



(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 I519322 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：098112351

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K9/22 (2006.01)

A61K9/26 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/15 美國

61/045,170

(71)申請人：愛戴爾製藥股份有限公司(美國) ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：范卡泰希 高皮M VENKATESH, GOPI M. (US)；史蒂文斯 菲利浦 J STEVENS,
PHILLIP J. (US)；賴錦翁 LAI, JIN-WANG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2006/0240100A1

US 2006/0246134A1

US 2007/0196491A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：66 項 圖式數：1 共 50 頁

(54)名稱

包含弱鹼性藥物及控制釋放劑型之組合物

COMPOSITIONS COMPRISING WEAKLY BASIC DRUGS AND CONTROLLED-RELEASE
DOSAGE FORMS

(57)摘要

本發明係關於一種醫藥組合物及製造此等組合物之方法，該等組合物包括含有弱鹼性藥物核、鹼性緩衝劑層、及控制釋放包膜之微粒。本發明亦係關於一種醫藥劑型(包括在口中崩解之錠劑、習用錠劑、及膠囊)及其製備方法。

The present invention is directed to pharmaceutical compositions, and methods of making such compositions, comprising microparticles containing a weakly basic drug core, a layer of alkaline buffer, and a controlled-release coating. The present invention is also directed to pharmaceutical dosage forms, including orally disintegrating tablets, conventional tablets, and capsules, and methods for their preparation.

指定代表圖：

塗佈有緩衝劑之 IR 珠粒及 SR 或 TPR 珠粒之示

符號簡單說明：

- 10 . . . IR 珠粒
- 12 . . . 鹼性緩衝劑層
- 14 . . . 保護性密封劑層
- 16 . . . 弱鹼性藥物層
- 18 . . . 惰性核
- 20 . . . SR 或 TPR 珠粒
- 22 . . . 密封劑層
- 24 . . . 控制釋放包膜(SR 或 TPR 層)
- 26 . . . 可壓縮包膜層

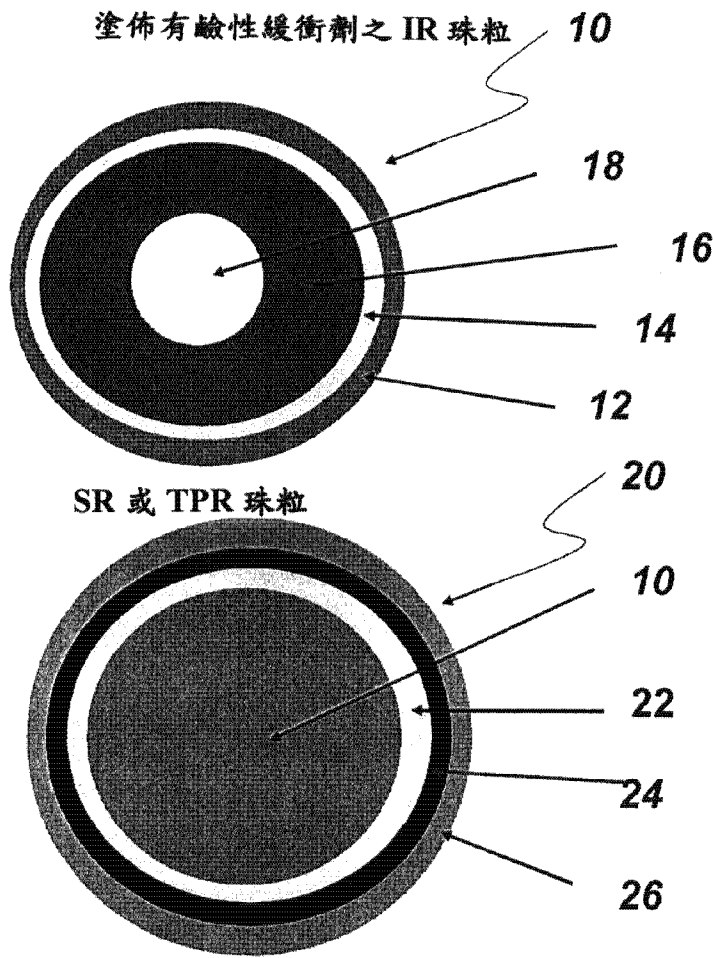


圖 1

| |
|-----|
| 公告本 |
|-----|

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98112351

※申請日： 98.4.14

※IPC 分類：A61K 9/22 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

9/26 (2006.01)

包含弱鹼性藥物及控制釋放劑型之組合物

COMPOSITIONS COMPRISING WEAKLY BASIC DRUGS AND
CONTROLLED-RELEASE DOSAGE FORMS

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種醫藥組合物及製造此等組合物之方法，該等組合物包括含有弱鹼性藥物核、鹼性緩衝劑層、及控制釋放包膜之微粒。本發明亦係關於一種醫藥劑型(包括在口中崩解之錠劑、習用錠劑、及膠囊)及其製備方法。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to pharmaceutical compositions, and methods of making such compositions, comprising microparticles containing a weakly basic drug core, a layer of alkaline buffer, and a controlled-release coating. The present invention is also directed to pharmaceutical dosage forms, including orally disintegrating tablets, conventional tablets, and capsules, and methods for their preparation.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

| | |
|----|-----------------|
| 10 | IR珠粒 |
| 12 | 鹼性緩衝劑層 |
| 14 | 保護性密封劑層 |
| 16 | 弱鹼性藥物層 |
| 18 | 惰性核 |
| 20 | SR或TPR珠粒 |
| 22 | 密封劑層 |
| 24 | 控制釋放包膜(SR或TPR層) |
| 26 | 可壓縮包膜層 |

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)



六、發明說明：

【先前技術】

許多治療劑當在吸收位點處或附近可以恆定速率獲得時為最有效。如此獲得治療劑之吸收一般會產生期望血漿濃度，達成最大功效及最小有毒副作用。人們一直致力於研發諸如用於經口施藥之滲透裝置等複雜的藥物遞送系統。然而，以如：包含控制溶解速率之聚合物之母質錠劑之簡單藥物遞送系統，或塗佈有功能性聚合物之單一或多粒子系統為例，均不能夠提供適用於每日一次或每日兩次投藥方案之目標藥物動力學(PK)特性曲線。

為了使胃腸道充分吸收藥物，該藥物應自劑型釋放且在吸收位點處或附近以溶液形式獲得。藥物自劑型釋放及進入溶液中之速率對於藥物吸收動力學而言十分重要。該劑型及(因此)活性成份在運輸期間會經歷pH變化，在約pH 1.2(胃在禁食期間)至約7.0(膽汁或腸道)之間變化。進而言之，劑型在消化道各部分中之運輸時間可顯著地變化，此視該劑型之大小及消化道之局部條件而定。影響藥物吸收之其他因素包括諸如pKa、溶解度、結晶能、及比表面積等藥物物質本身之物理化學性質。起重要作用之消化道內主要局部條件包括體腔內容物之性質(pH、表面張力、體積、攪動及緩衝能力)及在攝取食物後之變化。因此，經常難以達成以恆定速率釋放藥物，尤其是在極易溶解或易溶解弱鹼性藥物之情形中，該等弱鹼性藥物在酸性pH條件

下迅速釋放，進而導致藥物傾釋。人們已將包含諸如水溶性聚合物(例如，帕維酮)、水不溶性聚合物(例如，乙基纖維素)、或腸溶性聚合物(例如，胃抗性鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素酯)等合成聚合物之適宜組合的功能性聚合物膜應用於包含該藥物之錠劑或丸劑核以達成持續釋放特性曲線，但僅獲得了有限的效果。

作為習用錠劑及膠囊之更方便及潛在更安全的替代物，在口中崩解之劑型越來越受到人們的歡迎。此等迅速崩解劑型在口腔中崩解且其在無水時可容易地吞嚥。其對於50%之難以吞嚥習用錠劑及膠囊(在老年及兒童患者中常見)之人口；不能方便地獲取水之人員(例如，臥床不起或不能動患者、或經常出門在外的活動人員)；及其患者不情願服藥之看護者而言係一福音。在口中崩解之劑型有助於改善患者對口服投藥方案之順應性，此乃因其易於投與、在任何地方可方便地謹慎投藥、及一旦服用後難以放棄。然而，此等劑型不僅需要在與口腔中唾液接觸時迅速崩解，而且亦必須具有適合特殊藥物及所治療病況之可接受的感官性質(即，適口)及藥物動力學性質(即，藥物釋放之速率及持續時間)。此等性質經常相互對抗。因此，特別具有挑戰性的是研發含有在1.2至6.8生理pH範圍內易溶解之弱鹼性藥物的在口中崩解之錠劑(ODT)，其用於每日一次或每日兩次投藥方案。

弱鹼性藥物在酸性條件下迅速地釋放且因此經常不能夠

提供適用於每日一次或每日兩次投藥方案之目標PK特性曲線。進而言之，倘若需要高劑量以達成治療效應，則鹼性藥物難以起作用，此乃因溶解度在自胃運輸至結腸時會降低約1-2個數量級。倘若意欲使藥物在較低pH區(即，pH 1.2- 6.8)中持續釋放而施加極厚聚合物包膜，則該藥物藉由以此適合實際應用之緩慢速率擴散經過包膜來釋放。

同在申請中之美國專利申請案第11/668,167號及美國專利申請案第11/668,408號-二者在2007年1月29日提出申請-揭示包含獨立的弱鹼性藥物層及有機酸層之醫藥組合物，該有機酸層提供目標藥物釋放特性以便於適用於此弱鹼性藥物之每日一次或每日兩次投藥方案，該等弱鹼性藥物在酸性條件下適度地溶解，但在pH 6.0或更高時實際上不溶解。

【發明內容】

在一個實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含：複數個控制釋放粒子，其中每一粒子包含一個包含弱鹼性藥物之核；塗覆於該藥物核上之鹼性緩衝劑層；及塗覆於該鹼性緩衝劑層上之控制釋放包膜，其中該控制釋放包膜包含水不溶性聚合物。

在一個實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含：複數個控制釋放粒子，其中每一粒子包含一個包含弱鹼性藥物之核，該弱鹼性藥物含有至少一個含氮部分，pKa為自約5至約14，在室溫水性溶液中於約pH 1.2-6.8下之溶解度為至少200 mg/mL，且在pH 8或更高時之溶解度

為不大於約 10 mg/mL；塗覆於該藥物核上之鹼性緩衝劑層；及塗覆於該鹼性緩衝劑層上之控制釋放包膜，其中該控制釋放包膜包含水不溶性聚合物。

在另一實施例中，本發明係關於一種製備醫藥組合物之方法，其包含 (a) 製備包含弱鹼性藥物之核；(b) 對步驟 (a) 之核塗佈包含鹼性緩衝劑之層；及 (c) 對步驟 (b) 之具有鹼性緩衝劑層之核塗佈控制釋放層。

在另一實施例中，本發明係關於一種包含複數個粒子之醫藥劑型。每一粒子包含一個包含弱鹼性藥物之核；塗覆於該核上之鹼性緩衝劑層；及塗覆於該鹼性緩衝劑層上之控制釋放包膜，其中該控制釋放包膜包含水不溶性聚合物，視情況與腸溶性或水溶性聚合物組合。

在又一實施例中，本發明係關於一種包含至少兩個藥物粒子群體之醫藥劑型。一個藥物粒子群體包含含有弱鹼性藥物之核而另一藥物粒子群體包含：包含弱鹼性藥物之核、塗覆於該藥物核上之鹼性緩衝劑層、及塗覆於該鹼性緩衝劑層上之控制釋放包膜，其中該控制釋放包膜包含與腸溶性聚合物組合的或單獨的水不溶性聚合物。

在又一實施例中，本發明係關於包含至少兩個藥物粒子群體之醫藥劑型。一個藥物粒子群體包含含有弱鹼性藥物之核而另一藥物粒子群體包含：包含弱鹼性藥物之核、塗覆於該藥物核上之鹼性緩衝劑層、及塗覆於該鹼性緩衝劑層上之控制釋放包膜，其中該控制釋放包膜包含與水溶性聚合物組合的或單獨的水不溶性聚合物。

在另一實施例中，本發明係關於一種製備醫藥劑型之方法。在一個實施例中，藉由混合本文所述微粒與包含糖及/或糖醇與崩解劑之組合的迅速分散顆粒以形成壓縮摻合物且將該摻合物壓製成錠劑來製備醫藥劑型。在另一實施例中，藉由將本文所述微粒填充至膠囊中來製備醫藥劑型。

【實施方式】

出於所有目的，所述所有文獻之全文以引用方式併入本文中；不應將所引用任一文獻詮釋為認可其係本發明之先前技術。

如本文所用術語「藥物」、「活性物質」或「活性醫藥成份」包括醫藥上可接受之及治療上有效之化合物、其醫藥上可接受之鹽、立體異構體及立體異構體混合物、溶劑合物(包括水合物)、多晶形物、及/或酯。當在闡述本發明各個實施例中述及藥物時，所述及藥物涵蓋基礎藥物、其醫藥上可接受之鹽、立體異構體及立體異構體混合物、溶劑合物(包括水合物)、多晶形物、及/或酯。

術語「在口中崩解之錠劑」或「ODT」係指在投與後在患者口腔中無需(例如)咀嚼即可迅速崩解之錠劑。崩解速率可有所變化，但較意欲在投藥後立即吞嚥之習用固體劑型(即，錠劑或膠囊)或可咀嚼固體劑型之崩解速率更快速。

如本文所用術語「約」係指數量，包括「精確數值」。舉例而言，「約60秒」包括精確數值60秒以及接近60秒之數值(例如，50秒、55秒、59秒、61秒、65秒、70秒等)。

術語「弱鹼性藥物」涵蓋含有一個或多個含氮部分且 pKa 介於約 5 至約 14 間之藥物，其在酸性及中性 pH 條件（即，在自約 pH 1.2 至高達約 pH 6.8）下極易溶解至易溶解，但在高於 pH 6.8 時難溶解。述及溶解度之術語（例如，「極易溶解」、「易溶解」、「難溶解」等）與在美國藥典（第 26 卷，NF 21，2003）中所定義者具有相同含義，應理解所提供溶解限度表示大致限度。舉例而言，「極易溶解」意指在室溫下在指定 pH 下之溶解度不小於約 1 g 溶質 / 1 mL 水或水性溶液；「易溶解」意指在室溫下在指定 pH 下之溶解度為約 100 mg 至約 1000 mg 溶質 / 1 mL 水或水性溶液；「難溶解」意指在室溫下之溶解度小於約 100 mg 溶質 / 1 mL 水。

如本文所用術語「控制釋放」包膜涵蓋可使塗佈有控制釋放包膜之粒子延遲釋放、長期釋放、持續釋放、阻止釋放及 / 或以其他方式延長釋放藥物之包膜。術語「控制釋放」涵蓋「持續釋放」及「定時脈動釋放」。控制釋放包膜在本文中亦可稱作「延時」包膜。

如本文所用術語「立即釋放核」係指含有視情況塗敷有密封劑層但未塗佈有控制釋放包膜之藥物的核。「立即釋放核」可包括藥物晶體（或非晶形粒子）、藥物與一種或多種賦形劑之顆粒、或塗敷有藥物（及可選黏合劑）、保護性密封劑包膜及可選鹼性緩衝劑層之惰性核（例如，糖球）。立即釋放核具有如本文所述立即釋放性質。長期釋放粒子（例如，SR 粒子、TPR 粒子等）可藉由對立即釋放核塗佈長期釋放包膜來製備。

如本文所用術語「立即釋放」或IR係指在投與該劑型後於約2小時內(更具體而言,於約1小時內),釋放之活性物質大於或等於約50%(尤其是當在口中崩解之錠劑劑型中添加遮味劑時)、較佳大於約75%、更佳大於約90%及按照某些實施例大於約95%。

術語「TPR粒子」或「TPR珠粒」係指含藥物之粒子,例如,具有藥物層之珠粒、含藥物之顆粒、或塗佈有TPR(「脈動式定時釋放」)包膜之藥物粒子。該TPR包膜提供藥物之脈衝式立即釋放或在預定延時後之藥物持續釋放特性曲線。術語「延時」係指在經口投與含藥物之粒子後或在曝露於2-階段溶解介質或模擬體液後該含藥物粒子釋放小於約10%藥物的時間。在一個實施例中,術語「延時」係指在曝露於2-階段溶解介質或模擬體液後基本上無藥物自該粒子釋放之時間。在某些實施例中,可藉由用(例如)至少一種水不溶性聚合物及至少一種腸溶性聚合物之組合(例如,乙基纖維素與鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素之組合)塗佈該粒子來達成至少約1小時至10小時之延時。在一個實施例中,該延時介於約2小時至約10小時之間。TPR層視情況可含有增塑劑。

術語「持續釋放包膜」或「SR包膜」係指提供持續釋放心質之包膜,例如,可減緩藥物自含藥物粒子釋放但並不提供顯著「延時」之包膜。在一個實施例中,該SR包膜包含水不溶性聚合物且視情況包含水溶性聚合物。

術語「基本上崩解」意指崩解量佔ODT組合物崩解量至

少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、或約 100%。

當述及 IR 粒子之遮味層(當存在時)時，術語「基本上遮掩味道」係指遮味層基本上防止苦味藥物在患者口腔中釋放之能力。「基本上遮掩」藥物味道之遮味層通常會使藥物在患者口腔中釋放小於約 10%，在其他實施例中，小於約 5%、小於約 1%、小於約 0.5%、小於約 0.1%、小於約 0.05%、小於約 0.03%、小於約 0.01% 之藥物。本發明組合物之遮味層之遮味性質可在活體內(例如，使用業內已知的習用感官測試方法)或在活體外(例如，藉助如在本文中所述溶解試驗)量測。熟習此項技術者應認識到與「基本上遮掩」藥物味道之遮味層相關之藥物釋放量並不限於本文明確揭示的範圍且可視所感覺到的藥物苦味及(例如)在該組合物中所存在矯味劑等其他因素而有所變化。

術語「血漿濃度-時間特性曲線」、「 C_{max} 」、「AUC」、「 T_{max} 」及「消除半衰期」具有如在 FDA Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products (2003年3月)中所界定的其普遍接受的含義。

除非另外說明，否則本文所述各包膜或層之量(「包膜重量」)作為相對於粒子或珠粒在塗佈前之初始重量由乾燥包膜所提供粒子或珠粒重量百分比增加來表達。因此，10%包膜重量係指可使粒子重量增加10%之乾燥包膜。除非另外說明，否則比率係以重量計來計算。

在一個實施例中，本發明係關於一種包含複數個控制釋放粒子之醫藥組合物，其中每一粒子包含一個包含弱鹼性藥物之核；塗覆於該核上之鹼性緩衝劑層；及塗覆於該鹼性緩衝劑層上之控制釋放包膜。在若干特殊實施例中，該控制釋放包膜包含水不溶性聚合物。按照本發明之某些實施例，該醫藥組合物涵蓋任一具有至少一個含氮部分之弱鹼性藥物，其pKa為自約5至約14且在室溫水性溶液中於約pH 1.2-6.8下之溶解度為至少約200 mg/mL及在pH 8或更高時之溶解度係小於約10 mg/mL。不希望受限於藥物釋放控制作用機制之理論，塗覆於含弱鹼性藥物核上之鹼性緩衝劑層在藥物介面處產生鹼性pH微環境，其中該藥物最佳難溶解(即使當具有控制釋放包膜之珠粒外部為酸性時，其中該藥物易溶解)進而避免藥劑在經口投與時傾釋。

在某些實施例中，本發明之弱鹼性藥物可選自下列各種藥物之非限制性實例：鎮痛劑、抗痙攣藥、抗糖尿病藥劑、抗感染劑、抗新生贅瘤劑、抗帕金森症藥劑、抗風濕藥劑、心血管藥劑、中樞神經系統(CNS)興奮劑、多巴胺受體激動劑、鎮吐劑、胃腸道藥劑、精神治療劑(例如，抗精神病劑)、類鴉片激動劑、類鴉片拮抗劑、抗癲癇藥物、組胺H₂拮抗劑、抗哮喘藥劑、及骨骼肌鬆弛劑。

弱鹼性藥物之實例包括但不限於含有氮部分之苯丁酮衍生物、苯基胺基咪唑啉(例如，可樂定(clonidine)，其係一種抗高血壓藥劑)、二羥基苯基異丙基胺基乙烷(例如，非諾特羅(fenoterol)，其係一種支氣管擴張劑(broncholytic

agent))、苯氧基丁基胺基丙醇(例如， β -腎上腺素能阻滯劑布尼洛爾(bunitrolol))、苯氧基胺基丙烷(例如，抗心律失常藥美西律(mexiletine))、胺基乙基噁唑并氮吡(抗高血壓藥及抗心絞痛藥)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、酯、多晶形物、或混合物。在某些實施例中，該弱鹼性藥物具有自約2小時至約7小時之消除半衰期。

術語「塗覆於…上之」意指第二材料沈積於第一材料之上，其中該第二材料可與或不與該第一材料進行實體接觸。因此，在該第一材料與該第二材料之間可能但不一定存在中間材料。

據信，該鹼性緩衝劑層在控制釋放粒子內於藥物介面處產生鹼性微環境。由於該弱鹼性藥物在此微環境中具有較低溶解度，因此該鹼性緩衝劑層可有效地延遲該藥物在胃腸道之酸性至中性pH條件下之釋放，在此等條件下該藥物可能以其他方式迅速溶解。將鹼性緩衝劑層納入本發明組合物中可能獲得適用於每日一次或每日兩次投藥方案之藥物動力學特性曲線。適用於本發明組合物之鹼性緩衝劑之非限制性實例包括氫氧化鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、乙酸鈉、碳酸鈉或碳酸氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀、乙酸鉀、碳酸鉀或碳酸氫鉀、磷酸鎂、乙酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂、矽酸鈉、矽酸鈣、複合的偏矽酸鎂鋁、及其混合物。該鹼性緩衝劑層視情況含有聚合物黏合劑。該聚合物黏合劑可選自由下述組成之群體：羥丙基纖維素、帕維酮、甲基纖維素、羥丙基

甲基纖維素、羧基烷基纖維素、聚氧化乙烯、及多醣。

在該控制釋放粒子內，該鹼性緩衝劑層塗覆於該密封劑層上，而該密封劑層塗覆於該包含弱鹼性藥物之核上。在一個實施例中，倘若必要，則該鹼性緩衝劑層可包括聚合物黏合劑。適宜聚合物黏合劑之非限制性實例包括羥丙基纖維素、帕維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧基烷基纖維素、聚氧化乙烯、澱粉、及多醣。在某些實施例中，鹼性緩衝劑與弱鹼性藥物之比率係介於約5:1至約1:5之間，包括自約3:1至約1:3。

在某些實施例中，本發明組合物可包含塗覆於含藥物核上且在鹼性緩衝劑層下之密封劑層。此保護性密封劑層將含有藥物之核與鹼性緩衝劑層分開且可提供一個或多個下列優點：防止(或最小化)藥物與鹼性緩衝劑在加工或儲存期間接觸；防止(或最小化)靜電；防止(或最小化)粒子摩擦；避免在藥物塗敷或儲存期間可能因弱鹼性藥物與鹼性緩衝劑靠近而造成的潛在不穩定性(例如，在藥物與緩衝劑之間形成附加化合物)；及確保該鹼性緩衝劑與該弱鹼性藥物在經口攝取後直到該劑型與溶解介質或體液接觸時才會直接接觸。在一個實施例中，該密封劑層包含親水性聚合物。適宜親水性聚合物之非限制性實例包括親水性羥丙基纖維素(例如，Klucel® LF)、羥丙基甲基纖維素或羥丙甲纖維素(例如，Opadry® Clear或Pharmacoat™ 603)、乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如，Kollidon® VA 64，來自BASF)、及低黏度乙基纖維素(例如，黏度為10

cps或更小，存於80/20甲苯/醇中之5%溶液，在25°C下，如使用Ubbelohde黏度計量測的)。該密封劑層可佔塗佈有密封劑之含藥物核之重量的約1%至約20%，例如，約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約7%、約10%、約12%、約15%、約17%、或約20%，包括介於其間之所有範圍及子範圍。

在某些實施例中，本發明之微粒包含塗覆於鹼性緩衝劑層上之包含水不溶性聚合物之控制釋放包膜。在某些實施例中，於水溶性或腸溶性聚合物不存在時，該控制釋放包膜包含水不溶性聚合物。在此後一實施例中，當在兩階段溶解方法(前2小時，在700 mL 0.1 N HCl(氫氯酸)中且此後在900 mL 0.1 N HCl中於藉由添加200 mL pH調節劑所獲得pH 6.8下)中測試時該控制釋放包膜可使藥物持續釋放約8小時至約20小時，適用於每日一次或每日兩次投藥方案。

適宜水不溶性聚合物之非限制性實例包括乙基纖維素、乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、聚乙酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、及其混合物。在一個實施例中，該水不溶性聚合物包含乙基纖維素。在另一實施例中，水不溶性聚合物包含乙基纖維素，其平均黏度為10 cps，存於80/20甲苯/醇中之5%溶液，在25°C下使用Ubbelohde黏度計量測的。持續釋放包膜之水不溶性聚合物提供自約3%至約30%之重量增加，包括約3%、約5%、約7%、約10%、約12%、約15%、約17%、約20%、約22%、約25%、約27%、約30%、約35%、及約40%，包括

介於其間之所有範圍及子範圍。在一個實施例中，該持續釋放微粒可具有諸如乙基纖維素(EC-10)等塑化水不溶性聚合物(約5-50重量%)之持續釋放包膜以使藥物持續釋放約4-20小時。

在一個實施例中，控制釋放包膜之水不溶性聚合物進一步包含增塑劑。適宜增塑劑之非限制性實例包括三醋精、檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、乙醯檸檬酸三正丁基酯、鄰苯二甲酸二乙酯、蓖麻油、癸二酸二丁酯、單乙醯化及二乙醯化甘油酯(例如，Myvacet® 9-45)、及其混合物。當用於本發明實施例時，該增塑劑可佔水不溶性聚合物之自約3重量%至約30重量%。在另一實施例中，該增塑劑佔水不溶性聚合物之10重量%至約25重量%。在又一些實施例中，增塑劑相對於水不溶性聚合物重量之量係約3%、約5%、約7%、約10%、約12%、約15%、約17%)、約20%、約22%、約25%、約27%、及約30%，包括介於其間之所有範圍及子範圍。一名普通技術人員應認識到可根據聚合物及包膜系統之特性(例如，水性或基於溶劑、基於溶液或懸浮液及固體總量)來選擇增塑劑之類型及數量。在一個實施例中，倘若在控制釋放包膜中使用增塑劑，則增塑劑不含鄰苯二甲酸酯。

在一個本發明實施例中，在其中存在增塑劑之每一包膜層中，該(等)增塑劑不含鄰苯二甲酸酯。

在某些實施例中，塗覆於鹼性緩衝劑層上之控制釋放包膜包含水不溶性聚合物與水溶性聚合物之組合且提供藥物

持續釋放。在一個實施例中，水不溶性聚合物與水溶性聚合物之比率係介於約95/5至約50/50之間，包括約90/10至約60/40之範圍。在另一實施例中，該水不溶性與水溶性聚合物之組合佔徑塗佈核之約3重量%至約50重量%，包括自約10%至約50%之範圍，約3%至約30%之範圍，及自約5%至約30%。在其他實施例中，水不溶性與水溶性聚合物之組合的量佔立即釋放核重量之約3%、約5%、約7%、約10%、約12%、約15%、約17%、約20%、約22%、約25%、約27%、約30%、約35%、約40%、約45%、及約50%，包括介於其間之所有範圍及子範圍。

在本發明某些實施例中所用水溶性聚合物涵蓋水溶性聚合物。適宜水溶性聚合物之非限制性實例包括聚乙炔基吡咯啉酮(例如，Povidone K-25)、聚乙二醇(例如，PEG 400)、羥丙基甲基纖維素、及羥丙基纖維素。在一個實施例中，當在兩階段溶解方法(前2小時，在700 mL 0.1 N HCl(氫氯酸)中且此後在900 mL 0.1 N HCl中於藉由添加200 mL pH調節劑所獲得pH 6.8下)中測試時該持續釋放包膜可使藥物持續釋放約12小時至約16小時，適用於每日一次或每日兩次投藥方案。

在另一實施例中，控制釋放包膜包含水不溶性聚合物與胃溶性造孔劑之組合並使藥物持續釋放。胃溶性造孔劑之實例係碳酸鈣。其他適宜胃溶性造孔劑包括氯化鈉、碳酸鈣、磷酸鈣、鈣糖、琥珀酸鈣、酒石酸鈣、乙酸鐵、氫氧化鐵、磷酸鐵、碳酸鎂、檸檬酸鎂、氫氧化鎂、磷酸鎂等。

在某些實施例中，該控制釋放包膜包含水不溶性聚合物與腸溶性聚合物之組合且提供藥物之延遲或定時、脈動式釋放(TPR)。此類型控制釋放包膜(即，水不溶性聚合物與腸溶性聚合物之組合)在本文中可稱作「延時」包膜，且塗佈有延時包膜之微粒在本文中可稱作TPR微粒。術語「延時」係指在經口投與含藥物之粒子後或在曝露於2-階段溶解介質或模擬體液後其中小於約10%之藥物自該含藥物之粒子釋放的時間。在一個實施例中，術語「延時」係指在曝露於2-階段溶解介質或模擬體液後其中基本上沒有藥物自粒子釋放之時間。在一個實施例中，延時包膜直接沈積於鹼性緩衝劑層上。在另一實施例中，延時包膜直接沈積於塗佈於該鹼性緩衝劑層上之一個或多個層(例如，密封劑層)上。在某些實施例中，水不溶性聚合物與腸溶性聚合物之比率可介於約10:1至約1:4之間，包括介於約9:1至約1:3之間及介於約3:1至約1:1之間。在其他實施例中，水不溶性聚合物與腸溶性聚合物之組合佔立即釋放核之重量的約5%至約60%，包括自約10%至約60%之範圍及自約10%至約50%之範圍。適宜腸溶性聚合物之非限制性實例包括乙酸鄰苯二甲酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯、pH敏感的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、蟲膠、及其混合物。(術語「pH敏感的」係指溶解度依賴於pH之聚合物)。此等腸溶性聚合物可作為乾燥粉末或水性分散液使用。可使用的某些市售材料係由Rhom

Pharma製造的以商品名Eudragit(L100、S100、L30D)出售的甲基丙烯酸共聚物、來自Eastman Chemical公司的Cellacefate(乙酸鄰苯二甲酸纖維素)、來自FMC公司的Aquateric(乙酸鄰苯二甲酸纖維素水性分散液)及來自Shin Etsu K.K的Aqoat(乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素水性分散液)。在一個實施例中，該TPR-包膜包含乙基纖維素(例如，EC-10)作為水不溶性聚合物及鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素酯(例如，HP-55)作為腸溶性聚合物。

在一個實施例中，該等TPR微粒可提供自約1小時至約10小時之延時，包括自約2小時至約7小時、自約2小時至約4小時(「較短延時」)及自約7小時至約8小時(「較長延時」)。在另一實施例中，該等TPR微粒在經口投藥後於約1小時至約10小時延時後在胃腸道中歷時約4小時至約16小時釋放該藥物。

在另一實施例中，該等微粒含有塗覆於控制釋放包膜上之延時外包膜。此類型實施例在pH較高之腸中開始釋放該藥物，繼而持續釋放該藥物。

SR與TPR微粒之藥物釋放特性曲線可藉由在USP設備1或2中使用兩階段溶解介質(前2小時，在700 mL 0.1 N HCl中於37°C下，繼而於藉由添加200 mL pH調節劑所獲得pH 6.8下進行溶解測試)實施溶解測試來測定。可使用各種方法(例如，藉由HPLC)測定在選定時間點所取試樣之藥物隨時間的釋放。

SR或TPR包膜可控制藥物在藥物介面處之溶解且因此藥

物自該等微粒釋放。可達成延時或持續釋放時間可視持續釋放包膜之組成及厚度及/或延時包膜之組成及厚度而定。可影響獲得最佳每日兩次或每日一次劑型之具體因素包括但不限於治療劑之pKa(及其溶解度，即，該藥物在酸性及中性pH條件下易溶解，但在pH 8.0或以上時難溶解)，消除半衰期、及在由鹼性緩衝劑造成的微鹼性pH環境中之溶解度降低。

在另一實施例中，該等微粒含有塗覆於控制釋放包膜上(或塗覆於最外部包膜上，當該控制釋放包膜進一步塗佈有TPR包膜時)之可壓縮包膜。該可壓縮包膜包含親水性聚合物。在一個實施例中，該親水性聚合物係選自由羥丙基纖維素、聚(乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯啉酮)、聚乙酸乙烯酯及塑化低黏度乙基纖維素乳膠分散液組成之群。此包膜可藉由(例如)流化床塗佈乙基纖維素之塑化水性分散液來施加。其目的在於維持在壓縮迅速分散微粒期間之膜完整性。

該微粒核包含弱鹼性藥物。在某些實施例中，該核可呈惰性珠粒、微顆粒或藥物晶體形式。在一個實施例中，該核包含塗佈有包含弱鹼性藥物之藥物層的惰性珠粒。該惰性珠粒可包含糖、微晶纖維素、甘露醇-微晶纖維素、二氧化矽等。該等核具有不大於400 μm 之平均粒徑，或在另一實施例中、不大於350 μm 。在一個實施例中，該藥物層包含聚合物黏合劑。聚合物黏合劑可選自由下述組成之群：羥丙基纖維素、帕維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖

維素、羧基烷基纖維素、聚氧化乙烯、澱粉(例如，玉米澱粉及膠化玉米澱粉)、及多醣。藥物與聚合物黏合劑之比率可介於約85:15至約100:0(無黏合劑)之間。

本文所述醫藥組合物可進一步包含含有糖及/或糖醇與崩解劑之組合的迅速崩解的顆粒。該崩解劑可選自由下述組成之群：交聚維酮、乙醇酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、及低取代之羥丙基纖維素。該糖及/或糖醇可選自由乳糖、蔗糖素、蔗糖、麥芽糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、及麥芽糖醇組成之群。在迅速分散之微粒中崩解劑與糖及/或糖醇之比率可介於約1/99至約10/90之間，且在某些實施例中，係約5/95(以重量計)。在某些實施例中，崩解劑或糖及/或糖醇、或二者可以平均粒徑為約30 μm或更小之微粒形式存在。含藥物之微粒與迅速崩解之顆粒的比率可介於約1:6至約1:2之間。

在另一實施例中，本發明係關於包含本文所述微粒之醫藥劑型。該等醫藥劑型包括在口中崩解之錠劑(ODT)、習用錠劑、及膠囊(例如，硬質明膠或HPMC，多醣膠囊)。當醫藥劑型呈ODT形式時，ODT基本上在與口腔中唾液或與模擬唾液接觸後於約60秒內崩解。在另一實施例中，ODT基本上在約30秒內崩解。按照USP 701崩解試驗測試崩解。在一個實施例中，ODT包含治療上有效量之弱鹼性藥物，其中在投藥後，ODT基本上在患者口腔中崩解，形成口感或餘味無粗砂質之易於吞嚥的均勻懸浮液且提供適用於每日一次或每日兩次投藥方案之該弱鹼性藥物的目標

PK特性曲線(即，血漿濃度隨時間變化的曲線圖)。

當該醫藥劑型係錠劑時，其較佳具有小於約1%之易碎性。當該醫藥劑型係ODT時，錠劑亦可包括適用於崩解錠劑調配物之醫藥上可接受之賦形劑，例如，可壓縮稀釋劑、填充劑、著色劑、及(視情況)潤滑劑。

在某些實施例中，ODT重不大於約2000 mg；例如，2000 mg或更少；1500 mg或更少；1000 mg或更少；500 mg或更少。在另一實施例中，ODT重不大於約1600 mg。在另一實施例中，ODT重不大於約800 mg。在另一實施例中，ODT重不大於500 mg。

ODT包含一種或多個SR群體及/或一種或多種本文所述TPR微粒群體、或其與迅速崩解的微粒組合之混合物。該等ODT可進一步包含IR粒子。舉例而言，該醫藥劑型可包含：SR微粒與迅速崩解的顆粒之組合；TPR微粒與迅速崩解的顆粒之組合；IR微粒、SR微粒、及迅速分散之顆粒；IR微粒、TPR微粒、及迅速分散之顆粒；或IR微粒、SR微粒、及一種或多種與迅速分散之顆粒組合且可具有相同或不同延時(例如，短延時TPR微粒及長延時TPR微粒)之TPR微粒群體。此等不同的微粒組合可達成不同的期望藥物釋放特性曲線。舉例而言，消除半衰期為約7小時之活性物質的每日一次劑型可含有提供立即釋放脈衝之IR珠粒群體、具有較短延時(約2-4小時)且提供迅速持續釋放特性曲線之第二SR珠粒或TPR珠粒群體、及具有較長延時(約7-8小時)且通常會產生延遲持續釋放特性曲線(歷時約8-12小

時)之第三TPR珠粒群體的混合物以在12-24小時期間維持可接受之血漿濃度。

當IR粒子係以醫藥劑型存在時，IR粒子與SR及/或TPR粒子之比率可介於約0:100(無IR粒子)至約50:50之間。IR粒子可藉由施加基本上遮掩在粒子中所含藥物之味道的遮味層來進行遮味。當在模擬唾液(pH~6.8)中測試溶解時，此等經遮味的IR粒子在3分鐘(預期ODT在口腔中之最長典型保留時間)內釋放不大於約10%，而當在0.1 N HCl中測試溶解時在約60分鐘內釋放該劑量之不少於約75%。

該等IR粒子包含含有藥物之核，該核視情況塗佈有水不溶性聚合物(例如，乙基纖維素)，提供遮味層。水不溶性聚合物之包膜可包含增塑劑。其可進一步包含胃溶性造孔劑(例如，碳酸鈣)，例如，依據於2005年8月26日提出申請的同在申請中之美國專利申請案第11/213,266號(在2006年5月18日公開之美國公開案第2006/0105038號)之揭示內容；或藉由流化床塗佈的與胃溶性聚合物(例如，Eudragit E100或EPO)組合或單獨的水不溶性聚合物(例如，平均黏度為10 cps之乙基纖維素)，例如，依據如於2005年10月12日提出申請的同在申請中之美國專利申請案第11/248,596號(在2006年4月13日公開之美國公開案第2006/0078614號)之揭示內容；或胃溶性造孔劑(例如，碳酸鈣)，例如，依據於2005年10月21日提出申請的同在申請中之美國專利申請案第11/256,653號(在2006年5月18日公開之美國公開案第2006/0105039號)。出於所有目的，本文所述此等應用之

全文各自以引用方式併入。

本文所述ODT可具有一個或多個下列優點：(i)在與口腔中唾液接觸後於約60秒內崩解，形成包含經遮味粒子及/或含有藥物之粒子的易於吞嚥之均勻懸浮液；(ii)當藉由<USP 701>崩解試驗測試時，在約30秒內崩解；(iii)經遮味IR粒子(倘若存在)在進入胃中後提供該劑量之基本上迅速的完全釋放(例如，通常，在約60分鐘內釋放大於約75%)；及/或(iv)SR及/或TPR粒子提供藥物在胃腸道中之持續及/或延遲釋放。

在另一實施例中，本發明係關於製備本文所述微粒之醫藥組合物的方法。在一個實施例中，該方法包含：(a)製備包含弱鹼性藥物之核；(b)對步驟(a)之含有藥物之核塗佈密封劑層；(c)對步驟(b)之具有密封劑層之核塗佈包含鹼性緩衝劑之層；及(d)對步驟(c)之具有鹼性緩衝劑層之核塗佈控制釋放層以提供微粒。製備該核之步驟可藉由任一業內已知方法來完成；舉例而言，對惰性珠粒(例如，糖、微晶纖維素、甘露醇-微晶纖維素、二氧化矽等)塗敷包含藥物及(視情況)聚合物黏合劑(例如，藉由流化床或盤塗佈)之層；將該藥物與適當稀釋劑(例如，微晶纖維素及/或乳糖)一起製成顆粒；將藥物混合物擠出並滾圓；將該藥物壓製成直徑約1-2 mm之微型錠劑；或簡單地獲得具有期望粒徑(例如，約50-500 μm ，包括100-400 μm)之藥物晶體。

在一個實施例中，該方法用於製備具有持續釋放包膜之

微粒。在此實施例中，步驟(d)之控制釋放包膜包含水不溶性聚合物及(視情況)水溶性聚合物以使SR微粒之重量增加約3%至約30%。在另一實施例中，該方法用於製備具有定時脈動式釋放(TPR)包膜之微粒。在此實施例中，步驟(d)之控制釋放包膜包含水不溶性聚合物及腸溶性聚合物以使TPR微粒之重量增加約10%至約60%。在另一實施例中，該方法用於製備具有在定時-脈動式釋放外包膜下之持續釋放包膜的微粒。在此實施例中，步驟(d)之控制釋放包膜包含水不溶性聚合物及(視情況)水溶性聚合物以使持續釋放微粒之重量增加約3%至約30%。此持續釋放微粒進一步塗佈有包含水不溶性聚合物及腸溶性聚合物之層以獲得SR/TPR微粒。

在另一實施例中，本發明係關於一種製備醫藥劑型之方法，其包含：將本文所述微粒與包含糖及/或糖醇與崩解劑之組合的迅速分散顆粒混合；及將所得混合物壓製成錠劑以提供ODT。在又一實施例中，該醫藥劑型可藉由用本文所述微粒填充硬質明膠膠囊來製備。

在一個實施例中，該方法包含如下步驟：

- a) 製備弱鹼性藥物粒子(平均粒徑為50-500 μm -具體而言為100-400 μm ，更具體而言為100-350 μm -之晶體、微粒、珠粒、或丸劑)並對塗敷有藥物層之珠粒施加保護性密封包膜以產生IR珠粒；
- b) 倘若必要，則自聚合物黏合劑溶液對該等IR珠粒施加鹼性緩衝劑層並對該緩衝劑層施加保護性密封包膜；

- c) 施加包含水不溶性聚合物或水不溶性聚合物與水溶性聚合物之組合的持續釋放包膜以使重量增加約3%至30%，產生SR粒子；及/或
- d) 對SR粒子或塗敷有鹼性緩衝劑層之粒子施加水不溶性聚合物與腸溶性聚合物(重量比率為約10:1至1:4)之組合以使重量增加約10%至60%(以經塗佈珠粒之重量計)，產生TPR粒子；
- e) 視情況對SR層或TPR層施加親水性聚合物層；及
- f) 將適量SR或TPR粒子與IR粒子一起或將不摻加IR粒子之適量SR或TPR粒子填充至硬質明膠膠囊中；或在與醫藥上可接受之賦形劑及一種或多種珠粒群體(例如，期望比率之IR珠粒、SR珠粒及/或TPR珠粒之組合)摻合後將其壓製成習用或在口中崩解之錠劑(ODT)。

可能使用Granurex藉由控制滾圓法製備塗敷有藥物層之丸劑並在該Granurex中產生塗覆於經密封塗佈之IR丸劑上的鹼性緩衝劑層且此後在流化床設備中施加控制釋放包膜以產生SR、ER或TPR珠粒。

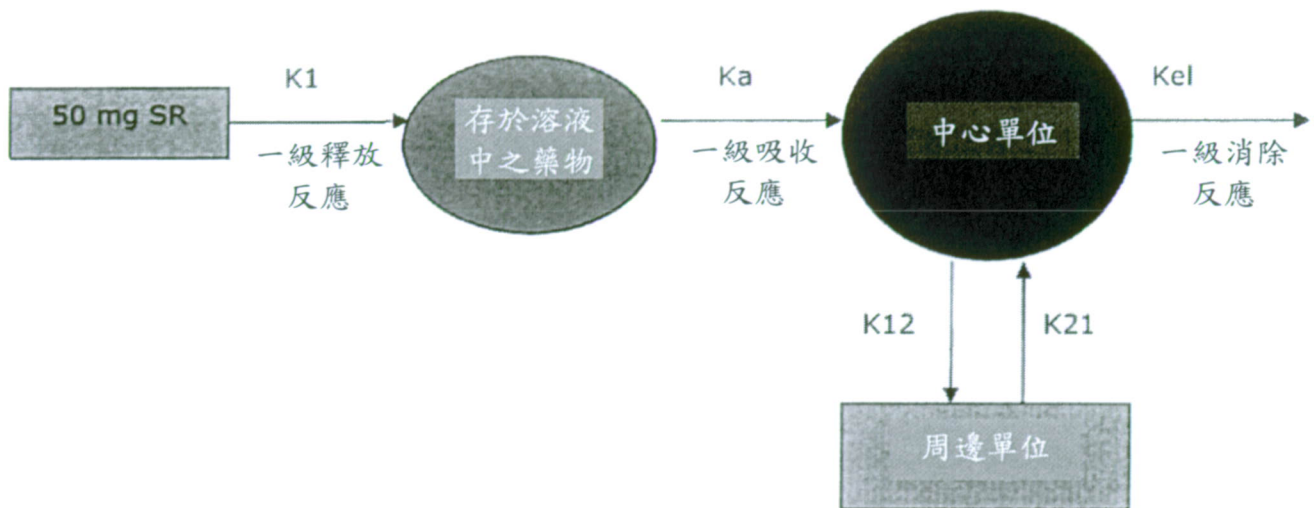
實例

實例1：

弱鹼性藥物之去卷積活體外藥物釋放特性：

可實施藥物動力學評估以確定可能容許使用每日一次或每日兩次弱鹼性藥物劑型之一系列理論活體外藥物釋放特性曲線。藉助在經口投與單一劑量後或在穩態時之人類血

漿濃度-時間數據及/或在靜脈注射(IV)後之特性曲線(倘若可獲得)，產生單一單位或雙單位藥物動力學(PK)模型(例如，雙單位模型示於下文示意圖中)。可將口服(PO)及IV數據同時擬合至PK模型。使用 WinNonlin 軟體進行PK參數評估並預測PO及/或IV數據，以產生適合模擬特性曲線之等式。藉助模仿該模擬(即，去卷積)活體外特性曲線或涵蓋目標特性曲線窗口之活體外藥物釋放特性曲線來研發調配物。隨後在PK研究中於成人健康受試者中測試該等調配物。



實例 2

2.A 含有弱鹼性藥物之IR珠粒：

將黏合劑聚合物緩慢地添加至溶劑系統(例如，水、丙酮、乙醇或其混合物)中以製備黏合劑溶液。將該弱鹼性藥物緩慢地添加至溶劑系統中直至溶解。隨後將該黏合劑溶液添加至藥物溶液中，繼而混合。另一選擇為，可依序添加該黏合劑及該藥物以便溶解。將(例如，60-80網目)糖球填裝至流化床塗佈設備，例如，Glatt GPCG 3(例如，配

備有7"底噴型 Wurster 7 13/16"管柱，「C」底部空氣分配板，覆蓋有200網目產物保留篩網)，隨後用黏合劑/藥物溶液噴塗之。經塗佈糖球隨後經乾燥以驅除殘留溶劑(包括濕份)且可經過篩(例如，經由35及80網目篩)以丟棄過大粒子及細粉。

2.B 無水磷酸二鈉(DPA)緩衝劑層塗敷：

在攪拌時向純淨水中添加無水磷酸二鈉直至溶解。將IR珠粒(例如，來自實例2.A)填裝至流化床塗佈設備，例如，Glatt GPCG 3(例如，配備有6"底噴型 Wurster 8"管柱13及「C」分配板，覆蓋有200網目產物保留篩及1.0 mm口徑噴嘴)中。對該等IR珠粒噴塗緩衝劑溶液。在視情況用溶劑沖洗塗佈有緩衝劑之珠粒後，施加約2重量%之密封包膜。經乾燥IR珠粒經過篩(例如，使用35及80網目篩)以丟棄過大粒子及細粉。

2.C 含有弱鹼性藥物之SR珠粒：

在流化床塗佈設備中對來自實例2.B之塗佈有緩衝劑之珠粒塗佈視情況塑化(例如，檸檬酸三乙酯，10% w/w乙基纖維素)之水不溶性聚合物(例如，乙基纖維素)之SR包膜。將溶於溶劑中之可壓縮塗佈溶液(例如，羥丙基纖維素，如Klucel® LF)噴塗於塗佈有緩衝劑之珠粒上以使重量增加約2重量%。所得SR珠粒可經乾燥以驅除殘留溶劑。

2.D 迅速分散之微粒：

按照於同在申請中之美國專利申請案第10/827,106號(在2005年10月20日作為美國專利公開申請案第U.S.

2005/0232988號公開；出於所有目的，該案件之內容以引用方式併入本文中)中所揭示程序來製備迅速分散之微粒。將平均粒徑為約20 μm 或更小之D-甘露醇(例如，Pearlitol 25，來自Roquette，法國)與8 kg交聯帕維酮(例如，交聚維酮XL-10，來自ISP)在高剪切造粒機(GMX 600，來自Vector)中摻和在一起並藉助純淨水造粒且使用來自Quadro之Comil進行濕研磨且在盤中乾燥以獲得小於約1%之乾燥失重(LOD)。經乾燥顆粒經過篩且研磨過大材料以產生平均粒徑在約175-300 μm 範圍內之迅速分散的微粒。

2.E 含有SR珠粒之控制釋放OPT：

將迅速分散之微粒(~1200 g)與弱鹼性藥物之SR珠粒(~850 g)及其他醫藥上可接受之成份(例如，矯味劑(~25 g)、甜味劑(例如，蔗糖素、~10 g)、額外交聚維酮(~125 g)、及微晶纖維素(例如，Avicel PH101, ~250 g))以約3:2之迅速分散微粒與SR珠粒之比率在雙筒V型摻和機中摻和一段足以獲得適合壓縮之均勻分佈摻合物的時間。使用配備有外部潤滑系統之生產規模壓錠機在下列條件下壓製包含50 mg弱鹼性藥物作為SR珠粒之ODT：-工具加工：15 mm圓形、平面、圓弧邊緣；壓力：16 kN；平均重量：1000 mg；平均硬度：46 N；及易碎性：0.28%。由此所產生最終ODT(50 mg劑量)會在口腔中迅速崩解，形成包含經塗佈珠粒之易於吞嚥的均勻懸浮液並提供適用於每日一次投藥方案之藥物釋放特性曲線。

實例 3

3.A 含有弱鹼性藥物之 IR 珠粒：

將黏合劑聚合物緩慢地添加至溶劑系統(例如，水、丙酮、乙醇或其混合物)中以製備黏合劑溶液。將弱鹼性藥物可樂定，苯基胺基咪唑啉衍生物緩慢地添加至黏合劑溶液中以在混合時溶解。將微晶纖維素球((例如，Cellets 100，來自 Glatt)填裝至流化床塗佈設備，例如，Glatt GPCG 3(例如，配備有 7"底噴型 Wurster 7 13/16"管柱，「C」底部空氣分配板，覆蓋有 200 網目產物保留篩子)中，隨後用黏合劑/藥物溶液噴塗之。該等 IR 珠粒隨後經乾燥以驅除殘留溶劑(包括濕份)且可經過篩(例如，經由 40 及 100 網目篩子)以丟棄過大粒子及細粉。

3.B 塗敷無水磷酸二鈉(DPA)緩衝劑層：

在攪拌時將無水磷酸二鈉添加至純淨水中直至溶解。將 IR 珠粒(例如，來自實例 3.A)填裝入流化床塗佈設備，例如，Glatt GPCG 3(例如，配備有 6"底噴型 Wurster 8"管柱 13 及「C」分配板，覆蓋有 200 網目產物保留篩子及 1.0 mm 口徑噴嘴)中。對該等 IR 珠粒噴塗緩衝劑溶液。在視情況用溶劑沖洗塗佈有緩衝劑之珠粒後，施加約 2 重量%之密封包膜。該等乾燥 IR 珠粒可經過篩(例如，使用 35 及 80 網目篩)以丟棄過大粒子及細粉。

3.C 塗敷 TPR 層：

在流化床塗佈設備中對來自實例 3.B 之塗佈有緩衝劑之珠粒塗佈 TPR 包膜以使重量增加 30%(以經塗佈珠粒之重量

計)，該TPR包膜包含以55/30/15比率溶於90/10丙酮/水中之乙基纖維素(Ethocel Premium 10 cps)、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素酯(HP-55)及TEC(檸檬酸三乙酯)。將溶於溶劑中之可壓縮塗佈溶液(例如，羥丙基纖維素，例如，Klucel® LF)噴塗於塗佈有緩衝劑之珠粒上以使重量增加約2重量%。所得SR珠粒可經乾燥以驅除殘留溶劑。

3.D 含有TPR珠粒之控制釋放OPT：

將來自實例2.D之迅速分散微粒與實例3.C之弱鹼性藥物之TPR珠粒及其他醫藥上可接受之成份(例如，矯味劑、甜味劑(例如，蔗糖素)、額外交聚維酮、及微晶纖維素(例如，Avicel PH101))以約3:2之迅速分散微粒與TPR珠粒之比率在雙筒V型摻和機中摻和一段足以獲得適合壓縮之均勻分佈摻合物的時間。使用配備有外部潤滑系統之生產規模壓錠機壓製包含50 mg弱鹼性藥物作為TPR珠粒之ODT：如此所產生最終ODT(50 mg劑量)在口腔中迅速崩解，產生包含經塗佈珠粒之易於吞嚥的均勻懸浮液並提供適用於每日一次投藥方案之預期藥物釋放特性曲線。

實例4

4.A 含有弱鹼性藥物之IR珠粒：

藉由首先添加聚合物黏合劑直至溶解繼而添加弱鹼性藥物來製備存於適當溶劑系統中之藥物層塗敷溶液。隨後將該溶液施加於Cellets 100(平均粒徑為100-200 μm 之微晶纖維素球)上。所得IR珠粒隨後經乾燥以驅除殘留溶劑(包括濕份)並經過篩(例如，經由40及100網目篩子)以丟棄過大

粒子及細粉。

4.B 氧化鎂緩衝劑層塗敷：

在攪拌時向存於基於乙醇之溶劑系統中的聚合物黏合劑溶液中添加微米級氧化鎂以提供均勻分散液。將IR珠粒(例如，來自實例4.A)填裝至流化床塗佈設備，例如，Glatt GPCG 3中，且將氧化鎂/聚合物黏合劑溶液噴塗於IR珠粒上。在視情況用溶劑沖洗塗佈有緩衝劑之珠粒後，施加約2重量%之密封包膜。經乾燥IR珠粒可經過篩以丟棄過大粒子及細粉。

4.C TPR層塗敷：

在流化床塗佈設備中對來自實例4.B之塗佈有緩衝劑之珠粒塗佈SR包膜以使重量增加10%(以經塗佈珠粒之重量計)，該SR包膜包含以90/10比率溶於95/5丙酮/水中之乙基纖維素(EC-10)與TEC。對該等SR塗佈型珠粒進一步塗佈包含EC-10、HP-55與TEC(比率為60/30/10)之TPR塗佈溶液，繼而用Klucel® LF施加可壓縮包膜以使重量增加約2重量%。所得TPR珠粒可經乾燥以驅除殘留溶劑。

4.D 遮味IR珠粒

藉由在Glatt GPCG 3中塗佈EC-10及Eudragit® E100、TEC及硬脂酸鎂來遮掩來自實例4.A之IR珠粒的味道從而使重量增加約15重量%。

4.E 含有IR及TPR珠粒之控制釋放OPT：

將來自實例2.D之迅速分散之微粒TPR珠粒與來自實例4.D之弱鹼性藥物的經遮味IR珠粒以2:1之比率與其他醫藥

上可接受之成份(例如，矯味劑、甜味劑(例如，蔗糖素)、額外交聚維酮、及微晶纖維素(例如，Avicel PH101))摻和在一起。將TPR及經遮味IR珠粒與迅速分散顆粒以約3:2之迅速分散微粒與經塗佈珠粒之比率在雙筒V型摻和機中組合一段足以獲得適合壓縮之均勻分佈摻合物的時間。使用配備有外部潤滑系統之生產規模壓錠機來壓製包含50 mg弱鹼性藥物作為IR/TPR珠粒之ODT：如此所產生最終ODT(50 mg劑量)在口腔中迅速崩解，產生包含經塗佈珠粒之易於吞嚥的均勻懸浮液並提供適用於每日一次投藥方案之預期藥物釋放特性曲線。

實例 5

5.A 含有丙哌維林(Propiverine)HCl之IR珠粒

邊攪拌邊將丙哌維林HCl(308 g)緩慢地添加至純淨水(2054.7 g)中直至溶解。將Cellets 100(900 g)填裝至經預熱之Glatt 3中並以4 mL/min(逐步提高至12 mL/min)速率噴塗藥物溶液且入氣體積為8 CFM，產物溫度為 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在用40 g水沖洗噴塗系統後，隨後施加2% Opadry Clear(6%固體存於水中)密封包膜且所得IR珠粒經乾燥以驅除殘留溶劑(包括濕份)並經過篩(例如，經由40網目及100網目篩子)以丟棄過大粒子及細粉。

5.B 磷酸氫二鈉緩衝劑層塗敷：

在攪拌時將磷酸氫二鈉(113.9 g)緩慢地添加至聚合物黏合劑，帕維酮(2.3 g)水性溶液(2278 g水)中以便溶解。將IR珠粒(例如，來自實例5.A；1000 g)填裝至經預熱之Glatt

GPCG 3中並按照在實例3.B中所揭示將緩衝劑溶液噴塗於IR珠粒上。在視情況用40 g水沖洗噴塗系統後，施加Opadry Clear之約2重量%密封包膜。經乾燥IR珠粒可經過篩以丟棄過大粒子及細粉。

5.C 丙哌維林SR珠粒(30%包膜)

在經預熱之流化床塗佈設備中對來自實例5.B之塗佈有緩衝劑之珠粒(900 g)塗佈SR包膜以使重量增加30%(以經塗佈珠粒之重量計)，該SR包膜包含以90/10比率溶於丙酮(3375 g)/水(596 g)中之乙基纖維素(357.4 g)及TEC(39.7)。對該等SR塗佈型珠粒進一步塗佈Klucel® LF(26.5 g)之可壓縮包膜以使重量增加約2重量%。所得SR珠粒經乾燥以驅除殘留溶劑。藉由兩階段溶解方法(USP設備2(漿，在50 RPM下，溶解介質：前2小時，700 mL 0.1 N HCl且此後在藉由添加200 mL緩衝劑改性劑所達成pH 6.8下，在37°C下))測試包膜重量為20%、25%及30%之SR珠粒的溶解。溶解數據示於下表2中。自該表可見，需要顯著地降低包膜含量。

表2：丙哌維林HCl SR珠粒之活體外藥物釋放特性曲線

| 時間(小時) | 藥物釋放(%) | | |
|--------|---------|-------|-------|
| | 20%包膜 | 25%包膜 | 30%包膜 |
| 1.0 | 0.91 | 1.65 | 3.71 |
| 2.0 | 3.08 | 5.09 | 9.92 |
| 4.0 | 4.26 | 7.74 | 15.8 |
| 8.0 | 7.29 | 12.8 | 26.1 |
| 12.0 | 9.49 | 16.4 | 32.1 |
| 16.0 | 11.2 | 19.2 | 35.8 |
| 24.0 | 13.6 | 22.7 | 40.5 |

實例 6

6.A 含有丙哌維林HCl之IR珠粒

邊攪拌邊將丙哌維林HCl(256.5 g)緩慢地添加至50/50丙酮/水(各自為855 g)中直至溶解且隨後添加硬脂醯基富馬酸鈉(PRUUV; 28.5 g)同時劇烈攪拌以便均勻分散。將45-60網目糖球(972 g)填裝至經預熱之Glatt 3中且以4 mL/min(逐步提高至8 mL/min)速率噴塗藥物溶液(在噴塗期間連續地攪拌)且入氣體積為10 CFM, 產物溫度為 $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在用40 g丙酮沖洗噴塗系統後, 隨後施加2% Opadry Clear(6%固體存於水中)密封包膜且所得IR珠粒經乾燥以驅除殘留溶劑(包括濕份)並經過篩(例如, 經由40網目及80網目篩子)以丟棄過大粒子及細粉。

6.B 磷酸氫二鈉緩衝劑層塗敷:

按照在實例5.B中所揭示程序在經預熱之Glatt GPCG 3中對IR珠粒(例如, 來自實例5.A; 1000 g)塗敷磷酸氫二鈉(113.9 g)層。在視情況用40 g丙酮沖洗噴塗系統後, 施加約2重量%之Opadry Clear密封包膜。經乾燥IR珠粒可經過篩以丟棄過大粒子及細粉。

6.C 丙哌維林SR珠粒(10%包膜)

在經預熱之流化床塗佈設備中對來自實例6.B之塗佈有緩衝劑之珠粒(850 g)塗佈SR包膜以使重量增加10%(以經塗佈珠粒之重量計), 該SR包膜包含以90/10比率溶於丙酮(821 g)/水(145 g)中之乙基纖維素(86.9 g)與TEC(9.7 g)。對SR塗佈型珠粒進一步塗佈Klucel® LF(19.3 g)之可壓縮包膜以使重量增加約2重量%。所得SR珠粒經乾燥以驅除

殘留溶劑。

6.D 丙哌維林HCl ODT CR

將來自實2.D之迅速分散微粒(43.68份)、來自實例6.C之丙哌維林HCl SR珠粒(34.97份)、及預摻合物(將微晶纖維素(Ceolus KG 802+Avicel PH101, 各自為7.5份)、交聚維酮(5份)、蔗糖素(0.35份)、薄荷矯味劑(1.0份)摻和在一起並經過40網目篩子以獲得均勻摻合物)在V型摻和機中按照在實例4.E中所揭示摻和在一起。使用配備有外部潤滑系統之生產規模壓錠機壓製包含50 mg丙哌維林HCl作為SR珠粒之ODT錠劑：如此所產生最終ODT(50 mg劑量)在口腔中迅速崩解，產生包含經塗佈珠粒之易於吞嚥的均勻懸浮液且當按照USP方法<701>測試時崩解時間為小於30秒。

實例7

7.A 藉由控制滾圓法製造丙哌維林HCl丸劑

將帕維酮(PVP K-30; 111.1 g)及丙哌維林HCl(粒度分佈-D(0.1): 2.6 μm ; D(0.5): 10.38 μm ; D(0.9): 42.52 μm ; 1000 g)摻和在一起並填裝至來自Vector公司(Iowa, USA)之Granurex GX-35的產物鉢中。將純淨水以控制速率噴塗至旋轉材料床中。在形成丸劑期間之優化參數-工藝空氣溫度：~19-20°C；產物溫度：16 \pm 2°C；轉子速度：425 RPM；外部空氣供應：150 L/min；噴塗速率：15 RPM(~8 mL/min)；橫跨狹縫之壓力降：1.3-11 mm水；且在乾燥丸劑期間之優化參數-工藝空氣體積：30 CFM；工藝空氣溫度：~60°C；產物溫度：35°C(至停止乾燥)；轉

子速度：180 RPM；狹縫空氣體積：10 CFM；加工時間：40 min。如此所製備丸劑之約65%粒子係在40-80網目粒徑範圍內。

7.B 經遮味丙哌維林HCl IR丸劑

用溶於丙酮/水(7.5%固體)中之Klucel LF(30 g)對來自實例7.A之丸劑(970 g)實施密封塗佈以使重量增加3%。向85/15丙酮/水(10%固體)中緩慢地添加乙基纖維素(EC-10, Ethocel Premium 10, 來自Dow Chemicals; 159.1 g)同時以恆定速率攪拌直至溶解。緩慢地添加檸檬酸三乙酯(TEC; 15.9 g)直至溶解。在Glatt GPCG 3中藉由噴塗上述溶液來對此等IR丸劑進行遮味，重量增加20%。

7.C 藉由粉末層塗敷來對丙哌維林丸劑塗敷氧化鎂層：

邊攪拌邊向純淨水(5%固體)中緩慢地添加帕維酮(11.9 g)以便溶解。將來自實例7.A之丙哌維林丸劑(2000 g)或來自實例7.B之經密封塗佈之丙哌維林丸劑(2000 g)填裝至Vector公司(Iowa, USA)之Granurex GX-35的產物鉢中。將帕維酮溶液以控制速率噴塗於旋轉材料床中同時將該粉末(229.3 g氧化鎂)以控制速率噴塗於具有粉末層(K-Tron)之單元上。在粉末層塗敷期間之優化參數-產物溫度：22-25°C；轉子速度：300 RPM；外部空氣供應：150-320 L/min及溫度：100°C；橫跨狹縫之壓力降：1-2 mm水；溶液噴塗速率：3-5 mL/min(噴嘴空氣：20 PSI)；及粉末噴塗速率：5 g/min(氣壓：12.5 PSI)。在工藝空氣體積為70 CFM時藉由噴塗相同的黏合劑溶液或Opadry Clear溶液(5%

固體)來對丸劑塗佈密封包膜並將經密封塗佈之塗敷有緩衝劑層之丸劑在該單元中乾燥約5分鐘以減少濕份含量。

將經研磨或微米級藥物物質與諸如膠質二氧化矽或硬脂酸鎂等助流劑摻和在一起。至多10%黏合劑可與該藥物粉末部分摻和且部分溶於噴塗流體中。在規定溶劑之Granurex單元中使用溶劑(例如,丙酮、乙醇或混合物)。亦可使用諸如Klucel LF, 羥丙甲纖維素等替代黏合劑。可藉助Opadry Clear或Klucel LF在Granurex本身或在流化床塗佈機中按照在上文實例6.B中所揭示對滾圓丸劑施加保護性密封包膜。

7.D 丙哌維林HCl CR丸劑(25% TPR/10% SR包膜)

按照在實例2.C中所揭示,在經預熱之流化床塗佈機GPCG 3中對來自實例7.B之經緩衝劑塗佈丙哌維林丸劑(900 g)塗佈包含經檸檬酸三乙酯(14.3 g)塑化之乙基纖維素(Ethocel Premium 10 cps; 128.6 g)的SR包膜(10重量%)並進一步塗佈TPR包膜以使重量增加25%(以經塗佈丸劑之重量計),該TPR包膜包含以60/30/10比率溶於85/15丙酮/水中之乙基纖維素(214.3 g)、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素酯(HP-55; 107.2 g)及TEC(檸檬酸三乙酯, 35.7 g)。將Klucel® LF之可壓縮塗佈溶液(7.5%固體)噴塗於TPR塗佈型丸劑上以使重量增加約2重量%。將所得CR丸劑在該單元中乾燥5 min以驅除殘留溶劑。

7.E 丙哌維林HCl OPT CR, 200 mg

將來自實例2.D之迅速分散微粒(57.2份)、來自實例6.D

之CR丸劑(15.6份)及來自實例6.B之經遮味IR丸劑(12.8份)與包含其他醫藥上可接受之成份(例如,矯味劑(1份)、甜味劑(例如,蔗糖素;0.35份)、額外交聚維酮(5份)、及微晶纖維素(例如,Avicel PH101;10份))的預摻合物摻和在一起並使用配備有外部潤滑系統之生產規模壓錠機壓製成200 mg ODT CR錠劑(重約1250 mg):如此產生之最終ODT(100 mg劑量)可在口腔中迅速地崩解,產生包含經塗佈珠粒之易於吞嚥的均勻懸浮液並提供適用於每日一次投藥方案之預期藥物釋放特性曲線。

熟習此項技術者會認識到上述程序及組合物可經適度地改良以提供適當劑量之弱鹼性藥物。

【圖式簡單說明】

圖1繪示經鹼性緩衝劑塗佈之IR珠粒(上方圖)與包含經鹼性緩衝劑塗佈之IR珠粒之SR或TPR珠粒(下方圖)的橫截面,該IR珠粒包含本發明特殊實施例之弱鹼性藥物。在圖1(上方圖)中,經鹼性緩衝劑塗佈之IR珠粒10包含塗覆於保護性密封劑層14上之鹼性緩衝劑層12,保護性密封劑層14塗覆於弱鹼性藥物層16上,弱鹼性藥物層16塗覆於惰性核18上,惰性核18包含糖、乳糖球、微晶纖維素、甘露醇-微晶纖維素、或二氧化矽。在該圖(下方示意圖)中,SR或TPR珠粒20包含塗覆於控制釋放包膜(SR或TPR層)24上之可壓縮包膜層26,控制釋放包膜(SR或TPR層)24塗覆於密封劑層22上,密封劑層22塗覆於經鹼性緩衝劑塗佈之IR珠粒10上。

【主要元件符號說明】

| | |
|----|-----------------|
| 10 | IR珠粒 |
| 12 | 鹼性緩衝劑層 |
| 14 | 保護性密封劑層 |
| 16 | 弱鹼性藥物層 |
| 18 | 惰性核 |
| 20 | SR或TPR珠粒 |
| 22 | 密封劑層 |
| 24 | 控制釋放包膜(SR或TPR層) |
| 26 | 可壓縮包膜層 |

104年10月
年 月 日
104.10.8 修正
補充

七、申請專利範圍：

1. 一種包含複數個控制釋放粒子之醫藥組合物，其中該等粒子的至少一個群體包含：

(a) 包含弱鹼性藥物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、及/或酯之核；

(b) 塗覆於該核上之鹼性緩衝劑層，其包含鹼性緩衝劑；及

(c) 塗覆於該鹼性緩衝劑層上之控制釋放包膜，其中該控制釋放包膜包含水不溶性聚合物；

其中該弱鹼性藥物係選自由下述組成之群：含有氮部分之苯丁酮衍生物、苯基胺基咪唑啉、二羥基苯基異丙基胺基乙烷、苯氧基丁基胺基丙醇、苯氧基胺基丙烷、胺基乙基噁唑并氮呋、丙哌維林(propiverine)、其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、多晶形物、酯、及其混合物；

其中該鹼性緩衝劑係選自由下述組成之群：氫氧化鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、乙酸鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀、乙酸鉀、碳酸鉀、碳酸氫鉀、磷酸鎂、乙酸鎂、矽酸鈣、複合的偏矽酸鎂鋁、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂、矽酸鈉、及其混合物；及

其中該水不溶性聚合物係選自由下述組成之群：乙基纖維素、乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、聚乙酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、及其混合

物。

2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該弱鹼性藥物含有至少一個氮且pKa為約5至約14，在室溫水性溶液中於約pH 1.2-6.8下之溶解度為至少約200 mg/mL且在室溫水性溶液中於pH高於約6.8時之溶解度為小於約10 mg/mL。
3. 如請求項1之醫藥組合物，其中該弱鹼性藥物係選自由下述組成之群：鎮痛劑、抗痙攣藥、抗膽鹼激導性劑、抗糖尿病藥劑、抗感染劑、抗新生贅瘤劑、抗帕金森症藥劑、抗風濕藥劑、心血管藥劑、中樞神經系統興奮劑、多巴胺受體激動劑、鎮吐劑、胃腸道藥劑、精神治療劑、類鴉片激動劑、類鴉片拮抗劑、抗癲癇藥物、組胺H₂拮抗劑、抗哮喘藥劑、及骨骼肌鬆弛劑。
4. 如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含至少一個包含親水性聚合物之密封劑層。
5. 如請求項4之醫藥組合物，其中該至少一個密封劑層將該弱鹼性藥物與該鹼性緩衝劑層分開。
6. 如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含塗覆於該控制釋放包膜上之可壓縮包膜。
7. 如請求項6之醫藥組合物，其中該可壓縮包膜包含選自由羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚(乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯啉酮)、聚乙酸乙烯酯、及乙基纖維素組成之群之聚合物。
8. 如請求項1之醫藥組合物，其中該水不溶性聚合物包含乙基纖維素。

9. 如請求項1之醫藥組合物，其中該控制釋放包膜進一步包含增塑劑。
10. 如請求項9之醫藥組合物，其中該增塑劑係選自由下述組成之群：三醋精、檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、乙醯檸檬酸三正丁基酯、鄰苯二甲酸二乙酯、蓖麻油、癸二酸二丁酯、單乙醯化甘油酯、二乙醯化甘油酯、及其混合物。
11. 如請求項9之醫藥組合物，其中該增塑劑不含鄰苯二甲酸酯。
12. 如請求項4之醫藥組合物，其中該親水性聚合物係選自由下述組成之群：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、低黏度乙基纖維素、及羥丙基纖維素/乙基纖維素混合物。
13. 如請求項1之醫藥組合物，其中該鹼性緩衝劑與該弱鹼性藥物之比率係介於約5:1至約1:5之間。
14. 如請求項1之醫藥組合物，其中該控制釋放包膜進一步包含水溶性聚合物。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其中該水溶性聚合物係選自由帕維酮(povidone)、聚乙二醇、羥丙基甲基纖維素、及羥丙基纖維素組成之群。
16. 如請求項14之醫藥組合物，其中該水不溶性聚合物與該水溶性聚合物之比率係介於約95:5至約50:50之間。
17. 如請求項1之醫藥組合物，其中該控制釋放層進一步包含腸溶性聚合物。

18. 如請求項17之醫藥組合物，其中該腸溶性聚合物係選自由下述組成之群：鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯、對pH敏感的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、蟲膠、及其混合物。
19. 如請求項17之醫藥組合物，其中該水不溶性聚合物與該腸溶性聚合物之比率係介於約9:1至約1:3之間。
20. 如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含塗覆於該控制釋放包膜上之延時外包膜。
21. 如請求項20之醫藥組合物，其中該延時外包膜包含水不溶性聚合物與腸溶性聚合物之組合，該水不溶性聚合物與該腸溶性聚合物之比率可介於約9:1至約1:3之間。
22. 如請求項21之醫藥組合物，其中該水不溶性聚合物係選自由下述組成之群：乙基纖維素、乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、聚乙酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、及其混合物且該腸溶性聚合物係選自由下述組成之群：鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯、對pH敏感的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、蟲膠、及其混合物。
23. 如請求項21之醫藥組合物，其中該水不溶性聚合物係乙基纖維素且該腸溶性聚合物係鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素。
24. 如請求項1之醫藥組合物，其中該核包含塗佈有包含該

弱鹼性藥物之藥物層的情性珠粒。

25. 如請求項24之醫藥組合物，其中該情性珠粒包含糖、微晶纖維素、甘露醇-微晶纖維素、或二氧化矽。
26. 如請求項1之醫藥組合物，其中該核之平均粒徑不大於約400 μm 。
27. 如請求項24之醫藥組合物，其中該藥物層進一步包含聚合物黏合劑。
28. 如請求項27之醫藥組合物，其中該聚合物黏合劑係選自由下述組成之群：羥丙基纖維素、帕維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧基烷基纖維素、聚氧化乙烯、澱粉、及多醣。
29. 如請求項27之醫藥組合物，其中該藥物與該聚合物黏合劑之比率係介於約85:15至約100:0之間。
30. 如請求項1之醫藥組合物，其中該鹼性緩衝劑層進一步包含聚合物黏合劑。
31. 如請求項30之醫藥組合物，其中該聚合物黏合劑係選自由下述組成之群：羥丙基纖維素、帕維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧基烷基纖維素、聚氧化乙烯、澱粉、及多醣。
32. 如請求項1之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含迅速崩解的顆粒，該等顆粒包含糖及/或糖醇與崩解劑之組合。
33. 如請求項32之醫藥組合物，其中：

該崩解劑係選自由下述組成之群：交聚維酮、乙醇酸

澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、及低取代之羥丙基纖維素；

該糖及/或糖醇係選自由蔗糖素、乳糖、蔗糖、麥芽糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、麥芽糖醇、及其混合物組成之群；且

該崩解劑與該糖及/或糖醇之比率可介於約10:90至約1:99之間。

34. 如請求項32之醫藥組合物，其中該崩解劑及該糖醇及/或該糖各自為平均粒徑約30 μm 或更小之微粒形式。
35. 如請求項32之醫藥組合物，其中該等控制釋放粒子與該等迅速崩解的顆粒之比率係介於約1:6至約1:2之間。
36. 一種醫藥劑型，其包含如請求項1之組合物。
37. 一種醫藥劑型，其包含如請求項14之組合物。
38. 一種醫藥劑型，其包含如請求項17之組合物。
39. 一種醫藥劑型，其包含如請求項20之組合物。
40. 如請求項36之醫藥劑型，其中該劑型係膠囊。
41. 如請求項36之醫藥劑型，其係呈錠劑形式。
42. 如請求項32之醫藥劑型，其中該劑型係在口中崩解之錠劑。
43. 如請求項42之醫藥劑型，其中該在口中崩解之錠劑在與口腔中唾液或與模擬唾液接觸後於約30秒內基本上崩解。
44. 如請求項36之醫藥劑型，其進一步包含立即釋放粒子，該等立即釋放粒子包含含有該弱鹼性藥物之核。

45. 如請求項44之醫藥劑型，其中該等立即釋放粒子與該等控制釋放粒子之比率係介於約0:100至約50:50之間。
46. 如請求項44之醫藥劑型，其中當在USP設備1(籃式，在100 rpm下)或設備2(槳式，在50 rpm下)中在900 mL 0.1 N HCl中於37°C下測試溶解時，該等立即釋放粒子在15分鐘內釋放該立即釋放粒子內所含藥物之至少約85%。
47. 如請求項37之醫藥劑型，其進一步包含：立即釋放粒子，其中每一立即釋放粒子包含含有該弱鹼性藥物之核。
48. 如請求項47之醫藥劑型，其中當在USP設備1(籃式，在100 rpm下)或設備2(槳式，在50 rpm下)中在900 mL 0.1 N HCl中於37°C下測試溶解時該等立即釋放粒子在15分鐘內釋放該立即釋放粒子內所含藥物之至少約85%。
49. 如請求項47之醫藥劑型，其中該等立即釋放粒子與該等控制釋放粒子之比率係介於約0:100至約50:50之間。
50. 如請求項38之醫藥劑型，其進一步包含：立即釋放粒子，其中每一立即釋放粒子包含含有該弱鹼性藥物之核。
51. 如請求項50之醫藥劑型，其中該等立即釋放粒子與該等控制釋放粒子之比率係介於約0:100至約50:50之間。
52. 如請求項50之醫藥劑型，其中當在USP設備1(籃式，在100 rpm下)或設備2(槳式，在50 rpm下)中在900 mL 0.1 N HCl中於37°C下測試溶解時，該等立即釋放粒子在15分鐘內釋放其中所含弱鹼性藥物之至少約85%。

53. 如請求項36之醫藥劑型，其進一步包含：

第二控制釋放粒子群體，其中該第二控制釋放粒子群體之每一控制釋放粒子包含：

(a) 包含該弱鹼性藥物之第二核；

(b) 塗覆於該第二核上之第二鹼性緩衝劑層，包含鹼性緩衝劑；及

(c) 塗覆於該第二鹼性緩衝劑層上之第二控制釋放包膜，其中該第二控制釋放包膜包含水不溶性聚合物與腸溶性聚合物。

54. 如請求項37之醫藥劑型，其進一步包含：

第二控制釋放粒子群體，其中該第二群體之每一粒子包含：

(a) 包含該弱鹼性藥物之第二核；塗覆於該第二核上之第二鹼性緩衝劑層，包含鹼性緩衝劑；

(b) 塗覆於該第二鹼性緩衝劑層上之第二控制釋放包膜，其中該第二控制釋放包膜包含水不溶性聚合物及視情況包含水溶性或腸溶性聚合物。

55. 如請求項54之醫藥劑型，其中該第一及第二控制釋放粒子群體之控制釋放包膜各自包含水不溶性聚合物及腸溶性聚合物，且其中該兩個控制釋放粒子群體具有不同的延時。

56. 一種製備包含複數個控制釋放粒子之醫藥組合物之方法，其包含：

(a) 製備包含弱鹼性藥物之核；

(b) 對步驟(a)之含有藥物之核塗佈包含鹼性緩衝劑之層；及

(c) 對步驟(b)之該塗覆有鹼性緩衝劑層之核塗佈包含水不溶性聚合物之控制釋放層；

其中該弱鹼性藥物係選自由下述組成之群：含有氮部分之苯丁酮衍生物、苯基胺基咪唑啉、二羥基苯基異丙基胺基乙烷、苯氧基丁基胺基丙醇、苯氧基胺基丙烷、胺基乙基噁唑并氮呋、丙哌維林(propiverine)、其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、多晶形物、酯、及其混合物；

其中該鹼性緩衝劑係選自由下述組成之群：氫氧化鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、乙酸鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀、乙酸鉀、碳酸鉀、碳酸氫鉀、磷酸鎂、乙酸鎂、矽酸鈣、複合的偏矽酸鎂鋁、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂、矽酸鈉、及其混合物；及

其中該水不溶性聚合物係選自由下述組成之群：乙基纖維素、乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、聚乙酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、及其混合物。

57. 如請求項56之方法，其中步驟(a)進一步包含施加包含親水性聚合物之密封劑層。

58. 如請求項56之方法，其中該步驟(a)包含在惰性珠粒上塗覆包含該弱鹼性藥物及視情況包含聚合物黏合劑之溶液

層。

59. 如請求項56之方法，其中該步驟(c)進一步包含水溶性聚合物或腸溶性聚合物。
60. 如請求項56之方法，其進一步包含對該等微粒塗佈包含水不溶性聚合物及視情況包含水溶性聚合物或腸溶性聚合物之第二控制釋放層。
61. 如請求項56之方法，其進一步包含：
- (d) 將該等粒子與包含糖及/或糖醇與崩解劑之組合的迅速分散顆粒混合，藉此形成壓縮摻合物；及
 - (e) 將該壓縮摻合物壓製成在口中崩解之錠劑。
62. 如請求項56之方法，其進一步包含：
- (d) 將該等粒子與立即釋放粒子(其包含含有該弱鹼性藥物之核)及迅速分散之顆粒(其包含糖及/或糖醇與崩解劑之組合)混合，藉此形成壓縮摻合物；及
 - (e) 將該壓縮摻合物壓製成在口中崩解之錠劑，其中該等立即釋放粒子及該等控制釋放粒子具有不同的釋放速率。
63. 如請求項56之方法，其進一步包含：
- (d) 將該等粒子與立即釋放粒子(其包含含有該弱鹼性藥物之核)及迅速分散之顆粒(其包含糖及/或糖醇與崩解劑之組合)混合，藉此形成壓縮摻合物；及
 - (e) 將該壓縮摻合物壓製成在口中崩解之錠劑，其中步驟(c)之該控制釋放層進一步包含腸溶性聚合物，且其中該等立即釋放粒子及該等控制釋放粒子具有不同

的延時。

64. 一種製備醫藥劑型之方法，其包含將如請求項1之微粒填充至膠囊中。
65. 一種如請求項1之組合物用於製備治療由弱鹼性藥物治療之疾病或醫學病況之藥物的用途。
66. 如請求項65之用途，其中該弱鹼性藥物係選自於鎮痛劑、抗痙攣藥、抗糖尿病藥劑、抗感染劑、抗新生贅瘤劑、抗帕金森症藥劑、抗風濕藥劑、心血管藥劑、中樞神經系統(CNS)興奮劑、多巴胺受體激動劑、鎮吐劑、胃腸道藥劑、精神治療劑、類鴉片激動劑、類鴉片拮抗劑、抗癲癇藥物、組胺H₂拮抗劑、抗哮喘藥劑及骨骼肌鬆弛劑。

八、圖式：

塗佈有緩衝劑之 IR 珠粒及 SR 或 TPR 珠粒之示

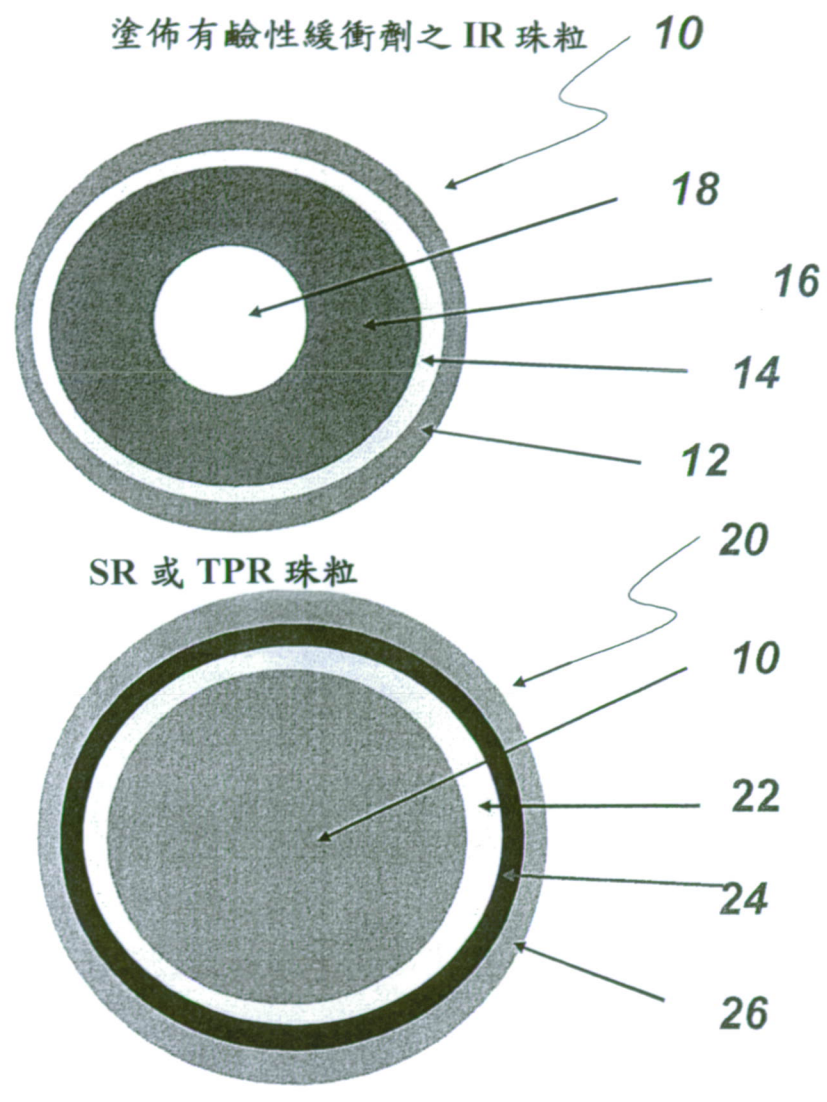


圖 1