

公 告 本

修正
補充 本89年6月4日

申請日期	86.02.27
案 號	86102425
類 別	A61K 9/22

A4
C4

491711

中文說明書修正頁(89年6月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含咪唑拉斯汀(MIZOLASTINE)之持續釋放醫藥調配物
	英 文	"SUSTAINED-RELEASE PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING MIZOLASTINE"
二、發明 創作人	姓 名	1. 瑪莉翁 查略特 2. G. A. 李維斯 3. 傑恩 蒙特爾
	國 籍	1. 3. 法國 2. 英國
	住、居所	1. 法國拉維爾杜波斯市耐弗利爾路22號 2. 法國多丹市巴黎道39號 3. 法國查托市瓦沙隆路3號
三、申請人	姓 名 (名稱)	法商沙諾費-辛芷拉保公司
	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國巴黎市第174大道
	代 表 人 姓 名	伊莉莎貝絲·梭特-萊麥特

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：	A6
大類：	B6
IPC分類：	

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權
 法 1996.03.04 9602662

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)

本發明係關於新穎的持續釋放醫藥調配物，其包含 2-[[1-[1-[(4-氟苯基)甲基]-1H-苯並咪唑-2-基]哌啶-4-基]甲基胺基]-嘧啶-4-醇或 2-[[1-[1-[(4-氟苯基)甲基]-1H-苯並咪唑-2-基]哌啶-4-基]甲基胺基]-嘧啶-4(1H)-酮，或咪唑拉斯汀，作為活性主成分。

咪唑拉斯汀見述於歐洲專利 EP 0,217,700。

咪唑拉斯汀在試管內及活體內皆會與 H₁ 組織胺受體相結合並抑制肥大細胞之去粒化作用。其因此可被使用於呼吸性，皮膚性或眼睛過敏及許多過敏性表現之治療。

口服施用含咪唑拉斯汀之持續釋放調配物時，不想要的鎮靜效果曾被觀察到，其與血漿中存在高峰量有關。

必然地，有需要找到用於口服施用之調配物，其具有使獲得血漿中低峰量而不降低生物可利用性成為可能之活性主成分釋出樣態。

本案申請人之公司已將其對此類調配物之研究建立於咪唑拉斯汀溶解動力學之研究。此理由為咪唑拉斯汀是一弱鹼 (pK 5.6)，其鮮少地溶解於水中 (中性 pH 下 13 毫克/升) 但在酸性 pH 下更具溶解性 (pH 3 下 11 克/升)；第一層明膠膠囊於溶解介質中 pH 2 下 30 分鐘期間釋出 100% 的咪唑拉斯汀而在 pH 6.8 下僅有 40% 被溶解。

此外，咪唑拉斯汀自依據本發明之持續釋放醫藥形式的釋出不需要受到胃腸道中 pH 差異之影響。

本發明之目的意欲提出含咪唑拉斯汀之調配物，其溶解樣態如下所述：

五、發明說明(2)

修正
本88年(4月23)日
補充

- 於1小時中約30至70%的咪唑拉斯汀被溶解，
- 於3至5小時中100%的咪唑拉斯汀被溶解，及
- pH-非依賴性樣態。

本案申請人之公司已呈現包含持續釋放錠劑所形成之核心的錠劑為完全合適的，其含有咪唑拉斯汀與一脂肪基質以及一有機酸一起組合，該錠劑被包覆以防止產物被光線降解。

依據本發明之錠劑包含自1毫克至25毫克之咪唑拉斯汀。這些劑量相當於自0.5%至12%重量百分比之咪唑拉斯汀的濃度。

脂肪基質係利用經氫化蓖麻油或利用經氫化卵磷脂或如二十二烷酸之長鏈脂肪酸(例如， C_{12} - C_{28} 長鏈脂肪酸)，或經如 C_8 - C_{18} 脂肪酸之中長鏈脂肪酸酯化之三酸甘油酯加以製造。

該有機酸係具大於或等於2之pKa值且係選擇自外消旋物或異構物形式之馬來酸，酒石酸，蘋果酸，富馬酸，乳酸，檸檬酸，己二酸及丁二酸。

依據本發明，特別佳之酸為L-酒石酸。

咪唑拉斯汀與有機酸間的重量比例應介於0.3及1。L-酒石酸來說，此比例等於0.5為較佳。

錠劑係經由使用活性主成分，構成脂肪基質之因子，有機酸及其它賦形劑，例如，乳糖，甘露醇糖與蔗糖或相似的糖-醇類，微晶纖維素，澱粉，磷酸鈣及硫酸鈣，聚烯吡酮，及經取代之纖維素，例如羥基丙基纖維素，羥基丙基甲基纖維素或甲基纖維素，之粒化作用而加以製

五、發明說明(3)

備。

粒化作用可在濕潤期施行，例如水或酒精存在下，或可經由融合或經由壓緊加以施行。粒化步驟可選擇性地加以省略且錠劑可經由咪唑拉斯汀與賦形劑類混合物之直接壓片而進行製備。

無水膠態矽與硬脂酸鎂被加至所得到之顆粒且混合物進行壓片。錠劑接著利用具有流化氣床之機器中或包覆渦輪中之包覆溶液加以噴灑而被覆蓋上一包覆性薄膜。

以下說明本發明而不限制它之實施例為：

錠劑

	%(重量)
咪唑拉斯汀	4.8
氫化蓖麻油	12.0
乳糖	60.0
微晶纖維素	9.6
L-酒石酸	9.6
聚烯吡酮	2.9
無水膠態矽	0.2
硬脂酸鎂	0.9
純化水	Q.S.
總量	100.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

包 覆 物

甲基羥基丙基纖維素	74.0
二氧化鈦(E171)	18.5
丙二醇	7.5
純化水	Q.S.
總量	100.0

利用依據本發明之調配物所得到之溶解樣態呈現於圖1中。

此樣態得到約50%產物於1小時內溶解，100%產物於3至5小時內溶解，且其不依賴於pH值。

利用與本發明相同但不含有L-酒石酸之調配物所得到之溶解樣態呈現於圖2中。

依據本發明含10毫克咪唑拉斯汀之醫藥形式的血漿動力學在一名經過單一口服施用後之健康自願者中進行研究，其與含10毫克咪唑拉斯汀之標準立即釋出明膠膠囊作比較。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(5)

表 1

調配物	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	t1/2β (h)	AUC(0-∞) (ng·ml ⁻¹ ·h)	Frel
明膠膠布	0.9	398.4±22.7	14.8±1.5	1481±96	
最小-最大	0.5-1.5	202-529	6.7±33.1	1092-2717	
錠劑	1.4	234.2±13.7	14.5±1.2	1406.1±119	0.962
最小-最大	0.5-2.5	154-393	6.7-26.4	775-2458	
統計學比較	NS	p<0.001	NS	NS	NS

五、發明說明(6)

表1呈現分別利用每種調配物所得到之動力參數而圖3呈現血漿動力學之曲線；利用依據本發明之醫藥形式所得到的血漿動力學使得防止血漿中出現任何高峰不失去生物可利用性成爲可能。

依據本發明之醫藥形式的血漿動力學亦進行研究，其與不含L-酒石酸之相同調配物作比較。

此研究係在經過單一口服施用依據本發明含10毫克咪唑拉斯汀之錠劑或不含L-酒石酸之相同錠劑後的十二名健康自願者中進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(7)

表 2

調配物	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t1/2β (h)	AUC(0-t) ng·ml ⁻¹ ·h	AUC(0-∞) ng·ml ⁻¹ ·h	Frel
含L-酒石酸	1.00	243.74±12.7	13.14±1.2	1347±117	1444±125	
最小-最大	0.75-2.5	166.5-314.1	5.94±19.4	734-1878	773-2011	
不含L-酒石酸	0.75	147.04±28.8	12.94±1.1	601±134	635±139	0.43±0.08
最小-最大	0.5-2.5	4.5-285.4	5.1-17.6	27-1347	38-1397	0.03-0.87
統計學比較	NS	p<0.05	NS	p<0.01	p<0.01	

五、發明說明 (8)

表2顯示不含L-酒石酸之調配物的生物可利用性僅代表依據本發明含L-酒石酸之調配物所觀察到的43%。含L-酒石酸之調配物的Cmax及AUC值(0-∞)分別為不含任何L-酒石酸之調配物的1.5及2倍高。

此外，對於含L-酒石酸之調配物，最小-最大變異指數遠為較低，其顯示釋出時更大的一致性。

全部結果顯示依據本發明之調配物具有：

- pH-非依賴性溶解樣態，
- 防止血漿中出現任何高峰之活體內釋出，
- 相對於立即釋出調配物並未減少之生物可利用性，
- 較低變異性之血漿動力學結果。

圖式簡單說明

圖1顯示依本發明之調配物所得到之溶解曲線。

圖2顯示利用與本發明相同但不含有L-酒石酸之調配物所得到之溶解曲線。

圖3呈現分別利用各調配物所得到之血漿動力學之曲線。

四、中文發明摘要(發明之名稱： 含咪唑拉斯汀(MIZOLASTINE)之
持續釋放醫藥調配物)

含咪唑拉斯汀之持續釋放醫藥調配物，其特徵在於其包含由持續釋放錠劑所形成之核心，其含有咪唑拉斯汀與脂肪基質以及具有低pK值之酸一起組合，該錠劑係經塗覆。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱： "SUSTAINED-RELEASE PHARMACEUTICAL)
FORMULATIONS CONTAINING
MIZOLASTINE"

Sustained-release pharmaceutical formulation containing mizolastine, characterized in that it contains a core formed of a sustained-release tablet containing mizolastine combined with a fatty matrix and with an acid of low pK, the said tablet being coated.

訂

線

六、申請專利範圍
公告本修正
補充
本 91 年 2 月 6 日

1. 一種 pH 非依賴性的含咪唑拉斯汀之持續釋放醫藥組合物，其特徵在於其包含由持續釋放錠劑所形成之核心，其含咪唑拉斯汀與脂肪基質以及有機酸一起組合，該錠劑係經塗覆，脂肪基質係選自氫化蓖麻油、氫化卵磷脂、長鏈脂肪酸及利用一、二或三種中等鏈脂肪酸所酯化之三酸甘油酯所組成之群，有機酸係選自呈外消旋物或異構物形式之馬來酸、酒石酸、蘋果酸、富馬酸、乳酸、檸檬酸、己二酸及丁二酸，其中該錠劑含 0.5 至 12 重量百分比之咪唑拉斯汀，及咪唑拉斯汀與有機酸之重量比例為 0.3 及 1 之間。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之持續釋放醫藥組合物，其特徵在於咪唑拉斯汀與有機酸的重量比例介於 0.3 與 1 之間。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之持續釋放醫藥組合物，其特徵在於脂肪基質係利用氫化蓖麻油或利用氫化卵磷脂或長鏈脂肪酸或利用中等鏈脂肪酸所酯化之三酸甘油酯製成。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之持續釋放醫藥組合物，其特徵在於有機酸係選自呈外消旋物或異構物形式之馬來酸、酒石酸、蘋果酸、富馬酸、乳酸、檸檬酸、己二酸及丁二酸。
5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之持續釋放醫藥組合物，

六、申請專利範圍

其特徵在於有機酸為L-酒石酸。

6. 根據申請專利範圍第5項之持續釋放醫藥組合物，其特徵在於咪唑拉斯汀與L-酒石酸間之比例為0.5。
7. 根據申請專利範圍第1或2項之持續釋放醫藥組合物，其特徵在於其包含1至25毫克之咪唑拉斯汀。

公告本

圖 1

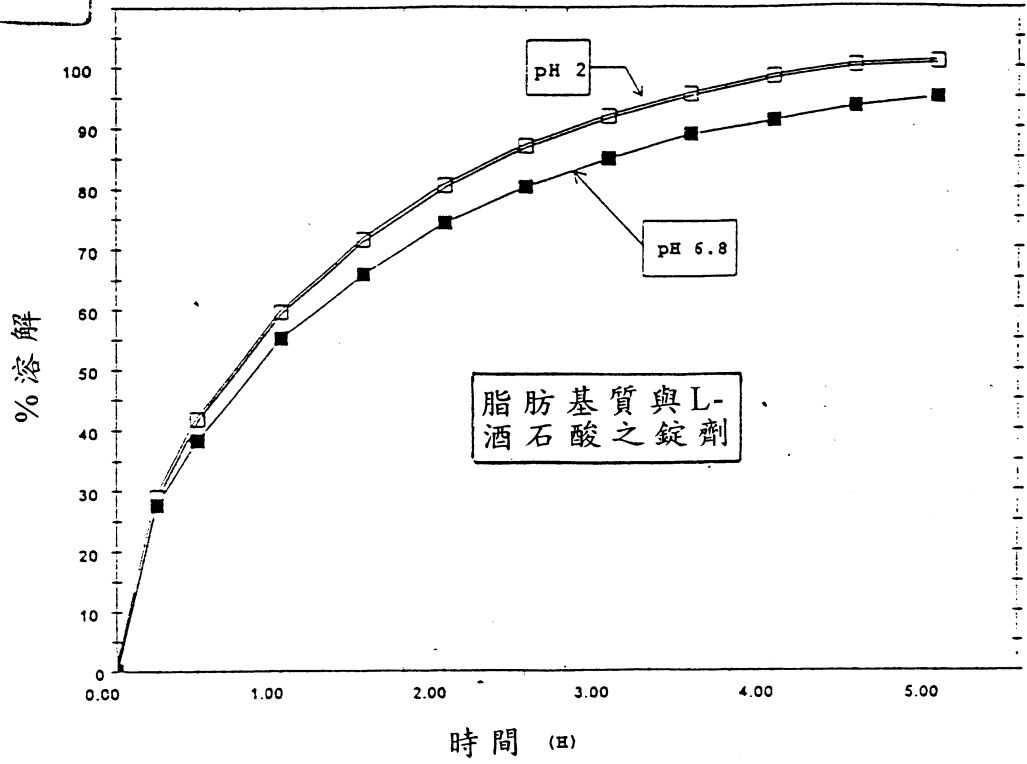


圖 2

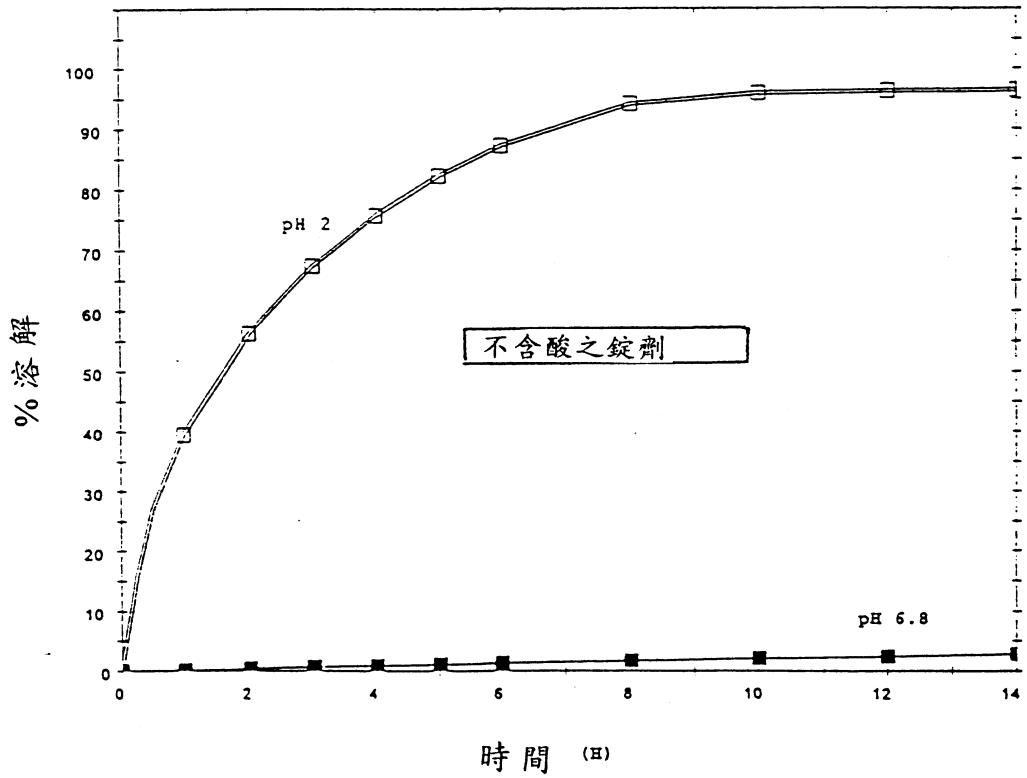


圖 3

