

修正
87年8月(87)
補充

公告
A4
C4

申請日期	85.4.13
案 號	851-4431
類 別	A61k ³¹ /405

442287

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 (87 年 8 月 修 正)		
一、發明 名稱	中 文	S(+)-1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]吲哚-1-醋酸(艾特多拉克)的感官可接受性口服醫藥組成物
	英 文	Organoleptically Acceptable Oral Pharmaceutical Composition Comprising the S(+)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indole-1-acetic acid (Etodolac)
二、發明 人	姓 名	雷斯里 G. 胡伯 Leslie G. Humber 傑拉德 L. 路特 Gerald L. Reuter
	國 籍	美國 美國
	住、居所	美國紐澤西州北布魯恩維克那森街126號 美國紐約州 12901 普拉茲堡克里生大道 35 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國家庭產品股份有限公司 American Home Products Corporation
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡 E. 貝格 (Egon E. Berg)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

442287

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：8,6,13 案號：60/000,169，☐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()

本發明係關於艾特多拉克，亦已知為艾特多拉克酸之新穎配方。更特定言之，本發明係關於使用S(+)-艾特多拉克之官能可接受性口服配方。用於此目的，官能可接受性化合物，物質及配方為該等可接受接受者口腔味覺受體且通常為接受者之感官，尤指味覺感官所能接受者。更特定言之，本發明之官能可接受性配方為該等中S(+)-艾特多拉克成分不具一般由艾特多拉克消旋混合物引起之不良苦味著。

發明背景

艾特多拉克為在動物模型中顯現抗炎，鎮痛，及解熱活性之非類固醇類抗炎藥(NSAID)。艾特多拉克之機轉如其他NSAIDs者未能完全被理解，但咸信與前列腺素合成之抑制相關。目前艾特多拉克由Wyeth-Ayerst Laboratories以Lodine®錠劑與膠囊之型式上市，其係利用艾特多拉克之消旋混合物。

USP 3,939,178(Demerron等人)教示及申請特定哌喃并〔3,4-b〕吡啶及硫哌喃并〔3,4-b〕吡啶，其包括Lodine®錠劑及膠囊之(±1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫哌喃并〔3,4-b〕吡啶-1-醋酸成分。

USP 4,710,511(Wooley)揭示使用艾特多拉克組成物抑制關節黏連以治療關節炎之方法。USP 4,742,076教示使用如此化合物以降低風濕因子血液含量之方法。USP 4,966,768(Michelucci等人)揭示艾特多拉克之持續釋放型，其含有基本成分艾特多拉克，經丙甲基纖維

五、發明說明(2)

素，乙基纖維素及釋放速率修飾劑如二元磷酸鈉，經丙氧基含量約7.0%至8.6%重量比之經丙甲基纖維素。

Demerson於Journal of Medicinal Chemistry, 1983, Vol. 26, No. 12, pp. 1778-1780中揭示由生化及藥理試驗顯示實質上所有之艾特多拉克效用係由S(+)鏡像異構物所產生。

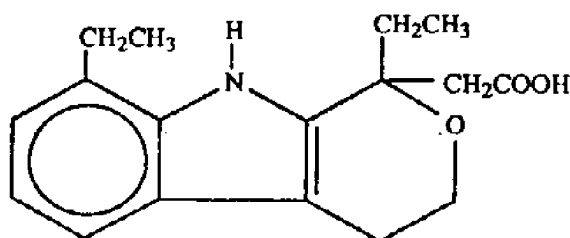
PCT申請案W093/17680教示利用光學純R(-)艾特多拉克治療疼痛之方法及組成物。W093/17680指出光學純R(-)艾特多拉克實質上降低由投予艾特多拉克消旋混合物產生之特定副作用。

因艾特多拉克之不良，苦味，其在不具某種型式之塗層或蔽味情況下未完全用於會便艾特多拉克艾特多拉克接觸接受者味蕾之許多配方中。因此，本發明提供含有未經塗層及掩蔽之艾特多拉克作為活性成分之官能可接受性配方係重要的。製備本發明配方而不需額外塗覆艾特多拉克成分或將味道掩蔽成分混入配方之調配步驟亦是重要的。

發明說明

艾特多拉克為化學上稱為(±)1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫呔喃并[3,4-b]吡啶-1-醋酸、亦已知為艾特多拉克酸之呔喃羧酸，其結構式如下：

五、發明說明()



及目前由 Wyeth-Ayerst Laboratories (美國家庭產品公司之部門, P.A.Box 8299, 費城, PA19101)。艾特多拉克為經業界證實顯現抗炎, 鎮痛及解熱活性之非類固醇抗炎藥。艾特多拉克可藉由業界已知之方法製備如該等於 USP 3,939,178 (Demerson 等人) 所揭示者, 其併於此以供參考。艾特多拉克之消旋物亦可藉由業界已知方法解析。例如, 該等可如 USP 4,520,203 (Abraham 等人) 揭述, 藉由以 (+)-辛可寧 (cinchonine) 使非鏡像異構物鹽結晶而取得總產率 81%, 約 100% 鏡像異構物純度之 (+)-艾特多拉克, 並回收 (+)-辛可寧。

已發現艾特多拉克之右旋或 S(+) 型式, S(+) 1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并 [3,4-b] 吡啶-1-乙酸 (於此亦稱為艾特多拉克之優良異構物 (eutomer) 或艾特多拉克優良異構物 (eutomer)) 不含消旋艾特多拉克之不良, 苦味。因此, 目前了解及認為在本發明範圍內, 使用實質上不含 R(-) 型, 較佳不含 R(-) 型之艾特多拉克 S(+) 立體異構物能產生口服用醫藥及官能可接受之各種艾特多拉克配方。

五、發明說明(4)

不僅由此知識可提供熟習技藝人士製得官能可接受性艾特多拉克配方之能力，亦可在不需塗覆或味道掩蔽艾特多拉克之額外步驟而達到此目的。許多情況下，塗覆醫藥物質之技術是不完善的，因而使一部分問題化合物接近味覺。況且，在可能產生咀嚼之配方中，牙齒的磨碎作用可刺破配方中經塗覆之經塗覆粒子而釋出某些具有不良味道之物質。藉由起始於可接受性味道質成分，本發明配方消除不可預期地釋出不令人愉悅物質之機會。此改良不僅改善市場銷售之適合性亦降低如此配方之製造成本，同時亦可改善接受者對處方劑服法之接受性。

鑑於此知識，本發明包含官能可接受性口服配方，其單獨包含實質不含 R(-) 型，較佳不含 R(-) 型之 S(+) 之體異構物或與其他官能及醫藥可接受性成分併用。此等口服配方包括該等可口服投予之配方，其中配方之活性成分及其他成分通常可為接受者之味覺及／或嗅覺受體接受者。如此之配方包括，但不限於官能可接受性艾特多拉克液體分散液，懸浮液，乳液，糖漿，膠體，香袋，錠劑（包括嚼錠，類含錠及舌下錠），粉劑或顆粒組成物，泡騰配方，扁囊劑，錠劑 (troches) 或糖錠 (lozenges)，糊劑，泡沫，潔齒劑及凝膠。因 NSAIDs 用於獸醫學上，為動物官能可接受性配方，特別陪伴型動物如貓及狗，可於本發明範圍內製得。

於最簡單之型式中，本發明包含官能可接受性艾特多拉克配方，其單獨包含艾特多拉克優良異構物。本化合

五、發明說明(5)

物可單獨服用以作為業界就艾特多拉克所述之舒解用。艾特多拉克之優良異構物，亦可與用以幫助藥物口服之水，果汁，清涼飲料，牛奶或其他液體或飲料一起服用。其他簡易投予可包括將優良異構物投至食物中，而後可以正常方式食用該食品。此等食品相關或飲料相關途徑之投予為很多接受者，特別是孩童所喜好。

較佳含艾特多拉克優良異構物之本發明配方亦含足量之酸性成分使配方之pH值維持在7以下，較佳介於2與6間。用於此等配方之醫藥可接受性酸包括，但不限於，常用之食用酸如檸檬酸，酒石酸，蘋果酸，反丁烯二酸，乳酸，己二酸，抗壞血酸，天門冬胺酸，異抗壞血酸，麩胺酸及丁二酸。

本發明含艾特多拉克優良異構物之組成物可以目前市面上Lodine[®]錠劑與膠囊所建議之方式與劑量使用。該等熟習技藝人士理解艾特多拉克如其他NSAIDs可因個體不同而顯現反應之變化。因此，推薦之起始治療劑量應是可能對大多數接受者有效者，之後依接受者觀得之有效及負面作用來調整劑量。

於健康，年輕至中年人投予艾特多拉克已顯示在400毫克之單一艾特多拉克劑量後，對急性疼痛產生持續5至6小時之症狀舒解及在200毫克劑量後產生持續4至5小時之舒解。本發明配方包括艾特多拉克異構物之劑量自低至10毫克或更低至高至1,000毫克或更高。用於本發明配方之推薦艾特多拉克劑量可為起始劑量200-

五、發明說明 (b)

400毫克，接著每6至8小時為50毫克至400毫克，較佳200毫克至400毫克之劑量。用於舒解骨關節炎之症狀，可能需要起始劑量800至1200毫克／日於分次劑量中，此等分次劑量可為400毫克t.i.d.,或b.i.d.,300毫克q.i.d.,t.i.d.,或b.i.d.,或200毫克q.i.d.,或t.i.d.,。可理解的是儘管下列實例列出艾特多拉克優良異構物之量，但下列配方可以任一上述艾特多拉克異構物之劑量製得。

本發明艾特多拉克優良異構物對於含其之配方不賦予不良之味道，但在此所述及之配方可包括甜味或矯味劑以增加配方總體之風味，味道及怡人性。如此之甜味劑可包括所有醫藥可接受性甜味劑，其包括，但不限於，糖蜜，甘胺酸，玉米糖漿，糖（如蔗糖，葡萄糖，果糖及糖粉），山梨醇，糖精(saccharin)，沙克羅絲(saccharose)，糖精鈉，糖精鈣，阿斯巴甜(aspartame, Nutrasweet Company, Deerfield, Illinois 以商品名 Nutrasweet® 販售)，蛇菊苷(stevioside)，新橘皮苷二氫查耳酮(neohesperidyl dihydrochalcone)，甘草，紫蘇醛，木糖醇，葡萄糖，甘露醇及乳糖。

於此之配方亦可包括醫藥可接受性賦形劑，填充劑，稀釋劑，潤滑劑，崩散劑，懸浮或安定劑，及粘合劑（包括，但不限於，硬脂酸鎂，月桂基硫酸鈉，微晶型纖維素，聚乙烯吡咯啶酮，明膠，藻酸，阿拉伯膠，檸檬酸鈉，複合矽酸鹽，碳酸鈣，甘胺酸，糊精，蔗糖，山

五、發明說明(7)

梨醇，磷酸二鈣鹽，硫酸鈣，乳糖，高嶺土，甘露醇，氯化鈉，滑石，乾澱粉(如玉米，甘薯或木薯澱粉)及糖粉。

簡單型式中，本發明配方可包括含艾特多拉克優良異構物之粉狀或顆粒狀劑型。例如優良異構物本身可以粉型或顆粒型口服，接受者可能希望將如此粉狀或顆粒狀配方置於口中而藉由飲用液體或食用固態食品將其灌入。因在此所提之劑型中，S(+)艾特多拉克相當少量，較佳包含一或多種官能可接受性粉狀醫藥成分於粉狀或顆粒劑型中，此等如所述可為含額外醫藥活性或填充劑，甜味劑等之化合物。

可理解任一劑量之艾特多拉克優良異構物可與額外成份量(僅依接受者可接受量限制)可以此方式投予。

利用艾特多拉克之此S(+)優良異構物，可調配及使用官能可接受性口服液艾特多拉克劑型。如此之液體配方可以水基質製得。

此等口服液體可包括任一利用艾特多拉克之優良異構物之口服液體配方，其包括僅將所要劑量之艾特多拉克優良異構物摻混入一般消費量之飲料，包括例如，但不限於，碳酸或非碳酸之水，果汁，咖啡，茶，清涼飲料及牛乳。因單一劑量艾特多拉克優良異構物所佔體積相當小，較佳將優良異構物摻混入少且可操作量之一或多種醫藥及官能可接受性物質，如該等於此所敘及者。

在本發明之較佳口服液之一種類型中，口服液包含自約0.8%至約4%重量之艾特多拉克優良異構物(以總組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

成物之體積計)，約0.1%至約2%重量之懸浮液安定劑(以總組成物體積計)，約20%至約70%重量比(按總組成物計)之一或多種矯味劑，約30%至約70%重量之水(以總組成物體積計)，及組成物含0.1%至約2%(重量/體積)量之醫藥及官能可接受性食用酸，如檸檬酸或磷酸，較佳懸浮劑包括三仙膠(Xanthan Gum)，微晶型纖維素，羧甲基纖維素鈉及聚山梨糖醇酯80。下列實例1及2揭述如何製得兩種如此之配方。

實例1

成分	重量百分比/體積	克/15升
三仙膠	0.15	22.5
微晶型纖維素	0.75	112.5
苯甲酸鈉，NF	0.25	37.5
檸檬酸，單水合物，USP	0.95	142.5
蔗糖，NF	50.00	7500.0
玉米糖漿	20.00	3000.00
艾特多拉克優良異構物	2.0	300.0
羧甲基纖維素鈉，USP	0.10	15.0
聚山梨糖醇酯80，NF	0.30	45.0
紅色FDC40色料	0.15	2.25
EDTA二鈉鹽，USP	0.05	7.5
人工萊姆風味油	0.16	24.0
磷酸	適量加至	適量加至
	pH3.0-3.5	pH3.0-3.5
純水，USP	適量加至	適量加至
	100毫升	15000毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明(9)

本口服液配方之第一部分可由首先將山梨醇溶液及甘油部分置於配備有攪拌器之套鍋中製得。而後將羧甲基纖維素鈉成分撒佈於溶液之上並混合10分鐘直至其完全潮濕。而後將混合物加熱至約70℃及混合直至膠完全水合，接著將混合物冷卻至45℃並添加聚山梨糖醇酯80成分。將混合物冷卻至30℃時，同時持續混合。緩慢將艾特多拉克優良異構物撒佈於混合物中及繼續混合15分鐘。

之後第2部分藉由將所需量之水置於配備有螺槳型混合器之容器中並以高剪力混合約25分鐘而緩慢添加及水合三仙膠。接著將相當於30%至40%體積比之總批次(4500至6000毫升)之水量置於另一配備有螺槳型混合器之混合容器中。而後可將微晶型纖維素撒佈於水上及在中剪力下混合約30分鐘以完全分散纖維素。

自上述第一部分將所需量之三仙膠溶液加入纖維素懸浮液中並混合約15分鐘或直至得到均勻之懸浮液。接著緩慢加入蔗糖及混合約15分鐘或直至未觀察到蔗糖粒子，可加入著色劑，(如上述之紅色FDC 40色料)並混合直至完全分散於混合物中。

接著為得自第一部分之漿液之添加及緩慢混合約15分鐘。之後添加苯甲酸鈉，EDTA二鈉，檸檬酸及矯味劑並在每一添加後混合約5分鐘。添加碳酸成分並混合直至配方達pH約3.0至約3.5。最終配方應以水平衡及混合直至配方為均質。

實例2

五、發明說明(10)

另一使用 S(+)-1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]呋喃-1-醋酸，艾特多拉克優良異構物之口服液體配方例子如下：

成分	重量百分比／體積	克／15升
三仙膠	0.15	22.5
微晶型纖維素	0.75	112.5
苯甲酸鈉，NF	0.25	37.5
無水檸檬酸，USP	0.95	142.5
蔗糖，NF	50.00	7500.0
甘油，USP	10.00	1500.0
甘梨醇溶液，USP	10.00	1500.0
艾特多拉克優良異構物	2.0	300.0
羧甲基纖維素鈉，USP	0.10	15.0
聚山梨糖醇酯 80，NF	0.30	45.0
紅色 FDC40 色料	0.15	2.25
EDTA二鈉	0.05	7.5
人工檸檬風味油	0.16	24.0
鹽酸	適量加至 pH2.5-3.5	適量加至 pH2.5-3.5
純水，USP	適量加至 100毫升	適量加至 15000毫升

此製劑可藉由量測山梨醇溶液及甘油於配備有攪拌器之套鍋中而製得。於此溶液中撒佈羧甲基纖維素鈉，其混合10分鐘或直至所有粒子完全潮濕。將所得混合物加

五、發明說明(11)

熱至約70℃及混合直至膠完全水合，之後將混合物冷卻至45℃並加入聚山梨糖醇酯80。在混合物冷卻至30℃時持續混合。而後徐徐將艾特多拉克優良異構物加至混合物中並繼續混合15分鐘製得下稱為艾特多拉克漿液。

稱為第二溶液之三仙膠溶液首先以1重量%三仙膠於水之溶液形式製得。徐徐將三仙膠加入水中並在高剪力下混合約25分鐘。於配備有混合器之另一混合容器中，置放相當於總批式體積(4500至6000毫升)之30重量%至40重量%之水量。而後將微晶型纖維素撒佈於水上及中剪力下混合30分鐘或直至微晶型纖維素完全懸浮。之後將所需量之三仙膠溶液加入微晶型纖維素懸浮液並混合15分鐘或直至取得均一懸浮液。

之後徐徐將蔗糖加入第二溶液中並混合15分鐘或直至未觀察到蔗糖粒子。而後可添加著色劑。再徐徐加入所需量之艾特多拉克漿液並混合15分鐘。依序加入苯甲酸鈉，EDTA二鈉及檸檬酸，並在每一添加後混合5分鐘。鹽酸成分在混合時加入直至配方達pH約2.5至約3.5。之後於混合時加入剩餘之水直至配方為呈均質。

實例3

含艾特多拉克優良異構之嚼錠：

含艾特多拉克優良異構物及屬於本發明範圍之嚼錠包括該等業界已知為藥學及官能可接受性之嚼錠配方。此等配方將包括該等含a)在此所述劑量之艾特多拉克優良異構物；b)約5毫克至約400毫克，較佳自約10毫克至

五、發明說明 (12)

約 200 毫克固態酸化劑成分，如在此所述之食用酸成分；及 c) 約 50 毫克至約 5 克，較佳約 100 毫克至約 1 克之醫藥及官能可接受性賦形劑如糊精，麥芽糊精，乳糖，改質之食品澱粉，硬脂酸鋁，口香糖基質，及可壓縮之食品級糖，以及其他適用作填充劑及載劑之物質。視情況，此等嚼錠可含有高至約 100 毫克之醫藥可接受性助流劑或潤滑劑。提供如此之嚼錠例如下：

成分	錠	1000 錠之投入量
艾特多拉克優良異構物	200 毫克	0.200 公斤
檸檬酸，USP		0.020 公斤
甘露醇，USP		0.532 公斤
聚乙二醇，8000，NF，粉狀		0.144 公斤
風味-綠薄荷 Aromalod, 180235, Fritzsche		0.00480 公斤
硬脂酸鋁，USP		0.00580 公斤
理論錠重	=	916.6 毫克

艾特多拉克嚼錠之製造程序：

注意事項：所有操作必須在相對濕度不超過 30% 及溫度不超過 27°C (80°F) 下進行。

本配方之嚼錠可藉由首先在摻合機內摻合艾特多拉克優良異構物，山梨醇，檸檬酸聚乙二醇 9000，及綠薄荷約 10 分鐘製得。接著使此新形成之摻合物通過粉碎機（使用 #14 篩子，中速度，刀向前）。而後，再硬脂酸鋁加至混合物中並摻混約 1 分鐘。此摻混之混合物而後藉由使用 5/8" 平面，斜角打孔器及模組壓縮成正確重量之

五、發明說明(13)

錠。

本發明之官能可接受性艾特多拉克優良異構物配方亦包括泡騰或發泡配方。此等配方包括任一利用艾特多拉克優良異構物於泡騰配方之醫藥組成物，特別是該等含官能可接受性酸，如食品級酸及碳酸鹽之泡騰或發泡組合者。用於此等配方之醫藥可接受性酸包括，但不限於，檸檬酸，酒石酸，蘋果酸，反丁烯二酸，己二酸，抗壞血酸，天門冬胺酸，異抗壞血酸，麩胺酸及丁二酸，若需要，甘胺酸亦可用作部分之酸性成分，但最佳甘胺酸不佔大部分之酸性成分。最佳此等泡騰配方之酸性成分不超過碳酸鹽成份以製得 pH 低於 7，更佳低於 6 之泡騰溶液。

碳酸鹽可包括任一醫藥及官能可接受性之泡騰或發泡碳酸鹽，其包括，但不限於碳酸氫鈉，碳酸鉀，碳酸鈉，碳酸鈣，碳酸銨，碳酸鎂等。可理解此等配方之酸性及碳酸鹽成份可包含一或多種可接受性酸或碳酸鹽。

廣義而言，本發明之泡騰或發泡配方包含活性艾特多拉克優良異構物加上任一活性量之酸及碳酸鹽成分。較佳，此三種成分之部分包含 a) 所欲量之艾特多拉克優良異構物，b) 約 0.1% 至約 50% 重量比之酸成分及 c) 約 0.1% 至 50% 重量之之碳酸鹽成分。

例如，此藥物之單一劑量可包含 a) 10-1,000 毫克之艾特多拉克優良異構物，b) 0.5-8 克檸檬酸，或同等量之一或多種所述之其他可接受性酸，及 c) 0.5-8 克碳酸氫

五、發明說明(14)

鈉，或同等量之一或多種所述之可接受性碳酸鹽。該等熟習該項技藝之人士可理解此等配方之成分可視藥物所需劑量，欲產生之泡騰或發泡量以及添加至配方之液體之 pH 而定。

亦可理解除了此三種成分外，本發明之泡騰或發泡配方可包括任一額外之醫藥及官能可接受性成分，包括，但不限於，填充劑，矯味劑，著色劑，甜味劑，粘合劑，醫藥可接受性氣味強化劑，香料等。此等配方亦可包括其他醫藥活性劑，如止痛劑，抗組織胺劑，制酸劑，制氣劑等。本發明範圍內泡騰或發泡配方之例包括下列：
含艾特多拉克優良異構物之泡騰-粉

100劑量批次之本發明泡騰或發泡粉可藉由混合任一下列組合(含或不含額外成分)製得：

實例 4 a) 1,000 至 100,000 毫克艾特多拉克優良異構物

b) 100 克酒石酸

c) 100 克碳酸氫鈉

實例 5 a) 1,000 至 100,000 毫克艾特多拉克優良異構物

b) 150 克蘋果酸

c) 150 克反丁烯二酸

d) 100 克碳酸鈣

e) 180 克碳酸鎂

f) 100 克果糖

實例 6 a) 1,000 至 100,000 毫克艾特多拉克優良異構物

五、發明說明(15)

b) 250克檸檬酸

c) 125克碳酸鉀

d) 100克碳酸銨

實例 7 a) 1,000至100,000毫克艾特多拉克優良異構物

b) 10克檸檬酸

c) 10克碳酸氫鈉

d) 40克蔗糖

e) 10克山梨醇

f) 10克甘露醇

g) 10克羥丙基纖維素

h) 5克羧甲基纖維素

實例 8含艾特多拉克優良異構物之泡騰錠

為製造1000顆200毫克錠劑：

項目	成分	量	每錠
1	艾特多拉克優良異構物，微粉化	100克	200毫克
2	碳酸氫鈉	386克	
3	酒石酸	164克	
4	檸檬酸	250克	
5	聚乙二醇6000	100克	
	理論錠重	2.0克	

製造程序：

注意事項：步驟#1後，所有過程於不超過30%相對濕度及27°C之環境下完成。

五、發明說明 (16)

1. 在 80°C 至 105°C 乾燥項目 1, 2, 3 及 4 達 4 小時。
2. 摻混項目 1, 2, 3 及 4 以製得均勻粉末。
3. 使得自步驟 #2 之摻合物通過 60 篩目篩。
4. 使項目 #5 通過 60 篩目篩。
5. 將篩選之項目 #5 加至得自步驟 #3 之摻合物中並摻混至恰好分佈。
7. 使用平，斜角 5/8" 打孔機及模壓縮至 2.0 克錠重。

用法指示：

將所要劑量，200 毫克／錠，置於液體如約 3 液體盎斯之水中並等待錠完全崩散。

實例 9

含艾特多拉克優良異構物之泡騰顆粒：

為製得 500 個泡騰顆粒之袋或包，使用實例 8 之成分，但以乾柑橘風味粉（得自 Virginia Dare, Brooklyn, NY 11232）取代項目 5，及以下列二步驟取代實例 8 之步驟：

步驟 6：將得自程序步驟 5 之粉置於流體床塔，並在以粉末以空氣懸浮時，添加足量之水霧製得大小約 10 篩目之顆粒。

步驟 7：加熱乾燥顆粒並移至外大於 25% 相對濕度之區域以包裝成各 2.0 克之密封包中。

此等泡騰顆粒可在僅添加所欲量之顆粒袋於水中及等待至所有顆粒崩散後口服。

快速崩散之固態劑型

五、發明說明(17)

另一種本發明官能可接受性組成物可採行之型式為快速溶解或崩散劑配方，如該等 USP4,371,516 所述者，該揭示併於此作為參考用。此等劑型較佳為可溶性固體型，其被設計為在接觸液體如水或接受者之唾液時在數秒內崩解。此等配方較佳在接觸液體之 10 秒內崩散。如此之配方特別有效用於將藥物投至小兒科或老人科病患或其他不接受治療及欲將藥物吐出或口中藏匿非崩散型直至稍後可丟棄者。

USP4,371,516 (Gregorg 等人) 及 4,305,502 (Gregory 等人) 詳細揭示製造快速崩散劑型之方法，下列實例證實含有最佳劑量範圍之艾特多拉克優良異構物之快速崩散劑型之製備。

實例 10

75 個各 50 毫克艾特多拉克優良異構物快速崩散劑可以下列方式製備：

a) 藉由熱的輔助及持續攪拌將 30.0 克明膠 B.P. 溶於 1,000 毫升純水中製得水解之明膠溶液，而後將所得明膠溶液。而後將所得明膠溶液在 121°C 及 15 p.s.i. 下高壓滅菌 1 小時。之後使明膠溶液冷卻至室溫。

b) 將含 75 個圓筒形凹槽之鋁模 (各凹槽直徑約 0.5 公分及 1 公分深) 於不銹鋼盤中所含之液態氮冷卻至約 -192°C。使 100 克艾特多拉克優良異構物，20 克苯丙酸，0.25 克 F.D.C. 黃色 5 號著色劑及 0.5 克 Norda 噴霧乾燥之柑橘風味與明膠溶液混合並在使用皮下注射器添加 1/2 毫升

五、發明說明(18)

混合物至各凹槽時繼續混合。使凹槽之內容物冷凍。而後將模置於室溫及0.3毫米示柱之真空下過夜。各含50毫克艾特多拉克優良異構物之冷凍乾燥配方而後自模取出並在密封條件下儲存。口服或加至液體時各配方在數秒內溶解。

該等熟習技藝之人士可理解上述技術可用以配製含有各種劑量艾特多拉克優良異構物之本發明快快速崩散劑型。此等溶液亦可包括各種矯味劑，甜味劑，著色劑等以製得更吸引各種接受者之溶液。此外，其他載劑可用以交換部分水解之明膠。此等包括，但不限於，多醣如水解之糊精，藻酸鹽(如藻酸鈉)，及糊精或彼此或與其他載劑物質(包括阿拉伯膠，聚乙烯醇或聚乙烯吡咯啉酮)之混合物。

用於製造此等快速崩散配方，較佳艾特多拉克優良異構物以微粉化形式使用以在配方崩散於接受者口中時消除粗粒質感之感覺。最佳，艾特多拉克優良異構物呈包含粒子50微米或更小之微粉化粉末，該等熟習該項技藝人士可理解藉由其設計特性，此等配方在接觸濕氣或身體操作或衝擊時會崩散。因此，可理解此等配方應小心操作及包裝於容器中，該容器可降低其早期崩散之風險至最小，如USP 4,305,502所述之包裝。

下列實例11至14列舉艾特多拉克優良異構物與其他成分之組合，其可以上述方式加至1,000毫升明膠溶液或其他適當載劑物質中。

五、發明說明(19)

實例 1110毫克艾特多拉克優良異構物 / 劑

- a) 20克艾特多拉克優良異構物
- b) 30克果糖
- c) 10克苯甲酸

實例 12100毫克艾特多拉克優良異構物 / 劑

- a) 200克艾特多拉克優良異構物
- b) 0.25克 F.D.C. 黃色 5 號著色劑
- c) 0.5克 Norda噴霧乾燥之柑橘風味
- d) 25克蔗糖
- e) 20克苯甲酸

實例 13200毫克艾特多拉克優良異構物 / 劑

- a) 400克艾特多拉克優良異構物
- b) 0.25克 F.D.C. 黃色 5 號著色劑
- c) 10克果糖
- d) 15克蔗糖
- e) 40克苯甲酸

實例 14400毫克艾特多拉克優良異構物 / 劑 - 不含水解之明膠

- a) 533.33克艾特多拉克優良異構物
- b) 17克藻酸鈉
- c) 35克糊精

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

d) 15克阿斯巴甜

e) 蒸餾水至1000毫升

f) 50克苯甲酸

不含前例之水解明膠之實例14配方可在含150個圓筒型凹槽之220×330mm P.V.C.板上於凹槽(各凹槽約0.7公分深及直徑約1.4公分,已使用固態二氧化碳冷卻)內製得。配方可藉由使用超音波振動將艾特多拉克優良構物懸浮於含上述藻酸鈉,糊精及阿斯巴甜之水中。而後可將0.75毫升之懸浮液置於P.V.C.板之各凹槽中,在其外可被冷凍乾燥以完成快速崩散之固態配方。

實例15

1. 克艾特多拉克優良異構物 / 劑 - 不含水解之明膠

a) 1,333.33克艾特多拉克優良異構物

b) 20克聚乙醇醇

c) 20克聚乙醇吡咯啉

d) 30克蔗糖

e) 0.2克吐溫(Tween)80

f) 蒸餾水 - 適量加至1000毫升

g) 50克苯甲酸

快速崩散之固態配方之另一例可以上述成分及上述例子中以二氧化碳冷卻之P.V.C.板製得。此可藉由添加聚乙醇醇至約500毫升之熱蒸餾水完成,而後使之冷卻。之後可添加聚乙醇吡咯啉,蔗糖及吐溫(Tween)80並搖晃混合物以溶解所有固體。加入艾特多拉克優良異構

五、發明說明 (5)

物及以超音波振動之刀分散。而後此混合物藉由添加蒸餾水調至終體積1000毫升。而後可將0.75毫升之此溶液加至各凹槽中以冷凍乾燥至最終固態配方。

口腔用 (Buccal) 配方

含本發明艾特多拉克優良異構物之口腔用配方可藉由 USP4,764,378 (Keith 等人) 所述步驟及醫藥成分製得，其內容併於此作為參考用。最佳此等口腔用配方已混入酸性成分，如微粉化固態食用酸。雖然視情況可添加更多之酸，如此之食用酸可佔最終口腔用配方之重量之約 0.1-2.0。

實例 16糖錠 (Lozenge) 或錠劑 (Troche) 配方

含艾特多拉克優良異構物之糖錠或錠劑配方 (亦可稱為錠劑 (pastilles)) 亦可藉由業界已知方法製備為任一所迷之劑。例如，如此之糖錠可藉模型製備及後續藉蒸發乾燥含艾特多拉克優良異構物之濃縮糖漿，其視需要添加增稠劑如阿拉伯膠或黃蓍膠。此種糖錠通常稱為糖果塊錠劑 (lozenge 或 troche)。使用下列成分及技術，糖果塊錠劑可製成任一所述艾特多拉克優良異構物之劑。下述為有效用於製造含 100 毫克艾特多拉克優良異構物之糖錠。

五、發明說明(→)

成分	量
蔗糖	6,000克
酒石	30.0克(視情況)
玉米糖漿	4,000克
檸檬酸(通過 100篩目之細粉)	100毫克 / 4克
艾特多拉克優良異構物	100毫克 / 4克

此等糖錠可藉由添加上述蔗糖，酒石(視情況)及玉米糖漿至儲罐並混合，接著煮沸溶解蔗糖及酒石。達到強勁沸騰時自熱源移走此等成份，其在約290°F下發生及約30%之原體積於蒸發時失去。混合此等成分直至該團(mass)冷卻至約280°F。此時添加檸檬酸及艾特多拉克優良異構物至該團中並混合製得均勻之分散液。該批式冷卻至約190°F，該團可捲成繩狀或圓柱型並切成4克之塊。此等塊而後置於篩目上冷卻至周溫。

使用9200克可壓縮糖，如Dipac®牌可壓縮糖(Domino Sugar Co., New York, NY)，及上述量之酒石(視情況)，檸檬酸及艾特多拉克優良異構物(或其他艾特多拉克優良異構物之較佳劑量)製得更快速崩散之糖錠或錠型。此等成分可均勻混合並壓縮成所欲尺寸，如上述4克尺寸之糖錠。

同等量之蔗糖或乳糖可徹底與適當粘合劑如約525克之藻酸鈉及醫藥適用之顆粒化液體混合以製得濕塊。此濕塊可通過顆粒化磨機並壓縮成所要尺寸之糖錠。

五、發明說明(23)

潔齒劑組成物

業界已知之潔齒劑組成物可含 S(+)艾特多拉克，較佳含額外之酸性成分，用於預防或降低骨質流失及／或促進先前流失之骨質之再成長。可理解在此所指潔齒劑意欲包括任一治療用配方。其可用於治療及維護牙齒及口腔組織。此等包括，但不限於糊劑，凝膠，粉末，顆粒組成物，液體等。本發明範圍內之牙膏例可藉由徐徐將下列非水性成分加至水中，接著以習知棍磨機混合。

實例 17

成分	% 組成物
S(+)艾特多拉克	1%
矽酸鎂鋁	1%
檸檬酸	1%
磷酸二鈣	46%
薄荷或其他風味	4%
羧甲基纖維素鈉	0.5%
月桂基硫酸鈉	2%
水	44.5%

本發明範圍內之官能可接受性潔齒劑可包括任一已知潔齒劑配方，較佳含已存在或添加之酸性成分。此型之糊劑配方可含，例如，重量比 10-50% 之磨料系統，0.5-10% 增稠劑，10-80% 濕潤劑，0.1-1% 甜味劑，0.05-2% 矯味劑，0.001-0.02% 著色劑，1-7.5% 界面活性劑，0.1-0.8% 抗微生物保藏劑及 0.01-5% 酸化劑。

五、發明說明(24)

此等配方之磨料成分可包括焦磷酸鈣，水合矽石，不溶性偏磷酸鈉，有機聚合物，三水合物，磷酸二鈣二水合物，無水磷酸二鈣及碳酸鈣。增稠劑可包括矽石氣凝膠，高溫矽石，矽石沈澱物，羧甲基纖維素，羧基乙烯基聚合物，三仙膠及紅藻膠。濕潤劑包括山梨糖醇，甘油及聚乙二醇。有用之甜味劑包括糖精，木糖醇，塞克拉美(cyclamate)，阿斯巴甜及賽馬甜(thaumatin)。矯味劑可依味道及市場接受性修飾，但包括薄荷，綠薄荷，鹿蹄草，肉桂及大茴香風味，以及精油。可選用任一FDA許可之著色劑混入如此之牙齒用配方中。界面活性劑可包括月桂基硫酸鈉，月桂基肉胺酸鈉，普羅尼克(pluronics)，吐溫(Tweens)，可可單甘油酯磷酸鈉，十二基苯磺酸鈉及磺丁二酸二辛基鈉。此技藝用之抗微生物劑及保藏劑包括對羥基苯甲酸鹽，山梨酸及苯甲酸。此等形式之酸成分包括所述之食用酸，包括乳酸，檸檬酸，磷酸及酒石酸。

如此潔齒劑之例可自下列成分形成。

實例 18

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (25)

成分	功能	重量百分比
艾特多拉克優良異構物	活性成分	2.0%
矽石乾凝膠	磨料	14.0%
矽石氧凝膠	增稠劑	7.5%
羧甲基纖維素鈉	增稠劑	1.0%
山梨醇	濕潤劑	60%
糖精	甜味劑	0.2%
單氟磷酸鈉	氟源	0.76%
月桂基硫酸鈉 (29% 溶液)	界面活性劑	5%
水果丁糖果風味 (Virginia Dare, AK27)	矯味劑	1%
等份量之乙基對羥苄酸酯， 甲基對羥苄酸酯及丙基對 羥苄酸酯	抗微生物 劑	0.4%
FDC藍色 1 號	著色劑	1%
磷酸	酸化劑	適量加至 pH 5.0-5.2
水，去礦物化	賦形劑	適量加至 100%

為降低牙齒結構去礦物化之可能性至最小，建議本發明之 pH 不低於約 5.0。單氟磷酸鈉為在所欲 pH 範圍內適用之氟源。

口香糖配方

本發明範圍內之另一官能可接受性配方為口香糖型配

五、發明說明 (56)

方。可理解此等型之配方可藉由將艾特多拉克優良異構物(大部分較佳與適當酸性成分)混入任一官能可接受性口香糖基質中。本發明口香糖配方之例可使用實例 19 之成分製得。

實例 19

成分	配方中之功能	每 3 克 單位	每 3 克批 次之量
艾特多拉克優良 異構物，微粉化	活性成分	0.010 克	10 克
糖膠樹脂	膠基質	1.000 克	1000 克
氫化松香之甘油酯	膠基質	0.200 克	200 克
蔗糖，細粉	甜味劑	1.600 克	1600 克
妥路香油	酸化劑	0.187 克	187 克
肉桂油	矯味劑	0.003 克	3 克

上述成分可藉由溫熱膠基質成分至軟化階段，接著分別添加酸化劑，甜味劑，艾特多拉克優良異構物及矯味劑並揉搓以在每一添加後得到均勻混合物而組合為口香糖配方。最終之均質口香糖配方而後可以粒度分級機碾平使用細蔗糖助益操作而切成 3 克 2 塊，接著進行標準包裝。可理解其他口香糖配方可在本發明明範圍內使用及上述配方之成分可以同等量之其他功能性成分，包括該等所述與其他配方者，取代。

獸用配方

亦可理解官能可接受性配方於獸體應用上之使用是重

五、發明說明(27)

要的。此對於獸醫推薦使用 NSAID 之任一哺乳類而言是項事實，同時在陪伴型動物，如狗及貓之情形下，其主人及處理者將銘感於投予容易接受之口服劑型配方之相對簡易性。其與該等必須使用動物羈押技術投予者相對立，因而重要性特別真實。

本發明獸用配方包括任一上述固體或液體劑型。此亦可投予至動物體。此等配方可摻混於動物食物或飲料中或呈獨立之醫藥實體給予。若分別投予，推薦配方含有一成分，較佳為味道成分。其通常被發現為吸引待處理之動物體的。例如，為貓及狗時，可使用肝消化物，海鮮消化物，家禽消化物，乾藏肝，醬油粉，糖，鱈魚肝油，大豆粉，魚粉，骨粉，酵母，小麥芽粉，魚粉或其他已知食物基質或其組合。如此之成分可於上述配方中用作矯味劑或可用作填充劑以取代所述其他物質。可理解本發明動物取向之口服配方中之成分百分比大部分視動物尺寸及所要配方之尺寸而定。例如，相對小之可嚼錠可由下列之混合及壓縮組合組成：

實例 20

成分	重量百分比
艾特多拉克優良異構物	60 %
風味基質成分	15-20 %
微晶型纖維素	10-20 %
波密同 (Povidone) K29-32	2-6 %
硬脂酸鋁	1-2 %
乳酸	0.1-2.0 %

五、發明說明 (28)

為製得含有所要劑量之艾特多拉克優良異構物之較大固體配方，成分量可視需要增加，如使用下列配方：

實例 21

成分	重量百分比
艾特多拉克優良異構物	15 %
風味基質成分	35-45 %
二元磷酸鈣	15-25 %
微晶型纖維素	15-25 %
波密同 K29-32	2-6 %
硬脂酸鋁	1-2 %

最佳此等配方亦含酸性成分，如固體食用酸。例如，食用酸如檸檬酸或蘋果酸可佔配方重量之 1-5 %，雖然酸性成分量可視需要增加，另一可有效用於動物投予之可嚼固體配方如下：

實例 22

成分	毫克 / 錠
艾特多拉克優良異構物	5-500
乳清，乾甜的	2,000
肝，乾藏的	210
酵母，乾的	50
硬脂酸鋁，NF	50
檸檬酸	30

實例 23

另一用於陪伴型動物之可嚼錠配方可以下列成分及方

五、發明說明(9)

法製得。此實例顯示含艾特多拉克優良異構物之200毫克錠劑之製造，可理解任一所需劑量所依此型之配方調製。

成分	量 / 錠	量 / 1,000錠批 次
艾特多拉克優良異構物	200毫克	200克
澱粉羥乙酸鈉，NF(SSG)	600毫克	600克
噴霧乾燥之U.S.P.乳糖	4441毫克	441克
乾藏肝	252毫克	252克
乾酵母	62毫克	62克
硬脂酸鋁	45毫克	45克
反丁烯二酸	100毫克	100克

本發明之可嚼錠可藉由在適當混合器中摻混艾特多拉克優良異構物，澱粉羥乙酸鈉，噴霧乾燥之乳糖，反丁烯二酸及乾酵母直至均勻。而後可將2/3量之硬脂酸鋁添加一部分，如約10%，之上述成分之混合物中並混合直至均勻。成分之剩餘量可以充分混合添加以分佈含硬脂酸之塊。而後將此摻混之混合物重擊至中級硬度並使用#10篩子經由旋式製粒機進行粒度分級。而後可將剩餘量之硬脂酸鋁添加至顆粒化之混合物並混合。此配方之最終錠可壓縮成錠型，如藉由使用1 1/16"平面打孔機在12至15SCU之硬度下。此型之錠劑或可整以使用或可分為較小部分用作較低劑量傳輸。

基於此揭示，該等熟習技藝人士將能夠使用S(+)-艾特多拉克製得本發明範圍內之各種官能可接受性口服配方。

四、中文發明摘要(發明之名稱: S(+)-1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]吲哚-1-醋酸(艾特多拉克)的感官可接受性口服醫藥組成物)

本發明揭示官能可接受性配方，其含有 S(+)-1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]吲哚-1-醋酸，亦已知為 S(+)-艾特多力克酸(S(+)-etodolic acid)或 S(+)-艾特多拉克 S(+)-etodolac)，較佳含酸性成分。

Organoleptically Acceptable Oral Pharmaceutical Composition
 Comprising the S(+)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]
 indole-1-acetic acid (Etodolac)

This invention discloses organoleptically acceptable containing S(+)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indole-1-acetic acid, preferably with an acidic component also known as S(+)-etodolic acid or S(+)-etodolac.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

第85104431號「S(+)1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]吡啶-1-醋酸(艾特多拉克)的感官可接受性口服醫藥組成物」專利案 (87年8月修正)

1. 一種官能可接受性口服醫藥組成物，包含實質上不含R(-)1,8-二乙基-1,4,5,9-四氫吡喃并[3,4-b]吡啶-1-醋酸之S(+)1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]吡啶-1-醋酸及用量足以維持該組成物之pH值在2-6之間的酸性成分。
2. 如申請專利範圍第1項之官能可接受性口服醫藥組成物，其中酸性成分包含檸檬酸，酒石酸，蘋果酸，反丁烯二酸，乳酸，己二酸，抗壞血酸，天門冬胺酸，異抗壞血酸，麩胺酸，及丁二酸，或其混合物。
3. 如申請專利範圍第1項之官能可接受性口服醫藥組成物，又包含感官可接受性醫藥載劑。
4. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於粉末或顆粒配方中。
5. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於液體配方中。
6. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於可嚼錠配方中。
7. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於泡騰配方中。
8. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於糖錠配方中。

六、申請專利範圍

9. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於快速崩散之固體劑配方中。
10. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其包含可嚼之獸用配方。
11. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其包含口香糖配方。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正
87年8月(87)
補充

公告
A4
C4

申請日期	85.4.13
案 號	851-4431
類 別	A61k ³¹ /405

442287

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 (87 年 8 月 修 正)		
一、發明 名稱	中 文	S(+)-1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]吲哚-1-醋酸(艾特多拉克)的感官可接受性口服醫藥組成物
	英 文	Organoleptically Acceptable Oral Pharmaceutical Composition Comprising the S(+)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indole-1-acetic acid (Etodolac)
二、發明 人	姓 名	雷斯里 G. 胡伯 Leslie G. Humber 傑拉德 L. 路特 Gerald L. Reuter
	國 籍	美國 美國
	住、居所	美國紐澤西州北布魯恩維克那森街126號 美國紐約州 12901 普拉茲堡克里生大道 35 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國家庭產品股份有限公司 American Home Products Corporation
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡 E. 貝格 (Egon E. Berg)

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(2)

素，乙基纖維素及釋放速率修飾劑如二元磷酸鈉，經丙氧基含量約7.0%至8.6%重量比之經丙甲基纖維素。

Demerson於Journal of Medicinal Chemistry, 1983, Vol. 26, No. 12, pp. 1778-1780中揭示由生化及藥理試驗顯示實質上所有之艾特多拉克效用係由S(+)鏡像異構物所產生。

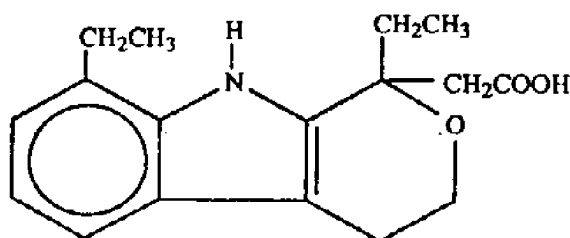
PCT申請案W093/17680教示利用光學純R(-)艾特多拉克治療疼痛之方法及組成物。W093/17680指出光學純R(-)艾特多拉克實質上降低由投予艾特多拉克消旋混合物產生之特定副作用。

因艾特多拉克之不良，苦味，其在不具某種型式之塗層或蔽味情況下未完全用於會使艾特多拉克艾特多拉克接觸接受者味蕾之許多配方中。因此，本發明提供含有未經塗層及掩蔽之艾特多拉克作為活性成分之官能可接受性配方係重要的。製備本發明配方而不需額外塗覆艾特多拉克成分或將味道掩蔽成分混入配方之調配步驟亦是重要的。

發明說明

艾特多拉克為化學上稱為(±)1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]吡啶-1-醋酸、亦已知為艾特多拉克酸之吡喃羧酸，其結構式如下：

五、發明說明()



及目前由 Wyeth-Ayerst Laboratories (美國家庭產品公司之部門, P.A.Box 8299, 費城, PA19101)。艾特多拉克為經業界證實顯現抗炎, 鎮痛及解熱活性之非類固醇抗炎藥。艾特多拉克可藉由業界已知之方法製備如該等於 USP 3,939,178 (Demerson 等人) 所揭示者, 其併於此以供參考。艾特多拉克之消旋物亦可藉由業界已知方法解析。例如, 該等可如 USP 4,520,203 (Abraham 等人) 揭述, 藉由以 (+)-辛可寧 (cinchonine) 使非鏡像異構物鹽結晶而取得總產率 81%, 約 100% 鏡像異構物純度之 (+)-艾特多拉克, 並回收 (+)-辛可寧。

已發現艾特多拉克之右旋或 S(+) 型式, S(+) 1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并 [3,4-b] 吡啶-1-乙酸 (於此亦稱為艾特多拉克之優良異構物 (eutomer) 或艾特多拉克優良異構物 (eutomer)) 不含消旋艾特多拉克之不良, 苦味。因此, 目前了解及認為在本發明範圍內, 使用實質上不含 R(-) 型, 較佳不含 R(-) 型之艾特多拉克 S(+) 立體異構物能產生口服用醫藥及官能可接受之各種艾特多拉克配方。

四、中文發明摘要(發明之名稱: S(+)-1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]吲哚-1-醋酸(艾特多拉克)的感官可接受性口服醫藥組成物)

本發明揭示官能可接受性配方，其含有 S(+)-1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫吡喃并[3,4-b]吲哚-1-醋酸，亦已知為 S(+)-艾特多力克酸(S(+)-etodolic acid)或 S(+)-艾特多拉克 S(+)-etodolac)，較佳含酸性成分。

Organoleptically Acceptable Oral Pharmaceutical Composition
 Comprising the S(+)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]
 indole-1-acetic acid (Etodolac)

This invention discloses organoleptically acceptable containing S(+)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indole-1-acetic acid, preferably with an acidic component also known as S(+)-etodolic acid or S(+)-etodolac.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

第85104431號「S(+)1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫哌喃并[3,4-b]吡啶-1-醋酸(艾特多拉克)的感官可接受性口服醫藥組成物」專利案 (87年8月修正)

1. 一種官能可接受性口服醫藥組成物，包含實質上不含R(-)1,8-二乙基-1,4,5,9-四氫哌喃并[3,4-b]吡啶-1-醋酸之S(+)1,8-二乙基-1,3,4,9-四氫哌喃并[3,4-b]吡啶-1-醋酸及用量足以維持該組成物之pH值在2-6之間的酸性成分。
2. 如申請專利範圍第1項之官能可接受性口服醫藥組成物，其中酸性成分包含檸檬酸，酒石酸，蘋果酸，反丁烯二酸，乳酸，己二酸，抗壞血酸，天門冬胺酸，異抗壞血酸，麩胺酸，及丁二酸，或其混合物。
3. 如申請專利範圍第1項之官能可接受性口服醫藥組成物，又包含感官可接受性醫藥載劑。
4. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於粉末或顆粒配方中。
5. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於液體配方中。
6. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於可嚼錠配方中。
7. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於泡騰配方中。
8. 如申請專利範圍第3項之官能可接受性口服醫藥組成物，其係包含於糖錠配方中。