

公告本

申請日期	89. 3. 17
案 號	87103954
類 別	A61K3/41

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

576743

發 明 專 利 說 明 書

~~新 型~~

一、發明 名稱	中 文	紅黴素衍生物之長效釋放性劑型
	英 文	"EXTENDED RELEASE FORMULATIONS OF ERYTHROMYCIN DERIVATIVES"
二、發明 人	姓 名	1. 拉姆 A. 艾爾-羅沙克 2. 雪利 L. 克拉普敦 3. 林達 E. 庫斯達生 4. 洪華 胡 5. 奈里 米爾門 6. 蘇珊 J. 賽門拉
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1. 美國伊利諾州高地公園市海伯尼亞路2325號 2. 美國伊利諾州古尼市北菲德景觀路36239號 3. 美國伊利諾州依維斯頓市教堂街3500號 4. 美國伊利諾州里伯特維爾市朱里特巷1421號 5. 美國伊利諾州斯克基市安菲德路5005號 6. 美國伊利諾州依維斯頓市林肯武德路2732號
	姓 名 (名稱)	美商亞培公司
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號
	代 表 人 姓 名	查理士·姆·布魯克

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(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 國(地區) 申請專利，申請日期： 1997年4月11日 案號： 08/838,900

，有 無主張優先權
有 無主張優先權

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

五、發明說明(1)

發明範圍

本發明係關於一種能在胃腸道中釋放長效型活性化合物之紅黴素衍生物的醫藥組合物。本發明尤其關於每天攝取單獨口服投藥之克萊利黴素 (clarithromycin) 的醫藥組合物。

發明背景

紅黴素和其衍生物以其對抗一些生物體的殺菌活性或有一些指徵上的活性聞名，其典型上是做為立即釋放型 (IR) 組合物投藥，一天兩次或三次，療程 10 至 14 天。這些化合物有苦味。尤其 6-O-甲氧基紅黴素 A (克萊利黴素) 帶有苦金屬味，使得療程的適應性不佳或選用其它可能效果較差之治療劑。

目前已發展出一種能改良可能無法適應療程之方法，其係於含有水溶性藻酸鹽和由一個陽離子生成的可溶性藻酸鹽及另一個陽離子單獨形成不溶性藻酸鹽之藻酸的複合鹽所組成的藻酸鹽基質中，控制釋放含有這些紅黴素衍生物之固態製劑。這些調配物記載於 1989 年 6 月 27 日出版的美國專利第 4,842,866 號內。然而，動物體內的研究顯示使用藻酸鹽或任何其它單鋰水凝膠藥片皆不可能重現以生物控制釋放調配物。

為了克服與美國專利第 4,842,866 號敘述之調配物有關的問題，已發展出改良後能控制溶解度差之鹼性藥物釋放的調配物，像包括克利黴素之紅黴素衍生物，記載於普遍承認於 1995 年 12 月 19 日建檔，序號第 08/574,877 號，共

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(2)

同申請專利的美國專利申請書中。專利申請書中記載的調配物含有溶解度差的鹼性藥物和檸檬酸之藻酸鹽基質。該調配物一天投藥一次，而且係針對增加活性成份的生物利用性，因此與目前立即釋放型、一天兩次之組合物的生物利用性相當。不過，這些受制釋放的組合物不能使與胃腸道(GI)障礙有關的副作用，包括噁心、嘔吐及敘述為味覺異常之現象減到最小。

根據 1989 年 2 月 28 日發行之美國專利第 4,808,411 號記載，已發展出一種能接受之可口的液態口服劑量型態之該些藥物以說明味覺異常的方法。然而，這些調配物係兩天投藥一次，為期 10 至 14 天，但並未說明頻率和投藥治療程期間，或與胃腸道有關的障礙。因此仍有需要發展能使上述副作用減到最小，並能提供將血漿濃度控制在與目前使用之(IR)藥片或液態調配物相等或更佳之某種程度的醫藥組合物。

發明摘要

已知本發明之長效釋放型(ER)調配物含有醫藥上可接受之聚合物，當每日投藥時，能於體內提供長效釋放型克萊利黴素。血漿中克萊利黴素的最高濃度(C_{max})在統計上明顯較每天投藥兩次之 IR 調配物低，而且在血漿濃度-時間曲線(AUC)下的面積和最小的血漿濃度需維持 24 小時以上。相反地，1995 年 12 月 19 日建檔，共同申請專利的美國專利申請書序號第 08/574,877 號中記載能控制釋放型調配物，其 C_{max} 值在統計上與 IR 調配物的 C_{max} 值無明顯差

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

異。但維持 AUC_{0-24} 時，控制釋放型調配物的 C_{min} 在統計上明顯較 IR 調配物的 C_{min} 低。本發明之組合物的味覺異常發生率意外地較 IR 調配物減少二-至三倍。

本發明一方面係關於胃腸道中能長效釋放之紅黴素衍生物的醫藥組合物，其包含紅黴素衍生物和醫藥上可接受的共聚物，當口服攝取時，該組合物在維持實質上和立即釋放型紅黴素衍生物之組合物相當的生物活性時，其血漿中的平均波動係數在統計上明顯較立即釋放型紅黴素衍生物之組合物低。

本發明另一方面係關於胃腸道中的紅黴素衍生物之長效釋放型醫藥組合物，其包含紅黴素衍生物和醫藥上可接受的共聚物，一旦口服攝取時，紅黴素衍生物之最大尖峰濃度在統計上明顯較該些立即釋放型醫藥組合物的最大尖峰濃度低，而且在濃度-時間曲線下的面積及最小血漿濃度在實質上與立即釋放型醫藥組合物者相同。

本發明也有一方面係關於利用含有紅黴素衍生物和醫藥上可接受的共聚物之長效釋放型醫藥組合物的方法，其包含對哺乳動物投予有效量之該組合物以治療細菌感染，因此能維持與紅黴素衍生物的立即釋放型醫藥組合物之濃度-時間曲線下相等的面積。

本發明還有一方面係關於含有紅黴素衍生物和醫藥上可接受的共聚物之長效釋放型醫藥組合物，其中與立即釋放型調配物相比，該組合物的味道係經過改良。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

圖之簡短敘述

圖 1 說明三種分別含有重量百分比 10、20 或 30 羥基丙基甲基纖維素 K 100 LV 500 毫克單一劑量 ER 克萊利黴素藥片後，與參考用的 500 毫克 IR 克萊利黴素藥片比較之平均體內血漿濃度-時間圖形。

圖 2 說明兩種分別含有重量百分比 10 或 20 羥基丙基甲基纖維素 K 100 LV 之多倍劑量的 ER 藥片後，與參考用的 IR 藥片比較之平均體內血漿濃度-時間圖形。該劑量形式分別包括兩種每天口服一次的 500 毫克藥片，或是一種每 12 小一次的 IR 500 毫克克萊利黴素，與食物一起投藥三天。

圖 3 說明投予每一次 1000 毫克多重劑量的克萊利黴素(非本發明實施例)和一天兩次的 IR 500 毫克後，平均體內血漿濃度-時間圖形。

發明之詳細說明

本文使用的「500 毫克或 1000 毫克」指分別含有 500 毫克克萊利黴素，或投藥劑量為 2×500 毫克克萊利黴素之藥片組合物的強度。

本文使用的「 C_{max} 」指由攝取本發明之組合物或 IR 比較物產生之紅黴素衍生物的最大血漿濃度。

本文使用的「 C_{min} 」指由攝取本發明之組合物或 IR 比較物產生之紅黴素衍生物的最小血漿濃度。

本文使用的「 C_{avg} 」指 24 小時期間內的平均濃度。

本文使用的「 T_{max} 」指觀察到最大血漿濃度的時間。

五、發明說明 (5)

本文使用的「AUC」指由梯形法則計算所調配物在整個24小時期間內，其血漿濃度-時間曲線下的面積。

本文使用的「波動級數(DFL)」表示如下：

$$DFL=(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{avg}}。$$

本文使用的「紅黴素衍生物」指根據普通方法製備，於有機合成時，在羥基的氫原子和/或3'-二甲基胺基的甲基位置上，無取代基或具有普通取代基的紅黴素。

本文使用的「醫藥上可接受的」指在健全的醫學判斷範圍內，適用於與人類和較低等動物組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏反應和其類似者，而在合理的利害比率下，有利使用於殺菌感染的化學治療及預防上的該些化合物。

本文使用的「副作用」指會使個體的身體各系統，像心臟血管系統、神經系統、消化系統和全身感到疼痛和不適的該些生理作用。

本文使用的「味覺異常」指通常與紅黴素衍生物，尤其是克萊利黴素有關之苦金屬味道的感覺。

本發明之醫藥組合物含有醫藥活性化合物和醫藥上可接受的聚合物。該醫藥活性化合物是紅黴素衍生物。紅黴素衍生物最好是6-O-甲氧基紅黴素A，即已知之克萊利黴素。紅黴素衍生物的量約佔組合物重百分比的45至60。最好組合物含有約50重量%的紅黴素衍生物。

醫藥上可接受的聚合物是選自含有聚乙烯吡咯啶、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙酸乙

五、發明說明 (6)

烯酯/丁烯酸共聚物、異丁烯酸共聚物、順式丁烯二酪酐/甲基乙基醚共聚物和其衍生物及混合物之水溶性親水性聚合物。共聚物最好選自羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素和甲基纖維素。共聚物是羥基丙基甲基纖維素較佳。共聚物是黏稠度範圍約 50 cps 至約 200 cps 的低黏稠度羥基丙基甲基纖維素更佳。低黏稠度的聚物以 Dow 化學公司販售，商標名為 Methocel™ K 100 LV，黏稠度範圍約 100 cps 的羥基丙基甲基纖維素最佳。

組合物中聚合物的量通常約佔組合物重量的 5 至 50%。聚合的量最好佔組合物重量的 10% 至 35% 的範圍內。聚合物的重量約佔組合物重量的 10% 至 30% 內更佳。

本發明之組合物另包含醫藥上可接受的賦形劑和/或填充劑及補充劑，像乳糖、澱粉、葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇和矽酸，潤滑劑，像滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二酸、月桂基硫酸鈉和其混合物。

潤滑劑的量通常約佔組合物重量百分比 0.5 至 10 內。潤滑劑最好使用硬脂酸鎂和滑石，其總量範圍約佔組合物重量百分比 1.0 至 4.0 內。填充劑及補充劑的量約佔組合物重量百分比 10 至 40。

能釋放長效活性化合物之特佳組合物包含：

約 500 毫克的克萊利黴素；和

100 至 300 毫克的 Methocel K 100 LV。

調配物通常以乾燥方式摻合聚合物、填充劑、紅黴素衍生物和其它賦形劑，接著用水粒化混合物直到獲得適宜粒

五、發明說明(7)

化作用為止完成製備。粒化作用係由本藝已知之方法完成。濕粒子在流體床乾燥機內乾燥、篩選和研磨至適當大小。潤滑劑與乾粒子混合後獲得最終調配物。

本發明之組合物能以藥片、丸劑或懸浮液的形式口服投藥。藥片能由本藝已知之技術製備，而且含有治療有效量的紅黴素衍生物和以該技術形成藥片時所需之賦形劑。爲了輕微保護和易吞嚥，藥片和丸劑也可另與腸塗層和其它控制釋放的塗層一起製備。塗層可以用醫藥上可接受的染料上色。塗層液體中的染料和其它賦形劑的量會改變，而且不會影響長效釋放型藥片的效力。塗層液體通常含有形成聚合物，像羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、纖維素酯或醚、丙烯酸聚合物或聚合物之混合物的薄膜。塗層溶液通常是水溶液、另包含丙二醇、脫水山梨糖醇含油酸基化合物、山梨酸、填充劑，像二氧化鈦及醫藥上可接受的染料。

口服投藥之液體劑量形態包括醫藥上可接受的乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿和含有本藝通當使用的惰性稀釋劑，像水之醃劑。此種組合物也可以包含輔助劑，像濕潤劑；乳化劑和懸浮劑；與增甜劑、香料和芳香劑。

宿主每日投予本發明之組合物的劑量可以是單一劑量每天一次 500 毫克至 1000 毫克，期間爲 5 至 14 天。

藥效研究

本發明之調配物的生物利用活性研究係對健康受檢者投予藥片形式的 ER 調配物，經過 24 小時後，測量不同時間

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

內血漿中紅黴素衍生物的量。

利用與文獻記載相似的有效高性能液相色譜步驟在 BAS 分析儀 (West Lafayette, Indiana) 上分析血漿樣本中的紅黴素衍生物。參考例如, Chu S-Y 等人「利用高性能液相色譜法與電子化學偵測法同時測定血漿和尿液中的克萊利黴素和 14(R)-羥基克萊利黴素」, J. Chromatog., 571, 第 199-208 頁(1991)。

副作用和味道

受檢者每天分別服用多重劑量的 1000 毫克 ER 和 IR 藥片後,測量包括該些與消化系統、神經系統、呼吸系統和特殊感官,包含味覺異常有關的副作用。監看副作用,而且由受檢者自然報告並記錄於案例報告形式上供研究資料庫之用。

由以下實施例將會更清楚了解本發明,該實施例僅供說明和做為清楚了解本發明,以及說明其不同具體實施例和其各種優點之用。

實施例

實施例 1

調配物之製備

將 Dow 化學公司販售的 Methocel™ (K 100 LV) 裝填入混合器內,而且與克萊利黴素乾燥摻合。用水使混合物成粒直到獲得適當成粒作用為止。然後乾燥成粒作用,篩選和研磨成適當大小。

篩選滑石和硬脂酸鎂,並用乾的成粒作用摻合。然後將

五、發明說明(9)

成粒作用裝填入進料漏斗內，繼而壓縮成藥片。接著將藥片塗上水性塗層。

根據上述之一般方法製備三種不同調配物 A、B 和 C。三種不同藥片調配物見下表 1。

表 1

成分	A	B	C
	毫克/藥片	毫克/藥片	毫克/藥片
水(美國專利，經純化)	適量	適量	適量
克萊利黴素	500.00	500.00	500.00
Methocel K 100 LV CR 最高級*	200.00	100.00	300.00
乳糖，一水合物	260.00	360.00	160.00
滑石，美國專利	30.00	30.00	30.00
硬脂酸鎂	10.00	10.00	10.00

*Dow 化學公司販售。

實例 2

長效釋放型調配物的藥效研究

對健康受檢者實施生物利用活性研究，以測定血漿的濃度-時間圖形。該研究係依照以下敘述進行第 I 狀態、單一劑量、公開、隨機、四個期間、平衡交叉之研究。

單一劑量研究

在(24)位登記的健康的成人受檢者中，23 位完成全部狀態的研究。完成全部研究狀態的 23 位受檢者(12 位男性，

五、發明說明 (10)

11 位女性)，平均年齡為 29 歲(範圍：19 至 49 歲)，平均體重為 69.0 公斤(範圍：51.5 至 85 公斤)，而且平均身高為 172 公分(範圍：157 至 192 公分)。

對 23 位受檢者投予相當於實施例 1 之調配物 A、B 和 C 的長效釋放型克萊利黴素藥片 500 毫克和 500 毫克，目前由 Abbott Laboratories 販售，商標名為 BIAXIN™ 的 IR 克萊利黴素藥片(參考調配物)。

研究係根據單一劑量、公開標明、隨機四個期間交叉設計進行，其中每位受檢者在每次早餐開始後的 30 分鐘期間內，接受單一 500 毫克劑量的克萊利黴素。一週的清洗期間以區別劑量。

在投藥前(0 小時)和每次投藥後的 0.5，1.0，2.0，3.0，4.0，6.0，8.0，12.0，16.0，24.0，36.0 和 48.0 小時收集 7 毫升血液樣本。利用有效的高性能液相色譜法在 BAS 分析儀(West Lafayette, Indiana)分析血漿樣本中的克萊利黴素。

藥效分析

利用標準非比較性方法計算克萊利黴素藥效參數，包括觀察 C_{max} ， T_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的值。

單一劑量研究的平均血漿濃度-時間圖說明於圖 1。

圖 1 例示本發明三種調配物經過 24 小時後，其所釋放的長效型克萊利黴素實際上皆相等。

五、發明說明 (11)

表 II

調配物	C_{max} (微克/毫升)	T_{max} (小時)	$AUC_{0-\infty}$ (微克·小時/毫升)
A	1.19±0.60*	5.0±1.7*	15.0±6.5*
B	1.33±0.70*#	5.5±2.4*	15.1±6.5*
C	1.01±0.48*	5.5±2.2*	14.8±7.5*
參考藥片	2.57±0.70	2.2±0.5	17.7±5.6

*統計上明顯與 IR 參考藥片不同。

#對數分析在統計上明顯與調配物 A 和 C 不同。

統計分析

聚集受檢者後，依序進行 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 T_{max} ，以及 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的對數和變異分析(ANOVA)，其中變異係源自期間和調配物之不同。受檢者的效果是隨機的，而且所有其它的效果是固定的。在 ANOVA 的架構內，調配物配對比較，而每個試驗的明顯量為 0.050 也在 $AUC_{0-\infty}$ 之對數的 ANOVA 架構內，利用經由 90% 信賴區間的兩個單側試驗方法，評估 ER 調配物對於 IR 參考調配物的生物相當性。由對數平均值差異的信賴區間終點的指數獲得信賴區間。

相對生物利用性的估計值和由對數轉型之 $AUC_{0-\infty}$ 分析的兩個單側試驗方法的 90% 信賴區間說明於下表 III 中。

五、發明說明 (12)

表 III

調配物比較	相對生物利用性	
	估計值	90%信賴區間
A 與參考者相比	0.815	0.737-0.902
B 與參考者相比	0.835	0.755-0.925
C 與參考者相比	0.787	0.711-0.871

三種 ER 調配物的 $AUC_{0-\infty}$ 中央值比參考的 IR 藥片低。較低的 C_{max} 值和 T_{max} 值顯示聚合物重量百分比不同的所有 ER 調配物都能於體內釋放長效克萊利黴素。

ER 調配物的較低 $AUC_{0-\infty}$ 值顯示在不需禁食的狀態下投予 500 毫克的單一劑量，和參考的 IR 藥片相比，會降低克萊利黴素的吸收程度。

多重劑量研究

(24) 位登記的健康人受檢者中，23 位完成全部的研究範疇。完成全部研究的 23 位受檢(19 位男性，4 位女性)，平均年齡為 30 歲(範圍：20 至 47 歲)，平均體重為 72 公斤(範圍：51 至 87 公斤)，而且平均身高為 176 公分(範圍：159 至 189.5 公分)。

克萊利黴素的劑量型式分別包括 500 毫克實施例 1 中含有重量百分比為 10 或 20 的 K 100 LV 之 ER 藥片和 500 毫克 IR 參考藥片(BIAXIN)。

研究係根據單-和多重-劑量、公開標明、隨機三個期間交叉設計進行。

五、發明說明 (13)

療法 A

在第 1 天早上投予 1000 毫克單一劑量的 ER 調配物 A 藥片(兩個 500 毫克藥片)。第 3 天開始，每個早上投予 1000 毫克多重劑量的克萊利黴素(兩個 500 毫克藥片)，為期 3 天(第 3-5 天)。

療法 B

在第 1 天早上投予 1000 毫克單一劑量的 ER 調配物 B 藥片(兩個 500 毫克藥片)。第 3 天開始，每個早上投予 1000 毫克多重劑量的克萊利黴素(兩個 500 毫克藥片)，為期 3 天(第 3-5 天)。

療法 C

在第 1 天早上投予 500 毫克劑量的 IR 藥片(BIAXIN)。第 3 天開始，每 12 小時投予 500 毫克多重劑量的參考藥片(BIAXIN)，為期 3 天(第 3-5 天)。

每天早上早餐 30 分鐘後投予劑量。每天傍晚點心開始後 30 分鐘投予傍晚的劑量。

本期間最後的劑量和下個期間第一個劑量之沖洗期間相距至少一週。

在第 1 天投藥前(0 小時)和每次投藥後的 0.5 , 1.0 , 2.0 , 3.0 , 4.0 , 6.0 , 8.0 , 12.0 , 16.0 , 24.0 , 36.0 和 48.0 小時收集 7 毫升血液樣本。療法 C 中，在第 5 天傍晚劑量前的 5 分鐘內收集 12 小時樣本。將由每個血液樣本獲得的血漿分成兩部份；大約 5 毫升做生物分析，而剩餘的樣本做高性能液相色譜(HPLC)分析。利用有效的高性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

能液相色譜法在 BAS 分析儀 (West Lafayette, Indiana) 分析血漿樣本中的克萊利黴素。

藥效分析

利用非比較性方法計算藥效參數估計值。第 1 天的資料中，估計的參數包括 C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $t_{1/2}$ 。第 5 天的資料中，估計的參數包括 C_{max} 、 T_{max} 、 C_{min} 、 AUC_{0-24} 和 DFL。

統計分析

沒有對生物分析資料進行統計分析。在第 1 和第 5 天進行藥效變數與療法效果、期間、次序及依序之受檢者的變異分析 (ANOVA)。將療法 C 的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 值定為 1000 毫克劑量的標準。兩個分析物其第 1 和第 5 天的 AUC 和 C_{max} 值，與第 5 天的 DFL 值係使用對數轉型作用算出。每個療法 A 和 B 與參考療法 C 在明顯的 0.05 量下比較。在 ANOVAs 的架構下，利用 90% 信賴區間的兩個單側試驗方法，評估與 IR 參考藥片相當的本發明之 ER 調配物之第 5 天的 AUC 值。

多重劑量研究的平均血漿濃度-時間圖說明於圖 2。

表 IV 摘錄第 5 天 ER 和 IR 調配物中的克萊利黴素之藥效參數估計值 (平均值 \pm SD)。

五、發明說明 (15)

表 IV

調配物	C _{max} (微克/毫升)	C _{mix} (微克/毫升)	T _{max} (小時)	AUC ₀₋₂₄ (微克·小時/毫升)	波動係數
A	2.45±0.69*	0.70±0.37	8.6±4.4*	39.6±12.8	1.11±0.31*+
B	2.66±0.87*	0.67±0.39	6.9±3.3*	40.2±13.8	1.24±0.37*
IR 參考物	3.21±0.78	0.78±0.29	1.9±0.6	40.8±11.8	1.47±0.26

* 統計上明顯與參考用的 IR 調配物不同。

+ 統計上明顯與療法 B 不同。

第 5 天兩個單側試驗方法的相對生物利用性估計值和 90% 信賴區間之 AUC₀₋₂₄ 值說明於下表 V。

表 V

調配物比較	相對生物利用性	
	估計值	90%信賴區間
A 與參考者相比	0.964	0.893-1.039
B 與參考者相比	0.970	0.899-1.046

在不需禁食狀態下的此多重劑量研究中，含 10% 和 20% 聚合物的 ER 調配物和 IR 參考藥片有相同生物活性的 AUC₀₋₂₄ 值。兩種調配物明顯較低的 C_{max} 值和 T_{max} 值顯示可提供能於體內釋放長效克萊利黴素。明顯較低的 DFLs 值顯示 ER 藥片療法的血漿濃度波動比 IR 藥片療法少。此

五、發明說明 (16)

外，療法 A 與療法 B 相比，其 DFL 值明顯較低，顯示 20% 聚合物的血漿濃度波動比該些 10% 聚合物藥片的波動少。

副作用

研究上的多重劑量療法中的副作用，包括味覺異常(外在的味道)。

多重劑量研究

依上述多重劑量療法，對健康受檢者投予實施例 1 的調配物 A 和 B (500 毫克藥片)與 500 毫克之 IR BIAXIN (參考物)藥片。

本發明之調配物

經過 48 小時的清洗期後，對健康受檢者投予單一劑量 (2×500 毫克)之實施例 1 的調配物 A 和 B。再經過三天的清洗期後，一天一次早上投予 2×500 毫克之多重劑量療法。

參考

經過 48 小時的清洗期後，對健康受檢者投予單一劑量 500 毫克之 IR BIAXIN 藥片。再經過三天的清洗期後，一天兩次投予多重劑量之 500 毫克藥片。

副作用係在規律的時段中，觀測受測對象在全身、心臟血管系統、消化系統、神經系統、呼吸系統、皮膚及附件，以及特殊感官之狀態。當受測對象出現一次以上相同之 COSTART 項目，僅計算為一次 COSTART 項目。

副作用之結果如下列表 VI 所示。

五、發明說明 (17)

表 VI

身體系統 costart 項目	設計療法		
	A (24 位)	B (23 位)	參考物(23 位)
佔受檢者總數之百分比			
全部	9 (37.5%)	10 (43.5%)	11 (47.8%)
全身	6 (25.0%)	3 (13.0%)	1 (4.3%)
衰弱	2 (8.3%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
寒顫	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
頭痛	2 (8.3%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)
頸部僵直	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疼痛	2 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
心臟血管系統	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血壓	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化系統	4 (16.7%)	4 (17.4%)	4 (17.4%)
腹痛	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)
下痢	2 (8.3%)	3 (13.0%)	1 (4.3%)
消化不良	2 (8.3%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)
腸胃氣脹	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
噁心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
神經系統	0 (0.0%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)
人格解體	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
感覺遲鈍	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)
失眠	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
嗜睡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)

五、發明說明 (18)

表 VI (續)

身體系統 costart 項目	設計療法		
	A (24 位)	B (23 位)	參考物(23 位)
	佔受檢者總數之百分比		
呼吸系統	1 (4.2%)	1 (4.3%)	3 (13.0%)
咳嗽增加	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
打嗝	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
咽炎	0 (0.0%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)
鼻炎	1 (4.2%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
皮膚和附件	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)
皮疹	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)
皮膚障礙	0 (0.0%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)
特殊感官	3 (12.5%)	3 (13.0%)	6 (26.1%)
眼睛障礙	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
味覺異常	3 (12.5%)	2 (8.7%)	6 (26.1%)

由上表 VI 獲知，使用 ER 藥片很明顯地會在正常情況下降低與 BIAXIN 有關的消化、神經和呼吸系統的副作用。因本發明之調配物產生的味覺異常明顯減少。合理可信副作用的減少。特別是味覺異常，會導致適應性較佳和規定治療的療法完成率較高。

比較實施例 3

1995 年 12 月 19 日歸檔，共同申請專利的美國專利申請書第 08/574,877 號中，釋放受制之調配物 A 與 IR (BIAXIN) 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

藥效研究比較結果說明於下表 VII。

表 VII

PK-參數	單位	克萊利黴素 1000 毫克 一天一次(調配物 A)		克萊利黴素 500 毫克 一天兩次參考 (BIAXIN)		估計值 ^c	90%信賴 區間
		平均值 ^a	標準偏差 ^b	平均值 ^a	標準偏差 ^b		
AUC ₀₋₂₄	(微克*小 時/毫升)	27.298	10.086	28.256	10.770	97.4	86.9-109.2
C _{max}	(微克/毫升)	2.432	0.905	2.701	0.785	89.0	78.2-101.3
T _{max}	(小時)	5.217	1.858	2.043	0.706		
C _{min}	(微克/毫升)	0.469	0.292	0.597	0.241	71.7	60.0-85.7
DFL		1.800	0.572	1.900	0.616		

^a 算術平均數

^b 標準偏差

^c 定義為試驗與參考調配物的幾何平均值比率

釋放受制之調配物和 IR 的平均 DFL 值實際上與上表所見的值相同，請參考 1.800 ± 0.572 (釋放受制) 與 1.900 ± 0.616 (IR)。

本發明之組合物的平均 DFL 值在統計上比在體內的 IR 低。較低的 DFL 值顯示本發明之 ER 調配物的克萊利黴素濃度在一天內比 IR 和延長釋放的組合物少。

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 紅黴素衍生物之長效釋放性劑型)

本發明係關於一種能在胃腸道中釋放長效型紅黴素衍生物之醫藥組合物。該組合物包含紅黴素衍生物和醫藥上可接受的聚合物，因此當口服攝取時，該組合物在血漿中誘發之 C_{max} 於統計上顯著低於立即釋放型紅黴素衍生物，但同時保持其生物可利用率與最低濃度實質上相當於投與多重劑量時之立即釋放型紅黴素衍生物。本發明之組合物和立即釋放型組合物相比，具有改良型口味，而且胃腸的副作用較小。

英文發明摘要 (發明之名稱： "EXTENDED RELEASE FORMULATIONS) OF ERYTHROMYCIN DERIVATIVES")

Disclosed is a pharmaceutical composition for extended release of an erythromycin derivative in the gastrointestinal environment. The composition comprises an erythromycin derivative and a pharmaceutically acceptable polymer so that, when ingested orally, the composition induces statistically significantly lower C_{max} in the plasma than an immediate release composition of the erythromycin derivative while maintaining bioavailability and minimum concentration substantially equivalent to that of the immediate release composition of the erythromycin derivative upon multiple dosing. The compositions of the invention have an improved taste profile and reduced gastrointestinal side effects as compared to those for the immediate release composition.

87103457

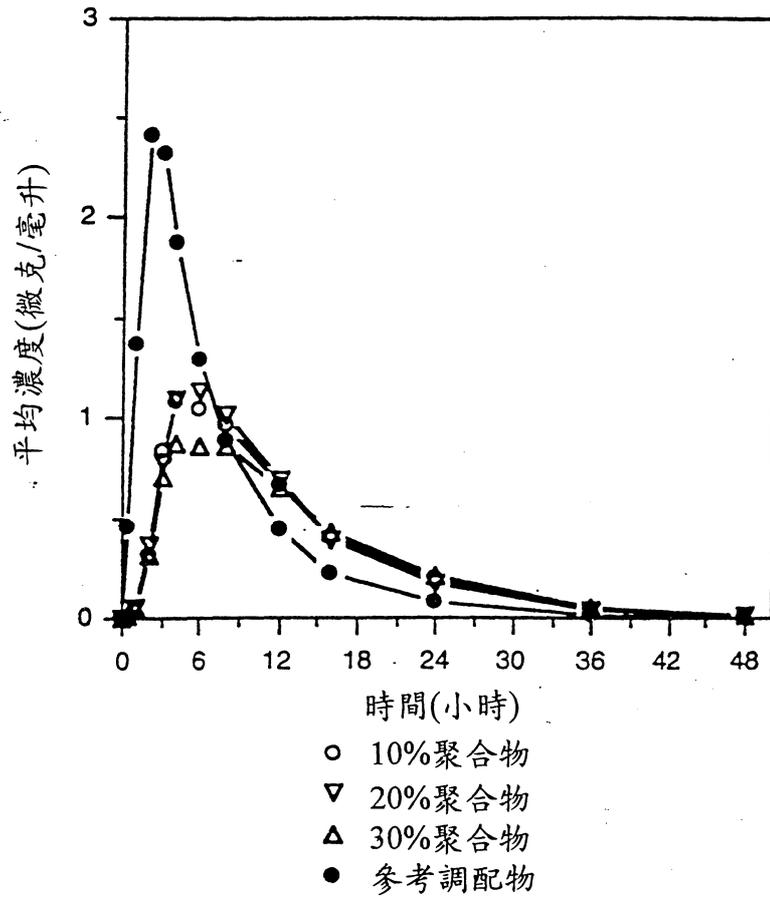


圖 1

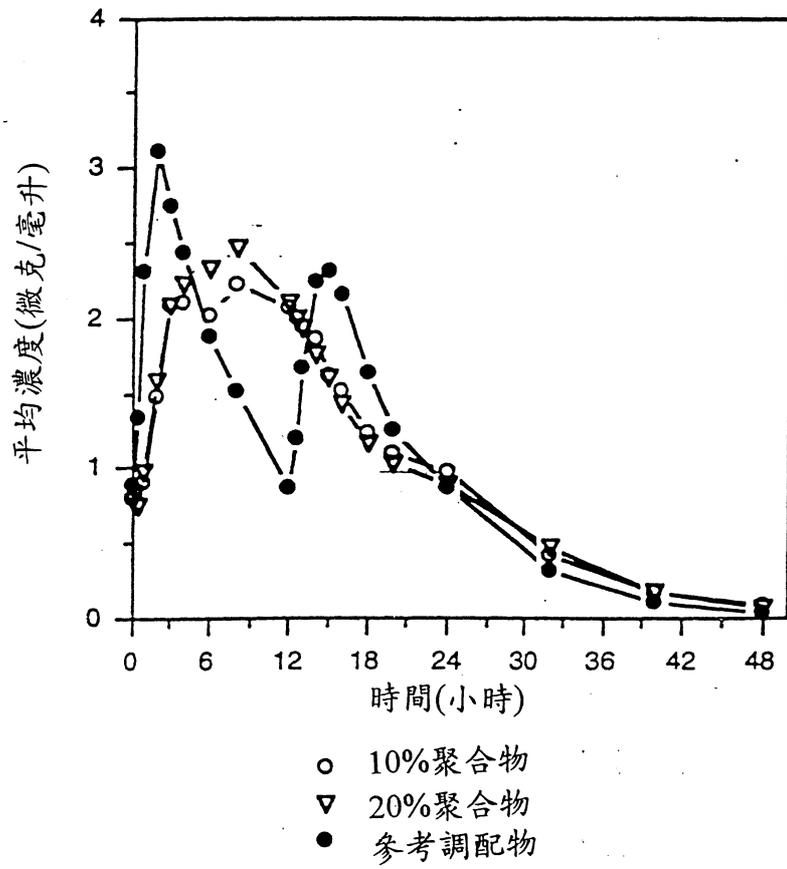


圖 2

克萊利黴素(算術平均數)

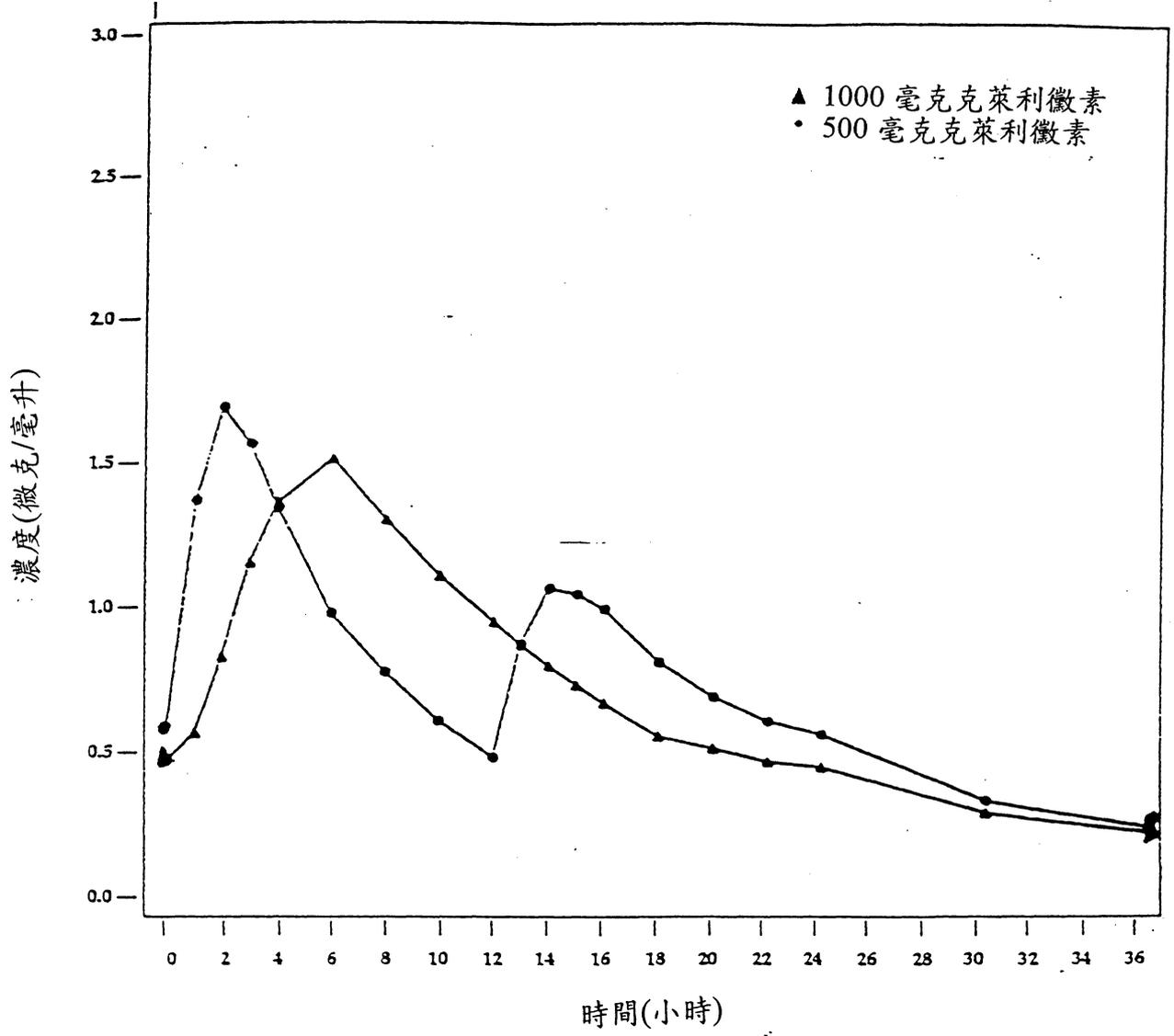


圖 3

六、申請專利範圍

公告本

1. 一種能在胃腸道中釋放長效型紅黴素衍生物之醫藥組合物，其包含自 5 至 50 重量%之紅黴素衍生物和醫藥上可接受的聚合物，因此當口服攝取時，該組合物在維持實質上與立即釋放紅黴素衍生物之組合物相當的生物可利用率時，血漿中的平均波動係數在統計上顯著低於立即釋放紅黴素衍生物之組合物。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該聚合物是親水性水溶性聚合物。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物，其中該聚合物係選自：有聚乙炔吡咯啶、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙酸乙烯酯/丁烯酸共聚物、異丁烯酸共聚物、順式丁烯二酸酐/甲基乙炔基醚共聚物和其衍生物及混合物。
4. 一種能在胃腸道中釋放長效型紅黴素衍生物之醫藥組合物，其包含自 5 至 50 重量%之紅黴素衍生物和醫藥上可接受的聚合物，因此當口服攝取時，紅黴素衍生物的最高尖峰濃度比該些由立即釋放之醫藥組合物產生的最大尖峰濃度低，而且濃度-時間曲線下的面積與最小血漿濃度實質上與立即釋放之醫藥組合物相等。
5. 根據申請專利範圍第 3 項之長效釋放型醫藥組合物，其中該聚合物是羥基丙基甲基纖維素。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之長效釋放型醫藥組合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

其中該羥基丙基甲基纖維素是黏稠度範圍約 50 至約 200 cps 間的低黏稠度纖維素。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之長效釋放型醫藥組合物，其中該聚合物的黏稠度是約 100 cps。
8. 根據申請專利範圍第 2 項之長效釋放型醫藥組合物，其中該組合物含有重量百分比約 5 至約 45 的聚合物。
9. 根據申請專利範圍第 2 項之長效釋放型醫藥組合物，其中該組合物含有約 45 重量%至約 60 重量%的紅黴素衍生物。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之長效釋放型醫藥組合物，其中該組合物含有約 50 重量%的紅黴素衍生物。
11. 根據申請專利範圍第 8 項之長效釋放型醫藥組合物，其中該組合物含有約 10 重量%至約 30 重量%的聚合物。
12. 根據申請專利範圍第 11 項之長效釋放型醫藥組合物，其中該組合物含有約 10 重量%至約 30 重量%之黏稠度約 100 cps 的羥基丙基甲基纖維素。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之長效釋放型醫藥組合物，其中該紅黴素衍生物是克萊利黴素 (clarithromycin)。
14. 根據申請專利範圍第 13 項之長效釋放型醫藥組合物，其中該組合物含有約 50 重量%之克萊利黴素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂