



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200944207 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：098109234

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 20 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/21

美國

61/038,524

2008/03/24

美國

61/038,892

(71)申請人：伊蘭製藥國際有限公司(愛爾蘭) ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD. (IE)
愛爾蘭

(72)發明人：李維斯基 蓋瑞 LIVERSIDGE, GARY (US)；詹金斯 史考特 JENKINS, SCOTT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 40 頁

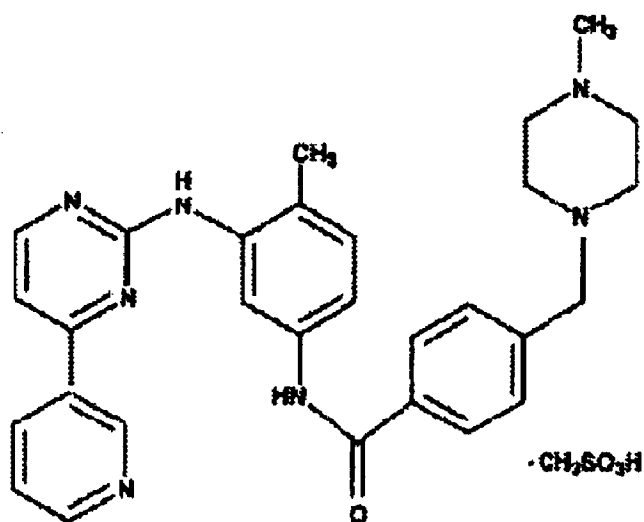
(54)名稱

用於伊馬替尼 (IMATINIB) 定點傳遞之組合物及使用方法

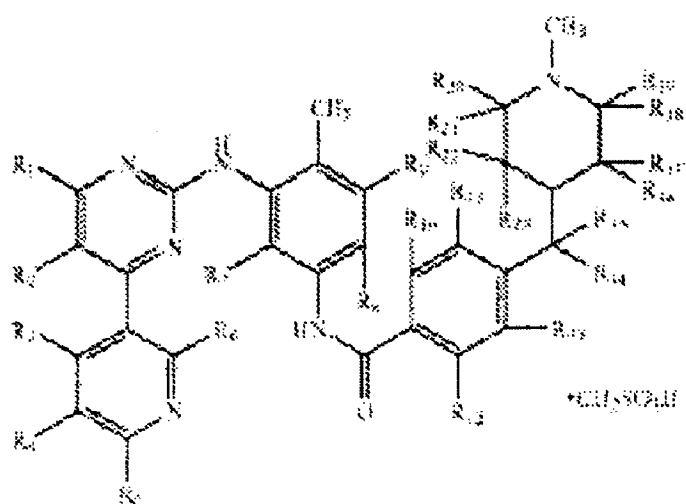
COMPOSITIONS FOR SITE-SPECIFIC DELIVERY OF IMATINIB AND METHODS OF USE

(57)摘要

本發明提供一種投與給個體之口服調配物，其包含伊馬替尼(imatinib)化合物及腸溶基質或腸溶包衣或其組合，藉此至少 80% 之伊馬替尼化合物在個體之小腸內釋放。本發明亦提供使用該調配物之方法。



式 I



式 II



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200944207 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：098109234

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 20 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/21

美國

61/038,524

2008/03/24

美國

61/038,892

(71)申請人：伊蘭製藥國際有限公司(愛爾蘭) ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD. (IE)
愛爾蘭

(72)發明人：李維斯基 蓋瑞 LIVERSIDGE, GARY (US)；詹金斯 史考特 JENKINS, SCOTT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 40 頁

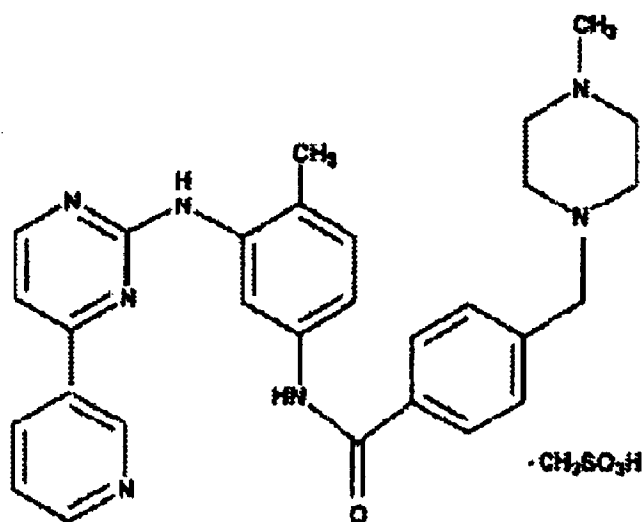
(54)名稱

用於伊馬替尼 (IMATINIB) 定點傳遞之組合物及使用方法

COMPOSITIONS FOR SITE-SPECIFIC DELIVERY OF IMATINIB AND METHODS OF USE

(57)摘要

本發明提供一種投與給個體之口服調配物，其包含伊馬替尼(imatinib)化合物及腸溶基質或腸溶包衣或其組合，藉此至少 80% 之伊馬替尼化合物在個體之小腸內釋放。本發明亦提供使用該調配物之方法。



式 I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含伊馬替尼之調配物、及使用該等調配物之方法的領域。

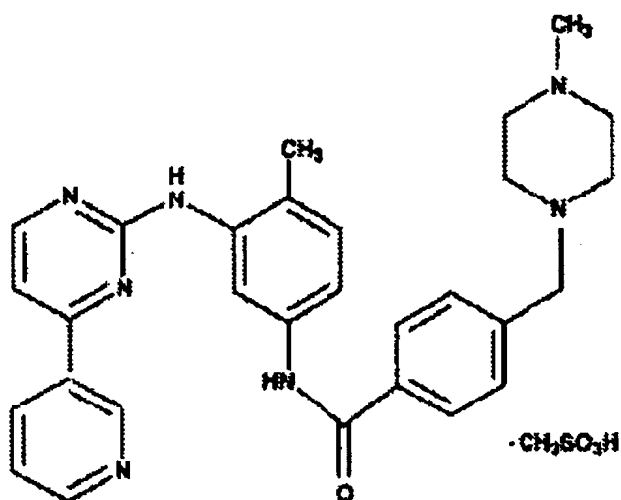
【先前技術】

伊馬替尼係抑制bcr-abl酪胺酸激酶之蛋白酪胺酸激酶抑制劑，該bcr-abl酪胺酸激酶係由慢性髓細胞白血病(CML)中費城(Philadelphia)染色體異常產生之組成型異常酪胺酸激酶。伊馬替尼在費城染色體陽性髓細胞白血病之bcr-abl陽性細胞系以及新鮮白血病細胞中誘發增生且誘發凋亡。在使用離體外周血及骨髓試樣之菌落形成分析中，伊馬替尼展示對CML患者之bcr-abl陽性菌落的抑制作用。

在活體內，伊馬替尼抑制經bcr-abl轉染的鼠科骨髓細胞以及源自處於急性轉化期之CML患者的bcr-abl陽性白血病細胞系的腫瘤生長。伊馬替尼亦係血小板源生長因子(PDGF)及幹細胞因子(SCF)及c-kit之受體酪胺酸激酶的抑制劑，且其抑制PDGF及SCF介導之細胞性事件。在活體外，伊馬替尼在胃腸道間質瘤(GIST)細胞中抑制增生並誘發凋亡，該等細胞表現激活c-kit突變。

伊馬替尼係以伊馬替尼甲磺酸鹽形式投與給患者。伊馬替尼甲磺酸鹽係白色至米色至褐色至淡黃色淡色結晶粉末。伊馬替尼甲磺酸鹽在化學上稱為4-[(4-甲基-1-六氫吡嗪基)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基]-苯基]苯甲醯胺甲烷磺酸鹽。其分子式係 $C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4SO_3$ ，

且其分子量為589.7。伊馬替尼甲磺酸鹽之結構展示於下式I中：



式 I

伊馬替尼甲磺酸鹽極易溶於水中且溶於pH≤5.5之緩衝水溶液中但在中性/鹼性緩衝水溶液中極微溶至不溶。在非水性溶劑中，藥物物質任意溶解至極微溶於二甲亞砜、甲醇及乙醇中，但不溶於正辛醇、丙酮及乙腈中。伊馬替尼甲磺酸鹽化合物揭示於(例如)頒予Zimmermann之美國專利第5,521,184號「Pyrimidine Derivatives and Processes for the Preparation Thereof」及頒予Bhalla等人之美國專利申請公開案第2004/0127571號「Method of Treating Leukemia with a Combination of Suberoylanilide Hydroxamic Acid and Imatinib Mesylate」中。該等參考文獻均以引用方式併入本文中。

伊馬替尼甲磺酸鹽係以商品名Gleevec®出售。Gleevec®膜包覆錠劑含有相當於100 mg或400 mg伊馬替尼游離鹼之伊馬替尼甲磺酸鹽。Gleevec®亦包括以下非活性成份：膠

態二氧化矽(NF)、交聯聚維酮(NF)、硬脂酸鎂(NF)及微晶纖維素(NF)。錠劑塗佈有氧化鐵，紅色(NF)；氧化鐵，黃色(NF)；羥丙基甲基纖維素(USP)；聚乙二醇(NF)及滑石粉(USP)。

一般而言，對處於慢性期CML之成年患者Gleevec®的處方劑量為400 mg/天且對處於加速期或急性轉化期之成年患者處方劑量為600 mg/天。另外，對於患有不可切除及/或轉移性惡性GIST之成年患者，Gleevec®之推薦劑量係400 mg/天或600 mg/天。Gleevec®通常規定與飯及一大玻璃杯水一起口服投與，其中劑量為每日一次投與400 mg或600 mg及每天兩次每次投與400 mg共800 mg的劑量。

然而，伊馬替尼之攝取伴隨不期望副作用，其包括(但不限於)浮腫、噁心、嘔吐、疲勞、肌肉痙攣、腹瀉、腹痛、及其他不良反應。

因此，業內需要不影響伊馬替尼之效力同時減小或消除至少一些其副作用的經改良伊馬替尼調配物。

【發明內容】

本發明者已觀察到伊馬替尼之IV投與可消除嘔吐之發生率且推斷出嘔吐可能由伊馬替尼之局部胃作用造成。因此，若以伊馬替尼在個體胃內釋放受到阻止或減少之調配物投與伊馬替尼，則可減小或完全消除此有害副作用之嚴重性及/或發生次數。另外，亦可藉由在腸內釋放伊馬替尼來阻止或減小其他上部GI副作用，例如消化不良。

因此，本發明藉由以下解決現有伊馬替尼調配物之缺

點：在一個態樣中，提供含有伊馬替尼化合物及腸溶基質或腸溶包衣或其組合之口服調配物以投與給個體，藉此至少80%之伊馬替尼化合物在個體之小腸內釋放。

在一組實施例中，口服調配物之至少一部分伊馬替尼化合物呈奈米顆粒形式，且伊馬替尼化合物之奈米粒子進一步包含至少一種表面穩定劑。在某些實施例中，調配物包含至少一第二活性成份，其可視情況以奈米顆粒形式存在。在某些實施例中，該至少一第二活性成份係選自止吐化合物、止瀉化合物、及H₂拮抗劑。

在另一態樣中，本發明提供治療患有適於伊馬替尼療法之疾病之個體的方法，其包含對個體投與本發明前述態樣任一實施例之調配物。在一個實施例中，該方法投與具有約800 mg伊馬替尼等效物之調配物的單一日劑量。

【實施方式】

出於更好地理解本申請案之目的，提供以下定義：

詞語「約」將為所屬領域的普通技術人員所瞭解且在使用其之上下文中具有一定程度的不同。若使用此詞語的上下文中所使用的此詞語不為所屬領域的普通技術人員所瞭解，則「約」將意指特定詞語的至多±10%。

短語「難溶性藥物」係指彼等於中性pH下難溶於水性介質(例如水)中之藥物。舉例而言，難溶性藥物係彼等於中性pH下在水性介質中溶解度小於約30 mg/ml、小於約20 mg/ml、小於約10 mg/ml、或小於約1 mg/ml之藥物。

可藉由業內所熟知之任一適當方法確定水溶解度。舉例

而言，可藉由以下確定溶解度：向維持於37℃之溫度下的恒溫浴中之攪拌或攪動介質中添加治療劑直至溶解與未溶解狀態間建立平衡且已溶解藥物之濃度恆定為止。隨後可通常於壓力下穿過0.8微米的微孔過濾器過濾所得活性劑的飽和溶液，且可藉由包括重量法、紫外分光光度法、層析法在內之任一適當分析方法量測在溶液中之濃度。

本文所用詞語「小於約2000 nm之有效平均粒徑」意指在藉由(例如)沉降流分離、光子相關光譜、光散射、圓盤離心、及彼等熟習此項技術者所熟知之其他技術量測時，以重量計(或藉由其他適宜量測技術，例如藉由數量、體積等)至少約50%之奈米顆粒伊馬替尼甲磺酸鹽的粒徑小於約2000 nm。

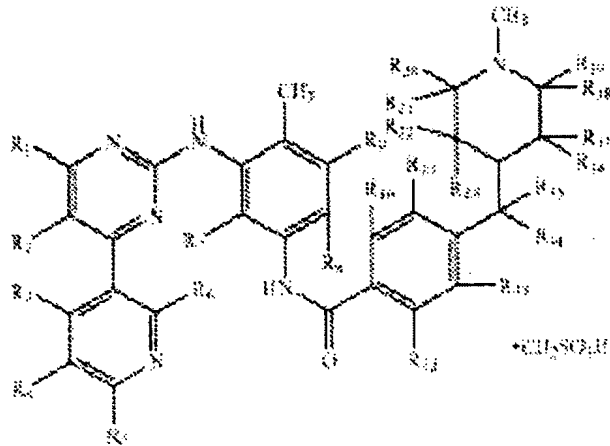
當提及穩定伊馬替尼甲磺酸鹽奈米顆粒粒子時，本文所用「穩定」表示(但不限於)以下參數之一或多者：(1)粒子不因粒子間吸引力而顯著絮凝或團聚或者粒徑隨時間流逝不顯著增大；(2)粒子之物理結構不隨時間而變化，例如自非晶相轉化為結晶相；(3)粒子化學上穩定；及/或(4)在製備本發明奈米粒子中，伊馬替尼甲磺酸鹽不經受處於或高於伊馬替尼甲磺酸鹽熔點之加熱步驟。

詞語「習用」或「非奈米顆粒活性劑」應意指用於增溶或有效平均粒徑大於約2000 nm之活性劑。本文所定義之奈米顆粒活性劑具有小於約2000 nm之有效平均粒徑。

一般而言，本發明提供包含伊馬替尼化合物及腸溶基質或腸溶包衣、或腸溶基質與腸溶包衣之組合的調配物。伊

馬替尼化合物可以游離鹼(即，伊馬替尼本身)或以伊馬替尼之鹽(包括但不限於伊馬替尼甲磺酸鹽)之形式存在。

亦可使用伊馬替尼衍生物。在一個實施例中，伊馬替尼化合物可表示為下式II：



式II

在式II涵蓋之不同實施例中，每一取代基 R^1 - R^{23} 可相同或不同且彼此獨立地係選自由以下組成之群： $-H$ ； $-OH$ ； $-F$ ； $-Cl$ ； $-Br$ ； $-I$ ； $-NH_2$ ；烷基胺基及二烷基胺基；直鏈或具支鏈 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及炔基；芳烷基；直鏈或具支鏈 C_{1-6} 烷氧基；芳氧基；芳烷氧基； $-(伸烷基)氧基$ (烷基)； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-COOH$ ； $-COO(烷基)$ ； $-COO(芳基)$ ； $-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$ ； $-C(O)NH(芳基)$ ；磺醯基； $(C_{1-6}烷基)磺醯基$ ；芳基磺醯基；胺磺醯基、 $(C_{1-6}烷基)胺磺醯基$ ； $(C_{1-6}烷基)硫基$ ； $(C_{1-6}烷基)磺醯胺$ ；芳基磺醯胺； $-NHNH_2$ ； $-NHOH$ ；芳基；及雜芳基；且其中每一烷基、烯基、炔基、芳基、及雜芳基部分可視情況經獨立地選自由以下組成之群之一或多個基團取代： $-OH$ ； $-F$ ； $-Cl$ ； $-Br$ ； $-I$ ； $-NH_2$ ；烷基胺基及二烷基胺基；直鏈或具支鏈

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及炔基；芳烷基；直鏈或具支鏈C₁₋₆烷氧基；芳氧基；芳烷氧基；-(伸烷基)氧基(烷基)；-CN、-NO₂、-COOH、-COO(烷基)；-COO(芳基)；-C(O)NH(C₁₋₆烷基)；-C(O)NH(芳基)；磺醯基；(C₁₋₆烷基)磺醯基；芳基磺醯基；胺磺醯基、(C₁₋₆烷基)胺磺醯基；(C₁₋₆烷基)硫代；(C₁₋₆烷基)磺醯胺；芳基磺醯胺；-NHNH₂；及-NHOH。

伊馬替尼化合物經調配以防止其對患者胃部之局部作用且由此減小或消除噁心及/或嘔吐之發生。在一個實施例中，藉由用在胃環境(例如，於低於2.5之pH下)中難溶或不溶但於較高pH(例如，約4至約8)下溶解之基質包覆伊馬替尼化合物來達成此結果。腸溶包衣之此特徵確保至少80%之伊馬替尼化合物在個體之小腸內釋放。較佳地，至少約85%之伊馬替尼化合物在個體之小腸內釋放，更佳地，約90%之伊馬替尼化合物在個體之小腸內釋放，更佳約95%且尤佳約100%之伊馬替尼化合物在個體之小腸內釋放。

適宜腸溶包衣已為業內所熟知且包括(但不限於)聚合物包衣材料，例如乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸偏苯三酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、甲基丙烯酸銨共聚物(例如彼等以商品名EUDRAGIT® RTM、RS、及RL出售者)、聚丙烯酸及聚丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯共聚物(例如彼等以商品名EUDRAGIT® S及L出售者)、聚乙烯乙縮醛二乙基胺基乙酸酯、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、蟲膠；水凝膠及凝

膠形成材料，例如羧乙烯基聚合物、藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、聚乙烯醇、羥乙基纖維素、甲基纖維素、明膠、澱粉、及纖維素基交聯聚合物(其中交聯度低以促進聚合物基質吸收水及膨脹)、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、交聯澱粉、微晶纖維素、殼多糖、胺基丙烯醯基-甲基丙烯酸酯共聚物(EUDRAGIT® RS-PM, Rohm & Haas)、褐藻素(pullulan)、膠原、酪蛋白、瓊脂、阿拉伯樹膠、羧甲基纖維素鈉、(可溶脹親水性聚合物)聚(甲基丙烯酸羥基烷基酯)(分子量為約5 k-5,000 k)、聚乙烯基吡咯啉酮(分子量為約10 k-360 k)、陰離子型及陽離子型水凝膠、具有低乙酸酯殘留物之聚乙烯醇、瓊脂與羧甲基纖維素之可溶脹混合物、馬來酸酐與苯乙烯、乙烯、丙烯或異丁烯之共聚物、果膠(分子量為約30 k-300 k)、多糖(例如瓊脂、阿拉伯膠、梧桐膠、黃耆膠、藻膠及瓜耳膠)、聚丙烯醯胺、POLYOX®、聚環氧乙烷(分子量為約100 k-5,000 k)、AQUAKEEP®丙烯酸酯聚合物、聚葡萄糖之二酯、交聯聚乙烯醇及聚N-乙烯基-2-吡咯啉酮、羥基乙酸澱粉鈉(例如，EXPLOTAM®；Edward Mandell C.有限公司)；親水性聚合物，例如多糖、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或羧甲基纖維素鈣、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、硝基纖維素、羧甲基纖維素、纖維素醚、聚環氧乙烷(例如POLYOX®, Union Carbide)、甲基乙基纖維素、乙基羥乙基纖維素、乙酸纖維素、丁酸纖維素、丙酸纖維

素、明膠、膠原、澱粉、麥芽糊精、褐藻素、聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、甘油脂肪酸酯、聚丙烯醯胺、聚丙烯酸、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸之共聚物(例如, EUDRAGIT®, Rohm and Haas)、其他丙烯酸衍生物、山梨醇酐酯、天然樹膠、卵磷脂、果膠、藻酸鹽、藻酸鉍、藻酸鈉、藻酸鈣、藻酸鉀、丙二醇藻酸酯、瓊脂、及樹膠(例如阿拉伯膠、梧桐膠、刺槐豆膠、黃蓍膠、角叉菜膠、瓜耳膠、黃原膠)、硬葡聚糖及其混合物及摻合物。

熟習此項技術者應瞭解, 可向包衣中添加諸如增塑劑、潤滑劑、溶劑及諸如此類等賦形劑。適宜增塑劑包括(例如)乙醯化甘油單酯; 丁基鄰苯二甲醯羥基乙酸丁酯; 酒石酸二丁基酯; 鄰苯二甲酸二乙基酯; 鄰苯二甲酸二甲基酯; 乙基鄰苯二甲醯羥基乙酸乙酯; 丙三醇; 丙二醇; 甘油三乙酸酯; 檸檬酸酯; 丙酸三甘油酯; 甘油二乙酸酯; 鄰苯二甲酸二丁基酯; 甘油單乙酸酯; 聚乙二醇; 蓖麻油; 檸檬酸三乙基酯; 多元醇、甘油、乙酸酯、甘油三乙酸酯、乙醯檸檬酸三乙基酯、鄰苯二甲酸二苄基酯、鄰苯二甲酸二己基酯、鄰苯二甲酸丁基酯辛基酯、鄰苯二甲酸二異壬基酯、鄰苯二甲酸丁基酯辛基酯、壬二酸二辛基酯、環氧化樹脂酸鹽、偏苯三酸三異辛基酯、鄰苯二甲酸二乙基己基酯、鄰苯二甲酸二正辛基酯、鄰苯二甲酸二異辛基酯、鄰苯二甲酸二異癸基酯、鄰苯二甲酸二正十一烷基酯、鄰苯二甲酸二正十三烷基酯、偏苯三酸三-2-乙基己

基酯、己二酸二-2-乙基己基酯、癸二酸二-2-乙基己基酯、壬二酸二-2-乙基己基酯、及癸二酸二丁基酯。

此外，由本發明涵蓋之實例性腸溶包衣包括彼等揭示於以下專利中者，每一案件均以引用方式併入本文中。

本發明涵蓋之一種實例性腸溶包衣組合物揭示於K.G. Wagner等人之*Anion-induced Water Flux as Drug Release Mechanism Through Cationic Euragit RS 30D Film Coatings*, The AAPS Journal 2005, 7(3) Article 67, E668-E677中。Wagner揭示使用以商品名EUDRAGIT® RD由Dusseldorf, DE之Degussa GmbH出售的陽離子型聚甲基丙烯酸酯用於延遲釋放口服劑型之聚合物包衣組合物。

本發明涵蓋之另一實例性腸溶包衣組合物揭示於N. Huyghebaert等人之*In vitro Evaluation of Coating polymers for Enteric Coating and Human Ileal Targeting*, International Journal of Pharmaceutics, 2898 (2005), 26-27中。Huyghebaert等人研究了許多以商品名EUDRAGIT®出售之陽離子型聚甲基丙烯酸酯來評價腸溶性質及迴腸靶向。

本發明之另一實施例包含分佈於整個錠劑基質中之伊馬替尼化合物。藉助醫藥上可接受類型及量之表面活性劑及/或賦形劑，錠劑在攝入時將崩解釋放出足以使藥物以生理上可吸收形式存在之量的藥物。

本發明涵蓋之適宜基質材料包括親水性聚合物、疏水性聚合物及其混合物，其包括(但不限於)微晶纖維素、羧甲

基纖維素鈉、羥基烷基纖維素(例如羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素)、聚環氧乙烷、烷基纖維素(例如甲基纖維素及乙基纖維素)、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯啉酮、乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸偏苯三酸纖維素、聚乙酸鄰苯二甲酸乙烯酯、聚甲基丙烯酸烷基酯、聚乙酸乙烯酯及其混合物。

一種該基質材料包含一或多種選自脂肪醇、甘油三酯、偏甘油酯及脂肪酸酯之群之賦形劑，如以引用方式併入本文中之美國專利第7,175,854號所教示。根據一個實例，活性成份分散於：i)由包含至少一種脂肪醇與至少一種固態石蠟之混合物構成的賦形劑基質，ii)由包含至少一種甘油三酯與至少一種固態石蠟之混合物構成的賦形劑基質，iii)由包含至少一種偏甘油酯與至少一種固態石蠟之混合物構成的賦形劑基質，或iv)由包含至少一種脂肪酸酯與至少一種固態石蠟之混合物構成的賦形劑基質。該等基質具有高度穩定性，藉由基質之粒徑及組成以控制方式釋放活性成份，且因活性成份之均勻傳遞而呈現良好流動特徵、良好可壓縮性。若為酸不穩定活性成份(例如，伊馬替尼化合物)時，可藉由選擇基質賦形劑達成耐酸性以便在口服形式之情形下省去耐酸性包衣(即，腸溶包衣)。

本發明之另一適宜基質闡述於頒予Doshi等人之美國專利第7,157,100號(「'100號專利」)中，該案件以引用方式併入本文中。'100號專利揭示包含基質形成膠凝劑之受控釋放多層組合物，其欲用於活性劑之受控傳遞以維持治療

有效濃度。基質形成膠凝劑係選自由以下組成之群：羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、卡波姆(carbomer)、羧甲基纖維素、黃耆膠、阿拉伯膠、瓜耳膠、果膠、經修飾澱粉衍生物、黃原膠、刺槐豆膠、藻酸鈉，最佳者係羥丙基甲基纖維素，即Methocel®，其在與胃液接觸時溶脹並膠凝，從而形成捕獲所釋放氣體並亦以受控方式釋放活性劑之基質結構。

'100號專利之另一基質形成膠凝劑係羥丙基甲基纖維素，其黏度範圍為4,000 cps至約100,000 cps。適宜市售羥丙基甲基纖維素(黏度為3000-5600 cP)可以商品名Methocel® K4M購得且甲基纖維素(黏度為80000-120000 cP)可以商品名Methocel® K100M購得。

本發明涵蓋之另一適宜基質組合物包括彼等闡述於M. Baluom等人之*Synchronized Release of Sulpiride and Sodium Decanoate from HPMC Matrices: A Rational Approach to Enhance Sulpiride Absorption in the Rat Intestine*, *Pharmaceutical Research*，第17卷，第9期，(2000) 1071-1076中者，該案件以引用方式併入本文中。Baluom等人揭示包含不同量之癸酸鈉及HPMC之基質組合物及其不同侵蝕速率。本發明涵蓋之又一基質組合物揭示於M.H. Amaral等人之*Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Hydrogenated Caster Oil in Naproxene Release From Sustained-Release Tablets*, *AAPS PharmSciTech* 2001; 2 (2) 第6項及R.O. Williams III等人之*Method to Recover a*

Lipophilic Drug from Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets, AAPS PhramSciTech 2001, 2 (2) 第8項中，該兩個案件均以引用方式併入本文中。Amaral等人揭示包含親水性產品(HPMC)及疏水性產品(氫化蓖麻油)、填充劑、及緩衝劑之雙壓縮基質錠劑的不同組成對萘普生(naproxene)在大鼠中釋放速率的影響。

本發明涵蓋之又一適宜分散組合物包括彼等揭示於標題均為「Solid Dispersion of Tacrolimus」之美國公開案第20060177500號及其相應PCT公開案WO 2005004848；及K. Yamashita等人之*establishment of New Preparation Method for Solid Dispersion Formulation of Tacrolimus*, International journal of Pharmaceutics 267 (2003) 79-91中之組合物，所有該等案件均以引用方式併入本文中。

在又一實施例中，伊馬替尼化合物可呈囊封於腸溶包衣內之乳液或懸浮液形式。實例性乳化劑包括(但不限於)乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油、及芝麻油)、丙三醇、四氫糠醇、聚乙二醇、山梨醇酐之脂肪酸酯、或該等物質之混合物、及諸如此類。

受控釋放基質之額外非限制性實例闡述於以下中：美國專利第6,326,027號；第6,340,475號；第6,905,709號；第6,645,527號；第6,576,260號；第6,326,027號；第6,254,887號；第6,306,438號；第6,129,933號；第

5,891,471 號 ; 第 5,849,240 號 ; 第 5,965,163 號 ; 第 6,162,467 號 ; 第 5,567,439 號 ; 第 5,552,159 號 ; 第 5,510,114 號 ; 第 5,476,528 號 ; 第 5,453,283 號 ; 第 5,443,846 號 ; 第 5,403,593 號 ; 第 5,378,462 號 ; 第 5,350,584 號 ; 第 5,283,065 號 ; 第 5,273,758 號 ; 第 5,266,331 號 ; 第 5,202,128 號 ; 第 5,183,690 號 ; 第 5,178,868 號 ; 第 5,126,145 號 ; 第 5,073,379 號 ; 第 5,023,089 號 ; 第 5,007,790 號 ; 第 4,970,075 號 ; 第 4,959,208 號 ; 第 4,59,208 號 ; 第 4,861,598 號 ; 第 4,844,909 號 ; 第 4,834,984 號 ; 第 4,828,836 號 ; 第 4,806,337 號 ; 第 4,801,460 號 ; 第 4,764,378 號 ; 第 4,421,736 號 ; 第 4,344,431 號 ; 第 4,343,789 號 ; 第 4,346,709 號 ; 第 4,230,687 號 ; 第 4,132,753 號 ; 第 5,591,452 號 ; 第 5,965,161 號 ; 第 5,958,452 號 ; 第 6,254,887 號 ; 第 6,156,342 號 ; 第 5,395,626 號 ; 第 5,474,786 號 ; 及 第 5,919,826 號。

在又一實例性實施例中，錠劑可表徵為將活性劑受控傳遞至使用環境之滲透裝置。實例性滲透裝置包括彼等揭示於以下專利中者，每一案件均以引用方式併入本文中。

頒予 Theeuwes 等人之美國專利第 4,014,334 號 (「'334 號專利」) 揭示用於受控且連續傳遞藥物之滲透裝置，其中該裝置包含：a) 含有藥物及滲透劑之核心；b) 圍繞該核心之半滲透性壓層，其包括外部半滲透性薄片及內部半滲透性薄片；及 c) 使該核心與裝置外部連通之通道。在藥物及

來自環境之流體之存在下，兩個半滲透性薄片維持其化學及物理完整性。'334號專利中所揭示通道包括貫穿壓層之縫隙、口或孔，其係藉由機械程序或藉由在使用環境中侵蝕可侵蝕元件(例如明膠塞)而形成。

頒予 Guittard 等人之美國專利第 4,576,604 號(「'604 號專利」)揭示滲透裝置之若干不同實施例，該滲透裝置具有在核心中之藥物及至少一個圍繞該核心之薄片。具體而言，滲透裝置之一個實施例包含：a)含有藥物調配物之核心，其可包括用於受控釋放藥物之滲透劑；b)半滲透性壁，其包含內部半滲透性薄片、中間微孔薄片、及外部水溶性薄片且含有藥物；及c)使該核心與裝置外部連通的通道。

頒予 Guittard 等人之美國專利第 4,673,405 號(「'405 號專利」)揭示一種滲透裝置，其包含：a)含有有益試劑之核心、或室；b)惰性半滲透性壁，其含有有益試劑且圍繞該核心；及c)至少一個在該滲透裝置壁中之通道，當滲透裝置處於使用之流體環境中且與流體接觸並由此釋放壁中之有益試劑時形成通道，其中當裝置處於使用之流體環境中時，所形成通道使該滲透裝置中之室與裝置外部連通以使有益試劑自室分散。'405 號專利揭示使用可侵蝕元件形成通道。

頒予 Chen 等人之美國專利第 5,558,879 號(「'879 號專利」)揭示水溶性藥物之受控釋放錠劑，其中在使用環境中(即，接受調配物的人的 GI 道內)形成通道。具體而言，

受控釋放錠劑基本上由以下組成：a)核心，其含有藥物、5-20重量%之水溶性滲透劑、水溶性聚合物黏合劑及醫藥載劑；及b)圍繞該核心之雙層膜包衣，其基本上由以下組成：(1)含有塑化水不溶性聚合物及水溶性聚合物之內部延遲釋放包衣；及(2)含有藥物及水溶性聚合物之外部立即釋放包衣。

頒予 Ayer 等人之美國專利第 4,810,502 號(「'502 號專利」)揭示用於傳遞單一藥物或活性藥物組合之滲透劑型，其包含：a)含有第一及第二藥物之核心；b)圍繞該核心之壁，其包含丙烯酸纖維素及羥丙基纖維素；c)在壁中用於傳遞該(等)藥物之通道；及d)在壁外側上之薄片，其包含該(等)活性藥物、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素中至少一者、及聚(環氧乙烷)以增強壁之機械整體性及藥物動力學。

頒予 Hamel 等人之美國專利第 4,801,461 號(「'461 號專利」)揭示用於傳遞活性藥物之滲透劑型。具體而言，該滲透劑型包含：a)含有不同量活性藥物之核心；b)圍繞該核心之半滲透性壁，其包含不同量的乙酸纖維素或三乙酸纖維素及不同量的羥丙基纖維素；c)該壁中用於自核心傳遞藥物之通道；及視情況d)在壁外側上且包含活性藥物之薄片。核心亦可含有氯化鈉、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、硬脂酸鎂及聚(乙烯基吡咯啉酮)之一或多者。該裝置之通道可僅延伸穿過半滲透性壁或穿過半滲透性壁及外部薄片二者。通道亦包括在使用環境中侵蝕或浸出之材

料。

頒予 Savastano 等人之美國專利第 5,681,584 號(「'584 號專利」)揭示受控釋放藥物傳遞裝置，其包含：a)含有藥物、可選滲透劑及可選賦形劑之核心；b)包含黏合劑、滲透劑及潤滑劑中至少一者且圍繞該核心之緩釋型夾套；c)圍繞該緩釋型夾套且視情況具有通道之半滲透性膜；d)在半滲透性膜外側上或在半滲透性膜與緩釋型夾套間之含藥物層；及e)可選腸溶包衣，該可選腸溶包衣在含藥物層外側上、當含藥物層在緩釋型夾套與半滲透性膜之間時在含藥物層與半滲透性膜之間或在半滲透性膜外側上。

頒予 Faour 等人之美國專利第 6,004,584 號(「Faour 之'584 號專利」)揭示一種滲透裝置，其由於特定改良能夠同時或依次為一或多種活性劑提供寬範圍之獨立釋放曲線。該裝置包括：a)壓縮核心，其包含第一活性劑及用於藥物之受控及連續釋放的滲透劑；b)半滲透性膜，其圍繞該核心且其中具有預先形成之通道，該膜對使用環境中之流體是可滲透的且基本上不能滲透該第一活性劑；c)惰性、完全可侵蝕水溶性聚合物包衣，其包含部分或基本上完全圍繞該半滲透性膜且堵塞壁中之通道的聚(乙烯基吡咯啉酮)-(乙酸乙烯酯)共聚物；及d)包含第二活性劑用於直接釋放藥物之外部包衣，其中聚合物包衣部分或完全溶解或侵蝕後自核心釋放該第一活性劑，且第一及第二活性劑釋放於相同或不同使用環境中以提供一或多種活性劑之受控傳遞。Faour 之'584 號專利教示該第一及第二活性藥物可為同

一 藥物。

本發明之醫藥組合物亦可包含一或多種黏合劑、填充劑、潤滑劑、懸浮劑、甜味劑、矯味劑、防腐劑、緩衝劑、潤濕劑、崩解劑、泡騰劑、及其他賦形劑。該等賦形劑已為業內所熟知。

填充劑之實例係乳糖單水合物、無水乳糖、及各種澱粉，黏合劑之實例係各種纖維素及交聯聚乙炔基吡咯啉酮、微晶纖維素(例如 Avicel.RTM. PH101及 Avicel.RTM. PH102)、微晶纖維素及矽化微晶纖維素(ProSolv SMCC.TM.)。

適宜潤滑劑(包括作用於欲壓縮粉末流動性之試劑)係膠態二氧化矽(例如 Aerosil.RTM. 200)、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及氧化矽凝膠。

甜味劑之實例係任何天然或人工甜味劑，例如蔗糖、木糖醇、糖精鈉、甜精、天冬甜素及安賽蜜(*acesulfame*)。矯味劑之實例係 Magnasweet®(MAFCO之商標)、泡泡糖矯味劑、及水果味矯味劑、及諸如此類。

防腐劑之實例係山梨酸鉀、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸及其鹽、對羥基苯甲酸之其他酯(例如對羥基苯甲酸丁酯)、醇(例如乙醇或苯甲醇)、酚系化合物(例如苯酚)、或四級化合物(例如苯紫氯銨)。

適宜稀釋劑包括醫藥上可接受之惰性填充劑，例如微晶纖維素、乳糖、磷酸氫鈣、糖類、及/或上述任一者之混合物。稀釋劑之實例包括微晶纖維素，例如 Avicel®

PH101及Avicel® PH102；乳糖，例如乳糖單水合物、無水乳糖、及Pharmatosee DCL21；磷酸氫鈣，例如Emcompress®；甘露醇；澱粉；山梨醇；蔗糖；及葡萄糖。

適宜崩解劑包括輕度交聯聚乙烷基吡咯啉酮、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、玉蜀黍澱粉、及經改質澱粉、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮、羥基乙酸澱粉鈉、及其混合物。

泡騰劑之實例係成對之泡騰劑(effervescent couple)，例如有機酸與碳酸鹽或碳酸氫鹽。適宜有機酸包括(例如)檸檬酸、酒石酸、馬來酸、富馬酸、己二酸、琥珀酸、及海藻酸及酸酐及酸式鹽。適宜碳酸鹽及碳酸氫鹽包括(例如)碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸鎂、甘胺酸碳酸鈉、L-離胺酸碳酸鹽、及精胺酸碳酸鹽。或者，可僅存在成對之泡騰劑之碳酸氫鈉組份。

在本發明之另一態樣中，伊馬替尼化合物係呈奈米顆粒形式存在。奈米顆粒形式的伊馬替尼甲磺酸鹽之非限制性論述提供於美國公開案第20060275372號中，其全文以引用方式併入本文中。簡言之，奈米顆粒形式之伊馬替尼甲磺酸鹽包括有效平均粒徑小於約2000 nm之穩定伊馬替尼甲磺酸鹽粒子。如由光散射法、顯微鏡或其他適當方法所量測，有效平均粒徑較佳小於約1900 nm、小於約1800 nm、小於約1700 nm、小於約1600 nm、小於約1500 nm、小於約1400 nm、小於約1300 nm、小於約1200 nm、小於約1100 nm、小於約1000 nm、小於約900 nm、小於約800

nm、小於約 700 nm、小於約 650 nm、小於約 600 nm、小於約 550 nm、小於約 500 nm、小於約 450 nm、小於約 400 nm、小於約 350 nm、小於約 300 nm、小於約 250 nm、小於約 200 nm、小於約 150 nm、小於約 100 nm、小於約 75 nm、或小於約 50 nm。該等適於量測有效平均粒徑之方法已為熟習此項技術者所熟知。

伊馬替尼化合物之奈米粒子亦包含至少一種表面穩定劑。當活性劑粒子暴露於中性 pH 環境中而自溶液中沉澱出時，穩定劑可用於將活性劑粒子穩定於期望粒徑下。

適宜表面穩定劑包括羥丙基甲基纖維素(現在稱作羥丙甲纖維素)、羥丙基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮、月桂基硫酸鈉、磺基琥珀酸二辛基酯(磺基琥珀酸二辛基鈉)、明膠、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、葡聚糖、阿拉伯膠、膽固醇、黃耆膠、硬脂酸、苯紫氯銨、硬脂酸鈣、甘油單硬脂酸酯、鯨蠟硬脂醇、鯨蠟聚乙二醇乳化蠟、山梨醇酐酯、聚氧乙烷基醚(例如聚乙二醇醚，例如 cetomacrogol 1000)、聚氧乙烷蓖麻油衍生物、聚氧乙烷山梨醇酐脂肪酸酯(例如，可購得之 Tweens[®]，例如，Tween[®] 20 及 Tween[®] 80(ICI Specialty Chemicals))、聚乙二醇(例如 Carbowax[®] 3550 及 934(Union Carbide))、聚氧乙烷硬脂酸酯、膠態二氧化矽、磷酸鹽、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、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚與環氧乙烷及甲醛之

聚合物(亦稱作四丁酚醛、蘇培龍(superione)及曲利通(triton))、泊洛沙姆(poloxamer)(例如, Pluronic® F68及F108, 其係環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物)、保麗視明(poloxamine)(例如 Tetronic® 908, 亦稱作 Poloxamine™ 908, 其係由向乙二胺中依序添加環氧丙烷及環氧乙烷得到之四官能嵌段共聚物(BASF Wyandotte公司, Parsippany, N.J.))、Tetronic® 1508(T-1508)(BASF Wyandotte公司)、Tritons® X-200(其係烷基芳基聚醚磺酸鹽(Rohm及Haas))、Crodestas™ F-110(其係蔗糖硬脂酸酯與蔗糖二硬脂酸酯之混合物(Croda公司))、對異壬基苯氧基聚-(縮水甘油)(亦稱作 Olin®-10G 或 Surfactant™ 10-G(Olin Chemicals, Stamford, CT))、Crodestas™ SL-40(Croda, 公司)、及 SA9OHCO(其係 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak公司))、癸醯基-N-甲基葡萄糖醯胺、正癸基- β -D-吡喃葡萄糖苷、正癸基- β -D-吡喃麥芽糖苷、正十二烷基- β -D-吡喃葡萄糖苷、正十二烷基- β -D-麥芽糖苷、庚醯基-N-甲基葡萄糖醯胺、正庚基- β -D-吡喃葡萄糖苷、正庚基- β -D-硫葡萄糖苷、正己基- β -D-吡喃葡萄糖苷、壬醯基-N-甲基葡萄糖醯胺、正壬基- β -D-吡喃葡萄糖苷、辛醯基-N-甲基葡萄糖醯胺、正辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷、辛基- β -D-硫吡喃葡萄糖苷、PEG-磷脂、PEG-膽固醇、PEG-膽固醇衍生物、PEG-維他命A、PEG-維他命E、溶菌酶、乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之無規共聚物、及諸如此類。

有用陽離子型表面穩定劑之實例包括(但不限於)聚合物、生物聚合物、多糖、纖維質、藻酸鹽、磷脂及非聚合化合物(例如兩性離子穩定劑)、聚-n-甲基吡啶鎘、氯化苄基吡啶鎘、陽離子型磷脂、殼聚糖、聚離胺酸、聚乙烯基咪唑、聚凝胺、聚甲基丙烯酸甲酯三甲基溴化銨(PMMTMABr)、己基二苯乙酮基三甲基溴化銨(HDMAB)、及聚甲基丙烯酸乙基吡咯啉酮-2-二甲基氨基乙基酯硫酸二甲基酯。

其他有用陽離子型穩定劑包括(但不限於)陽離子型脂質、鎘、鎘及四級銨化合物，例如硬脂基三甲基氯化銨、苄基-二(2-氯乙基)乙基溴化銨、椰油三甲基氯化銨或椰油三甲基溴化銨、椰油甲基二羥乙基氯化銨或椰油甲基二羥乙基溴化銨、癸基三乙基氯化銨、癸基二甲基羥乙基氯化銨或癸基二甲基羥乙基溴化銨、C₁₂₋₁₅二甲基羥乙基氯化銨或C₁₂₋₁₅二甲基羥乙基溴化銨、椰油二甲基羥乙基氯化銨或椰油二甲基羥乙基溴化銨、肉豆蔻基三甲基硫酸甲酯銨、月桂基二甲基苄基氯化銨或月桂基二甲基苄基溴化銨、月桂基二甲基(乙烯氧基)₄氯化銨或月桂基二甲基(乙氧基)₄溴化銨、N-烷基(C₁₂₋₁₈)二甲基苄基氯化銨、N-烷基(C₁₄₋₁₈)二甲基-苄基氯化銨、N-十四烷基二甲基苄基氯化銨單水合物、二甲基二癸基氯化銨、N-烷基及(C₁₂₋₁₄)二甲基1-萘甲基氯化銨、三甲基鹵化銨、烷基-三甲基銨鹽及二烷基-二甲基銨鹽、月桂基三甲基氯化銨、乙氧基化烷基醯胺基烷基二烷基銨鹽及/或乙氧基化三烷基銨鹽、二

烷基苯二烷基氯化銨、N-二癸基二甲基氯化銨、N-十四烷基二甲基苄基氯化銨單水合物、N-烷基(C₁₂₋₁₄)二甲基1-萘甲基氯化銨及十二烷基二甲基苄基氯化銨、二烷基苯烷基氯化銨、月桂基三甲基氯化銨、烷基苄基甲基氯化銨、烷基苄基二甲基溴化銨、C₁₂、C₁₅、C₁₇三甲基溴化銨、十二烷基苄基三乙基氯化銨、聚-二烯丙基二甲基氯化銨(DADMAC)、二甲基氯化銨、烷基二甲基鹵化銨、三鯨蠟基甲基氯化銨、癸基三甲基溴化銨、十二烷基三乙基溴化銨、十四烷基三甲基溴化銨、甲基三辛基氯化銨(ALIQUAT 336™)、POLYQUAT 10™、四丁基溴化銨、苄基三甲基溴化銨、膽鹼酯(例如脂肪酸之膽鹼酯)、苯紫氯銨、司拉氯銨(stearalkonium chloride)化合物(例如硬脂基三甲基氯化銨及二-硬脂基二甲基氯化銨)、溴化鯨蠟基吡啶鎗或氯化鯨蠟基吡啶鎗、四級銨化聚氧乙基烷基胺之鹵化物鹽、MIRAPOL™及ALKAQUAT™(Alkaril Chemical公司)、烷基吡啶鎗鹽；胺，例如烷基胺、二烷基胺、鏈烷醇胺、聚乙烯聚胺、丙烯酸N,N-二烷基胺基烷基酯；及乙烯基吡啶；胺鹽，例如月桂基乙酸胺、硬脂基乙酸胺、烷基吡啶鎗鹽、及烷基咪唑鎗鹽、及胺氧化物；亞鹽胺唑鎗(azolinium)鹽；質子化四級丙烯鹽胺；甲基化四級聚合物，例如聚[二烯丙基二甲基氯化銨]及聚-[氯化N-甲基乙烯基吡啶鎗]；及陽離子型瓜耳膠。

該等實例性陽離子型表面穩定劑及其他有用陽離子型表面穩定劑闡述於J. Cross及E. Singer之 *Cationic Surfactants*:

Analytical and Biological Evaluation (Marcel Dekker (1994)) ; P. 及 D. Rubingh(編輯)之 *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker (1991)) ; 及 J. Richmond 之 *Cationic Surfactants: Organic Chemistry* (Marcel Dekker (1990))中。

非聚合表面穩定劑係任何非聚合化合物，例如苯紫氯銨、碳正離子化合物、磷化合物、氧鎢化合物、鹵鎢化合物、陽離子型有機金屬化合物、四級磷化合物、吡啶鎢化合物、苯胺鎢化合物、銨化合物、羥基銨化合物、一級銨化合物、二級銨化合物、三級銨化合物、及式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ 之四級銨化合物。對於式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ 之化合物：

- (i) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 均不為 CH_3 ；
- (ii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中之一係 CH_3 ；
- (iii) $\text{R}_3\text{-R}_4$ 中的三個為 CH_3 ；
- (iv) 所有 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 均為 CH_3 ；
- (v) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的兩個為 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中之一為 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中之一為 7 個碳原子或更少碳原子之烷基鏈；
- (vi) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的兩個為 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中之一為 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中之一為 19 個碳原子或更多碳原子之烷基鏈；
- (vii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的兩個為 CH_3 且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中之一為基團 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n$ ，其中 $n > 1$ ；
- (viii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的兩個為 CH_3 ， $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中之一為 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ，且 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中之一包含至少一個雜原子；

(ix) R_1-R_4 中的兩個為 CH_3 ， R_1-R_4 中之一為 $C_6H_5CH_2$ ，且 R_1-R_4 中之一包含至少一鹵素；

(x) R_1-R_4 中的兩個為 CH_3 ， R_1-R_4 中之一為 $C_6H_5CH_2$ ，且 R_1-R_4 中之一包含至少一個環片段；

(xi) R_1-R_4 中的兩個為 CH_3 且 R_1-R_4 中之一為苯基環；或

(xii) R_1-R_4 中的兩個為 CH_3 ，且 R_1-R_4 中的兩個為純脂族片段。

該等化合物包括(但不限於)山嶺基苄基二甲基氯化銨、苄索氯銨、氯化鯨蠟基吡啶鎘、山嶺基三甲基氯化銨、勞拉氯銨(lauralkonium chloride)、西他氯銨(cetalkonium chloride)、西曲溴銨(cetrimonium bromide)、西曲氯銨、氫氟酸苯基乙胺、氯化氯烯丙基六亞甲基四胺(Quaternium-15)、二硬脂基二甲基氯化銨(Quaternium-5)、十二烷基二甲基乙基苄基氯化銨(Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18 鋰蒙脫石、二甲胺基乙基氯化物鹽酸鹽、鹽酸半胱胺酸、二乙醇銨 POE (10)油基醚磷酸鹽、二乙醇銨 POE (3)油基醚磷酸鹽、牛脂苄基二甲基氯化銨、二甲基二(十八烷基)膨潤土銨、司拉氯銨、溴化度米芬(domiphen bromide)、地那銨(denatonium)苯甲酸鹽、肉豆蔻基苄基二甲基氯化銨、月桂基三甲基氯化銨、乙二胺二鹽酸鹽、鹽酸胍、吡哆素 HCl、鹽酸非他胺(iofetamine)、鹽酸葡甲胺、甲基苄索氯銨、肉豆蔻基三甲基溴化銨、油基三甲基氯化銨、聚四級銨-1、鹽酸普魯卡因、椰子甜菜鹼、硬脂基苄基二甲基膨

潤土銨、硬脂基苳基二甲基鋰蒙脫石銨、二氟化氫硬脂基三羥乙基丙二胺、牛脂三甲基氯化銨、及十六烷基三甲基溴化銨。

許多表面穩定劑可購得及/或可藉由業內熟知之技術製備。舉例而言，參見由 American Pharmaceutical Association及The Pharmaceutical Society of Great Britain聯合出版之 *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (The Pharmaceutical Press, 2000)，其以引用方式明確併入本文中。

表面穩定劑可購得及/或可藉由業內熟知之技術製備。大多數該等表面穩定劑係習知醫藥賦形劑且詳細闡述於由 American Pharmaceutical Association及The Pharmaceutical Society of Great Britain之 *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 聯合出版 (The Pharmaceutical Press, 2000) 中，其以引用方式明確併入本文中。

伊馬替尼化合物及表面穩定劑可以任一適宜比率 (w/w) 存在於本文所揭示醫藥組合物中。舉例而言，在某些實施例中，醫藥組合物包括呈以下比率之伊馬替尼甲磺酸鹽組合物與表面穩定劑：約 20:1、15:1、10:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1 (w/w)、或由該等比率所界定之任一範圍 (例如但不限於約 20:1-2:1、約 10:1-4:1、及約 8:1-5:1)。

伊馬替尼化合物及一或多種表面穩定劑之相對量可在寬範圍內變化。個別組份之最佳量可視 (例如) 所選特定伊馬

替尼甲磺酸鹽、穩定劑之親水親油平衡(HLB)、熔點、及水溶液之表面張力等而定。

以伊馬替尼甲磺酸鹽及至少一種表面穩定劑(不包括其他賦形劑)之總組合乾重計，伊馬替尼甲磺酸鹽之濃度可在約99.5重量%至約0.001重量%、約95重量%至約0.1重量%、或約90重量%至約0.5重量%之間變化。

以伊馬替尼甲磺酸鹽及至少一種表面穩定劑(不包括其他賦形劑)之總組合乾重計，該至少一種表面穩定劑之濃度可在約0.5重量%至約99.999重量%、約5.0重量%至約99.9重量%、或約10重量%至約99.5重量%之間變化。

可利用(例如)研磨、均質化、沉澱、致冷、或模板乳液技術製備奈米顆粒伊馬替尼甲磺酸鹽、或鹽或衍生物、組合物。製備奈米顆粒活性劑組合物之實例性方法闡述於'684號專利中。製備奈米顆粒活性劑組合物之方法亦闡述於以下中：美國專利第5,518,187號之「Method of Grinding Pharmaceutical Substances」；美國專利第5,718,388號之「Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances」；美國專利第5,862,999號之「Method of Grinding Pharmaceutical Substances」；美國專利第5,665,331號之「Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers」；美國專利第5,662,883號之「Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers」；美國專利第5,560,932號之「Microprecipitation

of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents」；美國專利第 5,543,133 號之「Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles」；美國專利第 5,534,270 號之「Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles」；美國專利第 5,510,118 號之「Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles」；及美國專利第 5,470,583 號之「Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation」，所有該等案件均以引用方式明確併入本文中。關於製備伊馬替尼化合物之奈米顆粒組合物之方法的更詳細論述，參見美國專利第 20060275372 號。

與伊馬替尼之習用(即，非奈米顆粒)調配物相比，伊馬替尼化合物之奈米顆粒形式提供多個優點。該等優點包括(但不限於)由於伊馬替尼之穩定奈米粒子不團聚的事實而增大之再分散性、改良之藥物動力學性質，其包括增大之 C_{max} (最大血漿濃度)、增大之 AUC(曲線下面積)、及減小之 T_{max} 。

此外，將奈米顆粒伊馬替尼化合物調配物投與給處於禁食狀態之個體生物等效於將該組合物投與給處於進食狀態之個體。

另外，本發明之組合物可視情況包含至少第二活性成份，其可視情況呈奈米顆粒形式存在。一般而言，第二活性成份將加強伊馬替尼之抗癌作用及/或最小化伊馬替尼

化合物之副作用。因此，在不同實例性實施例中，適用作至少第二活性成份之化合物包括止吐化合物、止瀉化合物、及H₂拮抗劑。

應注意，由於Gleevec®錠劑之包衣包含氧化鐵，故存在某些治療方案可在患者中造成鐵過載之問題。舉例而言，Gleevec®之官方網站(<http://www.gleevec.com>)忠告若患者正在服用或計劃服用鐵補充物時應告知其醫生。此外，該網站揭示每日攝取800 mg(或更多)之患者應服用兩片400 mg錠劑以降低其鐵暴露。因此，本發明之另一實施例提供具有800 mg伊馬替尼等效物及無毒量鐵的組合物。

儘管本文已參照具體實施例闡述本發明，但應瞭解該等實施例僅闡釋本發明之原理及應用。因此，應瞭解，可對闡釋性實施例做出許多改變並可設計其他佈置，且不背離以下申請專利範圍所界定之本發明之精神及範疇。

本說明書中所引用所有出版物(專利出版物及非專利出版物)表示彼等熟習此項技術者對本發明相關內容之熟習程度。所有該等出版物均以引用方式完全併入本文中，其併入程度如同每一個別出版物以指定的具體及個別方式併入本文中一般。

此外，除非指出相反之情形，否則在為實施例提供各種數值的情況下，藉由採用任2個不同值作為範圍之端點來闡述額外實施例。該等範圍亦屬於所述本發明之範疇。

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： 98109234 A61K 31/506 (2006.01)
※申請日： 98.3.20 ※IPC 分類： A61K 31/496 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文) C07D 401/14 (2006.01)

用於伊馬替尼(IMATINIB)定點傳遞之組合物及使用方法

COMPOSITIONS FOR SITE-SPECIFIC DELIVERY OF IMATINIB AND
METHODS OF USE

二、中文發明摘要：

本發明提供一種投與給個體之口服調配物，其包含伊馬替尼(imatinib)化合物及腸溶基質或腸溶包衣或其組合，藉此至少80%之伊馬替尼化合物在個體之小腸內釋放。本發明亦提供使用該調配物之方法。

三、英文發明摘要：

The invention provides an oral formulation for administering to a subject comprising an imatinib compound and an enteric matrix or enteric coating or a combination thereof, whereby at least 80% of the imatinib compound is released in the small intestine of the subject. Methods of using such formulation is also provided.

七、申請專利範圍：

1. 一種投與給個體之口服調配物，其包含

a)伊馬替尼(imatinib)化合物；及

b)腸溶基質或腸溶包衣或其組合；

藉此至少80%之該伊馬替尼化合物在該個體之小腸內釋放。

2. 如請求項1之調配物，其中該伊馬替尼化合物係伊馬替尼甲磺酸鹽。

3. 如請求項1或2之調配物，其中該腸溶包衣係選自乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸偏苯三酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、甲基丙烯酸銨共聚物、聚丙烯酸及聚丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯共聚物、聚乙烯乙縮醛二乙基胺基乙酸酯、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、蟲膠、水凝膠及凝膠形成材料、羧乙烯基聚合物、藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、聚乙烯醇、羥乙基纖維素、甲基纖維素、明膠、澱粉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮、交聯澱粉、微晶纖維素、殼多糖、胺基丙烯酸酯基-甲基丙烯酸酯共聚物、褐藻素(pullulan)、膠原、酪蛋白、瓊脂、阿拉伯樹膠、羧甲基纖維素鈉、(可溶脹親水性聚合物)聚(甲基丙烯酸羥基烷基酯)(分子量為約5 k-5,000 k)、聚乙烷基吡咯啉酮(分子量為約10 k-360 k)、陰離子型及陽離子型水凝膠、具有低乙酸酯殘留物之聚乙烯醇、瓊脂與羧甲基纖維素之可

溶脹混合物、馬來酸酐與苯乙烯、乙烯、丙烯或異丁烯之共聚物、果膠(分子量為約30 k-300 k)、瓊脂、阿拉伯膠、梧桐膠、黃耆膠、藻膠及瓜耳膠、聚丙烯醯胺、POLYOX®、聚環氧乙烷(分子量為約100 k-5,000 k)、AQUAKEEP®丙烯酸酯聚合物、聚葡萄糖之二酯、交聯聚乙烯醇及聚N-乙烯基-2-吡咯啉酮、羥基乙酸澱粉鈉、多糖、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或羧甲基纖維素鈣、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、硝基纖維素、羧甲基纖維素、纖維素醚、聚環氧乙烷、甲基乙基纖維素、乙基羥乙基纖維素、乙酸纖維素、丁酸纖維素、丙酸纖維素、明膠、膠原、澱粉、麥芽糊精、褐藻素、聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、甘油脂肪酸酯、聚丙烯醯胺、聚丙烯酸、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸之共聚物、山梨醇酐酯、天然樹膠、卵磷脂、果膠、藻酸鹽、藻酸銨、藻酸鈉、藻酸鈣、藻酸鉀、丙二醇藻酸酯、瓊脂、阿拉伯膠、梧桐膠、刺槐豆膠、黃耆膠、角叉菜膠、瓜耳膠、黃原膠、硬葡聚糖及其混合物及摻合物及其任一組合。

4. 如請求項1之調配物，藉此至少85%之該伊馬替尼化合物在該個體之小腸內釋放。
5. 如請求項4之調配物，藉此至少90%之該伊馬替尼化合物在該個體之小腸內釋放。
6. 如請求項5之調配物，藉此至少95%之該伊馬替尼化合物在該個體之小腸內釋放。

7. 如請求項6之調配物，藉此至少99%之該伊馬替尼化合物在該個體之小腸內釋放。
8. 如請求項1之調配物，其中該伊馬替尼化合物之至少一部分係呈奈米顆粒形式，且其中該伊馬替尼化合物之奈米粒子進一步包含至少一種表面穩定劑。
9. 如請求項8之調配物，其中該至少一種表面穩定劑係選自由以下組成之群：氯化鯨蠟基吡啶鎗、明膠、酪蛋白、磷脂、葡聚糖、甘油、阿拉伯膠、膽固醇、黃耆膠、硬脂酸、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、硬脂酸鈣、甘油單硬脂酸酯、鯨蠟硬脂醇、鯨蠟聚乙二醇乳化蠟(cetomacrogol emulsifying wax)、山梨醇酐酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚乙二醇、十二烷基三甲基溴化銨、聚氧乙烯硬脂酸酯、膠態二氧化矽、磷酸鹽、十二烷基硫酸鈉、羧甲基纖維素鈣、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啉酮、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚與環氧乙烷及甲醛之聚合物、泊洛沙姆(poloxamer)、保麗視明(poloxamine)、帶電荷的磷脂、磺基琥珀酸二辛基酯、琥珀酸二烷基酯磺酸鈉、月桂基硫酸鈉、烷基芳基聚醚磺酸鹽、蔗糖硬脂酸酯與蔗糖二硬脂酸酯之混合物、對異壬基苯氧基聚-(縮水甘油)、癸醯基-N-甲基葡萄糖醯胺；正癸基- β -D-吡喃葡糖苷；正

癸基- β -D-吡喃麥芽糖苷；正十二烷基- β -D-吡喃葡萄糖
 苷；正十二烷基- β -D-麥芽糖苷；庚醯基-N-甲基葡萄糖
 醯胺；正庚基- β -D-吡喃葡萄糖苷；正庚基- β -D-硫葡萄糖
 苷；正己基- β -D-吡喃葡萄糖苷；壬醯基-N-甲基葡萄糖醯
 胺；正壬基- β -D-吡喃葡萄糖苷；辛醯基-N-甲基葡萄糖醯
 胺；正辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷；辛基- β -D-硫吡喃葡萄糖
 苷；溶菌酶、PEG-磷脂、PEG-膽固醇、PEG-膽固醇衍
 生物、PEG-維他命A、PEG-維他命E、乙酸乙烯酯與乙
 烯基吡咯啉酮之無規共聚物、陽離子型聚合物、陽離子
 型生物聚合物、陽離子型多糖、陽離子型纖維質、陽離
 子型藻酸鹽、陽離子型非聚合化合物、陽離子型磷脂、
 陽離子型脂質、聚甲基丙烯酸甲酯三甲基溴化銨、銦化
 合物、聚甲基丙烯酸乙基吡咯啉酮-2-二甲基胺基乙基
 酯硫酸二甲基酯、十六烷基三甲基溴化銨、磷化合物、
 四級銨化合物、苜基-二(2-氯乙基)乙基溴化銨、椰油三
 甲基氯化銨、椰油三甲基溴化銨、椰油甲基二羥乙基氯
 化銨、椰油甲基二羥乙基溴化銨、癸基三乙基氯化銨、
 癸基二甲基羥乙基氯化銨、癸基二甲基羥乙基溴化銨、
 C₁₂₋₁₅二甲基羥乙基氯化銨、C₁₂₋₁₅二甲基羥乙基溴化
 銨、椰油二甲基羥乙基氯化銨、椰油二甲基羥乙基溴化
 銨、肉豆蔻基三甲基硫酸甲酯銨、月桂基二甲基苜基氯
 化銨、月桂基二甲基苜基溴化銨、月桂基二甲基(乙烯氧
 基)₄氯化銨、月桂基二甲基(乙烯氧基)₄溴化銨、N-烷基
 (C₁₂₋₁₈)二甲基苜基氯化銨、N-烷基(C₁₂₋₁₄)二甲基-苜基

氯化銨、N-十四烷基二甲基苄基氯化銨單水合物、二甲基二癸基氯化銨、N-烷基及(C₁₂₋₁₄)二甲基1-萘甲基氯化銨、三甲基鹵化銨、烷基-三甲基銨鹽、二烷基-二甲基銨鹽、月桂基三甲基氯化銨、乙氧基化烷基醯胺基烷基二烷基銨鹽、乙氧基化三烷基銨鹽、二烷基苯二烷基氯化銨、N-二癸基二甲基氯化銨、N-十四烷基二甲基苄基氯化銨單水合物、N-烷基(C₁₂₋₁₄)二甲基1-萘甲基氯化銨、十二烷基二甲基苄基氯化銨、二烷基苯烷基氯化銨、月桂基三甲基氯化銨、烷基苄基甲基氯化銨、烷基苄基二甲基溴化銨、C₁₂三甲基溴化銨、C₁₅三甲基溴化銨、C₁₇三甲基溴化銨、十二烷基苄基三乙基氯化銨、聚-二烯丙基二甲基氯化銨、二甲基氯化銨、烷基二甲基鹵化銨、三鯨蠟基甲基氯化銨、癸基三甲基溴化銨、十二烷基三乙基溴化銨、十四烷基三甲基溴化銨、甲基三辛基氯化銨、四丁基溴化銨、苄基三甲基溴化銨、膽鹼酯、苯紫氣銨、司拉氣銨(stearalkonium chloride)化合物、溴化鯨蠟基吡啶鎗、氯化鯨蠟基吡啶鎗、四級銨化聚氧乙基烷基胺之鹵化物鹽、烷基吡啶鎗鹽；胺、胺鹽、胺氧化物、亞醯胺唑鎗(azolinium)鹽、質子化四級丙烯醯胺、甲基化四級聚合物、及陽離子型瓜耳膠。

10. 如請求項8之調配物，其中該等奈米粒子具有小於約2000 nm之平均直徑。
11. 如請求項1之調配物，其包含含有伊馬替尼化合物之粒子的第一群體及至少一個含有第二活性成份之粒子的後

續群體，其中該含有至少第二活性成份之粒子的後續群體進一步包含修飾釋放之包衣或者另外包含修飾釋放之基質材料，以便該伊馬替尼化合物及至少該第二活性成份在預定時間間隔內達到其相應峰值血漿濃度。

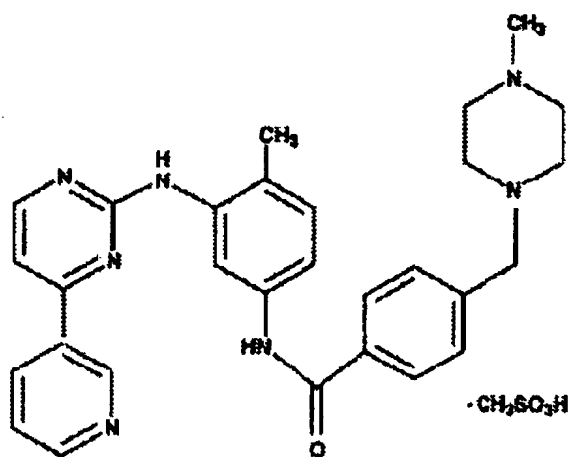
12. 如請求項11之調配物，其中至少該第二活性成份並非該伊馬替尼化合物。
13. 如請求項12之調配物，其中至少該第二活性成份係選自止吐化合物、止瀉化合物、及H₂拮抗劑。
14. 如請求項11之調配物，其中該第一及該後續粒子群體成員之每一者均具有小於約2000 nm的直徑。
15. 如請求項1之調配物，其中該伊馬替尼化合物係以相當於至少約400 mg伊馬替尼之量存在。
16. 如請求項15之調配物，其中該伊馬替尼化合物係以相當於至少約600 mg伊馬替尼之量存在。
17. 如請求項16之調配物，其中該伊馬替尼化合物係以相當於至少約800 mg伊馬替尼之量存在。
18. 如請求項1之調配物，其進一步包含無毒量之鐵。
19. 一種如請求項1之調配物的用途，其用於製造治療患有適於伊馬替尼療法之疾病之個體的藥劑。
20. 如請求項19之用途，其中該調配物之單一日劑量包含相當於約800 mg伊馬替尼之量的該伊馬替尼化合物。

四、指定代表圖：

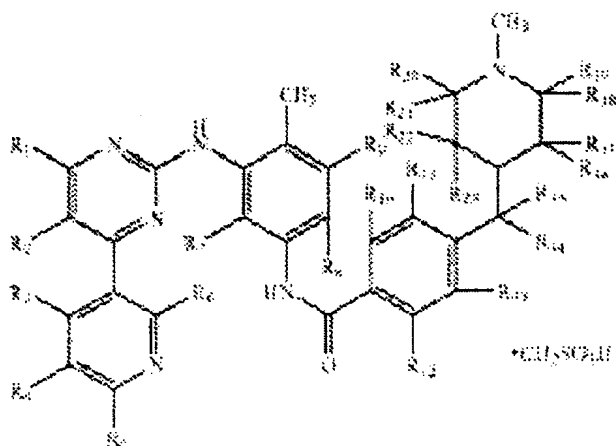
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I



式 II