

公告本

申請日期	86 年 3 月 17 日
案 號	86103291
類 別	A61K 31/675

A4
C4

487574

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	艾弗尼地平 (EFONIDIPINE) 鹽酸鹽製劑之製法
	英 文	Process for producing efonidipine hydrochloride preparations
二、發明 人	姓 名	(1) 宮本操 (2) 織田寿久 (3) 分林豊彦
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國千葉縣船橋市坪井町七二二番地一 日産化学工業株式会社中央研究所内 (2) 日本國千葉縣船橋市坪井町七二二番地一 日産化学工業株式会社中央研究所内 (3) 日本國千葉縣船橋市坪井町七二二番地一 日産化学工業株式会社 中央研究所内
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 日産化学工業股份有限公司 日産化学工業株式会社
	國 籍	(2) 善利亞新藥工業股份有限公司 ゼリア新藥工業株式会社
	住、居所 (事務所)	(1) 日本 (2) 日本 (1) 日本國東京都千代田區神田錦町三丁目七番地一 (2) 日本國東京都中央區日本橋小舟町一〇番一一號
	代 表 人 姓 名	(1) 柏木史朗 (2) 伊部幸顯

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

申請日期	86 年 3 月 17 日
案 號	86103291
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 岡部登司男 (5) 西山哲之
	國 籍	(4) 日本 (5) 日本 (4) 日本國埼玉縣大里郡江南町大字押切字沼上二 五一二一ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
	住、居所	(5) 日本國埼玉縣大里郡江南町大字押切字沼上二 五一二一ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	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

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

日本	1996年 3月 18日	8-88868	<input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權
日本	1996年 3月 18日	8-88869	<input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權

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(1)

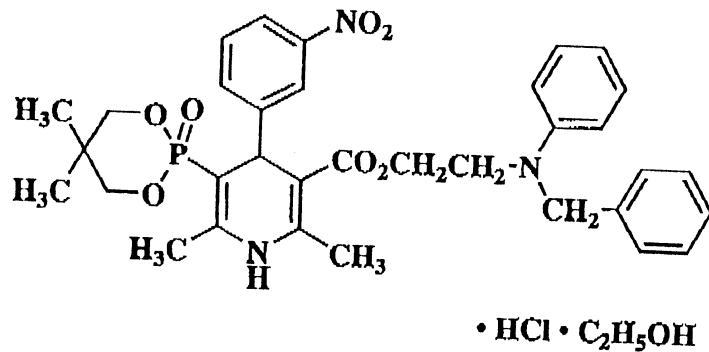
發明內容

技術領域

本發明係關於一種產製 1, 4 - 二氫 - 2, 6 - 二甲基 - 5 - (5, 5 - 二甲基 - 2 - 酮基 - 1, 3, 2 - 二噁磷烷 - 2 - 基) - 4 - (3 - 硝基苯基) - 3 - 吡啶羧酸 2 - [苄基 (苄基) 胺基] 乙基酯鹽酸鹽 - 乙醇溶劑化物 (1 : 1) (下文稱為 " 艾弗尼地平鹽酸鹽 ") 之新穎固體分散液 (其具有抗高血壓活性) , 且關於含此種固體分散液之製劑。

背景技藝：

艾弗尼地平鹽酸鹽是藉本發明所產製之醫藥製劑的活性成份，是下式之 1, 4 - 二氫吡啶 - 5 - 磷酸衍生物：



且其是一種因鈣拮抗作用而具有血管擴張活性及抗高血壓活性之化合物，其有用為供循環器官用之藥物。

艾弗尼地平鹽酸鹽是一種微溶性藥物，且因此具有差的吸收性。為要增加吸收性，有一方法，其中原初藥物之粒子受到超微粒子粉末化且可濕性和分散性被改良；及一方法，其中原初藥物之溶解性藉固體分散液之形成而改良

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明（2）

。特別引入注意的是一方法，其中藉著使藥物不定形而形成一固體分散液。此固體分散液是一種藉分散一藥物於一載劑中成單分子態而得之物質。在此分散液中，藥物仍保持完全不定形態。通常，與結晶形式比較，不定形式是處於高能量態且因此，被預期具有高吸收性。

在一產製艾弗尼地平鹽酸鹽之固體分散液的方法中，已知：艾弗尼地平鹽酸鹽和乙酸丁二酸經丙基甲基纖維素（下文稱為“HPMC-AS”）溶在有機溶劑中且溶劑藉減壓乾燥，噴霧乾燥，冷凍乾燥或類似方法由所得溶液中除去而形成一粉末狀或粒狀產物，或溶液經由流體化床塗覆，離心流體化床塗覆，鍋塗覆或類似方法而噴霧塗在一作為核心之粒狀醫藥賦形劑上，或溶液添加至一醫藥賦形劑中且混合物被捏合，而後乾燥且形成成一顆粒產物〔日本專利申請案特公開第Hei 3-49728（49728/1990），美國專利第4,983,593及歐洲專利第244,603〕。

在這些參考資料中所描述之方法在作為改良艾弗尼地平鹽酸鹽之溶解性和吸收性之方法上是優越的。然而，此仍有問題，因為使用大量有機溶劑，產製成本高且溶劑有時殘留在藥物中。

發明之揭示：

本發明人已勤勉地進行調查，為要克服牽涉在此普通方法中之問題且已因此發現了一種產製一含有艾弗尼地平

五、發明說明(3)

鹽酸鹽之固體分散液的方法，其包括使艾弗尼地平鹽酸鹽和 H P M C - A S 之混合物受到在 85 至 140 °C 之熱處理或在 0 至 140 °C 之機械化學處理的步驟 A，而後受到在一含水之溶液中之浸漬處理或用含水之溶液的滲透處理或用含水蒸汽之氣體的接觸處理的步驟 B；或用 100 至 140 °C 及高壓之熱蒸汽來處理上述混合物。

再者，本發明人已發現一種產製固體分散液之方法，其中在步驟 A 之熱處理中，艾弗尼地平鹽酸鹽和 H P M C - A S 之混合物受到在 80 至 160 °C 之高頻率加熱，而無需步驟 B。

在步驟 A 中之熱處理是在一溫度範圍中進行，其上限是一使艾弗尼地平鹽酸鹽不因分解變質之溫度。此一溫度是例如介於 85 °C 至 140 °C，較佳介於 85 °C 至 120 °C，更佳介於 90 °C 至 120 °C。熱處理時間是介於 20 分鐘至 120 分鐘，較佳介於 20 分鐘至 90 分鐘。再者，加熱可以藉添加一熱安定劑至上述混合物而在 85 °C 至 160 °C 下進行。

加熱不僅可以經由普通之熱盤加熱或蒸汽加熱，亦可經由紅外加熱或遠紅外加熱來進行。

當使用高頻率加熱以作為步驟 A 中之熱處理時，其是在例如 80 °C 至 160 °C，較佳 80 °C 至 140 °C，更佳 90 °C 至 130 °C 下進行 1 分鐘至 60 分鐘，較佳 5 分鐘至 20 分鐘。再者，加熱可以藉添加一熱安定劑至上述混合物中而進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (4)

機械化學處理是在一溫度範圍中進行，其上限是一使艾弗尼地平鹽酸鹽不因分解變質之溫度。此一溫度是例如介於 0 °C 至 1 4 0 °C；較佳介於 0 °C 至 8 0 °C，更佳介於 1 5 °C 至 6 0 °C 間。在與如上述熱處理相同之能量條件下，機械能量處理視品質控制，均勻性和能量節約而論，常是進行 1 分鐘至 1 2 0 分鐘，較佳 3 分鐘至 9 0 分鐘。在此機械化學處理中，俱留意以避免溫度之局部增加。再者，由外部加熱並非特別需要。再者，此處理可以藉添加熱安定劑在 0 °C 至 1 6 0 °C 下進行。

可以在步驟 B 中藉於一含水之溶液中的浸漬處理，用一含水之溶液的滲透處理或與一含水蒸汽之氣體的接觸處理來形成一固體分散液，其不僅具有固體分散液表面以改良可濕性，亦有優越之吸收性。此方法可以增加艾弗尼地平鹽酸鹽之不定形物質和 H P M C - A S 間之分子移動，使其可能增加微分散作用且將艾弗尼地平鹽酸鹽之局部化的不定形物質去局部化。

用在上述方法中之含水的溶液是水本身或無機物質，表面活性劑或有機溶劑如乙醇或類似物之水溶液。含水蒸汽之氣體係指含有一有機溶劑如乙醇或類似物，空氣，氧氣，氫氣和 / 或氮氣之水蒸汽。

除了二步驟處理，亦即包括熱處理或機械化學處理以供轉變成不定形態之步驟 A 及而後包括在含水之溶液中的浸漬處理，用含水之溶液的滲透處理或與含水蒸汽之氣體接觸的處理的步驟 B 之外，轉變成不定形態之步驟 A 和微

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

分散作用之步驟 B 亦可在相同時間內藉著以一在 100 至 140 °C 及高壓下之熱蒸汽來處理艾弗尼地平鹽酸鹽和 H P M C - A S 之混合物而進行。

同時，在步驟 A 之高頻率加熱的情況下，高頻率直接振動水分子以將艾弗尼地平鹽酸鹽之局部不定形物質去局部化且在經由熱處理轉變艾弗尼地平鹽酸鹽成不定形態之同時增加微分散作用，藉此可以增加不定形物質之安定性和吸收性卻不使用步驟 B。

在固體分散液之產製中，安定性可以藉添加一安定劑而增加。再者，在使用本發明之固體分散液之後可以產製艾弗尼地平鹽酸鹽之口服製劑。

在本發明中所用之 H P M C - A S 是羥丙基甲基纖維素乙酸及單丁二酸之混合酯。S H I N - E T S U A Q O A T (Shin-etsu Chemical Coy Ltd 之一產品的商品名) 用來作為一例子。

在本發明中所用之 H P M C - A S 取代基之組成，以羥基數之平均值(丁二醯基 D S 值)計算是介於 0.1 及 0.4 間，對一纖維素之一葡萄糖殘基而言，丁二醯基是以該羥基來取代。

藉著使每重量份之艾弗尼地平鹽酸鹽含有 1 至 7 重量份，特別地 3 至 5 重量份之 H P M C - A S，會提供較佳的結果。

在本發明中所用之熱安定劑是一種會防止艾弗尼地平鹽酸鹽或 H P M C - A S 因加熱或機械化學處理而分解變

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

質之添加劑。熱安定劑之實例包括磷脂如卵磷脂和腦磷脂；酚化合物如癒瘡樹脂；原二氫癒瘡酸 (nordihydroguaiaretic acid)，二丁基羥基甲苯，丁基羥基苯甲醚和培酸丙酯；醌化合物如氫醌；生育酚；醇胺；山梨糖醇；甘油；己二酸；檸檬酸；抗壞血酸；磷酸；尿素；亞硫酸鈉；亞硫酸氫鈉；胺基酸類；胺基乙基磺酸；甘草酸；酒石酸；丁二酸；富馬酸；大凝膠 (macrogol)；麥芽糖；麥芽糖醇 (maltol)；甘露糖醇；和美格路明 (meglumine)。

較佳之熱安定劑是磷脂，培酸丙酯，生育酚，抗壞血酸，尿素，胺基酸，甘草酸，酒石酸，丁二酸，麥芽糖醇和甘露糖醇。

更佳者是尿素。

在本發明中所用之熱安定劑的量是，每重量份艾弗尼地平鹽酸鹽，介於 0 . 1 至 3 重量份，較佳 0 . 3 至 1 . 5 重量份，更佳 0 . 3 至 1 重量份，藉此提供優越的結果。

在本發明中產製艾弗尼地平鹽酸鹽之固體分散液的方法詳述於下。

步驟 A

不定形物質，就是在本發明中固體分散液的先質，是藉以下方式形成：使艾弗尼地平鹽酸鹽和 H P M C - A S 之混合物，較佳地艾弗尼地平，H P M C - A S 及熱安定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (7)

劑的混合物受到濕粒化或輥壓縮粒化 (混合) 且在粒化之同時或之後，熱處理此混合物，或在熱處理之相同能量條件下受到機械化學處理。

粒化 (混合) 係以一般方式來進行，例如，使用通用混合機，流體化床粒化機，緩沖磨，濕粒化機，輥壓縮粒化機或類似機器。所得顆粒易於研磨，且顆粒直徑常介於 0 . 0 5 m m 至 3 m m 。熱處理可以在如上述之粒化的同時來進行。再者，在粒化後，可以在熱空氣乾燥機，流動乾燥機，傑羅乾燥機 (gyrodryer) ，粉末乾燥機或類似機器來進行熱處理。

不僅可以僅由一般之盤加熱或蒸汽加熱，亦可經由紅外加熱或遠紅外熱來進行加熱。

會將艾弗尼地平鹽酸鹽之結晶態轉變成不定形態的熱處理是在一溫度範圍中進行，其上限是使艾弗尼地平鹽酸鹽不會因分解而變質的溫度。此溫度是例如介於 8 5 ° C 至 1 4 0 ° C ，較佳介於 8 5 ° C 至 1 2 0 ° C ，更佳介於 9 0 ° C 至 1 2 0 ° C 。熱處理時間是介於 2 0 分鐘至 1 2 0 分鐘，較佳介於 2 0 分鐘至 9 0 分鐘之間。再者，熱安定劑之添加可以防止艾弗尼地平鹽酸鹽或 H P M C - A S 因分解而變質。因此，可能在例如 8 5 ° C 至 1 6 0 ° C 之較廣溫度範圍內進行熱處理。

當進行高頻率加熱以作為熱處理時，溫度是例如介於 8 0 ° C 至 1 6 0 ° C ，較佳地介於 8 0 ° C 至 1 4 0 ° C ，更佳地介於 9 0 ° C 至 1 3 0 ° C 之間。熱處理時間是介於 1 分鐘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

和 6 0 分鐘，較佳地介於 5 分鐘至 2 0 分鐘之間。再者，可以在 8 0 °C 至 1 8 0 °C 下藉添加熱安定劑至上述混合物中而進行。

轉變成不定形態之作用亦可以藉機械化學處理來進行，該處理不僅有在熱處理中之熱，亦有壓縮，切變，摩擦或類似者之機械能量以作為欲添加之能量。例如，轉變成不定形態之作用亦可以用以下方式進行：不加熱上述必要成份，僅經由機械化學處理如以一球磨之研磨，以一行星式磨來處理，以一壓縮壓機來處理，以一切變軛來處理，以一捏合機來處理或類似者。此方法使經熱分解之物質的控制形成變得容易。

機械化學處理是在一溫度範圍內進行，其上限是使艾弗尼地平鹽酸鹽不因分解而變質的溫度。此一溫度是例如介於 0 °C 至 1 4 0 °C，較佳地 0 °C 至 8 0 °C，更佳地 1 5 °C 至 6 0 °C 之間。在與上述熱處理相同之能量條件下之機械能量處理，鑑於品質控制，均勻性和能量節，常是進行 1 分鐘至 1 2 0 分鐘，較佳 3 分鐘至 9 0 分鐘。在此機械化學處理中，須留意以避免局部溫度增加。再者，由外部之加熱並不特別需要。再者，熱安定劑之添加有助於防止艾弗尼地平鹽酸鹽或 H P M C - A S 因分解而變質，且使處理可在例如 0 °C 至 1 6 0 °C 之較廣溫度範圍中進行。

再者，熱處理和機械化學處理亦可以結合進行。

步驟 B

五、發明說明(9)

爲要再增加由此形成之艾弗尼地平鹽酸鹽之不定形物質的腸吸收性，可勸告的是：所得的不定形物質以此形式或在研磨後浸漬在一含水之溶液中，或以一含水之溶液來滲透，或與一含水蒸汽之氣體來接觸，且視需要地被乾燥。

固體分散液，其不僅有改良之固體分散液表面的可濕性，而且有優越的吸收性，可以藉在含水之溶液浸漬處理，以含水之溶液的滲透處理或用含水蒸汽之氣體的接觸處理來產製。這是因爲上述方法增加艾弗尼地平鹽酸鹽之不定形物質和不定形安定劑間之分子移動，使其可能加強微分散且將艾弗尼地平鹽酸鹽之局部化的不定形物質去局部化。

在上述方法中所用之含水之溶液係指水本身或一無機物質，表面活性劑或有機溶劑如乙醇或類似者之水溶液。含水蒸汽之氣體係指一含有有機溶劑如乙醇或類似者之蒸汽，空氣，氧氣，氫氣和／或氮氣之水蒸汽。

含水之溶液的需要量是，每重量份艾弗尼地平鹽酸鹽，介於0.1至5重量份，較佳地介於0.3至3重量份。

在含水蒸汽之氣體的情況下，在高壓下的處理是可能的。然而，接觸處理常是在常壓下由裝置表面進行。在接觸處理中，溫度是介於40℃至95℃，相對濕度較佳是介於50至100%，且接觸時間較佳是介於30分鐘至120分鐘。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

在增加微分散後，視需要所進行之乾燥中，乾燥溫度是介於 60°C 至 110°C ，特別佳地介於 70°C 至 90°C ，且乾燥時間是介於 15 分鐘至 180 分鐘，特別佳地介於 30 分鐘至 90 分鐘。亦可能使固體分散液直接形成，無進行乾燥。

除了二步驟處理，亦即包括熱處理或機械化學處理以供轉變成不定形態的步驟 A，而後包括在含水之溶液中的浸漬處理，以含水之溶液的滲透處理或用含水蒸汽之氣體的接觸處理以供微分散的步驟 B 之外，藉著以在高壓下之熱蒸汽處理物質即可同時進行供轉變成不定形態之步驟 A 及供微分散之步驟 B。

以在高壓下之熱蒸汽的處理意謂：使用一壓力容器，如高壓釜，蒸汽消毒器或類似者，使物質靜置在至少 100°C 及至少 1 a t m 之高溫高壓下。

溫度是介於 100°C 至 140°C ，且在此時之壓力是介於 1 至 3.7 kg/cm^2 。較佳地，溫度是介於 100°C 至 120°C ，且壓力是介於 1 至 2 kg/cm^2 。

關於在步驟 A 中之加熱，不僅可使用普通之加熱，亦可使用高頻率加熱。高頻率加熱包括高頻率介電加熱，高頻率感應加熱及電漿加熱。高頻率介電加熱是特別佳的。

依所欲加熱之物質可以選擇頻率帶。使用微波帶之微波加熱是特別佳的。在微波加熱中可使用之頻率是 Wireless Telegraphy 所發佈之稱為 I S M (工業的，科

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

學的及醫學的) 頻率的四頻率，亦即 9 1 5 ， 2 4 5 0 ， 5 8 0 0 及 2 2 1 2 5 M H z 。通常，可以使用 9 1 5 或 2 4 5 0 M H z 頻率。

視所欲加熱之物質形狀而定，微波加熱可以使用爐系統 (電爐系統或傳遞系統) 或波導系統來進行。

傳遞系統是一種裝置，其中混合物可以安置在帶上且連續地藉行經一已被微波照射的層而加熱。此適合量產。例如有 Micro Denshi Co. Ltd 之連續微波爐加熱機。

在高頻率加熱中，欲被加熱之物質的加熱溫度以高頻率輸出，卻被加熱之物質的處理時間或厚度，或藉著在加熱時添加水至所欲加熱之物質中而受控制。再者，在使用傳遞系統之微波加熱中，藉著帶之饋送速度可得控制。饋送速度是介於 0 . 1 至 5 0 0 c m / m i n ，特別佳地介於 2 至 5 c m / m i n 。

此控制可以藉著將所添加之水量最適化而容易地進行。例如在 2 4 5 0 M H z 頻率之加熱中，所添加之水量是，每重量份艾弗尼地平鹽酸鹽，介於 0 . 1 至 1 0 重量份，較佳地介於 0 . 3 至 5 重量份，更佳地介於 0 . 5 至 3 重量份。

即使不進行步驟 B ，在步驟 A 中藉高頻率加熱所得之固體分散液仍具有與經由一般熱處理或機械化學處理之步驟 A 及隨後之步驟 B 或經由在高壓下之蒸汽的處理所得之固體分散液相同之吸收性。

在本發明中轉變成不定形態之作用亦可以藉合併表面

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

活性劑，防腐劑及類似者等非必須成份來進行。一或多種型式之熱安定劑的合併使轉變成不定形態之作用可進行。

在本發明中藉轉變成不定形態所得之艾弗尼地平鹽酸鹽的固體分散液被噴以水，表面活性劑之水溶液或有機溶劑如乙醇或類以物，或以原形式或在研磨後，在溶液中處理，使之可能改良固體分散液之表面性質及可濕性。

在藉轉變成不定形態之方法所得之固體分散液的產製方法中及在含有本發明固體分散液之口服劑中，視需要可能添加在製劑領域中通常已知之醫藥賦形劑（例如結晶纖維素及乳糖），崩解劑，潤滑劑和／或色素。

口服劑包括膠囊，顆粒，丸，細顆粒，粉末，錠，片劑及舌下錠。

在這些口服劑中，含有 5 至 80 mg / 天劑量的本發明之艾弗尼地平鹽酸鹽。

供進行本發明之最佳模式

藉參考以下實例特定地說明在本發明中之必要成分和方法的必須性。

測試方法

進行艾弗尼地平鹽酸鹽之粉末 X 光繞射術，且繪製在轉變成不定形態之前及之後的繞射角 2θ 及強度。經由迴歸直線進行概算，且斜度定義為結晶度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (13)

實例 1

混合 60 克艾弗尼地平鹽酸鹽，180 克 H P M C - A S，30 克尿素及 30 克水，且使混合物受到使用一通用的混合機的溼成粒作用。使用一熱空氣乾燥機在 120 °C 下加熱所得之溼顆粒 1 小時，且再一步在 80 °C 及 90 - % R H 之恆定溫度和溼度室中與蒸汽接觸 40 分鐘以得到固體分散液。經由粉末 X 光繞射術鑑定此固體分散液為一不定形物質。添加結晶纖維素或類似者至此固體分散液。此混合物以一般方式受到輥壓縮成粒作用。顆粒被形成成一含有 20 毫克艾弗尼地平鹽酸鹽之固體錠。此固定錠在狗中之吸收性是優越的。

實例 2

混合 60 克艾弗尼地平鹽酸鹽，180 克 H P M C - A S 及 30 克水，且混合物受到使用一通用混合機之溼成粒作用。使用一熱空氣乾燥機在 95 °C 下加熱顆粒 2 小時。且在 - 85 °C 及 90 - % R H 之恆定溫度及溼度室中與蒸汽接觸 60 分鐘，以得到一固體分散液。經由粉末 X 光繞射術鑑定此固體分散液為與實例 1 中所得者相同之不定形物質。

實例 3

使用高速行星代磨，使 3 克艾弗尼地平鹽酸鹽，6 克 H P M C - A S 及 1.5 克尿素之混合物在室溫 (15 至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

25 °C) 及 100 G 下受到機械化學處理 3 分鐘而後研磨。添加水 (1.5 克) 且所得混合物在 90 °C 加熱 30 分鐘以得到一固體分散液。進行此固體分散液之粉末 X 光繞射術。結果未鑑定有結晶峰。

實例 4

混合 60 克艾弗尼地平鹽酸鹽，180 克 H P M C - A S，30 克尿素及 30 克水，且使用一通用之混合機使混合物受到溼成粒作用。使用微波加熱器 (2450 M H z，500 W)，使溼顆粒受到微波加熱 4 分鐘，以得到固體分散液。在那時，最終溫度是 130 °C。

進行此固體分散液之粉末 X 光繞射術。結果未鑑定有結晶峰。

比較實例 1

以與實例 1 中確實相同之方式，除了使用熱空氣乾燥機之熱處理是在 80 °C 下進行 1 小時之外，產製一固體分散液。此固體分散液之結晶度是 70 %。不定形態之轉變並不充份。

比較實例 2

以與實例 1 中確實相同之方式，除了在一 80 °C 及 90 - % R H 之恆定溫度和濕度室中與蒸汽接觸 40 分鐘之外，產製一固體分散液。而後得到一固體錠。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

經由粉末 X 光繞射術，此固體分散液被鑑定為不定形的。然而，以鑑於 A U C [在 (血漿濃度 - 時間) 曲線下之面積] 此固體分散液在狗中之吸收性是約實例 1 中者之三分之一。

實例 5

在與實例 1 中之相同條件下所得之含艾弗尼地平鹽酸鹽之固體分散液被研磨，經由一 60 篩孔之篩末篩選，混以乳糖和玉米澱粉 (其已經由 - 60 篩孔孔之篩來篩選) ，且經由一 40 篩孔之篩來篩選以得到每克粉末含 40 毫克艾弗尼地平鹽酸鹽之粉末。

實例 6

混合 60 克艾弗尼地平鹽酸鹽，180 克 H P M C - A S ， 30 克尿素和 30 克水，且使用一通用之混合機混合物，使受到濕成粒作用。使用一微波加熱器 (2450 M H z ， 1500 W) ，加熱所得之濕顆粒 3 分鐘，以得一固體粉末。在此時，最終溫度是 130 °C 。經由粉末 X 光繞射術，此固體分散液被鑑定為不定形的。

此一般方式由此固體分散液得到一固體錠。此固體錠受到在狗中之吸收測試。結果，提供一實際上令人滿意之吸收性。

實例 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

混合 5 克艾弗尼地平鹽酸鹽，2.5 克 H P M C - A S，及 1.5 克水，且使用一微波加熱器，(2450 MHz，500 W) 使此混合物受到微波加熱 2 分鐘，以得固體分散液。在那時，最終溫度是 80 °C。經由粉末 X 光繞射術，此固體被鑑定為不定形。

比較實例 3

以與實例 6 中確實相同之方式，除了微波加熱用 80 °C 下之熱盤加熱 1 小時來代替之外，產製一固體分散液，此固體分散液之結晶度是 70 %，不定形態之轉變並不充份。

實例 8

在與實例 6 中相同條件下所得之含艾弗尼地平鹽酸鹽之固體分散液被研磨，經由一 60 篩孔之篩來篩選，混以乳糖和玉米澱粉（其已經由 60 篩孔之篩來篩選），且經由 40 篩孔之篩來篩選以得每克粉末含 40 毫克艾弗尼地平鹽酸鹽之粉末。

實例 9

混合 400 克艾弗尼地平鹽酸鹽，1200 克 H P M C - A S，200 克尿素和 2700 克水，且使用一微波連續加熱器（由 Micro Denshi. Co., Ltd 製，2450 MHz，1500 W，照射層：150 cm，厚

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

89年2月22日

補充

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

： 4 m m ， 寬： 8 c m ， 帶速度： 1 0 c m / m i n) 以
使混合物受到微波連續加熱而得到一固體分散液。在此時
， 最終溫度是 1 0 2 ° C 。 經由粉末 X 光繞射術，此固體分
散液被鑑定為不定形的。

以一般方式由此固體分散液得到一固體錠。此固體錠
受到在狗中之吸收測試。結果，提供一實際上令人滿意的
吸收性。

工業可用性

依本發明，具有高的腸吸收性的艾弗尼地平鹽酸鹽不
定形固體分散液可以藉以下方式形成：使一含有艾弗尼地
平鹽酸鹽，乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素及任意之熱安定
劑的混合物受到在 8 5 ° C 至 1 4 0 ° C 下之熱處理或在 0 至
1 4 0 ° C 下之機械化學處理的步驟 A ， 而後受到在一含水
之溶液中的浸漬處理，以一含水之溶液的滲透處理或用一
含水蒸汽之氣體的接觸處理的步驟 B ； 或用 1 0 0 至
1 4 0 ° C 及高壓之熱蒸汽處理上述混合物。再者，在上述
步驟 A 中，混合物受到高頻率加熱，使之可能得到一具有
高的腸吸收性的艾弗尼地平鹽酸鹽的固體分散液，而不使
用步驟 B 。 此方法在產製上相當有利，因為不需使用有機
溶劑。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

艾弗尼地平 (EFONIDIPINE) 鹽酸
鹽製劑之製法

本發明可以藉以下方式形成一具有高的腸吸收性之艾弗尼地平鹽酸鹽的不定形固體分散液，使一含有式 (I) 之艾弗尼地平鹽酸鹽，乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素及任意地熱安定劑之混合物受到在 85 至 140 °C 下之熱處理或在 0 至 140 °C 下之機械化學處理的步驟 A，而後受到在一含水之溶液中的浸漬處理或用含水之溶液的滲透處理或用含水蒸汽之氣體的接觸處理的步驟 B；或用 100 至 140 °C 及高壓之熱蒸汽來處理上述混合物。再者，在以步驟 A 中，混合物受到高頻率加熱，使其可能得到一具有高的腸吸收性之艾弗尼地平鹽酸鹽的固體分散液，卻不使用步驟 B。此方法在產製中相當有利，因為不需使用有機溶劑。

式 (I)：

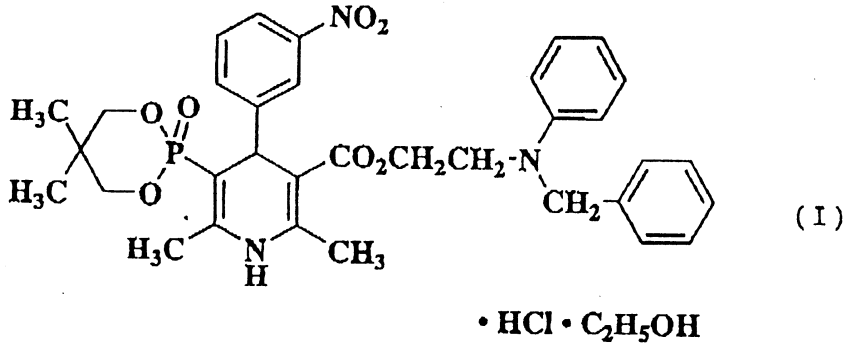
英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESS FOR PRODUCING EFONIDIPINE
HYDROCHLORIDE PREPARATIONS)

The present invention can form an amorphous solid dispersion of efonidipine hydrochloride having a high intestinal absorbability can be formed by subjecting a mixture containing efonidipine hydrochloride of the formula (I), hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate and optionally a thermostabilizer to a step A of heat treatment at from 85 to 140 °C or mechanochemical treatment at from 0 to 140 °C, and then to a step B of dipping treatment into a water-containing solution, impregnation treatment with a water-containing solution or contacting treatment with a water vapor-containing gas; or treating the above-mentioned mixture with a hot steam at from 100 to 140 °C and a high pressure. Further, in the above-mentioned step A, the mixture is subjected to high frequency heating, making it possible to give a solid dispersion of efonidipine hydrochloride having a high

89-2-22

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)



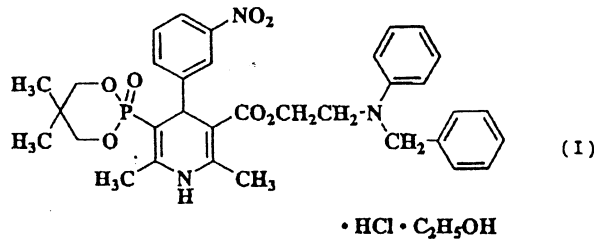
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱:)

intestinal absorbability without using the step B. This process is quite advantageous in the production in that the use of an organic solvent is not required.

Formula (I):



訂

線

修正
補充

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

第 8 6 1 0 3 2 9 1 號 專 利 申 請 案

中 文 申 請 專 利 範 圍 修 正 本

民 國 8 9 年 2 月 修 正

1. 一種產製 1, 4 - 二氫 - 2, 6 - 二甲基 - 5 - (5, 5 - 二甲基 - 2 - 酮基 - 1, 3, 2 - 二噁磷烷 - 2 - 基) - 4 - (3 - 硝基苯基) - 3 - 吡啶羧酸 2 - [苄基 (苯基) 胺基] 乙基酯鹽酸鹽 - 乙醇溶劑化物 (1 : 1) (下文稱爲「艾弗尼地平鹽酸鹽」) 的固體分散液的方法，其包括使艾弗尼地平鹽酸鹽及乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素之混合物進行步驟 A 處理：在 85 至 140 °C 下進行熱處理 20 至 120 分鐘或者在 0 至 140 °C 下進行機械化學處理 1 至 120 分鐘，接著進行步驟 B 處理：以含水之溶液在 90 °C 下進行滲透處理 130 分鐘或者以含水蒸汽之氣體在 40 - 95 °C 的溫度及 50 - 100 % 濕度下進行接觸處理 30 至 120 分鐘。

2. 一種產製艾弗尼地平鹽酸鹽之固體分散液的方法，其包括使艾弗尼地平鹽酸鹽、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素及熱安定劑之混合物進行步驟 A 處理：在 85 °C 至 160 °C 下進行熱處理 20 至 120 分鐘者在 0 至 160 °C 下進行機械化學處理 1 至 120 分鐘，接著進行步驟 B 處理：以含水之溶液在 90 °C 下進行滲透處理 30 分鐘或者以含水蒸汽之氣體在 40 - 95 °C 的溫度及 50 - 100 % 濕度下進行接觸處理 30 至 120 分鐘。

3. 一種產製艾弗尼地平鹽酸鹽之固體分散液的方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

，其包括使艾弗尼地平鹽酸鹽和乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素之混合物在80至160℃下及915、2450、5800或22125MHz的高頻率下加熱1至60分鐘。

4. 一種產製艾弗尼地平鹽酸鹽之固體分散液的方法，其包括使艾弗尼地平鹽酸鹽、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素及熱安定劑之混合物在80至180℃下和915、2450、5800或22125MHz的高頻率下加熱1至60分鐘。

5. 如申請專利範圍第2或4項之方法，其中熱安定劑是尿素。

6. 一種口服製劑，其含有由如申請專利範圍第1至5項中之任一項的方法所產製之艾弗尼地平鹽酸鹽之固體分散液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂