

申請日期	86年6月30日
案 號	86109178
類 別	A61K31/38

A4
C4

446561

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	增進前列腺素藥之安定性
	英 文	IMPROVED STABILIZATION OF PROSTAGLANDIN DRUG
二、發明 創作人	姓 名	1. 陳 成 功 2. 蔡 榮 哲 3. 林 惠 英 4. 呂 淑 彬
	國 籍	1. 中華民國、美國 2. 3. 4. 均中華民國
	住、居所	均台北縣汐止鎮康寧街169巷102號
三、申請人	姓 名 (名稱)	財團法人生人生物技術開發中心
	國 籍	中華民國
	住、居所 (事務所)	台北市長興街81號
	代 表 人 姓 名	田 蔚 城

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

本案在向中華民國提出申請前未曾向其他國家提出申請專利。

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(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(1)

發明背景發明領域

本發明關於一種前列腺素藥的固體安定劑型，特別是米索前列醇(Misoprostol, (±) 甲基 7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚醯酯，(±) methyl 7-[3(α)-hydroxy-2-β-(4(RS)-4-hydroxy-4-methyl-trans-1-octen-1-yl)-oxycyclopent-1α-yl]heptanoate) 的固體安定劑型，其係使用氨甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)。

先前技藝

美國專利第3,965,143號揭示化合物(±) 甲基 7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚醯酯，為一種強效的抗胃酸分泌劑。上述化合物又稱為米索前列醇(Misoprostol)，是一種前列腺素E型的藥物。

由於米索前列醇本身的不安定性，造成在藥物配方開發上的困難。本發明提供一種上述抗胃酸分泌劑之安定組合物；特別的是，本發明提供一種使米索前列醇安定性增加的固體劑型及其製造技術。

發明概述

因而，本發明之一目的在於提供一種前列腺素藥的固體安定劑型，其包含有效於安定作用之氨甲基丙烯酸酯共聚物。

本發明之另一目的在於提供一種米索前列醇(Misoprostol, (±) 甲基 7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1 α -基]庚鹽酯)之固體安定劑，其包含氫甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)，以增加安定性並克服上述問題。

本發明之次一目的在於提供一種米索前列醇之固體安定劑，其具有緩慢釋出效果屬長效劑錠。

本發明之又一目的在於提供一種製備前列腺素藥，特別是米索前列醇，之固體安定劑之方法，其係使用有機溶媒脫除法製造。

圖式簡單說明

本發明將以下列圖式進一步說明，其中

圖1表示實例7中米索前列醇(Misoprostol)與Eudragit製得的緩釋均質顆粒之溶離曲線圖；

圖2表示實例10中米索前列醇與Eudragit製得的緩釋米索前列醇長效錠之溶離曲線圖；及

圖3表示市售商品米索前列醇之速效型錠劑之溶離曲線圖。

發明詳述

本發明是屬於一種前列腺素藥的固體安定劑型，其組成包含約1至約1,000倍份的氫甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)，以1份的前列腺素藥計；較佳地，包含約10至約450倍份的氫甲基丙烯酸酯共聚物。本發明中前列腺素藥的固體安定劑型為緩慢釋外型。

前列腺素藥舉例而言為米索前列醇(Misoprostol, (±)甲基7-[3(α)-羥基-2- β -(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-

五、發明說明(3)

1-基)-氧環戊-1 α -基]庚鹽酯，(±) methyl 7-[3(α)-hydroxy-2- β -(4(RS)-4-hydroxy-4-methyl-trans-1-octen-1-yl)-oxycyclopent-1 α -yl]heptanoate)。
就此項技藝所知，米索前列醇具分子量382.5，及4個立體異構物。美國專利第3,965,143號關於米索前列醇，其全文併於此供參考。再者，本發明能夠安定任何可供醫藥用之活性化合物，特別是其性質與米索前列醇相似者。

根據本發明，氨甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)係選自Eudragit RS系列的共聚物(氨甲基丙烯酸酯共聚物，B型，USP)，Eudragit RL系列的共聚物(氨甲基丙烯酸酯共聚物，A型，USP)，及其混合物。而理應瞭解的是，使用於本發明之氨甲基丙烯酸酯共聚物並不僅侷限於Eudragit RS系列的共聚物和Eudragit RL系列的共聚物。

Eudragit RS系列的共聚物為丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、及三甲基氨乙基甲基丙烯酸酯氯化物之三聚物，其中該三者之莫耳數比為1:2:0.1，且其平均分子量約為150,000。而Eudragit RS可含任何莫耳比例的銨基和中性的甲基丙烯酸酯基；較佳地，Eudragit RS含銨基和中性的甲基丙烯酸酯基之莫耳比例為1:40。本發明中Eudragit RS係選自Eudragit RSPM，Eudragit RSPO，Eudragit RS100，Eudragit RS12.5，及其混合物；其中“Eudragit RSPM”代表一般未磨過之Eudragit RS粉狀物，“Eudragit RSPO”代表經研磨過之Eudragit RS細粉，“Eudragit RS100”代表Eudragit RS之顆粒狀物，和“Eudragit RS12.5”代表溶解於有機溶媒之溶液狀產品。

相似地，Eudragit RL系列的共聚物為丙烯酸乙酯、甲基丙烯

五、發明說明(4)

酸甲酯、及三甲基氨乙基甲基丙烯酸酯氯化物之三聚物，其中該三者之莫耳數比為1:2:0.2，且其平均分子量約為150,000。而Eudragit RL可含任何比例的銨基和中性的甲基丙烯酸酯基；較佳地，Eudragit RL含銨基和中性的甲基丙烯酸酯基之莫耳比例為1:20。本發明中Eudragit RL係選自Eudragit RLPM，Eudragit RLPO，Eudragit RL100，Eudragit RL12.5，及其混合物；其中"PM"，"PO"，"100"及"12.5"之定義如上所述。Eudragit RS系列的共聚物與Eudragit RL系列的共聚物以任何比例組成之混合物均可作為本發明之氨甲基丙烯酸酯共聚物。

使用於本發明前列腺素藥的固體安定劑型中之氨甲基丙烯酸酯共聚物，亦可選自Eudragit S(甲基丙烯酸共聚物，B型，USP)，Eudragit L(甲基丙烯酸共聚物，A型，USP)，及其混合物。

Eudragit S為甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯之共聚物，其中該二者之莫耳數比為1:2，且其平均分子量約為135,000。而Eudragit L為甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯之共聚物，其中該二者之莫耳數比為1:1，且其平均分子量約為135,000。Eudragit S與Eudragit L以任何比例組成之混合物亦可作為本發明之氨甲基丙烯酸酯共聚物。

本發明亦提供一種製備前列腺素藥之固體安定劑之方法，其包含下列步驟：

- (1)將前列腺素藥溶於有機溶媒中形成溶液；
- (2)加入氨甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)

至該溶液中形成混合物，攪拌該混合物一段時間；

五、發明說明(5)

(3)揮發去除有機溶媒，並吹乾揮發後之殘餘物而得到固體安定劑；

(4)乾燥固體安定劑；及

(5)磨碎並過篩固體安定劑以得到最終產物。

於本發明中，前列腺素藥舉例而言為米索前列醇(Misoprostol, (±)甲基7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚醯酯，(±)methyl 7-[3(α)-hydroxy-2-β-(4(RS)-4-hydroxy-4-methyl-trans-1-octen-1-yl)-oxycyclopent-1α-yl]heptanoate)。再者，本發明方法能夠安定任何可供醫藥用之活性化合物，特別是其性質與米索前列醇相似者。

使用於本發明方法步驟(1)之有機溶媒可為此項技藝中習知者，且為任何適當使用量。適用於本發明之有機溶媒包含乙醇，譬如乙醇200 proof級、乙醇3A級、乙醇USP級、無水乙醇(GR級)、和其混合物；及二氯甲烷，譬如二氯甲烷AR級；以及乙醇和二氯甲烷以任何比例組成之混合物。本發明中較佳之有機溶媒為無水乙醇(GR級)。

於本發明方法中，用於製備前列腺素藥之固體安定劑之氨甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)為約1至約1,000倍份的氨甲基丙烯酸酯共聚物，以1份的前列腺素藥計；較佳地，包含約10至約450倍份的氨甲基丙烯酸酯共聚物。由本發明方法所得之前列腺素藥的固體安定劑型為緩慢釋出型。

根據本發明之製備方法，所用之氨甲基丙烯酸酯共聚物

五、發明說明(6)

係選自 Eudragit RS 系列的共聚物(氯甲基丙烯酸酯共聚物, B 型, USP), Eudragit RL 系列的共聚物(氯甲基丙烯酸酯共聚物, A 型, USP), 及其混合物。再者, 所用之氯甲基丙烯酸酯共聚物亦可選自 Eudragit S(甲基丙烯酸共聚物, B 型, USP), Eudragit L(甲基丙烯酸共聚物, A 型, USP), 及其混合物。有關 Eudragit RS 系列的共聚物, Eudragit RL 系列的共聚物, Eudragit S 及 Eudragit L 之定義和說明如上所述。

根據本發明, 該混合物於步驟(2)中係攪拌約 1 至 3 小時, 較好是約 2 小時。該攪拌於加蓋下進行。於本發明方法步驟(3)中, 可使用氮氣或其他合適氣體以吹乾殘餘物; 於本方法步驟(4)中, 固體安定劑係於約 40°C 至 50°C 之間的溫度下乾燥約 1 至 3 個小時。

之後, 所得的固體安定劑可貯存於從 -80°C 至 30°C 的條件下, 較好是貯存於從 -27°C 至 +5°C 的溫度, 並以內加矽膠防潮劑的氣密性容器來做使用之前的貯存。

是以, 本發明提供一種製備米索前列醇 (Misoprostol, (±) 甲基 7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚酸酯之固體安定劑之方法, 其包含下列步驟:

- (1) 將米索前列醇溶於有機溶媒中形成溶液;
- (2) 加入氯甲基丙烯酸酯共聚物 (ammonio methacrylate copolymer) 至該溶液中形成混合物, 攪拌該混合物一段時間;
- (3) 揮發去除有機溶媒, 並吹乾揮發後之殘餘物而得到固體安定劑;

五、發明說明(7)

(4) 乾燥固體安定劑；及

(5) 磨碎並過篩固體安定劑以得到最終產物。

利用本發明方法所製得的固體安定劑均質顆粒，可以把它當成一種粉末狀的劑型來直接服用，亦可添加或不添加藥用賦形劑後充填於膠囊來服用，或添加或不添加賦形劑來壓製成藥錠來服用，亦可將上述固體安定劑均質顆粒包覆於含有有效主成份或不含有有效主成份之核粒中製成圓粒來服用，或是直接將上述固體安定劑均質顆粒製成圓粒來服用。

茲以下列實例作進一步之例示，以使本發明所請求者更加具體。此等實施例僅在使技藝人士得以清楚明瞭本發明方法之技術內容，從而得以據以實施之，而非以限定本發明所應獲致之保護範圍。

實例

實例1：

本實例係用於製備一種米索前列醇(Misoprostol, (±)甲基7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚醯酯)之緩釋固體安定劑，其包含米索前列醇與Eudragit RS(氯甲基丙烯酸酯共聚物，B型，USP)以1：150比例製得。

首先將66.7mg的米索前列醇溶解於47ml的無水乙醇中，再將20克的Eudragit RS加入米索前列醇-乙醇溶液中，以形成米索前列醇與Eudragit RS為1：150比例。加蓋攪拌米索前列

五、發明說明(8)

醇-Eudragit-乙醇溶液混合物2小時。然後將乙醇有機溶媒以揮發的方法去除，再用氮氣將殘留物吹乾，所剩下來的固體殘留物(即固體安定劑)再以40°C的溫度乾燥2小時，之後將固體殘留物磨碎並過40號的篩網。所得到的粉末狀固體安定劑均質顆粒必需貯存在氣密性容器中，其不但安定性增加且具有緩釋效果。

實例2：

依照實例1的步驟製造，其中改用40克及60克的Eudragit RS分別加入米索前列醇-乙醇溶液中，以形成米索前列醇與Eudragit RS為1：300比例和1：450比例之緩釋固體安定劑，其具增加之安定且具緩慢釋放效果。

實例3：

依照實例1的步驟製造，其中改用含90%為無水乙醇及10%為二氯甲烷之47ml的有機溶媒，和40克的Eudragit RS，以形成米索前列醇與Eudragit RS為1：300比例之緩釋固體安定劑，其具增加之安定且具緩慢釋放效果。

實例4：

依照實例1的步驟製造，其中改用47ml的二氯甲烷做有機溶媒，和40克的Eudragit RS，以形成米索前列醇與Eudragit RS為1：300比例之緩釋固體安定劑，其具增加之安定且具緩慢釋放效果。

五、發明說明(9)

實例5：

依照實例1的步驟製造，其中改用三種不同量的 Eudragit RS，即 1.33 克、2.67 克及 5.34 克的 Eudragit RS，以形成米索前列醇與 Eudragit RS 分別具 1：10 比例、1：20 比例和 1：40 比例。並且以 40°C 的溫度乾燥固體殘留物(即固體安定劑)2 小時之後，在過篩時使用 100 號的篩網以得到緩釋固體安定劑。並將所得到的細粉末狀固體安定劑均質顆粒，在使用之前，裝入內含矽膠的氣密性容器，以 -27°C 的低溫來貯藏。所得固體安定劑均質顆粒具增加之安定且具緩慢釋放效果。

實例6：

依照實例5的步驟製造，其中改用兩種不同量的 Eudragit RL，即 6.67 克及 60 克的 Eudragit RL 分別加入米索前列醇-乙醇溶液中，以形成米索前列醇與 Eudragit RL 為 1：50 比例和 1：450 比例之緩釋固體安定劑，其具增加之安定且具緩慢釋放效果。

實例7：

依照實例5的步驟製造，其中改用 6.67 克的 Eudragit RS 加入米索前列醇-乙醇溶液中，以形成米索前列醇與 Eudragit RS 為 1：50 比例之緩釋固體安定劑，其具增加之安定且具緩慢釋放效果。

五、發明說明(10)

實例8：

使用在實例7中所製得的安定且具緩釋效果的固體安定劑均質顆粒，其具米索前列醇與Eudragit RS為1：50之比例，混以七種不同之藥用賦形劑，而製得七種不同之均勻粉末狀混合物。

而所使用的藥用賦形劑之種類和混合之比例分別陳述如下：依重量比而言，以1份的固體安定劑均質顆粒分別混以五倍份的Avicel pH102(微晶纖維素，Microcrystalline Cellulose)，Eudragit RS，玉米澱粉(Corn Starch)，或Mannitol。以外，依重量比而言，以五十倍份的固體安定劑均質顆粒分別混以二倍份的滑石粉(Talc)，硬脂酸鎂(Magnesium Stearate)或蓖麻油液(Hydrogenated Castor Oil)。

實例9：

實例7中所製得的安定且具緩釋效果的固體安定劑均質顆粒，其具米索前列醇與Eudragit RS為1：50之比例，使用於製備長效型米索前列醇膠囊。

稱取20.4mg由實例7中所製得的固體安定劑均質顆粒，充填裝入二號膠囊之中而製得。每顆膠囊含400μg的米索前列醇。

實例10：

實例7中所製得的安定且具緩釋效果的固體安定劑均質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(11)

顆粒，其具米索前列醇與 Eudragit RS 為 1 : 50 之比例，使用於製備長效型米索前列醇錠劑。

依照下列錠劑配方中各成份的使用量：20.4mg 由實例 7 中所製得的固體安定劑均質顆粒，167.6mg Avicel pH102 (微晶纖維素)，10.0mg 澱粉甘醇酸鈉 (Sodium Starch Glycolate)，及 2.0mg 蓖麻油液 (Hydrogenated Castor Oil)，製得長效米索前列醇錠片。共 2000 顆的長效米索前列醇錠製得，其中每顆錠片含有 400 microgram 的米索前列醇。

實例 11：

實例 1 至實例 10 所製得的各種樣品，經放置於不同溫度的條件下，進行加速安定性實驗。經過不同的放置時間後，取出各種樣品並以高效率液相層析儀 (H.P.L.C.) 對長效均質顆粒所含的米索前列醇 (Misoprostol) 來進行化學定量分析。安定性分析的結果分別列於表一 (含實例 1-4 之安定性資料)，表二 (含實例 5 及 6 之安定性資料)，表三 (含實例 8 之安定性資料)，表四 (含實例 7，9 及 10 之安定性資料)。

所有的安定性定量分析量使用光譜物理液相層析儀 (Spectra-Physics Liquid Chromatography)，並配以 P2000 型動力電達，AS3000 型自動取樣裝置，UV1000 型紫外光偵測器，IMS1000 型積分儀和 SN4000 型資料處理控制器。而且所使用的紫外光波長為 210nm，記錄圖之移動速度為 0.5 公分 / 每分鐘，分離管柱之種類為 Lichrospher 100，RP-8 型，管柱之長及內徑為 125 × 4mm，移動液相含體積比 45 : 55 的乙腈

五、發明說明(12)

(acetonitrile) 和 pH2.81 的磷酸緩衝液，所使用的流速為 1ml / 每分鐘。

表一 米索前列醇在單獨狀況下，以及各種米索前列醇與 Eudragit 所製得的固體安定劑均質顆粒之化學安定性(以 % 表示有效成份殘留)

貯存溫度	5°C			30°C		50°C		70°C	
貯存時間(週)	0	3	6	3	6	1	3	6	1
米索前列醇單獨狀況下	100	100	94	92.2	82.7	93.9	91.7	64	81.2
實例1(1:150均質顆粒)	100	99.2	99.5	95.8	97.7	97.1	91.4	80.1	89.8
實例2(1:300均質顆粒)	100	99.2	98.6	94.2	95.8	95.6	90.7	81.5	88.5
實例2(1:450均質顆粒)	100	100	100	100	100	100	93	83.3	83
實例3(1:300均質顆粒)	100	100	100	100	100	99.7	95.3	95.8	92.4
實例4(1:300均質顆粒)	100	100	99.7	100	100	99.5	96.1	91.7	85.9

表二 米索前列醇在單獨狀況下，以及各種米索前列醇與 Eudragit 所製得的固體安定劑均質顆粒之化學安定性(以 % 表示有效成份殘留)

貯存溫度	30°C					50°C			70°C	
貯存時間(週)	0	3	6	12	1	3	6	12	1	2
米索前列醇單獨狀況下	100	92.2	82.7	14.4	93.9	91.7	64	10.9	81.2	41.5
實例5(1:10均質顆粒)	100	99.5	102.2	93.0	97.0	97.2	94.8	91.8	—	—
實例5(1:20均質顆粒)	100	99.1	98.1	95.6	102	95.8	95.0	93.7	93.9	88.6
實例5(1:40均質顆粒)	100	98.8	100.4	97.5	100.7	99.7	98.3	96.5	95.0	92.3
實例6(1:50均質顆粒)	100	96.5	94.5	96.6	96.5	97.0	93.0	93.0	94.5	90.5
實例6(1:450均質顆粒)	100	102.9	101.5	97	97.9	95.3	95.2	95.7	97.6	92.3

五、發明說明(13)

表三 實例8中有關米索前列醇固體安定劑均質顆粒與七種藥用賦形劑之混合物之化學安定性(以%表示有效成份殘留)

比例	(均質顆粒：賦形劑=1：5)				(均質顆粒：賦形劑=50：2)		
賦形劑	Avicel	Eudragit	玉米澱粉	Mannitol	滑石粉	硬脂酸鎂	蓖麻油液
	pH102	RS	Corn Starch		Talc	Magnesium Stearate	Hydrogenatch Castor Oil
於 70 °C							
中貯存1星期後	102.6	97.7	100.6	97.3	98.4	99.9	100.0

表四 實例7之1：50比例的米索前列醇緩釋固體安定劑均質顆粒，實例10以1：50比例米索前列醇均質顆粒所製得的米索前列醇長效錠劑，及實例9之米索前列醇長效膠囊之化學安定性(以%表示有效成份殘留)*

貯存相對濕度(RH)與溫度	75%RH+37°C			75%RH+43°C			75%RH+50°C		
貯存時間(月)	1	3	6	1	3	6	1	3	6
米索前列醇-Eudragit緩釋均質顆粒(1：50比例)	95.1	95.9	92.1	96.0	94.7	90.1	93.5	90.7	76
長效米索前列醇錠									
(以1：50比例之緩釋均質顆粒製造)	100.0	96.6	97.3	100.0	96.4	91.6	93.8	89.6	56.8
長效米索前列醇膠囊	97.9	—	95.4	95.3	—	92.2	92.8	—	68.8

*所使用之容器為氣密性PE塑膠瓶內含矽膠防潮劑

五、發明說明(14)

本發明方法中米索前列醇之固體安定劑，及由其製得之米索前列醇長效膠囊和米索前列醇長效錠劑，經放置於不同溫度及不同放置時間後，進行化學安定性實驗。發現本發明能夠提供前列腺素藥固體安定劑型，特別是米索前列醇(Misoprostol, (±) 甲基7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚醯酯之固體安定劑型。再者，根據本發明，填充有米索前列醇固體安定劑型之米索前列醇長效膠囊，和由米索前列醇固體安定劑型壓製製得之米索前列醇長效錠劑，其皆具增加之安定且具緩慢釋放效果。

實例12：

實例7之1：50比例的緩釋固體安定劑均質顆粒之溶離曲線圖，和實例10米索前列醇長效錠之溶離曲線圖，分別在圖1和圖2中顯示其緩慢釋放的速度。各溶離實驗之條件為使用美國藥典之攪棒(paddle)溶離實驗儀及於37°C溫度與75rpm之攪拌速度下進行。而圖1中溶離曲線係溶離實驗於溶媒為0.2%月桂硫酸鈉(SLS, sodium lauryl sulfate)中完成。圖2和圖3中溶離試驗所使用之溶媒分別標示於圖中。

每個取樣點之溶離樣品則以實例11中所述的高效率液態層析儀(HPLC)來進行定量分析。為方便比較，市售商品米索前列醇速效型錠劑之溶劑曲線亦在圖3中顯示其溶離之速度，市售商品米索前列醇速效型錠劑之商品名為Cytotec，每錠含0.2mg米索前列醇。

五、發明說明 (15)

由圖1、圖2和圖3可知，本發明中米索前列醇之固體安定劑確較市售品米索前列醇速效型錠劑具有緩慢釋放效果。因而依據本發明，由米索前列醇固體安定劑型製得之長效膠囊和長效錠劑，一天只需一粒用量。

本發明的特徵和方法，經上述實例說明將更為明顯，現應瞭解的是，任何不脫離本發明精神下所為之修飾或改變，皆屬本發明意圖保護者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱: 增進前列腺素藥之安定性)

本發明是關於一種前列腺素藥的固體安定劑型，此前列腺素藥特別是米索前列醇(Misoprostol, (±)甲基7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚酸酯，(±) methyl 7-[3(α)-hydroxy-2-β-(4(RS)-4-hydroxy-4-methyl-trans-1-octen-1-yl)-oxycyclopent-1α-yl]heptanoate)，其包含氫甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)。而使用於本發明固體安定劑型之氫甲基丙烯酸酯共聚物包含Eudragit RS系列的共聚物，Eudragit RL系列的共聚物，Eudragit S，Eudragit L，及其混合物。

英文發明摘要(發明之名稱: IMPROVED STABILIZATION OF PROSTAGLANDIN DRUG)

(請先閱讀背面之注意事項,再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種前列腺素藥的固體安定醫藥組合物，包含1至1,000倍份的氨甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)，以1份的前列腺素藥計，其中前列腺素藥為米索前列醇(Misoprostol, (±) 甲基 7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚醯酯)。
2. 根據申請專利範圍第1項之固體安定醫藥組合物，包含10至450倍份的氨甲基丙烯酸酯共聚物。
3. 根據申請專利範圍第1項之固體安定醫藥組合物，其為緩慢釋出型。
4. 根據申請專利範圍第1項之固體安定醫藥組合物，其中氨甲基丙烯酸酯共聚物係選自Eudragit RS系列的共聚物(氨甲基丙烯酸酯共聚物，B型，USP)，Eudragit RL系列的共聚物(氨甲基丙烯酸酯共聚物，A型，USP)，及其混合物。
5. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中Eudragit RS係選自Eudragit RSPM，Eudragit RSPO，Eudragit RS100，Eudragit RS12.5，及其混合物。
6. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中Eudragit RS含任何莫耳比例之銨基和甲基丙烯酸酯基
7. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中Eudragit RS含銨基和甲基丙烯酸酯基之莫耳比例為1:40。
8. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中Eudragit RL係選自Eudragit RLPM，Eudragit RLPO，Eudragit RL100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

- ，Eudragit RL12.5，及其混合物。
9. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中 Eudragit RL 含任何莫耳比例之銨基和甲基丙烯酸酯基。
 10. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中 Eudragit RL 含銨基和甲基丙烯酸酯基之莫耳比例為1：20。
 11. 根據申請專利範圍第1項之固體安定醫藥組合物，其中 氨甲基丙烯酸酯共聚物係選自 Eudragit S (甲基丙烯酸共聚物，B型，USP)，Eudragit L (甲基丙烯酸共聚物，A型，USP)，及其混合物。
 12. 一種製備前列腺素藥之固體安定醫藥組合物之方法，其包含下列步驟：
 - (1) 將前列腺素藥溶於有機溶媒中形成溶液，其中前列腺素藥為米索前列醇 (Misoprostol, (±) 甲基 7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚醯酯)；
 - (2) 加入 氨甲基丙烯酸酯共聚物 (ammonio methacrylate copolymer) 至該溶液中形成混合物，攪拌該混合物一段時間；
 - (3) 揮發去除有機溶媒，並吹乾揮發後之殘餘物而得到固體安定醫藥組合物；
 - (4) 乾燥固體安定醫藥組合物；及
 - (5) 磨碎並過篩固體安定醫藥組合物以得到最終產物。
 13. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中有機溶媒係選自乙醇、二氯甲烷、及其混合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

六、申請專利範圍

14. 根據申請專利範圍第13項之方法，其中乙醇係選自乙醇200 proof級、乙醇3A級、乙醇USP級、無水乙醇(GR級)、和其混合物。
15. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中有機溶媒為無水乙醇(GR級)。
16. 根據申請專利範圍第13項之方法，其中二氯甲烷為二氯甲烷AR級。
17. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中添加1至1,000倍份的氯甲基丙烯酸酯共聚物，以1份的前列腺素藥計。
18. 根據申請專利範圍第17項之方法，其中添加10至450倍份的氯甲基丙烯酸酯共聚物。
19. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中氯甲基丙烯酸酯共聚物係選自Eudragit RS系列的共聚物(氯甲基丙烯酸酯共聚物，B型，USP)，Eudragit RL系列的共聚物(氯甲基丙烯酸酯共聚物，A型，USP)，及其混合物。
20. 根據申請專利範圍第19項之方法，其中Eudragit RS係選自Eudragit RSPM，Eudragit RSPO，Eudragit RS100，Eudragit RS12.5，及其混合物。
21. 根據申請專利範圍第19項之方法，其中Eudragit RL係選自Eudragit RLPM，Eudragit RLPO，Eudragit RL100，Eudragit RL12.5，及其混合物。
22. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中氯甲基丙烯酸酯共聚物係選自Eudragit S(甲基丙烯酸共聚物，B型，USP)，Eudragit L(甲基丙烯酸共聚物，A型，USP)，及其混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

物。

23. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該混合物於步驟(2)中係攪拌1至3小時。
24. 根據申請專利範圍第23項之方法，其中該混合物於步驟(2)中係攪拌2小時。
25. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該固體安定劑係於40°C至50°C之間的溫度下乾燥。
26. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該固體安定劑係乾燥1至3個小時。
27. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中所得的固體安定劑係貯存於從-80°C至30°C溫度下，並以氣密性容器來做使用之前的貯存。
28. 根據申請專利範圍第27項之方法，其中所得的固體安定劑係貯存於從-27°C至+5°C溫度下。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

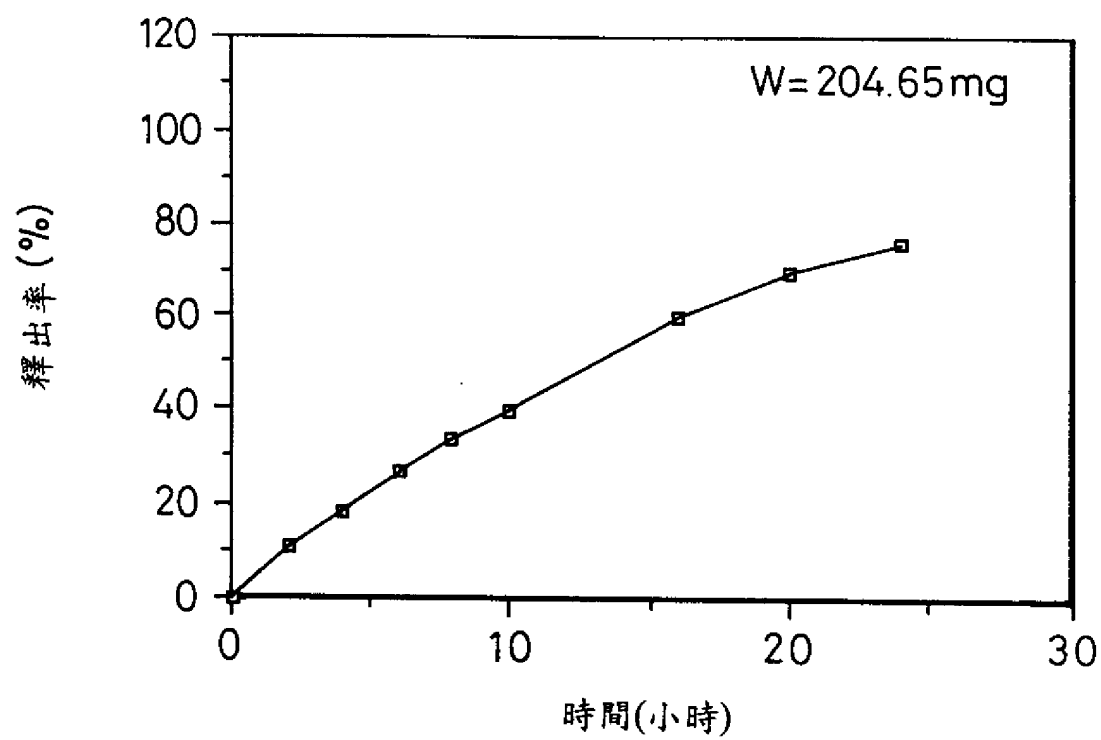


圖 1

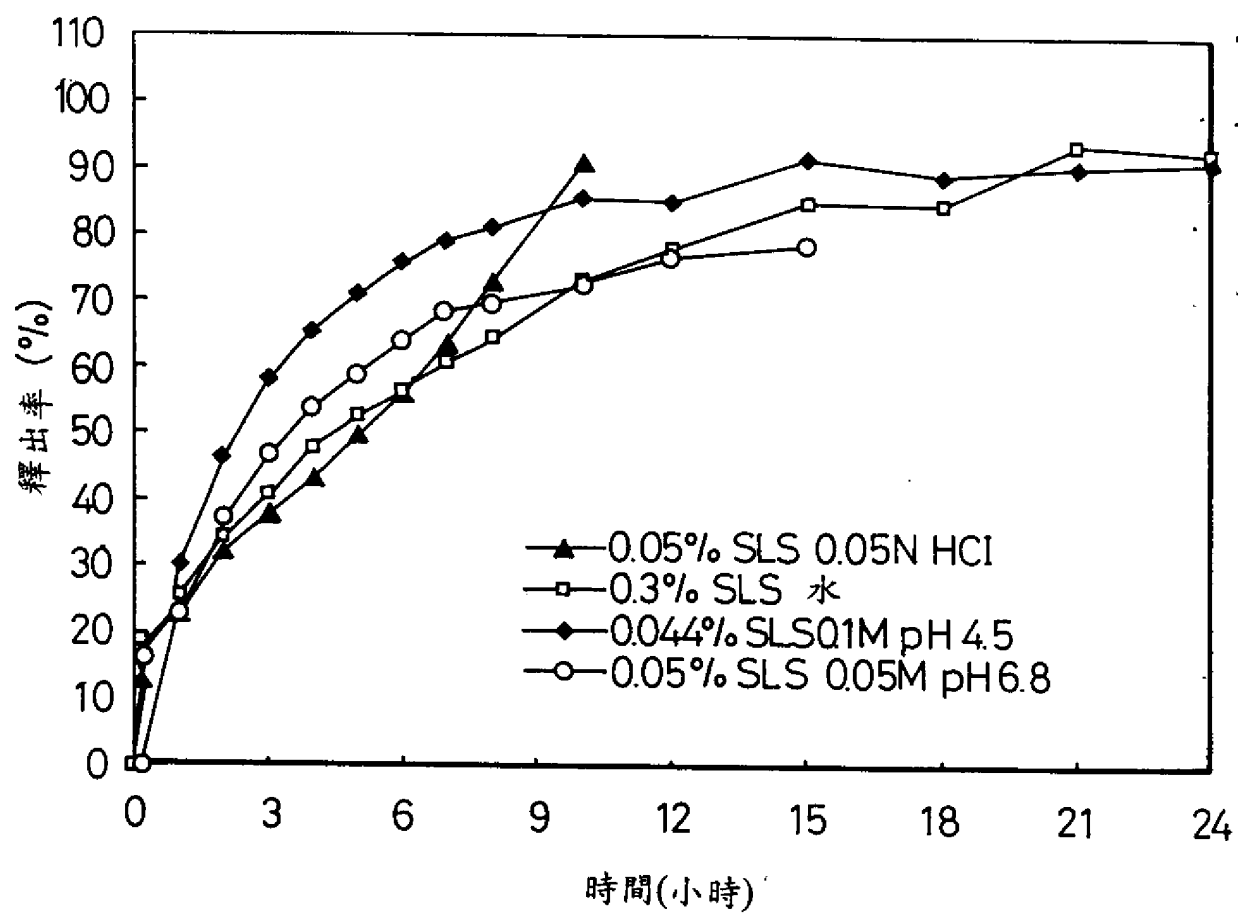


圖 2

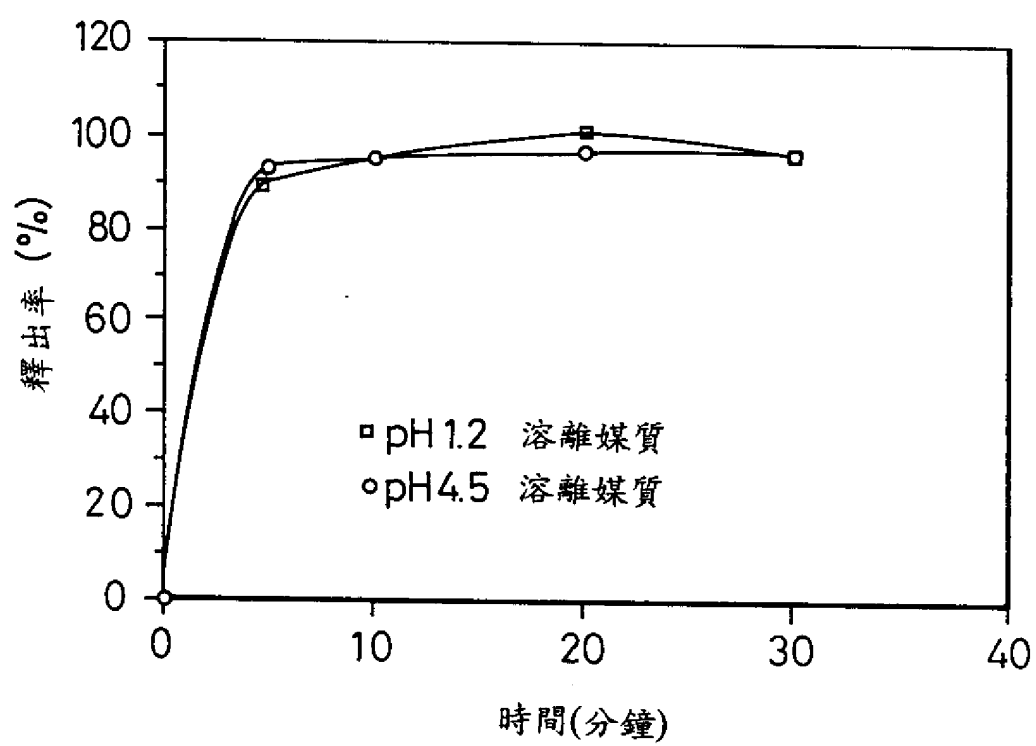


圖 3

五、發明說明 (3)

1-基)-氧環戊-1 α -基]庚鹽酯，(±) methyl 7-[3(α)-hydroxy-2- β -(4(RS)-4-hydroxy-4-methyl-trans-1-octen-1-yl)-oxycyclopent-1 α -yl]heptanoate)。
就此項技藝所知，米索前列醇具分子量382.5，及4個立體異構物。美國專利第3,965,143號關於米索前列醇，其全文併於此供參考。再者，本發明能夠安定任何可供醫藥用之活性化合物，特別是其性質與米索前列醇相似者。

根據本發明，氨甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)係選自Eudragit RS系列的共聚物(氨甲基丙烯酸酯共聚物，B型，USP)，Eudragit RL系列的共聚物(氨甲基丙烯酸酯共聚物，A型，USP)，及其混合物。而理應瞭解的是，使用於本發明之氨甲基丙烯酸酯共聚物並不僅侷限於Eudragit RS系列的共聚物和Eudragit RL系列的共聚物。

Eudragit RS系列的共聚物為丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、及三甲基氨乙基甲基丙烯酸酯氯化物之三聚物，其中該三者之莫耳數比為1:2:0.1，且其平均分子量約為150,000。而Eudragit RS可含任何莫耳比例的胺基和中性的甲基丙烯酸酯基；較佳地，Eudragit RS含胺基和中性的甲基丙烯酸酯基之莫耳比例為1:40。本發明中Eudragit RS係選自Eudragit RSPM，Eudragit RSPO，Eudragit RS100，Eudragit RS12.5，及其混合物；其中“Eudragit RSPM”代表一般未磨過之Eudragit RS粉狀物，“Eudragit RSPO”代表經研磨過之Eudragit RS細粉，“Eudragit RS100”代表Eudragit RS之顆粒狀物，和“Eudragit RS12.5”代表溶解於有機溶媒之溶液狀產品。

相似地，Eudragit RL系列的共聚物為丙烯酸乙酯、甲基丙烯

五、發明說明(4)

酸甲酯、及三甲基氨乙基甲基丙烯酸酯氯化物之三聚物，其中該三者之莫耳數比為1:2:0.2，且其平均分子量約為150,000。而Eudragit RL可含任何比例的銨基和中性的甲基丙烯酸酯基；較佳地，Eudragit RL含銨基和中性的甲基丙烯酸酯基之莫耳比例為1:20。本發明中Eudragit RL係選自Eudragit RLPM，Eudragit RLPO，Eudragit RL100，Eudragit RL12.5，及其混合物；其中"PM"，"PO"，"100"及"12.5"之定義如上所述。Eudragit RS系列的共聚物與Eudragit RL系列的共聚物以任何比例組成之混合物均可作為本發明之氨甲基丙烯酸酯共聚物。

使用於本發明前列腺素藥的固體安定劑型中之氨甲基丙烯酸酯共聚物，亦可選自Eudragit S(甲基丙烯酸共聚物，B型，USP)，Eudragit L(甲基丙烯酸共聚物，A型，USP)，及其混合物。

Eudragit S為甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯之共聚物，其中該二者之莫耳數比為1:2，且其平均分子量約為135,000。而Eudragit L為甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯之共聚物，其中該二者之莫耳數比為1:1，且其平均分子量約為135,000。Eudragit S與Eudragit L以任何比例組成之混合物亦可作為本發明之氨甲基丙烯酸酯共聚物。

本發明亦提供一種製備前列腺素藥之固體安定劑之方法，其包含下列步驟：

- (1)將前列腺素藥溶於有機溶媒中形成溶液；
- (2)加入氨甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)

至該溶液中形成混合物，攪拌該混合物一段時間；

五、發明說明(14)

本發明方法中米索前列醇之固體安定劑，及由其製得之米索前列醇長效膠囊和米索前列醇長效錠劑，經放置於不同溫度及不同放置時間後，進行化學安定性實驗。發現本發明能夠提供前列腺素藥固體安定劑型，特別是米索前列醇(Misoprostol, (±) 甲基7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚醯酯之固體安定劑型。再者，根據本發明，填充有米索前列醇固體安定劑型之米索前列醇長效膠囊，和由米索前列醇固體安定劑型壓製製得之米索前列醇長效錠劑，其皆具增加之安定且具緩慢釋放效果。

實例12：

實例7之1：50比例的緩釋固體安定劑均質顆粒之溶離曲線圖，和實例10米索前列醇長效錠之溶離曲線圖，分別在圖1和圖2中顯示其緩慢釋放的速度。各溶離實驗之條件為使用美國藥典之攪棒(paddle)溶離實驗儀及於37°C溫度與75rpm之攪拌速度下進行。而圖1中溶離曲線係溶離實驗於溶媒為0.2%月桂硫酸鈉(SLS, sodium lauryl sulfate)中完成。圖2和圖3中溶離試驗所使用之溶媒分別標示於圖中。

每個取樣點之溶離樣品則以實例11中所述的高效率液態層析儀(HPLC)來進行定量分析。為方便比較，市售商品米索前列醇速效型錠劑之溶劑曲線亦在圖3中顯示其溶離之速度，市售商品米索前列醇速效型錠劑之商品名為Cytotec，每錠含0.2mg米索前列醇。

六、申請專利範圍

1. 一種前列腺素藥的固體安定醫藥組合物，包含1至1,000倍份的氨甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio methacrylate copolymer)，以1份的前列腺素藥計，其中前列腺素藥為米索前列醇(Misoprostol, (±) 甲基 7-[3(α)-羥基-2-β-(4(RS)-4-羥基-4-甲基-反式-1-辛烯-1-基)-氧環戊-1α-基]庚醯酯)。
2. 根據申請專利範圍第1項之固體安定醫藥組合物，包含10至450倍份的氨甲基丙烯酸酯共聚物。
3. 根據申請專利範圍第1項之固體安定醫藥組合物，其為緩慢釋出型。
4. 根據申請專利範圍第1項之固體安定醫藥組合物，其中氨甲基丙烯酸酯共聚物係選自Eudragit RS系列的共聚物(氨甲基丙烯酸酯共聚物，B型，USP)，Eudragit RL系列的共聚物(氨甲基丙烯酸酯共聚物，A型，USP)，及其混合物。
5. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中Eudragit RS係選自Eudragit RSPM，Eudragit RSPO，Eudragit RS100，Eudragit RS12.5，及其混合物。
6. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中Eudragit RS含任何莫耳比例之銨基和甲基丙烯酸酯基
7. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中Eudragit RS含銨基和甲基丙烯酸酯基之莫耳比例為1:40。
8. 根據申請專利範圍第4項之固體安定醫藥組合物，其中Eudragit RL係選自Eudragit RLPM，Eudragit RLPO，Eudragit RL100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂