



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I388324B1

(45)公告日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：098112539

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 15 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/496 (2006.01)* *A61K9/20 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)* *C07D405/14 (2006.01)*

(30)優先權：2008/04/15 美國 61/045,177

2009/04/03 美國 61/166,487

(71)申請人：美國先靈大藥廠(美國) SCHERING CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：方 賴瑞 永 FANG, LARRY YUN (US)；哈瑞斯 大衛 HARRIS, DAVID (US)；
 克里希那 格波 KRISHNA, GOPAL (US)；摩頓 艾倫 E 二世 MOTON, ALLEN
 E. JR. (US)；普里斯平諾 羅素 C PRESTIPINO, RUSSELL C. (US)；史特曼 馬
 克 STEINMAN, MARC (US)；王建宣 WAN, JIANSHENG (US)；瓦斯勤 哈弟
 安尼 WASKIN, HETTY ANNE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2007/056205A2

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：7 共 0 頁

(54)名稱

含有泊沙康唑 (POSACONAZOLE) 之高密度組合物及包含該組合物之調配物
 HIGH DENSITY COMPOSITIONS CONTAINING POSACONAZOLE AND FORMULATIONS
 COMPRISING THE SAME

(57)摘要

本申請案提供一種包含泊沙康唑(posaconazole)及聚合物的新穎組合物，其中該組合物具有小於約 110°C 之玻璃態化溫度(T_g)。本申請案亦描述包含泊沙康唑及聚合物之具有大於約 0.4mg/mL 之容積密度的組合物。本申請案亦描述包含泊沙康唑及聚合物之組合物，該組合物當投與空腹狀態之患者時提供至少約 10,000ng.hr/mL 之暴露量(AUC_{tf})。本申請案亦描述用於製備此等組合物的新穎方法。

The present application provides novel compositions comprising posaconazole and a polymer wherein the composition has a glass transition temperature (T_g) of less than about 110°C. The application also describes compositions comprising posaconazole and a polymer having a bulk density of greater than about 0.4 mg/mL. The application also describes compositions comprising posaconazole and a polymer which provide an exposure (AUC_{tf}) of at least about 10,000 ng.hr/mL when administered to a patient in a fasted state. The application also describes a novel process for preparing these compositions.

(無元件符號說明)

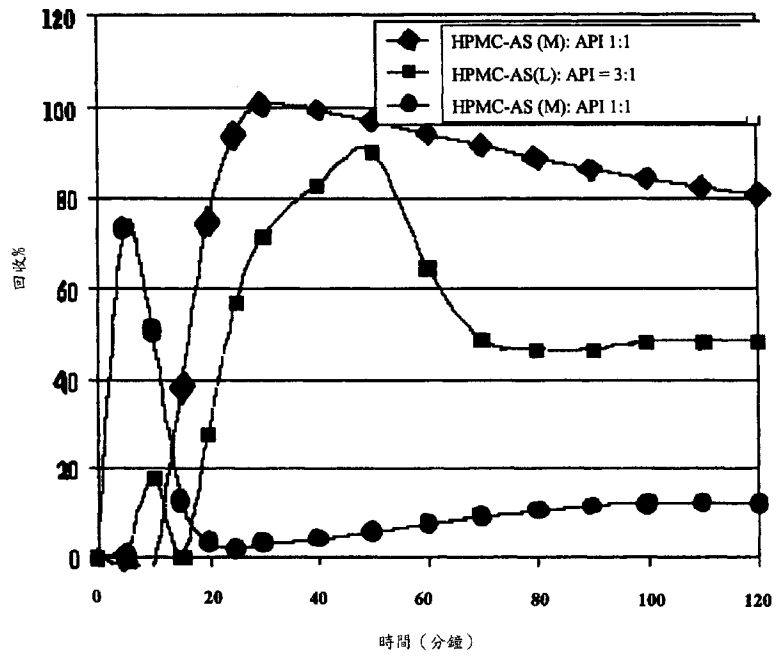


圖1B

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：98112539

A61K 31/496 (2006.01)

※ 申請日：98.4.15

A61K 9/20 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 9/48 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含有泊沙康唑(POSACONAZOLE)之高密度組合物及包含該組合物之調配物

HIGH DENSITY COMPOSITIONS CONTAINING POSACONAZOLE
AND FORMULATIONS COMPRISING THE SAME

二、中文發明摘要：

本申請案提供一種包含泊沙康唑(posaconazole)及聚合物的新穎組合物，其中該組合物具有小於約110°C之玻璃態化溫度(T_g)。本申請案亦描述包含泊沙康唑及聚合物之具有大於約0.4 mg/mL之容積密度的組合物。本申請案亦描述包含泊沙康唑及聚合物之組合物，該組合物當投與空腹狀態之患者時提供至少約10,000 ng.hr/mL之暴露量(AUC_{0-t})。本申請案亦描述用於製備此等組合物的新穎方法。

三、英文發明摘要：

The present application provides novel compositions comprising posaconazole and a polymer wherein the composition has a glass transition temperature (T_g) of less than about 110 °C. The application also describes compositions comprising posaconazole and a polymer having a bulk density of greater than about 0.4 mg/mL. The application also describes compositions comprising posaconazole and a polymer which provide an exposure (AUC_{0-t}) of at least about 10,000 ng.hr/mL when administered to a patient in a fasted state. The application also describes a novel process for preparing these compositions.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1B) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案揭示包含泊沙康唑的新穎固體組合物及包含該等組合物的醫藥調配物。

【先前技術】

標明於本申請案之此章節或任何章節中之任何公開案並非承認此公開案為本發明之先前技術。

泊沙康唑為具有抗真菌特性之唑類化合物。該化合物及其合成描述於例如頒予 Saksena 等人之美國專利第 5,703,079 號 (1997 年 12 月 30 日頒布) 與相關專利 5,661,151 (1997 年 8 月 26 日頒布) 中。泊沙康唑之穩定結晶型及製備該結晶型之方法描述於 2005 年 10 月 25 日頒予 Andrews 等人之美國專利第 6,958,337 號中。包含該結晶型之懸浮液的醫藥調配物 (以 Noxafil® 市售) 及製備該醫藥調配物的方法描述於已公開之美國專利申請案第 2003/0055067 號 (2002 年 4 月 1 日申請且於 2003 年 3 月 20 日公開) 中。

美國及歐盟 (European Union) 已特別批准將含有結晶形式泊沙康唑的懸浮液 (40 mg/mL) (如 Noxafil®) 用於經口投藥治療侵襲性真菌感染 (例如治療口咽部念珠菌病，包括對其他唑類抗真菌劑治療具有抗性的感染)，及作為預防性治療以預防因嚴重免疫功能不全而具有發展此等感染之高風險之患者感染真菌，該等患者諸如患有移植物抗宿主疾病 (GVHD) 之造血幹細胞移植物 (HSCT) 受者或因化學治療而患有長期嗜中性白血球減少症之惡性血液病患者。

Noxafil®指定與食物，較佳為與高脂肪膳食一起(或對於不能耐受食物攝入的嚴重嗜中性白血球減少症患者，則在營養補充劑投與之後)經口投與，以便確保獲得足夠泊沙康唑血漿濃度。如PDR所報導，將Noxafil®與高脂肪膳食一起投與患者呈現的藥物血漿濃度比將等量Noxafil®投與空腹患者(本文中亦稱為「空腹狀態」)後所觀測之藥物血漿濃度增大4倍，且當與同營養補充劑一起投與患者時呈現的血漿濃度比將Noxafil®投與空腹患者所觀測之血漿濃度增大3倍。將泊沙康唑調配物伴隨膳食或營養補充劑投與在本文中亦統稱為在「進食狀態」下投與。

迄今泊沙康唑游離鹼化合物之不良溶解性及弱鹼性已妨礙提供適於製備經口投與之固體劑型的包含泊沙康唑之固體組合物。泊沙康唑在低pH值下可溶。舉例而言，在胃環境(約pH 1)下，泊沙康唑游離鹼具有約0.8 mg/mL之溶解度。然而，當溶於胃液中的泊沙康唑到達腸環境(通常比約pH 6.4的酸性更低之環境)時，大量已溶解之泊沙康唑沈澱，防礙腸中之吸收。已測定，在pH值為約pH 6.4或6.4以上的鹼性環境中，泊沙康唑游離鹼之溶解度小於約1微克/毫升。

經檢驗羥丙基甲基纖維素衍生物聚合物(HPMC衍生物聚合物)可作為提供當用於調配物中時賦予經改良之生物可用性之組合物的方式，其中活性醫藥成份(API)於腸內吸收，但在腸環境中難溶或微溶。2007年6月26日頒予Crew等人的美國專利第7,235,260號('260專利)描述羥丙基甲基

纖維素及羥丙基甲基纖維素衍生物聚合物中之糖原磷酸化酶抑制劑。'260專利中所述之組合物係藉由將含有溶於常見溶劑中之磷酸化酶抑制劑及羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯(HPMC-AS)的溶液噴霧乾燥來製備。2005年4月19日頒予Hayes等人的美國專利第6,881,745號('745專利)大體上描述包含唑類抗真菌化合物及聚合物的組合物。所述組合物係藉由以下方法製備：將唑類化合物及聚合物溶於常見溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、乙醇、甲醇、異丙醇、乙酸乙酯或丙酮，或其兩者或兩者以上之混合物)中，且藉由使用習知噴霧乾燥設備將該溶液噴霧乾燥來形成固體顆粒狀組合物。'745專利中所述之含唑組合物之實例為伊曲康唑(itraconazole)與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(HPMC-鄰苯二甲酸酯)聚合物衍生物之組合物，該組合物係藉由將含有活性醫藥成份(API)及聚合物的溶液噴霧乾燥所製備。據報導此等組合物展示伊曲康唑生物可用性之改良及與投與伊曲康唑相關之食物影響之消除。

【發明內容】

需要具有經口投與之調配物，該調配物能以較低之患者間生物可用性變化向患者群提供泊沙康唑，從而提供在投與該調配物之整個患者群內一致之PK參數，例如在投與固定量之調配物之整個患者群內所觀測之較窄 C_{max} 及AUC值範圍。此外，需要具有經口投與之調配物，該調配物能提供比先前調配物可獲得之泊沙康唑生物可用性高的泊沙康唑生物可用性，從而產生由自投與給定量之泊沙康唑之患

者獲得之血液測定的較高血漿含量(為方便起見，在本文中亦稱為「血漿含量」)。此外，需要具有經口投與之調配物，該調配物當投與空腹狀態之患者時提供可接受之泊沙康唑血漿含量。

需要適於經口投與空腹狀態之患者且提供治療性血漿含量及足夠泊沙康唑暴露量(AUC)以產生治療益處的泊沙康唑組合物及包含泊沙康唑組合物的醫藥調配物。此外，需要經口投與之醫藥調配物，該醫藥調配物以當通過胃環境時基本上不溶但在其已進入小腸環境內後即輕易地釋放泊沙康唑之形式提供泊沙康唑。亦需要在投與患者之截面後呈現比先前調配物可獲得之患者間藥物代謝動力學參數(PK)變化小之患者間PK變化的調配物。

本發明可提供此等需要及其他目標及/或優點，本發明在一態樣中提供包含溶解或以分子狀態分散於羥丙基甲基纖維素衍生物聚合物(HPMC衍生物聚合物)中之泊沙康唑的新穎組合物。在一些實施例中，HPMC衍生物聚合物較佳為羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯聚合物(HPMC-AS)。在一些實施例中，較佳提供具有至少約1.2 g/mL之固體密度的組合物。在一些實施例中，較佳提供該組合物之微粒形式，其中該微粒形式具有至少約0.6 g/mL之容積密度，且當將一定量包含相當於約100 mg泊沙康唑游離鹼之量之泊沙康唑的組合物投與空腹狀態之患者時，提供至少約10,000 hr.ng/mL之AUC(tf)或至少約300 ng/mL之 C_{max} 。在一些實施例中，較佳提供具有約0.6 g/mL至約0.7

g/mL之容積密度之經研磨之本發明組合物。在一些實施例中，較佳提供該組合物之微粒形式，當以包含約80至約500 mg泊沙康唑、較佳約100 mg至約400 mg泊沙康唑之量在空腹狀態下投與患者時，該組合物之微粒形式產生至少約300 ng/mL、較佳至少約335 ng/mL之 C_{max} 。在一些實施例中，根據美國FDA製藥標準，較佳提供具有泊沙康唑所要量之約80%至約125%之劑型。

如本文中所用之術語「容積密度」具有其習知含義，且容積密度較佳係藉由將經量測體積之呈粒子形式之材料稱重(在本文中亦稱為「容量法」)來測定。如本文中所用之術語「固體密度」係指材料樣本之重量/其所佔據之固體體積。一種測定固體密度的方法係將經稱重之材料樣本置放入密度比該固體低且該固體不溶之液體內，從而容許由固體所排出之液體之量測定該材料之固體體積，且用該樣本之重量除以經量測之該樣本之體積。應瞭解，可使用測定固體密度及容積密度從而得到至少類似精確度的其他方法。

在一些實施例中，較佳選擇可溶解泊沙康唑之游離鹼形式的HPMC衍生物聚合物且其中該聚合物具有約120°C至約137°C之玻璃態化溫度(T_g)。在一些實施例中，較佳選擇可溶解泊沙康唑之游離鹼形式的聚合物且其中該聚合物具有約120°C至約135°C之 T_g 。在一些實施例中，較佳選擇羥丙基甲基纖維素-乙酸酯丁二酸酯(HPMC-AS)作為HPMC衍生物聚合物，較佳為具有約120°C至約130°C之玻璃態化溫度

的 HPMC-AS 聚合物。在一些實施例中，較佳選擇可溶解泊沙康唑的聚合物，且當泊沙康唑溶於該聚合物中之後，該聚合物相當於熔點低於泊沙康唑之熔點之共熔混合物。

在使用 HPMC-AS 的一些實施例中，較佳選擇具有約 70 之聚合度的聚合物。在一些實施例中，較佳選擇以下中之至少一者作為 HPMC-AS 聚合物：(i) 具有平均 8 wt.% 乙醯基含量及 15 wt.% 丁二醯基含量的 HPMC-AS 聚合物；(ii) 具有平均 9 wt.% 乙醯基含量及 11 wt.% 丁二醯基含量的 HPMC-AS 聚合物；或 (iii) 具有平均 12 wt.% 乙醯基含量及 6 wt.% 丁二醯基含量的 HPMC-AS 聚合物，更佳具有約 70 之聚合度以及平均 9 wt.% 乙醯基含量及 11 wt.% 丁二醯基含量的 HPMC-AS 聚合物。

在一些實施例中，較佳使用可產生具有小於約 110°C 之玻璃態化溫度 (T_g)、較佳約 70°C 至約 110°C 之 T_g 、更佳約 80°C 至約 95°C 之 T_g 之本發明之 HPMC-AS/泊沙康唑組合物之類型和量的 HPMC-AS 聚合物。在使用 HPMC-AS 的一些實施例中，較佳在該組合物中包括產生等於約 95 wt.% HPMC-AS:5 wt.% 泊沙康唑游離鹼至約 50 wt.% HPMC-AS:50 wt.% 泊沙康唑游離鹼之 HPMC-AS:泊沙康唑游離鹼比率之量的泊沙康唑游離鹼。在一些實施例中，較佳具有約 1:3 之泊沙康唑:HPMC-AS 之泊沙康唑游離鹼與 HPMC-AS 重量比。

在一些實施例中，本發明之組合物另外包含：一或多種增塑劑，例如維生素 E、硬脂酸或 TEC(檸檬酸三乙酯)；一

或多種防腐劑及/或抗氧化劑，例如維生素C或/及丁基化羥基甲苯(BHT)。

本發明之另一態樣為一種製備組合物的方法，該組合物包含以分子狀態分散於或溶於羥丙基甲基纖維素衍生物聚合物中的泊沙康唑游離鹼。在一些實施例中，用於本發明之組合物中的聚合物較佳選自提供以下特性的HPMC衍生物聚合物：(i)泊沙康唑可溶於該聚合物中；(ii)泊沙康唑形成相當於熔點低於泊沙康唑之熔點之共熔混合物的溶液或分散液；(iii)當將泊沙康唑與所選聚合物混合且加熱時，其明顯充當促進該聚合物熔融且促進泊沙康唑溶入該聚合物中的助熔劑。在一些實施例中，用於製備本發明之組合物的方法包含：(i)形成泊沙康唑與所選聚合物之混合物；(ii)藉由將該混合物加熱至高於約60°C且低於約169°C之溫度來形成熔融分散液，視需要同時攪拌該熔融分散液；(iii)將步驟(ii)中所提供之分散液冷卻以形成固體；及(iv)視需要在冷卻步驟(iii)之前或同時，由該分散液形成成形塊狀物。在一些實施例中，HPMC衍生物聚合物較佳為羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯(HPMC-AS)聚合物。在所選聚合物為HPMC-AS的一些實施例中，較佳藉由包含以下步驟之方法製備組合物：

(i) 將泊沙康唑游離鹼與羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯聚合物(HPMC-AS)之顆粒或粒子之混合物乾摻混，從而形成混合物；

(ii) 藉由將來自步驟(i)之混合物加熱至一定溫度來形

成溶於HPMC-AS聚合物中之泊沙康唑游離鹼之熔融分散液，該溫度高於泊沙康唑之玻璃態化溫度(T_g)(較佳高於約 60°C)、較佳高於包含於HPMC-AS中之泊沙康唑之分子分散體(其中在該分散體中泊沙康唑與HPMC-AS之比率等於步驟(i)中所提供之混合物中泊沙康唑與HPMC-AS之比率)之 T_g 、更佳高於用於製備步驟(i)中之混合物之HPMC-AS之 T_g ，且該溫度低於泊沙康唑游離鹼之熔點(通常為約 169°C)，該熔融分散液較佳係在約 80°C 至約 160°C 之溫度下、更佳在約 120°C 至約 160°C 之溫度下形成，且在加熱的同時視需要摻混該混合物；

- (iii) 將步驟(ii)中所形成之熔融分散液冷卻以提供以分子狀態分散或溶於HPMC-AS聚合物中之泊沙康唑游離鹼之固體組合物；
- (iv) 視需要，在冷卻步驟(iii)之前或在冷卻步驟(iii)期間，使步驟(ii)中所製備之分散液形成為成形塊狀物，較佳使其形成為擠壓形狀；及
- (v) 視需要研磨步驟(iii)中所提供之固體組合物或視需要使其成粒狀，或若已執行視需要選用之步驟(iv)，則視需要研磨步驟(iv)中所提供之擠壓形狀或視需要使其成粒狀，以形成微粒產物。

在一些實施例中，較佳製備一種泊沙康唑游離鹼/HPMC-AS聚合物之組合物，其經選擇以當將該組合物之等分試樣維持於等於pH 1之環境中時可在1小時內釋放小於約10莫

耳%之已溶解之泊沙康唑，且當維持於pH值等於約pH 6.0至約pH 7.0之環境中時釋放大於約20莫耳%之存在於該等分試樣中之已溶解或已分散之泊沙康唑。該在pH 1環境中之溶解特性說明於圖1A中且該在pH 6.4環境下之溶解特性說明於圖1B中。在一些實施例中，較佳藉由以下方法量測泊沙康唑之溶解曲線：將組合物之等分試樣置放入槳葉式溶解裝置中所含之包含HCl水溶液的溶解介質中，該溶解介質具有約pH 1.0之pH值；且在100 RPM之槳葉速度下將混合物攪拌持續約60分鐘之第一段攪拌時間，同時萃取溶解介質之等分試樣且針對已溶解之泊沙康唑對其進行分析。在使用此方法執行之測定中，較佳在第一段攪拌時間結束時藉由添加足量磷酸二氫鈉與磷酸氫二鈉鹽(Na_2HPO_4 與 NaH_2PO_4)之混合物來提高溶解介質之pH值，以製備具有約6.4至約6.8之pH值之溶解介質且持續攪拌，同時針對已溶解之泊沙康唑對溶解溶劑之等分試樣進行萃取及分析。在一些實施例中，較佳使用USP溶解裝置II(槳葉式溶解裝置)結合上述程序執行溶解測試。

在另一態樣中，本發明提供一種包含組合物之劑型，該組合物包含溶於或以分子狀態分散於HPMC衍生物聚合物中之泊沙康唑游離鹼。在一些實施例中，較佳將組合物以所製備之形式直接併入劑型內，例如將擠壓形狀或微粒形式之本發明之組合物置放入不含任何其他賦形劑的膠囊內。在該方法(其中在該方法中包括擠壓步驟)之一些實施例中，較佳將熔融分散液直接擠入不含其他賦形劑的膠囊

內以提供包含本發明之組合物的劑型。在一些實施例中，較佳研磨組合物之固體形式，例如研磨組合物之擠出物形式，以提供組合物之微粒形式。在一些實施例中，較佳提供呈顆粒形式之組合物。在一些實施例中，較佳將本發明之組合物之經研磨微粒形式或顆粒形式與一或多種賦形劑混合，且將該混合物壓製成錠劑劑型或將混合物裝入膠囊內。在一些實施例中，較佳形成包含溶於或以分子狀態分散於HPMC-AS中之泊沙康唑游離鹼之呈微粒形式的組合物且將一定量之微粒材料置放入不含其他賦形劑的膠囊內。

本發明亦提供藉由投與一定量之本發明組合物、包含本發明組合物之調配物或包含本發明組合物之劑型來預防性或治療性治療真菌感染的方法，其每日以單次或分次劑量投與之量將提供約80 mg至約500 mg之泊沙康唑。在一些實施例中，較佳每日以單次或分次劑量投與一定量本發明之組合物、包含本發明組合物之調配物或包含本發明組合物之劑型，其可提供約100 mg至約400 mg之泊沙康唑、較佳至少約200 mg之泊沙康唑。在較佳藉由每日投與約100 mg泊沙康唑至約400 mg泊沙康唑來提供治療的一些實施例中，較佳供應包含一定量本發明組合物且提供為提供治療所需之泊沙康唑之量之約80%至約125%的藥劑。

在一些實施例中，投與本發明之組合物之量及時間間隔係在投與其之患者群之至少約75%患者中提供至少約319 ng/mL之穩態平均血漿濃度(C_{avg})較佳。在一些實施例中，

較佳以每日單次或分次劑量、較佳以分次劑量BID提供約100 mg泊沙康唑至約400 mg泊沙康唑之量投與本發明之組合物、包含本發明組合物之調配物或包含本發明組合物之劑型歷時約5日至約10日之時間，以在投與其之患者群之至少約75%患者中達成至少約319 ng/mL之穩態平均血漿濃度(C_{avg})，或在投與其之患者群之至少約90%患者中達成至少約228 ng/mL之穩態平均血漿濃度(C_{avg})。

本發明之其他態樣及優點將自以下實施方式及隨附圖式而變得顯而易見。

【實施方式】

在以下實施方式及隨附圖式中將更全面地描述本發明。

如上所述，在一態樣中，本發明為一種包含泊沙康唑及聚合物的組合物，其中該組合物具有大於約1.2 g/mL之固體密度。不希望受理論束縛，咸信在本發明之組合物中，泊沙康唑係以溶於或以分子狀態分散於聚合物中的形式而存在。不希望受理論束縛，咸信本發明組合物雖然具有極低長程有序度，但仍呈現固溶體形態；或本發明之組合物基本上呈非晶形且因此具有玻璃材料之形態。本文中為方便起見而用於描述各種製備階段中及各種溫度下之本發明組合物的術語「溶於」、「以分子狀態分散於」、「分子分散體」、「熔融分散液」及「分散液」在本文中涵蓋任一及所有此等形態。

部分參考圖2可更好地瞭解本發明組合物之形態，圖2提供使用具有3:1之HPMC-AS聚合物：泊沙康唑游離鹼重量

比之本發明組合物之樣本所獲得的差示掃描量熱(DSC)結果。圖2展示此等樣本呈現集中於約90°C的單一吸熱線，此與具有單相之材料(例如固溶體或玻璃材料)之熔點(mp)或玻璃態化溫度(T_g)一致。本發明人已使用含有約4:1之聚合物:泊沙康唑至約1:1之聚合物:泊沙康唑之HPMC-AS聚合物:泊沙康唑游離鹼重量比的本發明組合物之樣本發現類似的DSC特性。

參考圖3可更好地瞭解本發明之組合物中不存在結晶，圖3提供自本發明之2種不同組合物之每一者獲得的XRD粉末圖案對。因此，圖3中所示之光譜A(a)及A(b)提供使用包含3:1之HPMC-AS聚合物:泊沙康唑游離鹼重量比之本發明組合物所獲得的XRD資料。光譜A(a)提供使用在室溫下老化三個月之組合物樣本所獲得之資料，且光譜A(b)提供使用在50°C之儲存溫度下老化三個月之組合物樣本所獲得的資料。圖3中所示之光譜B(a)及B(b)提供使用包含1:1之HPMC-AS聚合物:泊沙康唑游離鹼重量比之本發明組合物所獲得之XRD資料。光譜B(a)提供自在室溫下老化3個月之組合物樣本獲得的資料，且光譜B(b)提供使用在50°C之儲存溫度下老化三個月之組合物樣本所獲得的資料。圖3亦含有自用不同等級之HPMC-AS聚合物(L級)所製備之本發明組合物之樣本獲得的繞射圖案(如該圖上之最低迹線)，該HPMC-AS聚合物係以相對於泊沙康唑為3:1之比率存在。

圖3之光譜指示，甚至在加熱條件下儲存之後，亦未在

任何樣本中偵測到結晶泊沙康唑。所用XRD技術具有結晶相佔樣本約3 wt.%之偵測極限，因此，此等資料指示，若本發明之組合物包含任何結晶泊沙康唑，則存在量小於所檢驗之樣本之約3 wt.%。圖3之XRD資料及圖2之DSC資料合起來指示，本發明之組合物具有單相及極小長程有序或不具有長程有序。因此，圖2及圖3之DSC及XRD資料與具有極低晶序的固溶體或具有非晶形形態的玻璃一致。

在一些實施例中，當將本發明之組合物、包含本發明組合物之調配物或包含本發明組合物之劑型以包含約100 mg泊沙康唑游離鹼之等效物的量投與空腹狀態之人類患者時，本發明之組合物提供至少約10,000 hr.ng/mL之暴露量($AUC_{(tf)}$)。在一些實施例中，較佳藉由研磨固體組合物，較佳將其研磨成具有大於約0.6 g/mL之容積密度之微粒形式、更佳具有約0.6 g/mL至約0.7 g/mL之容積密度之微粒形式，來提供呈微粒形式之本發明組合物，該容積密度係藉由對經量測體積之微粒材料之重量量測來測定。在一些實施例中，在向空腹狀態之人類患者經口投與一定量含有約200 mg泊沙康唑游離鹼之等效物之本發明組合物後，該組合物提供至少約670 ng/mL之 C_{max} 血漿含量。在一些實施例中，將本發明組合物以提供約80 mg泊沙康唑游離鹼至約500 mg泊沙康唑游離鹼、較佳約160 mg至約250 mg泊沙康唑游離鹼之等效物的量投與空腹狀態之患者將在投與該等組合物之患者中提供至少約335 ng/mL之 C_{max} 。

在本發明之另一態樣中，藉由經口投與一定量以下物質

來向患者提供真菌感染之治療性或預防性治療：本發明之組合物；包含本發明組合物之調配物；或包含本發明組合物之劑型，該投與量將在投與其之患者中提供至少約335 ng/mL之 C_{max} 。在一些實施例中，藉由經口投與一定量以下物質來向有需要之患者提供真菌感染之治療性或預防性治療：本發明之組合物；包含本發明組合物之調配物；或包含本發明組合物之劑型，該投與量可向患者提供約80 mg至約500 mg泊沙康唑游離鹼、較佳約160 mg至約250 mg泊沙康唑游離鹼之等效物。在一些實施例中，每日經口投與將提供約80 mg泊沙康唑游離鹼至約500 mg泊沙康唑游離鹼、較佳約160 mg至約250 mg泊沙康唑游離鹼之等效物之量的本發明之組合物、包含本發明組合物之調配物或包含本發明組合物之劑型係以單次或分次劑量提供，且重複一段時期以在投與其之患者群之至少約75%患者中達到至少約319 ng/mL之穩態 C_{avg} 血漿含量或在投與其之患者群之至少約90%患者中達到至少約228 ng/mL之 C_{avg} 。

在一些實施例中，較佳提供用於投與患者之劑型，其中根據FDA有關製藥之準則，該劑型中所含泊沙康唑之量佔泊沙康唑游離鹼等效物所需要量之約80%至約125%。

如發明背景中所提及，泊沙康唑生物可用性受到食物強烈影響。Noxafil®(泊沙康唑之市售形式，在可分散於其中之介質中包含結晶泊沙康唑(參見例如Physicians Desk Reference(PDR)中關於Noxafil®之條目，該文獻之全文以引用的方式併入本文中，其引用程度就如同在本文中對其

進行完整闡述一般)之標記即指示，當無法在進食狀態下將泊沙康唑經口投與患者時，應考慮使用另一種方法治療。

嗜中性白血球減少症患者(例如因化學治療而罹患長期嗜中性白血球減少症的彼等患者)攝取食物或營養補充的能力通常存在缺陷。此能力缺陷使得有效經口投與泊沙康唑成為問題。本發明人已發現，經口投與包含本發明組合物之調配物可意外地消除食物影響，亦即，不論調配物係在進食狀態抑或空腹狀態下投與，經口投與包含本發明組合物之調配物均可在整個患者群內提供實質上相同的泊沙康唑暴露量以及變化較小之生物可用性。此外，當將經口投與包含本發明組合物之調配物的結果與在進食狀態或空腹狀態下投與等量市售調配物(Noxafil®)形式之泊沙康唑之後所獲得的結果相比時，本發明之組合物意外地產生增大之生物可用性，且整個個體群之生物可用性變化較低，且接受投藥之健康自願者之暴露量(AUC)較高。此外，咸信可在投與包含本發明組合物之調配物之患者中達成類似結果。

此外，經口投與包含本發明組合物之劑型使兩種血漿含量產生顯著且意外的增大，且當與經口投與含有相同量之泊沙康唑及相同聚合物之組合物(但該等比較性組合物係藉由噴霧乾燥技術製備)相比時，該等劑型在投與其之整個患者群中展示較小的生物可用性變化。本發明人已注意到，本發明之組合物具有超過1.2 g/mL之固體密度。本發

明人亦已發現，本發明之組合物當研磨時產生當對經量測體積之微粒材料進行重量量測時具有超過0.6 g/mL之容積密度的微粒。相比而言，本發明人已注意到，具有相同比率之泊沙康唑與聚合物且已使用與本發明之組合物相同之聚合物製備的經噴霧乾燥之組合物呈現小於約0.3 g/mL之容積密度。

在臨床研究中，本發明人亦意外地發現，在進食狀態或空腹狀態下經口投與本發明之組合物會提供與藉由靜脈內(IV)投與水性泊沙康唑懸浮液所達成之PK結果實質上相同的PK結果。下表I提供總結上述所有資訊的研究結果。

如投與市售泊沙康唑懸浮液所知，泊沙康唑之生物可用性一般藉由在「進食狀態」下投與Noxafil®來優化，此於上表所提供之研究中得到體現。表I中之資料亦展示，與藉由投與市售用於在「進食狀態」下經口投與之水性懸浮液所達成之結果相比，包含本發明組合物的調配物當在「進食狀態」或「空腹狀態」下投與時意外地產生顯著改良之PK參數。

表 I

投與100 mg劑量之泊沙康唑之後所觀測之PK參數的比較						
研究	A	B	A	A	A	B
參數	口服懸浮液(空腹)	口服懸浮液(進食)	表I ^a (空腹)	表II ^a (空腹)	膠囊(顆粒) ^b (空腹)	IV ^c 懸浮液(進食)
C _{max} ^d (ng/mL)	84.0	243	385	358	335	443
AUC (tf) ^{de} (hr. ng/mL)	2970	8470	11400	11000	10700	10100

AUC (I) ^{df} (hr. ng/mL)	3420	8750	11700	11300	11000	11100
CL/F ^g (L/hr)	34.0	12.5	9.16	9.25	9.67	10.1
t ^{1/2} (hr)	29.2	25.1	26.1	25.0	25.1	26.4

^a 膠囊及錠劑 I 及 II 係由包含羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯 (HPMC-AS, M 級) 與泊沙康唑游離鹼之本發明組合物之微粒形式製備，該微粒係藉由研磨經擠壓組合物來製備。錠劑係藉由以下方法製備：將微粒形式之組合物與抗壞血酸、M 級 HPMCAS、二氧化矽、硬脂酸鎂與 (i) 微晶纖維素及經低度取代之羥基丙基纖維素 (錠劑 I)；或 (ii) 聚維酮 (povidone) 及交聯羧甲基纖維素鈉 (錠劑 II) 混合，接著使用直接壓縮法將混合物製錠。

^b 膠囊係藉由以下方法製備：將經研磨之微粒形式之組合物與抗壞血酸及 HPMC-AS (M 級) 混合且將混合物置放入明膠膠囊內。

^c IV 懸浮液係如本文中比較實例 2 中所述製備。

^d 所報導之值係研究組的平均值。

^e AUC(tf)，在樣本含有最小可計量之量之泊沙康唑的時間點時所測定的終點值 (LLOQ，定量下限，5.00 ng/mL，使用液相層析-串聯質譜方法測定自個體抽血獲得之血漿樣本中所存在的泊沙康唑的量)。

^f 所報導之值為基於 AUC(tf) 觀測值計算的無窮值。

^g 由 AUC(I) 值計算的表觀清除率。

此外，此等資料展示，當經口投與包含本發明組合物之調配物時，使用其他口服調配物所觀測之食物影響 (觀測

到在「進食狀態」下投與劑型與在「空腹狀態」下投與劑型之間存在暴露量之差異)實質上消除。表I進一步說明，經口投與本發明之組合物產生與將泊沙康唑懸浮液靜脈內投與(IV)「進食狀態」之患者所得之PK參數實質上相同的PK參數。因此，除暴露量顯著且意外的改良外，經口投與之包含本發明之組合物的調配物亦使經口投與懸浮液所觀測之食物影響消除。不論所投與之劑型包含呈囊封於明膠膠囊中之經研磨之微粒形式還是呈藉由直接壓縮經研磨之微粒與各種製錠賦形劑之混合物所製備之錠劑形式的本發明組合物(錠劑I及II與填充有本發明組合物之膠囊之比較可參見表I結果)，本發明之組合物均可產生此等令人印象深刻的結果。

表II中提供表I中所報導之為獲得表I中所示之資料所研究之整個個體群中所觀測之量測值中平均 C_{max} 及AUC值之變化。變化範圍係以資料之一個標準偏差與所報導之平均值之比率之百分數表示。

表II中所報導之資料展示，在空腹個體中，口服懸浮液展示個別個體之間之較大範圍變化。然而，在所研究之個體中，接收包含本發明組合物之劑型的空腹個體意外地具有明顯較低的變化百分比。

表 II

投與100 mg劑量泊沙康唑之後所觀測之參數的平均值之變化百分比之比較						
研究	A	B	A	A	A	B
參數	口服懸浮液(空腹)	口服懸浮液(進食)	錠劑I(空腹)	錠劑II(空腹)	膠囊(顆粒)(空腹)	IV投與(懸浮液)(進食)
C _{max} (ng/mL)	62%	18%	28%	23%	27%	15%
AUC(tf) (hr. ng/mL)	50%	25%	26%	22%	26%	40%

在投與Noxafil®(泊沙康唑之口服懸浮液)之個體中所量測之PK參數的變化進一步藉由表III中之資料說明，表III報導藉由每日三次(TID)向194位罹患急性骨髓性白血病(AML)之患者投與200 mg Noxafil®水性懸浮液所獲得之穩態PK結果。表III指示，研究組中有99%具有小於1920 ng.hr/mL之C_{avg}值，50%具有小於486 ng.hr/mL之C_{avg}值，且5%具有小於170 ng.hr/mL之C_{avg}值。投與200 mg Noxafil®/TID後，此患者群之平均C_{avg}為582 ng/mL，且變化百分比為64%。由於生物可用性具有較寬可變性，因此200 mg TID被視為對患者群中90%患者提供治療含量的安全且有效之劑量(C_{avg}值為228 ng/mL或超過228 ng/mL)。此研究指示，投與Noxafil®之整個患者群中生物可用性之可變性至少與在健康人類自願者中所觀測之可變性一樣大。咸信投與包含本發明組合物之劑型之健康個體之可變性的意外明顯減小將於投與包含本發明組合物之劑型之患者群內之可變性的明顯減小中得到體現。

表 III

百分位數	C _{avg} (ng.hr/mL)
Max	1945
99%	1920
95%	1344
90%	1080
75%	719
50%	486
25%	319
10%	228
5%	170
1%	103
Min	92

基於在投與包含本發明組合物之劑型中所觀測之可變性之意外減小及食物影響之消除，咸信當將本發明之組合物每日以單次或分次劑量以約80 mg泊沙康唑至約500 mg泊沙康唑、較佳約100 mg泊沙康唑至約400 mg泊沙康唑之量經口投與需要泊沙康唑療法之患者時，可提供安全且有效的泊沙康唑之治療性血漿含量。在一些實施例中，提供本發明之組合物之量及時間間隔係在75%投與該組合物之患者中提供至少約319 ng/ml之穩態C_{avg}較佳。在一些實施例中，提供本發明之組合物之量及時間間隔係在90%投與該組合物之患者中提供至少約228 ng/ml之穩態C_{avg}較佳。在一實施例中，每日以單次或分次劑量向有需要之患者投與提供至少約160 mg泊沙康唑至至少約250 mg泊沙康唑、更佳約200 mg泊沙康唑之量本發明之組合物尤其較佳。

下表IV展示藉由將指定劑量(mg泊沙康唑游離鹼等效物/Kg個體體重)投與空腹狀態之食蟹獼猴所獲得之PK結果。表IV為投與各種調配物後所觀測之PK結果與投與市售Noxafil®泊沙康唑調配物後所觀測之PK結果的比較。

表IV展示，在重量調整之基礎上，當針對投與研究中所用之猴之泊沙康唑之量的差異校正表IV中所提供之資料且與藉由噴霧乾燥技術所製備之材料比較時，與經口投與研究中所用之其他劑型中所含之等量泊沙康唑後所觀測之 C_{max} 量及暴露量(AUC)相比，包含本發明之組合物的膠囊與錠劑均意外地提供明顯較高的 C_{max} 量及暴露量(AUC)。

表 IV

所投與之調配物	市售懸浮液 (Noxafil®)(投與13.2 mg/Kg)	膠囊 ^(d) (噴霧乾燥分散液所製得之顆粒)(投與16.1 mg/kg)	含有本發明之HPMC-AS/泊沙康唑組合物之劑型		
所研究之PK參數			膠囊 ^a (投與12.7 mg/Kg)	錠劑I ^b (投與9.8 mg/Kg)	錠劑II ^c (投與12.7 mg/Kg)
T_{max}	4	4	26.8	7	4
C_{max} ng/mL/kg (經調整之劑量)	19.8	91.9	137	172	202
$C_{max}/C_{max-懸浮液}$ (經調整之劑量)	1	4.6	6.9	8.7	10.2
AUC_{if} ng.hr/mL/mg (經調整之劑量)	373	2390	5200	6930	6240
$AUC_{max}/AUC_{max-懸浮液}$ (經調整之劑量)	1	6.4	13.9	18.6	16.7
$t_{1/2}$ (hr)	13.7	11.5	27.4 ^e	22.5	23.1

- ^a 微粒係藉由研磨使用熱熔融擠壓技術所製備之擠出物製備，膠囊係藉由篩分微粒且用提供約75微米至約300微米之粒度範圍且具有250微米之中值粒度的分級材料填充膠囊製備。
- ^b 錠劑I係藉由以下方法製備：將膠囊製備中所用之微粒形式之HPMC-AS/泊沙康唑組合物與抗壞血酸、M級HPMCAS、二氧化矽、硬脂酸鎂、微晶纖維素及經低度取代之羥丙基纖維素混合，接著使用直接壓縮將混合物製錠。
- ^c 錠劑II係藉由以下方法製備：將膠囊製備中所用之微粒形式之HPMC-AS/泊沙康唑組合物與抗壞血酸、M級HPMCAS、二氧化矽、硬脂酸鎂、聚維酮及交聯羧甲基纖維素鈉混合，接著使用直接壓縮將混合物製錠。
- ^d 膠囊係如本文中比較實例1中所述藉由將包含泊沙康唑游離鹼及聚合物之溶液噴霧乾燥製備。
- ^e 研究組之一半資料因由排除個體所證明之晚期吸收而在 $t_{1/2}$ 計算中排除。

表IV包括將根據本文中所述之比較實例1所製備的包含噴霧乾燥組合物之劑型投與猴後所獲得之資料。如表IV中所示且一般而言，由噴霧乾燥所提供之組合物通常不提供高暴露量，例如，如表IV所示，即使以較低體重調整劑量水準(本發明組合物之10 mg/kg至13 mg/kg相比噴霧乾燥組合物之16 mg/kg)投與本發明之組合物，所觀測之AUC(tf)值亦明顯高於投與噴霧乾燥組合物時所觀測之AUC(tf)

值。

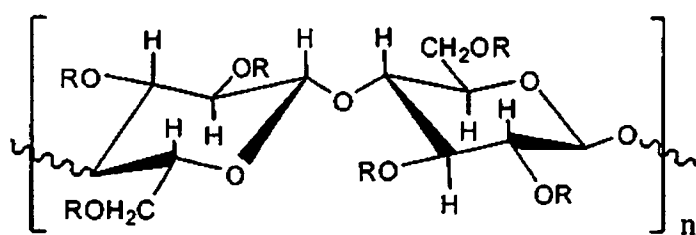
在表IV中， AUC_{tf} 表示自投藥至最終可計量樣本之時間(樣本含有最小可計量泊沙康唑含量之時間)的時間間隔內之AUC，且 $AUC(I)$ 為基於自 AUC_{tf} 觀測值獲得之值所計算之在無窮遠處暴露量之投影面積。表IV中之資料展示，當與在空腹狀態下投與填充有藉由噴霧乾燥技術所製備之組合物之膠囊中所含的等量泊沙康唑相比，在空腹狀態下經口投與包含本發明組合物之劑型展示 C_{max} 及暴露量之意外增大。

總之，表I至IV中之資料說明，不論在空腹狀態下或在進食狀態下投與個體，與其他劑型相比，經口投與包含本發明組合物之調配物均將提供泊沙康唑血漿含量及泊沙康唑暴露量之意外改良，以及投與該等調配物之患者群中之PK觀測值之較小可變性。此外，此等資料說明，使用包含本發明組合物之調配物將實質上消除用其他經口投與之含泊沙康唑調配物所見之食物影響。

如上所述，且不希望受理論束縛，咸信在本發明之組合物中，泊沙康唑活性醫藥成份(API，在此等調配物中為泊沙康唑游離鹼)係溶於或以分子狀態分散於聚合物基質中。咸信此等組合物具有玻璃或固溶體形態。可用於本發明中的適當聚合物或聚合物混合物為充當泊沙康唑之溶劑的彼等物質。一類適當聚合物之一實例為羥丙基甲基纖維素衍生物聚合物。此外，用於本發明之組合物中的適當聚合物可與泊沙康唑產生具有低於泊沙康唑API本身之熔點

之玻璃態化溫度或熔點且能夠在活體內溶於人類腸內存在之環境中的組合物。在一些實施例中，較佳在本發明之組合物中使用一或多種聚合物，以致形成具有低於泊沙康唑之熱分解點之熔點的泊沙康唑API/聚合物組合物。在一些實施例中，較佳針對在具有比約pH 2.0酸性強之pH值的水性環境中呈現弱溶解性且在比約6.4至約6.8之pH值、較佳約pH 6.8酸性弱之水性環境中呈現良好溶解性的組合物選擇聚合物或聚合物之混合物。

滿足此pH敏感性溶解參數之適用於本發明之組合物中的聚合物包括(但不限於)羥丙基甲基纖維素衍生物聚合物(HPMC衍生物聚合物)。下文以式I之聚合物說明的羥丙基甲基纖維素(HPMC)聚合物為纖維素聚合物，其中「n」為大於1之整數，且「R」在每次出現時獨立地為氫、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ ，且其中各「R」部分在給定聚合物鏈內出現至少一次。



式 I

因此，HPMC衍生物聚合物為HPMC聚合物，其中聚合物鏈中之至少一個或多個「R」基團為除甲基或羥丙基之外的烴部分，例如鄰苯二甲酸酯基、乙酸酯基及丁二酸酯基。此外，HPMC衍生物聚合物亦可另外例如藉由用衍生

於有機酸之取代基(例如鄰苯二甲酸酯、乙酸酯或丁二酸酯取代基)使羥基酯化而在羥丙基部分之羥基處包括取代。適用於製備本發明之組合物之HPMC衍生物聚合物之實例包括(但不限於)羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯(HPMC-AS)聚合物。HPMC-AS聚合物具有式I之結構，其中「R」在每次出現時獨立地為H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ (2-羥基丙基)、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ (乙酸酯基)、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ (丁二酸酯基)、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ (2-乙醯氧基丙基，衍生自2-羥基部分經乙酸酯基取代之2-羥基丙基取代基)或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ (2-丁二醯基-丙基，衍生自2-羥基部分經丁二酸酯基取代之2-羥基丙基取代基)。

本發明人已意外地發現，在選擇某些等級之HPMC-AS聚合物用於本發明之組合物中時，可製備出該組合物中所用之泊沙康唑極少分解或不分解的組合物。因此，在將HPMC-AS聚合物用於組合物中的一些實施例中，較佳利用具有約 80°C 至約 145°C 、較佳約 100°C 至約 145°C 且更佳約 120°C 至約 135°C 之玻璃態化溫度之等級之HPMC-AS聚合物製備該組合物。滿足此標準的適當HPMC-AS聚合物包括(但不限於)具有約70之聚合度(以數量平均值表示)之HPMC-AS聚合物。適當聚合物在市面上有售，例如經由SEC-MALLS(根據製造商之說明書)所量測具有約70之數量平均值的市售AQOAT®(Shin Etsu, Japan)材料。應瞭解亦可使用具有較高或較低數量平均值的某些化合物。

在使用 HPMC-AS 聚合物的一些實施例中，較佳使用具有以約 8 wt.% 至約 12 wt.% 之重量百分比存在於聚合物中之乙醯基部分及以約 6 wt.% 至約 15 wt.% 之重量百分比存在於聚合物中之丁二醯基的 HPMC-AS 聚合物。用於本發明中之適當 HPMC-AS 聚合物在市面上有售，例如 (但不限於) ShinEtsu 以其 HPMC-AS 聚合物之 AQOAT® 系列供應之 HPMC-AS，例如 L 級、M 級及 H 級 AQOAT® HPMC-AS。應瞭解，其他或另外，在不偏離本發明之組合物之範疇的情況下，可使用其他等級之 HPMC-AS，包括具有不同聚合度以及丁二醯基-及乙醯基取代百分比的彼等 HPMC-AS。

在一些實施例中，組合物中所用之泊沙康唑 (以游離鹼形式之重量表示) 及聚合物之量較佳選擇成可提供包含約 5 wt% 泊沙康唑游離鹼等效物至約 50 wt% 泊沙康唑游離鹼等效物之組合物。在一些實施例中，較佳製備泊沙康唑為游離鹼且所用聚合物為 HPMC-AS 聚合物的組合物，其中該組合物包含約 1:1 至約 1:4 重量比之泊沙康唑游離鹼與 HPMC-AS 聚合物。在一些實施例中，較佳使用一定量之泊沙康唑游離鹼與 HPMC-AS 重量比，從而產生具有約 1:2 至約 1:3 之泊沙康唑游離鹼:HPMC-AS 重量比的組合物，更佳地，該組合物具有約 1:3 之泊沙康唑游離鹼:HPMC-AS 聚合物重量比。

圖 5 說明當將泊沙康唑游離鹼在約 10 秒至約 1.5 分鐘之加熱持續時間內溶於熔融聚合物中時所觀測到的泊沙康唑降解量隨著加工溫度升高而增加。由圖 5 可見，熔體溫度之

小幅升高使泊沙康唑游離鹼之降解量顯著增大。關鍵之處在於，在比泊沙康唑游離鹼之熔點高攝氏10度之溫度處，此降解量增幅最大。本發明人已意外地發現，包含泊沙康唑游離鹼及HPMC衍生物聚合物的混合物在加熱期間之表現如同其為共熔混合物。不希望受理論束縛，咸信泊沙康唑游離鹼在與HPMC衍生物聚合物(例如HPMC-AS)之混合物中充當助熔劑，以促進聚合物之局部熔融及泊沙康唑游離鹼溶入聚合物中。因此，意外地，本發明之組合物可藉由以下方法製備：將經選擇以組成組合物之聚合物基質之固體微粒形式之一或多種聚合物與固體微粒形式之泊沙康唑游離鹼混合；將混合物加熱至其熔融溫度或高於熔融溫度，以便形成泊沙康唑游離鹼已溶解的熔體；且將該熔體冷卻以提供固體。加熱較佳限於提供不高於該混合物之熔融溫度之溫度且在將熔體冷卻以提供固體之前維持不長於確保組合物之均質性所需之時間。

因此，在使用HPMC-AS作為基質聚合物的一些實施例中，較佳藉由包含以下步驟之方法製備包含泊沙康唑游離鹼及HPMC-AS聚合物的組合物：(i)將泊沙康唑游離鹼之顆粒與所選羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯聚合物(HPMC-AS)之顆粒的混合物乾摻混，其中較佳地，泊沙康唑係以具有約1微米至約1毫米之粒度之微粒材料形式提供，且該聚合物係以具有約0.2微米至約1微米之粒度之粉末形式提供，從而形成聚合物與泊沙康唑游離鹼之緊密混合物；(ii)將該混合物加熱至高於所用羥丙基甲基纖維素

乙酸酯丁二酸酯聚合物之玻璃態化溫度(T_g)且低於泊沙康唑游離鹼之熔點(約 169°C)之溫度且視需要摻混經加熱之混合物，從而形成泊沙康唑游離鹼溶於HPMC-AS中之熔融分散液；及(iii)將步驟(ii)中所形成之分散液冷卻以提供泊沙康唑游離鹼於HPMC-AS中之組合物。在一些實施例中，視需要繼步驟(ii)之後，在執行冷卻步驟(iii)之前，擠壓所形成之分散液。應瞭解，除游離鹼之外之泊沙康唑之某些形式(例如泊沙康唑鹽或前藥)可用於此相同方法中而產生類似結果且不偏離本發明之範疇，只要所選泊沙康唑之形式當存在於與選擇用於製備本發明之組合物之聚合物的混合物中時表現類似「助熔」特性即可。如本文中所提及，可使用可溶解泊沙康唑且具有類似熔融特性的其他聚合物來替代HPMC-AS聚合物，或除HPMC-AS聚合物外亦可使用該等其他聚合物，且仍在本發明之範疇內。

本發明人已意外地發現，當與利用較高熔點之聚合物或泊沙康唑與聚合物之混合物(其中泊沙康唑不呈現上述助熔特性)之方法相比時，或當利用聚合物熔融且其他組分溶於該熔融聚合物中的方法時，根據上述方法所製備的組合物使在泊沙康唑分散液製備期間泊沙康唑游離鹼之熱分解及氧化最小化或消除，因此，本發明人已意外地發現，使用此方法，可在明顯較低的溫度下製備本發明之組合物，且因此用於製備該組合物的熱能明顯低於藉由首先將適當聚合物熔融且接著將該組合物之其他組分混入熔融聚合物組分中所使用之熱能。此外，因為存在於混合物中的

泊沙康唑明顯充當促進聚合物熔融的助熔劑，所以可使組合物之組分於可提供均一組合物之溫度下必須保持的時間最小化。使熱能、熔體溫度及在確保均質性之溫度下熔體必須保持的時間量最小化的能力轉化為與取決於提供溶解其他組分之熔融聚合物基質的習知熱熔融方法相比，在本發明組合物形成期間所降解之API之量的意外減少。

根據以上製備方法之論述，可在可加熱且視需要攪拌泊沙康唑與聚合物之混合物的任何便利裝置中製備熔體。可僅以任何便利方式且在任何便利容器中將熔體冷卻來執行固化。在獲得固體後，即可用機械進一步加工固體以提供用於併入藥劑中的便利形式，例如錠劑或膠囊。

應瞭解，可在不偏離本發明之範疇的情況下利用其他方法製備熔體，固化及使該固體形成為便利尺寸之粒子。舉例而言，適宜使用擠壓機製備本發明之組合物。當使用擠壓機製備本發明之組合物時，宜將材料以預熔融狀態(亦即，以乾燥混合物之形式)或以熔融狀態(亦即，在向混合物施加足夠熱使API溶於聚合物中之後所達成之熔融狀態、塑膠狀態或半固體狀態)引入擠壓機內，視需要在製備熔融進料時，可在加熱期間採用摻混法促進熔融材料均勻。

若將材料以熔融狀態引入擠壓機內，則選擇在擠壓機中之滯留時間，以便剛好足以確保組合物之均質性，且擠壓機內之溫度較佳維持在剛好足以確保材料維持其可塑性的程度，以便擠壓成適當形狀之擠出物。若將材料以預熔融

狀態引入擠壓機內，則擠壓機組件(例如機筒及存在於該設備中之任何混合室)將維持足以促進混合物熔融的溫度。選擇用於加工組合物的溫度時亦應考慮擠壓機設備內(例如機筒之混合段中)發生的摻混亦將藉由賦予誘導混合物發熱的剪應力而引起混合物局部熔融。此外，應瞭解，應選擇設備溫度及滯留時間，使混合物在加熱及/或剪應力條件下置於擠壓機內所花費之時間最短，以便如上所述，使組合物形成期間之達最低API分解量。一般而言，向經擠壓之材料施加熱的擠壓方法稱為「熱熔融/擠壓方法」。

當使用擠壓機設備製備本發明之組合物時，由此提供之擠出物可呈任何適當的形狀，例如麵條形、圓筒形、棒形或其類似形狀。需要時，可例如藉由研磨進一步加工擠出物，以提供微粒形式之組合物。

本發明人亦已意外地發現，藉由將泊沙康唑與聚合物之混合物熔融所製備之組合物可產生包含溶於或以分子狀態分散於聚合物中之泊沙康唑且具有大於約1.2 g/mL之固體密度的組合物。即使在研磨產生具有約75微米至約300微米之粒度範圍(其等於藉由本文所述之噴霧乾燥技術所製備之顆粒材料之尺寸範圍)之微粒材料之後，當藉由對經量測體積的由研磨本發明組合物之樣本所產生之微粒材料進行稱重來測定時，經研磨之固態分散體粒子意外地具有大於約0.6 g/mL之容積密度，通常為約0.6 g/mL至約0.7 g/mL之容積密度。相比之下，經噴霧乾燥且經研磨的微粒

組合物(藉由將包含泊沙康唑及用於提供本發明之組合物之相同HPMC衍生物聚合物的溶液噴霧乾燥所製備)當研磨至該相同粒度範圍時，當使用該同一技術測定容積密度時通常具有小於約0.4 g/mL且通常小於約0.3 g/mL之容積密度。

本發明之組合物可以其所製備之形式(例如微粒、顆粒狀或經擠壓形式)投與患者，或可藉由進一步加工將固態分散體併入劑型(例如錠劑或膠囊劑型)中。在一些實施例中，微粒形式之組合物可與一或多種賦形劑進一步混合，該等賦形劑例如為粒外羥丙基甲基纖維素衍生物(例如HPMC-AS，一種亦可充當稀釋劑之黏合劑)、聚維酮(黏合劑)、羥丙基纖維素(黏合劑)、微晶纖維素(稀釋劑)、經低度取代之羥丙基纖維素(崩解劑)、交聯羧甲基纖維素鈉(崩解劑)、二氧化矽(助流劑)及硬脂酸鎂(潤滑劑)。在與所要賦形劑混合之後，可使用標準壓錠機將該混合物壓製成錠劑。或者，經研磨之組合物可藉由將其填入膠囊(例如明膠膠囊)內來直接使用。亦應瞭解，可藉由將包含本發明之組合物之呈液體或半固體形式的熔體直接填入膠囊內且使該熔體於膠囊中固化來製備適當劑型。本發明使用此等方式中之任一種可以生物可用性比包含藉由噴霧乾燥所製備之組合物之劑型或其他劑型可獲得之生物可用性大約3倍至約19倍的形式提供包含泊沙康唑之經口投與的劑型，如以上表I至IV中所說明。

本發明人已意外地發現，當使本發明之組合物(溶於或

以分子狀態分散於例如 HPMC-AS 聚合物之 HPMC 衍生物聚合物中之泊沙康唑游離鹼)經歷使用具有約 pH 1 之 pH 值之水性溶解介質的溶解測試時，該組合物(及包含該組合物的劑型)在 1 小時時間內釋放小於約 20 w/w 之組合物中所存在之泊沙康唑，且當將該同一組合物(或包含該組合物之劑型)之等分試樣置放於包含足量 NaH_2PO_4 及 Na_2HPO_4 以提供具有約 pH 6.4 至約 pH 6.8 之 pH 值之溶解介質的 50 mM 磷酸鹽緩衝水溶液中時，該組合物(或包含該組合物之劑型)在滯留於較弱酸性之溶解介質中之約 20 分鐘內釋放大於約 20 w/w 之泊沙康唑。本發明人已發現，在 U.S.P. 漿葉式溶解裝置 II 中所執行的第二次測定獲得類似溶解結果，其中在測試開始時溶解介質為 0.1 N HCl 水溶液。在此後一測試中，將本發明組合物(或包含本發明組合物之劑型)之等分試樣置放於溶解介質中且攪拌約 1 小時，同時抽取溶解介質之等分試樣且檢定其泊沙康唑含量。1 小時之後，藉由添加適量之 NaH_2PO_4 與 Na_2HPO_4 的混合物將溶解介質之酸度由約 pH 6.4 調整至約 pH 6.8 之 pH 值，從而提供包含 50 mM 磷酸鹽緩衝液之在所述 pH 值範圍內之溶解介質。繼續攪拌，同時繼續定期取樣且檢定溶解介質之等分試樣中泊沙康唑之含量。此後一測試展示相同結果：在酸性較強之介質中，小於約 20 w/w 之樣本中所含之泊沙康唑在 1 小時內釋放，且在改變溶解介質之 pH 值之後，大於約 20 w/w 之樣本中所含之泊沙康唑在置放於較弱酸性環境中之約 20 分鐘內釋放。在任一種進行此等溶解測試之方法中，均使用

50 rpm或100 rpm之槳葉速度執行測定且使溶解溶劑維持在37°C。本發明人亦已意外地發現，使用不同等級之HPMC-AS聚合物以及在組合物中使用相同等級之HPMC-AS聚合物及不同之聚合物與泊沙康唑比率可維持此等溶解特徵。參看圖1A，其展示包含1:1之MF級HPMC-AS:泊沙康唑比率(菱形迹線)、3:1之MF級HPMC-AS:泊沙康唑比率(三角形迹線)及3:1之LF級HPMC-AS:泊沙康唑比率(實心圓迹線)的組合物在pH 1環境下的溶解曲線，可看出僅少量各組合物中所含之泊沙康唑在上述測試條件下溶解。參看圖1B，其展示包含1:1之MF級HPMC-AS:泊沙康唑比率(實心圓迹線)、3:1之MF級HPMC-AS:泊沙康唑(菱形迹線)比率及3:1之LF級HPMC-AS:泊沙康唑比率(矩形迹線)的組合物在pH 6.4環境(磷酸鹽緩衝液)下的溶解曲線，可看出各組合物中所含之大量泊沙康唑在圖1B所述之測試條件下溶解。因此，圖1A及圖1B說明，本發明之組合物可防止泊沙康唑於酸性環境(例如人胃中所見之環境)中溶解，且促進泊沙康唑溶解於較弱酸性環境(例如人腸中所見之環境)中。

以下非限制性實例說明本發明而非限制本發明。在以下實例中，使用鎚磨機例示說明由本發明之塊狀固體組合物製備微粒材料，然而應瞭解，可使用任何方式，例如藉由研磨、粒化或另外機械加工本發明之固態分散體以產生微粒形式，來將該等固態分散體轉變為顆粒狀微粒形式。

實例

以下為製備包含分散於HPMC-AS聚合物中之泊沙康唑之本發明組合物、將本發明之固體組合物轉變為醫藥調配物及各種劑型的實例及自將調配物投與人類個體獲得之PK結果。

實例1：製備本發明之經擠壓組合物

實例1A-小規模試驗工廠之擠壓製備

藉由在Bohle倉式低剪切力摻混機中將7.5 kg HPMC-AS(M級, Shin-Etsu AQOAT, 以自製造商所接收之原樣使用, 具有約5微米至1毫米之粒度範圍)與一定量含有泊沙康唑游離鹼之經檢定為2.5 kg泊沙康唑游離鹼之等效物的材料(檢定出25%活性, 總重10.0 kg之微粉化材料, 以自製造商Schering-Plough公司所接收之原樣使用)摻混在一起來製備泊沙康唑游離鹼與HPMC-AS聚合物之混合物。將進料摻混直至製備出均質混合物。

使以上所製備之混合物之等分試樣通過具有18 mm直徑、450 mm長之同向旋轉螺桿的Leistritz ZSE雙螺桿擠壓機, 直至製備出10 Kg包含本發明組合物之擠出物。在製備擠出物期間, 藉由配備有1:1減速機及雙葉片式攪拌器的KCL-KT20重力饋料機將混合物饋入擠壓機中。擠壓機之出口配備有產生4 mm直徑「麵條」之模板, 「麵條」在出口處被切成具有介於1 mm與4 mm之間之長度的任意長度小粒。在單獨試驗中, 模板係選自具有單個4 mm圓形開口的模板或具有兩個4 mm圓形開口的模板。模板之選擇不會影響產出率。在擠壓期間, 饋料機攪拌器係在足夠速度

下操作以在擠壓機出口處提供1.4至4.0 kg/h之組合物擠壓速率。在擠壓過程中，擠壓機螺桿係在140 RPM下操作。在此速度下，視材料饋入擠壓機內之饋料速率而定，該混合物及由其所形成之組合物在擠壓機中經歷不超過45秒、通常15至45秒之滯留時間。因此，在擠壓過程中，該混合物及由其所形成之熔體在擠壓機中經歷不到1分鐘時間之高溫。

在擠壓過程中，向混合物供應熱能，同時使其由沿著擠壓機之機筒緊固之加熱塊通過擠壓機。如藉由安裝於擠壓機機筒內之熱電偶所量測，加熱塊之功率係設定為使擠壓機機筒之溫度維持在120°C與135°C之間。在擠出物排出擠壓機之後，將其經由傳送帶傳遞至造粒機，切碎且使所得小粒進一步冷卻至室內空氣之環境溫度。在傳送帶上輸送期間，將擠出物風扇冷卻。

將來自前一步驟之冷卻小粒在配備有2種不同篩網尺寸(在第一研磨步驟中為0.065"；且在第二研磨步驟中為0.020")的Fitzmill鎚磨機中研磨。在機械篩分過程中，將經研磨粒子經由單獨的50目及200目篩分級以將約4.0 kg具有在約75微米至約300微米範圍內之粒度之微粒材料分離。將超過300微米的粒子再循環至研磨過程中。所選介於75微米與300微米之間的粒子部分隨後用於製備膠囊及錠劑劑型。

實例1B：大規模試驗工廠之擠壓機製備

藉由將15.0 kg HPMC-AS(M級，Shin-Etsu AQOAT，顆

粒狀，以原樣使用)及一定量含有泊沙康唑游離鹼之經檢定為5.0 kg泊沙康唑游離鹼之等效物的材料(檢定出25%活性，總重20.0 kg之微粉化材料，以自製造商接收之原樣使用)裝入筒型摻混機中來製備泊沙康唑游離鹼與HPMC-AS聚合物之混合物。將進料摻混直至製備出均質混合物。

使用具有25 mm直徑、700 mm長之同向旋轉螺桿的Berstorff雙螺桿擠壓機，由該混合物製備擠出物。藉由配備有1:1減速機及雙葉片式攪拌器的KCL-KT40重力饋料機將其饋入擠壓機。饋料機在足夠速度下操作以在擠壓機出口處維持6.0至10.0 kg/h之擠壓速率。擠壓機螺桿係在140 RPM下操作以使經擠壓材料在擠壓機中達到15至55秒的滯留時間，從而使混合物在高溫下維持不到1分鐘。擠壓機沿機筒配備有加熱塊，其係設定成維持120°C至135°C之溫度(如藉由安裝於擠壓機內之熱電偶所量測)。將先前所製備之混合物置放於料斗中直至已經由擠壓機加工總共20.0 Kg之混合物。

擠壓機之出口配備有具有兩個4 mm圓形開口之模板，從而使擠出物形成為兩個4 mm直徑之「麵條」，其在出口處切成具有介於1 mm與4 mm之間長度的任意長度小粒。使該等小粒在室內空氣中冷卻。

在第一研磨步驟中使用0.065"篩網且在第二研磨步驟中使用0.020"篩網，於Fitzmill錘磨機中研磨來自前一步驟之乾燥小粒。收集經研磨之產物且在機械篩分操作中經由單獨的50目及200目篩將其分級。由此分離出具有在約75

微米至約300微米之粒度範圍的20.0 Kg微粒材料切屑。將所得超過300微米的粒子再循環至研磨過程中。介於75微米與300微米之間的粒子部分隨後用於製備膠囊及錠劑劑型。

實例2：製備包含本發明之組合物的錠劑

製備錠劑(命名為「錠劑I」)

將4 kg於上述實例中製備之含有泊沙康唑之微粒材料、0.385 Kg HPMC-AS(M級, Shin-Etsu AQOAT, 微粉化, 以原樣使用)、0.5 kg微晶纖維素(Avicel PH102, NF級, 以原樣使用)、0.4 kg經低度取代之羥丙基纖維素(LH-B1, Shin-Etsu, 以原樣使用)置放入摻混機Bohle倉式摻混機中, 且將進料摻混直至獲得均質粉末混合物。將0.11 kg二氧化矽裝入混合物中, 且重複摻混步驟。再次獲得均質粉末混合物之後, 將0.025 kg硬脂酸鎂裝入混合物中, 且將混合物再次摻混直至達到均質。

將重550 mg的前一步驟中所製備之經摻混之均質混合物的等分試樣置放入配備有橢圓形或膠囊形錠劑模的Hata-18壓錠機中且藉由直接壓縮壓製成錠劑, 命名為「錠劑I」型。

製備錠劑(命名為「錠劑II」)

將4 kg於實例1中製備之含有泊沙康唑之微粒材料、0.385 kg HPMC-AS(M級, Shin-Etsu AQOAT, 微粉化, 以原樣使用)、0.4 kg聚維酮(USP)(USP Technologies, USP級, 以原樣使用)、0.5 kg交聯羧甲基纖維素鈉(FMC, NF

級，以原樣使用)裝入摻混機Bohle倉式摻混機中，且將進料摻混直至獲得均質粉末混合物。將0.11 kg二氧化矽裝入混合物中，且重複摻混步驟直至混合物再次達到均質。將0.025 kg硬脂酸鎂裝入由前述摻混操作所得之均質混合物中，且將混合物再次摻混直至達到均質。

將重550 mg的在最後摻混操作中製備之均質混合物之等分試樣置放於配備有圓形錠劑模的Hata-18壓錠機中且藉由直接壓縮壓製成錠劑，命名為「錠劑II」型。

實例3：製備包含本發明之組合物之膠囊

將408 mg於實例1中製備的具有在75微米至300微米範圍內之粒度之含有泊沙康唑的微粒材料置放入00號硬明膠膠囊(Swedish，橙色)中。將由此所製備之膠囊投與個體，由此獲得提供於本文中所述之表I、II及IV中的資料。

比較實例1-噴霧乾燥分散液：

藉由將包含作為溶劑之丙酮/乙醇(2:1之體積/體積比率)(500 mL)、泊沙康唑(75 mg游離鹼等效物)及225 mg HPMC-AS(用於本發明之測試組合物中的相同聚合物)的溶液噴霧乾燥來製備噴霧乾燥之組合物。使用85°C之溫度及80 LPM之氣流，在Nitro噴霧乾燥裝置中加工此溶液。獲得固體之後，藉由在加熱至55°C隔夜下使用室內真空(25" Hg)將經分離顆粒抽空來移除固體顆粒中的殘餘溶劑。將殘餘溶劑以此方式減少至滿意程度後，即藉由保留通過50目篩(300微米)之材料且丟棄通過200目(75微米)篩之彼材料部分來將微粒材料分級。因此，所保留之材料具有在75

微米至300微米範圍內之粒度且用於製備供獲得PK資料用的膠囊。

藉由將400 mg所得乾燥組合物之等分試樣填入00號膠囊內來製備膠囊。此等膠囊用於本文中表I、II及IV中所述之研究中。

比較實例2-IV懸浮液：

根據已公開之美國專利申請公開案第2006/0160823號(2006年7月20日公開)之實例7(該部分以引用方式特別地併入本文中，該引用程度如同在本文中進行完整闡述一般)製備適於IV投與的組合物，但調配物係根據該實例7利用下表V中所示之量的組分製備：

表 V

成份	w/w%
泊沙康唑	5.90
單水合磷酸二氫鈉USP	0.041
無水磷酸氫二鈉USP	0.126
1-棕櫚醯基-2-油醯基-磷脂醯膽鹼(POPC)	4.91
水	89.00

在本文表I中所述之研究中，此組合物係用於IV投與。

實例4：使用實例1至3及比較實例中所製備之劑型的PK研究

在包含2部分(進食及空腹)之4向交叉研究中，在將泊沙康唑投與16位健康人類自願者之後獲得PK資料。在第一部分(空腹狀態)中，在10小時之隔夜空腹之後，將100 mg口

服懸浮液(Noxafil®)投與自願者。給藥之後，個體繼續空腹4小時，且接著依時程接收標準膳食(類似內含物及部分)。在清除期之後，將自願者隨機分成2組且投與100 mg劑量(包含以上實例2中所製備之錠劑I或錠劑II)。在第二個清除期之後，將100 mg劑量(包含以上實例3中所製備之膠囊)投與16位人類自願者。

在該研究之第二部分(進食狀態)中，個體係以相同順序接收研究藥物與標準化高脂肪早餐，其耗時20分鐘。研究藥物係在膳食開始之後約10分鐘時(在消耗一半膳食之後)投與且另一半膳食在剩餘10分鐘內消耗。對於兩部分而言，在給藥之前以及在給藥之後0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48、72、96、120、144及168小時時收集血樣以測定泊沙康唑血漿藥物代謝動力學濃度。

AUC_{tf} 及 C_{max} 以及 T_{max} 係由泊沙康唑之血漿濃度測定(AUC_{tf} 為血漿濃度-時間曲線下方自時間0至最終可計量樣本之時間(如上文中所定義)之面積； C_{max} -最大血漿濃度觀測值； T_{max} -達到最大血漿濃度觀測值之時間)，計算 $AUC(I)$ 、 CL/F 及 $T_{1/2}$ ($AUC(I)$ 為自時間0外推至超過 AUC_{tf} 觀測值達到無窮遠之 AUC ； CL/F -表觀口服清除率； $T_{1/2}$ -終期半衰期(terminal phase half-life))。

此等2個研究的結果展示於表VI中。所報導之 C_{max} 及 AUC_{tf+} 之值為所有自願者之平均值。懸浮液之進食與空腹 C_{max} 值之幾何平均值比率為2.89(進食/空腹)，且對於含有本發明組合物之錠劑A、錠劑B及膠囊而言，該比率分別

為 0.85、0.97 及 0.99(進食/空腹)。懸浮液之進食與空腹 AUC_{tf}值之幾何平均值比率為 2.85(進食/空腹)，且對於含有本發明組合物之錠劑 A、錠劑 B 及膠囊而言，該比率分別為 1.03、1.1 及 1.13(進食/空腹)。

表 VI

在16位自願者之臨床研究中，在空腹及進食狀態下投與100 mg劑量之泊沙康唑之後所觀測之PK參數的比較								
	比較實例 口服懸浮液(100 mg 泊沙康唑)		包含本發明組合物之錠劑或膠囊劑型(100 mg泊沙康唑含量)					
所測參數	空腹	(進食)	錠劑A		錠劑B		膠囊(微粒填充)	
			空腹	進食	空腹	進食	空腹	進食
Cmax(ng/mL)	84	243	385	327	358	348	335	330
AUC(tf) (hr.ng/mL)	2970	8570	11,400	11,700	11,000	12,100	10,700	12,000
AUC(I) (hr.ng/mL)	3,400	8750	11,700	11,900	11,300	12,400	11,000	12,300

此等資料指示，食物對本發明之組合物無明顯影響。當將投與本發明之組合物之後所觀測之PK資料與投與口服懸浮液之後所觀測之PK值相比較時，使用口服懸浮液所觀測之食物影響在利用包含本發明組合物之劑型時實質上消除。此外，上表 VI 中所示之結果與上表 I 中所提供之結果之比較證明，與在空腹狀態下投與其他泊沙康唑調配物(包括包含泊沙康唑及聚合物之藉由噴霧乾燥技術製備的組合物)所觀測者相比，本發明之組合物提供暴露量之意外增大及生物可用性之較小變化。

熟習此項技術者可對本文中所述之實施例進行各種修改

或變更。可在不偏離本發明之範疇或精神之情況下作出此等修改。

【圖式簡單說明】

圖 1A 提供如使用 USP 裝置 II 在 100 RPM 之槳葉速度下所測定的使用本發明之三種不同組合物所製備之劑型在 pH 1 (0.1 N HCl) 下之溶解曲線圖。

圖 1B 提供如使用 USP 裝置 II 在 100 RPM 之槳葉速度下所測定的使用本發明之三種不同組合物所製備之劑型在 pH 6.4 (50 mM 磷酸鹽緩衝液) 下之溶解曲線圖。

圖 2 提供自包含 1:3 之泊沙康唑：HPMC-AS (M 級) 重量比之本發明組合物獲得的差示掃描量熱 (DSC) 資料之圖示。

圖 3 提供以強度相對於繞射角 (以 $2^\circ \theta$ 表示) 繪製的包含不同 (1:1、1:2、1:3 及 1:4) 之泊沙康唑：HPMC-AS (M 級) 重量比之本發明組合物的 X-射線粉末繞射光譜圖。

圖 4A 提供在「進食狀態」下向人類個體投與 100 mg 劑量以下物質後所觀測之血漿含量的圖：(i) 泊沙康唑懸浮液 (Noxafil®)；(ii) 膠囊中所含的經研磨之顆粒狀本發明之泊沙康唑/HPMC-AS 聚合物組合物；及 (iii) 併入 2 種不同調配物中且壓製成錠劑的經研磨之顆粒狀本發明之泊沙康唑/HPMC-AS 聚合物組合物。

圖 4B 提供在「空腹狀態」下向人類個體投與 100 mg 劑量以下物質後所觀測之血漿含量的圖：(i) 泊沙康唑懸浮液 (Noxafil®)；(ii) 膠囊中所含的經研磨之顆粒狀本發明之泊沙康唑/HPMC-AS 聚合物組合物；及 (iii) 併入 2 種不同調配

物中且壓製成錠劑的經研磨之顆粒狀本發明之泊沙康唑/HPMC-AS聚合物組合物。

圖5提供當泊沙康唑存在於聚合物熔體中在一定溫度下歷經一段固定時間量時泊沙康唑之降解速率隨溫度增大而增大(降解物之HPLC信號增大%)之圖。

101年7月12日修正本

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含溶於或以分子狀態分散於羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯聚合物中之泊沙康唑(posaconazole)，其中，當將一定量包含至少100 mg泊沙康唑之該組合物經口投與空腹狀態之人類時，觀測到以下至少一個PK中值參數：至少300 ng/mL之 C_{max} ；或至少10,000 hr.ng/mL之AUC(tf)；且其中該聚合物與泊沙康唑游離鹼之重量比為4:1至1:1。
2. 如請求項1之醫藥組合物，當將其研磨成具有300微米至70微米之粒度範圍的微粒時，藉由已量測體積之重量測定法量測其容積密度為至少0.4 g/cm³。
3. 如請求項2之醫藥組合物，其具有0.4 g/cm³至0.7 g/cm³之容積密度。
4. 如請求項1或2之醫藥組合物，其具有大於1.2 g/mL之固體密度。
5. 如請求項1或2之醫藥組合物，其係製備為擠壓材料之形式。
6. 一種包含如請求項1或2之醫藥組合物的醫藥調配物，當其在37°C下在USP裝置II中於100 rpm漿葉速度下溶於pH 6.8之緩衝介質中時具有圖1B中所示之速釋溶解曲線。
7. 如請求項6之醫藥調配物，當其在37°C下在USP裝置II中於100 rpm漿葉速度下溶於pH 1.0之緩衝介質中時另外具有圖1A中所示之溶解曲線。
8. 一種製備包含泊沙康唑及羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二

酸酯(HPMC-AS)之組合物的方法，該方法包含：

- (a) 將 HPMC-AS 與 泊沙康唑 以 1:1 (HPMC-AS: 泊沙康唑 游離鹼) 至 4:1 (HPMC-AS: 泊沙康唑 游離鹼) 之比率乾摻混以形成均質混合物；
 - (b) 將該於步驟「a」中所製備之混合物加熱至低於存在於該混合物中之該 HPMC-AS 之玻璃態化溫度且高於該混合物之熔融溫度的溫度，由此形成熔體，視需要同時摻混該混合物；及
 - (c) 將該於步驟「b」中所形成之熔體冷卻，由此提供包含溶於或以分子狀態分散於 HPMC-AS 中之泊沙康唑的固體組合物。
9. 如請求項 8 之方法，其中在步驟「b」與「c」之間，擠壓該熔體以提供具有所要截面形狀之擠出物。
10. 如請求項 8 或 9 之方法，其中藉由該方法所提供之該固體組合物具有大於 1.2 g/mL 之固體密度。
11. 如請求項 10 之方法，其中該固體組合物當在 37°C 下在 USP 裝置 II 中於 100 rpm 槳葉速度下溶於 pH 6.8 之緩衝介質中時，具有圖 1B 中所示之溶解曲線。
12. 如請求項 8 或 9 之方法，其中該固體組合物經研磨以形成具有 70 微米至 350 微米之粒度的顆粒狀組合物，且如藉由已量測體積之該微粒材料進行稱重所測定，該顆粒狀組合物具有大於 0.4 g/mL 之容積密度。
13. 一種包含一定量之請求項 1 之醫藥組合物的醫藥調配物或劑型之用途，其係用於製備治療有需要之患者之真菌

感染的藥劑，其中該藥劑投與該患者歷時至少5日，且該量足以在患者群之至少75%中達成至少319 ng/mL之穩態平均血漿濃度(C_{avg})血漿含量或在患者群之至少90%中達成至少228 ng/mL之穩態平均血漿濃度(C_{avg})。

14. 如請求項13之用途，其中所投與之該醫藥組合物之量包含100 mg至400 mg泊沙康唑且以每日單次或分次劑量投與。
15. 如請求項13之用途，其中該所投與之醫藥組合物含有80 mg泊沙康唑至500 mg泊沙康唑。
16. 如請求項14或15之用途，其中該患者患有嗜中性白血球減少症。
17. 一種包含組合物的醫藥劑型，該組合物包含溶於或以分子狀態分散於羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯聚合物中之泊沙康唑，其中當將一定量含有至少100 mg泊沙康唑之該組合物經口投與空腹狀態之人類時，觀測到以下至少一種PK中值參數：超過300 ng/mL之 C_{max} ；或至少10,000 hr.ng/mL之AUC(tf)；且其中該聚合物與泊沙康唑游離鹼之重量比為4:1至1:1。
18. 如請求項17之劑型，其為錠劑。
19. 如請求項17之劑型，其為膠囊。

八、圖式：

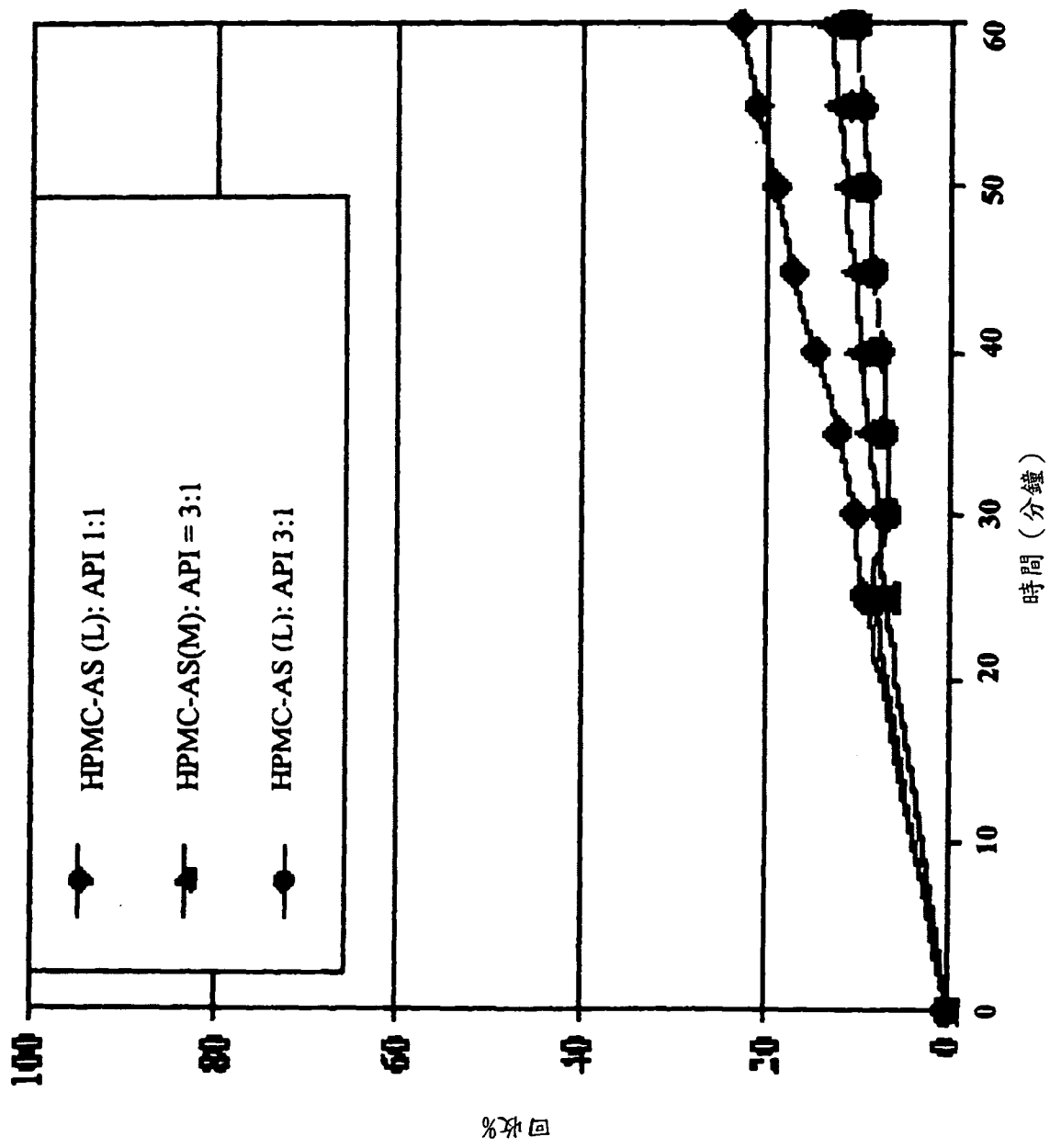


圖 1A

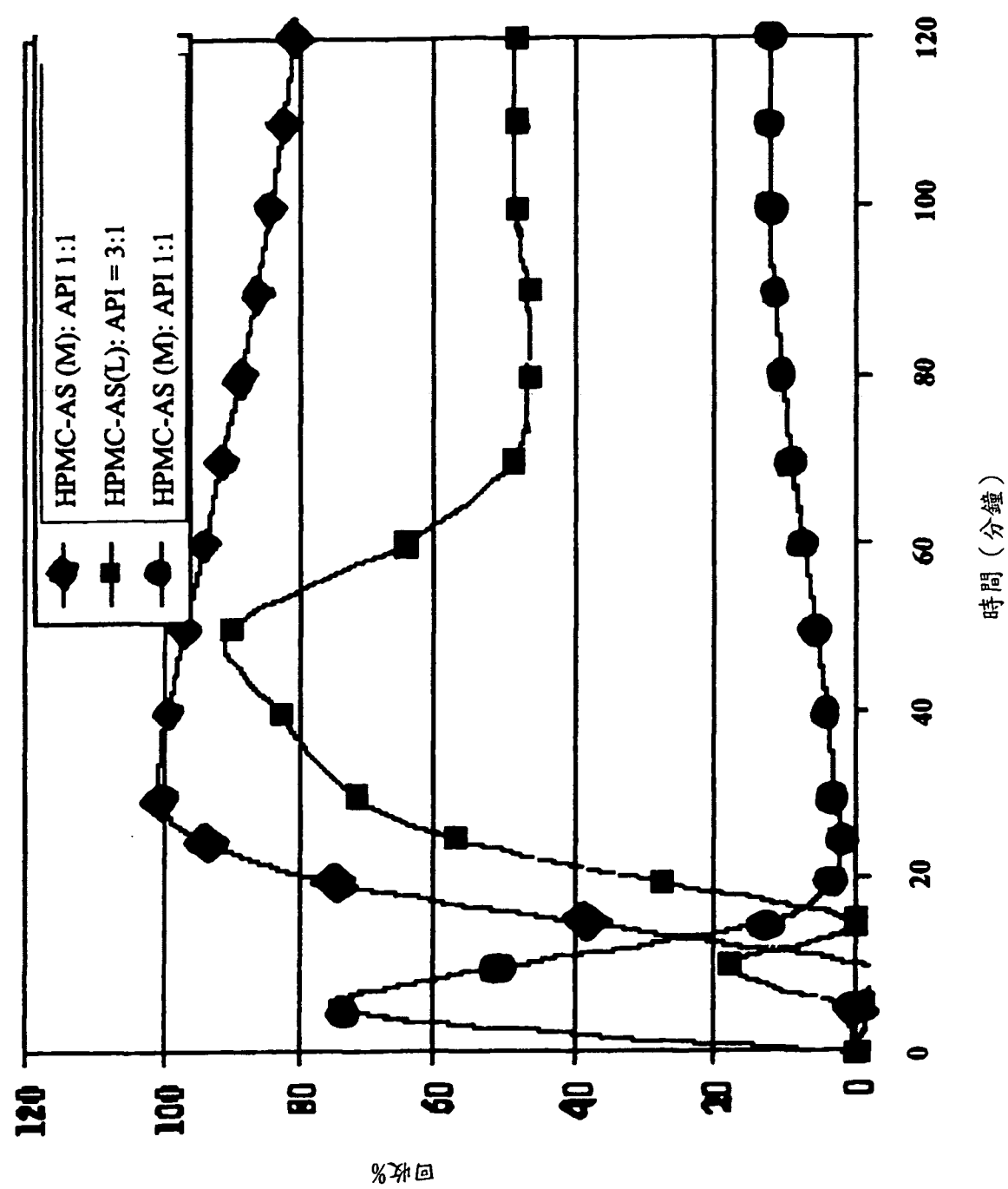


圖1B

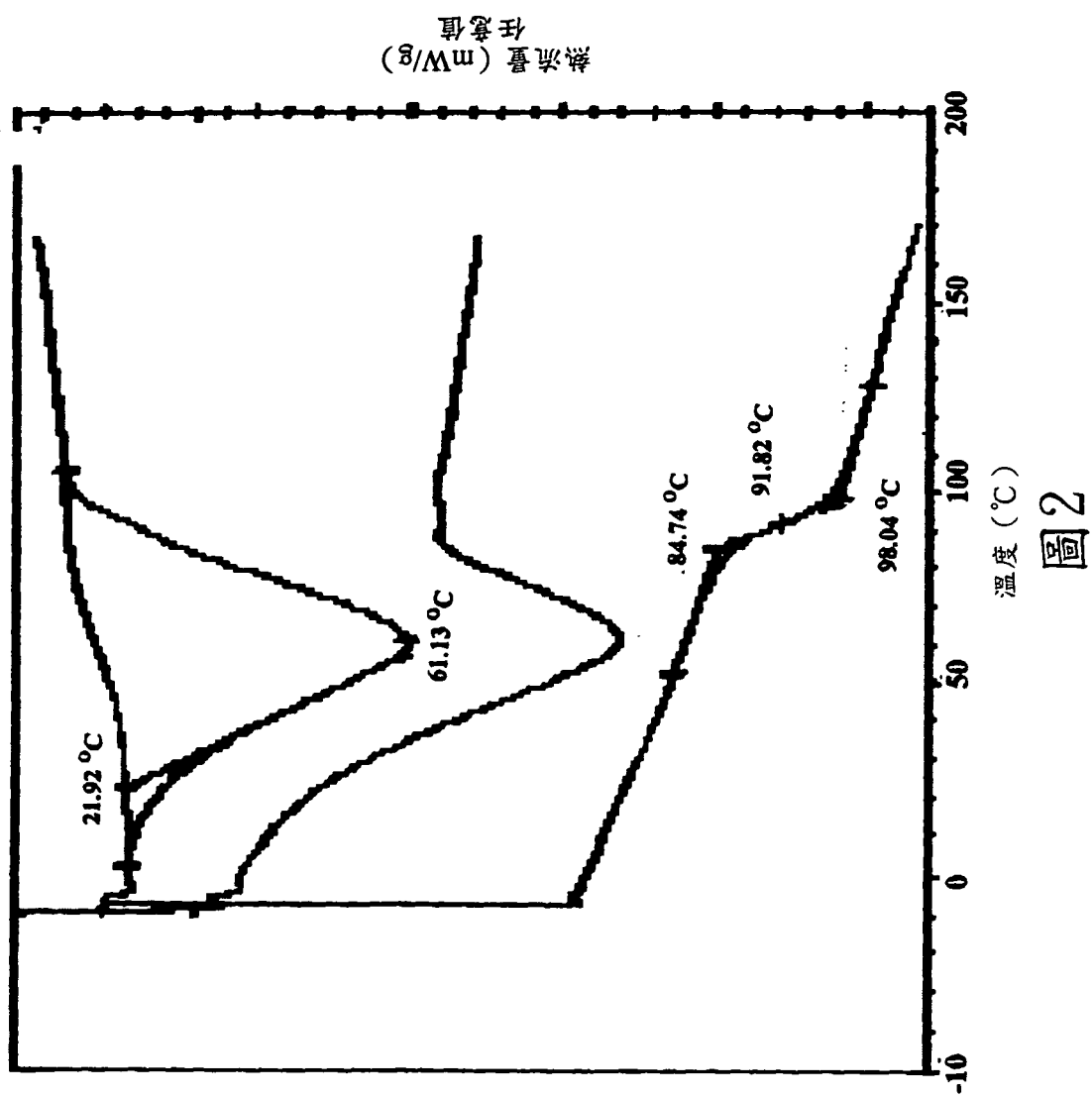


圖2

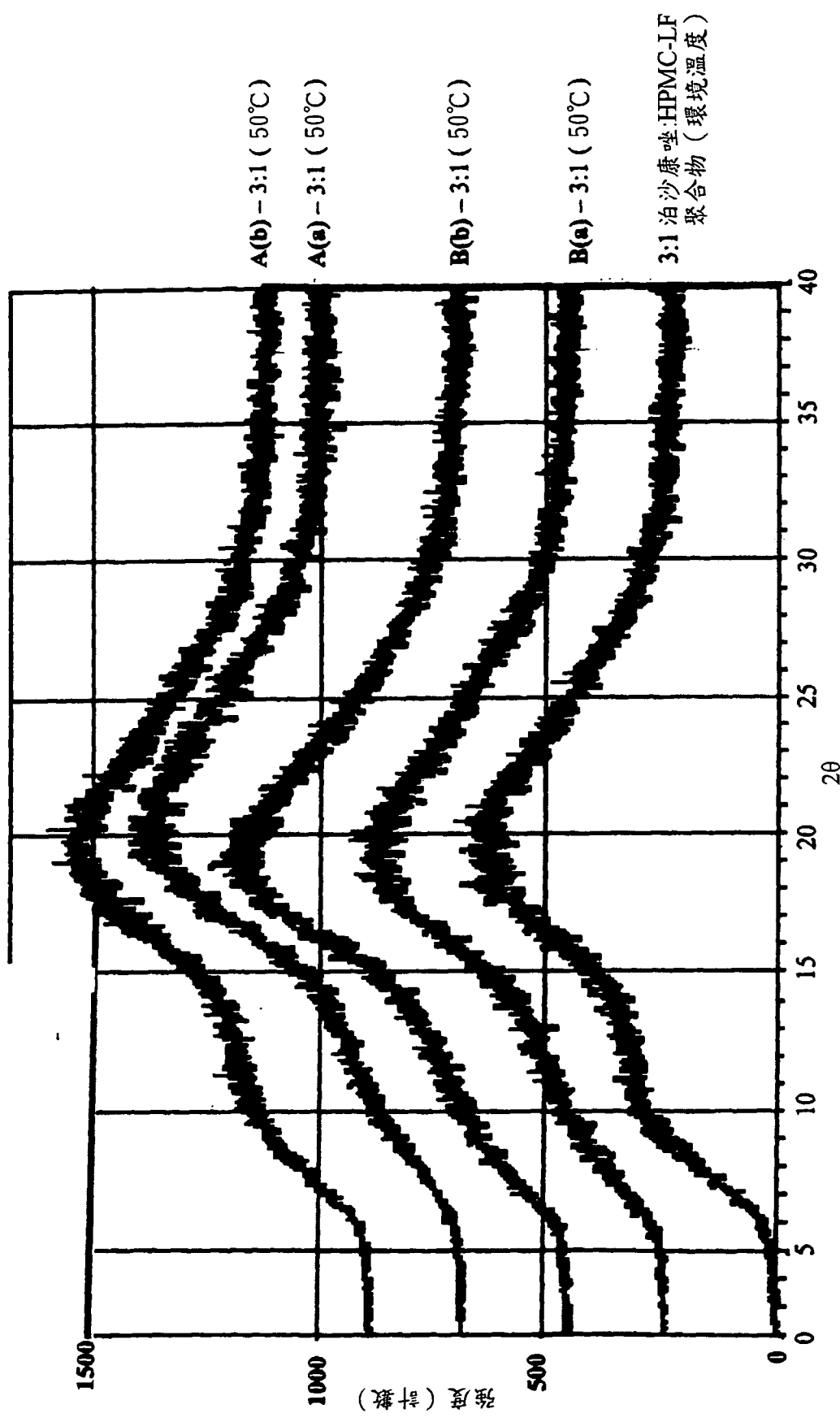


圖3

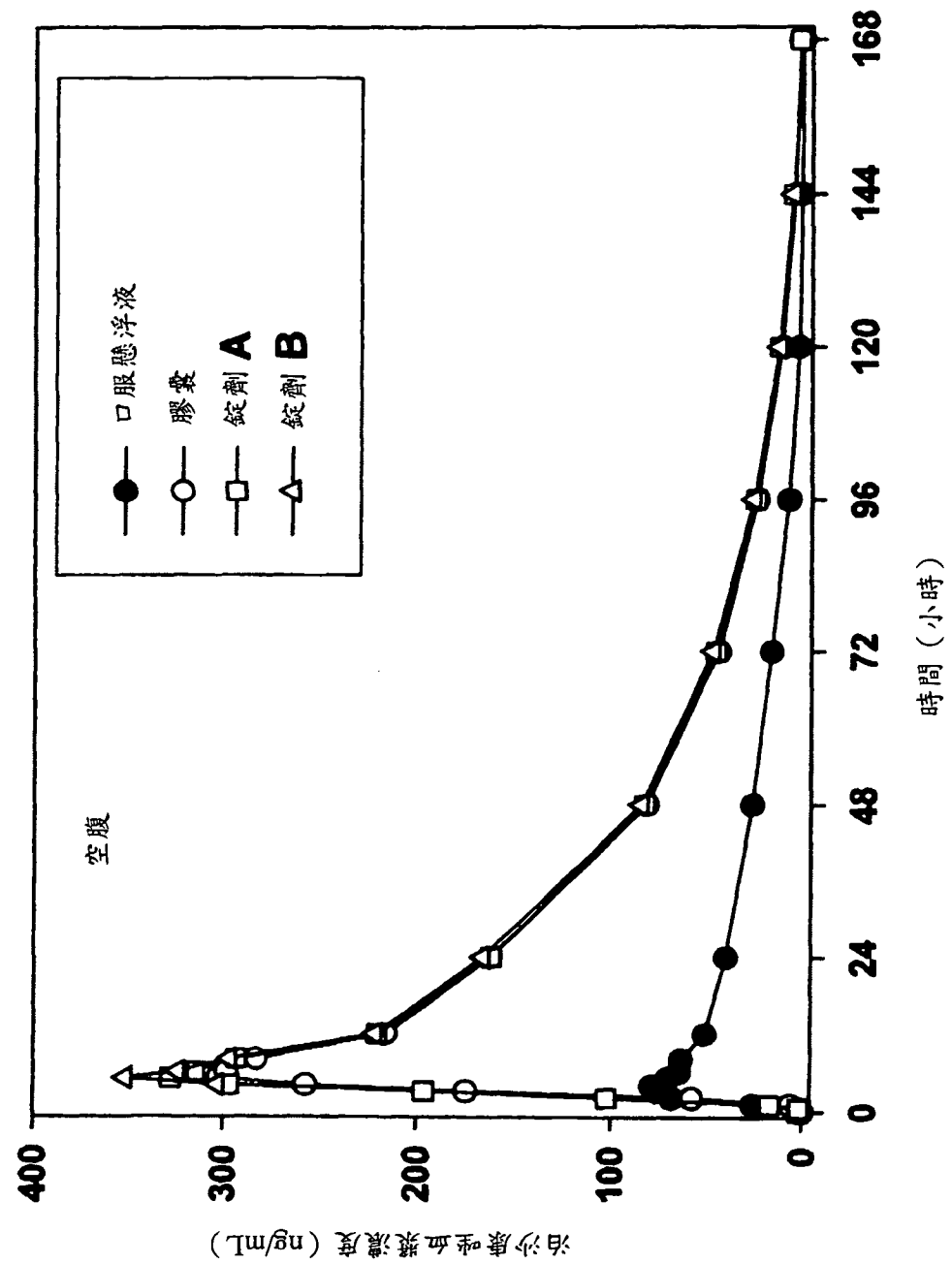


圖4A

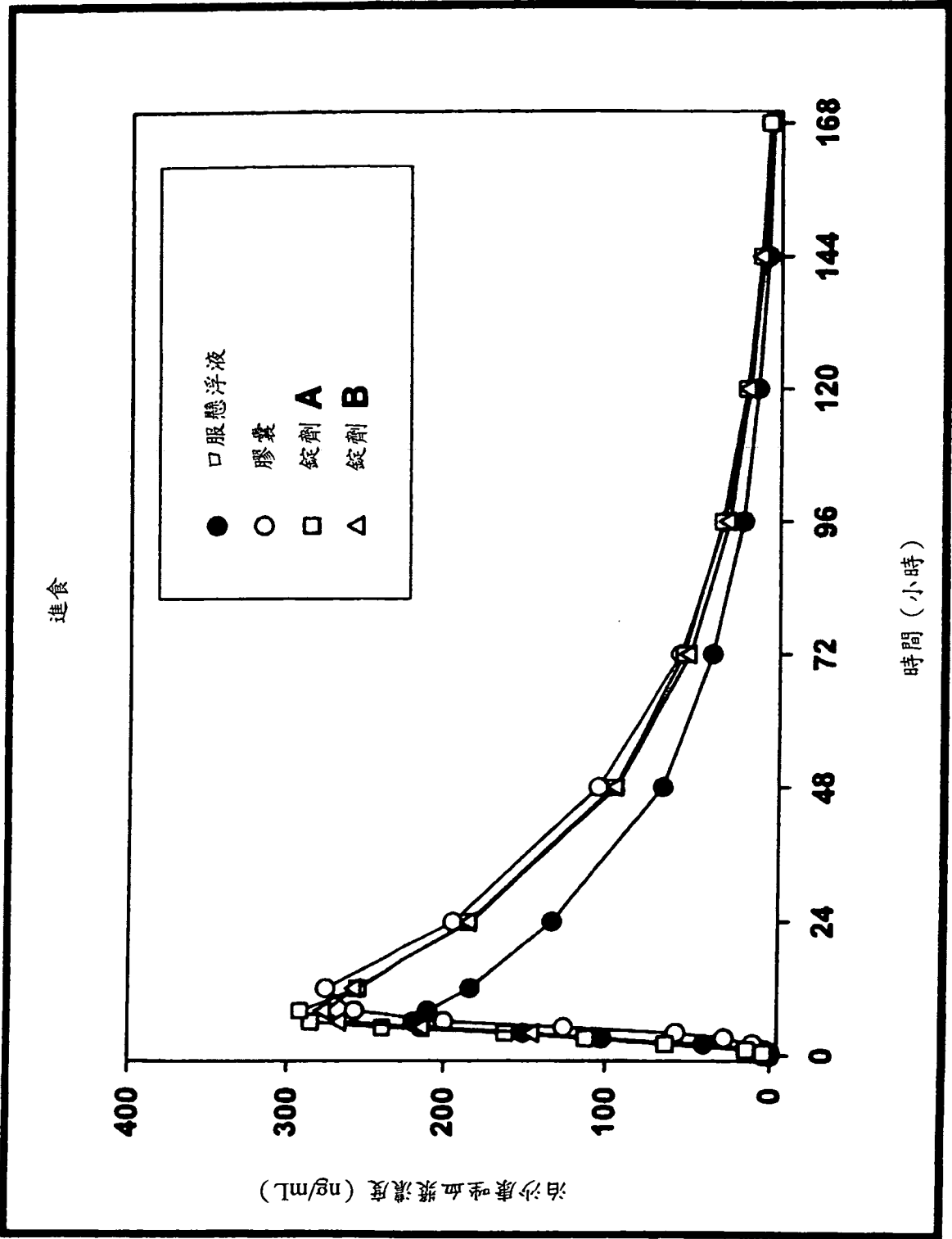


圖4B

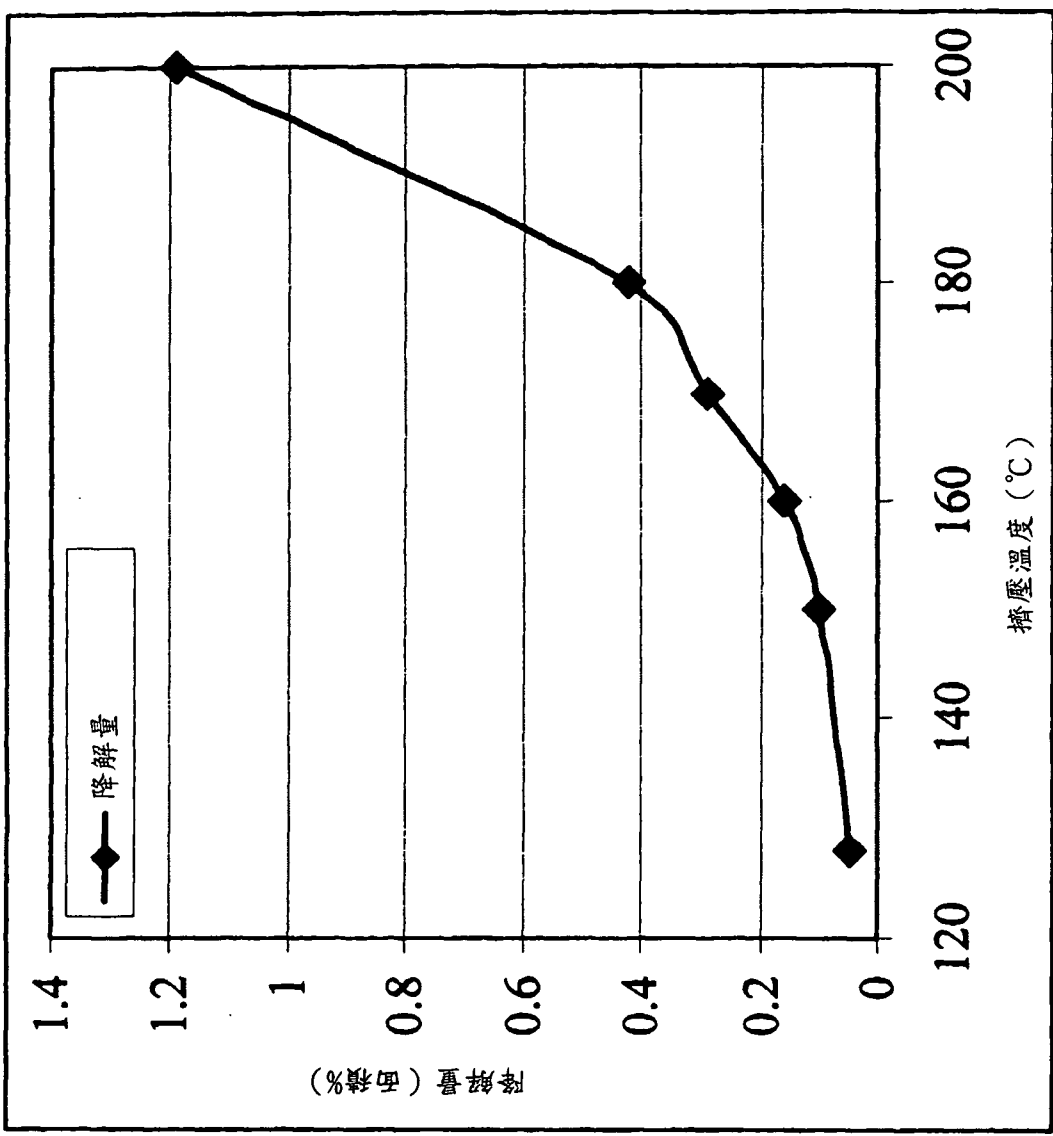


圖5