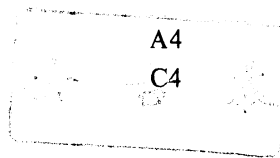


申請日期	87 年 8 月 7 日
案 號	87113058
類 別	A61K 47/38, 9/14



(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	具有增進之生物可利用性的固態藥學分散物
	英 文	Solid pharmaceutical dispersions with enhanced bioavailability
二、發明 創作人	姓 名	(1) 威廉·約翰·古拉多洛 Curatolo, William John (2) 史考特·馬克斯·何必格 Herbig, Scott Max (3) 詹姆士·奈丁吉爾 Nightingale, James Alan Schriver
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國康乃狄格州奈帝克派屈克區 1 8 號 18 Patrick Place, Niantic, CT 06357, USA (2) 美國康乃狄格州伊斯里米亨利堤吉路 3 9 號 39 Heritage Road, East Lyme, CT 06333, USA (3) 美國奧勒崗班德聖塔克魯茲巷 6 2 9 0 0 號 62900 Santa Cruz Lane, Bend, Oregon 97701, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝

訂

線

I230079

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國 1997 年 8 月 11 日 60/055,221 ☒有主張優先權

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明範疇

本發明有關一種具有增高之水溶液濃度之藥物組成物、製備該組成物之方法、及使用該組成物之方法。尤其有關一種組成物，其包含幾乎不可溶之藥物於羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯中之噴霧乾燥分散物。

發明背景

於醫藥界中已知低溶解度藥物經常顯示較差之生物可利用性或不規則之吸收性，不規則性之程度受諸如劑量、患者進食狀態、及藥物形式等因素所影響。

藥物於基質中之固體分散物可藉著形成藥物與基質物質之均勻溶液或熔體，之後冷卻或去除溶劑以固化該混合物而製備。得知該分散物已有二十年以上。結晶形式之藥物之固體分散物於經口用藥時，相對於包含未分散結晶形式藥物之經口組成物經常顯示增進之生物利用性。

已知使用水溶性聚合物作為基質物質通常可產生良好結果。已使用之水溶性聚合物之實例包括聚乙烯基吡咯啉酮 (P V P)、羥丙基甲基纖維素 (H P M C)、羥丙基纖維素 (H P C)、甲基纖維素 (M C)、氧化乙烯與氧化丙烯之嵌段共聚物 (P E O / P P O)、及聚乙二醇 (P E G)。於 1 9 9 6 年之固體非晶形分散物評論中，參照 Ford, J.L., Pharm. Helv., 6 1 : 3 (1 9 8 6)，列示用以選擇適當之基質的標準，其中稱為“載體”。其中所列示之第一個而最重要之標準係為該載體“應於具有特性迅速溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

解性質下可無限制地溶於水”。目前該評論最廣泛保持之結果係為藥物於聚合物中之固體非晶性分散物的大部分記錄皆使用迅速溶於水中或胃液中之聚合物諸如 P V P 、 P E G 或其他水溶性聚合物。

有相當少數之記錄使用不溶於水之聚合物作為供固體非晶性分散物使用之基質物質，唯某些情況下該聚合物可溶於鹼水溶液中。此等記錄大部分之焦點在於達到持續釋放藥物，以增加生物利用性。例如，羧甲基纖維素(N a C M C) 及羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯(H P M C A S) 兩種不溶於水或胃液而可溶於鹼水溶液之聚合物，可使用諸如含有足量鹼以於溶解 H P M C A S 後具有 6 . 5 或較高之 P H 之溶液，以嚐試同時封包，並經由噴霧乾燥法形成藥物分散物。參照 Wan 等人，Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 : 9 , 997 - 1011 (1992) 。作者嚐試藉著將茶鹼結晶及 H P M C A S 粒子分散於水中以形成茶鹼於 H P M C A S 中之分散物。該藥物及 H P M C A S 皆不明顯溶於水中。形成之漿液經噴霧乾燥，形成由分散有 H P M C A S 粒子之細長針狀茶鹼所組成之產物 (p . 1009 , 第 11 行) 。作者之結論 (p . 1010 , 第 5 行) 係為於所研究之聚合物中，發現僅有 H P M C A S 不適於其方法。作者陳述該方法之目的係阻滯而非增進藥物之釋放速率。實際上，就所有所揭示之聚合物而言，體外試驗顯示藥物濃度與單獨使用藥物時相同或較低。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

Miyajima等人於美國專利第4, 983, 593號中特別揭示使用稱為NZ-105之藥物調配HPMCAS。該專利揭示形成“一種具有大幅增進之生物利用性而可輕易製備成錠劑、膠囊、顆粒、粉末等形式之組成物”。該專利教示該調配物可藉著將NZ-105及HPMCAS溶於有機溶劑中，並藉著真空乾燥、噴霧乾燥、冷陳乾燥等方式移除溶劑，或藉著流體化床造粒法、離心塗覆法或盤式塗覆法於填料諸如無機鹽（例如磷酸氫鈣）或糖（例如乳糖、蔗糖等）等物上塗覆以製造顆粒而製備。該專利揭示亦可藉著添加溶劑於填料並捏合該混合物，之後乾燥而製備顆粒。該專利之所有實施例描述形成HPMCAS及NZ-105之分散物，其係藉著（1）流體化床造粒法，塗覆磷酸氫鈣粒子或乳糖結晶以形成直徑高達1400微米之大粒子或（2）真空乾燥，乳糖形成固體團塊，之後研磨形成粉狀物質。

Nakamichi等人於美國專利第5, 456, 923號中特別揭示一種製造固體分散物之方法，其係使藥物與聚合物載體之混合物通經雙螺桿調配擠塑機。根據記載，HPMCAS係為可使用之適當聚合物中的一種聚合物。

Shoro等人之美國專利第5, 456, 923號揭示一種用以製造固體分散物之方法。HPMCAS包括於聚合物物質之清單中，包括物質諸如澱粉或明膠，可用為基質物質。

Takeichi等人Chem. Pharm. Bull, 38 (9),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

2 5 4 7 - 2 5 5 1 (1 9 9 0) 嚐試使用藉著於球磨機中研磨所製造之HPMCAS與尿嘧啶之固體分散物，但結論係尿嘧啶吸收低於低分子量基質物質諸如癸酸鈉。故不建議使用HPMCAS。

Baba等人，Chem. Pharm. Bull，3 8 (9) ，

2 5 4 2 - 2 5 4 6 (1 9 9 0) 於使用50種其他基質物質下製造尿嘧啶與HPMCAS之研磨混合物。雖然發現共研磨之HPMCAS物質相對於結晶藥物與HPMCAS之單純混合物於尿嘧啶溶解上具有某些改善（約倍數2），但該改善隨著聚合物對藥物比例之增加而降低。此種結果使該項研究得到一項結論，即HPMCAS吸收於尿嘧啶表面上，以阻礙尿嘧啶溶解。不建議使用彼者。

T. Yamaguchi等人，5 3 (4) ，2 2 1 - 2 2 8 (1 9 9 3) 製備4“-O-(4-甲氧基苯基)乙醯基泰洛辛(tylosin)(MAT)於HPMCAS中與CMEC之固體非晶性分散物。於pH4.0下之溶解試驗顯示MAT為使用HPMCAS分散物之結晶MAT的9倍之超飽和濃度。此濃度相當於單獨使用非晶質藥物溶解所得者。然而，HPMCAS之存在使超飽和持續較單獨使用非晶質藥物長之時間。然而，作者記錄即使使用CMEC分散物得到較佳結果，但作者仍得到CMEC係為較佳分散物基質之結論。

發明簡述

首先，本發明提供一種包含噴霧乾燥固體分散物之組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

成物，該分散物難溶於水之藥物及羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯（HPMCAS），該分散物於使用環境下提供該藥物最高濃度，相對於包含等量未分散藥物之對照組成物高至少 1 . 5 倍數。

本發明另一方面提供一種增加難溶性藥物之生物利用性之方法，其包括於包含噴霧乾燥固體分散物中給用該藥物，該分散物該藥物及羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯（HPMCAS），該分散物於使用環境中提供該藥物濃度，相對於包含等量未分散藥物之組成物高至少 1 . 5 之倍數。

本發明另一方面提供一種製造噴霧乾燥固體分散物之方法，其包括

A、形成一溶液，其包含（i）HPMCAS，（i i）難溶於水之藥物，及（i i i）可同時溶解（i）及（i i）之溶劑；及

B、將該溶液噴霧乾燥，以形成平均直徑小於 1 0 0 微米之噴霧乾燥粒子。於較佳具體實例中，藥物於該溶劑中之濃度係低於 2 0 克 / 1 0 0 克溶劑，而總固體含量低於 2 5 重量百分比，以低於 1 5 重量百分比為佳。於另一較佳具體實例中，該噴霧乾燥係於使液滴於少於 2 0 秒內固化之條件下進行。

適用於本發明之難溶性藥物於其未分散狀態下時可為結晶或非晶質。結晶藥物一旦分散時實質係為非晶質，由掃描熱量計或 x 射線繞射測定。

說明書及申請專利範圍中之“藥物”一辭係為習用者，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(6)

意指給用於包括人類之動物時具有有利之預防及／或治療性質之化合物。

使用環境可或為動物包括人類之腸胃之體內環境，或為試驗溶液之體外環境，例如“M F D”(禁食之十二指腸模式)溶液。分散物(或包含分散物之組成物)可對應地於體內或較簡便地於體外試驗，如下文所揭示及討論，以確定其是否係為本發明範圍。

於較佳具體實例中，該藥物/HPMCAS噴霧乾燥分散物本身實質上係由難以溶解之藥物及HPMCAS所組成。該分散物中可包含其他成分，先決條件為其係惰性，不會對分散物可於使用環境中達成之藥物最高超飽和濃度(M S S C)造成負面影響。亦可包含不影響M S S C之成分，先決條件為其不致對於M S S C有大幅之負面影響(即降低)，意指該分散物中之所有該成分不致使M S S C相對於不含該成分之噴霧乾燥分散物降低20%以上。可包含任何量之不影響或實際上改善M S S C之成分。分散物中H P M C A S及藥物之含量通常未計數任何殘留溶劑，應高於75重量百分比。

包含難溶性藥物於HPMCAS中之噴霧乾燥分散物之體外組成物係包括於本發明範圍內，當該分散物進行溶解試驗時，使用該分散物所能達到之該藥物最高飽和濃度，相對於包含等量未分散藥物之組成物的溶解試驗所能達到之平衡濃度高至少1.5之倍數。“溶解試驗”意指採用可溶解HPMCAS之含水液體作為試驗介質而可重複之經標準化試驗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

。溶解HPMCAS後pH為6或較高之含水液體(即水溶液)令人滿意。該試驗當然可再現性地評估藥物之平衡及/或超飽和濃度。簡便之溶解試驗採用MFD溶液作為USP-2裝置中之試驗介質,如美國藥典XXIII(USP)溶解試驗711章,裝置2所描述。根據記載,溶液體積、攪拌速度及溫度皆不重要,只要試驗分散物及對照物係於相同或標準化條件下試驗即可,例如500毫升MFD、攪拌速度100轉每分鐘,及37℃。可採用此等參數之其他值,先決條件為其保持定值,而於相同條件下測定所欲測定之濃度。溶解試驗一般係藉著比較包含藥物/HPMCAS分散物之組成物與相同但含同等-或為結晶或為非晶-形式之純藥物之對照組成物比較。該對照組成物一般除包含HPMCAS外皆與試驗組成物相同。HPMCAS可完全省略而僅添加該藥物於其餘組成物中,或HPMCAS可由等量惰性非吸附性固體稀釋劑諸如微晶纖維素所取代。因此對照組成物亦應含有任何賦形劑及/或其他成分,含量係為試驗組成物所含之其他成分之量。

較佳分散物係為於MSSC到達後15分鐘期間體外(例如MFD)藥物濃度不低於25%MSSC者,以於MSSC到達後之30分鐘為佳。

相同地,包含難溶性藥物於HPMCAS中之噴霧乾燥分散物之組成物當該組成物於體內試驗時,該組成物所達之Cmax相對於包含等量未分散藥物之組成物高出至少1.25之倍數時(即高25%),則視為本發明範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

如前文所述， C_{max} 係為試驗患者血清或血漿中之最高藥物濃度。體內試驗方法可根據數種方式設計。測定給用試驗組成物之族群的 C_{max} ，與亦給用對照組之相同族群比較，可評估試驗組成物。

本發明組成物對於 AUC 之改善具有至少 1.25 之倍數，其決定相對於橫座標 (X-軸) 之時間描繪縱座標 (Y-軸) 之藥物血清或血漿濃度之曲線下方的面積。

AUC 值通常表示數個自患者試驗族群中所有受試者取得之值，因而係為相對於整體試驗族群平均之平均值。針對於給用試驗組成物之族群測定 AUC 並與給用對照組之相同族群之 AUC 比較時，可評估試驗組成物。AUC 係為醫藥界已知而常用之工具，已充分描述於例如“

Pharmacokinetics Processes and Mathematics”，Peter E.

Welling, ACS Monograph 185; 1986。本發明 AUC 一般係於自首次給予分散物或對照物後開始之 4 8 或 7 2 小時測定。

因此，當組成物於體內之 C_{max} 或 AUC 係為包含等量未分散藥物之組成物的對應 C_{max} 或 AUC 之

1.25 倍，則視其為本發明範圍內之組成物。於較佳具體實例中，本發明組成物除了前述 C_{max} 有至少

1.25 倍數改良外，AUC 亦有至少 1.25 倍數之改良。

C_{max} 及 AUC 係於人類或適當之動物模型諸如犬中測定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

前文所用之“難溶性藥物”意指實質上完全不溶於水或難溶於水之藥物。詳言之，該辭彙應用於任何劑量（毫克）相對於水溶液溶解度（毫克／毫升）比例高於100毫升之有效治療藥物，其中該藥物溶解度係為於未緩衝水中之天然（例如游離鹼或游離酸）形式。此種定義包括但不限於實質上不具有水溶液溶解度（低於1.0微克／毫升）之藥物，因為已証實本發明有利於該種藥物。該藥物通常分散於HPMCAS中，使大部分藥物不以直徑大於約0.1微米之結晶形式存在。該藥物可為非晶質富含藥物功能區域形式存在，先決條件為該藥物溶解而於下文所描述之體外試驗中形成超飽和溶液。然而，該藥物通常以分子形式分散以使藥物極少或幾乎不以個別非晶質功能區域形式存在為佳。

本發明中，“難溶性非晶質藥物”係為於其非晶質狀態下如前文般地難溶，而於30℃下儲存30日時，使用熱量計技術或粉末x射線繞射測定時不易結晶之藥物。該藥物之實例係有N-第三丁基-2-{3-[3-(3-氯苯基)脲基]-8-甲基-2-合氧基-5-苯基-2,3,4,5-四氫苯並[b]氮雜草-1-基}-乙醯胺，其水溶液溶解度（pH6.5）低於3.0微克／毫升，而寬幅熔點範圍係為115℃至137℃。

用於本發明之較佳類型化合物係為肝糖磷解酶抑制劑，諸如PCT／IB95／00443所揭示，其係於1996年12月12日於國際上以WO96／39385

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

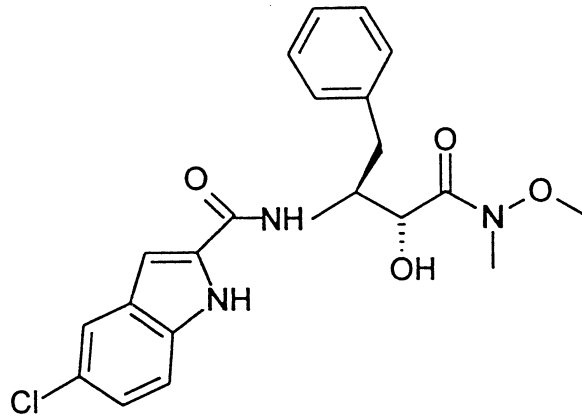
裝

訂

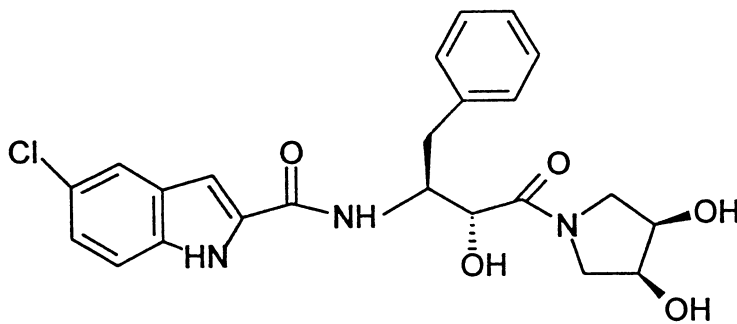
線

五、發明說明 (10)

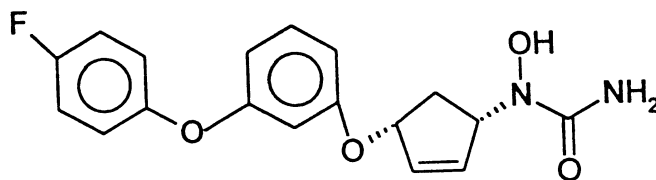
公告。特定化合物包括具有以下結構之化合物



及



另一類用於本發明之較佳化合物係為 5 - 脂肪氧合酶抑制劑，諸如以 WO 95 / 05360 形式公告之 PCT / JP 94 / 01349 所揭示。較佳化合物具有以下結構



另一類用於本發明之較佳化合物係為促腎上腺皮質素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

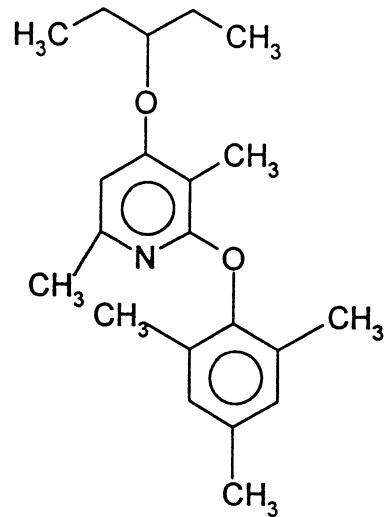
裝

訂

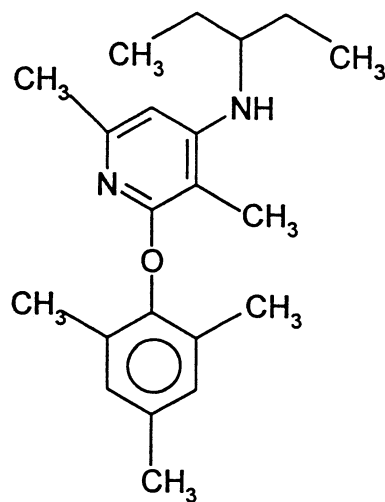
線

五、發明說明 (11)

釋放之激素 (C R H) 抑制劑，諸如以 W O 9 5 /
3 3 7 5 0 形式公告之 P C T / I B 9 5 / 0 0 4 3 9 所
揭示。詳細化合物包括具有以下結構者：



及



另一種較佳化合物係為抗精神病劑。特佳化合物係為
吉普瑞朵 (ziprasidone)。

其他較佳化合物包括葛西弗唯 (griseofulvin)、尼弗氏平
(nifedipine) 及吩尼托因 (phenytoin)。

前文所揭示之特定化合物及類型已知係包括其所有形
式，包括藥學上可接受之鹽、水合物、多形物、及立體異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

構物。

“M F D ”係意指“斷食十二指腸模式”流體之頭字語，其係用為體外試驗介質，以測定特定藥物／HPMCAS分散物是否包括於本發明範圍內。M F D 試驗介質可藉著模擬體內環境而於較簡便之體外條件及環境下試驗。就本發明而言，M F D 係為含有 82 m M（毫莫耳濃度）N a C l、20 m M N a₂ H P O₄、47 m M K H₂ P O₄、14.7 m M 牛磺膽酸鈉及 2.8 m M 1-棕櫚鹽-2-油鹽-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼之水，其溶液 p H 係約 6.5，而滲透壓約 290 m O s m / k g。M F D 詳細描述於下文。

本發明所使用之“HPMCAS”一辭意指一種纖維素衍生物，其可具有（1）兩種醚類取代基，甲基及／或 2-羥丙基及（2）兩種酯類取代基，乙醯基及／或丁二醯基。科學文獻中稱為 O-（2-羥丙基）-O-甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯。前述四種類型之取代程度皆可大幅變化，以改變聚合物之化學及物理性質。HPMCAS之多變性使其結構可經最佳化，以使所研究之特定藥物得到良好性能。

HPMCAS可如下文所述般地合成或於市面上購得。市售 HPMCAS之三個實例包括 Shin-Etsu AQOAT®-LF, Shin-Etsu AQOAT®-MF,及 Shin-Etsu AQOAT®-HF。此三種聚合物皆係 Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.(Tokyo,Japan)所售，且證明三者皆適用於進行本發明。用以產生於體外試驗中得到並保持超飽和及於體內得到高生物利用性之最佳性能的特定等

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

級係根據欲輸送之藥物之特定化性及物性而定。HPMCAS之較佳平均重量平均分子量範圍係為10,000至一百萬道耳吞，以10,000至40,000道耳吞為佳，其係使用聚氧化乙烯標準物。

有利於本發明使用之藥物包括相對於水溶液溶解度之劑量高於100者，其中水溶液溶解度係於未經緩衝之水中測定。就可離子化之化合物而言，適當之溶解度係為游離鹼、游離酸或兩性離子所具備者，即中性形式之溶解度。與本發明噴霧乾燥HPMCAS分散物調配時特別有利之藥物包括相對於水溶液溶解度之劑量高於500之藥物。該藥物之實例係揭示於本發明實施例中。

除非另有陳述，否則“溶解度”意指水溶液溶解度。

已知難溶性藥物於HPMCAS中之噴霧乾燥固體分散物具有獨特性質，使其可廣泛使用於製備經口劑型。雖不欲受限於特定理論或機構，但相信為了使藥物於基質物質中之固體非晶質分散物最有利於改善難溶性藥物之生物利用性，該基質物質大體上需提供以下功能：

- 1、分散該藥物，以防止或延遲於固體狀態下結晶之速率，
- 2、於體內溶解，使該藥物釋放於腸胃道中，
- 3、抑制水溶液溶解之藥物之沉澱或結晶。

已知難溶性藥物於HPMCAS中之噴霧乾燥固體分散物之以上1-3點功能優越，而該分散物提供意常良好之調配性及溶解度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

若藥物不是極易自該非晶質固體狀態結晶，則僅需後兩種功能。製備藥物於HPMCAS中之固體非晶質分散物時，該藥物可於該藥物HPMCAS分散物溶解之前或之後，達到實質高於單獨使用藥物時之平衡溶解度之濃度。即，該藥物達到超飽和濃度，而此超飽和濃度保持相當長時間。

HPMCAS於前述所有三方面皆具有良好功能，其於已知基質物質中因其抑制各式各樣難溶性藥物自超飽和溶液沉澱或結晶之能力而具有獨特性。此外，仍不欲受限於理論，而相信噴霧乾燥過程迅速移除溶劑，以大幅防止藥物及HPMCAS結晶，或至少相對於其他用以形成分散物之方法係使之減至最少，包括其他溶劑移除方法諸如旋轉蒸發。此外，於許多情況下，噴霧乾燥移除溶劑之速率係快至大幅防止或非晶質藥物及HPMCAS分相或使之減至最少。因此，HPMCAS及噴霧乾燥產生較佳較均勻之分散物，其中該藥物較有效地分散於該聚合物中。由噴霧乾燥所增加之分散效率使於體外試驗中之藥物濃度高於其他製造分散物之方法。

意外地，包含HPMCAS與難溶性非晶質藥物之噴霧乾燥混合物之固體非晶質分散物，即不易自其非晶質狀態結晶之分散物可由本發明得到改善。該藥物於HPMCAS中之固體分散物相對於包含未分散非晶質藥物之組成物，於體外溶解試驗中意外地顯示高度超飽和度及持續時間。此項發現與習知者相異處為藉著製造固體非晶質分散物以增加藥物之生物利用性之嚐試，僅針對於在處於其純狀態下係為結

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

晶或若調整為非晶質則自發性地轉變為結晶狀態之藥物。實際上，於發展適當之基質物質的過程中，已發展兩種篩選方法，以篩選各式各樣之藥物。此等體外篩選試驗根據藥物於 M F D 溶液中之濃度所得之結果，係為經口用藥於犬或人類時根據藥物之血漿濃度所預測之體內生物利用性。此等篩選試驗所得之結果支持該項意外之發現，即或於純狀態下為非晶質或不易結晶（例如結晶力低）之疏水性藥物的非晶質分散物於體外試驗中，相對於單獨使用非晶質藥物，超飽和程度及持續時間亦大幅改善。此項發現令人意外之處係為習知者堅持將藥物分散於基質物質中之用意係防止或延遲其結晶，因此使用該基質對於增加已是非晶質之藥物的溶解度應幾乎沒有效用。

附圖簡述

圖 1 係為實施例所使用之小型噴霧乾燥裝置之略圖。

圖 2 係為實施例所使用之微型噴霧乾燥裝置之略圖。

主要元件對照表

1 0 2	霧化器
1 4	管線
1 2	管線
1 6	濾紙
1 0 4	水浴
1 0 0	真空燒瓶

五、發明說明 (16)

- 1 0 6 試驗溶液
- 1 0 8 軟管泵
- 1 1 0 萃取套管
- 1 1 4 真空阱
- 1 1 6 真空泵
- 1 1 2 真空計

本發明及較佳具體實例詳述

HPMCAS之合成可藉著使用乙酸酐及丁二酸酐處理 O - (羥丙基) - O - 甲基纖維素而進行，如 Tezuka 等人，Carbohydrate Research 2 2 2 (1 9 9 1) 2 5 5 - 2 5 9 及 Onda 等人之美國專利第 4 , 3 8 5 , 0 7 7 8 號所列示，其教示於此供作參考。雖然該等纖維素衍生物經常於文獻中被視為僅於纖維素之位於各個葡萄糖重現單元之三個羥基上鍵結有不同平均數量之該四個取代基，但 1 3 C - N M R 研究顯示原來位於該 2 - 羥丙基上之大部分羥基皆經甲基、乙醯基、丁二醯基、或第二個 2 - 羥丙基取代，參照 U S 4 , 3 8 5 , 0 7 8 。雖然只要形成之聚合物可溶於小腸 P H 例如 P H 6 至 8 下即可使用不同基團之實質任何取代程度，但取代基甲氧基、羥丙氧基、乙醯基及丁二醯基之含量通常個別介於 1 0 至 3 5 重量百分比、3 至 1 5 重量百分比、3 至 2 0 重量百分比、及至 3 0 重量百分比範圍內。該取代基含量以個別係為 1 5 至 3 0 重量百分比、4 至 1 1 重量百分比、4 至 1 5 重量百

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

Fairlawn, NJ, 所售)、多卡酸鈉(sodium docusate)(Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, MO)及聚氧化乙烯花楸糖醇脂肪酸酯(Tween®, ICI Americas Inc, Wilmington, DE, 所售)、Liposorb®P-20, Lipochem Inc, Patterson, NJ, 所售)及Capmul®POE-0(Abitec Corp., Janesville, WI 所售), 及天然界面活性劑諸如牛磺膽酸、1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼、卵磷脂及其他磷脂類及單一及二甘油酯類。該物質可藉著幫助潤溼而增加溶解速率, 以增加最高藥物濃度及所達之超飽和程度, 並藉著諸如錯合、形成包含錯合物、形成微脂粒或吸附於固體結晶或非晶狀藥物表面之機構與溶解之藥物相互作用而抑制藥物結晶或沉澱。此等表面活性劑可包含高達25%噴霧乾燥分散物。

亦可添加pH調節劑諸如酸、鹼、或緩衝劑。pH調節劑可有利地延遲該分散物之溶解(例如酸諸如檸檬酸或丁二酸), 或用以增進該分散物之溶解速率(例如鹼諸如乙酸鈉或胺)。添加習用基質物質、表面活性劑、填料、崩解劑、或黏合劑可充作分散物本身之一部分, 經由溼式或機械式或其他方式造粒而添加。當該添加劑充作分散物本身之一部分時, 其可於噴霧乾燥溶劑中與藥物及HPMCAS混合, 而可或不可於形成分散物之前藉著噴霧乾燥與藥物及HPMCAS一起溶解。此等物質可佔有高達該藥物/HPMCAS/添加劑分散物之25%。

除藥物及HPMCAS(及其他前文所述之聚合物)外, 本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

發明組成物可採用其他習用調配賦形劑，包括技藝界已知之賦形劑。通常賦形劑諸如填料、崩解劑、顏料、黏合劑、潤滑劑、調味劑等可使用於習用目的，一般用量係不影響該組成物之性質。此等賦形劑係於形成HPMCAS/藥物分散物後使用，以將該分散物調配成錠劑、膠囊、懸浮液、供懸浮液使用之粉末、霜劑、經皮貼劑等。

噴霧乾燥係習用而廣義地意指包括將液體混合物分散成小液滴（霧化），並於具有強力驅動力以迫使溶劑自該液滴蒸發之容器（噴霧乾燥裝置）中迅速自混合物移除溶劑之方法。供溶劑蒸發使用之強驅動力通常係藉著使該噴霧乾燥裝置中之溶劑分壓保持充分低於乾燥液滴之溫度下之溶劑蒸汽壓而提供。此可藉著以下方式達成（1）使該噴霧乾燥裝置中之壓力保持部分真空（例如0.01至0.50大氣壓）；（2）混合液滴與溫熱乾燥氣體；或（3）兩者。例如，藥物與HPMCAS於丙酮中之溶液可藉著於50℃溫度下（丙酮於50℃下之蒸汽壓約為0.8大氣壓）將溶液噴灑至藉著將出口連接於真空泵而保持0.01至0.2大氣壓之槽中而適當地噴霧乾燥。或該丙酮溶液可噴入一個溫度80℃至180℃而壓力1.0至1.2大氣壓之槽中，而於彼處與氮或其他惰性氣體混合。

乾燥氣體之溫度及流速一般係選擇至使HPMCAS/藥物溶液液滴到達該裝置邊壁時即充分乾燥而實質為固體，以形成細粉而不黏附於該裝置邊壁上。達到此種乾燥程度之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(20)

實際時間長度視液滴大小而定。液滴大小通常係由1微米至500微米直徑，一般為5至100微米。該液滴之表面相對於體積之高比例及用以蒸發溶劑之大驅動力使實際乾燥時間成為數秒或更短。此種快速乾燥對於該粒子保持均勻組成物而不分離成富含藥物及富含聚合物相而言極為重要。具有均勻組成之分散物可視為固體分散物，而可有超飽和藥物。該均勻之分散物之優點係為當給予大量藥物時，該分散物所得之MSSC值可高於至少一部分藥物以富含非晶或結晶相存在之分散物。固化時間應少於20秒，以少於5秒為佳，而少於2秒更佳。為使該藥物／聚合物溶液迅速固化，於噴霧乾燥過程中所形成之液滴之尺寸以直徑小於100微米為佳，直徑小於50微米較佳，而直徑小於25微米更佳。形成之固體粒子直徑通常小於100微米，以直徑小於50微米為佳，而直徑小於25微米更佳。

固化後，固體粉末於噴霧乾燥槽中停留5至50秒，自固體粉末進一步蒸發溶劑。固體分散物離開該乾燥器時之最終溶劑含量應低，因為此降低藥物分子於分散物中之移動性，以改善其安定性。該分散物之殘留溶劑含量應低於10重量百分比，以低於2重量百分比為佳。

該分散物可後續加工以將彼製備成使用技藝界已知之方法用藥，諸如輥壓、流體化床附聚、或噴霧塗覆。

噴霧乾燥法及噴霧乾燥裝置通常係描述於Perry's Chemical Engineers' Handbook,第六版(R. H. Perry, D.W. Green,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

J.O. Maloney, eds.) McGraw-Hill Book Co. 1984, 第 20-54 頁至 20-57 頁。噴霧乾燥法及裝置詳細總論於 Marshall("Atomization and Spray-Drying," Chem. Eng. Prog. Monogr. Series, 50[1954]2)。

噴霧乾燥以形成 HPMCAS/藥物分散物之溶液可於溶劑中僅含有藥物及 HPMCAS。溶液中藥物相對於 HPMCAS 之比例係由 1 比 0.2 至 1 比 100, 而以 1 比 0.4 至 1 比 20 為佳。然而, 當藥物劑量低時(低於 20 毫克), 該藥物—相對於—HPMCAS 比例可甚至高於 20。適用於噴霧乾燥之溶劑實質上可為任何有機化合物, 其中該藥物及 HPMCAS 皆可溶。該溶劑亦為沸點 150°C 或較低之揮發性為佳。較佳溶劑包括醇類諸如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇及丁醇; 酮類諸如丙酮、甲基乙基甲酮及甲基異丁基甲酮; 酯類諸如乙酸乙酯及乙酸丙酯; 及各種其他溶劑諸如乙腈、二氯甲烷、甲苯、及 1, 1, 1-三氯乙烷。亦可使用低揮發性溶劑諸如二甲基乙醯胺或二甲基亞砷。亦可使用溶劑混合物, 如與水之混合物, 先決條件為該聚合物與 HPMCAS 充分可溶, 以實際進行噴霧乾燥過程。

經噴霧乾燥之溶液及形成之分散物亦可含有各種有助於分散物之安定性、溶解、製錠、或加工之添加劑。如前文所述, 該添加劑之實例包括: 界面活性劑、PH 控制物質(例如酸、鹼、緩衝劑)、填料、崩解劑、或黏合劑。該添加劑可直接添加於該噴霧乾燥溶液中, 使該添加劑溶解或懸浮於該溶液中而成為漿液。或可於噴霧乾燥過程之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

後添加該添加劑，以助於形成最終劑型。

本發明另一方面提供一種用以評估 HPMCAS 候選分散物組成物之性能的體外試驗，以確認可經口用藥而產生良好之體內生物利用性之分散物組成物。已知分散物於斷食十二指腸模型 (M F D) 溶液中之體外溶解係為體內性能及生物利用性之良好指標。該候選分散物尤其可藉著添加彼者於 M F D 溶液中而攪拌幫助溶解而進行溶解試驗。此試驗中，分散物用量經選擇以於所有藥物溶解後產生 1 . 5 倍或較高之超飽和溶液。若藥物之最高超飽和濃度超過包含等量未分散藥物之對照組成物之平衡濃度之至少 1 . 5 倍，則該分散物視為本發明範圍。如前文所討論，對照組成物僅含有未分散之藥物 (例如平衡狀態之純藥物 - 或為結晶或為非晶質) 或未分散藥物加重量等於試驗組成物中 HPMCAS 重量之惰性稀釋劑。使用試驗分散物達到之藥物超飽和濃度以高於平衡藥物濃度之至少三倍為佳，而至少五倍最佳。

典型試驗可根據以下方式進行 (1) 溶解足量對照組成物 - 一般僅含有候選之藥物，以達到平衡藥物濃度； (2) 溶解足量之試驗分散物，以達到最高超飽和藥物濃度；及 (3) 測定該超飽和濃度是否超過平衡濃度至少 1 . 5 之倍數。溶解之藥物的濃度一般係以時間函數測量，其係取得溶液試樣，相對於時間繪出濃度，以確定濃度最大值。為了避免藥物微粒於試驗中產生測量誤差，試驗溶液或經過濾或經離心。“溶解之藥物”一般係為通過 0 . 4 5 微

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

米注射濾器之物質，或於離心後保持於上清液中之物質。可使用 Scientific Resources 所售商標 titan® 之 1.3 毫米 0.45 微米聚偏二氟乙烯注射濾器進行過濾。離心一般係使用任何適合之離心裝置於聚丙烯微量離心管中於 13,000 G 下進行 60 秒。可使用其他相同過濾或離心方法，而得到有用之結果。例如，使用其他類型之微量濾器，可產生稍高於或低於（加或減 10 至 40 %）使用前述濾器之值，而可確認適當之分散物。

分散物可根據以下方式於犬體內測試：

先前一日斷食之小獵犬（一般 $n = 4 - 6$ ）於斷食或餵食狀態下給予調配物（斷食狀態：於 8 小時血液試樣之前不給予任何食物；餵食狀態：於給用試驗或對照組成物之前即時給予由 14 克乾燥狗食及 8 克橄欖油組成之食物（此食物係模擬高脂“FDA 早餐”），而於 8 小時試樣後如常評估）。

該試驗及對照調配物係經由連接於注射器之

PE 205 管經由於水中或於有助於潤溼之 0.2 % 聚花楸酸酯 80 水溶液中之經口灌食法用藥。犬隻送回代謝籠中，正常供水。或可經由膠囊或錠劑用藥，先決條件為該試驗及對照調配物除含有或不含有 HPMCAS 外皆相同。

使用裝有 20 號針頭之 10 毫升用後拋棄式注射器於用藥後之 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8（及視情況而定之 12 小時）小時自頸靜脈取得血液試樣。可

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

使用其他取樣時間，取樣間隔涵蓋 T_{max} ，可計算精確之 AUC 。試樣立即移至含有肝素之清潔玻璃培養管中。試樣於室溫下於 3000 轉每分鐘下離心 5 分鐘。血漿使用 5 ml / 4 “巴斯德 (pasteur) 吸量管移入清潔之玻璃 1 打蘭 (dram) 唯耳瓶 (vial) 中。血漿試樣於乾冰上冷凍，使用 HPLC 檢定之前儲存於實驗室冷凍器中。

自血漿或血清藥物濃度，針對各犬隻計算一般藥學動力參數諸如 C_{max} 、 T_{max} 及 AUC ，之後針對試驗族群平均。

分散物可如下於體內試驗。於交叉設計下，4 個或較多個健康之人類受試者給用結晶藥物（或若該藥物不結晶則為非晶質藥物）之懸浮液或藥物/HPMCAS 噴霧乾燥分散物之懸浮液。於用藥之前及用藥後之不同時間下取得血液試樣，取樣時間之數量及暫時分佈經選擇以涵蓋 T_{max} ，並以精確測定 AUC 。血漿或血清中之藥物濃度係藉適當之檢定測定，測定 C_{max} 、 T_{max} 及 AUC 。本發明分散物係為噴霧乾燥之藥物/HPMCAS 分散物，其於動物體內試驗時：

(a) 具有較於單獨給用結晶藥物（或若該藥物不結晶則為非晶質藥物）後測定之 C_{max} 高 1.25 倍之藥物 C_{max} ，或

(b) 具有較單獨給用結晶藥物（或若該藥物不結晶則為非晶質藥物）後測定之 AUC 高 1.25 倍之藥物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

A U C 。

較佳藥物/HPMCAS分散物係為滿足前述 (a) 及 (b) 兩項規則者。

本發明組成物可於各式各樣形式下用為經口藥物。例如劑型係為粉末或顆粒，其可乾燥或藉著添加水以形成糊漿、漿液、懸浮液或溶液再復原而經口用藥；錠劑或丸劑。本發明組成物可使用各種添加劑混合、研磨或造粒以形成適於前述劑型之物質。較佳添加劑通常係為以下數類：其他基質或稀釋劑、表面活性劑、藥物錯合劑或促溶解劑、填充料、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、及 pH 調節劑 (例如酸、鹼、或緩衝劑) 。

其他基質物質、填充料或稀釋劑之實例包括乳糖、甘露糖醇、木糖醇、微晶纖維素、磷酸氫鈣、及澱粉。

表面活性劑之實例包括硫酸十二酯鈉及聚花楸酸酯 80 。

藥物錯合劑或促溶解劑之實例包括聚乙二醇、咖啡鹼、黃嘌呤素、龍膽酸及環糊精。

崩解劑之實例包括澱粉羥基乙酸鈉、藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、及克若卡美羅 (croscarmellose) 鈉。

黏合劑實例包括甲基纖維素、微晶纖維素、澱粉、及樹膠諸如巴西樹膠、及黃蓍膠。

潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂及硬脂酸鈣。

pH 調節劑之實例包括酸諸如檸檬酸、乙酸、抗壞血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

酸、乳酸、天冬胺酸、丁二酸、磷酸等；鹼諸如乙酸鈉、乙酸鉀、氧化鈣、氧化鎂、磷酸三鈉、氫氧化鈉、氫氧化鈣、氫氧化鋁等，及通常包含酸與該酸之鹽之混合物的緩衝劑。包含該種 pH 調節劑之至少一種功能係為控制該藥物、基質聚合物或兩者之溶解速率，以控制溶解期間之局部藥物濃度。某些情況下，已確定當固體非晶質藥物分散物係相當緩慢地溶解而非快速地溶解時，例如 60 至 180 分鐘而非少於 60 分鐘，則某些藥物之 MSSC 值較高。

如前文所述，添加劑可於其形成之中或之後摻入該固體非晶質分散物中。

除前述添加劑或賦形劑外，熟習此技藝者已知可使用本發明組成物以任何習用物質及方法調配及製備經口劑型。

可由以下實施例明瞭本發明之其他特色及具體實例，其係用以說明本發明而非限制其範圍。實施例中，參照小型噴霧乾燥器（圖示於圖 1 中）及圖 2 所說明之微型噴霧乾燥器。此等噴霧乾燥器係來自 N I R O 所販售之市售噴霧乾燥器，將其縮小至適於實驗室製造噴霧乾燥藥物產物。

於實施例中，“mg A”係為“活性藥物之毫克數”之頭字語，即，若該化合物可離子化，則係為非鹽類游離鹼及游離酸。“ug A”相樣意指活性藥物之毫克數。

圖 1 所示之小型噴霧乾燥器係由位於直立不銹鋼管頂

五、發明說明 (27)

蓋中之霧化器所組成，大體上以 1 0 表示。該霧化器係為雙流體噴嘴 (Spraying System Co. 1 6 5 0 流體蓋及 6 4 空氣蓋)，其中霧化氣體係為於 1 0 0 °C 下及於 1 5 克 / 分鐘流動下經由管線 1 2 輸送至噴嘴之氮，欲噴霧乾燥之試驗溶液於室溫下且於 1 . 0 克 / 分鐘流速下使用注射泵 (Harvard Apparatus, 注射輸入泵 2 2 , 未示) 經管線 1 4 輸送至噴嘴。具有支撐網 (未示) 之濾紙 1 6 夾於該管底部，以收集固體噴霧乾燥物質，而使氮及蒸發之溶劑逸出。

圖 2 所示之微型噴霧乾燥器係由位於經水浴 1 0 4 保持 4 0 °C 之真空繞瓶 1 0 0 。霧化器 1 0 2 係為雙流體噴嘴 (NRO Aeromatic , 2 . 7 毫米 I D 空氣蓋 , 1 . 0 毫米 I D 流體蓋)，其中霧化氣體係為於室溫及 2 0 磅每平方英吋下輸送於噴嘴之氮，而該藥物 / 聚合物試驗溶液 1 0 6 係於 4 0 °C 下於 1 . 0 克 / 分鐘流速下使用軟管泵 1 0 8 (Masterflex , 7 5 5 3 - 6 0 型，具有泵頭 # 7 0 1 3 - 2 0 ，及 N o r p r e n e 管 # 6 4 0 4 - 1 3) 輸送至噴嘴 1 0 2 。微孔纖維素萃取套管 1 1 0 (Waterman Filter Co.) 裝置真空阱 1 1 4 中，以收集固體噴霧乾燥物質，藉真空泵 1 1 6 於系統中抽 4 0 0 毫巴之真空 (以真空計 1 1 2 偵測)，幫助蒸發溶劑。

實施例 1

化合物與聚合物之溶液係藉著將 1 3 3 . 0 克 [R -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

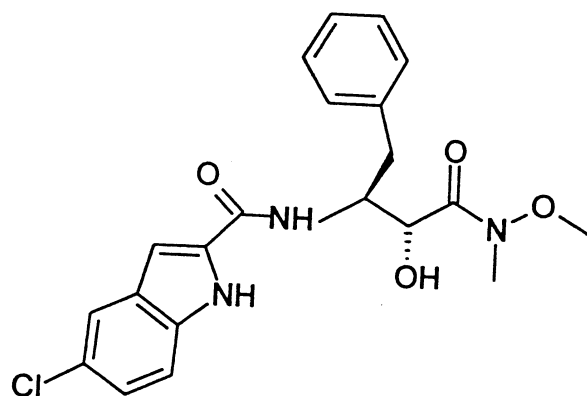
裝

訂

線

五、發明說明 (28)

(R * , S *)] - 5 - 氯 - N - [2 - 羥基 - 3 - (甲氧基甲胺基) - 3 - 合氧基 - 1 - (苯甲基) 丙基] - 1 - H - 吡啶基 - 2 - 甲醯胺 (化合物 1 , 下式) 及 67 . 0 毫克 H P M C A S - M F (Shin Etsu , 含有 23 . 4 % 甲氧基 , 7 . 2 % 羥丙基 , 9 . 4 % 乙醯基 , 11 . 0 % 丁二醯基 , $MW = 8 . 0 * 10^4$, $Mn = 4 . 4 * 10^4$) 溶於 10 克 H P L C 級丙酮 (burdick & Jackson) 中而製造。該化合物 / 聚合物溶液置於 20 毫升注射器中 , 之後嵌入注射泵中。



化合物 1

藉著將前述溶液噴入圖 1 所示之小型噴霧乾燥裝置中而迅速自彼移除溶劑 , 其於本發明稱為“小型”噴霧乾燥器。形成之物質係為乾燥白色而實質非晶質粉末。

實施例 2

此實施例揭示體外溶解試驗 , 稱為“注射器 / 濾器”方法。於此方法中 , 試驗化合物於溶液中之濃度係以時間涵

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

數之形式決定。試驗溶液保持於注射器中，於預定時間點下推出試樣。自注射器推出試樣之時間之間，該注射器於保持於 37 °C 爐中之輪上旋轉 (50 轉每分鐘)。

7.5 毫克實施例 1 物質置入空的用後拋棄式 10 毫升注射器 (Aldrich, Fortuna) 中。於注射器上裝置 20 GA 皮下注射針頭，於注射器中吸入 10 毫升 37 °C 斷食十二指腸模式 (MFD) 溶液。該 MFD 溶液包含經磷酸鹽緩衝之鹽水溶液 (82 mM NaCl, 20 mM Na₂HPO₄, 47 mM KH₂PO₄, pH 6.5, 290 mosm/kg)，含有 14.7 mM 牛磺膽酸鈉 (Fluka) 及 2.8 mM 1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油醯-3-磷酸膽鹼 (Avanti Polar Lipids)。

該 MFD 溶液係使用以下方法製備。於 100 毫升圓底燒瓶中稱入 0.788 克牛磺膽酸鈉，溶於 5.0 毫升室溫 HPLC 甲醇 (Burdick & Jackson) 中。於此溶液中添加於氯仿中之 15.624 克 1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油醯-3-磷酸膽鹼，其係由 Avanti Polar Lipids 供應之 20 克/毫升溶液。混合物藉著迴盪混合器 (Fisher Vortex Genie) 充分混合，藉旋轉蒸發器 (Rotavapor RE121, Buchi) 迅速移除溶劑，留下塗覆燒瓶之乾燥白色表面分散物。表面分散物使用 200 毫升 37 °C 經磷酸鹽緩衝之鹽水復原。

針頭換成 13 毫米 0.45 微米聚偏氟乙烯注射濾器 (Scientific Resources, Titan)，注射器劇烈搖動 30 秒。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

30 秒之後，推出 6 滴溶液，之後於試管中輸入 13 滴試樣。推出試樣後，拉回注射器推進器以於注射器西吸入氣泡，幫助後續混合，注射器置回 37℃ 爐中之轉輪上。試樣使用含有 60 / 40 - 1.7 重量百分比抗壞血酸鉍之溶液稀釋 1 : 1，於 HPLC (Hewlett Packard 1090 HPLC, Phenomenex Ultracarb ODS 20 分析管柱，使用二極體陣列分光光度計於 215 毫微米下測量吸光度) 分析化合物濃度。注射器中殘留之溶液藉著於 37℃ 溫度 - 控制箱內於輪上旋轉而混合。

如前文所述於 5、30、60 及 180 分鐘取得試樣，分析，並計算化合物濃度。濾液中以經過時間函數表示之濃度 (當實施例 1 之固體物質首先與水溶液混合時之時間 = 0) 發現於 5 分鐘時為 17 微克 A / 毫升、於 10 分鐘時為 70 微克 A / 毫升、於 30 分鐘時為 120 微克 A / 毫升、於 60 分鐘時為 127 微克 A / 毫升、而於 180 分鐘時為 135 微克 A / 毫升，於 1200 分鐘時為 38 微克 A / 毫升 (參照表 1，實施例 9)。結果顯示 HPMCAS/化合物 1 固體非晶質分散物於溶解介質中迅速產生高濃度溶解化合物 (至少較平衡溶解度 9 微克 A / 毫升高 12 倍)，而該超飽和濃度保持至少 180 分鐘。當結晶化合物經碾製而進行相同溶解試驗時，得到 10 微克 A / 毫升之最高化合物 1 濃度 (參照對照例 1)。實施例中，經碾製之物質意指該物質係使用碾杵以手輕輕研磨 60 秒。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

實施例 3

此實施例揭示體外溶解試驗，稱為“離心”方法。此方法用以測試藉實質同於實施例 1 之方法製造之物質的溶解度，不同處係為化合物 1 濃度降低 2 至 66.5 毫克倍數，使化合物相對於聚合物之比例係為 1 : 1（參照實施例 7，表 1）。

於 37 °C 控溫箱中，於空微量離心管（聚丙烯，Sorenson Bioscience Inc.）精確稱入 1.8 毫克實施例 1 所製造之固體產物。化合物於溶液中之理論最高濃度（例如若所化合物皆溶解）係為 383 微克 A / 毫升〔1.8 分散物（1000 微克 / 1 毫克）（0.5 微克化合物 / 微克分散物）（0.764 化合物檢定） / 1.8 毫升 = 393 微克 A / 毫升〕。此值稱為理論最高超飽和濃度，簡稱為理論 M S S C。於管中添加 1.8 毫升經磷酸鹽緩衝之鹽水溶液（8.2 mM NaCl，1.1 mM Na₂HPO₄，4.7 mM KH₂PO₄，pH 6.5，290 mosm / kg），含有 14.7 mM 牛磺膽酸鈉（Fluka）及 2.8 mM 1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油醯-3-磷酸膽鹼（Avanti Polar Lipids）。離心管儲封閉並開啓計時器。該管連續於迴盪式混合器（Fisher Vortex Genie 2）上於最高速下混合 60 秒。該管移至離心機上（Marathon, Model Micro A）以於 6 分鐘內保持未混亂，於 13,000 G 下離心 60 秒。於計時器開啓

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

1 0 分鐘後，使用吸量管 (Gilson Pipetman P - 1 0 0) 自離心管中之無固體上清液取出 2 5 微升試樣。離心管中之固體藉著該試樣於迴盪混合器上連續混合 3 0 秒而復原。離心管置回離心機中，使之放置至取得後續試樣。離心各試樣，如前取樣並復原。試樣使用含有 6 0 / 4 0 - 1 . 7 重量百分比抗壞血酸鉍之溶液稀釋 1 : 1，於 H P L C (Hewlett Packard 1090 HPLC, Phenomenex Ultracarb ODS 2 0 分析管柱，使用二極體陣列分光光度計於 2 1 5 毫微米下測量吸光度) 分析化合物濃度。如前文所述於 1 0、3 0、6 0、1 8 0 及 1, 2 0 0 分鐘下取樣，分析並計算化合物濃度。前述時間下於上清液中之化合物濃度個別為 9 6、1 2 1、1 1 8、1 2 5、及 4 0 微克 / 毫升。表 1 中實施例 7 列示組成及性能數據。觀察最高化合物濃度，1 2 5 微克 / 毫升，係為化合物之最高超飽和濃度，簡稱為 M S S C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

表 I

實施例 編號	藥物 編號	聚合物類型	藥物：聚 合物比例	噴霧器	分析方法	理論MSSC(μ ga/mL)	MSSC(μ ga/mL)	C_{80} (μ ga/mL)	C_{1200} (μ ga/mL)	C_{180} (μ ga/mL)
5	1	HPMCAS-MF	1:1	小型	注射器/濾器	500	120	117	14	120
6	1	HPMCAS-MF	1:1	小型	注射器/濾器	500	82	80	20	82
7	1	HPMCAS-MF	1:1	微型	離心	383	125	118	40	125
8	1	HPMCAS-MF	1:1	微型	注射器/濾器	500	120	116	100	120
9	1	HPMCAS-MF	1:0.5	小型	注射器/濾器	500	135	130	38	135
10	1	HPMCAS-MF	1:1	微型	注射器/濾器	500	117	115	36	115
11	1	HPMCAS-MF	1:2	微型	注射器/濾器	500	112	110	39	100
12	1	HPMCAS-MF	1:5	微型	注射器/濾器	500	108	96	96	95
13	1	HPMCAS-MF	1:9	微型	注射器/濾器	89	86	85	85	83
14	1	HPMCAS-MF	1:9	小型	注射器/濾器	545	520	520	520	399

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

實施例 4

化合物與聚合物之溶液係藉著將 200.0 克 [R - (R * , S *)] - 5 - 氯 - N - [2 - 羥基 - 3 - (甲氧基甲胺基) - 3 - 合氧基 - 1 - (苯甲基) 丙基] - 1 - H - 吡啶基 - 2 - 甲醯胺 (化合物 1) 及 1.8 克 H P M C A S - M F (S h i n E t s u , 含有 23.4 % 甲氧基 , 7.2 % 羥丙基 , 9.4 % 乙醯基 , 11.0 % 丁二醯基 , $MW = 8.0 * 10^4$, $Mn = 4.4 * 10^4$) 溶於 118 克 H P L C 級丙酮 (burdick & Jackson) 中而製造。該化合物 / 聚合物溶液隨後噴霧乾燥。

藉著將彼噴入圖 2 所示之噴霧乾燥裝置中而迅速移除溶劑, “微型”噴霧乾燥器。形成之物質係為乾燥白色實質非晶質粉末。

實施例 5 至 14

例示本發明之化合物 1 的噴霧乾燥分散物係如實施例 1 (小型噴霧乾燥器) 或實施例 4 (微型噴霧乾燥器) 般製造, 不同處係如表 1 所示。該分散物如表 1 所示地以描述於實施例 2 或實施例 3 之方法測試, 結果列於表 1 中。

對照例 C 1 至 C 4

化合物 1 之以下試驗係用以說明本發明分散物相對於化合物 1 習用形式之優越溶解度。溶解試驗係使用實施例 2 所述之注射器 / 濾器試驗使用四種物質進行: 1) 單獨

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

使用碾碎之結晶化合物 (實施例 C 1) , 2) 化合物 1 與 P V A P 之固體噴霧乾燥分散物 (實施例 C 2) , 3) 化合物 1 與 HPMCAS 之固體噴霧乾燥分散物 (實施例 C 3) 及 4) 化合物 1 與 P V P 之固體噴霧乾燥分散物 (實施例 C 4) 。每一種物質之組成及溶解試驗之結果皆列示於表 I I 中, 應與表 1 中之實施例 5 至 1 4 比較。所有 HPMCAS 分散物皆顯示大幅高於單獨使用結晶化合物 (1 0 微克 A / 毫升) 之溶解化合物濃度 (8 0 至 5 2 0 微克 A / 毫升) , 而即使於 1 2 0 0 分鐘後之化合物濃度仍為 2 0 至 5 2 0 微克 A / 毫升, 至少為平衡溶解度 (即 8 至 1 0 微克 A / 毫升) 之兩倍。此外, 已發現雖然包含非 HPMCAS 之基質聚合物 (P V P A 、 H P M C P 、 P V P) 之分散物顯示超飽和, 但該超飽和仍無法如 H P M C A S 般地保持 (C 1 2 0 0 值約等於平衡溶解度 (9 至 1 3 微克 A / 毫升) , 而 H P M C A S 分散物之 C 1 2 0 0 值一般為 4 0 至 5 2 0 微克 A / 毫升) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

表 II. 化合物 1 之 對 照 表

實施例 編號	化 合 物 編 號	聚 合 物 類 型	化 合 物 : 聚 合 物 比 例	噴 霧 器	溶 解 試 驗 方 法	理 論 MSSC	MSSC	C 9 0	C 1 2 0 0	C 1 8 0
						(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)
C1	1	NONE	1:0	碾製	注射器/濾器	98	10	10	9	8.5
C2	1	PVAP	1:1	小型	注射器/濾器	500	104	82	9	17
C3	1	HPMCP	1:1	小型	注射器/濾器	500	127	123	13	106
C4	1	PVP	1:1	小型	注射器/濾器	500	133	125	13	114

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

實施例 1 5

此實施例中，化合物 1 之固體非晶質分散物係使用相當大型之噴霧乾燥器製備，其於約 0.5 至 1.0 克／分鐘之速率下製造分散物。藉著將 6 克化合物 1 及 3 克 HPMCAS-MF 溶於 600 克丙酮中而製造化合物／聚合物溶液。該化合物／聚合物溶液置於加壓容器中，於控制速率下輸送該化合物／聚合物溶液於市售噴霧乾燥器。（供非水溶液進料噴霧乾燥器使用之 Mobile Minor Hi-Tec, NIRO A/S, Soburg, Denmark 製造）。

Niro 噴霧乾燥器係由裝置於乾燥槽頂部之霧化器所組成。該霧化器係為 2－流體噴嘴。霧化氣體係為輸送於噴嘴之氮，流速 180 克／分鐘。前述化合物／聚合物溶液於室溫下於 45 克／分鐘速率下輸送至噴嘴。乾燥氣體經由環繞該 2－流體噴嘴之內部導管輸送至乾燥槽。乾燥氣體係為加熱至 120℃ 之氮，於 1500 s／分鐘下輸送至乾燥槽。經噴霧乾燥之物質利用乾燥氣體離開該槽，經過輸送導管而進入旋風器。旋風器頂端係為廢氣排出口，使氮及蒸發之溶劑逸出。經噴霧乾燥之物質收集於罐中。該物質係為乾燥白色實質非晶質粉末。

此分散物係使用實施例 2 所描述之方法測試。此試驗中使用足量之分散物，使化合物 1 之理論最高濃度（若其完全溶解）為 500 微克 A／毫升。發現化合物 1 之最高濃度係為 137 微克 A／毫升。開始試驗後 90 分鐘，化合物 1 之濃度係為 130 微克 A／毫升，而於 1200 分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

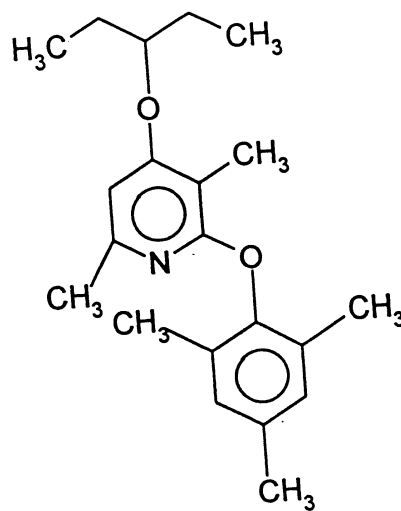
線

五、發明說明 (38)

鐘之濃度係為 22 微克 A / 毫升。此等結果與表 1 中實施例 9 比較，顯示於大型噴霧乾燥器製造之分散物與於“小型”噴霧乾燥器上製造者相同。

實施例 16 至 18

例示本發明而結構出示於下文之化合物 2，3，5-二甲基-4-(3'-戊氧基)-2-(2',4',6'-三甲基苯氧基)吡啶-1 的噴霧乾燥分散物係如實施例 1 (小型噴霧乾燥器) 所描述般地製造，不同處係列示於表 I I I。該分散物係使用實施例 3 所描述而記錄於表 I I I 之方法測試，結果列示於表 I I I。



化合物 2

五、發明說明 (39)

表 III

實施例	藥物	聚合物	藥物：聚	噴霧器	分析方法	理論MSSC(	MSSC(	C ₉₀ (μ ga/mL	C ₁₂₀₀ (μ ga/mL)	C ₁₈₀ (μ ga/mL)
編號	編號	類型	合物比例			μ ga/mL)	μ ga/mL)	)		
16	2	HPMCASHF	1:9	小型	離心	95	73	69	46	-
17	2	HPMCASHF	1:9	小型	離心	105	103	92	63	-
18	2	HPMCASNF	1:2	小型	離心	100	66	54	31	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

對照例 C 5 及 C 6

以下針對單獨使用或簡單地以手碾製（如實施例 2 所述）之結晶形式化合物 2 之測試係供作表 I I I 中實施例 1 6 至 1 8 比對。溶解試驗之物質的組成及結果係列示於表 I V 中。使用 HPMCAS 分散物達到大幅高於單獨使用或混合（但未分散）於 HPMCAS 中之結晶化合物之化合物濃度。證明該化合物應根據本發明於非晶質形式下分散於 HPMCAS 中，而非使用 HPMCAS 碾製該結晶化合物，以達到可保持長時間高度超飽和。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

表 IV.化 合 物 2 之 對 照 表

實施例	化合物	聚合物類型	化合物：聚	噴霧	溶解試驗	理論	MSSC	C9 0	C1 2 0 0	C 1 8 0
編號	編號		合物比例	器	方法	MSSC				
						(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)
C5	2	NONE	1:0	碾製	離心	100	18	18	13	-
C6	2	HPMCAS-MF	1:9	碾製	離心	85	12	12	-	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

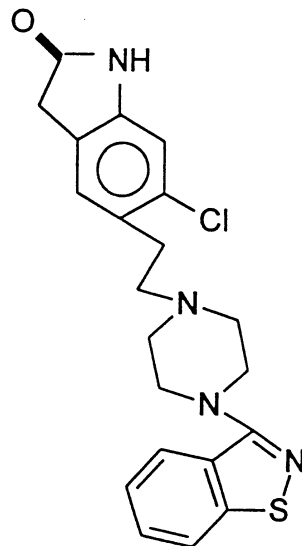
訂

線

五、發明說明 (42)

實施例 1 9 至 2 2

例示本發明之下式化合物 3，5 - (2 - (4 - (3 - 苯並異噻唑基) 六氫吡咩基) 乙基 - 6 - 氯羧基吡啶 (吉普瑞朵 (ziprasidone)) 之噴霧乾燥分散物係如實施例 1 (小型噴霧乾燥器) 所述般製造，不同處係描述於表 V。該分散物係使用實施例 3 所描述之方法測試，如表 V 所述，結果列示於表 V。



化合物 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

表 V

實施例 編號	藥物 編號	聚合物類型	藥物：聚 合物比例	噴霧器	分析方法	理論MSSC(μ ga/mL)	MSSC(μ ga/mL)	C ₈₀ (μ ga/mL)	C ₁₂₀₀ (μ ga/mL)	C ₁₈₀ (μ ga/mL)
19	3	HPMCAS-HF	1:9	小型	離心	189	98	59	-	-
20	3	HPMCAS-HF	1:5	小型	離心	162	101	40	11	-
21	3	HPMCAS-MF	1:9	小型	離心	176	138	7	4	-
22	3	HPMCAS-LF	1:9	小型	離心	151	105	12	12	-

* 藥物聚合物比例係以鹽酸鹽總重計

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

對照例 C 7 及 C 8

以下針對單獨使用或與 HPMCAS 碾製之結晶形式化合物 3 之測試係供作表 V 中實施例 1 9 至 2 2 比對。溶解試驗之物質的組成及結果係列示於表 V I 中。HPMCAS 分散物達到大幅高於單獨使用或使用 HPMCAS 以手碾製之結晶化合物之化合物濃度，證明本發明組成物之優越性能，及將該化合物分散於 HPMCAS 中之重要性。表 V 中之結果亦證明就化合物 3 之分散物而言，HPMCAS-HF 相對於 HPMCAS-MF 及 HPMCAS-LF 保持較高之化合物濃度（比較 C 9 0 值）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

表 VI.化 合 物 3 之 對 照 表

實施例 編號	化 合 物 編 號	聚 合 物 類 型	化 合 物 : 聚 合 物 比 例	噴 霧 器	溶 解 試 驗 方 法	理 論 MSSC	MSSC	C 9 0	C 1 2 0 0	C 1 8 0
						(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)
C7	3	無	1:0	碾製	離心	180	27	4	1	-
C8	3	HPMCAS-HF	1:5	碾製	離心	176	37	29	4	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

實施例 2 3

化合物 3 之分散物係藉著將 1 0 克化合物 3 及 9 0 克 HPMCAS-HF 溶於 2 4 0 0 克甲醇中而製造。此種化合物／聚合物溶液係使用實施例 1 5 所描述之 N i r o 噴霧乾燥器噴霧乾燥。該化合物／聚合物溶液於室溫下於 2 5 克／分鐘流速下輸送至 2 流體噴嘴。所有其他條件皆與實施例 1 5 相同。

此分散物係使用實施例 3 所描述之方法測試（“離心”法）。測試足量分散物，以使得若該化合物完全溶解時，化合物 3 濃度為 2 0 0 微克 A／毫升。發現最高化合物濃度（C m a x）係為 1 7 0 微克 A／毫升。於 9 0 分鐘及 1 2 0 0 分鐘後之化合物濃度個別為 6 0 微克 A／毫升及 3 2 微克 A／毫升。

實施例 2 4

如下比較本發明分散物（噴霧乾燥）之性能與習用藉緩緩蒸發溶劑所製造者之性能。本發明分散物（實施例 2 4）係使用 N i r o 噴霧乾燥器及實施例 2 3 所述方法，自 5 0 0 克包含 0 . 2 重量百分比之化合物 3 及 1 . 8 重量百分比之 HPMCAS-HF 於甲醇（U S P／N F 級）中之溶液製備。回收 5 . 8 克噴霧乾燥分散物。

對照例 C 9 及 C 1 0

如下製備習用分散物（實施例 C 9）。將組成同於實

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (47)

施例 2 4 所使用者之 1 0 0 克化合物／聚合物溶液置於 5 0 0 毫升圓底燒瓶中。於 4 0 ℃ 下於減壓下使用旋轉蒸發器自溶液移除溶劑。3 0 分鐘後，該物質顯然已乾燥，自燒瓶刮下彼物。習用分散物置於真空下歷經數小時以移除任何微量溶劑。回收 1 . 8 克習用分散物。

前述兩分散物（實施例 2 4 及實施例 C 9 ）及結晶化合物（對照例 C 1 0 ）係使用實施例 3 所描述之離心方法測試。此試驗之結果列示於表 V I I 中。藉噴霧乾燥製備之分散物之性能大幅優於藉習用旋轉蒸發所製備之分散物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

表 VII

實施例	化合物	聚合物	化合物：	乾燥	溶解試驗方	理論	C 3	C 1 0	C 2 0	C 4 0
編號	編號	類型	聚合物比	裝置	法	MSSC				
			例							
						(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ Ga/mL)
24	3	HPMCAS -HF	1:9	噴霧乾 燥器	離心	195	128	98	75	47
C9	3	HPMCAS -HF	1:9	旋轉蒸 發器	離心	204	0	0	0	3.9
C10	3	無	1:0	-	離心	180	27	22	19	7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

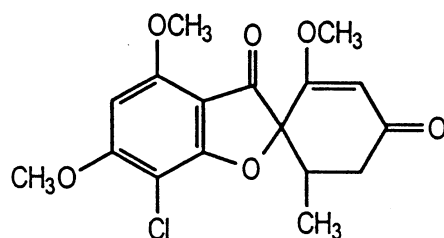
訂

線

五、發明說明 (49)

實施例 25 至 27

用以例示本發明而具下式之化合物 4，葛西弗唯 (griseofulvin) - 7 - 氯 - 4，6 - 二甲氧基香豆素 - 3 - 酮 - 2 - 螺 - 1' - (2' - 甲氧基 - 6' - 甲基環己 - 2' - 烯 - 4' - 酮) - 之噴霧乾燥分散物係如實施例 4 (微型噴霧乾燥器) 所描述般地製造，不同處係列示於表 V I I I。該分散物如實施例 2 而如表 V I I I 所描述般地測試，結果記錄於表 V I I I。



化合物 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

表 VIII

實施例	藥物	聚合物類型	藥物：聚	噴霧器	分析方法	理論MSSC(	MSSC(	C ₈₀	C ₁₂₀₀	C ₁₈₀
編號	編號		合物比例			μ ga/mL)	μ ga/mL)	(μ ga/mL)	(μ ga/mL)	(μ ga/mL)
25	4	HPMCAS-MF	1:9	微型	注射器/濾器	200	186	175	125	175
26	4	HPMCAS-MF	1:4	微型	注射器/濾器	200	175	165	-	160

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

對照例 C 1 1

此實施例顯示表 I X 中結晶形式之化合物 4 的溶解試驗結果，與表 V I I I 中之實施例 2 5 至 2 7 比較。使用 H P M C A S 分散物可達到大幅高於單獨使用結晶化合物之化合物濃度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

表 IX.化 合 物 1 之 對 照 表

實施例	化 合 物	聚合物類型	化 合 物 :	噴霧器	溶解試驗方	理論	MSSC	C 6 0	C 9 0	C 1 8 0
編號	物 編		聚合物比		法	MSSC				
	號		例			(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ Ga/mL)
C11	4	無	1:0	碾製	注射器/濾器	200	18	17	15	—

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

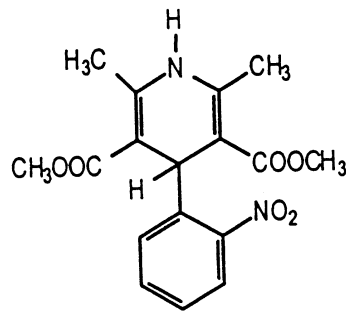
訂

線

五、發明說明 (53)

實施例 2 8

用以例示本發明而具下式之化合物 5，尼弗氏平 (nifedipine) - 1，4 - 二羥基 2，6 - 二甲基 - 4 - (2 - 羥基苯基) - 3，5 - 吡啶羧酸二甲酯 - 之噴霧乾燥分散物係如實施例 4 (微型噴霧乾燥器) 所描述般地製造，不同處係列示於表 X。該分散物如實施例 2 而如表 X 所描述般地測試，結果記錄於表 X。



化合物 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

表 X

實施例	藥物	聚合物類型	藥物：聚	噴霧器	分析方法	理論MSSC(	MSSC(	C ₈₀ (μ ga/mL	C ₁₂₀₀ (μ ga/mL)	C ₁₈₀ (μ ga/mL)
編號	編號		合物比例			μ ga/mL)	μ ga/mL)	)		
28	5	HPMCAS-MF	1:9	微型	注射器//濾器	100	105	90	88	95

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

對照例 C 1 2

此實施例顯示表 X I 中結晶形式之化合物 5 的溶解試驗結果，與表 X I 中之實施例 2 8 比較。使用 HPMCAS 分散物可達到大幅高於單獨使用結晶化合物之化合物濃度，而持續 1 2 0 0 分鐘。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

表 XI.化 合 物 5 之 對 照 表

實施例	化合物	聚合物	化合物：	噴霧器	溶解試驗方	理論	MSSC	C9 0	C1 2 0 0	C 1 8 0
編號	編號		聚合物比		法	MSSC				
			例				(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ Ga/mL)
C12	5	無	1:0	碾製	注射器/濾器	100	19	18	19	19

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

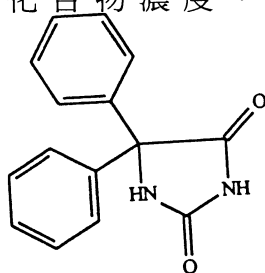
實施例 2 9 及對照例 C 1 3 及 C 1 4

下式化合物 6，5，5-二苯基內醯脲（吩尼托因（phenytoin））-與 HPMCAS 之本發明分散物（噴霧乾燥）與習用緩緩蒸發溶劑所製備者之性能的比較係如下進行。本發明分散物（實施例 2 9）係由 7 2 0 克藉著將 0 . 1 0 重量百分比之化合物 6（Aldrich）及 0 . 9 0 重量百分比之 HPMCAS-MF(Shin-Etsu) 溶於丙酮（H P L C 級）中所製備之化合物／聚合物溶液製備。該化合物／聚合物溶液係使用 N i r o 噴霧乾燥器及實施例 2 3 所描述之方法噴霧乾燥。回收 6 . 8 克噴霧乾燥分散物。

習用分散物（實施例 C 1 3）係自 9 0 克組成與實施例 2 9 所使用者相同之化合物／聚合物溶液使用對照例 C 9 所描述之方法製備，不同處係於 3 0 ℃ 下蒸發溶劑。3 0 分鐘後，該物質以固體殘渣形式塗覆於燒瓶表面上，自燒瓶刮下。回收 0 . 9 克產物。

前述兩分散物（實施例 2 9 及對照例 C 1 3）及結晶化合物（對照例 C 1 4）使用實施例 3 所描述之離心方法測試。試驗結果列示於表 X I I 中。

結果清楚顯示，於溶解之前 4 0 分鐘，本發明分散物達到大幅高於結晶化合物（對照例 C 1 4）或習用分散物（對照例 C 1 3）之化合物濃度。



化合物 6

五、發明說明 (58)

表 XII. 化合物 6 之 對 照 表

實施例 編號	化合 物編 號	聚合物類 型	化合物： 聚合物比 例	噴霧器	溶解試 驗方法	理論 MSSC	C 3	C 1 0	C 2 0	C 9 0	C 4 0
						(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/mL)	(μ gA/MI)	(μ Ga/mL)
29	6	HPMCAS -MF	1:9	Niro	離心	96	97	96	90	97	99
C13	6	HPMCAS -MF	1:9	旋轉蒸發 器	離心	103	23	43	58	78	90
C14	6	無	1:0		離心	100	14	20	28	34	50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

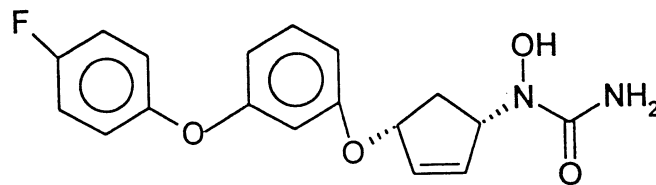
訂

線

五、發明說明 (59)

實施例 30 及對照例 C 15

例示本發明而具有以下結構之化合物 7，(+) - N - { 3 - [3 - (4 - 氟苯氧基) 苯基] - 2 - 環戊烯 - 1 - 基 } - N - 羥基尿之噴霧乾燥分散物係如實施例 1 (小型噴霧乾燥器) 般製造，不同處係列示於表 X I I I 中。該分散物及結晶化合物 7 (對照例 C 15) 以實施例 3 所描述而記錄於表 X I I I 中之方法測試，結果列示於表 X I I I 中。發現分散物之化合物 7 濃度遠高於結晶化合物。



化合物 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

表 XIII

實施例	藥物	聚合物類型	藥物：聚	噴霧器	分析方法	理論MSSC(	MSSC(	C ₈₀ (μ ga/mL	C ₁₂₀₀ (μ ga/mL)	C ₁₈₀ (μ ga/mL)
編號	編號		合物比例			μ ga/mL)	μ ga/mL)	)		
30	7	HPMCAS-HF	1:9	小型	離心	1045	550	320	220	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

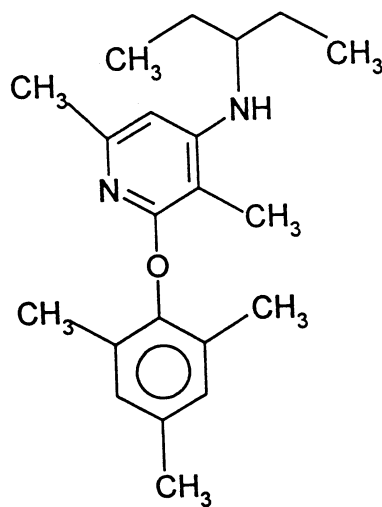
訂

線

五、發明說明 (61)

實施例 3 1 及對照例 C 1 6

例示本發明而具有以下結構之化合物 8，〔3，6-二甲基-2-(2，4，6-三甲基苯氧基)-吡啶-4-基〕-(1-乙基丙基)胺，之噴霧乾燥分散物係如實施例 1 (小型噴霧乾燥器) 般製造，不同處係列示於表 X I V 中。該分散物及結晶化合物 8 (對照例 C 1 6) 以實施例 3 所描述而記錄於表 X I V 中之方法測試，結果列示於表 X I V 中。發現分散物之化合物 8 濃度遠高於結晶化合物。



化合物 8

五、發明說明 (62)

表 XIV

實施例	藥物	聚合物類型	藥物：聚	噴霧器	分析方法	理論MSSC(	MSSC(	C ₈₀ (μ ga/mL	C ₁₂₀₀ (μ ga/mL)	C ₁₈₀ (μ ga/mL)
編號	編號		合物比例			μ ga/mL)	μ ga/mL)	)		
31	8	HPMCAS-LF	1:2	小型	離心	477	467	405	167	-
C16	8	無	1:0	-	離心	500	22	22	22	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

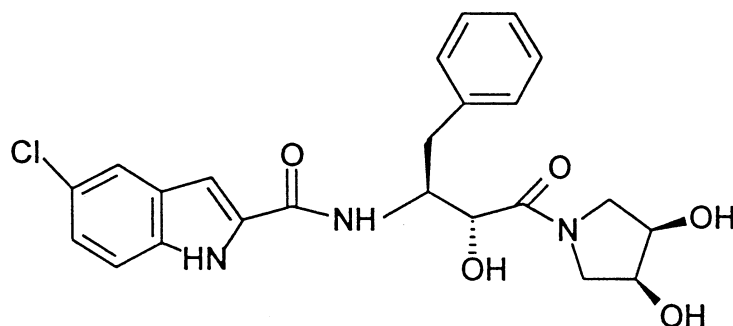
訂

線

五、發明說明 (63)

實施例 3 2 及對照例 C 1 7

例示本發明而具有以下結構之化合物 9，1 H - 吡啶 - 2 - 甲醯胺，5 - 氯 - N - [3 - (3，4 - 二羥基 - 1 - 吡咯啉基) - 2 - 羥基 - 3 - 合氧基 - 1 - (苯基甲基) 丙基] - ， [R - [R*，S* - (順)]] - ，之噴霧乾燥分散物係如實施例 1 (小型噴霧乾燥器) 般製造，不同處係列示於表 X V 中。該分散物及結晶化合物 9 (對照例 C 1 7) 以實施例 3 所描述而記錄於表 X V 中之方法測試，結果列示於表 X V 中。發現分散物之化合物 9 濃度遠高於結晶化合物。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (64)

表 XV

實施例	藥物	聚合物類型	藥物：聚	噴霧器	分析方法	理論MSSC(	MSSC(	C ₈₀ (μ gA/	C ₁₂₀₀ (μ gA/mL
編號	編號		合物比例			μ gA/mL)	μ gA/mL)	mL)	)
32	9	HPMCAS-MF	1:1	小型	離心	515	515	475	515
C17	9	無	1:0	-	離心	500	194	158	194

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (65)

實施例 3 3

此實施例係說明化合物 1 與 HPMCAS 之噴霧乾燥分散物，其經口用藥於小獵犬時，產生較給用結晶化合物 1 之含水懸浮液以所得之全身化合物濃度 (C_{max} 及 AUC)。經口給用以下調配物：

調配物 A：結晶化合物 1 於 0.5% 甲基纖維素中之含水懸浮液。於 2 毫升/公斤下給用 5 毫克 A / 公斤。

調配物 B：化合物 1 於聚乙二醇 - 400 (PEG - 400) 中之 10 毫克 A / 毫升溶液。於 1 毫升/公斤下給用 10 毫克 / 公斤。

調配物 C：1 : 1 (w / w) 化合物 1 /HPMCAS 噴霧乾燥分散物於 2% 聚花楸酸酯 - 80 中之含水懸浮液。於 2 毫升/公斤下給用 3.7 毫克 A / 公斤。

調配物 D：含有 53.1 毫克 A 之 1 : 1 (w / w) 化合物 1 /HPMCAS 噴霧乾燥分散形式之化合物 1 的膠囊 (尺寸 # 2)。該膠囊充組成物係列示於表 X V I 中。

調配物 E：含有 200 毫克 A 之 2 : 1 (w / w) 化合物 1 /HPMCAS 噴霧乾燥分散形式之化合物 1 的膠囊 (尺寸 # 0)。該膠囊充組成物係列示於表 X V I 中。

調配物 F：含有 200 毫克 A 之 2 : 1 (w / w) 化合物 1 /HPMCAS 噴霧乾燥分散形式之化合物 1 的膠囊 (尺寸 # 0)。該膠囊充組成物係列示於表 X V I 中。

於隔夜斷食或餵食包含 14 克乾燥狗食、8 克橄欖油、及 50 毫升水之食物之犬體內用藥。用藥前及用藥後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (66)

0 . 1 7 , 0 . 5 , 1 , 2 , 4 , 7 , 1 0 , 2 4 , 3 2
及 4 8 小時收集頸靜脈之血液 (3 毫升) 。

於 1 0 0 微升血漿試樣中添加 5 毫升甲基第三丁基醚
(M T B E) 及 1 毫升 5 0 0 m M 碳酸鈉緩衝劑 (p H 9)
) , 試樣迴盪 1 分鐘 , 之後離心 5 分鐘。試樣之含水部分
於乾冰 / 丙酮浴中冷凍 , 傾除 M T B E 層 , 於 5 5 ° C 迴盪
蒸發器中蒸發。試樣使用包含 4 5 % 乙腈、5 5 % 之 5 0
m M N a H ₂ P O ₄ / 3 0 m M 三乙胺 (p H 3) 之移動
相復原。以 H P L C 進行分析 , 使用 Waters Nova-Pak C -
1 8 管柱 (3 . 9 毫米 x 1 5 0 毫米) , C 1 8 / 5 u 導
管 , 溫度 2 6 ° C , 流速 1 毫升 / 分鐘。使用螢光偵測 (激
發波長 2 9 0 毫微米 ; 放射波長 3 4 8 毫微米) 。

藥學動力學數據係列示於表 X V I I 中。C m a x 係
為最高實驗血漿化合物 1 濃度 , 相對於給用各調配物之犬
隻數目平均。A U C 0 - ∞ 係為血漿化合物 1 濃度相對於
時間之曲線下方的平均面積。

此等數據證明噴霧乾燥之化合物 1 /HPMCAS 分散物經
口用藥於小獵犬時 , 產生較給用結晶化合物 1 之含水懸浮
液高之全身化合物 1 濃度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

表 XVI

成分	調配物 D	調配物 E	調配物 F
化合物 1/HPM CAS(1:1, w/w)	44 %	--	--
化合物 1/HPM CAS(2:1, w/w)	--	60 %	50 %
乳糖，快速 流動	22 %	15 %	10.8 %
微晶纖維素 ¹	18.8 %	15 %	32.2 %
澱粉鈉	8 %	7 %	5 %
羥基乙酸鹽 ²			
硫酸十二酯 鈉	2 %	2 %	1 %
硬脂酸鎂	1 %	1 %	1 %

¹ Avicel-102®² Explotab®

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

表 XVII 經口給用化合物 1 調配物後之犬藥學動力學。除非另有陳述，否則犬隻係處於斷食狀態。

調配物	劑量 ¹	n ²	C _{max} (uM)	AUC _{0-∞} (uMxhr/ml)	生物利用性 %
A	5 毫克 A/ 公斤	2	0.3	1.3	2.0
B	10 毫克 A/ 公斤	4	11.8	92.9	72.5
C	3.7 毫克 A /公斤	4	4.9	17.1	35.0
D	53.1 毫克 A/公斤	3	3.3	15.8	31.0
E	200 毫克 A/公斤	4	9.1	76.3	33.4
F	200 毫克 A/公斤	4	9.0	82.4	45.6
E(進食)	200 毫克 A/公斤	4	7.6	182.5	109.5

¹ 用於對照，此項研究中所使用之小獵犬平均重量約為 10 公斤。

² 研究之犬隻數目。

³ 相對於給予個別群犬隻之 10 毫克 A/公斤靜脈內劑量。

實施例 3 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (69)

此實施例係說明將吉普瑞朵(ziprasidone)/HPMCAS噴霧乾燥分散物給予犬隻時，產生較給予結晶吉普瑞朵(ziprasidone)時高之全身吉普瑞朵(ziprasidone)濃度。全身濃度係以血漿吉普瑞朵(ziprasidone)濃度相對於時間曲線下之面積 (A U C) 測定。

於隔夜斷食後，五隻小獵犬根據以下方式給用 20 毫克 A 吉普瑞朵 (ziprasidone) ， (a) 含有 9 : 1 HPMCAS-MF/吉普瑞朵(ziprasidone)噴霧乾燥分散物之膠囊，或(b)含有結晶吉普瑞朵(ziprasidone)粉末調配物 (30 . 2 % 吉普瑞朵 (ziprasidone) 鹽酸鹽，58 . 6 % 水合乳糖，10 % 預先膠凝之澱粉，1 . 25 % 硬脂酸鎂) 之膠囊。給用膠囊後，犬隻灌食 50 毫升水。用藥後 8 小時方給予水及食物。

於用藥前、用藥後 0 . 5 、 1 、 1 . 5 、 2 、 3 、 4 、 6 、 及 8 小時取得血液試樣，取出血漿。使用 H P L C 檢定吉普瑞朵 (ziprasidone) 濃度。移動相係由 40 / 60 N a H 2 P O 4 水溶液 / 乙腈所組成，管柱係為 C N - Chromega管柱，5 u，C N + N P，25 厘米 x 4 . 6 毫米 (ES Industries) 。流速係為 1 . 5 毫升 / 分鐘，而於 315 毫微米下偵測。

就含有結晶吉普瑞朵 (ziprasidone) 之膠囊而言，實驗之平均 A U C (0 - i n f) 係為 561 . 6 ngxhr/ml。就含有吉普瑞朵(ziprasidone)/HPMCAS分散物之膠囊而言，平均 A U C 係為 1056 ngxhr/ml。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 具有增進之生物可利用性的固態藥學分散物)

一種噴霧乾燥之固體分散物，其包含有幾乎不可溶之藥物及羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯(HPMCAS)，於使用環境下增加水溶性及/或生物可利用性。

英文發明摘要(發明之名稱： Solid Pharmaceutical Dispersions with enhanced bioavailability)

Spray dried solid dispersions comprising a sparingly soluble drug and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) provide increased aqueous solubility and/or bioavailability in a use environment.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

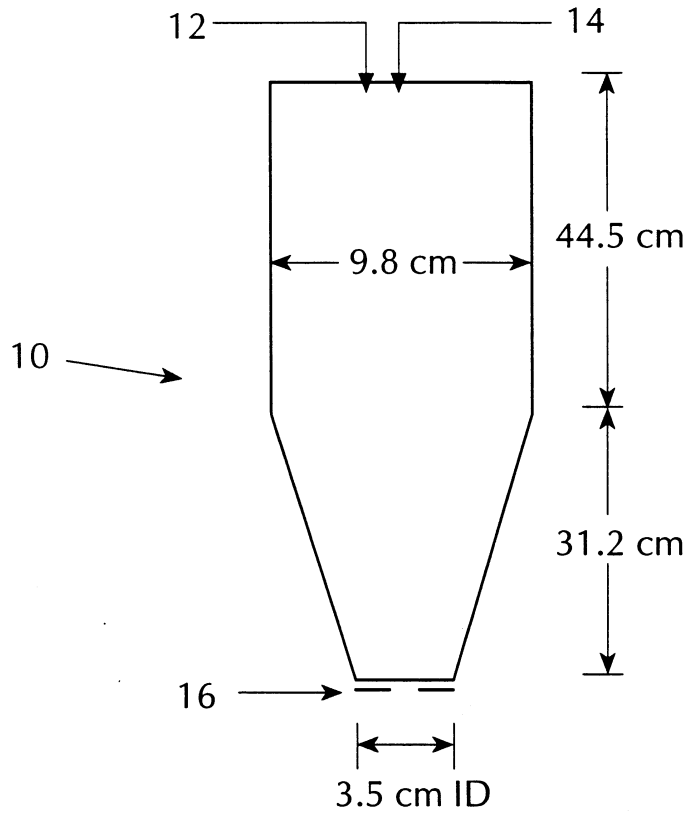


圖 1.

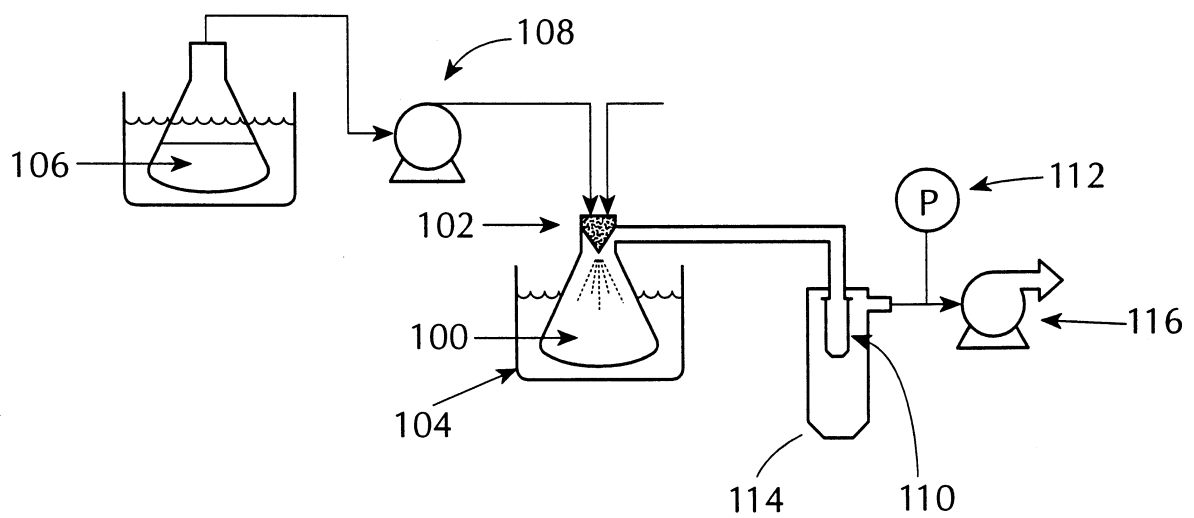


圖 2.

五、發明說明 (17)

分比、及 3 至 20 重量百分比為佳。或 H P M C A S 可輕易購自數個供應商。

H P M C A S 相對於本發明分散物中藥物含量之含量可自藥物：聚合物重量比 1 比 0.2 至 1 比 100 而大幅變化。然而，大部分情況下，藥物相對於聚合物比例以高於 1 比 20 而低於 1 比 0.4 為佳。產生令人滿意之藥物：聚合物最低比例根據藥物之不同而不同，而根據下文所描述之體外溶解試驗決定。

雖然本發明固體非晶質組成物中所含之關鍵成分僅有欲輸送之藥物及 HPMCAS，但分散物中可包含其他成分且較佳。例如，含有 HPMCAS 之分散物中可包含可於 1.0 及 8.0 PH 範圍中之至少一部分中溶解於水溶液中而非 HPMCAS 之聚合物。例如，已發現可形成藥物與習用基質物質諸如 P V P、H P C、或 H P M C 之非晶質分散物，之後使用 HPMCAS 碾製，就某些藥物而言，其相對於不含 HPMCAS 之相同分散物具有優越之性能。此情況下，不論該藥物係為結晶或非晶質，HPMCAS 顯然皆可具有抑制藥物自超飽和溶液沉澱或結晶之主要優點。本發明包括一個較佳具體實例，其係藥物、HPMCAS、及一或多種其他聚合物皆共同噴霧乾燥之分散物，其中藥物及 HPMCAS 佔該分散物之不高於 75%。

另一種可用為本發明分散物成分之賦形劑係為界面活性劑諸如脂肪酸及磺酸烷酯；市售界面活性劑諸如以下商標所販售者，氯化苯乙鎗 (Hyamine®1622, Lonza, Inc.,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件 2 A : 第 8 7 1 1 3 0 5 8 號 專 利 申 請 案 (修正後無劃線)

中文申請專利範圍替換本

修正
補充

本 92 年 5 月 20 日

民國 92 年 5 月 20 日 修正

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1 . 一種包含噴霧乾燥固體分散物之組成物，該分散物為均勻的；包含難溶於水之藥物（該藥物具有高於 1 0 0 m L 之劑量對水溶液溶解度比例）及經丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯（HPMCAS）；該分散物於使用環境下提供相對於包含等量未分散藥物之對照組成物高出至少 1 . 5 倍數之最高藥物濃度；且該分散物具有 1 比 0 . 2 至 1 比 1 0 0 之藥物：聚合物的重量比例。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該藥物於未分散時係為結晶。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該藥物於未分散時係為非晶質。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該使用環境係為腸胃道。

5 . 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該使用環境係為 M F D（斷食之十二指腸模式）。

6 . 一種包含噴霧乾燥固體分散物之組成物，該分散物為均勻的；包含難溶於水之藥物（該藥物具有高於 1 0 0 m L 之劑量對水溶液溶解度比例）及 HPMCAS；該分散物於 M F D 液中具有相對於包含等量未分散藥物之對照組成物之平衡濃度高出至少 1 . 5 倍數之最高超飽和濃

訂

備

六、申請專利範圍

度；且該分散物具有 1 比 0 . 2 至 1 比 1 0 0 之藥物：聚合物的重量比例。

7 . 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中該藥物於未分散時係為結晶。

8 . 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中該藥物於未分散時係為非晶質。

9 . 一種包含噴霧乾燥固體分散物之組成物，該分散物為均勻的；包含難溶於水之藥物（該藥物具有高於 1 0 0 m L 之劑量對水溶液溶解度比例）及 HPMCAS；該分散物於體內提供相對於包含等量未分散藥物之對照組成物高出至少 1 . 2 5 倍數之最高觀察血液藥物濃度（C m a x）；且該分散物具有 1 比 0 . 2 至 1 比 1 0 0 之藥物：聚合物的重量比例。

1 0 . 如申請專利範圍第 9 項之組成物，其中該藥物於未分散時係為結晶。

1 1 . 如申請專利範圍第 9 項之組成物，其中該藥物於未分散時係為非晶質。

1 2 . 一種包含噴霧乾燥固體分散物之組成物，該分散物為均勻的；包含難溶於水之藥物（該藥物具有高於 1 0 0 m L 之劑量對水溶液溶解度比例）及 HPMCAS，該分散物於體內提供相對於包含等量未分散藥物之對照組成物高出至少 1 . 2 5 倍數之曲線下之面積（A U C，其為相對於時間橫座標延著縱座標描繪血清或血漿濃度所得曲線下之面積）；且該分散物具有 1 比 0 . 2 至 1 比 1 0 0

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

備

六、申請專利範圍

之藥物：聚合物的重量比例。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 2 項之組成物，其中該藥物於未分散時係為結晶。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 2 項之組成物，其中該藥物於未分散時係為非晶質。

1 5 . 一種製造噴霧乾燥固體分散物之方法，其包括
A、形成包含 (i) HPMCAS、(i i) 難溶於水之藥物、及 (i i i) 同時可溶解 (i) 及 (i i) 之溶劑之溶液；及

B、將該溶液噴霧乾燥，而形成平均直徑小於 1 0 0 微米之噴霧乾燥粒子。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 5 項之方法，其中藥物於該溶劑中之濃度係低於 2 0 克 / 1 0 0 克溶劑。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 5 項之方法，其中該噴霧乾燥係於使液滴於少於 2 0 秒時間內乾燥之條件下進行。

1 8 . 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該藥物於 M F D 中之濃度於達到最高超飽和濃度之時間後之 1.5 分鐘內不低於該最高超飽和濃度之 2 5 %。

1 9 . 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該分散物係為直徑不小於 1 0 0 微米之粒子形式。

2 0 . 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中該分散物係為直徑不小於 1 0 0 微米之粒子形式。

2 1 . 如申請專利範圍第 9 項之組成物，其中該分散物係為直徑不小於 1 0 0 微米之粒子形式。

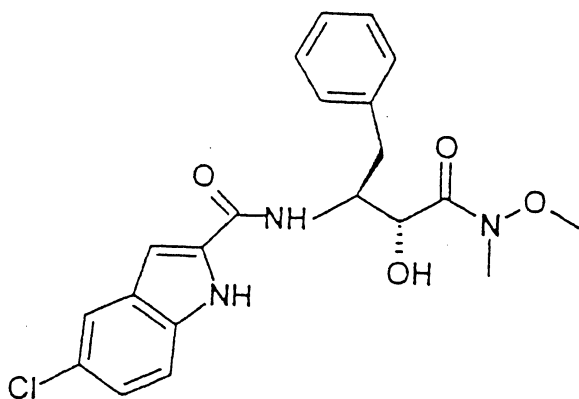
六、申請專利範圍

2 2 . 如申請專利範圍第 1 2 項之組成物，其中該分散物係為直徑不小於 1 0 0 微米之粒子形式。

2 3 . 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該藥物相對於 H P M C A S 之重量比係由 1 / 0 . 2 至 1 / 1 0 0 。

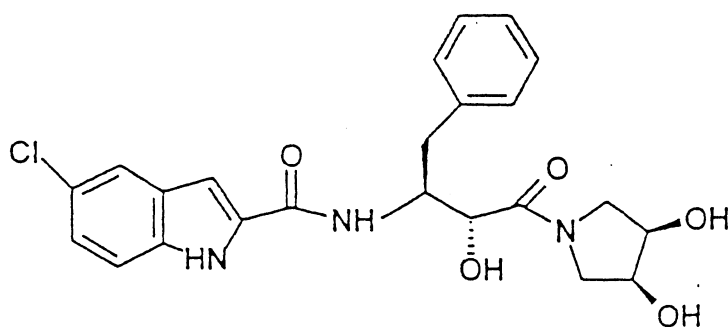
2 4 . 如申請專利範圍第 1 、 6 、 9 、 或 1 2 項之組成物，其中該化合物係為肝糖磷解酶抑制劑。

2 5 、 如申請專利範圍第 1 、 6 、 9 、 或 1 2 項之組成物，其中該化合物係為



或其藥學上可接受之鹽。

2 6 . 如申請專利範圍第 1 、 6 、 9 、 或 1 2 項之組成物，其中該化合物係為



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

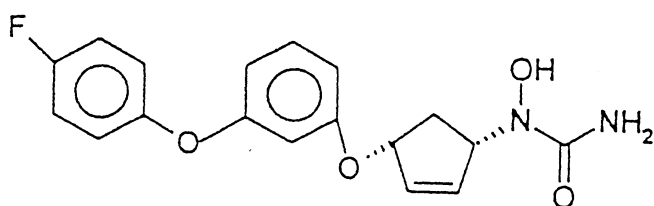
線

六、申請專利範圍

或其藥學上可接受之鹽。

27. 如申請專利範圍第1、6、9、或12項之組成物，其中該化合物係為5-脂肪氧合酶抑制劑。

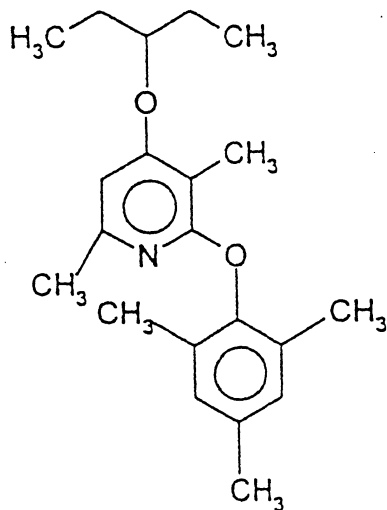
28. 如申請專利範圍第1、6、9、或12項之組成物，其中該化合物係為



或其藥學上可接受之鹽。

29. 如申請專利範圍第1、6、9、或12項之組成物，其中該化合物係為CRH（促腎上腺皮質素釋放之激素）抑制劑。

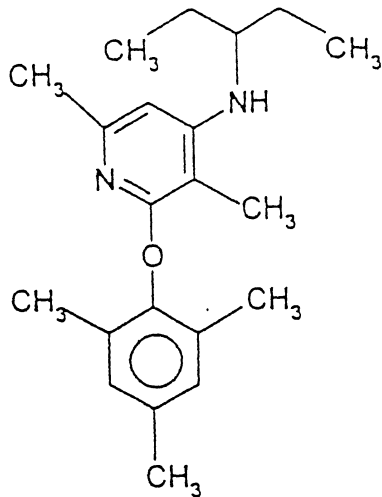
30. 如申請專利範圍第1、6、9、或12項之組成物，其中該化合物係為



六、申請專利範圍

或其藥學上可接受之鹽。

3 1、如申請專利範圍第 1、6、9、或 1 2 項之組成物，其中該化合物係為



或其藥學上可接受之鹽。

3 2、如申請專利範圍第 1、6、9、或 1 2 項之組成物，其中該化合物係為抗精神病劑。

3 3、如申請專利範圍第 1、6、9、或 1 2 項之組成物，其中該化合物係為吉普瑞朵 (ziprasidone)。

3 4、如申請專利範圍第 1、6、9、或 1 2 項之組成物，其中該化合物係選自葛西弗唯 (griseofulvin)、尼弗氏平 (nifedipine) 及吩尼托因 (phenytoin)。