



382597

88. 5. 25

民國 88 年 5 月 25 日

年 月 日

修正  
補充

A4  
C4

申請日期	87 年 6 月 25 日
案 號	87110254
類 別	Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 9/48, 31/395

(以上各欄由本局填註)

公告本

382597

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	塞哌啉 (sertraline) 之經包膠的溶液劑型
	英 文	Encapsulated solution dosage forms of sertraline
二、發明 創作人	姓 名	(1) 威廉·約翰·古拉多洛 Curatolo, William John (2) 雷巍·麥索爾 Shanker, Ravi Mysore
	國 籍	(1) 美國                      (2) 印度
	住、居所	(1) 美國康乃狄格州奈帝克派屈克區 18 號 18 Patrick Place, Niantic, CT 06357, USA (2) 美國康乃狄格州葛羅頓 816 分號米利丁街 6 00 號 600 Meridian Street, Extension No. 816, Groton, CT 06340, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國康乃狄克州格羅頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

美國 1997年 7月 1日 60/051,401 有主張優先權

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 1 )

### 發明之範圍

本發明係關於塞哌啉之經包膠的溶液劑型，其與習知之立即釋放性劑型相比之下，乃顯現口服後較短之達尖峰血液含量之時間，亦顯現減低之副作用，本發明更進一步關於治療精神病及其它病症之方法，其包括將塞哌啉以此種劑型投服予需此治療之哺乳類，包括人類病患。

### 發明之背景

塞哌啉為選擇性血清素再吸收抑制劑 ( S S R I ) ，彼乃有關以作為抗抑鬱劑及減食慾劑，及有用以治療妄想—強迫症、外傷壓力症、焦慮相關病症及恐慌症。塞哌啉亦有用以治療過早射精、化學品依賴症、經前期焦慮症及肥胖症。

塞哌啉最常被處方以供抑鬱症之治療，其劑量範圍通常為 50 至 200 毫克 / 天，塞哌啉具有 23 小時之消除半衰期，且每日施予劑量一次，以 Zoloft<sup>®</sup> 片劑形式投服之塞哌啉之絕對口服生物有效性為 54 % ，故塞哌啉為易於吸收之藥物，通常並無嘗試改良塞哌啉口服吸收力之動機。

至於已知之塞哌啉口服立即釋放性劑型方面，其  $T_{max}$  ( 達到最大塞哌啉血漿濃度所需之時間 ) 約為 6 - 7 小時。一般而言，此種數小時期間是為長  $T_{max}$  ，故願能得到一種劑型，其遞送塞哌啉之  $T_{max}$  乃小於一般可買得之立即釋放性劑型所觀察到之 7 小時  $T_{max}$  ，減少之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

終

## 五、發明說明 ( 2 )

$T_{max}$  將減短抗抑鬱作用開始反應之時間，縮短之  $T_{max}$  特別有用於急性適應症諸如恐慌症及過早射精等，且亦可用於更多慢性適應症諸如抑鬱症等。

症患通常由 50 毫克 / 天之抑鬱症用塞哌啉劑量開始。於 50 毫克劑量下無反應之病患則給予更高之劑量。初始劑量通常儘可能避免大於 50 毫克，此乃因一般副作用諸如，噁心、腹瀉及反胃等在較高劑量下較為嚴重之故。如有需要，例如因為某些病患對塞哌啉副作用具耐受性，故可由較低劑量徐緩往上滴定而達較高之劑量。

導致較短  $T_{max}$  之劑型可具有改善之效力，尤其是對急性適應症，故此劑型可提供比具有較長  $T_{max}$  之劑型在更低之劑量下即有效之添加優點。藉由較低劑量之投服，一些副作用例如部分或主要係由塞哌啉處胃腸道壁之局部接觸所促成之胃腸副作用可予改善。

故這些可允許經口服具減低副作用及縮短  $T_{max}$  之塞哌啉之改良式劑型得以進行較廣泛之塞哌啉醫療應用，因此可使投服劑量之順從性及便利性獲得改善。

藥物以溶液形式包於較凝膠或硬凝膠內之配方係已知且已於技藝中充分了解。這些劑型包含水溶性軟或硬凝膠外殼，內部則裝有藥物已溶入及 / 或懸浮入之載劑。下列之揭示文欲求便利起見，以“軟膠”作為軟凝膠膠囊之簡稱。所討論的當然同等適用至所有型式之凝膠膠囊上，而無視硬度，軟度等。

小腸吸收塞哌啉之能力已測知為高吸收力，於人類十

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明 ( 3 )

十二指腸浸劑中，塞哌啉內在吸收速率 ( A R C ) 乃大於  $0.025 \text{ 分}^{-1}$ ，吸收作用半衰期速率常數 ( A R C ) 經測定為  $0.693 / \text{A R C}$ ，因而得到小於 27.7 分之值，既然大部分之吸收過程超過吸收半衰期之 3 倍，故腸部投服之塞哌啉之理論  $T_{\text{max}}$  乃小於 83 分鐘。考慮到口服溶液之胃部排空作用，口服塞哌啉之  $T_{\text{max}}$  需小於 1.5 小時。故塞哌啉必需顯現極短之  $T_{\text{max}}$ 。

此外，如同實例 1 所證實，直接將塞哌啉水性溶液投服至人類之胃部可得 7 小時之  $T_{\text{max}}$ ，此結果得到的結論是，口服之塞哌啉軟膠包膠溶液與現今已知之固體片劑劑型相比之下，並不具有降低  $T_{\text{max}}$  之效應。而且，實例 1 中證實水性塞哌啉溶液直接遞送至十二指腸可得 3.7 小時之  $T_{\text{max}}$ ，其約為胃部溶液投服後所觀察到之  $T_{\text{max}}$  值 ( 7 小時 ) 之  $1/2$ ，但仍比  $0.693 / \text{A R C}$  所計算之理論  $T_{\text{max}}$  長。

由於溶解度之侷限，故極少藥物係以包於凝膠膠囊中之溶液形式配製。故成為軟膠配方之候選者，這種藥物必需於所用之軟膠載劑中具高度溶解性及化學安定性。最常用之軟膠溶劑或載劑為水不溶混性三酸甘油酯植物油諸如芝麻油、玉米油、及橄欖油等，水不溶混性精製及合成及半合成油諸如已知為 Miglyols<sup>®</sup> 之三酸甘油酯，水可溶混性醇諸如甘油及丙二醇，及於室溫下為液態之水可溶混性聚乙二醇 ( P E G S ) 諸如聚乙二醇 - 400。供特定藥物用之軟膠載劑之選擇通常係以裝在適當尺寸軟凝膠膠囊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

## 五、發明說明 ( 4 )

(例如於 0.8 毫升或更低) 中之一定量載劑內以達到醫療劑量之溶解為基準。例如，如果是 50 毫克藥物劑量裝在 0.8 毫升軟膠內，則需要至少 50 毫克 / 0.8 毫升或 62.5 毫克 / 毫升之溶解度。然而，欲將軟膠內之溶液形式之藥物定為藥物飽和溶解度的作法並不實際，此乃因軟凝膠殼含有水，彼可分隔至載劑中，導致藥物之沈澱，其通常係以藥物於膠囊殼內層表面上之結晶現象觀察到。故一般乃期望保持軟膠膠囊內之溶解藥物於溶液中具約 75% 之飽和度 (或更低)，因此上述之 50 毫克劑量於軟膠載劑中具有至少 62.5 毫克 / 毫升除以 0.75，或 83 毫克 / 毫升之溶解度。此溶解度之侷限為很罕見之嚴格限制，故此為為什麼極少有藥物是調配成溶液形式包於凝膠膠囊內的原因。

### 發明之略要說明

本發明係提供塞噪啞之經包膠的溶液劑型 (1) 其  $T_{max}$  比現今已知之可遞送相當於大丸藥劑量之立即釋放性塞噪啞片劑劑型所顯現之  $T_{max}$  為低，(2) 及 / 或其可降低塞噪啞之一或更多胃腸副作用，及 / 或 (3) 其與以水可溶混性載劑所製得之比較性劑型相比之下，可降低塞噪啞於含氯離子之使用環境中 (諸如胃、小腸) 或模擬此環境之活體外測試流體中之沈澱作用。

本發明尤其提供含有經凝膠包膠之組成物之劑型，此組成物含有於水不溶混性載劑中之塞噪啞，或其藥學上可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明 ( 5 )

接受性鹽。載劑於室溫下最好為液態，然而在哺乳類體溫，例如 36 - 38 °C 下為液態或含液相之半固狀載劑亦可接受。本發明理想載劑所具有之塞哌啉溶解度乃可令其望之醫療劑量於室溫下以 75 % 飽和度溶解於 0.8 毫升中，如上所述，對 50 毫克之劑量而言，理想之載劑將具有至少 83 毫克 / 毫升之溶解度。同樣地，對 10 毫克或 100 毫克之劑量而言，更理想之載劑乃分別具有至少 16.7 mg A / 毫升或至少 167 mg A / 毫升之塞哌啉溶解度。故理想之載劑為彼些水不溶混性載劑，其中塞哌啉或其一種藥學上可接受性鹽可溶於 0.8 毫升溶劑中以以 75 % 飽和度提供 10 mg A 或更大之劑量。故理想之載劑乃顯現約 16.7 mg A / 毫升或更大之塞哌啉溶解度。本發明中亦可用之載劑為其中塞哌啉乃形成懸浮液，只要於哺乳類體溫下有 50 % 所置入塞哌啉係以溶液形式於載劑中即可。

本發明之所以令人意外乃因經包膠之溶液劑型通常係調配以供具有極低水性溶解度之藥物及維生素例如環孢靈素 (6 微克 / 毫升，於 37 °C) 及維生素 E (實際上不溶於水中) 所用。因為塞哌啉被視為水溶性化合物，故塞哌啉之經包膠溶液具有價值乃令人意外。塞哌啉氫氨酸鹽於胃之 pH 下之溶解度約為 3 毫克 / 毫升。此為優良之水性藥物溶解度，其通常遠可足以支撐藥物於數百毫克劑量下之溶解作用及吸收作用 (參見 Johnson and Swindell (1996) Pharmaceutical Research 13, 1795-1798, 供藥物吸收作

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 6 )

用所用之水性溶解度必要條件之分析)。此外，塞哌啉之門冬胺酸鹽、乙酸鹽及乳酸鹽於水中具有高溶解度，其中又以乳酸鹽具有最高之溶解度(125毫克/毫升)，故並無製備塞哌啉或其鹽之軟凝膠配方之傾向，此乃因塞哌啉並非低溶解度之藥物之故。

某些塞哌啉鹽之溶液已經測定可於氯離子之存在下形成不易溶之凝膠。例如，當氯離子濃度超過約0.06莫耳濃度時，塞哌啉乳酸鹽之飽和水性溶液(125毫克/毫升)可形成凝膠。於生理之氯化物濃度(0.15莫耳濃度)下，塞哌啉乳酸鹽或塞哌啉乙酸鹽之飽和溶液變為不能流動之濃稠糊狀固體，觀察到氯化物誘導性塞哌啉凝膠化現象係令人不期望的。

此外，塞哌啉為在腸部pH下具有比在胃pH下較低溶解度之鹼。而且，塞哌啉溶解度為氯離子依賴性，亦即於氯化物存在下可觀察到較低之溶解度。當水性塞哌啉濃度高時，例如當高溶解度門冬胺酸鹽、乙酸鹽及乳酸鹽溶解時，咸信可助於不期望之塞哌啉凝膠之形成。雖然不希望被本文一處所呈現之理論所束縛，然軟膠配方咸信可藉由干擾活體內塞哌啉之氯化物誘導性凝膠化作用或藉由干擾低溶解度塞哌啉鹽於腸部pH下之沈澱作用而縮短塞哌啉之 $T_{max}$ ，例如，軟膠載劑之作用可藉將塞哌啉由胃腸道之含氯離子之環境中分開直至其達到小腸而釋出並快速吸收為止，因而縮短 $T_{max}$ 。

故本發明之劑型為含有溶液或懸浮液之硬膠或軟膠膠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明( 7 )

囊，此溶液或懸浮液包含溶於水不溶混性載劑中之塞喙啉，或其藥學上可接受性鹽。

“水不溶混性”乃意指當將載劑加至水性環境中時，乃形成分離相，載劑所形成之特定水不溶混性相或用以鑑定此相之名稱並不認為非常重要。此相可為乳膠、微乳膠、或者其可另於胃腸道之水性環境內形成相分離之小滴。

如同下列所更進一步討論及揭示，載劑亦可於水性環境中形成膠團，膠團乃由於具有極性外部及非極性內部而形成膠團溶液，其一般在技術上不說成水不溶混性。然而，雖然不希望被理論所束縛，但咸信膠團之非極性疏水性內部係用以將水性胃腸道中之塞喙啉分開，且由於其疏水性外部，故膠團在操作上乃相等於且在功能上乃類似於供本發明目的所用於相分離之水不溶混性載劑。故於水性環境中可形成膠團之任何載劑均視為是供本發明目的所用之“水不溶混性”。

本文所用之“攝取”基本上乃與“吞嚥”同義。

以溶液或懸浮液形式包膠於硬或軟凝膠膠囊內之塞喙啉量最好至少為10mgA，且可高至300mgA或更高。劑型中所含之量最好為10mgA至250mgA，尤其10mgA至100mgA，劑型可為單一或離散形式，例如離散形式可由二或更多單元（諸如將膠囊結合以構成劑型）所構成，彼係於同時或約同時攝取。

塞喙啉可以其鹼或藥學上可接受性鹽，亦或以無水及水合形式用於本發明之劑型中。所有之這些形式均在本發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 8 )

明之範圍內。所用之塞噪啉最好為游離鹼，氫氨酸鹽、門冬胺酸鹽、乙酸鹽或乳酸鹽，後三種鹽及揭示於一般分配之專利申請書一覽表 P C 9 3 3 7 J T J 中，其為 P C T 專利申請書且乃整體併入本文中以供參考。

至於申請專利範圍中有關“塞噪啉”之醫療量乃針對活性塞噪啉而言，本文簡稱為“m g A”，亦即具有 3 0 6 . 2 分子量之活性塞噪啉之非鹽，非水合性游離鹼。無論期望呈何種鹽或水合形式，“m g A”均可輕易轉換成同等重量。

本發明之另一觀點係提供治療適於以塞噪啉治療之病症之方法，其包括將含有有效醫療量塞噪啉，或其藥學上可接受性鹽，於水不溶混性載劑中之包膠溶液或懸浮液之劑型投服予需此治療之人類。此些病症包括技藝中已知之可以塞噪啉治療者，包括上述者。

本發明之目的係提供具有比習知塞噪啉劑型較短 T m a x 之塞噪啉劑型，故得以令塞噪啉較快出現於血流中，且可能較快顯現療效。較快之療效在急性適應症諸如恐慌症或過早射精等之改善上特別重要。

本發明之另一目的係提供塞噪啉劑型，此劑型與具有相同組份惟含有水可溶混性載劑取代水不溶混性載劑之劑型相比之下，可降低塞噪啉於含氯離子之使用環境（諸如胃，小腸）或試管內模擬含氯離子之胃液中之沈澱作用。

詳細討論

（閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 9 )

塞哌啉或特定藥學上可接受性鹽於所用特定載劑中所需之溶解度乃依供軟膠所用之塞哌啉量而定，本發明之膠囊通常具有 1 . 5 毫升或更低之體積，理想之本發明膠囊具有 1 毫升或更低之體積。更理想之膠囊則具有 0 . 8 毫升或更低之體積。大於一種之膠囊可同時投服以達到醫療劑量。

本發明最簡單形式之劑型可藉令醫療量之塞哌啉鹼或其一種鹽，最好是氫氨酸鹽、門冬胺酸鹽、乙酸鹽、或乳酸鹽，溶於適當載劑中，再將溶液藉習知方法包膠於軟或硬凝膠膠囊內而製得。本發明之塞哌啉載劑乃含有溶劑或溶劑混合液，其當加至水中時可形成不溶混性小滴，微乳膠或膠團。溶劑溶於水中以成爲分子單體之單一溶劑載劑乃不適用以作爲本發明之載劑。故單一水溶混性溶劑諸如乙醇或聚乙二醇 - 400 素（彼等乃以分子形式溶於水中）並不適用。然而，水可溶混性溶劑可以較小組份含於塞哌啉載劑（例如用以增加塞哌啉溶解度）中，亦即小於總載劑量之約 30 %。

本發明之水不溶混性溶劑包括水不溶混性油類，包括三酸甘油酯植物油諸如紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、蓖麻油、椰子油、棉花子油、大豆油等。亦包括合成及半合成之中等鏈三酸甘油酯油類諸如以 Miglyol<sup>®</sup>（Huls America, Piscataway, New Jersey）或 Captex（Abitec Corp., Columbus, Ohio）之商標名出售者，實例爲辛酸 / 癸酸之三酸甘油酯（Miglyol<sup>®</sup> - 810, Miglyol<sup>®</sup> -

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 10 )

8 1 2 , Captex<sup>®</sup> - 3 0 0 , Captex<sup>®</sup> - 3 5 5 ) , 及辛酸 / 癸酸 / 亞油酸之三酸甘油酯 ( Miglyol<sup>®</sup> - 8 1 8 ) 亦包括長鏈三酸甘油酯油類諸如三油精等 , 及在室溫下為液狀之其它混合鏈三酸甘油酯。

水不溶混性溶劑亦包括單酸甘油酯及二酸甘油酯諸如以 Capmul<sup>®</sup> ( Abitec Corp., Columbus, Ohio ) 及 Imwitor<sup>®</sup> ( HulsAmerica, Piscataway, New Jersey ) 之商標名出售者 , 實例為單油精 ( Capmul-GMO ) , 辛酸及癸酸之單酸及二酸甘油酯 ( Imwitor - 7 4 2 , Capmul-MCM ) , 單年精 ( Imwitor - 3 0 8 ) 等。

單 , 二 , 及 / 或三酸甘油酯之混合物亦可使用。

理想之油類在室溫下係為液態。理想之單一 , 雙 - , 及三酸甘油酯為彼此具有 4 - 1 8 個碳原子 , 最好 6 - 1 4 個碳原子之平均醯基鏈長度者。

有用之載劑更進一步包括短鏈酸及醇之各種不同液態酯 , 諸如辛酸及 / 或癸酸之丙二醇酯 ( Miglyol - 8 4 0 , Captex - 2 0 0 ) , 於室溫下為液態之脂肪酸諸如辛酸、癸酸、月桂酸、油酸、或亞油酸等亦有用。

其它有用之載劑包括半固態載劑諸如 Gelucier<sup>®</sup> 之商標名出售者。實例為聚乙二醇 - 3 2 - 月桂酸油酯 ( Gelucire 4 4 / 1 4 ) , 及脂肪酸之甘油酯 ( Gelucire 3 3 / 0 1 ) 。

其它有用之載劑亦包括具有溶解塞咪啉能力之表面活化劑及乳化劑。這些表面活化劑及乳化劑當與水性介質混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 11 )

合時，乃形成膠團。實例為聚山梨酸酯 - 80、壬癸苯氧基聚氧化乙烯、磺基琥珀酸二辛鈉、聚乙二醇 - 6 單油酸甘油酯 ( Labrafil M-1944-CS )、聚乙二醇 - 6 亞油酸甘油酯 ( Labrafil M-2125-CS )，等。

如上所述，理想之載劑為可以約 16.7 mg A / 毫升或更大之濃度溶解塞哌啉或任何一種其藥學上可接受性鹽者。如同下列實例 4 中所說明，某些包膠載劑在將配方與含氯離子之環境諸如擬胃腸內容物混合時，具有比其它更高之保持塞哌啉於溶液形式之能力。更理想之載劑為如同實例 4 之方法所測定，可於 0.1 當量濃度氫氯酸或磷酸鹽緩衝鹽水 ( pH 5.8 ) 之存在下抑制塞哌啉之沈澱者。這些包膠載劑之所以理想乃因彼等可使塞哌啉於使用環境亦即胃腸腔中之沈澱作用或凝化作用降至最小，故使投服後之塞哌啉於血流中出現之速度達到最大之故。即使這些理想之載劑當與含氯之模型生理流體混合時不能完全或幾乎完全避免塞哌啉之沈澱，但任何對塞哌啉沈澱速率之效應均為有利。於活體試驗內，腸壁乃藉由高吸收速率常數 ( A R C ) 而顯現具有高度快速吸收塞哌啉之能力。任何能保持塞哌啉於溶液形式 ( 即使是暫時性 ) 之配方均有用，此乃因沈澱及吸收作用可與市售之可溶性塞哌啉相比之故。

根據此標準，故更理想之載劑為植物油諸如紅色油及橄欖油等；中等鏈三酸甘油酯諸如辛酸 / 癸酸之三酸甘油酯；單及二酸甘油酯包括中等鏈之單及二酸甘油酯等；醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 12 )

化之多元醇諸如丙二醇二辛酸酯 / 癸酸酯等 ; 脂肪酸諸如油酸等 ; 及表面活化劑諸如聚山梨酸酯 - 80 等。

如同實例 4 所說明 , 最理想之載劑為可於 0 . 1 當量濃度氫氨酸及於磷酸鹽緩衝鹽水 ( pH 5 . 8 ) 中抑制塞喹啉沈澱者。其包括中等鏈 ( 亦即每鏈具 6 - 14 個碳 ) 三酸油酯諸如辛酸 / 癸之三酸甘油酯等 ; 單及二酸甘油酯包括中等鏈之單及二酸甘油酯等 ; 醯化之多元醇諸如丙二醇二辛酸酯 / 癸酸酯等 ; 脂肪酸諸如油酸等 ; 及表面活化劑諸如聚山梨酸酯 - 80 等。最理想之載劑乃具有使塞喹啉氫氨酸鹽於使用環境中溶解之能力 , 因而不論塞喹啉最初是以游離鹼、氫氨酸鹽、或其其它藥學上可接受性鹽形式投服 , 均可使此鹽於含氯化物之生理溶液中之沈澱作用降至最小。最理想之載劑除了能對任何形式之塞喹啉顯現大於約 16 . 7 mg A / 毫升之塞喹啉溶解度 ( 以得以令 10 mg A 或更高之劑量包於 0 . 8 毫升凝膠膠囊內 ) 以外 , 亦能顯現大於約 0 . 1 mg A / 毫升之塞喹啉氫氨酸鹽溶解度 ( 以抑制塞喹啉於生理流體中之沈澱作用 ) 。

故本發明中 useful 之載劑為水不溶混性 , 且通常以下列漸增之序列作為優先選擇之安排 :

- 1 . 有用 - 水不溶混性載劑 ,
- 2 . 理想 - 第 ( 1 ) 類載劑 , 其中任何形式之塞喹啉 ( 亦即游離鹼或任何酸加成鹽 ) 乃顯現至少 16 . 7 mg A / 毫升之溶解度。
- 3 . 更理想 - 第 ( 2 ) 類載劑 , 其與水可溶混性載劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 13 )

相比之下，可降低任何形式之塞哌啉於含氯離子之擬胃液中諸如於 0 . 1 當量濃度氫氯酸中或於含氯離子之擬腸液中諸如於含 0 . 1 5 莫耳濃度氯化鈉之 5 0 毫莫耳濃度磷酸鹽緩衝液 ( p H 5 . 8 ) 中之沈澱作用。

4 . 更理想一第 ( 2 ) 類載劑，其與水可溶混性載劑相比之下，可降低任何形式之塞哌啉於含氯離子之擬胃液中諸如於 0 . 1 當量濃度氫氯酸中或於含氯離子之擬腸液中諸如於含 0 . 1 5 莫耳濃度氯化鈉之 5 0 毫莫耳濃度磷酸鹽緩衝液 ( p H 5 . 8 ) 中之沈澱作用。

水不溶混性溶劑可與表面活化劑及乳化劑混合，以求當水不溶混性溶劑 / 乳化劑載劑與胃腸道中之水混合時，可自然形成小或顯微之載劑小滴 ( 例如微乳膠 ) ，此混合物包括三酸甘油酯，或單及二酸甘油酯，與聚山梨酸酯之混合物，例如 ( Capmul<sup>®</sup> - M C M 與聚山梨酸酯 - 8 0 之混合物，或 Miglyol<sup>®</sup> - 8 1 2 與聚山梨酸酯 - 8 0 之混合物，其比率分別由 9 9 / 1 至 5 0 / 5 0 ，其它有用之混合物包括單，二及三酸甘油酯與聚山梨酸酯之混合物，例如 Capmul<sup>®</sup> - C M C / Miglyol<sup>®</sup> - 8 1 2 / 聚山梨酸酯 - 8 0 ，其中 Capmul<sup>®</sup> - M C M 構成載劑之 4 0 - 8 0 % ，其餘則為 Miglyol - 8 1 3 與聚山梨酸酯 - 8 0 之任何結合。其它有用之混合物包括植物油與表面活化劑，例如 9 9 : 1 至 5 0 : 5 0 比率之橄欖油 / 聚山梨酸酯 - 8 0 ，或 9 9 : 1 至 5 0 : 5 0 比率之玉米油 / Labrafil - M - 2 1 2 5 - C S ，聚乙二醇 ( 通常平均分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 14 )

子量為 200 - 600 ) 及其它水可溶混性溶劑諸如甘油、乙醇、乙二醇等，可以達載劑 30% 之量涵蓋，以求使載劑中之塞哌啉溶解度最理想化，或改善載劑黏度以助於膠囊之填充。

上述型式載劑中之塞哌啉溶液係包膠於軟凝膠膠囊中，或包膠於硬凝膠膠囊中。如果包膠於硬凝膠膠囊中，則最好將兩個膠囊殼片間之縫密封，例如以凝膠帶密封，以避免漏失。包膠於軟凝膠中則已詳知，且述於 L. Lachman, H. Lieberman, 及 J Kanig, Lea 及 Febiger, 發表者之 "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" 中。

本發明劑型經口服後，與立即釋放性塞哌啉片劑例如 Zolofit<sup>®</sup> 片劑相比之下，可使  $T_{max}$  降低至少 0.5 小時，最久至少 1 小時，尤其至少 1.5 小時。欲測試劑型是否降低  $T_{max}$ ，可對 12 個或更多之健康禁食人類志願者進行交叉臨床研究。此群之一半人接受測試之塞哌啉劑型，另一半人則接受相同劑量之立即釋放性塞哌啉劑型（例如 Zolofit<sup>®</sup> 片劑），於投藥前及投藥後之適當時間採血，再藉下列實例所述之適當方法測定血液之塞哌啉濃度。經過至少一個星期之洗淨期後，令每一群接受另一種劑型，再如前地測定血液之塞哌啉濃度。繼而測定每一測試者之  $T_{max}$ （立即釋放劑型）減去  $T_{max}$ （測試劑型），再將這些差數平均以得平均  $T_{max}$  差，如果此值大於 0.5 小時，則此劑型為本發明之劑型，如果此值大於 1 小時，則其劑型為本發明之理想劑型。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 15 )

欲說明清楚，乃提供下列之資訊：

1. 除非另有指定，否則專利說明書中以百分比（%）表示之量乃意指佔總質之重量百分比。
2. “使用環境”乃意指胃腸道之水性環境。
3. “mg A”乃意指毫克之活性塞噪啉，相當於游離鹼。

### 實例 1

此實例係證實當將塞噪啉直接投服至胃腸道之各個不同部位時，則具有不同之塞噪啉吸收力。尤其，此實例證實，與較常用之口服遞送至胃相比之下，直接將塞噪啉遞送至十二指腸可較快達到尖峰塞噪啉血漿濃度。由此可知  $T_{max}$  可藉由改變塞噪啉配方而降低，且不因吸收後代謝現象而限制為 6 至 7 小時。此實例更進一步證實，與立即釋放性片劑相比之下，塞噪啉水性溶液直接遞送至胃並不能使  $T_{max}$  降低。故於包膠溶液形式（其為水可溶混性）中之塞噪啉之口服遞送與現今已知之立即釋放性塞噪啉片劑相比之下，並不能降低  $T_{max}$ 。

將各六個志願者之兩群藉不同之四方式交叉攝服法投服 200 毫克塞噪啉或安慰劑。投藥乃經由（1）口服片劑，或（2）將溶液經由鼻腸管注入胃，十二指腸，或小腸之迴盲腸區，或（3）經由肛門插管注入橫結腸中。

在四個不同之場合，令 A 群接受（1）口服塞噪啉立即釋放片劑加上注入胃中之安慰劑溶液，或（2）口服安

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 16 )

慰劑片劑加上注入胃中之塞喏啉溶液，或 ( 3 ) 口服安慰劑片劑加上注入小腸之迴盲腸接點之塞喏啉，或 ( 4 ) 口服安慰劑片劑加上注入小腸之迴盲腸接點之安慰劑溶液，在四個不同之場合，令 B 群接受 ( 1 ) 口服塞喏啉立即釋放性片劑加上注入十二指腸中之安慰劑溶液，或 ( 2 ) 口服安慰劑片劑加上注入十二指腸中之塞喏啉溶液，或 ( 3 ) 口服安慰劑片劑加上注入橫結腸中之塞喏啉，或 ( 4 ) 口服安慰劑片劑加上注入橫結腸中之安慰劑溶液。

口服塞喏啉劑量係以兩顆 100 毫克 Zolof<sup>®</sup> 片劑之方式投服。注射液係以 2 毫克 / 毫升溶液之方式以 20 毫升 / 分鐘之速度投服 5 分鐘。

在投服之前及投服後之 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 192 及 240 小時採血，血漿塞喏啉濃度係藉將塞喏啉由鹼性人類血漿中萃取至甲基特丁基醚中，繼而衍化以形成三氟乙醯加合物而測得。分析係藉使用毛細管氣體色層分離法及電子捕捉檢定法進行。對塞喏啉之總系統暴露量係藉測量既定群之每一測試者於血漿塞喏啉濃度對時間曲線 ( AUC ) 下之面積，再藉計算彼群之平均 AUC 而測知， $C_{max}$  為測試者所達之最高血漿塞喏啉濃度。 $T_{max}$  為達到  $C_{max}$  時之時間，此實例之血漿藥物動力資料乃示於表 1 中。

表 1 - 1 展現各種不同劑量攝服法所觀察到之平均  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  及 AUC, 注入胃中所得之  $C_{max}$ ,  $T_{ma}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 17 )

$x$ ，及 A U C 值乃類似於口服片劑後所觀察到者 ( A 群 )  
，由此可知注入液之技術本身並不能導致塞噪啞藥物動力  
之任何實質變化。此外，由此可知供塞噪啞片劑崩解及溶  
解所需之時間並非導致長 ( 7 小時 )  $T_{max}$  之因素。注入  
十二指腸中所得之  $C_{max}$  及 A U C 值乃類似於口服片劑後  
所觀察到者。然而，注入十二指腸 ( B 群 ) 所之  $T_{max}$  乃  
意外地比口服片劑或胃部注入水性塞噪啞溶液後所觀察到  
者為短，由此可知變化口服藥物之遞送方法可降低  $T_{max}$   
。

由此實例可知，將一部分之口服塞噪啞劑量分開直至  
其進入十二指腸為止，則可降低  $T_{max}$ ，其亦證實，直接  
十二指腸投藥所觀察到之  $T_{max}$  ( 3 . 7 小時 ) 乃長於具  
有高如塞噪啞所顯現之腸滲透力之藥物所可能之理論  
 $T_{max}$  ( 參見所揭示者 ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 18)

表 1 - 1

遞送至胃腸道各個不同部位中之 200 毫克  
塞哌啉之藥物動力

A 群			
投藥路徑	毫微克/毫升	T <sub>MAX</sub> (小時)	AUC <sub>Co-LAST</sub> (毫微克/毫升)
口服片劑	39.9	7.0	1174.5
胃注入液	35.6	7.0	923.1
迴盲腸注入液	27.3	5.0	727.1
B 群			
投藥路徑	毫微克/毫升	T <sub>MAX</sub> (小時)	AUC <sub>Co-LAST</sub> (毫微克/毫升)
口服片劑	44.7	6.7	1153.4
十二指腸注入液	48.8	3.7	1270.3
結腸注入液	10.9	4.4	179.4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 實例 2

塞哌啉游離鹼，塞哌啉氫氯酸鹽，及塞哌啉乳酸鹽一系列溶劑中之溶解度乃測定如下，將 75 毫克塞哌啉鹼或鹽稱重至離心管中，再將 250 微克溶液加入。如果整個 75 毫克未溶解，則將溶劑以 250 微克之增量加入直至塞哌啉溶解為止。溶解之塞哌啉濃度乃藉高效能液體色層分離法測定。令溶解之塞哌啉樣亦於 5 °C 下貯存過夜，而後加溫至室溫。所有溶解之樣品在此溫度處理後均保持於溶液形式。所測定之溶解度乃示於表 2 - 1 中。

如同 " BACKGROUND OF THE INVENTION " 所述，供

### 五、發明說明 ( 19 )

50 mg A 所用之理想載劑乃顯現大於 83 毫克 / 毫升之塞哞啉溶解度。故對 50 mg A 劑量而言，有效之塞哞啉 / 載劑結合為塞哞啉乳酸鹽於 Capmul<sup>®</sup> - M C M 中，及塞哞啉鹼於 Capmul<sup>®</sup> - M C M，紅花油、或聚山梨酸酯 - 80 中，供 10 mg A 劑量用之理想載劑乃顯現大於 16.7 mg A / 毫升之塞哞啉溶解度。故對 10 mg A 之劑量而言，有用之塞哞啉 / 載劑結合為塞哞啉乳酸鹽或氫氨酸鹽於 Capmul<sup>®</sup> - M C M 中，及塞哞啉鹼於 Capmul<sup>®</sup> - M C M，紅花油、或聚山梨酸酯 - 80 中，聚乙二醇 - 400 並非本發明有用之塞哞啉載劑，因其可與水溶混之故。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 20)

表 2 - 1

塞噪啉 ( 鹼或氫氨酸鹽或乳酸鹽形式 ) 於所指定載劑中之溶解度

鹽或鹼	於聚乙二醇-400中之溶解度 (mgA/毫升)	於 Capmul-MCM 中之溶解度 (mgA/毫升)	於紅花油中之溶解度 (mgA/毫升)	於聚山梨酸酯-80 中之溶解度 (mgA/毫升)
游離鹼	$286 < X < 572$	$150 < X < 300$	$200 < X < 400$	~102
氫氨酸鹽	$13 < X < 18$	~45	<9	<14
乳酸鹽	~23	$97 < X < 193$	<8	<12

## 實例 3

此實例證實聚山梨酸酯 - 80 為可避免塞噪啉於氫離子下產生沈澱之塞噪啉載劑。令塞噪啉鹼溶於聚乙二醇 - 400 或聚山梨酸酯 - 80 中，再將一毫升此測試溶液加至 15 毫升生理食鹽水 ( 0.9% 氯化鈉，pH 4.2 ) 中，並予強烈攪拌，15 分鐘及 2 小時後，取出整除份，再予過濾，並藉高效能液體色層分離法分析塞噪啉。表 3 - 1 證實將塞噪啉之聚乙二醇 - 400 溶液加至氯化鈉溶液中後，有一部分塞噪啉產生沈澱。而當將塞噪啉之聚山梨酸酯 - 80 溶液加至氯化鈉溶液中時，則無沈澱發生。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 21)

表 3 - 1

將塞哚啉鹼之聚乙二醇 - 400 或聚山梨酸酯 - 80 溶液稀釋至 0.9% 氯化鈉中

載劑	於載劑中之 濃度 (mgA/毫升)	於鹽水中稀釋 後之期望濃度 (mgA/毫升)	於鹽水中稀釋後所 觀察到之濃度,15分 鐘後(mgA/毫升)	於鹽水中稀釋後所 觀察到之濃度,2小 時後(mgA/毫升)
聚乙二醇-400	50	3.1	0.9	2.1
聚乙二醇-400	100	6.25	0.7	1.8
聚山梨酸酯-80	50	3.1	3.1	3.1
聚山梨酸酯-80	100	6.25	6.25	6.25

## 實例 4

此實例係證實供選擇塞哚啉用之更理想載劑之試管內試驗法。如前所述，理想之載劑為水不溶混性載劑，其可溶解塞哚啉或其鹽而達到一濃度，該濃度係足可於可輕易吞嚥之尺寸之膠囊內提供所允許之醫療劑量。如同本實例所說明，更理想之載劑為於 ( a ) 0.1 當量濃度氫氯酸及 / 或 ( b ) 含 0.15 莫耳濃度氯化鈉之 50 毫莫耳濃度磷酸鹽緩衝液之存在下可降低塞哚啉沈澱者，溶液 ( a ) 為擬胃液，且溶液 ( b ) 為擬膠液。塞哚啉於活體內之快速吸收係藉降低溶解度塞哚啉鹽之沈澱速率及藉降低低溶解度塞哚啉凝膠之形成速率而促成。

令塞哚啉鹼以 50 毫克 / 毫升之濃度溶於下列三種載劑中：( 1 ) 聚乙二醇 - 400 ( P E G - 400 ) ， (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 22 )

2 ) Capmul<sup>®</sup> - M C M 及 ( 3 ) 紅花油、聚乙二醇  
- 4 0 0 可與水性介質相溶混，而 Capmul<sup>®</sup> - M C M 及紅  
花油則否。將一毫升測試溶液加至 1 0 毫升 ( a ) 0 . 1  
當量濃度氫氯酸溶液及 ( b ) p H 5 . 8 磷酸鹽緩衝鹽水  
( P B S ) 中，再予強烈攪拌。1 5 分鐘及 2 小時後，取  
出整除份之樣品，再離心以將固體與水性及非水性層分離  
。而後取出整除份之水性及非水性層，再予過濾並藉高效  
能液體色層分離法分析塞哌啉，實驗之設計乃系統化於表  
4 - 1 中，表 4 - 2 及 4 - 3 乃概述這些研究之結果。結  
果指出 1 5 分鐘及 2 小時時之塞哌啉濃度彼此並無顯著差  
異。這些之結果證實將塞哌啉之聚乙二醇 4 0 0 溶液加至  
0 . 1 當量濃度氫氯酸或磷酸鹽緩衝鹽水中將導致大比例  
之塞哌啉產生沈澱，至於 Capmul<sup>®</sup> - M C M 之資料則證實  
大部分 ( > 9 5 % 之加入量 ) 塞哌啉仍保留於溶液中因此  
基本上並無塞哌啉之沈澱。至於紅花油，其於 0 . 1 當量  
濃度氫氯酸之存在下有顯著但不完全 ( 8 1 % ) 之塞哌啉  
沈澱。然而，當將塞哌啉鹼之紅花油溶液加至磷酸鹽緩衝  
鹽水中時，則僅些微或未觀察到沈澱。

這些結果證實水可溶混性塞哌啉載劑諸如聚乙二醇 -  
4 0 0 不具有於生理狀況下保留塞哌啉於溶液形式之能力  
。以不溶混性載劑則具有此能力，Capmul<sup>®</sup> - M C M ( 辛  
酸及癸酸之單及二酸甘油酯 ) 具有於擬胃液及於擬腸液之  
存在下保留塞哌啉於溶液形式之能力。故中等鏈之單及二  
酸甘油酯為塞哌啉包膠溶劑中最理想之成員。雖然不希望

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明 ( 23)

被理論所束縛，但此最理想群係乎具有溶解塞哞啉氫氨酸鹽之能力，故能於含氣之擬胃液或擬膠液之存在下保持塞哞啉之溶解度，而無視於初始所投服之塞哞啉形式，表 4 - 4 展示塞哞啉氫氨酸鹽於各種不同之適於供經包膠塞哞啉溶液劑型所用之水不溶混性塞哞啉溶劑中之均衡溶解度。表 4 - 4 證實 Capmul<sup>®</sup> - M C M 及， Miglyol<sup>®</sup> - 8 1 0 ( 辛酸 / 癸酸之三酸甘油酯 )， Captex<sup>®</sup> - 2 0 0 ( 丙二醇二辛酸酯 / 癸酸酯 )，及油酸具有大於 0 . 1 m g A / 毫升之溶解塞哞啉氫氨酸鹽之能力；橄欖油及紅花油則否。

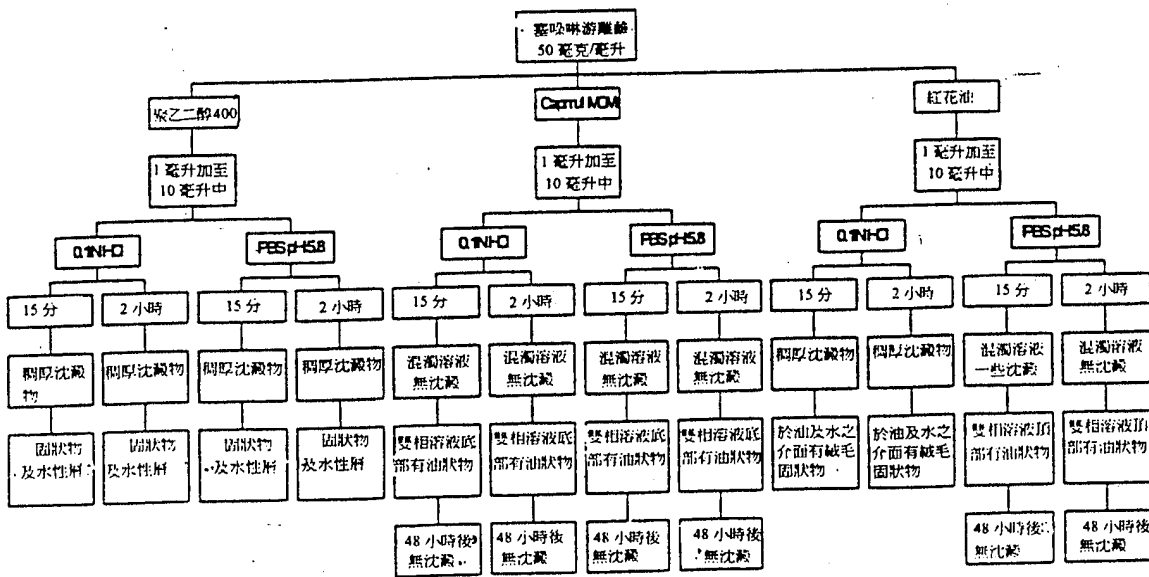
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明 ( 24 )

表 4 - 1 : 使用塞喙啉鹼進行之沈澱研究之流程圖



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 25 )

表 4 - 2 : 沈澱研究中之塞哞啉高效能液體色層分離分析

結果：於將塞哞啉游離鹼加至溶解介質中之 1 5 分鐘後

塞哞啉游離鹼於下列中之初始濃度	溶解介質 (10 毫升)	塞哞啉於水性層中之濃度 (mgA/毫升)	塞哞啉於非水性層中之濃度 (mgA/毫升)	塞哞啉於水性層中之期望濃度 (mgA/毫升)
聚乙二醇 400	0.1 當量濃度 氫氨酸	0.6	XX	4.55
50mgA/毫升 (1 毫升加至 10 毫升溶解介質中)	磷酸鹽緩衝鹽水 pH5.8	0.16	XX	4.55
Capmul MCM50mgA/	0.1 當量濃度 氫氨酸	0.38	44	5.00
毫升 (1 毫升加至 10 毫升溶解介質中)	磷酸鹽緩衝鹽水 pH5.8	0.18	48	5.00
紅花油 50mgA/毫升 (1 毫升加至 10 毫升溶解介質中)	0.1 當量濃度 氫氨酸	0.48	4.8	5.00
	磷酸鹽緩衝鹽水 pH5.8	0.19	45	5.00

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 26 )

表 4 - 3 : 沈澱研究中之塞哞啉高效能體色層分離分析結果 : 於將塞哞啉游離鹼加至溶解介質中之 1 2 0 分鐘後

塞哞啉游離鹼於下列中之初始濃度	溶解介質 (10 毫升)	塞哞啉於水性層中之濃度 (mgA/毫升)	塞哞啉於非水性層中之濃度 (mgA/毫升)	塞哞啉於水性層中之期望濃度 (mgA/毫升)
聚乙二醇 400 50mgA/毫升 (1 毫升加至 10 毫升溶解介質中)	0.1 當量濃度氫氯酸	0.35	XX	4.55
	磷酸鹽緩衝鹽水 pH5.8	0.12	XX	4.55
Capmul MCM 50mgA /毫升 (1 毫升加至 10 毫升溶解介質中)	0.1 當量濃度氫氯酸	0.31	44.2	5.00
	磷酸鹽緩衝鹽水 pH5.8	0.16	48.6	5.00
紅花油 50 mgA/毫升 (1 毫升加至 10 毫升溶解介質中)	0.1 當量濃度氫氯酸	0.48	3.2	5.00
	磷酸鹽緩衝鹽水 pH5.8	0.19	44.6	5.00

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

## 五、發明說明 ( 27 )

表 4 - 4 : 塞噪啉鹼及氫氨酸鹽於所擇定載劑中之均衡溶解度

載劑	游離鹼溶液， mgA/毫升	氫氨酸鹽溶液， mgA/毫升
Capmul-MCM	>50	38.0
Miglyol 810	>50	42.0
Captex 200	>50	0.63
油酸	>50	0.82
橄欖油	>50	<0.01(低於可檢出下限值)
紅花油	>50	<0.01(低於可檢出下限值)

供塞噪啉用之高效能液體色層分離分析：

逆相高效能液體色層分離法 ( H P L C ) 乃用以估測塞噪啉之濃度。

高效能液體色層分離狀況：

流動相：每升之流動相：270 毫升四氫呋喃，230 毫升甲醇及 400 毫升緩衝液，緩衝液係由 25 毫莫耳濃度三乙胺磷酸鹽所組成。其係藉將 1.7 毫升磷酸及 3.5 毫升三乙胺加至 1 升水中而製得，最終流動相之 p H 則使用三乙胺調整至  $8.0 \pm 0.1$  之表面 p H 值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

## 五、發明說明 (28)

流動相之流速：1.0 毫升 / 分鐘

柱：

預飽和柱：置於泵之前及自動採檢器之後之 Waters Symmetry, C-18, 3.0 × 4.6 毫米防衛匣。

防衛柱：置於自動採檢器之後及分析柱之前之 Waters Symmetry, C-18, 3.0 × 4.6 毫米防衛匣。

分析柱：Waters Symmetry, C-18, 250 × 4.6 毫米。

檢定：於 230 毫微米下之紫外光

柱加熱器：35 °C

注入量：20 微升

供標準溶液用之反應率乃用以計算塞噪啞於樣品中之濃度。

反應率 (R F)

其中

$A_R$  = 標準液中之尖峰面積

$W_R$  = 工作標準液之重

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (29)

$P$  = 工作標準液之純度率，以小數點表示（例如  
 $99.2\% = 0.992$ ）

$D F$  = 稀釋率

### 實例 5

塞咪啉鹼之溶液係於 Capmul<sup>®</sup> - M C M 中以 50 及  
 100 mg A / 毫升之濃度製得，再將溶液以 0.5 毫升  
 之填充量包膠於軟凝膠內以得分別為 25 及 50 mg A 之  
 單位劑量。

### 實例 6

塞咪啉鹼之溶液係於 Capmul<sup>®</sup> - M C M 中以 125  
 mg A / 毫升之濃度製得，再將溶液以 0.8 毫升填充量  
 包膠於軟凝膠內以得 100 mg A 之單位劑量。

### 實例 7

塞咪啉鹼之溶液係於紅花油、芝麻油、橄欖油、或玉  
 米油中以 50 及 100 mg A / 毫升之濃度製得，再將溶  
 液以 0.5 毫升之填充包膠於軟凝膠中，以得分別為 25  
 及 50 mg A 之單位劑量。

### 實例 8

塞咪啉鹼之溶液係於紅花油、芝麻油、橄欖油、或玉  
 米油中以 200 mg A / 毫升之濃度製得，再將溶液以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線



### 五、發明說明 (30)

將溶液以 0.8 毫升之填充量包膠於軟凝膠中以得 50 mg A 之單位劑量，同樣地，將 31.25 mg A / 毫升溶液予以包膠，可得 25 mg A 之劑量。

#### 實例 16

實例 5015 之塞哌啉溶液係以 20 mg A / 毫升之濃度製得，再將 0.5 毫升包膠於軟凝膠內以得 10 mg A 之劑量。

#### 實例 17

將實例 5-16 塞哌啉溶液包膠於硬凝膠膠囊中，再使用凝膠將兩個膠囊半份間之連接縫密封。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：塞哌啉 ( sertraline ) 之經包膠的溶液 )  
劑型

包膠於水不相溶混性載劑中之塞哌啉劑型可於含氯離子之使用環境中諸如胃腸道中縮短  $T_{max}$  且或降低副作用且 / 或降低塞哌啉沈澱作用。

英文發明摘要(發明之名稱：Encapsulated Solution Dosage Forms of Sertraline )

Dosage forms of sertraline encapsulated in a water-immiscible vehicle shorten  $T_{max}$  and/or reduce side effects and/or decrease sertraline precipitation in chloride ion-containing use environments such as the gastrointestinal tract.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

1 . 一種含有經凝膠包膠之組成物之劑型，該經凝膠包膠之組成物所顯示之  $T_{max}$  比塞哌啉立即釋放性劑型短，且其含有塞哌啉或其藥學上可接受性鹽，及水不溶混性載劑。

2 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其可降低  $T_{max}$  至少 0 . 5 小時。

3 . 根據申請專利範圍第 2 項之劑型，其可降低  $T_{max}$  至少 1 小時。

4 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其含有 1 0 m g A 至 3 0 0 m g A 之塞哌啉。

5 . 根據申請專利範圍第 4 項之劑型，其含有 1 0 m g A 至 2 5 0 m g A 之塞哌啉。

6 . 根據申請專利範圍第 5 項之劑型，其含有 1 0 m g A 至 1 0 0 m g A 之塞哌啉。

7 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其中上述載劑包含單一，雙一或三酸甘油酯，或其混合物。

8 . 根據申請專利範圍第 7 項之劑型，其中上述單一，雙一或三酸甘油酯中之醯基鏈平均具有 4 - 1 8 個碳原子之長度。

9 . 根據申請專利範圍第 8 項之劑型，其中上述單一，雙一或三酸甘油酯中之醯基具有平均 6 - 1 4 個碳原子之長度。

1 0 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其中上述載劑於 3 7 °C 下為液態。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

1 . 一種含有經凝膠包膠之組成物之劑型，該經凝膠包膠之組成物所顯示之  $T_{max}$  比塞哌啉立即釋放性劑型短，且其含有塞哌啉或其藥學上可接受性鹽，及水不溶混性載劑。

2 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其可降低  $T_{max}$  至少 0 . 5 小時。

3 . 根據申請專利範圍第 2 項之劑型，其可降低  $T_{max}$  至少 1 小時。

4 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其含有 1 0 m g A 至 3 0 0 m g A 之塞哌啉。

5 . 根據申請專利範圍第 4 項之劑型，其含有 1 0 m g A 至 2 5 0 m g A 之塞哌啉。

6 . 根據申請專利範圍第 5 項之劑型，其含有 1 0 m g A 至 1 0 0 m g A 之塞哌啉。

7 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其中上述載劑包含單一，雙一或三酸甘油酯，或其混合物。

8 . 根據申請專利範圍第 7 項之劑型，其中上述單一，雙一或三酸甘油酯中之醯基鏈平均具有 4 - 1 8 個碳原子之長度。

9 . 根據申請專利範圍第 8 項之劑型，其中上述單一，雙一或三酸甘油酯中之醯基具有平均 6 - 1 4 個碳原子之長度。

1 0 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其中上述載劑於 3 7 °C 下為液態。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

1 1 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其中上述載劑乃含有植物油。

1 2 . 根據申請專利範圍第 1 1 項之劑型，其中上述植物油係選自玉米油、花生油、芝麻油、橄欖油、蓖麻油、椰子油、棉花子油、大豆油或紅花油。

1 3 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其中上述載劑乃含有表面活性劑或乳化劑。

1 4 . 根據申請專利範圍第 1 3 項之劑型，其中上述表面活性劑或乳化劑係選自聚山梨酸酯 8 0、壬基苯氧基聚氧化乙烯、磺基琥珀酸二辛鈉、聚乙二醇 - 6 - 單油酸甘油酯、或聚乙二醇 - 6 - 亞油酸甘油酯。

1 5 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其中上述載劑乃含有脂肪酸。

1 6 . 根據申請專利範圍第 1 5 項之劑型，其中上述脂肪酸係選自辛酸、癸酸、月桂酸、油酸、或亞油酸中所擇定。

1 7 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其中上述劑型乃含有短鏈醇及酸之液態酯。

1 8 . 根據申請專利範圍第 1 7 項之劑型，其中上述酯係選自辛酸及 / 或癸酸之丙二醇酯。

1 9 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其中上述載劑另含有醇。

2 0 . 根據申請專利範圍第 1 9 項之劑型，其中上述醇係選自聚乙二醇、甘油、乙醇、或丙二醇。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

2 1 . 根據申請專利範圍第 1 項之劑型，其與以水溶混性載劑所製之比較性劑型相比之下，可降低塞噪啞於含氯離子之使用環境中之沈澱作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線