，直至該分散的劑產生再結晶而形成固態粒子。要被併入該粒子之藥物或其它生物活性物質可與該脂質一起熔融或可在

(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

以均質化步驟來乳化之前被溶解、加溶的或分散於該脂質熔融體中。

美國專利第 5,922,355 號揭示一種以粒子大小減小方法來製備次微米大小之微粒的方法。於該方法中，一固態材料之大小被減小於當持續地低於該材料之熔點一段時間時或當該粒子以作為界面活性物質之磷脂來安定化而沈澱時，該磷脂結合其它界面改質劑以控制粒子大小的成長且提升貯存安定性。除了一磷脂外，一或多種界面改質劑的使用在同樣的能量輸入下提供了比單獨使用磷脂而沒有額外使用界面活性物質(界面活性劑)來的小之平均容重粒子大小值，同時在貯存時提供組成物對於粒子大小成長的抵抗力。該磷脂和該界面活性劑此時均為粒子大小減小劑。

WO 00/30616 揭示一種包含一水不溶性化合物的固態乾燥劑型之快速的分散，該化合物呈一界面係由至少一種磷脂安定化之毫微米或微米粒子固體，該微粒固體被分散遍及於一膨脹基質中。當該劑型被引入一水性環境時，該膨脹的基質實質上會在 2 分鐘之內完全溶解，藉此釋出該水不溶性微粒固體成一非聚集和/或非凝結的狀態。該基質係由一水不溶性物質或治療上有用的水不溶性或水溶性差的化合物、一磷脂和任擇地至少一種非離子性、陰離子、陽離子或非晶型界面活性劑，連同基質或膨脹劑(假如需要的話可包含一釋放劑)所構成。該水不溶性粒子之平均容重粒子大小係 5 微米或小於 5

五、發明說明 (33)

微米。

雖然該等揭示提供了組成物和方法用以提高各種劑型的生物可利用率，但是沒有提到實質地降低或減少食物對芬諾纖維酸酯之效應的需要，即一斷食的病人攝入該藥物的量與餵食的該病人，其攝入提升之該藥物的量之間的差異(食物效應)。

除了諸如芬諾纖維酸酯、克羅纖維酸酯(clofibrate)、偕纖維齊耳、倍查纖維酸酯(bezafibrate)、西普纖維酸酯(ciprofibrate)、克里諾纖維酸酯(clinofibrate)、西姆纖維酸酯(simfibrate)、西耳纖維酸酯(theofibrate)、皮瑞纖維酸酯(pirifibrate)、皮雷纖維酸酯(plafibrade)和比尼纖維酸酯(binifibrate)之纖維酸(fibric acid)衍生物之外，還存在有許多當被投予至病人時會減少膽固醇和/或脂質之其它種類的藥物。該等包括諸如降脂(cholestyramine)之膽酸螯合劑和羥基甲基戊二酸、亞油甲苯甲胺、谷巢酮、羥硫癸烷、丙丁酚和菸鹼酸。此外，還存有一被稱為抑制素(statin)之相對新種的藥物。後者包括艾托華斯汀(atorvastin)、西瑞華抑制素、耶帕抑制素(epastatin)、第華抑制素、依大華抑制素、羅華抑制素、梅華抑制素、普列華抑制素、羅蘇華抑制素和辛姆華抑制素。

一抑制素和一纖維酸酯之組合在高脂血症和高脂蛋白血症的治療上已顯示會產生有效的作用。然而，以前

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (34

的使用存在一個食物效應之限制以及需要病人限制和相對較高之每一藥物的劑量。出人意外地，本發明中包含一纖維酸酯(更特別地是芬諾纖維酸酯)連同一抑制素之組成物實質上沒有食物效應，特別係在該纖維酸酯的攝取方面。

Raza 等學者於 WO 0045817 中揭示一 3-羥-3-戊二酸單鹽 CoA (HMG-CoA) 還原酶抑制劑和一誘導劑、抑制劑或細胞色素 P 450 之基質的藥物之安全不會互相反應的藥物組合。特別的組合可用於治療正接受免疫抑制化療的人類之高脂血症。一較佳之組合係該劑和一纖維酸酯藥物，使用此一組合來治療哺乳動物之高脂血症以及含有此一組合之藥劑用於此治療。Lipantil™係一種芬諾纖維酸酯之商品，其所使用之芬諾纖維酸酯已知具有食物效應。

Pan 等學者於 J. Clin. Pharmacol. (2000), 40(3), 316-323 中報告，共同投與芬諾纖維酸酯和普列華抑制素不會影響芬諾纖維酸或普列華抑制素在健康成人自願者中之藥物動力學，該自願者係接受單獨為 201 毫克之芬諾纖維酸酯、201 毫克之芬諾纖維酸酯 + 40 毫克之普列華抑制素和單獨為 40 毫克之普列華抑制素之單一劑量。然而，芬諾纖維酸酯和普列華抑制素之組合係以分開劑型投與，且芬諾纖維酸酯的攝入容易受到食物效應的影響。

Farnier, M. 和 Dejager, S. 於 Am. J. Cardiol.

五、發明說明 (25

(2000), 85(1), 53-57 中報告，添加第華抑制素於微粒化之芬諾纖維酸酯中會導致實質的改善嚴重原發性高膽固醇血症中之致動脈粥樣化的血漿脂質位準，且具良好耐受性。病人接受微粒化芬諾纖維酸酯 200 毫克、第華抑制素 20 毫克加上微粒化芬諾纖維酸酯 200 毫克或第華抑制素 40 毫克加上微粒化芬諾纖維酸酯 200 毫克。然而，該芬諾纖維酸酯和該抑制素係以分開的劑型投與且微粒化芬諾纖維酸酯的攝取顯示一食物效應。

Kayikcioglu 等學者於 Am. J. Cardiol. (1999), 83(7), 1135-1137 中報告，在降低一具有混合型血脂異常之病人的血漿膽固醇、三酸甘油酯和 LDL 膽固醇以及增加 HDL 膽固醇位準方面，於交替的天數投與 10 毫克之辛姆華抑制素與 250 毫克之芬諾纖維酸酯和每天 10 毫克之辛姆華抑制素與 250 毫克之芬諾纖維酸酯的劑量具相同之效果。該芬諾纖維酸酯和辛姆華抑制素係以分開的劑型投與且芬諾纖維酸酯的攝取容易受食物效應的影響。

EP 0 475 148 A1 中揭示，結合含有普列華抑制素的錠劑與一纖維酸(fibric acid)衍生物的錠劑有用於預防或治療第 III 型高脂蛋白血症。

EP 0 455 042 A1 中揭示一種於一單一膠囊中之普列華抑制素和芬諾纖維酸酯的組合，其供用於治療血脂異常。然而，該組合之製備係藉由磨碎一普列華抑制素的錠劑和一芬諾纖維酸酯的錠劑成一粉末以供一單一膠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (36

囊使用，且此形式的芬諾纖維酸酯展現一食物效應。

Ippen 等學者於 WO 0037078 中說明一種 3-羥-3-戊二酸單鹽-輔酶 A 抑制劑、具芬諾纖維酸酯之西瑞華抑制素之組合以及該組合於預防和治療脂質代謝失調和疾病的用途。含有該兩種活性物之錠劑係以標準濕式成粒製成。此形式之芬諾纖維酸酯展現一食物效應。

加拿大專利第 2,048,395 號提供一種藉由單獨投與普列華抑制素或給合一諸如芬諾纖維酸酯之纖維酸衍生物來預防或治療第 III 型高脂蛋白血症的方法。單獨含有普列華抑制素和單獨含有芬諾纖維酸酯或兩者結合之錠劑係使用容易受食物效應影響之芬諾纖維酸酯，經由標準乾式成粒方法製成。

本發明之一標的為提供一口服地投與之一抑制素和一纖維酸酯的藥學組成物，該組成物提供一治療上有效量之該抑制素和該纖維酸酯，其實質上增加該纖維酸酯之生物可利用率以及實質上減少一斷食的病人相對於該餵食的病人攝入該藥物之活性種類的量之間的差異（即，實質地減少食物效應）。

本發明之另一標的為提供一口服地投與之一抑制素和一芬諾纖維酸酯的藥學組成物，該組成物提供一治療上有效量之該抑制素和該芬諾纖維酸酯，其實質上增加該芬諾纖維酸酯之生物可利用率以及實質上減少一斷食的病人相對於該餵食的病人攝入該藥物之活性種類的量之間的差異（即，實質地減少已知與芬諾纖維酸酯有關

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (37

之食物效應)。

於實例中已充分的接受，一藥物之改善的生物可利用率允許一適當的減少每天的劑量。

本發明之另一標的為提供一口服地投與之一水溶性抑制素和一芬諾纖維酸酯的藥學組成物，該組成物提供一治療上有效量之該抑制素和該芬諾纖維酸酯，其實質上增加該芬諾纖維酸酯之生物可利用率以及實質上減少一斷食的病人相對於該餵食的病人攝入該藥物之活性種類的量之間的差異(即，實質地減少已知與芬諾纖維酸酯有關之食物效應)。

本發明之另一標的為提供一口服地投與之一水不溶性或水溶性差的抑制素和一芬諾纖維酸酯的藥學組成物，該組成物提供一治療上有效量之該抑制素和該芬諾纖維酸酯，其實質上增加該芬諾纖維酸酯之生物可利用率以及實質上減少一斷食的病人相對於該餵食的病人攝入該藥物之活性種類的量之間的差異(即，實質地減少已知與芬諾纖維酸酯有關之食物效應)。

本發明之另一個標的為提供一芬諾纖維酸酯和一抑制素結合的藥學劑型，其可以下列形式投與：一膠囊、一錠劑、一可分散於飲料中之粉末或其它習知的劑型，諸如習知技術中已知之於一膠囊中之口服液體。

本發明之另一標的為提供一種一天一次之芬諾纖維酸酯和一抑制素之藥學有效的單一劑型，其可被投與一需要治療的病人，同時實質地減少已知與芬諾纖維酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28

之投與有關的食物效應。

本發明之另一標的為提供一種治療高膽固醇血症以及與血脂異常和血脂蛋白異常相關的疾病，其包含投與本發明之組成物的劑型至一需要治療的病人。

本發明之簡要說明

本發明提供一種一藥學組成物之劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量係當餵食一含脂肪食物之該病人的數量之至少 80%。

本發明亦提供一種一藥學組成物之劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量係高於當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的數量之 80%。

本發明亦提供一種一藥學組成物之口服劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (29)

抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，進入該病人的血液中之芬諾纖維酸酯活性種類的數量介於當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的數量之 80%至 115%之間。

本發明亦提供一種一藥學組成物之口服劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供給一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活化種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的 AUC 量係當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的量之至少 85%。

本發明亦提供一種一藥學組成物之劑型，其包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該芬諾纖維酸酯的微粒係以包含下列之步驟製成：

- (a)在缺少一有機溶劑且於或高於芬諾纖維酸酯的熔點之一第一溫度範圍內，在高剪力下混合一芬諾纖維酸酯和一磷脂物質之混合物於一水性載劑中，以形成一加熱的懸浮液，其中芬諾纖維酸酯係熔融的；
- (b)在一第一壓力範圍以及該第一溫度範圍之內均質化該加熱的懸浮液，以形成一含芬諾纖維酸酯之加熱的均質物；
- (c)冷卻該加熱的均質物至一低於芬諾纖維酸酯之熔融

五、發明說明 (30)

之第二溫度範圍，以形成一含芬諾纖維酸酯之過渡安定冷卻的均質物；

(d)在一低於芬諾纖維酸酯之熔融溫度的一第二溫度範圍內和一第二壓力範圍內施用一粒子安定化高能處理至該冷卻的均質物，以形成一含芬諾纖維酸酯之小粒子之冷卻的分散物，以及

(e)乾燥該冷卻的分散物以形成含芬諾纖維酸酯之乾燥的小粒子。

於另一態樣中，本發明亦提供一種治療於一血脂異常和血脂蛋白異常以及相關疾病之病人的方法，該方法包含投與該病人一前面所提及之包含一抑制素和芬諾纖維酸酯微粒之組合之藥學組成物的劑型。

於另一態樣中，本發明提供一種藥學上有效的組成物，其包含以一磷脂安定劑安定化之芬諾纖維酸酯小粒子，該組成物當於一糖的存在下和任擇地於一碳水化合物衍生的醇之存在下可被配方成一膠囊或錠劑劑型以供用於口服投予至需要芬諾纖維酸酯治療的病人。該劑型提供劑量位準的活性劑(即芬諾纖維酸酯活性種類)進入一斷食病人的血液中以及進入一餵食的病人之血液中，其中在斷食狀態的病人中所接受之藥物或活性成分的量比在餵食狀態的病人中所接受之藥物或活性成分的量少 25%，較佳為少 20%，更佳為少 15%，甚至更佳為少 10%，且最佳為少 5%。

於一使用膠囊劑型以及監測比較本發明之一單一劑

五、發明說明 (31)

量之一磷脂安定化之芬諾纖維酸酯配方與一共微粒化芬諾纖維酸酯(Lipanthyl 67M)劑型在餵食和斷食狀態下健康自願者中之藥物動力學的臨床研究中，可見不同的優點。例如，於斷食的情況下，相較於一微粒化配方，本發明之配方在芬諾纖維酸酯之相對的生物可利用率方面提供了一統計上有意義的增加，此可藉由該藥物之一較高的平均最大濃度(C_{max})和一較高的平均 AUC(曲線下之面積)得到證明。此兩種配方的差異實質上在餵食的情況下不會存在。

當比較於餵食情況下與斷食情況下一共微粒化(Lipanthyl 67M)配方的生物可利用率時，C_{max} 和該平均 AUC 在餵食狀態下有意義的增加。此外，該平均終末半衰期顯示出被縮短。

相對的且無法預期地，當比較本發明之芬諾纖維酸酯配方在餵食和斷食情況下的生物可利用率時，在餵食的狀態下，C_{max} 相對之增加實質上小於在 Lipanthyl 67M 情況下可見之相對的增加，且在餵食的狀態下，AUC 相對之增加實質上小於在 Lipanthyl 67M 情況下可見之相對的增加。當比較斷食與餵食情況下使用本發明之配方時，該相對的生物可利用率大概實質地接近 1(在 20%以內)。在平均終末半衰期方面顯示出無明顯的變化。

本發明之磷脂安定化的芬諾纖維酸酯粒子配方提供一藥物動力學量變曲線，其中食物之消化對於芬諾纖維酸酯活性種類之攝取的影響在以商業上可得之共微粒化

(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)

配方中所顯示的為基礎時實質上係減少的。

抑制素容易受到肝中基本之初次通過代謝的影響，其中抑制素會抑制 HMG-CoA 還原酶以減少膽固醇的產生。食物的存在與否不會實質地減少抑制素的效用。

本發明之芬諾纖維酸酯微粒的小粒子可方便地以一微流化方法製備成一水性懸浮液的形式。該微流化方法係一種一-或二-階段大小減少方法，其可在液化或囊泡的界面活性劑的存在下(如一諸如脂質 E80 之磷脂)且任擇地在添加劑和/或諸如蔗糖和/或山梨糖醇之藥學可接受之賦形劑的存在下以及較佳地於諸如一磷酸鈉鹽緩衝液之水性緩衝液中進行。較佳地是，當該微流化之實施係以兩階段方法或處理步驟之中該第一階段的進行係在一高於該藥物之熔點的第一溫度且該第二階段係在一低於該藥物之熔點的第二溫度時，我們稱此一方法為一熱熔融微流化方法。於該方法之任何一步驟中可順便加入一所欲量之抑制素，較佳係於微流化之第二步驟時加入。接著以低壓凍乾法(即一冷凍乾燥步驟)或噴霧乾燥法將水從該懸浮液中移除，以形成一實質上包含一含有芬諾纖維酸酯和一抑制素之固態基質的乾燥粉末。水亦可藉由其它諸如蒸發之方法來移除。

於本發明之一包含一熱熔融方法之具體例中，當該抑制素係溶於水或其它水性溶液介質時，該水性溶液介質諸如水性緩衝溶液和/或含有一或多種藥學上可接受之賦形劑或諸如包括糖之碳水化合物的膨脹劑之水性溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

液，可以順便將呈易溶於該水性介質之固態抑制素或呈一水性溶液之抑制素加入該含有芬諾纖維酸酯之水性介質中。一水溶性抑制素可在該微流化步驟之前或之後添加至含芬諾纖維酸酯之懸浮液或分散物中，且最佳地係於該第二微流化步驟之前或之後。

於本發明之另一具體例中，當該抑制素係不溶於水或水溶性差的時候，其可在一界面活性物質，較佳係一磷脂，且更佳是一用於安定化含有芬諾纖維酸酯粒子的磷脂之存在下微粒化，然後在任何微流化步驟之前或之後，較佳地係於低於芬諾纖維酸酯的熔點下進行之微流化步驟之前或之後與芬諾纖維酸酯的懸浮液混合。

任擇地，於本發明之另一具體例中，該抑制素和該芬諾纖維酸酯可以於一磷脂安定物質的存在下共懸浮或共微粒化以形成包含該抑制素與芬諾纖維酸酯之微粒。

於一態樣中，本發明之由磷脂安定化之芬諾纖維酸酯的小粒子可以一懸浮液藉由包含下列之方法製成：

(a)在缺少一有機溶劑且於或高於該水溶性差的藥物的熔點之一第一溫度範圍內，在高剪力下混合一纖維酸酯藥物和一或多種界面活性物質之混合物於一水性載劑中，以形成一包含該藥物之加熱的懸浮液；之後

(b)在一第一壓力範圍以及該第一溫度範圍之內均質化該加熱的懸浮液，以形成一含該藥物之加熱的均質物；

(c)冷卻該加熱的均質物至一低於該水溶性差的藥物之熔融溫度之第二溫度範圍，以形成一含該藥物之過渡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

安定冷卻的均質物；

(d)在一低於該藥物之熔點的第二溫度範圍內和一第二壓力範圍內施用一粒子安定化高能處理至該冷卻的均質物，以形成一含有該藥物之小粒子之冷卻的分散物，以及

(e)任擇地乾燥該冷卻的分散物以形成含該纖維酸酯的小粒子之乾燥的基質。其中可於前述之任一步驟中加入一抑制素，較地係於該第一均質化步驟之後。

在一主要步驟中，一芬諾纖維酸酯、磷脂脂質 E80 (分散的冷凍但是在處理溫度下液化或囊化)以及任擇地山梨糖醇和蔗糖於 10 微莫耳，pH 值為 8 之水性磷酸鹽緩衝液中之預混合物係在高於芬諾纖維酸酯的熔融溫度下被微流化達經歷 3 至 10 容通量，冷卻且於添加一抑制素後進一步微流化經歷另一 10 容通量以形成一以磷脂安定化之微粒懸浮液。

對於製備本發明之組成物的態樣而言，特別重要的是，使用以冷卻步驟分開之兩個均質化步驟。該第一均質化步驟係於一呈一熔融相之水溶性差的藥物之加熱的懸浮液上，在一或多種界面活性質的存在下和任擇地於一抑制素的存在下進行，以提供一含該藥物之加熱的均質物。該經加熱的均質物通常係呈一包含有經一或多種諸如磷脂物質之界面活性物質安定化的藥物小粒子或小滴的微乳化形式。然後將含該藥物之加熱的均質物冷卻以提供一含有該藥物之過渡安定冷卻的均質物。該過渡

五、發明說明 (35)

安定冷卻的均質物包含藥物之小粒子，其中該藥物係呈固相，其可能是非晶型、結晶型或兩者之組合。該冷卻的均質物之小粒子係以界面活性物質或物質安定化，但是該粒子對於粒子大小成長以及最後固態藥物從該水性載劑的沈澱而言係過渡安定的，除非進一步以一安定化高能步驟處理。

本發明之此態樣的第二均質化步驟係在一冷卻步驟之後，於該冷卻的均質物上進行，以產生一含該藥物且對於粒子成長與沈澱具有比該冷卻的均質物較大安定性之小粒子分散物。該第二均質化步驟係一安定化高能處理。其提供比經由該第一均質化步驟製備成之冷卻的均質物之過渡安定的粒子更安定之小粒子且預防該水溶性差的藥物形成相對大的結晶和/或凝結。該第二均質化步驟促進該水溶性差的藥物之安定化小粒子的形成。其亦提供全面快速的形成含有該水溶性差的藥物之所欲的小粒子。任擇地，可藉由一諸如低溫冷凍或噴霧乾燥之乾燥方法來將該小粒子分離出來。因此，該方法可提供含水溶性差的藥物之乾燥的小粒子。在缺少該第二均質化步驟之情況下，極大量之該水溶性差的藥物可從該過渡安定的水性冷卻的均質物中沈澱出來且極大量之水溶性差的藥物由該水性載劑中沈澱下來而形成沈積物。

於本發明之一態樣中，我們意外的發現含該水溶性差的藥物芬諾纖維酸酯的小粒子可由下列步驟製成：

(a)在缺少一有機溶劑且於或高於芬諾纖維酸酯的熔點

(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)

之一第一溫度範圍內，在高剪力下混合一芬諾纖維酸酯和一磷脂物質之混合物於一水性載劑中，以形成一加熱的懸浮液，其中芬諾纖維酸酯係熔融的；

(b)在一第一壓力範圍以及該第一溫度範圍內均質化該加熱的懸浮液，以形成一含芬諾纖維酸酯之加熱的均質物；

(c)冷卻該加熱的均質物至一低於芬諾纖維酸酯之熔融溫度之第二溫度範圍，以形成一含芬諾纖維酸酯之過渡安定冷卻的均質物；

(d)在一低於芬諾纖維酸酯之熔融溫度的第二溫度範圍內和一第二壓力範圍內施用一粒子安定化高能處理至該冷卻的均質物，以形成一含有芬諾纖維酸酯之小粒子之冷卻的分散物，以及

(e)乾燥該冷卻的分散物以形成含芬諾纖維酸酯之乾燥的小粒子。

於此方法中，可將一抑制素添加至該混合物、該加熱的懸浮液、該經加熱的均質物、該冷卻的均質物、該冷卻的分散物且任擇地至諸如於一摻合步驟中之乾燥的小粒子。在該方法中之此步驟時，可添加該抑制素以提供與粒子大小、生物利用率或任何其它所欲之特性有關之最佳的配方成果，該等特性可藉由改變成分濃度、溫度、處理時間等等來最佳化之簡單的實驗和方法來決定。目前較偏好的是在該加熱的均質物冷卻後之某些時刻添加該抑制素。

五、發明說明 (37)

對於本發明之此態樣而言，特別重要的是使用以冷卻步驟分開之兩個均質化步驟以及使用以一磷脂作為一界面活性物質。該第一均質化步驟係在一加熱的懸浮液上，缺少以一磷脂作為一界面活性物質以及缺少有機溶劑且其中芬諾纖維酸酯係熔融的條件下進行，以提供一含芬諾纖維酸酯之均質的微乳化液。該第二均質化步驟係在一過渡安定冷卻的均質物上，缺少磷脂且其中該芬諾纖維酸酯係一固體的條件下進行，以提供一含芬諾纖維酸酯之小粒子的均質化分散物。在缺少該第二均質化步驟之情況下，芬諾纖維酸酯之相對大的結晶易從該過渡安定冷卻的均質物中形成。在該熔融藥物上缺少一加熱之第一均質步驟時，固態芬諾纖維酸酯的均質化以提供一芬諾纖維酸酯之小粒子的分散物，於同樣均質化裝置中、實質上相同的均質化壓力和溫度條件下比本發明之第二均質化步驟需要一延長的或更長的時間，且以兩種途徑產生之分散物的特性不同。

本發明之一較佳態樣中，假如一所欲量之一抑制素正好於上述之步驟中該第二均質化的高能處理之前被加至該冷卻的均質物中，則可製備成一含有芬諾纖維酸酯和一抑制素之安定的組合配方。所產生之分散物任擇地在一或多種諸如蔗糖和/或山梨糖醇之糖類的存在下，以諸如冷凍乾燥或噴霧乾燥或其適合之乾燥方法來乾燥，以提供該兩種藥物於該乾燥的糖類中之基質。該芬諾纖維酸酯包含由該界面活性物質安定化之乾燥小粒

五、發明說明 (38)

子。該糖類可以係非晶型或結晶型的。

本發明之一優點為，含一以一或多種界面活性物質安定化之水溶性差的纖維酸酯藥物之小粒子可與一抑制素組合以製成於一水性載劑中之分散物或乾燥的小粒子。

本發明之另一優點為，可於缺少一有機溶劑的情況下製成一含有一水溶性差的纖維酸酯藥物之小粒子和一抑制素之組合。

本發明之另一優點為，可於缺少一有機溶劑的情況下製成一含有一經由一磷脂界面活性物質安定化之水溶性差的纖維酸酯藥物之小粒子和一抑制素之組合。

本發明之另一優點為，可使用諸如磷脂、糖類和多元醇之藥物可接受的賦形劑來製備一包含一水溶性差的纖維酸酯藥物之小粒子和一抑制素之組合的劑型。

本發明之另外之優點為，可製成一包含有一水溶性差的纖維酸酯藥物之小粒子和一抑制素之組合的懸浮液，其懸浮液在經歷一段時間之機械攪拌和藥物之較大結晶物的成長下係相對安定的。

本發明之另一優點為，可在不使用一有機溶劑之條件下製成一含有芬諾纖維酸酯之小粒子和一抑制素的基質。

本發明之另一優點為，可製備一含有芬諾纖維酸酯之小粒子和一抑制素之懸浮液，其懸浮液在經歷一段時間之機械攪拌和藥物之較大結晶物的成長下係相對安定

五、發明說明 (39)

的。

本發明之又一優點為，一經由一磷脂界面活性劑安定化之芬諾纖維酸酯粒子和一抑制素之一組合的藥學劑型之組成物以實質地減少一斷食病人相對於餵食之相同病人之間芬諾纖維酸酯被攝入之量的差異為條件。

本發明之又一優點為，一芬諾纖維酸酯和一抑制素之組合的藥學劑型係以可呈諸如一膠囊、一錠劑、可分散於飲料中之粉末或被懸浮或溶解於一液態油形式之口服投與為條件。

本發明之又一優點為，芬諾纖維酸酯 和一抑制素之一天一次的藥學有效組合劑型係以可口服投與至一需要該藥物治療之病人與在投與該劑型之前或之後一病人已經消化的食物無關為條件。

該等和其它優點將因本發明之說明而易於明白。

圖式簡要說明

第 1 圖係一微流化芬諾纖維酸酯、微粒化

芬諾纖維酸酯和芬諾纖維酸酯在澱粉存在下所製成之組成物之光學顯微比較圖。

第 2 圖係一在斷食、低脂飲食和高脂飲食情況下，在一磷脂安定劑的存在下所製成之芬諾纖維酸酯 的微粒與微粒化 芬諾纖維酸酯之口服生物可利用率之比較圖。

本發明之詳細說明

本發明係提供一種口服地投與之藥學組成的組合，

五、發明說明 ()⁴⁰

其包含藉由一磷脂界面活性物質安定化之固態芬諾纖維酸酯的微粒和一抑制素，其中該微粒較佳地係在該磷脂界面活性物質的存在下製成，以及其中一治療有效量之該組成物提供一數量之芬諾纖維酸酯至需要芬諾纖維酸酯治療之人類病人，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量高於當餵食一高脂肪食物(包含至少 1000 卡洛里，其中有 50%係來自脂肪)之該病人的數量之 80%。

本發明亦提供一種一藥學組成物之劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活化種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量係高當餵食一含脂肪食物之該病人的數量之至少 80%。該微粒較佳地係於該磷脂界面活性物質之存在下製成。

本發明亦提供一種一藥學組成物的劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯的微粒，其中該劑型提供一需要該抑制素和芬諾纖維酸酯治療之人類病人一治療上有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量係高於當餵食至少 1000 卡洛里(其中有 50%係來自脂肪)食物之該病人的數量之 80%。該微粒較佳地係於該磷脂界

(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)

面活性物質之存在下製成。

本發明亦提供一種一藥學組成物之口服劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，進入該病人的血液中之芬諾纖維酸酯活性種類的數量係介於當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的數量之 80%至 115%之間。該微粒較佳係在該磷脂界面活性物質之存在下製成。

本發明亦提供一種一藥學組成物之口服劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組成，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活化種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的 AUC 量係當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的量之至少 85%。該微粒較佳係在該磷脂界面活性物質之存在下製成。

本發明亦提供一種一藥學組成物之劑型，其包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中芬諾纖維酸酯之微粒係藉由一包含下列步驟之方法製成：

(a)在缺少一有機溶劑且於或高於芬諾纖維酸酯之熔點

五、發明說明 ()⁴²

之一第一溫度範圍內，在高剪力下混合一芬諾纖維酸酯和一磷脂物質之混合物於一水性載劑中，以形成一加熱的懸浮液，其中芬諾纖維酸酯係熔融的；

(b)在一第一壓力範圍以及該第一溫度範圍內均質化該加熱的懸浮液，以形成一含芬諾纖維酸酯之加熱的均質物；

(c)冷卻該加熱的均質物至一低於該芬諾纖維酸酯之熔融溫度之第二溫度範圍，以形成一含芬諾纖維酸酯之過渡安定冷卻的均質物；

(d)在一低於芬諾纖維酸酯之熔融溫度的第二溫度範圍內和一第二壓力範圍內施用一粒子安定化高能處理至該冷卻的均質物，以形成一含有芬諾纖維酸酯之小粒子之冷卻的分散物，以及

(e)乾燥該冷卻的分散物以形成含芬諾纖維酸酯之乾燥的小粒子。

另一態樣中，本發明亦提供一種治療一血脂異常和血脂蛋白異常以及相關疾病之病人的方法，其包含投與該病人一前面所提及的藥學組成物之劑型，該組成物包含一抑制素和芬諾纖維酸酯之微粒的組合。

本發明亦說明一種口服投與之組合藥學組成物，其包含經由一磷脂界面活性物質安定化之固態芬諾纖維酸酯的微粒和一抑制素，其中該微粒係於缺少該磷脂界面活性物質和一或多種賦形劑之情況下製成，且其中一治療有效量之該組成物提供一數量之芬諾纖維酸酯至一需

五、發明說明 (43)

要芬諾纖維酸酯治療之人類病人，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量高於當餵食一高脂肪食物(包含 1000 卡洛里，50%來自脂肪)之該病人的數量之 80%。

在此所用之“斷食的病人”係定義為一沒有吃任何食物之病人，即在投與本發明之包含有一抑制素和經由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合之劑型之前，該病人已斷食至少 10 個小時，且該病人在投與該劑型之後至少 14 個小時亦沒有吃任何食物。在斷食期間，該劑型較佳係與 180 毫升之水一起投與，且在 2 個小時候允許隨易喝水。

在此所用之“餵食的病人”係定義為一已經隔夜斷食至少 10 小時，且之後在第一次消化之 30 分鐘內吃下全部的試驗食物。本發明之劑型在進食後 5 分鐘內與 180 毫升的水一起投與至該病人。投藥後至少 4 個小時不可進食。兩個小時後允許隨易喝水。一高脂肪試驗食物提供將近 1000 卡洛里至該病人，其中將近 50%的卡洛里含量係從食物中脂肪含量轉化而來。一代表性的高卡洛里試驗食物包含 2 個奶油煎蛋、2 條培根、二片抹有奶油之土司、4 盎司馬鈴薯煎餅以及 8 盎司的全脂牛奶，以提供 150 蛋白質卡洛里、250 碳水化合物卡洛里和 500 至 600 脂肪卡洛里。高脂肪食物可用於臨床之芬諾纖維酸酯的生體相等性和生物可利用率之研究。高脂肪伙食可促進增加芬諾纖維酸酯的吸收與攝入。

五、發明說明 (44)

本發明之組成物和方法被發現可用於治療在此所述之罹患高膽固醇血症和相關脂肪異常的病人。必須認知的是，處於斷食和餵食狀態的定義基本上之目的係用於臨床的比較本發明與其它習知劑型。假如病人係處於如上所述之斷食狀態、如上所述之餵食狀態和以及其它當所吃的食物含有多於或少於 1000 卡洛里和/或多於或少於 50%從脂肪轉化而來的卡洛里含量之進食狀態時，則該病人將適於本發明之組合物和方法。適於本發明之組成物和方法之病人將時常係處於一限制脂肪飲食、一限制卡洛里飲食或兩種均有之狀態下，且自然地從天天之每天的不同時間吃來自許多蔗糖之可變數量的食物。上述斷食和餵食的定義並不是意圖限制本發明之應用或排除需要本發明之組成物和方法治療之病人。

於一臨床的設定下，當於臨床研究中在餵食和斷食處理之 90%可信賴區間在以對數轉換資料為主之幾何平均值的比率係落於 80%至 125%之 AUC (濃度時間曲線下之區域)和 70%至 143%之 Cmax (高峰濃度)之間時，可推斷出缺少或實質上排除一食物對於芬諾纖維酸酯的效應。當於臨床研究中在餵食和斷食處理之 90%可信賴區間在以對數轉換資料為主之幾何平均值的比率係落於 80%至 125%之 AUC(濃度時間曲線下之區域)和 70%至 143%之 Cmax(高峰濃度)之外時，可推斷出存在一食物對於芬諾纖維酸酯的效應。

在此所用之“小粒子”指的是一粒子或粒子的分

五、發明說明 (45)

布，該粒子具有一直徑或一平均直徑分別從毫微米至微米，較佳低於 10 微米。在此所用之小粒子係微粒且亦指不規則固體、非球形或球形粒子。本發明之微粒較佳地具有一平均容重粒子大小小於 10 微米，更佳為小於 5 微米，甚至更佳為小於 4 微米，其至更佳為小於 3 微米，益發更佳為小於 2 微米，益發更佳為小於 1 微米，以及於本發明之一些態樣中為小於 0.5 微米。

“乾燥”一詞意指具有一水或濕度含量大於 0% 且低於 5 重量%，較佳為低於 4 重量%，更佳為低於 3 重量%，且甚至更佳為低於 2 重量%，以及更佳為低於 1 重量%。於較佳之具體例中，水的含量介於 0.1 重量%至 3 重量%之間，更佳為介於 0.1 重量%至 2 重量%之間以及最佳為介於 0.1 重量%至 1 重量%之間。“無水”一詞指的是具 0 水含量。

“過渡安定的”意指經冷卻之均質物之小粒子在該水性載劑之一分散物中實質上仍保持像於該第一均質步驟中最後所產生之小粒子的大小，但是經歷一相對短的時間且不定的。雖然時間可因許多因素而改變，然一冷卻之均質物保持過渡地安定的時間可從直至約 1 秒至直至約 48 小時的變化，較佳從直至約 15 分鐘至直至約 24 小時，且最佳為從直至 6 小時至直至約 24 小時。除非之後以一安定化高能的步驟處理，否則該過渡安定材料會改變。例如，一般可見一結晶物質從一有機溶劑中再結晶時，結晶的成長與沈澱可藉由晶種的出現、攪拌一

五、發明說明 (46)

冷卻之過飽和藥物溶液與輕刮低於含有過飽和溶解的藥物溶液之位準之容器的內表面而被誘導或增加，藉此製造用於結晶之晶核。此因素會影響本發明之冷卻的均質物的過渡安定時間，且在本發明中此結晶成長係不欲的。該過渡安定之冷卻的均質物粒子大小(即平均直徑)在經歷相對地短的過渡期間會稍微增大為其等原來大小之 1000%之多或大於在該加熱均質化步驟時之大小，但較佳地大小能保持在他們於該第一均質化步驟所產生的直徑大小增大至約大於 100%，且更佳地直徑增大至一大於約 50%。在該相對短的過渡期間之後，粒子將由於諸如奧式熱化和結晶化而不欲地持續變大。在相對短的過渡期間後，藥物亦可能從懸浮液中產生不欲之大粒子形式的結晶。該加熱的均質物之粒子亦可能在相對短的過渡期間之後產生不欲地且不可逆的凝結。此外，在相對短的過渡期間之後，除非施用一安定化高能處理於該冷卻的均質物，否則該配方的組分可能會從該水性載劑中產生相分離，且沈澱和不欲的分離成含大量藥物和大量界面活性物質之組分。

一些可用於在此所述之熱熔融微流化方法之適合的界面活性物質如：(a) 諸如酪蛋白、明膠、黃蓍膠、蠟、腸樹脂、石蜡、金合歡、明膠、膽固醇酯類、磷脂和三酸甘油酯之天然界面活性劑，(b) 諸如聚氧乙烯脂肪醇酯類、脂肪酸脫水山梨糖醇酯類、脂肪酸聚氧乙烯酯類、脫水山梨糖醇酯類、甘油一硬脂酸酯、聚乙二醇、

五、發明說明 (47)

十二烷醇、十六十八烷醇、十八烷醇、普羅山蒙 (poloxamer)、普羅山明 (polaxamin)、甲基纖維素、羥纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、非結晶纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和合成的磷脂、天然膠之非離子性界面活性劑，(c) 諸如月桂酸鉀、硬脂酸三乙醇胺酯、月桂烷基硫酸鈉、烷基聚氧乙烯硫酸酯、藻酸鈉、十六烷磺酸丁二酸鈉、負電的磷脂 (磷脂鹽甘油、磷脂鹽肌醇、磷脂鹽絲氨酸、磷脂鹽酸和其等之鹽類) 和負電的甘油酯類、羧甲基纖維素鈉和羧甲基纖維素鈣之陰離子界面活性劑，(d) 諸如季銨化合物、氯化苯甲烴銨、十六烷基三甲基溴化銨、聚氨基葡糖和月桂烷基二甲基苯甲基氯化銨之陽離子界面活性劑，(e) 諸如皂土和矽酸鎂鋁之膠態黏土。該等界面活性劑之詳細的說明可見於 Remington 的「製藥科學和原理及工業製藥實務」，Lachman et al, 1986。

更特定地適合的界面活性物質如包括下列一者或組合：諸如 Pluronic™ F68、F108 和 F127 之普羅山蒙，其等為環氧乙烷和環氧丙烷之嵌段共聚物，可得自於 BASF；和諸如 Tetronic™ 908 (T908) 之普羅山明，其係衍生自序列地添加環氧乙烷和環氧丙烷至 1,2-乙二胺之四官能基嵌段共聚物，可得自 BASF；Triton™ X-200 係一烷基芳基聚醚磺酸酯，可得自於 Rohm 和 Haas；Tween 20、40、60 和 80 係聚氧乙烯脂肪酸脫水山梨糖醇酯類，可得自於 ICI 特別化合物；Carbowax™ 3550 和 934，其

五、發明說明 (48)

等係可得自聯合碳化物、羥丙基甲基纖維素、二肉豆蔻基磷脂醯甘油鈉鹽、十二烷硫酸鈉、脫氧膽酸鈉和十六烷基三甲基溴化銨之聚乙二醇。

較佳之界面活性物質係磷脂界面活性物質。磷脂界面活性物質或磷脂界面活性劑意指一單一磷脂或一二或多種磷脂之混合，例如一二種磷脂的混合、3種磷脂的混合、4種磷脂的混合、5種磷脂或6至約10種磷脂之混合。適合之磷脂包括飽合磷脂；不飽和磷脂；天然衍生之磷脂；合成磷脂和半合成磷脂；動物和植物性磷脂；卵磷脂；大豆磷脂；玉米磷脂；麥芽精、亞麻、棉和太陽花子磷脂；多脂牛奶磷脂；從該等和其它天然來源所純化之磷脂；甘油磷脂；神經鞘磷脂；磷脂(phosphatides)；含有包括棕櫚酸酯、硬脂酸酯、油酸酯、亞麻油酸酯花生四烯酸酯之脂肪酸酯類之磷脂，該等酯類可以係於磷脂中之混合物和異構物之混合物；由含有一或多種諸如二油醯基磷脂醯膽鹼和卵磷脂醯膽鹼之一或多個雙鍵之脂肪酸所構成之磷脂，其等呈粉末時係不安定的，但為吸濕的且可吸收濕氣且變得黏黏的；由飽和脂肪酸構成之磷脂，其呈粉末時為安定的且相對於濕氣的吸收係較不經得起檢驗的；磷脂醯絲氨酸；磷脂醯膽鹼；磷脂醯乙醇胺；磷脂醯肌醇；磷脂醯甘油，諸如二肉豆蔻基磷脂醯甘油和亦稱為1,2-二肉豆蔻基-sn-甘油-3-磷(rac-1-甘油)與DMPG之L- α -二肉豆蔻基磷脂醯甘油；磷脂醯酸；氫化磷脂；以及商業上可得之諸如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

該等可得自於美國阿拉巴馬 Alabaster 公司之 Avanti 極性脂質之飽和與不飽和磷脂。在磷中缺少一內部抗衡離子的時候，一較佳抗衡離子係一諸如鈉離子之一價陽離子。該磷脂可以係鹽的或去鹽的、氫化或部分氫化的。該磷脂界面活性物質可以係一該等磷脂之混合。

較佳之磷脂包括脂質(Lipoid)E80、脂質 EPC、脂質 SPC、DMPG、磷脂 100H、一氫化的大豆磷脂鹽膽鹼、磷脂 90H (Phospholipon 90H)、脂質 SPC-3、卵磷脂、純化之卵磷脂和其等之混合物。目前最佳之磷脂係脂質 E80。

添加至根據本發明所製備之配方的界面活性物質之濃度呈現之範圍為 0.1 至 50%，較佳地 0.2 至 20%且更佳地 0.4 至 15%。目前一較佳之脂質 E80 的位準係從約 0.4%至 15%，更佳係從約 0.5%至約 10%且最佳為從 2 至 5%。

於一較佳態樣中，提供一用於製備含有芬諾纖維酸酯之小粒子和一磷脂界面安定物質的方法，其包含下列步驟：(a)在缺少一有機溶劑且任擇地於缺少一或多種界面活性物質以及於高於該藥物之熔點之一第一溫度範圍內，在高剪力下混合該水溶性差的藥物和一磷脂物質之混合物於一水性載劑中，以形成一含有該藥物之加熱的懸浮液；然後
(b)在一第一壓力範圍以及該第一溫度範圍內均質化該加熱的懸浮液，以形成一含該藥物之加熱的均質物；之

五、發明說明 (50

後

(c)冷卻該加熱的均質物至一低於該藥物之熔融溫度之第二溫度範圍，以形成一含該藥物之過渡安定冷卻的均質物；

(d)在一第二溫度範圍內和一第二壓力範圍內施用一粒子安定化高能處理至該冷卻的均質物，以形成一含有該藥物之小粒子之冷卻的分散物，且之後

(e)任擇地乾燥該冷卻的分散物以形成含該藥物之經乾燥的小粒子。可於上述之任何一步驟加入一抑制素，但較佳係在該加熱的均質物冷卻之後的任何時刻加入。

於一特定態樣中，本發明係針對一組成物和一用於製備芬諾纖維酸酯之微粒的方法，其中該小粒子可用於製備包含由一磷脂界面活性物質安定化之該固態芬諾纖維酸酯和一抑制素的微粒之口服投與的藥學組成物，其中該微粒較佳地係在該磷脂界面活性物的存在下製成，以及其中一治療有效數量之該組成物提供一數量之芬諾纖維酸酯至一需要治療之人類病人，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量高於當餵食一至少 1000 卡洛里(其中有 50%係來自脂肪)之病人的數量之 80%。

該方法包含下列步驟：(a)在缺少一有機溶劑且任擇地在缺少一或多於一種界面活性物質以及高於該藥物之一第一溫度範圍內，在高剪力下混合一水溶性差的藥物芬諾纖維酸酯和一磷脂物質之混合物於一水性載劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51

中，以形成一含有該藥物之加熱的懸浮液；

(b)在一第一壓力範圍以及該第一溫度範圍內均質化該加熱的均質物，以形成一含該藥物之加熱的均質物；然後

(c)冷卻該加熱的均質物至一低於該藥物之熔融溫度之第二溫度範圍，以形成一含該藥物之過渡安定冷卻的均質物；然後

(d)添加一所欲量之一抑制素至該冷卻的均質物，(e)在一該第二溫度範圍內和一第二壓力範圍內施用一粒子安定化高能處理至該冷卻的均質物，以形成一含有該兩種藥物之小粒子之冷卻的分散物，以及

(f)任擇地乾燥該冷卻的分散物以形成含該兩種藥物之乾燥的小粒子。

一水溶性差的纖維酸酯和一諸如一磷脂物質之界面活性物質的混合物可藉由下列方法來製備：添加一界面活性物質和該水溶性差之纖維酸酯至一水載劑中且之後於高剪力下混合，例如在一剪力速度最高至 10,000 rpm 下經歷最長至 30 分鐘。一例子為，可以藉由添加一磷脂物質和芬諾纖維酸酯至一水性載劑中且之後在高剪力最高至 10,000 rpm，最長 30 分鐘下混合該混合物來製備一芬諾纖維酸酯和一磷脂物質之混合物。較佳地用於形成該混合物之芬諾纖維酸酯係呈一直徑小於 5 毫米之粉末或小結晶或小塊的形式以促進混合。在形成用於本發明之混合物之前，該較大之結晶或團塊的藥物可被研

(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)

磨成約 5 毫米或小於 5 毫米，以促進混合。

適當之水性載劑包括水、滅菌水、用於注射之水以及諸如磷酸鹽緩衝液之緩衝液。該緩衝液之 pH 可呈從 4 至 10 之範圍，較佳地係從 7 至 9 且更佳係從 7.5 至 8.5。一較佳之水性載劑係 0.01 至 10 mM 之磷酸鈉緩衝液。該載劑之 pH 值較佳係在與該磷脂物質和該水溶性差的藥物混合之前以及加熱至一第一溫度之前，在室溫下建立。pH 值可藉由添加一諸如鹽酸或氫氧化鈉之酸或鹼至一磷酸鹽溶液中來調整。較佳地，該水性載劑沒有包含溶解的氧。目前最佳的水性載劑係 10 mM 磷酸鹽緩衝液。任擇地，可添加一或多種碳水化合物或膨脹劑至該水性載劑中。較佳的碳水化合物和膨脹劑包括單糖、雙糖、三糖和諸如蔗糖、棉子糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、漏蘆糖、甘油、葡萄糖、果糖、戊糖、己糖、木糖醇和該等之混合物。最佳之碳水化合物和膨脹劑包括蔗糖、棉子糖、山梨糖醇、漏蘆糖和其等之混合。碳水化合物之濃度範圍可從約 5% 至約 40%，較佳從約 10% 至 30%。

當棉子糖被用於本發明之組成物時，較佳係連同蔗糖以呈約 1:1 至約 500:1 的範圍來使用，更佳係於從 10:1 至 100:1 的範圍。

在一態樣中，該水性載劑可起始地在一溫度介於約 4°C 至約 100°C，較佳地介於 20°C 至 90°C 且更佳為介於 20°C 至 50°C。此特別有利於芬諾纖維酸酯。該水性載劑可在添加該混合物之前或之後，被加熱至該所欲之第一

(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)

溫度範圍。

於另一態樣中，該水性載劑之溫度可被加熱至高於 100°C，例如過度加熱至 275°C。於此情況下，該水性載劑被包含於一壓力高於室壓之下之一封閉容器或裝置中。該過度加熱的水性載劑和該混合物可被包含於一諸如一不鏽鋼容器之加壓的封閉系統，於其中可施用高速剪力。該容器較佳係透過適當之導管和閥連接至一加熱均質化裝置，假如所使用的係呈一連續或批次樣的模式，則其更包含一貯存器和任擇地可將均質物從均質器帶回至該容器之一回收導管。水在 100°C 下之蒸氣壓接近 14.7 psi 且其隨著溫度之增加而增加。例如，在 120°C 下水之蒸氣壓接近 28.8 psi；140°C 下接近 52.4 psi；160°C 下接近 89.6 psi；180°C 下接近 145.4 psi；200°C 下接近 225.5 psi；220°C 下接近 337 psi；240°C 下接近 486 psi；260°C 下接近 680 psi；且在 275°C 下接近 863 psi。一可用於本發明之封閉系統至少在該等和較高壓力和溫度下可安全地包含本發明之該加熱的組份且用於提供根據本發明之水溶性差的藥物之小粒子。

在該水溶性差的藥物和諸如芬諾纖維酸酯之界面活性物質以及一磷脂物質加入該水性載劑後，可加熱該混合物，假如不是已經如的話，較佳地係於諸如一氮或氬氛圍之缺少氧的條件下，直到溫度提升至一於或高於該藥物之熔點之第一溫度範圍。在芬諾纖維酸酯的情況下，於該水性載劑中之該混合物可被加熱至 79°C (為所

五、發明說明 (54

報告之芬諾纖維酸酯的最低熔點)和 99°C 之間，較佳於 79°C 至 95°C 之間，且最佳於 80°C 至 90°C 之間。一般較佳是於該藥物之熔點或最多高於該藥物之熔點約 20°C。因此，較佳之第一溫度範圍一般係從該藥物之熔點至約高於該藥物之熔點 20°C。在添加該藥物和該界面活性物質之前或之後，可將該水性載劑加熱至該第一溫度範圍。當施以高剪力混合時，該混合物可維持在該第一溫度範圍。因此所製備之混合物在該加熱之水性載劑中包含一熔融藥物和界面活性物質之粗乳化物。

在該混合物之加熱期間施予高剪力混合。適當的剪力係由如含螺旋漿之混合器、均質器、摻合器、音波震盪器或其它可以產生一加熱懸浮液之裝置轉換而來。適當之剪力速度介於 500 至 10,000 rpm 之間，較佳介於 2,000 至 5,000 rpm 之間。假如需要去形成一含該藥物之加熱懸浮液時，高剪力混合可持續長達 30 分鐘或甚至更長。當溫度低於該藥物之熔點時，該混合物之高剪力混合提供一該混合物於該水性載劑中之懸浮液，且此懸浮液可作為一在當溫度增加至或高於該藥物之熔點時所產生之該加熱的懸浮液之前身。當溫度高於該藥物之熔點時，連續的施予高剪力混合或施予更激烈或超高剪力混合可於該水性載劑中產生一混合物之加熱的均質物。於一態樣中，該加熱之懸浮液係於該水性載劑中之一熔融藥物和界面活性劑之乳化液。高剪力混合和超高剪力混合的產生可藉由機械能量的輸入，例如使用一配

五、發明說明 (55)

裝有一混合槳或螺旋槳之機械混合器或攪拌器或研磨器，其可透過高剪力干擾、擾渦、高流體動能之轉送、高消能、壓力誘導的空穴作用以及已知相似的均質化機械來產生有效的混合與粒子大小的減小。

於一態樣中，設若足夠的能量被轉送至該加熱的懸浮液之粒子以產生一加熱的均質物時，可用於製備本發明之加熱的懸浮液之裝置可被用於本發明之加熱的均質物之製備。於此情況下，可以將(a)和(b)之連續步驟結合成為一單一步驟來加熱該混合物至形成一加熱的懸浮液且之後均質化該加熱的懸浮液至形成一加熱的均質物，其中在裝置中沒有實質的改變或沒有實質的增加施予至該加熱混合物配方之能量的情況下，一加熱的懸浮液被形成且之後被轉換成為一加熱的均質物。

如在此所使用的，均質化指的是於一水性載劑中製造含藥物的小粒子之一均質物或均一分布以作為施用一高能處理至一前述的組成物之結果，該組成物諸如在一水性載劑中含有藥物和一或多種界面活性物質之一混合物、混雜物、摻合物、乳化物、懸浮液、分散物或其它固態或固態粒子或液體或液體粒子或小滴之組成物，其中所產生之該均質物和該小粒子對於相分離成為較大粒子或小滴或非均一固體或液體區域而言係至少過渡安定的。均質化，特別是一加熱的懸浮液和一加熱的均質物的形成方面，可藉由機械能量的輸入來達成，該機械能量的輸入諸如高剪力混合、超高剪力混合、高速摻合、

五、發明說明 (56)

微流化和諸如分散研磨、球研磨、磨擦研磨、振動研磨和介質研磨之研磨法，或以聲波的形式施予聲能。較佳地於此情況下此方法使用一研磨方法，其中該研磨包括介質或研磨介質，該介質在一過濾或其它適合之分離方法中被移除以提供本發明之均質化的組成物。均質化較佳地可藉由在高壓下(例如於超過 1000 psi 下)將一前述的組成物通過一孔板，其可產生前述組成物中之粒子或小滴之平均直徑的減少以及表面區域和數目之增加以及產生小粒子。一較佳的均質化方法包含將一前述組成物於高壓下通過一孔板且包括微流化，特別地係在以製備本發明之一冷卻的分散物之均質化方面。

該藥物可以一固體形式添加至該水性載劑。例如，較佳的是，諸如芬諾纖維酸酯之藥物可呈諸如經研磨的或微粒化粒子或粉末之粒子，大小最大至約 10 毫米的形式被添加。經研磨的粒子可得自於如藉由以空氣射出研磨大塊粉末或結晶芬諾纖維酸酯。該藥物可呈一熔融材料，即加熱至或高於該藥物之熔點而被添加至該水性載劑中，較佳地於該藥物之熔點至高於該藥物熔融約 20 °C，但是於低於該藥物之分解點之溫度。對於芬諾纖維酸酯，雖然直至該藥物之分解點的溫度亦為適常的，但是較佳的溫度可從該藥物之熔點約 80°C 至約 100°C。

於該水性載劑中之界面活性物質的濃度可於 0.1% w/w 至 90% w/w 間變化，較佳介於 0.1% w/w 和 50% w/w 之間，且更佳為介於 0.2% 和 20% 之間以及最佳為介於 0.5%

五、發明說明 (57)

至 10% w/w 之間。於該水性載劑中諸如芬諾纖維酸酯之藥物可在 0.1% w/w 至 90% w/w 之間變化，較佳係介於 0.5% w/w 和 50% w/w 之間，更佳為介於 1% 和 20% w/w 之間。例如，於一態樣中，目前的組成物於 10mM，pH 值為 8 之作為一水性載劑之磷酸鹽緩衝液中包含有 3% 至 10% 之一諸如一界面活性物質之磷脂物質與 14% 之該水溶性差的藥物芬諾纖維酸酯。於另一態樣中，目前一較佳組成物包含有約 0.5% 之一作為一界面活性物質之磷脂物質以及約 10 至 14% 之芬諾纖維酸酯。

該界面活性物質可在任何低於其分解點之溫度下被加入該水性載劑中。當使用一界面活性物質之混合物時，該個別組分可分別地添加至該水性載劑中或於添加前結合成一混合物。該界面活性物質可與如芬諾纖維酸酯之藥物一起或分開地加入該水性載劑中。

例如，在施予一高剪力混合期間，可將於一水性載劑中之該藥物芬諾纖維酸酯和一諸如一磷脂物質之界面活性物質之混合物加熱至一第一溫度範圍，以產生一含有該藥物之加熱的懸浮液。

之後將含有該藥物之加熱的懸浮液於該第一溫度範圍下均質化以形成一加熱的均質物。該第一溫度範圍在其均質化期間維持一定以確定該藥物係維持在熔融狀態。對於芬諾纖維酸酯，該第一溫度範圍較佳係從 80°C 至 100°C 且更佳為從 80°C 至 90°C，但有條件的是芬諾纖維酸酯仍然係熔融的。

五、發明說明 (58)

包含該藥物之加熱的懸浮液之均質化可於一適合於該方法之儀器中進行。有用的儀器包含商業上可得諸如 APV Gaulin M15、Avestin Emulsiflex C5 或 C50 以及 MFIC 微流化床 M110EH 之高壓均質化儀器以及其它商業上可得之微流化床和商業上可得被修飾成可容納熱交換器和溫度偵測裝置和用以攜帶加熱之懸浮液或乳化液之導管與閥之微流化床。該微流化床可藉由如電阻、加熱空氣浴或諸如一被加熱至該第一溫度範圍之水或含有矽之樹脂油浴之加熱流體浴而被加熱至該第一溫度範圍，該第一溫度範圍係該藥物之熔點或高於該藥物之熔點。

包含該藥物之加熱的懸浮液之均質化係於一加熱的均質化裝置之均質化容器中，在該第一壓力範圍下進行，同時該藥物係維持呈熔融狀態。該第一壓力範圍可從 2,000 psi 至 30,000 psi，較佳地約 5,000 psi 至 20,000 psi 且更佳為從約 3,000 psi 至約 10,000 psi。

含有該藥物之加熱的懸浮液可藉由重力而從一加熱的和任擇地攪拌的貯存筒被餵入均質化裝置的均質化室，或藉由一幫浦的幫助，例如一蠕動性幫浦，從加熱至該第一溫度範圍之貯存器通過該加熱的均質器之加熱的均質化室且之後進入一加熱至該第一溫度範圍之加熱的收納容器，藉此方法以確定該加熱的懸浮液之整個流體體積被處理成分離的均質物，產生一加熱的次微米或微米熔融粒子之均質化的懸浮液。於本發明之一態樣中，介於每一均質化通量之間，將該經處理加熱的懸浮

(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)

液從該加熱的接受容器分批的回收至該加熱的貯存器，諸如用一幫浦或藉由傾注方式，且重覆該加熱均質化步驟。另一態樣方面，以一連續的方法將該經處理之加熱的懸浮液直接回饋至該熱貯存器。假如該水性載劑被加熱至高於 100℃，則該系統在將該混合物饋入該均質化裝置期間和回收該均質的或部分或不完全均質化之加熱的懸浮液至該加熱貯存器期間，於壓力下被控制成一封閉系統。假如該加熱之懸浮液的起始體積在均質化之前係被定義成一容通量，則之後以此方法通過該均質器製出之容通量的數目之範圍可從 1 至約 20，較佳係從 1 至 10，更佳係從 2 至 8 且更佳為從 4 至 7，俾產生一最初係在或高於該藥物之熔點的第一溫度範圍之加熱的均質物。於此方法中，一較佳的藥物係芬諾纖維酸酯，其具有一第一溫度範圍較佳從 80℃ 至約 100℃ 且更佳為從 80℃ 至約 90℃。

雖然並不是很確定的知道，但可知強制一藥物和一諸如一磷脂之界面活性質於提升之溫度和壓力之下通過一均質化室可導致過渡的溫度梯度，該微流化方法係放熱的且導致經處理之粒子或乳化物的懸浮液之溫度在粒子大小減小期間上升。雖然該溫度之過渡上升通常可藉由一諸如一熱交換器之溫度調節裝置來控制，但是水溶性差的藥物和安定劑在快速地移動該微流化之非平衡狀態時建立過渡濃度梯度或持續存在係可能的。該配方之水不溶性或水溶性差的組份(如芬諾纖維酸酯和磷脂)可

(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

被強制暫時地進入溶液，或許在一分子位準，藉此製造一過飽和或分子扭曲環境，假如其保持不被干擾，則隨後再次達到平衡。假設過渡濃度梯度可在微流化處理時被建立，其中藥物和安定劑的分子被強制進入一水性環境以提供一過渡地安定，則肯定是新的組成物和非平衡情況。假設該微流化於一較低的溫度在固態芬諾纖維酸酯的狀態上進行，則預期將不會完成此新的組成物，且於此情況下會得到一不同的組成物。

我們已經發現此加熱的均質物可被冷卻至一過渡安定的或次安定之冷卻的均質物。關於次安定一詞指的是在攪拌下或長時間不動下，該過渡安定之冷卻的均質物之粒子會轉換成較大的結晶或沈澱藥物粒子且會出現該均質物之組份與該水性載劑相分離。例如，於該等情況下，芬諾纖維酸酯形成一過渡安定或次安定之冷卻的均質物，其呈不動或施予諸如搖動或攪拌之手工攪拌時產生較大的結晶。然而，我們驚訝地發現該冷卻的均質物之過渡安定的粒子之使用期限可藉由冷卻條件的控制而適度地延長。該小粒子之額外延長的安定性可藉由在低於該藥物之熔點之第二溫度範圍下之後續的均質化來獲得。我們亦發現，用於本發明之加熱的或冷卻的均質化方法之均質化容通量 的總數目實質上係小於要產生一接近可比得上的藥物懸浮液時所需要的容通量數目，其從用於製備本發明之混合物之粉末或微粒化藥物開始，但是在該藥物係根據習知之方法整個維持在固體狀態時

五、發明說明 (61)

被均質化。

於一態樣中，可使用一諸如 Malvern Mastersizer Microplus 之以雷射光繞射為主的儀器來量測該加熱的均質物之平均粒子大小，且顯示小於 1 微米。然而，假如企圖去收集且使該加熱的均質物保留在一沒有欲熱至該第一溫度之收納容器中，那麼一諸如芬諾纖維酸酯之水溶性差的藥物會立即從該加熱的均質物中以一固體形式沈澱，在芬諾纖維酸酯的情況下係一結晶。此很可能與攪拌該過渡安定的分散物有關。

至於芬諾纖維酸酯，一加熱的均質物之顯微鏡檢驗顯示出其在分散物中係由小的且非結晶粒子所構成，但對於芬諾纖維酸酯，存在有一在顯微鏡載玻片上結晶出來的傾向。設若該加熱的均質物在室溫下被收集於一收納器中，則亦可見快速的結晶。

一過渡安定或次安定之冷卻的均質物可藉由將該加熱的均質物在不攪動的情況下從在或高於該藥物之一第一溫度範圍快速冷卻至低於該藥物熔點之第二溫度範圍，較佳地係於 1°C 至 20°C 的範圍，得自於從一水性載劑中之一藥物和一諸如一磷脂物質之界面活性物質之混合物衍生而來之加熱的均質物。於一些情況下，視該藥物之結晶程度，於不攪拌的情況下，該冷卻的均質物可維持在與該等在該加熱的均質物一開始所測得很相似之小的未結晶粒子。然而，諸如藉由攪動該冷卻的均質物之攪拌可產生粒子大小的成長且藥物的結晶和沈澱。

五、發明說明 ()62

特別是，在芬諾纖維酸酯的情況下，我們發現一過渡的安定或次安定之冷卻的均質物可自得於從一衍生自一水性載劑中之芬諾纖維酸酯和一磷脂物質之混合物之加熱的均質物，其係藉由在沒有攪拌的情況下快速的將該加熱的均質物從一在或高於芬諾纖維酸酯之熔點的第一溫度範圍冷卻至一低於芬諾纖維酸酯之熔點的第二溫度範圍，較佳地範圍從 1°C 至約 40°C，更佳為從約 4°C 至約 40°C 且芬諾纖維酸酯不是熔融狀態的。在沒有攪拌的情況下，該冷卻的均質物維持在與該等在該加熱的均質物一開始所測定很相似之小的未結晶的粒子。任擇地，該加熱的均質物在開始冷卻至該第二溫度之前可被保持在該第一溫度範圍，例如在 80°C 至 90°C，持續一段時間。在保持其間，攪拌不會影響芬諾纖維酸酯的結晶。

對於一含芬諾纖維酸酯之加熱的均質物，在誘導冷卻之前，在 80 至 90°C 下決定一最小的保持時間，該保持時間從 0 至 60 分鐘，以 15 分鐘的間隔改變且在冷卻開始之後，一冷卻期間在 5°C 之浴中持續 30 分鐘。於該等實驗中，我們發現該冷卻的均質物之粒子平均直徑在所有研究的情況均相似。因此，新鮮配置之加熱的均質物之樣本可被保持在一第一溫度範圍經歷一保持期間或其等可在完成該第一均質化步驟後立即被冷卻至一第二溫度範圍。

有許多冷卻方法可被施用於將含有一水溶性差的藥

五、發明說明 ()⁶³

物之加熱的均質物從該藥物之熔點或高於該藥物之熔點之第一溫度範圍冷卻至一低於該藥物之熔點的溫度，以形成一冷卻的均質物。在芬諾纖維酸酯方面，許多方法的例子陳列且例示如下：

方法 1：於任擇地在一排除氧和空氣之一封閉的容器之周遭氣體中慢慢冷卻，其藉由允許該加熱的均質物處於不被攪拌的狀態且從高於該藥物之熔點的溫度冷卻至周圍的室溫；

方法 2：在接近 15°C 室溫下之水浴中，從高於該藥物之熔點慢慢的未攪拌地冷卻，對於芬諾纖維酸酯而言，係從 85°C 至 20°C；

方法 3：於一攪拌的油浴中，以每分鐘攝氏 1 度慢慢逐步從高於該藥物之溶點冷卻至周圍室溫；

方法 4：慢慢的逐步從高於該藥物之溶點冷卻至低於該藥物之熔點 20°C，對於芬諾纖維酸酯而言，係從約 85°C 降至 65°C，之後於一等溫冷卻的 4°C 水浴中冷卻至 4°C；

方法 5：於一等溫冷卻的 4°C 水浴中快速冷卻；

方法 6：慢慢的逐步從高於該藥物之溶點冷卻至低於該藥物之熔點 40°C，對於芬諾纖維酸酯而言，係以每分鐘攝氏 1 度的速度從約 85°C 降至約 40°C。

對於冷卻從高於 100°C 之起始溫度方面，該加熱的均質物係維持於一加壓的容器中。冷卻後，該壓力藉由使用一允許壓力平衡至大氣壓之閥而被任擇地調整至常

五、發明說明 ()64

壓，而不需攪拌該容器中之內容物。較佳地，一諸如氮氣或氫氣氛圍之惰性氛圍持續地接觸與本發明之配方。

量測在該冷卻階段時攪拌對於作為一例子之芬諾纖維酸酯的影響。於一些研究中，在冷卻方法期間，樣品留著不攪拌，然而其它係使用鐵氟龍塗覆之有磁性的攪拌棒以 250rpm 的速度來磁性攪拌。此外，於一些實驗中，藉由添加已加熱至該一溫度範圍的水性載劑來將加熱的均質物稀釋成十倍，之後將該稀釋的加熱均質物打漩至均等分布該添加的水性載劑，且之後令該稀釋的均質物冷卻。

粒子大小測定係使用一 Malvern Microplus Mastersizer 來進行。於開始冷卻之後 2 至 3 個小時測定樣品。結果係以平均容重或 D(4,3) 記述。亦同時使用同相和異相兩種模式，在亮的偏光下用顯微鏡來測定樣品。同相光提供主要粒子大小的測定以及凝集的偵測。異相檢查提供一形成於組成物中結晶的數目之指數。在形態學上，很容易區分芬諾纖維酸酯之小結晶粒子和大的芬諾纖維酸酯結晶。

當 3% 脂質 E80(在下文中有時亦稱為 E80)在一含有 10% 芬諾纖維酸酯之加熱的均質物之一單一通量均質化的製備中作為一磷脂物質時，且當以方法 1 或 2(在 3 小時的時候，平均粒子大小各別為 2.42 和 2.96 微米)來冷卻時，所觀察到之粒子特徵沒有什麼不同。該粒子一開始係非結晶、球形和次微米的，但在 3 個小時內出現

五、發明說明 (65

結晶。相對的，當 3 % 脂質 E80 於一含有 10% 芬諾纖維酸酯之加熱的均質物之第二通量均質化的製備中作為一磷脂物質時，且當一樣品係以方法 1 來冷卻時相對於當以方法 2 來冷卻時，意外地觀察到一小粒子大小於冷卻 3 個小時後，各別為 0.56 和 1.64 微米。此差異與當以 2 通量處理時，在以諸如磷脂 100H(下文中有時亦稱 100H)和磷脂 90H(下文中有時亦稱 90H)之飽和脂肪製備成之加熱的均質物上所觀察到的不同。在該等配方中，在冷卻開始後 2 至 3 個小時的時候，粒子大小係顯著地大於使用脂質 E80。就於 2 通量中使用 3% 磷脂 100H 製備成之加熱的均質物且根據方法 1 和 2 冷卻 3 個小時而言，該平均粒子大小各別為 14.72 和 10.31 微米。就於 2 通量中使用 3% 磷脂 90H 製備成之加熱的均質物且根據方法 1 和 2 冷卻 2 個小時而言，該平均粒子大小各別為 6.07 和 5.23 微米。以顯微鏡觀察，含有磷脂 100H 和磷脂 90H 之冷卻的均質物在經歷一段時間後出現與結晶構成之粒子凝集。脂質 E80 配方在經歷一段時間後不會出現凝集但是會發生結晶成長。

意外的發現，相較於以緩慢冷卻的方法，在不攪動下增加冷卻之速度會產生具有水溶性差的藥物芬諾纖維酸酯之小粒子較大的維持程度。當脂質 E80 用作為磷脂物質時，此係一特殊的事實。例如，當於二個均質化通量下，以 3%之脂質 E80 作為界面活性物質和 10%芬諾纖維酸酯製成之加熱的均質物係以方法 5(快速冷卻)來冷

五、發明說明 ()66

卻時，相較於一以方法 1 或 2(緩慢冷卻)來冷卻之相同組成物之加熱的均質物的冷卻樣品，快速冷卻的粒子大小在 3 小時的時候係 0.63 微米，而緩慢冷卻的係 0.76 微米。

對於沒有攪拌的樣品，可在所有冷卻方法中觀察到最小的粒子大小增加，然而在攪拌的情況下實質上可看到水溶性差的藥物之結晶、沈澱或凝集。例如，對於無攪拌含芬諾纖維酸酯之樣品，可在所有之冷卻步驟中觀察到最小的粒子大小增加。相對的，在攪拌的情況下，實質上可在所有冷卻步驟中見到芬諾纖維酸酯的結晶。對於以一緩慢步驟處理之冷卻的樣品，結晶的成長發生在溫度低於該藥物之熔點下約 20°C，即對於芬諾纖維酸酯而言係低於約 60°C。

可以了解的是，藉由如使用一攪拌子或漿之機械攪拌傳送給該冷卻的均質物之能量不足以傳送安定性至該冷卻的均質物之粒子。要有效果的話，一粒子安定化高能處理必須傳送足夠的能量至該冷卻的均質物之粒子，俾將他們從一過渡安定的均質物轉換成較長存之粒子的分散物。否則，不欲之大的粒子將從該過渡安定之冷卻的均質物中產生。較佳之粒子安定化高能處理包括音波處理、均質化和微流化。一最佳之粒子安定化高能處理係均質化。一般相信，必須施予足夠的能量至該粒子以改質該粒子組成物的態樣，其在界面活性物質的存在下或藥物和/或界面活性物質在該粒子或該粒子表面上的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()67

重組下，其可能與進一步減少粒子大小有關(然而目前還未知)。

以磷脂界面活性物質安定化的或以均質化或微流化或熱熔融均質化或音波處理製備的芬諾纖維酸酯微粒之口服配方提供意外的減少有關在斷食和餵食情況下芬諾纖維酸酯攝取的食物效應。

意外地發現，當冷卻的時候，以額外之加熱的水性載劑來稀釋該加熱的均質物對於粒子大小具有一有利的效應。作為一範例之芬諾纖維酸酯的結果列於表 1。注意事項述於表 1 下兩行處，其顯示經稀釋之芬諾纖維酸酯懸浮液的粒子大小小於未稀釋之懸浮液。

表 1. 以水性載劑稀釋對於含有 10% 芬諾纖維酸酯和 3%磷脂之加熱的均質物之冷卻的粒子大小(微米)的影響。						
磷脂(1 通量)	E80	E80	100H	100H	90H	90H
冷卻方法(冷卻時間)	1(3h)	2(3h)	1(3h)	2(3h)	1(2h)	2(2h)
未稀釋的平均粒子大小	2.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
經稀釋的平均粒子大小	1.84	1.69	3.29	3.77	2.17	2.73

藉由於快速冷卻之前將含有熔融藥物之加熱的均質物接受數個均質化通量的處理通常可得到小於 1 微米之冷卻的均質物。數個均質化的作用係用於產生較小的粒子，但是大小減小作用係非線性的且顯示回復的減少速率，即該平均粒子大小隨一通量的數目增加而非線性的減少。

在芬諾纖維酸酯的情況下亦發現，將加熱之均質物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()68

通量的數目從 1 增加至 2，接著冷卻之，會與脂質 E80 產生一具有較小粒子大小之冷卻的均質物，而不是與磷脂 100H 或磷脂 90H。例如，在冷卻後 3 個小時的時候，相較於當以一均質化通量來處理前述之加熱的均質物時，粒子大小為 2.42 微米，一以方法 1 製成之含有芬諾纖維酸酯之冷卻的均質物樣品在當以 2 通量均質化處理前述之加熱的均質物時，具有一 0.56 微米之粒子大小。當一加熱的均質物已經 10 均質化通量的處理時，該冷卻的均質物具有一 0.29 微米之粒子大小。一般發現，可從經過至少 5 均質化通量處理之加熱的均質物得到具有粒子大小約 0.3 微米之冷卻的均質物。額外的均質化產生較小的粒子，但是在每容通量減少的速率下。例如，如 0.1 微米一樣小的粒子可在均質化的情況下獲得。作為一磷脂的函數之一和二均質化容通量的結果列於表 2 中。

表 2. 1 或 2 加熱的均質化通量對於含有 10% 芬諾纖維酸酯和 3% 磷脂之加熱的均質物之冷卻的粒子大小(微米)之間的差異。						
磷脂	E80	E80	100H	100H	90H	90H
冷卻方法(冷卻時間)	1(3h)	2(3h)	1(3h)	2(3h)	1(2h)	2(2h)
1 通量的平均粒子大小	2.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
2 通量的平均粒子大小	0.56	1.64	14.72	10.31	6.07	5.23

我們亦發現，該依賴通量之冷卻的均質物之粒子大小可以是一界面活性物質與藥物之濃度比例的函數。例如，使用以 3 % 脂質 E80 作為界面活性物質和以 10% 芬

五、發明說明 ()⁶⁹

諾纖維酸酯作為藥物所製成且經 10 均質化通量處理之加熱的均質物藉由方法 6 會產生一具有 0.35 微米粒子大小之冷卻的均質物，然而使用以 10 % 脂質 E80 作為界面活性物質和以 10% 芬諾纖維酸酯作為藥物所製成且經 10 均質化通量處理之加熱的均質物藉由方法 6 會產生一具有 1.3 微米粒子大小之冷卻的均質物。

再者，當一加熱的均質物係使用以 3 % 磷脂 100H 作為界面活性物質和以 10% 芬諾纖維酸酯作為藥物而製成且經 10 均質化通量處理以及被冷卻時，藉由方法 5 會產生一具有 1.45 微米粒子大小之冷卻的均質物。相較下，當一加熱的均質物係使用以 3 % 脂質 E80 作為界面活性物質和以 10% 芬諾纖維酸酯作為藥物而製成且經 10 均質化通量處理以及被冷卻時，會產生一具有 1.3 微米粒子大小之冷卻的均質物。

從在冷卻之前對於該加熱的均質物之觀察，在無攪拌的情況下，於 4°C 浴中快速冷卻該加熱的均質物在形態上和粒子大小上會產生具有最小改變之冷卻的均質物。例如，我們已經發現從在冷卻之前對於該加熱的均質物之觀察，在無攪拌的情況下，於 4°C 浴中快速冷卻含有以磷脂作為界面活性物質和以芬諾纖維酸酯作為藥物之加熱的均質物在形態上和粒子大小上會產生具有最小改變之無結晶冷卻的均質物。當加熱的均質物之樣品被保持在 80°C 達 1 個小時，且之後被冷卻以形成冷卻的均質物，且被保持在 5°C 歷時 30 分鐘時，且以該加熱的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()⁷⁰

均質物在冷卻之前保持在 80°C 之時間作為函數時，測到之粒子大小沒有差異。就最快處理速度而言，可在諸如 5 通量之加熱的均質化之適當均質化通量之後立即將新鮮配製之加熱的均質物的樣品從該第一溫度範圍冷卻至一第二溫度範圍以產生冷卻的均質物。然而，由此製成之冷卻的均質物對於藥物結晶的形成呈現過渡安定或次安定的，假如給予靜置的話，其可長成較大的且從該冷卻的均質物之懸浮液中沈澱下來。假如該冷卻的均質物藉由攪拌或搖動來擾動時，則會提高較大粒子和結晶的形成。

較佳地，以磷脂安定化之芬諾纖維酸酯微粒之平均粒子大小係小於 10 微米，較佳地小於 5 微米，甚至更佳地小於 4 微米，又甚至更佳地小於 3 微米，又甚至更佳地小於 2 微米且最佳地小於 1 微米。特別佳地微粒係小於約 0.5 微米。

於本發明之另一態樣中，膨脹劑或膨脹劑賦形劑（即藥學上可接受的賦形劑，包括該等用於目前可得之單獨為纖維酸酯和單獨為抑制素之配方）可於目前程序的步驟，以固態或水溶性載劑之溶液的形式加入。較佳地，可溶解的糖可在本發明之方法中添加於一水性載劑之藥物和一界面活性物質的混合物中。

在此一膨脹劑被定義成一化合物，通常係一藥學上可接受的賦形劑，其用於幫助乾燥的小粒子再分散於一諸如一水性懸浮液中之分散物。適當的膨脹劑包括含羥

（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)

基、親水的、相對低分子量的(低於 50,000)化合物，諸如包括單糖、雙糖、三糖、蔗糖、棉子糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、漏蘆糖、甘油、葡萄糖、果糖、戊糖、己糖、木糖醇和該等之混合的糖類。膨脹劑在一乾燥處理中可作為保護劑，諸如一凍乾處理中之低溫保護劑或為一噴霧乾燥或一蒸發方法中之添加劑，該膨脹劑在乾燥期間預防或實質地減少粒子融合、組合、懸浮液的分解和凝結且幫助粒子從一乾燥的狀態之再分散，以形成該粒子懸浮液。藉由將該水性載劑冷凍成包含有一分散物之固體於一冰中，例如一凍乾物，其係產自一冷卻的粒子分散物之固體，之後藉由於一減壓中昇華該冰而將水除去之方法，來生產含有一水溶性差的藥物之乾燥小粒子。該膨脹劑亦可降低或壓低水性組成物之冰點，在該於點下該等係溶解的或部分溶解的。

膨脹劑被添加的量可從 0.1%至約 60% w/w 或更取決於所欲之用途。額外量之膨脹劑可在磷脂安定的微粒被製備成一懸浮液之後添加於磷脂安定的微粒中，例如於諸如一噴霧乾燥步驟或一凍乾步驟之乾燥步驟之前或磷脂安定的微粒被乾燥或實質上已乾燥之後。膨脹劑與乾燥或實質上乾燥的微粒之混合可藉由混合該等成分或藉由添加一或多種膨脹劑至該微粒或反之亦然且接著摻合該成份來完成。任擇地，該微粒可被再懸浮於一諸如一水性流體之液體或流體中且與膨脹劑混合成為溶液、懸浮液或乾燥的物質，且該液體或流體之後可被移除。依

五、發明說明 (72)

所欲的用途和最終之配方和劑型而定，諸如單糖、雙糖、三糖、蔗糖、棉子糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、漏蘆糖、甘油、葡萄糖、果糖、戊糖、己糖、木糖醇和該等之混合物之膨脹劑可被添加的量之變化從約 0.1% 最高至該等溶解於溶液中的限度。額外的量可藉由摻合乾燥的微粒加上膨脹劑與額外的膨脹劑來添加。該等成份之較佳的範圍係提供一錠劑或膠囊劑型之約 1% 至約 90%。

於本發明又一態樣中，可將磷脂安定化之微粒噴霧至一膨脹劑之表面上。例如，假如該膨脹劑係呈藥學可接受的材料或賦形劑之一粒子或珠狀物的形式，較佳地於約 5 微米至約 0.5 毫米範圍內或甚至有些時候直至約 2 毫米，則一任擇地含有額外溶解的或懸浮的膨脹劑（其可與該粒子或珠狀物之組成物相同或與於該粒子或珠狀物中之材料不同）之磷脂安定化的微粒的懸浮液可被噴霧包衣至該膨脹劑粒子或珠狀物之表面上以製造一層以及任擇地由重覆地噴霧包衣而產生一多層。例如，於一諸如蔗糖之糖類的水性懸浮液中的一抑制素和由一磷脂安定化之芬諾纖維酸酯微粒可被噴霧至一諸如一蔗糖珠狀物或一澱粉珠狀物或一糖類珠狀物或聚乙烯吡咯烷酮或 PVP 珠狀物之粒子的表面上成一單一層或多數層，且以此製成之包衣的珠狀物可任擇地與藥學可接受的賦形劑混合且被置於膠囊中或壓縮成錠劑或維持粉末狀以提供本發明之劑型。

目前較佳之膨脹劑包括漏蘆糖、蔗糖、棉子糖、山

五、發明說明 (73)

梨糖醇和其等之混合物。於該混合物中該等膨脹劑之位準範圍較佳係從約 1%至約 40% w/w 且更佳係從約 2%至約 30% w/w。

展現出如本發明中所述之一實質上減少之食物效應之抑制素和磷脂安定化之微粒的組合可用於下列若干劑型：錠劑、膠囊和粉末，該粉末可被分散於一諸如柑橘飲料(即柳橙汁等等)之飲料或諸如蔬菜汁之食物飲料或有時用於正接受一限制卡洛里或諸如 Slim-Fast™ 之限制脂肪飲食的病人之加味飲料，和相關飲料中。特別有用之劑型亦揭示於 WO 00/30616 中，該案之內容在此併入本案以作為參考。

膨脹劑可被添加至該混合物、該加熱的懸浮液、該加熱的均質液、該冷卻的均質液、該冷卻的分散物和該乾燥的粒子。其等亦可以固態、液態、當溶解於水性載劑中時之溶液或其等之組合的形式來添加。於一具體例中，當一組成物加上膨脹劑係以一微流化床來進行一額外的均質器化步驟的處理時，添加至諸如一冷卻的均質物和如本發明部分相關之該組成物的膨脹物較佳係溶解成水性懸浮液而不是僅在該其裡面膨脹。

測定添加一膨脹劑(或一藥學上可接受的賦形劑)或一賦形劑之組合對於冷卻的均質配方之安定性的影響。當膨脹劑係以固態或液態的形式被添加至一水性載劑中之芬諾纖維酸酯和一以磷脂物質作為一界面活性物質之加熱的混合物，且之後在 80°C 使用如 10 個加熱均質化

五、發明說明 ()⁷⁴

通量，隨後於 4℃ 水浴中冷卻時，粒子大小評估顯示，在經歷 2 個小時的期間，具有膨脹劑蔗糖(10%)之賦形劑在粒子平均直徑尺寸方面存在有小量的增加。然而，顯微鏡的觀察顯示在該冷卻步驟後，存在一顯著數量的大結晶。添加 2 倍不含任何東西或含膨脹劑之熱緩衝溶液於該經處理的配方可導致大幅增加該平均粒子直徑。藉由顯微鏡檢測，此係歸因於由於粒子連同大的結晶一起凝集。

當將漏蘆糖被添加至於一水性載劑中之一芬諾纖維酸酯和一磷脂物質之混合物時，在攪拌的時候可偵測到結晶，其顯示出漏蘆糖在結晶的形成和沈澱方面不會安定化該等次安定的配方。將 PVP 17 和甘油添加至加熱的均質物，且於攪拌的情況下可以顯微鏡觀察到兩者的情況下均有結晶的成長。當單獨將甘油或甘油與漏蘆糖一起加入該混合物且之後均質化，從攪拌實驗的結果再次顯示出該等配方係不定的，其在觀察一段時間時具有廣泛的結晶。因此，添加膨脹劑或 PVP 至該混合物或該加熱的均質物在攪拌的情況之下不會產生該次安定的配方之安定化。

鑑於一冷卻的均質物在諸如攪拌或手工搖動方面可能會不安定的，我們意外的發現藉由在該第二溫度範圍且於一第二壓力範圍內施予一粒子安定化高能處理可將一冷卻的均質物轉換成一較安定之冷卻的分散物。

例如，雖然前面所提及之冷卻的芬諾纖維酸酯之均

五、發明說明 () 75

質物被發現在諸如攪拌或手工搖動方面係不安定的，其導致芬諾纖維酸酯之結晶的形成，但是我們發現，該結冷卻的均質物可藉由在該第二溫度範圍且於一第二壓力範圍內施予一粒子安定化高能處理而轉換成一較安定之冷卻的分散物。

適當之粒子安定化高能處理的例子包括均質化、微流化和音波處理。微流化一般被認為是一均質化方法。在一磷脂安定劑的存在下，芬諾纖維酸酯的微流化產生一新的組成物，其當在一或多種諸如蔗糖、棉子糖、山梨糖醇、漏蘆糖、Tween 80、甘露糖醇其它糖類和澱粒等之賦形劑的存在下被配方成諸如一錠劑或呈任擇地一乾燥固體之膠囊之適當的劑型時，提供了該藥物之一新的口服劑型。該劑型當投與至一斷食的病人時，該病人由該劑型所接受之芬諾纖維酸酯活性種類的量係餵食高脂肪食物之該病人的至少 80%。意外地且明顯的減少一斷食或餵食的病人在該藥物的攝取上之食物效應係有用於對於一個正進行治療的病人之藥物的指定，因為該病人將接受與該病人是否餵食或斷食或一減少卡洛里或減少脂肪之節食無關之相似的且治療有用的位準之藥物。

於一態樣中，含有一水溶性差的藥物之加熱的均質物之粒子可以係非結晶的，然而施予一粒子安定化高能處理所產生之冷卻的分散物粒子的結果可以係結晶的。雖然攪拌可誘導在一冷卻的均質物中顯著的粒子成長，但是攪拌不會誘導在一經由一高能處理而從該冷卻的均

五、發明說明 ()⁷⁶

質物所形成之冷卻的分散物中顯著的粒子成長。因此，所產生之冷卻的分散物比該冷卻的均質物更強烈的趨向粒子成長。該冷卻的分散物之粒子較佳係在微米和次微米範圍。其取決於安定化處理步驟的數目，即用於製備該冷卻的分散物之容通量，該冷卻的分散物亦可包含微弱結合的粒子聚集，其可以很容易因攪拌該分散物而被打斷或分散或分解。較佳地，處理步驟的數目從 1 至 5 至 20 的範圍之增加，較佳從 10 至 20，可產生較少且較易於分散的聚集。粒子安定化高能處理的結果可減少配方對於攪拌不安定性。

以顯微鏡觀察作為一水溶性差的藥物之範例芬諾纖維酸酯的情況，加熱的均質物粒子係非結晶的，然而施予一粒子安定化高能處理所產生之冷卻的分散物粒子的結果係固態和結晶的。重要地，雖然攪拌可誘導在一冷卻的均質物中顯著的粒子成長，但是攪拌不會誘導在由該冷卻的均質物所形成之一冷卻的分散物中顯著的粒子成長。因此，所產生之冷卻的分散物比該冷卻的均質物更強烈的趨向粒子成長。一可能的解釋為，藉由施用一諸如微流化之粒子安定化高能處理，在一提供增加呈微米和次微米狀態下之安定的小結晶粒子之界面活性物質的存在下，用於該水溶性差的藥物之結晶形成的成核位置的數目係實質地增加的。

在本發明之一抑制素和由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯的微粒之組合的具體例中，有時在下

五、發明說明 ()⁷⁷

面稱芬諾抑制素(Fenostatin)且在此揭露，可在較佳方法的任一步驟中添加一所欲數目的抑制素，但是較佳地是可在該第二階段高能微流化處理之前加入該含有芬諾纖維酸酯之冷卻的均質物中。特別佳的是當該抑制素係熱或水解不隱定的。存在本發明之劑型中之一所欲之抑制素的量一方面係根據臨床實務上每天的抑制素之劑量來決定。所以，例如，相較於芬諾纖維酸酯的量，要被加入該冷卻的均質物之辛姆華抑制素的量將介於 5%至 30%之間，較佳介於 7%至 15%之間。該抑制素可以呈粉末或一溶液的形式添加至該冷卻的芬諾纖維酸酯均質物中，其取決於該抑制在所使用之水性載劑(諸如 10mM 磷酸鹽緩衝液，PH=8)中之溶解度。在羅華抑制素、辛姆華抑制素、依大華抑制素和特定其它的方面，內酯環在特定水性緩衝液情況下可能會打開成該對應的羧酸形式或其鹽類。於此具體例中，在一所欲量之抑制素添加至該含有芬諾纖維酸酯之冷卻的均質物之後，令該冷卻的均質物加上該添加的抑制素接受該高能微流化方法的處理，此例子在下文中敘述。

於本發明目前的劑型中，該抑制素可以係水溶性、水不溶性或水溶性差的。

於本發明目前的劑型中，特別是當該抑制素呈水不溶性或水溶性差的時候，該抑制素可以呈一微粒的形式或可以是一微粒的組成，較佳地係呈一由一或多種界面活性物質安定化之微粒的形式或是以一或多種界面活性

(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

物質安定化之微粒的組成。在此態樣中，一較佳的界面活性物質包含一磷脂。

於本發明目前之劑型中，該抑制素係擇自於由下列所構成的群組：羅華抑制素、普列華抑制素、辛姆華抑制素、艾托華抑制素、羅蘇華抑制素、第華抑制素、依大華抑制素和西瑞華抑制素。於本發明之劑型之一較佳具體例中，該抑制素可以係羅華抑制素，其中該羅華抑制素呈現 2 毫克至 50 毫克的範圍；該抑制素可以係呈現 2 毫克至 50 毫克範圍之普列華抑制素；該抑制素可以係辛姆華抑制素，其中該辛姆華抑制素呈現 2 毫克至 100 毫克的範圍；該抑制素可以係艾托華抑制素，其中該艾托華抑制素係呈現 2 毫克至 100 毫克之範圍；該抑制素可以係羅蘇華抑制素，其中該羅蘇華抑制素係呈 2 毫克至 100 毫克的範圍；該抑制素可以係第華抑制素，其中該第華抑制素係呈 2 毫克至 50 毫克之範圍；該抑制素係依大華抑制素，其中該依大華抑制素係呈 0.2 毫克至 100 毫克之範圍；該抑制素係西瑞華抑制素，其中該西瑞華抑制素係呈 0.05 毫克至 2 毫克之範圍。

一較佳之粒子安定化高能處理係如使用一 Microfluidix M110EH 裝置之微流化。微流化可以使用從 1 至 20 容通量來完成，較佳係 2 至 20 容通量，更佳係從 5 至 20 容通量且最佳為從 10 至 20 容通量。微流化可以連續的或分批的模式進行。一較佳的溫度範圍係用於製備該冷卻的均質物之第二溫度範圍，且較佳地係

五、發明說明 ()⁷⁹

從 1°C 至 40°C，更佳地從 4°C 至 40°C，甚至更佳地從 4°C 至 20°C 且最佳地從 4°C 至 15°C。用於製備該冷卻的分散物之一有利的壓力範圍係一第二壓力範圍，其係從 2,000 至約 30,000 psi，較佳地從 5,000 至約 20,000 psi 且最佳地從 5,000 至 18,000 psi。

上述之微流化方法較佳係在以一諸如氮氣或氬氣之惰性氣體取代之缺少空氣的情況下進行。

以顯微鏡觀察，於本發明之一包含有芬諾纖維酸酯和一抑制素之微粒的劑型之一具體例中，該冷卻的分散物包含一結晶芬諾纖維酸酯微粒和抑制素微粒之懸浮液。直接取決於安定化處理之步驟的數目或用於製備該冷卻的分散物之容通量的數目，該冷卻的分散物亦可包含結晶芬諾纖維酸酯微粒和抑制素微粒之微弱的聚集，該聚集其可以藉由攪拌該分散物或手工搖動該分散物而被打破或分散或分解。

第 1 圖係一微流化的芬諾纖維酸酯、微粒化的芬諾纖維酸酯和芬諾纖維酸酯，在澱粉的存在下製成之組成物的光學顯微鏡比較。於第 1(A)圖中，芬諾纖維酸酯的結晶 20 和澱粉 10 的區域係大於 100 微米的等級。於第 1(B)圖中，圓圈內之微粒化的芬諾纖維酸酯 40 可見係非均一大小和分散的且粒子係夾帶於澱粉區域 30。於第 1(C)圖中，圓圈內以磷脂安定化之微流化的芬諾纖維酸酯粒子 40 係均一地分布的，其平均大小小於第 1(B)之微粒化的芬諾纖維酸酯。

五、發明說明 (80)

在該冷卻均質化步驟期間，藉由增加容通量的數目可達到該冷卻的分散物粒子平均直徑的減少。例如，如於表 3 中所示，有關一種配方，其衍生自一以 3% 脂質 E80 作為界面活性物質和以 10% 芬諾纖維酸酯作為一水溶性差的藥物之混合物，其首先經 10 容通量處理，以形成一含該藥物之加熱的均質物，之後以方法 5 冷卻之，以形成一含該藥物之過渡安定冷卻的均質物，之後以 2 至 10 容通量來微流化，以形成一含該藥物之小粒子的冷卻分散物。在進行一安定化高能處理之前，可觀察到一冷卻的均質物之平均直徑為 0.26 至 0.54 微米，當以 2 容通量處理時，一冷卻分散物為 1.45 微米且當以 10 容通量處理時為 0.9 微米。令人驚訝地，配方對於攪拌之安定性在粒子安定化高能處理之結果係動態的增加。在沒有額外粒子安定化高能處理的條件下，在攪拌 30 分鐘內，該冷卻的均質物之平均粒子大小增加 2 個數量級。然而，在施予粒子安定化高能處理之後，平均粒子在實質上攪拌 24 小時以上時，沒有增加。此外，當該配方係以 10 容通量處理時，該冷卻的分散物之平均粒子大小較小且維持 5 天以上。

表 3. 冷卻的均質物和冷卻的分散物之粒子大小的改變			
來自於 10mM 磷酸鹽緩衝液，pH=8，4℃ 下之一 10%芬諾纖維酸酯和以 3%脂質 E80 作為界面活性物質之混合物			
	時間(分鐘)	無攪拌之平均大小(微米)	有攪拌之平均大小(微米)
冷卻的均質物 (10 容通量)	0	0.26	0.26

(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)

	30	0.26	14.22
	60	0.54	9.44
冷卻的分散物 (2 容通量)	0	1.45	1.45
	30	1.45	1.29
	60	1.37	1.37
	1440	沒有測定	1.12
冷卻的分散物 (10 容通量)	0	0.87	沒有測定
	1140	0.93	沒有測定
	5700	0.97	沒有測定

當以磷脂 H100 取代卵磷脂脂質 E80 時，該冷卻的均質物粒子大小在 10 通量後係大於脂質 E80 之等效物（各別為 2.3 微米與 0.3 微米）。在處理後，除了形成一含該藥物之冷卻的小粒子分散物外，可測得冷卻的分散物之粒子大小進一步相對的增加。此可以歸究於基本主要粒子的聚集。對於脂質 E80 配方和磷脂 H100 配方兩者而言，以攪拌經歷一段時間聚集大小會減少。

原本由混合物中之芬諾纖維酸酯和以磷脂作為一界面活性物質所製成且經 10 容通量處理之冷卻的分散物之例子的掃描電子顯微鏡 (SEM) 分析顯示出他們係以單一結晶粒子形式存在，每一個之平均直徑約 1 微米。冷卻的分散物幾乎比得上磷脂和芬諾纖維酸酯之微流化的配方，其可藉由諸如根據 RTP Pharma Inc 所建立之 IDD-PTM 技術之微流化方法在低於芬諾纖維酸酯之熔點下製成。此揭示於美國專利第 5,091,187 號，在此併入本案以為參考，於該引證案中揭示有關磷脂安定化之芬

五、發明說明 (82

諾纖維酸酯微粒的製備。然而，為達到此粒子大小的減少而沒有先熔融該藥物會需要實質上較多的微流化，例如在約 18,000 psi 下，和多如 200 通量。

於本發明之另一態樣中，可使用超過一種之界面活性物質來製備如本發明之配方。製備本發明之起始混合物需要至少一種界面活性物質，且另一方面可足夠於製備之後如本發明製備之加熱的懸浮液、加熱的均質物、冷卻的均質物、冷卻的分散物和乾燥的粒子(如噴霧乾燥和凍晶乾燥)。另一方面，可添加超過一種界面活性物質至本發明之混合物、加熱的懸浮液、加熱的均質物、冷卻的均質物和冷卻的分散物。此添加可在該方法之一個別步驟或在該方法之多於一個步驟時進行。例如，可將一第二界面活性劑添加至該混合物或該加熱的懸浮液且額外數量之該第二界面活性劑或一第三界面活性劑可被添加至以本發明製成之該冷卻的均質物或該冷卻的懸浮液或甚至該乾燥的小粒子。

單獨對芬諾纖維酸酯的觀察，本發明提供實質上排除對芬諾纖維酸酯之食物效應之較佳的組成物包含以磷脂安定化之芬諾纖維酸酯微粒和一抑制素在一諸如蔗糖、棉子糖、山梨糖醇、漏蘆糖和等效物之糖類的存在下之組合，其中該芬諾纖維酸酯已在一諸如月桂基硫酸鈉(例如一射出研磨處理)之界面活性劑的存在下微粒化且之後混合與一抑制素，或該芬諾纖維酸酯係與一抑制素分開投與。

五、發明說明 (83

於一具體例中，添加至以本發明製成之配方之一或多種界面活性物質的總濃度在 0.1 至 50% 的範圍，較佳在 0.2 至 20% 之間且更佳在 0.5 至 10% 之間。

於另一具體例中，添加至以本發明製成之包含磷脂安定化之粒子的配方之一或多種界面活性物質的總濃度在 0.1 至 50% 的範圍，較佳在 0.2 至 20% 之間且更佳在 0.5 至 10% 之間。

於本發明另一態樣中，膨脹劑可以被添加至該混合物、該加熱的均質物、該冷卻的均質物和該冷卻的分散物。膨脹劑可呈固體、混合物、於水性載劑中之溶液和固體與溶液之組合形式添加。膨脹劑可在引導一加熱的均質物、冷卻的均質物和冷卻的分散物的形成之步驟之開始時或最終時添加且可在該處理期間多於一個階段的時候添加。可添加之總膨脹劑的量在約 0.1% 至約 50% 的範圍，較佳從 1% 至約 30% 的範圍且更佳從約 2% 至約 30% 的範圍。膨脹劑可在該等位準以個別劑的形式或組合形式添加藉此膨脹劑的總量位在該等位準內。

就本發明組成物和方法而言，膨脹劑較佳係藥學上可接受的賦形劑。

在本發明之處理的不同步驟時，添加各種膨脹劑在經歷一段諸如超過 24 小時之時間時不會產生一實質上增加一冷卻的分散物之平均粒子直徑。例如，當膨脹劑山梨糖醇(5%)和蔗糖(10%)被添加至一 3% 脂質 E80 和 10% 芬諾纖維酸酯混合物且該配方以 10 通量處理以形成一

五、發明說明 (84)

冷卻的均質物以及經 10 通量以形成一含有該藥物之小粒子之冷卻的分散物時，該冷卻的分散物(0.97 微米)之粒子大小非常相似於當膨脹劑在該冷卻的分散物形成之後加入時一類似配方組成的粒子大小(即 0.91 微米)。

於一具體例中，在該冷卻的分散物形成之後，可添加一抑制素。該抑制素可呈一水溶性固體、一預先溶解於一水性介質之水溶性固體或一較佳分散於一水性介質或可分散於該冷卻的分散物或之後的組成物之水不溶性或水溶性差的形式，較佳係分散成由磷脂界面活性物質安定化之抑制素的微粒，其與用於本發明之芬諾纖維酸酯粒子的安定化的磷脂物質最相容。

含有一磷脂安定化的芬諾纖維酸酯微粒之乾燥的組成物可進一步與一抑制素和任擇地與額外的膨脹劑和其它可用於本發明之劑型的製備之已知藥學可接受的賦形劑摻合，該組成物諸如該等可藉由乾燥一含有以一磷脂安定化之芬諾纖維酸酯微粒加上一諸如糖類之膨脹劑之水性懸浮液而製成之組成物。其中該糖類包括如蔗糖、棉子糖、漏蘆糖和個別諸如該等可提供在諸如以噴霧之乾燥時之結晶糖狀態之糖類，以及諸如蔗糖和棉子糖以及在諸如藉由凍晶乾燥之乾燥時可提供光滑透明的或非結晶的或結晶的糖類狀態之混合物的糖類混合物。

含有該藥物(芬諾纖維酸酯及一任擇地在此步驟之前添加之抑制素)之冷卻的均質物之均質化可在適合於其方法之儀器中進行。可用之儀器包括，但不限於商業

五、發明說明 (85)

上可得之諸如 APV Gaulin M15、Avestin Emulsiflex C5 或 C50、MFIC 微流化床 M110EH 和其它微流化床和均質器之高壓均質化儀器。均質化的進行亦可使用高剪力和超高剪力機械混合器以及研磨和含螺旋槳之混合器，其可給予足夠的擾動或能量傳送至粒子，以形成本發明之安定的小粒子。該裝置被冷卻以維持該冷卻的均質物和冷卻的分散物在該第二溫度範圍。該冷卻可藉由使用一冷卻的空氣浴、一諸如一水或冰/水浴或適當的熱交換器之冷卻的流體浴，且被冷卻和維持在或低於在該藥物之熔點之下之該第二溫度範圍來完成。

於本發明之此態樣中，在以製備微粒化的芬諾纖維酸酯或一包含芬諾纖維酸酯 和一抑制素之微粒的芬諾抑制素組合之方法的續起的步驟中，該包含有一膨脹劑(如蔗糖、山梨糖醇、漏蘆糖、棉子糖或其它糖類或其等之組合)和任擇地與一適當的抑制素結合之芬諾纖維酸酯微粒之冷卻的分散物可被乾燥以提供一含有單獨為芬諾纖維酸酯或一芬諾纖維酸酯和一抑制素組合之小粒子基質。該芬諾纖維酸酯的微粒可包含許多於本發明中之可能的組成物。例如，該芬諾纖維酸酯的微粒包含一實質地固態的芬諾纖維酸酯核心、於粒子中之磷脂加上芬諾纖維酸酯、一於相同粒子上之芬諾纖維酸酯和抑制素的混合、一於不同粒子上之芬諾纖維酸酯和抑制素的混合、一於相同粒子分布中呈梯度量之芬諾纖維酸酯和抑制素之芬諾纖維酸酯和抑制素之混合物、分立於相同

五、發明說明 (86)

粒子之芬諾纖維酸酯和抑制素相之區域、分立於相同粒子之芬諾纖維酸酯和抑制素相的領域或其它芬諾纖維酸酯和抑制素和磷脂的分布。乾燥的進行可使用若干一般已知的方法，例如藉由噴霧乾燥法、凍乾乾燥法和蒸發法。較佳地至少一或多種膨脹劑係存在於正進行乾燥之配方中。

當使用噴霧乾燥來乾燥時，可將該以一界面活性物質(較佳係一磷脂)安定化之芬諾纖維酸酯微粒和任擇地呈適合形式之抑制素(如於溶液中、呈微粒之分散物等等)之冷卻的分散物以液態形式餵入噴霧乾燥器中，較佳地於該第二溫度範圍內之溫度以及較佳係於一水性介質中包含一或多種膨脹劑之分散物，諸如於一水性介質中之糖溶液。

於本發明之一具體例中，諸如水可溶混的有機溶劑之有機溶液可被使用特別係與該抑制素或在該乾燥步驟時。例如，一水不溶性或水溶性差的抑制素可被溶於一與水相溶的諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、四氫呋喃、乙腈或包括一或多種之前在此提及之其它適當的溶劑之有機溶劑，任擇地連同一或多種諸如磷脂或一磷脂與一含聚氧乙烯之界面活性劑之混合物之界面活性物質，且該溶液可被加入水中或其它水性介質以提供一以界面活性物質安定化之抑制素的分散物。在乾燥之前，該有機溶劑可在乾燥步驟時連同水或蒸餾水一起被移除，該有機溶劑係諸如乙醇和丙醇或其它可與水形成共沸混合物

五、發明說明 (87

者(如二元共沸物、三元共沸物等)。一方面，一或多種形成共沸物之有機溶劑的量可被使用足以與該水性介質中之水形成一共沸混合物。該有機溶劑和該水可在一諸如噴霧乾燥或蒸發之乾燥步驟中移除。一共沸物的形成可具有降低將水從該水性混合物中蒸發所需之溫度的優點。再者，假如於本發明之此態樣中，所使用有機溶劑的量低於共沸物形成的量時，該共沸組成物將在低於把水移除所需之溫度下被移除，因此該有機溶劑在以蒸發處理時更可能完全的被移除。

當藉由蒸發來進行乾燥時，該冷卻的分散物之水性載劑可維持在一液體狀態且水(和任擇地所添加之有機溶劑和/或共沸物)可在減壓下被移除以及施用足夠的熱，以保待至少一些和較佳地所有於該冷卻的分散物中之水性溶劑在液體狀態下進行乾燥直至乾燥。

於本發明目前之較佳的具體例中，在該乾燥步驟中不可使用或出現一有機溶劑。

當以冷凍乾燥法乾燥時，該冷卻的分散物之水性載劑被冷凍且該組成物在減壓之下被凍乾，以及施用熱至該冷凍之懸浮液以提供一包含有一含芬諾纖維酸酯之小粒子的混合物之凍乾物和包含有一含芬諾纖維酸酯之粒子和一抑制素之基質的組合之凍乾物。冷凍和凍乾法較佳係以習知之冷凍乾燥機來進行，例如用一使用習知技術之 Virtis 公司之 Unitop 冷凍乾燥機。冷凍之進行可使用冷凍乾燥機內之冷凍裝置或藉由其它方式，諸如使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (88)

用如液態氮之液化氣體來冷凍，或藉由使用一作為冷卻劑之乾冰之冷凍方法。凍乾法可在冷凍成塊的分散物上進行，諸如在加至盤且之後被冷凍之分散物或已被加至小玻璃瓶中之分散物上進行，例如於 2 毫升或 10 毫升的小玻璃瓶中，然後冷凍之。可添加膨脹劑至該配方中以促進凍乾物的復水。

在一水性載劑中，本發明之組成物含有一芬諾纖維酸酯和一抑制素的組合之冷卻的分散物，該方法的最後步驟中，該冷卻的分散物之乾燥可藉由冷凍於該分散物中之水性載劑且在減壓下凍乾該冷凍的分散物以及藉由施加熱以提供一包含有一含芬諾纖維酸酯小粒子和一抑制素之基質的凍乾物。任擇地，該冷卻的分散物可被噴霧乾燥以提供一乾燥的含有芬諾纖維酸酯和一抑制素之粒子的粉末。任擇地，該冷卻的分散物之水性載劑中的水可被蒸發，例如於減壓下以提供含有芬諾纖維酸酯和一抑制素之乾燥的小粒子。

含有一水溶性差的藥物之小粒子意指平均直徑位於 0.1 微米至 20 微米範圍內，含有一水溶性差的藥物之粒子，較佳係位於 0.1 至 5 微米範圍內，以及最佳係位於 0.1 至 2 米的範圍內。

含有芬諾纖維酸酯之小粒子意指平均直徑位於 0.1 微米至 20 微米，含有芬諾纖維酸酯之小粒子，較佳係位於 0.1 至 5 微米之範圍內，以及更佳係位於 0.1 至 2 微米之範圍內。

五、發明說明 (89)

在處理之前添加諸如蔗糖和山梨糖醇之膨脹劑至該混合物或僅於乾燥之前添加至該冷卻的分散物可提供粒子的分散物，其在以水或水性介質復水時，粒子大小相似於該等前述之冷卻的分散物。乾燥較佳係藉由凍乾法或噴霧法來進行。

在處理之前添加諸如漏蘆糖之膨脹劑至該混合物或僅於乾燥之前添加至該加熱的均質物、該冷卻的均質物或該冷卻的分散物可提供正在乾燥之粒子大小懸浮液，且隨後的復水提供大小相似於該等前述之冷卻的分散物之分散物或粒子。

冷卻的分散物的樣品可以藉由偕同膨脹劑之凍乾法來乾燥且在凍乾後立即以溫合的轉換於改質的仿胃液(SGF)中復水。該分散物之粒子大小在復水的時候係相似於(即相等或稍微大於)該等前述之冷卻的分散物。在此態樣之顯微鏡觀察方面，該復水的懸浮液主要呈單一結晶粒子連同偶發的聚集形式存在。例如，藉由一以 3% 脂質 E80 作為界面活性物質和以 10% 芬諾纖維酸酯、10% 蔗糖以及 5% 山梨糖醇之混合物所製成之如前述冷卻的分散物之冷卻的分散物具有一 0.96 微米之平均粒子大小。在對應凍乾物之復水的時候，該復水的懸浮液的平均粒子大小係 1.57 微米。對於組份平衡的配方，當該膨脹劑被添加至該冷卻的分散物時，在凍乾之前和之後各別的平均粒子直徑為 0.91 和 1.38 微米。一抑制素可藉由以固態抑制素或呈乾燥的抑制素微粒或乾燥的抑制素微

五、發明說明 (90)

粒化粒子的形式摻合與該乾燥的芬諾纖維酸酯組成物和任擇地額外的賦形劑來添加至該等乾燥的芬諾纖維酸酯中。

其它膨脹劑，例如甘油 2%、蔗糖 5%亦產生乾燥的粒子，其容易復水且提供單一結晶粒子之懸浮液。

含該藥物之安定化的小粒子之冷卻的分散物之粒子的安定期間可以從該冷卻的均質物之過渡安定的粒子之安定期間延伸至幾個月。超過 1 年的安定性亦可預期的。

以本發明製成之配方可以伴隨添加或摻合黏著劑和其它習知已知之摻合的賦形劑而乾燥成粉末。所產生之摻合的粉末可以再懸浮於如適合用於投與一劑量之本發明的組成物之飲料。

以本發明製成之配方可以任擇地摻合與賦形劑或膨脹劑而被乾燥成粉末，之後可被填充入膠囊或因添加黏著劑和其它習知技術用於製作錠劑之賦形劑而改變成顆粒或錠劑，該賦形劑諸如作為一流動助劑之氧化矽和硬脂酸鎂。

於本發明之一態樣中，該劑型可以係一錠劑，較佳係一包衣的錠劑，諸如膜衣錠劑、以諸如一疏水地取代的聚合物之防潮劑或抑潮劑層包衣之錠劑，其在潮濕的空氣中不易膨脹、以諸如纖維素或化學改質的纖維素衍生物之藥學可接受之聚合物包衣之錠劑、具一含明膠之包衣的錠劑、以一腸包衣劑包衣之錠劑、具有一含一藥學可接受之非晶型糖類包衣之錠劑、具有一可以一液體

五、發明說明 (91

形式施予之包衣的錠劑、具有一可被噴霧至該錠劑之表面上的包衣之錠劑、被包衣囊封之錠劑、具有一可以一乾燥包衣方法施予之包衣的錠劑、具有一可以加熱的或熱軟化或熔融物質施予之錠劑，其被冷卻以形成一硬的或固態包衣之錠劑、一具有一可使用介於該錠劑和形成包衣之組成之間靜電引力施予之包衣之錠劑、具有一其它藥學可接受之包衣材料和包衣方法之錠劑。

目前，本發明另一較佳的劑型係一膠囊劑型。目前，本發明之呈膠囊劑型供用於口服投與的較佳配方組成物包含有一磷脂安定化之芬諾纖維酸酯微粒和一抑制素連同一膨脹劑的組合。例如，一較佳的組成物包含 10%w/w 呈磷脂安定化微粒形式之芬諾纖維酸酯，其係於具有 3%w/w 之脂質 E80 之 10mM 磷酸鹽緩衝液中微流化製成、一 1%之抑制素、一 10 %w/w 之膨脹劑蔗糖以及一 5 %w/w 額外的膨脹劑。以該等成分之微流化製成之微粒懸浮液可藉由凍乾方法來乾燥，以移除水且形成一固體，其中該固體與膠化二氧化矽(直至 1% w/w)和硬脂酸鎂(直至 5 %w/w)摻合。此摻合物之後被填充至膠囊供用於經口輸送至病人。

任擇地，上述之摻合物可被壓成錠劑，該錠劑可任擇地以上述之物質包衣，以形成適成經口輸送至病人之錠劑。

每膠囊或錠劑之芬諾纖維酸酯的數量的範圍從約 20 毫克至約 300 毫克，且較佳從約 40 毫克至約 300 毫克，

五、發明說明 (92

以及最佳係每膠囊或每錠劑為 40 毫克、50 毫克、51 毫克、52 毫克、53 毫克、54 毫克、67 毫克、100 毫克、102 毫克、103 毫克、104 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 毫克和 300 毫克之芬諾纖維酸酯。目前最佳之劑量位準包含 50 毫克、67 毫克、100 毫克、134 毫克、150 毫克、160 毫克、200 和 213 毫克之呈以磷脂安定化微粒之芬諾纖維酸酯。

在本發明之組成物中，該抑制素可以是水溶性或水不溶性或水溶性差的。於本發明之一態樣中，本發明之劑型可包含呈微粒之水不溶性或水溶性差的抑制素，該呈微粒之抑制素係諸如一磷脂安定化之一固態抑制素核心之微粒或諸如可能發生在假如抑制素係出現在一包含有芬諾纖維酸酯之微粒核心中時，微粒的組合。較佳的抑制素係羅華抑制素、普列華抑制素、辛姆華抑制素、艾托華抑制素、羅穌華抑制素、第華抑制素、依大華抑制素和西瑞華抑制素。

一抑制素在本發明之劑型中的量將視於該組合配方便使用了那一個抑制素而定。例如，對於一包含芬諾纖維酸酯和辛姆華抑制素之組合，每膠囊或錠劑之辛姆華抑制素的量之範圍可從約 1 毫克至約 20 毫克且於一些情況下高達 100 毫克，雖然較佳地係從 5 毫克至約 10 毫克。

對於一包含芬諾纖維酸酯和羅華抑制素之組合，於

五、發明說明 (93

本發明之劑型中羅華抑制素的量之範圍從約 2 毫克至約 50 毫克，雖然較佳地係從 10 毫克至約 40 毫克。

對於一包含芬諾纖維酸酯和普列華抑制素之組合，於本發明之劑型中普列華抑制素的量之範圍從約 2 毫克至約 50 毫克，雖然較佳地係從 10 毫克至約 40 毫克。

對於一包含芬諾纖維酸酯和艾托華抑制素之組合，於本發明之劑型中艾托華抑制素的量之範圍從約 2 毫克至約 100 毫克，雖然較佳地係從 5 毫克至 80 毫克，且更佳為從 5 至 20 毫克。

對於一包含芬諾纖維酸酯和羅蘇華抑制素之組合，於本發明之劑型中羅蘇華抑制素的量之範圍從約 2 毫克至約 80 毫克，雖然較佳地係從 5 毫克至約 20 毫克。

對於一包含芬諾纖維酸酯和第華抑制素之組合，於本發明之劑型中第華抑制素的量之範圍從約 2 毫克至約 50 毫克，雖然較佳地係從 20 毫克至約 40 毫克。

對於一包含芬諾纖維酸酯和依大華抑制素之組合，於本發明之劑型中依大華抑制素的量之範圍從約 0.1 毫克至約 20 毫克，雖然較佳地係從 2 毫克至 10 毫克。

對於一包含芬諾纖維酸酯和西瑞華抑制素之組合，於本發明之劑型中西瑞華抑制素的量之範圍從約 0.02 毫克至 1.2 毫克，雖然較佳地係從 0.2 毫克至 0.8 毫克。

供用於口服投與之膠囊和錠劑提供芬諾纖維酸酯至一需要治療的人類病人，其實質上沒有食物效應。所以，藉由服用相同膠囊和錠劑劑型，一處於斷食狀態之病人

五、發明說明 (94)

會得到當該病人處於餵食狀態時所得到之該藥物劑量的至少 80%。更佳的是，藉由服用相同膠囊和錠劑劑型，一處於斷食狀態之病人會得到當該病人處於餵食狀態時所得到之該藥物劑量的 85 %。甚至更佳的是，藉由服用相同膠囊和錠劑劑型，一處於斷食狀態之病人會得到當該病人處於餵食狀態時所得到之該藥物劑量的 87 %。甚至更佳的是，藉由服用相同膠囊和錠劑劑型，一處於斷食狀態之病人會得到當該病人處於餵食狀態時所得到之該藥物劑量的 90 %。又甚至更佳的是，藉由服用相同膠囊和錠劑劑型，一處於斷食狀態之病人會得到當該病人處於餵食狀態時所得到之該藥物劑量的 95 %。

由本發明提供之藥物粒子具有與以任擇方法製成之較小的粒子相似或較好的生物可利用率。此透過圖表例示之於第 2 圖中，其比較在一磷脂安定劑的存在下，以微流化製成之芬諾纖維酸酯微粒相對於微粒化之芬諾纖維酸酯在斷食、低脂肪餵食和高脂肪餵食下之口服生物可利用率。於第 2A 圖中，在一斷食狀態下，在微流化之磷脂安定的微粒(第 2 條)中之芬諾纖維酸酯的生物可利用率將近是一微粒化配方中(第 1 條)的兩倍。於第 2B 圖中，在一低脂肪餵食狀態下，在微流化之磷脂安定的微粒(第 4 條)中之芬諾纖維酸酯的生物可利用率高於一微粒化配方中(第 3 條)之芬諾纖維酸酯的生物可利用率。於第 2C 圖中，在微流化之磷脂安定的微粒中(第 6 條)與在一微粒化配方(第 5 條)中之芬諾纖維酸酯的生

五、發明說明 (95)

物可利用率沒有顯著的差異。當比較與一芬諾纖維酸酯的微粒化配方相關之第 1、3 和 5 條時，芬諾纖維酸酯的生物可利用率的增加超過 2 個商。然而，當較與一微流化磷脂安定的微粒配方中之芬諾纖維酸酯相關之第 2、4 和 6 條時，該芬諾纖維酸酯的生物可利用率幾乎不變的。當比較斷食和高脂肪餵食的情況(第 2 和 6 條)時，可看出在微流化磷脂安定的微粒配方中之芬諾纖維酸酯的生物可利用率之增加小於 25%，較佳地增加小於 20%，且更佳地增加小於 15% (第 2 和 6 條)。用於製造第 2 和 6 條之臨床資料顯示，在斷食和高脂肪餵食情況之間顯示增加 14%之芬諾纖維酸酯的生物可利用率，即以第 2 條(斷食)對於第 6 條(高脂肪餵食)表示之生物可利用率的商為 1.14。量測該芬諾纖維酸酯活性種類之纖維酸的血中位準以獲得資料，且以該資料製作第 2 圖。

本發明提供一種藥學組成物之劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活化種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量係當餵食一含脂肪食物之病人的數量之至少 80%。

本發明亦提供一種一藥學組成物之劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素

五、發明說明 (96)

和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量係高於當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的數量之 80%。

本發明亦提供一種一藥學組成物之口服劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，進入該病人的血液中之芬諾纖維酸酯活性種類的數量介於當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的數量之 80%至 115%之間。

本發明亦提供一種一藥學組成物之口服劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供給一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活化種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的 AUC 量係當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的量之至少 85%。

於本發明之一劑型中所給之抑制素的量可與諸如該等之前所列出之目前可得單獨為抑制素之劑型所給之抑制素的量一樣或者是較低的量。該抑制素的存在增加或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (97)

補充本發明之芬諾纖維酸酯的作用，且芬諾纖維酸酯的存在增加或補充該抑制素的作用。所以，本發明含有一抑制素和芬諾纖維酸酯之治療上有效的劑型可具相對低量的抑制素、相對低量的芬諾纖維酸酯或比不含芬諾纖維酸酯或不含抑制素之劑型或兩者具相對較低的量。

本發明之劑型可藉由一方法來製成，該方法包含摻合含一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯之乾燥的小粒子與一抑制素和任擇地與一或多種諸如一或多糖類(如蔗糖、棉子糖、山梨糖醇和漏蘆糖)之藥學上可接受之賦形劑。

本發明之劑型可藉由一方法來製成，該方法包含摻合含一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯之乾燥的小粒子與一抑制素和一包含一糖之膨脹劑和任擇地與一或多種諸如一或多種糖類(如蔗糖、棉子糖、山梨糖醇和漏蘆糖)之藥學上可接受之額外的賦形劑。

本發明之劑型可投與一需要一抑制素和芬諾纖維酸酯之組合治療的病人，一天可以投與許多次，諸如一天三次或四次，但是較佳地是一天二次且最佳的是一天一次。較佳地，投該藥的頻率愈高，於一所給的劑型中該藥物的量愈少。

本發明進一步包含一種治療血脂異常的方法，其中該血脂異常包含高膽固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症或其等之組合。

本發明進一步包含一種治療血脂異常和血脂蛋白異

五、發明說明 (98)

常之病人的方法，該方法包含投與該病人一藥學組成物之劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯活性種類的數量係當餵食一含脂肪食物之病人的數量之至少 80%。

本發明進一步包含一種治療血脂異常和血脂蛋白異常之病人的方法，該方法包含投與該病人一藥學組成物之劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的數量係高於當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的數量之 80%。

本發明進一步包含一種治療血脂異常和血脂蛋白異常之病人的方法，該方法包含投與該病人一藥學組成物之口服劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，進入該病人的血

五、發明說明 (99)

液中之芬諾纖維酸酯活性種類的數量介於當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的數量之 80% 至 115%之間。

本發明進一步包含一種治療血脂異常和血脂蛋白異常之病人的方法，該方法包含投與該病人一藥學組成物之口服劑型，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組成，其中該劑型提供給一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的人類病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活化種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯的 AUC 量係當餵食至少 1000 卡洛里(50%係來自脂肪)食物之該病人的量之至少 85%。

雖然一較佳製備以磷脂安定化之芬諾纖維酸酯微粒之方法包含一微流化方法，然而其它製備芬諾纖維酸酯微粒的方法可用於本發明中。例如，使用下列方法來製備以磷脂安定化之芬諾纖維酸酯的微粒係可能的：一音波處理方法；一研磨方法，諸如介質研磨、射出研磨、球研磨、磨擦研磨與類似方法；一沈澱方法，諸如在一磷脂的存在下將藥物從一可與水相混之溶劑中沈澱出來，以形成一微粒懸浮液；一乳化方法；一溶劑蒸發方法，諸如溶劑噴霧方法；一利用一液化氣體之粒子製備方法；以及一利用一超臨界流體之粒子製備方法。以該等已知方法且以一磷脂安定化製成之芬諾纖維酸酯微粒，在該膨脹劑的存在下可配方與一抑制素且被製備成

五、發明說明 ()¹⁰⁰

供用於在此所述之病人身上之劑型。

本發明另外以下列被視為本發明之例示的實施例來作例示。然而需了解，本發明並不限於該特定詳細的實例。

實施例 1

使用一 ProScientific 400 高剪力混合器，以 2,000 至 3,600rpm 之速度，於室溫下將一 60 部分以脂質 E80 作為表面活性物質與 200 部分以一水溶性差的藥物芬諾纖維酸酯之混合物均質地分散於 1440 部分水性磷酸鹽緩衝液(10mM, pH=8.0 +/- 0.2)中，歷時 30 分鐘，然後在以 2,500 至 4,000 rpm 之速度下持續高剪力混合期間，加熱至 95°C，高於該藥物之熔點 15°C。之後，使用一微流化床 M110Y，於 3,400 至 3,600 psig，維持在 85°C 至 99°C 下，將該加熱的懸浮液再循環地均質化 10 批體積循環或通量以形成一含該藥物之加熱的均質物。在 10 通量之後，藉由經過一熱交換器，以於 5°C 至 10°C 之冷水冷卻該加熱的均質物以提供一過渡安定冷卻的均質物。將 10-30 部分之辛姆華抑制素加入該冷卻的均質物以及進一步使用一微射流 M110 EH 均質器，在 18,000 psig (高峰)，維持在 4°C 至 13°C 下將該冷卻的均質物加上抑制素均質化 10 至 20 批體積循環或通量。所產生之包含有該抑制素和含有直徑小於 1.0 微米之芬諾纖維酸酯的小粒子之冷卻的分散物之後藉由冷凍至約 -40°C 且於真空下凍乾來乾燥，以便產生一含有芬諾纖維酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (101

和該辛姆華抑制素之乾燥的小粒子的基質。

實施例 2

使用一 ProScientific 400 高剪力混合器，以 2,000 至 3,600rpm 之速度，於室溫下將一 60 部分以脂質 E80 作為表面活性物質與 200 部分一水溶性差的藥物芬諾纖維酸酯之混合物均質地分散於 1440 部分水性磷酸鹽緩衝液(10mM, pH=8.0 +/- 0.2)中，歷時 30 分鐘，然後在以 2,500 至 4,000 rpm 之速度下持續高剪力混合期間，加熱至 95℃，高於該藥物之熔點 15℃。之後，使用一微流化床 M110Y，於 3,400 至 3,600 psig，維持在 85℃ 至 99℃ 下，將該加熱的懸浮液再循環地均質化 10 批體積循環或通量以形成一含該藥物之加熱的均質物。在 10 通量之後，藉由通過一熱交換器，以於 5℃ 至 10℃ 之冷水來冷卻該加熱的均質物且進一步使用一微射流 M110 EH 均質器，維持在 4℃ 至 13℃，於 18,000 psig (高峰)之操作條件下，將該過渡安定經冷卻的均質物均質化 10 至 20 批體積循環或通量。任擇地，在以 M110 EH 微流化之前，將適當量之膨脹劑加至該經冷卻之均質物。所產生之包含有含直徑小於 1.0 微米之芬諾纖維酸酯的小粒子之冷卻的分散物之後藉由將其冷凍至 -40℃ 且於真空下凍乾來乾燥，以產生一含芬諾纖維酸酯之乾燥的小粒子之基質。

實施例 3

使用一 ProScientific 400 高剪力混合器，以 2,000

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()102

至 3,600rpm 之速度，於室溫下將一 60 部分以脂質 E80 作為表面活性物質與 200 部分之一水溶性差的藥物芬諾纖維酸酯之混合均質地分散於 1440 部分水性磷酸鹽緩衝液(10mM，pH=8.0 +/- 0.2)中，歷時 30 分鐘，然後在以 2,500 至 4,000 rpm 之速度下持續高剪力混合期間，加熱至 95°C，高於該藥物之熔點 15°C。之後，使用一微流化床 M110Y，於 3,400 至 3,600 psig，維持在 85°C 至 99°C 下，將該加熱的懸浮液再循環地均質化 10 批體積循環或通量以形成一含該藥物之加熱的均質物。在 10 通量之後，藉由通過一熱交換器，以 5°C 至 10°C 之冷水冷卻該加熱的均質物且進一步使用一微射流 M110 EH 均質器，維持在 4°C 至 13°C，於 18,000 psig (高峰)之操作條件下，將該過渡安定冷卻的均質物均質化 10 至 20 批體積循環或通量。將溶於 10 部分之 10 mM 的水性磷酸鹽緩衝液中(pH 8.0)之 1-2 部分間之西瑞華抑制素加入所產生之冷卻的分散物中。進一步以一 ProScientific 400 高剪力混合器，於 2000 至 3000 rpm 之速度，溫度為 5 至 15°C 下混合該懸浮液，歷時 15 分鐘。所產生之包含有含直徑小於 1.0 微米之芬諾纖維酸酯的小粒子之冷卻的懸浮液與該溶解的西瑞華抑制素之後藉由冷凍至約 -40°C 且於真空下凍乾來乾燥，以產生一含芬諾纖維酸酯和西瑞華抑制素之乾燥的小粒子之基質。

實施例 4

使用一 ProScientific 400 高剪力混合器，以 2,000

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()¹⁰³

至 3,600rpm 之速度，於室溫下將一 60 部分以脂質 E80 作為表面活性物質與 200 部分一水溶性差的藥物芬諾纖維酸酯之混合物均質地分散於 1440 部分水性磷酸鹽緩衝液(10mM, pH=8.0 +/- 0.2)中，歷時 30 分鐘，然後在以 2,500 至 4,000 rpm 之速度下持續高剪力混合期間，加熱至 95°C，高於該藥物之熔點 15°C。之後，使用一微流化床 M110Y 均質器，於 3,400 至 3,600 psig，維持在 85°C 下，將該加熱的懸浮液再循環地均質化 10 批體積循環或通量以形成一含該藥物之加熱的均質物。在 10 通量之後，藉由通過一由冰水冷卻之熱交換器來冷卻該加熱的均質物，且將 10 至 30 部分之辛姆華抑制素加入該過渡安定冷卻的均質物中，接著進一步使用一微射流 M110 EH 均質器，維持在 4°C 至 15°C，於 18,000 psig (高峰)之操作條件下，均質化 10 至 20 批體積循環或通量。將所產生之包含有含直徑小於 1.0 微米之該藥物的小粒子之冷卻的分散物以額外的水性載劑中之一 200 部分之蔗糖加上 100 部分以山梨糖醇作為膨脹劑之溶液處理，之後，藉由於液態氮中冷凍且於真空下凍乾來乾燥，以產生一含芬諾纖維酸酯和辛姆華抑制素之乾燥的小粒子之基質。

實施例 5

使用一 ProScientific 400 高剪力混合器，以 2,000 至 3,600rpm 之速度，於室溫下將一 60 部分以脂質 E80 作為表面活性物質與 200 部分一水溶性差的藥物芬諾纖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()¹⁰⁴

維酸酯之混合物均質地分散於 1440 部分水性磷酸鹽緩衝液(10mM, pH=8.0 +/- 0.2)中, 歷時 30 分鐘, 然後在以 2,500 至 4,000 rpm 之速度下持續高剪力混合期間, 加熱至 95°C, 高於該藥物之熔點 15°C。之後, 使用一微流化床 M110Y 均質器, 於 3,400 至 3,600 psig, 維持在 85°C 下, 將該加熱的懸浮液再循環地均質化 10 批體積循環或通量以形成一含該藥物之加熱的均質物。在 10 通量之後, 藉由通過一由冰水冷卻的熱交換器來冷卻該加熱的均質物, 保持在 4°C 歷時 30 分鐘, 以及進一步使用一微射流 M110 EH 均質器, 維持在 4°C 至 15°C, 於 18,000 psig (高峰)之操作條件下, 將該過渡安定冷卻的均質物均質化 10 至 20 批體積循環或通量。將溶於 10 部分之 10 mM 的水性磷酸鹽緩衝液中(pH 8.0)之 1-2 部分間之西瑞華抑制素加入所產生之冷卻的分散物中。進一步以一 ProScientific 44 高剪力混合器, 於 2000 至 3000 rpm 之速度, 溫度為 5 至 15°C 下混合該懸浮液, 歷時 15 分鐘。將所產生之包含有含直徑小於 1.0 微米之該藥物的小粒子之冷卻的懸浮液物以額外的水性載劑中之一 200 部分之蔗糖加上 100 部分以山梨糖醇作為膨脹劑之溶液處理, 之後, 藉由於液態氮中冷凍且於真空下凍乾來乾燥, 以產生一含芬諾纖維酸酯和辛姆華抑制素之乾燥的小粒子之基質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

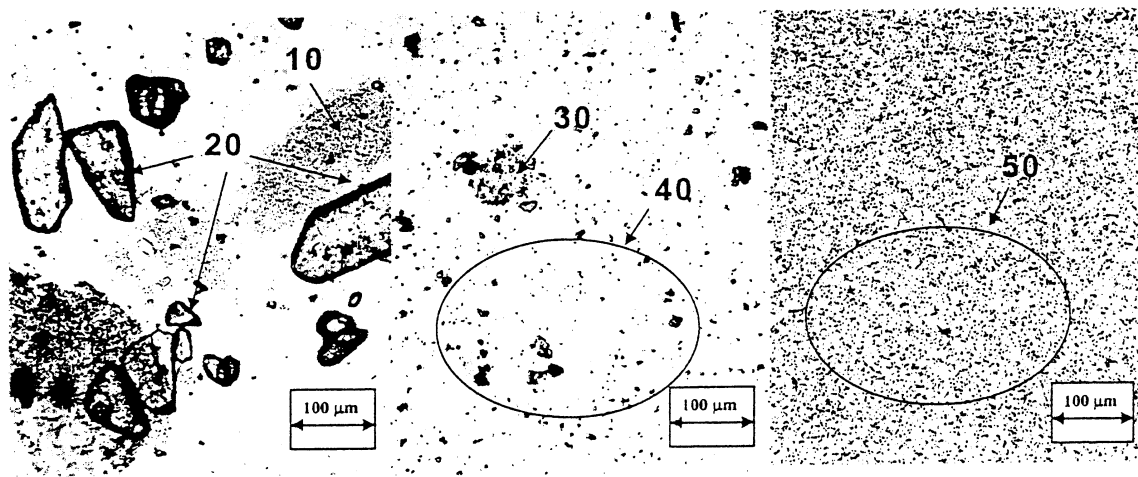
四、中文發明摘要 (發明之名稱： 具有降低之斷食效應的纖維酸酯-抑制素組合)

本發明揭示有關一種用於治療高的膽固醇位準及相關情況之口服地投與之藥學組成物，該組成物包含一抑制素(Statin)和經由以磷脂作為一界面活性物質而安定化之芬諾纖維酸酯(fenofibrate)，該芬諾纖維酸酯係呈固態芬諾纖維酸酯之微粒形式。其中一治療有效量之該組成物提供該抑制素與一數量之芬諾纖維酸酯至一病人，當該病人斷食的時候，所提供之芬諾纖維酸酯的數量高於當以相同量之組成物投與至已餵食一高脂肪食物之相同病人的時候，所提供之芬諾纖維酸酯數量的80%。

英文發明摘要 (發明之名稱： Fibrate-statin combinations With reduced fed-fasted effects)

This invention discloses an orally administered pharmaceutical composition for the treatment of elevated levels of cholesterol and related conditions comprising a statin and fenofibrate in the form of microparticles of solid fenofibrate that are stabilized by phospholipid as a surface active substance, wherein a therapeutically effective amount of the composition provides the statin and a quantity of fenofibrate to a fasted human patient that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate provided by the same amount of the composition when administered to the same patient who has been fed a high fat meal.

第 1 圖 微流化芬諾酸酯、微粒化纖維酸酯和纖維酸酯之光學顯微比較圖

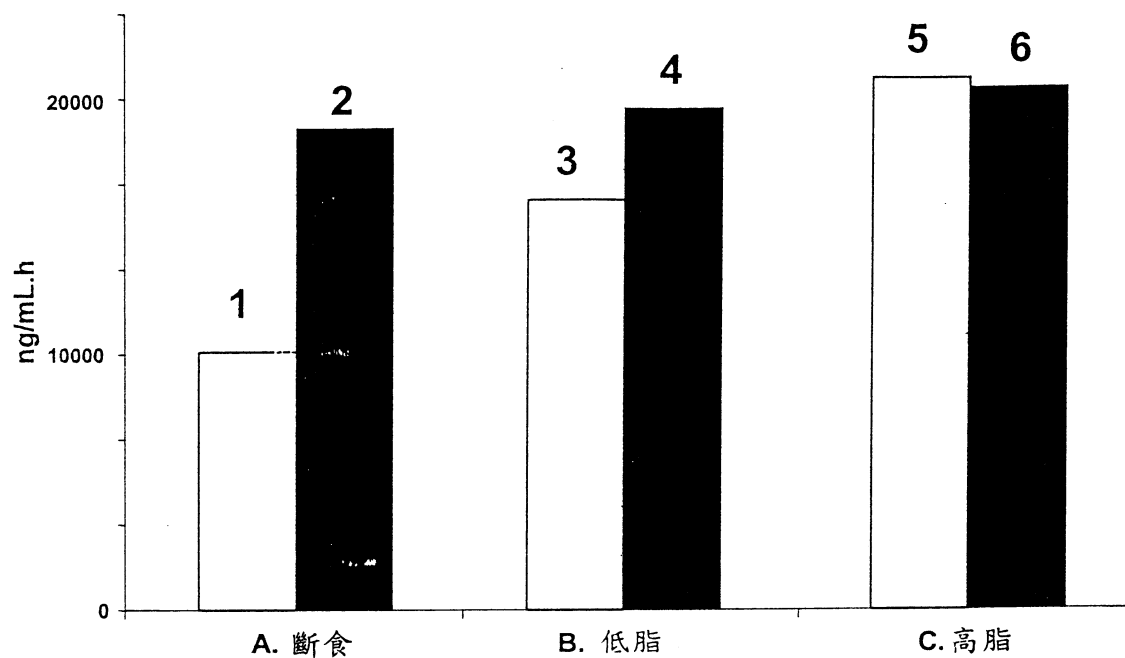


(A) 芬諾纖維
酸酯

(B) 微粒化之芬
諾纖維酸酯

(C) 微流化之芬
諾纖維酸酯

第 2 圖 硝脂安定化之芬諾纖維酸酯的微粒與微粒化之芬諾纖維酸酯在斷食、低脂飲食和高脂飲食情況下之口服生物相等性的比較



六、申請專利範圍

第 90109551 號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：93 年 4 月

1.一種藥學組成物之劑型，該劑型包含一抑制素(Statin)與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯(Fenofibrate)微粒的組合以及一膨脹劑，該磷脂界面活性物質係選自於下列群組：脂質(Lipoid)E80、脂質 EPC、脂質 SPC、DMPG、磷脂 100H(phospholipon 100H)、一氫化之大豆磷脂醯膽鹼、磷脂 90H (Phospholipon 90H)、脂質 SPC-3、卵磷脂、純化之卵磷脂和其等之混合物，該膨脹劑係選自於下列之群組：單糖類、雙糖類、三糖類、蔗糖、棉子糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、漏蘆糖、甘油、葡萄糖、果糖、戊糖、己糖、木糖醇和其等之混合，其中該劑型提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活性種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯活性種類的數量係當餵食一含脂肪食物之該病人的數量之至少 80%。

2.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中該抑制素係擇自於由下列所構成之群組：羅華抑制素(Lovastatin)、普列華抑制素(Pravastatin)、辛姆華抑制素(Simvastatin)、艾托華抑制素(Atorvastatin)、羅蘇華抑制素(Rosuvastatin)、弗華抑制素(Fluvastatin)、依大華抑制素(Ltavastatin)和西瑞華抑制素(Cerivastatin)。

3.一種用於製備一如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之

六、申請專利範圍

劑型的方法，包含下列步驟：

- (a)在缺少一有機溶劑且於或高於芬諾纖維酸酯的熔點之一第一溫度範圍內，在高剪力下混合一芬諾纖維酸酯和一磷脂物質之混合物於一水性載劑中，以形成一加熱的懸浮液，其中芬諾纖維酸酯係熔融的；
- (b)在一第一壓力範圍以及該第一溫度範圍之內均質化該加熱的懸浮液，以形成一含芬諾纖維酸酯之加熱的均質物；
- (c)冷卻該加熱的均質物至一低於芬諾纖維酸酯之熔融之第二溫度範圍，以形成一含芬諾纖維酸酯之過渡安定冷卻的均質物；
- (d)在一低於芬諾纖維酸酯之熔融溫度之一第二溫度範圍內和一第二壓力範圍內施用一粒子安定化高能處理至該冷卻的均質物，以形成一含芬諾纖維酸酯之小粒子之冷卻的分散物，以及
- (e)乾燥該冷卻的分散物以形成含芬諾纖維酸酯之乾燥的小粒子。

4.如申請專利範圍第3項之方法，其更包含於步驟(a)至步驟(d)之任一步驟中添加一抑制素之步驟。

5.一種用於治療血脂異常和血脂蛋白異常之病人的藥學組成物，該組成物包含一抑制素與一藉由一磷脂界面活性物質安定化之芬諾纖維酸酯微粒的組合以及一膨脹劑，該磷脂界面活性物質係選自於下列群組：脂質 (Lipoid)E80、脂質 EPC、脂質 SPC、DMPG、磷脂

六、申請專利範圍

100H(phospholipon 100H)、一氫化之大豆磷脂醯膽鹼、磷脂 90H (Phospholipon 90H)、脂質 SPC-3、卵磷脂、純化之卵磷脂和其等之混合物，該膨脹劑係選自於下列之群組：單糖類、雙糖類、三糖類、蔗糖、棉子糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、漏蘆糖、甘油、葡萄糖、果糖、戊糖、己糖、木糖醇和其等之混合，其中該組成物提供一需要抑制素和芬諾纖維酸酯治療的病人一治療有效劑量之抑制素和一治療有效數量之芬諾纖維酸酯活化種類，當該病人斷食的時候，提供至該病人之芬諾纖維酸酯活性種類的數量係當餵食一含脂肪食物之病人的數量之至少 80%。

6.如申請專利範圍第 5 項之藥學組成物，其中該抑制素係擇自於由下列所構成之群組：羅華抑制素(Lovastatin)、普列華抑制素(Pravastatin)、辛姆華抑制素(Simvastatin)、艾托華抑制素(Atorvastatin)、羅蘇華抑制素(Rosuvastatin)、第華抑制素(Fluvastatin)、依大華抑制素(Ltavastatin)和西瑞華抑制素(Cerivastatin)。