

公告本

發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：091136675 ※IPC分類：A61K31/404※申請日期：91-12-19 6040209/04

壹、發明名稱

(中文) 5HT₄部分激動劑醫藥組合物(英文) 5HT₄ PARTIAL AGONIST PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS貳、發明人 (共 2 人)發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)姓名：(中文) 傑若米 奧伯特(英文) JEROME AUBERT住居所地址：(中文) 法國加裘爾市菲卡勒利路4號(英文) 4 RUE DE LA FÉCULERIE, 45150 JARGEAU, FRANCE國籍：(中文) 法國 (英文) FRANCE參、申請人 (共 1 人)申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)姓名或名稱：(中文) 瑞士商諾華公司(英文) NOVARTIS AG住居所或營業所地址：(中文) 瑞士巴塞爾市利曲街35號(英文) LICHTSTRASSE 35, 4056BASEL, SWITZERLAND國籍：(中文) 瑞士 (英文) SWITZERLAND代表人：(中文) 1. 漢斯 魯道夫 豪斯 2. 亨里特 布魯諾(英文) 1. HANS-RUDOLF HAUS 2. HENRIETTE BRUNNER

發明人 2

姓名：(中文) 克里斯汀 維特茲琳

(英文) CHRISTIAN VITZLING

住居所地址：(中文) 法國巴黎市波瑪德路 39 號

(英文) 39, RUE DE POMMARD, 75012 PARIS, FRANCE

國籍：(中文) 法國

(英文) FRANCE

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 歐洲專利機構；2001 年 12 月 21 日；01403339.3

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 歐洲專利機構；2001 年 12 月 ~~21 日~~ 本案優先權 01403339.3 不予受理

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明係有關一種醫藥組合物，特別供投予5-HT₄-受體部分激動劑作為活性劑之組合物。特別，本發明係有關供投予堤葛洛之醫藥組合物，以及製造該醫藥組合物之方法。

先前技術

堤葛洛(3-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基-亞甲基)-N-戊基胍基甲鹽亞胺鹽胺)及其醫藥可接受性鹽由EP 505322為已知且可以商品名奇美(ZELMAC)以及奇諾(ZELNORM)購得。已公開之PCT申請案WO 00/10526描述堤葛洛組合物例如固體口服醫藥組合物及其用於大便失禁之用途。

儘管前述組合物具有多項優點，但仍然需要可有效調配之更經濟更穩定之組合物。

發明內容

於一特色，本發明提供一種供口服投藥用之固體醫藥組合物，包含：

一種5-HT₄部分激動劑，呈鹼或鹽形式，含量至多10%重量比，

一種稀釋劑，含量為70至90%重量比，以及

一種崩散劑，含量係低於15%重量比，

其中該以重量比表示之數量係以組合物總重為基準。

實施方式

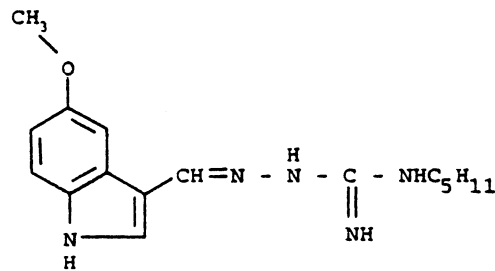
須了解「崩散劑」一詞表示一種於組合物投藥後有助於崩散之物質或物質組合物，俾讓活性成分儘可能有效地由組合物中釋放出而讓其可快速溶解[例如參考「雷明頓製藥

科學」，第18版(1990年)，「製藥業之理論與實務」，Lachman 等人 Lea & Febiger (1970)]。

用於本發明組合物之活性劑為一種可作用於胃腸系統作為5-HT₄-受體部分激動劑之血清素激性活性劑。該活性劑之溶解度不佳且對酸敏感。活性劑較佳係呈鹽形式例如順丁烯二酸氫鹽或鹽酸鹽、或呈自由態形。

5-HT₄-受體部分激動劑可用於預防與治療胃腸道蠕動病症，例如激躁性腸症候群(IRS)、胃食道逆流病(GERD)、機能性消化不良(FD)、手術術腸阻塞(POI)、糖尿病性胃穿孔及慢性便秘。

較佳活性劑為堤葛洛亦即具有下式之5-HT₄部分激動劑



或其醫藥可接受性鹽形式，例如順丁烯二酸氫鹽(後文稱作「hml」)鹽。堤葛洛於25℃之水中溶解度約0.02%且對酸敏感。發明人發現可製造即使於胃部仍可獲得良好溶解情況之其組合物。

一具體實施例中，本發明組合物包含以組合物總重為基準，低於15%例如低於14%，較佳為12%或以下，例如約10%或以下，例如5至10%重量比崩散劑。發明人觀察得使用如此低的崩散劑含量即可改良溶解速率。

稀釋劑包含乳糖、甘露糖醇、蔗糖、硫酸鈣、磷酸鈣或

微晶纖維素 [MCC USP (亞維西 (Avicel)TM PH-102, FMC 公司)]。稀釋劑之存在量可為 50 至 90%，較佳 70 至 90%，及更佳 75 至 85%。較佳稀釋劑為乳糖，更佳為 α -乳糖一水合物及/或非晶形物質(噴乾乳糖TM，弗莫斯特 (Formost) 公司)。

至於崩散劑，本發明包含：

-交聯普維隆 (crospovidone)(例如分子量 $>10^6$ 道耳吞)，例如玻利普萊隆 (Polyplasdone) XL[®]、可利隆 (Kollidon) CL[®]、玻利普萊隆 XL-10[®]，

-預膠化澱粉(分子量 30000-120000 道耳吞)，例如澱粉 1500TM (可洛空 (Colorcon) 英國公司)。

較佳崩散劑為交聯普維隆，其較佳為不溶於水。理想上，崩散劑快速具有高毛細作用或顯著水合能力，而極少有形式凝膠之傾向。

崩散劑粒徑為約 1 至約 500 微米。較佳粒徑分佈為 10 至 400 微米，例如低於 400 微米，例如玻利普萊隆 XL[®] 之粒徑小於 80 微米例如小於 74 微米，玻利普萊隆 XL-10[®] 之粒徑約 50% 大於 50 微米，最大粒徑為 1% 大於 250 微米例如為可利隆 CL[®]。較佳交聯普維隆為玻利普萊隆 XL[®]，例如具有密度為 0.213 克/立方厘米(散裝)或 0.273 克/立方厘米(輕敲後)。

組合物之較佳交聯普維隆含量為約 8% 至約 14%，及最佳約 9% 至約 12% 重量比。

本發明組合物進一步包含滑動劑例如膠體二氧化矽(氣溶膠，德古沙公司)。可使用約 0.05% 至約 1% 重量比 % 滑動劑，例如約 0.1% 氣溶膠特滑動劑。

組合物可額外包含一或多種潤滑劑，且含量例如係佔組合物之3至8%例如5至7%之範圍。

潤滑劑例如包括：

- 硬脂酸鎂(Faci)，
- 苯甲酸鈉
- 一脂肪酸甘油酯，例如分子量200至800道耳吞例如一硬脂酸甘油酯(例如丹尼可(Danisco)英國公司)，
- 山萆酸甘油酯(例如坎普利多(Comprito) ATO888™，噶特弗西(Gattefossé)法國公司)
- 棕櫚基-硬脂酸甘油酯(例如普西洛(Precirol™)，噶特弗西法國公司)
- 聚氧基伸乙基二醇(PEG，BASF公司)
- 氫化棉籽油(路必妥(Lubitrab)，艾德華曼多(Edward Mendell)公司)，
- 蓖麻籽油(庫帝納(Cutina)HR，罕克爾(Henkel)公司)

較佳具體實施例中，潤滑劑為山萆酸甘油酯。發明人觀察得使用山萆酸甘油酯改良潤滑性質，避免錠劑的黏著且有助於穩定組合物。此外，於試管內組合物之溶解速率以及錠劑崩散試驗極少會對堤葛洛造成影響或影響輕微而可忽略。較佳山萆酸甘油酯用量為約6%重量比。

山萆酸甘油酯典型包含山萆酸甘油酯與二山萆酸甘油酯混合物。用於本說明目的，「山萆酸甘油酯」一詞用於指示山萆酸甘油酯與二山萆酸甘油酯混合物以及個別成分，亦即山萆酸甘油酯與二山萆酸甘油酯；例如符合單章

USP24/NF19使用之命名。

本發明組合物可包含一或多種黏結劑例如含量為1至10%如2至8%例如約5%重量比。特別使用下列黏結劑：

-羥基-丙基-甲基纖維素(HPMC2910，法莫可(Pharmacoat) 603TM，新越化學公司)

-共聚普維隆(copolyvidone)(可利隆(Kollidon)TM VA64，BASF)

-馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、玉米澱粉例如具有分子量30000至120000，

或其混合物。較佳為約1%至約10%，例如約4%至約6%重量比羥基丙基甲基纖維素用作為黏結劑。根據本發明，發明人觀察到存在有羥基丙基甲基纖維素即使於崩散劑含量低之情況下仍可改良堤葛洛之溶解情況。

其它可選擇性存在於本發明之習知賦形劑包括保藏劑、安定劑、抗黏著劑或氧化矽流動調理劑或滑動劑例如二氧化矽(如西洛意(Syloid)[®]，氣溶膠[®])以及FD&C色料例如鐵氧化物。

其它賦形劑係揭示於參考文獻例如Fiedler's「Lexicon der Hilfstoffe」，第4版，ECV Aulendorf 1996以及「製藥賦形劑手冊」Wade及Weller編輯(1994年)，其內容以引用方式併入此處，該等賦形劑可用於本發明之醫藥組合物。

本發明之較佳組合物包含約0.5至15%重量比堤葛洛；低於15%重量比崩散劑例如交聯普維隆；3至7%重量比潤滑劑例如山萘酸甘油酯；50至90%重量比稀釋劑例如乳糖；0.1至1%重量比滑動劑，以及視需要地1至10%重量比黏結劑例

如羥基丙基甲基纖維素(HPMC)。

本發明組合物不含或實質上不含界面活性劑。

又另一特色，本發明提供一種包含活性劑堤葛洛之口服(例如錠劑)組合物。

實施本發明方法所需每日劑量例如係依據投藥模式以及欲治療的病情嚴重程度改變。適當每日劑量係於約1至約30毫克例如2至24毫克活性劑供口服使用，方便地可每日投藥一次或平分多劑投藥。

一具體實施例中，本發明提供直徑6至10毫米，且較佳7毫米之圓形錠劑。

又一方面，本發明提供一種製造本發明組合物之方法。本發明組合物可經由活性劑與賦形劑進行後續處理製備。本發明組合物可藉由牽涉造粒，特別於乾燥條件下之造粒製程將組合物製造成錠劑。較佳本發明組合物可藉直接壓縮製成為錠劑。預期包含下列方法A、B及C：

方法A

本發明組合物可經由下列步驟獲得

- (i)製備堤葛洛、稀釋劑及潤滑劑之混合物，
- (ii)過篩混合物
- (iii)添加崩散劑、滑動劑、潤滑劑及視需要使用之黏結劑，以及攪混步驟(ii)之經過篩之混合物，以及
- (iv)藉直接壓縮形成錠劑。

部分潤滑劑可添加於步驟(i)混合物，其餘潤滑劑可添加於步驟(iii)之終混合物，或全部潤滑劑可添加至步驟(iii)之

終混合物。

結果所得步驟(iii)之粉狀攪合物係於單一衝頭壓機(寇希(Korsh) EKO)，6站旋轉壓機(寇希 PH106)，17站旋轉壓機(寇希 PH230)或43站旋轉壓機(費特(Fette) PT2090)壓縮。

將全部成分混合在一起，過篩以及再度混合。然後經由直接壓縮製成錠劑。

方法 B

本發明組合物可經由下列步驟獲得

- (i)製備堤葛洛及稀釋劑之混合物，
- (ii)過篩混合物，
- (iii)添加崩散劑、滑動劑及視需要使用之黏結劑，以及攪混步驟(ii)之經過篩之混合物，以及
- (iv)當藉直接壓縮形成錠劑時藉噴霧潤滑添加潤滑劑。

帶有硬脂酸鎂噴霧系統之43站旋轉壓機(費特 PT 2090)可方便地用於進行步驟(iv)。

各成分混合、過篩及再度混合。當錠劑係藉直接壓縮形成時，潤滑劑藉噴霧潤滑添加。

方法 C

另一具體實施例中，本發明組合物係經由下列步驟獲得

- (i)製備堤葛洛、稀釋劑、崩散劑、滑動劑以視需要使用之黏結劑混合物，
- (ii)藉滾軋緊壓而緊壓步驟(i)混合物，
- (iii)研磨步驟(ii)混合物，以及
- (iv)藉壓縮形成錠劑；或當藉壓縮形成錠劑時藉噴霧潤滑

添加潤滑劑。

錠劑可經由單衝頭壓機(寇希EKO)、6站旋轉壓機(寇希PH106)、17站旋轉壓機(寇希PH230)、43站旋轉壓機(費特PT2090)或帶有硬脂酸鎂噴霧系統之43站旋轉壓機(費特PT2090)壓縮所得粉末形成。

後文僅供舉例說明本發明組合物及方法。

實施例 1

6毫克錠劑係使用直接壓縮法製備。

成分	數量(125毫克錠劑) % w/w
堤葛洛順丁烯二酸鹽	6.65
乳糖噴乾	82.85
交聯普維隆	6.00
氣溶膠	0.50
山萆酸甘油酯	4.00

經由混合堤葛洛順丁烯二酸鹽、乳糖、交聯普維隆、氣溶膠及山萆酸甘油酯製成攪合物。攪合物經過篩，將混合物再度攪混。所得粉末攪合物使用配備有7毫米圓頂衝頭之17站旋轉壓機(寇希PH230)壓縮。

實施例 2

6毫克錠劑係使用直接壓縮法製備。

成分	數量(125毫克錠劑) % w/w
堤葛洛順丁烯二酸鹽	6.65
乳糖噴乾	72.25
羥基丙基甲基纖維素	5
交聯普維隆	10.00
氣溶膠	0.10
山萆酸甘油酯	6.00

經由混合堤葛洛順丁烯二酸鹽、羥丙基甲基纖維素、部

分山萘酸甘油酯及部分乳糖而製成預攪合物。此種預攪合物混合其餘賦形劑(山萘酸甘油酯除外)。攪合物使用其餘部分山萘酸甘油酯潤滑。

終攪合物使用配備有7毫米圓頂衝頭之旋轉壓機(寇希PH343或費特PT2090)壓縮。

實施例 3

使用直接壓縮法伴以原位噴霧潤滑製備6毫克錠劑。

成分	數量(125毫克錠劑) % w/w
堤葛洛順丁烯二酸鹽	6.65
乳糖噴乾	84.85
HPMC	3.00
交聯普維隆	5.00
氣溶膠	0.50
硬脂酸鎂	<0.3

經由混合堤葛洛順丁烯二酸鹽、乳糖、交聯普維隆、氣溶膠及坎普利多(compritol)製成攪合物。攪合物與混合物再度攪混。藉噴霧潤滑添加潤滑劑硬脂酸鎂。所得粉狀攪合物使用配備有7毫米圓頂衝頭之43站旋轉壓機(費特PT2090)壓縮。

實施例 4

使用滾軋緊壓製備6毫克錠劑。

成分	數量(125毫克錠劑) % w/w
堤葛洛順丁烯二酸鹽	6.65
乳糖噴乾	76.85
交聯普維隆	10.00
氣溶膠	0.50
山萘酸甘油酯	6.00

經由混合堤葛洛順丁烯二酸鹽、乳糖、交聯普維隆、氣

溶膠及山萘酸甘油酯製備組合物。此混合物藉滾軋緊壓壓密與研磨。藉壓縮形成錠劑。

如此本發明提供一種包含 5-HT₄-受體部分激動劑以及比過去用量更低量崩散劑之固體口服醫藥組合物。

比較例

本發明組合比較 WO 00/10526 所述組合物典型具有下列優點：

A-根據本發明製造之錠劑比根據 WO 00/10526 (濕造粒法)製造的錠劑之吸濕性較低：

錠劑 (6 毫克堤葛洛) 係如上實施例 2 所述製備，也如 WO 00/10526 實施例 3 所述製備。兩批所得錠劑曝露於 25°C 60% 相對濕度氣氛經歷 72 小時時間。測定錠劑增加之重量，以及求出因吸收水蒸氣導致重量增加百分比。所得結果列舉如下。

錠劑類別	未經保護之 6 毫克錠於 25°C 60% 相對濕度曝露 72 小時後之水分吸收 (% 重量比)
本發明實施例 2：直接壓縮	約 2%
WO 00/10526 實施例 3 (濕造粒)	約 5%

B-根據本發明製造之錠劑 (例如實施例 2：直接壓縮) 具有堤葛洛溶解情況類似根據 WO 00/10526 (濕造粒法) 製備之錠劑之堤葛洛溶解情況：

根據本案實施例 2 及根據 WO 00/10526 實施例 3 製備之錠劑 (6 毫克堤葛洛) 懸浮於每份 900 毫升水性緩衝液 (各種 pH) 以及龍頭水伴以利用旋轉槳葉 (50 rpm)。懸浮處理 30 分鐘後，對各處理方案之各錠劑類型計算堤葛洛溶解百分比。所得

結果列舉如後。

6毫克錠；30分鐘後溶解之堤葛洛百分比(旋轉槳葉，50 rpm)

錠劑類別	USP緩衝液 pH 4.5 (900毫升)	USP緩衝液 pH 6.5 (900毫升)	USP緩衝液 pH 7.5 (900毫升)	水 (500毫升)
本發明實施例2： 直接壓縮	19.4	94.8	91.6	96.4
WO 00/10526實施 例3	19.9	98.1	95.7	99.0

C-本發明所述製法比WO 00/10526所述製法(濕製粒)更簡單，時間更縮短且更價廉。

本發明提供具有比過去已知之組合物更少成分之堤葛洛組合物，且無需經過造粒可採用簡單之乾燥方法。本發明調配物之吸濕性較低，可克服黏著問題，以及於30分鐘內完全或實質完全溶解。

肆、中文發明摘要

一種供口服投藥用之固體醫藥組合物，其包含至多10%重量比之呈鹼形式或鹽形式之堤葛洛 (tegaserod)，70至90%重量比之增量劑，低於15%重量比之崩散劑，滑動劑及潤滑劑。

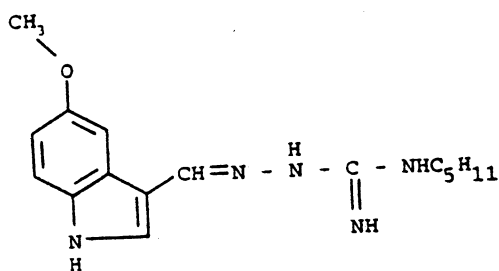
伍、英文發明摘要

A solid pharmaceutical composition for oral administration comprising tegaserod in base or salt form in an amount of up to 10% by weight a bulking agent in an amount of 70 to 90% by weight a disintegrant in an amount of less than 15% by weight a glidant and a lubricant,

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



公告本**拾、申請專利範圍**

1. 一種供口服投藥用之固體醫藥組合物，包含：
堤葛洛 (tegaserod)，呈鹼或鹽形式，含量至多10%重量比，
一種稀釋劑，含量為70至90%重量比，
一種崩散劑，含量係低於15%重量比，以及
其中該以重量比表示之數量係以組合物總重為基準。
2. 如申請專利範圍第1項之組合物，其中堤葛洛係呈順丁烯二酸鹽形式。
3. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其進一步包含一種滑動劑。
4. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其進一步包含一種潤滑劑。
5. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其進一步包含一種黏結劑。
6. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其中該稀釋劑係選自乳糖、甘露糖醇、蔗糖、磷酸鈣或微晶纖維素組成的組群。
7. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其中該稀釋劑為乳糖。
8. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其中該崩散劑之存在量以組合物總重為基準為12%重量比或以下。
9. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其中該崩散劑為交聯普維隆 (crospovidone)。

10. 如申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中該潤滑劑之存在量以組合物總重為基準為3至7%。
11. 如申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中該潤滑劑為一硬脂酸甘油酯或山萘酸甘油酯。
12. 如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中該滑動劑為膠體二氧化矽。
13. 如申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中該黏結劑為羥基丙基甲基纖維素。
14. 一種製造如申請專利範圍第1或2項之組合物之方法，其中該方法係於實質無水條件下使用造粒進行。
15. 一種製造如申請專利範圍第1或2項之組合物之方法，其中該方法包含：
 - (i)製備一種5-HT₄部分激動劑如堤葛洛、稀釋劑與潤滑劑之混合物，
 - (ii)過篩該混合物，
 - (iii)添加崩散劑、滑動劑以及視需要之黏結劑，以及攪混步驟(ii)經過篩之混合物，以及
 - (iv)藉直接壓縮形成錠劑。
16. 如申請專利範圍第15項之製造組合物之方法，其中該等成分混合堤葛洛、經過篩且於打錠前再度混合。
17. 一種製造如申請專利範圍第1或2項之組合物之方法，其中該方法包含：
 - (i)製備一種5-HT₄-部分激動劑如堤葛洛及稀釋劑之混合物，

(ii)過篩該混合物，

(iii)添加崩散劑、滑動劑以及視需要之黏結劑，以及攪混步驟(ii)經過篩之混合物，

(iv)當藉直接壓縮形成錠劑時，藉噴霧潤滑添加潤滑劑。

18. 如申請專利範圍第17項之製造組合物之方法，其中全部成分皆與堤葛洛混合，經過篩以及於打錠前再度混合。

19. 一種製造如申請專利範圍第1或2項之組合物之方法，其中該方法包含：

(i)製備一種5-HT₄部分激動劑如堤葛洛、稀釋劑、崩散劑、滑動劑以及視需要使用之黏結劑之混合物，

(ii)藉滾軋緊壓壓密步驟(i)之預混物，

(iii)研磨步驟(ii)混合物，以及

(iv)藉壓縮形成錠劑。

20. 一種供口服投藥用之固體醫藥組合物，其係由或主要由下列成分所組成：

堤葛洛呈鹼或鹽形式，含量至多10%重量比，

稀釋劑，含量為70至90%重量比，

崩散劑，含量係低於15%重量比，

滑動劑及潤滑劑，

其中該等用量係以組合物總重為基準。

21. 一種供口服投藥用之固體醫藥組合物，其係由或主要由下列成分所組成：

堤葛洛呈鹼或鹽形式，含量至多10%重量比，

稀釋劑，含量為 70 至 90% 重量比，
崩散劑，含量係低於 15% 重量比，
黏結劑、滑動劑及潤滑劑，
其中該等用量係以組合物總重為基準。