

發明專利說明書 公告本

(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：96146470

※申請日期：96.12.6

※IPC 分類：

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

C07D 425/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

貯藏安定性經改善之醫藥組成物及改善醫藥組成物之貯藏安定性的方法

PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF IMPROVED STORAGE STABILITY AND

METHOD FOR IMPROVE STORAGE STABILITY OF PHARMACEUTICAL

COMPOSITION

二、申請人：(共2人)

姓名或名稱：(中文/英文) (簽章) ID：

1.第一三共股份有限公司(第一三共株式会社)

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

2.宇部興產股份有限公司(宇部興產株式会社)

UBE INDUSTRIES, LTD.

代表人：(中文/英文) (簽章)

1.庄田隆(庄田隆)/SHODA, TAKASHI

2.田村浩章/TAMURA, HIROAKI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1.日本國東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號

3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan

2.日本國山口縣宇部市大字小串1978番地之96

1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi, Japan

國籍：(中文/英文)

1.~2.日本

Japan

三、發明人：（共 2 人）

姓 名：（中文/英文） ID：

1.渡部知行/WATANABE, TOMOYUKI

2.前田賀津子/MAEDA, KAZUKO

國 籍：（中文/英文）

1.~2.日本

Japan

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：

日本 2006/12/7 特願 2006-330372

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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：

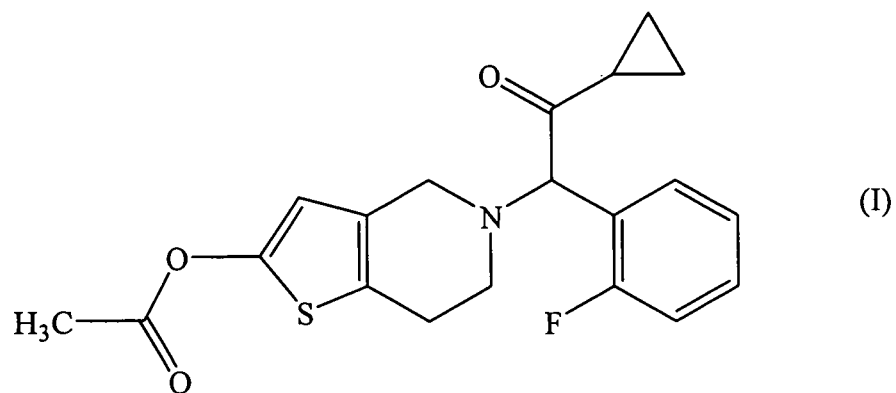
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供含有如下式(I)化合物或其藥理容許鹽之貯藏安定性經改善之醫藥組成物。

一種醫藥組成物，含有：

(A)如下式(I)化合物或其藥理容許鹽



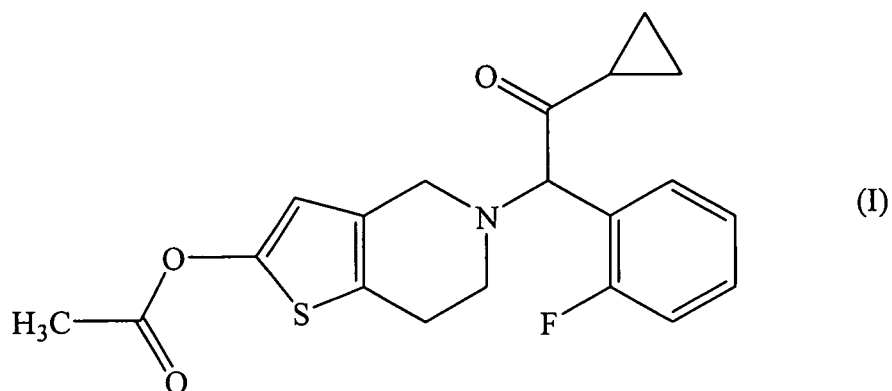
，及

(B)水溶性高分子。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a storage stability improved pharmaceutical preparation containing:

(A) a compound of the following formula (I) thereof



or the pharmaceutically acceptable salt thereof, and

(B) a water soluble polymer.

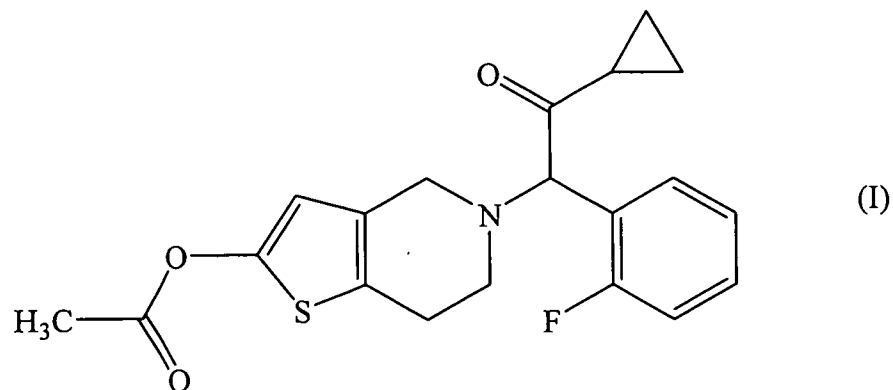
七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明

無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

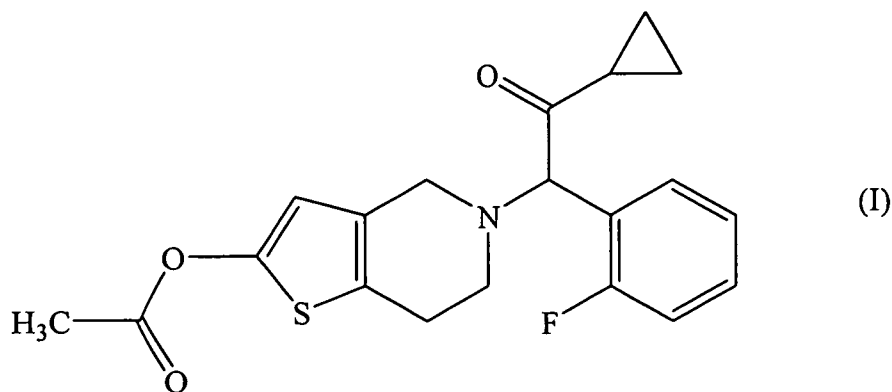


九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為有關貯藏安定性優異之醫藥組成物，含有：

(A)如下式(I)化合物或其藥理容許鹽



，及

(B)水溶性高分子。

【先前技術】

已知上述式(I)化合物或其藥理容許鹽為具有血小板凝集抑制作用之化合物(專利文獻 1 或 2)。

於專利文獻 2、3、4、5 及 6 列示上述式(I)化合物或其藥理容許鹽之製劑可使用之添加劑之多數例示，其一為羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及/或聚乙二醇有一行記載。但只例示多數添加劑中之一、無具體於製劑例使用。且於上述專利文獻無記載也無暗示、於含有如上式(I)化合物或其藥理容許鹽之醫藥組成物含有水溶性高分子則改善貯藏安定性。

【專利文獻 1】特開平 6-41139 號公報

【專利文獻 2】特開 2002-145883 號公報

【專利文獻 3】特開平 10-310586 號公報

【專利文獻 4】特開 2003-246735 號公報

【專利文獻 5】特開 2004-51639 號公報

【專利文獻 6】國際公開 2004/098713 號小冊

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

本發明之課題為提供含有如上式(I)化合物或其藥理容許鹽之貯藏安定性優異之醫藥組成物。

(解決課題之手段)

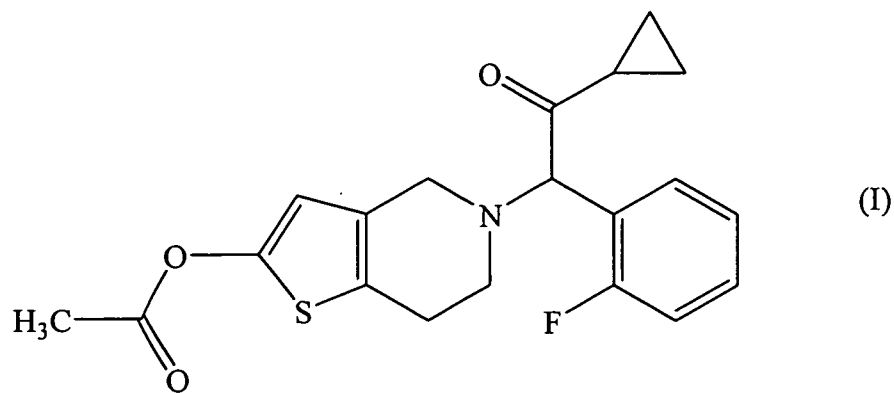
本發明者等為解決上述課題致力研究之結果，發現含有水溶性高分子之如上式(I)化合物或其藥理容許鹽之醫藥組成物具有優異之貯藏安定性、終於完成本發明。

本發明提供以含有(A)如上式(I)化合物或其藥理容許鹽及(B)水溶性高分子為特徵之醫藥組成物(尤其預防或治療血栓症或栓塞症之組成物)、製造前述醫藥組成物(尤其預防或治療血栓症或栓塞症之醫藥組成物)之上述式(I)化合物或其藥理容許鹽之使用、將含有藥理學有效量上述式(I)化合物或其藥理容許鹽之前述醫藥組成物投與溫血動物(尤其人)之預防或治療疾病(尤其血栓症或栓塞症)之方法。

也即本發明為

(1)一種醫藥組成物，內含：

(A)如下式(I)化合物或其藥理容許鹽



、及

(B)水溶性高分子，宜為

(2)水溶性高分子為羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素或聚乙炔吡咯啉酮之(1)記載之醫藥組成物，

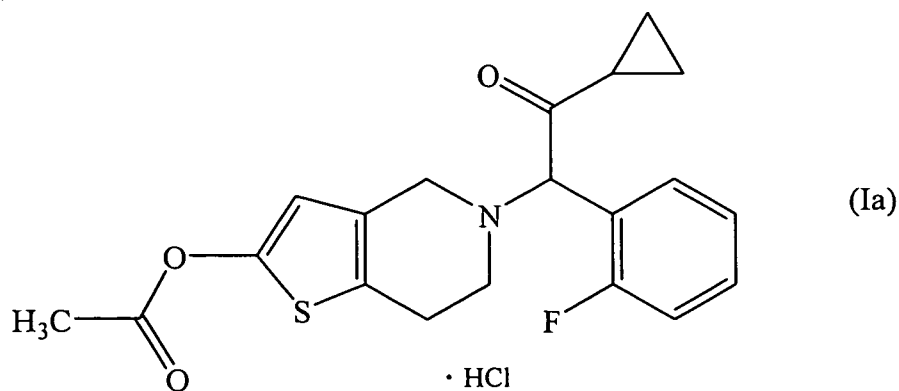
(3)水溶性高分子為羥丙基甲基纖維素或羥丙基纖維素之(1)記載之醫藥組成物，

(4)水溶性高分子為羥丙基纖維素之(1)記載之醫藥組成物

(5)水溶性高分子之配合量對醫藥組成物全量為 1.0～40.0 重量%之(1)至(4)中任一項記載之醫藥組成物，

(6)水溶性高分子之配合量對醫藥組成物全量為 2.5～20.0 重量%之(1)至(4)中任一項記載之醫藥組成物，

(7)式(I)化合物或其藥理容許鹽為如下式(Ia)化合物之(1)至(6)中任一項記載之醫藥組成物



(8)醫藥組成物為散劑、細粒劑、顆粒劑、膠囊劑或錠劑之(1)至(7)中任一項記載之醫藥組成物，或

(9)醫藥組成物為錠劑之(1)至(7)中任一項記載之醫藥組成物。

(發明之效果)

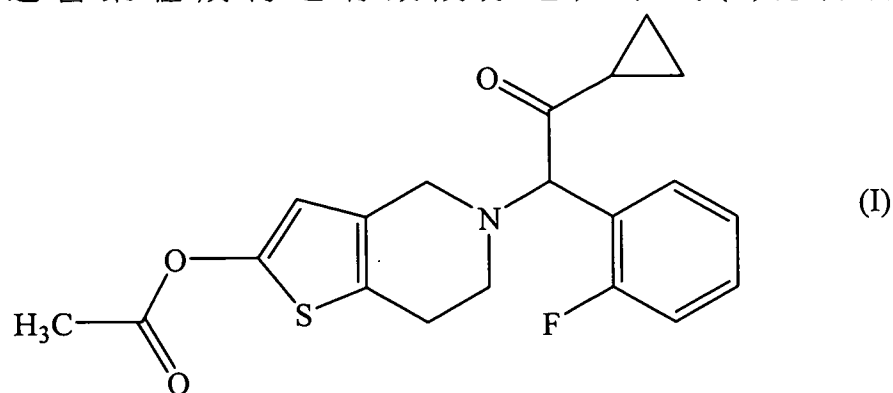
依本發明可提供(A)含有上述式(I)化合物或其藥理容許鹽及(B)水溶性高分子之貯藏安定性優異之醫藥組成物。

本發明之醫藥組成物對例如血栓症或栓塞症(宜為血栓症)等之治療及/或預防(宜為血栓症之治療藥及/或預防藥)有效。

【實施方式】

(實施發明之最佳形態)

本發明之醫藥組成物之有效成分之如下式(I)化合物



，也即 2-乙醯氧基-5-(α -環丙羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶，或其藥理容許鹽可依特開平 6-41139 號公報或特開 2002-145883 號公報製造。

本發明之「其藥理容許鹽」可為例如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽或氫碘酸鹽等氫鹵酸鹽；硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽等無機酸鹽；甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽或乙磺酸

鹽等低烷磺酸鹽；苯磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽等芳磺酸鹽；乙酸鹽、蘋果酸鹽、富馬酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽或馬來酸鹽等有機酸鹽；或甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽或天冬胺酸鹽等胺基酸鹽等，宜為氫鹵酸鹽或有機酸鹽，更宜為鹽酸鹽或馬來酸鹽，最好為鹽酸鹽。

本發明之「水溶性高分子」可為例如羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素或羧甲基纖維素鈉等纖維素衍生物；聚乙烯吡咯啉酮、甲基丙烯酸胺烷酯共聚物、羧乙烯基聚合物、聚乙烯醇或聚乙二醇等合成高分子；HA「三共」（三共公司製）；阿拉伯膠；洋菜；明膠；或藻酸鈉等，宜為羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素或聚乙烯吡咯啉酮，更宜為羥丙基甲基纖維素或羥丙基纖維素，最好為羥丙基纖維素。本發明中，可將上述水溶性高分子單獨使用，或2種以上組合使用。

本發明之醫藥組成物必要時更含有適宜之藥理學容許之賦形劑、滑澤劑、結合劑、乳化劑、安定劑、矯味矯臭劑及/或稀釋劑等添加劑。

使用之「賦形劑」可為例如乳糖、白糖、葡萄糖、甘露糖醇或山梨糖醇等糖衍生物；玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、 α -澱粉或糊精等澱粉衍生物；結晶纖維素等纖維素衍生物；阿拉伯膠；葡聚糖；或三聚葡萄糖等有機系賦形劑；或輕質矽酸酐、合成矽酸鋁、矽酸鈣或偏矽酸鋁酸鎂等矽酸鹽衍生物；磷

酸氫鈣等磷酸鹽；碳酸鈣等碳酸鹽；或硫酸鈣等硫酸鹽等無機系賦形劑；宜為由糖衍生物及纖維素衍生物選擇之一以上之賦形劑，更宜為由乳糖、甘露糖醇及結晶纖維素選擇之一以上之賦形劑，最好為乳糖及/或結晶纖維素。

所用「滑澤劑」可為例如硬脂酸；硬脂酸鈣或硬脂酸鎂等硬脂酸金屬鹽；滑石；膠狀矽石；蜂蠟或鯨蠟等蠟類；硼酸；己二酸；硫酸鈉等硫酸鹽；乙二醇；富馬酸；富馬酸硬酯鹽鈉；蔗糖脂肪酸酯；苯甲酸鈉；D,L-白胺酸；十二基硫酸鈉或十二基硫酸鎂等十二基硫酸鹽；矽酸酐或矽酸水合物等矽酸類；或上述澱粉衍生物等，宜為硬脂酸金屬鹽。

所用「結合劑」可為與上述賦形劑同樣之化合物等。

所用「乳化劑」可為例如膨土或矽酸鎂鋁(VEEGUM)等膠性黏土；氫氧化鎂或氫氧化鋁等金屬氫氧化物；十二基硫酸鈉或硬脂酸鈣等陰離子界面活性劑；苧烷氯化銨等陽離子界面活性劑；或聚氧乙烯烷醚、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯或蔗糖脂肪酸酯等非離子界面活性劑等。

所用「安定劑」可為例如對羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯等對羥苯甲酸酯類；氯丁醇、苧醇或苯乙醇等醇類；苧烷氯化銨；苯酚或甲酚等酚類；硫柳汞；去氫乙酸；或山梨酸等。

所用「矯味矯臭劑」可為例如糖精鈉或亞斯巴甜等甘味料；檸檬酸、蘋果酸或酒石酸等酸味料；或樟腦油、檸檬、桔子等香料等。

醫藥組成物全量中之上述式(I)化合物或其藥理容許鹽之配合量無特限，以例如對固形製劑全重量配合 1.0～30.0 重量%(宜為 1.3～20.0 重量%)較佳。

醫藥組成物全量中之添加劑之配合量無特限，以例如對醫藥組成物全重量配合水溶性高分子 1.0～40.0 重量%(宜為 2.5～20.0 重量%)、賦形劑 10.0～93.5 重量%(宜為 44.0～90.0 重量%)、滑澤劑 0.5～5.0 重量%(宜為 0.5～3.0 重量%)、結合劑 0.0～15.0 重量%(宜為 2.5～10.0 重量%)較佳。

本發明之醫藥組成物以固形製劑較佳，可為例如錠劑(包括舌下錠、口腔內崩壞劑)、膠囊劑(包括軟膠囊、微膠囊)、顆粒劑、細粒劑、散劑、丸劑、可咬劑或舌片劑等，宜為散劑、細粒劑、顆粒劑、膠囊劑或錠劑，最好為錠劑。

本發明中製劑之製造方法可依 Power Technology and Pharmaceutical Process (D. Chulia 等, Elsevier Science Pub Co(December 1, 1993))等刊物記載之一般方法來製造，尤其以乾式製法(例如乾式造粒法或直接打錠法，宜為直接打錠法)較佳。

「直接打錠法」為將原料粉末直接壓縮成形而製劑化之方法。

「乾式造粒法」為將原料粉體壓縮成形為料漿或片狀，用適當方法破碎、分割而製造之顆粒來製劑化之方法。這些製法記載於 The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Third Edition)(Leon Lachman 等: LEA & FEBIGER 1986)或

Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets volume 1(Second Edition)(Herbert A.Lieberman 等: MARCEL DEKKER INC. 1989)等刊物。

所謂造粒乃指由粉狀、塊狀、溶液或溶融液狀等原料製造大致均勻之形狀和大小之粒之操作，製造顆粒劑、散劑或細粒劑等最終製品之造粒，製造錠劑或膠囊劑等製造用中間製品之造粒。

壓縮成形過程乃指於原料粉體以機械力加壓而使原料粉體作成塊狀物之過程，所用裝置可為例如回轉式錠劑機(菊水製作所公司製、畑鐵工所公司製、菅原精機公司製等)、輥輥機、輥顆粒機或冷却顆粒機等乾式造粒機(弗羅因德產業公司製、渦輪工業公司製、栗本鐵工所公司製、Matsubo 公司製、日本顆粒機公司製、不二製粉公司製等)。

破碎·分割過程乃指將以壓縮成形過程成形之塊狀物以刀切機等破碎為適當大小之過程，所用裝置可為例如動力磨、fittsmil、Fiore 或 Cormil 等解碎機或製粒機(不二製粉公司製、德壽工作所公司製、Powrex 公司製等)。

如此所得造粒物可整粒為所望之粒徑，作成散劑、細粒劑或顆粒劑之形態之製劑。這些製劑也可充填於膠囊而作成膠囊劑，或更必要時添加崩壞劑及/或滑澤劑等，而以打錠機等壓縮成形為錠劑形態之製劑。混合或造粒等操作皆為製劑技術領域中泛用，當業者可適宜實施。錠劑也可設至少 1 層膜衣。

包衣可用例如膜衣裝置施行，膜衣基劑可為例如糖衣基劑、水溶性膜衣基劑、腸溶性膜衣基劑或徐放性膜衣基劑等。

糖衣基劑可用白糖，更可將由滑石、沈降碳酸鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、明膠、阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啉酮及三聚葡萄糖等選擇之 1 種或 2 種以上組合使用。

水溶性膜衣基劑可為例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素或羧甲基纖維素鈉等纖維素衍生物；聚乙烯縮醛二乙胺乙酸酯、甲基丙烯酸胺烷酯共聚物或聚乙烯吡咯啉酮等合成高分子；或三聚葡萄糖等多糖類等。

腸溶性膜衣基劑可為例如羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯、羧甲基乙基纖維素或乙酸酞酸纖維素等纖維素衍生物；甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD 或甲基丙烯酸共聚物 S 等丙烯酸衍生物；或蟲膠等天然物等。

徐放性膜衣基劑可為例如乙基纖維素等纖維素衍生物；或甲基丙烯酸胺烷酯共聚物 RS 或丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯·共聚合體乳濁液等丙烯酸衍生物等。

上述包衣基劑可將其 2 種以上以適宜之比例混合使用。更必要時，可含有適宜之藥理容許之可塑劑、賦形劑、滑澤劑、隱蔽劑、著色劑及 / 或防腐劑等添加劑。

本發明使用之可塑劑之種類無特限，當業者可適宜選擇。如此可塑劑可為例如丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、甘油及

山梨糖醇、三乙酸甘油酯、酞酸二乙酯及檸檬酸三乙酯、十二基酸、蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、三乙酸甘油酯、胞嘧啶酸乙醯三乙酯、胞嘧啶酸三乙酯、胞嘧啶酸三丁酯或胞嘧啶酸乙醯三丁酯等。

本發明使用之隱蔽劑可為例如氧化鈦等。

本發明使用之著色劑可為例如氧化鈦、氧化鐵、三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵或黃色 5 號鋁色澱滑石等。

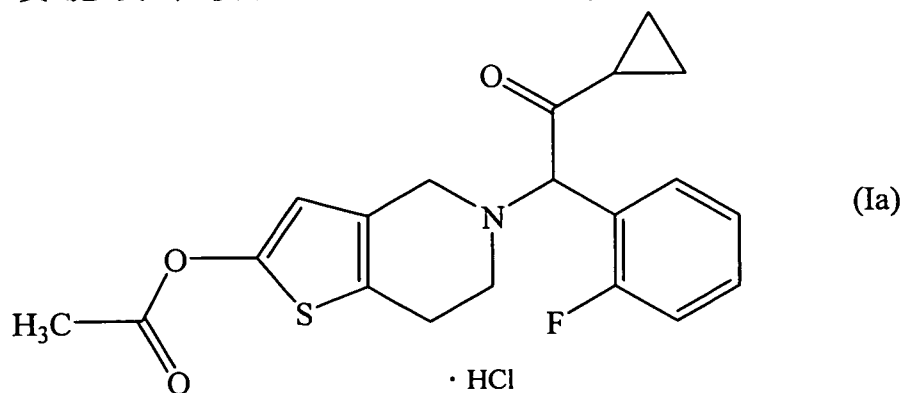
本發明使用之防腐劑可為例如對羥苯甲酸酯等。

本發明醫藥組成物之有效成分之上述式(I)化合物或其藥理容許鹽之投與量可依藥劑之活性、患者之症狀、年齡或體重等種種條件而變化。其投與量於經口投與時，各通常對成人每日投與下限 0.01mg(宜為 1mg)，上限 200mg(宜為 100mg)。

(實施例)

以下舉實施例及試驗例更詳細說明本發明，但本發明不受此限定。

實施例中使用之「化合物 A」具有下述構造式(Ia)



，可仿特開 2002-145883 號公報記載之方法製造。

(實施例 1)

將化合物 A(3.4g)、羥丙基纖維素(17.5g)、交聯羧甲基纖維素鈉(12.5g)及乳糖(215.3g)以高速攪拌混合機混合 3 分後，添加硬脂酸鎂(1.3g)，再以高速攪拌混合機混合，得混合末。

所得混合末以回轉式打錠機以打錠壓 5.9kN 打錠成錠劑質量為約 80mg。於所得素錠，將由羥丙基甲基纖維素、乳糖、氧化鈦、三乙酸甘油酯及水而成之包衣液，於泛包衣機中噴霧而施行膜包衣，得含有試驗化合物之錠劑。就所得錠劑施行安定性試驗。試驗結果如表 1。

(實施例 2)

將化合物 A(3.4g)、羥丙基甲基纖維素(17.5g)、交聯羧甲基纖維素鈉(12.5g)及乳糖(215.3g)以高速攪拌混合機混合 3 分後，添加硬脂酸鎂(1.3g)，再以高速攪拌混合機混合，得混合末。

所得混合末以回轉式打錠機以打錠壓 5.9kN 打錠成錠劑質量為約 80mg。於所得素錠，將由羥丙基甲基纖維素、乳糖、氧化鈦、三乙酸甘油酯及水而成之包衣液，於泛包衣機中噴霧而施行膜包衣，得含有試驗化合物之錠劑。就所得錠劑施行安定性試驗。試驗結果如表 1。

(實施例 3)

將化合物 A(3.4g)、聚乙烯吡咯啉酮(17.5g)、交聯羧甲基纖維素鈉(12.5g)及乳糖(215.3g)以高速攪拌混合機混合 3 分

後，添加硬脂酸鎂(1.3g)，再以高速攪拌混合機混合，得混合末。

所得混合末以回轉式打錠機以打錠壓 5.9kN 打錠成錠劑質量為約 80mg。於所得素錠，將由羥丙基甲基纖維素、乳糖、氧化鈦、三乙酸甘油酯及水而成之包衣液，於泛包衣機中噴霧而施行膜包衣，得含有試驗化合物之錠劑。就所得錠劑施行安定性試驗。試驗結果如表 1。

(比較例 1)

將化合物 A(3.4g)、交聯羧甲基纖維素鈉(12.5g)及乳糖(232.8g)以高速攪拌混合機混合 3 分後，添加硬脂酸鎂(1.3g)，再以高速攪拌混合機混合，得混合末。

所得混合末以回轉式打錠機以打錠壓 5.9kN 打錠成錠劑質量為約 80mg。於所得素錠，將由羥丙基甲基纖維素、乳糖、氧化鈦、三乙酸甘油酯及水而成之包衣液，於泛包衣機中噴霧而施行膜包衣，得含有試驗化合物之錠劑。就所得錠劑施行安定性試驗。試驗結果如表 1。

(試驗例 1)安定性試驗

將實施例 1 至 3 所得錠劑及比較例 1 所得錠劑投入褐色玻璃瓶，於密閉狀態 60℃ 靜置，經過 3 週後，試驗錠劑中有效成分(式(I)化合物)之含量以高速液體層析測定。高速液體層析之測定條件如下。

柱:L-柱 ODS(4.6mmID×150mm，化學物質評價研究機構製)

移動相:0.01mol/L 磷酸鹽緩衝液(pH2.8)/乙腈混液

=65/35(V/V)

柱溫度:40℃附近之一定溫度

檢出波長:260nm。

(表1)

	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 1
有效成分殘存量 (%)	73	77	62	4

由表 1 得知，含有水溶性高分子之製劑(實施例 1 至 3)，與不含水溶性高分子之製劑(比較例)相較，具有優異之貯藏安定性。

(產業上之利用可能性)

依本發明可得含有上述式(I)化合物或其藥理容許鹽及水溶性高分子而貯藏安定性優異之醫藥組成物。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

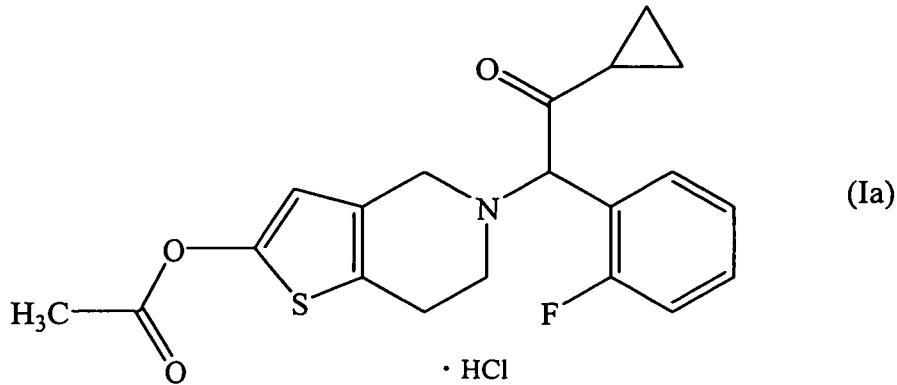
無。

公 告 本

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組成物，係含有：

(A) 藥理學有效量之下式 (Ia) 所示之化合物



、及

(B) 可提供貯藏安定性之量的羥丙基纖維素；

且該醫藥組成物中更含有交聯羧甲基纖維素鈉、乳糖及硬脂酸鎂。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物為錠劑形態。

3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該羥丙基纖維素之配合量，係相對於醫藥組成物全量為 1.0～40.0 重量 %。

4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該羥丙基纖維素之配合量，係相對於醫藥組成物全量為 2.5～20.0 重量 %。

5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物為錠劑形態。