

212757
公告本

申請日期	80.8.13
案號	80106368
類別	A61K31/41, 47/8

修正	82.1.21
補充	本年 月 日 A4 C4

82.1.

(以上各欄由本局填註)

發明 專利說明書 新型		
一、發明名稱	中文	含史匹螺普利兒 (SPIRAPRIL) 之安定化醫藥組合物
	英文	STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SPIRAPRIL
二、發明人	姓名	1. 布魯斯·艾倫·羅斯 BRUCE ALLAN ROSS 2. 理查·維多·維維里契亞 RICHARD VICTOR VIVILECCHIA
	籍貫 (國籍)	美國
	住、居所	1. 美國新澤西州佛瑞登市瑞吉路401號 2. 美國新澤西州洛卡市安德瑞路155號
三、申請人	姓名 (名稱)	瑞士商山德士藥廠 SANDOZ LTD
	籍貫 (國籍)	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士國貝士勞市
	代表人 姓名	1. 健·克瑞梅·赫斯 JEAN KRAMER 2. 漢斯·魯道夫赫斯 HANS RUDOLF HAUS

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

五、發明說明()

本發明係有關某種酸提供體用為醫藥組合物中之安定劑，及有關自其所成之醫藥組合物。

發明背景

許多醫藥組合物由於活性組份易受某些類型之降解作用之事實而遭受不安定問題，因此減少彼等之吸引力，且於某些例中，由商業之立場，使彼等不適宜。例如好幾種含ACE（血管收縮素轉化酶）抑制劑之組合物遭受此缺受，因某些ACE抑制劑於醫藥劑型中易於降解。更特定言之，且作為例子其他ACE抑制劑如喹那普利兒（Quinapril）與意那拉普利兒（Enalapril）可以劑型降解成二酮基六氫吡咩（內環化產物）及二酸（酯水解產物）。於是，由於彼等有用於治療高血壓，許多研究努力已針對克服與含ACE一抑制劑之組合物有關之不安定問題。

先前技藝之說明

歐洲專利申請案264,888號針對含ACE抑制劑之醫藥組合物之安定化，使用單獨抗壞血酸或抗壞血酸與延胡索酸，馬來酸及／或檸檬酸之混合物作為安定組份。

美國專利USP 4,743,450亦針對含ACE抑制劑之醫藥組合物之安定化，使用鹼或鹼土金屬鹽（較佳地碳酸鎂）及醇（較佳地甘露糖醇或乳糖）之混合物。

雖然上述各專利代表克服與含ACE抑制劑之組合物有關之不安定問題之意圖，但仍存在著對顯現增進之安定性（尤其是在水分之存在下）之含ACE抑制劑組合物之所須。對此目的，本發明針對醫藥組合物，尤其是顯現增進之安定性之含ACE抑制劑之組合物。

五、發明說明()

發明之說明

於是本發明之一方面提供

- (a) 含易於降解之活性組份與鹽酸提供體之醫藥組合物，及
- (b) 製造安定化之醫藥組合物之方法，包括將易於降解之活性組份以鹽酸提供體逐部處理，及
- (c) 鹽酸提供體對安定易於降解之活性組份之使用及／或鹽酸提供體作為安定劑在製造含易於降解之活性組份之醫藥組合物之使用
- (d) 安定如上所定義之含易於降解之活性組份之醫藥組合物之方法，包括將一安定有效量之鹽酸提供體併入其中。

本發明之醫藥組合物可顯現如下之益處：

- (1) 活性組份例如 ACE 抑制劑可被防止降解，及／或
- (2) 彼等在正常之貯存條件下，可顯現延伸之擱置壽命，及／或
- (3) 彼等可對水分較不敏感，且甚至增加水分可增進安定性，及／或
- (4) 彼等在顯著的一段時間，顯示較不會褪色，及／或
- (5) 彼等當在著色劑之存在下使用時，顯示較少的不安定性。

比較於以前已用為醫藥組合物中之安定劑之某些酸化劑，例如檸檬酸、馬來酸、抗壞血酸等，較佳地選擇釋放較多揮發性之鹽酸之酸提供體，且因此在整個劑型基質引起較大之擴散。雖然任何可產生鹽酸之化合物適合於本發明之實務，但較佳的酸提供體包括胺基酸鹽酸鹽，如甘胺酸鹽酸鹽、穀胺酸鹽酸鹽、甜菜鹼鹽酸鹽、丙胺酸鹽酸鹽、

五、發明說明()

纈胺酸鹽酸鹽、離胺酸鹽酸鹽、精胺酸鹽酸鹽、天冬胺酸鹽酸鹽及路易士鹼氯 (Lewis acid chloride) 如氯化鐵、氯化鋅與氯化鋁。較佳之酸提供體為甘胺酸鹽酸鹽、穀胺酸鹽酸鹽與甜菜鹼鹽酸鹽。最佳之酸提供體為甘胺酸鹽酸鹽。

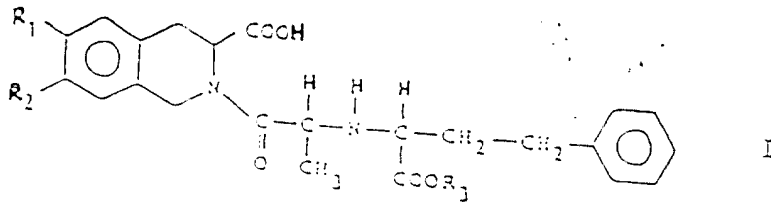
可基於例如定出釋放之鹽酸之蒸氣壓測量選擇其他較佳之鹽酸提供體，例如與上述之較佳酸提供體具類似性質。

雖然鹽酸提供體可以能防止活性組份降解之任何量使用，例如由標準安定性試驗所指示，例如 ACE 抑制劑，所用之鹽酸提供體之量基於醫藥組合物之總重量，在 1% 與 25% 之間，較佳地在 1% 與 20% 之間，更佳地在 1% 與 15% 之間，例如由 1% 至 10% 或 1 至 5% 例如 2%。

活性組份對鹽酸提供體之重量比可以習用方式決定。活性組份對鹽酸提供體之較佳重量比為 2.5 : 1 至 1 : 7，更佳地為 2 : 1 至 1 : 2。

本發明亦即選擇組之鹽酸提供體之用作為醫藥組合物中之安定劑，應用於醫藥組合物中之所有活性組份，須將其中緩衝至所須安定度之低 pH。對於以酸加成鹽型式例如鹽酸鹽型式之活性組份可能特別重要。本發明當應用於含 ACE 抑制劑之醫藥組合物時，已發現特別有用，因為如上所示，許多 ACE 抑制劑在醫藥劑型中易於降解。一般而言，其中使用 ACE 抑制劑之含 ACE 抑制劑之醫藥組合物易於形成二酮基六氫吡咩降解產物因此由選擇組之鹽酸提供體之用作為安定劑會將有益的。例如，本發明可應用其中之一類 ACE 抑制劑為式 I 化合物：

五、發明說明 ()

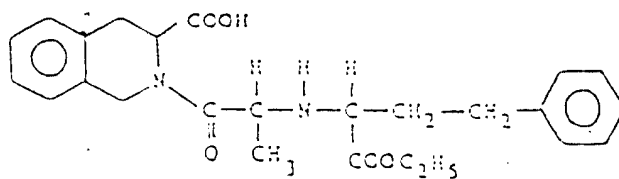


式中 R_1 與 R_2 獨立地為氫或 $-OC_nH_{2n+1}$ 之基，其中 n 為 1 至 5；及

R_3 為氫或 $-C_nH_{2n+1}$ 之基，其中 n 定義如上。

於上式中，較佳化合物為其中 R_1 與 R_2 具相同意義者。
上式之更佳化合物為其中 R_1 與 R_2 皆為氫或甲氧基且 R_3 為氫或甲基者。

上式之最佳化合物為具下式之噁那普利兒。



所有之上面化合物為已知，以前已記述於例如美國專利 4,344,949 中。而且，彼等之有用於治療高血壓及彼等之製備方法陳述於其中。

本發明可應用之另一類 ACE 抑制劑為式 II 化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

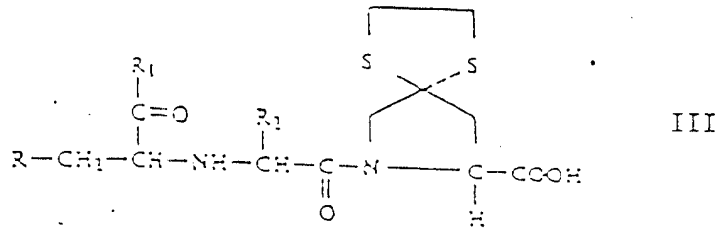
訂

線

五、發明說明()

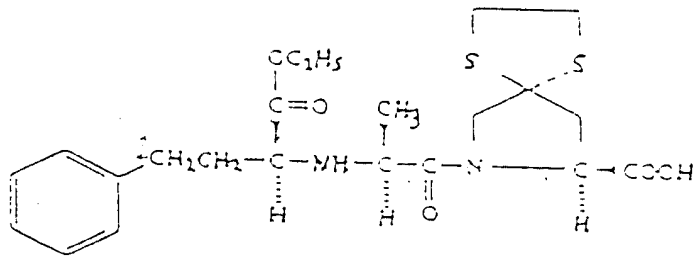
製備方法陳述於其中。

本發明可應用之特佳類之ACE 抑制劑為式 III 化合物：



式中 R, R₁與 R₂具上面有關式 II 化合物所指示之意義。

上式之最佳化合物為具下式之史匹螺普利兒 (Spirapril)



所有上面之式 III 化合物為已知，以前已記述例如於美國專利 4,470,972 中。而且，彼等之有用於治療交高血壓以及彼等之製備方法陳述於其中。

應特別提到的為所有之式 I、II 與 III 之化合物與各種無機與有機酸與鹼形成鹽類，其鹽類可藉由習用方法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

五、發明說明()

因此，應該了解的是所有此等鹽由根據本發明之選擇組之鹽酸提供體之使用為安定劑亦為有益的。

於本發明之醫藥組合物中之活性組份例如 ACE 抑制劑之量，基於醫藥組合物之總重量，在 0.5% 與 50% 之間，較佳地在 0.75% 與 25% 之間，例如在 1% 與 25% 之間，更佳地在 0.75% 與 20% 之間，例如在 1% 與 20% 之間，最佳地在 0.75% 與 15% 之間，例如在 1% 與 15% 之間。

如上指示，所有之式 I、II 與 III 化合物為已知，且彼等之有用於使用該化合物之每日劑量，以及該化合物之典型單位劑量詳細記載於文獻中。

雖然醫藥組合物可以任何型式，但固體型式為佳，更佳地為錠劑、膠囊與 Caplets。

除了活性組份例如 ACE 抑制劑及安定化組份例如甘胺酸鹽酸鹽外，本發明之醫藥組合物典型地含藥用載劑 (carrier)。一般而言，彼等為不含會顯著干擾活性組份或安定化組份之基之化合物。例如糖類如乳糖、蔗糖、甘露糖醇與山梨糖醇為很適宜的；作為澱粉類如玉米澱粉及樹薯澱粉；纖維素及其衍生物如羧甲基纖維素鈉，乙基纖維素與甲基纖維素；磷酸鈣如磷酸二鈣；硫酸鈉；及聚乙烯基醇。此型化合物一般基於醫藥組合物之總重，以在 5% 與 90% 之間，較佳地在 10% 與 80% 之間之量存在。

本發明之安定化組合物亦可含選擇性成分，其正常地使用於醫藥配方中，唯一條件為彼等必須與選擇組之鹽酸提供體可相容，致使不干擾彼等之安定作用。典型之選擇性成分包括潤滑劑例如滑石、鹼土金屬硬脂酸鹽如硬脂酸鎂

五、發明說明()

與硬脂酸鈣，及氫化之植物油如氫化之棉子油；黏合劑如聚乙炔基吡咯烷酮（普維酮 povidone）及凝膠；及崩散劑如微晶粒纖維素，交聯之聚乙炔基吡咯烷酮及褐藻酸。其他選擇性成分之為充填劑、水淨化劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、著色劑及矯味劑。於本發明之安定化組合物中之選擇性成分之總量並不重要。一般而言，選擇性成分之總量與活性組份、安定劑及藥用載劑之量一致，亦即總量相當於醫藥組合物之餘額。

本發明之安定化組合物可藉由任何習用之加工技術如濕式製粒方法製備。較佳地選擇保證活性組分之均態分佈及鹽酸提供體之均態分佈於活性組分顆粒之中之技術。方便地將鹽酸提供體分佈於液體型式例如用為製粒液之水溶液中。涵蓋其他活性組份之實例包括如在上式 I、II 與 III 中具 $-NH-CH-CO-N-C-COOH$ 部分者，例如史匹螺普利兒之二酸型式史匹螺普利雷特 (spiraprilate)。此化合物包括雷米普利兒 (ramipril)、配靈噪普利兒 (perindopril)、吲噪拉普利兒 (indolapril)、里西諾普利兒 (lisinopril)、阿拉司普利兒 (alacepril)、翠因噪拉普利兒 (trandolapril)、苯那雜普利兒 (benazapril)、苯里雜普利兒 (libenzapril)、底拉普利兒 (delapril) 及希拉雜普利兒 (cilazapril)。

下列實例只供說明之目的，無論如何並非意欲限制本發明之範圍。

實例 1：

下面為根據本發明，以白色錠劑型式之安定化組合物：

五、發明說明()

成分	量 (毫克)	
	A	B
噶那普利兒鹽酸鹽	40.0	—
意那拉普利兒鹽酸鹽	—	40.0
甘胺酸鹽酸鹽	40.0	40.0
乳糖	277.5	277.5
玉米澱粉	25.0	25.0
滑石	15.0	15.0
硬脂酸鎂	2.5	2.5
	400.0	400.0

實例 2 :

下列組合物 A — D 代表根據本發明以白色錠劑型式之安定化組合物，而組合物 E 並不含有本發明之安定劑：

成分	量 (毫克)				
	A	B	C	D	E
史匹螺普利兒鹽酸鹽	3.06	3.06	3.06	3.06	3.06
乳糖 NF	99.94	94.74	99.94	94.74	80.21
澱粉 NF	19.50	19.50	19.50	19.50	12.00
普維酮 USP	2.60	2.60	2.60	2.60	2.00
甘胺酸鹽酸鹽	—	—	2.60	2.60	—
穀胺酸鹽酸鹽	2.60	2.60	—	—	—
矽膠 NF	—	5.20	—	5.20	1.90

五、發明說明()

膠體 SiO ₂ NF	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30
硬脂酸鎂 NF	1.00	1.00	1.00	1.00	0.60
總共	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00

實例 3 :

為證明本發明之安定劑對抗所加之水分之有效性，下列結果為當將實例 2A—2D 之組合物貯存於 30℃ 與 75% 相對濕度下 3 個月所得：

	* 含量 %	二酮基	二酸
實例 2 A	99.6	0.0	0.1
實例 2 B	100.0	0.0	0.2
實例 2 C	99.6	0.0	0.1
實例 2 D	99.9	0.0	0.2

* 原來史匹螺普利兒鹽酸鹽含量之百分比

實例 4 :

為證明本發明之安定劑對抗溫度之增加之有效性，下列結果為當將實例 2A 與 2C 組合物貯存於 50℃ 下一段變化之時間所得。供比較之目的，下面為當將實例 2E 之組合物貯存於 50℃ 下 3 個月所得結果。

	期間 (月)	* 含量 %	二酮基	二酸
實例 2A	1	99.0	0.2	0.1

五、發明說明()

	2	100.8	0.6	0.3
	3	99.1	0.9	0.3
實例 2C	1	100.3	0.1	0.2
	2	101.3	0.8	0.2
	3	98.4	1.0	0.3
實例 2E	3	91.2	7.3	0.4

* 原來史匹螺普利兒鹽酸鹽含量之百分比

實例 5 :

下列組合物 A 與 B 及 D 代表根據本發明以著色錠劑型式之安定化組合物，而組合物 C 含揭示於先前技藝中之酸化劑馬來酸：

成分	量 (毫克)			
	A	B	C	D
史匹螺普利兒	3.06	3.06	3.06	6
鹽酸鹽				
乳糖 NF	96.94	96.94	96.94	99.77
澱粉 NF	19.50	19.50	19.50	22.50
普維爾 USP	2.60	2.60	2.60	3.0
褐藻酸	—	—	—	13.0
甘胺酸鹽酸鹽	2.60	—	—	3.0

五、發明說明()

穀胺酸鹽酸鹽	—	2.60	—	—
馬來酸	—	—	2.60	—
洋紅	3.00	3.00	3.00	—
氧化鐵，紅色	—	—	—	0.03
膠體 SiO ₂ NF	1.30	1.30	1.30	1.5
硬脂酸鎂 NF	1.00	1.00	1.00	1.2
總共	130.00	130.00	130.00	150.00

代表性製造方法

一批實例 5D 之 1.6 百萬個錠劑製造如下：

- (a) 將史匹螺普利兒鹽酸鹽 (4.8 公斤)，79.576 公斤乳糖、澱粉 (18 公斤) 與普維酮 (2.4 公斤) 分別過篩 (典型地 1600 微米) 並於高速混合機中混合在一起。
- (b) 將氧化鐵 (0.024 公斤) 與乳糖 (0.24 公斤) 混合在一起並過篩，再加至步驟 (a) 中所得混合物。
- (c) 將於 13.40 公斤去礦質水中之甘胺酸鹽酸鹽 (2.4 公斤) 唧壓至步驟 (b) 中所得混合中，混合並搓揉直至適宜製粒。將粒於 60°C 下流化床中乾燥，例如至達乾燥損失約 2.1%，再藉過篩 (典型地 1000 微米) 使碎。產生一批 107.44 公斤。
- (d) 依步驟 (a)、(b) 與 (c) 製造第二批之 107.44 公斤，並將兩批合併 (214.88 公斤)。
- (e) 於另外容器中，將 20.8 公斤褐藻酸，2.4 公斤膠體 SiO₂ 混合一起並過篩 (典型地 1000 微米)，並與幾乎全部

五、發明說明()

在步驟(d)中所得之粒過篩。

(f) 將 1.92 公斤硬脂酸鎂與步驟(d)中所得之剩下部分之粒混合在一起，過篩(典型地 1000 微米)並與步驟(e)中之混合物合併。得 240 公斤之製錠劑混合物，再將此壓縮成錠劑。

實例 6 :

為證明本發明安定劑對抗在著色劑存在下溫度增加之有效性，當將實例 5A 與 5B 之洋紅著色之組合物貯於 50℃ 下 3 個月時，得下列結果。

	x 含量 %	二酮基	二酸
實例 5A	96.3	2.7	x x
實例 5B	96.0	1.8	x x

* 原來史匹螺普利兒鹽酸鹽含量之百分比

* * 來自染料之干擾

實例 7 :

為顯示本發明醫藥組合物之優越性，當將實例 5A 與 5C 之組合物組於 50℃ 下一段變化之時間時，得下列結果：

	期間 (月)	x 含量 %	二酮基	二酸
實例 5A	1	98.4	1.1	1
	2	105.2	3.1	2
	3	96.3	2.7	2

五、發明說明()

實例 5C	1	91.6	5.1	1
	2	89.2	14.8	2
	3	84.6	10.0	2

* 原來史匹螺普利兒鹽酸鹽含量之百分比

* * 來自染料之干擾

實例 8 :

下列組合物 A - D 代表根據本發明以白色錠劑型式之安定化組合物，而組合物 E 並不含有本發明之安定劑：

成分	量 (毫克)				
	A	B	C	D	E
史匹螺普利兒鹽酸鹽	3.0	3.3	3.3	3.3	3.3
乳糖 NF	360.0	360.0	360.0	360.0	360.0
甘胺酸鹽酸鹽	20.0	—	—	—	—
氯化鐵	—	20.0	—	—	—
甜菜鹼鹽酸鹽	—	—	20.0	—	—
穀胺酸鹽酸鹽	—	—	—	20.0	—
膠體 SiO ₂ NF	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
硬脂酸 NF	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
總共	400.3	400.3	400.3	400.3	380.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

五、發明說明()

實例 9 :

為證明本發明醫藥組合物對抗溫度增加加上水分之有效性，當將實例 8A—8D 之組合物貯藏 72 小時時，得下列結果。供比較之目的，當將實例 8E 之組合物貯於同一條件下 72 小時時，下列為所得結果。

	溫度 (°C)	水 %	含量 %	二 酮 基	二 酸
實例 8A	0	0	94	0.1	0.10
	65	0	91	0.6	0.05
	65	5	—	—	—
	65	10	92	0.7	0.10
實例 8B	0	0	62	0.3	0.80
	65	0	66	0.4	0.60
	65	5	72	0.7	1.40
	65	10	66	1.3	3.10
實例 8C	0	0	94	0.1	0.40
	65	0	91	4.0	0.03
	65	5	94	0.9	0.07
	65	10	95	0.8	0.14
實例 8D	0	0	95	0.2	0.03
	65	0	91	3.6	0.03

五、發明說明()

	65	5	97	0.4	0.10
	65	10	94	0.4	0.20
實例 8E	0	0	93	0.1	0.05
	65	0	87	6.0	0.40
	65	5	79	9.0	0.20
	65	10	65	17.0	0.30

實例 10 :

為證明根據本發明之安定化組合物之延伸之擱置壽命，當將實例 5A 之組合物貯於各種條件下歷一延長之期間時，得下列結果：

期間 (月)	30℃		40℃		50℃		30℃ 75% RH	
	DK	DA	DK	DA	DK	DA	DK	DA
0	0.4	0.0	-	-	-	-	-	-
3	0.4	0.1	1.3	0.2	2.5	0.2	0.4	0.1
6	0.5	0.2	1.7	0.2	3.0	0.1	0.5	0.1
9	0.9	0.2	-	-	-	-	-	-
12	1.1	0.2	2.6	0.1	-	-	-	-
24	1.5	0.2	-	-	-	-	-	-

DK = 二酮基六氫吡嘒

DA = 二酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

212757

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：
含史匹螺普利兒(SPIRAPRIL)
之安定化醫藥組合物)

本發明係有關某種酸提供體(donor)用為醫藥組合物中之安定劑，及有關自其所成之醫藥組合物。

英文發明摘要(發明之名稱：
STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS)
CONTAINING SPIRAPRIL

The invention relates to the use of certain acid donors as stabilizers in pharmaceutical compositions, and to the pharmaceutical compositions resulting therefrom.

附註：本案已向 美 國(地區)申請專利、申請日期：
1990. 7. 25. 案號：557,234

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

六、申請專利範圍

1. 一種含史匹螺普利兒 (spirapril) 之固體醫藥組合物，其特徵在於組合物中加入選自甘胺酸鹽酸鹽、穀胺酸鹽酸鹽或甜菜鹼鹽酸鹽之鹽酸提供體 (donor)。
2. 根據申請專利範圍中第 1 項之組合物，其中係使用史匹螺普利兒鹽酸鹽。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中鹽酸提供體以基於組合物總重之 1% 與 25% 之間之量存在。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中活性組份對鹽酸提供體之重量比由 2.5 : 1 至約 1 : 7。
5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物，係呈錠劑型式。
6. 一種製造如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物之方法，其包括將史匹螺普利兒或其鹽酸鹽與選自甘胺酸鹽酸鹽、穀胺酸鹽酸鹽或甜菜鹼鹽酸鹽鹽酸之鹽酸提供體摻合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線