

發明專利說明書

200418525

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92131416

※申請日期：92年11月10日

※IPC分類：

A61K 9/36, 31/569

壹、發明名稱：

(中) 含有提伯隆 (Tibolone) 之加衣藥錠

(外) Coated pharmaceutical tablets containing tibolone

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 艾克佐諾貝爾公司

(英) AKZO NOBEL N.V.

代表人：(中) 1. 赫 派格特 2. 哈荷 夸克

(英) 1. PEGT, H. 2. KRAAK, H.

地 址：(中) 荷蘭六八二四亞漢維普路七十六號

(英) Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, The Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭 NETHERLANDS

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 彼得 迪漢

(英) DE HAAN, PIETER

地 址：(中) 荷蘭奧斯第二十號郵政信箱

(英) P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

2. 姓名：(中) 柯恩里斯 雷爾

(英) VAN LARE, CORNELIS ELISABETH JOHANNUS

地 址：(中) 荷蘭奧斯第二十號郵政信箱

(英) P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2002/11/20 ; 02079920.1 ☒ 有主張優先權

2. 美國 ; 2002/11/20 ; 60/427,740 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

200418525

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92131416

※申請日期：92年11月10日

※IPC分類：

A61K 9/36, 31/569

壹、發明名稱：

(中) 含有提伯隆 (Tibolone) 之加衣藥錠

(外) Coated pharmaceutical tablets containing tibolone

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 艾克佐諾貝爾公司

(英) AKZO NOBEL N.V.

代表人：(中) 1. 赫 派格特 2. 哈荷 夸克

(英) 1. PEGT, H. 2. KRAAK, H.

地 址：(中) 荷蘭六八二四亞漢維普路七十六號

(英) Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, The Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭 NETHERLANDS

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 彼得 迪漢

(英) DE HAAN, PIETER

地 址：(中) 荷蘭奧斯第二十號郵政信箱

(英) P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

2. 姓名：(中) 柯恩里斯 雷爾

(英) VAN LARE, CORNELIS ELISABETH JOHANNUS

地 址：(中) 荷蘭奧斯第二十號郵政信箱

(英) P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2002/11/20 ; 02079920.1 ☒ 有主張優先權

2. 美國 ; 2002/11/20 ; 60/427,740 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關包括從0.1至10重量%的提伯隆之藥錠。

【先前技術】

包括提伯隆，其化學各為（ 7α ， 17α ）-17-羥基-7-甲基-19-去甲-17-孕-5（10）-烯-20-炔-3-酮（也稱為Org OD14）和藥學上可接受的固體載劑之組合物已在EP 389 035中述及。

提伯隆的一種已知調配物為含有2.5毫克提伯隆，相當少量（如約1重量%）藥學上可接受的輔助劑，及補充錠體的載劑之100毫克錠。該載劑典型地係以約10重量%的澱粉，如馬鈴薯澱粉，及約90重量%的乳糖。含2.5毫克提伯隆的100毫克錠可在藥界以Livial®之名取得。

在長期貯存含提伯隆錠時，會出現提伯隆的降解產物。主要的降解產物為（ 7α ， 17α ）-17-羥基-7-甲基-19-去甲-17-孕-4-烯-20-炔-3-酮（Org DM38）。OM38不同於提伯隆之處在於類固醇骨架中的雙鍵係位於位置4與5之間，而在提伯隆內，其係位於位置5與10之間。此種異構化產物經鑑定為在提伯隆與含提伯隆錠內之主要雜質且會將現有 Livial® 錠所具經認定的擱置壽命限制到最多二年（於最大5重量%的OM 38之下）。於延長含提伯隆錠所具擱置壽命中可達到顯著的優點。所以有利者為找到手段來減低OM 38的形成及針對貯存後形

(2)

成的 OM 38 之量提供更穩定的提伯隆錠。

減低提伯隆內和含提伯隆產品內的 OM 38 形成之問題的解決在早期於 WO 00/23460 中有提出含有少於 0.5 重量 % OM 38 的高純度提伯隆，及在 WO 98/47517 中提出包括提伯隆和藥學上可接受的載劑的組合物，該載劑具有高澱粉含量，亦即高於 10%，較佳者至少 40 重量 % 者。雖有此等對技藝的貢獻，仍有需要進一步改良提伯隆錠的擱置壽命及對 WO 00/23460 和 WO 98/47517 中所提解決之道的替代物。

【發明內容】

根據本發明，首次可得到一種經穩定化的藥錠，其包括 0.1 至 10 重量 % 的提伯隆且加有一衣。令人訝異地，此錠具有在貯存後的較低 OM 38 含量，特別是在貯存數月之後，比沒有加衣的類似錠更為低。意外者，該衣可減低提伯隆衍生的異構化降解產物 OM 38 之形成。

本發明進一步關於一衣對穩定化包括 0.1 至 10 重量 % 提伯隆的藥錠之意外新穎用途。

於本發明範疇中，術語“穩定化”意指：針對儲存後 OM 38 的形成之“穩定化”。因此，含提伯隆錠的衣係用來相對於未加衣錠減低 OM 38 的形成。另外，於本發明範疇中，術語“錠”意指可在技術上加以一衣且典型地用於口服之“固體劑型”。如此，除了壓製或模製錠之外，粉末、粒、nonpareils、和膠囊也都涵蓋在術語“錠”之內。

(3)

。不過，壓製錠為最常用的固體劑型。

偶然地，參考到 WO 98/47517 中提及需要時可將提伯隆錠加上膜衣（參看第 5 頁，第 14－16 行）。根據 WO 98/47517 所製錠係利用含有超過 10%，較佳者至少 40 重量 % 澱粉的藥學上可接受之載劑。於此文件中，沒有述及也沒有推測一衣對於含提伯隆的貯存中 OM 38 形成之技術影響。於此文件中，沒有揭示也沒有舉例實施經由加衣所穩定化的提伯隆錠。針對第 14 行中“若需要時”（if required）字眼，應該特別提及者，目前市面上的 Livial[®] 錠係未經加衣者，也從將藥錠加衣的典型理由來看不需加衣者（採自 Remington，第 894 頁，如下所引述），亦即，將藥物與其周圍環境隔開（特別是針對空氣、濕汽和光），遮蔽討厭的味道或氣味，增加讓產品被患者攝取之容易性，改良產品本質，幫助處置，改良產品外觀，減低諸不相容成分之間發生交互作用之風險，改良產品的機械整體性或調節藥的釋放。另外，WO 98/47517 也只提及膜衣而對任何其他類型的衣沒有指述。

於本發明範疇中，“衣”意指相對於未加衣錠，可達到使加衣錠貯存後的 OM 38 形成有穩定化效應之任何衣。一衣是否能達到穩定化效應可以由諳於此技者以本說明書為基礎容易地測定出。錠中所含 OM 38 的量可用習用方式透過 HPLC 分析測定出。

可根據本發明使用的衣之適當例子包括膜衣、糖衣、糖膜衣，例如，根據 US 2002/0044 970 的糖膜衣，及根據

(4)

US 5146730的“包裹”衣。此等衣的組成及將彼等施加於錠上所用方法和設備都是諳於此技者所熟知者，且彼等為，例如，Stuart C.Porter述於Remington: The Science and Practice of Pharmacy; 20th ed., 2000的Chapter 46: Coating of pharmaceutical dosage forms; Alfonso R.Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore, USA之中；以及在US 2002/0044970和US 5146730中所述者。較佳者為水性塗覆組合物，包括水和有機溶劑例如醇者。最佳者為使用含有水作為唯一溶劑或媒劑之塗覆組合物。

特別者，要根據本發明使用之衣為糖衣、糖膜衣或“包裹”衣，特別者，本發明衣為膜衣、糖衣或糖膜衣。於本發明一較佳具體實例中，該衣為糖衣或糖膜衣。糖衣可以加裝或不加裝封衣（seal coat）及或底衣（subcoat）。

針對膜衣，本案發明人發現並非所有膜衣可得到對提伯隆錠的合意穩定化效應。特別者，用Eudragit® E PO和Eudragit® L100等分別用來防濕，遮蔽味道和氣味及用來在jejunum中輸送藥物的含丙烯酸聚合物塗料所塗覆的提伯隆錠在貯存後顯示出比未加衣錠較高的OM 38含量。因此，此等膜衣係不可用者。

如Remington第46章（上引）所解說者，任何膜衣調配物中的主要成分常包括聚合物、增塑劑、著色劑、和溶劑。根據本發明，增塑劑和著色劑皆為選用成分且一如上所述者—該溶劑或媒劑較佳者為水性溶劑或媒劑或最佳者為水。

(5)

聚合物的適當例子包括纖維素醚類，如羥丙基纖維素、甲基纖維素、和乙基纖維素，且特別者為羥丙基甲基纖維素。適用的含纖維素醚塗覆組合物在市面上可於 SepifilmTM，Opadry[®]、和 Aquacoat[®] 等名下取得。也可以使用丙烯酸聚合物例如甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯基聚合物例如聚乙烯醇和聚乙烯基吡咯烷酮，明膠或澱粉。

適當的含丙烯酸聚合物之塗覆組合物在市面上可於 Eudragit[®] 之名下取得。適當的含乙烯基聚合物之塗覆組合物可在市面上於 Opaglos[®]，OpaluxTM，和 Opadry[®] 之名下取得。特別者，根據本發明係使用纖維素醚、乙烯基聚合物或明膠，更特別者為纖維素醚或乙烯基聚合物。

典型的增塑劑包括甘油（或丙二醇）、丙二醇、聚乙二醇甘油三乙酸酯（或甘油基三乙酸酯）、乙醯基化甘油一酸酯、檸檬酸酯（如檸檬酸三乙酯）、及酞酸酯類（如酞酸二乙酯）。較佳的增塑劑為甘油或兩三醇、丙二醇、與聚乙二醇。

如 Remington 第 46 章（上引）中所解說者，糖衣典型地包括一封衣或封裝（sealing），一底衣和一糖衣。於該後述糖衣中，典型地不含聚合物。根據本發明，該封衣和底衣皆為選用的衣且不需要與糖衣組合使用來得到本發明技術效用。特別者，對 OM 38 形成的穩定化效應在沒有封衣及 / 或底衣的糖衣錠中即可觀察到。

糖衣中所用的糖典型地為蔗糖（sucrose 或

(6)

saccharose)，不過其他的醣類例如葡萄糖、果糖、和乳糖或多元醇例如山梨醇、甘露醇、和木糖醇也可以根據本發明來使用。可以根據本發明使用一種或多種糖。較佳者，該糖係包括蔗糖。

糖膜衣為包括聚合物和糖的衣，如上面所定義者。例如，根據US 2002/0044970的糖膜衣係利用水性糖衣液，其中含有30－54重量%的醣（較佳者蔗糖），2－10重量%的聚乙二醇；和0.2－2重量%的聚乙基吡咯烷酮，產生單層糖衣錠。JP 2001026534述及一種包括蔗糖，普魯蘭糖（pullulan），和羥丙基甲基纖維素之糖膜衣。以此為基底，諳於此技者可以沒有困難地在糖膜衣中作出適當的變異。

根據US 5146730的“包裹”衣典型地係利用以水為基底的明膠製劑，其中具有約45重量%的明膠和約9重量%的增塑劑（甘油及/或山梨醇）。採用US 5146730的方法時，係將錠捲在或“包裹”在經由將個別彈性明膠層施加到錠的相反側面上所形成的明膠衣之內。所施加的明膠層緊密地保形到錠表面，牢固地黏合到錠；且基本上以邊緣對邊緣的方式在封合線處封合在一起，該封合線係在錠上合意處繞著該錠延伸。該衣係經由將一錠給到一對模具之間，由兩彈性自黏附膜所形成的模腔內而施加的。以這種方式在兩膜之封包封住的錠最後是經由沿著接觸錠的線將膜彼此封合而加衣的。取代明膠者，也可以使用（改質）澱粉、海藻酸鹽、改質明膠、丙烯酸酯、聚乙基吡咯烷酮

(7)

、纖維素衍生物（包括酯和醚）、及聚矽氧烷。此方法和“包裹”塗覆組合物的細節載於US 5146730之中。

要根據本發明使用的衣典型地也含有藥學上可接受的輔助劑例如阿膠（acacia）、碳酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、瓷土、及/或二氧化鈦。此等輔助劑可於需要時以習用量使用。需要時也可使用著色劑。

如諳於塗裝技藝各所知且在下面的實施例中舉例說明者，可以使用一或一層以上的衣層且若使用多於一層時，諸層可具有相同或相異的組成。特別者，根據本發明係使用單層衣。

於需要時，可對本發明加衣藥錠施以平滑化，拋光或印刷處理，如技藝中所知者。

要根據本發明使用的藥錠可在重量及/或提伯隆含量上變異。特別者，目前在市場上已有含2.5毫克提伯隆（亦即）2.5重量%）之100毫克錠且含1.25毫克提伯隆（亦即1.9重量%）之65毫克錠正在研究中。對兩者的結果都在下面所給實施例中提出。藥學上可接受的載劑可在組成上變異且包括約10重量%的澱粉和約90重量%的乳糖，或可含更高量的澱粉，如在WO 98/47517中所載者。特別者，該載劑含有低於40重量%，更特別者10重量%或更少的澱粉，於本發明一較佳具體實例中，提出經穩定化的加衣Livial®錠。

本發明要用下列諸實施例予以闡明。

(8)

實施例 1

用經純化的提伯隆製備總重 65 毫克，含 1.25 毫克提伯隆之錠。該提伯隆係根據 WO 00/23460 中所述方法得到的。

使用澱粉膠水作為黏合液體在流體床製粒機中製造由 10% 馬鈴薯澱粉和 90% 乳糖所組成的基質粒。

未加衣提伯隆錠

按下述程序製備具有下述組成物的 65 毫克錠：1.25 毫克提伯隆，63.29 毫克基質粒，0.13 毫克棕櫚酸抗壞血醯基酯，和 0.33 毫克硬脂酸鎂；程序如下：將約 10% 的基質粒與提伯隆和棕櫚酸抗壞血醯基預混合。於將預混料篩過一 250 微米篩之後，加入其餘基質粒且繼續混合。最後，摻入硬脂酸鎂且將最後混合物造錠成直徑 5 毫米的錠。

加膜衣

於按上述製成的錠加上具有下列組成的膜衣（1.2 毫克/錠）：0.75 毫克羥丙基甲基纖維素 E15，0.15 毫克聚乙二醇 400，0.11 毫克二氧化鈦，和 0.19 毫克滑石。使用標準加膜衣設備（Accela Cota™ 24"）以 12.5rpm 塗盤轉速，約 60°C 的入口溫度及約 300 立方米/小時的空氣流速，將塗覆賦形劑水分散液噴塗在錠上。

加糖衣 I

(9)

將一批約16公斤按上述加膜衣的錠（該膜衣於此具有封衣之功能）進一步加裝含糖底衣，含糖層化粉，與一糖衣。

要施加諸衣層時，係將錠加劑糖衣盤。該轉盤具有約0.7米的直徑和42rpm的轉速。室內條件為21℃和46%相對濕度。

將由含約20%阿膠和約80%蔗糖的60.2w/w%分散液所構成之底衣以人工方式逐步施加到糖衣盤中的錠上。於每一添加之後，以人工加上總計數百克由64.3%滑石，21.4%碳酸鈣，7.1%蔗糖，和7.1%二氧化鈦所組成物的層化粉。在底衣與層化粉的添加之間，將諸錠置於開放空氣中不加強制乾燥地乾燥。於完成底衣（底衣加層化粉約21毫克每錠），以數個接序步驟加上具有表1所示組成的糖衣分散液且最後將加糖衣錠批料乾燥（糖衣約39毫克每錠）。

(10)

表 1

阿 膠	3.4
蔗 糖	43.6
碳 酸 鈣	6.7
滑 石	10.7
二 氧 化 鈦	4.7
聚 乙 二 醇	0.7
葡 萄 糖 漿	0.7
甘 油 86.5%	0.1
瓷 土	6.7
純 化 水	22.7

諸成分的量係以組合物總重量的重量%提出。

加糖衣 II

將一批 8 公斤按上述加膜衣過的錠加上糖衣，不過於此沒有底衣，如上所述者。

將按上述製備及加衣的錠填載在開口棕色玻璃瓶內並施以 25℃ 和 60% 相對濕度（RH）或 40℃ 和周圍相對濕度之貯存條件。

於 6 個月後，透過 HPLC 分析測量錠中的異構化降解產物 OM 38 之量並表成表中所宣告的提伯隆量之百分比。其結果示於表 2 之中。

(11)

表 2

	25°C , 60%RH ¹⁾		40°C , 周圍 RH	
	% OM 38	SD ²⁾	% OM 38	SD ²⁾
未加衣錠	2.83	0.02	6.53	0.02
膜衣錠	2.45	0.03	4.83	0.09
加糖衣 I	2.32	0.02	3.19	0.04
加糖衣 II	2.39	0.01	3.44	0.05

¹⁾ RH為環境的相對濕度。

²⁾ SD為自10錠每池 (pool) 的合併錠所作三次測量的平均值之標準偏差。

表2中的結果顯示出根據本發明的對提伯隆的加衣導致異構化降解產物 OM 38 的形成之減少且因而導致經穩定化的提伯隆錠。糖衣比只有膜衣得到更好的結果。

實施例 2

加糖衣

將一批約20公斤未加衣錠 (65毫克, 參看實施例1) 加上糖衣。

要施加糖衣時, 係將錠加到裝有空氣旁通器的習用加膜衣盤 (Dumoulin IDA 30X) 中。該轉盤具有約1米的直徑及3至5rpm 的轉速。

於數個接序步驟中加入具有表3中所示組成糖衣分散液直到達成約35毫克每錠的糖衣為止, 且最後將該批加糖

(12)

衣錠乾燥並按實施例1中所述分析。兩個月貯存後的結果示於表4之中。

表 3

阿 膠	1.8
蔗 糖	59.5
滑 石	3.0
二 氧 化 碳	0.9
sunset黃	0.002
純 化 水	34.8
合 計	100
巴 西 棕 櫚 蠟 ¹⁾	0.1

¹⁾ 於加衣後加上以得到閃亮外觀。

諸成分的量皆以組合物總重量的重量%提出。

表 4

	40℃，周圍RH	
	%OM 38	SD ¹⁾
未加衣錠	2.65	0.09
糖衣錠	1.66	0.02

¹⁾ SD為自10錠每池的合併錠所作三次測量的平均值之標準偏差。

(13)

表 4 中的結果顯示出根據本發明對提伯隆錠的加衣導致異構化降解產物 OM 38 形成之減低且因而導致經穩定化的提伯隆錠。

實施例 3

採用實施例 1 中所述程序製備含有 2.5 毫克提伯隆之 100 毫克總重量錠。

未加衣提伯隆錠

按實施例 1 中所述製備具有下述組成，直徑 6 毫米之 100 毫克錠：2.5 毫克提伯隆，96.8 毫克基質粒，0.2 毫克棕櫚酸抗壞血醯基酯，和 0.5 毫克硬脂酸鎂。

加膜衣

對按上述製成的加上具有下述組成的膜衣（1.51 毫克每錠）：0.94 毫克羥丙基甲基纖維素 E15，0.19 毫克聚乙二醇 400，0.14 毫克二氧化鈦，和 0.24 毫克滑石。使用標準加膜衣設備（Accela Cota™ 24"）於 12.5rpm 塗盤轉速，約 60℃ 的入口溫度和約 300 立方米/小時的空氣流速下將加衣賦形劑水分散液噴塗在錠上。

加糖衣

對一批 14 公斤按上述加膜衣過的錠按實施例 1 的“加糖衣 1”中所述之相同方式加上糖衣（約 35 毫克每錠的底

(14)

衣和層化粉，及約8毫克每錠的糖衣）。

按實施例1中所述分析諸錠並將6個月貯存後的結果示於表5之中。

表 5

	25℃，60%RH ¹⁾ %OM 38	40℃，周圍RH %OM 38
未加衣錠	3.07	6.05
加膜錠	2.74	4.88
糖衣錠	2.72	3.83

¹⁾ RH為環境的相對濕度

表5中的結果顯示出根據本發明將提伯隆錠加衣可導致異構化降解產物OM 38形成之減低且因而導致經穩定化的提伯隆錠。

實施例 4

採用實施例1中所述程序製備總重量65毫克，含0.625毫克提伯隆的錠。

未加衣提伯隆錠

按實施例1中所述製備具有下述組成物的65毫克錠：
0.625毫克提伯隆，63.9毫克基質粒，0.13毫克棕櫚酸抗壞血醯基酯，和0.325毫克硬脂酸鎂。

(15)

加膜衣 I

將按上述製成的錠加上具有下述組成的膜衣：5.2毫克 Opadry[®] AMB，包括聚乙烯醇、二氧化鈦、滑石、氧化鐵黃、卵磷脂、黃原膠和氧化鐵紅。使用標準加膜衣設備（Glatt[®] GC300）於約15rpm 塗盤轉速，約60℃的入口溫度，和約100立方米/小時的空氣流速將加衣賦形劑水分散液（固體含量15w/w%）噴塗在錠上。

加膜衣 II

對按上述製成的錠加上具有下述組成之膜衣：5.2毫克 Sepifilm[™] LP770，包括羥丙基甲基纖維素、硬脂酸、和滑石。使用標準加膜衣設備（Glatt[®] GC300）以約15 rpm的塗盤轉速，約60℃的入口溫度，和約100立方米/小時的空氣流速將加衣賦形劑水分散液（固體含量8w/w%）噴塗在錠上。

按實施例1中所述分析諸錠並將6個月貯存後的結果示於表6之中。

(16)

表 6

	25℃ , 60%RH ¹⁾		40℃ , 40%RH	
	% OM 38	SD ²⁾	% OM 38	SD ²⁾
未加衣錠	4.84	0.08	17.10	0.60
膜衣錠 I	3.57	0.02	10.69	0.14
膜衣錠 II	3.51	0.06	5.77	0.05

¹⁾ RH為環境的相對溫度

²⁾ SD為對10錠每池的合併錠進行3次測量所得平均值之標準偏差。

表6中的結果顯示出根據本發明對提伯隆錠的加衣可導致異構化降解產物OM 38的形成之減少且因而導致經穩定化的提伯隆錠。

實施例 5

未加衣提伯隆錠

採用實施例1中所述程序製備直徑5毫米，具有下述組成的65毫克錠：0.644毫克提伯隆，63.9毫克基質粒，0.13毫克棕櫚酸抗壞血醯基酯，和0.325毫克硬脂酸鎂。

加膜衣 I

對按上述製得之錠加上5.2毫克每錠之具有下述組成的膜衣：3.07毫克Eudragit® EPO，0.31毫克月桂基硫酸鈉

(17)

， 0.78 毫克硬脂酸，和 1.04 毫克硬脂酸鎂。使用標準加膜衣設備（Glatt® GC300）於約 15rpm 的塗盤轉速，約 45℃ 的入口溫度，和約 100 立方米/小時的空氣流速下將加衣賦形劑水分散液（固體含量 16 w/w%）噴塗到錠上。

加膜衣 II

對按上述製成的錠加上 5.2 毫克每錠的膜衣，其中係使用具有下述組成的膜衣分散液（以總分散液的 w/w% 計）：11.1% Eudragit® L100，5.6% 檸檬酸三乙酯，3.7% 1N NH₃，74% 純化水，和 5.6% 滑石。使用標準加膜衣設備（Glatt® GC300）於約 20rpm 的塗盤轉速，約 45℃ 的入口溫度，和約 80 立方米/小時的空氣流速將該水分散液噴塗到錠上。

加膜衣 III

對按上述製成的錠加上 5.2 毫克每錠的膜衣，其中係使用具有下述組成的膜衣水分散液（以總分散液的 w/w% 計）：39.2% Eudragit® RL30D，2.4% 檸檬酸三乙酯，52.5% 純化水，和 5.9% 滑石。使用標準加膜衣設備（Glatt® GC300）以約 15rpm 的塗盤轉速，約 45℃ 的入口溫度，和約 80 立方米/小時的空氣流速將該水分散液噴塗在錠上。

加膜衣 IV

(18)

對按上述製成的錠加上5.2毫克每錠的膜衣，其中係使用具有下述組成的膜衣水分散液（以總分散液的w/w%計）：41.7% Eudragit® NE30D，45.8%純化水，和12.5%滑石。使用標準加膜衣設備（Glatt® GC300）以約20rpm的塗盤轉速，約45℃的入口溫度，和約80立方米/小時的空氣流速將該水分散液噴塗在該錠上。

按實施例1中所述分析諸錠並將二個月貯存後的結果示於表7中。

表 7

	25℃，60%RH ¹⁾		40℃，40%RH	
	%OM 38	SD ²⁾	%OM 38	SD ²⁾
未加衣錠	1.72	0.01	4.27	0.02
加膜衣錠 I	2.65	0.03	6.71	0.07
加膜衣錠 II	3.05	0.06	8.89	0.33
加膜衣錠 III	1.27	0.01	4.06	0.05
加膜衣錠 IV	1.70	0.02	4.86	0.02

1) RH為環境的相對濕度

2) SD為對10錠每池的合併錠所作三次測量所得平均值之標準偏差。

表7中的結果顯示出並非所有提伯隆的加衣都會導致異構化降解產物OM 38的形成之減低，特別是使用Eudragit® EPU或Eudragit® L100時，得到相對於未加衣錠所得者更差的結果。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：含有提伯隆 (Tibolone) 之加衣藥錠

本發明係有關一種經穩定化的加衣藥錠，其包括從 0.1 至 10 重量 % 量的提伯隆，該衣可為例如膜衣、糖衣、糖膜衣或“包裹”衣。本發明進一步有關一衣對穩定化包括提伯隆的藥錠之用途。較佳者，該衣為糖衣或糖膜衣。較佳者，該糖包括蔗糖。此等錠經證明在貯存後相對於未加衣的提伯隆錠具有較低量的 OM38，亦即提伯隆的異構化降解產物。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

COATED PHARMACEUTICAL TABLETS CONTAINING TIBOLONE

The present invention relates to a stabilized pharmaceutical tablet comprising an amount of from 0.1 to 10% by weight of tibolone provided with a coating, such as a film coating, a sugar coating, a sugar film coating or a "wrap" coating. The invention further relates to the use of a coating for stabilizing a pharmaceutical tablet comprising tibolone. Preferably, the coating is a sugar coating or a sugar film coating. Preferably, the sugar comprises sucrose. These tablets were shown to have a lower amount of OM38, i.e. an isomerization degradation product of tibolone, after storage as compared to uncoated tibolone tablets.

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種經穩定化的藥錠，其包括從0.1至10重量%的提伯隆且其加有一包衣。
2. 如申請專利範圍第1項之錠，其中該包衣為膜衣、糖衣、糖膜衣或“包裹”(wrap)衣。
3. 如申請專利範圍第2項之錠，其中該包衣為糖衣或糖膜衣。
4. 如申請專利範圍第1或2項之錠，其中該膜衣含有纖維素醚、乙烯基聚合物或明膠。
5. 如申請專利範圍第3項之錠，其中該糖包括蔗糖。
6. 如申請專利範圍第1或2項之錠，其中該包衣含有選自由甘油、丙二醇、和聚乙二醇所構成的群組中之增塑劑。
7. 一種將包括0.1至10重量%提伯隆的藥錠予以穩定化之方法，其中係使用一包衣。
8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該包衣為膜衣、糖衣、糖膜衣或“包裹”衣。
9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該包衣為糖衣或糖膜衣。
10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中該糖包括蔗糖。

柒、(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的
化學式：

無