

公告本

發明專利說明書

中文說明書替換頁(102年6月) 26日

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：096129721

※ 申請日期：96.08.10

※IPC 分類：C07D;A61K 3/19
787/04

一、發明名稱：(中文/英文)

適合口服且包含三唑并[4,5-d]嘧啶衍生物之組合物

COMPOSITIONS, SUITABLE FOR ORAL ADMINISTRATION,
COMPRISING A TRIAZOLO [4, 5-d]PYRIMIDIN DERIVATE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

賽門 貝克

BANKS, SIMON

國 籍：(中文/英文)

英國 U.K.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年08月21日；60/823,083

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於醫藥組合物，且更特定言之係關於含有化合物 {1*S*-[1 α , 2 α , 3 β (1*S**,2*R**),5 β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基}-5-(丙基硫基)-3*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(2-羥基乙氧基)環戊烷-1,2-二醇之醫藥組合物。

六、英文發明摘要：

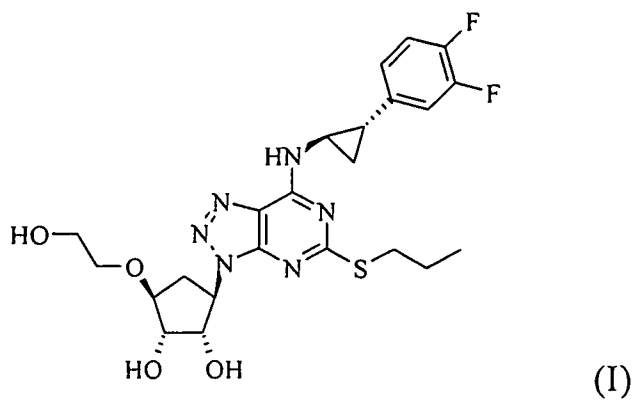
The present invention relates to pharmaceutical compositions and more particularly to a pharmaceutical composition containing the compound {1*S*-[1 α , 2 α , 3 β (1*S**,2*R**),5 β]}-3-(7-{[2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-5-(2-hydroxyethoxy)cyclopentane-1,2-diol.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

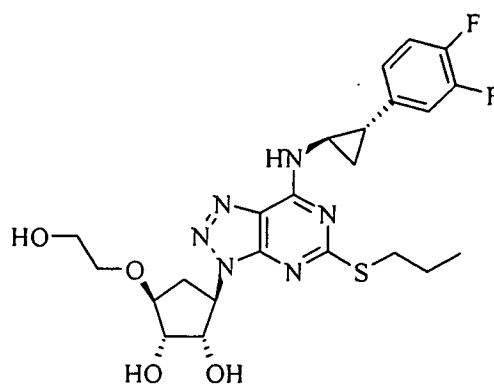


(I)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥組合物，且更特定言之係關於含有式(I)化合物之醫藥組合物：



(I)

式(I)化合物通常命名為{1*S*-[1 α , 2 α , 3 β (1*S**,2*R**),5 β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基}-5-(丙基硫基)-3*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*d*]嘓啶-3-基)-5-(2-羥基乙氧基)環戊烷-1,2-二醇，且下文將被稱為'藥劑'。

【先前技術】

該藥劑於國際性專利申請案第PCT/SE99/02256號(公開號WO00/34283)及國際性專利申請案第PCT/SE01/01239號(公開號WO01/92262)中揭示為ADP受體拮抗劑。已發現5'-二磷酸腺苷(ADP)充當血栓症之關鍵介導者。ADP誘導之血小板凝集係由位於血小板膜上之P_{2T}受體亞型介導。該P_{2T}受體(亦稱為P2Y_{ADP}或P2T_{AC})主要與介導血小板凝集/活化有關且為至今尚未選殖出之G-蛋白偶合受體。此受體之藥理特徵已描述於(例如)Humphries等人Br. J. Pharmacology (1994), 113, 1057-1063, 及Fagura等人Br. J.

Pharmacology (1998) 124, 157-164之參考文獻中。已表明，此受體之拮抗劑提供優於其他抗血栓劑之顯著改善(參見J. Med. Chem. (1999) 42, 213)。

本發明之醫藥組合物適合於口服。適用於口服之醫藥組合物所需之品質之一為生物可用性。藥物之生物可用性係以未變化之形式達到體循環之所投劑量的相對量。因此，生物可用性於測定作用位置處之治療活性濃度方面係重要的。自調配物之藥物釋放與該調配物之穩定性均將影響其生物可用性。因此，藥物調配物應大體上釋放所有藥物係重要的。(參見Aulton ME, *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, 第二版, 2002, Churchill Livingstone。)生物可用性可使用此項技術中已知之測試量測，例如使用標準美國藥典(United States Pharmacopoeia, USP)溶解裝置及標準'生物相關'溶解介質，例如FaSSIF(*Pharm. Res.*, 17:439-444, 2000)來量測。

存在含有該藥劑之醫藥組合物，其保留一些藥劑且因此降低其生物可用性。

【發明內容】

目前吾人已發現該藥劑之新穎醫藥組合物，其具有有利之特性且解決了一或多個與該藥劑之調配物相關之問題。於一第一態樣中，吾人已發現適合於口服且大體上釋放所有藥劑之醫藥組合物。於一態樣中，該醫藥組合物釋放至少90%藥劑。於另一態樣中，該醫藥組合物釋放至少95%藥劑。於又一態樣中，該醫藥組合物釋放至少97%藥劑。

因此，本發明為一種包括以下物質之醫藥組合物：

藥劑；

一或多種選自甘露糖醇、山梨糖醇、二水合磷酸氫二鈣、無水磷酸氫二鈣及磷酸三鈣或其混合物之填充劑；

一或多種選自羥丙基纖維素、褐藻酸、羧甲基纖維素鈉、共聚乙烯吡咯酮及甲基纖維素或其混合物之黏合劑；

一或多種選自乙醇酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉及交聯聚乙烯吡咯酮或其混合物之崩解劑；

及一或多種潤滑劑。

該填充劑可為'可溶性'填充劑或'非可溶性'填充劑。'可溶性'填充劑為在周圍溫度下大體上可溶於水之填充劑。'非可溶性'填充劑為在周圍溫度下在水中之溶解度較低或溶解較緩慢之填充劑。

於一態樣中，該醫藥組合物含有至少一種選自甘露糖醇、山梨糖醇、麥芽糊精、麥芽糖及糊精之'可溶性'填充劑。

於另一態樣中，該醫藥組合物含有一或多種選自二水合磷酸氫二鈣、無水磷酸氫二鈣、部分預凝膠化澱粉及磷酸三鈣之'非可溶性'填充劑。

於一態樣中，該醫藥組合物含有一或多種'可溶性'填充劑。於另一態樣中，該醫藥組合物含有一種'可溶性'填充劑。

於一態樣中，該醫藥組合物含有一或多種'非可溶性'填充劑。於另一態樣中，該醫藥組合物含有一種'非可溶性'

填充劑。

於一態樣中，該醫藥組合物含有一或多種黏合劑。於另一態樣該醫藥組合物含有一種黏合劑。

於一態樣中，該醫藥組合物含有一或多種崩解劑。於另一態樣中，該醫藥組合物含有一種崩解劑。

於一態樣中，該醫藥組合物含有一或多種潤滑劑。於另一態樣中，該醫藥組合物含有一種潤滑劑。

於另一態樣中，填充劑係甘露糖醇與二水合磷酸氫二鈣之混合物。

於一態樣中，'可溶性'填充劑係選自甘露糖醇及山梨糖醇。於另一態樣中，'可溶性'填充劑係選自甘露糖醇。

於一態樣中，'非可溶性'填充劑係選自二水合磷酸氫二鈣、無水磷酸氫二鈣及磷酸三鈣。於另一態樣中，'非可溶性'填充劑係選自二水合磷酸氫二鈣。

於另一態樣中，黏合劑係選自羥丙基纖維素。

於一態樣中，崩解劑係選自乙醇酸澱粉鈉及交聯羧甲基纖維素鈉。於一態樣中，崩解劑係選自乙醇酸澱粉鈉。

可添加之另外習知賦形劑包含防腐劑、穩定劑、抗氧化劑、二氧化矽流動調節劑、抗黏附劑或助流劑。

可使用的其他適合之潤滑劑及另外賦形劑描述於 Handbook of Pharmaceutical Excipients，第二版，美國醫藥協會(American Pharmaceutical Association)；The Theory and Practice of Industrial Pharmacy，第二版，Lachman, Leon, 1976；Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets 第一

卷，第二版，Lieberman, Hebert A. 等人，1989；Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert 及 Rhodes, Christopher T, 1979；及 Remington 之 Pharmaceutical Sciences，第 15 版，1975 中。

適合之潤滑劑包含(例如)硬脂酸鎂、硬脂酸、棕櫚酸、硬脂酸鈣、巴西棕櫚蠟、氫化植物油、礦物油、聚乙二醇及硬脂醯反丁烯二酸鈉。

於一態樣中，潤滑劑係選自硬脂酸鎂及硬脂醯反丁烯二酸鈉。於另一態樣中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

於一態樣中，該醫藥組合物含有 1 重量% 至 50 重量% 藥劑。詳言之，其含有 20 重量% 至 45 重量% 藥劑。

於另一態樣中，該醫藥組合物含有 1 重量% 至 90 重量% 填充劑。詳言之，其含有 20 重量% 至 70 重量% 填充劑。

於另一態樣中，該醫藥組合物含有 1 重量% 至 70 重量% '可溶性' 填充劑。詳言之，其含有 20 重量% 至 45 重量% '可溶性' 填充劑。

於另一態樣中，該醫藥組合物含有 1 重量% 至 30 重量% '非可溶性' 填充劑。詳言之，其含有 10 重量% 至 30 重量% '非可溶性' 填充劑。

於另一態樣中，該醫藥組合物含有 2 重量% 至 8 重量% 黏合劑。詳言之，其含有 3 重量% 至 6 重量% 黏合劑。

於另一態樣中，該醫藥組合物含有 2 重量% 至 6 重量% 崩解劑。

應瞭解，特定之賦形劑可同時充當黏合劑與填充劑，或

同時充當黏合劑、填充劑及崩解劑。通常，填充劑、黏合劑及崩解劑之組合量為組合物之50重量%至90重量%。

通常一或多種潤滑劑將以0.5重量%至3重量%，且尤其0.5重量%至1重量%之量存在。

於另一態樣中，本發明係關於一種包括藥劑、甘露糖醇、二水合磷酸氫二鈣、羥丙基纖維素、乙醇酸澱粉鈉及一或多種潤滑劑之醫藥組合物。

於另一態樣中，本發明係關於一種包含以下物質之醫藥組合物：20重量%至45重量%量之藥劑；

20重量%至45重量%量之甘露糖醇；

10重量%至30重量%量之二水合磷酸氫二鈣；

3重量%至6重量%量之羥丙基纖維素；

2重量%至6重量%量之乙醇酸澱粉鈉；及

0.5重量%至3重量%量之一或多種潤滑劑。

需要此等組合物之物理特性於儲存期間穩定，因為(例如)崩解時間、溶解速率或錠劑硬度等之變化會影響產品效能。用以指定產品存放期之人用醫藥品登記技術要求統一國際委員會(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH))穩定性測試條件下儲存期間，溶解速率的降低可能降低藥劑之生物可用性。物理特性穩定性可藉由用於崩解時間及溶解測試之USP方法量測。

需要該等組合物在化學上穩定，因為藉由氧化、水解、異構化、光解、聚合或任何其他降解方法，由與賦形劑混

合或任何其他方法所致之降解會導致生物可用性降低。化學穩定性可藉由用於確定降解產物之適合的穩定性指示層析法量測(參見Aulton ME, *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, 第二版, 2002, Churchill Livingstone.)。

於另一態樣中, 吾人已發現適合於口服, 大體上釋放所有藥劑, 且具有所需之穩定性概況之醫藥組合物。

於一態樣中, 本發明係關於一種藉由濕式造粒製備之醫藥組合物。

造粒為使初始粒子(粉末)黏附以形成稱為顆粒之較大多微粒實體之方法。造粒通常在粉末狀成分進行初始乾式混合之後開始, 以便達成整個混合物中成分之分布相當均勻。造粒方法可分為兩種類型: 利用液體形成顆粒之濕式造粒方法及不利用液體形成顆粒之乾式造粒方法。

於乾式造粒方法中, 使初始粉末粒子在壓力(或壓製)下聚集。主要有兩種方法: 用重負荷製錠機製備大塊錠劑(亦稱為錠塊(slug)), 或將粉末粒子於兩個滾筒之間壓縮以製備材料薄片或'帶'(稱為滾筒壓製方法)。於兩種情況下, 均使用適合之研磨技術將經歷製之材料研磨以製備顆粒狀材料。然後可將該等顆粒於標準製錠機內壓縮以製備錠劑。

濕式造粒包括用造粒流體將初始粉末粒子製成塊狀。該流體含有可藉由乾燥移除且無毒之溶劑。該造粒流體可單獨使用或更通常與黏合劑一起使用以確保乾燥狀態下之粒

子黏附。黏合劑可以黏合劑溶液形式(作為造粒流體之一部分)或以與初始粉末粒子混合之乾燥材料形式添加至該系統中。主要有三種類型之濕式造粒機，剪切式造粒機(諸如行星混合器)、高剪切混合造粒機(諸如 Fielder 或 Diosna)及流化床造粒機(諸如 Aeromatic 或 Glatt)。

於另一態樣中，吾人已發現藉由濕式造粒方法製備，適合於口服，大體上釋放所有藥劑，且具有所需之穩定性概況之醫藥組合物。

於另一態樣中，本發明係關於一種藉由濕式造粒方法製備之醫藥組合物，其包括藥劑、甘露糖醇、二水合磷酸氫二鈣、羥丙基纖維素、乙醇酸澱粉鈉及一或多種潤滑劑。

於另一態樣中，本發明係關於一種藉由高剪切濕式造粒製備之醫藥組合物。

高剪切濕式造粒為包括對初始粉末進行徹底乾式混合及隨後添加使顆粒形成之造粒流體的方法。該造粒流體含有揮發性溶劑(通常為水)且亦可包含確保粒子黏附之黏合劑(黏合劑亦可以粉末形式乾式添加至待造粒之調配物之主體中)。顆粒與其所包含之粉末相比在流動特性改良、分離風險降低、均質性提高方面具有主要優點(來自 Aulton ME, *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, 第二版, 2002, Churchill Livingstone 之資訊)。

於一態樣中，該醫藥組合物係呈諸如錠劑或膠囊之固體劑型。於另一態樣中，該醫藥組合物係呈錠劑形式。

於另一態樣中，本發明係關於一種藉由高剪切濕式造粒

方法製備之醫藥組合物，其包括藥劑、甘露糖醇、二水合磷酸氫二鈣、羥丙基纖維素、乙醇酸澱粉鈉及一或多種潤滑劑。

該藥劑以非晶形態及四種不同之大體上結晶形態存在(參見國際性專利申請案第PCT/SE01/01239號(公開號WO01/92262))。於另一態樣中，本發明係關於一種如上文定義之醫藥組合物，其中該藥劑係呈結晶形態。

於另一態樣中，本發明係關於一種包括大體上呈多晶型物II形式之藥劑之醫藥組合物。

於另一態樣中，本發明係關於一種包括大體上呈多晶型物III形式之藥劑之醫藥組合物。

尤其受關注之本發明組合物包括(例如)於下文隨附實例中展示之特定施實例。

應瞭解可根據此項技術中熟知之原則對濕式造粒技術進行修改，包括修改組分添加次序及其在壓縮成錠劑之前過篩及摻合之次序。

本發明之另一態樣包括一種製備醫藥組合物之方法，其包括使藥劑與以下各物混合：

一或多種選自甘露糖醇、山梨糖醇、麥芽糊精、麥芽糖及糊精，二水合磷酸氫二鈣、無水磷酸氫二鈣、部分預凝膠化澱粉及磷酸三鈣或其混合物之填充劑；

一或多種選自羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸、羧甲基纖維素鈉、共聚乙烯吡咯酮及甲基纖維素或其混合物之黏合劑；

一或多種選自乙醇酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉及交聯聚乙烯吡咯酮或其混合物之崩解劑；

及一或多種潤滑劑。

【實施方式】

下列醫藥組合物旨在說明本發明。

實例 1

成份	每單位劑量之量 單位劑量(mg)	量 (% w/w 或 w/v)
藥劑	90.00	30.00
甘露糖醇	126.00	42.00
二水合磷酸氫二鈣	63.00	21.00
羥丙基纖維素	9.00	3.00
乙醇酸澱粉鈉	9.00	3.00
硬脂酸鎂	3.00	1.00
核心錠劑重量	300.000	100.00

使用高剪切濕式造粒機(具有10 L碗腔之Fielder GP1)來將藥劑、甘露糖醇、二水合磷酸氫二鈣、羥丙基纖維素及乙醇酸澱粉鈉以得到2.5 kg總調配物之量乾式混合4分鐘。經由壓力釜以約50 g/min添加水至約25% w/w。總混合時間為約10分鐘。

使用Glatt GPCG1於60°C下乾燥流化床至產物溫度為42°C。將所得之顆粒由Quadro Comil 197研磨，將經研磨之顆粒與硬脂酸鎂摻合且由該摻合物壓縮錠劑。

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包括：

{1S-[1 α , 2 α , 3 β (1S*,2R*),5 β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基}-5-(丙基硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羥基乙氧基)環戊烷-1,2-二醇；

一或多種選自甘露糖醇、山梨糖醇、二水合磷酸氫二鈣、無水磷酸氫二鈣及磷酸三鈣或其混合物之填充劑；

一或多種選自羥丙基纖維素、褐藻酸、羧甲基纖維素鈉、共聚乙烯吡咯酮及甲基纖維素或其混合物之黏合劑；

一或多種選自乙醇酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉及交聯聚乙烯吡咯酮或其混合物之崩解劑；

及一或多種潤滑劑。

2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該填充劑為甘露糖醇與二水合磷酸氫二鈣之混合物。
3. 如請求項2之醫藥組合物，其中該黏合劑為羥丙基纖維素。
4. 如請求項2或3之醫藥組合物，其中該崩解劑為乙醇酸澱粉鈉。
5. 如請求項2或3之醫藥組合物，其中該潤滑劑係選自硬脂酸鎂及硬脂醯反丁烯二酸鈉。
6. 如請求項2或3之醫藥組合物，其中{1S-[1 α , 2 α , 3 β (1S*,2R*),5 β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基}-5-(丙基硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羥基

乙氧基)環戊烷-1,2-二醇係以由重量計20至45%之量存在。

7. 如請求項2或3之醫藥組合物，其中該填充劑係以由重量計20至70%之量存在。
8. 如請求項2或3之醫藥組合物，其中該黏合劑係以由重量計3至6%之量存在。
9. 如請求項2或3之醫藥組合物，其中該崩解劑係以由重量計2至6%之量存在。
10. 如請求項2或3之醫藥組合物，其中該潤滑劑係以由重量計0.5至1%之量存在。
11. 如請求項1之醫藥組合物，其包括：

由重量計20至45%量之{1*S*-[1 α , 2 α , 3 β (1*S**, 2*R**), 5 β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基}-5-(丙硫基)-3*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(2-羥基乙氧基)環戊烷-1,2-二醇；

由重量計20至45%量之甘露糖醇；

由重量計10至30%量之二水合磷酸氫二鈣；

由重量計3至6%量之羥丙基纖維素；

由重量計2至6%量之乙醇酸澱粉鈉；及

由重量計0.5至3%量之一或多種潤滑劑。