

發明專利說明書 200534859

(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：94108534

※申請日期：94.3.21

※IPC 分類：A61K ³¹/₅₅

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K ⁹/₂₂

包含利卡巴斯平(LICARBAZEPIN)之崩解型錠劑

DISINTEGRATING TABLETS COMPRISING LICARBAZEPINE

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 科隆尼卡
CANONICA, ARTHUR

2. 華納 帝提克
DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 奧斯卡 卡柏
KALB, OSKAR
2. 瑪里-克里斯汀 沃夫
WOLF, MARIE-CHRISTINE

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 法國 FRANCE

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：

1. 英國；2004年03月22日；0406381.4

2. 英國；2004年03月25日；0406737.7

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可作為藥物物質之醫藥組合物，其係包含10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺(亦指「利卡巴斯平」)。

如文中所使用之術語「利卡巴斯平」係指(S)-10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺和(R)-10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺之外消旋混合物。

【先前技術】

在本發明中利卡巴斯平，(S)-10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺和(R)-10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺之混合物包含兩種過量的鏡像異構物之一，或是利卡巴斯平本質上純粹或純的鏡像異構物，其係可用以作為藥物物質且在本文之後係全共同稱為「本發明化合物」。

利卡巴斯平(亦知為MHD)可由文獻[見例如 Schuetz H.等人, Xenobiotica(GB), 16(8), 769-778(1986)]中熟知，並可經合成製備，例如可根據傳統方法，如描述在US-3,637,661之方法，由歐卡巴齊品(oxcarbazepine)開始製備。

利卡巴斯平之純鏡像異構物可由已知之該方法由外消旋物起始獲得。例如，外消旋物可經由非鏡像異構物之形成，例如在WO-02/092572中所揭示或是另一方面，利用和一鏡像異構物-純對掌酸之鹽類形成，或是藉由色層分析法，例如HPLC，使用和對掌配位體之層析受質，而分離成其鏡像

異構物。在本發明之具體實例中，利卡巴斯平之純鏡像異構物可利用一描述在實例中之鏡像選擇性過程製備得到。

利卡巴斯平經顯示適用於心身失調障礙、癲癇、三叉神經炎以及大腦痙攣之治療。經證實利卡巴斯平之外消旋物及其兩者之純鏡像異構物對於癲癇具有相等效力。本發明化合物發揮該等抗痙攣作用之機制仍未完全得到理解，但是該等活性可能部分起因於作用在橫越神經單元膜之電子流。然而，本發明化合物之藥物動力學、吸收部位和作用機制之詳細內容仍未清楚了解。

利卡巴斯平可輕微溶解在水(3.2毫克/ml於25°C)中。在該物理性質觀點中，可製備出利卡巴斯平之腸外靜脈注射調配物，如EP-1 033 988中所描述。儘管已知腸外注射之劑型，現仍有必要建立一種本發明化合物之優勢口服劑型。使用本發化合物之口服劑型可能發生之問題之一為，在重複投藥時，本發明化合物之血液值會上下變動，其可能和副作用有關。

在耗盡試驗中，現在已經發現能夠一天投藥一次且其具有特別好耐受力之優勢醫藥口服受控釋放組合物，且其在具有廣泛多樣性之病人族群中具有一很好的生物利用率。

因此，在一方面，本發明係關於一適用於一天投藥一次之醫藥口服受控釋放組合物，包含至少一種本發明化合物(本文之後稱為「本發明之口服劑型」)，特定而言，其係顯示出具有較佳耐受力之低變動指標，以及一具有足夠 C_{min} (最小血漿濃度)值之持續症狀控制，並且再者具有一高

AUC(曲線下之面積)和低 C_{max} (最大血漿濃度)值之優點。

【發明內容】

本發明之口服劑型可能在其他口服劑型中代表一可觀優點，其對於使用之病人來說為較方便且／或較安全，並可增加病人之治療順應性。病人必須一天只服用一次本發明之口服劑型。

術語「一天一次」如本文中所使用意指每20至28小時一次，特定而言為每24小時一次。

較佳之本發明口服劑型係具有崩解型錠劑之形式，並帶有包含本發明化合物之修飾釋放顆粒，特別是利卡巴斯平。在該等口服劑型中，本發明化合物，特別是利卡巴斯平，可以從60至90%重量比之修飾釋放顆粒之量存在於修飾釋放顆粒中，較佳為從75至85%，例如約80%之量，或以從50至80%總組合物重量比之量存在，較佳為從60至70%，例如約65%之量。

本發明化合物，特別是利卡巴斯平，係較佳地以粗躁形式加以使用，亦即具有一顆粒大小中間值(X_{50})為從約150至約300微米，較佳為從200至約250微米，更佳為從210至約230微米，例如約220微米。

在本發明之一具體實例中，該口服劑型包含至少一種修飾釋放顆粒形式之遲滯劑，其係選自下列化合物組成之群，包含：聚甲基丙烯酸酯、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素和甲基纖維素，較佳為包含聚甲基丙烯酸酯和乙基纖維素。

可使用一般常用在錠劑調配物中之聚甲基丙烯酸酯、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素和甲基纖維，且參考資料可引用至適用聚甲基丙烯酸酯和纖維素衍生物之延伸文獻中，特別而言是 Fiedler 之 "Lexikon der Hilfsstoffe", 4th edition, ECV Aulendorf(1996)，本文之後係指 "LdH"，以及 "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade and Weller, 3rd ed. (2000)，本文之後係指 "HoPE"，其係以引用之方式併入本文中。

在本發明口服劑型中，較佳之遲滯劑為例如具有一相對分子質量 $\geq 100,000$ Da 之聚甲基丙烯酸酯，例如丙烯酸酯或甲烯酸酯之共聚物，例如已知為 Eudragit，例如 Eudragit RL 30D(HoPE, p.402)，以及乙基纖維素，例如 Aquacoat[®]，可由 FMC 獲得之 30% 重量比乙基纖維素分散液，或由 Colorcon 獲得之 Surelease[®]。

聚甲基丙烯酸酯可以從 5 至 25% 重量比之修飾釋放顆粒之量存在於修飾釋放顆粒中，較佳為從 10% 至 20%，例如以約 15% 之量。

乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素和甲基纖維以從 2 至 10% 重量比之修飾釋放顆粒之量存在於修飾釋放顆粒中，較佳為從 4 至 8%，例如以約 6% 之量。

本發明另一方面係關於包含利卡巴斯平之醫藥口服受控釋放組合物，其特徵為在對 500 毫克劑型，於 37°C 具有 pH 值 6.8 磷酸緩衝液中之標準活體外溶解試驗中顯示，所使用

之該利卡巴斯平有70至90%，較佳為從80至90%，會在6小時內釋放。

臨床研究，例如，可以習用之方法產生效果。例如，使用500毫克劑量之本發明化合物其效果可超過7或更多天。方便而言至少6個，例如10個登記受試者。在該等研究中，可決定本發明口服劑型之修飾釋放特性、生物利用率、食物效應、安全性、可耐受力、 C_{max} 和/或AUC。

一藥物物質之生物利用率視其物理化學性質而定，例如可溶性，和醫藥動力學性質，例如吸收位置、速率和範圍。再者，已知的是，食物會引發胃腸(GI)消化道之生理學改變。其中，該等改變可能造成胃排空之延遲、膽汁流動之刺激以及pH值之改變。食物也可能改變管腔代謝以及和一藥物物質之生理或化學交互作用。因此不令人驚訝的是，食物也可能影響一藥物物質之生物利用率。術語「食物效應」如本文中所使用意指一藥物物質在一處於飽食狀態之受試者之生物利用率不同於該藥物在一處於飢餓狀態之受試者之生物利用率。食物之作用極為複雜且很難預測，且將視例如餐食之性質而定，例如其營養素含量、流體體積、卡路里含量和溫度。接著，一給定藥物物質之食物效應之存在或缺乏只能在耗盡試驗之後加以決定。

不希望的是，如果一藥物物質之生物利用率不同，視是否一病人處於飽食或飢餓狀態而定。這至少對於該病人是很不方便的，其將必須安排其醫藥品之服用相關於用餐之時間。

令人驚訝地，因此，利卡巴斯平之口服劑型經發現可投藥予一病人而不需考慮病人之情況，亦即該病人是否處於飽食或飢餓狀態。

因此，本發明另一方面係關於當投藥予一病人時不具有食物效應之本發明口服劑型。

在另一方面，本發明係關於一包含本發明口服劑型及例如寫下用藥說明之包裝，該用藥說明提供的是該口服劑型對於已經飽食之病人或處於飢餓情況之病人皆可服用。

更特定而言，本發明係關於一在包裝上組合了例如寫下用藥說明之本發明口服劑型，其用藥說明提供該口服劑型同樣地可和或不和食物一起服用。

一食物效應之存在或缺乏可利用根據熟習此項技藝者熟知之AUC測量方法和/或 C_{max} 測量方法而加以定量。典型而言，該測量可利用定時生物流體樣本以及利用該藥物物質如利卡巴斯平之血清濃度對時間作圖而完成。測得之值代表從橫跨一病人族群之受試者身上取得之許多數值，以及因此表示出整個病人族群之平均值。藉由比較平均AUC值和/或 C_{max} 值，可決定該藥物物質如利卡巴斯平是否表現出食物效應。

一「飽食」受試者方便而言可看成是在接受標準FDA認可高脂肪飲食前已經禁食至少10小時之受試者。之後該藥物物質如利卡巴斯平可在用餐完成之後短暫時間內如在其5分鐘內和水一起投藥。較佳為在一段期間內，如該藥物物質如利卡巴斯平投藥之後4小時，不應攝取食物，儘管可在

該藥物物質如利卡巴斯平之投藥2小時之後允許飲用少量的水。

一「飢餓」受試者方便而言可禁食至少10小時後接受藥物物質如利卡巴斯平和水。因此，在一段期間內，如4小時之後，不攝取食物，儘管可在該藥物物質如利卡巴斯平之投藥2小時之後飲用少量的水。

本文中提及之「標準FDA認可高脂肪飲食」可包含任何經預期可提供因為食物存在於胃腸到中而造成最大腸道擾亂之飲食。該高脂肪飲食典型而言在其卡路里值中可包含50%之脂肪。一代表實例為2個用奶油煎的蛋、2條培根、2片塗抹奶油的土司、4盎司薯條以及8盎司牛奶。

為了研究藥物物質生物利用率之食物效應，可使用熟習此項技藝者已知之任何習用的研究設計，例如隨機化、平衡單劑量、雙-治療、雙-週期、雙-順序交叉設計。分析方法可利用來自北卡羅萊納州凱利市SAS機構之軟體來進行，例如SAS PROC GLM。

一適用於決定本發明口服劑型生物利用率之研究設計可為一隨機化、開標籤、單口服劑量、交叉之研究，其中可將一包含本發明化合物之本發明口服劑型之生物利用率和本發明相同化合物之生物利用率作一比較，亦可視需要包括奧卡巴齊品(oxcarbazepine)膜衣錠劑，並在處於飽食或飢餓狀態之健康男性受試者身上，評估其食物效應。

在一研究中，其中藥物物質為例如利卡巴斯平、奧卡巴齊品膜衣錠劑(600毫克)，且本發明之口服劑型包含例如500

毫克之利卡巴斯平可和240 ml水龍頭水一起投藥予受試者。可以粉劑投遞之利卡巴斯平臨床服用型(500毫克)必須可在投藥前先溶解在水龍頭水中。在需要空腹情況之治療期間，該等研究藥物之單一劑量可在至少十小時之隔夜空腹之後投藥。需要飽食情況之治療期間，可在投藥前30分鐘內，要求每個受試者服用標準FDA高脂肪早餐。需要飢餓情況之治療期間，在投藥前不吃早餐，且受試者必須持續禁食直到4小時後劑量。安全性和耐受性偵測包括不利事件、身體檢查、血壓和脈搏速率測量、ECG記錄和常規實驗室試驗(血液化學、尿液分析和血液學)之持續偵測。

在第一個七天週期期間，將在禁食情況下給予受試者本發明口服劑型之一，並在第二個週期期間於飽食情況下給予受試者相同之治療。受試者將禁食隔夜，在本發明化合物之第一次劑量前之夜晚最少禁食十小時(週期1)。接下來之投藥，例如早餐時間，可抽取藥物動力血液樣本並可在投藥後在足夠之時間區間，例如0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 32和48小時使用於分析上。

本發明化合物之吸收圖可利用在單一劑量或在穩定狀態中進行AUC測量而得到定量。

本發明化合物之固定血漿值顯示，本發明化合物之血漿值表現出低變動指標。本發明化合物之 C_{min} 和 C_{max} 值可保持在一小範圍內。為了測量 C_{min} 和 C_{max} 之間之變動，可在穩定狀態測量本發明化合物之血漿值，並可根據 $(C_{max} - C_{min})/C_{av}$ (其中 C_{max} 為最大濃度， C_{min} 為最小濃度，且 C_{av} 為

平均濃度，並在一特定時間區間如24小時內於穩定狀態時進行觀察)計算變動指標。

C_{min} 和 C_{max} 之低變動可避免本發明化合物血漿值之尖峰值，其可能對於病人具有毒性。較低之變動可為接受本發明化合物治療之病人提供較佳之耐受性和安全性。

因此，另一方面，本發明係關於一病人在口服利卡巴斯平治療期間，降低利卡巴斯平生物利用率之受試者體內變異量，該方法包含給藥予一本發明之口服劑型，包含利卡巴斯平之藥物物質，其顯示在給藥予該病人無論是否於飽食狀態或是禁食狀態(即在任何時候)時皆不具有食物效應。

在另一方面，本發明係關於利卡巴斯平之用途，其係用於製備可用以治療罹患情感性障礙病人之醫藥品。

術語「情感性障礙」如本文中使用的包含但不限於單極性和雙極性憂鬱症、雙極性異常、經前不悅症、產後憂鬱症、更年期憂鬱症、神經退化性相關憂鬱症狀、神經刺激物攝取中斷後發生之憂鬱症、精神異常狀態，即躁狂症、精神分裂症和過度情感起伏，其行為穩定性是有必要的。

本發明口服劑型用於治療情感性障礙之效用可在標準動物試驗或標準臨床研究，例如雙極性病人之臨床研究中，得到觀察，其例如利卡巴斯平劑量之給藥於範圍從每天約500至約3000毫克。

本發明口服劑型可利用混合該成分而以習用之方法製得。得到之混合物可以粉劑形式，其可利用習用製錠機器壓製形成錠劑。

方便而言本發明之口服劑型可利用將本發明化合物和例如習用之製錠賦形劑以習用之製錠方法壓製形成一錠劑核心並接著在核心外加上膜衣而製得。錠劑核心可利用習用之製粒方法例如濕式或乾式造粒法製造而得。造粒方法描述在例如 R. Voigt, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", Verlag Chemie, 6th edition, pages 156-169。

顆粒可利用本身已知之方法製造，例如利用已知可用於「建造」顆粒或「破裂」顆粒之製造之濕式造粒法。

建造顆粒之形成方法可能包含例如將造粒物質和造粒溶液同時噴霧，並例如在鼓風造粒機中、在平底盤造粒機中、在盤造粒機上、在流體化床中，利用噴霧乾燥或噴霧固化或非連續之方式(例如在流體化床中、在批式混合器中或是在噴霧乾燥鼓中)進行乾燥。

視所使用之方法而定，造粒物質可為一預混合形式或可利用本發明化合物和一或多種賦形劑之混合而獲得。濕式顆粒較佳地可利用盤乾燥法或在流體床中加以乾燥。

因此獲得之顆粒可加上膜衣。適用之膜衣物質包括該等習用於塗覆錠劑、顆粒或其類似物之物質。在一較佳具體實例中，該膜衣為水溶性。在另一具體實例中，該膜衣可抗胃液，但可溶於腸液中。

本發明口服劑型，除了本發明化合物和至少一種遲滯劑以及至少一種崩解劑外，視調配物之確實性質而定，可能含有習用之賦形劑。適用之賦形劑包括填充劑、潤滑劑、膜塗佈劑、結合劑、助滑劑、溶解化劑和表面活性物質。

文獻中例如在LdH或HoPE(其內容係以引用之方式併入本文中)中揭示之賦形劑，可根據本發明而使用在醫藥組合物中。方便而言賦形劑包含不超過50%重量比之總組合物，較佳為不超過40%，更加為35%。

適用之填充劑實例為微晶纖維素，其係根據本發明而較佳地存在於醫藥組合物中。實例包括Avicel[®]型(FMC)，例如Avicel[®] PH101, 102, 105, RC581或RC591 (LdH, p.216)、Emcocel[®]型(Mendell Corp.)、Elcema[®]型(Degussa)、Filtrak[®]型、Heweten[®]型和Pharmacel[®]。晶纖維素對本發明化合物之重量比較加為從約1:8至約1:14，更佳為從約1:10至約1:12。

適用之崩解劑實例包括：(i)天然澱粉，例如玉蜀黍澱粉、馬鈴薯澱粉極其類似物、直接可壓製之澱粉例如Sta-rx[®] 1500、修飾澱粉，例如羧甲基澱粉以及羧甲澱粉鈉，市售可得如Primojel[®]、Explotab[®]及Explosol[®]以及澱粉衍生物，例如直鏈澱粉；(ii)交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素鈉)，例如Ac-di-sol[®]、Primellose[®]、Pharmacel[®] XL、Explocel[®]和Nymcel[®] ZSX；(iii)藻酸和藻酸鹽，例如藻酸鈉鹽；(iv)異丁烯酸-苯二乙烯共聚物鹽類，例如Amberlite[®] IRP-88；(v)乙烯吡咯酮，例如交聯聚乙烯吡咯酮，例如交聯聚維酮、Polyplasdone[®] XL (LdH, p 1245)和Kollidon[®] CL；以及(vi)矽酸鎂鋁、膨潤土、藻酸和藻酸鹽。在本發明較佳具體實例中，使用天然澱粉例如玉蜀黍澱粉，和/或交聯羧甲纖維素鈉。

適用之助滑劑實例包括：矽石、矽膠，例如 Aerosil 200(LdH, p.117)、三矽酸鎂、粉狀纖維素、澱粉、滑石和三鹽基性磷酸鈣。根據本發明，矽膠例如 Aerosil 200較佳地可存在於醫藥組合物中。

適用之潤滑劑實例包括：硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、滑石、聚乙二醇、硬脂酸、苯甲酸鈉、亞二硫磺酸鈉(LdH, p.517)、礦物油和聚氧乙烯酯單硬脂酸，亦可使用潤滑劑之組合物。根據本發明，硬脂酸鎂較佳地可存在於醫藥組合物中。

適用之界面活性劑實例包括：烷基硫酸鹽，例如正-十二烷基硫酸鹽，例如正-十二烷基硫酸鉀、鎂或較佳為鈉，例如 Duponol® C(LdH, p.517)，正-十四硫酸鹽，正-十六硫酸鹽或正-十八烷基硫酸鹽，脂肪酸聚羥基醇酯類型之非離子表面活性劑例如山梨糖醇酐單月桂酸酯、山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、山梨醇酐三硬脂酸酯或山梨醇酐三油酸酯，脂肪酸聚羥基醇酯類之聚氧基乙烯加成物例如聚氧基乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚氧基乙烯山梨糖醇酐單油酸酯、聚氧基乙烯山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、聚氧基乙烯山梨醇酐三硬脂酸酯或聚氧基乙烯山梨醇酐三油酸酯，聚乙烯甘油脂肪酸酯類例如聚氧基乙基硬脂酸鹽，聚乙烯甘油400硬脂酸鹽或聚乙烯甘油2000硬脂酸鹽，磷脂例如卵磷脂，刺槐，黃耆膠，聚氧基乙基化脂肪，聚氧基乙基化油三酸甘油酯，亞麻油化油三酸甘油酯，脂肪醇類之聚乙烯氧化縮合產物，烷基苯酚或脂肪酸或1-甲基

-3-(2-羥基乙基)-咪唑-2-酮。術語「聚氧基乙烯化」意指問題中之物質含有聚氧基乙烯鏈，其聚合化程度一般位在2和40之間，特定而言為在10和20之間。較佳為烷基硫酸鹽。

本發明之口服劑型可和立即釋放系統組合。該組合可為包含一立即釋放系統以及一帶有持續釋放特性之基質系統之雙層錠劑。雙層錠劑可包含二劑量之本發明化合物，例如利卡巴斯平，其中一部分可用以提供持續釋放劑量且另一部分為可用以提供立即釋放劑量。對於包含利卡巴斯平之錠劑，立即釋放意指在本發明之活體外利卡巴斯平試驗溶解條件下，在0.5小時內釋放出至少90%之劑量並在1.5小時內釋放出100%劑量。

在本發明一具體實例中，較佳地可使用500毫克利卡巴斯平劑量。

再者，本發明係關於：

- 一具有修飾釋放顆粒之崩解劑錠劑，包含利卡巴斯平，以及至少一種作為遲滯劑之聚合物，其可一天投藥一次；特定而言該崩解型錠劑，其中至少一聚合物係選自、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素和甲基纖維素。該崩解型錠劑較佳地不具有食物效應。

- 一包含利卡巴斯平之醫藥口服受控釋放組合物，在投藥之後約4和25小時之間表現出持平程度。

- 一口服投藥利卡巴斯平以治療情感性障礙之方法，該方法包含口服投藥予一需要一天一次利卡巴斯平治療之病人之本發明口服劑型。

【實施方式】

下列為僅以實例方式描述本發明較佳組合物和方法。

縮寫

Ac	乙醯基
aqu.	水溶液
dansyl	丹磺醯基；5-(二甲基胺基)-1-萘磺醯基
Et	乙基
HPLC	高壓液相層析法
Me	甲基
NMR	核磁共振儀
RT或rt	室溫
THF	四氫呋喃
Ts	甲苯磺醯基

實例1：在修飾釋放顆粒中包含利卡巴斯平之崩解型錠劑
每顆錠劑可使用500毫克之藥物物質(粗躁藥物物質； x_{50}
= 220微米)。

a) 錠劑組合物(錠劑重量：790毫克)

組份(毫克)

利卡巴斯平	500.00
Eudragit E30D	100.00
乙基纖維素分散水溶液	35.00
微晶纖維素	45.00
交聯羧甲纖維素鈉	40.00
Starch Sta-rx [®]	62.50

Aerosil 200 3.75

硬脂酸鎂 3.75

b) 製備

利卡巴斯平可在一流體床乾燥器 (Aeromatic Fielder MP1) 中使用 Eudragit E30D 和 乙基纖維素之分散液進行散佈造粒。將顆粒乾燥並利用一裝有 1 mm 篩網之 Frewitt 設備一起過篩，微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、澱粉和 Aerosil 200 亦可經過篩並加到顆粒中。然後利用一箱型混合器 (Turbula) 加以混合。將硬脂酸鎂利用手篩過篩 (0.8 mm 篩網) 並加入。最後的混合物可利用箱型混合器 (Turbula) 加以混合並利用一 Korsch PH250 製錠機加以壓製。錠劑為橢圓形，彎曲之後長 18 mm，7.1 mm 寬且沒有易斷條紋 (錠劑之重量為 790 毫克)。

實例 2：以類似於實例 1 描述之方法，亦可製備包含在修飾釋放顆粒中之利卡巴斯平崩解型錠劑，每顆錠劑包含 750 毫克，250 毫克或 125 毫克之藥物物質。

實例 3：10-氧-10,11-二氫-二苯并 [b,f] 氮呋-5-羧酸醯胺之鏡像選擇性轉變氫化反應得到 R(-)-10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并 [b,f] 氮呋-5-甲醯胺

於 23°C 將甲酸和 NEt_3 (5:2, 328 毫克: 289 毫克) 之預混合溶液滴加到 10-氧-10,11-二氫-二苯并 [b,f] 氮呋-5-羧酸醯胺 (300 毫克, 1.189 mmol) 和 $\text{RuCl}[(1R,2R)\text{-對-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-對-聚傘花烴, Aldrich, 瑞士})$ (8.8 毫克, 0.0138 mmol) 在 CH_2Cl_2 (15 ml) 溶液之混合物中並攪拌

10分鐘。將清澈溶液加熱至回流16小時。將反應混合物冷卻至RT，以CH₂Cl₂稀釋(20 ml)並用NaHCO₃水溶液中和。用鹽水清洗後，在減壓下濃縮該溶液。利用急遽層析法於矽膠上純化該溶液，其使用6:1 EtOAc-MeOH混合物作為溶離液以得到R(-)-10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺(鏡像純度(ee)>99%，由HPLC在對掌性OD上決定，滯留時間：9.46分鐘)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -195.3^{\circ}$ (乙醇)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)：7.70-7.20(m, 8 H), 5.30 (br s, 1 H), 5.10-4.60(br s, 2H), 3.75-3.40 (m, 1 H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.50 (br s, 2H)。NMR-數據可參考Lit.：Benes, J.等人，J. Med. Chem. 1999, 42, 2582-2587。分子量：254.291。

實例4：10-氧-10,11-二氫-二苯并[b,f]氮呋-5-羧酸醯胺之鏡像選擇性轉變氫化反應得到S(+)-10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺之方法

於23°C將甲酸和NEt₃(5:2，656毫克：578毫克)之預混合溶液分兩部分加到10-氧-10,11-二氫-二苯并[b,f]氮呋-5-羧酸醯胺(300毫克，1.189 mmol)和RuCl[(1R,2R)-對-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η⁶-對-聚傘花烴)(11毫克，0.0173 mmol)在CH₂Cl₂(15 ml)溶液之混合物中並攪拌10分鐘。加入該甲酸(50 μl)後並將清澈溶液加熱至回流16小時。將反應混合物冷卻至RT，以CH₂Cl₂稀釋(20 ml)並用NaHCO₃水溶液中和。用鹽水清洗後，在減壓下濃縮該溶液。利用急遽層析法於矽膠上純化該溶液，其使用6:1 EtOAc-MeOH混合物作為溶離液以得到S(+)-10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并

[b,f]氮呋-5-甲醯胺 (ee > 99%, 由 HPLC 在對掌性 OD 上, 滯留時間: 12.00 分鐘)。[α]_D^{rt} = +196.6° (乙醇)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.70-7.20(m, 8 H), 5.30 (br s, 1 H), 5.10-4.60(br s, 2H), 3.75-3.40 (m, 1 H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.50 (br s, 2H)。NMR-數據可參考 Lit.: Benes, J. 等人, J. Med. Chem. 1999, 42, 2582-2587。分子量: 254.291。

另一製造方法:

於 23°C 將甲酸和 NEt₃ (5:2, 328 毫克: 289 毫克) 之預混合溶液滴加到 10-氧-10,11-二氫-二苯并 [b,f] 氮呋-5-羧酸醯胺 (300 毫克, 1.189 mmol) 和 RuCl[(1S,2S)-對-丹磺醯基 NCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η^6 -對-聚傘花烴)(8.5 毫克, 0.012 mmol) 在 CH₂Cl₂ (15 ml) 溶液之混合物中並攪拌 10 分鐘。將清澈溶液加熱至回流 16 小時。將反應混合物冷卻至 RT, 以 CH₂Cl₂ 稀釋 (20 ml) 並用 NaHCO₃ 水溶液中中和。用鹽水清洗後, 在減壓下濃縮該溶液。利用急遽層析法於矽膠上純化該溶液, 其使用 6:1 EtOAc-MeOH 混合物作為溶離液以得到 S(+)-10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并 [b,f] 氮呋-5-甲醯胺。

實例 5: RuCl[(1S,2S)-對-丹磺醯基 NCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η^6 -對-聚傘花烴)

a) (S,S)-5-二甲基胺基-萘-1-磺酸 (2-胺基-1,2-二苯基-乙基)-醯胺

於 0°C 時將丹磺醯氯 (318 毫克, 1.2 mmol) 之 THF (2 ml) 溶液滴加到 (S,S)-二苯基乙烯二胺 (250 毫克, 1.2 mmol) 和三乙基胺 (0.5 ml) 之 THF 溶液中。於 RT 下攪拌 16 小時後, 在真

空中除去該溶劑，並將殘餘物溶解在二氯甲烷(methylenchloride)(20 ml)。用NaHCO₃溶液(5 ml)清洗有機溶液，並用Na₂SO₄乾燥，並在過濾後將溶劑除去。利用驟冷層析法得到(S,S)-5-二甲基氨基-萘-1-磺酸(2-氨基-1,2-二苯基-乙基)-醯胺之黃色油脂，其可在真空中進行乾燥而結晶出來。M: 445.59。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.36(t, J=7.5 Hz, 2H), 8.17 (dd, J=7.2Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47(dd, J=8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.5 Hz, 1 H), 7.24-7.16 (m, 4H), 7.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.99-6.74 (m, 6H), 4.61 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 2.80 (s, 6 H)。

b) RuCl[(1S,2S)-對-丹磺醯基 NCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂]
(η⁶-對-聚傘花烴)

將(S,S)-5-二甲基氨基-萘-1-磺酸(2-氨基-1,2-二苯基-乙基)-醯胺(80毫克, 0.18 mmol)、NEt₃(36毫克, 0.36 mmol)和[RuCl₂(對-聚傘花烴)]₂(55毫克, 0.09 mmol)於2-丙醇溶液中加熱80°C一小時。之後將溶劑除去並將深紅色殘留物用水(2 ml)清洗，在真空中進行乾燥且不需使用任何純化方法。M: 715.34。

五、中文發明摘要：

本發明係關於可作為藥物之醫藥組合物，其包含10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺(本文中亦指「利卡巴斯平」)。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥口服控制釋放組合物，其包含10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其可作為具有修飾釋放顆粒之崩解型錠劑，該修飾釋放顆粒包含10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺。
3. 如請求項2之醫藥組合物，其中該10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺係以從60至90%修飾釋放顆粒重量比之量存在於顆粒中。
4. 如請求項2或3之醫藥組合物，其包含具有平均顆粒大小在150和300微米間之10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺。
5. 如請求項2至4之醫藥組合物，其中該修飾釋放顆粒包含作為遲滯劑之至少一種選自聚甲基丙烯酸酯、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素和甲基纖維素之聚合物。
6. 如請求項5之醫藥組合物，其包含聚甲基丙烯酸酯和乙基纖維素，其中該聚甲基丙烯酸酯係以從5至25%修飾釋放顆粒重量比之量存在於顆粒中。
7. 如請求項5或6之醫藥組合物，其包含聚甲基丙烯酸酯和乙基纖維素，其中該乙基纖維素係以從2至10%修飾釋放顆粒重量比之量存在於顆粒中。
8. 如請求項1至7中任一項之醫藥組合物，其包含以從50至80%總組合物重量比之量存在之10,11-二氫-10-羥基-5H-

二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺。

9. 如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其包含微晶纖維素。
10. 如請求項1至9中任一項之醫藥組合物，其包含至少一種作為崩解劑之天然澱粉。
11. 如請求項10之醫藥組合物，其包含作為崩解劑之玉米澱粉。
12. 一種醫藥口服控制釋放組合物，其包含10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺，其中在對500毫克劑型，於37°C具有pH值6.8磷酸緩衝液中之標準活體外溶解試驗中顯示，所使用之該10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺中有70至90%會在6小時內釋放出。
13. 如請求項12之包含10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺之醫藥口服受控制釋放組合物，其中在對500毫克劑型，於37°C具有pH值6.8磷酸緩衝液中之標準活體外溶解試驗中顯示，所使用之該10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺中有80至90%會在6小時內釋放出。
14. 如請求項1至13中任一項之醫藥口服控制釋放組合物，其不具有食物效應。
15. 一種具有修飾釋放顆粒之崩解型錠劑，其包含10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺和至少一種作為遲滯劑可用於一天投藥一次之聚合物。
16. 如請求項15之崩解型錠劑，其中該至少一種聚合物係選自聚甲基丙烯酸酯、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥

基丙基纖維素和甲基纖維素。

17. 如請求項15或16之崩解型錠劑，其不具有食物效應。
18. 一種醫藥口服控制釋放組合物，其包含10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺，其在投藥之後約4和25小時之間表現出持平程度。
19. 一種如請求項1至18中任一項定義之10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺以及賦形劑之用途，其係用於製備供治療罹患情感性障礙病人之醫藥品。
20. 一種口服投予10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺藥物用以治療情感性障礙之方法，該方法包含將如請求項1或18中任一項之醫藥組合物一天一次口服投予需要10,11-二氫-10-羥基-5H-二苯并[b,f]氮呋-5-甲醯胺治療之病人。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)