

申請日期： 88.5.27	案號： 88108750
類別： A61K 968	

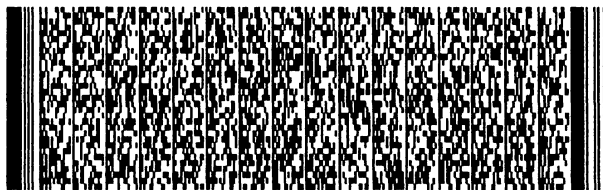
(以上各欄由本局填註)

公告本

發明專利說明書

589197

一、 發明名稱	中文	安定之抗組織胺糖漿
	英文	STABILIZED ANTIHISTAMINE SYRUP
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 法拉 J. 暮納亞 2. 法蘭克 古阿索 3. 艾利歐特 I. 史都帕克 4. 茵堤阿姿 A. 銻卓
	姓名 (英文)	1. FARAH J. MUNAYYER 2. FRANK GUAZZO 3. ELLIOT I. STUPAK 4. IMTIAZ A. CHAUDRY
	國籍	1. 美國 2. 美國 3. 美國 4. 美國
	住、居所	1. 美國新澤西州西寇德威爾市帕賽克大道494號 2. 美國新澤西州橋水市阿姿利巷920號 3. 美國新澤西州西寇德威爾市伍德蘭路11號 4. 美國新澤西州北寇德威爾市玫瑰大道18號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美國先靈大藥廠
	姓名 (名稱) (英文)	1. SCHERING CORPORATION
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號
	代表人 姓名 (中文)	1. 詹姆斯·阿·尼爾森
代表人 姓名 (英文)	1. JAMES R. NELSON	

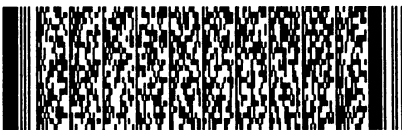


申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人	姓名 (中文)	5. 喬 A. 司奎亞拉
	姓名 (英文)	5. JOEL A. SEQUEIRA
	國籍	5. 美國
	住、居所	5. 美國新澤西州愛迪森市瑪利艾倫大道6號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	
	姓名 (名稱) (英文)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓名 (中文)	
	代表人 姓名 (英文)	



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

1998/06/01 09/088,128

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



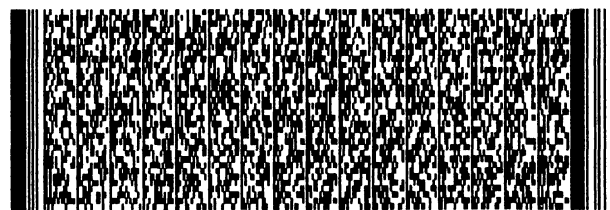
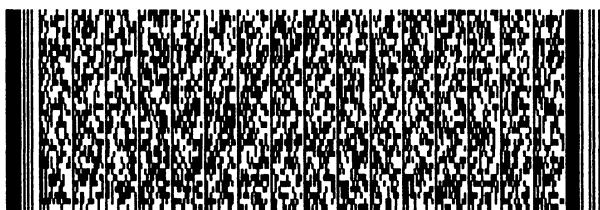
五、發明說明 (1)

發明介紹

本發明係關於液體醫藥調配物之範圍，且更特定言之，係關於含有抗組織胺之糖漿調配物。

糖漿調配物一般用來遞送藥劑，尤其計劃遞送至小兒科病患之藥劑。傳統的糖漿為糖(通常為蔗糖)之純水濃縮溶液，例如，根據1990年，美國馬里蘭州，Rockville之United States Pharmacopeial Convention, Inc., NF XVII The National Formulary 第1990頁之正式專題論文中所予之程序，以850克蔗糖及足夠的水製成1000毫升之Syrup, NF。然而，就本發明目的而言，該名詞“糖漿”亦包括此等為了避免牙齒及醫學問題(其可能因高熱甜味劑而惡化)，具有由人工甜味劑(例如，糖精，山梨糖醇，阿斯巴甜，環己基胺基磺酸鈉及諸如此類)全部或部份提供之甜味之液體調配物。如本技藝中習知，糖漿通常具有香味，例如，水果或薄荷味，其通常是為了遮住由已溶解或懸浮之藥理活性物質之存在所引起之不愉快味道。當該調配物計劃供兒童攝取時，愉快的味道特別重要。普遍使用在加糖藥物，食物，糖果，飲料及諸如此類之一般調味劑亦可使用在本發明中；這些物質可提供各種風味，例如，葡萄，櫻桃，柑橘，桃子，草莓，口香糖，薄荷糖及許多其它種類。

糖漿通常必需含有殺菌組份以確保安全貯藏，不會增生病原菌，酵母，細菌及諸如此類；被認為適於使用在食品及其它可攝食物質中之一般殺菌劑為苯甲酸鈉。此外，此



五、發明說明 (2)

等不含糖，或含有糖與其它甜味劑之混合物之糖漿，可含有增稠劑（例如，羥丙基甲基纖維素，其部份型式以品名 METHOCEL 得自美國密西根州Midland之Dow Chemical）以提供類似傳統糖漿之黏性口感。

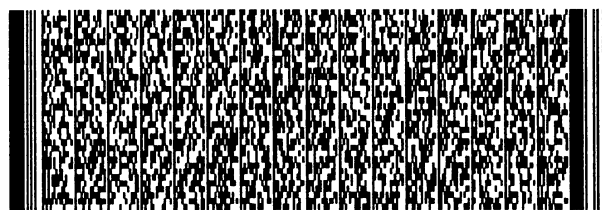
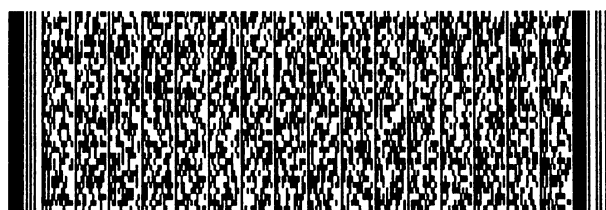
目前上市之糖漿實例含有1毫克/毫升該抗組織胺藥物羅拉塔定(loratadine)，併用檸檬酸，人工調味料，甘油，丙二醇，苯甲酸鈉，蔗糖及水；一般而言，此種調配物之pH值為約2與4之間。然而，於某些貯藏條件（其包括接觸空氣）下，會造成羅拉塔定含量損失，並伴隨雜質產生。含有其它化學性相關藥物[例如，脫碳乙氧基羅拉塔定及阿查塔定(azatadine)]之調配物會發生類似問題。

J. S. Nairn, "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts," Chapter 83 in A.R. Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版(1990年，美國賓夕凡尼亞州Easton, Mack Publishing公司)，第1519-1520頁中討論水性介質中活性劑安定性之問題。其說明可以經由使用檸檬酸或EDTA螯合價使微量金屬引起之氧化反應減至最低。

最好提供一種羅拉塔定或相關抗組織胺組份之貯藏安定性糖漿調配物，其只含有被人攝食時具安全性之組份。

發明摘述

根據本發明，係提供一種糖漿調配物，其含有羅拉塔定或化學上相關抗組織胺，並包括其醫藥上可接受之鹽，併用安定量之胺基多羧酸。適合之胺基多羧酸包括乙二胺四

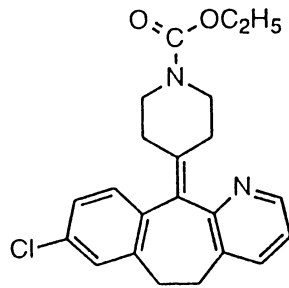


五、發明說明 (3)

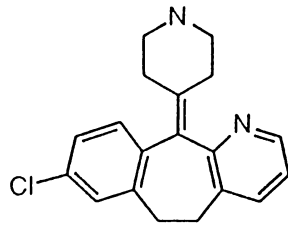
醋酸(“EDTA”)及其鹽，例如該二鈉鹽。該酸或鹽通常以約0.05毫克/毫升至約5毫克/毫升濃度存在於該調配物中。

發明詳述

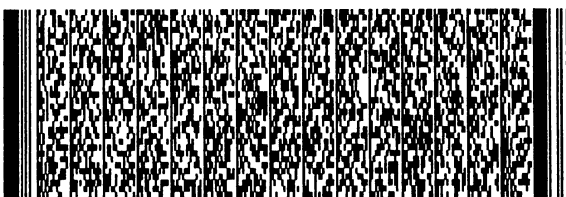
羅拉塔定(Loratadine)為已知4-(8-氯-5,6-二氫-11H-苯并[5,6]環庚[1,2-b]吡啶-11-亞基)-1-六氫吡啶羧酸乙酯化合物之藥名，其並具有該實驗式 $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ 。此種化合物之結構為：



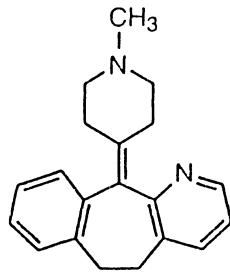
該化合物脫碳乙氧基羅拉塔定為羅拉塔定之抗組織胺活性代謝產物，其具有以下結構：



密切相關之抗組織胺為阿查塔定(azatadine)，其具有以下結構式：

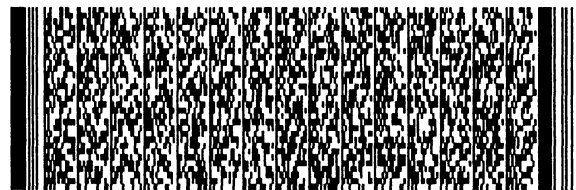
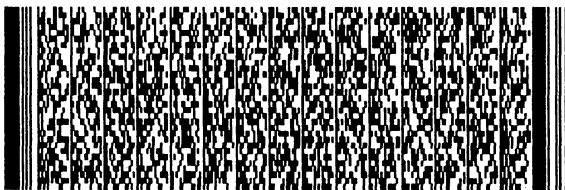


五、發明說明 (4)



在貯藏安定性試驗中可看到含羅拉塔定或相關抗組織胺之糖漿調配物之降解作用，其可由該活性成份濃度降低及伴隨的雜質形成證明。在羅拉塔定糖漿中所形成之雜質當中兩種已被確認為2-羥甲基羅拉塔定(“2-HML”)及4-羥甲基羅拉塔定(“4-HML”)，而其它一定會產生之未確認雜質已通稱為“A族”；這些物質總數為約5至7，且一起於滯留時間下在HPLC分析中洗提，其顯示比羅拉塔定更高極性。該降解作用之嚴重程度可至少約與未裝滿糖漿之產物瓶子中之容積(亦即，“上部空隙”)有關。由於實際上並不會完全將各瓶裝上頂部，該上部空隙裝填氮氣之試驗已進行；可能由於聚合材料的瓶子閉合性不能完全避免氣的滲透，所以試驗結果並不確定。

已進行另一種試驗，其中將常用抗氧化劑添加物摻入該糖漿中。理想的是，該抗氧化劑可溶於該糖漿中，且在食品及醫藥製劑中使用安全。該水溶性物質中，已發現0.1與1毫克/毫升濃度之抗壞血酸多少可減少降解作用，但是亦會在該產物中引起令人不能接受的強烈顏色變化，而亞硫酸氫鈉會給該糖漿產生刺激性的不快臭味。油溶性抗氧化劑丁基羥基甲苯及生育酚並不溶於該糖漿中，所以亦不

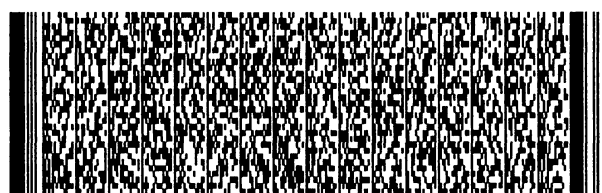
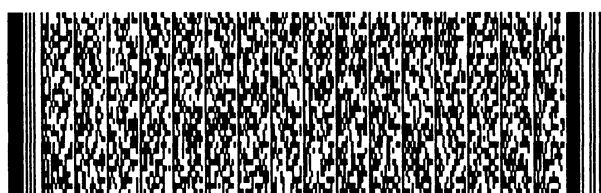


五、發明說明 (5)

能被接受。

頃發現添加少量胺基多羧酸(該名詞還特別包括該酸類之鹽)可安定該糖漿，避免降解。有用之胺基多羧酸及其鹽為此等攝食安全者，並在該糖漿調配物中具有足夠溶解性以製備一種安定單一相組合物。可以使用之商業上可得化合物包括亞胺基二醋酸，甲基亞胺基二醋酸，氮三醋酸，乙二胺四醋酸(“EDTA”)，二乙三胺五醋酸，1,2-二胺基環己烷-四醋酸，N-羥乙二胺三醋酸及相關化合物。適合使用2或更多種前述化合物之混合物。自容易取得性，安全性，有效性及成本的觀點而言，目前較佳為該EDTA之鹼金屬鹽，本說明文之剩餘部份將集中在這些物質的討論。

一般而言，胺基多羧酸或鹽以約0.05毫克/毫升至約5毫克/毫升存在於糖漿中。該胺基多羧酸之含量更佳為約0.1毫克/毫升至約1毫克/毫升。至於計劃供攝食之調配物中之任何添加物組份，較佳為摻入最少量即可產生所要結果。該含量可以容易地藉由加速貯藏安定性試驗測定，其中係於預期陳列該產物之常用貯藏溫度以上之高溫下貯藏該最終產物包裝；本發明者因此已使用至高55°C溫度，儘管此種溫度可能會使該糖漿產生些微褪色(暗化)(其原因可能是所含有蔗糖產生部份焦糖化作用)。預期大部份藥物降解反應會因該高溫而加速。於預定時間間隔時，打開部份該包裝產物，並經分析以決定存在於該調配物中之活性成份及雜質之含量。



五、發明說明 (6)

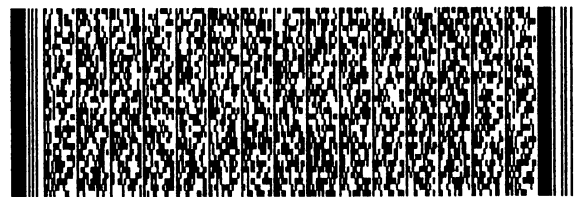
為了以單一劑量獲得不止一種治療結果，抗組織胺糖漿調配物通常亦含有其它藥物。包含在該抗組織胺中之一般藥物為擬交感胺解決充血劑，例如，偽麻黃素或苯基丙醇胺(為了舒減上氣道充血，其經常產生病症，例如，鼻炎及上呼吸道感染)；及止痛藥，例如，阿斯匹靈，捕熱息痛(acetaminophen)，異丁苯丙酸，納普森(naproxen)或酮普魯芬(ketoprofen)(為了舒減疼痛(除了捕熱息痛外)及減少發炎)。止咳藥，例如，可待因(codeine)，二氫可待因酮(hydrocodone)或美沙芬(dextromethorphan)(為了舒減咳嗽)；及祛痰藥，例如，愛芬新(guaifenesin)(增加咳嗽產生率)，亦包含在組合產物中。任何這些額外成份(包括其鹽及得自相同治療種類之其它藥物)皆適於包含在本發明糖漿中。

本發明進一步藉以下實例說明，這些實例並無意限制由附加申請專利範圍所定義之本發明範圍。除非本文另有清楚表示，文中使用之該名詞“百分比”係意指重量%。

實例1

調配一種含有以下成份之糖漿，其中，除了水外，全部成份含量係以毫克表示。

<u>成份</u>	<u>含量</u>
微粉化羅拉塔定	1
檸檬酸	8.78
調味劑	2.5
甘油	100



五、發明說明 (7)

丙二醇	100
苯甲酸鈉	1
EDTA 二鈉	0.25
蔗糖	600
水	使成為1毫升

使用以下程序製備此糖漿：(a) 將80%該水放在容器中，加熱至75-85°C，裝填該糖，並攪拌以形成溶液；(b) 將該檸檬酸加入該溶液中，其持續攪拌以形成溶液，然後添加苯甲酸鈉，其溶解；(c) 使該溶液冷卻至30-35°C，並持續攪拌，然後添加EDTA二鈉，並溶解；(d) 添加甘油並持續攪拌，同時使該溶液冷卻至25-30°C；(e) 在另一個容器中，使該丙二醇及羅拉塔定化合並攪拌以形成溶液(需注意該微粉化羅拉塔定之使用會減少完成溶解所需之時間)，然後添加該調味劑，並攪拌以達成均勻性；(f) 使步驟e之產物與步驟d之產物化合，並經攪拌以確保均勻性，然後添加足夠的水以得到適合之調配物重量；及(g) 使所形成糖漿通過澄清濾器。該糖漿為一種透明，無色液體(其可輕易被染成需要的顏色，例如，添加適合之醫藥上可接受之水溶性染料至該步驟a)之糖液中)，且被命名為A試樣。

除了多含有1毫克/毫升該EDTA二鈉鹽外，以類似方法調製另一種糖漿。此糖漿被命名為B試樣。

將25毫升這兩種糖漿放入50毫升燧石玻璃小瓶內，然後以橡膠塞及鋁蓋密封。於55°C下貯藏該密封小瓶，直到其



五、發明說明 (8)

移除為止，並由高效液相色層分析法分析。分析結果如下，其中“NQ”表示結果在可計量的極限(0.1%)以下，但在可偵測之極限(0.02%)以上：

試樣	貯藏 (週)	降解反應產物百分比		
		2-HML	4-HML	總數
A	3	0.23	0.19	0.42
	6	0.33	0.32	0.81 ^a
B	3	0.11	NQ	0.11
	6	0.10	NQ	0.10
	12	0.15	0.14	0.62 ^b

^a 試樣含有0.16%一種未確認降解反應產物

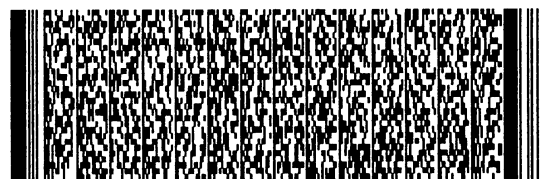
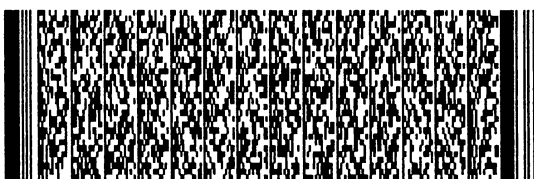
^b 試樣含有兩種以0.21%及0.12%含量存在之未確認降解反應產物

這些結果顯示在該試驗之嚴格貯藏條件中，該羅拉塔定之降解反應經EDTA明顯抑止。

實例2

將得自前述實例之A試樣及以類似方法製成之糖漿(其亦含有0.1, 0.25, 0.5或0.75毫克/毫升EDTA二鈉)如先前實例包裝，並以類似方法貯藏且進行試驗。獲得以下結果，其中“ND”表示濃度在前述可偵測極限以下。

EDTA (毫克/毫升)	貯藏 (週)	降解反應產物百分比		
		2-HML	4-HML	總數
0	3	0.25	0.21	0.69 ^a



五、發明說明 (9)

	6	0.29	0.24	0.67 ^b
	9	0.49	0.53	1.54 ^c
0.1	3	NQ	NQ	NQ
	6	0.10	NQ	0.10
	9	0.12	0.11	0.33 ^d
0.25	3	NQ	NQ	NQ
	6	NQ	NQ	NQ
	9	0.10	NQ	0.10
0.5	3	NQ	ND	NQ
	6	0.10	ND	0.10
	9	0.11	0.10	0.21
0.75	3	NQ	NQ	NQ
	6	0.10	ND	0.10
	9	0.10	0.10	0.20

^a 試樣含有0.11%A族降解反應產物及0.12%一種未確認降解反應產物

^b 試樣含有0.14%一種未確認降解反應產物

^c 試樣含有3種以0.17%，0.13%及0.22%含量存在之未確認降解反應產物

^d 試樣含有0.10%一種未確認降解反應產物



五、發明說明 (10)

這些結果建議0.25%EDTA二鈉為貯藏保護該試驗糖漿之適合含量。

實例3

根據前述一般程序調製含有以下成份之安定化糖漿，其中除了水外，全部成份之含量以毫克表示。

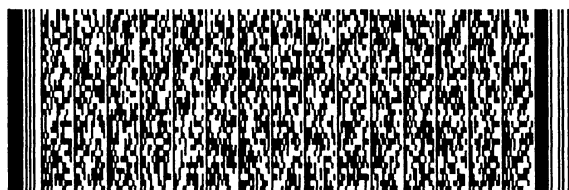
<u>成份</u>	<u>含量</u>
微粉化羅拉塔定	1
檸檬酸	8.78
調味劑	1.5
甘油	100
丙二醇	100
苯甲酸鈉	1
EDTA鈉	0.25
著色劑	1
蔗糖	400
水	使成為1.0毫升

已發現此糖漿顯示可接受之貯藏安定性。

實例4

根據前述一般程序調製含有以下成份之安定化糖漿，其中，除了水外，全部成份之含量以毫克表示。

<u>成份</u>	<u>含量</u>
微粉化羅拉塔定	1
檸檬酸	0.48
檸檬酸鈉	0.6



五、發明說明 (11)

調味劑	1.5
甘油	350
丙二醇	100
山梨糖醇	150
苯甲酸鈉	1
EDTA 二鈉	0.25
環己基胺基磺酸鈉	0.75
羥丙基甲基纖維素	0.5
著色劑	1
水	使成為1.0毫升

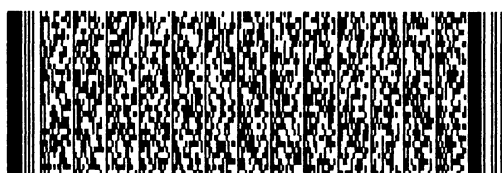
已發現此糖漿顯示可接受之貯藏安定性。

適於使用在本發明中之該羥丙基甲基纖維素產物為得自 Dow Chemical 之 METHOCELTM K100M, K4M 及 A4M; 替換該各種可得之產物會使糖漿黏性產生變化, 所以, 應該進行實驗以決定製備具有所要性質之特定糖漿所需之適合等級及用量。

實例5

根據前述一般程序調製含有以下成份之安定化糖漿, 其中, 除了水外, 全部成份之含量以毫克表示。

<u>成份</u>	<u>含量</u>
微粉化羅拉塔定	1
檸檬酸	0.48
檸檬酸鈉	0.6
調味劑	1



五、發明說明 (12)

甘油	350
丙二醇	100
山梨糖醇	150
苯甲酸鈉	1
EDTA 二鈉	0.25
糖精	0.75
羥丙基甲基纖維素	0.5
水	使成為1.0毫升

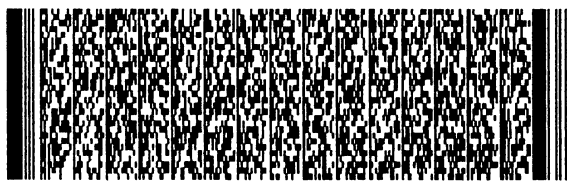
已發現此糖漿顯示可接受之貯藏安定性。

實例6

根據前述一般程序調製含有以下成份之安定化糖漿，其中，除了水外，全部成份之含量以毫克表示。

<u>成份</u>	<u>含量</u>
羅拉塔定	1
檸檬酸	0.48
檸檬酸鈉	0.6
調味劑	2.5
甘油	450
山梨糖醇	250
丙二醇	100
苯甲酸鈉	1
EDTA 二鈉	0.25
水	使成為1.0毫升

頃發現此糖漿顯示可接受之貯藏安定性。



五、發明說明 (13)

實例7

除了以脫碳乙氧基羅拉塔定取代羅拉塔定不同外，根據前述一般程序調製含有以下成份之安定化糖漿，其中，除了水外，全部成份之含量以毫克表示。

<u>成份</u>	<u>含量</u>
脫碳乙氧基羅拉塔定	1
檸檬酸	8.78
調味劑	2.5
甘油	100
丙二醇	100
苯甲酸鈉	1
EDTA二鈉	0.25
蔗糖	400
水	使成為1.0毫升

項發現此糖漿顯示可接受之貯藏安定性。

實例8

除了以阿查塔定(azatadine)取代羅拉塔定不同外，根據前述一般程序調製含有以下成份之安定化糖漿，其中，除了水外，全部成份之含量以毫克表示。

<u>成份</u>	<u>含量</u>
阿查塔定	1
檸檬酸	8.78
調味劑	2.5
甘油	100



五、發明說明 (14)

丙 二 醇	100
苯 甲 酸 鈉	1
蔗 糖	400
水	使 成 為 1.0 毫 升

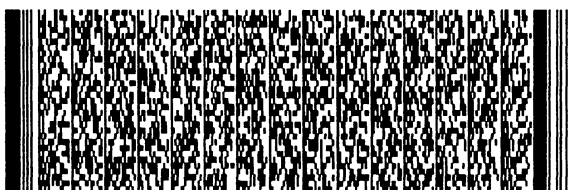
頃發現此糖漿顯示可接受之貯藏安定性。

實例9

根據前述一般程序調製含有以下成份之小兒科用途之安定化糖漿，其中，除了水外，全部成份之含量以毫克表示。

<u>成份</u>	<u>含量</u>
羅拉塔定	0.5
偽麻黃素硫酸酯	3
捕熱息痛	32
美沙芬氫溴化物	1.5
檸檬酸	8.78
調味劑	1.5
甘油	100
丙 二 醇	100
苯 甲 酸 鈉	1
EDTA 二 鈉	0.25
著 色 劑	1
蔗 糖	400
水	使 成 為 1.0 毫 升

頃發現此糖漿顯示可接受之貯藏安定性。



四、中文發明摘要 (發明之名稱：安定之抗組織胺糖漿)

本發明係關於經由添加約0.05至約5毫克/毫升胺基多羧酸(例如，乙二胺四醋酸之鹽)使抗組織胺糖漿安定化以防止該有效成份之降解反應。

英文發明摘要 (發明之名稱：STABILIZED ANTIHISTAMINE SYRUP)

An antihistaminic syrup is stabilized against degradation of the active ingredient, by the addition of and about 0.05 to about 5 mg/mL of an aminopolycarboxylic acid such as a salt of ethylenediaminetetraacetic acid.



六、申請專利範圍

1. 一種抗組織胺糖漿調配物，其含有選自由羅拉塔定 (loratadine)，脫碳乙氧基羅拉塔定及其組合所組成之群之抗組織胺；及0.05至5毫克/毫升之乙二胺四醋酸之二納鹽。
2. 根據申請專利範圍第1項之糖漿調配物，其中該乙二胺四醋酸之二納鹽之濃度為0.1至1毫克/毫升。
3. 根據申請專利範圍第1項之糖漿調配物，其中該乙二胺四醋酸之二納鹽之濃度為0.25至0.5毫克/毫升。
4. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之糖漿調配物，其中該抗組織胺係為羅拉塔定。
5. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之糖漿調配物，其中該抗組織胺係為脫碳乙氧基羅拉塔定。
6. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之糖漿調配物，其中該乙二胺四醋酸之二納鹽之存在量足以抑制抗組織胺之降解反應。

