



(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 I618547 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：102114911 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/32 (2006.01)* *A61K9/36 (2006.01)*
A61K47/32 (2006.01) *A61K47/36 (2006.01)*

(30)優先權：2012/04/30 歐洲專利局 12166110.2
 2012/04/30 美國 61/640,217

(71)申請人：迪洛特醫藥有限公司(瑞士) TILLOTTS PHARMA AG (CH)
 瑞士

(72)發明人：布拉 岡薩雷茲 羅伯托 卡洛斯(CH)；布塞 湯瑪士 BUSER, THOMAS
 (CH)；古特 費德里克 珍克勞德 (FR)

(74)代理人：洪堯順

(56)參考文獻：
 CN 1233170A CN 101663027A
 US 5422121A

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：61 項 圖式數：16 共 69 頁

(54)名稱

緩釋藥物配方

A DELAYED RELEASE DRUG FORMULATION

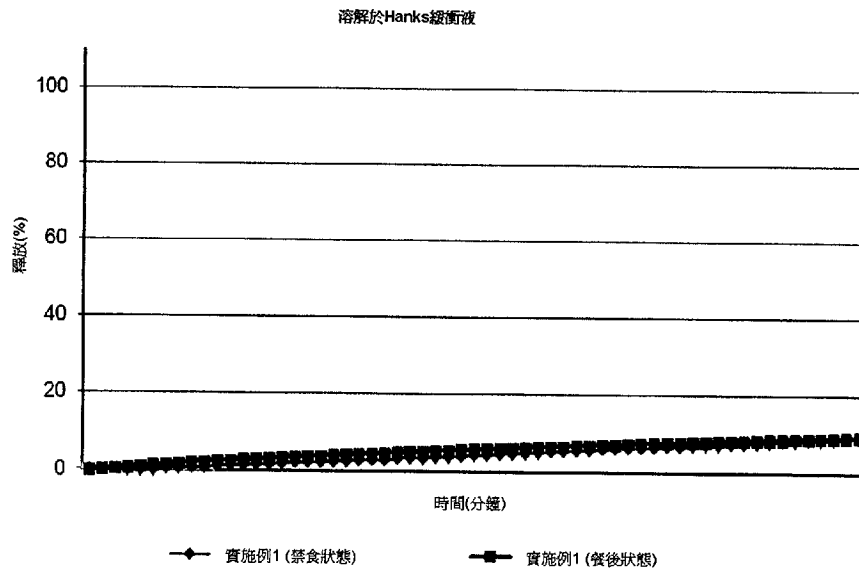
(57)摘要

一種將藥物遞送至結腸的緩釋配方，包含核心及塗覆該核心的塗層。該核心包含藥物且該塗層包含外層及至少一介於核心與外層之間的層，該層係選自於由隔離層及內層所組成的群組。該外層包含容易被結腸內細菌攻擊的第一聚合材料與具有 pH 臨界值 5 或以上的第二聚合材料的混合物。該內層包含可溶於腸液或消化道液的第三聚合材料，該第三聚合材料係選自於由至少部分中性的多羧酸聚合物及非離子型聚合物所組成的群組。在該第三聚合材料為非離子型聚合物的實施例中，該內層包含至少一緩衝劑及鹼。該隔離層包含可溶於腸液或消化道液的非離子型聚合物。該外層係以塗層製物形式直接塗覆於該內層或該隔離層上，該塗層製物係結合在水性介質中的第一聚合材料與在有機介質中的第二聚合材料來形成。本發明配方的優點包括：當其暴露於結腸內時，會加速藥物的釋放，且降低或消除食物及/或酒精對於藥物釋放的影響。

Delayed release of a drug to the colon is achieved from a delayed release formulation comprising a core and a coating for the core. The core comprises a drug and the coating comprises an outer layer and at least one layer between the core and the outer layer selected from the group consisting of an isolation layer and an inner layer. The outer layer comprises a mixture of a first polymeric material which is susceptible to attack by colonic bacteria, and a second polymeric material which has a pH threshold at about pH 5 or above. The inner layer comprises a third polymeric material which is soluble in intestinal fluid or gastrointestinal fluid, said third polymeric material being selected from an at least partially neutralised polycarboxylic acid and a non-ionic polymer. In embodiments in which the third polymeric material is a non-ionic polymer, the inner layer comprises at least one of a buffer agent and a base. The isolation layer comprises a non-ionic

polymer which is soluble in intestinal fluid or gastrointestinal fluid. The outer is applied directly to the inner layer or the isolation layer using a coating preparation formed by combining the first polymeric material in an aqueous medium with a second polymeric material in an organic medium. Advantages of formulations according to the present invention include accelerated release of the drug when exposed to colonic conditions and reduction or elimination of a food and/or alcohol effect on drug release after administration.

指定代表圖：



第 16 圖

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)

緩釋藥物配方/A DELAYED RELEASE DRUG FORMULATION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種緩釋藥物配方，包含含有藥物的核心及緩釋塗層。具體來說，本發明係關於一種將藥物遞送至結腸的緩釋配方。

【先前技術】

【0002】 結腸標的給藥為已習知且超過一百年。通常，所指藥物的標的為小腸，然而，結腸可被利用作為達到局部治療或全身治療的方式。藥物所需的塗層依不同標的位置而有所不同。為了到達結腸，藥物必須通過小腸，因此，便需要一種緩釋塗層，其能夠使藥物於結腸釋放而不會於小腸內釋放。

【0003】 在小腸內釋放的塗層包覆產品通常使用具pH依賴性分解或崩解的聚合物塗層。於胃中低pH值的環境下，聚合物塗層為不可溶。然而，當到達小腸，pH值上升至5或以上，聚合物塗層便分解或崩解。通常使用含有可離子化羧基的塗層。在較高的pH值下，羧基會離子化，使得該種聚合物塗層崩解或分解，此種普遍使用的聚合物包含 Eudragit® L 及 Eudragit® S。

【0004】 已知多種利用確保藥物提早釋放以增進其在小腸內釋放的方法。US2008/0200482 為先前技術文獻之一，其揭露中和部分羧基以降低發生崩解時的pH值。WO2008/135090 揭露一種具有部分中和材料之內層而外層是較低或無中和的錠劑，使得當其通過胃時，於一較早的時間點發生崩解。

【0005】 使藥物在結腸釋放典型地需要另一種手段。結腸易出現一些疾病狀態，包含發炎性腸病、腸躁症、便秘、腹瀉、感染及惡性腫瘤。於

上述情形中，藥物之標的為結腸可使治療達到最大的效果。結腸亦可被利用當作一藥物進入體循環的入口。目前已發展許多遞送藥物至結腸的配方，包括前驅藥物及配方化的劑型，後者較受歡迎因為其概念經證實可應用於其他藥物。

【0006】 結腸內較高菌落的細菌亦被利用於發展遞送藥物至結腸之劑型用途，作為載體材料，天然存在的多醣類為構成多數生長在結腸內細菌所含酶的受質。此些材料能完整通過上消化道部位而於進入結腸時被分解。當前該等材料被研究的包括直鏈澱粉、果膠、甲殼素及甘露糖。

【0007】 直鏈澱粉無法被上消化道裡的酶所分解。然而，其可在結腸內，被超過該 400 種生長於結腸內細菌的半數所製造之 α -直鏈澱粉酶發酵。

【0008】 利用多醣類於此種運用細菌酶遞送藥物至結腸的方法，其一主要的誘因為所使用的材料為食品級別，故使用於人體是安全的。多醣類通常用於作為塗層或與核心材料結合作為基質載體(matrix carrier)，其於進入結腸時被結腸內細菌酶分解，導致所承載之藥物的釋放。此種配方之一運用直鏈澱粉塗層的案例揭露於 EP0343993A(BTG International Limited)。

【0009】 然而，此等天然存在的材料最主要的侷限在於其在水性介質中過度地膨脹導致所承載之藥物於上消化道部位被濾出。為了防止此問題發生，此等天然存在的材料被利用與多種不透水的材料形成混合物。

【0010】 EP0502032A (British Technology Group Ltd) 教示使用外塗層，其包含成膜纖維素或丙烯酸聚合物材料及不定形直鏈澱粉，作為包含有效化合物的錠劑。該使用的聚合物材料係非 pH 依賴性釋放聚合物材料。

【0011】 先前技術文獻 *Journal of Controlled Release (Milojevic et al; 38; (1996); 75-84)* 描述關於結合一系列不可溶聚合物與直鏈澱粉塗層作為控制直鏈澱粉膨脹的研究結果。評估一系列以纖維素及丙烯酸為基礎的共聚物，及市面上可購得之乙基纖維素(Ethocel®)，發現其控制膨脹的效果最佳。使用 pH 依賴性的可溶性塗層 Eudragit® L100 但僅於多層系統 (multi-layer system) 中，包含由直鏈澱粉的內層及其後 Eudragit® L100 的外層所塗覆的生物活性物質(bioactive)。

【0012】 另一以直鏈澱粉為基礎的塗層組合揭露於 WO99/21536A

(BTG International Limited)。該塗層組合包含一混合物，由直鏈澱粉及由一於水不可溶纖維或丙烯酸聚合物材料所組成之於水不可溶非 pH 依賴性成膜聚合物所組成。

【0013】 WO99/25325A (BTG International Limited) 亦揭露一種緩釋塗層，包含直鏈澱粉及乙基纖維素(較佳)或選擇性地不可溶丙烯酸聚合物。該塗層組合亦包括增塑劑，該方法發現製備劑型的特別應用包含於超過 60°C 時不穩定的活性材料，故該組合是於低於此溫度下形成。

【0014】 WO03/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd) 揭露一種特定緩釋塗層，用於具生物活性之潑尼松龍間磺基苯甲酸鈉(prednisolone sodium metasulphobenzoate)，包含玻璃狀直鏈澱粉、乙基纖維素及二酸二丁酯(dibutyl sebacate)。

【0015】 除了不定形的直鏈澱粉，GB2367002 (British Sugar PLC) 揭露另一種使用多醣類的緩釋塗層。實施例包括瓜爾膠、加拉亞膠、黃耆樹膠及三仙膠。這些多醣類的微粒散佈於例如自纖維素衍生物、丙烯酸聚合物或木質素形成之不溶於水形成膜聚合物基質中。

【0016】 WO01/76562A (Tampereen Patenttitoimisto Oy) 揭露一種口服的醫藥配方，含有藥物及幾丁聚醣(從甲殼素而得之多醣體)以控制其釋放。該藥物與幾丁聚醣為機械均勻的粉末混合，係小顆粒狀或選擇性地製成錠劑。粒化作用可與腸溶(enteric)聚合物(如甲基丙烯酸共聚物)進行，或可提供該顆粒多孔的腸溶塗層。

【0017】 WO2004/052339A (Salvona LLC) 揭露一種具 pH 依賴性藥物釋放系統，其為固體非親水性奈米球體的易流動粉末，包含封入 pH 依賴性微球體的藥物。該奈米球體由該藥物與臘材料所組成，該 pH 依賴性微球體由 pH 依賴性聚合物(如：Eudragit[®]聚合物)與水依賴性材料如多醣體所組成。

【0018】 先前技術文獻 European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari et al; 28; March 2006; 307-314) 尤其描述使用某種聚甲基丙烯酸酯聚合物在控制菊糖(inulin)膨脹的研究結果。測試之聚甲基丙烯酸酯聚合物為 Eudragit[®] RS、Eudragit[®] RL、以 1:1 比例混合之 Eudragit[®] RS 與

Eudragit[®] RL、Eudragit[®] FS、及以 1:1 比例混合之 Eudragit[®] RS 與 Eudragit[®] S。

【0019】 US5422121 (Röhm GmbH) 揭露一種口服藥物形式，具有核心，其包含至少一活性成分，封入由在結腸內分解之多醣體及成膜聚合物所組合成的外殼材料。多醣體與成膜聚合物之重量比例為從 1:2 至 5:1，較佳為從 1:1 至 4:1。該核心的內活性成分的早期擴散作用可利用胃抵抗性隔離層來抑制。該文獻尤其以含有由 Eudragit[®] L30D 組成之內隔離層及由 Eudragit[®] L30D 與瓜爾膠組成之外層的錠劑作為實施例。(實施例 2)

【0020】 WO96/36321A 揭露一種口服劑型，其包含含有秘可舒 (bisacodyl) 的核心及腸溶聚合物塗層，該塗層包含至少一內層及外層。該或各內層係為腸溶聚合物，於 pH 從大約 5 至大約 6.3 的水性介質中開始溶解，且該外層係為腸溶聚合物，於 pH 從大約 6.8 至大約 7.2 的水性介質中開始溶解。該單一或複數內層的腸溶聚合物塗層材料係選自於由醋酸鄰苯二甲酸纖維素 (cellulose acetate phthalate)、醋酸苯三甲酸纖維素 (cellulose acetate trimellitate)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素 (hydroxypropyl methylcellulose phthalate)、羥丙基甲基纖維素琥珀酸乙酯 (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate)、聚醋酸乙烯鄰苯二甲酸酯 (polyvinyl acetate phthalate)、比例為 1:1 之聚甲基丙烯酸與甲代丙烯酸甲酯 (poly(methacrylic acid, methyl methacrylate))、比例為 1:1 之聚甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯 (poly(methacrylic acid, ethyl acrylate))、及其適合的混合物所組成的群組。

【0021】 WO2007/122374A 揭露一種遞送藥物至結腸的配方，其中使用 pH 依賴性成膜聚合物材料與多醣體如澱粉的混合物。雖然該配方表現出緩釋效果緊接著相對快速的藥物釋放，若該藥物於結腸內的釋放為更快速，將會更佳。

【發明內容】

【0022】 根據本發明的第一方面，提供一種用於將口服藥物遞送至一個體的結腸的緩釋藥物配方，該配方包含一核心及一塗覆該核心的塗層，該核心包含一藥物且該塗層包含一外層及一內層，其中，該外層包含一由

容易被結腸內細菌攻擊之一第一聚合物與具有一 pH 臨界值 5 或以上之一第二聚合物所組成的混合物，以及其中該內層包含一可溶於腸液或消化道液之一第三聚合物，該第三聚合物係選自於由一至少部分中性的多羧酸聚合物及一非離子聚合物所組成的群組，使得該第三聚合物為一非離子聚合物，該內層包含至少一選自一緩衝劑(buffer agent)和一鹼的添加劑(additive)。

【0023】 關於第一方面的另一情形，該塗層包含外層及至少一介於該核心與該外層的層，該層係選自於由一隔離層及一內層所組成的群組。該隔離層存在時包含一可溶於腸液或消化道液之非離子層。該外層直接塗覆於該內層，或，若無內層存在時，直接塗覆於該隔離層，利用一塗層製物，該塗層製物係結合在一水性介質中之該第一聚合物與在一有機介質中之該第二聚合物而形成。

【0024】 本發明人發現一種具有包含一可溶於腸液或消化道液之聚合物之內層的塗層，例如：一部分或完全中性的多羧酸聚合物，以及一外層，係由一容易被結腸內細菌攻擊之第一聚合物如一多醣體、與一具有 pH 臨界值 5 或以上之一第二聚合物如一與內層同種類之多羧酸聚合物但較該第三聚合物材料為非中性或具較低程度的部分中性所組成之混合物。相較於為結腸定位的釋放而設計的塗層，具有更優越結腸內釋放的特性。由此看來，藉由本發明配方，相較其他結腸釋放配方，藥物於結腸內釋放被加速。本發明人不想被任何特定理論所束縛，本發明人相信，當腸液或消化道液侵蝕該外層，該內層較該外層先開始分解，形成一液體區域於該核心與該外層之間。該液體區域不僅促進外層從內側的分解作用與/或崩解作用，亦軟化並開始破壞該核心，故，當該外層降解時，該核心的藥物釋放更為快速。

【0025】 該第一聚合物較佳包含至少一多醣體，係選自於由澱粉、直鏈澱粉、支鏈澱粉、甲殼素、硫酸軟骨素、環糊精、葡萄聚糖、普路蘭、鹿角菜膠、硬聚葡萄糖、幾丁質、熱凝膠多糖及菌果聚糖所組成的組群。該第一聚合物尤其以澱粉較佳。

【0026】 在較佳的實施例中，該第二聚合物為一陰離子聚合物，

較佳爲一甲基丙烯酸與一甲基丙烯酸甲酯的陰離子聚合物。

【0027】 該第三聚合材料較佳爲一陰離子聚合材料，更佳爲一至少部分中性，甚至完成中性的一甲基丙烯酸與一甲基丙烯酸甲酯共聚物。

【0028】 在一較佳實施例中，該第二聚合材料爲，於中和反應前，與該第三聚合材料相同的一甲基丙烯酸與一甲基丙烯酸甲酯共聚物。

【0029】 在一特別有利的實施例中，本發明係關於一緩釋藥物配方，包含一核心及一塗覆該核心的塗層；且該核心包含一藥物且該塗層包含一外層及一內層，其中該外層係由澱粉及一甲基丙烯酸與一含 1 至 4 個碳原子甲基丙烯酸甲酯之共聚物所組成的混合物；且該內層包含一完全中性的甲基丙烯酸與含 1 至 4 個碳原子甲基丙烯酸甲酯之共聚物。

【0030】 一些材料，如：直鏈澱粉，容易被結腸內細菌攻擊，當暴露在水性液體，如：消化道液時，會膨脹。此種膨脹是不良的因爲會導致典型的早期藥物釋放。該膨脹透過加引入一具有 pH 臨界值 5 或以上之 pH 依賴性材料而得到控制。

【0031】 本發明進一步的技術優勢(相較於，例如：WO01/76562A 所揭露之配方)，係爲實質上在一段延長的時間裡沒有藥物釋放(其係爲當塗層未受損傷且開始分解/崩解)，接著該藥物的釋放相對快速。相對於均相錠劑(homogeneous tablet)，藥物釋放曲線從一開始即平緩，而非先延遲然後脈衝式(pulsatile)的釋放。

【0032】 本發明更進一步的技術優勢相較於 WO2007/122374A，係爲當配方暴露於結腸環境的條件時加速釋放藥物。

第一聚合材料

【0033】 該第一聚合材料通常包含一多醣體，較佳爲含有複數個葡萄糖單元，例如：聚葡萄糖苷。在一較佳的實施例中，該多醣體爲至少一多醣體，係選自於由澱粉、直鏈澱粉、支鏈澱粉、甲殼素、硫酸軟骨素、環糊精、葡萄聚糖、普路蘭、鹿角菜膠、硬聚葡萄糖、幾丁質、熱凝膠多糖及菌果聚醣所組成的群組。該多醣體更佳爲澱粉、直鏈澱粉或支鏈澱粉，最佳爲澱粉。

【0034】 該技術領域中具有通常知識者能夠利用包括部分一般知識的技術來判斷一聚合材料是否容易受到結腸內結菌的攻擊。例如：將預定量的一指定物質暴露至一試樣，該試樣包含從結腸中發現的細菌的酵素，然後測量該指定物質之重量隨著時間的變化。

【0035】 該多醣體較佳為澱粉。澱粉通常提取自自然來源例如：穀類、豆類和塊莖類。本發明使用之適宜的澱粉是典型的食品級澱粉，包括米類澱粉、小麥澱粉、玉蜀黍 (或玉米)澱粉、豆類澱粉、馬鈴薯澱粉、甜薯澱粉、樹薯澱粉、高粱澱粉、西穀米澱粉、葛粉澱粉。玉米澱粉的使用將例示如下。

【0036】 澱粉通常為一兩種多醣體的混合，稱直鏈澱粉與支鏈澱粉。不同的澱粉中此兩種多醣體的比例可能不同。大部分天然的(未經改良的)玉米粉中含有大約 20 wt%至大約 30 wt%的直鏈澱粉，而其餘部分至少實質上是由支鏈澱粉組成。在本發明中適用的澱粉典型地含有至少 0.1 wt%，例如至少 10 %或 15 %，較佳為至少 35 wt%的直鏈澱粉。

【0037】 “高直鏈澱粉含量”的澱粉，例如：含有至少 50 wt%直鏈澱粉的澱粉，為適宜的。特別適宜的澱粉中直鏈澱粉的含量從大約 55wt%至大約 75 wt%，例如：大約 60 wt%或大約 70 wt%直鏈澱粉。特別是含有大約 50 wt%至大約 60 wt%直鏈澱粉的澱粉亦為適宜的。

【0038】 本發明適用的澱粉中，支鏈澱粉的含量可達到 100%，更典型的支鏈澱粉含量從 0.1 wt%至大約 99.9 wt%。”低直鏈澱粉含量”的澱粉，例如：含有不超過 50% wt 直鏈澱粉及至少 50 wt%支鏈澱粉的澱粉(例如：達到 75 wt%支鏈澱粉及甚至達到如 99 wt%支鏈澱粉一樣，仍為適宜的。)該澱粉可為，例如：未經改良的糯玉米澱粉。此種澱粉典型地包含大約 100%的支鏈澱粉。

【0039】 較佳的澱粉含有不超過 50 wt%支鏈澱粉。如上方所指出，特別適宜的澱粉為“高直鏈澱粉含量”的澱粉，係含有從大約 25 wt%至大約 45 wt%支鏈澱粉，例如：大約 30 wt%或大約 40 wt%支鏈澱粉。特別是含有從大約 40 wt%至大約 50 wt%支鏈澱粉的澱粉亦為適宜的。

【0040】 該技術領域中具有通常知識勢能夠判定任何指定澱粉中直

鏈澱粉和支鏈澱粉的相對比例。例如：可利用近生外光譜(“NIR”)藉由採用實驗室製造的已知含量的兩種成分的混合物得到的校準曲線，可以判定澱粉中直鏈澱粉和支鏈澱粉的比例。此外，澱粉可被澱粉葡萄糖苷酵素(amyloglucosidase)水解成葡萄糖。一系列藉由酵素催化進行的磷酸化反應和氧化反應的結果是形成還原態的菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(“NADPH”)。形成的 NADPH 的量與最初的葡萄糖含量具有化學計量比。此程序適宜的簡易檢測包(test kits)為現成的(例如：R-Biopharm GmbH，德國)。另一種可用的方法包括使塗層被細菌酵素，例如： α -直鏈澱粉酶消化，進而產生短鏈脂肪酸(“SCFA”)，該短鏈脂肪酸係能夠藉由使用毛細管柱之氣相/液相層析儀來進行定量。

【0041】 雖然亦可在本發明中使用不定形直鏈澱粉，但較佳的澱粉含有玻璃狀直鏈澱粉。

【0042】 較佳的澱粉為“現成的(off-the-shelf)”澱粉，例如：在本發明中，使用不需要在使用前預先進行加工處理之澱粉。特別適宜的“高直鏈澱粉含量”澱粉的例子包括有 Hylon™ VII (National Starch，德國)，Eurylon™ 6 (或 VI) 或 Amylo NI-460 或 Amylo N-400 (Roquette，Lestrem，法國)，或 Amylogel 03003 (Cargill，Minneapolis，美國)，上述所有澱粉都是含有從大約 50wt%至 75wt%直鏈澱粉的玉米澱粉的例子。

第二聚合材料

【0043】 本發明包括使用一第二聚合材料，該第二聚合材料以一 pH 依賴性的方式溶解。該第二材料為一對 pH 值敏感的成膜聚合物，例如：具有一“pH 臨界值”，係為在該 pH 值之下時不溶於水性介質，而在與該 pH 值相同或之上時溶於水性介質。故，周圍介質的 pH 值觸發第二聚合材料的溶解作用，且在低於該 pH 臨界值之下時，無(或實質上無)第二聚合材料溶解。當周遭介質達到(或超過)該 pH 臨界值時，該第二聚合材料變得可溶。

【0044】 在本發明說明書中，“不可溶”一詞係用於表示：在一指定 pH 值，1 公克的一聚合材料需要超過 10,000 毫升的溶劑或“周遭介質”使其溶解。另外，“可溶”一詞係用於表示：在一指定 pH 值，1 公克的一聚

合材料需要少於 10,000 毫升，較佳為少於 5,000 毫升，更佳為少於 1,000 毫升，甚至更佳為少於 100 毫升或 10 毫升的溶劑或周遭介質使其溶解。

【0045】 “周遭介質”一詞，本發明人意指胃液或腸液，或一種水性溶液設計以重現體外的胃液或腸液。

【0046】 正常胃液之 pH 值通常在 pH 1 至 3 的範圍中。該第二聚合材料於 pH 值低於 5 時不可溶且於 pH 值大約為或高於 5 時可溶，故，該第二聚合材料通常可溶於胃液。此一種材料可被稱為胃抗性材料或“腸溶”材料。

【0047】 該第二聚合材料具有 pH 臨界值 5 或以上，例如：大約為 pH 5.5 或以上，較佳為 pH 6 或以上，更佳為 pH 6.5 或以上。該第二聚合材料典型地具有 pH 臨界值不超過大約 pH 8，例如：為不超過大約 pH 7.5 且較佳為不超過大約 pH 7.2。該第二聚合材料較佳為具有一在腸液內 pH 值範圍的 pH 臨界值。腸液的 pH 值可能因人而異，但就健康的人而且，通常在十二指腸內為從大約 pH 5 至 6，在空腸內為從大約 6 至 8，在迴腸內為從大約 7 至 8，而在結腸內為從大約 6 至 8。該第二聚合物材料較佳為具有 pH 臨界值大約為 6.5，例如：在低於 pH 6.5 不可溶而在大約或高於 pH 6.5 可溶；且更佳為具有 pH 臨界值大約為 7，例如：在低於 pH 7 不可溶而在大約或高於 pH 7 可溶。

【0048】 使材料變為可溶的 pH 界值可以藉由簡單的滴定技術來判定，對於該領域中具有通常知識者而言，該定技術是一般知識。

【0049】 該第二聚合材料係一種典型的成膜聚合物，例如丙烯酸酯聚合物、纖維素聚合物或以聚乙烯為主的聚合物。適宜的纖維素聚合物的例子包括醋酸酞酸纖維素(CAP)、醋酸苯三甲酸纖維素(CAT)、以及醋酸琥珀酸羥丙甲基纖維素(hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, HPMC-AS)。適宜的以聚乙烯為主的聚合物的例子包括酞酸乙酸聚乙烯(PVAP)。

【0050】 該第二聚合物材料較佳為“陰離子”聚合材料，例如：具有在水性基質離子化形成陰離子的聚合材料(如下)，更佳為甲基丙烯酸及含 1 至 4 個碳原子甲基丙烯酸甲酯的共聚物，例如：甲基丙烯酸及含 1 至 4 個

碳原子甲基丙烯酸甲酯的共聚物。此種聚合物已知為聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物。此種共聚物適宜的例子通常是陰離子且不能持續釋放甲基丙烯酸甲酯。這些共聚物中的羧酸官能基和甲酯官能基的比例(“酸:酯比”)決定該共聚物在何 pH 值下可溶。該酸:酯比可以從大約 2:1 至大約 1:3，例如：大約 1:1 或，較佳為大約 1:2。較佳的陰離子型共聚物的分子量(“MW”)通常為大約 120,000 至 150,000 g/mol，較佳為大約 125,000 g/mol 或大約 135,000 g/mol。

【0051】 較佳的陰離子聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物具有分子量大約 125,000 g/mol。此種聚合物適宜的例子具有酸:酯比大約 1:1，及 pH 臨界值大約 pH6，或具有酸:酯比大約 1:2，及 pH 臨界值大約 pH7。

【0052】 特定的陰離子聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物的例子具有分子量大約 125,000 g/mol，酸:酯比大約 1:1，及 pH 臨界值大約 pH6 為 Eudragit[®] L。此聚合物可購得的形式為粉末(Eudragit[®] L 100)，或為有機溶液(12.5%) (Eudragit[®] L 12.5)。

【0053】 特定的陰離子聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物的例子具有分子量大約 125,000 g/mol，酸:酯比大約 1:2，及 pH 臨界值大約 pH7 為 Eudragit[®] S。此聚合物可購得的形式為粉末(Eudragit[®] S 100) 或為有機溶液(12.5%) (Eudragit[®] S 12.5)。

【0054】 該第二聚合材料可為甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯共聚物。較佳的聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物具有分子量從大約 300,000 至 350,000 g/mol，例如：大約 320,000 g/mol。此種共聚物適宜的例子具有酸:酯比大約 1:1，及 pH 臨界值大約 pH 5.5。

【0055】 特定的陰離子聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物的例子可以粉末形式購得，係為 Eudragit[®] L 100-55，或水性分散劑(30%)形式，係為 Eudragit[®] L 30 D- 55。

【0056】 該第二聚合材料可為丙烯酸甲酯，甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸的共聚物。較佳係聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物具有分子量從大約 250,000 至大約 300,000 g/mol，例如：大約 280,000 g/mol。此種共聚物適宜的例子具有丙烯酸甲酯：甲基丙烯酸甲酯：甲基丙烯酸比例為大

約 7 : 3 : 1，藉以提供酸：酯比大約 1 : 10 及 pH 臨界值大約為 pH7。

【0057】 特定的陰離子聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物的例子可以水性分散劑(30%)形式購得，係為 Eudragit® FS 30 D。

【0058】 該 Eudragit® 聚合物係由德國公司 Evonik GmbH, Darmstadt 製造及/或販賣。

【0059】 視情況而定，可使用成膜聚合材料之混合。舉例來說，該第二聚合材料可為至少兩種具有 pH 臨界值大約 pH5 或以上不同聚合物之混合。較佳地，該混合物中的聚合物為不同的聚甲基丙烯酸甲酯聚合物。在實施例中，該第二聚合材料為兩種具有 pH 臨界值大約 pH5 或以上不同聚合物之混合，該混合中的聚合物可以聚合物重量比例從大約 1 : 99 至大約 99 : 1 存在，例如：從大約 10 : 90 至大約 90 : 10，或從 25 : 75 至大約 75 : 25，或從大約 40 : 60 至大約 60 : 40，舉例來說大約 50 : 50。

【0060】 適宜的混合物的例子可包括一混合物，例如：1 : 1 之 Eudragit® L 與 Eudragit® S 混合物。更進一步的例子可包括一混合，例如：50 : 50 之 Eudragit S 與 Eudragit FS 混合。

【0061】 為避免疑慮，文中形成該第二聚合材料之聚合物的混合物或混合，該“混合物(mixture)”與“混合(blend)”用詞於此係可交替使用。

【0062】 然而，單獨使用特別的成膜聚合材料，例如：聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物為較佳。Eudragit® S 作為第二聚合材料單獨使用更佳。

外層

【0063】 該第一聚合材料與該第二聚合材料之比例典型地為至少 1 : 99，例如：至少 10 : 90，且更佳為至少 25 : 75。該比例典型地不超過 99 : 1，例如：不超過 75 : 25，且更佳為不超過 60 : 40。在一些實施例中，該比例可為不超過 35 : 65。在一些較佳的實施例中，該比例為從 10 : 90 至 75 : 25，例如：從 10 : 90 至 60 : 40，且較佳為從 25 : 75 至 60 : 40。在一些特別地較佳實施例中，該比例為從 15 : 85 至 35 : 65，例如：從 25 : 75 至 35 : 65，且較佳為大約 30 : 70。在另一些特別地較佳實施例中，該比例

為從 40 : 60 至大約 60 : 40，例如：大約 50 : 50。

【0064】 該第一聚合材料與第二聚合材料的混合物較佳為實質上均相混合物。

【0065】 視需要，傳統的賦形劑，例如選自形成膜的增塑劑(例如：檸檬酸三乙酯)，防黏劑(例如：甘油單硬脂酸酯，GMS)，以及界面活性劑(例如：聚山梨醇酯 80)可包括在以外塗層製物的最終組成物中占到總重量的 30%。

【0066】 該核心之外層的厚度典型的係從大約 10 μm 至大約 150 μm 。然而，特定的塗層的厚度將依該塗層的組成物而定。例如：塗層厚度與塗層中之多醣體的含量成正比。故，在一些實施例中，塗層包含比例大約為 30 : 70 的高直鏈澱粉含量之澱粉和 Eudragit™ S，該塗層厚度可為從大約 70 μm 至大約 130 μm ，較佳為從大約 90 μm 至大約 110 μm 。給定的塗層組成物的厚度(以 μm 為單位)是與核心的尺寸無關的。

【0067】 該外塗層與核心的大小並不相關，但典型地等同於從大約 2 mg/cm^2 至大約 10 mg/cm^2 ，較佳為從大約 2 mg/cm^2 至大約 8 mg/cm^2 ，以及最佳為從大約 4 mg/cm^2 至大約 8 mg/cm^2 ，以該第二聚合材料的乾燥重量為基礎，係為具有從大約 $5 \times 10^{-4} \text{ m}$ 至 25 mm 的核心。

第三聚合材料

【0068】 本發明的配方同時具有一內層，其位於該核心與該外層之間。該內層包含一第二聚合材料，其可為不可溶於胃液且可溶於腸液，但較佳為同時可溶於胃液及腸液(於此稱之為胃腸液)。

【0069】 關於“胃液”一詞，本發明人意指該存在於一哺乳類動物，特別是人類，胃中的水性液體。該液體含有至多大約 0.1N 氯化氫與充足數量的氯化鉀及氯化鈉，該液體透過活化消化酵素及將攝入的蛋白質變性，在消化上扮演重要的角色。胃酸由胃壁內層的細胞分泌，其他細胞分泌碳酸氫鹽作為緩衝劑防止該胃液過酸。

【0070】 關於“腸液”一詞，本發明人意指該存在於哺乳類動物，特別是人類，腸內腔內的液體。腸液係淡黃色的水性液體由腸內壁上的腺體所

分泌。腸液包括在小腸內的液體，例如：在十二指腸內的液體(或“十二指腸液”)、在空腸內的液體(或“空腸液”)、及迴腸內的液體(或“迴腸液”)、及在大腸內的液體，例如：“結腸液”。

【0071】 該技術領域中具有通常知識者可輕易的判斷聚合物為可溶於胃液及/或腸液。若聚合物可溶於水(或水性溶液)，例如：pH 從 1 至 3 的緩衝溶液，則該聚合物典型地可溶於胃液。同樣地，若聚合物可溶於水(或水性溶液)，例如：pH 從 5 至 8 的緩衝溶液，則該聚合物典型地可溶於腸液。然而，胃液及腸液的組成為已知且可被以體外(in vitro)的方式複製。若聚合物可溶於體外的人工胃液或腸液，則該聚合物典型地可相應地溶於體內的胃液或腸液。

【0072】 任何藥學上可接受之成膜聚合物，原則上適宜使用作為該第三聚合材料。該可溶於水聚合物的溶解度可能為 pH 依賴性，例如：該第三聚合材料可為具有 pH 臨界值之 pH 依賴性聚合物。在該些實施例中，該第三聚合材料的 pH 臨界值低於該第二聚合材料，典型地為至少低於該第二聚合材料的 pH 臨界值 0.5 個 pH 值單位，較佳為低於該第二聚合材料的 pH 臨界值從 0.5 至 3.5 個 pH 值單位。該第三聚合材料的 pH 臨界值典型地係從大約 pH4.5 至大約 pH7.5。

【0073】 該第三聚合材料可為可溶於至少一種液體，係選自於：胃液、十二指腸液、空腸液及迴腸液。然而，在較佳的實施例中，該第三聚合材料在水中的溶解度為非 pH 依賴性；至少非在腸的 pH 值範圍內。在較佳的實施例中，該第三聚合材料於胃及腸內任一點為可溶，例如：在胃腸液中。

【0074】 適宜作為第三聚合材料使用的聚合物較佳為含有於水性基質中離子化而形成陰離子的基團。該等聚合物在本技術領域中已知，為“陰離子型”聚合物。適宜的陰離子型聚合物包括多羧酸聚合物，例如：含有一複數個在水性基質中(例如：腸液)可溶的羧酸功能基團的聚合物或共聚物，形成羧酸陰離子。

【0075】 在該第三聚合材料為多羧酸聚合物的實施例中，該第三聚合材料較佳為至少部分中性，例如：至少一部分(例如：至少 10%，較佳為至

少 25%，更佳為至少 50%，最佳為至少 90%之羧基為羧酸陰離子形式。在特別地較佳實施例中，該第三聚合材料中所有的羧基為羧酸陰離子形態。該些聚合物於此稱之為“完全中性的”。

【0076】 在較佳的實施例中，該第二聚合材料與該第三聚合材料係基於相同的多羧酸聚合物且該第三聚合材料較該第二聚合材料具有更高程度的中和(neutralization)。舉例來說，就特定的多羧酸聚合物而言，該第二聚合材料可為非中性形態同時該第三聚合材料為部分或完全中性形態。替代性地，該第二聚合材料可為部分中性形態同時該第三聚合材料亦為部分中性形態(然而部分中性程度較大)，或為完全中性形態。

【0077】 適宜的多羧酸聚合物的例子包括醋酸羧酸纖維素、聚醋酸乙稀酞酸酯、經丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、醋酸酯化丁二酸氫酯化的纖維素-2-羥基丙基甲基醚、醋酸苯三甲酸纖維素、三仙膠、藻酸鹽及蟲膠。然而，該多羧酸聚合物較佳係選自於甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯的共聚物，例如：特別適宜的為含有 1 至 4 個碳原子的烷基、酯及甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯的共聚物。該種聚合物係稱為為聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物或“聚甲基丙烯酸酯”。該些共聚物的羧基與甲基酯的比例(酸：酯比)決定該共聚物可溶的 pH 值。該酸：酯比可以從大約 2：1 至大約 1：3，例如：大約 1：1 或，較佳為大約 1：2。較佳的陰離子型共聚物的分子量(“MW”)通常為大約 120,000 至 150,000 g/mol，較佳為大約 125,000 g/mol 或大約 135,000 g/mol。

【0078】 該第三聚合材料中較佳的共聚物係於上述關於該第二聚合材料的章節中詳細討論，且包括 Eudragit[®] L、Eudragit[®] S、Eudragit[®] FS 30 D、Eudragit[®] L30D-55、及 Eudragit[®] L100-55。

【0079】 該示範的聚合物可以非中性形態被用於該第三聚合材料(以致該聚合物的 pH 臨界值低於該第二聚合材料的 pH 臨界值-如上所述)，或可以至少部分中性形態，更佳為完全中性形態。

【0080】 適宜使用作為該第三聚合材料之部分中性的聚合物，及其製備方法，係該技術領域中已知，例如：US2008/0200482A 及 WO2008/135090A。該些聚合物可透過更進一步加入鹼至塗層溶液而為完全

中性。

【0081】 在較佳的實施例中，該第三聚合材料係一至少部分，較佳為完全，中性的甲基丙烯酸與含 1 至 4 個碳原子的甲基丙烯酸甲酯之共聚物。在特別較佳的實施例中，該第三聚合材料係一甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物，特別是 Eudragit[®] S。

【0082】 本發明人觀察，完全中性的 Eudragit[®] S 可形成一輕易且完全可溶於水的膜，至少在腸內 pH 範圍內，例如：大約 pH5 至大約 pH8，為非依賴性。本發明中，特別較佳為使用完全中性的 Eudragit[®] S 作為該第三聚合材料。

【0083】 其他適宜使用作為該第三聚合材料的聚合物包括藥學上可接受之非離子型聚合物，例如：在水性基質中不解離之藥物上可接受的聚合物。在該些實施例中，該內層同時包含至少一添加劑係選自由一緩衝劑及一鹼。尤其該些實施例之內層較佳包含一鹼、及選擇性地一緩衝劑。在較佳的實施例中，該內層皆包含一緩衝劑及一鹼。適宜的緩衝劑及鹼的例子於討論如下。

【0084】 適宜的非離子型聚合物的例子包括甲基化纖維素 (methylcellulose, MC)、羥丙纖維素(hydroxypropyl cellulose, HPC)、羥丙甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、聚乙烷基吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone, PVP)、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)及聚乙烯醇 (polyvinylalcohol, PVA)。

【0085】 視情況而定，成膜聚合物的混合可被使用。該混合的聚合物組成可為陰離子型聚合物、非離子型聚合物、或陰離子型聚合物與非離子型聚合物的混合。適宜的混合的例子包括，例如：1：1 的 Eudragit[®] L 與 Eudragit[®] S 的混合、1：1 的 Eudragit[®] S 與 HPMC 的混合。然而，單獨使用特別的成膜聚合材料，例如：特別是聚(甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯)共聚物及 Eudragit[®] S 為較佳。

鹼

【0086】 在較佳的實施例中，該內層包含至少一鹼。該鹼的目的係當

腸液開始侵蝕該外層時提供一鹼性的環境於該外層的外側。不受任意特定的理論所束縛，本發明人相信該鹼性的環境促進分解作用且由此亦促進外層的崩解作用因為該鹼性的環境的 pH 值係過於該第二聚合材料的 pH 臨界值，由此加速藥物從配方的釋放，該外層分解及/或崩解。

【0087】 原則上來說，任何藥學上可接受之鹼皆可被使用。該鹼典型地為一非聚合化合物。適宜的鹼包括非有機鹼，例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化鋁，而有機鹼例如：三乙醇胺、碳酸氫鈉、碳酸鉀、磷酸三鈉、檸檬酸三鈉或具生理耐受性之氨例如：三乙胺。通常氫氧根的鹼，特別是氫氧化鈉為較佳。

【0088】 在該第三聚合材料為一完全中性之多羧酸聚合物的實施例中，該陷入內層的鹼通常即為用來中和該聚合物及調整該內塗層製物之 pH 至一 pH 值從大約 pH7.5 至大約 pH10 (見下方)。

【0089】 在該第三聚合材料為一非離子型聚合物的實施例中，該內層通常不是包含一鹼，就是或更典型地包含一鹼與一緩衝劑的組合。

【0090】 存在於內層的鹼的量至少部分依據內塗層製物的最終 pH 值，在塗覆於一給定批次的核心之前；該將被塗覆批次核心的數量；用於塗覆該批次的過程的內塗層製物；及該塗覆過程的效率，就消耗掉的塗層製物而言。

緩衝劑

【0091】 該內層較佳包含至少一緩衝劑。該緩衝劑的目的係當腸液開始侵蝕該外層時提供或提升 pH 緩衝液的能力於該外層之下側。不受任意特定的理論所束縛，本發明人相信該緩衝劑提升該緩衝液溶解內層的能力及幫助該外層之聚合物的離子化作用及分解作用。本發明人相信，對於給定的 pH 值，較高的緩衝能力導致更快的聚合物分解速率。在該內層具有一鹼的實施例中，當腸液侵蝕該外層時，該緩衝劑幫助維持該外層下側鹼性的環境。

【0092】 該緩衝劑可為一有機酸，例如：藥學上可接受之非聚合羧酸，例如：羧酸具有從 1 個至 16 個碳原子，較佳為具有從 1 至 3 個碳原子。

適宜的羧酸揭露於 WO2008/135090A。檸檬酸為該羧酸的一個例子。該羧酸可以羧酸鹽形態被使用，羧酸、羧酸鹽或兩者之混合亦可被使用。

【0093】 該緩衝劑亦可為一非有機鹽類，例如鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽、及可溶性金屬鹽。關於可溶金屬鹽類的金屬，鎂、鐵、銅、鋅及鋁可被提及。更近一步較佳的非有機鹽係選自於氫鹽、氟鹽、溴鹽、碘鹽、磷鹽、硝酸鹽、亞硝酸鹽、硫酸鹽及硼酸鹽。磷酸鹽類例如：磷酸二氫鉀較其他非有機緩衝鹽與有機酸緩衝液為佳，因為其在塗層溶液之 pH (例如：pH8)時較好的緩衝能力。

【0094】 該緩衝液通常以基於第三聚合材料之乾燥重量，從大約 0.1 至大約 20 wt % 存在於該內層中，例如：從大約 0.1 至大約 4 wt %，較佳為從大約 0.1 至大約 3 wt %，且更佳為大約 1 wt %。

內層

【0095】 除了該緩衝劑及/或該鹼之外，該內層可包含傳統的聚合物膜賦形劑，包括賦形劑選自增塑劑(例如：檸檬酸三乙酯)、防黏劑(例如：甘油單硬脂酸酯，GMS)，以及界面活性劑(例如：聚山梨醇酯 80)。

【0096】 該核心內塗層的厚度典型地為從大約 10 μm 至大約 150 μm 。如同該外層，該內層的厚度與該核心的大小不相關，但對於核心具有從大約 0.2 mm 至大約 30 mm 而言，基於第三聚合材料之乾燥重量，典型地等同於大約 2 mg/cm^2 至大約 10 mg/cm^2 ，較佳為從大約 2 mg/cm^2 至大約 8 mg/cm^2 ，更佳為從大約 3 mg/cm^2 至大約 7 mg/cm^2 。

選擇性附加的層

【0097】 本發明之配方可具有一附加的(或隔離)層，位於該有活性的核心與該內層及/或一塗覆於該外層的頂塗層之間。

【0098】 根據本發明之配方，該核心的組成可能與該緩釋塗層不相容。在此些情形下，可包括隔離層用以分離該核心與該塗層。舉例來說，本發明包括該內層提供一鹼性環境被認為可幫助該外層分解作用及降解作用之實施例。然而，若該核心含有一具酸性基團的藥物，該內層可能與該核心不相容。具有一酸性基團的藥物可為 5ASA。在該些實施例中，典型地

適合包括一隔離層。

【0099】 該技術領域中具有通常知識者已知的任何適宜的隔離層可被使用。在一較佳的實施例中，該隔離層包含非離子型聚合物。適宜的非離子型聚合物包括甲基化纖維素(methylcellulose, MC)、羥丙纖維素(hydroxypropyl cellulose, HPC)、羥丙甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、聚乙烯基吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)及聚乙烯醇(polyvinylalcohol, PVA)。非離子型聚合物的混合亦可被使用。HPMC 或 PVA 為較佳。該隔離層可同時包含聚乙二醇。

【00100】 該配方亦可包含一中間層，位為該外層與內層之間，該中間層並不對該配方釋放的特徵造成不利的影響。然而，該外層通常與該內層相接觸，也就是說該外層通常直接塗覆於該內層之上，例如：通常沒有分離該內層與外層的中間層。

核心

【00101】 該“核心”為該內層所塗覆之固體本體(body)。該核心可為任意適宜的劑型，例如：一錠劑、一丸劑、一粒劑、一微粒、一硬或軟的膠囊、或一微膠囊。在一些較佳的實施例中，該核心係一錠劑或一膠囊。

【00102】 該核心包含藥物(或多種藥物)。該藥物(或多種藥物)可為包含在該核心本體之內，例如：包含在一錠劑或丸劑的基材(matrix)內，或包含在封入一膠囊內的內容物。另一方面，該藥物可在塗覆於核心的塗層，例如：當該核心為可食用物質的小珠如糖，例如：當該核心為 nonpareil 小珠或硬殼糖果(dragée)形態。

【00103】 該核心可僅由該藥物(或多種藥物)本身組成，或較通常地可由該藥物(或多種藥物)及至少一藥學上可接受之賦形劑所組成。在此種情況下，該核心典型地係一錠劑或丸劑，且由一裝填物或稀釋物(例如：乳糖或纖維素材料，如：微晶纖維素)或一結合劑(例如：PVP 或 HPMC)或一崩散劑(例如：交聯羧甲基纖維素鈉，即 Ac-Di-Sol™，以及羥基乙酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)，即 Explotab™)以及/或者一潤滑劑(例如：硬脂酸鎂與雲母)

的混合所組成。該核心可為至少包含一些上述該些材料的壓製丸劑 (compressed granulate)。

【00104】 該核心可為未被塗覆的，或如上述指出，該核心本身可包含一塗層(如：一隔離層)塗覆於該內層之上。

【00105】 每個核心的最小直徑典型地至少大約 10^{-4} m，通常為至少大約 5×10^{-4} m，較佳為至少大約 10^{-3} m。最大直徑通常不超過 30 mm，典型地不超過 25 mm，較佳為不超過 20 mm。在一些較佳的實施例中，該核心具有直徑從大約 0.2 mm 至大約 25 mm，且較佳為從大約 0.2 mm 至大約 4 mm (例如：對丸劑或袖珍錠劑而言)或從大約 15 mm 至大約 25 mm (例如：對某些錠劑或膠囊而言)。“直徑”一詞係指該整個核心的最大線性尺寸。

【00106】 該配方可包含複數個被塗覆的核心，以提供單一劑量的該藥物(或多種藥物)，特別是在實施例中該核心為“小的”，例如：具有直徑小於 5 mm。多單位劑型包含直徑小於 3 mm 的核心為較佳。

【00107】 本發明可應用在多相(multi-phasic)藥物釋放配方中，包含至少兩種被塗覆的核心，例如：被塗覆的丸劑，在相同的劑型下，例如：膠囊，其中一種複數個核心顆粒可藉由塗層與另一種複數個核心顆粒予以區別。而一種複數個核心顆粒的塗層，就塗層厚度或者其組成物而言，例如：比例及/或各成分的特性，可不同於另一種複數個核心顆粒的塗層。多相藥物釋放配方特別適用於腸的不同區域受到感染克羅恩氏病的患者。

【00108】 根據本發明，配方典型地延遲至至少迴腸的末端，較佳為延遲至結腸才釋放。特定配方的釋放亦可以是持續的。然而，在較佳的配方中，其釋放為脈衝式的。

【00109】 從最初暴露在該藥物適宜的釋放條件下到該藥物開始釋放之間的時間被稱為“延遲時間(lag time)”。該延遲時間取決於多個因素，包括塗層厚度及組成物，且可依病人而異。根據本發明的配方，通常在結腸的條件下顯示出至少 10 分鐘的延遲時間。在大部分的實施例中，該延遲時間係從大約 10 分鐘至大約 8 小時。舉例來說，該糞便漿料的延遲時間於 pH6.8 時可盪從大約 10 分鐘至大約 2 小時，例如：從大約 30 分鐘至大約 1.5 小時。該藥物的完全釋放可在不超過 5 小時內完成，例如：在暴露於此

些條件後不超過 4 小時。

【00110】 若 2 小時後在酸性介質內的藥物釋放低於 10 wt%，該配方通常被定義為耐胃配方。根據本發明的配方，典型地顯示出遠低於 10 wt% 而可被認為是耐胃配方。本配方於酸性介質中通常顯示出藥物的釋放係低於 1 wt%，且本配方典型地顯示出在酸性介質中，實質上無藥物釋放。當澱粉與丙烯酸酯成膜材料結合形成該核心的塗層時，在模擬人體胃與小腸環境的條件下，在超過 5 小時後，典型地僅低於 5% 以下的藥物釋放。

【00111】 在一實施例中，該核心係具有直徑為 15-25 mm 的錠劑。該外層較佳包含高直鏈澱粉(比例為 30 : 70)的混合，例如：Eurylon™ VII 或 VI、及一聚甲基丙烯酸甲酯聚合物，例如：Eudragit™ S，且該內層較佳包含完全中性的聚甲基丙烯酸甲酯聚合物，例如：Eudragit™ S，塗覆於具有 pH 值大約為 8 的內塗層製物。該核心較佳係以該內層塗覆至厚度從大約 3 至大約 7 mg/cm² (基於該聚甲基丙烯酸甲酯聚合物之乾燥重量)以形成內層塗覆的核心，其後再以該外層塗覆至厚度從大約 4 至大約 8 mg/cm² (基於該聚甲基丙烯酸甲酯聚合物之乾燥重量)。

不同方面

【00112】 根據本發明的第二方面，係提供根據本發明第一方面的配方於治療人類或者動物體的醫療方法中使用。

【00113】 該核心包含至少一藥物。該配方通常被用於給予作為唯一有療效地活性成分的單一藥物。然而，可給予一種以上的藥物於單一配方中。

【00114】 本發明的配方被設計為可給予大範圍內的各種藥物。適宜的藥物包括那些使用已知的口服緩釋配方而經腸給藥的已知藥物。本發明可用來給予具有局部或全身效果的藥物。

【00115】 本發明的配方在經腸給予包含至少一酸性基團(例如：羧基)的藥物上有特別的應用。該些藥物可為酸性藥物或兩性(zwitterionic)藥物。該些藥物的一個例子是 5-氨基水楊酸(5ASA 或美沙拉嗪(mesalazine))。

【00116】 本配方中藥物的特性明顯地取決於需要治療的條件。在此種情況下，該配方在對發炎性大腸疾病(IBD)(包括克羅恩氏病和潰瘍性結腸

炎)、急躁性腸症候群(IBS)、便秘、腹瀉、感染、以及癌症，特別是於結腸癌或直腸癌之治療上具有特殊的應用。

【00117】對於 IBD 的治療或預防，該配方可包含至少一藥物，係選自於抗發炎劑(例如：5-ASA(又被稱為美沙拉嗪或美沙拉明)、4ASA、柳氮磺吡啶(sulphasalazine)及巴柳氮(balsalazide))；非類固醇抗發炎劑(例如：布洛芬(ibuprofen)及雙氯芬酸鈉(diclofenac))；類固醇(例如：潑尼松龍(prednisolone)、布地奈德(budesonide)或氟替卡松(fluticasone))；免疫抑制劑(例如：硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢菌素(cyclosporine)、及甲氨蝶呤(methotrexate))；抗生素；及生物藥劑包括胜肽、蛋白質及抗體片段。適宜的生物藥劑之例子包括鹼性磷酸酯酶及抗腫瘤壞死因子(anti-TNF)抗體(例如：因福力美(infliximab)、阿達木單株抗(adalimumab)、培塞妥株單株抗(certulizumab pegol)、勾利木單株抗(golimumab)及優特克單株抗(ustekinumab))。

【00118】對於癌症的治療或預防，本配方可包含至少一抗腫瘤劑。適宜的抗腫瘤劑包括氟尿嘧啶(flourouracil)、胺甲喋呤(methotrexate)、放線菌素(dactinomycin)、博來黴素(bleomycin)、依托泊苷(etoposide)、紫杉醇(taxol)、長春新鹼(vincristine)、多柔比星(doxorubicin)、二氯二胺鉑(cisplatin)、柔紅黴素(daunorubicin)、VP-16、雷替曲塞(raltitrexed)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、及其藥學上可接受之衍生物及鹽。對於結腸癌和直腸癌的預防，主要是針對結腸炎的患者，本配方可包含該抗發炎劑 5ASA。

【00119】對於 IBS、便秘、腹瀉或感染疾病的治療或預防，本配方可包含至少一適宜於這些情況的治療或預防的活性成分。

【00120】該些藥物藥學上可接受之衍生物及/或其鹽亦可使用在本配方案中。一適宜的潑尼松龍的鹽的例子是甲基潑尼松龍琥珀酸鈉。更進一步的例子為丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)。

【00121】本發明在對 IBD (特別是潰瘍性結腸炎)的治療或者對結腸癌或直腸癌(主要為結腸炎患者)的預防上具有特別的應用，上述兩者均使用 5ASA。結腸可作為藥物進入體循環的入口。這對於在上消化道不穩定的胜肽和蛋白質藥物而言特別有利。本發明亦可應用於時間療法

(chronotherapy)。

【00122】 在本發明的第三方面，係提供一結腸靶向給藥的方法，包含使病人服用上述定義的配方。

【00123】 在本發明的第四方面，係提供使用上述定義的配方製備用於治療或預防 IBD (特別是潰瘍性結腸炎)、IBS、便秘、腹瀉、感染、及癌症的藥物。

【00124】 本發明亦提供使用至少一選自抗發炎劑和類固醇的藥物製備用於治療 IBD 之包含上述定義配方的藥物。此外，本發明亦提供使用至少一抗腫瘤藥物製備用於療癌症之包含上述定義配方的藥物。另外，本發明亦提供使用 5ASA 製備用於預防結腸癌或直腸癌之包含上述定義配方的藥物。

【00125】 根據本發明的第五方面，係提供一種治療或預防 IBD 或癌症的方法，包含使病人服用一療量(therapeutic amount)之上述定義的配方。

【00126】 本配方典型地包含有效療量的藥物或各種藥物，該有效療量為基於該配方總重量的從大約 0.01 wt % 至大約 99 wt %。實際劑量由該技術領域中具有通常知識者透過其普通知識來判定。然而，舉例而言，“低”劑量的配方典型地包含不超過大約 20 wt % 的藥物，較佳包含從大約 1 wt % 至大約 10 wt %，例如：大約 5 wt % 的藥物。“高”劑量的配方典型地包含至少 40 wt % 的藥物，較佳為包含從大約 45 wt % 至大約 85 wt %，例如：大約 50 wt % 或大約 80 wt %。

方法

【00127】 根據本發明第六方面，係根據本發明第一方面提供一種製備口服緩釋藥物至結腸的配方的方法，該方法包含：

形成一含一藥物的核心；

使用一內塗層製物塗覆該核心，該內塗層製物包含一可溶於腸液或消化道液的第三聚合材料，於一溶劑系統中以形成一被內層塗覆的核心及；

以一外塗層製物塗覆該被內層塗覆的核心，該外塗層製物包含一

容易被結腸內細菌攻擊之第一聚合材料與具有 pH 臨界值 5 或以上之第二聚合材料，於一溶劑系統中以形成一被外層塗覆的核心，

其中該第三聚合材料係選自於由一至少部分中性的多羧酸、一非離子型聚合物所組合的群組，使得該第三聚合材料為一非離子型聚合物，該內塗層製物包含至少一選自一緩衝劑及一鹼的添加劑。

【00128】 該內塗層製物的溶劑系統較佳係為水性。

【00129】 在一些該第三聚合材料為一至少部分中性的多羧酸聚合物的實施例中，該方法典型地包含分散一多羧酸聚合物於一溶劑或一緩衝劑，並加入鹼達至少部分中和該多羧酸聚合物，形成該內塗層製物。在較佳的實施例中，該加入鹼的量為至少有效地完全中和該多羧酸聚合物。

【00130】 在一些該第三聚合材料為一非離子型聚合物的實施例中，較佳為於塗覆前調整該內塗層製物之 pH 為至少 0.5pH 單位高於該第二聚合材料之 pH 臨界值。

【00131】 該內塗層製物之 pH 調整較佳為從大約 pH 7.5 至大約 pH 10，例如：從大約 pH 7.5 至大約 pH 8.5，較佳為從大約 pH 7.8 至大約 pH 8.2，更佳為大約 pH 8。

【00132】 該外層可以 WO2007/122374A 所教示之方法塗覆。

【00133】 本發明第六方面的替代，係根據本發明第一方面提供一種製備口服緩釋藥物至結腸的配方的方法，該方法包含：

構成一包含一藥物的核心；

使用至少一塗層製物塗覆該核心，以形成一中間被塗覆的核心 (intermediate coated core)，其中，該塗層製物係選自於由在一溶劑系統中可溶於腸液或消化道液之非離子型聚合物所組成的隔離層塗層製物及包含在一溶劑系統中可溶於腸液或消化道液之第三聚合材料的內塗層製物所組成的群組；

結合一於一水性介質中容易被結腸內細菌攻擊之第一聚合材料與一於一有機溶劑中具有 pH 臨界值 5 或以上之第二聚合材料，以組成一外塗層製物；以及

使用該外層塗覆該中間被塗覆的核心，以形成一被外層塗覆的核心，

其中，該第三聚合材料係選自於由一至少部分中性的多羧酸、一非離子型聚合物所組成的群組，使得該第三聚合材料為一非離子型聚合物，該內塗層製物包含至少一選自一緩衝劑及一鹼的添加劑。

【00134】 在根據此替代方面的實施例中，該核心可直接以該隔離層塗層製物或該內塗層製物來塗覆，以形成該中間被塗覆的核心。此外，該核心可直接以該隔離層塗層製物來塗覆，以形成一被隔離層塗覆的核心，該被隔離層塗覆的核心再直接以該內塗層製物來塗覆，以形成該中間被塗覆的核心。

【00135】 在同時具有一隔離層與一內層，且該內層之第三聚合材料係一非離子型聚合物之替代的實施例中，可使用不同的非離子型聚合物。然而，此些實施例中較佳為該第三聚合材料使用與該隔離層相同的非離子型聚合物。

【00136】 該有機介質可選自於由含一至四個碳原子醇類、甲甘醇(methyl glycol)、丁氧乙醇(butyl glycol)、丙酮(acetone)、甲基乙二醇醋酸酯(methyl glycol acetate)及其混合物所組成的群組。然而，該有機介質較佳包含乙醇。在一些較佳的實施例中，該有機介質為 85 至 98%乙醇，例如：大約 96%乙醇。

【00137】 該有機介質可含有從大約 2%至大約 10%的聚合物固體，例如：大約 6%的聚合物固體。

【00138】 該水性介質可選自於由水、含一至六個碳原子醇類及其混合物所組成的群組。然而，該水性介質較佳為水及一含一至六個碳原子醇類之混合物，較佳為 1-丁醇(butan-1-ol)。該混合物中水與醇類的比例至少為 5:1，較佳為從大約 8:1 至 13:1，更佳為大約 11:1。

【00139】 基於該第二聚合材料，該外層可具有從大約 5 mg/cm² 至大約 10 mg/cm² 的厚度，例如：大約 7 mg/cm² 的厚度。

【00140】 該外層可具有從約 3%至約 8%總增加重量(total weight gain, TWG)的厚度，例如：大約 5%總增加重量的厚度。

【00141】 此兩種方法皆可用於製備任何上述較佳的配方。

食物效應

【00142】 一傳統緩釋劑型的藥物釋放曲線通常取決於胃的狀態，例如胃處於“餐後(fed)”狀態或處於“禁食(fasted)”狀態。簡單來說，該“餐後”狀態導致增加胃耐受時間而影響 t_{lag} ，例如：該藥物劑型開始釋放之前的時間。此外，離開胃後快速的體內溶解作用可能導致一 C_{max} 的增加，或該藥物之最高血漿濃度。

【00143】 該藥物釋放在胃的狀態的依賴性通俗地視為“食物效應”。對於一口服劑型結腸靶向藥物，此食物效應可能導致該藥物提前於小腸內釋放。此種提早釋放會導致不樂見的體循環副作用而對病患的服藥順從性產生不利的影響。顯而易見地，顯著的食物效應對口服緩釋劑型是不樂見的。

【00144】 該禁食與餐後狀態可在體外被模擬，透過最初暴露劑型於 0.1N 鹽酸 2 小時 (禁食狀態)或於模擬餐後胃液(Fed State Simulated Gastric Fluid, FeSSGF)在 pH 5 之下 4 小時。該模擬禁食或餐後狀態之後，該錠劑更進一步暴露於 Hanks 緩衝液在 pH 6.8 之下至少 4 小時來模擬小腸內的條件。暴露該錠劑久於 4 小時，例如：10 小時，如下方實施例所討論，可提供該錠劑之”穩定性”指標。

【00145】 FeSSGF 的一個例子揭露於 Jantratid et al (2008) “*Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update.*” (Pharm. Res. 25(7): 1663-1676)。簡單來說，此 FeSSGF 的例子係牛奶與醋酸/醋酸鈉與氯化鈉的混合(50：50)。

【00146】 舉例來說，本發明人觀察到被塗覆的 800 mg 5ASA 錠劑(單獨以 Eudragit S 塗覆)當在體外暴露於模擬餐後條件較暴露於模擬禁食條件表現出較短的 t_{lag} 。較早的 5ASA 最初釋放可能造成該藥物在小腸被吸收導致體循環副作用的提升。相似的效應對 Lialda[®]/Mezavant[®]亦同時於體內及體外被觀察到，係由 Cosmo Pharmaceuticals/Shire 所作之 1200 mg 5ASA 錠劑結腸靶向釋放配方。

【00147】 根據本發明，本發明人發現，上述定義的配方中該外層係來自同樣在處於模擬的禁食與餐後胃條件後呈現相似釋放曲線的“半有機”塗層製物。在餐後狀態下 t_{lag} 的增加至少降低且有可能消除不樂見的食物效應，因而導致體循環副作用發生率的減少及潛在地導致病患耐受性的進步，因為該劑型可於任一時間攝入，可有或可無食物。

【00148】 如上所述關於替代的方法，該“半有機”塗層製物係自一該第一聚合材料的水性分散液及一該第二聚合材料的有機(通常為乙醇的)溶液製備。較佳的第一聚合材料與第二聚合材料，及其相關的比例如上所定義。

● 酒精效應

【00149】 由酒精引起的提早釋放(劑量傾瀉)，已於被塗覆的 5ASA 劑型被觀察到(見 Fadda et al (2008) “*Impairment of drug release from modified release formulations in the presence of alcohol*” Int. J. Pharm. 360; 171-176)。初步的結果顯示，當暴露於 40%酒精於 0.1 N 鹽酸 2 小時，本發明的配方於胃中為更耐受由酒精引起的降解，故並不顯著地受一酒精效應所影響。進一步的研究證實該初步的結果。

【圖式簡單說明】

● 【00150】 本發明較佳的實施例將於下方圖式中描述之。

第 1 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 400 mg 5ASA 錠劑，塗覆(a)單獨 Eudragit[®] S 層(比較例 1)，(b)澱粉與 Eudragit[®] S 混合比例為 30：70 的單層(比較例 2)，(c)完全中性 Eudragit[®] S 的內層與 Eudragit[®] S 的外層(比較例 3)，或(d)完全中性 Eudragit[®] S 的內層與澱粉和 Eudragit[®] S 混合比例為 30：70 的外層(實施例 1)，暴露於 0.1 N 鹽酸 2 小時，而後於 Kreb's 緩衝液 (pH 7.4)中 8 小時；

第 2 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 400 mg 5ASA 錠劑，塗覆(a)澱粉與 Eudragit[®] S 混合比例為 30：70 的單一層(比較例 2)，(b)完全中性 Eudragit[®] S 的內層與 Eudragit[®] S 的外層(比較例 3)，或(c)完全中

性 Eudragit[®] S 的內層和澱粉與 Eudragit[®] S 混合比例為 30 : 70 的外層，暴露於 pH 6.8 糞便漿料 24 小時；

第 3 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖表，該藥物係 400 mg 5ASA 錠劑，塗覆(a) 完全中性 Eudragit[®] S 的內層與 Eudragit[®] S 的外層(比較例 3)，(b) 完全中性 Eudragit[®] S 的內層和澱粉與 Eudragit[®] S 混合比例為 30 : 70 的外層(實施例 1)，暴露於 pH 6.5 糞便漿料 24 小時；

第 4 圖係描述藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 400 mg 5ASA 錠劑，塗覆完全中性 Eudragit[®] S 的內層和澱粉與 Eudragit[®] S 混合比例為 30 : 70 的外層(實施例 1)，暴露於 pH 6.8 Hanks 緩衝液；

第 5 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 1200 mg 5ASA 錠劑，塗覆(a)完全中性 Eudragit[®] L30D-55 的內層與澱粉與 Eudragit[®] S 混合比例為 30 : 70 的外層(實施例 2)，及(b)Eudragit[®] L30D-55(非中性)的內層和澱粉與 Eudragit[®] S 混合比例為 30 : 70 的外層(比較例 4)，暴露於 0.1 N 鹽酸 2 小時，而後於 Kreb's 緩衝液(pH7)中 10 小時；

第 6 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係實施例 2 與比較例 4 之錠劑，暴露於 pH 6.5 糞便漿料中 24 小時；

第 7 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 1200 mg 5ASA 錠劑，塗覆(a)中性 Eudragit[®] L30D-55 的內層與瓜爾膠與 Eudragit[®] L30D-55 混合比例為 3 : 1 的外層(實施例 3)，及(b)Eudragit[®] L30D-55(非中性)的內層與瓜爾膠與 Eudragit[®] L30D-55 混合比例為 3 : 1 的外層(比較例 5)，暴露於 0.1 N 鹽酸 2 小時，而後於 Kreb's 緩衝液 (pH 7.4)中 10 小時；

第 8 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係實施例 3 與比較例 5 之錠劑，暴露於 0.1 N 鹽酸 2 小時，而後於 Hanks 緩衝液 (pH 6.8)中 10 小時；

第 9 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係實施例 3 與比較例 5 之錠劑，暴露於 pH 6.5 糞便漿料中 24 小時；

第 10 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 1200 mg 5ASA 錠劑，塗覆(a)聚乙烯醇(Opadry II 85F)的隔離層、調整至 pH 8 之聚乙烯醇(Opadry II 85F)與 20%緩衝鹽的內層、及 Eudragit[®] S/Eudragit[®] FS(比例為

70 : 30)與澱粉之混合的外層(實施例 4)，及(b)聚乙烯醇(Opadry II 85F)的隔離層與 Eudragit[®] S/Eudragit[®] FS(比例為 70 : 30)與澱粉之混合的外層(比較例 6)，暴露於 0.1 N 鹽酸 2 小時，而後於 Kreb's 緩衝液 (pH 7.4)中 10 小時；

第 11 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 1200 mg 5ASA 錠劑以從“半有機”塗層製物(實施例 5)而來的 HPMC 的隔離層、中性 Eudragit[®] S 的內層、及澱粉 : Eudragit[®] S 混合比例為 30 : 70 的外層塗覆，暴露於 pH 5 的 FeSSGF 中 4 小時(餐後狀態)，而後於 pH6.8 的 Hanks 緩衝液中 10 小時(僅呈現於 Hanks 緩衝液的階段)；

第 12 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 1200 mg 5ASA 錠劑以從“半有機”塗層製物(比較例 7)而來的 HPMC 的隔離層、及外層塗覆，該外層係為混合比例為 30 : 70 的澱粉與 Eudragit[®] S，暴露於(a) 0.1N 鹽酸中 2 小時(禁食狀態)，或(b) pH 5 的 FeSSGF 中 4 小時(餐後狀態)，而後於 pH 6.8 的 Hanks 緩衝液中 10 小時(僅呈現於 Hanks 緩衝液的階段)；

第 13 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 1200 mg 5ASA 錠劑以從“半有機”塗層製物(比較例 8)而來的 HPMC 的隔離層、及外層塗覆，該外層係為混合比例為 30 : 70 的澱粉與 Eudragit[®] S，暴露於(a) 0.1N 鹽酸中 2 小時(禁食狀態)，或(b) pH 5 的 FeSSGF 中 4 小時(餐後狀態)，而後於 pH 6.8 的 Hanks 緩衝液中 10 小時(僅呈現於 Hanks 緩衝液的階段)；

第 14 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 1200 mg 5ASA 錠劑以從“半有機”塗層製物(比較例 6)而來的 HPMC 的隔離層、及外層塗覆，該外層係為混合比例為 50 : 50 的澱粉與 Eudragit[®] S，暴露於(a)0.1 N 鹽酸中 2 小時(禁食狀態)，或(b)pH5 的 FeSSGF 中 4 小時(餐後狀態)，而後於 pH 6.8 的 Hanks 緩衝液中 10 小時(僅呈現於 Hanks 緩衝液的階段)；

第 15 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 400 mg 5ASA 錠劑以從“半有機”塗層製物(比較例 7)而來的 HPMC 的隔離層、及外層塗覆，該外層係為混合比例為 30 : 70 的澱粉與 Eudragit[®] S，暴露於(a)0.1 N 鹽酸中 2 小時(禁食狀態)，或(b)pH5 的 FeSSGF 中 4 小時(餐後狀態)，而後於 pH 6.8 的 Hanks 緩衝液中 10 小時(僅呈現於 Hanks 緩衝液的階段)；以及

第 16 圖係比較藥物釋放相對於時間的圖，該藥物係 400 mg 5ASA 錠

劑以從“半有機”塗層製物(比較例 8)而來的中性 Eudragit® S 的內層、及外層塗覆，該外層係為混合比例為 30：70 的澱粉與 Eudragit® S，暴露於(a)0.1 N 鹽酸中 2 小時(禁食狀態)，或(b)pH 5 的 FeSSGF 中 4 小時(餐後狀態)，而後於 pH 6.8 的 Hanks 緩衝液中 10 小時(僅呈現於 Hands 緩衝液的階段)。

【實施方式】

材料

【00151】 5-胺基水楊酸(5-aminosalicylic acid，美沙拉嗪(mesalazine EP))係從 Cambrex Karlskoga AB，Karlskoga，瑞典，購得。乳糖(Tabletose 80)係從 Meggle，Hamburg，德國，購得。羥基乙酸澱粉鈉(Explotab™)係從 JRS Pharma，Rosenberg，德國，購得。雲母係從 Luzenac Deutschland GmbH，Düsseldorf，德國，購得。聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)係從 ISP Global Technologies，Köln，德國，購得。硬脂酸鎂係從 Peter Greven GmbH，Bad Münstereifel，德國，購得。Eudragit® S 100、Eudragit® L 30 D-55 及 Eudragit® FS 30 D 係皆從 Evonik GmbH，Darmstadt，德國，購得。玉米澱粉(NI- 460 及 Eurylon VI 或 6)係從 Roquette，Lestrem，法國，購得。聚山梨醇酯 80、1-丁醇及氫氧化鈉係皆從 Sigma-Aldrich，Buchs，瑞士，購得。磷酸二氫鉀、甘油單硬脂酸酯(GMS)、檸檬酸三乙酯(TEC)及氨水溶液 (25%)係皆從 VWR International LTD，Poole，英國，購得。

400 mg 5ASA 錠劑核心之製備

【00152】 具有尺寸為 14.5 x 5.7 mm 之橢圓形 400 mg 5ASA 錠劑核心係由流動層造粒(fluid bed granulation)、混合與壓縮來製備。各錠劑含有 76.9 wt % 5ASA (400 mg；藥物)；14.7 wt % 乳糖(裝填物)；1.7 wt % 聚乙烯基吡咯烷酮(結合劑)；3.5 wt % 羥基乙酸澱粉鈉(稀釋物)；及 2 wt % 雲母和 1.2 wt % 硬脂酸鎂(潤滑劑)。

【00153】 該製備而得的錠劑核心以下方實施例 1、8 和 9，及比較例 1 至 3 和 9 所述之方法來塗覆。

1200 mg 5ASA 錠劑核心之製備

【00154】 橢圓形 1200 mg 5ASA 之錠劑核心(具有尺寸為 21 x 10 mm) 係由濕式造粒法製備而得。各錠劑含有 85.7 wt % 5ASA (1200 mg)、9.2 wt % 微晶纖維素、1.7 wt % HPMC、2.9 wt % 羥基乙酸澱粉鈉、及 0.5 wt % 硬脂酸鎂。

【00155】 該製備而得的錠劑核心以下方實施例 2 至 7 及 10，及比較例 4 至 7 所述之方法來塗覆。

實施例 1(內層為中性 Eudragit® S/外層為比例為 70:30 之 Eudragit® S 與澱粉的混合)

內層

【00156】 該內層應用水性 Eudragit® S 100 塗覆並調整 pH 值至 pH 8。該內層的組成亦包括 50%檸檬酸三乙酯(基於聚合物乾燥重量)、10% 磷酸二氫鉀(基於聚合物乾燥重量)、10%甘油單硬脂酸酯(GMS；基於聚合物乾燥重量)、及 40%聚山梨醇酯 80 (基於 GMS 重量)。該 pH 以 1M NaOH 調整至達到 pH 8。磷酸二氫鉀與檸檬酸三乙酯溶解於蒸餾水，接著 Eudragit® S 100 以機械攪拌方式分散。以 1M NaOH 調整該分散液至 pH 8 並保持混合 1 小時。

【00157】 製備甘油單硬脂酸酯分散液，其濃度為 10% w/w。溶解聚山梨醇酯 80 (40%基於甘油單硬脂酸酯重量)於蒸餾水，接著分散甘油單硬脂酸酯。接著加熱該分散液至 75 °C 維持 15 分鐘，並施加強力磁性攪拌以形成乳化液。在室溫中及攪拌下冷卻該乳化液。

【00158】 將該甘油單硬脂酸酯分散液加入至該中性 Eudragit® S 100 溶液，將最終塗層製物以流化床噴塗機塗覆於 400 mg 5ASA 錠劑核心直至該塗層數量達到 5 mg 聚合物/cm²。該塗層溶液的總固體成分為 10%。該塗層的參數如下：噴塗速率為 20 ml/min/kg 錠劑、噴霧壓為 0.2 bar 及塗覆溫度為 40 °C。

外層

【00159】 該外層係應用水性澱粉分散液與有機 Eudragit® S 100 溶液之混合。

【00160】以磁性攪拌下分散玉米澱粉於 1-丁醇而後於水中來製備該水性澱粉。該玉米澱粉：1-丁醇：水的比例為 1：2：22。加熱分散後的產物至沸騰，接著在攪拌下隔夜冷卻。基於該分散液最終的重量，計算該冷卻後製物的固體百分比成分(考慮加熱時的蒸發)。

【00161】於快速攪拌下溶解 Eudragit® S 100 於 96%乙醇來製備該有機 Eudragit® S 100 溶液。該最終溶液含有大約 6%聚合物固體。逐滴加入該澱粉分散液至該 Eudragit® S 100 溶液以達到澱粉與 Eudragit® S 的比例為 30：70。混合該混合物 2 小時，並加入 20%檸檬酸三乙酯(基於總聚合物重量)及 5%甘油單硬脂酸酯(GMS；基於總聚合物重量)且多攪拌 2 小時。

【00162】該甘油單硬脂酸酯以濃度為 5% w/w 分散液的形式加入。溶解聚山梨醇酯 80(40%基於甘油單硬脂酸酯重量)於蒸餾水，接著分散該甘油單硬脂酸酯。接著加熱此分散液至 75 °C 維持 15 分鐘，並施以強力磁性攪拌以形成乳化液。在室溫中及攪拌下冷卻該乳化液。

【00163】將最終塗層製物以流化床噴塗機塗覆於 5ASA 錠劑核心(其已被內層所塗覆)直至該塗層數量達到 7 mg 聚合物/cm²。該塗層溶液的總固體成分為 10%。該塗層的參數如下：噴塗速率 14 ml/min/ kg 錠劑、噴霧壓為 0.2 bar 及塗覆溫度為 40 °C。

實施例 2[或比較例 9](隔離層/內層為中性 Eudragit® L30D-55，外層為比例為 70:30 之 Eudragit® S 與澱粉的混合)

隔離層

【00164】基於乾燥聚合物重量，使用具有 HPMC 及 20%聚乙二醇 6000 (PEG 6000)的混合物。

【00165】在磁性攪拌下溶解該 HPMC 於水，接著加入 PEG 6000 以形成塗層製物。以盆式塗佈機噴塗該塗層製物至 1200 mg 5ASA 核心，達到塗層數量為 3 mg 聚合物/cm²以形成被隔離層塗覆的錠劑。

【00166】該塗層的參數如下：噴塗速率為 3.1 g/min/kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.7 bar、塗覆體積為 19 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 35 °C。

內層

【00167】 該內層應用水性 Eudragit® L30D-55 塗覆並調整 pH 值至 pH 8。該內層的組成亦包括 20% 檸檬酸三乙酯(基於聚合物乾燥重量)、1% 磷酸二氫鉀(基於聚合物乾燥重量)、及 50% 雲母(基於聚合物乾燥重量)。該 pH 以 1M NaOH 調整至達到 pH 8。

【00168】 磷酸二氫鉀與檸檬酸三乙酯溶解於蒸餾水維持 15 分鐘，接著加入 Eudragit® L30D-55 以機械攪拌方式分散維持 15 分鐘。接著以 1M NaOH 調整該 pH 值至 pH8 並攪拌 1 小時。接著加入雲母至該溶液並繼續混合 30 分鐘以形成該內塗層製物。以盆式塗佈機噴塗該內塗層製物至該被隔離塗覆的錠劑至該塗層數量達到 5 mg 聚合物/cm² 以形成被內層塗覆的劑錠。該內塗層製物的總固體成分為 10% (重量)。

【00169】 於此使用之懸浮液、分散液或其他製物的“總固體成分”一詞係指用以形成該製物之固體全部的重量之於該製物之固體全部的重量(固體或溶劑)。該領域中具有通常知識者可領會溶解一部分固體至溶劑中並不影響該製物中總固體成分。

【00170】 該塗層的參數如下：噴塗速率為 6.75 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.6 bar、塗覆體積為 75 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 31 °C。

外層

【00171】 該外層係應用水性澱粉分散液與水性 Eudragit® S 100 溶液之混合。

【00172】 以磁性攪拌分散玉米澱粉於 1-丁醇中而後於水來製備該水性澱粉。該玉米澱粉：1-丁醇：水的比例為 1：2：22。以回流方式加熱分散後的產物至沸騰，接著在攪拌下隔夜冷卻。

【00173】 以高速攪拌下分散 Eudragit® S 100 於水來製備該水性 Eudragit® S 100 溶液，接著以 1N 氨水溶液(以稀釋 25% 氨水溶液備得)部分中和(15 至 20%)。

【00174】 將該水性 Eudragit® S 100 溶液加入該澱粉分散液以達到澱粉與 Eudragit® S 之比例為 30：70。攪拌該混合 1 小時，並加入 60% 檸檬酸三乙酯(基於 Eudragit® S 聚合物重量)、50% 雲母(基於 Eudragit® S 聚合物重量)、13.18% 紅色氧化鐵(基於 Eudragit® S 聚合物重量)、及 2.27% 黃色

氧化鐵 (基於 Eudragit® S 聚合物重量)且混合 30 分鐘。

【00175】以盆式塗佈機將最終製物噴塗於被內層塗覆的錠劑，直到達到 7.14 mg 總聚合物/cm² 以製造實施例 2 所用之被塗覆的錠劑。

【00176】該塗層的參數如下：噴塗速率為 6.175 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.4 bar、塗覆體積為 100 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 35 °C。

實施例 3(隔離層/內層為中性 Eudragit® L30D-55/外層為比例為 1 : 3 之 Eudragit® L30D-55 與瓜爾膠的混合)

隔離層

【00177】基於乾燥聚合物重量，形成具有 HPMC 及 20%聚乙二醇 6000 (PEG 6000)的混合物。

【00178】在磁性攪拌下溶解該 HPMC 於水，接著加入 PEG 6000 以形成塗層製物。以盆式塗佈機噴塗該塗層製物至 1200 mg 5ASA 核心，達到塗層數量為 3 mg 聚合物/cm² 以形成被隔離層塗覆的錠劑。

【00179】該塗層的參數如下：噴塗速率為 2.7 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.7 bar、塗覆體積為 16 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 35 °C。

內層

【00180】該內層應用水性 Eudragit® L30D-55 塗覆並調整 pH 值至 pH 8。該內層的組成亦包括 20%檸檬酸三乙酯(基於聚合物乾燥重量)、1%磷酸二氫鉀(基於聚合物乾燥重量)、及 50% 雲母(基於聚合物乾燥重量)。該 pH 以 1M NaOH 調整至達到 pH 8。

【00181】磷酸二氫鉀與檸檬酸三乙酯溶解於蒸餾水維持 15 分鐘，接著加入 Eudragit® L30D-55 以機械攪拌方式分散維持 15 分鐘。接著以 1M NaOH 調整該 pH 值至 pH 8 並攪拌 1 小時。接著加入雲母至該溶液並繼續混合 30 分鐘以形成該內塗層製物。以盆式塗佈機噴塗該內塗層製物至該被隔離塗覆的錠劑至該塗層數量達到 5 mg 聚合物/cm² 以形成被內層塗覆的錠劑。該內塗層製物的總固體成分為 10%。

【00182】該塗層的參數如下：噴塗速率為 2.7 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.6 bar、塗覆體積為 30 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 31 °C。

外層

【00183】 該外層係應用 Eudragit® L30D-55 與瓜爾膠之混合。

【00184】 溶解 Eudragit L30D-55 於異丙醇。分散瓜爾膠及雲母於水與異丙醇混合液(50 : 50)，接著均勻化 5 分鐘。接著加入該 Eudragit L30D-55 溶液至該瓜爾膠分散液並攪拌該成果混合物 20 分鐘以形成該外塗層製物。以盆式塗佈機將該塗層製物噴塗於被內層塗覆的錠劑直到達到 9.71 mg 總聚合物/cm² (重量比為 1 : 3 之乾燥物質)。於 40 °C 下乾燥 2 小時以形成實施例 3 所用之錠劑。

【00185】 該塗層的參數如下：噴塗速率為 8.0 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.6 bar、塗覆體積為 75 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 29 °C。

實施例 4[或比較例 10](隔離層/內層為聚乙烯醇與緩衝劑與鹼/外層為比例為 70 : 30 之 Eudragit® S 與 FS 混合物(50:50)及澱粉的混合)

隔離層

【00186】 該隔離層係由聚乙烯醇或 PVA(Opadry 85F)組成。

【00187】 在磁性攪拌下溶解該聚合物於水以達到濃度為 10%該分散液最終重量固體，以形成隔離層塗層製物。

【00188】 以盆式塗佈機噴塗該塗層製物至 1200 mg 5ASA 錠劑核心，達到塗層數量為 2%基於該未被塗覆錠劑之重量，以形成被隔離層塗覆的錠劑。

【00189】 該塗層的參數如下：噴塗速率為 6.45 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.6 bar、塗覆體積為 62.5 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 40 °C。

內層

【00190】 該內層係由聚乙烯醇(Opadry 85F)與 20%磷酸二氫鉀 (基於 Opadry 85F)組成。

【00191】 在磁性攪拌下溶解磷酸二氫鉀於水，接著加入聚乙烯醇(Opadry 85F)以形成懸浮液。接著以 1M NaOH 調整該懸液至 pH 8，並攪拌該混合物 1 小時，以形成內塗層製物。以盆式塗佈機噴塗該塗層製物至被隔離層塗覆的錠劑，達到塗層數量為 2%基於該未被塗覆錠劑之重量，以形

成被內層塗覆的錠劑。

【00192】該塗層的參數如下：噴塗速率為 8.2 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.7 bar、塗覆體積為 62.5 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 40 °C。

外層

【00193】該外層係應用水性澱粉分散液與水性 Eudragit® S 100 與 Eudragit® FS 30D (50 : 50)溶液之混合。

【00194】在磁性攪拌下分散玉米澱粉(Eurylon 6)於 1-丁醇而後於水來製備該水性澱粉。該玉米澱粉：1-丁醇：水的比例為 1 : 2 : 22。以回流方式加熱分散後的產物至沸騰，接著在攪拌下隔夜冷卻。

【00195】在高速攪拌下分散 Eudragit® S 100 於水來製備水性 Eudragit® S 100 溶液，接著以 1N 氨水溶液(以稀釋 25%氨水溶液備得)部分中和(15 至 20%)。加入檸檬酸三乙酯至該分散液並混合 30 分鐘。加入 Eudragit® FS 30D 以形成與 Eudragit® S 100 為 50 : 50 之混合並繼續攪拌 30 分鐘。

【00196】將該澱粉分散液加入該 Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D 混合的分散液並更進一步攪拌 30 分鐘。該混合物含有 Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D 混合的比例為 30 : 70。

【00197】在高剪力均質化下，50%雲母(基於 Eudragit®聚合物重量)、13.18%紅色氧化鐵(基於 Eudragit®聚合物重量)及 2.27%黃色氧化鐵(基於 Eudragit®聚合物重量)形成於水的懸浮液，將該懸浮液加入該澱粉/Eudragit®之混合物，並更進一步混合 30 分鐘，以形成外塗層製物。

【00198】以盆式塗佈機將該最終製物噴塗於被內層塗覆的錠劑，直到達到 5.2 mg 總聚合物/cm² 以製造實施例 4 所用之被塗覆的錠劑。

【00199】該塗層的參數如下：噴塗速率為 8.5 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.7 bar、塗覆體積為 62.5 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 41 °C。

實施例 5(隔離層/內層為中性 Eudragit® S/外層為比例為 70:30 之 Eudragit® S 與澱粉的混合)

隔離層

【00200】該隔離層係如實施例 3 之方式形成，但其塗層參數如下：噴塗速率為 2.33 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.7 bar、塗覆體積為 16.3 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 33 °C。

內層

【00201】如實施例 1 所述形成該內層，除了在內層的成分上包括 70%(而非 50%)檸檬酸三乙酯(基於聚合物乾燥重量)及 1%(而非 10%)磷酸二氫鉀(基於聚合物乾燥重量)以外，該塗層製物以盆式塗佈機噴塗該內塗層製物至該被隔離層塗覆的 1200 mg 錠劑，且其塗層的參數如下：噴塗速率為 2.9 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.6 bar、塗覆體積為 16.3 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 33 °C。

外層

【00202】如實施例 1 所述形成該外層，除了在高剪力均質化下，13.18%紅色氧化鐵(基於 Eudragit® 聚合物重量)及 2.27%黃色氧化鐵(基於 Eudragit® 聚合物重量)形成於乙醇的懸浮液以外，將該懸浮液加入該澱粉/ Eudragit® 之混合物，並更進一步混合 30 分鐘，以盆式塗佈機噴塗該塗層製物至該被內層塗覆的 1200 mg 5ASA 錠劑，且其塗層的參數如下：噴塗速率為 3.1/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.4bar、塗覆體積為 21.7m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 34°C。

實施例 6(隔離層/內層為中性 Eudragit® S/外層為比例為 50:50 之 Eudragit® S 與澱粉的混合)

隔離層

【00203】如實施例 3 所述形成該隔離層於 1200 mg 5ASA 錠劑核心上。

內層

【00204】如實施例 3 所述形成該隔離層於被隔離層塗覆的 1200 mg 5ASA 錠劑核心上。

外層

【00205】如實施例5所述形成該外層在被內層塗覆的5ASA錠劑核心上，除了在玉米澱粉：1-丁醇：水的比例為1：1：~9.5、該澱粉與Eudragit S的比例為50：50、及該塗層的參數如下：噴塗速率為7.4 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為0.4 bar、塗覆體積為40 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為34 °C以外。

實施例7(隔離層/內層為中性Eudragit® S/外層為比例為70:30之Eudragit® S與澱粉的混合)

隔離層

【00206】以實施例3所述之流程塗覆該隔離層在400 mg 5ASA 錠劑核心上，除了使用流化床噴塗機塗覆且該塗層的參數如下：噴塗速率為3.1 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為0.2 bar、及塗覆溫度為40 °C以外。

內層

【00207】該內層之應用與實施例1所述相同，除了在內層的成分上包括70%(而非50%)檸檬酸三乙酯(基於聚合物乾燥重量)及1%(而非10%)磷酸二氫鉀(基於聚合物乾燥重量)以外。此外，該內塗層製物係塗覆於該被隔離層所塗覆之400 mg 5ASA 錠劑核心。

外層

【00208】如實施例1形成該外層，除了在高剪力均質化下，13.18%紅色氧化鐵(基於Eudragit®聚合物重量)及2.27%黃色氧化鐵(基於Eudragit®聚合物重量)形成於乙醇的懸浮液中，以及將該懸浮液於加入GMS前加入澱粉/Eudragit®之混合物，並更進一步混合30分鐘，噴塗該塗層製物至該被內層塗覆的400 mg 5ASA 錠劑，且其塗層的參數如下：噴塗速率為11 ml/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為0.2bar、及塗覆溫度為40°C以外。

比較例1(單層Eudragit® S塗層)

【00209】該含有Eudragit® S 100的塗層使用作為有機塗層組成物。該塗層組成物含有20%檸檬酸三乙酯(基於聚合物乾燥重量)、10%甘油單硬脂酸酯(基於聚合物乾燥重量)及40%聚山梨醇酯80(基於GMS重量)。簡單

來說，溶解檸檬酸三乙酯於 96%乙醇，接著 Eudragit® S 100 以機械攪拌方式分散並持續 1 小時。

【00210】該甘油單硬脂酸酯以製備濃度為 10% w/w 的分散液形式加入。溶解聚山梨醇酯 80(40%基於甘油單硬脂酸酯重量)於蒸餾水，接著分散甘油單硬脂酸酯。然後加熱該分散液至 75 °C 維持 15 分鐘，並施加強力磁性攪拌以形成乳化液。在室溫中及攪拌下冷卻該乳化液。

【00211】將該甘油單硬脂酸酯分散液加入至該中性 Eudragit® S 100 溶液，將最終塗層製物以流化床噴塗機塗覆於 5ASA 錠劑核心直至該塗層數量達到 5 mg 聚合物/cm²。該塗層的參數如下：噴塗速率為 16 ml/min/kg 錠劑、噴霧壓為 0.2 bar 及塗覆溫度為 40 °C。

比較例 2 (單層比例為 70:30 之 Eudragit® S 與澱粉混合的塗層)

【00212】該塗層組成物含有水性澱粉分散液與有機 Eudragit® S 100 溶液的混合。藉由磁性攪拌下分散玉米澱粉於 1-丁醇而後於水來製備該水性澱粉。該玉米澱粉：1-丁醇：水的比例為 1：2：22。以回流方式加熱分散後的產物至沸騰，接著在攪拌下隔夜冷卻。基於該最終分散液的重量(考慮加熱中的蒸發)計算該冷卻後製物的固體成分百分比。

【00213】藉由快速攪拌下溶解 Eudragit® S 100 於 96%乙醇來製備該有機 Eudragit® S 100 溶液。該最終溶液含有大約 6%聚合物固體。逐滴加入該澱粉分散液至該 Eudragit® S 100 溶液以達到一澱粉與 Eudragit® S 的比例為 30：70。混合該混合物 2 小時，並加入 20%檸檬酸三乙酯(基於總聚合物重量)及 5%甘油單硬脂酸酯(GMS；基於總聚合物重量)且多攪拌 2 小時。

【00214】該甘油單硬脂酸酯以濃度為 5% w/w 製備的分散液的形式加入。溶解聚山梨醇酯 80(40%基於甘油單硬脂酸酯重量)於蒸餾水，接著分散該甘油單硬脂酸酯。然後加熱此分散液至 75 °C 維持 15 分鐘，並施以強力磁性攪拌以形成一乳化液。在室溫中及攪拌下冷卻該乳化液。

【00215】將該最終塗層製物以流化床噴塗機塗覆於 5ASA 錠劑核心直至該塗層數量達到 7 mg 聚合物/cm²。該塗層的參數如下：噴塗速率 14 ml/min/ kg 錠劑、噴霧壓為 0.2 bar 及塗覆溫度為 40 °C。

比較例 3 (內層爲中性 Eudragit® S/外層爲 Eudragit® S)

內層

【00216】 該內層由水性 Eudragit® S 100 組成，其 pH 值調整至 pH 8。該內層的組成亦包括 50%檸檬酸三乙酯(基於聚合物乾燥重量)、10% 磷酸二氫鉀(基於聚合物乾燥重量)、10%甘油單硬脂酸酯(GMS；基於聚合物乾燥重量)、及 40%聚山梨醇酯 80 (基於 GMS 重量)。該 pH 以 1M NaOH 調整至達到 pH 8。磷酸二氫鉀與檸檬酸三乙酯溶解於蒸餾水，接著 Eudragit® S 100 以機械攪拌方式分散。以 1M NaOH 調整該分散液至 pH 8 並保持混合 1 小時。

● 【00217】 製備甘油單硬脂酸酯分散液，其濃度爲 10% w/w。溶解聚山梨醇酯 80(40%基於甘油單硬脂酸酯重量)於蒸餾水，接著分散甘油單硬脂酸酯。然後加熱該分散液至 75 °C 維持 15 分鐘，並施加強力磁性攪拌以形成乳化液。在室溫中及攪拌下冷卻該乳化液。

● 【00218】 將該甘油單硬脂酸酯分散液加入至該中性 Eudragit® S 100 溶液，將該最終塗層製物以流化床噴塗機塗覆於 5ASA 錠劑核心直至該塗層數量達到 5 mg 聚合物/cm²。該塗層溶液的總固體成分爲 10%。該塗層的參數如下：噴塗速率爲 20 ml/min/ kg 錠劑、噴霧壓爲 0.2 bar 及塗覆溫度爲 40 °C。

外層

● 【00219】 該外層係由 Eudragit® S 100 組成，以有機溶液使用。該塗層溶液含有包括 20%檸檬酸三乙酯(基於聚合物乾燥重量)、10%甘油單硬脂酸酯(GMS；基於聚合物乾燥重量)、及 40%聚山梨醇酯 80 (基於 GMS 重量)。簡單來說，溶解檸檬酸三乙酯於 96%乙醇，接著 Eudragit® S 100 以機械攪拌方式分散並持續 1 小時。

● 【00220】 製備甘油單硬脂酸酯分散液，其濃度爲 10% w/w。溶解聚山梨醇酯 80(40%基於甘油單硬脂酸酯重量)於蒸餾水，接著分散甘油單硬脂酸酯。然後加熱該分散液至 75 °C 維持 15 分鐘，並施加強力磁性攪拌以形成乳化液。在室溫中及攪拌下冷卻該乳化液。

【00221】將該甘油單硬脂酸酯分散液加入至該中性 Eudragit® S 100 溶液，將該最終塗層製物以流化床噴塗機塗覆於 5ASA 錠劑核心直至該塗層數量達到 5 mg 聚合物/cm²。該塗層的參數如下：噴塗速率為 16 ml/min/ kg 錠劑、噴霧壓為 0.2 bar 及塗覆溫度為 40 °C。

比較例 4(隔離層/內層為 Eudragit® L30D-55/外層為比例為 70:30 之 Eudragit® S 與澱粉的混合)

隔離層

【00222】基於乾燥聚合物重量，該隔離層從具有 HPMC 及 20%聚乙二醇 6000 (PEG 6000)的混合物來形成。

【00223】在磁性攪拌下溶解該 HPMC 於水，接著加入 PEG 6000 以形成塗層製物。以盆式塗佈機噴塗該塗層製物至 1200 mg 5ASA 核心，以達到塗層數量為 3 mg 聚合物/cm²，從而形成被隔離層塗覆的錠劑。

【00224】該塗層的參數如下：噴塗速率為 2.7 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.7 bar、塗覆體積為 16 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 35 °C。

內層

【00225】該內層係由一水性的標準(非中性) Eudragit L30D-55 製得。該內層組成物亦包括 20%檸檬酸三乙酯(基於總聚合物重量)及 50%雲母(基於總聚合物重量)。

【00226】稀釋 Eudragit L30D-55 於蒸餾水，接著加入檸檬酸三乙酯與雲母懸浮液且混合 1 小時，以形成該內塗層製物。該塗層製物以盆式塗佈機噴塗該內塗層製物至該被隔離層塗覆的錠劑上至該塗層數量達到 5 mg 聚合物/cm²以形成被內層塗覆的錠劑。該最終內塗層製物的總固體成分為 10% (重量)。

【00227】該塗層的參數如下：噴塗速率為 6.125 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.6 bar、塗覆體積為 100 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 33 °C。

外層

【00228】該外層係由水性澱粉分散液與水性 Eudragit® S 100 的混合

物的再分散液製得。

【00229】藉由磁性攪拌下分散玉米澱粉於 1-丁醇而後於水來製備該水性澱粉。該玉米澱粉：1-丁醇：水的比例為 1：2：22。以回流方式加熱分散後的產物至沸騰，接著在攪拌下隔夜冷卻。

【00230】藉由高速攪拌下分散 Eudragit® S 100 於水來製備該水性 Eudragit® S 100 再分散液溶液，接著以 1N 氨水溶液(以稀釋 25%氨水溶液備得)部分中和(15 至 20%)。

【00231】將該水性 Eudragit® S 100 溶液加入該澱粉分散液以達到澱粉與 Eudragit® S 之比例為 30：70。攪拌該混合 1 小時，並加入 60% 檸檬酸三乙酯(基於 Eudragit® S 聚合物重量)、50%雲母(基於 Eudragit® S 聚合物重量)、13.18% 紅色氧化鐵(基於 Eudragit® S 聚合物重量)、及 2.27%黃色氧化鐵 (基於 Eudragit® S 聚合物重量)且混合 30 分鐘，以形成外塗層製物。該外塗層製物以盆式塗佈機將該最終製物噴塗於被內層塗覆的錠劑，直到達到 7.14 mg 總聚合物/cm² 以製造比較例 4 之被塗覆的錠劑。

【00232】該塗層的參數如下：噴塗速率為 10.0 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.4 bar、塗覆體積為 100 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 35 °C。

比較例 5(隔離層/內層為 Eudragit L30D-55/外層為 Eudragit L30D-55/瓜爾膠比例為 1：3 的混合)

隔離層

【00233】基於乾燥聚合物重量，由具有 HPMC 及 20%聚乙二醇 6000 (PEG 6000)的混合物製得該隔離層。

【00234】在磁性攪拌下溶解該 HPMC 於水，接著加入 PEG 6000 以形成隔離層塗層製物。以盆式塗佈機噴塗該塗層製物至 1200 mg 5ASA 核心，達到塗層數量為 3 mg 聚合物/cm² 以形成被隔離層塗覆的錠劑。

【00235】該塗層製物的參數如下：噴塗速率為 2.7 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.7 bar、塗覆體積為 16 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 35 °C。

內層

【00236】 該內層由水性的標準(非中性) Eudragit L30D-55 製得。該內層組成物亦包括 20%檸檬酸三乙酯(基於總聚合物重量)及 50%雲母(基於總聚合物重量)。

【00237】 稀釋 Eudragit L30D-55 於蒸餾水，接著加入檸檬酸三乙酯與雲母懸浮液且混合 1 小時，以形成該內塗層製物。該內塗層製物以盆式塗佈機噴塗該內塗層製物至該被隔離層塗覆的錠劑至該塗層數量達到 5 mg 聚合物/cm²以形成被內層塗覆的錠劑。該最終內塗層製物的總固體成分為 10% (基於該最懸浮液的最終重量)。

【00238】 該塗層的參數如下：噴塗速率為 2.45min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.6 bar、塗覆體積為 25m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 33 °C。

外層

【00239】 該外層含有 Eudragit L30D-55 與瓜爾膠的混合物。

【00240】 溶解 Eudragit L30D-55 於異丙醇。分散瓜爾膠及雲母於水與異丙醇混合液(50 : 50)15 分鐘，接著均勻化 5 分鐘。然後加入 Eudragit L30D-55 溶液至瓜爾膠分散液並攪拌該混合物 20 分鐘以形成外塗層製物。以盆式塗佈機將該塗層製物噴塗於被內層塗覆的錠劑直到達到 9.71 mg 總聚合物/cm² (重量比為 1 : 3 之乾燥物質)。於 40 °C 下乾燥 2 小時以形成比較例 5 所用之錠劑。

【00241】 該塗層的參數如下：噴塗速率為 8.0 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.6 bar、塗覆體積為 75 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 29 °C。

比較例 6(隔離層/外層為比例為 70 : 30 之 Eudragit® S 與 FS 混合物(50:50) 及澱粉的混合)

隔離層

【00242】 該隔離層係由聚乙烯醇(Opadry 85F)組成。

【00243】 在磁性攪拌下溶解該聚乙烯醇(Opadry 85F)於水以達到濃度為 10%該懸浮液最終重量固體，以形成隔離層塗層製物。

【00244】 以盆式塗佈機噴塗該塗層製物至 1200 mg 5ASA 錠劑核心，

達到塗層數量基於該未被塗覆錠劑之重量為 2%，以形成被隔離層塗覆的錠劑。

【00245】該塗層的參數如下：噴塗速率為 6.45 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.6 bar、塗覆體積為 62.5 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 40 °C。

外層

【00246】該外層係應用水性澱粉分散液與水性 Eudragit® S 100 與 Eudragit® FS 30D(50：50)溶液之混合。

【00247】藉由磁性攪拌分散玉米澱粉(Eurylon 6)於 1-丁醇而後於水來製備該水性澱粉分散液。該玉米澱粉：1-丁醇：水的比例為 1：2：22。以回流方式加熱分散後的產物至沸騰，接著在攪拌下隔夜冷卻。

【00248】藉由高速攪拌分散 Eudragit® S 100 於水來製備水性 Eudragit® S 100 分散液，接著以 1N 氨水溶液(以稀釋 25%氨水溶液備得)部分中和(15 至 20%)。加入檸檬酸三乙酯至該分散液並混合 30 分鐘。加入 Eudragit® FS 30D 以形成與 Eudragit® S 100 為 50：50 之混合並繼續攪拌 30 分鐘。

【00249】將該澱粉分散液加入該 Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D 混合的分散液並更進一步攪拌 30 分鐘。該混合物含有 Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D 混合的比例為 30：70。

【00250】在高剪力均質化下，在水中形成 50%雲母(基於 Eudragit® 聚合物重量)、13.18%紅色氧化鐵(基於 Eudragit® 聚合物重量)及 2.27%黃色氧化鐵(基於 Eudragit® 聚合物重量)的懸浮液，將該懸浮液加入該澱粉/Eudragit®之混合物，並更進一步混合 30 分鐘，以形成外塗層製物。

【00251】以盆式塗佈機將該最終製物噴塗於被內層塗覆的錠劑，直到達到 5.2 mg 總聚合物/cm² 以製造實施例 4 所用之被塗覆的錠劑。

【00252】該塗層的參數如下：噴塗速率為 8.5 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.7 bar、塗覆體積為 62.5 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 41 °C。

比較例 7[或實施例 8](隔離層/外層為比例為 30:70 之澱粉與 Eudragit® S 的混合)

隔離層

【00253】 如比較例 4 所述製備被隔離層塗覆之 1200 mg 5ASA 錠劑核心。

外層

【00254】 由塗覆該外層於被內層塗覆錠劑核心，形成水性澱粉分散液與有機 Eudragit® S 100 溶液的混合物。

【00255】 藉由磁性攪拌分散玉米澱粉於 1-丁醇而後於水來製備該水性澱粉分散液。該玉米澱粉：1-丁醇：水的比例為 1：2：22。加熱分散後的產物至沸騰，接著在攪拌下隔夜冷卻。基於該最終分散液的重量(考慮加熱中的蒸發)計算該冷卻後製物的固體成分百分比。

【00256】 藉由快速攪拌下溶解 Eudragit® S 100 於 96%乙醇來製備該有機 Eudragit® S 100 溶液。該最終溶液含有大約 6%聚合物固體。逐滴加入該澱粉分散液至該 Eudragit® S 100 溶液以達到澱粉與 Eudragit® S 的比例為 30：70。

【00257】 混合該混合物 2 小時，並加入 20%檸檬酸三乙酯(基於總聚合物重量)及 5%甘油單硬脂酸酯(GMS；基於總聚合物重量)且多攪拌 2 小時。於乙醇中，形成 13.18%紅色氧化鐵(基於 Eudragit®聚合物重量)及 2.27%黃色氧化鐵(基於 Eudragit®聚合物重量)的懸浮液，將該懸浮液加入該澱粉/Eudragit®之混合物，並更進一步混合 30 分鐘。

【00258】 該甘油單硬脂酸酯以製備濃度為 5% w/w 的乳化液形式加入。溶解聚山梨醇酯 80(40%基於甘油單硬脂酸酯重量)於蒸餾水，接著分散甘油單硬脂酸酯。然後加熱該分散液至 75 °C 維持 15 分鐘，並施加強力磁性攪拌以形成乳化液。在室溫中及攪拌下冷卻該乳化液。該最終製物以盆式塗佈機噴塗該內塗層製物至該被隔離層塗覆的錠劑至該塗層數量達到 5 mg Eudragit® S 聚合物/cm²。該塗層的參數如下：噴塗速率為 3.1 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.4 bar、塗覆體積為 21.7m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 34 °C。

比較例 8(隔離層/外層為比例為 30：70 之澱粉與 Eudragit S)

隔離層

【00259】 如比較例 4 所述製備被隔離層塗覆之 1200 mg 5ASA 錠劑核心。

外層

【00260】 塗覆該外層於該被內層塗覆錠劑核心，以形成水性澱粉分散液與有機 Eudragit® S 100 再分散液的混合物。

【00261】 如實施例 1 所述製備該水性澱粉分散液。

【00262】 藉由高速攪拌分散 Eudragit® S 100 於水來製備該水性 Eudragit® S 100 再分散液溶液，接著以 1N 氨水溶液(以稀釋 25%氨水溶液備得)部分中和。

【00263】 將該水性 Eudragit® S 再分散液加入該澱粉分散液以達到澱粉與 Eudragit® S 之比例為 30 : 70。攪拌該混合 1 小時，並加入 60% 檸檬酸三乙酯(基於 Eudragit® S 聚合物重量)、50%雲母(基於 Eudragit® S 聚合物重量)、13.18% 紅色氧化鐵(基於 Eudragit® S 聚合物重量)、及 2.27%黃色氧化鐵 (基於 Eudragit® S 聚合物重量)且混合 30 分鐘，以形成外塗層製物。

【00264】 該外塗層製物以盆式塗佈機噴塗於被內層塗覆的 1200 mg 錠劑核心，直到達到 7.14 mg 總聚合物/cm²。該塗層的參數如下：噴塗速率為 6.175 g/min/ kg 錠劑核心、噴霧壓為 0.4 bar、塗覆體積為 100 m³/h/ kg 錠劑核心及塗覆溫度為 35 °C。

藥物釋放檢測#1 – pH 值單獨的影響

【00265】 使用速度為 50 rpm 攪拌器與溫度介於 37 ± 0.5 °C 之介質在第二型 USP 裝置上進行體外溶解研究。首先，檢測錠劑於 0.1 M 鹽酸 2 小時，接著於 Krebs 緩衝液(pH 7.4) 8 至 10 小時。藉由持續地引入 5% CO₂ / 95% O₂ 穩定該緩衝液的 pH 值介於 7.4 ± 0.05。在鹽酸中的吸光值測量波長為 301 nm，而在 Krebs 緩衝液中的吸光值測量波長為 330 nm，且測量間距為 5 分鐘。每一公升 Krebs 緩衝液的組成為：0.16 g 磷酸二氫鉀(KH₂PO₄)、6.9 g 氯化鈉(NaCl)、0.35 g 氯化鉀(KCl)、0.29 g 硫酸鎂(MgSO₄.7H₂O)、0.376 g 氯化鈣(CaCl₂.2H₂O)、及 2.1 g 碳酸氫鈉(NaHCO₃)。第 1 圖僅描述 15 分鐘間

距的測量值。

藥物釋放檢測#2 – 於 pH6.8 之糞便漿料

【00266】用以測試發酵作用之發酵評估係基於 *Hughes et al.* (“In vitro fermentation of oat and barley derived beta-glucans by human faecal microbiota” *FEMS Microbiol. Ecol.*; 2008; 64(3); pp 482 to 493)所教示之方法。

【00267】根據 *Hughes et al.*，製備讓細菌生長之基底介質並與糞便漿料以 1:1 的比例混合，該糞便漿料由均質化新鮮人類糞便(從三個不同的提供者)於濃度為 40% w/w 的含磷食鹽緩衝液(pH 6.8)來製備。該製備的糞便漿料之最終濃度為 20% w/w(以基底介質稀釋)。於使用該漿料於研究之前，該提供者們至少三個月不曾接受抗生素治療。

【00268】於調整至所需 pH 之值的 210 ml 糞便漿料中持續攪拌並測量錠劑。該測量於無氧箱中進行(37°C 及 70% 相對濕度)。以高壓液相層析儀及 UV 感測器分析樣品中 5ASA 的含量。

藥物釋放檢測#3 – 於 pH6.5 之糞便漿料

【00269】如藥物釋放檢測#2，但維持該糞便漿料之 pH 值為 pH 6.5。

藥物釋放檢測#4 – 溶解於 pH6.8 之 Hanks 緩衝液

【00270】使用速度為 50 rpm 攪拌器與溫度介於 37 ± 0.5 °C 之介質以第二型 USP 裝置進行體外溶解作用研究。首先，檢測錠劑於 0.1 M 鹽酸 2 小時，接著於 Hanks 緩衝液(pH 6.8) 8 至 10 小時。藉由持續地引入 5% CO₂ / 95% O₂ 穩定該緩衝液的 pH 值介於 6.8 ± 0.05 。在鹽酸中的吸光值測量波長為 301 nm，而在 pH 6.8 Hanks 緩衝液中的吸光值測量波長為 330 nm，且測量間距為 5 分鐘。每一公升 Hanks 緩衝液的組成為：0.06 g 磷酸二氫鉀 (KH₂PO₄)、0.06g 磷酸氫二鈉(Na₂HPO₄·2H₂O)、8.0 g 氯化鈉(NaCl)、0.4 g 氯化鉀(KCl)、0.2 g 硫酸鎂(MgSO₄·7H₂O)、0.139 g 氯化鈣(CaCl₂·2H₂O)及 0.350 g 碳酸氫鈉(NaHCO₃)。

藥物釋放檢測#5 – 模擬餐後/禁食狀態後於 pH6.8 之 Hanks 緩衝液

【00271】 使用速度為 50 rpm 攪拌器與溫度介於 37 ± 0.5 °C 之介質以第二型 USP 裝置進行體外溶解研究。當模擬“禁食”狀態，該研究以藥物釋放檢測#4 所述之方法進行。

【00272】 當模擬“餐後”狀態，該錠劑首先於 pH 5.0 之模擬餐後胃液 (FeSSGF) 測量 4 小時，接著於 Hanks 緩衝液 (pH 6.8) 中 10 小時。該模擬餐後胃液係如上方 Jantrid et al (2008) 所述。

藥物釋放檢測#5 – 40%乙醇(v/v)於 0.1 N 鹽酸中

【00273】 使用水-酒精之 0.1N 鹽酸溶液(40%乙醇)於分散裝置測量被塗覆的錠劑 2 小時。在 2 小時完結時，目測該錠劑之形態可評斷為出現破裂及/或膨脹。

結論

【00274】 第 1 圖至第 4 圖的結果證明顯示本發明被塗覆的錠劑顯著地優於比較例的錠劑。關於這一點，依據本發明之錠劑，同時出現在較高(pH 7.4)於第二聚合材料之 pH 臨界值(pH 7)，及較低的 pH 值(pH 6.8 或 pH 6.5)，相對於所比較之錠劑可觀察到藥物釋放的加速。

【00275】 在 pH 7.4 之水性溶液中(藥物釋放檢測#1；第 1 圖)，暴露於模擬的胃條件下 2 小時，任一錠劑均沒有釋放 5ASA。然而，值得注意的是，當該錠劑暴露於 pH 7.4 時，實施例 1 錠劑最初的 5ASA 釋放發生顯著地早於比較例 1(其係傳統特定部位結腸釋放配方)與比較例 2(其係 WO2007/122374 所述之特定部位結腸釋放配方)。實施例 1 的釋放曲線緊密地效仿比較例 3。該相似的釋放曲線可以其配方的相似度(實施例 1 不同處僅在其外層中具有澱粉)與周圍介質中不存在任何分解澱粉的結腸酵素來解釋。

【00276】 在 pH6.8 的糞便漿料(藥物釋放檢測#2；第 2 圖)中，實施例 1 最初的 5ASA 釋放於大約 1 小時後出現，且完全的釋放於最初的釋放大約 3 小時後出現。相較之下，比較例 2 與 3 之錠劑之最初的釋放大約於 2 小時後出現，而比較例 3 之錠劑的顯著的釋放僅於大約 6 小時後出現。此外，比較例 2 之錠劑提供完全的釋放於大約 5 小時之後，比較例 3 之錠劑提供

低於 40% 釋放於超過 24 小時。該結果表示該可溶內層的存在加速具有由澱粉與 Eudragit S 混合之外層的錠劑於結腸條件下的藥物釋放。該結果亦表示，該外層不具有多醣體(相對的實施例 3)使得於結腸條件下的釋放不完全。

【00277】 在 pH6.5 的糞便漿料(藥物釋放檢測#3；第 3 圖)中，實施例 1 最初的 5ASA 釋放於大約 2 小時後出現，而比較的錠劑之最初的釋放僅於大約 8 小時後出現。此外，即使該周圍介質的 pH 值顯著地低於該 Eudragit S 的 pH 臨界值，實施例 1 的錠劑具有大約 40% 的 5ASA 釋放於大約 8 小時後。相較之下，比較例 3 之錠劑具有低於 10% 的 5ASA 釋放於 24 小時之後。這些結果表示存在於該外層的澱粉使其能夠在當暴露於結腸酵素時釋放顯著的量的有效成分，即使該周圍介質的 pH 值為相當地低於該第二聚合材料的 pH 臨界值。

【00278】 該技術領域中具有通常知識者可欣然接受即使放棄實施例 1 中塗層的完整性，並非全部的有效成分被釋放於 8 小時之後。本發明人相信其原因在於該測試為體外的測試。在體內，該錠劑會遭受力學的壓力起因於結腸的生理能動性，造成錠劑完全的崩散。

【00279】 本發明人亦觀察到，當暴露於 pH 6.8 水性溶液 24 小時，實施例 1 之錠劑低於 10% 的 5ASA 釋放(見藥物釋放檢測#4；第 4 圖)。該結果顯示周圍介質中結腸酵素的的存在以達到本發明之錠劑顯著的有效成分釋放及對小腸條件的耐受性，因此有效地防止藥物的提早釋放。

【00280】 當與該內層未被中和的相等配方比較時，對於本發明的配方，於該內層包含中性 Eudragit® L30D-55 及該外層包含比例為 30：70 的澱粉/Eudragit® S 100 時，亦觀察到在結腸條件下加速的藥物釋放。如第 5 圖所示，當暴露於 0.1M 鹽酸 2 小時，並未觀察到任何配方的釋放。然而，當暴露於 pH 7.4 的 Krebs 緩衝液，於 30 分鐘後觀察到本發明配方之最初的釋放(實施例 2)，而比較配方之最初的釋放(比較例 4)不曾出現直到大約 150 分鐘。當該些配方暴露於 pH 6.5 的糞便漿料，觀察到相同的初始釋放加速現象，其中具有中性內層(實施例 2)錠劑的初始釋放發生於約 2 小時後，相較於非中性內層(比較例 4)(第 6 圖)錠劑在約 4 小時後。

【00281】 相較於 US5422121 中所揭示的配方，本發明的配方亦顯示

明顯的優勢。在此方面，本發明人盡可能地重製相似於該 US5422121 的實施例 2 的配方，其中錠劑核心係先被 Eudragit® L30D 的內層而後被比例為 1 : 3 之 Eudragit® L30D 與瓜爾膠的混合的外層(比較例 5)所塗覆，並與本發明一實施例中相等之 Eudragit® L30D 的內層為完全中性之配方(實施例 3)在不同條件存在時的藥物釋放相比較。在所有結腸條件下測試，具有該中性內層之配方，其最初的釋放被加速(見第 7 圖至第 9 圖)。

【00282】 具有含有非離子型聚合物、鹼及緩衝劑之內層的配方亦證實加速的最初釋放，相較於相等之不具有鹼或緩衝劑之內層的配方。在此方面，本發明人證實，於具有聚乙烯醇聚合物層及包含比例為 70 : 30 之 Eudragit® S/ Eudragit® FS (50:50)與澱粉的混合的外層之實施例中，當暴露於 Krebs 緩衝液，最初的釋放可被降低從 4 小時至 3 小時，如該內層含有鹼或緩衝劑(第 10 圖)時。

【00283】 在一些於結腸條件下的測試觀察到在 10 小時後不完全的藥物釋放(特別見於第 8 圖與第 9 圖)。本發明人認為此種現象之解釋為測試的高劑量(1200 mg)錠劑在導入且吸收的情況(sink conditions)，無法於低緩衝能力的緩衝液(Krebs 及 Hanks)使用，或者無法於體積受限(210 ml)糞便漿料使用。

【00284】 相較之下，於測試期間當暴露於模擬的餐後狀態，實施例 5 至七的錠劑不具有較早的顯著釋放(第 11 圖、第 14 圖及第 15 圖)。此外，於測試期間當暴露於模擬的餐後與禁食狀態，實施例 7 的錠劑不顯示顯著的“食物效應”(第 15 圖)。換句話說，這些錠劑不僅於測試完結時顯示低於 10% 的藥物釋放，更者該些釋放曲線於模擬的餐後與禁食狀態是非常相似(實施例 7；第 15 圖)或幾乎相同(實施例 6；第 14 圖)。

【00285】 藉由提供具有根據本發明的塗層的錠劑可降低或甚至消除支持關於被塗覆的 5ASA 錠劑的食物效應的結果。特別地，該些結果顯然表示應用“半有機”塗層製物而非水性塗層製物於該外層可消除該食物效應(實施例 1；第 16 圖)。

【00286】 因此，可視為本發明的緩釋配方顯著地優於比較的配方。

【00287】 儘管本發明係以一較佳的實施例來敘述，在不脫離本發明之

精神和範圍內，當可做些許更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【00288】 在此說明書內，除非特意地在其他方面指出，該“或”一詞係用於當所陳述條件之一或同時吻合時，並再現一真實數值；相對而言，該“或除外(exclusive or)”一詞係僅需吻合條件之一。“包含(comprising)”一詞之使用，從意義上來說係為“包括(including)”而非意謂“組成(consisting of)”。前述之先前技術的教示均與文獻配合。在澳大利亞或任何其他地方，此處任何公開文獻不被認為或代表其教示是一通常知識。

【符號說明】

無



發明摘要

※ 申請案號：102114911

A61K9/32 (2006.01)

※ 申請日：102.4.25

※IPC 分類：A61K9/36 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

緩釋藥物配方/A DELAYED RELEASE DRUG FORMULATION

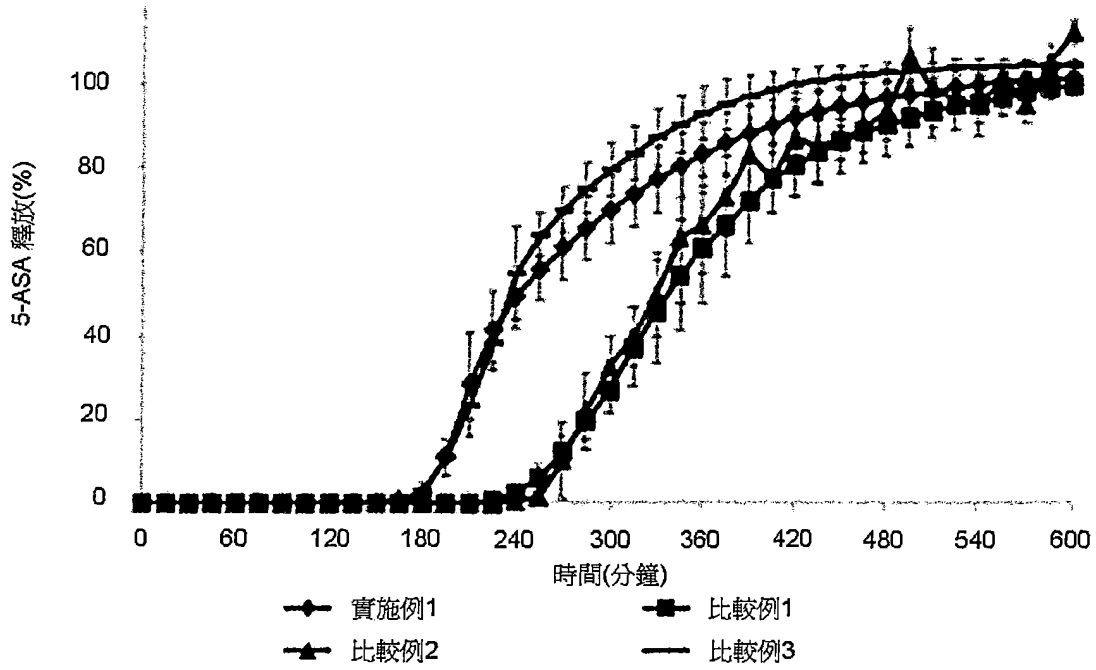
【中文】

一種將藥物遞送至結腸的緩釋配方，包含核心及塗覆該核心的塗層。該核心包含藥物且該塗層包含外層及至少一介於核心與外層之間的層，該層係選自於由隔離層及內層所組成的群組。該外層包含容易被結腸內細菌攻擊的第一聚合材料與具有 pH 臨界值 5 或以上的第二聚合材料的混合物。該內層包含可溶於腸液或消化道液的第三聚合材料，該第三聚合材料係選自於由至少部分中性的多羧酸聚合物及非離子型聚合物所組成的群組。在該第三聚合材料為非離子型聚合物的實施例中，該內層包含至少一緩衝劑及鹼。該隔離層包含可溶於腸液或消化道液的非離子型聚合物。該外層係以塗層製物形式直接塗覆於該內層或該隔離層上，該塗層製物係結合在水性介質中的第一聚合材料與在有機介質中的第二聚合材料來形成。本發明配方的優點包括：當其暴露於結腸內時，會加速藥物的釋放，且降低或消除食物及/或酒精對於藥物釋放的影響。

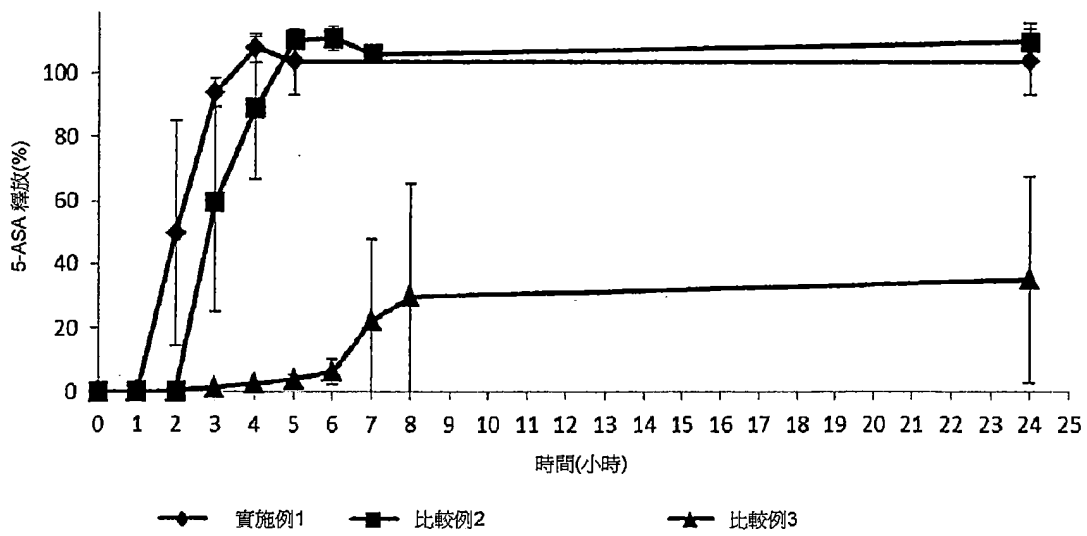
【英文】

Delayed release of a drug to the colon is achieved from a delayed release formulation comprising a core and a coating for the core. The core comprises a drug and the coating comprises an outer layer and at least one layer between the core and the outer layer selected from the group consisting of an isolation layer and an inner layer. The outer layer comprises a mixture of a first polymeric material which is susceptible to attack by colonic bacteria, and a second polymeric material which has a pH threshold at about pH 5 or above. The inner layer comprises a third polymeric material which is soluble in intestinal fluid or gastrointestinal fluid, said third polymeric material being selected from an at least partially neutralised polycarboxylic acid and a non-ionic polymer. In embodiments in which the third polymeric material is a non-ionic polymer, the inner layer comprises at least one of a buffer agent and a base. The isolation layer comprises a non-ionic polymer which is soluble in intestinal fluid or gastrointestinal fluid. The outer is applied directly to the inner layer or the isolation layer using a coating preparation formed by combining the first polymeric material in an aqueous medium with a second polymeric material in an organic medium. Advantages of formulations according to the present invention include accelerated release of the drug when exposed to colonic conditions and reduction or elimination of a food and/or alcohol effect on drug release after administration.

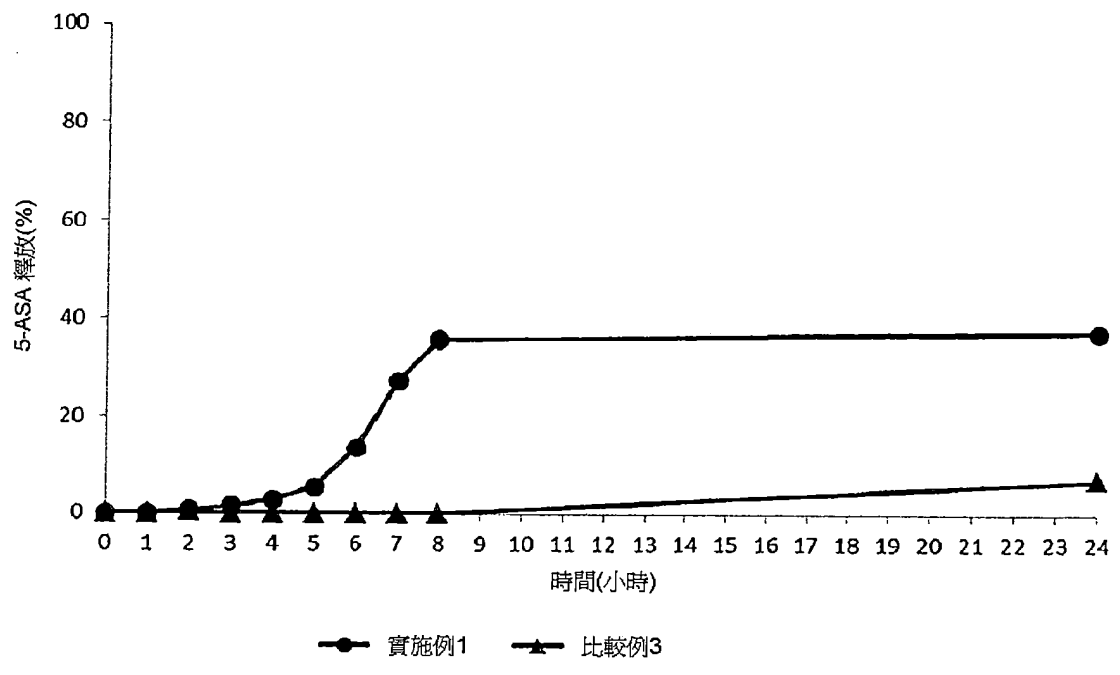
圖式



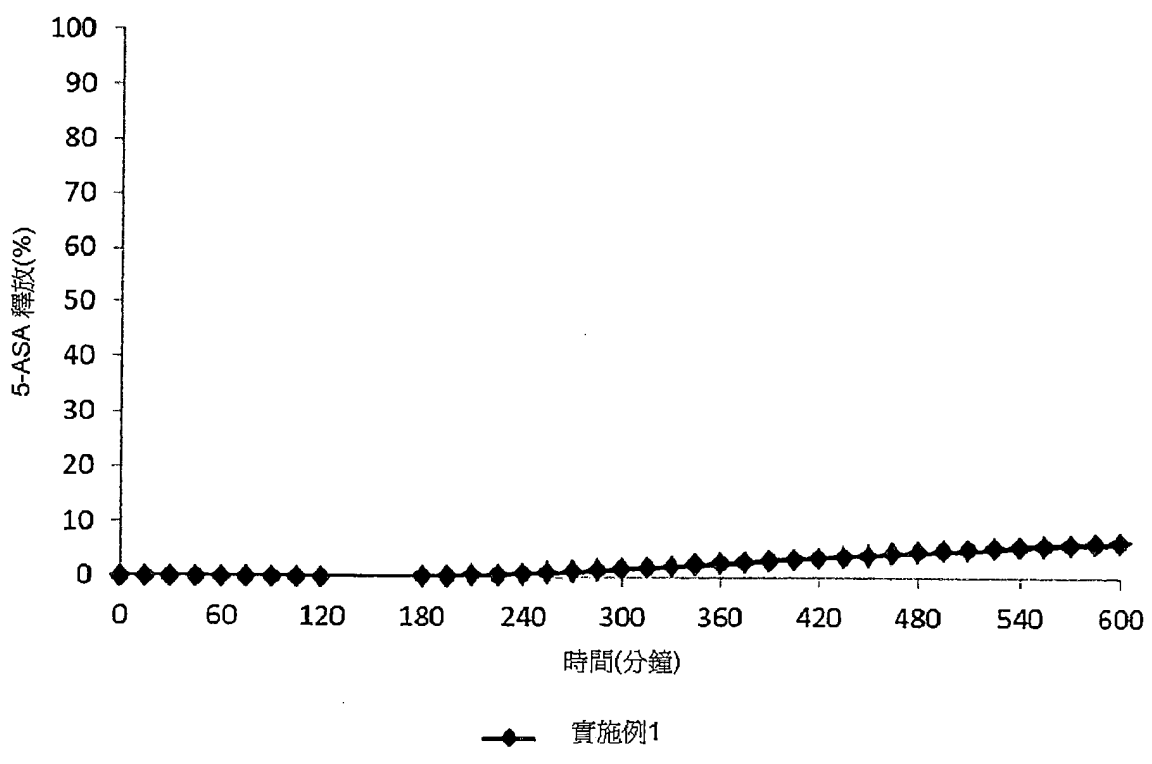
第 1 圖



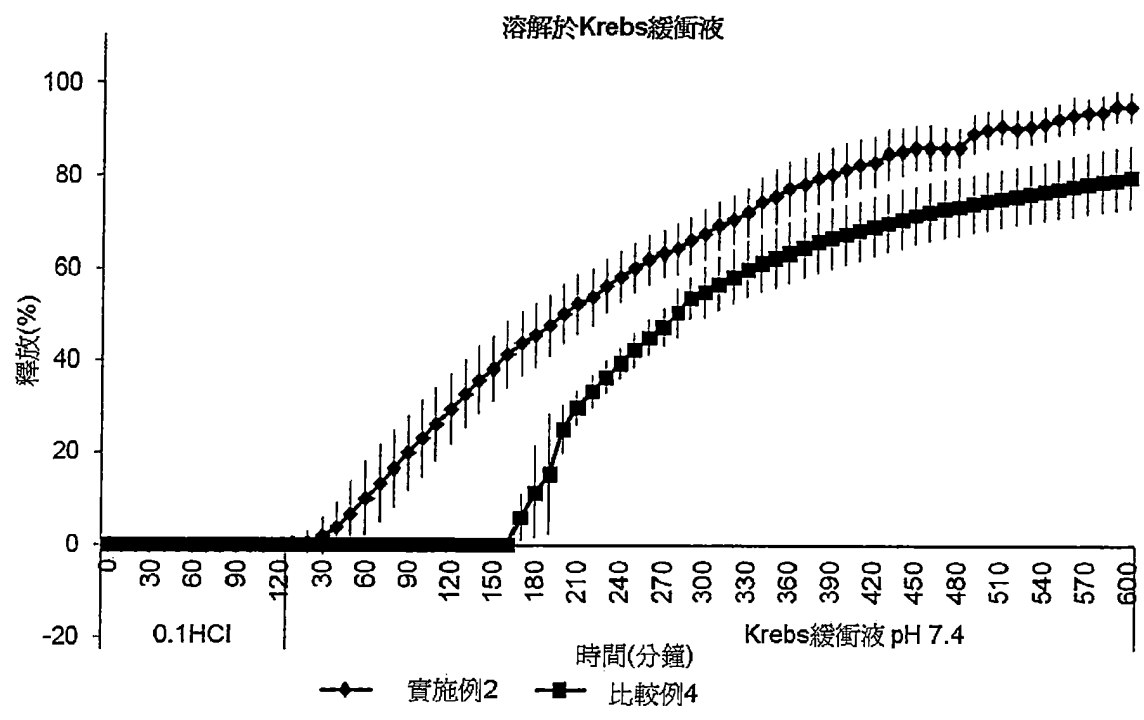
第 2 圖



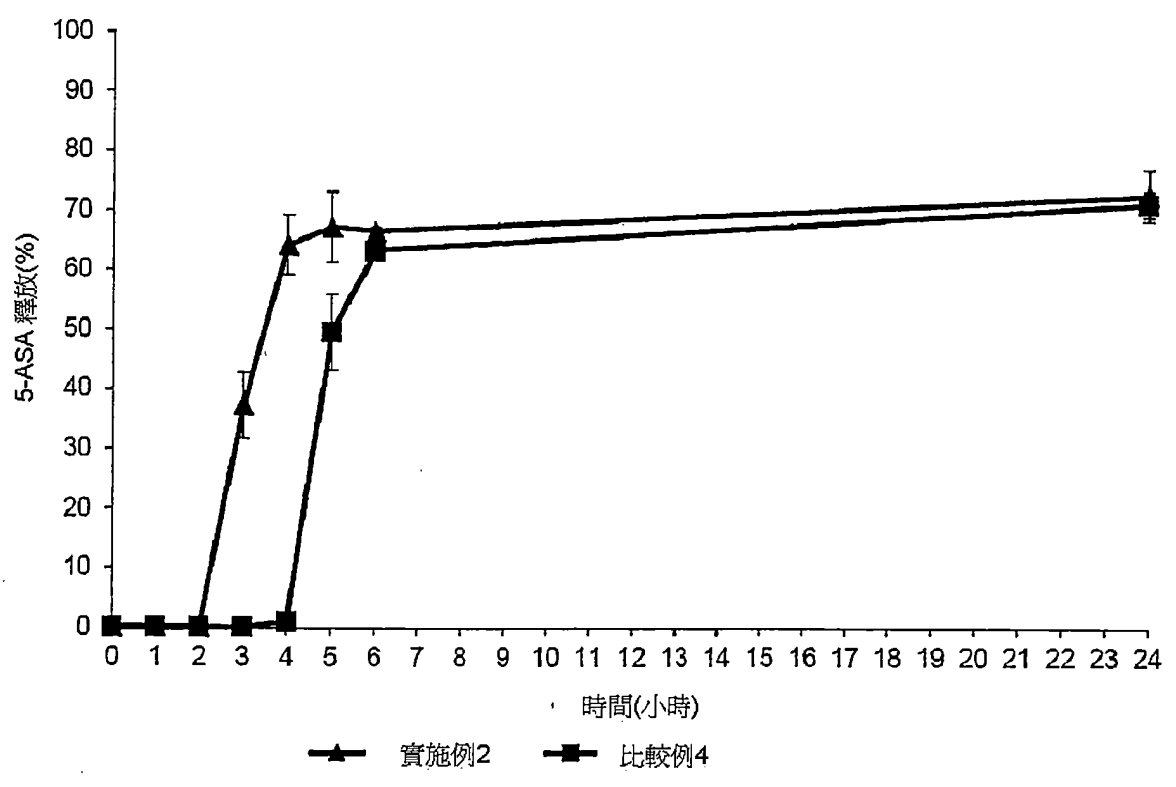
第 3 圖



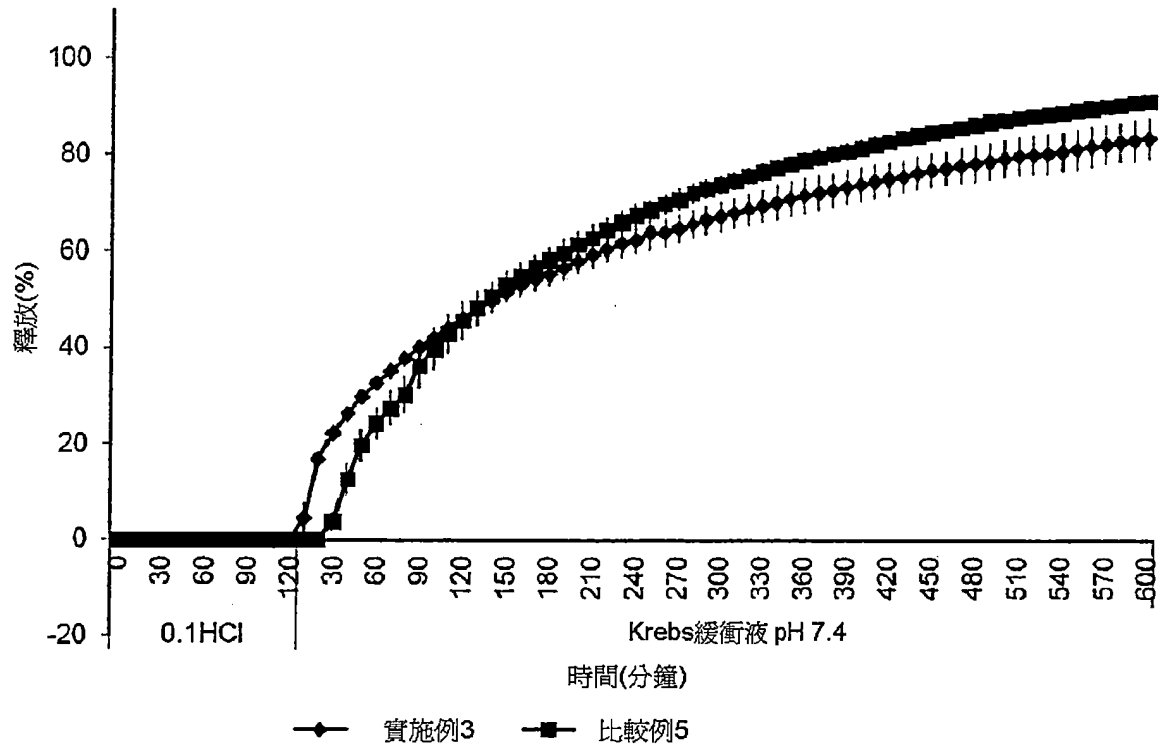
第 4 圖



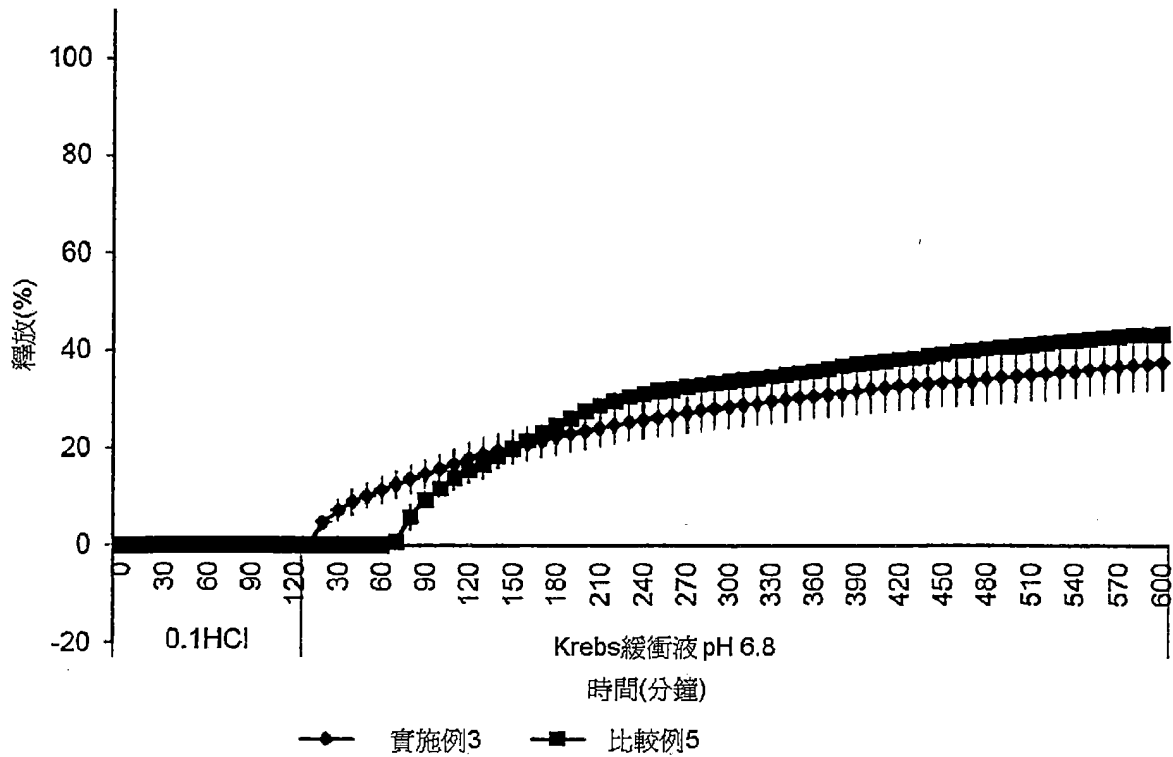
第 5 圖



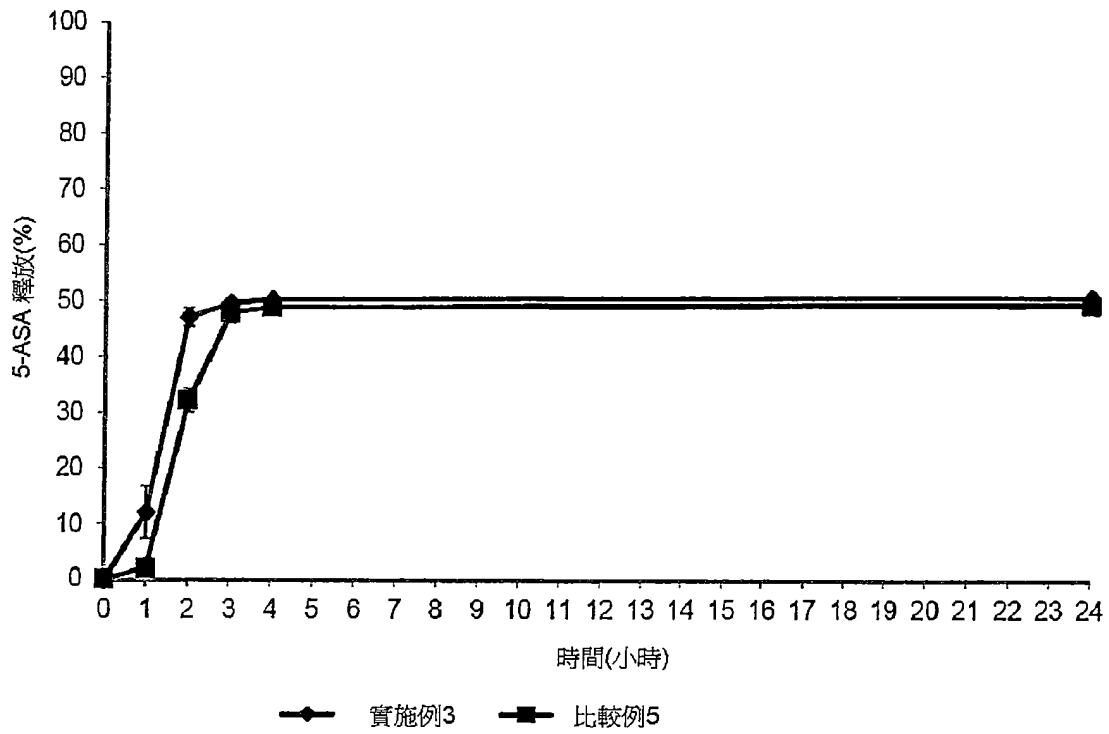
第 6 圖



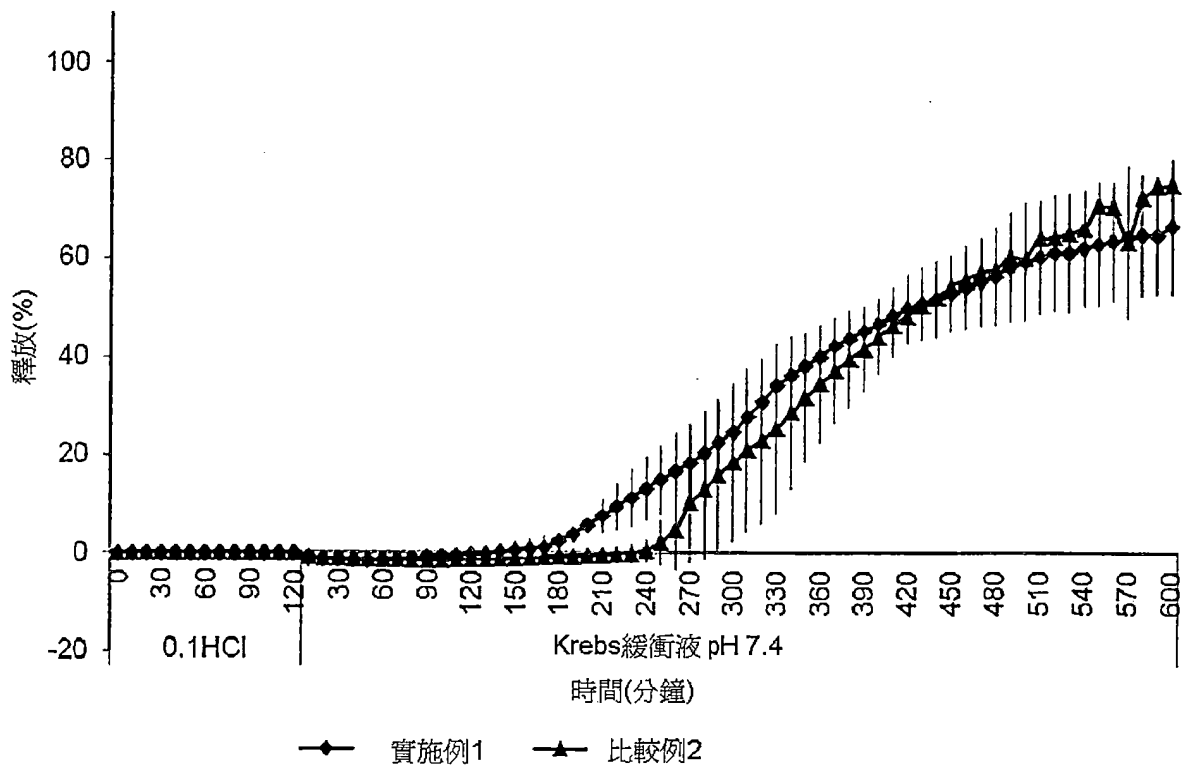
第 7 圖



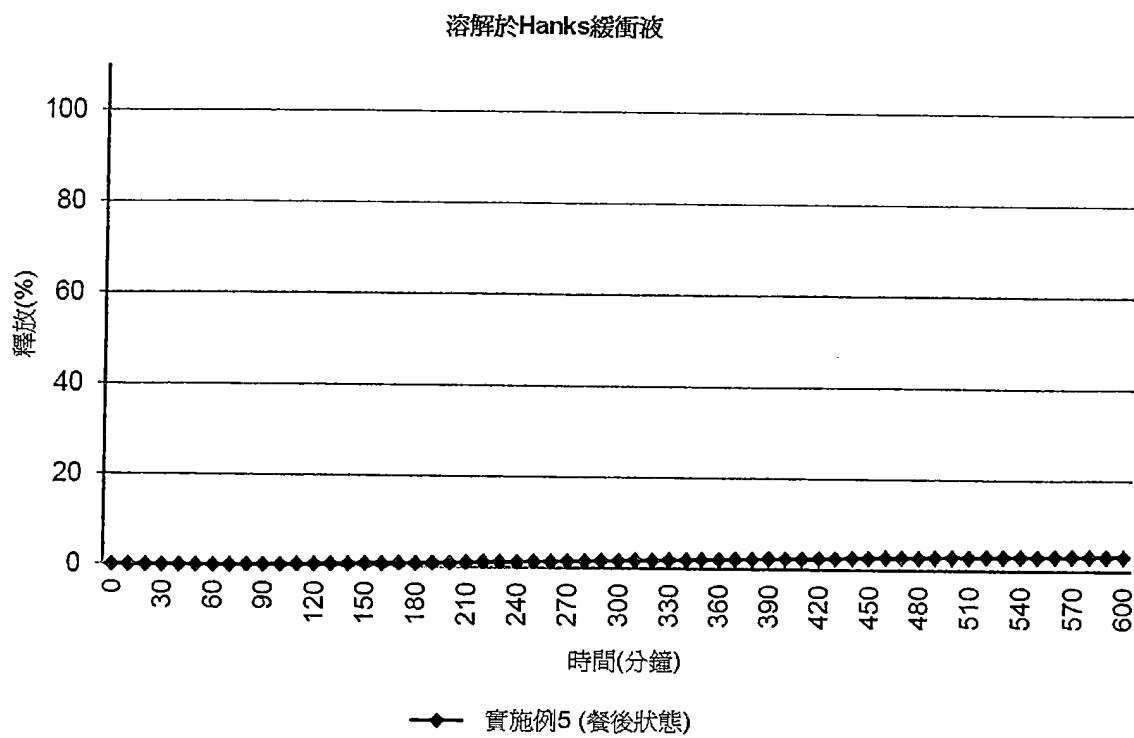
第 8 圖



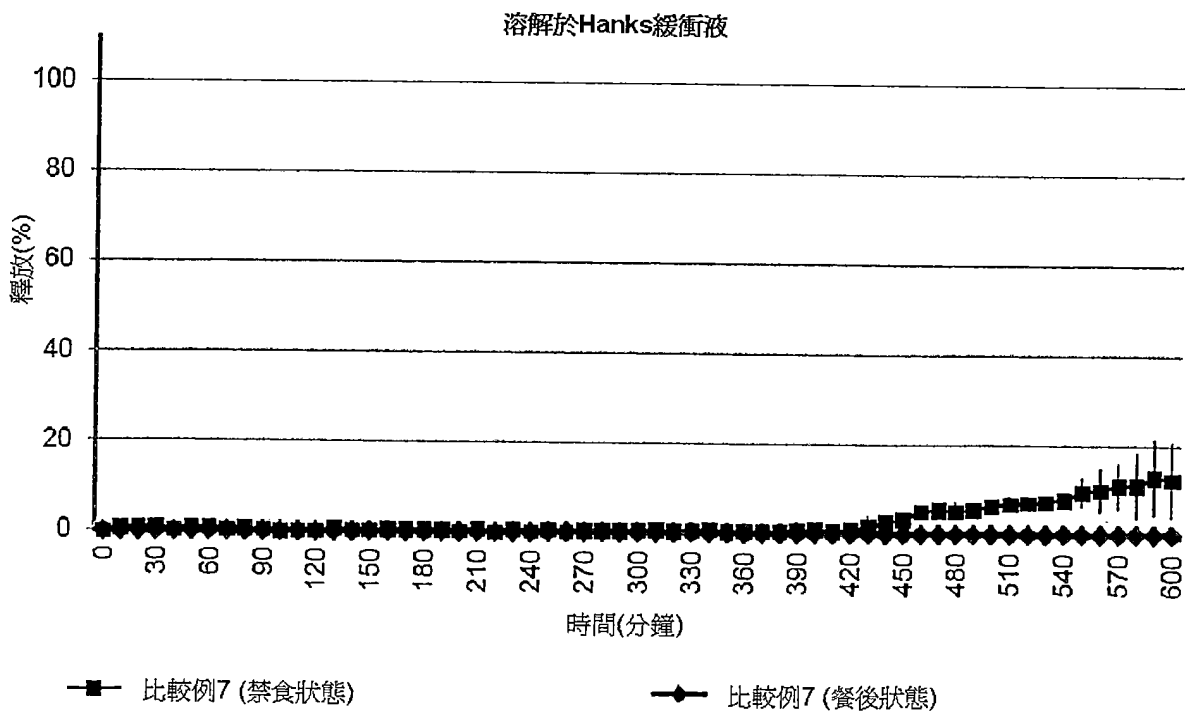
第 9 圖



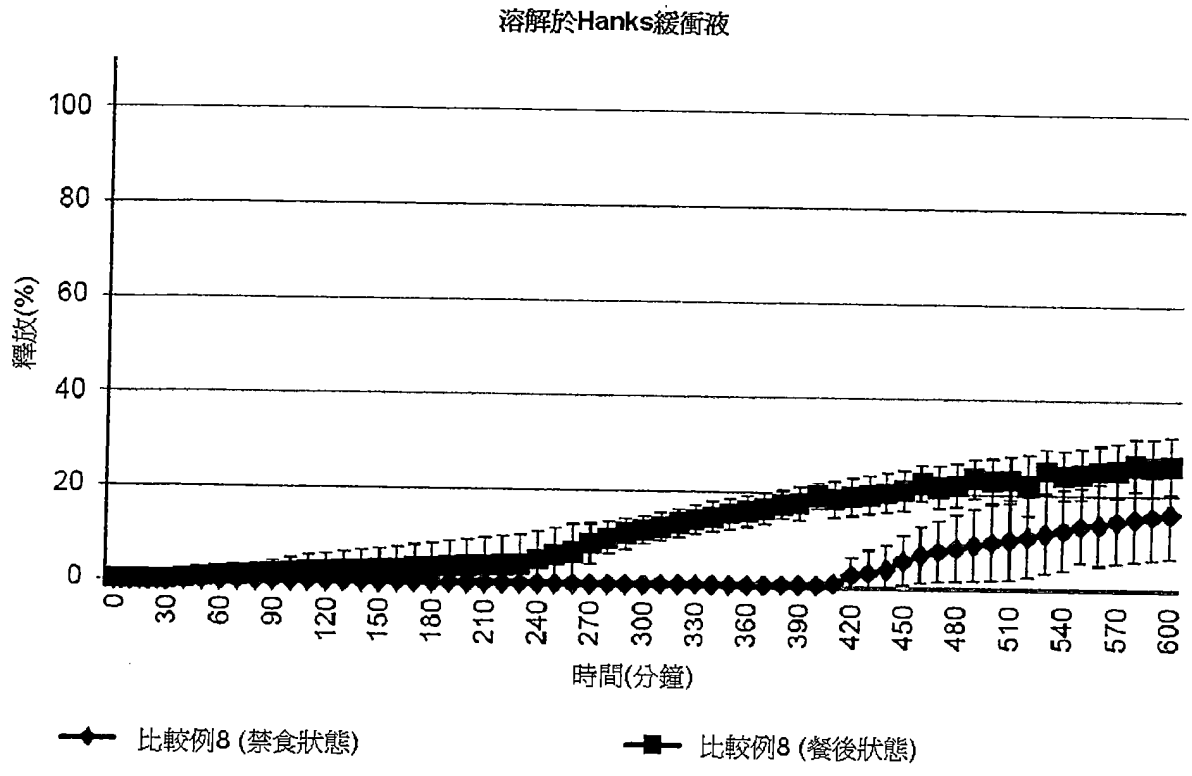
第 10 圖



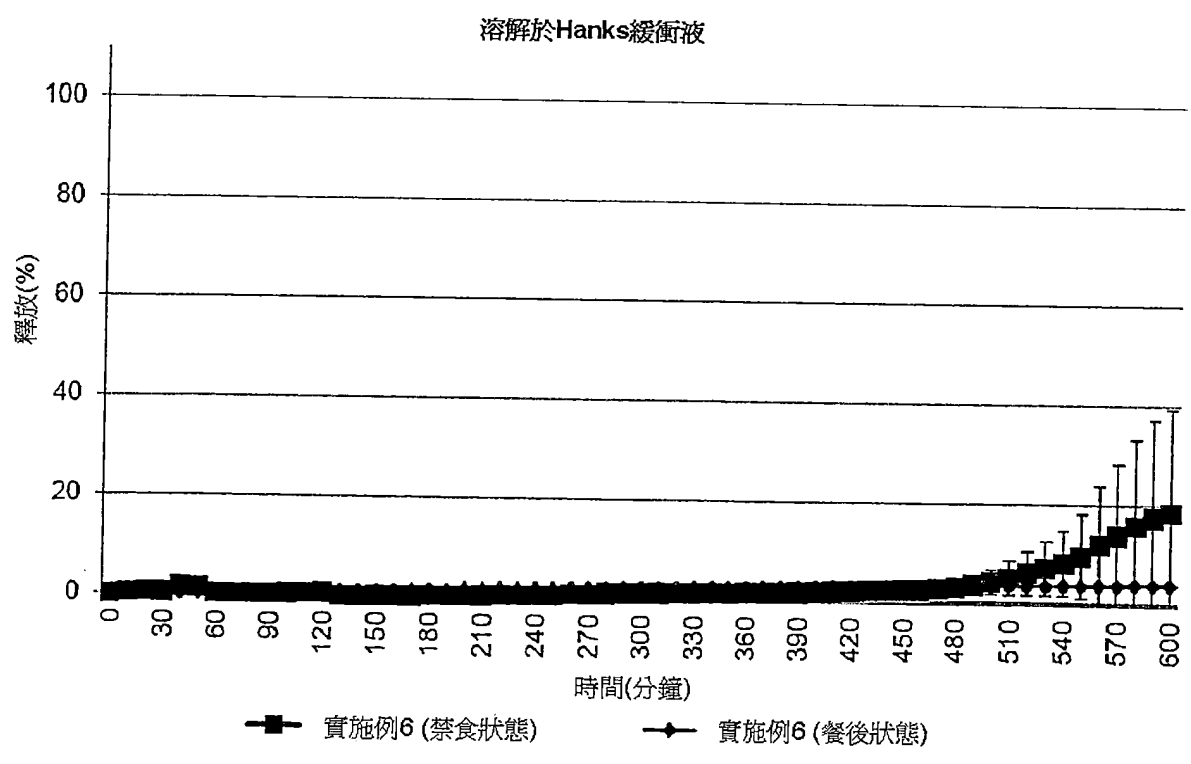
第 11 圖



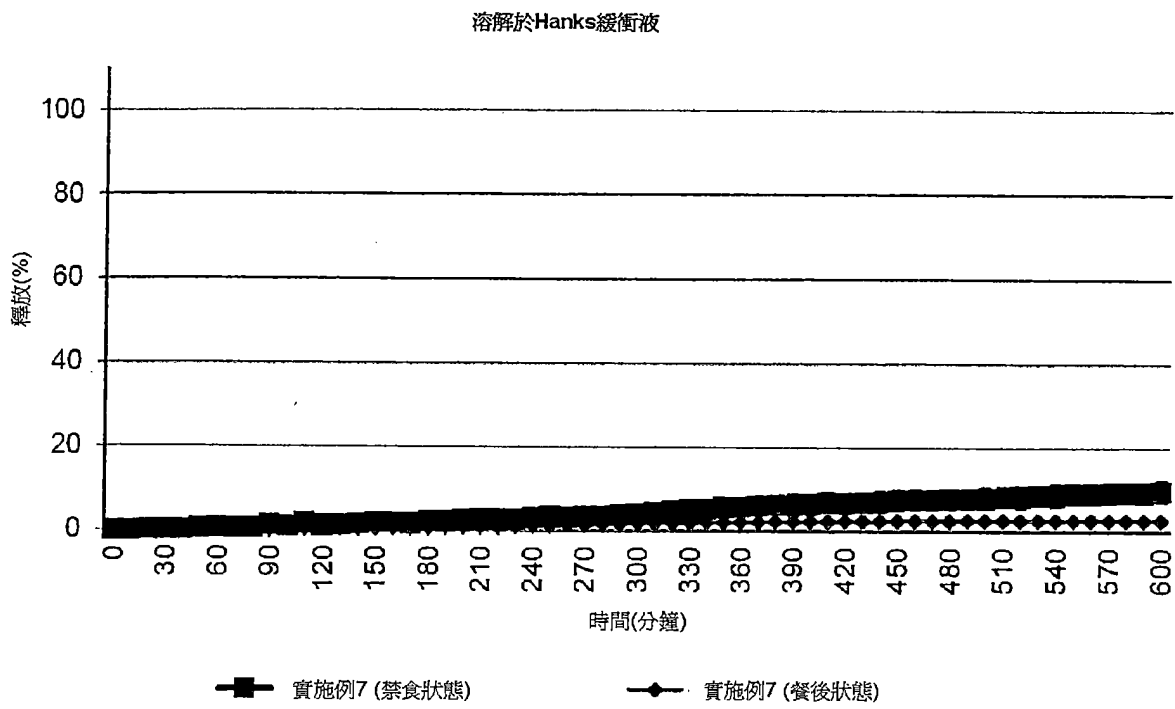
第 12 圖



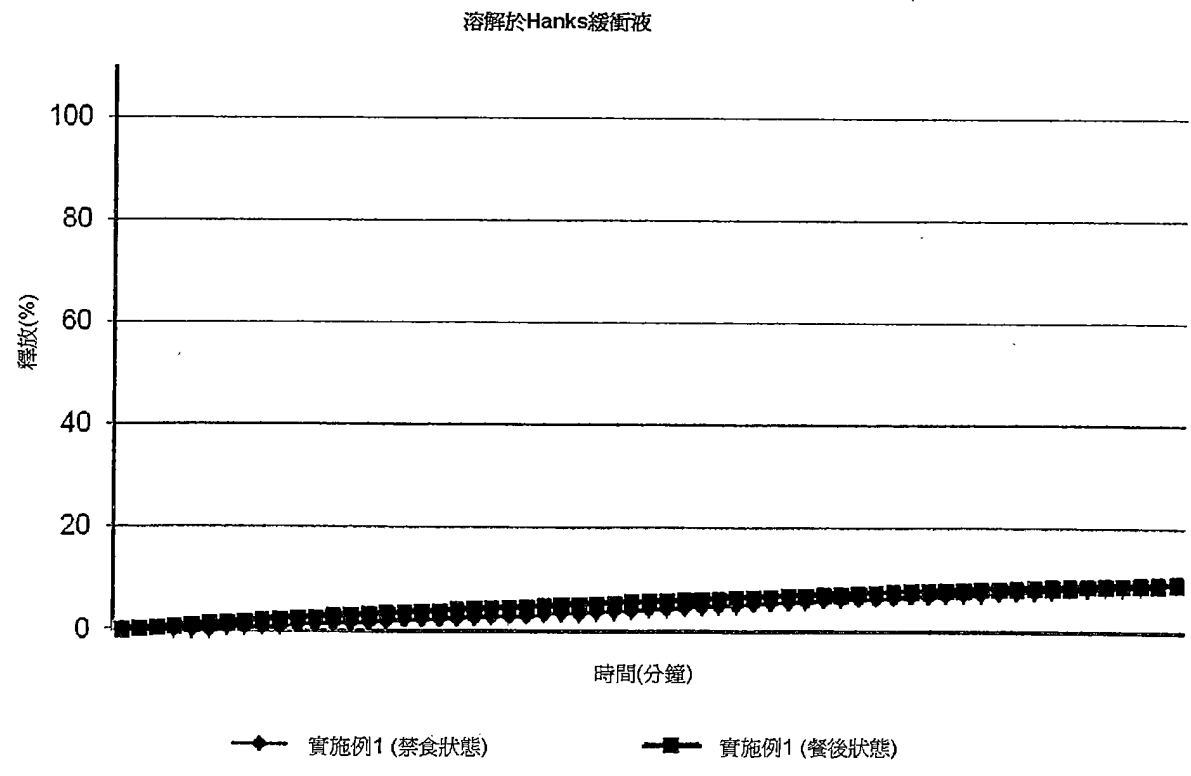
第 13 圖



第 14 圖



第 15 圖



第 16 圖

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 16 ）圖。

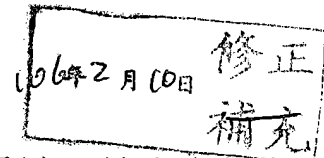
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【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. 一種用於將口服藥物遞送至一個體結腸的緩釋藥物配方，該配方包含：
一核心及一塗覆該核心的塗層，該核心包含一藥物且該塗層包含一外層及一內層，
其中，該外層包含一混合物，該混合物係由容易被結腸內細菌攻擊之一第一聚合材料與具有 pH 臨界值 6 或以上之一第二聚合材料組成，以及
其中，該內層包含一可溶於腸液或消化道液之一第三聚合材料，該第三聚合材料係為一至少部分中性的多羧酸聚合物，其中該多羧酸聚合物之羧基至少 90% 是羧酸鹽陰離子。
2. 一種用於將口服藥物遞送至一個體結腸的緩釋藥物配方，該配方包含：
一核心及一塗覆該核心的塗層，該核心包含一藥物且該塗層包含一外層及至少一介於該核心與該外層的層，該層係選自於由一隔離層及一內層所組成的群組，
該外層包含一混合物，該混合物係由容易被結腸內細菌攻擊之一第一聚合材料與具有 pH 臨界值 6 或以上之一第二聚合材料組成，
該內層存在時包含一可溶於腸液或消化道液之一第三聚合材料，該第三聚合材料係為一至少部分中性的多羧酸聚合物，其中該多羧酸聚合物之羧基至少 90% 是羧酸鹽陰離子，
該隔離層存在時包含一可溶於腸液或消化道液之非離子型聚合物，
其中，該外層係以一塗層製物直接塗覆於該內層或該隔離層上，該塗層製物係結合在一水性介質中之該第一聚合材料與在一有機介質中之該第二聚合材料來形成。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之緩釋藥物配方，其中該有機介質係選自於由含一至四個碳原子醇類、甲甘醇(methyl glycol)、丁氧乙醇(butyl glycol)、丙酮(acetone)、甲基乙二醇醋酸酯(methyl glycol acetate)及其混合物所組成的群組。
4. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該有機介質包含乙醇。

5. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該有機介質為 85%-98%乙醇。
6. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該有機介質含有從 2%至 10%之聚合物固體。
7. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該有機介質含有約 6%之聚合物固體。
8. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該水性介質係選自於由水、含一至六個碳原子醇類及其混合物所組成的群組。
9. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該水性介質為水及一含一至六個碳原子醇類之混合物。
10. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該水性介質為水及一含一至六個碳原子醇類之混合物，該一至六個碳原子醇類為 1-丁醇(butan-1-ol)。
11. 如申請專利範圍第 9 項所述之緩釋藥物配方，其中該混合物中水與醇類的比例至少為 5:1。
12. 如申請專利範圍第 9 項所述之緩釋藥物配方，其中該混合物中水與醇類的比例為從約 8:1 至 13:1。
13. 如申請專利範圍第 9 項所述之緩釋藥物配方，其中該混合物中水與醇類的比例為約 11:1。
14. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該外層之厚度基於總聚合材料為從 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 。
15. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該外層之厚度基於總聚合材料為 $7\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

- 16.如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該外層之厚度為從 3%至 8%總增加重量(total weight gain, TWG)。
- 17.如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該外層之厚度為約 5%總增加重量。
- 18.如申請專利範圍第 1 項所述之緩釋藥物配方，其中該塗層包含一隔離層，該隔離層包含一可溶於腸液或消化道液之非離子型聚合物。
- 19.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該多羧酸聚合物為完全中性。
- 20.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該第二聚合材料係基於與該第三聚合材料相同的多羧酸聚合物，該第三聚合材料較該第二聚合材料具有更高程度的中性。
- 21.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該第三聚合材料之多羧酸聚合物係選自聚甲基丙烯酸酯 (polymethacrylates)、醋酸酞酸纖維素(cellulose acetate phthalate, CAP)、聚醋酸乙烯酞酸酯 (polyvinyl acetate phthalate, PVAP)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP)、醋酸酯化丁二酸氫酯化的纖維素-2-羥基丙基甲基醚 (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, MPMC-AS)、醋酸苯三甲酸纖維素 (cellulose acetate trimellitate, CAT)、三仙膠(xanthan gum)、藻酸鹽 (alginates)、及蟲膠(shellac)。
- 22.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該第三聚合材料為一至少部分中性共聚合物(co-polymer)的甲基丙烯酸 ((meth)acrylic acid)及一含 1 至 4 個碳原子甲基丙烯酸甲酯((meth)acrylic acid C₁₋₄ alkyl ester)。
- 23.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該

第三聚合材料為一完全中性共聚合物的甲基丙烯酸及一甲基丙烯酸甲基酯((meth)acrylic acid methyl ester)。

- 24.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該內層包含至少一從一緩衝劑及一鹼中選出的添加劑。
- 25.如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中當該隔離層存在時，該隔離層之非離子型聚合物係選自於由甲基化纖維素(methylcellulose, MC)、羥丙纖維素(hydroxypropyl cellulose, HPC)、羥丙甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、聚氧化乙烯接枝聚乙烯醇(poly(ethyleneoxide)-graft-polyvinylalcohol)、聚乙烯基吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、聚乙烯醇(polyvinylalcohol, PVA)、及其混合物所組成的群組。
- 26.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該內層包含至少一緩衝劑及至少一鹼。
- 27.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該緩衝劑係選自於由具有從 1 個至 16 個碳原子的羧酸、鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽、及可溶性金屬鹽所組成的群組。
- 28.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該緩衝劑係為磷酸鹽。
- 29.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該緩衝劑係為磷酸二氫鉀。
- 30.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中位於該內層之緩衝劑的量基於該第三聚合材料的乾重為從 0.1wt%至 20wt%。
- 31.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該鹼係選自於由氫氧化物鹼類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼

金屬磷酸鹽類、鹼金屬檸檬酸鹽類、或生理學上可耐受之胺類所組成的群組。

32. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該鹼係為氫氧化物鹼。
33. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該鹼係為氫氧化鈉。
34. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該第一聚合材料為澱粉。
35. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該第二聚合材料係為一聚甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯(poly(methacrylic acid/methyl methacrylate))之共聚合物，具有分子量約 125,000 g/mol、酸與酯之比例為約 1:2、及 pH 臨界值約為 7。
36. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中該第二聚合材料係含至少兩種具有 pH 臨界值約 6 或以上之不同聚合物的混合物。
37. 如申請專利範圍第 36 項所述之緩釋藥物配方，其中該混合物中的聚合物係不同的聚甲基丙烯酸甲酯聚合物。
38. 如申請專利範圍第 36 項所述之緩釋藥物配方，其中該混合物中兩種不同聚合物的比例為從 40:60 至 60:40。
39. 如申請專利範圍第 36 項所述之緩釋藥物配方，其中該混合物中兩種不同聚合物的比例為約 50:50。
40. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中位於該外層的該第一聚合材料與該第二聚合材料比例為至多約 60:40。

106年2月13日 修正

102114911

- 41.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中位於該外層的該第一聚合物與該第二聚合物比例為從 25:75 至 35:65。
- 42.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中位於該外層的該第一聚合物與該第二聚合物比例為約 30:70。
- 43.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中位於該外層的該第一聚合物與該第二聚合物比例為從 40:60 至 60:40。
- 44.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之緩釋藥物配方，其中位於該外層的該第一聚合物與該第二聚合物比例為約 50:50。
- 45.如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該塗層包含該外層及該隔離層。
- 46.如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該塗層包含該外層及該內層。
- 47.如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之緩釋藥物配方，其中該塗層該塗層包含該外層、該內層、及該隔離層。
- 48.一種製備用於將口服藥物遞送至結腸的緩釋藥物配方的方法，其步驟包含：
形成一含一藥物的核心；
使用一內塗層製物塗覆該核心以形成一被內層塗覆的核心，該內塗層製物包含在一溶劑系統中一可溶於腸液或消化道液的第三聚合物；及
以一外塗層製物塗覆該被內層塗覆的核心以形成一被外層塗覆的核心，該外塗層製物包含在一溶劑系統中一容易被結腸內細菌攻擊之第一聚合物與具有 pH 臨界值 6 或以上之第二聚合物，
其中該第三聚合物係為一至少部分中性的多羧酸，其中該多羧酸聚合物之羧基至少 90%是羧酸鹽陰離子。
- 49.一種製備用於將口服藥物遞送至結腸的緩釋藥物配方的方法，其步驟包含：

構成一包含一藥物的核心；

使用至少一塗層製物塗覆該核心，以形成一中間被塗覆的核心 (intermediate coated core)，其中，該塗層製物係選自於由在一溶劑系統中可溶於腸液或消化道液之非離子型聚合物所組成的隔離層塗層製物及包含在一溶劑系統中可溶於腸液或消化道液之第三聚合材料的內塗層製物所組成的群組；

結合一於一水性介質中容易被結腸內細菌攻擊之第一聚合材料與一於一有機溶劑中具有 pH 臨界值 6 或以上之第二聚合材料，以形成一外塗層製物；以及

使用該外層塗覆該中間被塗覆的核心，以形成一被外層塗覆的核心，其中，該第三聚合材料係為一至少部分中性的多羧酸，其中該多羧酸聚合物之羧基至少 90% 是羧酸鹽陰離子。

50. 如申請專利範圍第 49 項所述之方法，其中該核心直接以該隔離層塗層製物塗覆，以形成該中間被塗覆的核心。
51. 如申請專利範圍第 49 項所述之方法，其中該核心直接以該內塗層製物塗覆，以形成該被中間被塗覆的核心。
52. 如申請專利範圍第 49 項所述之方法，其中該核心直接以該隔離層塗層製物塗覆，以形成一被隔離層塗覆的核心，該被隔離層塗覆的核心再以該內塗層製物塗覆，以形成該中間被塗覆的核心。
53. 如申請專利範圍第 48 項至第 52 項中任一項所述之方法，其中該內塗層製物的該溶劑系統為水性。
54. 如申請專利範圍第 48 項至第 52 項中任一項所述之方法，其中該方法包含分散一多羧酸聚合物於一溶劑或一緩衝劑，並加入鹼達至少部分中和該多羧酸聚合物，以形成該內塗層製物，其中該加入之鹼的量為至少足以中和多羧酸聚合物中羧基達至少 90%。
55. 如申請專利範圍第 54 項所述之方法，其中該加入之鹼的量為超過足以完全中和多羧酸聚合物的量。

- 56.如申請專利範圍第 48 項至第 52 項中任一項所述之方法，其中該內塗層製物之 pH 調整為從 7.5 至 10。
- 57.如申請專利範圍第 48 項至第 52 項中任一項所述之方法，其中該內塗層製物之 pH 調整為從 7.5 至 8.5。
- 58.如申請專利範圍第 48 項至第 52 項中任一項所述之方法，其中該內塗層製物之 pH 調整為約 8。
- 59.如申請專利範圍第 48 項至第 52 項中任一項所述之方法，其中該鹼係選自於由氫氧化物鹼類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬磷酸鹽類、鹼金屬檸檬酸鹽類、或生理學上可耐受之胺類所組成的群組。
- 60.如申請專利範圍第 48 項至第 52 項中任一項所述之方法，其中該鹼為氫氧化物。
- 61.如申請專利範圍第 48 項至第 52 項中任一項所述之方法，其中該鹼為氫氧化鈉。