

公告本

修正
89. 3. - 3
補充

申請日期	85. 2. 9
案 號	85101623
類 別	A61K9/22, 9/52

A4
C4

425288

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	長效性藥學組成物及其製備方法
	英 文	Sustained-release pharmaceutical composition and the method for preparing thereof
二、發明 創作人	姓 名	(1) 班傑明·歐施拉克 (2) 馬克·柴新 (3) 黃 華 平
	國 籍	美 國
三、申請人	住、居所	(1) 美國, 紐約州 10028 紐約市東 84 街 351 號 (2) 美國, 紐澤西州 07726 美奈拉潘, 韋恩廣場 3 號 (3) 美國, 紐澤西州 07632, 英格伍德山, 樺樹街 68 號
	姓 名 (名稱)	歐陸斯迪公司
	國 籍	盧森堡
	住、居所 (事務所)	盧森堡, 貝特魯夫大道 122 號
	代 表 人 姓 名	馬汀·格林

裝 訂 線

425288

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：1994.11.4.案號：08/334,209, 有 無主張優先權

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 (/)

本發明之背景

本發明係關於使用熔融擠出技術生產製造能持續釋放生物可吸收性藥學配方之基質。先前，熔融擠出計技術已被用於製造能立即釋放之藥學配方。

已知在製藥界中欲製備能提供藥學活性成分一定釋放速率之配方係包含於一經人體或動物口服後之組成。此緩慢釋放之組成被用來延緩藥劑之吸收直到其抵達消化道之特定部位。此種在消化道內持續釋放之藥劑與傳統服用後立即釋出之藥劑相較下可進一步保持血液中此藥劑濃度一段更長的時間。

已有許多不同之製備方法被提出用來製造能控制釋放速率之藥學配方。例如，直接壓縮技術，濕顆粒技術，包埋技術及其它類似的技術均被提出用來在長時間下於消化道內運送藥學活性物質。

此外，各種形式之持續性釋放配方也是此領域中眾所皆知的，包括經特殊外衣包裹之藥丸，藥錠及膠囊其中藥學活性物質之緩慢釋出乃藉著外衣的選擇性分解或與一特殊基質複合來影響藥物之釋出。某些持續性釋出配方能提供單一劑量中活性物質在口服後於預設的時間內步驟性的釋出。

所有長效性製方之目的均在提供服藥後一段長時間的藥學反應。此種長時間的藥學反應能提供許多短時間，立即釋出之製方所無法達成的藥學效果。特別是在癌症病

五、發明說明 (2)

患的治療或其它須要減輕具有中度至嚴重痛楚的患者之治療，必須維持其血液中鴉片止痛成份於一有效的藥量始能達到減輕痛楚的功用。除非傳統快速反應的藥物治療被很小心地在很頻繁的間距內使用以達到維持血液一中有效穩定的藥量，否則由於藥物在血液中被吸收所造成之高峰及山谷期，此物質系統性的排泄及被代謝，均會對欲維持類似藥物於一有效藥量上造成一些問題。

先前示範製備方法及使用能由載體中長效性的釋出活性物質之基本關切均在於其能否將活性物質釋於消化道的生理液中。然而，現在漸漸認為在腸胃液中存有活性物質，其本身，並不一定代表能被生物體所吸收。

為了能被吸收，活性物質必須為水溶性。由一單一劑量中吸收一定比例之活性物質所須的時間視由一單一劑量在一定時間內釋出之活性物質量在標準狀況下以一測試方法而決定。腸胃道中存有的生理液為決定其分解時間。現今之技術有許多令人滿意之測試法可決定一藥學成分之分解時間，且詳述於世界各國之官方概要中。

雖然其中有許多不同的因子會影響藥物由載體中分解，由一特定組成中分解出藥學活性成分之時間大致上相去不遠且再現性很高。在這許多會影響分解時間之不同因子中包括暴露於分解溶劑之藥物表面積，溶液之酸鹼值，物質在特定溶劑內之溶解度，及溶解物在溶劑中之飽和濃度。因此，一活性藥物之分解濃度可視為其在平衡

五、發明說明 (3)

狀態下經吸收由組織中移除之一種動態平衡。在生理情況下，分解物質之飽合濃度靠保存處之劑量來補充以維持分解液中一相當均勻穩定的濃度來達成長效性的吸收。

在腸胃道內組織吸收處之傳送受細胞膜兩邊唐南滲透壓平衡驅力 Donnan osmotic equilibrium forces 的影響因為此驅力的方向為活性物質在細胞膜兩邊濃度的差異，亦即，溶於腸胃道液體內之量與血液中的量。血液中的量由於稀釋，循環變化，組織之儲存量，代謝轉換及系統性的排泄一直在改變，活性物質之流動為由腸胃道內組織液至血管中。

儘管有許多不同的因子會影響藥物的分解與吸收，仍然可在由單一劑量中所求得之體外分解時間及生物可吸收性上找到一很強的相關性。一組成之分解時間及生物可吸收性為評鑑持續性釋放組成時所須考慮之兩個最明顯的基本性質。

熔融擠出技術也曾被建議用來控制釋放配方。通常，熔融擠出牽涉到在一混合機中機械性的操作一具特定形式之活性物質與一或數種適宜之黏著物和或藥學上可接受的輔劑直到一或多種的黏著物融化並吸附於粒子之表面，直到終於形成顆粒。

美專利案號 4,957,681 (Klimesch, et al.) 揭露了一製備具有至少兩種組成被連續計量之藥學混合物的

五、發明說明(4)

連續過程。此過程包含以至少 50g/h 的速率在一電子式分量計量天平上連續計量此藥學混合物的個別組成計量準確度為在少於一分鐘內至少加減 5%，此外，在傳送帶上分成小包，因此大體上可得相當均勻的計量混合物，及成形之混合物。681 專利案號之範例 i 為此方法之代表。所須之共聚物具有 K 值 30 且為自 60% 之 N- 乙烯 咯 -2 酮 N-vinylpyrrolid-2-one (NVP)，硬脂酸醇 stearyl alcohol 和茶鹼 theophylline 經由三個計量天平進入擠壓機之漏斗再被擠壓成形。擠壓圓錐體含六個溫度由攝氏 30 至 60 度且鑄模被加熱至攝氏 100 度。所得之擠壓物再壓成所要形狀之藥錠。681 專利案號中並未揭露長效性類鴉片物之藥學配方。

N. Follonier., et al., Hot-Melt Extruded pellets for the Sustained Release of Highly Dosed Freely Soluble Drugs, Proceed. Intern. Symp. control. Rel. Bioact. Mater., 18 (1991) 中描述了某些帝替而任氫化氫物 diltiazem HCl 乃是以熱熔融螺旋擠壓以製備長效性藥丸再填入硬明膠膠囊中。所用之聚合物為乙基纖維素 ethylcellulose，共聚物為乙基丙烯酸酯 ethyl acrylate 和含四級銨之甲基丙烯酸酯 methacrylate，乙酸丁酸酯纖維素 cellulose acetate butyrate，聚(乙烯氣 - 乙烯乙酸)

五、發明說明(5)

poly(vinyl chloride-co-vinyl acetate) 和一 乙 烯 和 乙 烯 乙 酸 酯 vinyl acetate 之 共 聚 物。 為 降 低 擠 壓 成 形 之 溫 度， 也 使 用 了 某 些 塑 化 劑。

WO 93/07859 中 描 述 了 由 熔 融 球 狀 化 中 製 備 之 藥 丸 其 中 藥 學 活 性 成 分 與 各 輔 劑 及 拼 劑 混 合， 配 方 再 被 送 至 擠 壓 機 中 被 加 熱 並 以 0.05 至 10 mm/sec 之 速 度 被 擠 壓 成 形。 擠 出 物 在 於 粒 子 機 中 被 切 割 成 小 粒 而 後 送 入 球 狀 化 機 中 形 成 均 勻 的 藥 丸 配 方。

儘 管 在 藥 學 界 中 已 有 許 多 製 備 長 效 性 釋 出 配 方 之 技 術， 藥 學 上 仍 然 須 要 一 種 容 易 製 備 並 能 提 供 長 效 性 藥 效 之 口 服 鴉 片 止 痛 成 份 配 方， 例 如， 藉 熔 融 擠 出 技 術。

本 發 明 之 目 的 及 摘 要

本 發 明 之 一 目 的 即 在 提 供 一 適 宜 口 服 之 長 效 性 藥 學 配 方 及 以 熔 融 擠 出 技 術 製 備 此 配 方 之 方 法。

本 發 明 之 另 一 目 的 即 在 提 供 一 改 良 方 法 藉 熔 融 擠 出 技 術 來 製 備 含 鴉 片 止 痛 成 份 藥 學 擠 出 物 和 藥 學 上 可 接 受 之 親 油 性 物 質。

本 發 明 之 進 一 步 目 的 即 在 提 供 一 無 須 經 球 狀 化 即 可 得 最 終 劑 量 之 長 效 性 的 熔 融 擠 出 複 顆 粒 配 方。

提 供 一 依 上 述 所 揭 露 的 方 法 製 備 能 治 療 人 類 病 患 的 鴉 片 止 痛 成 份 劑 量 的 方 法 與 療 程 也 是 本 發 明 之 一 目 的。

依 上 述 之 目 的 及 其 它 在 文 中 及 申 請 專 利 範 圍 中 顯 而 易 見 之 目 的， 本 發 明 一 部 分 係 關 於 一 驚 人 的 發 現 即 長 效 性 的

五、發明說明(6)

鴉片止痛藥物可以熔融擠出技術來製備以提供生物可吸收之單一劑量產物可於病人體內維持例如 8 至 24 小時之止痛作用。

本發明一部分也係關於一新的口服性包含藥學上可接受的親油性物質，由蠟，脂肪醇，和一藥劑中所挑選出之阻滯劑所形成之熔融擠出物。

更特別的是，本發明之一目的係關於一含分散於基質之鴉片止痛劑的藥學擠出物。最好是，擠出物的形狀為條狀或意大利通心粉狀並且直徑在 0.5 到大約 5 mm 左右。擠出物被分成病人口服所須之單一劑量，能於病人體內維持例如 8 至 24 小時之止痛作用。基質最好包含有一親油性物質和一二級阻滯劑物質（最好是一可融合的親油性載體）用來進一步延緩或控制當配方被暴露於體外之水溶液，或胃酸或腸液中其藥學活性物質的釋放。

親油性物質最好是，選自由下列物質所組成之族群中包含烷基纖維素，丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯之聚合物與共聚物，蟲膠片（shellac），玉蜀黍蛋白（zein），氫化蓖麻油或氫化蔬菜油，或上述之混合物。

阻滯劑物質（可融合的親油性載體）最好是，選自由下列物質所組成之族群中包含中性和合成蠟，脂肪酸，脂肪醇和同類物質之混合物。範例包括蜂蠟和二十四酸，硬脂酸，和硬脂醇。當然這些例子並不是絕對性的。

五、發明說明(7)

擠出物可以此領域中眾所皆知之任合切割方法切割成複顆粒。此複顆粒之直徑最好是由 0.1 至 5 mm 之間。而後此複顆粒可被分成能於哺乳動物體內，最好是人體內維持足夠止痛作用所須之含鴉片止痛劑之單一劑量。此複顆粒之單一劑量可再被併入一固態之藥學配方內，例如，藉壓縮或成形於藥錠中，藉置入一所須量於明膠膠囊內，或藉將擠出物成形為支持物。

本發明之藥學擠出物可藉一將藥品與所有基質混合物（親油性物質，併劑及任何額外（選擇性的）之輔劑）混合，將所得之混合物送入一已加熱溫度至能軟化混合物使能擠出之擠出機，將黏稠，溫熱的物質擠出成形狀為意大利通心粉狀之條狀物，使其凝結硬化，之後將條狀物切割成所須之大小。此可藉，例如，將條狀物切割成直徑 1.5 mm 長度 1.5 mm 之藥丸。擠出物之直徑最好是大約 0.1 至 5 mm 左右並且其鴉片止痛物能於病人體內維持 8 至 24 小時之止痛作用。

本發明之另一方面為製備藥學劑量包含如上述製備之擠出物。擠出物被此領域中眾所皆知之任合切割方法切割成複顆粒，例如刀片。而後此複顆粒可被分成能於病人體內維持足夠止痛作用一段時間所須之含鴉片止痛劑之單一劑量。此單一劑量可再被併入一藥錠中，例如，藉直接壓縮，成形為支持物，或藉任一已知方法將其置入一明膠膠囊內。

五、發明說明 (8)

本發明之另一方面，乃是提供一方法或以如上述製備之持續性配方治療一病患。此方法包括對須要鴉片止痛之病人使用一劑量內含新擠出物。本發明之目的，始用含有有效量之藥學活性物質的單一劑量來止痛。任合在此領域有所專精之人士均會認可對病患所使用之含鴉片止痛劑之劑量會因各種因子而有所改變；例如，所用之特定的鴉片藥物，病人之體重及其忍受度，其它同時被使用之藥物，以及其它。

如上述，為使劑量有效，此劑量必須是生物體可吸收的。本發明之目的，“生物體可吸收性”一詞被定義為被吸收之藥品總重且能提供服用此劑量所得之藥學反應。通常，一特定劑量之生物體可吸收性乃是與一已知參考藥物比較而決定，一般參考藥物如被政府管制局，如美國食品藥物管理局，決定並接受之物質。“生物體可吸收性”一詞在本發明中被定義的目的為藥品（例如，鴉片止痛劑）由一單一劑量中被吸收之程度和其作用的位置。

“長效性釋出”，“延長有效期間”，和“控制性釋出”這些名詞在本發明中被定義的目的為以一定速率釋放這些藥品（例如，鴉片止痛劑）使血液中（例如，血漿）在大於 8 小時的時間內能維持一定濃度之藥效，最好是 12 至 24 小時，或者更長。

五、發明說明 (9)

本發明之擠出物最好是能允許鴉片（或鹽類）在水溶液中有一段長時間的釋放。“水溶性物質”一詞在本發明中被定義的目的為任何含水之物質，例如，水，藥學上可接受之分解液，胃酸和或腸液以及其它類似物。

附圖之簡要說明

附圖乃用於說明本發明之一具體化範例且其無意對本發明所提出之專利申請範圍加以限制。

圖 1 為範例 1 和 2 中分解結果之說明。

圖 2 為範例 3 至 6 中分解速率之說明。

圖 3 和圖 4 分別為範例 3 和 6 中分解結果之酸鹼值依賴性的說明。

圖 5 為範例 7 和 8 與範例 6 相較下其分解結果之說明。

圖 6 為範例 9 和 10 中分解結果之說明。

圖 7 為範例 11 和 12 中分解結果之說明。

圖 8 為範例 15 和 16 中分解結果之說明。

圖 9 為執行本發明之系統的概要圖示。

圖 10 為範例 20 中運送與迅速之生物體可吸收性結果之說明。

圖 11 為範例 21 中使用範例 6 內之明膠膠囊與 MS contin R 兩者相較下所得到之血漿內嗎啡濃度。

圖 12 為範例 22 中使用範例 11 和 13 內之明膠膠囊與 OxyContin R 相較下所得到之血漿內嗎啡濃度。

五、發明說明(10)

圖 13 為範例 14 中血漿內所含之阿思口洞 oxycodone 濃度。

圖 14 為範例 24 中使用範例 17 內之明膠膠囊與 Dilaudid R 兩者相較下所得到之羥基嗎啡濃度。

圖 15 為範例 24 中使用範例 18 內之明膠膠囊與 Dilaudid R 兩者相較下所得到之羥基嗎啡濃度。

圖 16 為範例 25 中使用範例 17 內之明膠膠囊所得到之平衡狀態下血漿內羥基嗎啡之濃度。

圖 17 為範例 26 中使用範例 19 內之明膠膠囊所得到之血漿內羥基嗎啡之濃度。

詳細說明

本發明目的之一，為以鴉片止痛成分為其藥學活性物質之長效性藥劑。在此類配方中，藥劑被併入包含了藥學上可接受之親油性物質如烷基纖維素或丙烯酸聚合物或共聚物之熔融擠出條狀物。在某些具體化實例中，最好是進一步為親油性物質加入塑形劑混合以降低擠出溫度。最適宜之塑形劑的挑選乃基於其能降低聚合物之玻璃轉化溫度 (T_g) 的能力而言。在較適合之其它具體化實例中，以可融合的親油性載體 (也可作為一種拼劑) 代替塑形劑的使用。可融合的親油性載體可選擇性的阻滯藥學活性物質由熔融擠出配方中釋出。任何其它之藥學性輔劑也可視須要添加。

本發明之另一目的即在於改善含有親油性物質及如前述

五、發明說明(11)

之脂肪黏著劑之熔融擠出物基質。因此，一藥學活性物質可與一或多種適宜之親油性物質及可融合的親油性載體一起被擠出形成擠出物。而後擠出物可被切割成複顆粒隨後被併入長效性藥劑中。

藥學活性物質

依本發明藥學活性物質可被用於水溶性及非水溶性的藥劑中。此類藥學活性物質之範例包括抗組織胺（例如，戴門海維內 dimenhydrinate，二苯基醇胺 diphenhydramine，氯化分尼拉敏 chlorpheniramine 和六氯化分尼拉敏丁烯二酸酯 dexchlorpheniramine maleate），止痛劑（例如，阿思匹靈，口登 codein，嗎啡，二羥基嗎啡，阿思口凍 oxycodone 及其它），非類固醇之抗發炎藥劑（例如，內柏扇 naproxen，戴口分內 diclofenac，印朵美薩新 indomethacin，衣布柏分 ibuprofen，速力戴 sulidac），抗吐劑（例如，美托克羅珀麥 metoclopramide，甲基納粹松 methylnaltrexone），抗癲癇劑（例如，芬尼多因 phenytoin，媚柏霸美 meprobamate 和耐川內潘 nitrazepam），血管舒張劑（例如，耐非得敏 nefedipine，帕帕斐寧 papaverine，帝替而任 diltiazem 和耐卡地敏 nicardipine），止咳劑和祛痰劑（例如，口登磷酸鹽 codein phosphate），抗氣喘劑（例如，細歐非林 theophyllin），抗酸劑，

五、發明說明 ()

抗痙攣劑 (例如, 阿托品 atropine, 思扣寶拉敏 scopolamine), 抗糖尿劑 (例如, 胰島素), 利尿劑 (例如, 乙薩昆尼酸 ethacrynic acid, 本卓福賽阿賴得 bendrofluthiazide), 抗低血壓劑 (例如, 柏判若羅 propranolol, 科羅尼定 clonidine), 抗高血壓劑 (例如, 科羅尼戴 clonidine, 甲基多巴 methyldopa), 氣管舒張劑 (例如, 阿貝特羅 albuterol), 類固醇 (例如, 可體松 hydrocortisone, 川安西弄龍 triamcinolone, 佩尼松 prednisone), 抗生素 (例如, 四環素 tetracycline), 抗痔劑, 安眠藥, 影響心志劑, 止痢劑, 溶黏液劑, 鎮靜劑, 去血栓劑, 輕瀉劑, 維生素, 刺激物 (包括食欲壓抑劑比如苯基丙醇胺 phenylpropanolamine), 以及鹽, 水合物, 及類似之溶劑。

本發明中鴉片止痛成分之具體化實例中, 依本發明所使用之鴉片止痛成分包括阿非坦尼爾 alfentanil, 阿利普戴 allylprodine, 阿爾發普戴 alphaprodine, 阿尼樂利戴 anileridine, 苯基嗎啡 benzymorphine, 本力川麥 bezitramide, 布本羅啡 buprenorphine, 布托非羅 butorphanol, 柯羅尼榻任 clonitazene, 口登 codeine, 西卡羅新 cycazocine, 戴索嗎啡 desomorphine, 戴司托莫拉麥 dextromoramide, 戴

五、發明說明(13)

羅新 dezocine , 戴安柏麥 diamproamide , 二氫基口登 dihydrocodeine , 二氫基嗎啡 , 戴門羅薩朵 dimenoxadol , 戴門非坦羅 dimepheptanol , 二甲基硫胺丁烯 dimethylthiambutene , 戴阿薩分提丁酸酯 dioxaphetyl butyrate , 地畢本弄 dipipanone , 衣踏羅新 eptazocine , 衣索黑踏另 ethoheptazine , 乙基甲基硫胺丁烯 ethylmethylthiambutene , 乙基嗎啡 ethylmorphine , 衣痛尼踏任分達尼 etonitazene fentanyl , 海洛因 heroin , 氫基口洞 hydrocodone , 氫基嗎風 hydromorphone , 羥基噴賽定 hydroxypethidine , 艾索門薩洞 isomethadone , 奇投本密洞 ketobemidone , 累發羅分 levallorphan , 累發分羅 levorphanol , 累發分拿西嗎分 levophenacylmorphan , 羅貪分丹尼爾 lofentanil , 門皮利定 meperidine , 門它力羅 meptazinol , 門它羅新 metazocine , 美賽洞 methadone , 美托碰 metopon , 嗎啡 morphine , 米羅分 myrophine , 那布分 nalbuphine , 那賽新 narceine , 尼口嗎啡 nicomorphine , 那累發分羅 norlevorphanol , 那美薩洞 normethadone , 那羅分 nalorphine , 那嗎啡 normorphine , 那必潘弄 norpipanone , 鴉片 opium , 阿思口洞 oxycodone , 氧化嗎風 oxymorphone , 帕帕非而鄧 papaveretum , 潘達羅新 pentazocine , 分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(14)

那多松 phenadoxone，分那嗎分 phenomorphan，分那羅新 phenazocine，分那皮力定 phenoperidine，皮米若定 piminodine，皮力特麥 piritramide，帕分踏令 propheptazine，帕美朵 promedol，帕普力定 properidine，帕皮阮 propiram，帕伯司分 propoxphene，素分它尼 sufentanil，特麥朵 tramadol，替力定 tilidine，及其鹽類，上述物之混合物， μ 刺激物與鎮抗劑之混合物，混合之 μ 刺激物，與其類似者。鴉片止痛成分可以自由鹼基形式存在，或以藥學上可接受之鹽類形式存在，或以藥學上可接受之複合物形式存在。

在某些具體化實例中，鴉片止痛成分可選自嗎啡，口登 codeine，氫化嗎風 hydromorphone，氫化口洞 hydrocodone，阿司口洞 oxycodone，二氫基口登 dihydrocodeine，二氫基嗎啡，氧化嗎風 oxymorphone，特麥朵 tramadol，或其之混合物。

在一較適宜之具體化實例中本發明之口服長效性鴉片止痛藥劑含氫化嗎風 hydromorphone 為其藥學活性成份含約 4 至 64 mg 之氫化嗎風氫化氫物 hydromorphone hydrochloride。另一方面，也可含當量數相同之其它氫化嗎風 hydromorphone 鹽類或氫化嗎風 hydromorphone 鹼基。在其它較適宜之具體化實例中其鴉片止痛成分不是氫化嗎風 hydromorphone，藥劑中

五、發明說明(15)

含適量之成分以提供相當之藥效。例如，當鴉片止痛成分內含嗎啡時，本發明之口服長效性鴉片止痛藥劑含約 5 至 800 mg 之嗎啡，總重量比（以嗎啡磷酸鹽為計算基準）。當鴉片止痛成分內含阿司口洞 oxycodone 時，本發明之口服長效性鴉片止痛藥劑含約 5 至 400 mg 之阿司口洞 oxycodone。當鴉片止痛成分內含特麥朵 tramadol 時，本發明之口服長效性鴉片止痛藥劑含總重約 50 至 800 mg 之特麥朵 tramadol，以氫酸鹽為計算基準。

本發明之口服長效性鴉片止痛藥劑通常在維持其藥效時不須增加藥劑強度和或造成副作用，如反胃，嘔吐或想睡，這些症狀通常均伴隨著血中高濃度之鴉片成分而出現。同時也有證據顯示使用本發明之口服長效性鴉片止痛藥劑可降低因使用鴉片藥劑而成癮的機會。

在本發明中，口服鴉片止痛藥劑被設計成能提供長時間止痛效果之藥劑。更驚人的是，這些配方，在與傳統即效性藥劑相當的藥量時，引起嚴重藥劑反應之機率較低且在維持相同止痛程度下與傳統即效性藥劑比較其每天服用之劑量也可降低。

當本發明之藥劑之藥學活性成分為鴉片止痛成分時，此藥劑可進一步包含一或多種其它可或不可與本發明之鴉片止痛成分有加成性作用的添加物。此類藥學活性成分添加物包含非類固醇的抗發炎藥劑，包含衣布柏分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(16)

ibuprofen , 戴口內分那 diclofenac , 那布參
 naproxen , 本諾薩柏分 benoxaprofen , 富必柏分
 flurbiprofen , 分諾柏分 fenoprofen , 富不分
 flubufen , 奇投柏分 ketoprofen , 印朵柏分
 indoprofen , 必洛柏分 piroprofen , 卡跛分
 carprofen , 阿薩柏令 oxaprozin , 帕嗎分
 pramoprofen , 密羅柏分 muroprofen , 太阿薩柏分
 trioxaprofen , 速柏分 suprofen , 阿密諾柏分
 aminoprofen , 提阿柏分酸 tiaprofenic acid , 富柏
 分 fluoprofen , 布可臘司酸 bucloxic acid , 印朵
 美薩新 indomrthacin , 速力戴 sulindac , 投美丁
 tolmetin , 柔美皮落 zomepirac , 提歐品那
 tiopinac , 力多踏美它新 zidometacin , 阿西美它新
 acemetacin , 分提阿落 fentiazac , 克力丹那
 clidanac , 阿司皮那 oxpinac , 美分那米酸
 mefenamic acid , 美克羅分那米酸 meclofenamic
 acid , 富分那米酸 flufenamic acid , 逆富米酸
 niflumic acid , 投分那米酸 tolfenamic acid , 戴
 富力薩而 diflurisal , 富分力薩而 flufenisal , 皮
 落司肯 piroxicam , 速大司肯 sudoxicam 或衣索司肯
 isoxicam , 及其類似物。 其它可被包含於本發明中之
 適宜的添加藥物包括阿薩托品羅分 acetaminophen ,
 阿思匹靈 , 水陽酸衍生之止痛成分及抗熱劑或其鹽類 ,

五、發明說明(17)

及其它非鴉片之類似物。

其它具藥學活性成分之添加物（非鴉片）也可被包含於控制釋放之藥劑或即效性之藥劑中。此類添加藥物可與鴉片一起被併入控制釋放藥劑之基質內，或以分別之控制釋放藥劑層或即效性釋放層併入，或以粉末，顆粒及其它形式如明膠膠囊與本發明之擠出物一併併入基質內。

基質成分

本發明之擠出物包括至少一種親油性物質。此親油性物質最好是能阻滯最後配方中鴉片止痛成分之釋出。可被使用於本發明之較適宜之親油性物質包括烷基纖維素如天然或合成之纖維素衍生物（例如乙基纖維素），丙烯酸或甲基丙烯酸聚合物或共聚物，蟲膠片（shellac），玉蜀黍蛋白（zein），蠟狀物質包括氫化蓖麻油或氫化蔬菜油，或上述之混合物。此所列舉之物質並不是絕對性的，任何其它能阻滯活性物質釋出之藥學上可接受的親油性物質在融熔（軟化被擠出物至一定程度）後均可依本發明加以使用。

在本發明之某些具體化實例中，親油性物質為一之藥學上可接受的丙烯酸聚合物，包括但不限定為丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物，甲基甲基丙烯酸酯，甲基甲基丙烯酸酯共聚物，乙氧乙基甲基丙烯酸酯，，氫烷基甲基丙烯酸酯共聚物，聚（丙烯酸），聚（甲基丙烯酸），甲基

五、發明說明 (18)

丙烯酸烷胺共聚物，聚（甲基甲基丙烯酸酯），聚（甲基丙烯酸）（無水物），聚甲基丙烯酸酯，聚丙烯酸胺，聚（無水甲基丙烯酸），及去水甲基丙烯酸酯共聚物。在其它之具體化實例中，親油性物質乃選自如羥基纖維素之材料中例如羥基丙基甲基纖維素及上述之混合物中。

阻滯劑物質最好是可融合的親油性載體可含一或多種非水溶性蠟狀塑形物質可能因與一或多種非水溶性蠟狀塑形物質混合會與一或多種非水溶性蠟狀物質混合來的較不具親油性。為達成穩定的釋出，在黏著物中之各別蠟狀物質應為不能分解的且在初期釋放相中不溶於胃腸液。

可用之非水溶性蠟狀物質可為那些溶解度低於 1:5000（重量比）之物質。

此類可融合的親油性載體最好是多少具有親油性或親水性傾向之非水溶性物。最好是，用於本發明之阻滯劑物質其熔點約為攝氏 30 至 200 度，較好是攝氏 45 至 90 度。要指明的是，可融合的親油性載體可包含天然和合成蠟，脂肪醇（例如月桂醇 lauryl，肉豆蔻硬脂醇 myristyl stearyl，鯨蠟醇 cetyl 或較好是鯨蠟基硬脂醇 cetostearyl alcohol），脂肪酸，包含但不儘限於脂肪酸酯類，脂肪酸甘油（單，雙，和三脂肪酸甘油），氫化脂肪，碳氫化物，蠟，硬脂酸，硬脂酸酯

五、發明說明(19)

和具有碳氫骨架之親油性及親水性聚合物。適宜之蠟包括，例如，蜂蠟，二醇蠟，蓖麻油蠟和二十四酸蠟。為了本發明之目的，蠟狀物被定義為任何在室溫下為固體且熔點約為攝氏 30 至 100 度之物質。

可在本發明中使用之可融合的親油性載體包含可消化的，長鍊（8 至 50 個碳，特別是 12 至 40 個碳），有取代或無取代之碳氫化物，例如脂肪酸，脂肪醇，脂肪酸甘油酯，礦物及蔬菜油和天然或合成蠟。具有攝氏 25 至 90 度之熔點的碳氫化物為較適宜的。在長鍊之碳氫化物中，脂肪醇（脂肪性）在某些具體化實例中為較適宜的。口服藥劑內可含高達 60% 至少一種可消化的，長鍊碳氫化物。

除了上述之成分外，長效性釋出基質也可含適量之其它物質，例如，傳統藥學上使用之稀釋物，潤滑劑，黏著劑，顆粒成形物，著色劑，風味劑和滑動劑。這些添加物之量須足夠提供配方所要之效果。除了上述之成分外，一併入熔融擠出複顆粒物中之長效性釋出基質也可含適當之其它物質例如，傳統藥學上使用之稀釋物，潤滑劑，黏著劑，顆粒成形物，著色劑，風味劑和滑動劑且其量可至顆粒總重之 50%。可被用於口服配方中之藥學上可接受載體和接受者之特定範例如 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986) 中所述，在此以

五、發明說明 (yD)

參考文獻列出。

為了加速本發明之固態口服長效性藥劑之製備，本發明進一步提供了含有鴉片或其鹽類併入於長效性熔融擠出物基質中之固態口服長效性藥劑的製造方法。併入於基質可藉下列達成，例如，混入鴉片止痛成分，與至少一種親油性物質且較好是阻滯劑添加物（可融合的親油性載體）以得到均質之混合物。而後此均質混合物被加熱至至少足以軟化混合物之溫度。所得之均質混合物再被擠出，例如，使用成對的螺旋擠出機，以形成條狀物。擠出物最好經冷卻再以此領域中典型的方法切割成複顆粒。條狀物最好經冷卻再切割成複顆粒。複顆粒再分成單一劑量。擠出物之直徑最好是約為 0.1 至 5 mm 且能在 8 至 24 小時內長效性釋出藥學活性物質。

一個製備熔融擠出物的選擇性方法，本發明之複顆粒和單一劑量包括直接將非水溶性之阻滯劑，藥學活性物質，和可有可無之黏著劑計量入擠出機內，將此均質混合物加熱，擠出以形成條狀物；冷卻含有此均質混合物之條狀物；切割成大小約 0.1 至 12 mm 之顆粒；並分成單一劑量。本發明在此方面提供了聯續製造的步驟。

擠出機孔徑或出口之直徑可調節以改變擠出條狀物之厚度。再者，擠出機出口不須為圓形；可為橢圓，長方形或其它。擠出之條狀物可藉熱鋼絲切刀，切除器或其它將其變為顆粒。

五、發明說明 (2)

熔融擠出複顆粒之系統可以是，例如，視擠出機出口而可以顆粒，球狀體或丸狀形式存在。對本發明之目的，“熔融擠出複顆粒”與“熔融擠出複顆粒系統”與“熔融擠出顆粒”代表單位之複數，最好是在一類似大小或形狀的範圍內且含一或多種活性成分和或一或多種輔劑，在此最好是包括阻滯物。因此，熔融擠出複顆粒之長度將會在 0.1 至 12 mm 之間且直徑在 0.1 至 5 mm 之間。此外，熔融擠出複顆粒在此大小範圍內可以為任何幾何形狀例如珠狀，微球體，卵狀，丸狀，及其它。本發明所提供之一特別的優點在於製備無須其它加工步驟之長效性熔融擠出複顆粒配方，例如，擠出物可直接被切割成所須之長度並且無須成球狀步驟即可被分成含有藥學活性物質之單一劑量。

在一較適宜之具體化範例中，口服藥劑被製備為在膠囊內含有效量之熔融擠出複顆粒。例如可於明膠膠囊內置入足夠量在與胃酸接觸後可長時間釋出藥劑之多數的熔融擠出複顆粒。

在另一較適宜之具體化範例中，一適量之複顆粒擠出物質以傳統方法及藥錠機被壓縮成口服藥錠。製造此藥錠之技術及組成（壓縮和製模），膠囊（硬或軟式明膠）與藥片均詳述於 Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980), 在此以參考文獻列出。

五、發明說明 (22)

在另一較適宜之具體化範例中，擠出物可以如美專利案號 4,957,681 (Klimesch, et al.) 中所述之法成形為藥錠，已詳述於上在此以參考文獻列出。在另一較適宜之具體化範例中，擠出物可被成形為含藥學活性物質之單一劑量的栓劑。此可以典型之技術及儀器達成。長效性熔融擠出複顆粒系統或藥錠可選擇性的被塗佈，或明膠膠囊可被進一步塗佈，一層含如上述親油性物質之長效性外衣。此種外衣最好是含足夠量之親油性物質以達到所增重為總重 2 至 30%，雖然過度塗佈之重量會較高視所使用之鴉片止痛成分之物理性質與所須之釋出速率而定。在本發明中某些具體化範例中，含長效性釋出外衣之親油性聚合物為藥學上可接受的丙烯酸聚合物，例如上述之物質。用來塗佈親油性物質外衣時之溶劑可為任何藥學上可接受之溶劑，包括水，甲醇，乙醇，亞甲基氯 methylene chloride 和其混合物。

本發明之單一劑量可進一步包括含一或多種如上述被包於膠囊中之藥學活性物質之混合物。再者，單一劑量也可包括一即效性藥學活性物質可被迅速釋出。即效性藥學活性物質可被併入，例如，在明膠膠囊中之各別的藥丸，或塗佈於如上述由複顆粒擠出物製備之壓縮藥錠的表面。

本發明之控制釋放配方會緩緩釋出藥學活性物質，亦即，當碰到胃酸，而後腸液。本發明之熔融擠出複顆粒之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

份

五、發明說明(23)

控制釋放圖可被改變，例如，改變阻滯物的量，亦即，親油性聚合物，改變相較於親油性聚合物塑形物的量，加入額外的成分與輔劑，改變製造方法或其它。在本發明中某些具體化範例中，本發明之長效性釋出單一藥劑釋放藥學活性物質之速率最好是不受酸鹼值的影響，例如，在酸鹼值 1.6 至 7.2 之間。在其它之具體化範例中，配方被設計成不受酸鹼值影響而能釋放藥學活性物質。

在本發明其它之具體化範例中，熔融擠出物的製備不包括藥學活性物，而是在稍後添加於熔融擠出物中。此配方之典形為藥學活性物會與熔融擠出物基質混合，而後擠出物被壓成藥錠以提供緩慢性的釋放配方。此種配方或許有其優點，例如，當配方中所含之藥學活性物對軟化親油性物和或阻滯物之熔融溫度敏感時。

鴉片止痛成分配方

在某些具體化範例中，本發明著重於口服長效性鴉片配方其使用為每天一次，以上述之熔融擠出物製備而成。此種劑量能提供在攝氏 37 度下體外（以 USP Paddle 或 Basket 方法在 100 rpm 900 ml 水溶液（酸鹼值 1.6 至 7.2 之間）分析而得）1 小時後約有 1 至 42.5% 之鴉片的釋出，2 小時後約有 5 至 65% 之鴉片的釋出，4 小時後約有 15 至 85% 之鴉片的釋出，6 小時後約有 20 至 90% 之鴉片的釋出，12 小時後約

五、發明說明 (24)

有 35 至 95% 之鴉片的釋出， 18 小時後約有 45 至 100% 之鴉片的釋出， 24 小時後約有 55 至 100% 之鴉片的釋出。此種劑量進一步分析其血漿內高峰約於口服後 2 至 8 小時後形成。最好是 4 至 6 小時後形成。此種劑量進一步分析其 W50 約於口服後 4 至 12 小時後形成。

在某些較適宜之具體化範例中，口服 24 小時長效性鴉片配方在初期能提供口服後血漿內嗎啡濃度迅速的上升，因此體外所得之血漿內高峰約於口服後 2 至 8 小時後形成，和或其吸收半衰期約於口服後 1 至 8 小時後形成（在禁食狀態）。在此具體化範例中更好的是其吸收半衰期約為口服後 1 至 6 小時也可能是口服後 1 至 3 小時（在禁食狀態）。此種配方在如上述狀況下提供體外分解， 1 小時後約有 12.5 至 42.5% 之鴉片的釋出， 2 小時後約有 25 至 65% 之鴉片的釋出， 4 小時後約有 45 至 85% 之鴉片的釋出， 8 小時後約有大於 60% 之鴉片的釋出。

較適宜之具體化範例的詳細說明

下列之範例顯示本發明之各個觀點。本發明申請之專利範圍並不受其限制。

熔融擠出技術

能執行本發明的典形熔融擠出系統包括定轉矩可變速之適宜的擠出機馬達，起始控制，和安培計。此外，系統

五、發明說明 (75)

還須包括溫度控制螺形鈕，冷卻系統及能顯示整個擠出機機身的溫度顯示板。此外，系統還須包括一由包在圓柱體或桶內有一出口的兩個相互反轉之螺旋所組成的成對螺旋擠出機。進料由入口漏斗進入藉螺旋經過桶內由出口擠出成條狀物之後在傳送帶上冷卻送至切塊機或其它適合的裝置切割為複顆粒物系統。切塊機包括滾筒，固定的刀片，轉動的切割機及其類似物。適宜之儀器系統可由 C. W. Brabender Instruments, Inc. of south Hackensack, New Jersey 中公司取得。其它適宜之儀器則為此領域中典形的傳統儀器。

本發明之另一觀點係關於在製備如上述之熔融擠出複顆粒物時如何控制被包埋於擠出物之空氣含量。藉著控制被包埋於擠出物之空氣含量，我們發現藥學活性物由，亦即，熔融擠出複顆粒物，被釋放的速率有明顯的改變。在某些具體化範例中，令人驚訝的發現是熔融擠出物之酸鹼值也會隨著有所變化。

因此，在本發明進一步的觀點中，熔融擠出物係以在擠出過程中幾乎完全排除空氣的方式製造。此可藉下列方法達成，例如，使用有抽真空裝置之 Leistritz 擠出機。令人驚訝的發現是以 Leistritz 擠出機在真空操作下製備本發明之擠出複顆粒會使擠出物具有不同之物理性質。特別的，當擠出物在放大時幾乎不具孔狀結構，亦即，以掃描式電子顯微鏡觀察下（掃描式電子顯微圖

五、發明說明 (76)

SEM)。與傳統觀念不同的是，此種幾乎不具孔狀結構的配方與同樣配方在不抽真空下所得物更能加速藥學活性物的釋出。複顆粒之掃描式電子顯微圖顯式以真空操作下製備之擠出複顆粒其結構非常平整，且複顆粒與同樣配方在不抽真空下所得物具有更強之藥效。已經觀察到至少在某些配方中，真空擠出相較於同樣配方在不抽真空下所得更能提供擠出複顆粒對酸鹼有更好的依賴性。

一般製備丸粒的步驟

下列之技術用於範例 1 至 26 中擠出物與複顆粒之製備。

混合所須量之藥，親油性物質與黏著劑及額外添加之輔劑。

於進料處加入適量之藥 / 輔劑之混合物。

將擠出機之加熱區溫度設定在所須之溫度，視配方而定。一般而言，溫度應在攝氏 83 度。待擠出機之加熱區溫度達到穩定。將擠出機之螺旋轉速設為每分鐘 20 轉。開啟進料機，輸送帶及製粒機。待輔劑熔化後且藥已被包埋於熔融之混合物中，所得之黏稠狀物再被擠壓成意大利通心麵之條狀物。擠出機之孔徑可加以調結以改變所得物條狀物之厚度。

將輸送帶設在適當的速度（亦即，3-100 ft/min）。

讓擠出之半固狀條狀物在輸送帶上運至製粒機的過程中

五、發明說明 (7)

冷卻和或硬化。可能須額外的冷卻裝置以確保適當的固化。(如果擠出物能很迅速的凝固，或許輸送帶不須冷卻裝置)。

將滾筒刀片設在適當的速度(亦即，3-100 ft/min和100-800 rpm)。將硬化之條狀物切割成所須大小(亦即，直徑3至5 mm，長度0.3至5 mm)。

收集粒狀產物。

將所須重量之粒狀產物裝填於硬的明膠膠囊內以得適宜之單一劑量。

分解方法

下列之分解方法用於範例1至25中單一劑量之分解圖。

(攝氏37度下 USPII Paddle 轉速為每分鐘100轉)

溶液 - 第一小時在700 ml之仿胃酸液(SGF)中，酸鹼值1.2不含酵素之後，在900 ml之仿小腸液(SIF)中，酸鹼值7.5不含酵素

以高效率液相層析儀分析

下列範例闡述本發明之各個觀點。

本發明申請之專利範圍並不受其限制。

範例1至2

氯化分尼拉敏 CHLORPHENIRAMINE 配方之控制釋放

在這些範例中，依上述製造方法以乙基纖維素與丙烯酸聚合物(Eudragit RSPO)製備氯化分尼拉敏丁烯二

五、發明說明 (28)

酸酯 chlorpheniramine maleate，其相較於阻滯劑之控制釋放。配方如下列表 1 和 2。這些配方之分解如圖 1 所示。藥品由乙基纖維素丸粒（在攝氏 105 下製備）中之釋放速率較 Eudragit RSP0 丸粒（在攝氏 85 下製備）來的慢。

範例 1	表 1
組成	每一膠囊中的量 (毫克)
氯化分尼拉敏丁烯二酸酯	60
chlorpheniramine maleate	
乙基纖維素	84
硬脂酸	36
總重	180

範例 2	表 2
組成	每一膠囊中的量 (毫克)
氯化分尼拉敏丁烯二酸酯	60
chlorpheniramine maleate	
Eudragit RSP0	84
硬脂酸	36
總重	180

範例 3 至 6

嗎啡配方之控制釋放

五、發明說明(7)

範例 3 範例 2 之輔劑被用來製造嗎啡硫酸鹽之控制
釋放丸粒

範例 3	表 3
組成	每一膠囊中的量(毫克)
嗎啡硫酸酯	60
Eudragit RSPO	42
硬脂酸	18
總重	120

範例 3 之藥品釋放速率較慢特別是在是在分解的後期。

範例 4 至 5 範例 4 至 5 乃依範例 3 所述製備。為
增加藥品在分解後期的釋放速率，配方中使用不同量之
Eudragit L-100。隨著配方中 Eudragit L-100 的量
增加藥品分解速率也隨著增加。嗎啡硫酸鹽膠囊配方服
如下表 4 至 6：

範例 4	表 4
組成	每一膠囊中的量(毫克)
嗎啡硫酸酯	60
Eudragit RSPO	38.4
Eudragit L-100	3.6
硬脂酸	18
總重	120

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明(30)

範例 5	表 5
組成	每一膠囊中的量(毫克)
嗎啡硫酸酯	60
Eudragit RSPO	33.6
Eudragit L-100	8.4
硬脂酸	18
總重	120

範例 6 一長效性的嗎啡硫酸酯配方依表 6 之成分製造。

組成	每一膠囊中的量 (毫克)	配方中的百分比
嗎啡硫酸酯	60	50
Eudragit RSPO	36	30
Eudragit L-100	6	5
硬脂酸	18	15
總重	120	100

範例 6 配方之製法如下：

- a. 擠出機系統描述 - 成對螺旋擠出機包含一對相互反轉之螺旋與具加熱冷卻裝置之滾筒。擠出物經輸送帶運至粒子機切割成所須大小之顆粒。
- b. 製造過程

五、發明說明(31)

1. 在適宜的攪拌器內混合所有的藥與輔劑。
2. 將混合物置於進料處。
3. 將擠出機之加熱區溫度設定在攝氏 83 度。
4. 將擠出機之螺旋轉速設為每分鐘 20 轉。
5. 開啟進料機，輸送帶及製粒機。
6. 輔劑熔化後且藥已被包埋於熔融之混合物中，所得之黏稠狀物再被擠壓成意大利通心麵之條狀物。
7. 讓擠出之半固狀條狀物在輸送帶上運至製粒機的過程中冷卻和或硬化。
8. 將硬化之條狀物以滾筒刀片切割成直徑 1.5 mm 長度 1.55 mm 大小之粒子。

膠囊之裝填

在丸粒被製造後，120 mg 之丸粒被裝填於 2 號的硬式明膠膠囊中，使一膠囊含 60 mg 之嗎啡硫酸酯。這些膠囊在以下列分解方法測試。

範例 6 之分解結果如下：

時間 (小時)	1	2	4	8	12	18	24
溶解之平均百分比	16	33	52	72	84	95	102

如圖 3 所示，範例 3 產品之藥品釋放速率顯示明顯之酸鹼依賴性。在 SIF (仿腸液) 中之釋放速率較 SGF (仿胃酸液) 中之釋放速率慢。

如圖 4 所示，由於添加 Eudragit L-100，由範例 6

五、發明說明 (32)

所得之釋放速率對酸鹼較不具依賴性。在 SIF (仿腸液) 中後期之釋放速率較快因此能確保完全被生物體吸收。

範例 7 至 8

如圖 5 所示，當有適當之塑形劑存在時，含 Eudragit L-100 之配方的藥品釋放速率會降低。為達成丸粒口服後所須血漿中藥品的濃度，此舉可能是必須的。

範例 7	表 7
組成	每一膠囊中的量 (毫克)
嗎啡硫酸酯	60
Eudragit RSPO	33.6
Eudragit L-100	8.4
硬脂酸	9
二乙基 酸酯	9
diethyl phthalate	
總重	120

範例 8	表 8
組成	每一膠囊中的量 (毫克)
嗎啡硫酸酯	60
Eudragit RSPO	33.6
Eudragit L-100	8.4
硬脂酸	9

五、發明說明 (33)

三丁基檸檬酸酯	9
tributyl citrate	
總重	120

範例 9 至 10

一種不同之聚合物 / 蠟之組合被用於一交替性的配方中。如圖 6 所示，藥品由乙基纖維素 / 聚乙烯醇縮醛酞酸酯中被釋出之速率較快。

範例 9	表 9
組成	每一膠囊中的量 (毫克)
嗎啡硫酸酯	60
乙基纖維素	38.4
聚乙烯醇縮醛酞酸酯	3.6
硬脂酸	18
總重	120

範例 10	表 10
組成	每一膠囊中的量 (毫克)
嗎啡硫酸酯	60
乙基纖維素	34.8
聚乙烯醇縮醛酞酸酯	7.2
硬脂酸	18
總重	120

五、發明說明(34)

範例 11 至 14

阿司口洞氯化氫 Oxycodone 配方之控制釋放

範例 6 之配方被應用於阿司口洞氯化氫 Oxycodone hydrochloride 中。由於阿司口洞 Oxycodone 具較強之藥效，只須使用 20mg 的藥品。其餘之 40 mg 由 40mg 之滑石粉取代（範例 11）。範例 11 中則沒有任何取代物。當在 SGF 或 SIF 中測試時，使用 Eudragit L 使配方對酸鹼較不具依賴性。結果顯示於圖 7。

表 11

組成	每一膠囊中的量 (毫克)	配方中的百分比
阿司口洞氯化氫 Oxycodone HCl	20	25
Eudragit RSPO	36	45
Eudragit L-100	6	7.5
硬脂酸	18	22.5
總重	120	100

丸粒之製造步驟及分解方法如範例 6 中所述。

上述膠囊之分解結果示於表 11a 中：

表 11a

五、發明說明 (35)

時間 (小時)	1	2	4	8	12	18	24
溶解之平均百分比	14	29	45	66	81	94	101

範例 12

表 12

組成

每一膠囊中的量 (毫克)

阿司口洞氯化氫

20

Oxycodone hydrochloride

Eudragit RSPO

36

Eudragit L-100

6

硬脂酸

18

滑石

40

總重

120

範例 13 每天服用之阿司口洞氯化氫 Oxycodone hydrochloride 的膠囊以範例 6 中所述之技術及配方製造。配方如表 13 中：

表 13

組成

每一膠囊中的量

配方中的百分比

(毫克)

阿司口洞氯化氫

20

25

Oxycodone HCl

Eudragit RSPO

39

48.75

Eudragit L-100

3

3.75

硬脂酸

18

22.5

-37-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明(36)

總重	80	100
----	----	-----

丸粒之製造步驟如範例 6 中所述。然而，80 mg 之丸粒被裝填於膠囊中以達每膠囊含 20 mg 之阿司口洞氯化氫 Oxycodone hydrochloride。

上述膠囊依下列分解方法測試：

1. 儀器 - USP type II (paddle)，攝氏 37 度每分鐘 100 轉。
2. 溶液 - 第一小時在 700 ml 之仿胃酸液 (SGF) 中，酸鹼值 1.2 不含酵素之後，在 900 ml 之仿小腸液 (SIF) 中，酸鹼值 7.5 不含酵素。
3. 分析方法 - 以高效率液相層析儀分析。

分解結果示於表 13a 中：

時間 (小時)	1	2	4	8	12	18	24
溶解之平均百分比 (SGF)	13	20	29	41	51	62	71
溶解之平均百分比 (SIF)	14	21	31	44	57	68	80

範例 14 使用下列配方，製備能在較低酸鹼值下釋放含阿司口洞氯化氫 Oxycodone hydrochloride 之控制釋放藥錠。

表 14

組成	每一膠囊中的量 (毫克)	配方中的百分比
阿司口洞氯化氫	40	30.8

五、發明說明 (27)

Oxycodone HCl		
Eudragit RS30D	14	10.8
(固體)		
噴霧乾燥之乳糖	35.25	27.1
聚乙烯吡咯酮 PVP	5	3.9
三乙酸甘油酯	2	1.5
triacetin		
硬脂醇	25	19.2
滑石	2.5	1.9
硬脂酸鎂	1.25	0.9
薄膜外衣	5	3.9
總重	130	100

製造法

1. 混合 Eudragit RS30D (懸浮液) 與三乙酸甘油酯 5 分鐘。
2. 在流體床乾燥機中置入噴霧乾燥之乳糖，聚乙烯吡咯酮。
3. 在流動狀態下將懸浮液噴霧成粉末。
4. 將顆粒通過 Comil 以減低塊狀物。
5. 在攝氏 70 下溶解硬脂醇。
6. 於收集攪拌器中將熔融之硬脂醇併入乾燥的顆粒中。

五、發明說明(34)

範例 11 至 14

阿司口洞氯化氫 Oxycodone 配方之控制釋放

範例 6 之配方被應用於阿司口洞氯化氫 Oxycodone hydrochloride 中。由於阿司口洞 Oxycodone 具較強之藥效，只須使用 20mg 的藥品。其餘之 40 mg 由 40mg 之滑石粉取代（範例 11）。範例 11 中則沒有任何取代物。當在 SGF 或 SIF 中測試時，使用 Eudragit L 使配方對酸鹼較不具依賴性。結果顯示於圖 7。

表 11

組成 每一膠囊中的量 配方中的百分比
(毫克)

阿司口洞氯化氫	20	25
Oxycodone HCl		
Eudragit RSP0	36	45
Eudragit L-100	6	7.5
硬脂酸	18	22.5
總重	120	100

丸粒之製造步驟及分解方法如範例 6 中所述。

上述膠囊之分解結果示於表 11a 中：

表 11a

五、發明說明 (3A)

7. 將塗了蠟之顆粒送至冷卻盤使其硬化。
8. 將顆粒通過 Comil。
9. 將塗了蠟之顆粒與滑石及硬脂酸鎂於收集攪拌器中混合。
10. 將潤滑過之顆粒以轉動壓錠機壓縮成藥錠。
11. 將藥錠塗佈一層薄膜外衣。

這些藥錠之分解結果如下：

表 14a

時間 (小時)	1	2	4	8	12
溶解之平均百分比 (SGF)	39	53	70	90	99
溶解之平均百分比 (SIF)	35	48	65	83	93

範例 15 至 19

氫化嗎風 hydromorphone 之控制釋放

範例 15 至 19 範例 6 之配方被應用於氫化嗎風 hydromorphone 配方中。由於氫化嗎風 hydromorphone 較強之藥效，只須使用 8 mg 的藥品。其餘之 52 mg 由 52 mg 之滑石粉取代 (範例 16) 或 52 mg 之輔劑取代。結果顯示於圖 8。

範例 15

表 15

組成

每一膠囊中的量 (毫克)

氫化嗎風 氯化氫

8

Eudragit RSPO

67.2

-40-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(39)

Eudragit L-100	11.2
硬脂酸	33.6
總重	120

範例 16	表 16
組成	每一膠囊中的量 (毫克)
氫化嗎風氯化氫	8
Eudragit RSPO	36
Eudragit L-100	6
硬脂酸	18
滑石	52
總重	120

範例 17 每天服用之氫化嗎風 hydromorphone 的膠囊以如範例 6 中所述之技術及配方製造。配方如表 17 中：

表 17

組成	每一膠囊中的量 (毫克)	配方中的百分比
氫化嗎風氯化氫	8	10
Eudragit RSPO	53	66.25
硬脂醇	19	23.75
總重	80	100

五、發明說明 (48)

丸粒之製造步驟如範例 6 中所述。然而，所製之丸粒為直徑 1.0 mm 長度 1.0 mm。80 mg 之丸粒被裝填於膠囊中以達每膠囊含 8 mg 之氫化嗎風氯化氫 hydromorphone HCl。

上述膠囊以如範例 6 中所述方法測試。

這些膠囊之分解結果如下列表 17a：

表 17a

時間 (小時)	1	2	4	8	12	18	24
溶解之平均百分比	17	28	32	45	56	69	82

範例 18 每天服用之氫化嗎風氯化氫 hydromorphone HCl 的膠囊以如範例 6 中所述第二個技術製造。配方如表 18 中：

表 18

組成	每一膠囊中的量 (毫克)	配方中的百分比
氫化嗎風氯化氫	8	10
Eudragit RSPO	48	60
硬脂醇	24	30
總重	80	100

丸粒之製造步驟及分解方法如範例 6 中所述。

這些膠囊之分解結果如下列表 18a：

表 18a

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(41)

時間 (小時)	1	2	4	8	12	18	24
溶解之平均百分比	23	29	40	56	69	84	96

範例 19 每天服用之氫化嗎風氯化氫 hydromorphone HCl 的膠囊以如範例 6 中所述之技術及下列之配方製造。

表 19

組成	每一膠囊中的量 (毫克)	配方中的百分比
氫化嗎風氯化氫	8	10
Eudragit RSP0	41.5	51.9
Eudragit L-100	8.5	10.6
硬脂酸	22	27.5
總重	80	100

丸粒之製造步驟及分解方法如範例 6 中所述。

這些膠囊之分解結果如下表：

表 19a

時間 (小時)	1	2	4	8	12	18	24
溶解之平均百分比	4	14	36	52	64	75	84

範例 20

在此範例中，測試其生物可吸收性。14 個測試體分別給予如範例 3 配方之嗎啡硫酸酯。結果顯示於表 20 及圖 10 中。

五、發明說明(42)

表 20

組別	AUC	Cmax	Tmax
範例 3 之禁食組	230	15.7	2.1
範例 3 之喂食組	213	14.0	3.2

上述結果顯示，此配方是一理想的長效性或是每天只須服用 1 次之藥劑且不受食物的影響。

範例 21

含 60 mg 之嗎啡硫酸酯熔融擠出複顆粒膠囊之生物可吸收性

如範例 6 之嗎啡膠囊之生物可吸收性 12 個正常男性自願者身上進行測試。單一劑量含 60 mg 之膠囊在有或沒有食物的情形下服用，做兩方面交互測試。每隔一段時間抽血以附有質譜偵測器之氣相層析分析儀 (GC/MS) 測定嗎啡的濃度。由數據中，計算而得如表 21 中之藥理動力參數。

表 21

處理	AUC	Cmax	Tmax
	n.hr/ml	n/ml	hr
禁食組	228	15.7	2.1
喂食組	210	14.0	3.2

當與服用 MS Contin R 單一劑量每天兩次含 30 mg 之

五、發明說明(13)

嗎啡硫酸酯藥錠商品禁食狀態之血液樣品相較下，如範例 6 之膠囊適合每天一次口服。24 小時血中濃度遠超過服用 MS-contin 者且在有效之藥效範圍內（如圖 11）。

範例 22

含 20 mg 之 OXY-MEM 膠囊之生物可吸收性

如範例 11 及 13 之阿司口洞 Oxycodone 膠囊之生物可吸收性於 10 個正常男性自願者身上進行測試。如範例 13 之膠囊在有或沒有食物的情形下服用。如範例 11 之膠囊在沒有食物的情形下服用。測試以單一劑量做四方面交互測試。每隔一段時間抽血以附有質譜偵測器之氣相層析分析儀（GC/MS）測定嗎啡的濃度。

由數據中，計算而得如表 22 中之藥理動力參數。

表 22

處理	AUC	Cmax	Tmax
	n. hr/ml	n/ml	hr
範例 13，禁食組	207	9.7	5.3
範例 13，喂食組	261	14.8	6.4
範例 11，禁食組	244	12.9	6.0
阿司口丁，禁食組	249	20.8	3.2
oxycotin			

由上述之結果，可結論範例 11 及範例 13，特別是範例 13，非常適合每天一次口服。結果示於圖 12。

五、發明說明(44)

範例 23

範例 14 藥錠之生物可吸收性

如範例 14 之阿司口洞 Oxycodone 藥錠之生物可吸收性於 25 個正常男性自願者身上進行測試。藥錠在有或沒有食物之情形下服用。測試以單一劑量做隨機交互測試。每隔一段時間抽血以附有質譜偵測器之氣相層析分析儀 (GC/MS) 測定阿司口洞 Oxycodone 的濃度。血漿中阿司口洞 Oxycodone 濃度對時間之關係顯示於圖 13 中。

由數據中，計算而得如下之藥理動力參數。

表 23

處理	AUC n. hr/ml	Cmax n/ml	Tmax hr
範例 13, 禁食組	422	39.3	3.1
範例 13, 喂食組	416	35.3	4.8

另人驚訝的是，較喜溶於低酸鹼值之阿司口洞氯化氫 Oxycodone HCL 的控制釋放並未顯出受食物的影響。由 Cmax 之數據顯示，藥錠在有或沒有食物之情形下服用其血液濃度並無明顯的變化 ($35.3/39.3=0.9$)。由 AUC (曲線下之面積) 之數據顯示，在有或沒有食物之情形下血液中所吸收之藥量並無明顯的變化 ($416/422=0.986$)。

範例 24

五、發明說明 (45)

含 8 mg 之 HH-MEM 膠囊之生物可吸收性
 如範例 17 及 18 之氫化嗎風 hydromorphone 膠囊之
 生物可吸收性於 12 個正常男性自願者身上，以單一劑
 量，做五方面交互測試。測試者分別接受 8 mg 之
 Dilaudid 藥錠（即效性）或 8 mg 之 HH-MEM 藥錠。
 Dilaudid 藥錠在經過一個晚上的禁食後服用。MEM 則
 在有或沒有食物的情形下服用。每隔一段時間抽血以附
 有質譜偵測器之氣相層析分析儀（GC/MS）測定氫化嗎
 風 hydromorphone 的濃度。由數據中，計算而得如下
 之藥理動力參數。

表 24

處理	AUC n. hr/ml	Cmax n/ml	Tmax hr
範例 17, 禁食組	19.23	0.76	3.9
範例 17, 喂食組	21.47	0.93	1.9
範例 18, 禁食組	19.00	0.72	6.8
範例 18, 喂食組	20.10	0.75	2.4
Dilaudid, 禁食組	14.55	3.69	0.7

由上述之結果，可結論範例 17 及範例 18 均非常適合
 每天一次口服且不受食物影響，且事實上範例 17 之結
 果將近完理想狀況。範例 17 之結果示於圖 14 且範例
 18 之結果示於圖 15 中。

五、發明說明(46)

範例 25

含 8 mg 之 HH-MEM 膠囊在平衡狀態下之生物可吸收性為研究平衡狀態下食物對血漿中氫化嗎風 hydromorphone 之影響，以單一劑量於 12 個正常男性自願者身上，做兩方面交互測試。測試者每隔 6 小時接受 4 mg 之 Dilaudid 藥錠（即效性）或每隔 24 小時接受 16 mg 依範例 17 製備之膠囊。在預定的不同時間內抽血。以附有質譜偵測器之氣相層析分析儀（GC/MS）測定血漿中氫化嗎風 hydromorphone 的濃度。由第四天之數據，計算而得如下表 25 之藥理動力參數。

表 25

處理	AUC	Cmax	Cmin	Tmax
	n. hr/ml	n/ml	n/ml	hr
範例 16	36.08	2.15	1.49	5.8
Dilaudid	33.53	3.44	0.94	1.6

上述之結果示於圖 16 中。由此結果可結論範例 17 為一理想之每天一次口服藥劑無論是單一劑量或多重劑量均很適合。

範例 26

含 8 mg 之 HH-MEM 膠囊之生物可吸收性為研究食物對血漿中氫化嗎風 hydromorphone MEM 之影響，以單一劑量於 12 個正常男性自願者身上，做三方

五、發明說明(47)

面交互測試。測試者分別接受 8 mg 之 Dilaudid 藥錠 (即效性) 或 8 mg 之 HH-MEM (範例 19)。Dilaudid 藥錠在經過一個晚上的禁食後服用。MEM 則在有或沒有食物的情形下服用。在預定的不同時間內抽血。以附有質譜偵測器之氣相層析分析儀 (GC/MS) 測定血漿中氫化嗎風 hydromorphone 的濃度。由數據中，計算而得如下表 26 之藥理動力參數。

表 26

處理	AUC n. hr/ml	Cmax n/ml	Tmax hr
範例 18, 禁食組	15.83	0.52	5.6
範例 18, 喂食組	16.55	0.65	4.1
Dilaudid, 禁食組	16.54	3.15	0.8

由此結果可結論每天一次口服氫化嗎風 hydromorphone 藥劑可以不同於範例 17 及範例 18 之成分製備。上述之結果示於圖 17 中。

範例 27

下列配方用於熔融擠出顆粒物及藥錠之製備。

表 27

組成	每一膠囊中的量 (毫克)	配方中的百分比
特麥朵氫化氫	200	53.4

五、發明說明 (48)

Tramadol HCl		
Eudragit RSPO	74	19.8
三丁基檸檬酸酯	14.8	4.0
硬脂醇	74	19.8
滑石	7.4	2.0
硬脂酸鎂	3.8	1.0
總重	374	100

顆粒製造

a. 擠出機系統描述 - 成對螺旋擠出機包含一對相互反轉之螺旋與具加熱冷卻裝置之滾筒。擠出物經輸送帶運至粒子機切割成所須大小之顆粒。

b. 製造過程

1. 在適宜的攪拌器內混合所有的藥與輔劑。
2. 將混合物置於進料處。
3. 將擠出機之加熱區溫度設定在攝氏 65 度。
4. 將擠出機之螺旋轉速設為每分鐘 40 轉。
5. 開啟進料機及輸送帶。
6. 輔劑熔化後且藥已被包埋於熔融之混合物中，所得之黏稠狀物再被擠壓成意大利通心麵之條狀物。
7. 讓擠出之半固狀條狀物在輸送帶的過程中冷卻和硬化。
8. 將擠出之條狀物切割成直徑 2 mm 長度 2 至 8 mm 大小之粒子。

五、發明說明(49)

藥錠之壓製

丸粒經適當之螺旋研磨成顆粒。再將此顆粒與滑石及硬脂酸鎂混合。再將混合物壓縮成膠囊狀之藥錠。

分解方法

1. 儀器 - USP type II (paddle) , 攝氏 37 度每分鐘 100 轉。
2. 藥錠被置於藥錠槽中並浸泡於每一瓶中。
3. 溶液 - 在 900 ml 酸鹼值 6.5 之磷酸緩衝液中。
4. 分析方法 - 以高效率液相層析儀分析。

上述藥錠之分解結果示於表 27a 中：

時間 (小時)	1	2	4	8	12	18	24
溶解之平均百分比 (SGF)	24	33	45	61	71	82	88

範例 28

200 mg 特麥朵氯化氫 Tramadol HCl SR 藥錠

下列配方用於製備熔融擠出顆粒物及藥錠其分解曲線較範例 27 來的緩慢。

表 28

組成	每一膠囊中的量 (毫克)	配方中的百分比
特麥朵氯化氫	200	44.1
Tramadol HCl		

五、發明說明 (56)

Eudragit RSPO	110	24.3
三丁基檸檬酸酯	22	4.9
硬脂醇	110	24.3
滑石	7.4	1.6
硬脂酸鎂	3.8	0.8
總重	453.2	100

製造步驟及分解方法如範例 27 中所述。所使用的額外之分解溶液包括酸鹼值 1.2 不含酵素之仿胃酸液 (SGF)，酸鹼值 7.5 不含酵素之仿腸液 (SIF)，及酸鹼值 4 之磷酸緩衝液。

上述藥錠之分解結果如下：

表 28a

時間 (小時)	1	2	4	8	12	18	24
溶解之平均百分比 (SGF)	18	26	35	49	59	70	80
酸鹼值 4	17	25	34	49	60	73	83
酸鹼值 6.5	17	23	33	46	57	70	81
仿腸液	17	23	32	45	56	68	78

結果顯示特麥朵氯化氫 Tramadol SR 藥錠在不同酸鹼值溶液中其分解曲線均很相似。基於我們以其它鴉片藥物所製得之類似的配方的經驗，一個對酸鹼值沒有依賴性的配方在體內較能提供一穩定的藥品釋放速率且不受食物影響。

五、發明說明(51)

上述之範例並不是絕對的。本發明的許多其它變化對此領域中之專業人士而言是顯而易見的，應該被包含在本發明所申請之專利範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

長效性藥學組成物及其製備方法

一種生物可利用之長效性口服鴉片止痛成分劑量，包含許多種如上所揭露之熔融擠出技術所製造的複顆粒物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要(發明之名稱: Sustained-release pharmaceutical composition and the method for preparing thereof)

Bioavailable sustained release oral opioid analgesic dosage forms, comprising a plurality of multiparticulates produced via melt extrusion techniques are disclosed.

六、申請專利範圍

1. 一種長效性藥學組成物，其包括一治療活性劑；選自以烷基纖維素，丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯之聚合物與共聚物，蟲膠片(shellac)，玉蜀黍蛋白(zein)，氫化蓖麻油，氫化蔬菜油，或上述之混合物組成之一或多種疏水性物質；選自以天然或合成蠟，脂肪酸，脂肪醇和其混合物組成之一或多種具有熔點範圍自約30℃至約200℃之可熔疏水性載體之擠出混合物，該擠出混合物被分成含有有效量治療活性劑之一單位劑量，以達所須之藥效並能在8至24小時內提供此治療活性劑之持續釋放，該擠出混合物係經由混合治療活性劑，一或多種疏水性物質及一或多種可熔疏水性載體於擠壓機內形成該混合物且透過擠壓機擠出該混合物而形成。

2. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該擠出物包括條狀基質被切割成長度約0.1至5mm之複顆粒。

3. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該擠出物之直徑約為0.1至5mm。

4. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該治療活性劑為類鴉片止痛劑。

5. 如申請專利範圍第4項之長效性藥學組成物，其中該類鴉片止痛劑乃選自阿非坦尼爾(alfentanil)，阿利普戴(allylprodine)，阿爾發普戴(alphaprodine)，阿尼樂利戴(anileridine)，苯基嗎啡(benzylmorphine)

六、申請專利範圍

· 本力川麥 (bezitramide) , 布本羅啡 (buprenorphine)
 · 布托非羅 (butorphanol) , 柯羅尼榻任 (clonitazene)
 · 口登 (codeine) , 西卡羅新 (cyclazocine) , 戴索嗎
 啡 (desomorphine) , 戴司托莫拉麥 (dextromoramide)
 · 戴羅新 (dezocine) , 戴安柏麥 (diampromide) , 二氫
 基口登 (dihydrocodeine) , 二氫基嗎啡 (dihydromorphine)
 · 戴門羅薩朵 (dimenoxadol) , 戴門非坦羅 (dimepheptanol)
 · 二甲基硫胺丁烯 (dimethylthiambutene) , 戴阿薩分提
 丁酸酯 (dioxaphetyl butyrate) , 地畢本弄 (dipipanone)
 · 衣踏羅新 (eptazocine) , 衣索黑踏另 (ethoheptazine)
 · 乙基甲基硫胺丁烯 (ethylmethylthiambutene) , 乙基
 嗎啡 (ethylmorphine) , 衣痛尼踏任 (etonitazene) , 分
 達尼 (fentanyl) , 海洛因 (heroin) , 氫基口洞
 (hydrocodone) , 氫基嗎風 (hydromorphone) , 羥基噴賽
 定 (hydroxypethidine) , 艾索門薩洞 (isomethadone)
 · 奇投本密洞 (ketobemidone) , 累發羅分 (levallorphan)
 · 累發分羅 (levorphanol) , 累發分拿西嗎分 (levophenacyl morphan) , 羅食分丹尼爾 (lofentanil)
 · 門皮利定 (meperidine) , 門它力羅 (meptazinol) ,
 門它羅新 (metazocine) , 美賽洞 (methadone) , 美托薩
 (metopon) , 嗎啡 (morphine) , 米羅分 (myrophine) ,
 那布分 (nalbuphine) , 那賽新 (narceine) , 尼口嗎啡
 (nicomorphine) , 那累發分羅 (norlevorphanol) , 那

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

美薩洞 (normethadone) , 那羅分 (nalorphine) , 那嗎啡 (normorphine) , 那必潘弄 (norpipanone) , 鴉片 (opium) , 阿思口洞 (oxycodone) , 氧化嗎風 (oxymorphone) , 帕帕非而鄧 (papaveretum) , 潘達羅新 (pentazocine) , 分那多松 (phenadoxone) , 分那嗎分 (phenomorphan) , 分那羅新 (phenazocine) , 分那皮力定 (phenoperidine) , 皮米若定 (piminodine) , 皮力特麥 (piritramide) , 帕分踏令 (propheptazine) , 帕美朵 (promedol) , 帕普力定 (properidine) , 帕皮阮 (propriam) , 帕伯司分 (propoxyphene) , 素分它尼 (sufentanil) , 特麥朵 (tramadol) , 替力定 (tilidine) , 及其鹽類與上述物之混合物所組成之族群中。

6 . 如申請專利範圍第 4 項之長效性藥學組成物 , 其中該類鴉片止痛劑選自嗎啡 , 口登 (codeine) , 氫基嗎風 (hydromorphone) , 氫基口洞 (hydrocodone) , 阿司口洞 (oxycodone) , 氧化嗎風 (oxymorphone) , 二氫基口登 (dihydrocodeine) , 二氫基嗎啡 (dihydromorphine) , 特麥朵 (tramadol) 和其之混合物所組成之族群中。

7 . 如申請專利範圍第 2 項之長效性藥學組成物 , 其中該單位劑量含一有效量之此複顆粒使其之治療效果被包含於一明膠膠囊內。

8 . 如申請專利範圍第 2 項之長效性藥學組成物 , 其中該單位劑量含一有效量之此複顆粒使其之治療效果被包

六、申請專利範圍

含於一藥錠內。

9. 如申請專利範圍第 8 項之長效性藥學組成物，其中該治療活性劑是特麥朵 (tramadol)。

10. 如申請專利範圍第 7 項之長效性藥學組成物，其中該治療活性劑是一類鴉片止痛劑乃選自嗎啡，口登 (codeine)，氫基嗎風 (hydromorphone)，氫基口洞 (hydrocodone)，阿司口洞 (oxycodone)，氧化嗎風 (oxymorphone)，二氫基口登 (dihydrocodeine)，二氫基嗎啡 (dihydromorphine)，特麥朵 (tramadol) 和其混合物所組成之族群中。

11. 如申請專利範圍第 10 項之長效性藥學組成物，其能提供以重量為基礎，在攝氏 37 度下活體外（以 USP Paddle 或 Basket 方法在 100 ppm 900 ml 水溶液（酸鹼值 1.6 至 7.2 之間）分析而得）1 小時後約有 1 至 42.5% 之類鴉片的釋出，2 小時後約有 5 至 65% 之類鴉片的釋出，4 小時後約有 15 至 85% 之類鴉片的釋出，6 小時後約有 20 至 90% 之類鴉片的釋出，12 小時後約有 35 至 95% 之類鴉片的釋出，18 小時後約有 45 至 100% 之類鴉片的釋出，24 小時後約有 55 至 100% 之類鴉片的釋出。

12. 如申請專利範圍第 10 項之長效性藥學組成物，其提供血漿內高峰約於口服後 2 至 8 小時後形成。

13. 如申請專利範圍第 10 項之長效性藥學組成物

六、申請專利範圍

，其提供 W₅。約於口服後 4 至 12 小時後形成。

1 4 · 如申請專利範圍第 10 項之長效性藥學組成物，其提供在初期口服後血漿內類鴉片濃度迅速的上升，因此體外所得之血漿內高峰約於口服後 2 至 8 小時後形成。

1 5 · 如申請專利範圍第 10 項之長效性藥學組成物，其提供在初期口服後血漿內類鴉片濃度迅速的上升，因此其吸收半衰期約於口服後 1 至 8 小時後形成（在禁食狀態）。

1 6 · 如申請專利範圍第 10 項之長效性藥學組成物，其提供以重量為基礎，在攝氏 37 度下活體外（以 USP Paddle 或 Basket 方法在 100 rpm 900 ml 水溶液（酸鹼值 1.6 至 7.2 之間）分析而得）1 小時後約有 12.5 至 42.5% 之類鴉片的釋出，2 小時後約有 25 至 65% 之類鴉片的釋出，4 小時後約有 45 至 85% 之類鴉片的釋出，8 小時後約有大於 60% 之類鴉片的釋出。

1 7 · 如申請專利範圍第 1 項之長效性藥學組成物，其中該擠出混合物不具多孔性。

1 8 · 一種製備適宜口服的長效性藥學擠出物的方法，其包含：

於擠壓機內混合一治療活性劑與 (1) 選自以烷基纖維素，丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯之聚合物與共聚物，蟲膠片 (shellac)，玉蜀黍蛋白 (zein)，氫化蓖麻油，氫化蔬菜

六、申請專利範圍

油，或上述之混合物組成之疏水性物質和(2)選自以天然或合成蠟，脂肪酸，脂肪醇和同類物質之混合物組成之可熔疏水性載體；該阻滯物質之熔點範圍在攝氏 30 至 200 度間且引入足夠的量以進一步延緩治療活性劑之釋放；而後此混合物被加熱至至少足以軟化混合物之溫度再被擠出；擠出此經加熱之混合物成具有直徑約為 0.1 至 3 mm 之條狀物質；冷卻此條狀物質；將此條狀物質區分以形成長度 0.1 至 5 mm 之非球狀體之複顆粒；且將此非球狀體之複顆粒分成內含足量治療活性劑之單位劑量，該單位劑量能在 8 至 24 小時內提供此治療活性劑之持續釋放。

19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該治療活性劑為一類鴉片止痛劑乃選自阿非坦尼爾

(alfentanil)，阿利普戴 (allylprodine)，阿爾發普戴 (alphaprodine)，阿尼樂利戴 (anileridine)，苯基嗎啡 (benzylmorphine)，本力川麥 (bezitramide)，布本羅啡 (buprenorphine)，布托非羅 (butorphanol)，柯羅尼榻任 (clonitazene)，口登 (codeine)，西卡羅新 (cyclazocine)，戴索嗎啡 (desomorphine)，戴司托莫拉麥 (dextromoramide)，戴羅新 (dezocine)，戴安柏麥 (diampromide)，二氫基口登 (dihydrocodeine)，二氫基嗎啡 (dihydromorphine)，戴門羅薩朵 (dimenoxadol)，戴門非坦羅 (dimepheptanol)，二甲基硫胺丁烯 (dimethylthiambutene)，戴阿薩分提丁酸酯

六、申請專利範圍

(dioxaphetyl butyrate)，地舉本弄 (dipipanone)，衣
 踏羅新 (eptazocine)，衣索黑踏另 (ethoheptazine)，
 乙基甲基硫胺丁烯 (ethylmethylthiambutene)，乙基嗎
 啡 (ethylmorphine)，衣痛尼踏任 (etonitazene)，分達
 尼 (fentanyl)，海洛因 (heroin)，氫基口洞
 (hydrocodone)，氫基嗎風 (hydromorphone)，羥基噴賽
 定 (hydroxypethidine)，艾索門薩洞 (isomethadone)
 ，奇投本密洞 (ketobemidone)，累發羅分
 (levallorphan)，累發分羅 (levorphanol)，累發分拿
 西嗎分 (levophenacyl morphan)，羅食分丹尼爾
 (lofentanil)，門皮利定 (meperidine)，門它力羅
 (meptazinol)，門它羅新 (metazocine)，美賽洞
 (methadone)，美托碰 (metopon)，嗎啡 (morphine)
 ，米羅分 (myrophine)，那布分 (nalbuphine)，那賽
 新 (narceine)，尼口嗎啡 (nicomorphine)，那累發分
 羅 (norlevorphanol)，那美薩洞 (normethadone)，那
 羅分 (nalorphine)，那嗎啡 (normorphine)，那必潘
 弄 (norpipanone)，鴉片 (opium)，阿思口洞
 (oxycodone)，氧化嗎風 (oxymorphone)，帕帕非而鄧
 (papaveretum)，潘達羅新 (pentazocine)，分那多松
 (phenadoxone)，分那嗎分 (phenomorphan)，分那羅新
 (phenazocine)，分那皮力定 (phenoperidine)，皮米若
 定 (piminodine)，皮力特麥 (piritramide)，帕分踏

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

令 (propheptazine) , 帕美朵 (promedol) , 帕普力定 (properidine) , 帕皮阮 (propriam) , 帕伯司分 (propoxyphene) , 素分它尼 (sufentanil) , 特麥朵 (tramadol) , 替力定 (tilidine) , 及其鹽類與上述物之混合物所組成之族群中。

20 . 如申請專利範圍第 18 項之方法 , 其進一步包括該複顆料之單位劑量於明膠膠囊內。

21 . 如申請專利範圍第 18 項之方法 , 其進一步包括該複顆料之單位劑量於藥錠內。

22 . 如申請專利範圍 18 項之方法 , 其進一步包括於真空加熱的條件下擠出混合物以提供非多孔性的擠出物。

23 . 一種長效性藥學組成物 , 其包括由一類鴉片止痛劑與選自以烷基纖維素 , 丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯之聚合物與共聚物 , 蟲膠片 (shellac) , 玉蜀黍蛋白 (zein) , 氫化蓖麻油 , 氫化蔬菜油 , 或上述之混合物組成之一或多種疏水性物質及選自以天然或合成蠟 , 脂肪酸 , 脂肪醇和其混合物組成之一或多種具有熔點範圍自約 30℃ 至約 200℃ 之可熔疏水性載體之擠出混合物 ; 該擠出混合物被分成含有有效量之治療活性劑之單位劑量 , 以達所須之藥效並能在 8 至 24 小時內提供此治療活性劑之持續釋放 , 該擠出混合物係經由混合治療活性劑 , 一或多種疏水性物質及一或多種可熔疏水性載體於擠壓機內形成該混合物且透過擠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

壓機擠出該混合物而形成。

24. 如申請專利範圍第 23 項之長效性藥學組成物，其中該類鴉片止痛劑選自嗎啡，口登 (codeine)，氫基嗎風 (hydromorphone)，氫基口洞 (hydrocodone)，阿司口洞 (oxycodone)，氧化嗎風 (oxymorphone)，二氫基口登 (dihydrocodeine)，二氫基嗎啡 (dihydromorphone)，特麥朵 (tramadol) 和其混合物所組成之族群中。

25. 一種控制由適宜口服的長效性藥學擠出物中釋放其治療活性劑性質的方法，該長效性藥學擠出物之製備乃藉混合一治療活性成分與 (1) 選自以烷基纖維素，丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯之聚合物與共聚物，蟲膠片 (shellac)，玉蜀黍蛋白 (zein)，氫化蓖麻油，氫化蔬菜油，或上述之混合物組成之疏水性物質和 (2) 選擇性的添加由選自以天然或合成蠟，脂肪酸，脂肪醇和同類物質之混合物組成之可熔疏水性載體；此種選擇性添加的可熔疏水性載體之熔點範圍在攝氏 30 至 200 度間；而後此混合物被加熱至少足以軟化混合物之溫度再被擠出；擠出此經加熱之混合物成具有直徑約為 0.1 至 3mm 之條狀物質；冷卻此條狀物質；選擇性的將此條狀物質區分以形成複顆粒；此方法包括控制在擠出相時所存在之空氣含量因而控制所得擠出物之孔狀結構。

26. 如申請專利範圍第 1 項之長效性藥學組成物，其中該進入該擠壓機內之治療活性劑，一或多種疏水性物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

質及一或多種可熔疏水性載體為粉末形成。

27. 如申請專利範圍第23項之長效性藥學組成物，其中該進入擠壓機內之類鴉片止痛劑，一或多種疏水性物質及一或多種可熔疏水性載體為粉末形成。

28. 如申請專利範圍第26項之長效性藥學組成物，其中該治療活性劑，一或多種疏水性物質及一或多種可熔疏水性載體皆為粉末形成，在進入擠壓機前被混合形成粉末混合物。

29. 如申請專利範圍第27項之長效性藥學組成物，其中該類鴉片止痛劑，一或多種疏水性物質及一或多種可熔疏水性載體皆為粉末形式，在進入擠壓機前被混合形成粉末混合物。

30. 如申請專利範圍第10項之長效性藥學組成物，其提供血漿內高峰在口服後自約4至約6小時形成。

31. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該混合物在擠出過程期間被加熱至至少足以軟化該混合物之溫度。

32. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該有效量之擠出物被壓製成錠劑。

33. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該擠出混合物被切割成多個具有長度自約0.1mm至約12mm及直徑自約0.1mm至約5mm之圓柱形顆粒，該多個圓柱形顆粒形成該單位劑量。

六、申請專利範圍

34. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該擠出混合物包括條狀基質被切割成具有長度約0.1mm至約5mm及直徑自約0.1mm至約5mm之多個複顆粒，該多個複顆粒形成單位劑量。

35. 如申請專利範圍第33項之長效性藥學組成物，其中該形成該單位劑量之多個圓柱形顆粒被包含於明膠膠囊內。

36. 如申請專利範圍第34項之長效性藥學組成物，其中該形成該單位劑量之多個複顆粒被包含於明膠膠囊內。

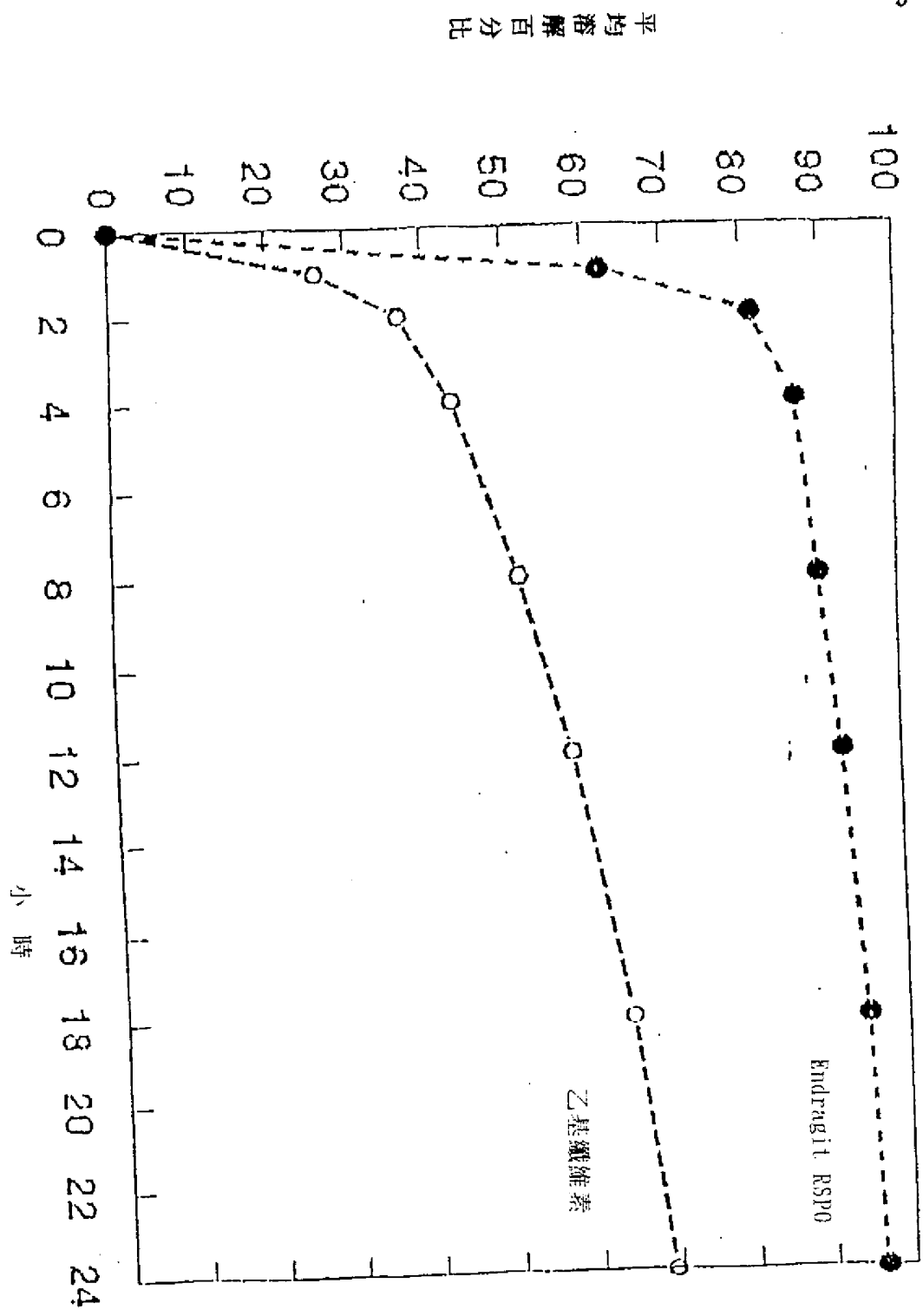
37. 如申請專利範圍第33項之長效性藥學組成物，其中該形成該單位劑量之多個圓柱形顆粒被壓製成錠劑。

38. 如申請專利範圍第34項之長效性藥學組成物，其中該形成該單位劑量之多個複顆粒被壓製成錠劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

含 chlorpheniramine 粒子之平均溶解度圖

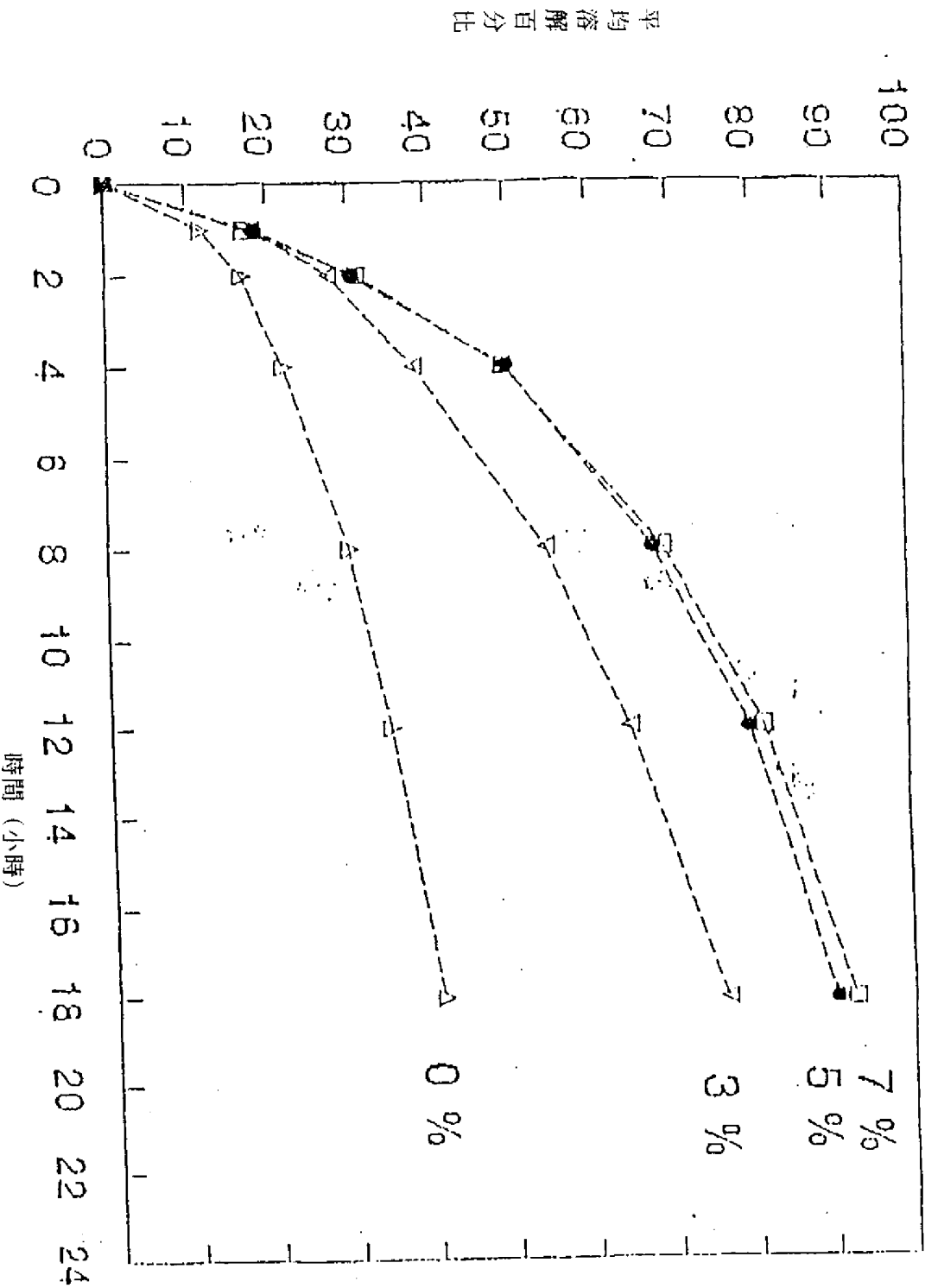


範例 1

範例 2

圖二

含嗎啡硫酸酯 (Morphine Sulfate, MS) 丸粒之平均分解圖
(Eudragit L100 之影響)

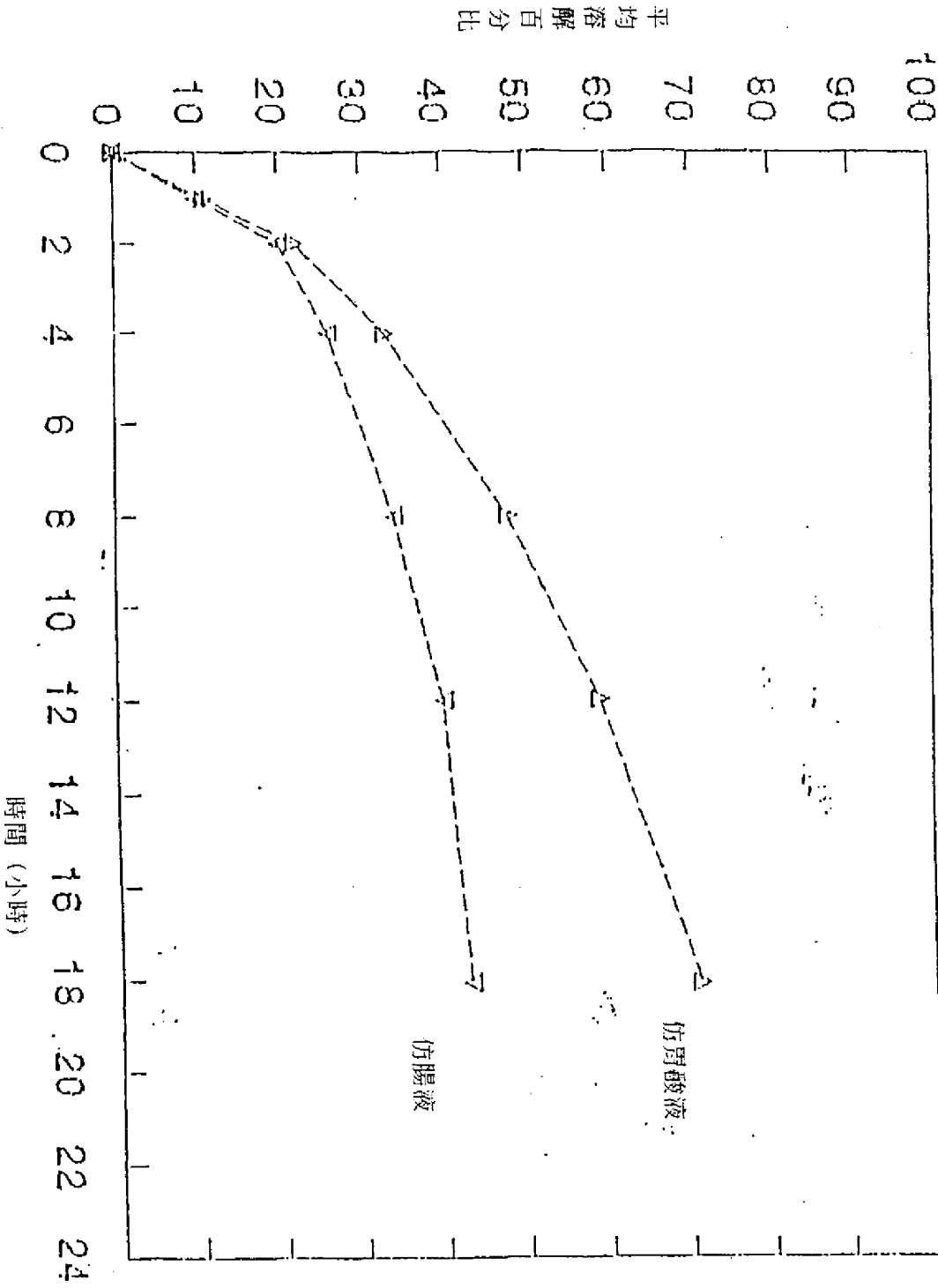


平均溶解百分比

---△--- 範例 3 ---▽--- 範例 4 ---●--- 範例 6 ---□--- 範例 5

圖三

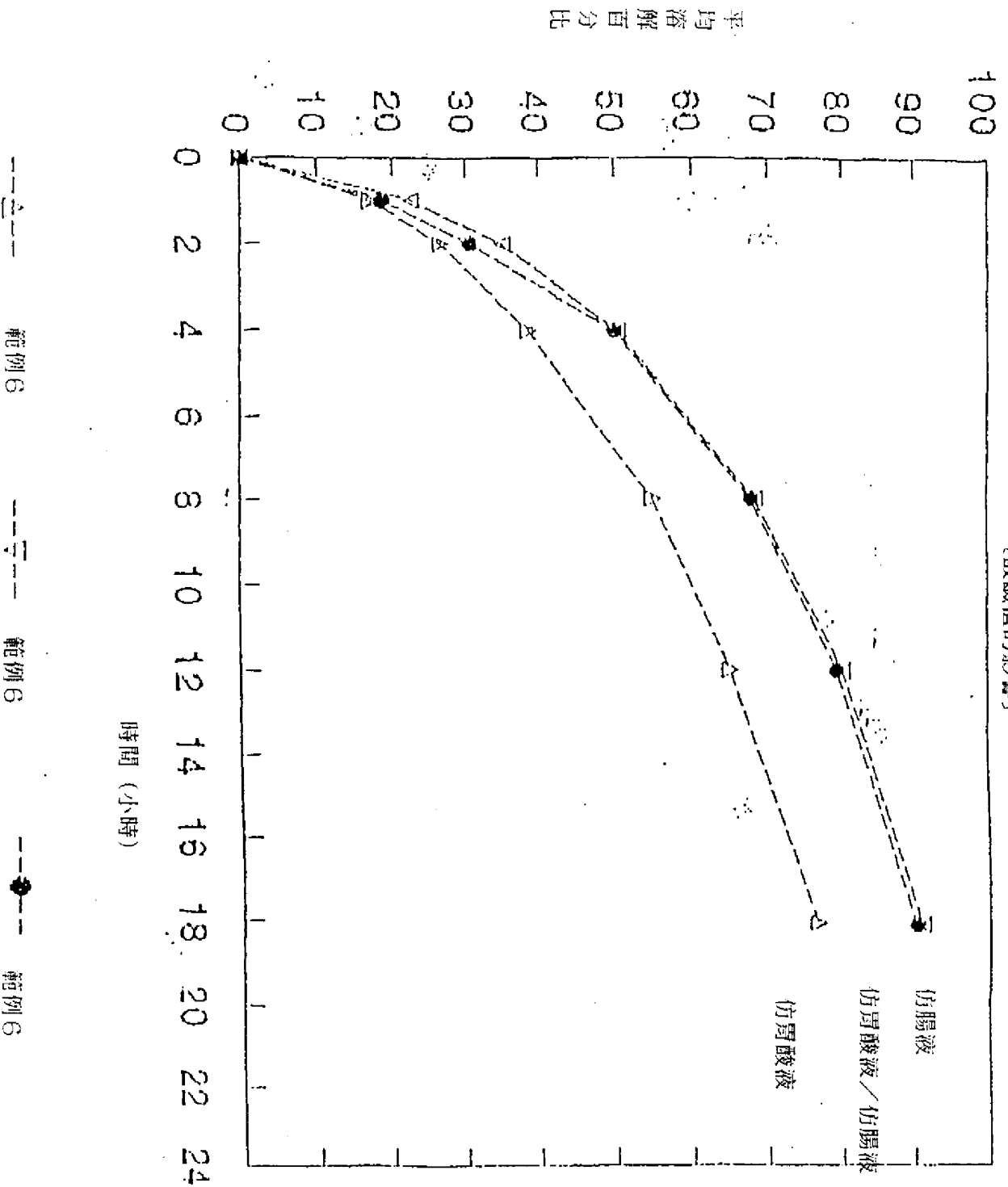
含嗎啡硫酸酯丸粒之平均分解圖
〔酸鹼值的影響〕



範例 3
 範例 3

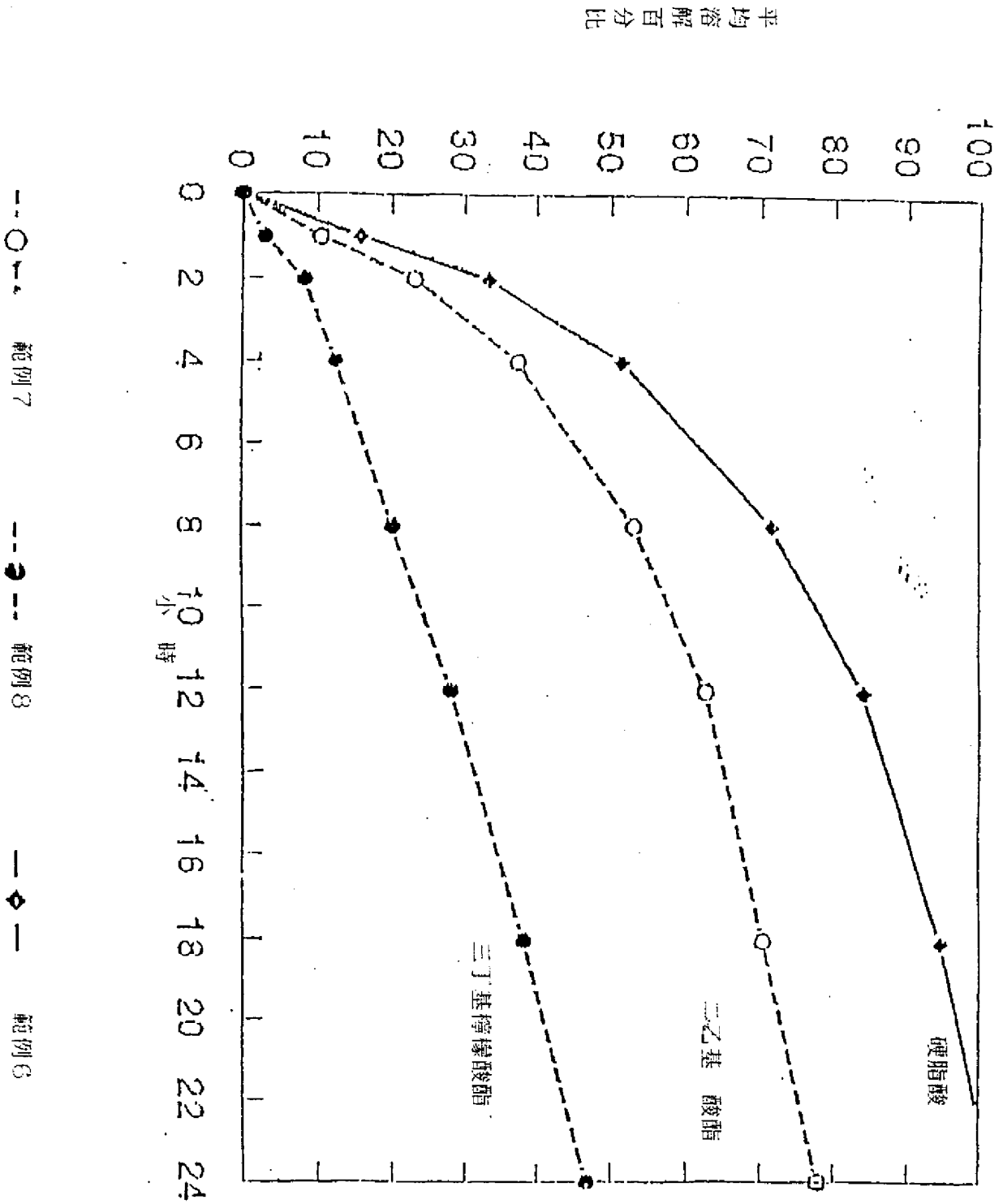
圖四

含嗎啡硫酸酯丸粒之平均分解圖
[酸鹼值的影響]



圖五

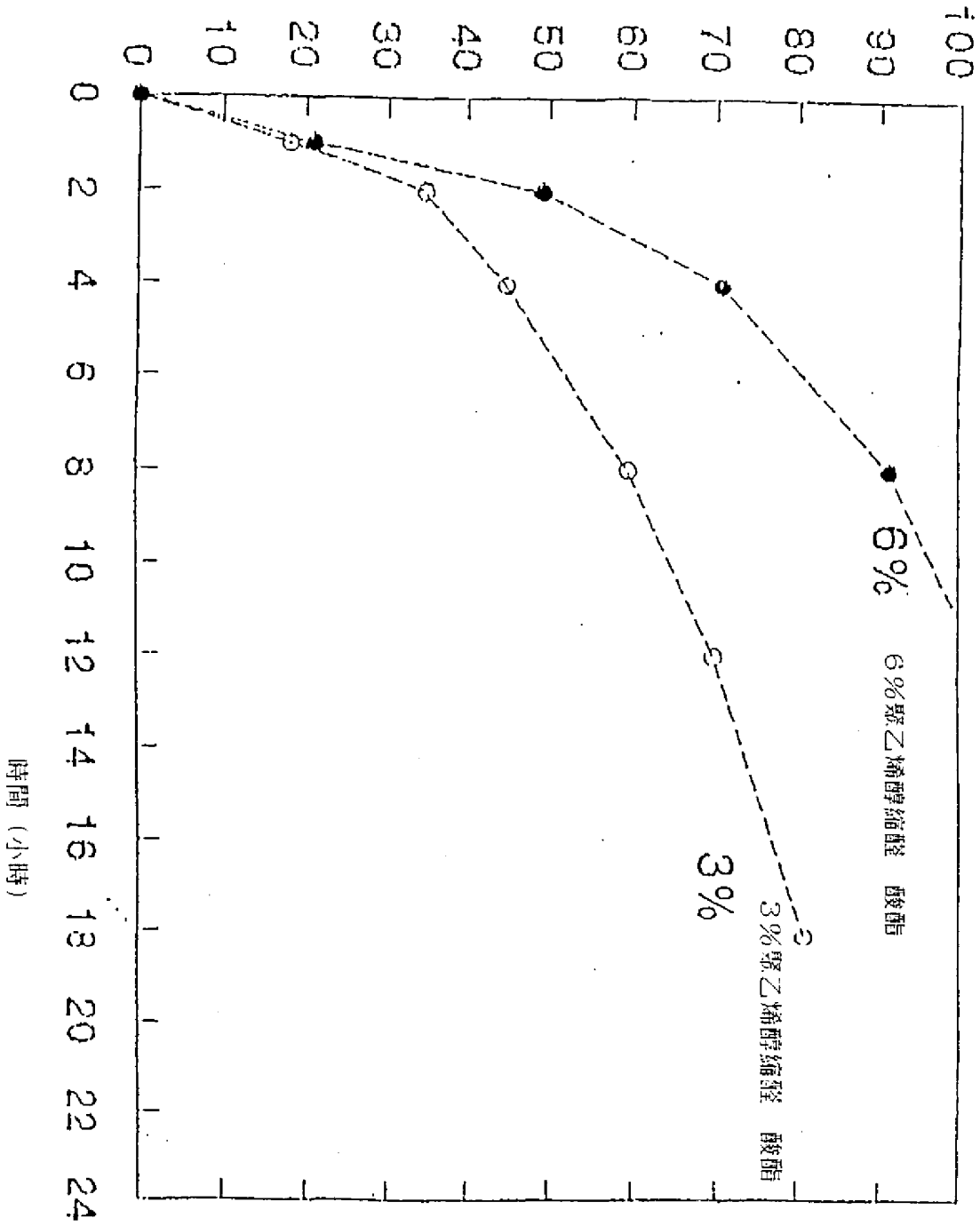
含嗎啡硫酸酯九粒之平均分解圖
〔塑形物之影響〕



圖六

含嗎啡硫酸酯丸粒之平均分解圖
〔乙基纖維素／聚乙稀醇縮醛 酸酯〕

平均溶解百分比

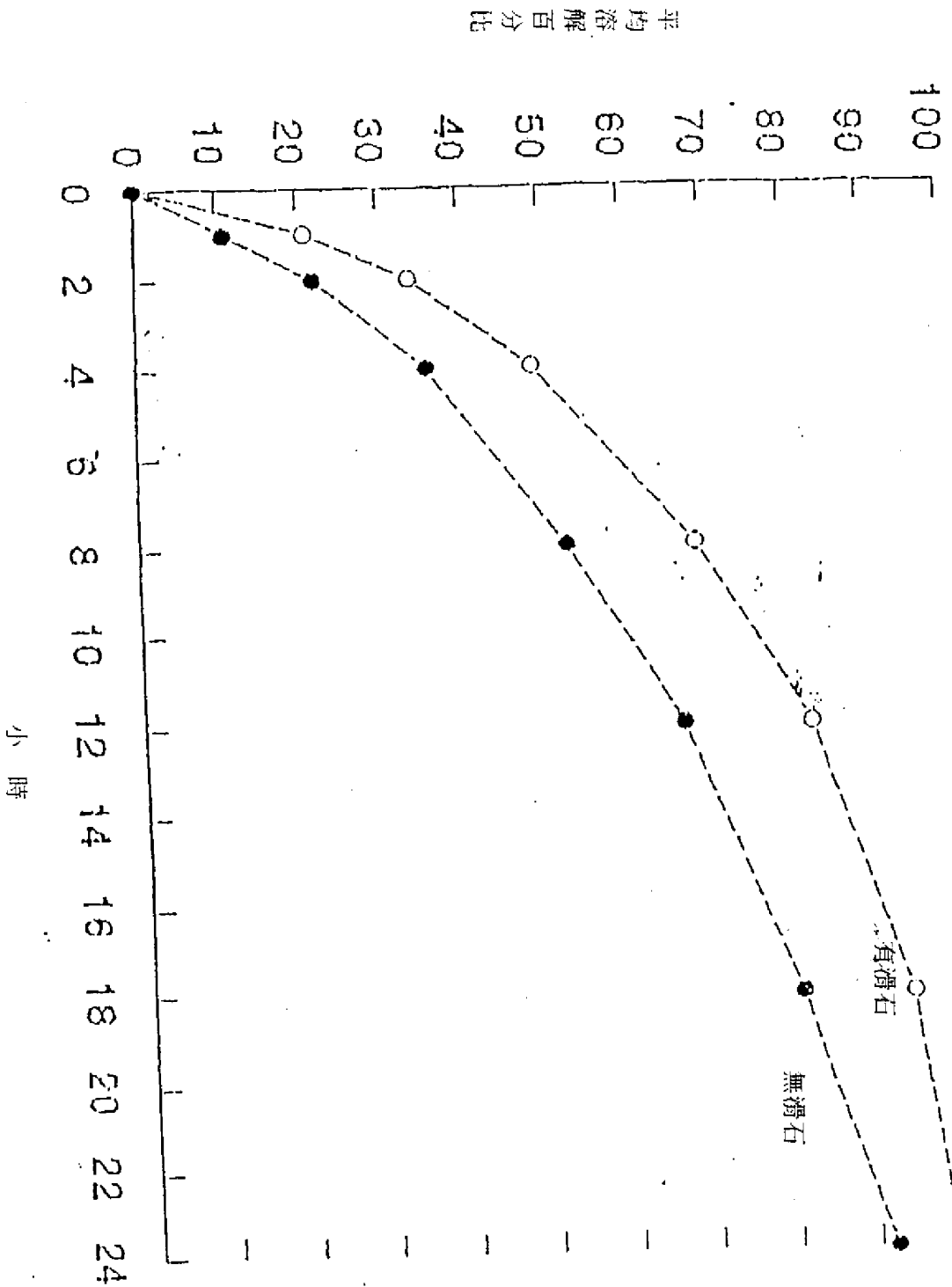


---○--- 範例 9

---●--- 範例 10

圖七

含Oxycodone丸粒之平均分解圖
〔滑石之影響〕



---●---

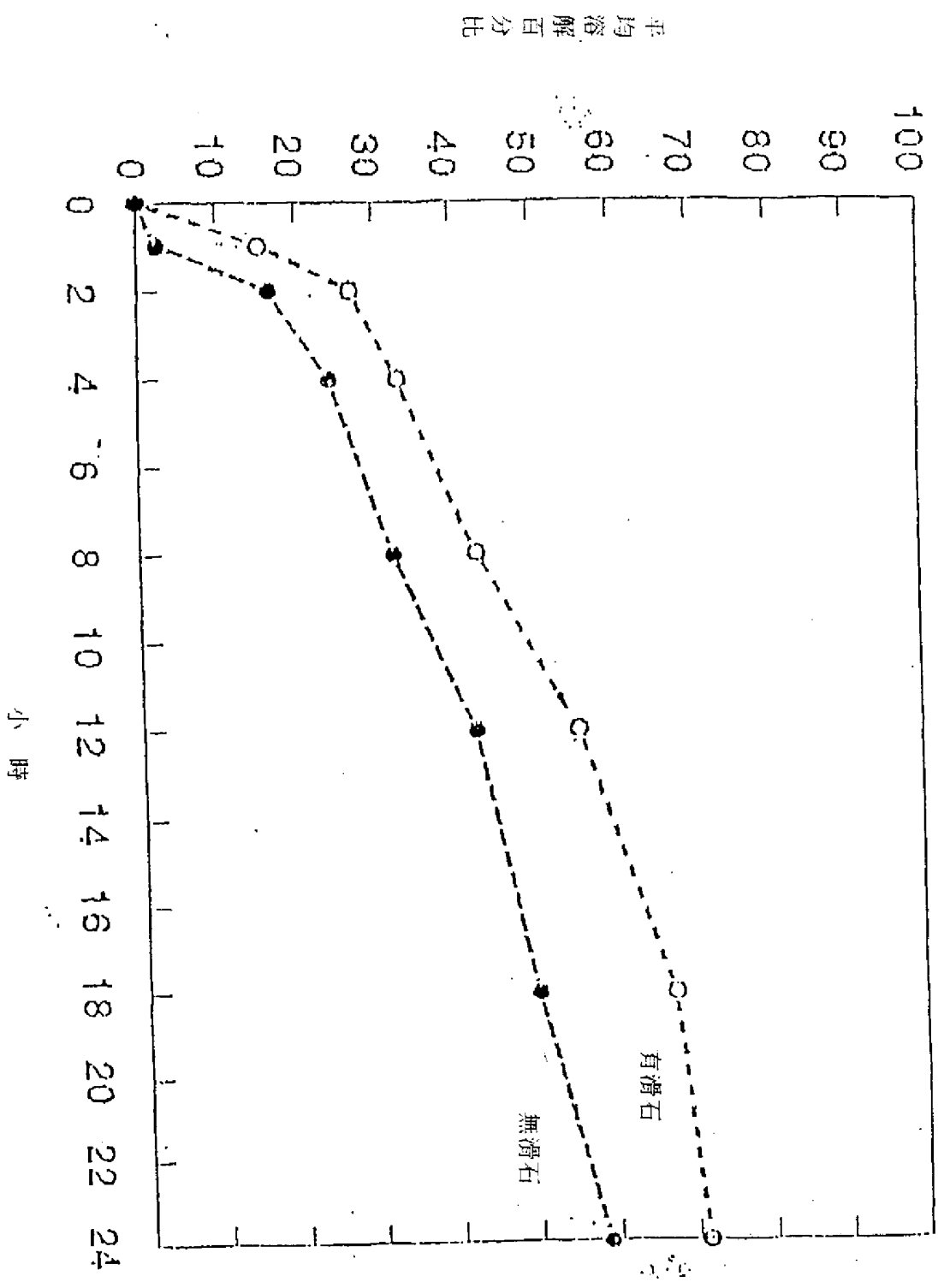
範例 1 1

---○---

範例 1 2

圖八

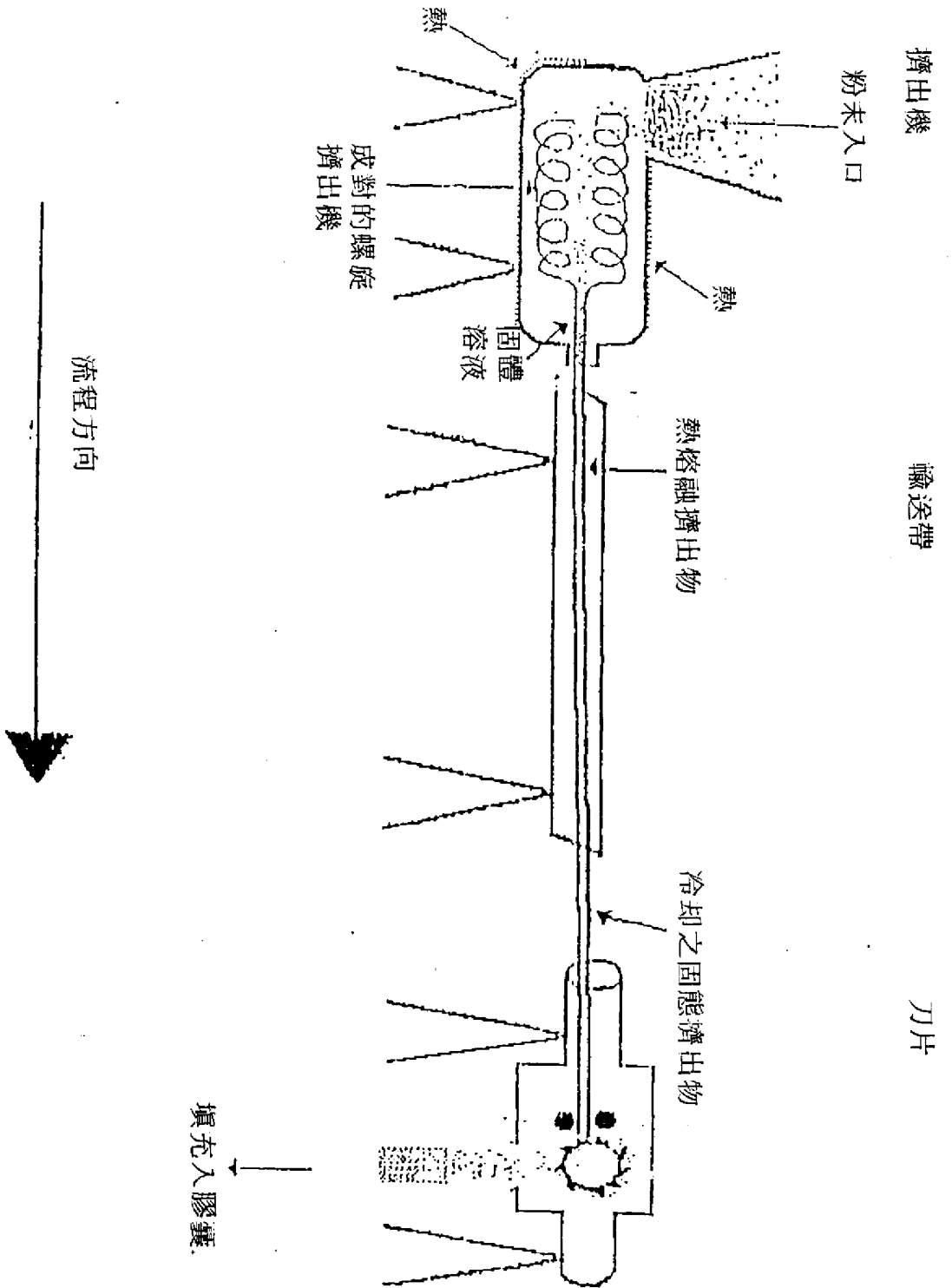
含 Hydromorphone (HM) 丸粒之平均分解圖
〔滑石之影響〕



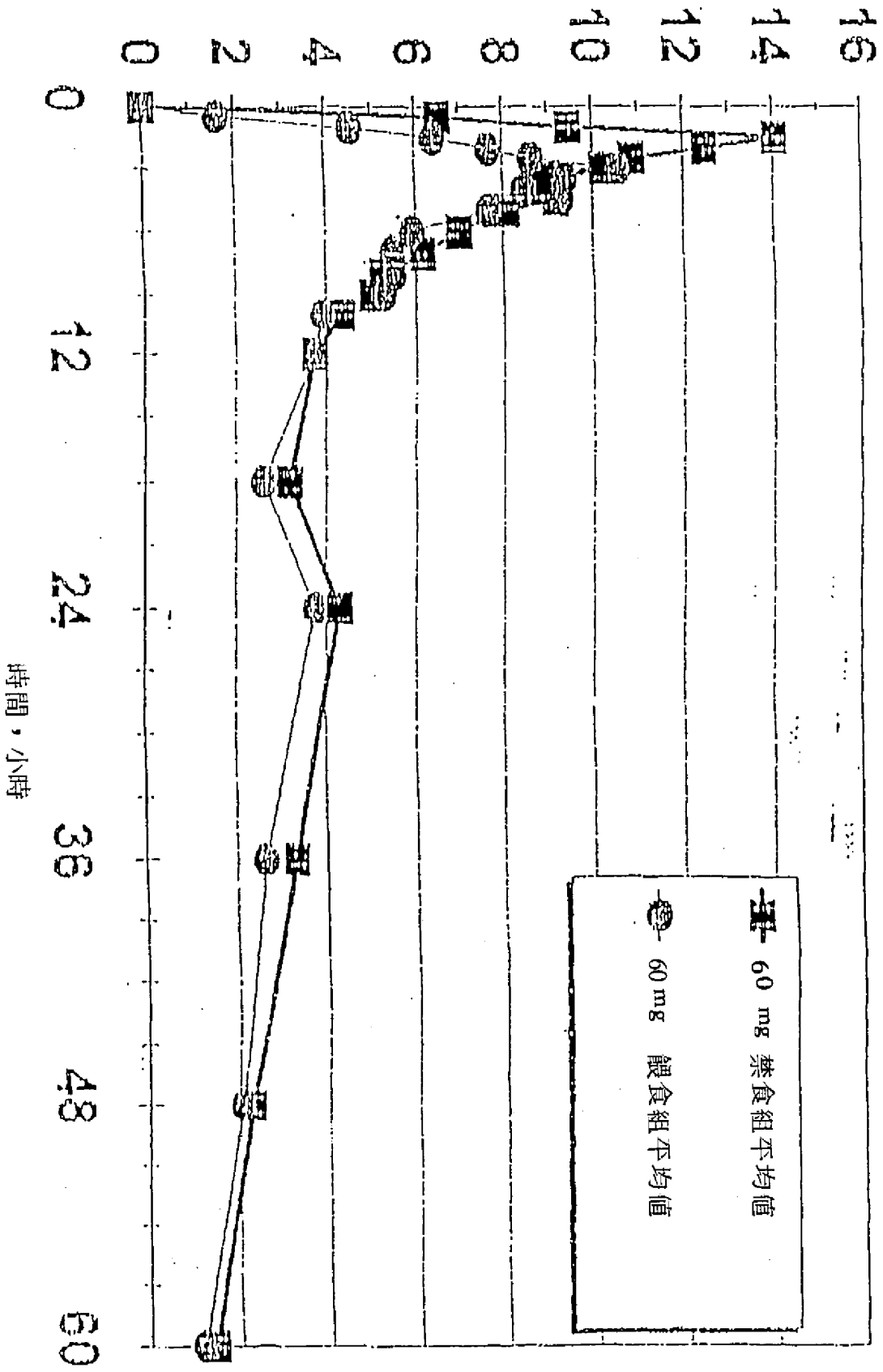
---●--- 範例 1.5

---○--- 範例 1.6

圖九



嗎啡 微毫克 / 毫升

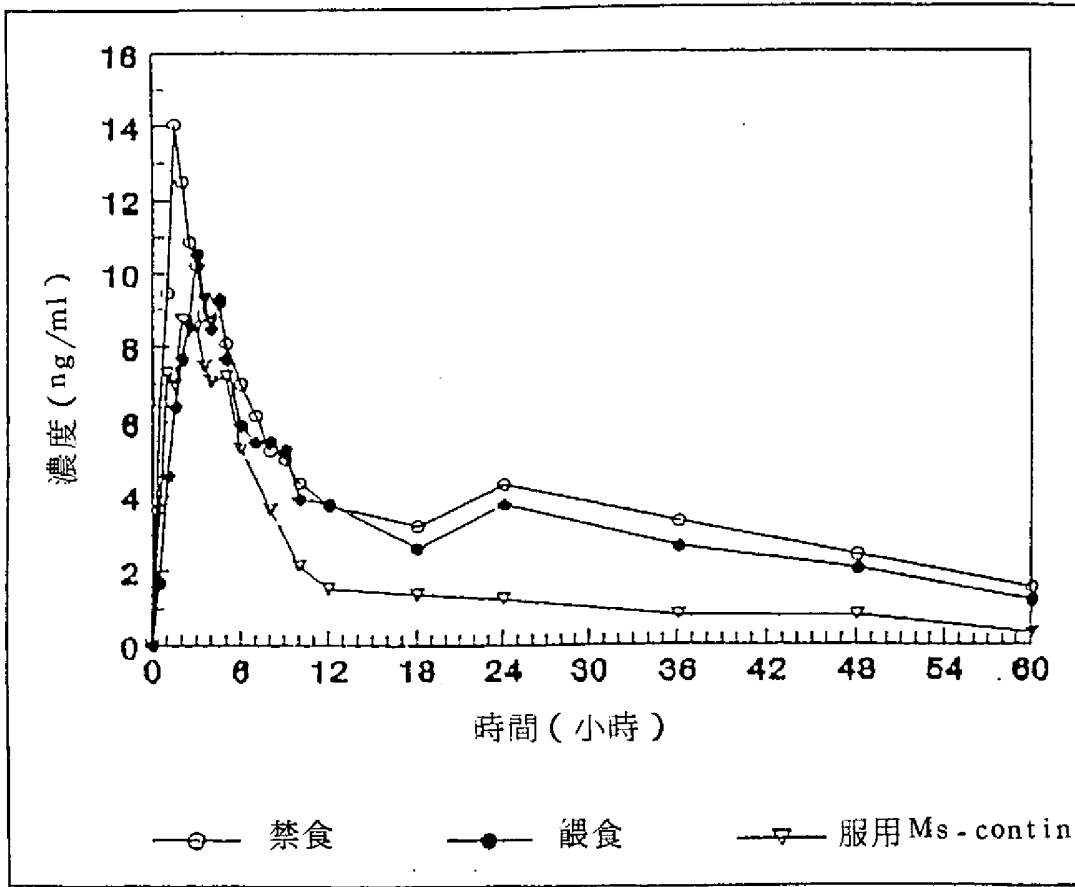


熔融復顆粒物
餵食 - 禁食研究

60 mg 禁食組平均值
 60 mg 餵食組平均值

時間, 小時

由範例6所得之範例21中之膠囊在血漿內嗎啡的濃度
(由不同研究中所得服用MS Contin之血漿內濃度在此次參考數值顯示)



圖十

由範例 11 和 13 所得之膠囊用於範例 22, 所測得血漿內 Oxycodone 之濃度

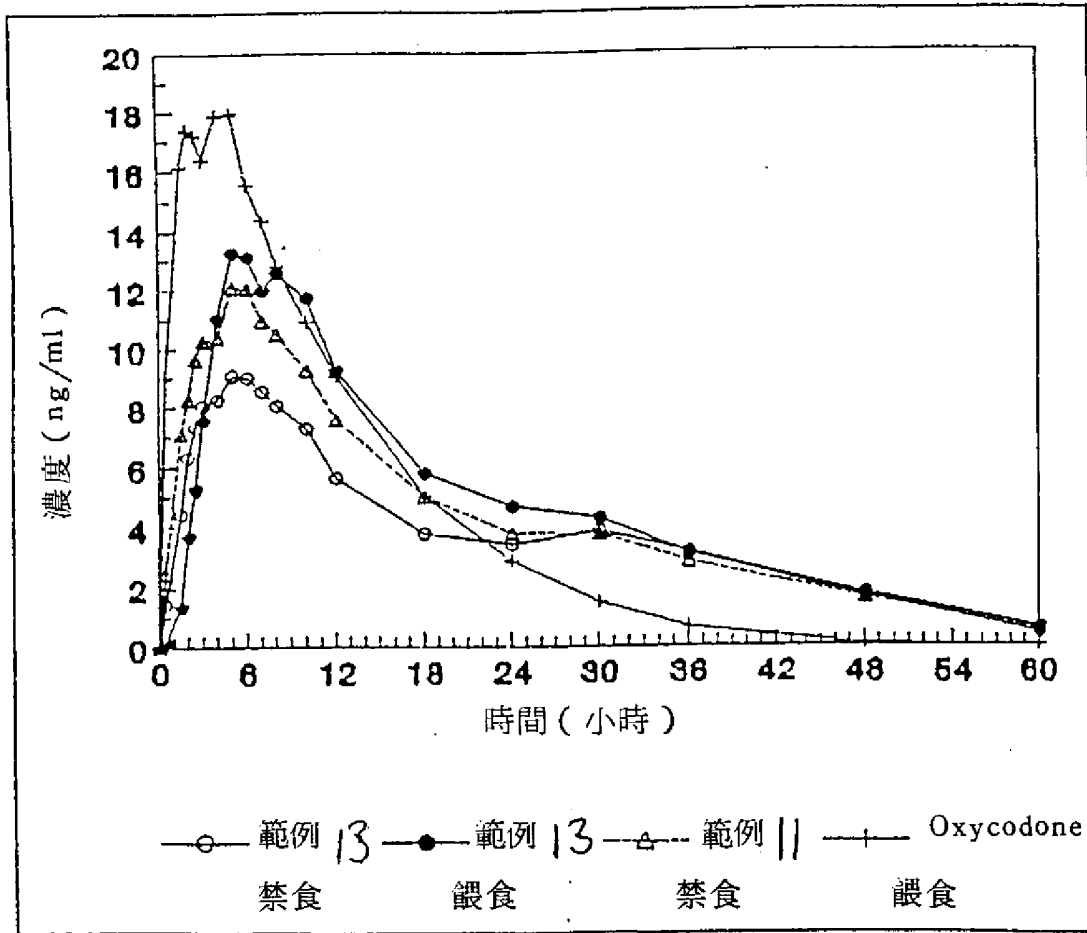
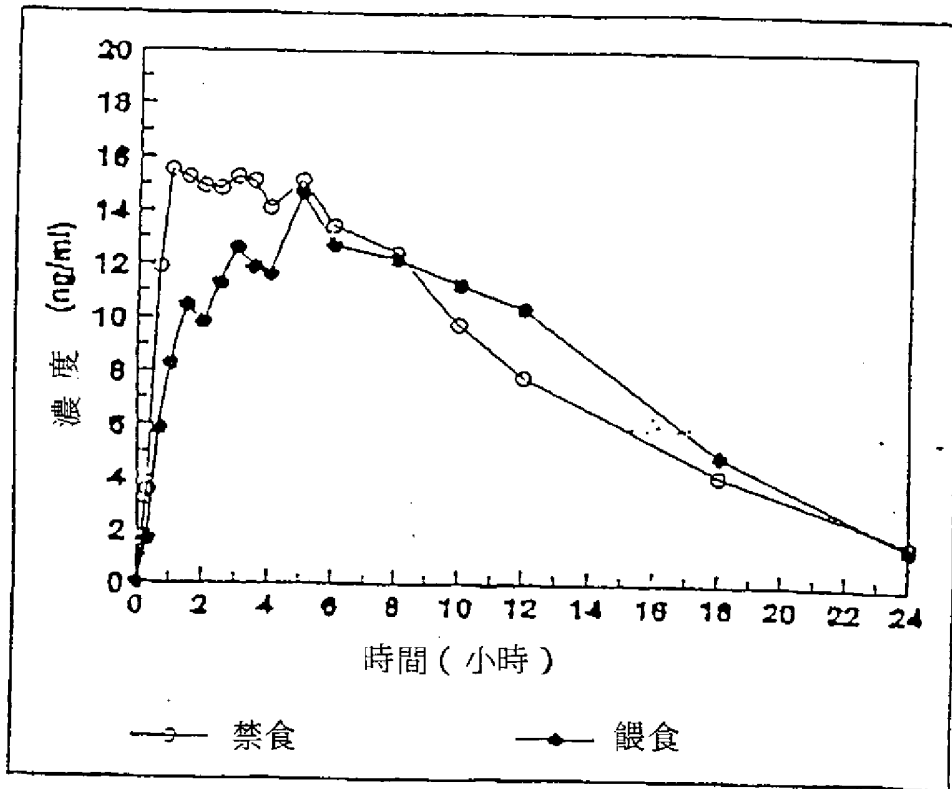


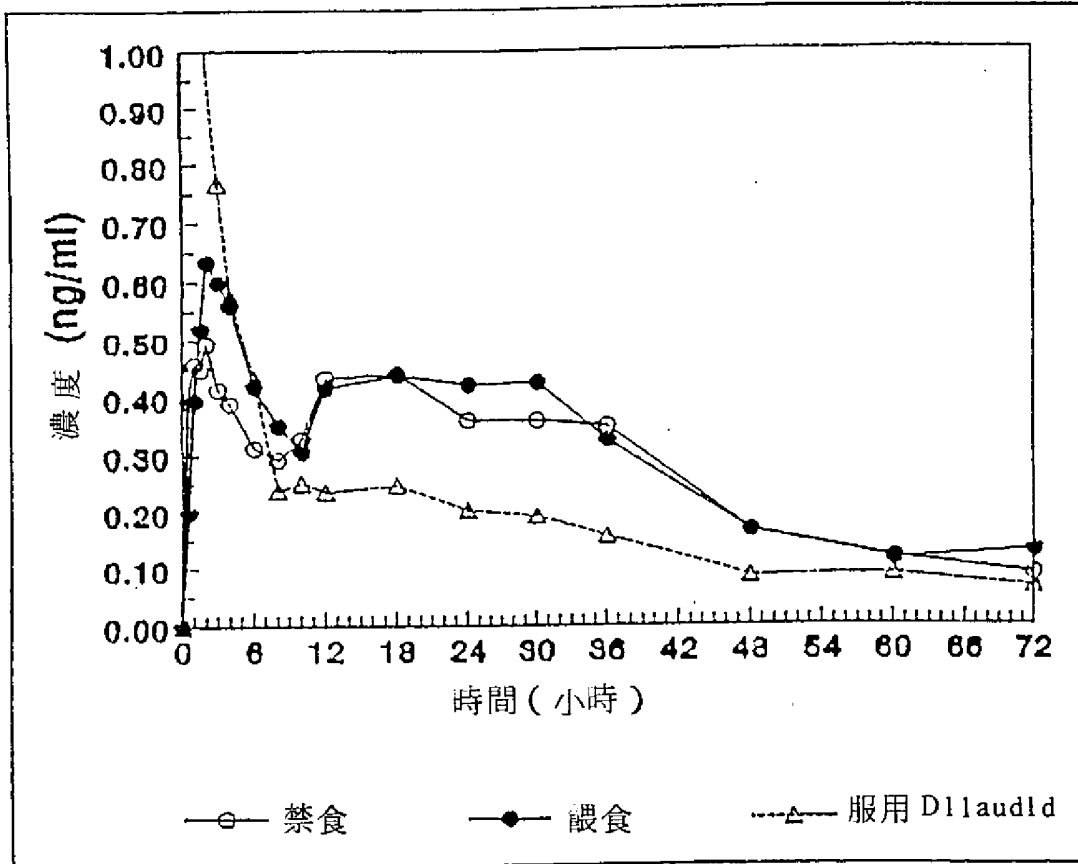
圖 十二

圖十三

血漿內 Oxycodone 之濃度 (範例 14 之藥錠)

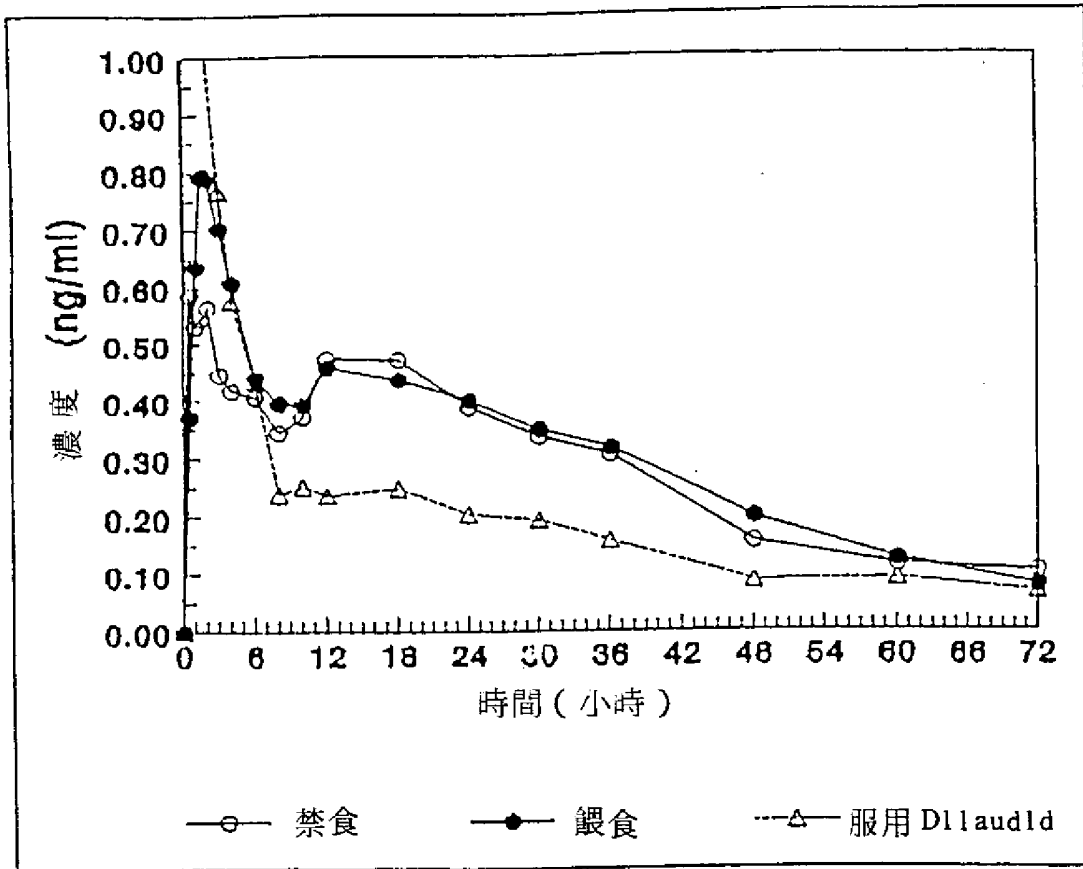


由範例17所得之膠囊用於範例24中,所測得血漿內Hydromorphone濃度



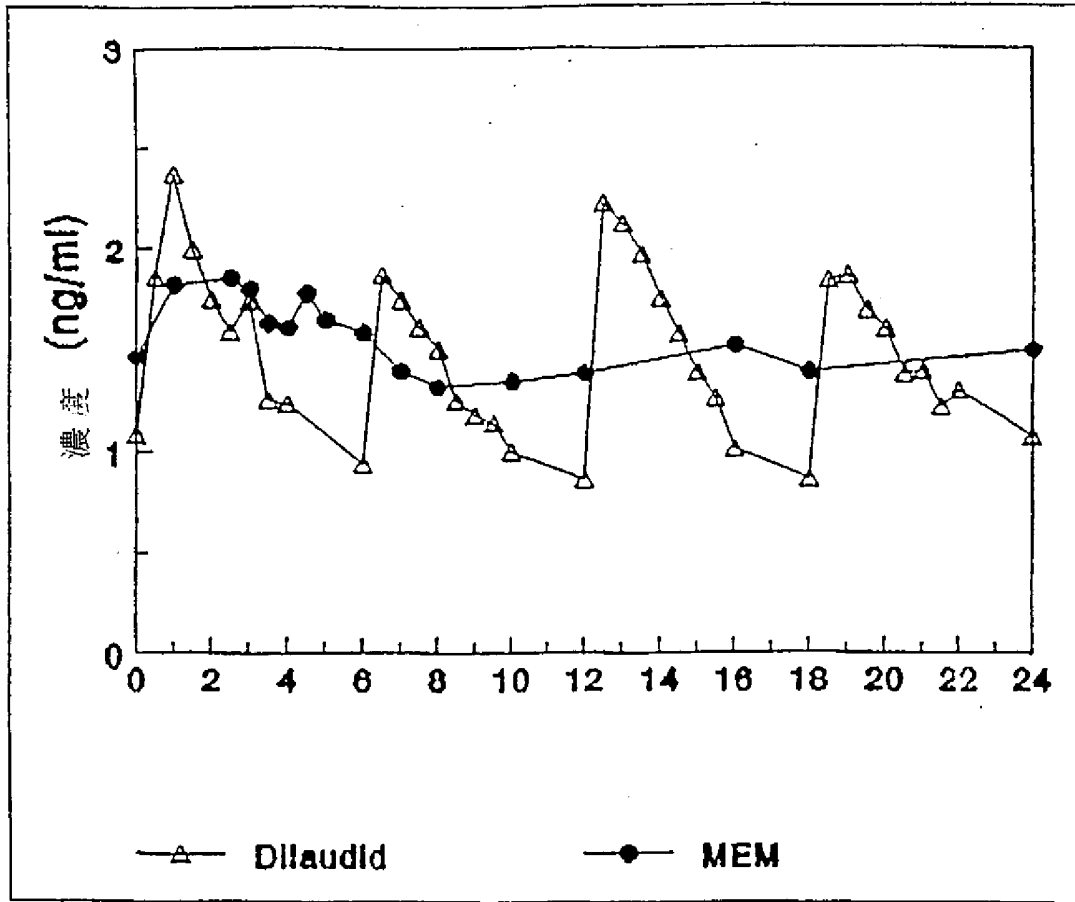
圖十四

由範例18之膠囊用於範例24中,所得血漿內Hydromorphone濃度

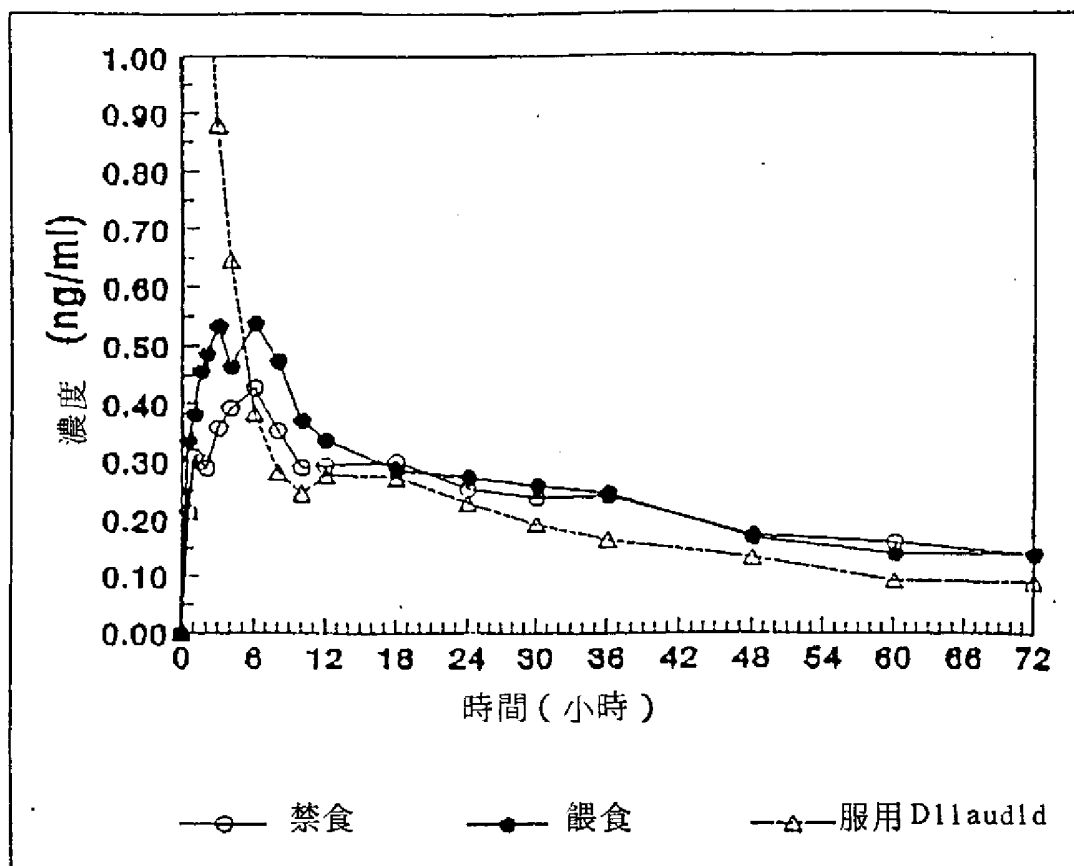


圖十五

由範例17中之膠囊用於範例25,所得平衡狀態下第4天血漿內 Hydromorphone 濃度



圖十六



圖十七

公告本

修正
補充
89. 3. - 3

申請日期	85. 2. 9
案 號	85101623
類 別	A61K9/22, 9/52

A4
C4

425288

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	長效性藥學組成物及其製備方法
	英 文	Sustained-release pharmaceutical composition and the method for preparing thereof
二、發明 創作人	姓 名	(1)班傑明·歐施拉克 (2)馬克·柴新 (3)黃 華 平
	國 籍	美 國
三、申請人	住、居所	(1)美國,紐約州10028紐約市東84街351號 (2)美國,紐澤西州07726美奈拉潘,韋恩廣場3號 (3)美國,紐澤西州07632,英格伍德山,樺樹街68號
	姓 名 (名稱)	歐陸斯迪公司
	國 籍	盧森堡
	住、居所 (事務所)	盧森堡,貝特魯夫大道122號
	代 表 人 姓 名	馬汀·格林

裝 訂 線

六、申請專利範圍

1. 一種長效性藥學組成物，其包括一治療活性劑；選自以烷基纖維素，丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯之聚合物與共聚物，蟲膠片(shellac)，玉蜀黍蛋白(zein)，氫化蓖麻油，氫化蔬菜油，或上述之混合物組成之一或多種疏水性物質；選自以天然或合成蠟，脂肪酸，脂肪醇和其混合物組成之一或多種具有熔點範圍自約30℃至約200℃之可熔疏水性載體之擠出混合物，該擠出混合物被分成含有有效量治療活性劑之一單位劑量，以達所須之藥效並能在8至24小時內提供此治療活性劑之持續釋放，該擠出混合物係經由混合治療活性劑，一或多種疏水性物質及一或多種可熔疏水性載體於擠壓機內形成該混合物且透過擠壓機擠出該混合物而形成。

2. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該擠出物包括條狀基質被切割成長度約0.1至5mm之複顆粒。

3. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該擠出物之直徑約為0.1至5mm。

4. 如申請專利範圍第1項之長效性藥學組成物，其中該治療活性劑為類鴉片止痛劑。

5. 如申請專利範圍第4項之長效性藥學組成物，其中該類鴉片止痛劑乃選自阿非坦尼爾(alfentanil)，阿利普戴(allylprodine)，阿爾發普戴(alphaprodine)，阿尼樂利戴(anileridine)，苯基嗎啡(benzylmorphine)