



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I757739 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：109115851

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5585 (2006.01)

A61K9/127 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/14 美國

62/847,337

(71)申請人：國邑藥品科技股份有限公司 (中華民國) PHARMOSA BIOPHARM INC. (TW)

臺北市南港區三重路 66 號 3 樓之 3

(72)發明人：甘霈 KAN, PEI (TW) ; 林一峯 LIN, YI-FONG (TW) ; 陳可潔 CHEN, KOCHIEH (TW)

(74)代理人：張仲謙

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：5 共 35 頁

(54)名稱

包含弱酸藥物之醫藥組成物及其用途

(57)摘要

本發明係關於一種含有脂質體之醫藥組成物，脂質體包含外部脂質雙層；以及內部水性介質，內部水性介質包括半衰期小於 2 小時之弱酸藥物。本發明亦提供本文所揭示之利用醫藥組成物治療肺高壓以減少投藥頻率的用途。

The present invention relates to a pharmaceutical composition containing liposomes, said liposome comprise an external lipid bilayer; and an internal aqueous medium including a weak acid drug with a half-life of less than 2 hours. Also provided is the use of the pharmaceutical composition disclosed herein to treat pulmonary hypertension with reduced dosing frequency.



I757739 109年11月9日修正本

【發明摘要】

【中文發明名稱】包含弱酸藥物之醫藥組成物及其用途

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF A WEAK ACID

DRUG AND USE THEREOF

【中文】

本發明係關於一種含有脂質體之醫藥組成物，脂質體包含外部脂質雙層；以及內部水性介質，內部水性介質包括半衰期小於 2 小時之弱酸藥物。本發明亦提供本文所揭示之利用醫藥組成物治療肺高壓以減少投藥頻率的用途。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical composition containing liposomes, said liposome comprise an external lipid bilayer; and an internal aqueous medium including a weak acid drug with a half-life of less than 2 hours. Also provided is the use of the pharmaceutical composition disclosed herein to treat pulmonary hypertension with reduced dosing frequency.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

110年11月9日修正本

【中文發明名稱】 包含弱酸藥物之醫藥組成物及其用途**【英文發明名稱】** PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF A WEAK ACID

DRUG AND USE THEREOF

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張2019年5月14日申請之美國申請案第62/847,337號之權益，其全部揭示內容併入本文作為參考。

【0002】 本發明揭示一種醫藥組成物，其包含至少一種包覆半衰期小於2小時之弱酸藥物的脂質體，配製產生1至100之藥物血漿濃度峰谷比率(P/T比率)(亦即，較平緩之血漿曲線)及/或使包覆之弱酸藥物的效力相較於游離弱酸藥物增加。

【先前技術】

【0003】 肺高壓(pulmonary hypertension, PH)，定義為平均肺動脈壓(pulmonary arterial pressure, PAP)在靜止時大於25 mm Hg或在運動期間大於30 mm Hg，其通常具持續增加之肺血管阻力為特徵。若未治療，其最終可能導致右心室衰竭和成為危及生命之病況。世界衛生組織(WHO)基於病理生理學、臨床表現及治療方案而將PH分成五組。[J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1增刊):S43-54]。

【0004】 PH(WHO第1組)之特徵為肺動脈、肺靜脈或肺微血管中血壓增加的狀況，導致呼吸短促、頭暈、昏厥及其他症狀，該等症狀均因勞累而惡化。

PH係一種伴隨運動耐量明顯減少及心衰竭的嚴重疾病。它係一種罕見疾病，在美國的發病率為500-1000例新病例。未治療之PH患者的中位數存活期在從診斷時起的2-3年範圍內，且死因通常係右心室衰竭。

【0005】藉由吸入給予治療劑以治療PH具有許多優勢，包括治療劑直接遞送至目標器官，由此增強肺部特異性並減少全身不良作用。其亦可因血管舒張而改善通氣/灌流平衡，及改善氣體交換，並以較低總體劑量在目標器官處產生較高藥物濃度。有許多用於治療PH之治療劑，諸如前列腺素(prostaglandin)及其衍生物，已得到FDA核准。吸入性前列腺素之缺點在於，每次劑量之間藥物血漿濃度之波動較寬及前列腺素之半衰期較短。此等缺點造成需要頻繁地吸入藥物(每4小時一次，一天4-6次)以及增加全身性副作用(例如頭痛、噁心、潮紅及頭暈)及局部刺激(諸如咳嗽、咽喉刺激、咽部疼痛、鼻出血、咳血及喘鳴)，由此最終導致吸入性前列腺素不具耐受性(NS Hill等人, *Inhaled Therapies for Pulmonary Hypertension*. *Respir Care* 2015年6月;60(6):794-802)。

【0006】因此，需要一種提供延長治療作用及/或增強效力，但可減少給藥頻率之用於PH之吸入性療法。本發明解決此等需求及其他需求。

【發明內容】

【0007】本發明提供一種醫藥組成物，其包含懸浮於外部介質中之脂質體，該脂質體包含：(a)外部脂質雙層，其包含至少一種囊泡形成脂質；以及(b)內部水性介質，其包含半衰期小於2小時之弱酸藥物及在內部水性介質與外部介質之間提供pH值梯度的弱酸鹽，且在給予醫藥組成物後，至少每6小時產生的藥物血漿濃度峰谷比率(P/T比率)係約1至約100。

【0008】 本發明亦揭示本發明之醫藥組成物用於製備治療肺高壓的藥品之用途，其包含對有此需要的個體至少每6小時給予本發明所描述之醫藥組成物。

【0009】 當閱讀以下附圖及實施方式時，本發明將變得更加清楚。

【圖式簡單說明】

【0010】 下文參照以下圖式詳細描述本發明之例示性實施例。

第1A圖-第1D圖係顯示了脂質體曲前列環素(treprostinil)組成物在不同投藥頻率(第1A圖係8小時每天兩次(BID)，第1B圖係10小時BID，第1C圖係12小時BID且第1D圖係8小時每天三次(TID))下大鼠體內之模擬及量測之曲前列環素血漿濃度的曲線圖。第1E圖係顯示了游離曲前列環素溶液每4小時每天四次 (QID)給藥下的大鼠體內之模擬及量測之曲前列環素血漿濃度的曲線圖。

第2A圖-第2D圖係顯示了脂質體伊洛前列素(iloprost)組成物在不同投藥頻率(第2A圖係6小時BID，第2B圖係8小時BID，第2C圖係6小時TID且第2D圖係8小時TID)下大鼠體內之模擬及量測之伊洛前列素血漿濃度的曲線圖。第2E圖係顯示了游離伊洛前列素溶液一天6次每2小時給藥的大鼠體內之模擬及量測之伊洛前列素血漿濃度的曲線圖。

第3A圖-第3D圖係顯示了脂質體曲前列環素組成物在不同投藥頻率(第3A圖係8小時BID，第3B圖係10小時BID，第3C圖係12小時BID且第3D圖係8小時TID)下人體內之模擬及量測之曲前列環素血漿濃度的曲線圖。第3E圖係顯示了游離Tyvaso溶液每4小時QID給藥下的人體內之模擬及量測之曲前列環素血漿濃度的曲線圖。

第4A圖係顯示給予生理食鹽水、游離曲前列環素溶液(TRE溶液)或本發明之脂質體曲前列環素組成物(脂質體TRE)之PH大鼠體內之PAP降低的曲線圖。第4B圖係顯示給予游離曲前列環素溶液或脂質體曲前列環素組成物之PH大鼠體內的曲前列環素血漿濃度的曲線圖。

第5A圖係顯示給予生理食鹽水、游離伊洛前列素溶液(ILO溶液)或本發明之脂質體伊洛前列素組成物(脂質體ILO)之PH大鼠體內之PAP降低的曲線圖。第5B圖係顯示給予游離伊洛前列素溶液或脂質體伊洛前列素組成物之PH大鼠體內的伊洛前列素血漿濃度的曲線圖。(*由5隻經研究大鼠得到之平均血漿濃度，其中2隻在0.25小時的時候具有低於定量下限(LLOQ)之藥物濃度且被視為0。)

【實施方式】

【0011】 在本文中，冠詞「一個(種)(a/an)」係指該冠詞之語法對象中之一個(種)或多於一個(種)(亦即，至少一個(種))。舉例而言「一元件(an element)」意謂一個元件或多於一個元件。

【0012】 所有數字均以術語「約(about)」修飾。在本文中，術語「約(about)」係指在特定值 $\pm 10\%$ 之範圍。

【0013】 術語「包含(comprise/comprising)」一般係以包括(include/including)之意義使用，意味著允許存在一或多種特徵、成分或元件。

【0014】 術語「個體(subject)」可指患有肺高壓之脊椎動物或被認為需要肺高壓治療之脊椎動物。個體包括溫血動物，諸如哺乳動物、諸如靈長類動物且更佳為人類。非人類靈長類動物同樣為個體。術語個體包括馴養的動物，諸如貓、犬等；家畜(例如牛、馬、豬、綿羊、山羊等)；及實驗動物(例如小鼠、家兔、大鼠、沙鼠、天竺鼠等)。因此，本文中係涵蓋獸醫用途及醫療配方。

【0015】術語「治療(treating)」係指治療性療法及預防性或防治性措施。需要治療之個體包括已患上PH之個體；因諸如慢性肺栓塞(chronic pulmonary emboli)、肺纖維化(pulmonary fibrosis)、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)之類病況而傾於患上PH之個體；或打算預防PH之個體。施加或給予本文所描述之醫藥組成物旨在治癒、癒合、緩解、減輕、改變、救治、改善、改良或影響PH、PH之症狀或病況、由PH誘發之殘疾或PH之進展。

【0016】在本文中，術語「包覆(encapsulation)」、「裝載(loaded)」及「封裝(entrapped)」可互換使用，且係指將生物活性劑(例如伊洛前列素)併入或結合於脂質體之內部的水性介質中。

【0017】在本文中，「實質上不含(substantially free)」意思指醫藥組成物之特定物質含量低於5%、4%、3%、2%或1%。在一些實施例中，醫藥組成物不含該特定物質。

【0018】術語「藥物效力(drug potency)」定義為PAP降低之AUC(曲線下面積)÷藥物血漿濃度之AUC。

【0019】除非有相反指示或自上下文另外顯而易見，否則在本文中的弱酸藥物亦包括其醫藥學上可接受之鹽及其質子化形式。在一個實施例中，弱酸藥物的半衰期係1分鐘至2小時、1分鐘至1.5小時、1分鐘至1小時、10分鐘至2小時、或30分鐘至2小時。在另一個實施例中，弱酸藥物的pKa在1至7之間、在1至6之間、在2至6之間、在2至6.9之間、在2.5至7之間或在2.5至6之間。在又另一個實施例中，弱酸藥物係前列腺素。表1顯示半衰期小於2小時之弱酸藥物的非限制性實例。

【0020】表1.適用於本發明中之弱酸藥物

藥物類別	藥物種類
前列腺素或其類似物	前列腺素 E1 (PGE1)
	前列腺素 E2(PGE2)，例如地諾前列酮(dinoprostone)

	依前列醇(Epoprostenol)
	伊洛前列素(Iloprost) (前列環素類似物)
	貝前列素(Beraprost)(前列環素類似物)
	曲前列環素(Treprostinil)(前列環素類似物)

【0021】 在一個實施例中，半衰期小於2小時之弱酸藥物不作為前藥。在另一個實施例中，弱酸藥物實質上不含載劑，諸如聚合物、水凝膠或充分水合之聚合物基質。不受任何特定理論束縛，一般認為載劑與半衰期小於2小時之弱酸藥物(例如，聚合物及曲前列環素)之組合不適於吸入，因為該藥物可能無法自聚合物釋放且累積於肺中，導致不良副作用。此類組合亦不適於非經腸給藥 (parenteral administration)，因為其會引起凝血。

【0022】 本發明提供一種具有較平緩之血漿曲線的控制釋放醫藥組成物，其包含懸浮於外部介質中之脂質體，脂質體包含：(a)外部脂質雙層，其包含至少一種囊泡形成脂質；以及(b)內部水性介質，其包含半衰期小於2小時之弱酸藥物及弱酸鹽，弱酸鹽在內部水性介質與及外部介質之間提供pH值梯度，其中在給予醫藥組成物後，至少每6小時產生的P/T比率為約1至約100。

【0023】 在本文中，術語「P/T比率(P/T ratio)」意指在至少二次劑量之間弱酸藥物之峰值血漿濃度(例如最高穩態血漿濃度)與在至少二次劑量之間弱酸藥物之谷值血漿濃度(例如最低穩態血漿濃度)的比率。較窄的P/T比率，例如小於100、90、80、70、60、50、40，以及較平緩的血漿曲線維持至少6個小時的治療作用並減少弱酸藥物之投藥頻率。

【0024】 醫藥組成物在至少每6小時之投藥頻率下的P/T比率係小於100、約10-100、10-95、10-90、10-85、10-80、10-75、10-70、10-65、10-60、10-55、10-50、5-100、5-95、5-90、5-85、5-80、5-75、5-70、5-65、5-60、5-55、5-50、2-100、2-95、2-90、2-85、2-80、2-75、2-70、2-65、2-60、2-55、2-50、1-100、1-95、1-90、1-85、1-80、1-75、1-70、1-65、1-60、1-55、1-50、1-45、1-40、

1-39、1-38、1-37、1-36、1-35、1-34、1-33、1-32、1-31、1-30、1-29、1-28、1-27、1-26、1-25、1-24、1-23、1-22、1-21、1-20或其間任何範圍(例如5-40)，而相應游離藥物(例如曲前列環素及伊洛前列素)在小於每6小時之投藥頻率下的P/T比率超過100。

【0025】 在一個例示性實施例中，根據每6、8、10或12小時之投藥方案，包覆在醫藥組成物中之伊洛前列素的P/T比率係約5至約40。在另一個例示性實施例中，根據每6、8、10或12小時之投藥方案，包覆在醫藥組成物中之曲前列環素的P/T比率係約1至約20。

【0026】 具有所要求之P/T比率的本發明之醫藥組成物具有以下特徵：

【0027】 增加PAP的降低並增強弱酸藥物之效力。該醫藥組成物之效力比游離弱酸藥物之效力高2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15倍。不受任何特定理論束縛，一般認為具有高初始峰值血漿濃度及/或高P/T比率的弱酸藥物(例如前列環素及/或其類似物)經由活化不同前列腺素類激素受體亞型來介導血管收縮及血管舒張。因此，P/T比率較高之弱酸藥物在血漿中產生較高峰值藥物濃度，且因此，由於活化了使肺血管結構收縮之血管收縮受體(例如DP₁、IP、EP₂及EP₄)而使得PAP降低減少。另一方面，P/T比率較低(例如小於100)之弱酸藥物可避免藥物血漿濃度之初始峰值(亦即，較平緩的血漿曲線)，因此，只有活化使肺血管結構舒張之血管舒張受體(例如EP₃、EP₁及FP)而使得PAP降低較多並增加藥物效力。

【0028】 在醫藥組成物之單次給藥之後，弱酸藥物之治療作用維持至少6個小時，並因此使給藥頻率減少(亦即，每天1-3次)並減少副作用。

【0029】 在一個例示性實施例中，曲前列環素之治療作用維持6-12個小時。在另一個例示性實施例中，伊洛前列素之治療作用維持至少6個小時。

【0030】相較於游離藥物在給定時間內的藥物遞送量(每分鐘0.18 mg曲前列環素)，醫藥組成物中之藥物濃度較高(例如高於1.0 mg/mL前列環素或其類似物)允許在給定時間內遞送較高量的藥物(例如每分鐘可遞送0.45 mg曲前列環素)，同時不會誘導藥物血漿濃度之初始峰值。

【0031】本發明進一步提供藉由給予治療有效量的本發明所描述之醫藥組成物治療PH之方法。

【0032】「治療有效量(therapeutically effective amount)」在本文中用於指給予患有PH之個體治療作用的弱酸藥物之量且可取決於各種因素而變化，諸如給藥途徑及頻率、體重及年齡。本領域技術人員可在每種情況下，基於本文中之揭示內容、已確立之方法及其自身經驗來確定劑量。術語「治療作用」係指PAP自基線至少降低20%。

【0033】本文所描述之醫藥組成物可經口服、藉由吸入、注射(例如動脈內、靜脈內、腹膜內、皮下、玻璃體內、鞘內、關節內、肌肉內、其他人體腔內)給予。在一些實施例中，吸入係經由定量吸入器、乾粉吸入器、噴霧器、緩釋型氣霧吸入器或經由氣霧劑分散(包括鼻內及肺部給藥)來給予。

【0034】在一些實施例中，醫藥組成物可一天給予一次至三次。在其他實施例中，醫藥組成物之投藥頻率可為約每6小時、6.5小時、7小時、7.5小時、8小時、8.5小時、9小時、9.5小時、10小時、10.5小時、11小時、11.5小時、12小時或其一些混合頻率。

【0035】在一些實施例中，醫藥組成物係與另一種有效治療PH之其他治療藥劑一起給予。用於治療PH之治療藥劑的非限制性實例包括PDE-5抑制劑、鈣通道阻斷劑、內皮素受體拮抗劑、鳥苷酸環化酶刺激劑、抗凝血劑或其組合。

【0036】脂質體組分

【0037】 在本文中，術語「脂質體(liposome)」係指由包覆內部水性介質之一或多個脂質雙層構成的微觀囊泡或顆粒。為形成脂質體，需要存在至少一種「囊泡形成脂質」，該脂質係能夠形成脂質雙層或併入脂質雙層中之兩親性脂質。任何合適的囊泡形成脂質均可用於形成構成脂質體的脂質雙層。囊泡形成脂質包括但不限於磷脂質，諸如磷脂醯膽鹼(phosphatidylcholine，PC)、磷脂醯甘油(phosphatidylglycerol，PG)、磷脂醯肌醇(phosphatidylinositol，PI)、磷脂酸(phosphatidic acid，PA)、磷脂醯乙醇胺(phosphatidylethanolamine，PE)或磷脂醯絲胺酸(phosphatidylserine，PS)及帶電脂質，諸如帶正電之脂質或帶負電之脂質。

【0038】 脂質體之脂質雙層進一步包含固醇(例如0-14.99 mol%)，固醇係選自由以下組成之群組：膽固醇、膽固醇六琥珀酸酯(cholesterol hexasuccinate)、麥角固醇(ergosterol)、羊毛固醇(lanosterol)及其任何組合，但不限於此。在一個例示性實施例中，固醇係膽固醇。

【0039】 在一些實施例中，囊泡形成脂質係第一磷脂質與第二磷脂質之混合物。在特定實施例中，該第一磷脂質係磷脂醯膽鹼(PC)，其係選自由以下組成之群組：氫化卵磷脂醯膽鹼(hydrogenated egg phosphatidylcholine，HEPC)、氫化大豆磷脂醯膽鹼(hydrogenated soy phosphatidylcholine，HSPC)、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(dipalmitoyl phosphatidylcholine，DPPC)、二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(distearoyl phosphatidylcholine，DSPC)、二花生醯基磷脂醯膽鹼(diarachidoyl phosphatidylcholine)、二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼(dimyristoyl phosphatidylcholine，DMPC)、卵磷脂醯膽鹼(egg phosphatidylcholine，EPC)、大豆磷脂醯膽鹼(soy phosphatidylcholine，SPC)、油醯基棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(oleoyl palmitoyl phosphatidylcholine)、二油醯基磷脂醯膽鹼(dioleoyl phosphatidylcholine，DOPC)、二(順十八-6-烯醯基)磷脂醯膽鹼(dipetroselinoyl phosphatidylcholine)、棕櫚醯基反油酸醯基磷脂醯膽鹼(palmitoyl elaidoyl phosphatidylcholine)、棕櫚醯基油醯基磷

脂醯膽鹼(palmitoyl oleoyl phosphatidylcholine)、二月桂醯基磷脂醯膽鹼(dilauroyl phosphatidylcholine, DLPC)、二(十一醯基)磷脂醯膽鹼(diundecanoyl phosphatidylcholine)、二癸醯基磷脂醯膽鹼(didecanoyl phosphatidylcholine)、二壬醯基磷脂醯膽鹼(dinonanoyl phosphatidylcholine)及其任何組合。在其他實施例中，該第二磷脂質係聚乙二醇修飾磷脂質，其含有分子量為約500至約10,000道爾頓之聚乙二醇，諸如1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000](1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethylene glycol)-2000], DSPE-PEG2000)；帶負電之磷脂質，諸如二硬脂酸酯磷脂醯甘油(distearoyl phosphatidylglycerol, DSPG)、二棕櫚酸酯磷脂醯甘油(Dipalmitoyl phosphatidylglycerol, DPPG)或二肉豆蔻酸酯磷脂醯甘油(dimyristoyl phosphatidylglycerol, DMPG)或二油醯基磷脂醯甘油(dioleoyl phosphatidylglycerol, DOPG)。在一個例示性實施例中，第一磷脂質：膽固醇：第二磷脂質之莫耳百分比係75-99:0-14.9:0.1-25。

【0040】 在其他實施例中，囊泡形成脂質係第一磷脂質與帶電脂質之混合物。在一個例示性實施例中，囊泡形成脂質係第一磷脂質、第二磷脂質及帶電脂質之混合物。帶電脂質包括硬脂醯胺(stearylamine)、1,2-二油醯基-3-三甲基銨-丙烷(1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane, DOTAP)、3β-[N-(N',N'-二甲基胺基乙烷)-胺甲醯基]膽固醇(3β-[N-(N',N'-dimethylaminoethane)-carbamoyl]cholesterol, DC-Cholesterol)、N⁴-膽固醇基-精胺(N4-Cholesteryl-Spermine, GL67)、雙十八烷基二甲基銨(dimethyldioctadecylammonium, DDAB)、1,2-二-O-十八烯基-3-三甲基銨丙烷(1,2-di-O-octadecenyl-3-trimethylammonium propane, DOTMA)、乙基磷酸膽鹼(ethylphosphocholine, ethyl PC)或其組合。在另一個例示性實施例中，第一磷脂質：膽固醇：帶電脂質之莫耳百分比係75-99:0-14.9:0.1-25。

【0041】 在一個實施例中，脂質雙層中HSPC、膽固醇及DSPG之莫耳百分比係75-99:0-14.9:0.1-25。在另一個實施例中，脂質雙層中HSPC、膽固醇及DSPE-PEG2000之莫耳百分比係75-99:0-14.9:0.1-25。

【0042】 在一個實施例中，脂質體之外部脂質雙層進一步包含表面活性劑，其可為非離子型表面活性劑、陽離子型表面活性劑或兩性離子型表面活性劑。非離子型表面活性劑在其頭部形式上不具有帶電荷之基團。陽離子型表面活性劑在其頭部上帶淨正電荷。兩性離子型表面活性劑呈電中性，但在不同原子上帶形式正電荷及形式負電荷。

【0043】 非離子型表面活性劑之非限制性實例包括非離子型水溶性單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯；聚乙二醇之非離子型水溶性單脂肪酸酯及二脂肪酸酯；非離子型水溶性山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如山梨糖醇酐單油酸酯，諸如TWEEN 20(聚氧乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯)、SPAN 80)；非離子型水溶性三嵌段共聚物(例如，聚(環氧乙烷)/聚(環氧丙烷)/聚(環氧乙烷)三嵌段共聚物(poly(ethyleneoxide)/poly-(propyleneoxide)/poly(ethyleneoxide) triblock copolymers)，諸如POLOXAMER 406(PLURONIC F-127)，或其衍生物。

【0044】 陽離子型表面活性劑之非限制性實例包括二甲基二烷基溴化銨(dimethyldialkylammonium bromide)或十二烷基三甲基溴化銨(dodecyltrimethylammonium bromide)。

【0045】 兩性離子型表面活性劑之非限制性實例包括3-(N,N-二甲基棕櫚基銨)-丙磺酸鹽(3-(N,N-dimethyl palmitylammonio)-propanesulfonate)。

【0046】 使懸浮液中之脂質體進行尺寸減縮。脂質體之尺寸基本是指其直徑。脂質體尺寸減縮可藉由已知且可由本領域中具有通常知識者執行的多種方法實現，諸如擠製、音波處理、均質化技術或研磨技術。擠製包括在壓力下，使脂質體一或多次通過具有界定孔徑的過濾器。過濾器一般由聚碳酸酯製成，

但亦可由不與脂質體相互作用且足夠強韌以允許在足夠壓力下擠製的任何耐用材料製造。脂質體之尺寸可藉由音波處理減縮，音波處理應用音波能量破壞或剪斷脂質體，脂質體將自發地重新形成較小的脂質體。舉例而言，音波處理可藉由將含有脂質體懸浮液之玻璃管浸沒於在浴式音波器中產生的音波震央來進行，或者可使用探針型音波器，在該音波器中，音波能量係藉由與脂質體懸浮液直接接觸之鈦探針振動來生成。在本發明中，脂質體之直徑一般為約50 nm至500 nm，諸如約500 nm或更小、約400 nm或更小、約300 nm或更小、約200 nm或更小、或約100 nm或更小。

【0047】 在確定尺寸之後，調節外部介質中弱酸鹽之濃度，以在內部水性介質與外部介質之間提供pH值梯度，此調節可藉由多種方式進行，例如藉由使外部介質與不含弱酸鹽之適合緩衝液，諸如檸檬酸緩衝液($\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$)及磷酸緩衝液(H_3PO_4)交換，藉由諸如滲濾、透析、超過濾或切向流過濾之類方法進行。

【0048】 弱酸鹽在外部介質與脂質體之內部水性介質之間提供外部較低且內部較高之pH值梯度。在一個實施例中，外部介質之pH值比弱酸藥物之pKa高至少0.1個單位、0.5個單位或1個單位。在另一個實施例中，內部水性介質之pH值係約7、8、9或10，且外部介質之pH值小於7、小於6、小於5、小於4、小於3、約3-7、約3.5-6.5或約4-6。

【0049】 弱酸鹽之非限制性實例包括羧酸鹽類及碳酸氫鹽類。

【0050】 在本文中，「碳酸氫鹽」係指包括碳酸氫鹽陰離子及陽離子成分的醫藥學上可接受之鹽化合物。在一個實施例中，該鹽化合物之陽離子成分係金屬。該金屬之非限制性實例包括第IA族或IIA族金屬，諸如鉀(K)、鈉(Na)、鈣(Ca)、鎂(Mg)、銫(Cs)及鋰(Li)，或為第IA族或IIA族金屬以外的金屬，諸如亞鐵

(Fe)及鎳(Ni)。碳酸氫鹽之實例包括但不限於碳酸氫鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鈣、碳酸氫鎂、碳酸氫銻、碳酸氫鋰、碳酸氫鎳、碳酸氫亞鐵或其任何組合。

【0051】 在本文中，「羧酸鹽」包括但不限於甲酸鹽、醋酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、異丁酸鹽、戊酸鹽、異戊酸鹽或其組合。在一個例示性實施例中，醋酸鹽係醋酸鈉、醋酸鈣或其組合。

【0052】 碳酸氫鹽或羧酸鹽之濃度係50 mM或更高、100 mM或更高、150 mM或更高、200 mM或更高、250 mM或更高、300 mM或更高、350 mM或更高、400 mM或更高、450 mM或更高、500 mM或更高、600 mM或更高、700 M或更高、800 mM或更高、900 mM、小於1000 mM、自50 mM至小於1000 mM、自50 mM至800 mM、自200 mM至小於1000 mM、自200 mM至800 mM、或自200 mM至600 mM、自250 mM至小於1000 mM、自250 mM至800 mM、或自250 mM至600 mM、自300 mM至600 mM。

【0053】 所製備之脂質體可在裝載弱酸藥物及給予個體之前儲存相當長的期間。舉例而言，脂質體可以在裝載弱酸藥物之前，在冷藏條件下儲存相當長的期間。或者，脂質體可以在給藥之前經歷脫水，儲存，且隨後水合化並裝載弱酸藥物。脂質體亦可在裝載弱酸藥物之後脫水。脫水可藉由此項技術中可用且已知之多種方法執行。在一些實施例中，使用標準冷凍乾燥設備使脂質體脫水，亦即在低壓條件下脫水。另外，脂質體可例如使用液態氮冷凍。可在脫水之前，將醣添加至脂質體環境中，例如添加至含有脂質體之緩衝液中，以確保脂質體在脫水期間之穩定性及完整性。醣類之實例包括但不限於麥芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、右旋糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇或其組合。

【0054】 以下實例將進一步描述本揭示案。然而，應理解，以下實例僅用於說明目的，且不應被解釋為限制本揭示案之實施。

【0055】 實例

【0056】 脂質體曲前列環素組成物

【0057】 使用乙醇注射技術製備脂質體膠態懸浮液如下。

【0058】 在約60°C下，將所有脂質成分溶解於2.86 mL乙醇溶液中，該等脂質成分包括第一磷脂質(亦即，HSPC)、膽固醇及第二磷脂質(亦即，DSPG)，其莫耳比為3:2:0.075。接著，將所得脂質溶液注射至17.14 mL碳酸氫鈉溶液(400 mM；pH 8.5)中，並在劇烈攪拌下，在60°C下混合以使脂質體水合，隨後經由具有特定孔徑(分別為200 nm及/或100 nm)之聚碳酸酯膜擠製6至10次。獲得平均粒徑為100 nm至140 nm且多分散性指數(PdI)<0.2之脂質體懸浮液。用切向流過濾系統以50 mM檸檬酸鈉緩衝液(pH 5.5)透析脂質體懸浮液以在脂質體之內部水性核心與外部介質之間形成跨膜pH值梯度(亦即，內部較高且外部較低之pH值梯度)，且接著在裝載藥物之前，在4°C下儲存。

【0059】 將曲前列環素(可購自美國Cayman Chemical公司)溶解於50 mM檸檬酸鈉水溶液中，接著以1.5 mg/mL比10 mM之藥物與磷脂質比率添加至前一段所述之脂質體懸浮液中，並在40°C下反應30分鐘。所得產物用檸檬酸鈉緩衝液(pH 5.5)調節，獲得外部介質pH值為5.5且磷脂質濃度為8.59 mg/mL的脂質體曲前列環素組成物。

【0060】 脂質體伊洛前列素組成物

【0061】 使用乙醇注射技術製備脂質體膠態懸浮液如下。

【0062】 在約60°C下，將所有脂質成分溶解於2.86 mL乙醇溶液中，該等脂質成分包括第一磷脂質(亦即，HSPC)及第二磷脂質(亦即，DSPE-PEG2000)，其莫耳比為98:2。接著，將所得脂質溶液注射至17.14 mL含有環糊精(亦即， γ -丙基- β -環糊精(90 mM))之碳酸氫鈉溶液(200 mM；pH 8.5)中，並在劇烈攪拌下，在60°C下混合以使脂質體水合，隨後經由具有特定孔徑(分別為200 nm及/或100 nm)之聚碳酸酯膜擠出6至10次。獲得平均粒度為100 nm至140 nm且多分散性指數

(PdI)<0.02的脂質體懸浮液。用切向流過濾系統以10 mM檸檬酸鈉緩衝液(pH 5.5)透析脂質體懸浮液以在脂質體之內部水性核心與外部介質之間形成跨膜pH值梯度(亦即，內部較高且外部較低之pH值梯度)，且接著在裝載藥物之前，在4°C下儲存。

【0063】 將伊洛前列素(可購自美國Cayman Chemical公司)溶解於50 mM檸檬酸鈉水溶液中，接著以0.25 mg/mL比10 mM之藥物磷脂質比率添加至前一段所述之脂質體懸浮液中，並在40°C下溫育30分鐘。所得產物用檸檬酸鈉緩衝液(pH 5.5)調節，獲得外部介質pH值為5.5且磷脂質濃度為8.59 mg/mL的脂質體伊洛前列素組成物。

【0064】 製備游離曲前列環素溶液

【0065】 藉由將0.6 mg曲前列環素溶解於含有6.52 mg/mL氯化鈉、6.31 mg/mL檸檬酸鈉及0.2 mg/mL氫氧化鈉之10 mL溶液中，製備出游離曲前列環素溶液。使用1 N鹽酸將溶液之pH值調至6.0-7.2。

【0066】 製備游離伊洛前列素溶液

【0067】 藉由將0.02 mg伊洛前列素溶解於含有1.62 mg/mL乙醇、0.242 mg/mL三羥甲基氨基甲烷及9.0 mg/mL氯化鈉之10 mL溶液中，製備出游離伊洛前列素溶液。

【0068】 曲前列環素濃度之分析方法

【0069】 使用配備有光電二極體陣列(PDA)檢測器之Waters HPLC系統分析脂質體曲前列環素組成物或游離曲前列環素溶液中曲前列環素之濃度。將20 μ L等分試樣之樣品溶液以1.0 mL/min之流動速率直接注射至以50:50體積比的乙腈與磷酸鹽緩衝液(pH 2.5)之混合物作為移動相的HPLC系統中。在45°C下，在C18管柱(4.6 mm $\times$ 7.5 cm，3.5 μ m)中執行分離，並在220 nm下偵測峰值。

【0070】 伊洛前列素濃度之分析方法

第 15 頁，共 24 頁(發明說明書)

【0071】 使用配備有光電二極體陣列(PDA)檢測器之Waters HPLC系統分析脂質體伊洛前列素組成物或游離伊洛前列素溶液中伊洛前列素之濃度。將30 μ L等分試樣之樣品溶液以1.0 mL/min之流動速率直接注射至以36:17:47體積比的乙腈、甲醇、磷酸鹽緩衝液(pH 2.5)之混合物作為移動相的HPLC系統中。在25 $^{\circ}$ C下，在3.9 mm $\times$ 15.0 cm (5.0 μ m)中執行分離，並在205 nm下偵測峰值。

【0072】 量測在大鼠體內之藥物動力學(PK)曲線

【0073】 藉由連接至高壓注射器(PennCentury)之微量霧化裝置(MicroSprayer；賓夕法尼亞州費城(Philadelphia, PA)的PennCentury)將測試樣品(包含曲前列環素或伊洛前列素之脂質體組成物、游離曲前列環素溶液或游離伊洛前列素溶液)給予研究動物。用異氟醚(isofluran)將每隻史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)(>250 g)麻醉並藉由上排牙齒以45 $^{\circ}$ 至50 $^{\circ}$ 角度牢固地定位。將微量霧化噴嘴插入氣管分支處並給予0.5 mL/kg測試樣品。

【0074】 在每個預定時間點，將大鼠之血液樣品收集至肝素塗層管並保存在濕冰上。接著，在收集後1小時內，在4 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C下以約2500 $\times$ g將血液樣品離心15分鐘，以便將血漿與血球分離。將約0.1 mL血漿樣品添加至新的儲存管中並在-70 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C下儲存。

【0075】 藉由將50 μ L血漿樣品與150 μ L乙腈混合，並將混合物震盪1分鐘以破壞血漿蛋白質與曲前列環素之結合，隨後以3000 rpm離心5分鐘，由此量測血漿曲前列環素濃度。將上清液(150 μ L)與等體積的H₂O混合並進行液相色譜層析質譜儀(LC-MS/MS)分析(表2)。

【0076】 藉由將30 μ L血漿樣品與3 mL甲基第三丁基醚混合並震盪混合1分鐘來測定血漿伊洛前列素濃度。接著，添加1 mL甲酸溶液(2%)並將所得混合物震盪2分鐘以破壞血漿蛋白質與伊洛前列素之結合，隨後以3000 rpm離心5分

鐘。將上清液(150 µL)轉移至一個乾淨儲存管中，在35°C下持續以N₂灌流15分鐘蒸發至乾，將其與200µL H₂O混合並進行LC-MS/MS分析(表2)。

【0077】 表2：大鼠血漿分析方法資訊

項目	描述	
分析物	曲前列環素	伊洛前列素
分析技術	LC-MS/MS	LC-MS/MS
物種	大鼠	大鼠
分析基質	血漿	血漿
內標準(ISTD)	氯沙坦(Losartan)(0.01 ng/µL 於 ACN 中)	托吡酯(Topiramate)(0.02 ng/µL 於 MeOH 中)
定量範圍	0.025-10 ng/mL	0.1-10 ng/mL
品質管理(QC)水準	0.075 ng/mL、5 ng/mL、8 ng/mL	0.030 ng/mL、5 ng/mL、8 ng/mL
樣品體積	10.0 µL	10.0 µL
校準模型	線性回歸	線性回歸
加權因子	1/x ²	1/x ²

【0078】 量測在健康人體中之藥物動力學(PK)曲線

【0079】 使用微量噴霧器(英國奇切斯特(Chichester, UK)的Philips Health Care)對健康人類個體(遞送劑量51 µg；n=6)給予脂質體曲前列環素組成物。吸入後，在預定時間點評估曲前列環素血漿濃度。經由液體/液體萃取分離出曲前列環素，在氮氣灌流下蒸發上清液並復原殘餘物。經由UPLC及MS/MS偵測分析最終萃取物(表3)。

【0080】 表3：在人體中之曲前列環素血漿分析方法

項目	描述
分析物	曲前列環素
分析技術	UPLC-MS/MS
物種	人類
分析基質	血漿
內標準(ISTD)	曲前列環素-d ₉
定量範圍	0.0250-10 ng/mL
品質管理(QC)水準	0.060、0.150、0.500、1.50 及 7.50 ng/mL
樣品體積	100.0 µL
校準模型	線性回歸
加權因子	1/x ²

【0081】 在有意識但患有急性PH之大鼠模型中之藥物動力學(PK)及藥效學(PD)評估

【0082】 在大鼠中誘發急性PH

【0083】 在本研究中使用重約300-350 g之雄性史泊格多利大鼠。將壓力導管之一端插入大鼠之肺動脈(PA)中以量測壓力。使導管之另一端在頸背處暴露並連接至壓力轉換器。次日，將大鼠轉移至低氧腔室(氧濃度係10%/FiO₂=0.1)中。為誘發持續性PH，將大鼠留在低氧腔室中過夜。在建立PH後，就使用微量噴霧器將測試物遞送至氣管分支處之正上方。連續地量測PAP達30秒(以計算平均PAP)並在每個預定時間點收集血液樣品。

【0084】 模擬血漿曲線

【0085】 在特定時間段(亦即，在吸入後8、10及12小時)後，基於在大鼠或人類中之藥物血漿濃度量測值，使用線性內部方法計算模擬血漿曲線。

【0086】 實例1：脂質體曲前列環素組成物對健康大鼠體內曲前列環素血漿濃度之影響

【0087】 第1A圖至第1D圖顯示在不同投藥頻率下，大鼠體內脂質體曲前列環素組成物之量測及模擬PK曲線。在氣管內給予48 µg/kg脂質體曲前列環素組成物之後直至8小時，曲前列環素血漿濃度在2.0至3.0 ng/mL之間且在12小時的時候降低至0.3 ng/mL(參見第1A圖至第1D圖之量測資料)。因此，本發明之脂質體曲前列環素組成物可一天兩次(BID，每8、10或12小時)或一天三次(TID，每8小時)給予(參見第1A圖至第1D圖之模擬曲線)，以維持曲前列環素之療效血漿濃度。

【0088】 第1E圖顯示每4小時每天4次(QID)給予之游離曲前列環素溶液(12 µg/kg)的量測及模擬PK曲線。在吸入曲前列環素後一小時內血漿濃度達到明

顯較高之峰值(8.0 ng/mL)(T_{max} =0.083小時)並在吸入曲前列環素之4小時內降低至低於定量下限(LLOQ在25 pg/mL)(第1E圖，量測資料)。此PK曲線與吸入性Tyvaso(曲前列環素)之處方資訊中所列的投藥時程相符，該投藥時程係每4小時給予，每天4次(QID)(第1E圖，模擬曲線)。

【0089】 相較於游離曲前列環素溶液之QID給藥時程(P/T比率=121)，脂質體曲前列環素組成物之BID或TID投藥時程產生較平緩的血漿曲線及較低之P/T比率(小於10)(參見表4)。

【0090】 表4：在不同投藥時程下大鼠吸入脂質體曲前列環素組成物及游離曲前列環素溶液的P/T比率

配方	施加的劑量	時程	最高血中藥物濃度 (C_{max} (ng/mL))	最低血中藥物濃度 (C_{last} (ng/mL))	P/T 比率 ¹
脂質體曲前列環素組成物	48 µg/kg	8 小時，BID	4.936 (在 8.33 小時)	2.134 (在 16 小時)	2.3
		10 小時，BID	4.008 (在 10.33 小時)	1.075 (在 20 小時)	3.7
		12 小時，BID	3.391 (在 12.33 小時)	0.363 (在 24 小時)	9.3
		8 小時，TID	4.936 (在 8.33 小時)	2.134 (在 24 小時)	2.3
游離曲前列環素溶液	12 µg/kg	4 小時，QID	7.971 (在 4.08 小時)	低於 LLOQ ² (在 8 小時)	NA ³

1：P/T 比率 = C_{max}/C_{last} ，其中 C_{max} =至少二次劑量之間的最高穩態血漿濃度且 C_{last} =至少二次劑量之間的最低穩態血漿濃度。

2：低於定量下限(LLOQ=0.025 ng/mL)

3：不可得，因為在投藥後 4 小時無法偵測到 C_{last} 。

【0091】 實例2：脂質體伊洛前列素組成物對健康大鼠體內伊洛前列素血漿濃度之影響

【0092】 在氣管內給予脂質體伊洛前列素組成物(60 µg/kg)之後，伊洛前列素血漿濃度在投藥5分鐘內達到 C_{max} 峰值 (8.10 ng/mL)並在投藥後8小時逐漸降低至0.32 ng/mL，且在投藥後12小時降低至0.17 ng/mL(第2A圖至第2D圖，量測資料)。因此，脂質體伊洛前列素組成物可一天兩次(BID，每6-8小時)或一天三次

(TID，每6-8小時)遞送(參見第2A圖至第2D圖中之模擬曲線)，同時維持伊洛前列素之療效血漿濃度。

【0093】 游離伊洛前列素溶液(60 µg/kg劑量)之大鼠PK曲線顯示在0.083小時達到較高峰值血漿濃度(32 ng/mL)(T_{max})，與脂質體伊洛前列素組成物之峰值血漿濃度類似，但 C_{max} 係脂質體伊洛前列素組成物之 C_{max} 的約4倍。伊洛前列素血漿濃度在投藥後1小時內降低至LLOQ以下(100 pg/mL)(第2E圖，量測資料)。此pK曲線與吸入性Ventavis(伊洛前列素)之處方資訊中所列的投藥時程相符，該投藥時程係每2小時給予，每天6-9次(第2E圖，模擬曲線)。

【0094】 相較於每2小時給予游離伊洛前列素溶液的血漿曲線，脂質體伊洛前列素組成物之BID或TID投藥時程產生較平緩之血漿曲線(參見表5)。

【0095】 表5：在不同投藥時程下給予大鼠之脂質體伊洛前列素組成物及游離伊洛前列素溶液的P/T比率

配方	施加的劑量	時程	最高血中藥物濃度(C_{max} (ng/mL))	最低血中藥物濃度(C_{last} (ng/mL))	P/T比率 ¹
脂質體伊洛前列素組成物	60 µg/kg	6 小時，BID	8.431 (在 6.08 小時)	0.563 (在 12 小時)	15.0
		8 小時，BID	8.352 (在 8.08 小時)	0.428 (在 16 小時)	19.5
		6 小時，TID	8.431 (在 6.08 小時)	0.563 (在 18 小時)	15.0
		8 小時，TID	8.352 (在 8.08 小時)	0.316 (在 24 小時)	26.4
游離伊洛前列素溶液	60 µg/kg	2 小時，每天 6 次	30.750 (在 2.08 小時)	低於 LLOQ ² (在 4 小時)	NA ³

1：P/T 比率 = C_{max}/C_{last} ，其中 C_{max} =至少二次劑量之間的最高穩態血漿濃度且 C_{last} =至少二次劑量之間的最低穩態血漿濃度。

2：低於定量下限(LLOQ=0.1 ng/mL)

3：不可得，因為在投藥後 2 小時無法偵測到 C_{last} 。

【0096】 實例3：脂質體曲前列環素組成物對健康人體中曲前列環素血漿濃度之影響

【0097】 吸入性脂質體曲前列環素組成物(102 µg遞送劑量)之人類PK曲線顯示，血漿曲前列環素濃度在投藥後8小時維持在0.12至0.26 ng/mL之間，並在投藥後12小時逐漸降低至0.02 ng/mL(第3A圖至第3D圖，量測資料)。因此，本發明之脂質體組成物可每天兩次(BID，每8、10及12小時)或每天三次(TID，每8小時)給予(第3A圖至第3D圖，模擬曲線)，以維持曲前列環素之治療性血漿濃度。

【0098】 相較於游離曲前列環素溶液在人類中之QID投藥時程(P/T比率=845)，在人類中脂質體曲前列環素組成物之BID或TID投藥時程產生較平緩的血漿曲線及較低之P/T比率(小於15)(參見表6)。

【0099】 第3E圖中游離Tyvaso(曲前列環素)溶液(54 µg/kg)之參考資料係摘自自己公佈的在健康志願者中進行之I期單次劑量遞增研究[*Drug Design, Development and Therapy* 2012: 6 19-28]，資料顯示在給藥後0.167小時達到較高的峰值血漿濃度(0.845 ng/mL)且在給藥後4小時降至100 pg/mL。第3E圖中游離Tyvaso(曲前列環素)溶液之模擬曲線係基於游離Tyvaso之參考資料估計，且該曲線與吸入性Tyvaso之處方資訊中所列之投藥時程相符，該投藥時程係計劃每4小時給予，每天4次(QID)。

【0100】 表6：在不同投藥時程下人體中脂質體曲前列環素組成物之P/T比率

配方	施加的劑量	時程	最高血中藥物濃度 (C _{max} (ng/mL))	最低血中藥物濃度 (C _{last} (ng/mL))	P/T 比率 ¹
脂質體曲前列環素組成物	102 µg	8 小時，BID	0.350 (在 9 小時)	0.115 (在 16 小時)	3.0
		10 小時，BID	0.303 (在 11 小時)	0.064 (在 20 小時)	4.7
		12 小時，BID	0.260 (在 12 小時)	0.021 (在 24 小時)	12.4
		8 小時，TID	0.350 (在 9 小時)	0.115 (在 24 小時)	3.0
游離 Tyvaso (曲前列環素) 溶液 ₂	54 µg	4 小時，QID	0.845 (在 0.167 小時)	0.001 (在 16 小時)	845

1：P/T 比率 = C_{max}/C_{last}，其中 C_{max}=至少二次劑量之間的最高穩態血漿濃度且 C_{last}=至少二次劑量之間的最低穩態血漿濃度。

2：自 *Drug Design, Development and Therapy* 2012:6 19-28 獲得的資料

【0101】 實例4：脂質體曲前列環素組成物在PH大鼠中之作用。

【0102】 在有意識但患有急性PH之大鼠中評估脂質體曲前列環素組成物之PK及PD曲線。包括生理食鹽水對照組以確定低氧誘發之PH大鼠的可靠性。生理食鹽水對照組中大鼠之PAP保持升高，持續12小時。

【0103】 根據先前描述之方法，PH大鼠接受6 µg/kg之游離曲前列環素溶液或6 µg/kg之脂質體曲前列環素組成物。

【0104】 接受游離曲前列環素溶液之PH大鼠顯示PAP之輕微降低。在投藥後0.5小時觀察到最大作用(PAP降低至79%之低氧基線值)且曲前列環素血漿濃度係約1 ng/mL。

【0105】 對於用脂質體曲前列環素組成物治療之PH大鼠，其PAP持續地低於用生理食鹽水或游離曲前列環素溶液治療之大鼠的PAP。較低之PAP(PAP降低至69%之低氧基線值)持續至投藥後12小時(第4A圖)。結果表明，相較於游離曲前列環素溶液，脂質體曲前列環素組成物更有效地誘導PH大鼠之肺動脈的血管舒張。

【0106】 在用脂質體曲前列環素組成物治療之PH大鼠中，PK/PD曲線資料顯示約0.1 ng/mL之曲前列環素血漿濃度使PAP降低至63%之低氧基線值。然而，用相同的曲前列環素血漿濃度(0.1 ng/mL)，以游離曲前列環素溶液治療之大鼠其PAP僅降低至83%之低氧基線值，參見第4A圖及第4B圖。對於相同的曲前列環素血漿濃度，游離曲前列環素溶液在降低PAP方面不如脂質體曲前列環素組成物有效。基於以上闡述之PAP降低效力定義，脂質體曲前列環素組成物的PAP降低效力比游離曲前列環素溶液之PAP降低效力高3-9倍(表7)。

【0107】 表7：脂質體曲前列環素組成物及游離曲前列環素溶液之PAP降低效力

樣品	施加的劑量	持續時間	PAP 降低之 AUC (h*%) ¹	血漿濃度之 AUC (h*ng/mL)	效力 ²
脂質體曲前列環素組成物	6 µg/kg	3 小時	80.89	1.17	69.1
		8 小時	270.17	1.25	216.1
		10 小時	339.69	1.53	222.0
		12 小時	414.73	1.77	234.3
游離曲前列環素溶液	6 µg/kg	3 小時	49.15	2.01	24.5

1. PAP 降低之 AUC=相對於時間的 PAP 降低曲線下面積。

2. 效力=PAP 降低之 AUC÷血漿濃度之 AUC。

【0108】 實例5：脂質體伊洛前列素組成物在PH大鼠中之作用。

【0109】 接受游離伊洛前列素溶液(2.5 µg/kg)之PH大鼠顯示PAP之輕微降低。在投藥後0.75小時觀察到最大作用(PAP減少至76%之低氧基線值)且伊洛前列素血漿濃度低於0.1 ng/mL(LLOQ)，參見第5A圖。

【0110】 用脂質體伊洛前列素組成物(2.5 µg/kg)治療之PH大鼠的PAP持續地較用生理食鹽水或游離曲前列環素溶液治療之大鼠的PAP低。較低之PAP(PAP降低至70%之低氧基線值)持續至投藥後4小時(第5A圖)。結果表明，脂質體伊洛前列素組成物有效地誘導PH大鼠中肺動脈之血管舒張。

【0111】 PK/PD曲線資料顯示，在用脂質體伊洛前列素組成物治療之PH大鼠中，接近0.1 ng/mL之血漿濃度使PAP降低至68.4%之低氧基線值，而用游離伊洛前列素溶液治療之大鼠中類似的伊洛前列素血漿濃度(低於LLOQ)看來不如脂質體對應物有效(使PAP降低至77.2%之低氧基線值)，參見第5A圖和第5B圖。基於以上闡述之PAP降低效力定義，脂質體伊洛前列素組成物的PAP降低效力比游離伊洛前列素溶液之PAP降低效力高3-5倍(參見表8)。

【0112】 表8：脂質體伊洛前列素及游離伊洛前列素溶液之PAP降低效力

樣品	施加的劑量	持續時間	PAP 降低之 AUC (h*%) ¹	血漿濃度之 AUC (h*ng/mL)	效力 ²
脂質體伊洛前列素組成物	2.5 µg/kg	2 小時	61.20	0.08 ³	765.0
		6 小時	177.35	0.36 ³	492.6
		8 小時	204.75	0.39 ³	525.0

游離伊洛前列素 溶液	2.5 µg/kg	2 小時	36.44	0.24	151.8
---------------	-----------	------	-------	------	-------

- 1. PAP 降低之 AUC=相對於時間的 PAP 降低曲線下面積。
- 2. 效力=PAP 降低之 AUC÷血漿濃度之 AUC。
- 3. 由於存在血漿中伊洛前列素之偵測限制，由獨立研究計算在較高劑量(60 µg/kg)下相對於時間之血漿濃度 AUC。在 2.5 µg/kg 劑量下之累積 AUC=在 60 µg/kg 劑量下之累積 AUCx(2.5/60)

【符號說明】

【0113】

無

【發明申請專利範圍】 110年11月9日修正本

【請求項1】 一種醫藥組成物，其包含：

懸浮於一外部介質中的一脂質體，該脂質體包含：

- (a) 一外部脂質雙層，其包含一第一磷脂質及一第二磷脂質之混合物，其中該第一磷脂質係磷脂醯膽鹼(PC)，該第二磷脂質係磷脂醯甘油(PG)或聚乙二醇(PEG)修飾之磷脂醯乙醇胺(PE)；以及
- (b) 一內部水性介質，其包含選自曲前列環素或伊洛前列素之一弱酸藥物及一碳酸氫鹽，使該內部水性介質之 pH 值係約 7 至 10 且使該外部介質之 pH 值小於 7，

其中在給予一個體該醫藥組成物至少 6 個小時後產生的一弱酸藥物血漿濃度峰谷比率(P/T 比率)係約 1 至約 100，以增強該弱酸藥物之效力及維持該弱酸藥物之治療作用至少 6 個小時。

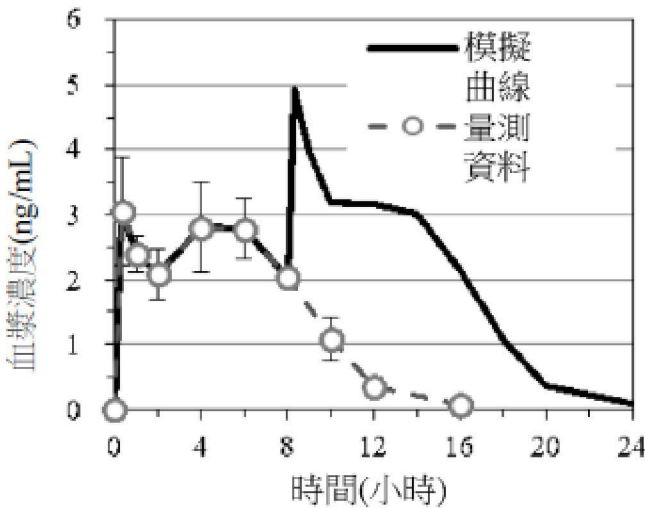
【請求項2】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該外部脂質雙層進一步包含選自由以下組成之群組的固醇：膽固醇、膽固醇六琥珀酸酯(cholesterol hexasuccinate)、麥角固醇(ergosterol)、羊毛固醇(lanosterol)及其組合。

【請求項3】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該弱酸藥物係伊洛前列素且該 P/T 比率係約 5 至約 40。

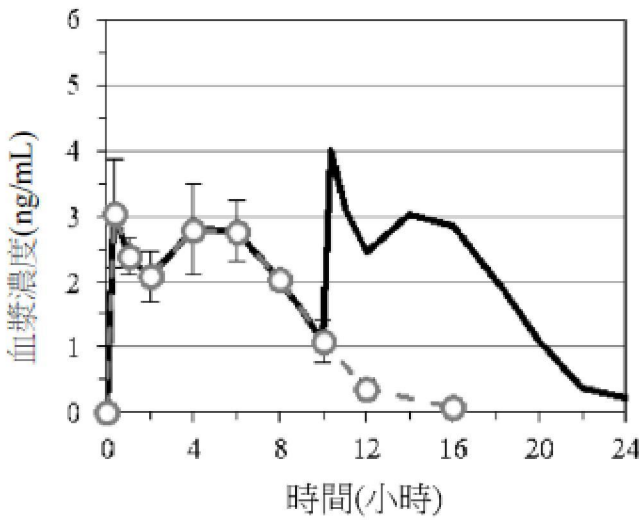
【請求項4】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該弱酸藥物係曲前列環素且該 P/T 比率係約 1 至約 20。

【請求項5】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該磷脂醯膽鹼(PC)係氫化大豆磷脂醯膽鹼(HSPC)。

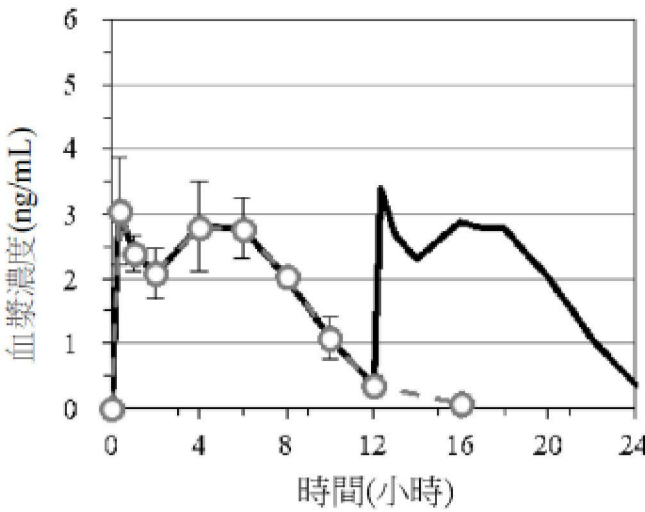
- 【請求項6】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該磷脂醯甘油(PG)係二硬脂醯基磷脂醯甘油(DSPG)。
- 【請求項7】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該聚乙二醇(PEG)修飾之磷脂醯乙醇胺(PE)係聚乙二醇二硬脂醯乙醇胺 (PEG-DSPE)。
- 【請求項8】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該弱酸藥物之效力比一游離弱酸藥物之效力高至少兩倍。
- 【請求項9】 一種如請求項 1 所述之醫藥組成物用於製備治療肺高壓的藥品之用途，包含對有此需要的個體至少每 6 小時施予該醫藥組成物，該醫藥組成物能夠增強該弱酸藥物之效力及維持該弱酸藥物之治療作用至少 6 個小時。
- 【請求項10】 如請求項 9 所述之用途，其中該醫藥組成物係一天給予一次、兩次或三次。
- 【請求項11】 如請求項 9 所述之用途，其中該醫藥組成物係藉由吸入給予。
- 【請求項12】 如請求項 11 所述之用途，其中在給予該醫藥組成物之後，維持約 1 至約 40 之弱酸藥物血漿濃度峰谷比率(P/T比率)約 1 小時至約 12 小時。
- 【請求項13】 如請求項 9 所述之用途，其進一步包含給予至少一種有效治療肺高壓之其他藥劑。



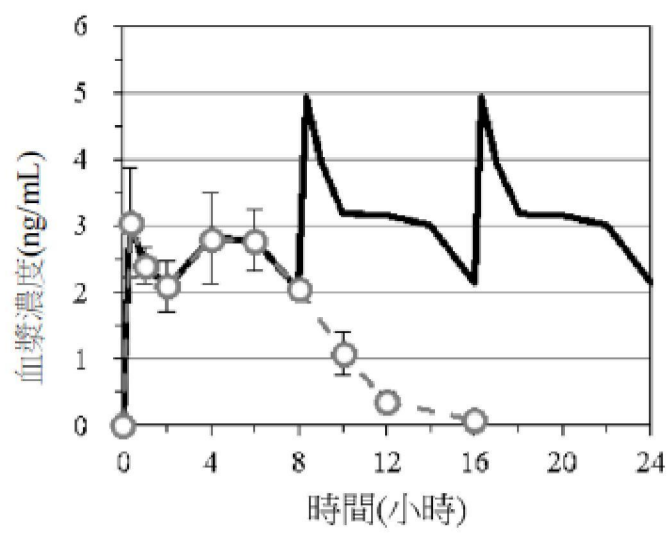
第 1A 圖



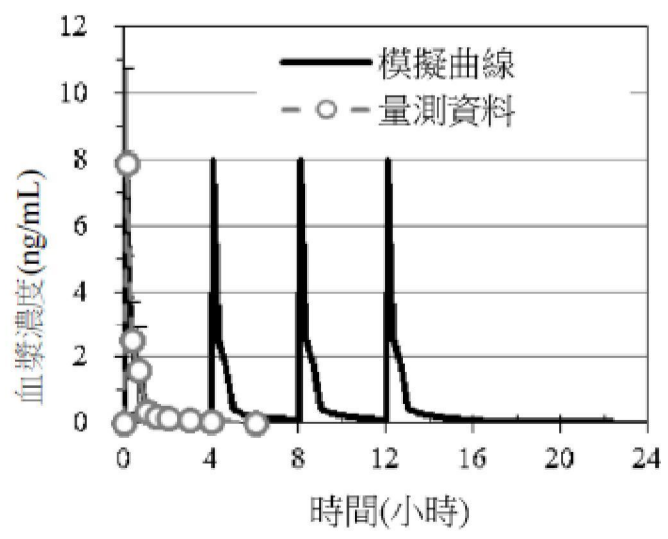
第1B圖



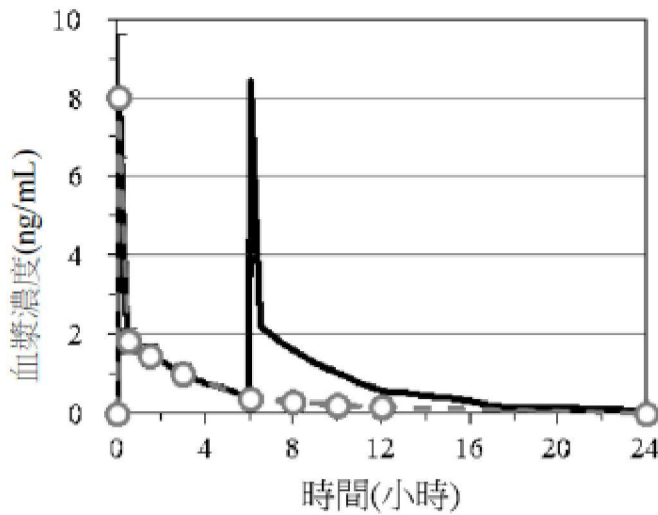
第1C圖



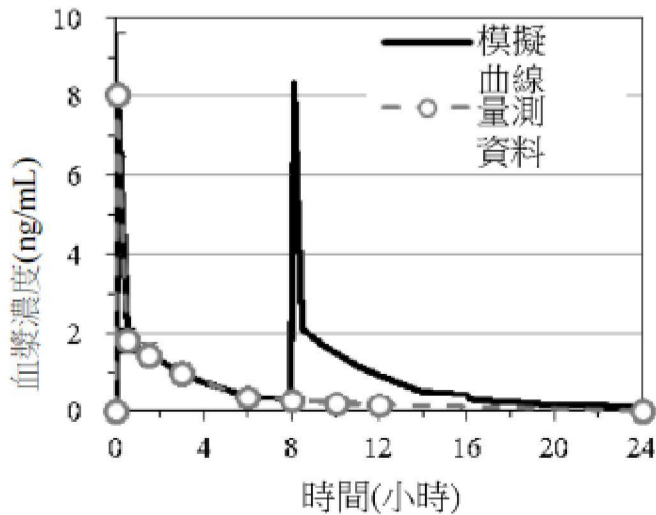
第1D圖



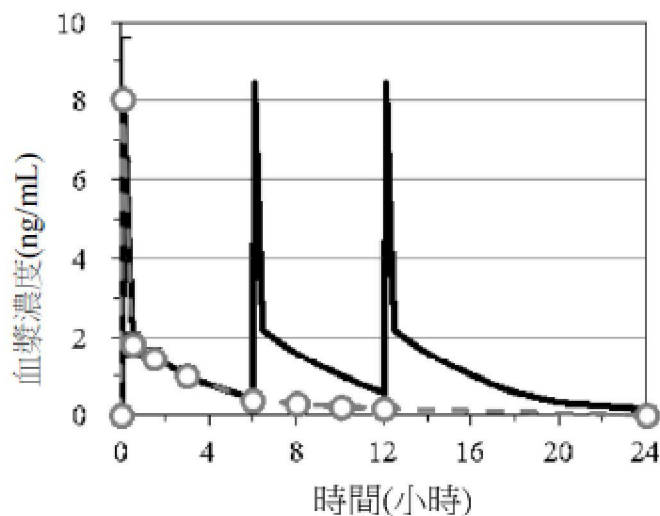
第1E圖



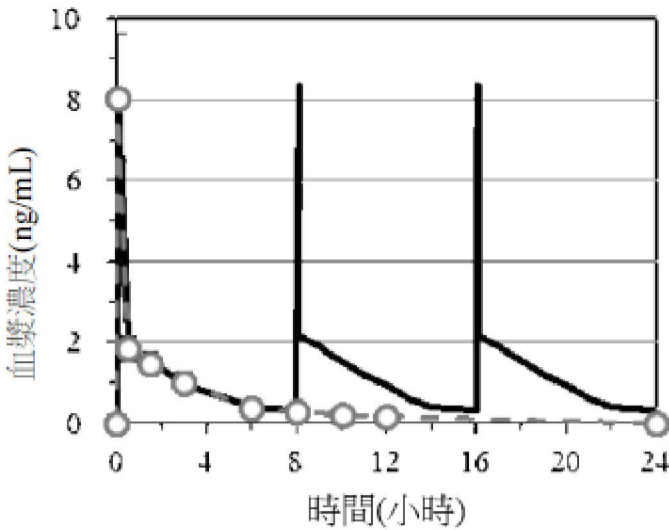
第2A圖



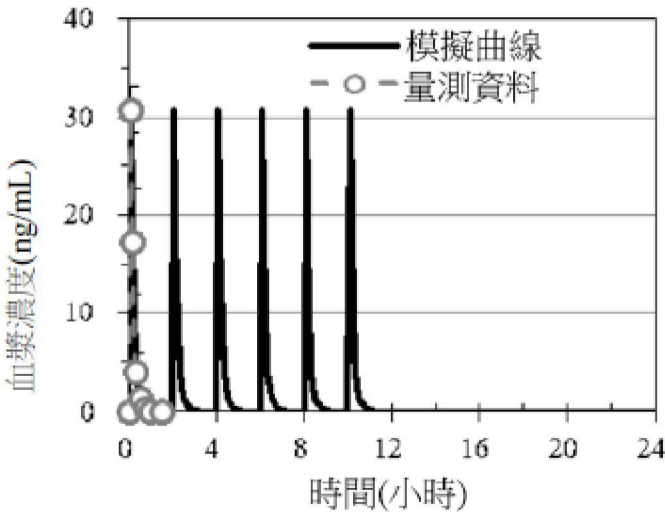
第2B圖



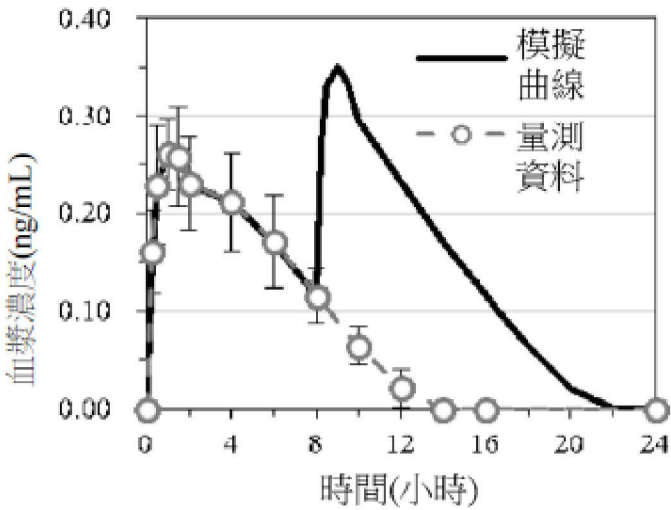
第2C圖



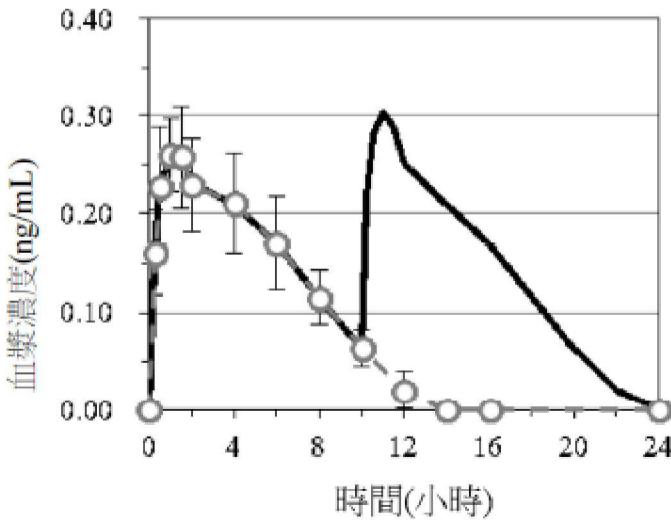
第2D圖



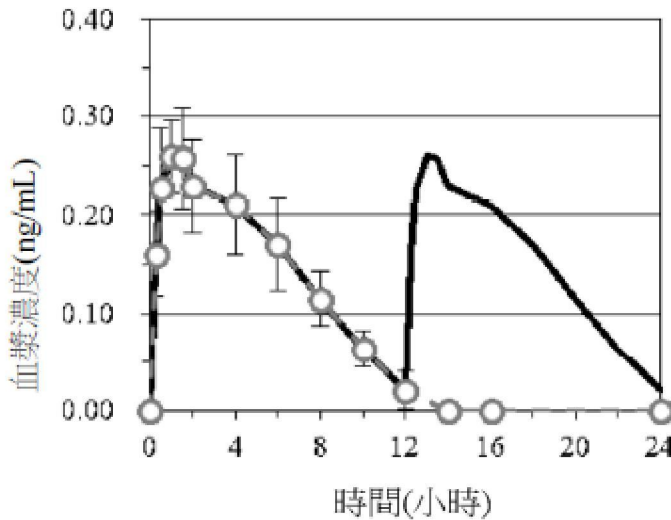
第2E圖



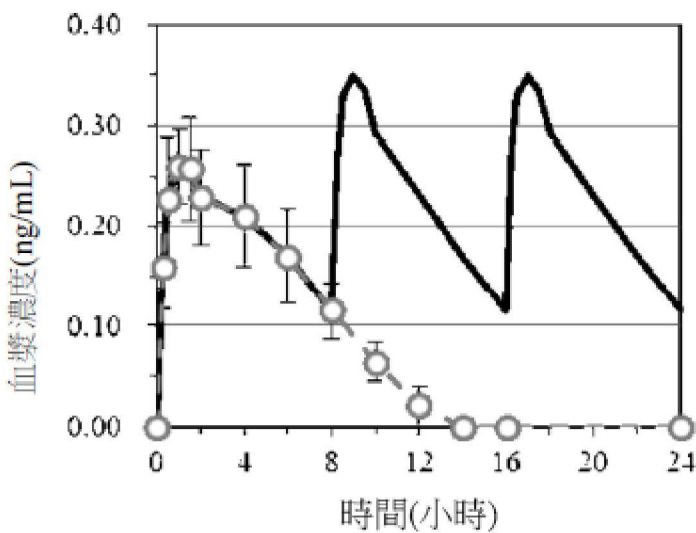
第3A圖



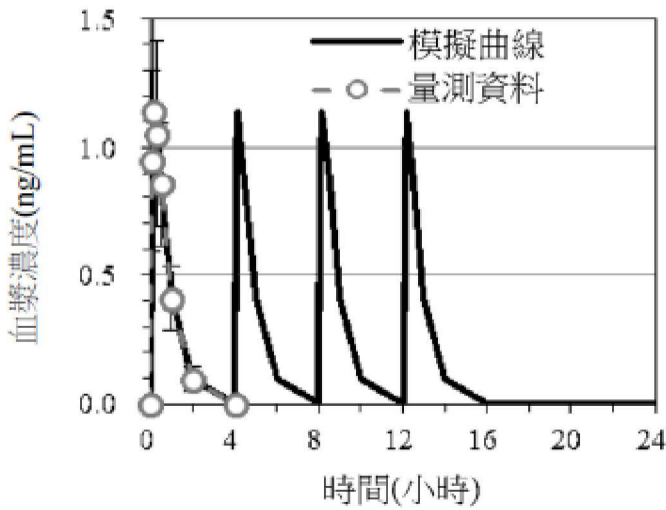
第3B圖



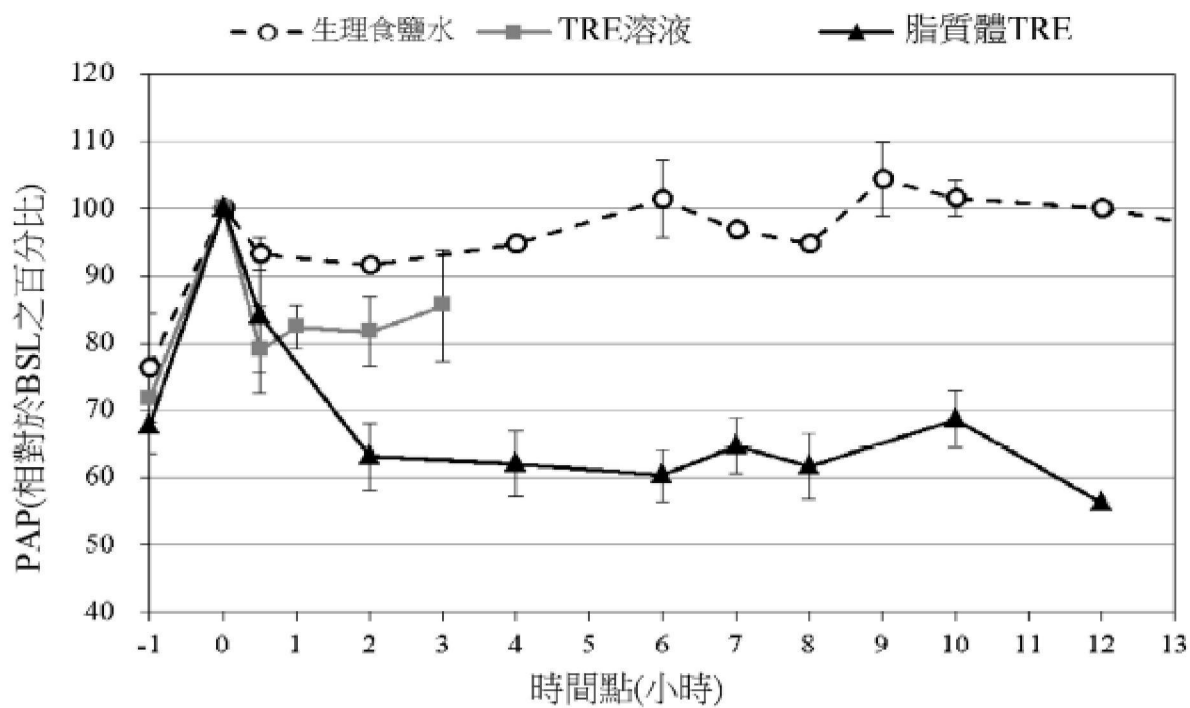
第3C圖



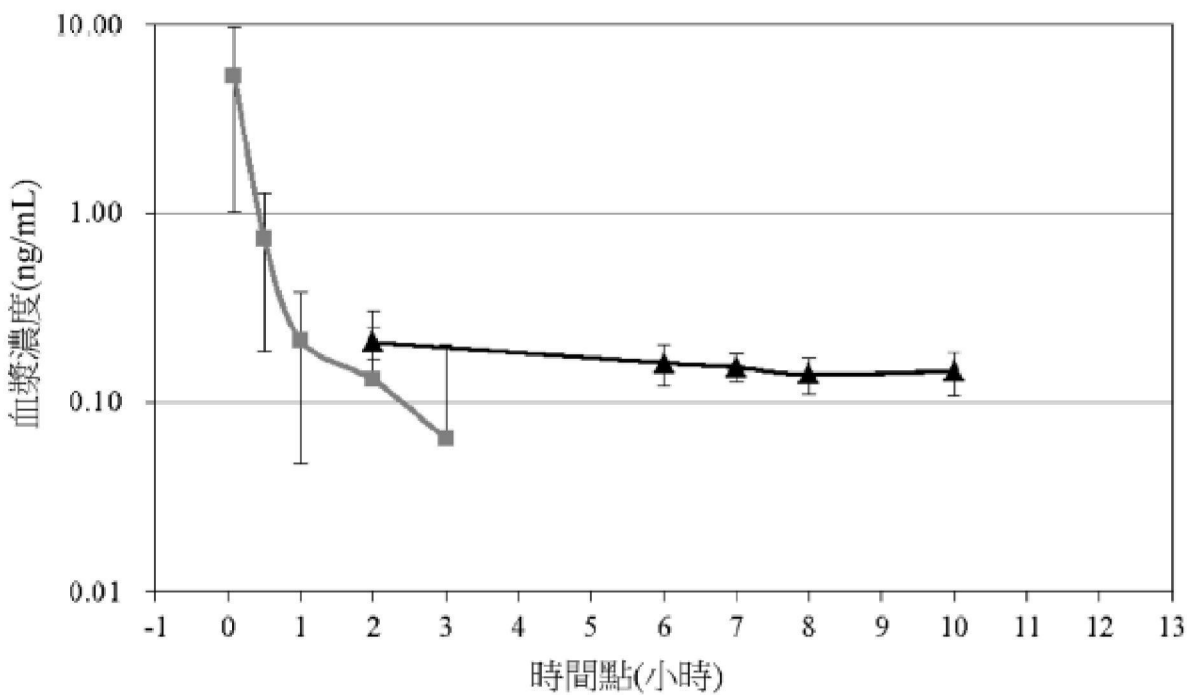
第3D圖



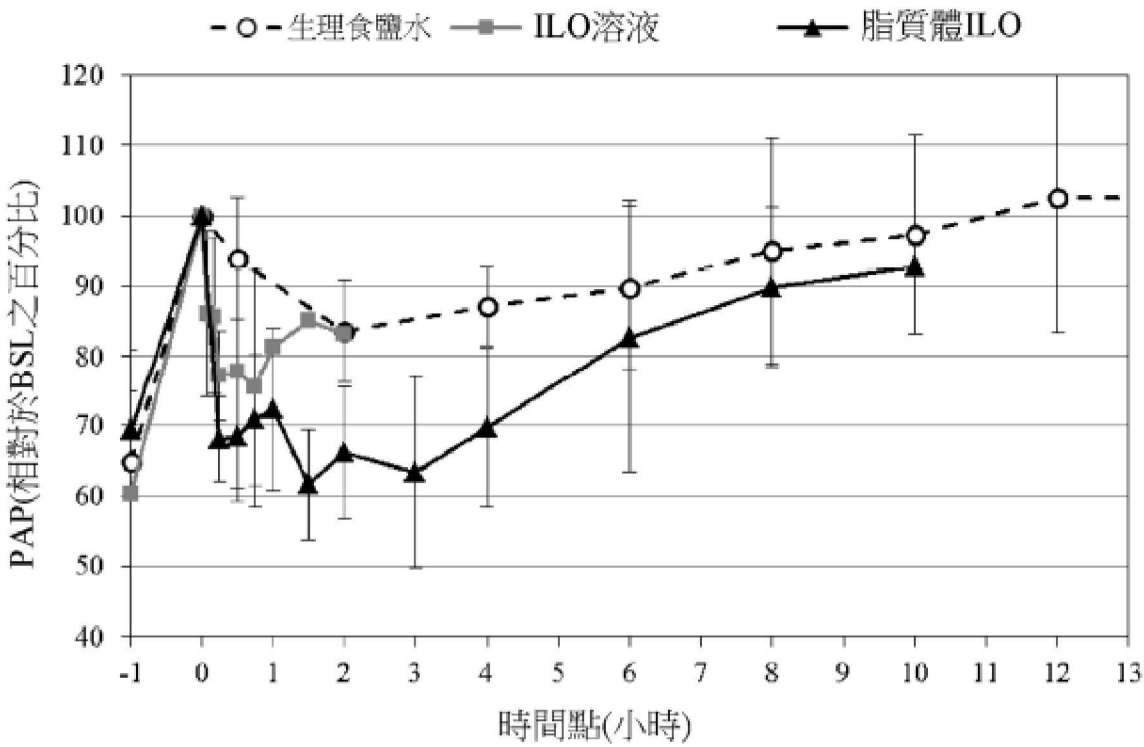
第3E圖



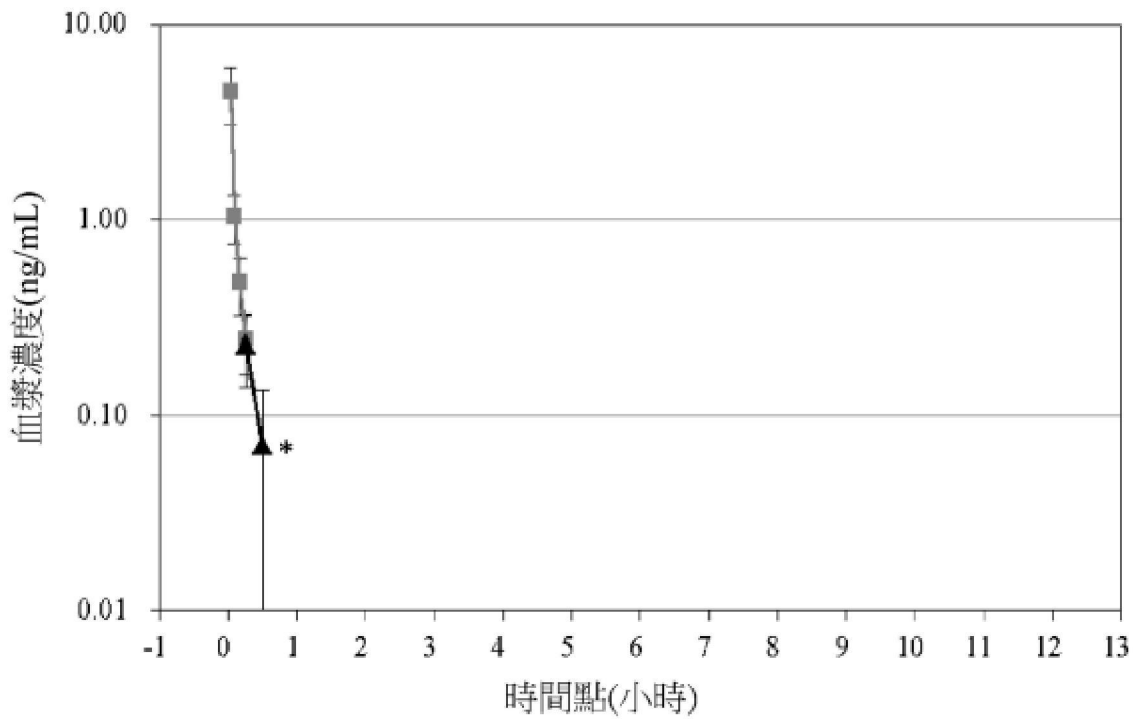
第4A圖



第4B圖



第5A圖



第5B圖