

公告本
-----

# 發明專利說明書

(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：93126106

※申請日期：93.8.31.

※IPC 分類：

ABIK<sup>31</sup>/<sub>4965</sub>, C07D<sup>239</sup>/<sub>56</sub> (2006.01)  
A61P<sup>9</sup>/<sub>10</sub> (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥配製物

PHARMACEUTICAL FORMULATION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章)

葛蘭素集團公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)(簽章)

羅大衛/ROBERTS, DAVID

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6  
0NN, U.K.

國籍：(中文/英文)

英國/U.K.

三、發明人：(共 1 人)

姓名：(中文/英文)

范狄克/VAN SCHIE, DIRK MARINUS JOHANNES

國籍：(中文/英文)

荷蘭/Netherlands

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。

公告本
-----

# 發明專利說明書

(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：93126106

※申請日期：93.8.31.

※IPC 分類：

ABIK<sup>31</sup>/<sub>4965</sub>, C07D<sup>239</sup>/<sub>56</sub> (2006.01)  
A61P<sup>9</sup>/<sub>10</sub> (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥配製物

PHARMACEUTICAL FORMULATION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章)

葛蘭素集團公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)(簽章)

羅大衛/ROBERTS, DAVID

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6  
0NN, U.K.

國籍：(中文/英文)

英國/U.K.

三、發明人：(共 1 人)

姓名：(中文/英文)

范狄克/VAN SCHIE, DIRK MARINUS JOHANNES

國籍：(中文/英文)

荷蘭/Netherlands

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：

英國 GB; 西元 2003 年 9 月 2 日; 0320522.6

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

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。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種含磷脂酶 A2 酵素之脂蛋白相關磷脂酶 A2(Lp-PLA<sub>2</sub>)抑制劑的口服投與錠劑配製物，製備此配製物之方法及其用於治療的用途，其特別指治療動脈粥樣硬化症(atherosclerosis)。

### 【先前技術】

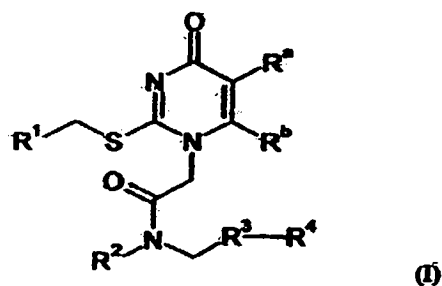
WO 01/60805(史克美占大藥廠)揭示一種新穎的噻啉酮化合物，其特別指在 N1 取代及一硫原子的化合物。

述於 WO 01/60805 的噻啉酮化合物為可被預期用於治療之脂蛋白相關磷脂酶 A2(Lp-PLA<sub>2</sub>)的酵素抑制劑，其特別指用於急性冠狀動脈症候群的初級和續發性預防，例如導因於動脈粥樣硬化症如末梢血管動脈粥樣硬化症和腦血管動脈粥樣硬化症。述於本發明之式 I 化合物為 WO 01/60805 中所述之化合物的子群(subset)。

第一期臨床試驗期間在投與式 I 化合物之後可嗅出其相關的不良反應。這些包括糞便、尿、汗和頭髮的異味。目前已發現此不良反應導因於化合物在胃內的酸性環境下裂解而產生含游離硫醇基(thiol group)的裂解產物。我們進一步發現在腸道的鹼性環境下較不易產生裂解。本發明針對此問題而提供一種包裹腸溶聚合物包膜之錠劑配製物的式 I 化合物。“腸溶聚合物”一詞意指較易溶解於腸道內的鹼性環境而非胃內酸性環境的聚合物。

## 【發明內容】

因此，本發明的第一態樣為提供一種醫藥配製物，其包括核心含式(I)化合物之醫藥活性成分：



其中：

$R^a$  和  $R^b$  一起為與其等的附著嘓啶環碳原子形成一稠合 5-或 6-員碳環的  $(CH_2)_n$ ，其  $n$  為 3 或 4；以及

$R^1$  為鹵素選擇性取代之苯基；

$R^2$  為  $NR^5R^6$  取代之  $C_{(1-3)}$  烷基；

$R^3$  和  $R^4$  為形成一 4-(4-三氟甲基苯基)苯基基團；以及

$R^5$  和  $R^6$  可相同或不相同，其各選自氫或  $C_{(1-6)}$  烷基；以及一種含腸溶聚合物的外套(casing)。

$R^a$  和  $R^b$  較佳一起為與其等附著的嘓啶環碳原子形成一稠合 5-或 6-員的碳環。

$R^1$  較佳為在對位被單一鹵素所取代。該鹵素原子最佳為氟原子。

$R^5$  和  $R^6$  較佳均為  $C_{(1-6)}$  烷基，最佳均為乙基。

在一較佳具體例中，其醫藥活性成分為 1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲苯基)苄基)胺羰基甲基)-2-(4-氟苄基)硫基-5,6-三亞甲基嘧啶-4-酮。

核心內的活性物質可呈任何習知的形狀，其可為微粒(micronized)型、磨碎(milled)型，特別指濕顆粒(wet bead)磨碎型；或可溶(solubilised)型。除活性物質之外，核心可含壓製錠劑技術中習知的添加劑。此錠劑中適當的添加劑包括稀釋劑(熟習本技藝之人仕亦稱之為充填劑)如微晶纖維素、甘露糖醇、無水乳糖、乳糖單水化合物、碳酸鈣、碳酸鎂、磷酸二鈣或其混合物；黏合劑如羥丙基甲基纖維素、羧丙基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、預糊化澱粉或阿拉伯膠或其混合物；崩解劑如微晶纖維素(兼具有稀釋劑和崩解劑的功能)、交聯聚乙烯吡咯啶酮、澱粉乙醇酸鈉、交聯羧甲基纖維素鈉或其混合物；潤滑劑如硬脂酸鎂或硬脂酸；滑動劑或助流劑(flow aids)如矽膠、滑石粉或澱粉；以及穩定劑如泊洛沙姆(poloxamer)、乾燥非晶形矽；著色劑；調味劑等。錠劑較佳為含乳糖做為其稀釋劑。若含黏合劑時，其以含羥丙基甲基纖維素較佳。錠劑較佳為含硬脂酸鎂做為其潤滑劑。錠劑較佳為含交聯羧甲基纖維素鈉做為其崩解劑。錠劑較佳為含微晶纖維素做為其稀釋劑。

稀釋劑含量為以核心重量計的 10~80%。潤滑劑的含量為以核心重量計 0.25~2%。崩解劑的含量為以核心重量計 1~10%。若含微晶纖維素時，其含量為以核心重量計

10~80%。

活性成分的含量較佳為以核心重量計 10~50%，更佳為 15~40%。核心可含任何適當治療劑量的活性成分，但是較佳為含最高至 200 毫克為基底的活性成分。更佳為核心內各別含以 20、30、40、50、60、80、100、120 或 160 毫克為基底的活性成分。

核心可由壓實之成分混合物所製成。可直接壓製其成分，或在壓製前先進行顆粒化。可利用技藝中習知的造粒法形成該顆粒。在另一態樣中，可利用含噴霧乾燥之濕研磨顆粒的活性懸浮液製造核心。在另一具體例中，可利用腸溶衣包裹個別的顆粒，然後置於標準的膠囊內。

可利用含腸溶聚合物的外膜包覆核心。腸溶聚合物的實施例包括醋酸酐酸酯纖維素、琥珀酸乙酯纖維素、甲基纖維素酞酸酯、乙基羥基纖維素酞酸酯、聚乙烯醋酸酐酸酯、聚乙烯丁酸酐酸酯、醋酸乙烯酯-順丁烯二酐共聚物、苯乙烯-順丁烯二酸單酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物或或丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物。其可被單獨使用或共用，或和上述以外之其他聚合物共用。包膜內亦可含活體內不分解或溶解的不溶性物質，例如烷基纖維素衍生物如乙基纖維素、交聯聚合物如苯乙烯-二乙烯苯共聚物、具有羥基的多糖如葡聚糖 (dextran)、以雙功能交聯劑處理之纖維素衍生物如表氯醇 (epichlorohydrin)、二氯丙醇或 1,2,3,4-二雙環氧丁烷。包膜亦含有澱粉和/或糊精。

較佳的腸溶包衣材料為市售的 Eudragit<sup>®</sup> 腸溶聚合物如 Eudragit<sup>®</sup>L、Eudragit<sup>®</sup>S 和 Eudragit<sup>®</sup>NE 單獨使用或含增塑劑。此類外套通常利用液體介質塗佈，並且增塑劑的性質視介質為液體或非液體而定。用於液體介質的增塑劑包括丙二醇、檸檬酸三乙酯、乙酯檸檬酸三乙酯或 Citroflex<sup>®</sup> 或 Citroflex<sup>®</sup>A2。用於非液體介質的增塑劑除上述外另包括酞酸二乙酯、酞酸二丁酯和癸二酸二丁酯。較佳的增塑劑為檸檬酸三乙酯。熟習本技藝之人仕清礎瞭解增塑劑的正確含量。

外套亦含有一種抗黏著劑如滑石粉、二氧化矽或單硬脂酸甘油酯。較佳的抗黏著劑為單硬脂酸甘油酯。通常，外套內含約 5~25 重量%的增塑劑及約 50 重量%的抗黏著劑，較佳為 1~10 重量%的抗黏著劑。

需要時可加入表面活性劑以助其形成聚合物的液態懸浮液。熟習本技藝之人仕已習知許多常用的表面活性劑。較佳的表面活性劑為聚山梨醇酯 (polysorbate)80、聚山梨醇酯 20 或月桂基硫酸鈉。若含表面活性劑時其含量為外套的 0.1~10%，較佳為 0.2~5% 以及最佳為 0.5~2%。

在一具體例中，其核心和腸溶包衣之間具有一封閉層 (seal coat)。封閉層為避免腸溶包衣之化學物質影響核心內任何鹼性成分的一種包覆材料。封閉層亦提供腸溶包衣較易於附著的平滑表面。熟習本技藝之人仕對適合的外套已有清礎的瞭解。較佳之封閉層為由 Opadry 塗料所製成，更佳為 Opadry 白色塗料，以及最佳為 Opadry 白色

OY-S-28876 塗料。

本發明亦提供一種含上述物質的醫藥配製物以做為一種活性治療物質。此配製物較佳為用於治療動脈粥樣硬化症。

本發明將藉由實施例做為說明。

### 【實施方式】

#### 實施例 1：

錠劑中含不同含量之 1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲基)苄基)胺羰基甲基)-2-(4-氟苄基)硫基-5,6-三亞甲基嘧啶-4-酮(此實施例中稱為"活性成分")做為其基底(請看表 1)。

將乳糖單水化合物、微晶纖維素、活性成分、羥丙基甲基纖維素和一部分交聯羧甲基纖維素鈉(視配製物而定)篩濾入 10 公升 Fielder 高速混合機內(可使用任何的高速混合機)，然後關閉切碎機後在 300 rpm 下混合 5 分鐘。在利用葉輪機(300 rpm)和切碎機(第 II 段)繼續混合下加入約 900 毫升的水進行混合物的造粒。將顆粒置於 Glatt 3/5 流體化床乾燥器內乾燥，利用 Comil 將其篩入 Pharmatec 10 公升混合機內然後在 17 rpm 的 15 分鐘內混合配方的全部無水乳糖及其餘的交聯羧甲基纖維素鈉。將硬脂酸鎂篩入混合機內，然後在 17 rpm 下繼續混合 2 分鐘。利用配備 10.5 毫米圓型凹面衝頭之 Riva Piccola 旋轉製錠機壓製經潤滑的混合物(可使用任何適當的製錠

機)。封閉層及後續的腸溶包衣為利用包衣聚合物製造商所建議的塗佈製程參數噴塗置於 Manesty XL 內之水性懸浮液的塗佈成分(可利用任何適當的塗佈機)。

利用上述微粒化活性成分的技術製造不同含量之微粒化活性成分做為基底的錠劑。

#### 實施例 2：

錠劑中含不同含量之 1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲苯基)苄基)胺羧基甲基)-2-(4-氟苄基)噻基-5,6-三亞甲基嘧啶-4-酮(此實施例中稱為"活性成分")做為其基底(請看表 2)。

利用槳式攪拌機製備活性成分、羥丙基甲基纖維素、泊洛沙姆 188 和純水內甘露糖醇的懸浮液(可利用任何適當的攪拌機或均質機)。然後將懸浮液通過含鈦/鋁顆粒的 Drais Cosmo 濕顆粒研磨機(可利用任何適當的濕顆粒研磨機)直至達到所需大小顆粒為止。然後利用 Niro Mobile Minor 噴霧造粒機將磨碎後的懸浮液進行噴霧乾燥(可利用任何適當的噴霧造粒機)。然後將噴霧乾燥粉末置入 Pharmatec 5 公升混合機內然後在 17 rpm 的 10 分鐘內混合微晶纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉。將硬脂酸鎂篩入混合機內，然後在 17 rpm 下繼續混合 1 分鐘。利用配備 9 毫米圓型凹面街頭之 EKO 單街頭製錠機壓製經潤滑的混合物(可使用任何適當的製錠機)。封閉層及後續的腸溶包衣為利用包衣聚合物製造商所建議的塗佈製程參數噴塗置於 Manesty XL 內之水性懸浮液的塗佈成分(同樣，可利

用任何適當的塗佈機)。

### 實施例 3：

錠劑中含 60 毫克之 1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲基)苄基)胺羰基甲基)-2-(4-氟苄基)硫基-5,6-三亞甲基嘧啶-4-酮(此實施例中稱為"活性成分")做為其基底(請看表 3)。

將乳糖單水化合物、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉和活性成分篩入混合機內並在 30 rpm 下攪拌 15 分鐘。將硬脂酸鎂篩入混合機內，然後在 18 rpm 下繼續混合 2 分鐘。利用配備 9.5 毫米圓型凹面街頭之旋轉製錠機壓製經潤滑的混合物(可使用任何適當的製錠機)。腸溶包衣為利用包衣聚合物製造商所建議的塗佈製程參數噴塗置於塗佈機內之水性懸浮液的塗佈成分(可利用任何適當的塗佈機)。

### 實施例 4：

錠劑中含不同含量之 1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲基)苄基)胺羰基甲基)-2-(4-氟苄基)硫基-5,6-三亞甲基嘧啶-4-酮(此實施例中稱為"活性成分")做為其基底(請看表 4)。

將乳糖單水化合物、微晶纖維素、活性成分、羥丙基甲基纖維素和一半交聯羧甲基纖維素鈉篩濾入 10 公升 Fielder 高速混合機內(可使用任何的高速混合機)，然後關閉切碎機後在 300 rpm 下混合 5 分鐘。在繼續混合下加入

約 750 毫升的水進行混合物的造粒。將顆粒置於 Glatt 3/5 流體化床乾燥器內乾燥，利用 Comil 將其篩入 Pharmatec 5 公升混合機內然後在 20 rpm 的 5 分鐘內混合配方的任何無水乳糖及其餘的交聯羧甲基纖維素鈉。將硬脂酸鎂篩入混合機內，然後在 10 rpm 下繼續混合 1 分鐘。利用配備 9.5 毫米圓型凹面銜頭之 Riva Piccola 旋轉製錠機壓製經潤滑的混合物(可使用任何適當的製錠機)。封閉層及後續的腸溶包衣為利用包衣聚合物製造商所建議的塗佈製程參數噴塗置於 Manesty 10 內之水性懸浮液的塗佈成分(同樣，可利用任何適當的塗佈機)。

表 1

成 分	含 量(毫克/錠)			功 能
	80 毫克	120 毫克	160 毫克	
錠 核：				
活性成分	80.0	120.0	160.0	活性成分
乳糖一水化合物	61.9	92.9	123.8	稀釋劑
微晶纖維素	40.1	60.1	80.2	稀釋劑
羥丙甲纖維素	10.0	15.0	20.0	黏合劑
交聯羧甲基纖維素鈉	9.0	10.5	12.0	崩解劑
無水乳糖	195.0	97.5	-	稀釋劑
硬脂酸鎂	4.0	4.0	4.0	潤滑劑
純水 <sup>1</sup>	足量	足量	足量	粒化液
核 重	400.0	400.0	400.0	-
封閉層				
Opadry OY-S-28876	8.0	8.0	8.0	封閉層
純水 <sup>1</sup>	足量	足量	足量	塗佈液
腸溶包衣：				
甲基丙烯酸共聚物 30%分散液 <sup>2</sup>	20.5	20.5	20.5	腸溶聚合物
檸檬酸三乙酯	3.1	3.1	3.1	增塑劑
單硬脂酸甘油酯	0.6	0.6	0.6	抗黏著劑
聚山梨醇酯 80	0.25	0.25	0.25	溶化劑
純水 <sup>1</sup>	足量	足量	足量	塗佈液
總 重	432.5	432.5	432.5	-

1. 於製程中除去水。

2. Eudragit® L30 D-55。所列含量代表 Eudragit® L30 D-55 內含 30% 的固体。亦即每粒錠劑表面積含約 6.5 毫克/平方釐米的乾燥聚合物。

表 2

成 分	含 量(毫克/錠)	功 能
錠 核：		
活性成分	80.0	活性成分
羥丙甲纖維素	8.0	穩定劑
甘露糖醇	40.0	分散劑
泊洛沙姆 188	16.0	穩定劑
微晶纖維素	91.0	稀釋劑
交聯羧甲基纖維素鈉	12.5	崩解劑
硬脂酸鎂	2.5	潤滑劑
純水 <sup>1</sup>	足量	粒化液
氮氣 <sup>2</sup>	足量	加工助劑
核 重	250.0	-
封閉層		
Opadry OY-S-28876	5.0	封閉層
純水 <sup>1</sup>	足量	塗佈液
腸溶包衣：		
甲基丙烯酸共聚物，30%分散液 <sup>3</sup>	16.7	腸溶聚合物
檸檬酸三乙酯	2.5	增塑劑
單硬脂酸甘油酯	0.5	抗黏著劑
聚山梨醇酯 80	0.2	溶化劑
純水 <sup>1</sup>	足量	塗佈液
總 重	274.9	-

1. 於製程中除去水。
2. 氮氣為用於噴霧乾燥過程中的加工助劑。
3. Eudragit® L30 D-55。所列含量代表 Eudragit® L30 D-55 內含 30% 的固體。亦即每粒錠劑表面積含約 6.5 毫克/平方釐米的乾燥聚合物。

表 3

成 分	含 量(毫克/錠)	功 能
錠 核：		
活性成分	60.00	活性成分
無水乳糖	124.80	稀釋劑
微晶纖維素	104.00	稀釋劑
交聯羧甲基纖維素鈉	9.00	崩解劑
硬脂酸鎂	2.20	潤滑劑
純水 <sup>1</sup>	足量	粒化液
核 重	300.0	-
腸溶包衣：		
甲基丙烯酸共聚物，30%分散液 <sup>2</sup>	26.8	腸溶聚合物
檸檬酸三乙酯	3.8	增塑劑
單硬脂酸甘油酯	0.8	抗黏著劑
聚山梨醇酯 80	0.3	溶化劑
純水 <sup>1</sup>	足量	塗佈液
包衣錠劑總重	331.7	-

1. 於製程中除去水。

2. Eudragit® L30 D-55。所列含量代表 Eudragit® L30 D-55 內含 30% 的固体。  
亦即每粒錠劑表面積含約 6.5 毫克/平方釐米的乾燥聚合物。

表 4

錠核：	五種不同劑量強度的成分含量						功 能
	錠核成分	20	40	60	80	100	
活性成分	21.3 <sup>1</sup>	42.5 <sup>1</sup>	6.38 <sup>1</sup>	85.1 <sup>1</sup>	106.4 <sup>1</sup>	活性成分	
乳糖—水化合物	36.1	72.2	108.3	144.5	106.6	稀釋劑	
無水乳糖	159.4	86.3	13.2	-	-	稀釋劑	
羧丙基甲基纖維素	-	-	-	-	15.0	黏合劑	
微晶纖維素	74.6	89.3	103.9	58.6	60.0	稀釋劑	
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6	6.7	7.8	8.9	9.0	崩解劑	
硬脂酸鎂	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	潤滑劑	
純水 <sup>2</sup>	足量	足量	足量	足量	足量	粒化液	
核 重	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	-	
封閉層							
Opady 白色 OY-S-28876	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	封閉層	
純水 <sup>2</sup>	足量	足量	足量	足量	足量	塗佈液	
腸溶包衣：							
甲基丙烯酸共聚物 30%分散液 <sup>2</sup>	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	腸溶聚合物	
檸檬酸三乙酯	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	增塑劑	
單硬脂酸甘油酯	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	抗黏著劑	
聚山梨醇酯 80	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	溶化劑	
純水 <sup>2</sup>	足量	足量	足量	足量	足量	塗佈液	
包衣錠劑總重	337.7	337.7	337.7	337.7	337.7		

1. 分別相等於 20、40、60、80 和 100 毫克活性成分。
2. 於製程中除去水。
2. Eudragit® L30 D-55。所列含量代表 Eudragit® L30 D-55 內含 30% 的固體。亦即每粒錠劑表面積含約 10 毫克/平方釐米的乾燥聚合物。

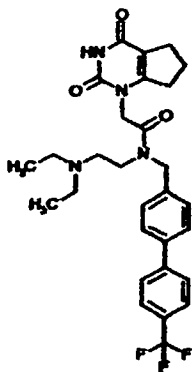
### 實施例 5：

模擬胃液及模擬腸液中以取代的尿嘧啶進行測定。

式(I)化合物水解物在相當於一般常見的人類胃內酸性環境下形成硫醇基和尿嘧啶為 1:1 的計量比。硫醇基具有化合物的特徵性味道，硫醇基濃度增加時其味道強度亦增加。因此尿嘧啶的濃度為味道強度的替代性指標。

進行兩項目試驗以模擬活体外腸溶包衣對以 1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲基)苄基)胺羰基甲基)-2-(4-氟苄基)硫基-5,6-三亞甲基嘧啶-4-酮做為基底(此實施例中稱為"活性成分")所造成活體內異味的影響。在兩項目試驗中，將 60 毫克的活性成分浸入 250 毫升的 37°C 模擬胃液中並在 USP2 溶解裝置內以 50 rpm 進行攪拌。在一項試驗中，其活性成分置於腸溶包衣錠劑內。在另一項試驗中，其活性成分則為化學上相等於無腸溶包衣錠劑的未調配藥物。

活性成分產生的尿嘧啶為如示於式(II)的 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-2-(2,4-二氧-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊[d]嘧啶-1-基)-N-([4'-(三氟甲基)-4-聯苯基]甲基)乙醯胺：



(II)

兩項目試驗中，藉由抽取小量液體樣本並比較和基質匹配外標準法(即，合成式(II))的液相層析質譜儀(LC-MS)反應以隨時監控溶液內的式(II)濃度。

表 5

時間(分)	模擬胃液內的式(II)濃度(奈克/毫升)	
	腸溶包衣錠劑	未調配藥物
0	<QL <sup>1</sup>	6.27x10 <sup>3</sup>
5	<QL <sup>1</sup>	6.57x10 <sup>3</sup>
10	<QL <sup>1</sup>	7.18x10 <sup>3</sup>
15	<QL <sup>1</sup>	7.97x10 <sup>3</sup>
30	<QL <sup>1</sup>	9.27x10 <sup>3</sup>
45	<QL <sup>1</sup>	11.45x10 <sup>3</sup>
60	1.77	13.11x10 <sup>3</sup>
120	3.01	18.94x10 <sup>3</sup>
240	7.09	25.25x10 <sup>3</sup>
480	12.6	62.91x10 <sup>3</sup>
1440	14.2	135.6x10 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>QL = 低於此濃度以下時無法準確定量式(II)(其估計約為 1.71 奈克/毫升)。

上表的結果清楚顯示腸溶包衣較一般於人類胃內環境下活性成分所形成的式(II)濃度減少約 4 次方(硫醇化學計量法)。藉由外延法，此資料可證明腸溶包衣的活性成分錠劑可減少或消除活體內活性成分所產生的異味。

根據腸溶包衣的性質，其在人類腸道的 pH 環境內可被溶解。

為模擬活性成分錠劑在人類腸道內產生異味的環境，將相等於 80 毫克的活性成分浸入 250 毫升的 37°C 模擬腸液中(相當於人類的禁食狀態)並在 USP2 溶解裝置內以 50 rpm 進行攪拌。此相當於可破壞錠劑之腸溶包衣繼而分解其核心的環境。

藉由抽取小量液体樣本並比較和基質匹配外標準法(即，合成式(II))的液相層析質譜儀(LC-MS)反應以隨時監控溶液內的式(II)濃度。

表 6

時間(分)	模擬腸液內的式(II)濃度(奈克/毫升)
	未調配藥物
0	<QL
5	<QL
10	<QL
15	<QL
30	<QL
45	<QL
60	<QL
120	<QL
240	<QL
480	2.99
1440	8.58

QL：低於此濃度以下時無法準確定量式(II)(其估計約為 1.71 奈克/毫升)。

和其在模擬胃液內的行為比較之下，上表結果清楚顯示活性成分在模擬腸液內較不易形成式(II)，因此，其如同模擬腸液之試驗不易在人類腸道內產生異味。

#### 實施例 6：

具有腸溶包衣和無腸溶包衣錠劑之產生不良反應的比較結果。

利用 60 毫克之 1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲苄基)苄基)胺羰基甲基)-2-(4-氟苄基)硫基-5,6-三亞甲基嘧啶-4-酮進行一項雙盲、4-階段、交叉、安慰劑控制、隨機、重複劑量之相對生物利用率試驗。此試驗針對

標準基底配製物和腸溶包衣基底及腸溶包衣鹽酸鹽在氣味相關之不良反應的比較。使用鹽酸鹽、腸溶包衣配製物的人數和使用基底的人數相同。

表 7

	基底， 無腸溶包衣	基底， 腸溶包衣	鹽酸鹽， 腸溶包衣	安慰劑
味覺異常	5	—	—	1
皮膚異味	3 <sup>^</sup>	—	2	—
尿異常	2	1	—	1
胃腸障礙 NOS(惡臭糞便)	1	1	—	—
和氣味相關的不良反應人數	7	2	2	2
和氣味相關的不良反應數	11	2	2	2

<sup>^</sup> 其中一位病人在同一階段出現兩種不同類型的皮膚異味但僅計為一次。

— 未發生任何異常。

可明顯看出當化合物包裹腸溶包衣時化合物的基質型式和不良反應的關聯性較低。

#### 比較實施例 7：

鹽酸鹽和安慰劑之腸溶包衣錠劑的不良反應比較試驗結果。

以一系列劑量之 1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲基)苄基)胺羰基甲基)-2-(4-氟苄基)硫基-5,6-三亞甲基嘧啶-4-酮鹽酸鹽腸溶包衣配製物測定健康者之藥物動力學及氣味相關不良反應發生頻率的雙盲目、3-階段、交叉、安慰劑控制、重複劑量試驗。在此試驗中，活性藥物(鹽酸鹽)和安慰劑相比其發生氣味相關不良反應的頻率明顯較高，其摘錄於下表：

表 8

氣味相關的 不良反應類型	安慰劑	20 毫克 (鹽酸鹽， 腸溶包衣)	40 毫克 (鹽酸鹽， 腸溶包衣)	60 毫克 (鹽酸鹽， 腸溶包衣)	80 毫克 (鹽酸鹽， 腸溶包衣)
味覺異常	—	1	—	3	1
皮膚	—	2	1	1	1
尿	1	1	2	4	5
糞便	—	2	1	1	2
脹氣	—	—	—	1	—
打嗝	1	—	1	—	2
和氣味相關的不良反 應數	2	6	5	10	11
和氣味相關的不良反 應人數	2	3	3	6	5
總服用人數	27	12	12	12	13

— 未發生任何異常。

#### 實施例 8：

##### 生物改良調配物

濕造粒法為製藥生產的標準程序。

1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲基)苄基)胺羰基甲基)-2-(4-氟苄基)噻吩-5,6-三亞甲基嘧啶-4-酮(此實施例中稱為“活性成分”)屬於胺類，因此和胃內 pH(1 至 4)相比較不易溶解於腸道 pH(6.8)。因此在服用腸溶包衣的錠劑之後必需到達腸道才能使核心開始溶解。或者改良調配物而藉由研磨法減小活性成分顆粒的體積。其結果為增加活性成分的表面積而增加其溶解速率(在腸溶包衣溶解之後)。活性成分在一段時間到達腸道之後，溶解速率的增加將產生較高的可用率。

研究兩種減容技術，即噴氣研磨法(稱為“微粒化法”)

和利用鈮/鋳顆粒(稱為"濕顆粒法")研磨活性成分的懸浮液。

進行腸溶包衣錠劑之活體外的三項目試驗以測定縮小顆粒體積是否可增加溶解速率。各項試驗中，將含相當於 80 毫克活性成分的腸溶包衣錠劑置於 500 毫升的 37°C 模擬腸液中(SIF，相當於人類的禁食狀態，pH6.8)並在 USP2 溶解裝置內以 100 rpm 進行攪拌。此三項目試驗的差異僅在於核心的性質：第一項試驗為利用濕造粒法之未縮減顆粒體積的核心；第二項試驗為利用濕造粒法從微粒化活性成分所製成的核心；第三項試驗為利用活性成分之濕顆粒研磨懸浮液的噴霧乾燥製程所製成的核心。

藉由測量相當於其最大光譜之波長的吸光度監控溶液內活性成分的濃度，以及利用比耳定律(Beer's law)計算釋出量。

所得到的資料(示於表 9 和第 1 圖)可證實上述的假設：

**伍、中文發明摘要：**

本發明提供一種含磷脂酶 A2 酵素之脂蛋白相關磷脂酶 A2(Lp-PLA2)抑制劑的腸溶聚合物包衣口服投與錠劑配製物，製備此配製物及其用於治療的方法，及其用於治療特別是動脈粥樣硬化症(atherosclerosis)之用途。

**陸、英文發明摘要：**

The present invention provides enteric polymer coated tablet formulations for oral administration which comprise a phospholipase A2 enzyme Lipoprotein Associated Phospholipase A2(Lp-PLA2) inhibitor, processes for preparing such formulations and their use in therapy, in particular the atherosclerosis.

柒、指定代表圖：

- (一)、本案指定代表圖為：第 1 圖。
- (二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

99年11月12日修(更)正替換頁

專利申請案第 93126106 號  
 ROC Patent Application No. 93126106  
 修正之中文說明書修正頁 - 附件 (五)  
 Amended Pages of the Chinese Specification-Encl. (V)  
 (民國 99 年 11 月 12 日送呈)  
 (Submitted on November 12, 2010)

表 9

時間(分)	溶解量(額定含量%)		
	未縮小顆粒體積	微粒化	濕顆粒研磨
0	0	0	0
5	0	0	0
10	0	0	0
15	0	0	0
20	1	3	1
25	3	11	3
30	6	20	8
35	9	26	14
40	11	30	21
45	13	33	30
50	14	36	38
55	15	39	47
60	16	41	57
65	17	43	66
70	18	44	71
75	19	46	74
80	20	48	76
85	21	49	77
90	22	50	79
95	22	51	79
100	23	52	80
105	24	52	80
110	24	53	81
115	25	54	81
120	25	55	82

## 【圖式簡單說明】

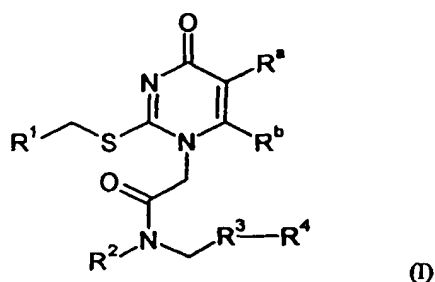
圖 1 係為顯示活性成分於禁食模擬腸液(SIF)中的溶解度之圖。

## 【元件代表符號簡單說明】

無

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種醫藥配製物，其包含含式 (I) 化合物之醫藥活性成分之核心：



其中：

$R^a$  和  $R^b$  一起為與其等附著的嘓啞環碳原子而形成一稠合的 5-或 6-員碳環的  $(CH_2)_n$ ，其  $n$  為 3 或 4；以及

$R^1$  為鹵素選擇性取代之苯基；

$R^2$  為  $NR^5R^6$  取代之  $C_{(1-3)}$  烷基；

$R^3$  和  $R^4$  為形成 4-(4-三氟甲基苯基)苯基基團；以及

$R^5$  和  $R^6$  可相同或不相同，其各選自氫或  $C_{(1-6)}$  烷基；

以及一種含腸溶聚合物的外套。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物，其中該活性成分為 1-(N-(2-(二乙基胺基)乙基)-N-(4-(4-三氟甲基)苄基)胺羰基甲基)-2-(4-氟苄基)硫基-5,6-三亞甲基嘓啞-4-酮。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥配製物，其中該核心進一步包含一種崩解劑。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之醫藥配製物，其中該

崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物，其中該核心進一步包含一種稀釋劑。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之醫藥配製物，其中該稀釋劑為乳糖。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物，其中該核心進一步包含一種黏合劑。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之醫藥配製物，其中該黏合劑為羥丙基甲基纖維素。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物，其中該核心包含微晶纖維素。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物，其中該腸溶聚合物為甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物，其中該外套進一步包含一種抗黏著劑。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物，其中該外套進一步包含一種表面活性劑。

13. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物，其中該活性成分為微粒化。

14. 一種製造根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物的方法，其包括濕顆粒研磨法。

15. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥配製物，其用於治療動脈粥樣硬化症。

公告本

99年11月12日修(更)止替換頁

專利申請案第 93126106 號  
ROC Patent Application No. 93126106  
中文圖式修正頁 - 附件 (八)  
Amended Pages of the Chinese Drawings-Encl. ( VIII )  
(民國 99 年 11 月 12 日送呈)  
(Submitted on November 12, 2010)

拾壹、圖式：

第 1 圖

