



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I670070 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：104119405

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K38/08 (2019.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61P7/12 (2006.01)

(30)優先權：2014/06/16 南韓

10-2014-0073067

(71)申請人：荷蘭商菲林公司 (荷蘭) FERRING B. V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：全紅列 JEON, HONG RYEOL (KR)；權道 KWON, DOW (KR)；李奉相 LEE, BONG SANG (KR)；朴秀俊 PARK, SU JUN (KR)；韓志妍 HAN, JIYEONG (KR)；吉明哲 KIL, MYEONGCHEOL (KR)；金敏順 KIM, MIN SEOP (KR)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

WO 03/094886A2

WO 2007/083323A2

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 24 頁

(54)名稱

經安定化的去氫加壓素

STABILIZED DESMOPRESSIN

(57)摘要

本發明係有關一種含有活性成分及安定劑之醫藥組成物，其中該活性成分係去氫加壓素 (desmopressin) 或其醫藥上可接受鹽類，且其中該安定劑係至少一樹膠(gum)；一種一或多個樹膠用以增加醫藥組成物安定性以對抗變性之用途，該組成物包含作為活性成分之去氫加壓素或其醫藥上可接受鹽類；一種製備含有去氫加壓素或其藥學上可接受鹽類之口崩膜(orally disintegrating film)之方法，以及一種可由此獲得之口崩膜。

The invention is related to a pharmaceutical composition comprising an active ingredient and a stabilizing agent, wherein the active ingredient is desmopressin or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and wherein the stabilizing agent is at least one gum, the use of one or more gums to increase the stability of a pharmaceutical composition comprising desmopressin or a pharmaceutical acceptable salt thereof as an active ingredient against denaturation, a method for preparing an orally disintegrating film comprising desmopressin or a pharmaceutically acceptable salt thereof as well as an orally disintegrating film obtainable thereby

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經安定化的去氨加壓素

STABILIZED DESMOPRESSIN

【技術領域】

發明領域

[0001]本發明係有關醫藥組成物，其包含作為活性成分之去氨加壓素(desmopressin)或其醫藥上可接受鹽類，其中去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類係於醫藥組成物中經安定化、有關安定化組成物之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類之方法、有關製備含有去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類之口崩膜之方法，以及由此而得之口崩膜。

【先前技術】

發明背景

[0002]去氨加壓素為天然抗利尿激素血管加壓素(vasopressin)之合成類似物。

[0003]不同於血管加壓素，去氨加壓素不具有血管加壓劑(vasopressor)活性，但僅具有抗利尿活性。該選擇性抗利尿活性係因其僅結合至V-2受體而非V-1受體之能力。V-2受體為存在於腎臟集尿管之G蛋白偶聯受體，且負責促進水分經由刺激環AMP之產生而再吸收(reabsorption)。去氨加壓素可有效治療各種尿路疾病(urinary disorders)，例如但不侷限於，尿崩症(diabetes insipidus)、失禁

(incontinence)、遺尿症(enuresis)與夜尿症(nocturia)、及凝血系統(coagulative system)功能障礙。特別地，去氨加壓素係適用於異常過於頻繁排尿，特別是夜間多尿症(nocturnal polyuria)(於夜晚排出大量尿液，但白天期間產量正常)，其為原發性夜間遺尿症(於睡眠期間尿液不自主排出)及夜尿症(病患陳述夜晚必須醒來排尿一至多次)之主因。

[0004]現有大多數用於治療夜間遺尿症及夜間多尿症之藥品係伴水服用。因此，持續需要其他醫藥製劑，以治療尿路疾病如夜間遺尿症及夜間多尿症，其可使水分攝取最少。

[0005]製造避免水分攝取之藥劑，如薄膜製備物，需要使用相當高溫之製備方法，特別是在乾燥配方期間，以製成薄膜。這可能出現活性劑去氨加壓素安定性之問題。去氨加壓素(*1-去胺基-8-D-精胺酸血管加壓素*)為含有九個胺基酸之胜肽。胜肽通常傾向變性，亦即當施加外力時、當與化合物如強酸或鹼、濃無機鹽類、或有機溶劑(如酒精或氯仿)接觸時、或當曝露於輻射或熱時，失去其自然狀態結構。因此，去氨加壓素於藥品製備期間及/或之後，易產生不安定性，係因其變性之傾向，特別是由於熱變性。

[0006]因此，目前需要一種去氨加壓素配方，其無須水分攝取，且於加工、分配、儲存、及保存期間相當安定，以及製備其之方法。

【發明內容】**發明概要**

[0007]本發明係提供含有活性成分及安定劑之醫藥組成物，其中活性成分為去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，且其中安定劑為至少一樹膠。

[0008]本發明係進一步提供增加醫藥組成物安定性之一或多個樹膠之用途，該組成物包含作為活性成分之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，以對抗外力施加、或與化合物，例如但不限於，強酸或鹼、濃無機鹽類，或有機溶劑接觸，或曝露於輻射或熱所導致之變性。

[0009]本發明亦提供製備口崩膜之方法，其包含添加至少一樹膠至一溶液中，該溶液包含作為活性成分之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，以及作為唯一溶劑之水；將該溶液塗敷於一支撐體上；以及乾燥所塗敷之溶液，以製備口崩膜。

[0010]最後，本發明係提供一種可由上述方法取得之口崩膜。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】**較佳實施例之詳細說明**

[0011]本發明係提供含有活性成分及安定劑之醫藥組成物，其中活性成分為去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，且其中安定劑為至少一樹膠。

[0012]於一實施例中，去氨加壓素之醫藥上可接受鹽類為去氨加壓素乙酸酯。

[0013]「樹膠」使用於此應理解為親水性材料，其係由雜多醣(heteropolysaccharides)組成，其甚至於低濃度下具有高黏度，且與水結合，以形成黏性溶液或凝膠。樹膠係作為去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類之安定劑。本發明可使用之「樹膠」之非侷限範例為半乳甘露聚醣樹膠(galactomannan gum)(包括阿拉伯膠(acacia gum)、刺槐豆膠(locust bean gum)、塔拉膠(tara gum)、及瓜耳膠(guar gum))、卡拉膠(carrageenan gum)、黃原膠(xanthan gum)、紫雲英樹膠(tragacanth gum)、瓊脂、溫梓種子膠(quince seed gum)、刺梧桐膠(karaya gum)、阿拉伯樹膠(arabic gum)、及結冷膠(gellan gum)。

[0014]於一較佳實施例中，樹膠為黃原膠。

[0015]於一較佳實施例中，組成物實質上不含樹膠以外之額外安定劑。使用於此，術語「實質上不含」意指樹膠以外之額外安定劑含量為10% (w/w)或以下、5% (w/w)或以下、4% (w/w)或以下、3% (w/w)或以下、2% (w/w)或以下、1% (w/w)或以下、0.5% (w/w)或以下，以及更佳地0.1% (w/w)或以下，其係以使用之所有安定劑總重量而定。換言之，該至少一樹膠之構成量係至少90 %、95 %、96 %、97 %、98%、99%、99.5%，或99.9 %，其係以使用之所有安定劑之總重量為基準。

[0016]醫藥組成物可經投予以治療或預防各種泌尿疾

病，如糖尿病尿崩症、失禁、遺尿症與夜尿症，以及凝血系統功能障礙，特別是夜間遺尿症或夜間多尿症。

[0017]據設想，醫藥組成物可提供去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類增加之安定性，以對抗外力施加、或與化合物，例如但不限於，強酸或鹼、濃無機鹽類，或有機溶劑接觸期間，或當曝露於輻射或熱所致之變性。

[0018]據設想，醫藥組成物將提供去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類增加之安定性，以對抗熱變性，特別是於正常條件下之乾燥期間、分配期間、儲存期間，及/或保存期間之抗熱變性，該正常條件於本申請案全文中意指室溫(15-25°C)及60%相對濕度。

[0019]本發明進一步提供一或多個樹膠之用途，係用以增加一包含去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類作為活性成分之醫藥組成物的安定性，以對抗，例如由外力施加、與化合物(例如但不限於，強酸或鹼、濃無機鹽類，或有機溶劑)接觸，或曝露於輻射或熱所致之變性，特別是對抗熱變性，更特別是對抗溫度約80°C下乾燥約30分鐘之期間，或於正常條件下至少六週之分配、儲存及/或保存期間之熱變性。

[0020]本發明進一步提供製備口崩膜之方法，其包含添加至少一樹膠至一溶液中，該溶液包含作為活性成分之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，以及作為唯一溶劑之水；將該溶液塗敷於一支撐體上；以及乾燥所塗敷之溶液，以製備口崩膜。

[0021]用於製備本發明之口溶去氨加壓素膜之溶液含有水作為唯一之溶劑，因而限制有機溶劑之使用，有機溶劑可能殘留於欲投予至病患之藥品中，且可能導致安全問題。

[0022]一般而言，相較於使用有機溶劑，以水作為唯一溶劑，需要長時間於高溫條件下乾燥。針對胜肽如去氨加壓素，此長時間高溫條件可造成組成物安定性劣化，此因變性所致。於本發明中，此問題係藉由添加至少一樹膠而解決，從而於製程中亦避免需要使用(有毒)有機溶劑。

[0023]於本發明中，口崩膜製備液於支撐體上塗敷後，較佳地於溫度100℃或以下、90℃或以下、80℃或以下、較佳地約80℃下乾燥。在乾燥方面，100分鐘或以下、50分鐘或以下、30分鐘或以下、20分鐘或以下，更佳地15分鐘或以下之時間週期經證實適用，以使去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類之安定性劣化最小化。

[0024]於其他實施例中，口崩膜製備液較佳地係經乾燥，其係於溫度100℃或以下約30分鐘、於溫度90℃或以下約30分鐘、於溫度100℃或以下約15分鐘、於溫度90℃或以下約15分鐘、於溫度約80℃下約30分鐘、或於溫度約80℃下約15分鐘，以使去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類之安定性劣化最小化。

[0025]此外，本發明提供由前述方法製備之口崩膜。特別地，本發明提供口崩膜，其包含作為活性成分之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，其中樹膠係作為去氨加壓

素之安定劑。

[0026]於本發明中，口崩膜之厚度可由本領域之普通技術人員控制，但較佳地控制在80 μm 或以下，以最小化乾燥時間且取得薄膜之物理安定性。

[0027]因此，本發明證實，一或多個樹膠之用途係特別有利於增加醫藥組成物之安定性，該醫藥組成物包含作為活性成分之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類。換言之，該一或多個樹膠係作為安定化去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類之安定劑，以對抗由外力施加、與化合物(例如但不限於，強酸或鹼、濃無機鹽類、或有機溶劑)接觸，或曝露於輻射或熱所致之變性。特別地，該一或多個樹膠係作為安定化去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類之安定劑，以對抗熱變性。

[0028]「熱變性」使用於此應理解為去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類於醫藥組成物之製程期間(如乾燥期間)，及於分配、儲存、及保存條件下由於熱而產生變性。因此醫藥組成物經安定化，以於溫度100°C或以下、90°C或以下、80°C或以下乾燥100分鐘或以下、50分鐘或以下、30分鐘或以下、20分鐘或以下、或15分鐘或以下之乾燥期間對抗熱變性。醫藥組成物亦經安定化，以於正常條件下之至少六週、至少四週、至少三週，或至少二週之分配、儲存、及/或保存期間，對抗熱變性。

[0029]於本發明中，可藉由使用小量樹膠，相較於醫藥組成物使用作為如增稠劑之樹膠量而言，而有效地安定

化去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類。去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類與樹膠之重量比之範圍可為10:1至1:50，較佳地5:1至1:30，更佳地3:1至1:10，最佳地1:1至1:2。當使用之樹膠量低於該重量比範圍時，去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類無法有效地經安定化。當使用之樹膠量高於該重量比範圍時，黏度變得過高，難以取得流動性(fluidity)以供多種用途，特別是在製程期間。

[0030]於本發明中，較佳地，醫藥組成物包含約0.1至0.5重量百分比之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，及約0.05至5重量百分比之樹膠。術語「醫藥上可接受鹽類」使用於此意指任何有機或無機加成鹽類，其係無毒且具對病患無害之有效功能，因此肇因於鹽類之副作用不會惡化去氨加壓素之有益功效。舉例而言，欲形成此鹽類，可使用有機酸與無機酸等游離酸，或無毒鹽類。無機酸之範例可包括鹽酸、磷酸、硫酸、硝酸、及酒石酸。有機酸之範例可包括甲磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、三氟乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、延胡索酸、苦杏仁酸(mandelic acid)、丙酸、檸檬酸、乳酸、乙醇酸、葡萄糖酸、半乳糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、葡萄糖醛酸、天冬胺酸、抗壞血酸、碳酸、香草酸，以及氫碘酸。於此之中，較佳係使用乙酸。酸加成鹽類可根據任何常規方法製備，舉例而言，藉由溶解化合物於過量酸之水溶液中，並將所得之鹽類於水互溶性有機溶劑如甲醇、乙醇、丙酮、及乙腈中沈澱出。無毒鹽類之範例可包括硫酸鹽、焦硫酸

鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、氟化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、癸酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、延胡索酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己烷-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、對酞酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、氯苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 β -羥基丁酸鹽、羥基乙酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽，以及杏仁酸鹽(mandelate)。

[0031]本發明之醫藥組成物包含作為活性成分之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，因此，可用於治療或預防需要去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類之藥理學作用之疾病、症狀，以及病症，舉例而言，夜間遺尿症或夜間多尿症。

[0032]術語「治療」使用於此意指可藉由投予醫藥組成物而改進或有利地修正疾病、病症，以及其症狀之任何作用。同時，術語「治療」包括廣義上「預防」之意義，因此術語「預防」意指抑制疾病、病症，以及其症狀或抑制其發生之任何作用。

[0033]本發明之醫藥組成物可進一步包含醫藥上可接

受之載體，其係常規上添加至醫藥組成物。醫藥上可接受載體可包括但不侷限於添加劑，如填充劑、pH調節劑、保護劑、滲芯劑(wicking agents)、稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、乳化劑、非發泡崩解劑、發泡崩解劑、界面活性劑、抗氧化劑、潤濕劑、遮味劑、防腐劑，及/或懸浮劑。視需要，可進一步添加甜味劑、香料、著色劑，及/或印刷色料。

[0034] 當本發明之醫藥組成物係用於治療尿路疾病如夜間遺尿症時，除了去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類以外，可伴隨使用其他藥物，除非其劣化本發明之主體。舉例而言，至少一藥物係選自於非侷限範例，其係由抗利尿激素、托特羅定(tolterodine)、坦洛新(tamsulosine)、阿米弗林(amitriphthaline)組成，且可任意地進一步使用其結合物。

[0035] 本發明之醫藥組成物係配製成口服投藥。口服投藥配方可製成多種形式，如錠劑、薄膜、懸浮液、顆粒劑、凝膠劑、丸劑、酏劑、湯劑、輸液、酹劑(spirit)、流浸膏(fluid extract)、酏劑、浸膏劑(extract)、糖漿劑、粉劑、芳香水劑、及檸檬劑(lemonade)。同時，錠劑可製成多種形式，如口服崩解錠、黏膜黏附錠、分散錠、舌下錠、頰錠、咀嚼錠、配藥錠、多層錠、壓制包衣錠、發泡錠，以及液錠。視需要，各錠劑亦可由本領域之普通技術人員進行各種修飾。更佳地，針對不需水分攝取之投藥，可使用液體形式或口服崩解配方，舉例而言，口服分散

(溶解)配方，如口崩膜、口崩錠、懸浮液、懸浮錠、即釋溶錠、口崩片、舌下錠、粉劑，及/或咀嚼錠。

[0036]考量到數個目的，本發明之醫藥組成物較佳地係配製成口溶膜形式。術語「口溶膜」、「薄膜」、「條」、「口崩膜」於此係互換使用，且應理解為藉由將其置於舌、舌下、口腔，或任何其他黏膜舌下部位而投予。

[0037]本發明之口崩膜係於30秒以內溶解，亦即符合此類型藥品之美國及歐洲之個別標準。

[0038]根據本發明，添加樹膠因而可有效地安定化去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，容許配製成薄膜形式，特別是口崩膜，因而解決水分攝取之需求，且亦容許乾燥薄膜製備液，其中水係作為唯一溶劑。

範例

[0039]本發明係進一步以下列範例說明，其並非以任何形式侷限所揭露之本發明之範疇。

製備例

製備含作為活性成分之去氨加壓素之薄膜配方

[0040]具有增加之抗去氨加壓素變性之安定性之薄膜配方係製備如下：

[0041]樹膠以及賦形劑(如自然界與下列範例中所指出之量)係加入水中，並攪拌溶解與分散，之後使用均質機均質化(Ultra Turrax T-25, IKA, 5000 rpm)。加入去氨加壓素乙酸酯至其中並溶解，之後再次使用同一均質機均質化。所得薄膜-製備液在真空條件下除氣，並塗覆於聚對

酞酸乙二酯 (PET)薄膜上。薄膜乾燥(在下列範例所指出之特定條件下)，以得含去氨加壓素-薄膜製劑，具厚度80 μm 。

分析測試

[0042]用於下列範例之分析測試係基於<去氨加壓素乙酸酯, USP 35>，細節揭示如下：

總不純度(範例1、2、3)與試驗(範例1)

測試溶液-範例1、2、3

[0043]依據製備例製備之薄膜，相當於1 mg之去氨加壓素乙酸酯，係置於10 ml體積反應瓶中。其與所列出用於HPLC條件之動相混合，直至溶液到達10 ml標記線。溶液置於離心管中，之後離心20分鐘。溶液以0.2 μm 濾膜(親水性聚四氟乙烯(PTFE))過濾。完成這些步驟後得測試溶液(0.1 mg/ml)。

賦形劑溶液-範例2、3

[0044]薄膜中用於製備測試溶液之每一賦形劑(HPC、 TiO_2 、樹膠)之量，係置於10 ml體積反應瓶中。所列出用於HPLC條件之動相倒入反應瓶中，直至溶液到達10 ml標記線。溶液置於離心管中，之後離心20分鐘。溶液以0.2 μm 濾膜(親水性PTFE)過濾。完成這些步驟後得賦形劑溶液。此溶液用於辨識源自於賦形劑之尖峰，其可能顯示於層析圖上。這些尖峰必須與活性成分尖峰與源自於變性之不純物尖峰分辨出。

空白組- 範例1、2、3

[0045]單獨之動相係用於作為空白測試溶液，以辨識出其特徵，分辨層析圖上之其他尖峰。

標準溶液-用於檢測分析-範例1

[0046]準確稱出20 mg去氨加壓素乙酸酯，並置於200 ml體積之反應瓶中，其內含有動相。溶液經超音波震盪，之後攪拌溶解(0.1 mg/ml)。

檢測與總不純度之計算

1. 檢測

$$\text{檢測(\%)} = \frac{A_t}{A_s} \times \frac{C_s}{C_t} \times P$$

A_t ：測試樣本溶液中去氨加壓素對應之面積

A_s ：標準樣本溶液中去氨加壓素對應之面積

C_t ：測試樣本溶液中之去氨加壓素濃度

C_s ：標準樣本溶液中之去氨加壓素濃度

P ：去氨加壓素乙酸酯標準物純度 (%)

2. 總不純度

總不純度 = 各不純度之總和

$$\text{各不純度(\%)} = \frac{A_i}{A_t} \times 100$$

A_i ：測試樣本溶液中不純物對應之面積

A_t ：測試樣本溶液中去氨加壓素對應之面積

* 來自空白溶液與賦形劑溶液之尖峰排除於不純物對應之面積計算中。

HPLC條件

- 偵測器：UV (220 nm)
- 管柱：ODS (L1), 250 x 4.6mm, 5 μ m
(Kromasil 100-5-C18, 250 x 4.6 mm)
- 管柱烘箱: 30°C
- 流速: 1.0 ml/min.
- 注射體積: 100 μ l
- 動相

緩衝液*：乙腈 (78 : 22)

- 沖提時間：50 分鐘

* 緩衝溶液: 3.4 g 單鹼基磷酸鉀與2.0 g 1-庚烷磺酸鈉溶於1000 ml水中。pH值依需要以磷酸或氫氧化鈉調整至 4.50 ± 0.05 ，並通過孔徑為0.45 μ m之濾膜。

LOD (範例1、2)

[0047] 0.5 g依據上述製備例製備之薄膜係如下測試:

- 玻璃瓶於105°C腔室中乾燥1小時，之後於乾燥器中冷卻30分鐘(室溫)。
- 稱重來自乾燥器之冷卻玻璃瓶。之後薄膜樣本捲起或折疊，之後立即以直立方式置於玻璃瓶中。具樣本之玻璃瓶精確稱重。
- 具薄膜樣本之玻璃瓶靜置於105°C腔室中4小時。
- 4小時後，玻璃瓶於乾燥器中冷卻30分鐘(室溫)。
- 之後立即稱重冷卻之玻璃瓶。
- 計算LOD值，以薄膜樣本減少之重量除以第一薄膜

樣本之重量。

範例1

決定薄膜乾燥條件

[0048] 薄膜-製備液係以與製備範例所述之相同方法製備，其中各成分與含量列於表1。所得之薄膜-製備液於真空條件下除氣，並塗覆於PET薄膜上。薄膜於不同乾燥條件下乾燥(溫度、移動速度、空氣流速)(請見表2)。

表1

組成物	含量(%)
去氨加壓素乙酸酯	0.25
黃原膠	0.25
二氧化鈦	10.00
羥基丙基纖維素(HPC)	89.50
水	Q.S.

表2

測試編號	乾燥條件		在乾燥機中的滯留時間 (min.)	乾燥室中的區域			
				1	2	3	4
1	速度 (m/min)	溫度 (°C)	10.0	80	80	85	90
	0.8	流速 (RPM)		1000	1200	1400	1700
2	速度 (m/min)	溫度 (°C)	10.0	80	80	85	100
	0.8	流速 (RPM)		1000	1200	1400	1700
3	速度 (m/min)	溫度 (°C)	10.0	80	80	100	100
	0.8	流速 (RPM)		1000	1200	1400	1700
4	速度 (m/min)	溫度 (°C)	13.2	80	80	100	100
	0.6	流速 (RPM)		1000	1200	1400	1700
5	速度 (m/min)	溫度 (°C)	10.0	80	80	100	110
	0.8	流速 (RPM)		1000	1200	1200	1700
6	速度 (m/min)	溫度 (°C)	13.2	80	80	110	110
	0.6	流速 (RPM)		1000	1200	1200	1700
7	速度 (m/min)	溫度 (°C)	13.2	80	80	100	100
	0.6	流速 (RPM)		1200	1400	1600	1700

RPM: 每分鐘旋轉數

[0049] 每一乾燥條件下(表2)之採樣薄膜樣本(300mm X 300mm)係以多層鋁箔包好並密封。6小時後，每一樣本皆進行名為“乾燥損失(LOD)與總不純度”之試驗。試驗(%)決定薄膜乾燥後維持之去氨加壓素量。總不純度(%)決定來自薄膜乾燥後測得之去氨加壓素不純度。乾燥損失(%)為薄膜乾燥後，薄膜中揮發性物質(尤其是水)之測量值。舉例而言，表3中測試樣本1之LOD為8.5 (%)，代表該薄膜之重量損失為8.5%。測試結果列於表3。

表3

測試編號	乾燥機中之滯留時間(分鐘)	最小/最大(°C)	檢測(%)	LOD(%)	總不純度(%)	結果
1	10.0	80/90	99.5	8.5	0.61	良好
2	10.0	80/100	97.8	7.9	0.73	良好
3	10.0	80/100	100.0	8.0	0.77	良好
4	13.2	80/100	102.4	8.1	0.74	良好
5	10.0	80/110	95.6	8.2	0.75	不良
6	13.2	80/110	86.0	6.4	1.04	不良
7	13.2	80/100	99.2	6.9	0.67	良好

[0050] 當所有三個試驗結果符合下列準則時，總結果視為“良好”：檢測：97.0 – 103.0%；LOD不超過(NMT) 10%；總不純度：NMT 1.0%。當測試結果至少一者未符合相關準則，則總結果視為“不良”。

[0051] 測試編號1至4與7滿足三個條件。

[0052] 在測試編號5與6中，LOD值低於10.0%。此外，測試編號6之總不純度(%) 亦未低於1.0% ，但在測試編號

5中低於1.0%。然而，在測試編號5與6中，檢測值落於97.0% 至103.0%範圍外，使得測試編號5與6之總結果皆為“不良”。

[0053] 由上述結果可知，若於最高溫度110℃下乾燥10分鐘或更久，去氨加壓素乙酸酯薄膜無法維持安定性。

範例2

樹膠之安定化效果

[0054] 薄膜係以與製備範例所述之相同方法製備，其中各成分與含量列於表4。薄膜於80℃乾燥30分鐘。

表4

組成 (%)		範例								
		控制組	1	2	3	4	5	6	7	8
去氨加壓素乙酸酯		0.25								
黃原膠		-	0.025	0.050	0.083	0.250	0.500	2.500	7.500	12.500
二氧化鈦		10.0								
羥基丙基纖維素(HPC)		Q.S.								
水		Q.S.								
總和(固體)		至 100.0 %								
溶液黏度		3,000 - 4,000 cp	3,000 - 4,000 cp	3,000 - 4,000 cp	3,000 - 4,000 cp	3,000 - 4,000 cp	3,000 - 4,000 cp	7,000 - 8,000 cp	8,000 - 9,000 cp	> 10,000 cp
乾燥損失(%)		4.9	4.2	5.0	4.3	5.2	4.7	4.5	5.1	5.3
總不純度 (%)	乾燥前	≤ 0.3								
	初始(乾燥後)	≤ 0.7	≤ 0.7	≤ 0.7	≤ 0.6	≤ 0.4	≤ 0.3	≤ 0.3	≤ 0.3	≤ 0.3
	乾燥後2週 (加速條件)	≤ 1.5	≤ 1.0	≤ 0.8	≤ 0.8	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.3	≤ 0.3	≤ 0.3
	乾燥後4週 (加速條件)	≥ 3.0	≤ 1.4	≤ 1.0	≤ 0.9	≤ 0.6	≤ 0.6	≤ 0.4	≤ 0.3	≤ 0.3

[0055] 溶液黏度係使用Brookfield黏度計測量。安定性測量結果以總不純度(%)表示。總不純度(%) 決定在加速

條件下(40±2℃，相對濕度 75±5%)2 – 4週後，測得之去氨加壓素不純物總量。

[0056]LOD值之標準差為±0.5%，在測試群組間無明顯差異。

[0057]結果為，如表4所示，在黃原膠做為安定劑之範例中，在加速儲存與薄膜乾燥後立即測量之條件下，可導致總不純度之明顯降低，與同樣組成物但缺乏任何樹膠者(控制組)相較，其中去氨加壓素乙酸酯比樹膠之總重量比範圍為10:1至1:50。加入非常小量之樹膠(第1至4行)可觀察到的最地安定性增進，發生於重量比為1:1時，其中亦觀察到額外添加樹膠(第5至8行)之安定性增進。

範例3

不同種類樹膠之安定化效果

[0058]薄膜係以與製備例所述之相同方法製備，其中各成分與含量列於表5。薄膜於80℃乾燥30分鐘。

表5

成分		(%)
去氨加壓素乙酸酯		0.25
TiO ₂		10
HPC		89.5
樹膠	黃原膠	0.25
	阿拉伯膠	
	洋菜	
	卡拉膠	
水		至 100
總乾燥重量		100

成分		(%)
去氨加壓素乙酸酯		0.25
TiO ₂		10
HPC		77.26
樹膠	黃原膠	12.49
	阿拉伯膠	
	洋菜	
	卡拉膠	
水		至 100
總乾燥重量		100



[0059]安定性測量結果以總不純度(%)表示(請見表6)。總不純度(%)決定在薄膜乾燥之後(在表6中之“初始”)且在加速條件下($40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相對濕度 $75\pm 5\%$)2 – 4週後，所測得之去氨加壓素不純物總量。

[0060]由表6結果顯示，不管加入何種樹膠，皆顯示出明顯之安定化效果，與不加任何樹膠之組成物（控制組行）相較。其中使用高濃度樹膠(去氨加壓素乙酸酯(API)比樹膠之重量比為1:50)時，顯示出絕佳之安定化效果，不論所使用之樹膠種類。然而，在使用低濃度樹膠時(重量比為1：1)，黃原膠顯示出最佳之安定化效果。

表6

API: 安定劑	控制組	1:1				1:50			
		黃原膠	阿拉伯膠	洋菜	卡拉膠	黃原膠	阿拉伯膠	洋菜	卡拉膠
安定劑	未加入								
乾燥前	≤0.3	≤0.3	≤0.3	≤0.3	≤0.3	≤0.3	≤0.3	≤0.3	≤0.3
初始(乾燥後)	≤0.7	≤0.3	≤0.4	≤0.4	≤0.4	≤0.3	≤0.3	≤0.3	≤0.3
乾燥後2週 (加速條件)	≤2.0	≤0.5	≤0.7	≤1.0	≤0.8	≤0.3	≤0.3	≤0.4	≤0.4
乾燥後4週 (加速條件)	≥3.0	≤0.6	≤2.0	≤2.0	≤2.0	≤0.3	≤0.5	≤0.6	≤0.5

【符號說明】

(無)

發明摘要

I670070

※ 申請案號：104119405

A61K 38/08 (2019.01)

※ 申請日：104年6月16日 ※IPC 分類：

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 7/12 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經安定化的去氨加壓素

STABILIZED DESMOPRESSIN

【中文】

本發明係有關一種含有活性成分及安定劑之醫藥組成物，其中該活性成分係去氨加壓素(desmopressin)或其醫藥上可接受鹽類，且其中該安定劑係至少一樹膠(gum)；一種一或多個樹膠用以增加醫藥組成物安定性以對抗變性之用途，該組成物包含作為活性成分之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類；一種製備含有去氨加壓素或其藥學上可接受鹽類之口崩膜(orally disintegrating film)之方法，以及一種可由此獲得之口崩膜。

【英文】

The invention is related to a pharmaceutical composition comprising an active ingredient and a stabilizing agent, wherein the active ingredient is desmopressin or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and wherein the stabilizing agent is at least one gum, the use of one or more gums to increase the stability of a pharmaceutical composition comprising desmopressin or a pharmaceutical acceptable salt thereof as an active ingredient against denaturation, a method for preparing an orally disintegrating film comprising desmopressin or a pharmaceutically acceptable salt thereof as well as an orally disintegrating film obtainable thereby

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

申請專利範圍

1. 一種含有一活性成分及一安定劑之呈口崩膜形式之醫藥組成物，其中該活性成分係去氨加壓素(desmopressin)或其醫藥上可接受鹽類，其中該安定劑係至少一樹膠(gum)，並且該去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類與樹膠之重量比範圍係3:1至1:10。
2. 如請求項1之醫藥組成物，其用於治療或預防夜間遺尿症 (nocturnal enuresis) 或夜間多尿症 (nocturnal polyuria)。
3. 如請求項1或2之醫藥組成物，其係經安定化以對抗變性 (denaturation)。
4. 如請求項3之醫藥組成物，其係經安定化以對抗熱變性 (heat denaturation)。
5. 如請求項4之醫藥組成物，其係經安定化以於乾燥期間對抗熱變性。
6. 如請求項4之醫藥組成物，其係經安定化以於正常條件下之分配、儲存及/或保存期間對抗熱變性。
7. 如前述請求項1之醫藥組成物，其中該醫藥上可接受鹽類係去氨加壓素乙酸酯。
8. 如前述請求項1之醫藥組成物，其中該樹膠係黃原膠 (xanthan gum)。
9. 如請求項1之醫藥組成物，其中該去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類與樹膠之重量比範圍係1:1至1:2。

第 104119405 號專利申請案申請專利範圍替換本 108.6.3

10. 如請求項1之醫藥組成物，其中該組成物包含約0.1至0.5重量百分比之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，以及約0.05至5重量百分比之樹膠。
11. 如請求項1之醫藥組成物，其中該口崩膜具有80 μm 或更低之一厚度。
12. 一種一或多個樹膠用以增加一呈口崩膜形式之醫藥組成物安定性以對抗變性之用途，該組成物包含作為活性成分之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，其中該去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類與樹膠之重量比範圍係3:1至1:10。
13. 如請求項12之用途，其中該醫藥組成物係經安定化以對抗熱變性。
14. 如請求項13之用途，其中該醫藥組成物係經安定化以於溫度約80°C下乾燥達約30分鐘之期間，或於正常條件下至少六週的分配、儲存及/或保存之期間對抗熱變性。
15. 一種製備如請求項1至11中任一項之醫藥組成物之方法，其包含添加至少一樹膠至一溶液中，該溶液包含作為活性成分之去氨加壓素或其醫藥上可接受鹽類，以及作為唯一溶劑之水；將該溶液塗敷於一支撐體上；以及乾燥所塗敷之溶液，以製備一口崩膜。
16. 如請求項15之方法，其中該乾燥係於100°C或更低之溫度下進行。
17. 如請求項16之方法，其中該乾燥係於溫度約80°C下進行。