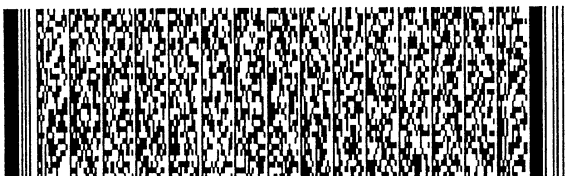


| | |
|-----------------------------|--------------|
| 申請日期： 90-03-21 | 案號： 90106594 |
| 類別： A61K 31/40, 9/14, 49/12 | 公告本 |
| (以上各欄由本局填註) | |

發明專利說明書

| | | |
|------------|--------------------|--|
| 一、 發明名稱 | 中文 | 放出控制型經口投與製劑 |
| | 日文 | 放出制御型経口投与製剤 |
| 二、 發明人 | 姓名 (中文) | 1. 案浦 浩幸 2. 赤田 賢哉 3. 泉 正悟 |
| | 姓名 (英文) | 1. HIROYUKI YASUURA 2. KENYA AKADA 3. SHOGO IZUMI |
| | 國籍 | 1. 日本 2. 日本 3. 日本 |
| | 住、居所 | 1. 日本國滋賀縣草津市平井5丁目10-20-312 2. 日本國京都府長岡京市開田1丁目8-9E-2 3. 日本國京都府龜岡市西杜鵑丘美山台1丁目3-94 |
| 三、 申請人 | 姓名 (名稱) (中文) | 1. 日商日本新藥股份有限公司 |
| | 姓名 (名稱) (英文) | 1. NIPPON SHINYAKU COMPANY, LIMITED |
| | 國籍 | 1. 日本 |
| | 住、居所 (事務所) | 1. 日本國京都府京都市南區吉祥院西之庄門口町14番地 |
| | 代表人 姓名 (中文) | 1. 市野瀨 浩 |
| | 代表人 姓名 (英文) | 1. |



本案已向

國(地區)申請專利

日本 JP

申請日期

2000/03/21 特願2000-078692

案號

主張優先權

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

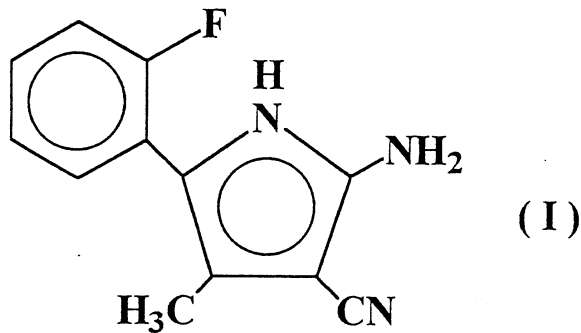
無



五、發明說明 (1)

技術領域

本發明係關於一種具有下式構造(I)之2-胺基-3-氰基-5-(2-氟苯基)-4-甲基吡咯：



技術背景

目前已知2-胺基-3-氰基-5-(2-氟苯基)-4-甲基吡咯可作為具有膀胱選擇性鈣感受性鉀通道活化作用的一種優異的頻尿及尿失禁治療藥使用(PCT W099/36068號公報參照)。

另一方面，前述藥物由於已知其自血漿中消失之半衰期相當短暫，為了防止因此所導致之夜間頻尿或尿失禁現象，使得夜間服用的問題成為患者極難克服的困擾。因此，使用該藥物所造成患者之QOL(生活品質)低落或是順應性惡劣等，便成為技藝人士所亟欲解決之課題。

本發明之揭示內容

本發明之目的，在於提供一種以前述藥物為有效成分之醫藥製劑，其可藉由控制該藥物於活體內之放出速度，或



五、發明說明 (2)

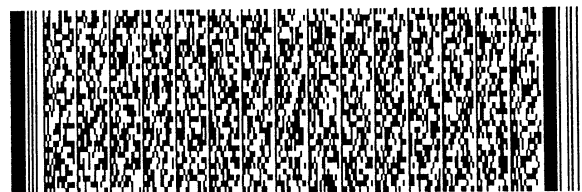
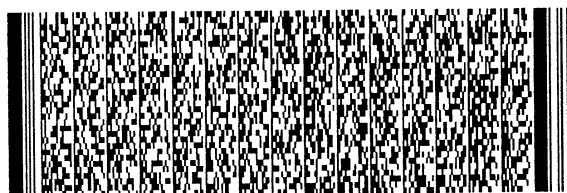
是藉由減少該藥物之服用次數，而達到提高服用該藥物患者之QOL及順應性的目的，並同時避免該藥物於血漿中之濃度上昇超過必要程度。

以克服前述課題為目的之本發明，所提供之解決方案，即為一種以2-胺基-3-氟基-5-(2-氟苯基)-4-甲基吡咯(以下稱「本化合物」)為有效成分之放出控制型經口投予製劑(以下稱「本發明製劑」)。

此處所稱之「放出控制型經口投予製劑」，係指藥物自製劑放出或溶解(以下僅以「放出」稱之)之過程係處於控制之下的經口投予製劑。本發明中，凡具有此等機能之放出控制性經口投予製劑，無論其係何種型態，亦無論其具何種配方，均無特別限定。

不具有本發明之放出控制機能之製劑，倘依如同後述試驗例之類的日本藥局方第13局第2法，進行溶出試驗，則通常在1小時內可獲得90重量%以上之藥物放出率。但若以本發明製劑進行相同試驗，則本化合物之放出率為例如1小時後0-70重量%、2小時後0-80重量%、4小時後5-95重量%、8小時後10-100重量%、12小時後20-100重量%、24小時後50-100重量%；較佳甚可達到1小時後5-60重量%、2小時後10-70重量%、4小時後20-90重量%、8小時後30-100重量%、12小時後40-100重量%、24小時後50-100重量%之本化合物放出率。

然而，腸溶性製劑等因其本身之性質，於腸管內放出本化合物之製劑，將無法於前述試驗中顯示出放出率；雖然



五、發明說明 (3)

如此，但因本化合物仍可於腸管內如同放出之方式獲得控制，故仍包含於本發明製劑之範圍中。

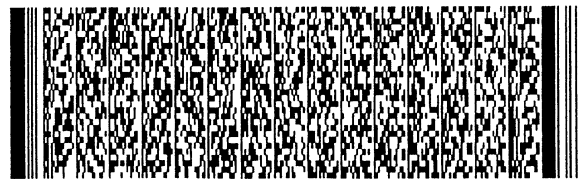
一般而言，放出控制型經口投予製劑，可分為遲延放出型(delayed release)經口投予製劑與徐放型(sustained release)經口投予製劑；此二者均涵蓋於本發明之範疇。

「遲延放出型經口投予製劑」，可指該等作了如下特殊設計之製劑：亦即，其製劑由胃至小腸之移動時間受到遲延；又或是其藥物自製劑放出之部位，非於胃部，而改於腸管部位進行。其具體例子，可以腸溶性製劑為代表。

「徐放型經口投予製劑」，一般而言係指：不問究於胃內或腸管內，其製劑之設計係使其藥物於消化管中自製劑放出之過程，能緩緩進行者。此外，此種徐放型製劑，尚可分為控制放出型(controlled release)，即維持藥物之血漿中濃度於一定之水準，以獲致其作用之持續進行；以及持續放出型(prolonged release)，即雖無法將藥物之血漿中濃度維持於一定水準，但卻能獲致其作用之持續進行。此二者均涵蓋於本發明之範疇。此種徐放型經口投予製劑之具體例子，包括徐放型被膜製劑、間隔釋放型製劑、蠟基質型製劑等。

本發明製劑可單獨使用前述各種放出控制方法，亦可製成遲延放出型經口投予製劑與徐放型經口投予製劑之併合型態經口投予製劑。此外，亦可加入具有部分速放性之組份。

關於能獲致前述放出控制效果之具體性製劑，亦即本發



五、發明說明 (4)

明製劑之具體例子，可為熟知此技者所週知之下列各種類型：

(1) 擴散控制型經口投予製劑

此種擴散控制型經口投予製劑，係利用幾乎不會溶於消化管內液之物質來控制藥物放出之製劑；其可以下述者為例：

① 不溶性被膜製劑

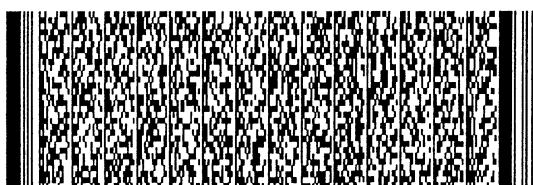
此不溶性被膜製劑，基本上是指下述製劑：該製劑中含有藥物(本化合物)之核心部分，係以幾乎不會溶於消化管內液且屬於醫藥上可容許之物質(不溶性物質)加以被覆。該不溶性被膜製劑藉由構成被膜之不溶性物質的阻隔，即可達到控制藥物(本化合物)自製劑放出之目的。

本發明中不溶性被膜製劑，可舉該等以本化合物為有效成分之徐放性顆粒劑及徐放性被膜錠劑等，作為其具體例示。本製劑之核心部分中所存在之本化合物，係經由該被膜而緩緩地釋放至外部。

含有藥物(即本化合物)之核心，可為本化合物本身，或是在核心中占有1-99重量%之例如下述中1種以上醫藥上可容許添加劑(以下僅稱為「添加劑」)與本化合物之混合物：

1. 纖維素衍生物

結晶性纖維素、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素及乙基纖維素等烷基纖維素；羥丙基纖維素或低取代度之羥丙基纖維素等、羥丙基甲基纖維素(2208、2906、2910)等羥烷基



五、發明說明 (5)

纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、庫羅斯卡普沒羅斯鈉。

2. 澱粉及其衍生物

玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、糊精、 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、羧甲基澱粉鈉、支鏈澱粉。

3. 糖類及糖醇

乳糖、白糖、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇。

4. 無機物質

高嶺土、滑石、硬脂酸鎂、氧化鈦、沈降碳酸鈣、磷酸氫鈣。

5. 可塑劑

檸檬酸三乙酯、丙二醇、甘油三乙酸酯、中鏈脂肪酸三甘油酯。

可用於本發明之不溶性物質，可舉下述物質為例。該不溶性物質於製劑中之調配量，係依本化合物之調配量、所欲之放出控制程度、所用之不溶性物質、所用之其他添加劑等而有所差異；惟適當之量係在0.1-99重量%之間，較佳為0.5-80重量%，更佳則為1-50重量%：

1. 高級脂肪酸

月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕櫚酸、人造奶油酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、山萹酸、二十四烷酸、蠟酸、褐煤酸。

2. 高級脂肪酸與醇類所構成之酯

衍生自動物或植物之脂肪酸之甘油酯及其混合物、該等



五、發明說明 (6)

衍生自動植物之甘油酯之硬化油(如硬化蓖麻油、硬化菜子油)、油酸、亞油酸、亞麻酸、蓖麻醇酸等不飽和脂肪酸之甘油酯及其混合物。

3. 高級醇

十五烷醇、十六烷醇、十七烷醇、十八烷醇、十九烷醇、二十烷醇、羊毛醇、膽固醇。

4. 高級醇與脂肪酸之酯

膽固醇棕櫚酸酯、植物固醇之棕櫚酸酯。

5. 其他

乙基纖維素、胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物(優卓吉(Eudragit, 登錄商標)RS, RN100L, RN100, RSPM)。

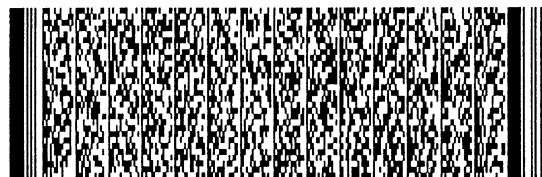
此等不溶性物質, 可用一或二種以上。

本發明之不溶性被膜製劑中, 其速放部分, 可為例如本化合物本身, 或者具有本化合物及前述添加劑等之混合物。

此外, 該不溶性被膜製劑之被膜部分中, 亦可含有本化合物; 或者為了將其放出作用控制於適當之程度等目的, 亦可添加一種以上之前述添加劑。

更具體言之, 本發明之不溶性被膜製劑可以例如下述者作為例示: 亦即, 將含有本化合物之核心部分(球狀單純顆粒), 用優卓吉(Eudragit, 登陸商標)RS等胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物及乙基纖維素中至少一種, 加以被覆之製劑(即所謂之徐放性顆粒劑)。

本發明之不溶性被膜製劑, 可依常用方法製造; 例如,



五、發明說明 (7)

利用流動層造粒被覆裝置、離心流動被覆裝置、通氣式乾燥被覆裝置等裝置，將溶於乙醇等有機溶劑或是懸浮於水中之前述不溶性物質，噴霧於含有本化合物之核心部分上，即可製得。其次，在前述不溶性物質中之蠟狀物質方面，亦可如常用方法般，利用離心流動被覆裝置，將熔融之不溶性物質被覆於含有本化合物之核心部分上，即可製得。

② 不溶性基質分散製劑

此不溶性基質分散製劑，基本上是将藥物(本化合物)分散於幾乎不會溶於消化管內液且屬醫藥上可容許之基質(不溶性基質)中者。該不溶性基質分散製劑，係將藥物(本化合物)封入該不溶性基質中，即可達到控制藥物自製劑放出之目的。

本發明之不溶性基質分散製劑之具體例子如：以本化合物為有效成分之(Gradumet)型製劑、蠟基質型製劑等。本化合物係在不溶性被膜劑中擴散而放出於外部。

該不溶性基質之具體例示，可為與前述不溶性物質相同者；本發明中可用一或二以上之該不溶性基質。

該不溶性基質於製劑中之含量，係依本化合物之含量、所欲之放出控制程度、所用之不溶性基質、所用之其他添加劑等而有所不同；而以1-99重量%為恰當，更佳則為3-80重量%，再佳則為5-50重量%。

該不溶性基質分散製劑中之速放部分，可為例如本化合物本身，或者具有本化合物及前述添加劑等之混合物。



五、發明說明 (8)

此外，該不溶性基質分散製劑，亦可以前述不溶性物質或後述之可溶性物質加以被覆。此等前述不溶性物質或後述之可溶性物質中，亦可含有本化合物。

更具體之本發明不溶性基質分散製劑，可以含有下述混合物之製劑(即所謂之蠟基質型製劑)為例：亦即此混合物係以本化合物及硬化油或高級脂肪酸等不溶性基質作為必要組分之混合物。前述之混合物中，尚可含有羥丙基甲基纖維素(HPMC)及羥丙基纖維素(HPC)等羥烷基纖維素(即所謂之蠟·凝膠基質型製劑)。其可為併用不溶性基質及可溶性基質之分散製劑，因此亦涵蓋於本發明之範圍中。

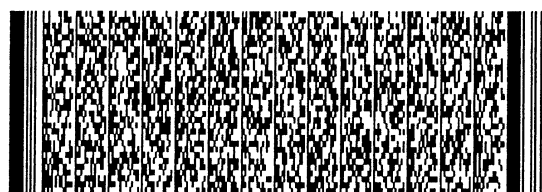
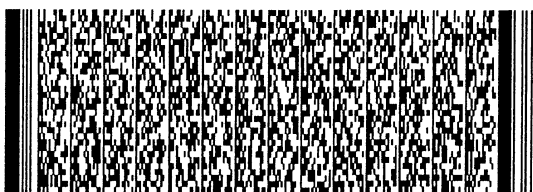
本發明之不溶性基質分散製劑，可依常用方法製得。例如，將含有本化合物與不溶性基質之混合物直接壓縮製成錠劑；或者將含有本化合物與不溶性基質之混合物用壓出造粒裝置進行造粒操作以製成顆粒狀，或壓縮其顆粒而製成錠劑；或者利用螺旋軸上具有捏煉元件之完全嚙合型2軸混煉壓出機等裝置，進行一連串之混合、煉合、剪斷、加熱、壓出造粒步驟等程序，將之製成顆粒狀，或將其顆粒予以壓縮製成錠劑，即可製得本發明之製劑。

(2) 溶解控制型經口投予製劑

此溶解控制型經口投予製劑，係利用可溶於消化管內液之物質來控制藥物(本化合物)放出之製劑，可舉下述者為例：

① 可溶性被膜製劑

此可溶性被膜製劑，其含有藥物(本化合物)之核心部



五、發明說明 (9)

分，係以可溶於消化管內液且屬於醫藥上可容許之物質（可溶性物質）加以被覆。該可溶性被膜製劑藉由構成被膜之可溶性物質的溶解或崩壞速度，即可達到控制藥物自製劑放出之目的。

本發明可溶性被膜製劑之具體例子如：以本化合物為有效成分之間隔釋放型製劑、腸溶性顆粒劑、腸溶性顆粒與胃溶性顆粒之混合劑、座劑型製劑等。本化合物藉由該被膜在消化管內之緩慢溶解或崩壞，即可露出而放出外部。

含有藥物（即本化合物）之核心，可為本化合物本身，或是在核心中占有1-99重量%之前述醫藥上可容許添加劑中之一種以上與本化合物之混合物等。

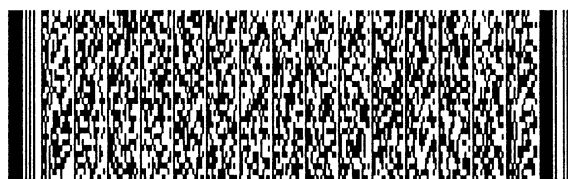
可用於本發明之可溶性物質，可舉下述物質為例。該可溶性物質於製劑中之調配量，係依本化合物之調配量、所欲之放出控制程度、所用之不溶性物質、所用之其他添加劑等而有所差異；惟適當之量係在0.1-99重量%之間，較佳為0.5-80重量%，更佳則為1-50重量%：

1. 纖維素衍生物

羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素等羥烷基纖維素；甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(AQOAT(登錄商標)L, M, H)、羥丙基甲基纖維素酞酸酯(HP-55, HP-55S, HP-50)、纖維素乙酸酯酞酸酯、羧甲基乙基纖維素。

2. 澱粉類

α 化澱粉、 α 化直鏈澱粉、酸處理澱粉、酸化澱粉、二醛



五、發明說明 (10)

澱粉、可溶性澱粉、辛伯林古澱粉、糊精。

3. 葡聚糖類

葡聚糖、葡聚糖硫酸、羧甲基葡聚糖。

4. 多糖類

褐藻酸、果膠酸、阿拉伯糖酸、阿拉伯糖酸之鹼金屬鹽。

5. 膠類

阿拉伯膠、西黃耆膠、角叉膠。

6. 多肽類

聚麩胺酸、聚天門冬胺酸、聚離胺酸、聚精胺酸。

7. 蛋白質類

明膠、膠原蛋白、酪蛋白、白蛋白、球蛋白、谷蛋白。

8. 丙烯酸衍生物

聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚甲基丙烯酸之鹼金屬鹽、聚丙烯酸甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物(優卓吉(Eudragit, 登錄商標)L30D55, L100)。

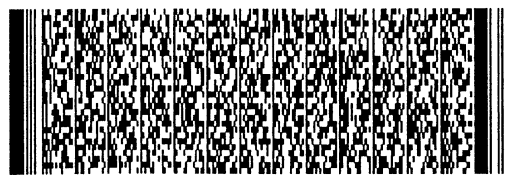
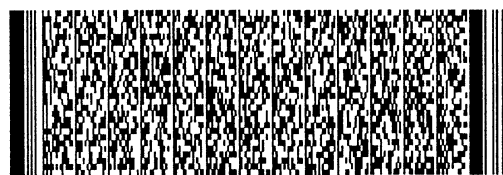
9. 乙烯衍生物

聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇。

該等可溶性物質可用一或二種以上。

本發明之可溶性被膜製劑中之速放部分，可為例如本化合物本身，或者具有本化合物及前述添加劑等之混合物。

此外，該可溶性被膜製劑之被膜部分中，亦可含有本化合物；或者為了將其放出作用控制於適當之程度等目的，亦可添加一種以上之前述添加劑。



五、發明說明 (11)

更具體言之，本發明之可溶性被膜製劑可以例如下述者作為例示：亦即，將含有本化合物之核心部分(球狀單純顆粒)，用羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(AQOAT，登陸商標)及甲基丙烯酸共聚物中至少一種，加以被覆之製劑(即所謂之腸溶性顆粒劑)。

本發明之可溶性被膜製劑，可依常用方法製造；例如，利用流動層造粒被覆裝置、離心流動被覆裝置、通氣式乾燥被覆裝置等裝置，將溶於乙醇等有機溶劑或溶於水中或是懸浮於水中之前述可溶性物質，噴霧於含有本化合物之核心部分上，即可製得。

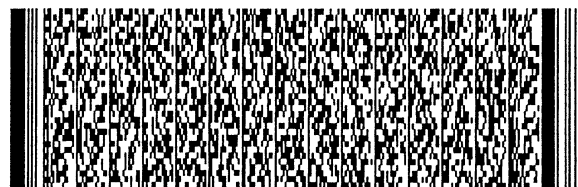
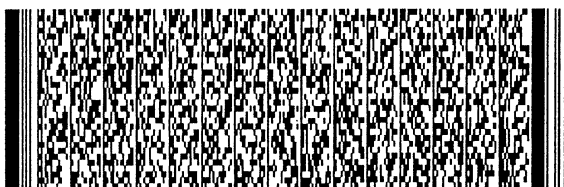
可溶性基質分散製劑

此可溶性基質分散製劑，係將藥物(本化合物)分散於可溶於消化管內液且屬於醫藥上可容許基質(可溶性基質)中。該可溶性基質分散製劑藉由其可溶性基質的溶解或崩壞速度，即可達到控制藥物自製劑放出之目的。

本發明可溶性基質分散製劑之具體例子如 $\pi^{\circ}-\pi^{\circ}\gamma^{\circ}$ 製劑、親水性高分子基質型製劑、 $\pi^{\circ}=\pi^{\circ}\gamma^{\circ}$ 型製劑(二層錠)、 $\rho\pi^{\circ}\gamma^{\circ}$ 型製劑(雙層錠、有核錠)、三層錠(內核錠)等。當可溶性基質由外側溶出而露出本化合物時，本化合物即可一同溶出而放出至外部。

可溶性基質例如可為與前述可溶性物質相同者；而本發明中可使用一或二以上之該可溶性基質。

該可溶性物質於製劑中之調配量，係依本化合物之調配量、所欲之放出控制程度、所用之可溶性物質、所用之其



五、發明說明 (12)

他添加劑等而有所差異；惟適當之量係在1-99重量%之間，較佳為3-80重量%，更佳則為5-50重量%。

該可溶性基質分散製劑中之速放部分，可為例如本化合物本身，或者具有本化合物及前述添加劑等之混合物。

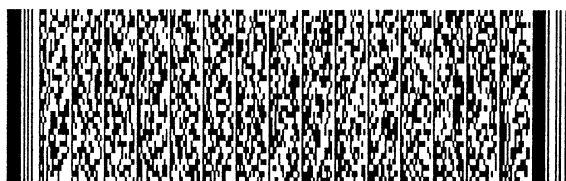
此外，該可溶性基質分散製劑尚可以前述不溶性物質或可溶性物質加以被覆。該不溶性物質及可溶性物質中，亦可含有本化合物。

更具體之本發明可溶性基質分散製劑，可以含有下述混合物之製劑(即所謂之親水性高分子基質型製劑)為例：亦即此混合物係以例如本化合物與羥丙基纖維素、羥丙基纖維素等醫藥上可容許之親水性高分子作為必要組分之混合物。

本發明之可溶性基質分散製劑，可依常用方法製得。例如，將含有本化合物與可溶性基質之混合物直接壓縮製成錠劑；或者將含有本化合物與可溶性基質之混合物用壓出造粒裝置進行造粒操作以製成顆粒狀，或壓縮其顆粒而製成錠劑；或者利用螺旋軸上具有捏煉元件之完全嚙合型2軸混煉壓出機等裝置，進行一連串之混合、煉合、剪斷、加熱、壓出造粒步驟等程序，將之製成顆粒狀，或將其顆粒予以壓縮製成錠劑，即可製得本發明之製劑。

本發明之製劑，亦可為目前所述的不溶性被膜製劑、不溶性基質分散製劑、可溶性被膜製劑、可溶性基質分散製劑中，任意併用二種以上之併用型經口投予製劑。

本發明製劑可視情況需要，任意地於製劑中添加例如



五、發明說明 (13)

0.1-90 重量% 之乳糖、玉米澱粉等賦形劑，硬脂酸鎂、滑石等潤滑劑，聚乙烯醇、羥丙基纖維素等結合劑，三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、氧化鈦等著色劑，1-薄荷醇、橙萃取物等香料，蔗糖與脂肪酸之酯、苯甲酸等安定劑等等。

本發明製劑作為醫藥品，具有治療或預防頻尿、治療或預防尿失禁等功效。在其投予量方面，如就本化合物之用量而言，以例如成人每日0.1-1000毫克/經口投予為恰當；較佳為1-500毫克/經口投予，更佳則為10-300毫克/經口投予。因情況之不同，其量亦可高於或低於前述之劑量。投予間隔可為例如每12小時、每24小時、每48小時等。

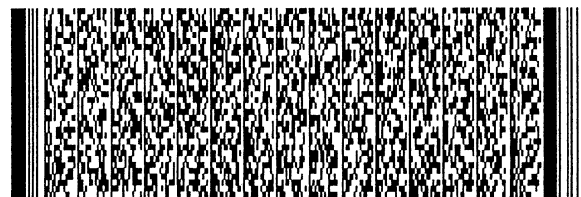
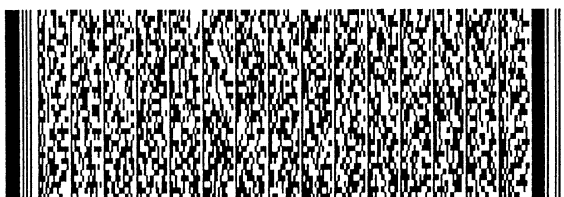
本發明製劑較佳亦以投予單元型態進行投藥。本發明製劑之固形用量單元，可選用粉末劑、膠囊劑、錠劑、糖衣劑、顆粒劑、散劑、微膠囊劑等任一種製劑型態。

實施本發明之最佳態樣

以下茲揭示若干實例、比較例及試驗例，以進一步詳述本發明。惟本發明並不受限於以下之實例，此乃無庸贅述之理。

實例1

將白糖、澱粉球狀顆粒(ノバ[®] VIV (登錄商標)101, 70 イニト社製)24-32篩目400克，投入離心流動被覆造粒裝置(70 イニト社製CF-360)，以聚乙烯醇之5%溶液加以噴霧的同時，緩緩添加本化合物120克、玉米澱粉430克、低



五、發明說明 (14)

取代度羥丙基纖維素50克之混合粉末；完成造粒後再乾燥之，即得約1000克之球狀單純顆粒。

接著，將此球狀單純顆粒400克投入離心流動被覆造粒裝置，以含有優卓吉(登錄商標)RS30D 120克、檸檬酸三酯8克、滑石12克之乙醇溶液600毫升加以噴霧，即可製得顆粒劑之本發明製劑(不溶性被膜製劑)。

實例2

將實例1所製造之球狀單純顆粒400克投入離心流動被覆造粒裝置，以含有優卓吉(登錄商標)RS30D 90克、羥丙基纖維素9克、檸檬酸三酯8克、滑石12克之乙醇溶液600毫升加以噴霧，即可製得顆粒劑之本發明製劑(不溶性被膜製劑)。

實例3

將實例1所製造之球狀單純顆粒400克投入離心流動被覆造粒裝置，以含有羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(AQOAT(登錄商標)L)60克、檸檬酸三酯6克、滑石12克之乙醇/水(6/4)混合溶液1000毫升加以噴霧，即可製得腸溶性顆粒劑之本發明製劑(可溶性被膜製劑)。

實例4

將本化合物300克與硬化蓖麻油(商品名為
， 產業社製。以下亦同)50克、硬脂酸(商品名為粉末硬脂酸，日本油脂社製。以下亦同)250克之混合粉末，投入套管中有75℃溫水迴流之捏合機中，進行10分鐘之煉合處理。將煉合品取出放冷後，進行整粒步驟，用



五、發明說明 (15)

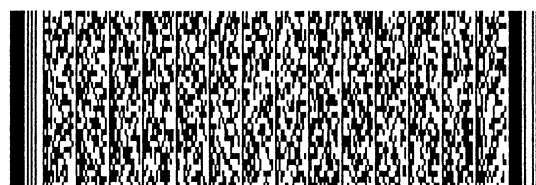
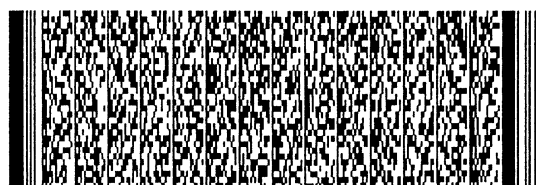
1000 公斤/杵之成形壓，製成每錠重量240毫克、錠徑8公釐之錠劑劑型的本發明製劑(不溶性基質分散製劑)。

實例5

將本化合物500克與硬化蓖麻油270克、蔗糖脂肪酸酯(商品名： リノール-ニコチン-エステル IV S-1670，三菱化學工業社製)230克加以混合，利用螺旋軸上具有捏煉元件之完全啮合型2軸混煉壓出機(KEXN-30S20型，栗本鐵所社製。以下亦同。以下僅以「2軸混煉壓出機」稱之)，其上裝有口徑0.5公釐 \times 15孔之擠塑模頭，並將其第2機桶溫度設定為50 $^{\circ}\text{C}$ ，第3、4、5機桶溫度各設定為70 $^{\circ}\text{C}$ ，模頭則設定為70 $^{\circ}\text{C}$ 。將前述混合末以每分鐘約35克之速度投入進料部，以40rpm之螺旋轉速進行壓出處理；將壓出後之形成體進行整粒，即得顆粒劑之本發明製劑(不溶性基質分散製劑)。

實例6

將本化合物500克與硬化蓖麻油300克以及200克之羥丙基甲基纖維素2906加以混合，利用裝有口徑0.5公釐 \times 15孔擠塑模頭之2軸混煉壓出機，並將其第2機桶溫度設定為50 $^{\circ}\text{C}$ ，第3機桶溫度為55 $^{\circ}\text{C}$ ，第4機桶溫度為60 $^{\circ}\text{C}$ ，第5機桶溫度為65 $^{\circ}\text{C}$ ，而模頭則設定為70 $^{\circ}\text{C}$ ；將此混合末以每分鐘約35克之速度投入進料部，以40rpm之螺旋轉速進行壓出處理。將壓出後之形成體進行整粒，即得顆粒劑之本發明製劑(不溶性基質與可溶性基質併用之分散製劑，蠟與凝膠基質)。



五、發明說明 (16)

實例7

將本化合物500克與硬化蓖麻油200克、硬脂酸150克及150克之羥丙基甲基纖維素2906混合，進行與實例6相同之操作處理，即得顆粒劑之本發明製劑(不溶性基質與可溶性基質併用之分散製劑，蠟與凝膠基質)。

實例8

將本化合物300克與300克之羥丙基纖維素M型加以混合，用1000公斤/杵之成形壓，製成每錠重量240毫克、錠徑8公釐之錠劑劑型的本發明製劑(可溶性基質分散製劑)。

實例9

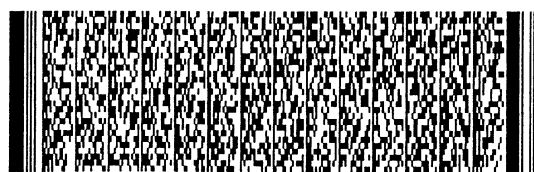
將本化合物300克與250克之羥丙基纖維素L型、50克之結晶纖維素加以混合，用1000公斤/杵之成形壓，製成每錠重量240毫克、錠徑8公釐之錠劑劑型的本發明製劑(可溶性基質分散製劑)。

實例10

將本化合物10克與硬脂酸5克、羥丙基纖維素M型5克以研鉢均勻混合，充填入1號尺寸之硬膠囊中，每膠囊240毫克。將之於設定為70℃之電低溫器中加熱10分鐘後，取出並於室溫下放冷，即得膠囊劑之本發明製劑(不溶性基質與可溶性基質併用之分散製劑，胃內滯留製劑)。

比較例1(普通製劑之製造)

將本化合物120克與乳糖159克、玉米澱粉66克投入流動層造粒乾燥基中，以聚乙醇之8%溶液噴霧之，進行造



五、發明說明 (17)

粒。於其上添加硬脂酸鎂，用700公斤/杵之成形壓，製成每錠重量120毫克、錠徑7公釐，並以本化合物為有效成分之普通製劑。

試驗例1

針對實例1、2中所得之本發明製劑與比較例1之普通製劑，進行溶出試驗。溶出試驗係就相當於本化合物80毫克之量，依據日本藥局方第13局第2法，於攪拌轉速50rpm下，利用純水900毫升及240奈米之測定波長，而加以實施。

如圖1中所示，本化合物自普通製劑中放出極為迅速；相較於此，本化合物自實例1與2所得之本發明製劑中放出之速率，則顯為緩慢。由此可知，本化合物由製劑放出之過程，確已受到充分的控制。

試驗例2

針對實例5、6、7中所得之本發明製劑與比較例1之普通製劑，進行溶出試驗。溶出試驗係就相當於本化合物120毫克之量，依據日本藥局方第13局第2法，於攪拌轉速50rpm下，利用純水900毫升及240奈米之測定波長，而加以實施。

如圖2中所示，本化合物自普通製劑中放出極為迅速；相較於此，本化合物自實例5、6與7所得之本發明製劑中放出之速率，則顯為緩慢。由此可知，本化合物由製劑放出之過程，確已受到充分的控制。

試驗例3



五、發明說明 (18)

針對實例8、9中所得之本發明製劑與比較例1之普通製劑，進行溶出試驗。溶出試驗係就相當於本化合物120毫克之量，依據日本藥局方第13局第2法，於攪拌轉速50rpm下，利用純水900毫升及240奈米之測定波長，而加以實施。

如圖3中所示，本化合物自普通製劑中放出極為迅速；相較於此，本化合物自實例8與9所得之本發明製劑中放出之速率，則顯為緩慢。由此可知，本化合物由製劑放出之過程，確已受到充分的控制。

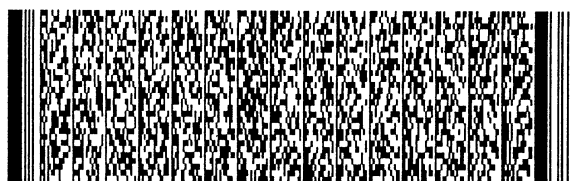
試驗例4

針對實例6所得之本發明製劑與比較例1之普通製劑，將相當於本化合物120毫克之量，與30毫升之水一同投予3條已絕食一夜之——犬(雄性，8-12公斤)。然後分別於預定之時點進行採血，用高速液體層析法(HPLC法)測定本化合物之血漿中濃度。

如圖4所示，實例6所得之本發明製劑，如與普通製劑相較，前者到達最高血漿中濃度所需之時間顯著遲緩，同時亦能避免其初期血漿中濃度發生急遽上昇逾越必要程度之現象。凡此，均可知本化合物之放出過程，確已受到充分的控制。

圖式簡要說明

圖1係表試驗例1之溶出試驗結果。其中橫軸代表時間(小時)，縱軸則表本化合物之放出率(重量%)。—○—表實例1之本發明製劑的放出曲線，—□—表實例2之本發明



五、發明說明 (19)

製劑的放出曲線，而—◇—則表比較例1之普通製劑的放出曲線。

圖2係表試驗例2之溶出試驗結果。其中橫軸代表時間(小時)，縱軸則表本化合物之放出率(重量%)。—○—表實例5之本發明製劑的放出曲線，—□—表實例6之本發明製劑的放出曲線，—△—表實例7之本發明製劑的放出曲線，而—◇—則表比較例1之普通製劑的放出曲線。

圖3係表試驗例3之溶出試驗結果。其中橫軸代表時間(小時)，縱軸則表本化合物之放出率(重量%)。—○—表實例8之本發明製劑的放出曲線，—□—表實例9之本發明製劑的放出曲線，而—◇—則表比較例1之普通製劑的放出曲線。

圖4表試驗例4之活體內試驗結果。其中橫軸代表時間(小時)，縱軸則表本化合物之血漿中濃度(奈克/毫升)。—○—表實例6之本發明製劑的血漿中濃度推移情況，而—◇—則表比較例1之普通製劑的血漿中濃度推移情況。



圖式簡單說明

四、中文發明摘要 (發明之名稱：放出控制型經口投與製劑)

本發明之目的在於提供一種以藥物2-胺基-3-氰基-5-(2-氟苯基)-4-甲基吡咯為有效成分之醫藥製劑，其可藉由控制該藥物於活體內之放出速度，或是藉由減少該藥物之服用次數，而達到提高服用該藥物患者之QOL及順應性的目的，並同時避免該藥物於血漿中之濃度上昇超過必要程度。

本發明係關於一種以2-胺基-3-氰基-5-(2-氟苯基)-4-甲基吡咯為有效成分之放出控制型經口投予製劑。

日文發明摘要 (發明之名稱：) 放出制御型経口投与製剤

2-アミノ-3-シアノ-5-(2-フルオロフェニル)-4-メチルピロールの生体内での放出速度を制御することにより、また上記薬物の服用回数を減少することにより、上記薬物を服用する患者のQOL、及びコンプライアンスの向上などを図ることができ、加えて上記薬物の血漿中濃度が必要以上に上昇することを回避することができる、上記薬物を有効成分とする医薬製剤を提供することにある。

本発明は、2-アミノ-3-シアノ-5-(2-フルオロフェニル)-4-メチルピロールを有効成分とする放出制御型経口投与製剤に関するものである。



圖式

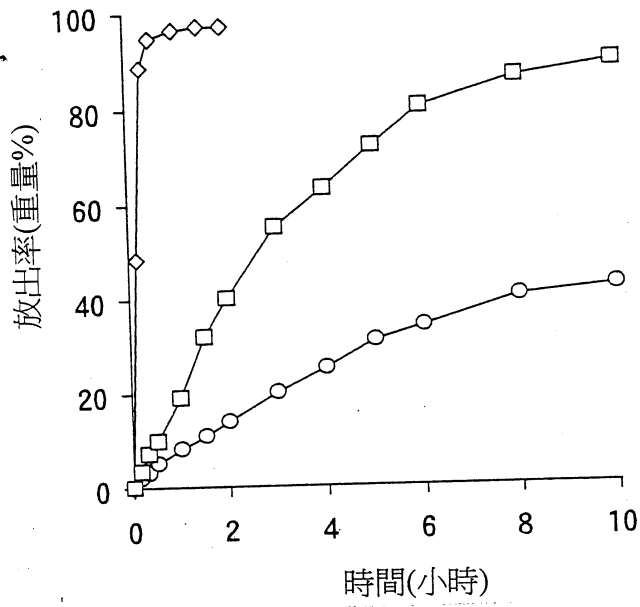


圖1

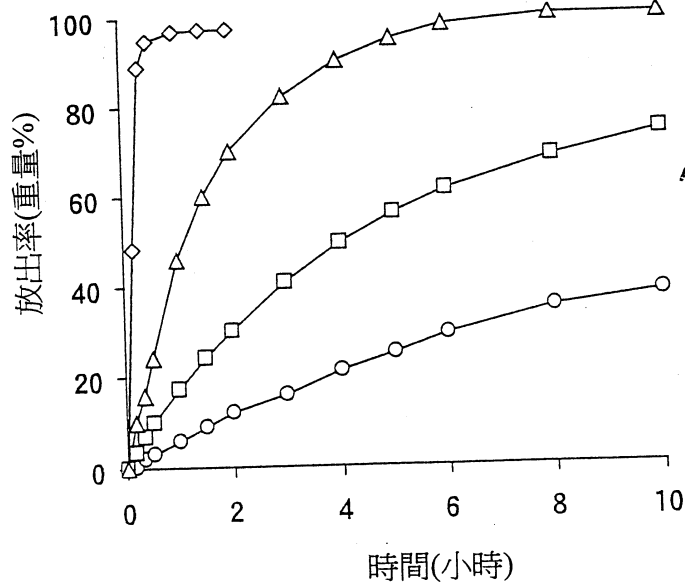


圖2

圖式

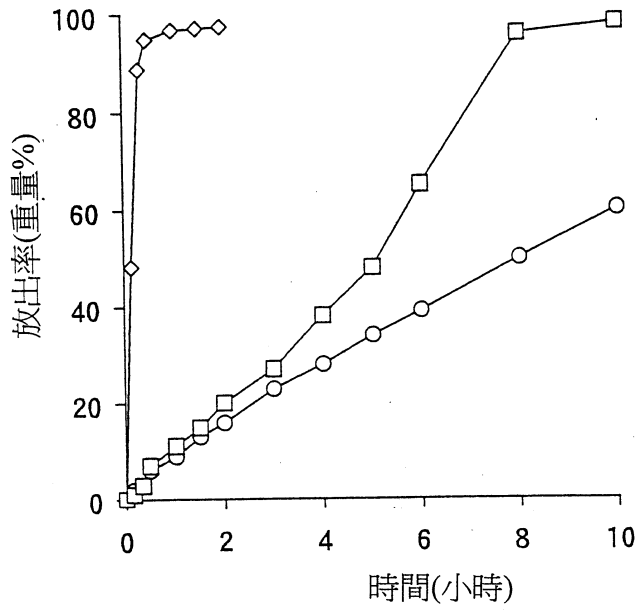


圖3

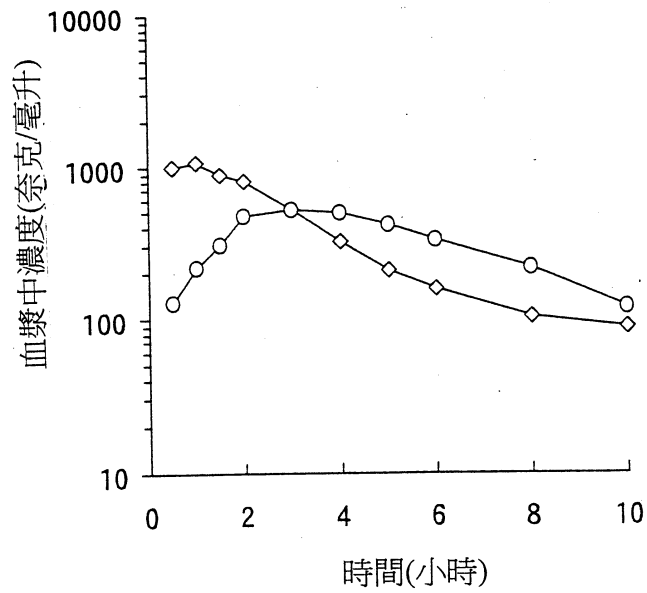


圖4

六、申請專利範圍

1. 一種頻尿、尿失禁治療用之放出控制型經口投予製劑，其係以2-胺基-3-氰基-5-(2-氟苯基)-4-甲基吡咯為有效成分，該物質係分散於以不溶性基質及可溶性基質為必須構成成分之醫藥上可容許之基質中，其放出率在進行溶出實驗之情況下，於1小時後為0-70重量%、於2小時後為0-80重量%、於4小時後為5-95重量%、於8小時後為10-100重量%、於12小時後為20-100重量%、於24小時後為50-100重量%，該基質於製劑中之摻含量為3至80重量%。

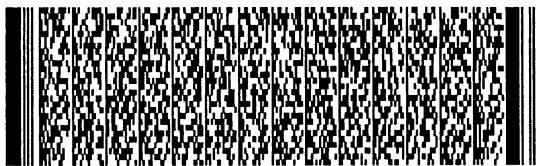
2. 根據申請專利範圍第1項之放出控制型經口投予製劑，其係遲延放出型經口投予製劑或徐放型經口投予製劑，或是此等之併用型經口投予製劑。

3. 根據申請專利範圍第1項之放出控制型經口投予製劑，其係擴散控制型經口投予製劑或溶解控制型經口投予製劑，或是任意併用彼等中2種以上之併用型經口投予製劑。

4. 根據申請專利範圍第1項之放出控制型經口投予製劑，其係不溶性被膜製劑、不溶性基質分散製劑、可溶性被膜製劑或可溶性基質分散製劑，或是任意併用彼等中2種以上之併用型經口投予製劑。

5. 根據申請專利範圍第4項之放出控制型經口投予製劑，其中該不溶性被膜製劑係：將含有如申請專利範圍第1項中所載有效成分之核心部分，以甲基丙烯酸胺烷酯共聚物及乙基纖維素中至少任一種加以被覆後所得者。

6. 根據申請專利範圍第4項之放出控制型經口投予製



六、申請專利範圍

劑，其中該不溶性基質分散製劑中含有以如申請專利範圍第1項所載有效成分與不溶性基質作為必要組分之混合物。

7. 根據申請專利範圍第6項之放出控制型經口投予製劑，其中不溶性基質為硬化油或高級脂肪酸。

8. 根據申請專利範圍第6或7項之放出控制型經口投予製劑，其中該混合物中尚含有羥烷基纖維素。

9. 根據申請專利範圍第7項之放出控制型經口投予製劑，其中硬化油為硬化蓖麻油或硬化菜子油。

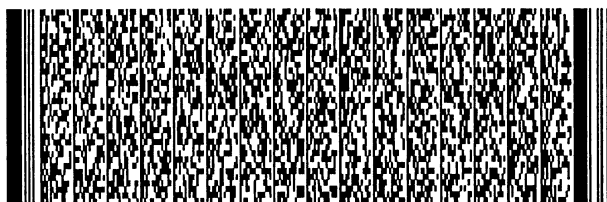
10. 根據申請專利範圍第7項之放出控制型經口投予製劑，其中高級脂肪酸為硬脂酸。

11. 根據申請專利範圍第8項之放出控制型經口投予製劑，其中羥烷基纖維素為羥丙基甲基纖維素或羥丙基纖維素。

12. 根據申請專利範圍第4項之放出控制型經口投予製劑，其中可溶性被膜製劑係：將含有如申請專利範圍第1項中所載有效成分之核心部分，以羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯及甲基丙烯酸共聚物中至少任一種加以被覆後所得者。

13. 根據申請專利範圍第4項之放出控制型經口投予製劑，其中可溶性基質分散製劑中含有以如申請專利範圍第1項所載有效成分與可溶性基質作為必要組分之混合物。

14. 根據申請專利範圍第13項之放出控制型經口投予製劑，其中可溶性基質為醫藥上可容許之親水性高分子。



六、申請專利範圍

15. 根據申請專利範圍第14項之放出控制型經口投予製劑，其中醫藥上可容許之親水性高分子為羥丙基纖維素或羥丙基甲基纖維素。

16. 一種基質分散製劑之製法，其特徵在於使用螺旋軸上具有捏煉元件之完全嚙合型2軸混煉壓出機，以製造如申請專利範圍第1項之放出控制型經口投予製劑。

