

發明專利說明書 200529885

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93136607

※申請日期：93.11.26

※IPC 分類：

A61K 9/16
A61P 31/10

一、發明名稱：(中文/英文)

抗真菌之口服劑形及其製備方法

ANTIFUNGAL ORAL DOSAGE FORMS AND THE METHODS FOR
PREPARATION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

印度商葛藍馬克製藥公司

GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD.

代表人：(中文/英文)

傑佛瑞 A 葛萊瑟

GLAZER, JEFFREY A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

印度蒙拜市布拉海迪賽路 22 號馬哈拉克斯米會館 B/2

B/2, MAHALAXMI CHAMBERS, 22, BHULABHAI DESAI ROAD,

MUMBAI 400 026, INDIA

國 籍：(中文/英文)

印度 INDIA

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1.安納迪 克理斯南

KRISHNAN, ANANDI

2.尼蘭杜 聖

SEN, NILENDU

3.凱維他 查杜卡

CHANDURKAR, KAVITA

4.史肯特 包斯萊

BHONSLE, SHIRKANT

國 籍：(中文/英文)

1.-4.均印度 INDIA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 印度；2003年11月28日；1231/MUM/2003

2.

☒ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年02月19日；10/781,997

2. 專利合作條約；2004年03月11日；PCT/US4/07669

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包括具有不佳溶解度之抗真菌劑的醫藥劑形。本發明之醫藥劑形進一步包含非球形顆粒，該等非球形顆粒不含有經塗覆核區域且可形成醫藥學上可接受的劑形。

【先前技術】

該等抗真菌劑僅微溶於水中之事實相當大地妨礙了有效的唑類抗真菌劑(例如伊曲康唑)之醫藥組合物之發展。伊曲康唑為一種用於治療真菌感染的合成三唑抗真菌劑，該等真菌感染例如麴菌病、芽生菌病、組織漿菌病及侷限於腳趾甲及手指甲之真菌感染(甲癬)。伊曲康唑為四種非對映異構體(兩個鏡像異構對)之1:1:1:1外消旋混合物，各非對映異構體均具有三個手性中心。其用以下命名表示：具有(±)-1-[(R*)-第二-丁基]-4-[對位-[4-[對位-[(2S*,4R*)-2-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基]苯基]-1-六氫吡嗪基]苯基]-Ä 2-1,2,4-三唑啉-5-酮或(±)-1-[(RS)-第二-丁基]-4-[對位-[4-[對位-[(2R,4S)-2-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基]苯基]-1-六氫吡嗪基]苯基]-Ä 2-1,2,4-三唑啉-5-酮之(±)-1-[(R*)-第二-丁基]-4-[對位-[4-[對位-[(2R*,4S*)-2-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基]苯基]-1-六氫吡嗪基]苯基]-Ä 2-1,2,4-三唑啉-5-酮混合物。

伊曲康唑之分子式為 $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ 且分子量為 705.64。其為不溶於水、微溶於醇且完全溶於二氯甲烷中的白色至微黃色粉末。在 pH 8.1 處其 pKa 為 3.70 (基於自甲醇溶液得到的值來推斷) 且 (正辛醇/水) 分配係數之對數為 5.66。

可將伊曲康唑溶解於二氯甲烷中且在受控乾燥條件下將其噴霧乾燥、流體化床粒化或離心粒化。此過程生成伊曲康唑之非晶系形式。亦可使用諸如二氯甲烷、氯仿、乙醇或甲醇之非水性溶劑以水溶性的、pH 獨立的聚合物來溶解伊曲康唑。該等溶劑存在問題，例如，二氯甲烷之有機揮發性雜質 [OVI] 限度是極其嚴格的。廣泛的加熱及乾燥步驟對將二氯甲烷之限度降低至推薦水平係必要的。已知二氯甲烷對健康有害。肝臟及皮膚亦易受來自二氯甲烷曝露之急慢性效應的影響。包括二氯甲烷在內的作為一類的氯代烴類一般對肝臟是有毒性的。

Gillis 等人之美國專利第 5,633,015 號揭示了一種珠粒形式之伊曲康唑及沙康唑的醫藥調配物。該等珠粒包含位於中心的、圓形或球形的核、塗膜及密封塗覆聚合物層。核直徑為約 600 至約 700 μm (25-30 篩目)。塗膜含有親水性聚合物 (諸如羥丙基甲基纖維素) 及藥物 (例如伊曲康唑及/或沙康唑)。將密封塗覆聚合物層施用於經藥物塗覆核以防止珠粒黏附，該黏附會產生伴隨降低溶解速率及生物可用性之不佳影響。該等珠粒將聚乙二醇 (PEG) (尤其為 PEG 20,000) 用作密封塗覆聚合物。

Francois 等人之美國專利第 5,707,975 號係關於用於口服

之調配物，其包含抗真菌活性成份、作為增溶劑的足量環糊精或其衍生物、作為散裝液態載劑的含水酸性介質及醇類共溶劑。該醫藥劑形於溶液上方包含最少體積的空氣，較佳為惰性氣體。當與用於口服之固態劑形比較時，吾人認為總體上液態劑形穩定性較差且存放期亦可較短。

Woo等人之美國專利第6,039,981號係關於一種伊曲康唑與磷酸之稠合混合物。該方法包括將混合物加熱到100至170°C之溫度。然而，在控制不同過程變數中的許多困難阻礙了該固態分散體的製造過程。

Namburi等人之美國專利第6,663,897號係關於一種調配伊曲康唑劑形之方法。將伊曲康唑及水溶性成膜聚合物溶解於經酸化乙醇溶液中，且將此溶液噴至珠粒上以得到具有塗膜的核，該塗膜包含水溶性聚合物及伊曲康唑。在本發明中，所用酸之莫耳濃度在1至3莫耳之範圍內且塗覆溶液為8重量%之溶液。

國際公開案第WO 01/85135號係關於一種方法，其中將伊曲康唑及pH獨立的水溶性聚合物溶解於諸如二氯甲烷、氯仿、乙醇或甲醇之溶劑的組合中。接著將其噴霧乾燥以得到細小粒子，接著將粒子壓製成合適劑形。此方法之不利之處在於涉及到大量潛在有害溶劑且可能對健康產生危害。

因此，在製造包括具有不佳溶解度之抗真菌劑的口服醫藥劑形中需要一種改良方法。另外，需要包括不含經塗覆核區域之非球形顆粒的改良劑形。

【發明內容】

本發明提供包括在水性介質中具有低溶解度之抗真菌活性醫藥成份的醫藥劑形。此外，本發明提供包括不含有經塗覆核區域之非球形顆粒的醫藥劑形。

本發明亦提供一種包含複數個非球形顆粒的醫藥組合物，其中該等顆粒不含有經塗覆核區域。在最佳實施例中，抗真菌活性醫藥成份係均勻地分佈在非球形顆粒中。

本發明之顆粒包含：抗真菌活性醫藥成份、膨化劑、崩解劑、黏合劑及酸。較佳地，抗真菌活性醫藥成份係選自由伊曲康唑、沙康唑、酮康唑、伏立康唑及氟康唑組成之群。

本發明之一態樣提供一種方法，其藉由將抗真菌活性醫藥成份溶解於醇、酸及純水中來製備醫藥劑形以投予有此需要的患者。將膨化劑與崩解劑及黏合劑混合。將此混合物與經溶解活性劑之溶液一起粒化以形成非球形顆粒。本發明之顆粒為非球形且不含有經塗覆核區域。另外，本發明之顆粒的一個優勢在於其不需要密封塗層。接著使該等非球形顆粒形成醫藥劑形，例如錠劑或膠囊。

本發明之活性醫藥成份(API)為抗真菌劑。本發明之抗真菌API較佳包括(但不限於)：伊曲康唑、沙康唑、酮康唑、伏立康唑及氟康唑。

在本發明之一較佳實施例中，抗真菌活性醫藥成份為伊曲康唑。吾人已知伊曲康唑在水性介質中具有不佳溶解度。然而，本發明將伊曲康唑溶解於乙醇、濃氫氯酸及純

水中。接著將其添加於甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及聚乙烯吡咯烷酮K25之混合物中或(替代性地)微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉及聚乙烯吡咯烷酮K25之混合物中。接著將混合物粒化，接著可使其形成不同的醫藥劑形。

本發明之另一態樣為醫藥學上可接受的劑形，其包含具有抗真菌活性醫藥成份、酸、膨化劑、崩解劑及黏合劑的非球形顆粒。

本發明之另一實施例提供製造包括活性醫藥成份之醫藥劑形的方法。

本發明之另一態樣為醫藥學上可接受的劑形，其包含包括活性抗真菌醫藥成份、酸、環糊精、膨化劑、第一崩解劑、第二崩解劑、第三崩解劑及黏合劑的非球形顆粒。該等三種崩解劑可為或可不為同種成份。

在本發明之另一態樣中，提供一種治療諸如麴菌病、芽生菌病、組織漿菌病及局限於腳趾甲及手指甲之真菌感染(甲癬)之真菌感染的方法。該方法包括將有效量的本發明之組合物投予有此需要的患者。

定義

本文所用之術語"治療("treating"或"treatment")"病況、失調症或病症意謂：(1)在可能受病況、失調症或病症困擾或易感染其但未感受到或未表現出來病況、失調症或病症之臨床或亞臨床症狀的哺乳動物中，預防或延遲於其中發展的病況、失調症或病症之臨床症狀之出現；(2)抑制病況、失調症或病症，即，阻止或降低疾病或其至少一種臨床或

亞臨床症狀的發展；或者(3)減輕疾病，即，引起病況、失調症或病症或其至少一種臨床或亞臨床症狀的消退。對所要治療之受檢者的益處在統計學上很顯著或至少可為患者或醫生所察覺。

本文所用之術語"治療有效量"意謂當投予哺乳動物以治療病況、失調症或病症時，足以實現該種治療的化合物之含量。"治療有效量"視化合物、疾病及其嚴重程度以及所要治療之哺乳動物的年齡、體重、身體條件及反應性而不同。

本文所用之術語"傳遞"意謂提供宿主體中特定部位治療有效量之活性成份，從而在特定部位引起活性成份的治療上有效之血液濃度。例如，以局部性或全身性投與活性成份能達到此目的。

"醫藥學上可接受的"意謂在合理醫學判斷之範疇內，適於與人及低等動物之組織接觸使用，且不具毒性、刺激性、過敏反應及其類似特性，具合理性益處/風險比率，且可有效用於其預期用途的彼等鹽及酯。代表性酸加成鹽包括：氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、抗壞血酸鹽、葡糖庚酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽及其類似物。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鈣鹽、鉀鹽及鎂鹽及其類似物。

本文所用之術語"受檢者"或"患者"或"宿主"係指哺乳動物，較佳為人。

本文中所用之術語"抗氧化劑"意欲意謂可抑制氧化作用，因而用於預防由氧化過程所引起之製劑變質的藥劑。該等化合物包括(以實例說明之且不限於)：抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸鹽、維生素E、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、次磷酸、單硫代甘油、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲醛合次硫酸氫鈉、金屬亞硫酸氫鈉及普通熟習此項技術者已知之其它該等物質。

本文所用之術語"緩衝劑"意欲意謂在稀釋或添加酸或鹼時用於對抗pH變化的化合物。該等化合物包括(以實例說明之且不限於)：偏磷酸鉀、磷酸鉀、單鹼式乙酸鈉及無水與脫水檸檬酸鈉以及普通熟習此項技術者已知之其它該等材料。

本文所用之術語"甜味劑"意欲意謂用於賦予製劑甜味的化合物。該等化合物包括(以實例說明之且不限於)：阿斯巴甜(aspartame)、右旋糖、甘油、甘露醇、糖精鈉、山梨醇、蔗糖、果糖及普通熟習此項技術者已知之其它該等材料。

本文所用之術語"黏合劑"意欲意謂用於在錠劑成粒作用中引起粉末粒子黏附的物質。該等化合物包括(以實例說明之且不限於)：阿拉伯樹膠褐藻酸、黃蓍膠、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯烷酮、可壓縮糖(例如NuTab)、乙基纖維素、明膠、液態葡萄糖、甲基纖維素、帕維酮(povidone)、預膠凝化澱粉及其組合以及普通熟習此項技術者已知之其它該

等材料。

當需要時，本發明中可包括其它的黏合劑。例示性黏合劑包括非水性溶劑中的澱粉、聚乙二醇、瓜耳膠、多醣、膨潤土、糖、轉化糖、聚羥亞烴 (PLURONIC™ F68、PLURONIC™ f127)、膠原蛋白、白蛋白、纖維素、其組合以及其類似物。其它的黏合劑包括(例如)：聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚丙烯共聚物、聚乙烯酯、聚乙烯山梨聚糖酯、聚氧化乙烯、微晶纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、其組合以及普通熟習此項技術者已知之其它該等材料。

本文所用之術語"稀釋劑"或"填充劑"意欲意謂在錠劑及膠囊製備中用作填充劑以產生所要的體積、流動性質及壓縮特徵的惰性物質。該等化合物包括(以實例說明之且不限於)：二鹼式磷酸鈣、高嶺土、蔗糖、甘露醇、微晶纖維素、粉末狀纖維素、沉澱碳酸鈣、山梨醇、澱粉、其組合以及普通熟習此項技術者已知之其它該等材料。

本文所用之術語"滑動劑"意欲意謂用在錠劑及膠囊調配物中以改良錠劑壓縮過程中之流動性質及用以產生抗結塊效應的藥劑。該等化合物包括(以實例說明之且不限於)：矽膠、矽酸鈣、矽酸鎂、矽水凝膠、玉米澱粉、滑石粉、其組合以及普通熟習此項技術者已知之其它該等材料。

本文所用之術語"潤滑劑"意欲意謂用在錠劑調配物中以降低錠劑壓縮過程中之摩擦的物質。該等化合物包括(以實例說明之且不限於)：硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、硬脂酸、硬脂酸鋅、其組合以及普通熟習此項技術者已知之其

它該等材料。

本文所用之術語"崩解劑"意欲意謂用在固體劑形中以促進固體塊分裂成更易分散或溶解的較小粒子的化合物。例示性崩解劑包括(以實例說明之且不限於)：澱粉(例如玉米澱粉、土豆澱粉、其預膠凝化及經改質漿化物、甜味劑、黏土(例如膨潤土)、微晶纖維素(例如 Avicel™)、卡修(carsium)(例如 Amberlite™)、褐藻酸鹽、乙醇酸澱粉鈉、膠(例如瓊脂、瓜爾膠、刺槐豆膠、刺梧桐膠、果膠、黃蓍膠)、其組合以及普通熟習此項技術者已知之其它該等材料。

本文所用之術語"濕潤劑"意欲意謂用於輔助得到固體粒子與液體之間之緊密接觸的化合物。例示性濕潤劑包括(以實例說明之且不限於)：明膠、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、阿拉伯樹膠、膽固醇、黃蓍膠、硬脂酸、氯苄烷銨、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、十六醇硬脂醇、聚西托醇(cetomacrogol)乳化蠟、山梨聚糖酯、聚氧化乙烯烷基醚(例如，諸如聚西托醇1000之聚乙二醇醚)、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、聚氧化乙烯山梨聚糖脂肪酸酯(例如 TWEEN™)、聚乙二醇、聚氧化乙烯硬脂酸酯膠狀二氧化矽、磷酸鹽、十二烷基硫酸鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、非晶質纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。泰洛沙泊(tyloxapol)(烷基芳基聚醚醇類型之非離子性液態聚合物，亦稱作超級酮(superinone)或曲通(triton))為另一種適用的濕潤劑，其組合

及其它該等材料均為一般熟習此項技術者所知。

在Howard C. Ansel等人的Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999年第7版)；Alfonso R. Gennaro等人的Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000年第20版)；以及A. Kibbe的Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000年第3版)中詳細描述了大部分的此等賦形劑，該等文獻以引用的方式併入本文中。

【實施方式】

本發明係關於製造包括抗真菌活性醫藥成份之口服醫藥劑形的方法。本發明包括用於溶解抗真菌劑(已知其中的一些是難溶的)之改良方法。其亦考慮到包括抗真菌劑之改良劑形。

本發明亦提供包含複數個非球形顆粒的醫藥組合物，其中該等顆粒不含有經塗覆核區域。在最佳實施例中，抗真菌活性醫藥成份係均勻地分佈在非球形顆粒中。

本發明之顆粒包含：抗真菌活性醫藥成份、膨化劑、崩解劑、黏合劑及酸。抗真菌活性醫藥成份較佳係選自由伊曲康唑、沙康唑、酮康唑、伏立康唑及氟康唑組成之群。

在本發明之一實施例中，提供一種包括具有抗真菌活性醫藥成份、酸、膨化劑、崩解劑及黏合劑之非球形顆粒的醫藥劑形。本發明之較佳劑形包括(但不限於)：錠劑、膠囊及囊片。

本發明之活性醫藥成份為抗真菌劑。本發明之抗真菌API較佳包括(但不限於)：伊曲康唑、沙康唑、酮康唑、伏立康

唑及氟康唑。本發明之較佳抗真菌活性醫藥成份為伊曲康唑。較佳使用具有小於約50微米之粒度的微粉化API形式，其中約90%的粒度分佈低於50微米。此允許微粉化API溶解更快。其亦允許API批次中更高的均勻性。由本發明形成的顆粒係非均勻性及非球形的，或者其具有不規則或不確定的形狀或結構。

本發明之較佳濃酸為濃氫氯酸[HCl]。抗真菌劑與濃氫氯酸之莫耳比率可為約1:3.5。更佳地，本發明之氫氯酸為含有36-38重量%之HCl的HCl U.S.P.。氫氯酸分子量為36.5。濃氫氯酸作為具有刺激性氣味的清澈/無色、冒煙的氯化氫水溶液存在。其功能類別為酸化劑，例如參見Raymond C. Rowe等人的Handbook of Pharmaceutical Excipients第三版，其以引用的方式併入本文中。抗真菌劑在單獨的氫氯酸中係不溶的。

本發明之較佳醇為乙醇。乙醇與濃氫氯酸及純水組合以形成用於溶解抗真菌API的乙醇酸介質。乙醇在醫藥調配物中為常用溶劑，但伊曲康唑在乙醇中之溶解性不佳。在本發明所使用的濃度處，單獨的此量不足以溶解藥物。對於待溶解之抗真菌劑使用經酸化乙醇係必要的。

本發明使用乙醇酸來溶解抗真菌劑，但不使用水溶性聚合物作為主要組份。另外，本發明使用佔最終組合物約50至約70重量%之水溶性單體(較佳為甘露醇)來溶解抗真菌API。可將抗真菌API溶解於醇、濃酸及純水中。

可自溶解之抗真菌活性劑溶液分別製備膨化劑、崩解劑

及黏合劑之混合物。本發明之較佳膨化劑為甘露醇。更佳為D-甘露醇。其為與甘露醇相關的六元醇且與山梨醇異構。其為不具有成膜性質的水溶性單體。在錠劑及膠囊中其係用作甜味劑及稀釋劑。在本發明中其係用作膨化劑，且其亦具有抗真菌API之溶解度增強劑之性質。

另一較佳膨化劑為微晶纖維素。微晶纖維素為經純化的部分解聚之纖維素。其為親水性的水不溶性聚合物且不具有成膜性質。在本發明中，其作用係作為活性成份之膨化劑。

本發明之較佳崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉。交聯羧甲纖維素鈉為羧甲基纖維素鈉之交叉聯結聚合物。其為親水性的水不溶性聚合物，其在醫藥製劑中用作崩解劑。本發明中之交聯羧甲纖維素鈉不具有成膜性質。

本發明之較佳黏合劑為聚乙烯吡咯烷酮(PVP)，且更佳黏合劑為PVP K25。聚乙烯吡咯烷酮為主要包含直鏈1-乙烯基-2-吡咯烷酮基團的合成聚合物。聚合程度導致各種分子量的聚合物。PVP K25之分子量為約30,000單元。在本發明中，抗真菌劑與PVP K25之重量比為約1:0.12或約10:1.2。在此含量下，其所起之作用不是作為成膜劑或溶解度增強劑，而是作為顆粒形成中的黏合劑。在本發明中，伊曲康唑之重量百分比比較佳為約21.74%且親水性的水溶性聚合物之重量百分比為約2.6%。在此等濃度下，聚合物不具有成膜性質。相反，其作用係在顆粒形成中作為黏合劑。

本發明之另一實施例提供包括抗真菌活性醫藥成份、

酸、環糊精、膨化劑、第一崩解劑、第二崩解劑、第三崩解劑及黏合劑的醫藥學上可接受的劑形。該等第一、第二及第三崩解劑可為或可不為同種成份。

根據本發明，較佳環糊精可選自由 γ -環糊精、 β -環糊精及其衍生物組成之群。更佳地，本發明之環糊精為羥丙基- β -環糊精(HP3- β -CD)。HP- β -CD屬於環糊精類，其為含有至少6個與 $\alpha(1\rightarrow4)$ 葡糖苷鍵連接的D-(+)-吡喃型葡萄糖單元的環狀寡糖。該 β -環糊精含有7個葡萄糖單元。按照其通常定義，聚合物為由連接在一起(通常為一直線，類似於繩上之串珠)之重複化學單元(基體)組成的大分子。各"基體"通常係由超過5個且低於500個原子組成。當有超過約500個"基體"黏在一起時應用單詞"聚合物"。聚合分子不具有明確界定的分子量。本文所用HP3- β -CD之分子量為1309。本發明之HP3- β -CD不是聚合物且不具有成膜性質。

本發明之較佳崩解劑為克洛帕維酮(crospovidone)。克洛帕維酮為白色、自由流動、可壓縮的粉末，其為交叉聯結之N-乙烯基-2-吡咯烷酮之合成性同質聚合物。

本發明之較佳潤滑劑為硬脂酸鎂。硬脂酸鎂為常用的潤滑劑。其在約0.5%至約5%之濃度下發揮作用，儘管最好係在最低有效濃度下使用。過度摻合硬脂酸鎂會造成壓製問題。

本發明方法及醫藥劑形可進一步包括醫藥學上可接受的賦形劑、黏合劑、滑動劑、潤滑劑及/或稀釋劑、填充劑(例如乳糖、澱粉、葡萄糖、蔗糖、甘露醇及矽酸)、潤滑劑(例

如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉)及其混合物。本發明之方法及醫藥劑形亦可含有其它必需的醫藥學上可接受的賦形劑。本發明中所使用的醫藥學上可接受的賦形劑包括通常用於口服固態劑形之醫藥技術中之填充劑、滑動劑及潤滑劑。本文所用之填充劑為惰性填充劑，且可為選自通常在用於口服固態劑形之醫藥技術中使用的填充劑的水溶性或水不溶性填充劑。實例包括個別的碳酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、微晶纖維素、單糖、二糖、多羥醇、蔗糖、右旋糖、乳糖、果糖、甘露醇、山梨醇、或其混合物，及其類似物或其混合物。

在本發明之一實施例中，將抗真菌活性醫藥成份溶解於濃酸、醇及純水中。亦組合膨化劑、崩解劑及黏合劑之混合物。接著將此混合物與經溶解活性抗真菌劑之溶液一起粒化。所得顆粒可用於形成可接受的醫藥劑形，例如，填入膠囊或壓製成錠劑。藉由遵從此方法，純水及乙醇將不會出現在最終產物中。

將抗真菌活性醫藥成份溶解於濃酸、醇及純水之混合物中以得到15-35重量%的活性醫藥成份溶液。溶劑的此種混合有助於減輕活性成份之不佳溶解度。例如，伊曲康唑難以溶解於單獨的該等溶劑中之任何一種，然而，當將該等溶劑組合時，伊曲康唑更易溶解。

在本發明之一較佳實施例中，將伊曲康唑溶解於乙醇、濃氫氯酸(37%)及純水之混合物中。將甘露醇-D添加於交聯羧甲纖維素鈉及PVP K25中，且充分混合。接著利用流體化

床粒化機藉由頂部噴霧技術以經溶解活性劑將此混合物粒化。接著可將所得顆粒直接填入膠囊或壓製成錠劑。

在另一較佳實施例中，將伊曲康唑溶解於乙醇、濃氫氯酸(37%)及純水之混合物中。將微晶纖維素添加於交聯羧甲纖維素鈉及PVP K25中，且充分混合。接著利用流體化床粒化機藉由頂部噴霧技術以經溶解活性劑將此混合物粒化。接著可將所得顆粒直接填入膠囊或壓製成錠劑。

在本發明之另一實施例中，將環糊精添加於經溶解活性劑溶液中。更特定地，將抗真菌活性醫藥成份溶解於濃酸、醇及純水之混合物中以形成經溶解活性劑溶液。將環糊精溶解於純水中。將環糊精溶液添加於該經溶解活性劑溶液中，並將其混合在一起。將膨化劑、崩解劑及黏合劑混合在一起。接著將此混合物添加於經溶解活性劑溶液中以形成非球形顆粒。可將崩解劑及潤滑劑添加於該等顆粒中。

在本發明之一較佳實施例中，將伊曲康唑溶解於乙醇、濃氫氯酸(37%)及純水之混合物中。將HP3- β -CD溶解於純水中。接著將HP3- β -CD溶液添加於經溶解活性劑溶液中並充分混合。將微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、克洛帕維酮或交聯羧甲纖維素鈉與克洛帕維酮之1:1比率混合物及PVP K25混合在一起。接著利用流體化床粒化機藉由頂部噴霧技術以經溶解活性劑將此混合物粒化。將克洛帕維酮、第二崩解劑及硬脂酸鎂一起添加於非球形顆粒中且接著進行滾筒壓製。接著將經滾筒壓製之塊狀物定型且研磨。然後將克洛帕維酮、第三崩解劑添加於彼等顆粒中，並將該

等顆粒填入膠囊或壓製成錠劑。

在本發明之另一實施例中，藉由將有效量的本發明之組合物投予有此需要的患者而涵蓋一種治療真菌感染之方法，該真菌感染例如麴菌病、芽生菌病、組織漿菌病及局限於腳趾甲及手指甲的真菌感染(甲癬)。

提供以下實例以使熟習此項技術者能將本發明付諸實踐，且其僅係例示本發明。不應認為該等實例限制申請專利範圍之範疇。

實例 1

表 1 列出在實例 1 中所使用的配方

表 1：定量配方

序號	成份	每劑量中之數量(mg)	重量%
1.	伊曲康唑	100	21.74
2.	甘露醇	302	65.65
3.	交聯羧甲纖維素鈉	46.0	10.0
4.	聚乙烯吡咯烷酮K25	12.0	2.60
5.	濃氫氯酸[37%]	0.0415 ml [0.04897 g 48.97 mg]	與藥物之莫耳 比1:3.5莫耳
6.	乙醇*	-	-
7.	純水*	-	-
	總計	460.0	

*不出現在最終產物中。

本發明之簡要程序：

1. 將伊曲康唑溶解於乙醇、濃氫氯酸(37%)及純水之混合物中。

2. 一起添加甘露醇、交聯羧甲纖維素鈉及聚乙烯吡咯烷酮K25並充分混合。

3. 將步驟2之成份充分混合，且接著利用流體化床粒化機藉由頂部噴霧技術以步驟1之溶液將其粒化。

4. 可將如此得到的顆粒直接填入膠囊或壓製成錠劑。

實例 2

表2列出在實例2中使用的配方

表2：定量配方

序號	成份	每劑量中之數量(mg)	重量%
1.	伊曲康唑	100	21.74
2.	微晶纖維素	302	65.65
3.	交聯羧甲纖維素鈉	46.0	10.0
4.	聚乙烯吡咯烷酮K25	12.0	2.60
5.	濃氫氯酸[37%]	0.0415 ml [0.04897 g 48.97 mg]	與藥物之莫耳 比1:3.5莫耳
6.	乙醇*	-	-
7.	純水*	-	-
	總計	460.0	

*不出現在最終產物中。

本發明之簡要程序：

1. 將伊曲康唑溶解於乙醇、濃氫氯酸(37%)及純水之混合物中。

2. 一起添加微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉及聚乙烯吡咯烷酮K25並充分混合。

3. 將步驟2之成份充分混合，且接著利用流體化床粒化機

藉由頂部噴霧技術以步驟1之溶液將其粒化。

4. 可將如此得到的顆粒直接填入膠囊或壓製成錠劑。

實例3

表3列出在實例3中使用的配方

表3：定量配方

序號	成份	每劑量中之數量(mg)	重量%
1.	伊曲康唑	100.0	20.39
2.	微晶纖維素	135.0	27.53
3.	交聯羧甲纖維素鈉/ 克洛帕維酮	46.0	9.38
4.	羥丙基- β -環糊精	167.0	34.05 (與藥物之莫耳 比1:0.9莫耳)#
5.	聚乙烯吡咯烷酮K25	12.0	2.45
6.	克洛帕維酮	28.1	5.73
7.	濃氫氯酸[37%]	0.0415 ml [48.97 mg]	與藥物之莫耳 比1:3.5莫耳
8	乙醇*	-	-
9	純水*	-	-
	總計	490.4	

#所使用之HP3- β -CD的分子量為1309。

*不出現在最終產物中。

本發明之簡要程序：

1. 將伊曲康唑溶解於乙醇、濃氫氯酸(37%)及純水之混合物中。

2. 將羥丙基- β -環糊精溶解於足量的純水中。

3. 將步驟1及步驟2之溶液混合在一起並充分攪拌。

4. 一起添加微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉/克洛帕維酮

及聚乙炔吡咯烷酮K25並充分混合。

5. 將步驟4之成份充分混合且接著利用流體化床粒化機藉由頂部噴霧技術以步驟3之溶液將其粒化。

6. 將克洛帕維酮及硬脂酸鎂一起添加於該等顆粒中且接著進行滾筒壓製。

7. 接著將經滾筒壓製之塊狀物定型/研磨。

8. 接著將克洛帕維酮添加於步驟7之顆粒中。

9. 接著將顆粒填入膠囊。

與Sporanox[®]相比之活體外溶解概況

表4給出了實例1、實例2、實例3之產物及Sporanox[®] (可自Janssen Pharmaceutica Products of Titusville, NJ獲得之市售伊曲康唑形式)之相比較的活體外溶解概況。

裝置：USP型號2

RPM：100

介質：900 ml 37°C 之無酶人造胃液(SGF)

表4：相比較的溶解概況

時間 (分鐘)	%溶解的伊曲康唑			
	Sporanox (B.No. 2JG256)	實例1	實例2	實例3
15	27	4	42	55
30	48	28	62	83
45	66	49	73	89
60	79	61	77	93

五、中文發明摘要：

本發明係關於包括具有不佳溶解度之抗真菌劑的醫藥劑形。本發明之醫藥劑形進一步包含非球形顆粒，該等非球形顆粒不含有經塗覆核區域，且可形成醫藥學上可接受的劑形。該等抗真菌活性醫藥成份包括伊曲康唑 (itraconazole)、沙康唑 (saperconazole)、酮康唑 (ketoconazole)、伏立康唑 (voriconazole) 及氟康唑 (fluconazole)。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含複數個非球形顆粒，該等非球形顆粒包含：

- a. 抗真菌活性醫藥成份；
- b. 膨化劑；
- c. 至少一種崩解劑；
- d. 至少一種黏合劑；及
- e. 酸，

其中該抗真菌活性醫藥成份係均勻地分佈在非球形顆粒中，且該等非球形顆粒不含有經塗覆核區域。

2. 如請求項1之組合物，其中該組合物為選自由錠劑、膠囊及囊片組成之群的醫藥學上可接受劑形。
3. 如請求項1之組合物，其中該抗真菌活性醫藥成份係選自由伊曲康唑(itraconazole)、沙康唑(saperconazole)、酮康唑(ketoconazole)、伏立康唑(voriconazole)及氟康唑(fluconazole)組成之群。
4. 如請求項1之組合物，其中該膨化劑係選自由甘露醇及微晶纖維素組成之群。
5. 如請求項1之組合物，其中該崩解劑係選自至少一種之交聯羧甲纖維素鈉、克洛帕維酮或乙醇酸澱粉鈉。
6. 如請求項1之組合物，其中該崩解劑包含交聯羧甲纖維素鈉與克洛帕維酮之混合物。
7. 如請求項1之組合物，其中該黏合劑係選自至少一種之聚乙烯吡咯烷酮或聚乙炔吡咯烷酮K25。

8. 如請求項1之組合物，其中該酸為氫氯酸。
9. 如請求項1之組合物，其中該等非球形顆粒進一步包含環糊精。
10. 如請求項9之組合物，其中該環糊精為羥丙基- β -環糊精。
11. 如請求項1之組合物，其中該等非球形顆粒進一步包含第二崩解劑。
12. 如請求項11之組合物，其中該第二崩解劑係選自至少一種之克洛帕維酮、交聯羧甲纖維素鈉或乙醇酸澱粉鈉。
13. 如請求項11之組合物，其中該等非球形顆粒進一步包含第三崩解劑。
14. 如請求項13之組合物，其中該第三崩解劑係選自至少一種之克洛帕維酮、交聯羧甲纖維素鈉或乙醇酸澱粉鈉。
15. 一種治療真菌感染之方法，其包含投與有此需要患者治療有效量之如請求項1之組合物。
16. 一種包含複數個非球形顆粒之醫藥組合物，該等非球形顆粒包含：
 - (a)伊曲康唑；
 - (b)選自由甘露醇及微晶纖維素組成之群的膨化劑；
 - (c)交聯羧甲纖維素鈉；
 - (d)聚乙烯吡咯烷酮；及
 - (e)氫氯酸，

其中該伊曲康唑係均勻地分佈在非球形顆粒中，且該等非球形顆粒不含有經塗覆核區域。

17. 一種治療真菌感染之方法，其包含投與有此需要患者治

療有效量之如請求項16之組合物。

18. 一種包含複數個非球形顆粒之醫藥組合物，該等非球形顆粒包含：

- (a)伊曲康唑；
- (b)選自由甘露醇及微晶纖維素組成之群的膨化劑；
- (c)交聯羧甲纖維素鈉；
- (d)克洛帕維酮；
- (e)聚乙烯吡咯烷酮；
- (f)環糊精；及
- (g)氫氯酸，

其中該伊曲康唑係均勻地分佈在非球形顆粒中，且該等非球形顆粒不含有經塗覆核區域。

19. 如請求項18之組合物，其中該環糊精為羥丙基- β -環糊精。

20. 一種治療真菌感染之方法，其包含投與有此需要患者治療有效量之如請求項18之組合物。

21. 一種製備醫藥劑形之方法，其包含以下步驟：

(a)將抗真菌活性醫藥成份溶解於醇、酸及水中，以形成抗真菌混合物；

(b)將膨化劑、崩解劑及黏合劑混合，以形成基劑混合物；

(c)將基劑混合物與抗真菌混合物一起粒化，以形成非球形顆粒；及

(d)自非球形顆粒製備醫藥劑形，

其中該醫藥劑形包括複數個非球形顆粒，該抗真菌活

性醫藥組份係均勻地分佈在非球形顆粒中，且該等非球形顆粒不含有經塗覆核區域。

22. 如請求項21之方法，其中該醫藥劑形選自由錠劑、膠囊及囊片組成之群。

23. 如請求項21之方法，其中該抗真菌活性醫藥成份係選自由伊曲康唑、沙康唑、酮康唑、伏立康唑及氟康唑組成之群。

24. 如請求項21之方法，其中該醇為乙醇。

25. 如請求項21之方法，其中該酸為氫氯酸。

26. 如請求項21之方法，其中該膨化劑係選自由甘露醇及微晶纖維素組成之群。

27. 如請求項21之方法，其中該崩解劑係選自至少一種之克洛帕維酮、交聯羧甲纖維素鈉或乙醇酸澱粉鈉。

28. 如請求項21之方法，其中該黏合劑係選自至少一種之聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯吡咯烷酮K25。

29. 一種治療真菌感染之方法，其包含投與有此需要患者治療有效量之如請求項21之醫藥劑形。

30. 一種製備醫藥劑形之方法，其包含以下步驟：

(a)將抗真菌活性醫藥成份溶解於醇、酸及水中，以形成抗真菌混合物；

(b)將溶解於水中的環糊精與抗真菌混合物組合，以形成環糊精混合物；

(c)將膨化劑、第一崩解劑及黏合劑混合，以形成基劑混合物；

(d)將基劑混合物與環糊精混合物一起粒化，以形成顆粒；

(e)將第二崩解劑及潤滑劑添加於顆粒中，且將所得顆粒壓製成經壓製之塊狀物；

(f)將該經壓製之塊狀物研磨，且定型成非球形顆粒；及

(g)將第三崩解劑添加於該等非球形顆粒中，且自其混合物製備醫藥劑形，

其中該醫藥劑形包括複數個非球形顆粒，該抗真菌活性醫藥成份係均勻地分佈在非球形顆粒中，且該等非球形顆粒不含有經塗覆核區域。

31. 如請求項30之方法，其中該醫藥劑形係選自由錠劑、膠囊及囊片組成之群。

32. 如請求項30之方法，其中該抗真菌活性醫藥成份係選自由伊曲康唑、沙康唑、酮康唑、伏立康唑及氟康唑組成之群。

33. 如請求項30之方法，其中該醇為乙醇。

34. 如請求項30之方法，其中該酸為氫氯酸。

35. 如請求項30之方法，其中該環糊精為羥丙基- β -環糊精。

36. 如請求項30之方法，其中該膨化劑為微晶纖維素。

37. 如請求項30之方法，其中該第一崩解劑係選自至少一種之克洛帕維酮、交聯羧甲纖維素鈉或乙醇酸澱粉鈉。

38. 如請求項30之方法，其中該第一崩解劑包含交聯羧甲纖維素鈉與克洛帕維酮之混合物。

39. 如請求項30之方法，其中該黏合劑係選自至少一種之聚
 乙烯吡咯烷酮或聚乙烯吡咯烷酮K25。
40. 如請求項30之方法，其中該第二崩解劑係選自至少一種
 之克洛帕維酮、交聯羧甲纖維素鈉或乙醇酸澱粉鈉。
41. 如請求項30之方法，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。
42. 如請求項30之方法，其中該第三崩解劑係選自至少一種
 之克洛帕維酮、交聯羧甲纖維素鈉或乙醇酸澱粉鈉。
43. 一種治療真菌感染之方法，其包含投與有此需要患者如
 請求項30之醫藥劑形。
44. 一種製備醫藥劑形之方法，其包含以下步驟：
- (a)將伊曲康唑溶解於乙醇、氫氯酸及水中，以形成伊
 曲康唑混合物；
- (b)將選自由甘露醇及微晶纖維素組成之群的膨化劑與
 交聯羧甲纖維素鈉及聚乙烯吡咯烷酮混合，以形成基劑
 混合物；
- (c)將基劑混合物與伊曲康唑混合物一起粒化，以形成
 非球形顆粒；及
- (d)自非球形顆粒製備醫藥劑形，
- 其中該醫藥劑形包括複數個非球形顆粒，該伊曲康唑
 係均勻地分佈在非球形顆粒中，且該等非球形顆粒不含
 有經塗覆核區域。
45. 一種治療真菌感染之方法，其包含投與有此需要患者如
 請求項44之醫藥劑形。
46. 一種製備醫藥劑形之方法，其包含以下步驟：

(a)將伊曲康唑溶解於乙醇、氫氯酸及水中，以形成伊曲康唑混合物；

(b)將溶解於水中的環糊精與伊曲康唑混合物組合，以形成環糊精混合物；

(c)將微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、克洛帕維酮及聚乙烯吡咯烷酮混合，以形成基劑混合物；

(d)將基劑混合物與環糊精混合物一起粒化，以形成顆粒；

(e)向該等顆粒中添加硬脂酸鎂及第二份克洛帕維酮，且將所得顆粒壓製成經壓製之塊狀物；

(f)將該經壓製之塊狀物研磨，且定型成非球形顆粒；及

(g)將第三份克洛帕維酮添加於該等非球形顆粒中，且自其混合物製備醫藥劑形，

其中該醫藥劑形包括複數個非球形顆粒，該伊曲康唑係均勻地分佈在該非球形顆粒中，且該等非球形顆粒不含有經塗覆核區域。

47. 如請求項46之方法，其中該環糊精為羥丙基- β -環糊精。

48. 一種治療真菌感染之方法，其包含投與有此需要患者如請求項46之醫藥劑形。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)