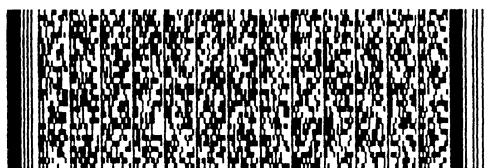


申請日期: 87.9.29 案號: 87116123
 類別: A61K 31/21, 9/00, 9/20

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	經壓擠之硝化甘油錠劑及其製法
	英文	COMPRESSED NITROGLYCERIN TABLET AND ITS METHOD OF MANUFACTURE
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 羅伯特 L. 卡裴拉
	姓名 (英文)	1. ROBERTO L. CAPELLA
	國籍	1. 美國
	住、居所	1. 美國紐澤西州蘭汀市歐本大道80號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商華納蘭茂公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. WARNER-LAMBERT COMPANY
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路201號
	代表人 姓名 (中文)	1. 羅斯. 阿姆斯壯
	代表人 姓名 (英文)	1. ROSE ARMSTRONG



本案已向

國(地區)申請專利

美國 US

申請日期

1997/10/03 60/061,105

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



五、發明說明 (1)

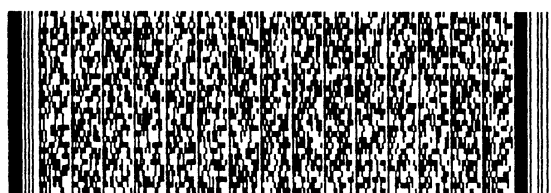
發明領域

本發明關於一種含硝化甘油之醫藥組合物，較佳係一種由經直接壓擠之錠劑，以所存在的單硬脂酸甘油酯安定之。當減少壓擠錠劑所遭受的困難(如易碎性和重量變化)時，此調配物可精確地複製硝化甘油模製舌下錠劑的性質(如適當的分解和舌下吸收)。此安定錠劑的特色為經降低之硝化甘油潛移，經降低之效力損失，儲存時極佳的含量均勻度。這些成份的較佳組合為：硝化甘油/乳糖稀釋液、水合乳糖、單硬脂酸甘油酯、煙霧狀矽石、預膠凝澱粉和硬脂酸鈣。較佳方法使用直接壓擠技術以產生一種顯示出適當分解和生物有效性之安定組合物。

發明背景

硝化甘油在固態劑量形式的安定性成為科學家有興趣的主題已超過二十年。此興趣歸因於硝化甘油的發現，其在一般溫度下為液態，容易從一種錠劑潛移至另一種錠劑和/或潛移至容器和容器成份。硝化甘油將潛移至瓶蓋襯墊和至其他錠劑如阿斯匹靈，若這兩種產物一起儲存在相同的容器中。塑膠視其極性而定，其對硝化甘油具有各種親和力；因此錠劑無法成功地以單位劑量容器販賣。事實上，UPS陳述硝化甘油錠劑必須儲存在玻璃容器中。

曾做過各種試驗以改善模製錠劑調配物以確保較佳的安定性，但是，到目前為止，在市售產品中並無明顯地改善。在1973年，Parke-Davis & Co. 將聚乙二醇3350加至模製錠劑調配物中。當這添加劑降低潛移並造成硝化甘油



五、發明說明 (2)

某種程度的損失時，擴大儲存時的含量均勻度範圍。因此，一或兩年後的儲存壽命是冒著不符合USP限制的危險。

約此時，篩選過許多安定劑並發現一些可降低錠劑中硝化甘油的揮發性。這些安定劑是微結晶纖維素(MCC)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)和 β -環糊精(BCD)。例如，利用Warner Chilcott實驗室所販售的NitroPRN[®]之MCC和PVP的組合物製備經壓擠之錠劑。此錠劑在硝化甘油的潛移和揮發性方面遠優於目前模製錠劑。但是，高量不溶於水之賦形劑(MCC)是不理想的，因為此錠劑的可接受感較低和舌下分解較慢。

數種有關錠劑中硝化甘油安定性的專利已獲准。發給Eli Lilly和其公司的美國專利編號4,091,091描述使用水溶性PVP以改善模製硝化甘油錠劑的安定性。在此應用中，將PVP加入一溶液並以傳統方法製造模製錠劑。另一個專利，發給Nippon Kayaku之美國專利編號4,059,686指出 β -環糊精是一種有效的安定劑。

硝化甘油舌下錠劑的製法是一般傳統模製錠劑方法。在此方法中，製備硝化甘油濃縮液和其他成份的溼混合物，當其溼時，將其壓擠過圓筒形模槽，用針將溼錠劑推出並乾燥之，其中針是準確地與模槽成一直線。此方法產生一種多孔的、易碎的、快速分解的錠劑。但是，產生高度重量偏差並併發硝化甘油的錠劑內部潛移，此特質無法適當地維持儲存期間令人滿意的含量均勻。錠劑老化後所發生



五、發明說明 (3)

的較高含量變化是歸因於錠劑內部潛移，即使儲存在緊密關閉的玻璃容器中。

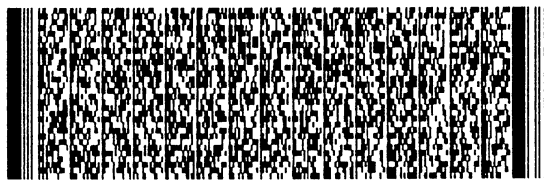
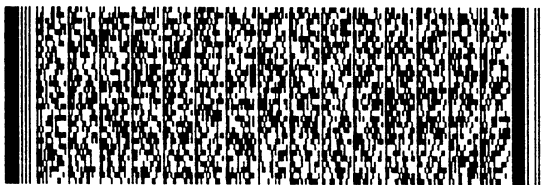
而且，此方法具有一些缺點；在這些錠劑中須摻入安定劑如PVP或硝化甘油本身於醇中，接著將此溶劑移除。為了安全的目的，較佳係使用硝化甘油之非醇溶液。而且，溼成粒作用需要一種黏合劑，其將妨礙和降低硝化甘油自錠劑基質中釋放出來(分解)。而且，額外的操作和溼成粒操作之相關安全考量使此技術的使用變得較不理想。

製備一種經改善安定硝化甘油錠劑之較佳方法指出使用一種直接壓擠技術。藉此方法，可排除溼成粒方法相關複雜性和安全考量。雖然已知很多有關硝化甘油不安定性的問題，尚未製出精密地吻合原舌下錠劑之經改善乾壓擠調配物。此種錠劑最好可符合USP對硝化甘油模製錠劑的需求，使其在構造、尺寸和重量上可與模製錠劑相提並論並有效地降低效力的損失和藥劑的錠劑內部潛移。

文獻報導許多安定的組合物，但無一可藉直接壓擠技術以模仿模製錠劑的性質而製成。用於製備一種經改善硝化甘油錠劑，特別是一種由壓擠所製成的硝化甘油錠劑之技術和配方技術尚未被發展出來。技術改進的缺乏與相對於選擇可用於精密地模仿模製錠劑的物理和化學特性並可提供經明顯地改善的安定性和相似分解與生物有效性之賦形劑和安定劑的配方複雜性有關。

發明概述

本發明目的是提供新和有用的經壓擠硝化甘油舌下錠



五、發明說明 (4)

劑，其不容易進行硝化甘油的錠劑內部潛移。

本發明目的也是提供新和有用的經壓擠硝化甘油舌下錠劑，其提供經改善的重量控制(即低重量偏差)。

本發明的另一目的是提供新和有用的經壓擠硝化甘油舌下錠劑，其可達到與模製舌下錠劑相同的醫藥活性。

本發明的另一目的是提供新和有用的經壓擠硝化甘油舌下錠劑，其可提供與模製舌下錠劑相提並論的口感。

本發明的另一目的是使用碾製一種非爆炸硝化甘油以製造硝化甘油舌下錠劑。

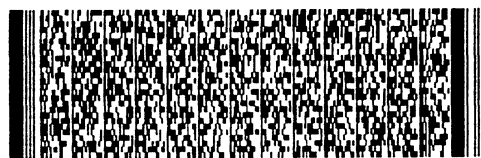
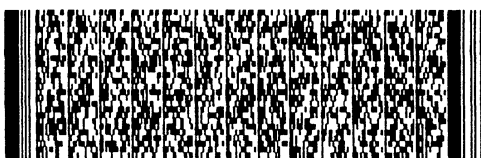
本發明的另一目的是提供一種不具過量硝化甘油以延長儲存壽命的醫藥組合物。

本發明的另一目的是提供新和有用的經壓擠硝化甘油舌下錠劑，其製造消除了溼成粒步驟的複雜性和溶劑使用有關之安全考量。

本發明的另一目的是提供新和有用的經壓擠硝化甘油舌下錠劑，其特色為降低硝化甘油的揮發性和優良的安定性外形。

本發明的另一目的是提供新和有用的經壓擠硝化甘油舌下錠劑，其超出目前USP對分析和含量均勻度的需求。

藉較安定、表現出較低之錠劑相對於錠劑的重量和含量均勻度差和比模製技術所製成的組合物低之粉末化傾向(低易碎性)之硝化甘油經壓擠錠劑劑量形式的使用可使本發明達到這些目的。目前已經發現包含硝化甘油之醫藥組合物如錠劑，包含：安定硝化甘油、單硬脂酸甘油酯、硬



五、發明說明 (5)

脂酸鈣、矽石、澱粉和乳糖以防止此錠劑彼此接觸時，活性劑從一錠劑潛移至另一錠劑。此組合物是與至今仍可取得的模製組合物之味道相同或口感類似。而且，含硝化甘油的錠劑超出USP規格和生物上相當於模製錠劑。

另外發現此種醫藥組合物可由直接壓擠方法製得。直接壓擠技術的使用提供以一種以便宜、簡單、有效、無傷害和不危害環境的方法容易製得的組合物。在本發明較佳具體實例中，將硝化甘油、單硬脂酸甘油酯、水合乳糖、硬脂酸鈣、預膠凝澱粉、和疏水性煙霧狀矽石混合，然後壓擠形成舌下錠劑。

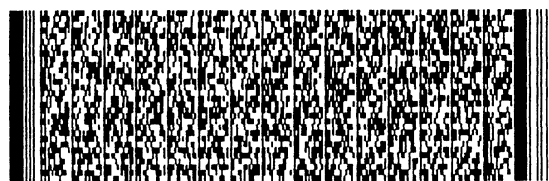
熟諳此技者從下列本發明細節描述和所附申請專利範圍可容易地明白本發明的其他益處和優點。

發明細節描述

如上所示，本發明活性劑是硝化甘油。本發明新穎的醫藥組合物可包含從約0.5至約2重量%之硝化甘油，該重量%是以組合物總重為基準。此可製造各種劑量強度。

純硝化甘油在20℃下具有約0.00026釐米的蒸汽壓和其是一種必須操作非常小心的揮發性爆炸物。所以在進行醫藥混合和操作之前，將從商業取得的硝化甘油須先稀釋成10重量%之濃度。此硝化甘油濃度先前被視為可燃，但新的運輸管理局已重新將濃度高於2%的硝化甘油分類為爆炸性。為了安全理由，將硝化甘油稀釋至低於2重量%之濃度。

實際上，具有適合製造目前被指定的各種強度錠劑範圍



五、發明說明 (6)

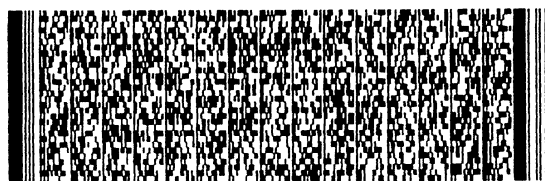
之硝化甘油稀釋液是理想的。一種特定硝化甘油百分比之普通稀釋液可容易地與附加的賦形劑混合產生各種強度的錠劑。利用10%稀釋液可容易地混合出這些強度並在此以其為例，因為目前法規，利用較低1.95%稀釋液可完成混合。

在較佳具體實例中，稀釋劑包含主要成份乳糖。乳糖對流動行為、壓擠性和組合物的味道有極大程度的影響。曾發現以高於約90%，較佳係約95%至約98重量%之乳糖存在量是出乎意料之外地好，該重量%以稀釋液重為基準。在以錠劑總重為基準之重量%一項，以較佳係約85至約95，最佳約88至約93重量%之乳糖存在。

許多熟諳此技者已知的乳糖被包括在本發明範圍中。許多熟知市場上可商業獲得的乳糖如無水乳糖和水合乳糖形式-單水合物(德國Meggle公司所賣的TABLETTOSE)，水合乳糖細粉，水合乳糖快速流體和水合乳糖G-200可當作不欲限制本發明範圍之實例。可使用不同等級的水合或無水乳糖以製備壓擠性良好、易碎性低和快速分解以及可提供保護防止易燃的錠劑。

在另一個本發明具體實例中，附加的賦形劑與乳糖一起包含在稀釋劑中。這些賦形劑之一是抗黏劑。

在研究可送入本發明組合物中之附加賦形劑期間，曾發現約0.1至約1%，最佳係約0.1至約0.5%，較佳係約0.3至約0.5重量%的矽石(矽石最好在細分矽石類範圍內)存在量是出乎意料之外地好，該重量%以錠劑總重為基準。矽石



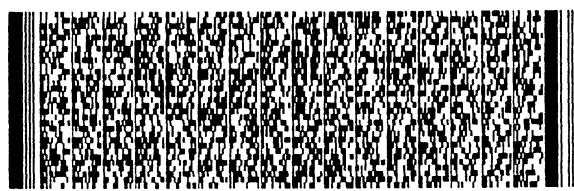
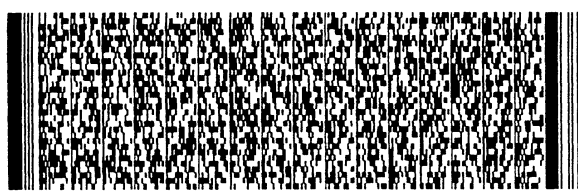
五、發明說明 (7)

結合其他特定成份如乳糖一起使用可幫助粉末混合物的流動和防止錠劑黏在沖壓機上。除了一些砂石的疏水性質之外，調配物中所使用的適量不會影響錠劑的成效。

許多熟諳此技者已知的砂石，和本發明意圖廣泛地包含所有這些砂石。此砂石可為沈澱(W. R. Grace公司，Davison分支所賣的SYLOID®)或煙霧狀、非結晶形、凝膠或結晶和已無水或水合形式。煙霧狀砂石或二氧化矽(SiO_2)是一種無色、無味非結晶、不溶於水和酸的粉末。這些凝膠砂石顆粒以似鏈形成而燒結在一起，視等級而定，其表面積為50至400平方米/克。

疏水性煙霧狀砂石是為人熟知之商業可得物質，如紐澤西Teterboro的Degussa公司所賣的AER-O-SIL®R-972，伊利諾州Tuscola的Cabot公司所賣的CAB-O-SIL®N70-TS，Tulco公司所賣的TULLANOX®500(最好在此使用這些所有化合物)，屬於一般類之非結晶沈澱砂石，根據Kirk-Othmer的化學技術百科全書(第三版)，第20卷，768和778-779頁所提供的熱解(煙霧狀)類，基本粒徑為1-100毫微米和聚結粒徑為2-3微米。疏水性砂石是描述於Kirk-Othmer的化學技術百科全書(第三版)，第7卷於440-441頁中。

本發明組合物也包括澱粉的存在。熟諳此技者已知許多不同的澱粉和本發明包括但不限於這些列在Grant & Hackh的化學字典，第五版。本發明較佳的澱粉是預膠凝澱粉。澱粉的存在量是從約5至約15重量%，較佳係約5至約10重量%，以錠劑總重為基準。



五、發明說明 (8)

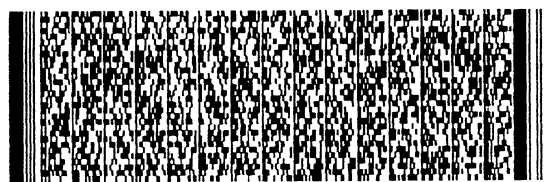
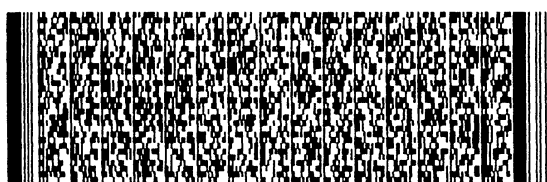
一種包含於本發明組合物中之重要成份是安定劑。如上所示，硝化甘油是一種揮發性化合物，當配方中不含安定劑時，其表示出較差的物理安定性。安定劑的存在降低硝化甘油在錠劑中的效力損失，所以其的添加是重要的。本發明較佳的安定劑是單硬脂酸甘油酯。

在研究可送入本發明組合物中之安定劑期間，曾發現約0.5至約10，最佳係約1至約5，較佳係約1.5至約4重量%的單硬脂酸甘油酯存在量是出乎意料之外地好，該單硬脂酸甘油酯的重量%是以錠劑總重為基準。單硬脂酸甘油酯的使用量如上所示，結合其他特定成份產生安定性極佳之經壓擠舌下錠劑。

單硬脂酸甘油酯是一種蠟狀物質，其降低硝化甘油錠劑的分解時間。為了克服此反效果，分解劑的使用最好用於本發明中。醫藥發展領域中熟諳此技者廣泛已知包含分解劑和其在醫藥組合物中的使用量。普通分解劑的非限定實例包括一種或多種水可分散之纖維素衍生物如微結晶纖維素、交聯羧甲基纖維素、澱粉和澱粉衍生物如羧基甲基澱粉。

最初，經稀釋的硝化甘油與預混合的安定劑(即單硬脂酸甘油酯)和稀釋劑(即乳糖)相混合。然後將抗黏劑(即矽石)、較多稀釋劑和分解劑加入於混合物中。

慣用製造緊密物的步驟需要在壓擠之前將潤滑劑加入於混合物中。讓乾混合物在操作於塑模中之可移動沖壓機的加壓下完成壓擠，混合物在塑模中被定型。潤滑劑是必需



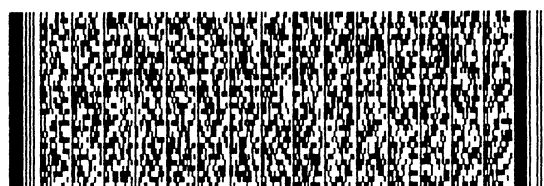
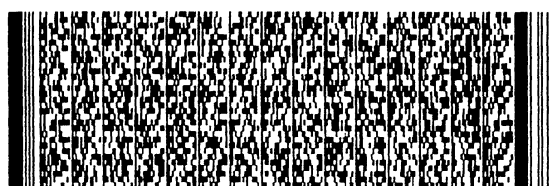
五、發明說明 (9)

的使已成型的緊密物容易推出並防止塑模中之沖壓機的黏合。只在錠劑-塑模交接面需要潤滑劑以防止新形成的緊密物黏在塑模壁上。但是，已存在的錠劑潤滑劑慣用方法則需要潤滑劑均勻分佈在整個錠劑調配物中。

雖然有各種商業可得的製劑潤滑劑，但已確定出較佳係使用疏水性潤滑劑。甚至較佳係一種脂肪酸之鹼金屬鹽類的潤滑劑。在本發明最佳具體實例中，已確定硬脂酸鈣是本發明所選的潤滑劑(硬脂酸鈣是熟知之商業可得物質，如由密蘇里州，聖路易士市Mallinckrodt所賣的硬脂酸鈣NF粉末)。在研究可送入本發明組合物中之其他賦形劑期間，曾發現約0.1至約1，最佳係約0.1至約0.5，較佳係約0.3至約0.5重量%的硬脂酸鈣存在量是出乎意料之外地好，該硬脂酸鈣的重量%是以錠劑總重為基準。硬脂酸鈣的使用量如上所示，結合其他特定成份造成錠劑重量偏差的降低。

本發明的其他特點是關於有先前已描述組合物之新穎安定硝化甘油錠劑的製法。製備安定硝化甘油錠劑的方法包括步驟：(a)硝化甘油與乳糖混合以製造一種硝化甘油稀釋液(目前法規需要活性劑含量是約2%)；(b)將硝化甘油稀釋液加入於賦形劑或選自先前已描述基團的賦形劑組合物中並混合以製造一種混合物；(c)在約200至約800公斤的力下壓擠混合物；和(d)之後，以硬度為約1-4 kp之經壓擠產物形式收回混合物。

一個本發明具體實例提供將單硬脂酸甘油酯與小部份水



五、發明說明 (10)

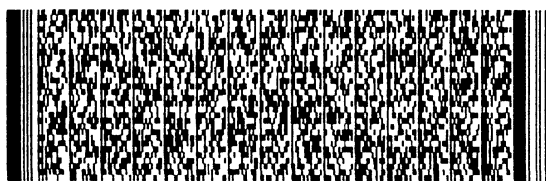
合乳糖一起磨碎以製備調配物。相似地，疏水性煙霧狀矽石與少部份水合乳糖一起磨碎。經稀釋的硝化甘油與已磨碎的單硬脂酸甘油酯/水合乳糖混合物在混合器中混合5分鐘。最好在混合期間，旋轉一種增強器-棒。在經磨碎疏水性煙霧狀矽石/水合乳糖混合物中加入一種分解劑，如預膠凝澱粉並混合約5分鐘。然後加入潤滑劑如硬脂酸鈣。

顯示本發明目的的混合經由V-混合器的使用而達成。但是必須了解可使用熟諳此技者所熟知之不同混合技術並得相似結果。可容許±50%之所有在此所討論的混合時間偏差以獲得混合均勻度。

一旦徹底混合成份後，最好壓擠組合物，因為本發明組合物以呈錠劑為佳。所以，應用慣用的製錠裝置和標準製錠步驟於經混合的混合物中以製備經改善安定性之緊密舌下硝化甘油錠劑。以操作在塑模中之可移動沖壓機在經混合之混合物上施予高壓以完成壓擠，其中錠劑混合物在塑模中被定型。

在錠劑製備中，將經徹底混合的混合物在製錠機中直接壓擠成錠劑。可使用任何熟諳此技者熟知的製錠機以壓擠經混合的混合物使成錠劑，在一個較佳具體實例中，以任何具重量控制在約200至約800公斤力之旋轉壓力機以約75RPM(65-85RPM)之平均速度壓擠錠劑。最佳係使用一種儀器式錠劑壓力機以獲得控制較佳的錠劑重量。

在一個具體實例中，將錠劑包裝和/或儲存一段時間。



五、發明說明 (11)

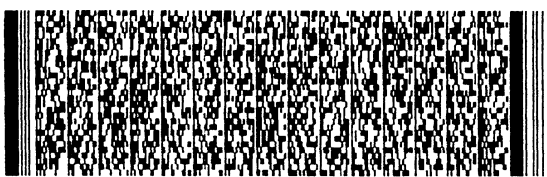
可將錠劑裝在小玻璃琥珀瓶(每玻璃瓶裝有25-100錠)。

經壓擠舌下組合物的物理特性

本發明緊密醫藥錠劑的理想特性是生物相當於模製硝化甘油錠劑。在本發明中，活性成份的生物有效性不受加工或加入的賦形劑所限制以製造一種安定經壓擠硝化甘油舌下錠劑。因包含賦形劑使本發明出乎意料之外地好，其中賦形劑必須賦予以現有衝擊裝置製造必要的物理特性，但本發明對硝化甘油的有效性不具反作用。本發明組合物的最初分解時間是約25秒。較佳係本發明組合物的分解時間長短是約10至約40秒。最佳係本發明組合物的分解時間長短是約20至約30秒。

自由流動的成粒作用在高速壓力機壓擠期間快速或均勻填充塑模時是重要的。不均勻或成粒作用不佳的流體造成塑模模槽不定的填充和形成重量偏差。對於平均重量如35毫克般低的錠劑，重量上的小差異可放大成大的相對標準偏差。因為經稀釋的硝化甘油是一種不可流動、外表溼潤的混合物，其是構成粉末混合物中之流動問題的主要因素。無賦形劑的幫助，在最大量之硝化甘油被摻入混合物中之最高強度(0.6毫克)處，預期會看到成粒作用流動受到阻抗。

本發明經壓擠的硝化甘油組合物顯示出比先前已知的模製硝化甘油組合物低的重量偏差。本發明組合物的重量偏差是低於約3%RSD。較佳係本發明組合物的重量偏差大小是1-2%RSD。最佳係本發明組合物的重量偏差是約1%RSD。



五、發明說明 (12)

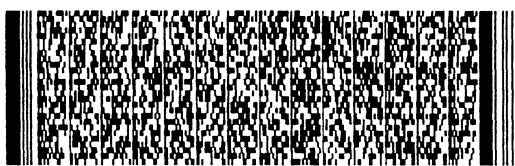
本發明經壓擠的硝化甘油組合物也顯示出比先前已知的模製硝化甘油組合物好的含量均勻度。本發明組合物的含量均勻度偏差是低於約4%RSD。較佳係本發明組合物的含量偏差大小是1%RSD至約3%RSD。最佳係本發明組合物的含量偏差大小是在約2%RSD。

而且，本發明經壓擠的硝化甘油組合物明顯表示出比先前已知的模製硝化甘油組合物低的易碎性，因此指示經改善的結構完整性可抵抗如包裝、運送、操作期間等外部機械力。本發明組合物的易碎性是低於約1%。較佳係本發明組合物的易碎性是低於約0.5%。

而且，本發明經壓擠的硝化甘油組合物當被壓擠成錠劑時顯示出一致的厚度和硬度。由本發明組合物壓擠成的錠劑厚度是約0.07至約0.10''。由本發明組合物壓擠成的錠劑硬度是大於約1 kp。較佳係由本發明組合物壓擠成的錠劑硬度大小是約1-4 kp。此錠劑硬度足以應付操作而無錠劑破裂的問題。

熟諳此技者可明白了解本發明經壓擠舌下錠劑可為多層錠和具有各種形狀、顏色和尺寸。另外，一旦這些錠劑被製成，其可以各種熟諳此技者熟知的步驟加上符號或塗覆。進一步，經塗覆的錠劑可進行一種拋光步驟或其他例行方法，這些方法在本發明之前已在經壓擠錠劑上使用過。

在此所用的"錠劑"一詞包括任何形狀的錠劑並包括小藥囊(caplet)，其是具有膠囊外形的錠劑。若想要，可將一



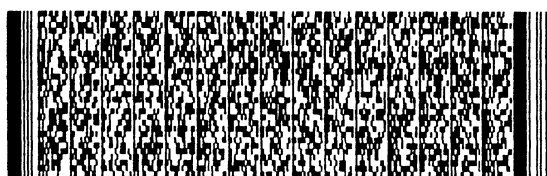
五、發明說明 (13)

種醫藥上可接受的著色劑加入於錠劑中。也可以醫藥上可接受的高分子、膠凝或糖塗層塗覆經壓擠的錠劑。著色劑、高分子、膠凝或糖塗層的添加可由任何熟諳此技者來完成。

專利說明書和申請專利範圍中各種所列成份具有字尾"USP"(美國藥典)或"NF"(國內處方集)時,這只是欲較佳地指出此成份或其純度和不欲以任何方法限制本發明使用經登錄的成份,因為相同的物質可獲自如外國的其他設計。

本發明也包含一種由製造描述於上之經壓擠含硝化甘油組合物的方法所製備的產物。此產物最好是一種根據具有下列步驟之方法所製成的經壓擠硝化甘油舌下錠劑,其中方法包括:(a)混合選自包含硝化甘油、水合乳糖、單硬脂酸甘油酯、硬脂酸鈣、澱粉和疏水性煙霧狀矽石等成份;(b)在200至約800公斤的壓力下壓擠該混合物;和(c)以經壓擠產物形式收回該混合物。在一個具體實例中,此方法另外包括在混合這些成份之前,稀釋硝化甘油的步驟。

此方法中較佳成份是下列含量之硝化甘油、乳糖單水合物、硬脂酸鈣、矽石、澱粉和單硬脂酸甘油酯:0.5至約5重量%的硝化甘油;88至約93重量%的乳糖;0.3至約0.5重量%的矽石;0.3至約0.5重量%的硬脂酸鈣;5至約15重量%的澱粉和約0.5至約10重量%的單硬脂酸甘油酯。這些產物,最好是經壓擠成錠劑和由此方法所製成的產物具有下



五、發明說明 (14)

列物理性質：分解時間為約20至約30秒；重量偏差大小為約1至約2%RSD；含量偏差大小是低於約4%RSD；易碎性大小為低於約1%；厚度大小為約0.07''-0.10''，和硬度大小為約1-4 kp。

下列非限定實例說明發明者進行本發明預期的最佳模式。

實例

I. 概述

製造兩種操作批次(0.3毫克和0.6毫克)和製造方法(磨碎、混合和壓擠)成功地被設計出和錠劑的滿意度符合為期12個月之物理和化學安定性的需求。

II. 方法描述

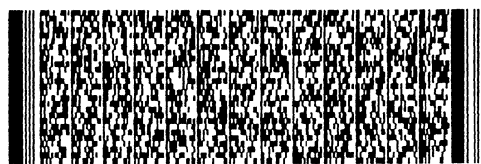
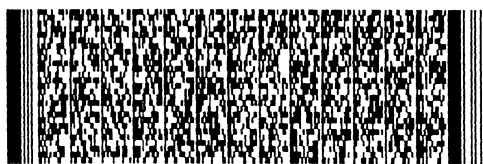
A. 物質/調配物

下列實例說明本發明特別的具體實例，和不欲以任何方式限制專利說明書或申請專利範圍的範圍。

物質	實例1	實例2
硝化甘油1.95%混合物	15.385	30.769
單硬脂酸甘油酯	0.615	1.231
乳酸單水合物	16.730	3.880
二氧化矽	0.065	N/A
預膠凝	2.100	4.000
硬脂酸鈣	0.105	0.120

註：不超過所用的硝化甘油。

B. 裝置和製造方法(操作批次)



五、發明說明 (15)

所稱的硝化甘油USP量是以分析結果為基準算得。以所用硝化甘油總量為基準來調整乳糖單水合物的總量。

將單硬脂酸甘油酯NF(Myvaplex 600P)和乳糖單水合物NF一起磨碎並集於桶中。將二氧化矽和乳糖單水合物一起磨碎並集於另一個桶中。經稀釋的硝化甘油USP和已磨碎的單硬脂酸甘油酯/乳糖單水合物混合物放入裝有增強棒的混合器中。以增強棒ON混合這些成份10分鐘。然後將經磨碎的二氧化矽/乳糖單水合物混合物與欲凝膠澱粉加入於PK混合器中並以增強棒ON混合15分鐘。將硬脂酸鈣加入於混合器中並將材料混合5分鐘。利用適當的錠劑壓力機將粉狀混合物壓擠成錠劑。

在這些調配物中，乳糖用作稀釋劑，預膠凝澱粉作為分解劑，單硬脂酸甘油酯作為安定劑，二氧化矽作為助流劑和硬脂酸鈣作為潤滑劑。

C. 安定性結果

物理安定性

下表顯示儲存於25和100瓶中之實例1和實例2在25℃/60%RH和40℃/75%RH條件下之12個月的物理安定性結果(硬度和分解時間)。所有結果符合線上測試期間所用之暫行硬度準則並符合 ≤ 2 分鐘之分解容許標準。但是，在儲存期間可見到錠劑硬度和分解時間有少量增加。



五、發明說明 (16)

		實例 1		實例 2	
安定性條件	時間(月)	25	100	25	100
		硬度(kp)			
最初	0	2.3		1.6	
40 °C/75%RH	1	2.1	1.9	1.5	1.5
	2	2.0	2.3	1.4	1.4
	3	2.0	2.3	1.5	1.4
	6	1.9	1.7	1.4	1.3
25 °C/60%RH	3	2.0	2.3	1.4	1.5
	6	1.9	1.8	1.4	1.6
	9	2.7	2.7	1.5	1.8
	12	2.5	2.5	1.6	1.7
		分解時間(秒)			
最初	0	21		27	
40 °C/75%RH	1	33	29	27	25
	2	35	29	24	23
	3	31	31	20	19
	6	27	21	17	14
25 °C/60%RH	3	33	33	30	28
	6	33	32	26	27
	9	30	35	29	24
	12	35	29	24	24



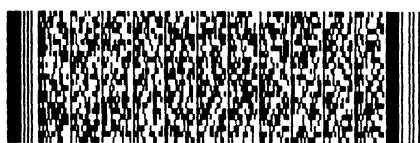
五、發明說明 (17)

含量均勻度

測試錠劑樣品最初和在25℃/60%RH下儲存12個月後的硝化甘油的含量均勻度(CU)。結果顯示低偏差(RSD<2%)並符合所示申請專利範圍之USP規格，75.0-135.0%。

錠劑編號	實例 1			實例 2		
	最初 (整體)	12 個月		最初 (整體)	12 個月	
		25	100		25	100
1	100.3	99.0	98.7	104.3	100.5	98.6
2	100.3	98.4	97.1	101.6	99.6	99.7
3	97.8	99.9	97.8	101.5	102.6	100.5
4	101.6	98.9	99.3	104.2	100.5	98.9
5	99.8	100.7	99.6	100.9	100.7	100.6
6	100.3	99.7	100.7	103.2	99.3	105.1
7	101.0	100.6	98.5	102.4	100.3	100.5
8	96.3	100.0	97.4	100.6	100.2	99.8
9	97.4	97.9	96.1	103.3	102.0	98.9
10	99.1	97.8	97.5	101.5	100.7	98.9
平均：	99.4	99.3	98.3	102.4	100.6	100.2
%RSD	1.7	1.1	1.4	1.3	1.0	1.9

分析和降解產物



五、發明說明 (18)

下表顯示儲存於25和100瓶中之兩種實例在25 °C/60%RH和40 °C/75%RH條件下之12個月的化學安定性結果(分析和降解產物)。所有結果符合USP分析規格90.0-115.0%LC並在降解產物上無見到任何明顯的改變。



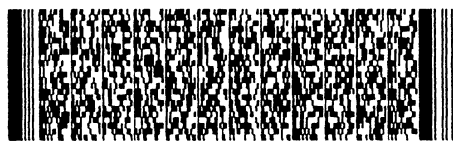
五、發明說明 (19)

安定性	時間 (月)	分析 %LC	降解產物				
			重量%		面積%		
			1.3DNG	1.2DNG	2-MNG	1-MNG	Clonitrate
			實例 1(25)				
最初	0	100.9	0.4	0.2	ND	ND	ND
40°C/75%	1	97.1	0.4	0.2	ND	ND	ND
	2	99.0	0.4	0.2	ND	ND	ND
	3	98.6	0.4	0.2	ND	ND	ND
	6	97.2	0.4	0.2	ND	ND	ND
25°C/60%	3	100.0	0.4	0.2	ND	ND	ND
	6	99.6	0.4	0.2	ND	ND	ND
	9	101.1	0.4	0.2	ND	ND	ND
	12	100.4	0.4	0.2	ND	ND	ND
實例 1(100)							
40°C/75%	1	98.4	0.3	0.2	ND	ND	ND
	2	96.5	0.3	0.2	ND	ND	ND
	3	95.8	0.3	0.1	ND	ND	ND
	6	95.6	0.3	0.1	ND	ND	ND
25°C/60%	3	99.3	0.3	0.1	ND	ND	ND
	6	99.6	0.3	0.1	ND	ND	ND
	9	99.4	0.3	0.1	ND	ND	ND
	12	99.5	0.3	0.1	ND	ND	ND
實例 2(25)							
最初	0	102.4	0.4	0.2	ND	ND	ND
40°C/75%	1	100.6	0.4	0.2	ND	ND	ND
	2	99.9	0.4	0.2	ND	ND	ND
	3	100.7	0.4	0.2	ND	ND	ND
	6	98.4	0.4	0.2	ND	ND	ND
25°C/60%	3	101.2	0.4	0.2	ND	ND	ND
	6	101.8	0.4	0.2	ND	ND	ND
	9	103.3	0.4	0.2	ND	ND	ND
	12	102.4	0.4	0.2	ND	ND	ND
實例 2(100)							
40°C/75%	1	100.7	0.4	0.1	ND	ND	ND
	2	99.6	0.3	0.2	ND	ND	ND
	3	98.7	0.3	0.1	ND	ND	ND
	6	98.2	0.3	0.1	ND	ND	ND
25°C/60%	3	100.8	0.3	0.1	ND	ND	ND
	6	101.1	0.3	0.1	ND	ND	ND
	9	103.1	0.4	0.2	ND	ND	ND
	12	102.5	0.3	0.2	ND	ND	ND



五、發明說明 (20)

本發明可以其他特定形式具體化而不背離其精神或基本特質。已描述的具體實例在所有方面可視為說明而非限制。所以，本發明範圍是以所附申請專利範圍指出而非以先前的描述。來自在申請專利範圍相同意義和範圍內之所有改變皆包含在其範圍中。

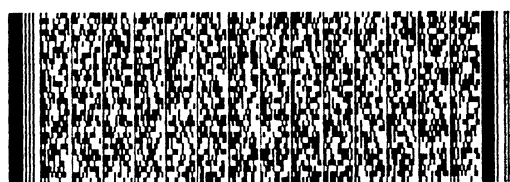
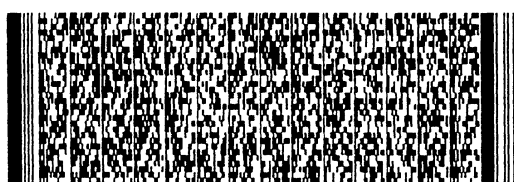


四、中文發明摘要 (發明之名稱：經壓擠之硝化甘油錠劑及其製法)

本發明關於一種含硝化甘油之安定醫藥組合物，較佳為一種由直接壓擠技術所製成之錠劑。此調配物係精確地複製硝化甘油模製舌下錠劑之性質(如適當的分解和舌下吸收)。同時減少壓擠錠劑所遭受之困難(如易碎性和重量變化)，此安定錠劑之特徵為經降低之硝化甘油潛移，經降低之效力損失，儲存時極佳之含量均勻性。這些成份之較佳組合為：硝化甘油/乳糖稀釋液、水合乳糖、單硬脂酸甘油酯、煙霧狀矽石、預膠凝澱粉和硬脂酸鈣。較佳方法係使用直接壓擠技術以產生一種顯示出適當分解、生物有效性和經改善安定性之組合物。

英文發明摘要 (發明之名稱：COMPRESSED NITROGLYCERIN TABLET AND ITS METHOD OF MANUFACTURE)

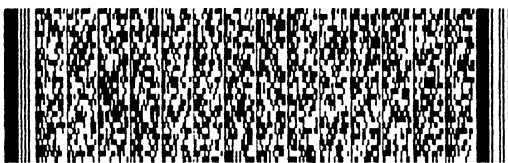
The present invention is directed to a stable nitroglycerin containing pharmaceutical composition, preferably a tablet which is prepared by direct compression technology. The formulation closely replicates the properties of nitroglycerin molded sublingual tablets (e.g. adequate disintegration and sublingual absorption), while reducing the problems experienced with compressed tablets (e.g., friability and weight variations). The stable tablets are characterized by a decreased



四、中文發明摘要 (發明之名稱：經壓擠之硝化甘油錠劑及其製法)

英文發明摘要 (發明之名稱：COMPRESSED NITROGLYCERIN TABLET AND ITS METHOD OF MANUFACTURE)

decreased migration of nitroglycerin, decreased potency loss, excellent content uniformity when stored. The preferred combination of components are: nitroglycerin/lactose dilution, hydrous lactose, glyceryl monostearate, fumed silica, pregelatinized starch and calcium stearate. the preferred process employs direct compression technology to yield composition showing adequate disintegration, bioavailability and improved stability.



I228989

案號 87116123

93 年 9 月 21 日

修正

93 年 9 月 21 日

補充

圖式簡單說明



六、申請專利範圍

1. 一種穩定組合物，其包含下列成份及量：0.5至5重量%之硝化甘油；高於90稀釋重量%之乳糖；0.1至1重量%之矽石；0.1至1重量%之硬脂酸鈣；5至15重量%之澱粉和0.5至10重量%之單硬脂酸甘油酯，其中硝化甘油是唯一之藥理活性劑。

2. 根據請求項1之組合物，其中組合物可以舌下錠劑形式獲得。

3. 根據請求項1之組合物，其中澱粉是使用分解劑之預膠凝澱粉。

4. 根據請求項1之組合物，其中矽石是一種煙霧狀矽石。

5. 根據請求項1之組合物，其中乳糖是水合乳糖。

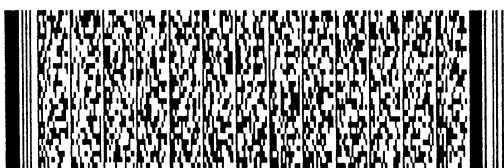
6. 根據請求項1之組合物，其中單硬脂酸甘油酯是安定劑。

7. 根據請求項1之組合物，其中，於對哺乳動物投藥後，該組合物之崩解時間為介於20至30秒之間。

8. 根據請求項1之組合物，其中組合物重量之偏差是1至2%RSD。

9. 根據請求項1之組合物，其中組合物具有下列性質：對哺乳動物投藥後，其崩解時間介於20至30秒之間；重量偏差為自1至2%RSD之間；含量偏差為低於4%RSD；易碎性為低於1%；厚度為自0.07至0.10''之間及硬度為自1至4kp之間。

10. 根據請求項1之組合物，其中組合物是一種經壓擠之



六、申請專利範圍

錠劑。

11. 一種安定之壓縮錠劑，其基本上由下列成份及量所構成：0.5至5重量%之硝化甘油；高於90稀釋重量%之乳糖；0.1至1重量%之矽石；0.1至1重量%之硬脂酸鈣；5至15重量%之澱粉和0.5至10重量%之單硬脂酸甘油酯，其中硝化甘油是唯一之藥理活性劑。

12. 根據請求項11之錠劑，其中矽石是煙霧狀矽石。

13. 根據請求項12之錠劑，其中乳糖是水合乳糖。

14. 一種含硝化甘油之乾燥壓縮錠劑，其係藉下列步驟製成，包括：(a)將硝化甘油與乳糖混合以製造一種硝化甘油稀釋液，其中活性劑之含量為2%或更低；(b)將硝化甘油稀釋液加入並與矽石、潤滑劑、單硬脂酸甘油酯、澱粉和視情況添加之其他乳糖混合以製成摻合物；(c)壓擠此摻合物；及(d)接著，以壓縮錠劑形式收回摻合物。

15. 根據請求項14之錠劑，其中澱粉是預膠凝澱粉。

16. 一種藉下列步驟製備含硝化甘油之乾燥壓縮錠劑之方法，其包括：(a)將硝化甘油與乳糖混合以製造一種硝化甘油稀釋液，其中活性劑之含量為2%或更低；(b)將硝化甘油稀釋液加入並與矽石、潤滑劑、單硬脂酸甘油酯、澱粉和視情況添加之其他乳糖混合以製成摻合物；(c)壓擠此混合物；及(d)接著，以壓縮錠劑形式收回摻合物。

