

212761

申請日期	81. 4. 8
案 號	81102667
類 別	A6/K9/48, 31/59

(以上各欄由本局填註)

A4
C4

公 告 本

發明 專 利 說 明 書
新型

一、發明 名稱	中 文	穩定之維他命D 製劑
	英 文	STABILIZED VITAMIN D PREPARATION
二、發明 人	姓 名	(1)伊藤 弘樹 (2)田畑 哲朗 (3)菊田 潤一
	籍 貫 (國籍)	日本國
	住、居所	(1)日本國兵庫縣寶塚市中山五月台5丁目2番4-202號 (2)日本國大阪府吹田市山田西3丁目52番C-407號 (3)日本國大阪府吹田市山田西1丁目23番A11-202號
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・武田藥品工業股份有限公司
	籍 貫 (國籍)	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪市中央區道修町四丁目1番1號
	代表人 姓 名	森田 桂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

本發明係為一種熱不安定維他命D活性化合物(後文簡稱為“活性維他命D”)之穩定製劑,和其製造方法。

發明背景

由於活性維他命D對照,光,氧和水分為化性不安定,所以製備其穩定製劑之形式是非常重要的。

傳統上,以固態穩定此種活性維他命D的方法,是將熱不安定維他命D₃之活性化合物(後文簡稱為“活性維他命D₃”)包於環狀糊精[公開公報專利申請案128417/1976]中,與膽固醇形成錯合物[公告公報專利申請案第51948/1987號],含有活性維他命D₃和可溶於有機溶劑之賦形劑,如聚乙烯吡咯烷酮或羥丙基纖維素之外屬之形成,在內層含有不溶於有機溶劑之賦形劑,如乳糖或結晶纖維素(美國專利4,729,895)等。

然而,以傳統穩定方法提供之製劑係針對活性維他命D₃,然而,此種製劑在高溫,高濕度下安定性仍不足,這些均為其缺點。

再者,這些用以穩定活性維他命D₃之方法,不能用於對照不安化之維他命D₂活性化合物(後文簡稱為“活性維他命D₂”)之操作。

在上述此種情況下,本發明人研究pH對活性維他命D₂安定性影響之研究,更特異地,布利通-羅賓遜廣範圍緩衝液(90ml)中,加入含1 α -羥基維他命D₂(1 α -OH-D₂)之乙醇溶液(1ml,含32 μ g之1 α -OH-D₂),並將此混合物貯藏於25℃。在6小時和22小時後,分別測定1 α -OH-D₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (4)

之殘存率。結果示於表 1：

表 1

條 件	期 間	pH3	pH5	pH7	pH9	pH10
1 α -OH-D ₂	6小時	48.0	52.2	67.5	87.0	88.6
之殘存量(%)	22小時	20.2	30.4	54.2	85.9	88.3

殘存量之測定法：

儀器：島津 LC-6AD

管柱：YMC-PACR A-202, S-5, 120A C8

樣品體積：150 μ l (樣品濃度 147.2 ng/ml)

管柱壓力：25 kg/cm²

管柱溫度：40℃

移動相：乙腈：H₂O=75：25 (v/v)

流 速：1 ml/min

偵測器：UV 偵測器 265 nm

由表 1 明顯可知，1 α -OH-D₂在 pH9 或更高時仍然安定。基於此種發現，本發明人更進一步進行研究而完成本發明。

發明概述

本發明涉及

1. 一種熱不安定維他命 D 活性化合物之組成物，其中包含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝：：：：：訂：：：：：線：：：：：)

五、發明說明 (5)

已分散於鹼性聚合物之熱不安定維他命 D 活性化合物。

2. 一種熱不安定維他命 D₂ 活性化合物之組成物，其包含可溶於有機溶劑之賦型劑，熱不安定維他命 D₂ 活性化合物，和鹼性物質。

3. 一種組成物，其包含已均勻地分散於鹼性物質之細碎熱不安定維他命 D 活性化合物，和可溶於水之賦型劑。

較佳具體實例之詳細說明

本發明中所使用之活性維他命 D 和細碎維他命 D 之活性維他命 D，包括活性維他命 D₂ 和活性維他命 D₃，而以活性維他命 D₂ 為較佳。

活性維他命 D₂ 化合物之實例，包括 1 α -羥基維他命 D₂ (1 α -OH-D₂)，1 α , 24, 25-三羥基維他命 D₂ (1 α , 24, 25-(OH)₃-D₂)，1 α -羥基-24-氧代-維他命 D₂，24-羥基維他命 D₂ (24-OH-D₂)，24, 25-二羥基維他命 D₂ (24, 25-(OH)₂-D₂)，25-羥基維他命 D₂ (25-OH-D₂) 和 1 α , 25-二羥基維他命 D₂ (1 α , 25-(OH)₂-D₂)。

在這些活性維他命 D₂ 化合物中，以 1 α -羥基維他命 D₂ 較佳。

在活性維他命 D₃ 化合物之實例中，包括在 1 α -位置具有羥基之活性維他命 D₃，例如，1 α -羥基維他命 D₃ (1 α -OH-D₃)，1 α , 25-二羥基維他命 D₃ (1 α , 25-(OH)₂-D₃)，1 α , 24-二羥基維他命 D₃ (1 α , 24-(OH)₂-D₃)，1 α , 24, 25-三羥基維他命 D₃ (1 α , 24, 25-(OH)₃-D₃)，1 α -羥基-24-氧代維他命 D₃，1 α , 25-二羥基-24-氧代維他命 D₃，1 α , 25-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝：：：：：訂：：：：：線：：：：：(

五、發明說明 (6)

二 羥 基 維 他 命 D_3 -26,23-內 酯, 1α ,25-二 羥 基 維 他 命 D_3 -26,23-過 氧 內 酯, 和 26,26,26,27,27-六 氟 - 1α ,25-二 羥 基 維 他 命 D_3 : 或 一 種 在 1α -位 置 上 無 羥 基 之 活 性 維 他 命 D_3 化 合 物 如 25-羥 基 維 他 命 D_3 (25-OH- D_3), 24-羥 基 維 他 命 D_3 (24-OH- D_3), 24-氧 代 維 他 命 D_3 , 24,25-二 羥 基 維 他 命 D_3 (24,24-(OH) $_2$ - D_3), 25-羥 基 -24-氧 代 -維 他 命 D_3 , 25-羥 基 維 他 命 D_3 -26,23-內 酯, 和 25-羥 基 維 他 命 D_3 -26,23-過 氧 內 酯。

在 這 些 活 性 維 他 命 D_3 化 合 物 中, 以 1α -OH- D_3 , 1α ,25-(OH) $_2$ - D_3 , 1α ,24-(OH) $_2$ - D_3 , 及 1α ,25-二 羥 基 維 他 命 D_3 ,26,23-內 酯 較 佳。

本 發 明 中 所 使 用 之 鹼 性 聚 合 物 之 實 例, 例 如 具 有 分 子 量 範 圍 為 約 5,000至 300,000, 較 佳 為 約 10,000至 200,000 間, 之 鹼 性 合 成 聚 合 物。該 鹼 性 合 成 聚 合 物 水 溶 液 (2.0w/v%)之 pH值 為 7.5或 以 上, 而 以 約 8.0至 13.0較 佳。

上 述 之 鹼 性 合 成 聚 合 物 的 較 佳 實 例 包 括, 乙 酸 乙 烯 酯 聚 合 物 衍 生 物 [例 如, 聚 乙 烯 乙 縮 醛 胺 基 乙 酸 二 乙 酯 (AEA)] 和 (甲 基)丙 烯 酸 共 聚 合 物 衍 生 物 (例 如, 甲 基 丙 烯 酸 胺 基 烷 酯 共 聚 物 E)。在 這 些 中, 以 乙 酸 乙 烯 酯 共 聚 物 衍 生 物 [例 如, 聚 乙 烯 乙 縮 醛 胺 基 乙 酸 二 乙 酯 (AEA)] 最 為 適 合。

在 本 發 明 中 使 用 之 賦 形 劑 的 實 例, 為 可 溶 於 有 機 溶 劑 者, 包 括 可 溶 於 有 機 溶 劑 之 合 成 性 聚 合 物 [例 如, 聚 乙 烯 吡 咯 烷 酮 (PVP)], 可 溶 於 有 機 溶 劑 之 半 合 成 性 聚 合 物 [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (7)

例如，纖維素衍生物，如羥丙基纖維素 (HPC)，羥丙基甲基纖維素 (HPMC) 和甲基纖維素 (MC)]，和可溶於有機溶劑之固醇衍生物 [例如，膽固醇， β -麥胚脂醇，菜油固醇和去氧膽酸]。其中，以可溶於有機溶劑之合成性聚合物 [例如，聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)] 和可溶於有機溶劑之半合成性聚合物 [例如，纖維素衍生物如羥丙基纖維素 (HPC)，羥丙基甲基纖維素 (HPMC) 和甲基纖維素 (MC)] 較佳。而以聚乙烯吡咯烷酮，羥丙基纖維素和羥丙基甲基纖維素為最佳。

本發明中可使用之鹼性物質的實例，如 2-6C 有機羧酸之鹼金屬鹽 (例如，乙酸鈉，乙酸鉀和檸檬酸鈉)，鹼土金屬氧化物 (例如，氧化鈣和氧化鎂)，鹼金屬碳酸鹽或酸式碳酸鹽 (例如，碳酸鉀，碳酸鈉和碳酸氫鈉)，鹼土金屬碳酸鹽 (例如，碳酸鎂和碳酸鈣)，鹼金屬磷酸鹽 (例如，磷酸氫二鈉，磷酸氫二鉀和磷酸鈉) 和鹼金屬焦磷酸鹽 (例如，焦磷酸鉀和焦磷酸鈉)。在這些鹼性物質中，以 2-6C 有機羧酸鈉鹽 (例如，乙酸鈉和檸檬酸鈉)，鎂氧化物 (如氧化鎂)，鹼金屬碳酸鹽或酸式碳酸鹽 (例如，碳酸鉀，碳酸鈉和酸式碳酸鈉)，碳酸鎂，鹼金屬磷酸鹽 (例如，磷酸氫二鈉，磷酸氫二鉀和磷酸鈉) 和鹼金屬焦磷酸鹽 (例如，焦磷酸鉀和焦磷酸鈉) 為較佳者。其中又以檸檬酸鈉，氧化鎂，鹼金屬碳酸鹽或酸式碳酸鹽 (例如，碳酸鉀，鈉和碳酸氫鈉)，鹼金屬磷酸鹽 (例如，磷酸氫二鈉，磷酸氫二鉀和磷酸鈉) 和鹼金屬焦磷酸鹽 (例如，焦磷酸鉀和焦磷酸

(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)

銷)為最佳。

本發明所使用之可溶於水之賦形劑之實例為可溶於水之聚合物。

可溶於水聚合物之較佳實例包括，可溶於水之天然聚合物，可溶於水之合成性聚合物和可溶於水之半合成性聚合物。其中，以可溶於水之半合成性聚合物為最佳。

上述可溶於水天然聚合物在實用上理想之實例，包括澱粉衍生物(例如，直鏈葡聚糖和支鏈澱粉)，蛋白質(例如，膠質蛋白和白蛋白)和海藻(例如，洋菜和肌藻酸鈉)。其中，以澱粉衍生物(例如，直鏈葡聚糖和支鏈澱粉)為最適合。

上述可溶於水之合成性聚合物在實用上理想之實例，包括聚乙炔吡咯烷酮，聚乙炔醇，聚乙二醇，聚丙烯酸和聚甲基丙醯酸。其中，以聚乙炔吡咯烷酮為最適合。

上述可溶於水之半合成性聚合物，在實用上理想之實例，包括纖維素衍生物(例如，羥丙基纖維素，甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素和羧甲基纖維素鈉)。其中，以羥丙基纖維素為最適合。

這些可溶於水之賦形劑可單獨使用或使用依適當比例之兩種或更多物種混合物。

熱不安定維他命D活性化合物之組成物，其中包含有分散於鹼性聚合物之熱不安定維他命D活性化合物，可依下列方法製備。將含有活性維他命D之酒精溶劑(例如，甲醇，乙醇和丙醇；以乙醇較佳)溶液，加至含有鹼性聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (9)

合物之酒精溶劑(例如, 甲醇, 乙醇和丙醇, 而以乙醇為佳)溶液中, 混合物經充分攪拌混合, 然後於所得溶液中加入稀釋劑(例如, 乳糖, 甘露醇, 環狀糊精, 酪蛋白和澱粉), 將此混合物充分攪拌使成勻質溶液, 接著蒸除酒精溶劑。

在上述方法中, 鹼性聚合物之用量, 通常對每一重量份之活性維他命 D, 使用約 100 至 5000 份, 其中以約 200 至 4000 份較佳, 而以約 300 至 3000 份重為最佳。酒精溶劑之用量範圍, 對於一份重量之鹼性聚合物, 通常使用約 1 至 100 重量份, 而以約 1 至 50 重量份為宜。稀釋劑可單獨或依適當比例將兩種以上混合使用之。而稀釋劑之用量範圍, 通常為約 1 至 300 重量份, 以約 5 至 200 重量份為佳, 又以約 10 至 100 重量份為最佳。

熱不安定維他命 D₂ 活性化合物之組成物, 其中含有可溶於有機溶劑之賦形劑, 熱不安定維他命 D₂ 活性化合物和鹼性物質者, 可依下述方法製備。將活性維他命 D₂ 和可溶於有機溶劑之賦形劑, 在可溶解活性維他命 D₂ 及可溶於有機溶劑之賦形劑之有機溶劑中充分攪拌混合; 於所得溶液中加入一種鹼性物質, 若有需要, 可加入一種稀釋劑(例如, 乳糖, 甘露醇, 環狀糊精, 酪蛋白和澱粉), 將混合物充分攪拌得到勻質溶液, 然後蒸除有機溶劑。

在上述方法中, 賦形劑預先溶於有機溶劑中, 範圍通常為相對於一重量份之活性維他命 D₂, 使用約 100 至 5000 重量份, 以約 300 至 4000 重量份較佳, 又以約 500 至 2500 重

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

量份為最佳。鹼性物質之用量，例如相當於能使含有依本發明之組成物之固體製劑，在高溫度及濕度下，保持其穿透水分之pH在鹼性範圍內。以依本發明製備之維他命D₂組成物供製備固體組成物之使用量，依已溶於有機溶劑之賦形劑量及所加之已知添加物（例如，稀釋劑，粘著劑，分散劑和潤滑劑）的用量與性質而定，無法簡單描述，但一般相對於一重量份的活性維他命D₂，範圍為約10至100000重量份，以約100至70000重量份較佳，其中又以約200至50000重量份為最佳。在有須要使用稀釋劑之例中，可單獨或依適當比例將兩種以上混合使用之。其用量範圍通常對一重量份溶於有機溶劑之賦形劑為約1至300重量份，以約5至200重量份較佳，以約10至150重量份最佳。

所使用之有機溶劑實例，包括醇類，如甲醇，乙醇和丙醇；鹵化烴如二氯甲烷和氯仿；醚如乙醚。其中，以醇類如甲醇和乙醇為最適合。有機溶劑亦可以兩種以上混合使用。活性維他命D₂和已溶於有機溶劑之賦形劑溶解於上述之有機溶劑中。有機溶劑使用量之範圍通常為相對一重量份已溶於有機溶劑之賦形物為約1至1000重量份，而以約1至100重量份較佳。

含有已細碎之熱不安定維他命D活性化合物並均勻地分散於鹼性物質，和已溶於水之賦形劑的組成物，例如可依下列方法製備。將活性維他命D和已溶於水之賦形劑，懸浮於溶劑（如水）中，其中未溶入活性維他命D，而溶入已溶於水之賦形劑，再以濕式輾磨機將活性維他命D細碎

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (11)

[例如，微流器（微流機公司，美國）]。細碎活性維他命 D 之平均直徑以 $5 \mu m$ 以下為佳。於進行此處理之分散液中，加入鹼性物質和溶於水之賦形劑。又，若有需要，可加入稀釋劑和（或）具低熔點之油狀物，將其充分攪勻得到均質化混合物，接著以已知之傳統方法進行顆粒化。

在上述方法中，溶於水之賦形劑之總量，相對於一重量份活性維他命 D，通常使用約 100 至 5000 重量份，以 300 至 4000 重量份較佳，而又以 500 至 2000 重量份為最佳。

鹼性物質之用量隨所用之鹼性物質種類而異，通常相對於一重量份之細碎活性維他命 D，使用約 100 至 2000 重量份，以 200 至 1500 重量份較佳，而又以 300 至 1000 重量份最佳。

在上述方法中，如需加稀釋劑，可加任何傳統配方中所使用者，例如乳糖，甘露醇，環狀糊精，酪蛋白和澱粉（例如，玉米澱粉）。

這些稀釋劑可單獨或依適當比例混合兩種以上使用之。

這些稀釋劑之用量，通常相對於一重量份水可溶賦形劑，加入約 1 至 300 重量份，以約 5 至 200 重量份較佳，其中又以約 10 至 150 重量份為最佳。

在上述方法中，如需加入具低熔點油狀物，可加入任何具低熔點（例如，約 20 至 90℃），但對活性維他命 D 無不良影響者。

具低熔點之油狀物質之實例，包括烯化氧之均聚物或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (12)

共聚物。

在這些具低熔點之油狀物質中，以烯化氧之均聚物為佳。

烯化氧之實例包括，例如，環氧乙烷，環氧丙烷，氧雜環丁烷和四氫呋喃。其中以環氧乙烷較佳。

在本發明中所用之烯化氧均聚物，以分子量在約1000至10,000者較佳（例如，聚乙二醇6,000）。

本發明所用之烯化氧共聚合物之較佳分子量為約1000至10,000（例如，環氧乙烷和環氧丙烷之共聚物，環氧乙烷和氧雜環丁烷之共聚物）。

這些低溶點之油狀物質可單獨或依適當比例混合兩種以上使用。

這些低熔點油狀物質之用量，通常相對於一重量份可溶於水之賦形物，使用約0.1至15重量份，以約0.3至13重量份較佳，而又以約0.4至10重量份最佳。

依上述方法製得之醫藥組成物，使細碎之活性形式維他命D和鹼性物質，至相均勻地或緊密地接觸。

本發明之醫藥組成物，如有需要，可另外加入其他合適賦形物（例如，稀釋劑，粘著劑，分散劑，抗氧化劑，抗氧化加強劑，著色劑，潤滑劑和具低熔點之油狀物質）。本發明之醫藥組成物可做成口服製劑，例如，固體製劑，例如錠劑，膠囊（例如，硬膠囊或軟膠囊），顆粒和粉末，和液體製劑如糖漿，乳化劑和懸浮液。其中，以固體製劑如錠劑，膠囊（例如硬膠囊或軟膠囊），顆粒和粉末最適

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (13)

合。

用於口服製劑之稀釋劑，例如，澱粉（例如，玉米澱粉），結晶性纖維素，糊精，乳糖，甘露醇，山梨糖，無水磷酸鈣，蔗糖，滑石（天然矽酸鎂水合物），高嶺土，沉澱性碳酸鈣，氯化鈉，氧化鈦及輕型無水矽酸；粘著劑，例如，澱粉，糊精，黃耆膠，膠質蛋白，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙烯醇，羥丙基纖維素，結晶纖維素，羥丙基甲基纖維素，乙基纖維素，羧甲基纖維素和阿拉伯膠；分散劑，例如，澱粉，結晶纖維素，羧甲基纖維素鈣和洋菜-洋菜粉末；抗氧化劑，例如，丁基羥甲苯（BHT），倍酸丙酯，丁基羥苯甲醚（BHA），卵磷脂， α -生育醇，氫醌，倍酸辛酯，倍酸十二酯，倍酸異戊酯，原二氫癒瘡酸，癒瘡樹脂， α -萘胺，原兒茶酸乙酯（EPG），抗壞血酸硬脂酸酯，抗壞血酸棕櫚酸酯，半胱胺酸鹽酸鹽，硬脂酸抗壞血酸鈉，硫代甘油和硫代山梨糖；抗氧化劑加強劑；例如，二氫乙基甘胺酸，乙二胺四乙酸，甘油，苯丙氨酸，山梨糖和色胺酸；著色劑，例如，福利部許可使用於醫藥之著色素；和潤滑劑，例如，滑石，澱粉，硬脂酸鎂和鈣，硼酸，石蠟，可可油，macrogol，白胺酸和苯甲酸鈉；而具低熔點之油狀物質則與前述者相同。

口服製劑可塗覆包覆劑，以達遮掩味道或延長釋放性質的目的。

做為包覆用試劑之實例為，例如羥丙基甲基纖維素，乙基纖維素，羧甲基纖維素，羥丙基纖維素，聚氧乙二醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (14)

， Tween 80 Pluorinc F68， 而色素如氧化鈦和氧化鐵。

在傳統上固態製劑配方之製程上所用之一般包覆劑，只要對口服製劑中之活性維他命D無不良影響，均可用於本發明。

在這些包覆劑中，以做為遮掩用之包覆劑較佳。

用於遮掩之包覆劑包括氧化鐵和氧化鈦。

口服製劑之包覆，係依已知之傳統方法進行。

在本發明中之組成物中，已明顯地減少了熱異構化，分解或脫色，而可保持優良安定性。

依本發明之活性維他命D的醫藥製劑，為低毒性且對人類預防或治療骨骼疏鬆症有效。若對一個成人（體重50kg）以口服或非口服方式給予活性維他命D，每日用量，雖依所含維他命D的種類而異，通常為約0.1至10 μ g，而以約0.5至8 μ g為佳，又以約1至5 μ g為最佳，分成1-3次。

實例 1

將溶有0.8mg 1 α -OH-D₂之2ml乙醇加入溶有1g聚乙烯半縮醛二乙基胺基乙酸酯(AEA)之10ml乙醇中，然後將混合物攪拌10分鐘。將此溶液與39g乳糖混合，然後揉捏之。所得混合物在25℃真空下乾燥16小時，然蒸餾去除乙醇。此種乾燥產物在磨臼中研磨後，通過32孔篩目得到1 α -OH-D₂組成物。將此組成物保存於溫度、濕度恒定器中，控制在40℃及相對濕度75%，並測定隨時間之1 α -OH-D₂殘存率。做為對照組用者，使用為以羥丙基纖維素代替

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (15)

AEA依相同方法製得之組成物。如表2可確知，本發明之組成物在高溫度和濕度下，遠比對照組為安定。

表 2

條 件	期 間	本 發 明	對 照 組
在 40℃, 75% RH下	2 週	103.3	87.9
1 α -OH-D ₂ 之殘留量	4 週	101.8	78.6

殘留量之測定方法

儀器：島津 LC-6AD

管柱：YMC-PACK. A-202 S-5 120A, C8

樣品用量：150 μ l (樣品濃度：147.2 ng/ml)

管柱壓力：25 kg/cm²

管柱溫度：40℃

移動相：乙腈：水 = 75：25 (v/v)

流 速：1 ml/min

偵測器：UV偵測器 265nm

實例 2

將溶有 0.8 mg 1 α -OH-D₂之 2 ml 乙醇，加至溶有 1 g 羥丙基纖維素之 10 ml 乙醇溶液，然後將混合物攪拌 10 分鐘。溶液與 19.5 g 磷酸氫二鈉和 19.5 g 乳糖混合，再將混合物揉捏。所得混合物在 25℃ 下真空乾燥 16 小時，然後將乙醇蒸除

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (16)

。此乾燥產物在磨白中研磨並通過32孔篩目，得到 1α -OH-D₂組成物。將此組成物保存於溫度-濕度恒定裝置，控制在40℃及75%相對濕度下，測定隨時間改變之 1α -OH-D₂殘留率。做為對照組用者，為如實例1所用者。由表3可確知，在高溫和高濕下，本發明之組成物遠較對照組組成物為安定。

表 3

條 件	期 間	本 發 明	對 照 組
在 40℃ , 75% RH	2 週	105.1	87.9
下 1α -OH-D ₂ 之 殘 留 率	4 週	96.5	78.6

殘 留 量 之 測 定 方 法

儀器：島津 LC-6AD

管柱：YMC-PACK A-202 S-5 120A, C8

樣品用量：150 μ l (樣品濃度：147.2 ng/ml)管柱壓力：25 kg/cm²

管柱溫度：40℃

移動相：乙腈：水 = 75：25 (v/v)

流 速：1 ml/min

偵測器：UV偵測器 265 nm

實 例 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

212761

五、發明說明 (17)

將含有 75 重量份之實例 1 1α -OH-D₂ 組成物，24.5 重量份玉米澱粉及 0.5 重量份硬脂酸鎂之混合物，依旋轉式錠片製機進行錠片製造，得到 6.5mm 直徑和約 2.5mm 厚度之錠片。每片重約 100mg，且每片含約 1.5 μ g 之 1μ -OH-D₂。

實例 4

在溶有 3.6g 羥丙基纖維素之 180ml 水溶液中，加入 6mg 1α -OH-D₂，並將之以濕式磨粉機，微流動器（美國，微流動器公司）進行壓碎。在此分散物中溶入 5.4g 羥丙基纖維素和 4.5g 磷酸氫二鈉。以此種分散劑做為粘著劑，可將 213g D-甘露醇和 61.5g 玉米澱粉以流動床式顆粒器 FD-3S（日本 Powrex 公司）進行顆粒化操作。所得顆粒經孔篩目得到 1α -OH-D₂ 組成物。此組成物不含熱異構物。將本發明之此種組成物貯藏在 40℃ 及 75℃ 相對濕度之溫度-濕度恒定裝置，測定隨時間改變時 1α -OH-D₂ 之殘留率。並以實例 1 所用者做為對照組。由表 4 可確知。在高溫度和高濕度下，本發明之組成物遠比對照組者為安定，且產生之熱異構物較少。

表 4

條 件	期 間	本 發 明 (實 例 4)	對 照 組
1α -OH-D ₂ 之 殘 留 量 (%)	0 週	100.0 (0.0)	93.3 (6.7)
	2 週	95.9 (2.1)	76.6 (9.0)
	4 週	92.6 (2.3)	63.0 (8.1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (18)

括弧內數字表示熱異構物含量。

殘留量之測定方法

儀器：島津 LC-6AD

管柱：YMC-PACK A-202 S-5 120A C8

樣品量：150 μ l (樣品濃度：1.0 ng/ml)

管柱壓力：25 kg/cm²

管柱溫度：40℃

移動相：乙腈：水 = 75：25 (v/v)

流速：1 ml/min

偵測器：UV 偵測器 265 nm

實例 5

將含有由實例 4 製得之 1α -OH-D₂ 組成物 240.0 g，玉米澱粉 8.3 g 和硬脂酸鎂 1.7 g 之混合物，以旋轉式錠片製造機進行錠片製造。每片大小為 6.5 mm 直徑和約 2.5 mm 厚度，100.0 mg 重。再用 Mini-Hi-包覆機 (日本 Freund A.G.)，將 200.0 g 錠片以 10.0 g 包含 74.8 重量份經丙基纖維素，15 重量份聚乙二醇，10 重量份氧化鈦和 0.2 重量份之氧化鐵之薄膜組成分進行包覆。每錠含 2.0 μ g 之 1α -OH-D₂。

實例 6

在 180 ml 含 3.6 g 經丙基纖維素之水溶液中，加入 6 mg 1α -OH-D₂，將其以濕式磨粉機，微流動器 (美國，微流動器公司) 加以磨碎。對此分散物溶入 5.4 g 經丙基纖維素，4.5 g 磷酸氫二鈉和 6.0 g 聚乙二醇。以此分散物做為粘著劑，可將 207.0 g D-甘露醇和 61.5 g 玉米澱粉，使用流動床式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (19)

顆粒機 FD-3S (日本, Powrex 公司) 進行顆粒操作。所得顆粒經 32 孔篩目得到 1α -OH-D₂ 組成物。再將此種 1α -OH-D₂ 組成物 240.0g, 8.3g 玉米澱粉和 1.7g 硬脂酸鎂之混合物, 使用旋轉式錠片機做成錠片。每片大小為 6.5mm 直徑, 和約 2.5mm 厚度, 重量 100.0mg。每片含約 $2.0\mu\text{g}$ 1α -OH-D₂。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

四、中文發明摘要(發明之名稱：穩定之維他命D製劑)

本發明提供一種分散於一種鹼性聚合物中的熱不安定維他命D活性化合物的醫藥組成物；一種醫藥組成物，其中包含一種易溶於有機溶劑之賦形劑，一種熱不安定維他命D₂活性化合物和一種鹼性物質；和一種醫藥組成物，其中含有將一種細碎熱不安定維他命D活性化合物均勻地分散於鹼性物質和易溶於水之賦形劑中。

本發明之組成物中，明顯地降低熱異構化，分解或脫色反應，因而保有優良的安定性。

(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：STABILIZED VITAMIN D PREPARATION)

The present invention provides a pharmaceutical composition of a heat-labile vitamin D active compound dispersed in a basic polymer; a pharmaceutical composition, which comprises an excipient readily soluble in an organic solvent, a heat-labile vitamin D₂ active compound and a basic substance; and a pharmaceutical composition, which comprises homogeneous dispersion of a finely pulverized heat-labile vitamin D active compound in a basic substance and an excipient readily soluble in water.

In the composition of this invention, thermal isomerization, decomposition or discoloration is remarkably reduced, keeping excellent stability.

訂

線

附註：本案已向 日本國(地區) 申請專利，申請日期：1991. 案號： 076210-1991
1992.2.4 019099-1992

第 81102667 號 專 利 申 請 案

申請專利範圍修正本

(82年7月23日)

附
件
一

1. 一種含有熱不安定維他命 D 活性化合物之醫藥組成物，其特徵在於 1 重量份之該熱不安定維他命 D 活性化合物，係分散於 100 至 5,000 重量份之鹼性聚合物中，其中鹼性聚合物具有 5,000 至 30,000 之分子量範圍，且該鹼性聚合物之 2.0 w/v % 水溶液具有 8.0 至 13.0 之 pH 值範圍。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中之熱不安定維他命 D 活性化合物為熱不安定維他命 D₂ 活性化合物。
3. 一種固態醫藥組成物，係含有如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物。
4. 如申請專利範圍第 3 項之固態醫藥組成物，其中之熱不安定維他命 D 活性化合物為熱不安定維他命 D₂ 活性化合物。
5. 如申請專利範圍第 3 項之固態醫藥組成物，其中之固態醫藥組成物為錠片，膠囊，顆粒或粉末之形式。
6. 一種含有熱不安定維他命 D₂ 活性化合物之醫藥組成物，其包括 100 至 5,000 重量份之選自聚乙炔吡咯烷酮，羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，甲基纖維素，膽固醇， β -麥胚脂醇，菜油固醇及去氧膽酸之賦形劑；1 重量份之熱不安定維他命 D₂ 活性化合物和 10 至 100,000 重量份之選自 C₂-C₆ 有機羧酸之鹼金屬塩，鹼土金屬氧化物，鹼金屬碳酸塩或碳酸氫塩，鹼土金屬碳酸塩，鹼金屬磷酸塩及鹼金屬焦磷酸塩之鹼性物質。

7. 如申請專利範圍第6項之醫藥組成物，其中之熱不安定維他命D₂活性化合物和鹼性物質係分散於可溶於有機溶劑之賦形劑內。
8. 一種固態醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第6項之醫藥組成物。
9. 如申請專利範圍第8項之固態醫藥組成物，其中之固態醫藥組成物為錠片，膠囊，顆粒或粉末之形式。
10. 一種含有熱不安定維他命D活性化合物之醫藥組成物，其特徵在於1重量份之細碎熱不安定維他命D活性化合物係均勻分散於100至2,000重量份之選自C₂-C₆有機羧酸之鹼金屬塩，鹼土金屬氧化物，鹼金屬碳酸塩或碳酸氫塩，鹼土金屬碳酸塩，鹼金屬磷酸塩及鹼金屬焦磷酸塩之鹼性物質；及100至5,000重量份之選自聚乙烯吡咯烷酮，羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，甲基纖維素，膽固醇， β -麥胚脂醇，菜油固醇及去氧膽酸之賦形劑。
11. 如申請專利範圍第10項之醫藥組成物，其中之熱不安定維他命D活性化合物為熱不安定維他命D₂活性化合物。
12. 一種固態醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第10項之醫藥組成物。
13. 如申請專利範圍第12項之固態醫藥組成物，其中之熱不安定維他命D活性化合物為熱不安定維他命D₂活性化合物。
14. 如申請專利範圍第12項之固態醫藥組成物，其中之固態醫藥組成物為錠片，膠囊，顆粒或粉末形式。

15. 如申請專利範圍第12項之固態醫藥組成物，其中之固態醫藥組成物係被包覆者。

16. 如申請專利範圍第15項之固態醫藥組成物，其中之包覆係用以遮掩。