

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： 97125680

※ 申請日期： 97.7.8

※IPC 分類：

A61K 31/475 (10⁹002)
G07D 519/04 (10⁹002)
A61P 35/00 (10⁹002)

一、發明名稱：(中文/英文)

包含水溶性長春氟寧鹽之安定性藥學組成物

STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A HYDROSOLUBLE VINFLUNINE
SALT

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

皮爾法伯製藥公司 / PIERRE FABRE MEDICAMENT

代表人：(中文/英文)

羅塞 皮瑞克 / ROUSSEAU, PIERICK

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國波爾洛內畢朗寇·亞貝爾剛斯區 45 號

45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE BILLANCOURT FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國 / FRANCE

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 派拉德 布魯諾 / PAILLARD, BRUNO

2. 艾文 珍-路易斯 / AVAN, JEAN-LOUIS

3. 鮑加瑞特 喬爾 / BOUGARET, JOEL

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 / FRANCE

2. 法國 / FRANCE

3. 法國 / FRANCE

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：。

☒ 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. 法國、 2007/07/11、 0756421
2. 美國、 2007/09/06、 60/970,334

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係與長春花生物鹼之固態與安定性藥學形式之水溶性衍生物有關，而更明確地係與長春氟寧衍生物
5 (即長春氟寧二酒石酸鹽) 有關，其等係用於口服給藥。

【先前技術】

抗癌化學療法最初係藉著運用靜脈注射的路徑來進行研發。支持此一投藥路徑的論點有：

- 較小的胃腸的毒性，
- 10 - 比起口服路徑之總生體可用性，以及
- 患者之間和之內的暴露量變化可能會更少。

然而，靜脈注射的路徑具有會限制其之用途的一些嚴重缺點：靜脈注射疾病、中央靜脈塗徑可能會導致之併發症（感染，血栓形成）、藥物外滲的風險。

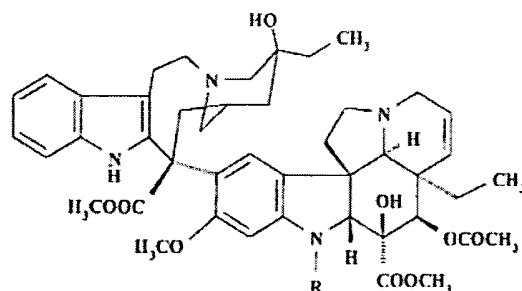
- 15 然而，該靜脈注射路徑係與一些會侷限其之用途的主要缺點：靜脈通路的疾病、中央靜脈路徑可能導致之併發症（感染，血栓形成）、藥物外滲的危險。

許多年來，口服形式的抗癌化學療法已因為其為患者所帶來之實質利益而被漸漸地更為發展。進一步來說，在
20 選擇治療策略中已逐漸變得重要之藥物經濟考量中，也朝向口服治療方式之研發。

目前已經進行許多研究探討欲被用於治療癌症並係以口服給藥之分子的可能用途，其等是否可以是有舊有的活性成分（舉例來說：依託泊苷 (etoposide)、環磷胺

(cyclophosphamide) 以及艾達黴素 (idarubicin)、新穎的氟嘧啶之合成衍生物 (舉例來說：UFT、卡培他濱 (capecitabine)、S-1)、鉑衍生物 (舉例來說：JM-216) 或長春花生物鹼 (舉例來說：溫諾平 (vinorelbine))。

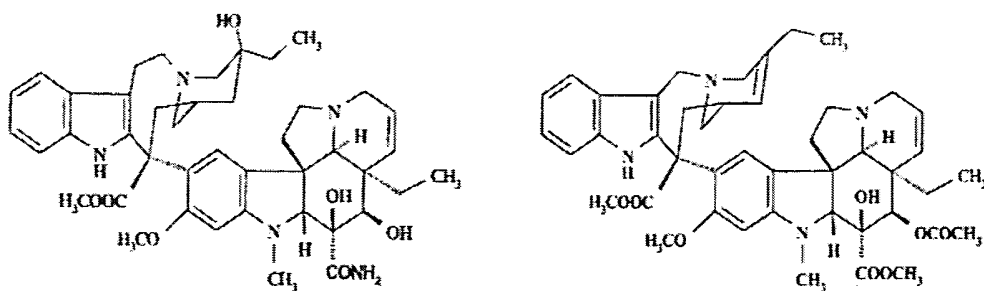
- 5 長春氟寧係為長春鹼類與長春新鹼類之吲哚衍生物。



長春鹼類 $R = \text{CH}_3$

長春新鹼類 $R = \text{CHO}$

- 這些化合物係為抗有絲分裂生物鹼 (長春花
10 (*Catharanthus roseus*) 萃取物)，並且已經被用於抗癌化學療法中許多年。藉由萃取作用而自植物獲取這些衍生物的困難度，已經讓一些研究團體鑑定出具有相同性質之新穎的類似物質，並研發藉著半合成方式來生產其等之製程。藉著這種方式，長春地辛 (vindesine) 以及溫諾平
15 (vinorelbine; Navelbine®) 已經被生產並被販賣以進行癌症治療。這些化合物的化學結構之主要特徵係與二種生物鹼單體 (catharanthine 和 vindoline) 有關。



長春地辛(vindesine) 溫諾平 (vinorelbine; Navelbine®)

在研發新合成路徑以生產溫諾平 (vinorelbine; Navelbine®) 的期間，此一化合物在一超酸性媒介中之反應，可以鑑識出一種新穎的分子 20',20'-二氟-3',4'-二氫溫諾平 (vinorelbine; Navelbine®) 或是長春氟寧 (WO95/03312)。此一化合物在治療上之優點也在同一研究工作期間被加以證實。

長春氟寧之精確結構已經藉由不同的 $^1\text{H-NMR}$ 與 $^{13}\text{C-NMR}$ 之光譜學方法來進行研究 (Magn. Reson. Chem., 2001, 39, P. 43-48)。此一研究係在配置於溶液中之長春氟寧二酒石酸鹽上進行。然而，此一鹽類具有在固體狀態下會侷限其之安定性的吸濕性質，並且會對工業製造構成一障礙。其係以必須在負溫下 (低於在 -15°C) 儲存於惰性環境 (例如氮或氬) 中之非晶形粉末固體形式來加以分離。

此一化合物的處理和儲藏因此將會是一精密工作，而任何可以改善其在固態中之物理安定性的藥學的形式，都可以簡化其之製造、儲藏與包裝過程。

其目前正有一種處於研發階段 (第 III 期試驗) 之可注射形式。其已經決定應研發用於家庭醫護之口服形式以

改善接受治療之病患的舒適度，其可以接續在該可注射形式之後並可以避免整天耗費於醫院中。

該固態形式可以達成一至少為 50%（其係相等對溶液形式）之絕對生體可用性，除了較低的個體間變異性（低於 30%）之外，此一類型之活性成分係事實上具有一較窄的治療範圍，但是其仍然是大幅未知的並且可以為數十至數百毫克。

在選擇該賦形劑時，必需在該活性成分的安定性和有效性之間進行妥協。該賦形劑應該要能確保後者而同時不會阻礙其之散佈以及其可以迅速被生物體所運用之特性。

此外，與在工業層級上將細胞毒性化合物加工成粉末有關之健康和環境風險，將會導致需要被克服之額外的問題。

【發明內容】

本發明之目的因此係要得到一種在不需要冷凍的儲藏情況下，具有至少為 24 個月的保存期限之藥學形式。

依據本發明之長春氯寧二酒石酸鹽的口服形式，係由用於壓錠或膠囊之傳統賦形劑（稀釋劑、黏合劑、流動劑崩散劑、潤滑劑）所製備的固態形式。令人驚訝地，這些形式具有足夠的安定性以在 5°C 下，於一經密封的封包中維持 24 個月。

因為依據發明之該膠囊和錠劑的該口服形式可以進行家戶藥物治療，本發明因此可以改善患者的舒適度。

再者，比起將活性成分維持在該藥學形式（舉例來說

軟質膠囊類型)之溶液或分散液中的技術而言，例如膠囊或錠劑之固態口服形式將可以減少製造成本。

依據本發明之口服形式係為由一水溶性長春氟寧鹽類以及賦形劑的混合物所製造之固態形式。其等包含有至少一稀釋劑與一潤滑劑，並且可以由一些工業製造方法來取得。這些方法係為傳統之製造固體形式的標準方法，其等係為在此技藝中已知的，並因此係完全適合於工業上之加工作用。

製造依據本發明之組成物的方法，可以包含將不同的成分乾燥混合，並接著將其等分配至膠囊內或是藉著以一將該錠劑以薄膜包覆之最後步驟來進行壓縮。

因此，在藉著以直接乾燥混合來進行製造的情況中，該活性成分在第一個階段中係在一例如翻轉混合器之該製藥工業的標準混合器中，與稀釋劑（選擇性地為該崩解劑以及該流動劑）進行混合。該預混合物係在室溫下攪拌大約十分鐘，直到得到一均勻混合物。接著，該潤滑劑係藉著持續攪拌大約 5-10 分鐘而在進行潤滑作用之前被添加至該混合器內。該因此得到之混合物也可以用製藥工業之適當設備來填充該膠囊。或者該混合物也可以在一擠壓機上壓縮以得到錠劑。在後者之情況中，所得到的錠劑可以有利地進行一薄膜塗覆步驟。

該混合物也可以在該潤滑階段前進行濕式或者乾式成粒作用，並在最後以薄膜塗覆前以如上述之相同方式來分配至膠囊內或是形成錠劑。

在以濕式成粒作用來進行製造的情況中，該活性成分係藉著在製藥工業常用之傳統混合器的方式而與該稀釋劑以及該黏合劑開始仔細的混合。有利地，在考量該活性成分之細胞毒性特性下，此一混合作用係藉由混合器-成粒器
5 -乾燥器的設備來形成，以避免在一些分離的設備區塊中處理該產物。

此等成粒作用可以藉著由添加一成粒作用溶劑來達成。該成粒作用溶劑可以是水性的、醇類或是水性醇類。

在運用醇類溶劑的情況中，乙醇係被較佳地用來作為
10 該醇類溶劑，而在一水性醇類溶劑系統的情況中，其係使用一重量比介於 60/40 和 40/60 之間的水/乙醇混合物，且更特別地係為 50/50。為了要在該成粒作用期間與儲藏期間確保該活性成分之最大安定性，其係較佳地為水性溶劑（特別是水）。

15 該成粒作用溶劑相對於該欲被形成顆粒之混合物的含量之重量比可以介於 10 與 25% 之間，較佳地為介於 15 與 22% 之間。以此方式所濡溼之混合物係結合並混合以進行成粒作用（也就是，該等成分凝聚為小顆粒之作用）。

該經顆粒化之混合物然後在成粒作用之前進行一乾
20 燥步驟以得到一乾燥顆粒（也就是使其具有一對應於該混合物之濕度）。該乾燥作用可以在被施加真空之該混合器-成粒器-乾燥器內部進行，以避免過高的溫度危害該活性成分之安定性。或者，該經顆粒化的混合物可以在一可以使用一流體化氣體床之可以被施加真空的烤箱中進行乾燥。

在該方法之一特定具體例中，該所得到之小顆粒係被檢測為介於 100 與 250 μm 之間的尺寸，較佳地 200 μm 左右。

一包含有一崩解劑及/或一流動劑之外側部分，可以被
5 添加至這些以濕式路徑來得到之小顆粒上。這些成分均係在一例如翻轉混合器之混合器中進行精細混合。

該潤滑劑然後被添加至該混合器以得到經潤滑的小顆粒。

該經潤滑之小顆粒可以使用在此技藝中已知的技
10 術，來分配至膠囊內或是以藥錠壓製機來形成錠劑。

在以乾式成粒作用來進行製造的情況中，該活性成分係在製藥工業之混合器中與稀釋劑（其可以添加了黏合劑）進行精細混合。該混合物然後在未提供溶劑下經由一成粒作用步驟（例如壓塊或壓縮），而在一例如滾軸壓塊機（roll
15 compacter）中加以顆粒化。

藉由此一方式所獲得之團塊然後可以進行研磨/檢測步驟以減少尺寸並產生小顆粒。

在該方法之一特定具體例中，該所得到之小顆粒係被檢測為介於 100 與 250 μm 之間的尺寸，較佳地為 200
20 μm 左右。

一包含有流動劑及/或崩解劑之外側部分可以被添加至這些藉著濕式路徑而得到之小顆粒。

藉此所得到之小顆粒係在於小顆粒上得到均勻的潤滑劑分佈所需的階段中與潤滑劑混合。

藉由與上述相同之方式，該經潤滑之小顆粒可以使用在此技藝中已知的技術來分配至膠囊內或是以藥錠壓製機來形成錠劑。

- 或者，該依據本發明之組成物可以藉著乾式途徑來直接乾式混合作用而取得，也就是直接將該活性成分與一稀釋劑以及可行地與一崩解劑進行精細混合。

該潤滑劑與一可能的流動劑係在該混合作用要結束的最後步驟中，才在分配之前進入膠囊或是壓縮成一錠劑之前加入。

- 10 本發明因此係與一包含有一水溶性長春氟寧鹽類以及至少一稀釋劑與一潤滑劑之安定藥學組成物有關，該組成物係存在於一用於口服投藥之固態形式中。

- 在本發明的內容中，<<安定>> 係指一組成物在於 0 至 10°C (有利地係在 2 °C 和 8 °C 之間) 的溫度下，於
15 一惰性環境下儲藏一段 24 個月之後，係具有一少於 2% 之雜質含量，有利地係少於 1% 而甚至是較佳地為少於 0.5%。

- <<稀釋劑>> 這個術語在本發明的內容中，係為一種可以用來增加一藥學組成物的重量，以確保團塊均勻度以及最終藥學形式 (一錠劑或一膠囊) 中之活性成分的均勻
20 度之物質。該稀釋劑也可以在製造期間確保通常無法適當地流動之活性成分的混合物，可以具有適當流動性。其等也可以在錠劑之製備期間協助該壓擠作用。

<<潤滑劑>> 這個術語在本發明的內容中，係代表一

種能夠減少在係為粉末之賦形劑混合物以及可能包含有活性成分的不同成份之間的摩擦力。其等也可以減少該粉末黏附至該衝壓器與鑄模之狀況。其等也提供較好的該壓縮力量傳輸效果。然而，在其等係為過量時，其等會減低該

5 錠劑的結合作用。

<<黏合劑>> 這個術語在本發明的內容中，係代表一種能夠促進顆粒間的黏結之物質。該黏合物可以減少生產該錠劑所需之壓迫力量。某些例如纖維素衍生物之特定黏合劑，會在欲被凝集之顆粒子之間的形成纏結。其他則具
10 有一低熔點並且可以在擠壓過程中之高溫下能夠形成顆粒間之橋接作用。

<<流動劑>> 這個術語在本發明的內容中，係代表一種能夠藉著改善該粉末的流動性而改良一固態混合物的流動現象，並因此形成該壓縮腔室之一般充填作用的物質。

15 <<崩解劑>> 這個術語在本發明的內容中，係代表一種會導致該固態藥學形式在液體存在下（舉例來說在胃中或是在與消化液體接觸時）進行分解因而釋放該活性成分的物質。

<<薄膜形成劑>> 這個術語在本發明的內容中，係代
20 表一種通常為聚合物質之能夠以一精細薄膜來包覆錠劑、小顆粒或甚至是膠囊封包之物質。其可以扮演一著色劑之角色或是被用來阻止味道或是令人不愉快的氣味。其也可以在手動操作或是口咽層級上，保護患者或是醫護人員避免該活性成分之毒性。其也可以抗胃酸的或導致透析作

用。在此一情況中，因為所需置放之含量比較大，所以其係被稱為一 "包覆劑"。

<<薄膜形成佐劑>> 這個術語在本發明的內容中，係代表可以避免該薄膜層太易碎之塑化劑。其等也以減低該

5 薄膜形成溫度。

<<絕對的生體可用性>> 這個術語在本發明的內容中，係代表在口服給藥之該後活性成分相對於靜脈注射給藥在血液中之含量之的比例。

<<個體之間的變化>> 這個術語在本發明的內容中，

10 係代表在一定人群內（健康的志願者、患者，等等）相同的活性成分在一特定的時間下，在血漿濃度之間的變化。

該稀釋劑係有利地選自於該糖類（有利地為蔗糖、果糖、葡萄糖）、多元醇（有利地為甘露醇、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇）、多醣類（有利地為天然或是預先

15 膠化澱粉、麥芽糊精、環糊精）、礦物性化合物（二水合或無水磷酸二鈣或三鈣）、纖維素衍生物（較佳地為微結晶纖維素）、單水合或無水乳糖，以及其等之混合物，而更有利係選自於二水合磷酸二鈣、甘露醇、預先膠化玉米澱粉、微結晶纖維素以及其等之混合物。

20 該潤滑劑係有利地選自於脂肪酸鹽類（有利地為硬脂酸鎂、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸己六酯、硬脂酸鋅）、脂肪酸酯（有利地為山嶺酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕櫚酸甘油酯、硬脂酸酯、硬脂醇）、氫化或者未氫化蓖麻毒蛋白油類、氫化蔬菜油類、玉米油、苯

甲酸鈉、滑石、硬脂醇延胡索酸鈉、脂肪酸三酸甘油酯、聚乙二醇與其之衍生物，以及其等之混合物，並且其係有利地係為硬脂酸鎂。

該稀釋劑係有利地由微結晶纖維素以及一選自於 D-5 甘露醇、玉米澱粉與二水合磷酸二鈣之成分所構成之混合物。

該稀釋劑之比例係有利地介於該組成物的總重量之 20 與 80% 之間，更有利為 30 與 60% 之間，更有利為大約等於 56% 或 40% 或是 36%。

10 該潤滑劑的比例係有利地介於該組成物的總重量之 0.5 與 10% 之間，有利地為 1% 與 5% 之間，而又更有利為等於大約 1.5% 或 2.5%。

依據本發明之組成物可以包含有一黏合劑。

該黏合劑可以選自於纖維素衍生物（有利地為羥丙基 15 甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素、纖維素）、選自於聚乙烯吡咯酮、膠類（有利地為瓜耳膠、黃耆膠、阿拉伯膠、三仙膠）、糖類（蔗糖或是葡萄糖）、明膠、聚乙二醇類，或者是乙烯吡咯酮與乙酸乙烯酯之共聚物，以及其等之混合物，而更有利地係為羥丙基甲基纖維素。 20

該黏合劑之比例係有利地介於該組成物的總重量之 1 與 10% 之間，有利地為等於大約 5%。

依據本發明之組成物可以包含有一崩解劑。

該崩解劑可以有利地選自於羧甲基纖維素鈉、羧甲基

纖維素鈣、纖維素、澱粉衍生物（較佳地為羧甲基澱粉）、預先膠化澱粉、天然澱粉、聚乙烯吡咯酮衍生物（有利地為交聯聚維酮（crospovidone）或共聚維酮（copovidone））以及其等之混合物，並且更有利地係仍為交聯聚維酮（crospovidone）、羧甲基澱粉鈉或是交聯羧甲基纖維素鈉，而更有利地係為交聯羧甲基纖維素鈉。

該崩解劑之比例係介於該組成物的總重量之 1 與 10% 之間，有利地為介於 2 與 8% 之間，而更有利為等於大約 5% 或 7%。

10 依據本發明之組成物可以包含有一流動劑。

該流動劑係有利地選自於親水性或厭水性矽溶膠、其之水合物或是無水物，並且係優先地為親水性二水合矽溶膠。

該流動劑及/或潤滑劑之總比例係有利地介於該組成物的總重量之 0.2 與 5% 之間，有利地為等於大約 1.75% 或 2.25%。

依據本發明之一有利的具體例，該組成物根據重量而計包含有：

- 大約 53% 之稀釋劑，有利地為大約 32% 之 D-甘露醇與大約 21% 之微結晶纖維素，或有利地為大約 32% 之二水合磷酸鈣與 21% 之微結晶纖維素；
- 大約 5% 之黏合劑，有利地為羥丙基甲基纖維素；
- 大約 5% 之崩解劑，有利地為交聯羧甲基纖維素鈉；

- 大約 0.25% 之流動劑，有利地為二水合矽溶膠；
- 大約 0.15% 之潤滑劑，有利地為硬脂酸鎂。

依據本發明之另一有利具體例，該組成物根據重量而計包含有：

- 5 - 大約 40% 之稀釋劑，有利地為大約 24% 之 D-甘露醇與大約 16% 之微結晶纖維素；
- 大約 5% 之黏合劑，有利地為羥丙基甲基纖維素；
 - 大約 5% 之崩解劑，有利地為交聯羧甲基纖維素鈉；

- 10 - 大約 0.25% 之流動劑，有利地為二水合矽溶膠；
- 大約 1.5% 之潤滑劑，有利地為硬脂酸鎂。

依據本發明之又另一具體例，該組成物根據重量而計包含有：

- 15 - 大約 36% 之稀釋劑，有利地為大約 22% 之 D-甘露醇與大約 14% 之微結晶纖維素；
- 大約 5% 之黏合劑，有利地為羥丙基甲基纖維素；
 - 大約 7% 之崩解劑，有利地為交聯羧甲基纖維素鈉；

- 20 - 大約 0.25% 之流動劑，有利地為二水合矽溶膠；
- 大約 2% 之潤滑劑，有利地為硬脂酸鎂。

依據本發明之組成物可以是一粉末或是一小顆粒。

或者，依據本發明之組成物可以被壓縮成一錠劑。

依據本發明之係為粉末或小顆粒的組成物可以被容納於一由聚合物所製成之性膠囊，其係較佳地選自於明

膠、羥丙基甲基纖維素以及普魯蘭多糖 (pullulan)。

該膠囊也可以包含有著色劑，其係有利地選自於色素與氧化物以及其等之混合物，更有利地係選自於鈦氧化物和氧化鐵以及其等之混合物。

5 一薄膜形成劑可以被設置於該錠劑的表面。

該薄膜形成劑係有利地選自於纖維素的衍生物（有利地為羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈉）、丙烯酸酯衍生物（有利地為聚甲基丙烯酸丁酯，聚甲基丙
10 烯酸-2-甲基氨基乙酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸乙酯、氯化甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯）、十六碳醇、山喻酸甘油酯、蠟（有利地為蜂蠟、棕櫚蠟、明膠、蟲膠）、椰子油、氯化蓖麻毒蛋白油、聚醇乙烯酯、聚乙烯甲基醚、聚醋酸
乙酯以及其等之混合物。

15 該薄膜形成劑之比例係有利地介於該組成物的總重量之 0.1 與 20% 之間，有利地為介於 0.5 與 10% 之間。

該組成物可以進一步包含有至少一薄膜形成佐劑。

該薄膜形成佐劑係有利地選自於聚氧乙烯與烷基醚、塑化劑（有利地為檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、鄰
20 苯二甲酸二丁酯、三醋精 (mygliol)、三乙酸甘油酯)、填劑（有利地為滑石、矽石、二氧化鈦、著色劑），以及其等之混合物。

該薄膜形成佐劑之比例係有利地介於該組成物的總重量之 0.01 與 5% 之間。

在本發明之一有利具體例中，該組成物依據重量計可以包含有大約：0.19% 之聚乙二醇、0.81% 之二氧化鈦、0.01% 之黃色喹啉著色劑以及 0.01% 之紅色氧化鐵。

本發明之組成物係有利地包含有 5 至 80% 之水溶性長春氟寧鹽類，有利地為 20 至 60%。

當本發明之組成物係藉由成粒作用而取得的時候，其係有利地依據重量計可以包含有 30 至 50% 之水溶性的長春氟寧鹽類，更有利地為大約 35%。

當本發明之組成物係藉由乾燥混合作用而取得的時候，其係有利地依據重量計可以包含有 35 至 55% 之水溶性長春氟寧鹽類，更有利地為大約 50%。

該水溶性長春氟寧鹽類係有利地為長春氟寧二酒石酸鹽。

本發明之組成物可以有利地被儲存於密封的封包中以增加其之安定性。

被壓縮成錠劑或是容納於一膠囊中之本發明的組成物，可以因此被儲存於一密封封包中，較佳地被儲存於一種以在習於此藝者所已知的技術來加以塗敷氣密性與防溼氣的鋁化層或複層之熱成型泡殼中。

本發明也與一種用於治療癌症的方法有關，其包含有將有效量之本發明的藥學組成物口服給予有需要的病患。

【實施方式】

本發明現在將藉著下列具體例而以非限制性之方式來例示說明。

依據本發明之錠劑與膠囊係被製備。測量其等之安定性與其等之和分解速率。評估該活性成分之生體可用性。

具體例編號 1

兩種被濃縮成大約 35% 之長春氟寧二酒石酸鹽的混合物係藉由濕式成粒作用來加以製備。接著在一潤滑步驟之前添加一外側部分（交聯羧甲基纖維素鈉，二水合矽溶膠）並分配至膠囊。所得到的膠囊具有係為 20 毫克與 75 毫克之長春氟寧鹼類之劑量。

該主要的稀釋劑係為 D-甘露醇。

1.1. 該小藥粒之整體與百分比配方

成份	20 毫克之劑量		75 毫克之劑量	
	以毫克計之重量	%	以毫克計之重量	%
長春氟寧二酒石酸鹽	27.34	34.17	102.52	34.17
D-甘露醇	26.12	32.65	97.95	32.65
微結晶纖維素	17.14	21.42	64.27	21.42
HPMC	4.00	5.00	15.00	5.00
交聯羧甲基纖維素鈉	4.00	5.00	15.00	5.00
二水合矽溶膠	0.20	0.25	0.75	0.25
硬脂酸鎂	1.20	1.50	4.50	1.50
總計	80.00	100.00	300.00	100.00
膠囊尺寸：3	1 個膠囊	/	/	/
膠囊尺寸：1	/	/	1 個膠囊	/

1.2. 活體外溶解測試

該經溶解的活性成分含量係運用一標準歐洲藥典程序，而以每個膠囊在 37°C 於速度為 75 rpm 之攪拌作用下，於 1 升的 0.1N HCl 中進行測量。結果係描述於下列之圖表中。此一操作方法亦被應用於下列的具體例 2-6 中。

膠囊 A。

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
被溶解之活性成分的含量 (%)	0	72	89	99	100	100

膠囊 B

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
被溶解之活性成分的含量 (%)	0	62	88	96	99	100

1.3. 於密封情況下在 5 °C 與 25°C 下 3 個月之後的安定性測試

形式為膠囊 A 與 B 之組成物係被包裝於一密封封包內。其等係被儲存於外界濕度為 20% 在 5°C 下，或是外界濕度為 60% 在 25°C 下 3 個月。

該雜質之重量含量係在儲存時被立刻檢測 (以該組成物之總重量的 %)，然後在 3 個月的儲藏之後進行檢測。由在這些百分比之間的差值可以得到在雜質含量上之變化。

接著，在 6 和 12 個月之後 (分別地為 T6 和 T12) 量測 (以該組成物之總重量的 % 來計算) 並與先前在 T0 之摻雜量進行比較。T6 與 T0 以及接下來的 T12 與 T0 之間的百分比差值，代表了在雜質含量中之變化值。

其係與在相同的條件進行儲存而得到的經冷凍乾燥長春氟寧二酒石酸鹽進行比較。

結果係被描述下述之圖表中。

	長春氟寧二 酒石酸鹽	膠囊 A	膠囊 B
在 5 °C 下之雜質含量變化	+0.8	+0.2	+0.2
在 25 °C 下之雜質含量變化	+1.9	+1.0	+1.1

4. 生體可用性之研究

針對生體可用性之臨床研究係以上述之批次 A 與 B 來進行。

係為膠囊形式之活性成分的口服生體可用性係與以配置於丙二醇中之長春氟寧二酒石酸鹽的 20% 溶液 (w/w 基於長春氟寧) 來填充之軟質膠囊形式之活性成分進行比較。

- 5 該研究係在 20 個病患上進行，其等接受了 120 毫克/ m^2 患者區域之劑量。

該結果係被報告於下面的圖表中。

	絕對生體可用性	個體之間的變異性
膠囊	57.3%	19%
軟質膠囊	58.4%	24%

具體例編號 2

- 10 兩種被濃縮成大約 35% 之長春氟寧二酒石酸鹽的混合物係藉由濕式成粒作用來加以製備。接著在一潤滑步驟之前添加一外側部分 (交聯羧甲基纖維素鈉，二水合矽溶膠) 並分配至膠囊。所得到的膠囊具有係為 20 毫克與 75 毫克之長春氟寧鹼類之劑量。

該主要的稀釋劑係為 D-甘露醇。

- 15 2.1. 小藥粒之整體與百分比配方

成份	20 毫克之劑量		75 毫克之劑量	
	以毫克計之重量	%	以毫克計之重量	%
長春氟寧二酒石酸鹽	27.34	34.17	102.52	34.17
二水合磷酸二鈣	26.12	32.65	97.95	32.65
微結晶纖維素	17.14	21.42	64.27	21.42
HPMC	4.00	5.00	15.00	5.00
交聯羧甲基纖維素鈉	4.00	5.00	15.00	5.00
二水合矽溶膠	0.20	0.25	0.75	0.25
硬脂酸鎂	1.20	1.50	4.50	1.50
總計	80.00	100.00	300.00	100.00
膠囊尺寸：3	1 個膠囊	/	/	/
膠囊尺寸：1	/	/	1 個膠囊	/

2.1. 活體外溶解測試

劑量為 20 毫克

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
被溶解之活性成分的含量 (%)	0	80	94	98	99	100

劑量為 75 毫克

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
被溶解之活性成分的含量 (%)	0	66	88	96	99	100

具體例編號 3

- 5 一種被濃縮成大約 50% 之長春氟寧二酒石酸鹽的混合物係藉由濕式成粒作用來加以製備。接著在一潤滑步驟之前添加一外側部分 (交聯羧甲基纖維素鈉，二水合矽溶膠) 並分配至膠囊。所得到的膠囊具有係為 100 毫克之長春氟寧鹼類之劑量。

- 10 該主要的稀釋劑係為 D-甘露醇。

3.1. 小藥粒之整體與百分比配方

成份	100 毫克之劑量	
	以毫克計之重量	%
長春氟寧二酒石酸鹽	136.70	48.80
D-甘露醇	66.24	23.65
微結晶纖維素	44.16	15.80
HPMC	14.00	5.00
交聯羧甲基纖維素鈉	14.00	5.00
二水合矽溶膠	0.70	0.25
硬脂酸鎂	4.20	1.50
總計	280.00	100.00
膠囊尺寸：1	1 個膠囊	/

3.2. 活體外溶解測試

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
被溶解之活性成分的含量 (%)	0	22	39	57	96	99

具體例編號 4

一種被濃縮成大約 52% 之長春氟寧二酒石酸鹽的混

合物係在一潤滑步驟之前，藉由乾式混合作用來加以製備並分配至膠囊。所得到的膠囊具有係為 90 毫克之長春氟寧鹼類之劑量。

該主要的稀釋劑係為 D-甘露醇。

5 4. 1. 小藥粒之整體與百分比配方

成份	90 毫克之劑量	
	以毫克計之重量	%
長春氟寧二酒石酸鹽	123.03	52.35
D-甘露醇	56.96	24.25
微結晶纖維素	37.97	16.15
交聯羧甲基纖維素鈉	11.75	5.00
二水合矽溶膠	0.59	0.25
硬脂酸鎂	4.70	2.00
總計	235.00	100.00
膠囊尺寸：1	1 個膠囊	/

4. 2. 活體外溶解測試

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
被溶解之活性成分的含量 (%)	0	82	100	100	100	100

具體例編號 5

一種被濃縮成大約 35% 之長春氟寧二酒石酸鹽的混合物係藉由濕式成粒作用來加以製備。接著在一壓縮與潤滑作用之前添加一外側部分 (交聯羧甲基纖維素鈉，二水合矽溶膠)。所得到的膠囊具有係為 20 毫克之長春氟寧鹼類之劑量。

該主要的稀釋劑係為 D-甘露醇。

5. 1. 小藥粒之整體與百分比配方

成份	20 毫克之劑量	
	以毫克計之重量	%
長春氟寧二酒石酸鹽	27.34	34.17
D-甘露醇	26.44	32.65
微結晶纖維素 101	17.62	21.42

HPMC	5.52	5.00
交聯羧甲基纖維素鈉	4.00	5.00
二水合矽溶膠	0.20	0.25
硬脂酸鎂	0.40	1.50
薄膜	/	/
聚乙二醇 400 P	0.152	18.22
二氧化鈦	0.66	79.14
Spectracol 喹啉黃 LK	0.012	1.44
Spectracol 紅色二氧化鐵	0.01	1.20
總計	82.35	100.00
膠囊尺寸：1	1 個膠囊	/

5.2. 活體外溶解測試

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
被溶解之活性成分的含量 (%)	0	34	66	87	99	99

具體例編號 6

一種被濃縮成大約 48% 之長春氟寧二酒石酸鹽的混合物係藉由濕式成粒作用來加以製備。接著在一潤滑與壓縮作用之前添加一外側部分 (交聯羧甲基纖維素鈉，二水合矽溶膠)。所得到的膠囊具有係為 200 毫克之長春氟寧鹼類之劑量。

該主要的稀釋劑係為 D-甘露醇。

6.1. 小藥粒之整體與百分比配方

成份	200 毫克之劑量	
	以毫克計之重量	%
長春氟寧二酒石酸鹽	273.40	48.82
D-甘露醇	122.40	21.86
微結晶纖維素	81.60	14.57
HPMC	28.00	5.00
交聯羧甲基纖維素鈉	42.00	7.50
二水合矽溶膠	1.40	0.25
硬脂酸鎂	11.20	2.00
總計	560.00	100.00

10 6.2. 活體外溶解測試

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
---------	---	---	----	----	----	----

被溶解之活性成分的含量 (%)	0	22	39	57	96	99
-----------------	---	----	----	----	----	----

上述的實驗證實本發明的組成物在 5°C 下的密封包裝中可以維持安定 3 個月。

這些組成物在 25°C 下所發現的過 3 個月之格外高的安定性，使得其係被預期在 5°C 下可以具有一係為 24 5 個月的保存期限。

本發明之組成物於活體外在少於 30 分鐘內就可以釋放 80% 之活性成分。

此外，其等也顯示出與一口服液態形式者類似之絕對生體可用性以及個體之間的變異性。

10 具體例編號 7

一種濃度為 34.175% 之長春氟寧二酒石酸鹽的混合物係在一潤滑作用之前藉由乾式混合作用來加以製備，並且被分配於膠囊中。

長春氟寧二酒石酸鹽係在一混合器（且係優先地為一
15 翻轉混合器）中與該稀釋劑（D-甘露醇以及微結晶纖維素）、與該崩解劑（交聯羧甲基纖維素鈉）以及與該流動劑（二水合矽溶膠）結合。混合作用係被進行一段時間以獲得該等不同成分之均勻混合物，這段時間係優先地為 10 分鐘。該混合步驟之後接著係為一藉著相同的混合器，而以
20 用來作為潤滑劑之硬脂酸鎂來進行之潤滑步驟。此一得到最適當之混合物的最適潤滑作用的步驟之持續時間係優先地為 5 分鐘。該潤滑步驟之後係將該混合物分配進入膠囊。該所獲得之膠囊具有係為 20 毫克之長春氟寧鹼類的劑量。

7. 1. 該膠囊之整體與百分比配方

成份	90 毫克之劑量	
	以毫克計之重量	%
溫諾平二酒石酸鹽	27.34	34.175
D-甘露醇	27.88	34.850
微結晶纖維素	18.58	19.475
交聯羧甲基纖維素鈉	4.00	5.000
二水合矽溶膠	0.20	0.250
硬脂酸鎂	2.00	2.500
總計	80.00	100.000
膠囊尺寸 3	1個膠囊	/

7.2. 活體外溶解測試

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
被溶解之活性成分的含量 (%)	0	94	99	100	100	100

具體例編號 8

一種濃度為 51.265% 之長春氟寧二酒石酸鹽的混合

5 物係在一潤滑作用之前藉由乾式混合作用來加以製備，並且被分配於膠囊中。長春氟寧二酒石酸鹽係在一混合器（且係優先地為一翻轉混合器）中與該稀釋劑（D-甘露醇以及微結晶纖維素）、與該崩解劑（交聯羧甲基纖維素鈉）以及與該流動劑（二水合矽溶膠）結合。混合作用係被進行一段時間以獲得該等不同成分之均勻混合物，這段時間係優先地為 10 分鐘。該混合步驟之後接著係為一藉著相同的混合器，而以用來作為潤滑劑之硬脂酸鎂來進行之潤滑步驟。此一得到最適當之混合物的最適潤滑作用的步驟之持續時間係優先地為 5 分鐘。該潤滑步驟之後係將該混合物

10 分配進入膠囊。該所獲得之膠囊具有係為 75 毫克之長春氟寧鹼類的劑量。

15

8. 1. 該膠囊之整體與百分比配方

成份	75 毫克之劑量	
	以毫克計之重量	%
溫諾平二酒石酸鹽	102.53	51.265
D-甘露醇	49.18	24.590
微結晶纖維素	32.79	16.395
交聯羧甲基纖維素鈉	10.00	5.000
二水合矽溶膠	0.50	0.250
硬脂酸鎂	5.00	2.500
總計	200.00	100.000
膠囊尺寸 1	1 個膠囊	/

8.2. 活體外溶解測試

時間 (分鐘)	0	5	10	15	30	45
被溶解之活性成分的含量 (%)	0	94	99	100	100	100

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係為一種安定的藥學組成物，其包含有一水溶性長春氟寧鹽類以及至少一稀釋劑和一潤滑劑，該組成物係為一用於口服投藥之固態形式。該水溶性長春氟寧鹽類係有利地為長春氟寧二酒石酸鹽。該藥學組成物係有利地為一膠囊或錠劑之形式。本發明也與一種用於癌症病況之方法有關，其包含有口服給予本發明之藥學組成物。

六、英文發明摘要：

In one embodiment a method of making an electrostatic actuator includes: forming a first conductor (66) over a first substrate (80) to form a first structure (50); forming a flexible second conductor (58) over a second substrate (84) to form a second structure (92); forming an etch stop (86) over the first conductor (66) as part of the first structure (50) or over the second conductor (58) as part of the second structure (92); forming a spacer (88) on the etch stop (86), the spacer (88) selectively etchable with respect to the etch stop (86); etching the spacer (88) through to the etch stop (86) at a location of a gap (90) between the first conductor (66) and the second conductor (58); and bonding the first structure (50) and the second structure (92) together such that the first conductor (66) is located opposite the second

十、申請專利範圍：

1. 一種安定的藥學組成物，其包含有一水溶性長春氟寧鹽類，以及至少一稀釋劑與一潤滑劑，該組成物係以用於口服給藥之固態形式存在。
- 5 2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該稀釋劑係選自於較佳地為蔗糖、果糖、葡萄糖之糖類、較佳地為甘露醇、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇之多元醇、多醣類（天然或預先膠化澱粉、麥芽糊精、環糊精）、礦物性化合物（二水合或無水磷酸二鈣或三鈣）、較佳地為微結晶纖維素之纖維素衍生物、單水合或無水乳糖，以及其等之混合物，且
10 更優先地係為選自於二水合磷酸二鈣、甘露醇、預先膠化玉米澱粉、微結晶纖維素以及其等之混合物。
- 15 3. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該潤滑劑係選自於較佳地為硬脂酸鎂、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸己六酯、硬脂酸鋅之脂肪酸鹽、較佳地為山嶺酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕櫚酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇之脂肪酸酯、氫化或未氫化蓖麻毒蛋白油類、氫化或未氫化蔬菜油類、玉米油、苯甲酸鈉、滑石、硬脂醇延胡索酸鈉、脂肪酸三酸甘油酯、聚乙二醇與其之衍生物，以及其
20 等之混合物，且其係優先地為硬脂酸鎂。
4. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該稀釋劑係由微結晶纖維素與一選自於 D-甘露醇、玉米澱粉以及二水合磷酸二鈣之化合物的混合物所構成。
5. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該稀釋劑之比例係介

於該組成物之總重量的 20 與 80% 之間，較佳地為介於 30 與 60% 之間，更較佳地為等於大約 56% 或 40% 或 36%。

- 5 6. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該潤滑劑之比例係介於該組成物之總重量的 0.5 與 10% 之間，較佳地為介於 1 與 5% 之間，且更較佳地為等於大約 1.5% 或 2.5%。
7. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中其也包含有至少一黏合劑。
- 10 8. 如申請專利範圍第 7 項的組成物，其中黏合劑係選自於較佳地為羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素醚，纖維素之纖維素衍生物、選自於聚乙烯吡咯酮、較佳地為瓜耳膠、黃耆膠、阿拉伯膠、三仙膠之膠類、糖類（蔗糖或是葡萄糖）、明膠、聚乙烯二醇類，或者是乙烯吡咯酮與乙酸乙烯酯之共聚物，以及其等之混合物，且更較佳地為羥丙基甲基纖維素。
- 15 9. 如申請專利範圍第 7 或 8 項中之任何一項的組成物，其中該黏合劑之比例係介於該組成物之總重量的 1 與 5% 之間，較佳地為等於大約 5%。
- 20 10. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中其也包含有一崩解劑。
11. 如申請專利範圍第 10 項的組成物，其中該崩解劑係選自於羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、纖維素、較佳地為羧甲基澱粉，預先膠化澱粉、天然澱粉之澱粉衍生物、較佳地為交聯聚維酮 (crospovidone) 或共聚維酮

(copovidone) 之聚乙炔吡咯酮衍生物，以及其等之混合物，且較佳地為交聯聚維酮 (crospovidone)、羧甲基澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉，且更較佳地為交聯羧甲基纖維素鈉。

- 5 12. 如申請專利範圍第 10 或 11 項的組成物，其中該崩解劑之比例係介於該組成物之總重量的 1 與 10% 之間，較佳地為介於 2 與 8% 之間，且更較佳地為等於大約 5% 或 7%。
13. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中其包含有一流動劑。
- 10 14. 如申請專利範圍第 13 項的組成物，其中該流動劑係選自於親水性或厭水性矽溶膠、其之水合物或無水物，且係較佳地為親水性二水合矽溶膠。
- 15 15. 如申請專利範圍第 13 或 14 項中之任一項的組成物，其中之該總流動劑及/或潤滑劑之比例係介於該組成物之總重量的 0.2 與 5% 之間，較佳地為等於大約 1.75% 或 2.25%。
16. 如申請專利範圍第 13 項的組成物，其中其依重量計包含有以下成分：
- 大約 53% 之稀釋劑，較佳地為大約 32% 之 D-甘露醇與大約 21% 之微結晶纖維素，或較佳為大約 32% 之二水合磷酸二鈣與 21% 之微結晶纖維素；
 - 大約 5% 之黏合劑，較佳地為羥丙基甲基纖維素；
 - 大約 5% 之崩解劑，較佳地為交聯羧甲基纖維素鈉；
 - 大約 0.25% 之流動劑，較佳地為二水合矽溶膠；
- 20

- 大約 1.5% 之潤滑劑，較佳地為硬脂酸鎂。
- 17. 如申請專利範圍第 13 項的組成物，其中其依重量計包含有以下成分：
 - 大約 40% 之稀釋劑，較佳地為大約 24% 之 D-甘露醇
 - 5 與大約 16% 之微結晶纖維素；
 - 大約 5% 之黏合劑，較佳地為羥丙基甲基纖維素；
 - 大約 5% 之崩解劑，較佳地為交聯羧甲基纖維素鈉；
 - 大約 0.25% 之流動劑，較佳地為二水合矽溶膠；
 - 大約 1.5% 之潤滑劑，較佳地為硬脂酸鎂。
- 10 18. 如申請專利範圍第 13 項的組成物，其中其依重量計包含有以下成分：
 - 大約 36% 之稀釋劑，較佳地為大約 22% 之 D-甘露醇
 - 與大約 14% 之微結晶纖維素；
 - 大約 5% 之黏合劑，較佳地為羥丙基甲基纖維素；
 - 15 - 大約 7% 之崩解劑，較佳地為交聯羧甲基纖維素鈉；
 - 大約 0.25% 之流動劑，較佳地為二水合矽溶膠；
 - 大約 2% 之潤滑劑，較佳地為硬脂酸鎂。
- 19. 如申請專利範圍第1項之組成物，其係為粉末或小顆粒之形式。
- 20 20. 如申請專利範圍第1項之組成物，其係被壓縮成錠劑。
- 21. 如申請專利範圍第 19 項的組成物，其係被分配於一較佳地係選自於明膠、羥丙基甲基纖維素與普魯蘭多糖 (pullulan) 之聚合物膠囊中。
- 22. 如申請專利範圍第 1項之組成物，其中其包含有係為重量

之 5 至 80% 的水溶性長春氟寧鹽類，較佳地為 20 至 60%，更較佳地為 30 對 50%，又更較佳地仍大約為 35%。

23. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中之該水溶性長春氟寧鹽類係為長春氟寧二酒石酸鹽。

5 24. 一種如申請專利範圍第 1 項的組成物用於製造一經由口服來治療癌症的藥物之用途。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

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