

修正
中華民國 84 年 月 日
公告本

專利申請案第84101235號
ROC Patent Appln. No. 84101235
修正之中文說明書第1及2頁 - 附件二
Amended Pages 1 and 2 of the Chinese Specification- Encl. II
(民國 84 年 12 月 19 日 送呈)
(Submitted on December 19, 1995)

申請日期	84. 2. 9
案 號	84101235
類 別	A61K 9/08, 47/30

A4
C4
436296

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新 型	中 文	一種口服液態醫藥組合物
	英 文	An oral liquid pharmaceutical composition
二、發明 人	姓 名	1. 雷葛坦 Graham Stanley LEONARD 2. 柯大衛 David COOPER
	國 籍	英國
	住、居所	1. 英國哈佛郡威廉公園市蒙第區 SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1EY, England 2. 英國哈佛郡威廉公園市蒙第區 SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1EY, England
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商史密斯克萊美占有限公司 SmithKline Beecham p.l.c.
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國米德塞白福德城新水平院 New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, England
	代 表 人 姓 名	羅大為 (David Roberts)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

436296

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

本案已向：

英 國 (地 區) 申請專利，申請日期：西元1994年 案號：9402029.4 ， ☐有 ☒無主張優先權
2月3日

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

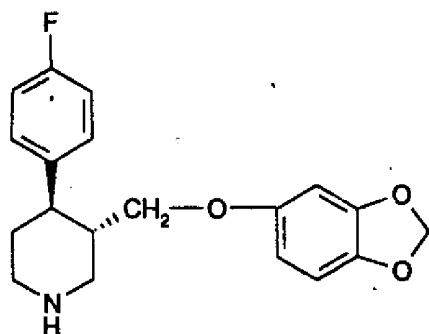
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明相關於一種新穎配方及使用這類配方治療及／或預防某類疾病之用途。

美國專利4,007,196揭示某些化合物具有抗抑鬱劑之活性。此專利中提及的一種特定化合物即為化學式如下被稱之為派洛克汀(paroxetine)者。



此種化合物已被認同可供人類使用且在很多國家被做為抗抑鬱劑而販售。

目前為止，所有的此種化合物均被做成供口服吞服錠劑。

許多醫生表示希望能開一種含派洛克汀的液態口服藥方且有些醫生甚至將傳統的吞服用藥錠予以磨碎，混合上水，製成其私人的口服液態製劑。然而這類製劑有許多的缺點，首先，派洛克汀的味道相當的苦，口服投用時，極易被查覺，第二，這類的液態製劑，其安定性極差，貨架生命僅數天而已。

W0 91/13612揭示使此藥物能持續釋出而使用的一種組合物，是將藥物與離子交換樹脂做成錯合物方式。於此專利申請案中所描述的此種特殊的離子交換樹脂為Amberlite

五、發明說明(2)

IRP-69。

當以Amberlite IRP-69用來錯合派洛克汀時，雖然組合物的氣味可有效地被遮蔽，但相較於吞服用的藥錠，其生物可利用性卻相當的低。

目前發現，Amberlite IRP-88可被用來與派洛克汀形成氣味可被遮蔽，且相較於吞服用的藥錠，其生物可利用性亦可被接受之錯合物。

因此，本發明係提供一種供口服的液態醫藥組合物，其含有派洛克汀-Amberlite IRP-88錯合物。

Amberlite IRP-88是採用Rohm & Haas販售的製藥認可等級品。

此種供口服的液態醫藥組合物的製法為使用傳統方法，例如將派洛克汀與Amberlite IRP-88一起混合於水溶液介質裡。IRP-88與派洛克汀的適當比例為1:1至2:1。較佳的味道遮蔽特性是由2:1比例構成者。

組合物中也可加入其他的藥理可接受的賦形劑，例如增稠劑，有如Keltrol及／或Avicel（特別是Avicel CL 611）；分散劑，有如丙二醇；保濕劑，有如甘油；甜味劑，有如山梨糖醇與糖精鈉；緩衝劑，有如檸檬酸與檸檬酸鈉；防腐劑，有如苯甲酸鈉與對羥基苯甲酸甲酯與乙酯之混合物，人工色素，有如FD&C黃No.6日落黃；香料，有如Givaudan天然橘及／或檸檬；與抑泡劑，有如矽酮抑泡劑。

緩衝劑的量較好使控制得4至6的pH，更好的pH為控制

五、發明說明(3)

至4.5至6.0。

所用的派洛克汀的量被調至使每一劑量單位中均含有具治療有效量的派洛克汀。較好，每單位劑量中含有10至100毫克的派洛克汀（以游離鹽基態物而言）。更佳的是每單位製劑中含有10毫克，20毫克，30毫克，40毫克或50毫克的派洛克汀。以每單位製劑中含有20毫克的派洛克汀者最佳。每單位製劑中的液體體積較好為5至20毫升，最佳為10毫升。

用在配方中的派洛克汀，較好為呈鹽酸半-水合物型式者，其可依美國專利4,721,723中所述之程序製備。

製備派洛克汀的適當方法，包括敘述於美國專利4,009,196, 4,902,801, 4,861,893與5,039,803及PCT/GB 93/00721中者。

已提過，派洛克汀在治療情緒低落方面相當有效，派洛克汀也可能被用在治療混合型焦躁與情緒低落，強迫行為的疾病，恐懼，疼痛，肥胖，老年癡呆症，偏頭痛，貪食癖，厭食症，社會恐懼病及經期前緊張與青春期中引起的情緒低落。

本發明因此也提供一種供治療或預防上述任一種疾病之方法，包括對有需要者投用有療效的或具預防性量的含派洛克汀-Amberlite IRP-88錯合物的液態醫藥組合物。

本發明也提供使用含派洛克汀-Amberlite IRP-88錯合物的液態醫藥組合物，用於製備供治療或預防上述疾病之醫藥品之用途。

五、發明說明(4)

本發明尚提供一種供治療或預防上述任一種疾病之醫藥組合物，包括使用派洛克汀-Amberlite IRP-88錯合物，混合藥理可接受的載劑。

下述實例被用來說明本發明：

實例 1 (1:1) 比例的 Amberlite IRP-88 與派洛克汀。

	毫克/10毫升
派洛克汀鹽酸鹽+	22.8
Amberlite IRP-88 (<63 μ m)	22.8
Keltrol	40.0
丙二醇	350.0
甘油	350.0
山梨糖醇(70%)	4000.0
檸檬酸	15.0
檸檬酸鈉	10.0
苯甲酸鈉	10.0
糖精鈉	5.0
日落黃	0.5
Givaudan天然橘	1.0
Givaudan天然檸檬	2.0
抑泡劑矽酮	20.0
水	至 10.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(5)

實例 2 (2:1) 比例的 Amberlite IRP-88 與派洛克汀。
毫克/10 毫升

派洛克汀鹽酸鹽 (< 180 微米)	22.8
Amberlite IRP-88 (< 200 篩目)	40.0*
Avicel CL 611	300.0
丙二醇	500.0
甘油	500.0
山梨糖醇(70%)	4000.0
檸檬酸(無水物)	15.0
檸檬酸鈉(二水鹽)	10.0
對羥基苯甲酸甲酯	20.0
對羥基苯甲酸甲酯	6.0
糖精鈉	5.0
FD&C 黃 No. 6	0.9
Givaudan 天然橘 74388-74	1.0 mcl
Givaudan 天然檸檬 74940-74	2.0 mcl
抑泡劑矽酮 1510	20.0
水	至 10.0

* 以無水物計算

實例 3

如上述配方，但 Avicel CL 611 的量由 300 毫克改為 40.0 毫克。

實例 4

如上述配方，但係使用 15 毫克的 Keltrol 與 300 毫克的 Avicel CL 611。

五、發明說明(6)

修正
補充88.2.11
年 月 日

專利申請案第 84101235 號
ROC Patent Appln. No. 84101235
補充之試驗資料中文本 - 附件二
Supplemental Test Data in Chinese- Encl. II
(88 年 2 月 11 日 送呈)
(Submitted on February 11, 1999)

派洛克汀/IRP 錯合物之生物可利用性之比較

背景

發展一新藥配劑之重要部分為其口服施用至人體後之生物可利用性(藥劑到達血液的量)的測定,因為藥劑之生物可利用性係藥效的指標,而新藥製劑的品質係藉比較其生物可利用性與等劑量之現存已知之安全且有效的製劑所具之生物可利用性加以評估;近似之生物可利用性將確保兩種製劑近似之臨床表現,因此申請人在健康的自願者身上進行兩項比較性生物可利用性研究,第一項係比較 IRP-69 派洛克汀懸浮液與標準之派洛克汀錠劑,第二項係比較 IRP-88 懸浮液與標準之錠劑;測量血漿中派洛克汀之濃度並進行藥物動力學分析。

結果及結論

Cmax 及 AUC (最高之血漿濃度及血漿濃度-時間曲線下的總面積)業經接受作為界定藥劑之生物可利用性之藥物動力學參數,因此這些比較性研究係以 Cmax 與 AUC 比值(懸浮液:錠劑)表示,比值接近 1.00 則表示懸浮液與錠劑之生物可利用性近似,而比值低於 1.00 則表示懸浮液具有低於錠劑所具之生物可利用性,‘點-估計’係所有參與各項研究之個體之經統計衍生的平均比值。

關於 IRP-88 懸浮液對錠劑之比較,這些平均比值(Cmax 為 1.01 且 AUC 為 1.08)乃極接近 1.00。

但是 IRP-69 懸浮液對錠劑之比較,其比值乃遠低於 1.00 (Cmax 為 0.48 且 AUC 為 0.47)。

此等結果說明了 IRP-88 製劑之明顯優異處。

代理商會認為此種製劑在臨床上等於標準之派洛克汀錠劑,而 IRP-69 製劑則具有不足之生物可利用性而在臨床上不會被認為相等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
年 月 日
補充

436296

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：一種口服液態醫藥組合物)

一種供口服的液態醫藥組合物，其含有派洛克汀-
Amberlite IRP88錯合物。

(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：

An oral liquid pharmaceutical composition

An oral liquid pharmaceutical composition comprising a paroxetine-Amberlite IRP88
complex.

訂

線

六、申請專利範圍

公告本

修正 88.2.11
本 月 日
補充

專利申請案第 84101235 號
ROC Patent Appln. No. 84101235
修正之申請專利範圍中文本 - 附件一
Amended Claims in Chinese- Encl. I

(88 年 2 月 11 日 送呈)
(Submitted on February 11, 1999)

1. 一種口服液態醫藥組合物，包括派洛克汀(paroxetine)-Amberlite IRP-88 錯合物，其中的 IRP-88 相對於派洛克汀的重量比例為 1 : 1 至 2 : 1。
2. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物的方法，此方法包括將派洛克汀與 Amberlite IRP-88 一起於水溶液介質中混合。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其內加有任一種或多種下述物質：增稠劑、分散劑、保濕劑、甜味劑、緩衝劑、防腐劑、人工色素、香味物質與抑泡劑。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之醫藥組合物，其中的緩衝劑使組合物的酸鹼值控制於 pH4 至 6 間。
5. 根據申請專利範圍第 1 或 3 或 4 項之醫藥組合物，其中的派洛克汀呈鹽酸鹽半水合物型式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
中華民國 84 年 12 月 19 日
公告本

專利申請案第84101235號
ROC Patent Appln. No. 84101235
修正之中文說明書第1及2頁 - 附件二
Amended Pages 1 and 2 of the Chinese Specification- Encl. II
(民國 84 年 12 月 19 日 送呈)
(Submitted on December 19, 1995)

申請日期	84. 2. 9
案 號	84101235
類 別	A61K 9/08, 47/30

A4
C4
436296

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型	中 文	一種口服液態醫藥組合物
	英 文	An oral liquid pharmaceutical composition
二、發明 人	姓 名	1. 雷葛坦 Graham Stanley LEONARD 2. 柯大衛 David COOPER
	國 籍	英國
	住、居所	1. 英國哈佛郡威廉公園市蒙第區 SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1EY, England 2. 英國哈佛郡威廉公園市蒙第區 SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1EY, England
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商史密斯克萊美占有限公司 SmithKline Beecham p.l.c.
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國米德塞白福德城新水平院 New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, England
	代 表 人 姓 名	羅大為 (David Roberts)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

修正
補充88.2.11
年 月 日

專利申請案第 84101235 號
ROC Patent Appln. No. 84101235
補充之試驗資料中文本 - 附件二
Supplemental Test Data in Chinese- Encl. II
(88 年 2 月 11 日 送呈)
(Submitted on February 11, 1999)

派洛克汀/IRP 錯合物之生物可利用性之比較

背景

發展一新藥配劑之重要部分為其口服施用至人體後之生物可利用性(藥劑到達血液的量)的測定,因為藥劑之生物可利用性係藥效的指標,而新藥製劑的品質係藉比較其生物可利用性與等劑量之現存已知之安全且有效的製劑所具之生物可利用性加以評估;近似之生物可利用性將確保兩種製劑近似之臨床表現,因此申請人在健康的自願者身上進行兩項比較性生物可利用性研究,第一項係比較 IRP-69 派洛克汀懸浮液與標準之派洛克汀錠劑,第二項係比較 IRP-88 懸浮液與標準之錠劑;測量血漿中派洛克汀之濃度並進行藥物動力學分析。

結果及結論

Cmax 及 AUC (最高之血漿濃度及血漿濃度-時間曲線下的總面積)業經接受作為界定藥劑之生物可利用性之藥物動力學參數,因此這些比較性研究係以 Cmax 與 AUC 比值(懸浮液:錠劑)表示,比值接近 1.00 則表示懸浮液與錠劑之生物可利用性近似,而比值低於 1.00 則表示懸浮液具有低於錠劑所具之生物可利用性,‘點-估計’係所有參與各項研究之個體之經統計衍生的平均比值。

關於 IRP-88 懸浮液對錠劑之比較,這些平均比值(Cmax 為 1.01 且 AUC 為 1.08)乃極接近 1.00。

但是 IRP-69 懸浮液對錠劑之比較,其比值乃遠低於 1.00 (Cmax 為 0.48 且 AUC 為 0.47)。

此等結果說明了 IRP-88 製劑之明顯優異處。

代理商會認為此種製劑在臨床上等於標準之派洛克汀錠劑,而 IRP-69 製劑則具有不足之生物可利用性而在臨床上不會被認為相等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
年 月 日
補充

436296

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：一種口服液態醫藥組合物)

一種供口服的液態醫藥組合物，其含有派洛克汀-
Amberlite IRP88錯合物。

(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：

An oral liquid pharmaceutical composition

An oral liquid pharmaceutical composition comprising a paroxetine-Amberlite IRP88
complex.

訂

線

六、申請專利範圍

公告本

修正 88.2.11
本 月 日
補充

專利申請案第 84101235 號
ROC Patent Appln. No. 84101235
修正之申請專利範圍中文本 - 附件一
Amended Claims in Chinese- Encl. I

(88 年 2 月 11 日 送呈)
(Submitted on February 11, 1999)

1. 一種口服液態醫藥組合物，包括派洛克汀(paroxetine)-Amberlite IRP-88 錯合物，其中的 IRP-88 相對於派洛克汀的重量比例為 1 : 1 至 2 : 1。
2. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物的方法，此方法包括將派洛克汀與 Amberlite IRP-88 一起於水溶液介質中混合。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其內加有任一種或多種下述物質：增稠劑、分散劑、保濕劑、甜味劑、緩衝劑、防腐劑、人工色素、香味物質與抑泡劑。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之醫藥組合物，其中的緩衝劑使組合物的酸鹼值控制於 pH4 至 6 間。
5. 根據申請專利範圍第 1 或 3 或 4 項之醫藥組合物，其中的派洛克汀呈鹽酸鹽半水合物型式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂