

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

美國 國(地區) 申請專利，申請日期：07/02/97 案號 60037325 ，有 無主張優先權

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

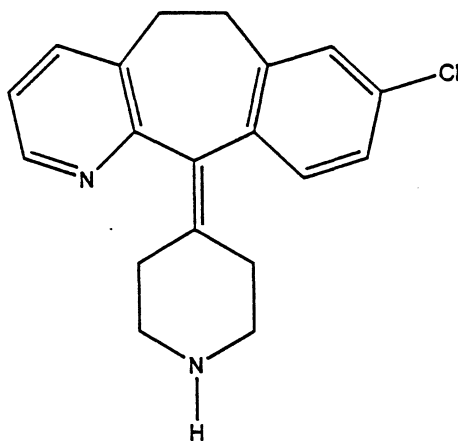
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(01)

發明背景

本發明係有關一種通稱為脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxyloratadine)(DCL)之8-氯-6,11-二氫-11(4-亞派啉基)-5H-苯並[5,6]環庚[1,2-b]吡啉之醫藥組合物。

脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxyloratadine)



DCL係為歐瑞塔啉(loratadine)之代謝產物，該歐瑞塔啉(loratadine)係一種H-1組織胺受體拮抗劑。該H-1組織胺受體可調節受到習用抗組織胺之拮抗的反應。該歐瑞塔啉(loratadine)之抗組織胺活性，顯然相當於特弗拿啉(terfenadine)及阿斯特米唑(astemizole)，而以毫克對毫克計，對過敏性支氣管痙攣之抑制效能較特弗拿啉(terfenadine)強四倍。

歐瑞塔啉(loratadine)顯然亦可治療數種疾病，包括感冒、慢性蕁麻疹、季節性過敏性鼻炎及季節性和常年性鼻炎。歐瑞塔啉(loratadine)因具有抗組織胺活性，而亦可用以治療過敏性氣喘、糖尿病性視網膜病及其他與糖尿病有關之小血管疾病。

給用抗組織胺經常會併發有害之副作用，包括例如鎮

五、發明說明(02)

靜作用、頭痛、口乾、便秘或腹瀉、體重增加及腸胃疼痛。歐瑞塔啉(loratadine)屬於一種稱為非鎮靜性抗組織胺之抗組織胺。此類抗組織胺亦包括其他兩種已知之抗組織胺-特弗拿啉(terfenadine)及阿斯特米唑(astemizole)。與特弗拿啉(terfenadine)比較之，歐瑞塔啉(loratadine)所造成之鎮靜作用大幅降低，而歐瑞塔啉(loratadine)所併發之疲倦、頭痛及噁心之程度與特弗拿啉(terfenadine)相仿。

根據記載，非鎮靜性抗組織胺之缺點係為此類化合物造成其他嚴重之電流生理性副作用。此等有害之副作用包括-但不限於-心室纖維顫動及心律不整，諸如心搏過速或torsades de points。根據記載，在使用開托康唑(ketoconazole)或紅黴素之同時使用特弗拿啉(terfenadine)之"健康"患者體內產生數種此等嚴重之心血管副作用。同時給用阿斯特米唑(astemizole)及紅黴素及同時給用阿斯特米唑(astemizole)與紅黴素及開托康唑(ketoconazole)者體內亦發現有節律不整之現象。此外，所已知之開托康唑(ketoconazole)、衣托康唑(itraconazole)及紅黴素各與細胞色素P450相互干擾，而抑制如特弗拿啉(terfenadine)及阿斯特米唑(astemizole)之非鎮靜性抗組織胺之新陳代謝。因此，此等細胞色素P450及歐瑞塔啉(loratadine)之抑制劑之間亦極有可能存有不利之相互作用。因歐瑞塔啉(loratadine)、特弗拿啉(terfenadine)及阿斯特米唑(astemizole)之醫藥活性相仿，因而亦應謹慎地避免同時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(03)

給用歐瑞塔啞(loratadine)與開托康唑(ketoconazole)、衣托康唑(itraconazole)或大環內酯抗生素，如紅黴素。

阿斯特米唑(astemizole)及歐瑞塔啞(loratadine)兩化合物之另一項缺點係為各藥物之用藥與黑色素瘤及纖維肉瘤兩者之生長有關。歐瑞塔啞(loratadine)於此觀察期間之劑量保持10毫克/日。

雖然歐瑞塔啞(loratadine)被充分吸收，但其被徹底代謝，產生其具醫藥活性之主要代謝物脫乙酯基歐瑞塔啞(descarboethoxyloratadine)(DCL)。1997年1月21日申請之美國專利第5,595,997號揭示DCL於提供有效而非鎮靜性抗組織胺療效之同時，亦避免了許多在同時給用一般抗組織胺與諸如歐瑞塔啞(loratadine)、特弗拿啞(terfenadine)及阿斯特米唑(astemizole)之其他非鎮靜性抗組織胺時所常見而經常極嚴重之副作用。

重要的是，DCL促進腫瘤之活性較歐瑞塔啞(loratadine)低五至七倍，而DCL於組織胺受體上之功效至少較歐瑞塔啞(loratadine)高二十倍。因此，亟需一種含有DCL或其醫學上可接受之鹽之活性成分之醫藥組合物。

發明簡述

認知到對含有DCL之醫藥組合物之需求性後，吾人得到一項結論，於一般製造及儲存條件下，DCL不安定，而於一般在諸如錠劑、膠囊或粉末之各種醫藥劑型中充作填充劑之化合物-乳糖-存在下降解。隨著時間之經過，乳糖與DCL化合物形成棕色產物，表示DCL高度降解。該棕色之強

五、發明說明(04)

度一般與DCL含量、儲存條件諸如溼度及溫度、及儲存時間之長短有關。

醫藥產物之安定性可定義為位於特定容器中之特定調配物保持其物理、化學、微生物、治療及毒性規格之能力，但先決條件為保持產物標記效能之至少約90%。因此，例如，有效期限係定義為該醫藥產物於建議條件下儲存時保持安定之時間。

該醫藥產物之安定性受到數項因素影響，包括治療成分之安定性、治療及活性成分之間可能產生之相互作用等。此外，如先前技藝所揭示，物理因素諸如熱、光及溼可能加速或起始該產物之化學相互作用或降解。

雖不欲受限於特定理論，但相信此情況下，乳糖可能與DCL反應，使彼降解而形成烯胺。使用其他類似反應性賦形劑諸如其他單糖或雙糖時亦可能產生該反應。因此亟需一種安定之DCL或其醫學上可接受之鹽之醫藥組合物，其為摻合、粒狀或壓錠形式而實質上不含反應性賦形劑。

本發明有關一種安定之DCL醫藥組合物，其中DCL係為與一或多種賦形劑直接混合之形式，包括但不限於摻合、粒狀或壓錠劑型，避免了DCL與反應性賦形劑諸如乳糖及其他單糖或雙糖之間之不相容性。

是故，本發明之較佳具體實例提出一種安定之醫藥組合物，其實質上不含反應性賦形劑諸如乳糖或其他單糖或雙糖，而為摻合或粒狀形式，該組合物包含脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxyloratadine)或其醫學上可接受之鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(05)

，及一或多種醫學上可接受之惰性賦形劑。於另一個具體實例中，本發明有關一種化學上安定之醫藥組合物，其係為摻合或粒狀劑型，實質上不含反應性賦形劑，而包含約1重量百分比至約50重量百分比之DCL，或其醫學上可接受之鹽，及約99重量百分比至約50重量百分比之至少一種醫學上可接受之惰性賦形劑。該組合物提供有效而非鎮靜性抗組織胺活性，避免於使用其他抗組織胺時所經常併發之嚴重副作用。因此，本發明化合物可用以治療數種由組織胺所誘發之疾病，包括但不限於過敏性鼻炎、過敏性氣喘、蕁麻疹、症狀性皮膚劃紋現象、糖尿病性視網膜病及其他與糖尿病有關之小血管疾病。

而且，因為所揭示之組合物避免其他非鎮靜性抗組織胺所併生之效果，故亦避免該組合物與抑制細胞色素P450之藥物間之相互作用。該藥物包括但不限於開托康唑(ke-toconazole)、衣托康唑(itraconazole)及大環內酯諸如紅黴素。

除活性DCL成分外，所揭示之組合物亦可包含治療有效量之非類固醇消炎劑或其他非麻醉性止痛劑，諸如乙醯基水楊酸、阿西托米諾吩(acetaminophen)、衣布普若吩(ibuprofen)、開托普若吩(ketoprofen)或拿普若辛(naprofen)，該組合物可治療咳嗽、感冒、類感冒及/或流行性感冒症狀，及不適、疼痛、頭痛、發燒及其所併發之一般不適。

其他可用於治療此等症狀之組合物除止痛劑外，可包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(06)

含治療有效量之一或多種其他活性成分，諸如消腫脹劑之偽麻黃素、止咳劑/治咳劑例如右旋美垂吩(dextromethorphan)、或化痰劑例如吉吩尼辛(guaifenesin)。

令人感興趣的是吾人之研究亦顯示當不存有未鍵結水時，包含乳糖之DCL組合物中幾乎不降解或完全不降解。雖然在一般包裝及儲存條件下，預測DCL醫藥組合物劑型將曝露於例如溼氣形式之未鍵結水下，但有減少或消除曝露於未鍵結水及溼氣之情況之已知製造及儲存方法。

而且，雖然除乳糖外之賦形劑可輕易用以製造所揭示之DCL醫藥組合物，而不損及組合物之製造性之療效，但噴霧乾燥之乳糖仍為賦形劑之選擇。噴霧乾燥形式下之乳糖之流動性仍為所有直接壓錠填料之最佳選擇，而當活性劑量未扮演重要角色時，對低劑量調配物(每個劑量<50毫克)極為有效。請參照例如：R. Shangraw, Selection of Manufacturing Process and Excipients with an Emphasis on Direct Compression, Course material from Granulation, Tableting and Capsule Technology, Center for Advancement, East Brunswick, N. J. (1996)。因此，可能會包含眾多可能賦形劑中之乳糖，以產生固體劑型。

是故，本發明另一個具體實例包括一種非吸溼性醫藥組合物，其包含DCL，或其醫學上可接受之鹽，及至少一種醫學上可接受之賦形劑。本發明非吸溼性醫藥組合物可含有實質上無未鍵結水之賦形劑，該未鍵結水係為可參與DCL / 反應性賦形劑相互作用之水，諸如但不限於乳糖及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(07)

DCL，而該賦形劑包括乳糖及其他反應性賦形劑，例如其他單糖或雙糖。

但仍已知本發明非吸溼性醫藥組合物可包含某些吸溼性成分；然而，整體組合物需實質上非吸溼性。此外，適用於該非吸溼性醫藥組合物之賦形劑包括水合賦形劑，諸如 α -乳糖單水合物等。

傳統上製備醫藥組合物或調配物時，係將活性成分或療劑(例如DLC)研磨且/或過篩，以縮小粒徑且/或縮小粒徑分布。此程序經常係用以使調配物之各種生化特性最佳化，諸如溶解度、內容物均勻度、活性成分之生物可利用性等。然而，DCL與諸如乳糖之反應性賦形劑間之相互作用受到醫藥組合物或調配物中之DCL粒子表面積之影響。

因此，本發明另一具體實例包括一種用以治療由組織胺誘發之疾病之醫藥組合物，其包含由大顆粒組成之DCL，或其醫學上可接受之鹽，及醫學上可接受之載體。適用於此等組合物之醫學上可接受之載體可包括一或多種賦形劑，選自包括惰性賦形劑及反應性賦形劑，諸如乳糖或其他單糖或多糖。此等DCL之"大顆粒"醫藥組合物具有適當之生化特性(如溶解度、內容物均勻性、生物可利用性等)，但與反應性賦形劑諸如乳糖之間無不相容性。

於較佳具體實例中，該組合物所含之DCL或其醫學上可接受之鹽具有一粒徑分布，其中大於約40重量百分比之DCL或醫學上可接受之鹽，粒徑為250微米或更大之粒子。

另一種於醫藥組合物中抑制DCL與反應性賦形劑乳糖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(08)

間之相互作用之方式係防止DCL與組合物中之任何反應性賦形劑接觸。可達成此目的之一種方法係於與反應性賦形劑調配之前以惰性或非反應性塗料塗覆該DCL粒子。該惰性塗料應不致大幅影響該組合物之醫藥特性(例如開始產生功效之時間及於體內之吸收性)。

因此,本發明另一個具體實例有關一種用以治療由組織胺誘發之疾病之固態醫藥組合物,其包含治療有效量之塗有惰性塗料之經塗覆DCL,或其醫學上可接受之鹽,及醫學上可接受之載體。於較佳具體實例中,DCL或其醫學上可接受之鹽先與諸如澱粉之惰性賦形劑一起造粒,所形成之粒子塗覆惰性或非反應性塗料。之後,形成之經塗覆DCL可與其他賦形劑摻合,包括反應性賦形劑。

適當之惰性塗料及塗覆粒子或粒子之方法係技藝界所熟知。惰性塗料一般包含分散於適當之溶劑中之惰性膜形成劑,而可另外包含其他醫學上可接受之之佐劑,諸如著色劑及增塑劑。DCL之粒子與顆粒以使用水性或非水性膜塗覆技術或微囊封包進行塗覆為佳。適當之惰性膜塗覆劑包括但不限於纖維素諸如甲基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素及羧甲基纖維素鈉;乙烯類,諸如聚乙烯基吡咯啉酮;二醇,諸如聚乙二醇;丙烯酸類,諸如甲基丙烯酸二甲基胺乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物,及丙烯酸乙酯-丙烯酸甲酯共聚物;及其他醣類聚合物,諸如麥芽糖糊精,及聚葡萄糖。惰性塗料以含有親水性膜形成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

終

五、發明說明(09)

劑諸如羥丙基甲基纖維素為佳，故不會明顯延遲體內吸收性。

DCL之粒子或顆粒一旦塗覆惰性塗料，則經塗覆之DCL可使用標準技術包括但不限於摻合、造粒、壓錠及其組合方法而與其他惰性及反應性賦形劑諸如乳糖調配，以製造各種劑型，例如錠劑、caplet、膠囊、片劑等。

DCL亦可調配成即時釋放劑型，諸如Gregory等人之美國專利第4371516號所教示，在此完全供作參考。DCL之即時釋放劑型特別適用於特定用途，因為此等劑型使DCL可為患者所迅速吸收。本發明所用之"即時釋放"一辭意指該劑型或醫藥組合物於水中迅速崩解，例如於10分鐘內。崩解時間可使用技藝界所熟知之方法測定，諸如美國專利第4371516號所述之方法。DCL亦可調配成發泡劑型，其可使用技藝界已知之技術製備。發泡劑型一般在活性成分（例如DCL）之外，另外含有碳酸氫鈉及檸檬酸、酒石酸或磷酸氫鈉。其與水混合時，因酸鹼反應而釋出二氧化碳。已知DCL之即時釋放或發泡劑型應不調配活性賦形劑，諸如乳糖或其他單糖或雙糖。

因此，本發明另一個具體實例包括一種用以治療由組織胺誘發之疾病之即時釋放固體醫藥劑型，其包括攜帶有治療有效量之DCL或其醫學上可接受之鹽之開放式基質網絡，其中該開放式基質網絡包含醫學上可接受而不與DCL相互作用之水溶性或水分散性載體或醫學上可接受之鹽。

用於本發明即時釋放醫藥劑型之適當載體或速溶性惰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

性載體包括但不限於多朊，諸如明膠，尤其是經水解之明膠；多醣，諸如經水解之葡聚糖或糊精；藻酸鹽，諸如藻酸鈉；及其混合物。該載體亦可包括其他惰性賦形劑，諸如聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯林酮、阿拉伯膠、甘露糖醇、山梨糖醇、甘胺酸、及其混合物。請參照例如美國專利第4371516號。此外，該載體可另外包含醫學上可接受之佐劑，諸如例如著色劑、調味劑、防腐劑等。

本發明另一個具體實例提供一種用以治療由組織胺所誘發之疾病而無水之脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxy-loratadine)醫藥組合物，其包含治療有效量之DCL，或其醫學上可接受之鹽，及其醫學上可接受之載體或賦形劑。可用於本發明無水組合物之載體或賦形劑包括可用於本發明實質上不含反應性賦形劑之安定醫藥組合物之惰性賦形劑，及乳糖或其他反應性賦形劑，如單醣或雙醣賦形劑。

無水醫藥組合物應根據使整體實質無水組合物之方式製備並儲存。例如，該組合物可使用無水或低溼度成分、使用低溼氣或溼氣條件製備，使形成之醫藥組合物實質無水，即實質上無未鍵結水。

此外，就所揭示之摻合、顆粒、或壓錠形式而實質上不含反應性賦形劑之醫藥組合物而言，DCL之非吸溼性無水醫藥組合物可包含治療有效量之非類固醇消炎劑或其他非麻醉性止痛劑，及治療有效量之一或多種其他活性成分，諸如消腫脹劑、止咳劑、或化痰劑。該療劑之實例包括所有可用於實質上不含反應性賦形劑諸如乳糖之DCL組合

五、發明說明(11)

物之療劑。

根據本發明製備之無水DCL醫藥組合物應於保持該無水性質之情況下製備並儲存。是故，此等組合物使用技藝界已知之材料包裝，以防止該組合物曝露於水下，使其包括於適當之調配套裝物中。該包裝包括但不限於密封薄箔、塑料等，及單劑容器，例如發泡包或剝除包。此等包裝形式亦可使用任何其他本發明所揭示之劑型。

根據以下較佳具體實例及申請專利範圍之詳述，可輕易明瞭數項本發明之其他優點及特色。

較佳具體實例詳述

雖然本發明容許許多不同形式之具體實例，但仍出示本發明較佳具體實例。然而，應明瞭此等揭示僅用以說明本發明原理，而本發明不受限於所說明之具體實例。

如前文所述，含有乳糖或其他反應性賦形劑之DCL醫藥組合物或調配物曝於未鍵結水例如溼氣或溼度下時，較迅速地降解。醫藥界廣泛地採用添加水為模擬長期儲存性之方式，以測定諸如調配物之適用性及安定性等特性隨時間之改變。請參見例如Jens T. Cartensen, Drug Stability: Principle & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp379-80。水及溫度實際上加速該項研究。

此外，水對調配物之影響極為重要，因為一般用於該調配物之製造、操作、包裝、儲存、運輸及使用期間之條件係為有利於收溼性之條件，例如溼氣及溼度。因此，因

五、發明說明(12)

為在一般製造、包裝及儲存條件下，化合物實質與溼氣或溼度接觸，故含有DCL之醫藥組合物或調配物顯然應避免使用乳糖，或其他反應性賦形劑，諸如其他單糖或雙糖賦形劑。

醫藥產物或組合物之安定性可定義為位於特定容器中之特定調配物保持其物理、化學、微生物、治療及毒性規格之能力，先決條件為保持至少約90%之標示療效。因此，例如有效期限係定義為該醫藥產物或組合物儲存於建議條件下時保持安定之時間。

影響醫藥產物或組合物之安定性之因素有許多，包括例如治療成分之安定性、治療及非活性成分間之可能相互作用或不相容性(例如DCL與特定賦形劑諸如乳糖等物間之相互作用)。

DCL降解不會發生於存有其他非反應性賦形劑之情況下。本發明所用之"惰性賦形劑"及"非反應性賦形劑"意指賦形劑，包括但不限於黏合劑／填料、崩解劑、潤滑劑、防結塊劑、分散劑、防腐劑、膜塗劑、增塑劑、界面活性劑等，其於一般製造、包裝及儲存條件下與DCL相容而不相互作用。可用於本發明之惰性賦形劑或非反應性賦形劑係為技藝界所熟知，包括但不限於麥芽糊精、纖維素、磷酸鈣、磷酸鈣二水合物、碳酸鈣、滑石、硬脂酸鈣、硫酸鈣二水合物及玉米粉。此外，惰性或非反應性賦形劑提供一種製造性及療效皆可比美採用乳糖之醫藥組合物。

本發明所用之"惰性載體"一辭意指載體或使藥，包括

五、發明說明(13)

一 或 多 種 惰 性 賦 形 劑 或 非 反 應 性 賦 形 劑 。

本發明所用之"反應性賦形劑"意指於未鍵結水存在下與DCL反應之賦形劑，包括例如乳糖及其他單糖或雙糖賦形劑。本發明所用之"實質上不含反應性賦形劑"、"實質上無乳糖"及"無乳糖"意指DCL劑型或醫藥組合物若需含有反應性賦形劑或乳糖，則如本發明者所發現，其含量不足以使DCL與特定賦形劑諸如乳糖之間產生不相容性，而致使DCL之藥效在歷經該劑型或醫藥組合物之適用期後變成低於原始藥效之約90%。參照USP XXI/NF XVI所列之標準。本發明實質上不含反應性取代物之組合物中任何反應性賦形劑之含量應低於約20重量百分比，以低於約10重量百分比為佳，而低於約1重量百分比更佳。

本發明所用之"未鍵結水"意指並非該醫藥組合物之一或多種成分之安定水合物例如 α -乳糖單水合物形式之水。相同地，本發明所用之"無水"意指該DCL劑型或醫藥組合物中未鍵結水之含量不足以起始或加速DCL與反應性賦形劑諸如乳糖之間之不相容性。此外，本發明所用之"無水條件"或性質意指實質上不含未鍵結水，包括溼氣。本發明所用之"非吸溼性"意指整體調配物或醫藥組合物實質上非吸溼性，即，不會提供足以起始或加速DCL與反應性賦形劑諸如乳糖之間之不相容性之未鍵結水。

"實質上不含未鍵結水"一般意指含有低於約5重量百分比之水，以低於約1重量百分比為佳，而低於約0.1重量百分比更佳。

五、發明說明(14)

DCL 於根據本發明製備之醫藥組合物中之存在形式或為游離鹼或為其醫學上可接受之鹽。"醫學上可接受之鹽"意指自醫學上可接受之無毒性有機或無機酸或鹼製備之鹽。該等有機酸之實例包括例如有機酸之脂族酸、芳族酸、羧酸及磺酸類，諸如甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、羧基乙酸、穀胺酸、醛糖酸、順丁烯二酸、夫喃甲酸、苜酸、鄰胺基苯甲酸、水楊酸、苯基乙酸、扁桃酸、因伯尼酸(em-bonic acid)(帕莫酸(pamoic acid))、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、硬脂酸、對胺基苯磺酸、半乳糖醛酸及藻酸。該無機酸之實例有鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸及磷酸。有機鹼之實例包括例如N,N-二卞基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽素、二乙醇胺、乙二胺、美谷買(meglumine)(N-甲基葡萄糖胺)、離胺酸及普魯卡因(procaine)。該無機鹼之實例包括自鋰、鋁、鈣、鎂、鉀、鈉及鋅所製造之金屬鹽。

本發明之醫藥組合物亦可包含(i)治療有效量之DCL或其醫學上可接受之鹽，及(ii)治療有效量之至少一種非類固醇消炎劑或非麻醉性止痛劑或其醫學上可接受之鹽。

"治療有效量"意指於DCL或其醫學上可接受之鹽之情況下，於由組織胺所誘發之疾病之治療及處理中提供治療效果之用量，該疾病包括但不限於過敏性鼻炎及其他過敏性疾病，諸如蕁麻疹、症狀性皮膚劃紋現象、皮膚炎、過敏性氣喘、糖尿病性視網膜病及其他與糖尿病有關之小血管疾病及過敏性鼻炎所併發之症狀，諸如咳嗽、感冒、類

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(15)

似感冒及／或流行性感冒症狀，包括但不限於噴嚏、鼻漏、流淚及皮膚刺激。

DCL 於疾病之急性或慢性處理中之預防或治療劑量視欲治療之疾病之嚴重性而決定。該劑量及假定之劑量頻率亦根據患者之年齡、體重及反應而定。就本發明所描述之條件而言，總日劑量範圍通常係由約0.1毫克至約10毫克，以單劑或次劑量用藥。經口日劑量範圍以約0.1毫克至約5毫克為佳，而約0.2毫克至約1毫克更佳。

另外建議兒童、超過65歲之患者、及腎或肝功能受損者先從較低劑量開始，之後視個別反應或血液濃度而調整。熟習此技藝者已知於特定情況下需使用此等劑量範圍以外之劑量。而臨床家或主治醫師會根據個別患者反應得知中斷、調整或終止用藥之方法及時間。

"治療有效量之DCL或其醫學上可接受之鹽"係包括於前述劑量內。此外，"包含(i)治療有效量之DCL或其醫學上可接受之鹽及(ii)治療有效量之至少一種非類固醇消炎劑或非麻醉性止痛劑或其醫學上可接受之鹽"及"包含(i)治療有效量之DCL或其醫學上可接受之鹽及(ii)治療有效量之消腫脹劑或其醫學上可接受之鹽"亦包括於前述劑量及劑量頻率預定時間表中。

本發明醫藥組合物可藉任何適當之用藥路徑用藥，提供患者治療有效量之DCL。本發明所描述之DCL醫藥組合物一般調配成經口用藥。適當之劑型包括錠劑、片劑、扁囊劑、caplet、膠囊包括硬質及軟質明膠膠囊等。然而錠劑

五、發明說明(16)

形式因為同時使患者(例如劑量精確、型小、易攜帶、味淡而用藥簡易)及製造商(例如製備簡易而經濟、安定而包裝、運輸及分裝簡易)享受便利,故為較佳用藥劑型。

實質上不含反應性賦形劑之醫藥組合物除乳糖外,可另外包含"醫學上可接受之惰性載體",此情況包括一或多種惰性賦形劑,包括澱粉、多元醇、造粒劑、微晶纖維素、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等。本發明之無水、非吸溼性、及其他組合物可包含任何"醫學上可接受之載體",此情況包括一或多種惰性賦形劑,及反應性賦形劑,諸如 α -乳糖單水合物。若需要,則所揭示之組合物之錠劑形式可藉標準水性或非水性技術塗覆,先決條件為該非水性塗層及塗覆技術應使用於所揭示之實質不含反應性賦形劑之組合物之錠劑上。"醫學上可接受之載體"亦包括控釋裝置。

本發明組合物亦可選擇性包含其他治療成分、防結塊劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑、除溼劑、增塑劑、染料等。然而,任何該選擇性成份皆需與DCL相容以確定該調配物之安定性。

充作醫學上可接受之載體及醫學上可接受之惰性載體之賦形劑及前述其他成分之實例包括但不限於:

黏合劑:玉米粉、馬鈴薯粉、其他澱粉、明膠、天然及合成之黏膠諸如阿拉伯膠、藻酸鈉、藻酸、其他藻酸鹽、粉狀黃耆膠、巴西膠、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、纖維素乙酸酯、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)

五、發明說明(17)

、聚乙烷基批咯林酮、甲基纖維素、預先膠化之澱粉(例如 Colorcon, Ltd. 所售之 STARCH 1500® 及 STARCH 1500 LM®)、羥丙基甲基纖維素、微晶纖維素(例如 FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA 所製造之 AVICEL™, 諸如 AVICEL-PH-101™、-103™、及 -105™)或其混合物;

填料: 滑石、碳酸鈣(例如顆粒或粉末)、磷酸二元鈣、磷酸三元鈣、硫酸鈣(例如顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉狀纖維素、糊精、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預先膠化之澱粉或其混合物;

崩解劑: 瓊脂、藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、可若美洛司(croscarmellose)鈉、可若普唯酮(crospovidone)、普拉克林(polacrillin)鉀、澱粉羧基乙酸鈉、馬鈴薯或樹薯粉、其他澱粉、預先膠化之澱粉、黏土、其他藻酸類、其他纖維素、黏膠、或其混合物;

潤滑劑: 硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦油、輕礦油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、硫酸月桂酯鈉、滑石、氫化植物油例如花生油、棉子油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂、合成矽膠(AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA)、合成二氧化矽之凝集氣溶膠(Deaussa Co., Plano, TX USA)、熱解二氧化矽(CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA)或其混合物。

防結塊劑: 矽酸鈣、矽酸鎂、二氧化矽、膠態二氧化矽、滑石或其混合物;

五、發明說明(18)

抗菌劑：氯化本札卡尼 (benzalkonium chloride)、氯化本吉托尼 (benzethonium chloride)、苜酸、苜醇、丁基帕若本 (butyl paraben)、氯化十六基吡啶翁、甲酚、氯丁醇、脫氫乙酸、乙基帕若本、甲基帕若本、鎊、苯基乙醇、乙酸苯基汞、硝酸苯基汞、山梨酸鉀、丙基帕若本、卞酸鈉、脫氫乙酸鈉、丙酸鈉、山梨酸、提莫索 (thimersol)、塞莫 (thymo) 或其混合物；及

塗覆劑：羧甲基纖維素鈉、纖維素乙酸酯苯二甲酸酯、明膠、醫藥用釉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、甲基纖維素、聚乙二醇、聚乙烷基乙酸酯苯二甲酸酯、蟲膠、蔗糖、二氧化鈦、卡奴巴蠟 (carnuba wax)、微晶蠟或其混合物。

可藉任何醫藥方法製備包含任何前述成分之所揭示組合物，先決條件為保持所揭示組合物之實質不含反應性賦形劑、非吸溼性或無水性。可藉例如壓錠或模塑製備錠劑，根據特定組合物之性質及本發明之原理而選擇性地使用一或多種輔助成分。壓錠可藉著於適當之裝置中壓縮諸如粉末或顆粒之自由流動形式之活性成分而製備，選擇性地混合黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、界面活性劑或分散劑或其他前文描述之相容性賦形劑。期望各錠劑含有約0.1毫克至約10毫克之活性成分DCL或其醫學上可接受之鹽，而約0.1至約5毫克更佳。

已知根據本發明任何具體實例製造之DCL劑型中之所有成分以符合或超過USP/NF之醫藥成分及其組合物之標準

五、發明說明(19)

為佳。USP/NF之目的係針對用於治療之材料及物質及其製法之規格提供可靠之標準。USP/NF針對該等材料及物質之確認、品質、強度、純度、包裝及標記建立標題、定義、描述及標準。而且提供可實際應用之操作及儲存訊息、用於製造及製備之配方及其檢測方法。

本發明所描述及申請之DCL組合物之各個成分及使用該成分所製造之各種劑型，皆符合USP/NF所列之醫藥標準(例如USP XXI/NF XVI)。實際上，所揭示之DCL組合物根據記載係為使用醫學上可接受之成分所製造之醫學上可接受之劑型，亦即其係醫學上可接受之組合物而含有醫學上可接受之用量，至少符合USP XXI/NF XVI所列之標準。

賦形劑相容性研究之結果

I、藉差示掃描熱量計(DSC)進行第一項研究，以測定DCL與一般賦形劑之化學相容性。此項研究使用脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxyloratadine)(批號589-YF-15A)充作活性藥物。

所測試之賦形劑：

AVICEL™ 微晶纖維素

STARCH 1500®

乳糖(α -乳糖單水合物)

程序：將賦形劑與DCL乾燥摻合(80%賦形劑對20%藥物)。

於各個摻合物上及純藥物上進行DSC實驗。

結果：DCL之DSC曲線於149.82°C處具有吸熱融化尖峰。與乳糖乾燥摻合時，乳糖之低熔點吸熱線與DCL之融化吸熱

五、發明說明(20)

線結合，產生表示固體分散液之單一熔點。乳糖之較高熔點吸熱線亦降至較低溫度。此種行為代表活性藥物／賦形劑相互作用。

AVICEL™ 與 DCL 之乾燥摻合物之 DSC 於 147.55°C 處顯示一吸熱線，為無 AVICEL™ 下之 DCL 熔點。因為基線受 AVICEL™ 之反面影響，故輕度差異可歸因於外插始點溫度中之誤差。因此，摻合物之吸熱線顯然與純 DCL 相同，與 AVICEL™ 之間無相互作用。

就 AVICEL™ 摻合物而言，STARCH 1500® 與 DCL 之乾燥摻合於 147.75°C 處產生一尖峰。因此，顯然並沒有 DCL / STARCH 1500® 相互作用。

表 1

物 質	說 明
DCL	一尖峰 149.82°C
AVICEL™	無尖峰(不溶化)
STARCH 1500®	無尖峰(不溶化)
α -乳糖單水合物	兩尖峰 140.81°C, 210.47°C
DCL/AVICEL™	一尖峰 147.55°C - 無相互作用
DCL/ STARCH 1500®	一尖峰 147.75°C - 無相互作用
DCL/ α -乳糖單水合物	兩尖峰 145.04°C, 195.17°C 固體分散液

II、於 5% 水存在下及不存在下進行第二項研究，以測

五、發明說明(21)

定DCL與乳糖之調配物之安定性。該研究使用脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxyloratadine)(批號589-YF-15A)。程序：製備一系列琥珀色20毫升捲曲加蓋之唯耳瓶(vial)，含有DCL及乳糖。該唯耳瓶之內容物有(1)乾燥DCL；(2)20%乾燥DCL與80%乳糖；及(3)20%DCL，80%乳糖，與5%水。該唯耳瓶置入60°C之爐中歷經16日，經由256毫微米之高效液相層析(HPLC)檢定。

結果：僅有含5%之水之唯耳瓶有明顯之降解現象。此試樣表現最差之狀況，如Drug Stability (Carstensen等人，pp3 79-380)所揭示之藥物/賦形劑相互作用。因此，此等數據顯示在賦形劑相互作用研究中，於正常加速狀況下， α -乳糖單水合物之存在顯然對DCL之安定性有負面影響，而無5%溼氣之固體劑量DCL/乳糖組合物不會大幅降解。此等結果列於下表2中。

表 2

試 樣	T ₀ 重量 DCL (毫克)	T ₀ 重量 DCL (毫克)	降 解 %
DCL	28.70	28.70	0.
DCL/乳糖	19.82	19.74	0.40
DCL/乳糖/5%水	39070	19.51	50.86

III. 於有意所導入之水存在下及不存在下，使用乳糖進行評估DCL反應性之第三項研究。亦於儲存之前，於鉢

五、發明說明(22)

杵中粉碎DCL/乳糖摻合物，而評估粒徑縮小之影響。試樣於加速條件(60°C, 75%RH)下於卷曲加蓋唯耳瓶(前文所述)中儲存歷經各種時間期間，之後使用乳糖試驗DCL之反應性。結果列於下表3中。

表 3
DCL與乳糖之反應性

儲存時間(60°C/75%RH)	處 理	原 始 %
4 週	純	99.70
4 週	80%乳糖	68.58
4 週	80%乳糖/5%水	49.57
1 週	80%乳糖/5%水 *	90.35
2 週	80%乳糖/5%水 *	49.07
4 週	80%乳糖/5%水 *	48.80
4 週	80%乳糖 **	46.95
4 週	80%乳糖 **	49.52

* 使用鉢杵縮小DCL與乳糖之粒徑

** 高表面積Fast Flo® 乳糖

如結果所示，DCL/乳糖相互作用之反應速率及/或程度於不添加水之情況下較低。此外，DCL與乳糖之粒徑之縮小，於加速條件下儲存2及4周後產生相同之反應程度。若此速率係針對於因缺少對照值而尺寸未縮小之材料加速，則無法測定。然而，含有高表面積乳糖之試樣即使不存

五、發明說明(23)

有添加水亦導致反應。此項結果顯示，如Fast Flo® 乳糖所示，反應速率與表面積有關地超過某些臨限值，與所需之流動及壓縮特性無關，使降解速率變高。

又如下表4所示，於相同條件下，歐瑞塔啉(loratadine)與乳糖之反應性可忽略，包括導入5%水之試樣。

表 4
歐瑞塔啉(loratadine)與乳糖之反應性

儲存時間(60°C/75%RH)	處 理	原 始 %
4 週	純	99.35
4 週	80%乳糖	100.33
4 週	80%乳糖/5%水	100.37

實施例

以下藉由實質上不含反應性賦形劑之DCL 醫藥組合物之實施例更詳細地說明各種本發明之具體實例，此等實施例僅供說明而非限制。

實施例 1

使用習用溼式造粒技術製備壓製DCL 錠劑，使每個劑量單元含有0.1毫克至10毫克之DCL。

	每 錠	每 10,000 錠
DCL	10 毫克	100 克
澱粉	60 毫克	600 克
滑石	12 毫克	120 克
阿拉伯膠	12 毫克	120 克

五、發明說明(24)

硬脂酸 1毫克 10克

摻合阿拉伯膠與等重量之澱粉，形成用以將DCL造粒之糊漿。將混合物乾燥，通經篩網。添加殘留物質並充分混合。形成之混合物使用9/32英吋(7毫米)沖孔機壓錠。

實施例 2

使用習用乾式造粒技術製備壓製之DCL錠劑，使每個劑量單元含有0.1毫克至10毫克之DCL。

	<u>每 錠</u>	<u>每 10,000 錠</u>
DCL	10毫克	100克
澱粉	85毫克	850克

澱粉乾燥至水含量為10%，與DCL充分混合。形成之混合物壓成液滴，研磨成細目尺寸。使用9/32英吋(7毫米)沖孔機壓錠。

實施例 3

使用習用直接壓錠技術製備壓製之DCL錠劑，使每個劑量單元含有0.1毫克至10毫克之DCL。

	<u>每 錠</u>	<u>每 10,000 錠</u>
DCL	10毫克	100克
微晶纖維素	80毫克	800克
硬脂酸	5毫克	50克
膠態二氧化矽	1毫克	10克

所有成分皆於適當之摻合器中摻合。形成之混合物使用9/32英吋(7毫米)沖孔機壓錠。

實施例 4

五、發明說明(25)

使用習用直接壓錠技術製備嚼食用之DCL錠劑，使每個劑量單元含有0.1毫克至10毫克之DCL。

	每錠	每10,000錠
DCL	10毫克	100克
甘露糖醇，USP	70毫克	700克
微晶纖維素	7毫克	70克
玉米粉	3毫克	30克
硬脂酸鈣	2毫克	20克
調味劑	適量	適量

所有成分皆於適當之摻合器中摻合。形成之混合物使用9/32英吋(7毫米)平面斜邊沖孔機壓錠。

實施例5

於諸如大豆油、卵磷脂、棉子油、或橄欖油之消化性油中使用DCL之混合物製備軟質明膠DCL膠囊，其中該混合物係藉正壓泵注入明膠中，使各劑量單元含有0.1毫克至10毫克DCL。將該膠囊洗滌並乾燥。

實施例6

此實施例供作包含乳糖之DCL無水醫藥組合物之說明。使用習用乾式造粒技術製備壓製之DCL錠劑，使各劑量單元含有0.1毫克至10毫克DCL。

	每錠	每10,000錠
DCL	10毫克	100克
乳糖(裸粒，12目)	35毫克	350克
澱粉	25毫克	250克

五、發明說明(26)

滑石	25毫克	250克
硬脂酸鎂	0.2毫克	2克

所有成分皆充分混合，之後壓成液滴。研磨該液滴，過篩成14-至16-目之顆粒，其使用9/32英吋(7毫米)凹面沖孔機壓錠。

可改變活性成分相對於賦形劑或相對於錠劑最終重量之比例製備具有其他強度之錠劑及膠囊。

雖然已就特定具體實例描述本發明，但已知此等具體實例僅供說明，而不對本發明構成限制。熟習此技藝者可自此揭示輕易明瞭介於申請專利之精神及範圍內之改良及變化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

公 告 本

申請日期	87. 2. 3
案 號	87101236
類 別	A1K 3 ¹ / ₉₅ , 9/14

A4
C4
第 087101236 號 91 年 12 月 20 日修正
修正
補充

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 522014

一、發明 名稱	中 文	含有脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxyloratadine)之無乳糖、非吸濕性而無水之藥學單位劑型
	英 文	LACTOSE-FREE, NON-HYGROSCOPIC AND ANHYDROUS PHARMACEUTICAL UNIT DOSAGE FORM CONTAINING DESCARBOETHOXYLORATADINE
二、發明 創作人	姓 名	1) 雷德蒙·馬丁 REDMON, Martin P. 2) 巴特樂·豪爾 BUTLER, Hal T. 3) 瓦爾德·史帝芬 WALD, Stephen A. 4) 魯賓·保羅 RUBIN, Paul D.
	國 籍	1) 美國 U.S.A. 2) 美國 U.S.A. 3) 美國 U.S.A. 4) 美國 U.S.A.
三、申請人	住、居所	1) 美國麻州馬爾波洛夫市史迪姆路 300 號 2) 美國麻州馬爾波洛夫市必給洛街 391 號 3) 美國麻州舒德柏利市賽得米爾路 71 號 4) 美國麻州舒德柏利市灰石巷 37 號
	姓 名 (名稱)	歌普拉科公司 SEPRACOR, INC.
代 表 人 姓 名	國 籍	美國 U.S.A.
	住、居所 (事務所)	美國麻州馬爾波洛夫市洛基大道 111 號 111 Locke Drive, Marlborough, Massachusetts, U.S.A.
代 表 人 姓 名	代 表 人 姓 名	道格拉斯·立迪祺 REEDICH, Douglas E.
	代 表 人 姓 名	

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

含有脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxyloratadine)
之無乳糖、非吸濕性而無水之藥學單位劑型

本發明揭示一種安定的脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxyloratadine) (DCL) 之醫藥組合物，而此種脫乙酯基歐瑞塔啉(descarboethoxyloratadine) (DCL) 係歐瑞塔啉(loratadine) 之代謝衍生物，而該組合物可用以治療過敏性鼻炎及其他由組織胺所誘發之疾病。該組合物經調配以避免 DCL 與諸如乳糖及其他單糖與雙糖之反應性賦形劑間之不相容性。本案所揭示之組合物包括 DCL 之無乳糖、非吸濕性而無水之安定醫藥組合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要(發明之名稱:)

LACTOSE-FREE, NON-HYGROSCOPIC AND
ANHYDROUS PHARMACEUTICAL UNIT
DOSAGE FORM CONTAINING
DESCARBOETHOXYLORATADINE

Stable pharmaceutical compositions of descarboethoxylotaradine (DCL), a metabolic derivative of loratadine, for the treatment of allergic rhinitis and other histamine-induced disorders are disclosed. The compositions are formulated to avoid the incompatibility between DCL and reactive excipients such as lactose and other mono- and di-saccharides. Disclosed compositions include lactose-free, non-hygroscopic and anhydrous stable pharmaceutical composition of DCL.

六、申請專利範圍 (01)

申請專利範圍：

1. 一種用於口服之藥學單位劑型，包括一不含乳糖之核心，該核心包含摻合狀或顆粒狀之脫乙酯基歐瑞塔啉 (descarboethoxyloratadine) 或其藥學上可接受之鹽，及一或多種實質上不含未鍵結水之藥學上可接受之惰性賦形劑，且該核心被塗覆有惰性塗覆劑，其中該惰性塗覆劑包含一種膜形成劑。
2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學單位劑型，其中該惰性塗覆劑包含一或多種蠟組份。
3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學單位劑型，其中該不含乳糖之核心包含 0.1 至 10 mg 之脫乙酯基歐瑞塔啉。
4. 如申請專利範圍第 1 項之藥學單位劑型，其中該不含乳糖之核心另包含治療有效量之止痛劑及／或消腫脹劑。
5. 如申請專利範圍第 1 項之藥學單位劑型，其係用於治療由組織胺誘發之疾病。
6. 如申請專利範圍第 1 項之藥學單位劑型，其係用於治療糖尿病性視網膜病症。
7. 如申請專利範圍第 1 項之藥學單位劑型，其係用於治療症狀性皮膚劃紋現象或皮膚炎。
8. 一種用於口服之藥學單位劑型，包括一無水之核心，其包含摻合狀或顆粒狀之脫乙酯基歐瑞塔啉或其藥學上可接受之鹽，及一或多種實質上不含未鍵結水之藥學上可接受之惰性賦形劑，且該核心被塗覆有惰性塗覆劑，其中該惰性塗覆劑包含一種膜形成劑。
9. 如申請專利範圍第 8 項之藥學單位劑型，其中該無水之核心包含 0.1 至 10 mg 之脫乙酯基歐瑞塔啉。

六、申請專利範圍 (02)

10. 如申請專利範圍第 8 項之藥學單位劑型，其中該無水之核心另包含治療有效量之止痛劑及／或消腫脹劑。
11. 如申請專利範圍第 8 項之藥學單位劑型，其係用於治療由組織胺誘發之疾病。
12. 如申請專利範圍第 8 項之藥學單位劑型，其係用於治療糖尿病性視網膜病症。
13. 如申請專利範圍第 8 項之藥學單位劑型，其係用於治療症狀性皮膚劃紋現象或皮膚炎。
14. 一種用於口服之藥學單位劑型，包括一實質上非吸溼性之核心，其包含摻合狀或顆粒狀之脫乙酯基歐瑞塔啉或其藥學上可接受之鹽，及一或多種實質上不含未鍵結水之藥學上可接受之惰性賦形劑，且該核心被塗覆有惰性塗覆劑，其中該惰性塗覆劑包含一種膜形成劑。
15. 如申請專利範圍第 14 項之藥學單位劑型，其中該實質上非吸溼性之核心包含 0.1 至 10 mg 之脫乙酯基歐瑞塔啉。
16. 如申請專利範圍第 14 項之藥學單位劑型，其中該實質上非吸溼性之核心另包含治療有效量之止痛劑及／或消腫脹劑。
17. 如申請專利範圍第 14 項之藥學單位劑型，其係用於治療由組織胺誘發之疾病。
18. 如申請專利範圍第 14 項之藥學單位劑型，其係用於治療糖尿病性視網膜病症。
19. 如申請專利範圍第 14 項之藥學單位劑型，其係用於治療症狀性皮膚劃紋現象或皮膚炎。