

修正
本 86 年 4 月 12 日
補充

公告本

申請日期	83.11.15
案 號	83110556
類 別	A61K 9/22 Int. Cl ⁶

A4
C4

314469

(以上各欄由本局填註)

發明型 專利說明書

一、發明 名稱	中 文	甲氧乙心安的控制持續釋放之 口服固體製劑及其製法
	英 文	A SUSTAINED RELEASE ORAL SOLID DOSAGE FORM FOR METOPROLOL AND A METHOD FOR PREPARING THE SAME
二、發明 創作人	姓 名	1. 阿南德 R. 貝屈渥爾 2. 約翰 N. 史丹尼佛斯
	國 籍	1. 美 國 2. 英 國
	住、居所	1. 美國. 紐約州 12590 威平格瀑布, 肯德爾路 5 號 2. 英國 BA2 2AT, 貝斯, 布盧母費德路 170 號, 高樹村
三、申請人	姓 名 (名稱)	愛得華孟戴爾公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國. 紐約州 12563, 派特森 22 路 2981 號
	代 表 人 姓 名	弗. 維多. 達雷

裝 訂 線

314469

(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：1993.11.12 案號：08/151,272' 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 ()

發明背景

釋控產物的優點在藥學領域係習知的，其包括維持所希望的血液中藥物水平達一段相當長的時間，並同時藉著為了達到相同目的而減少服用次數而提高病患的配合意願。這些優點在使用多種方法之下已被達成。

例如，據記載不同的水凝膠(hydrogel)已被用於釋控藥物，其中部份為合成，但是絕大多數為半合成或者為來自大自然。有些則包含合成和半合成物質。然而，有些系統需要特別的方法和製造設備，除此之外，這些系統很容易進行不同的藥物釋放。

口服釋控輸送系統在理想情況下應可被修改，使釋放速率和範圍能夠配合生理和病歷的需求。

雖然許多控制和維持釋放配方係為習知，通常不可能很快的預測是否一特殊的維持釋放配方能夠提供特殊藥物所需要的維持釋放，一般已發現必須進行相當龐大的實驗才能獲得攝食之後具備所需要的釋放速率的該藥物的維持釋放配方。

先前技藝中有許多關於釋控甲氧乙心安配方，例如美國專利第5,169,638敘述具浮力的釋控藥學配方，其係為充填粉末的膠囊，其中基本特性的活性成份表現與pH無關的釋控。粉末包括活性劑，其可能為甲氧乙心安，聚糖醛酸的水溶性鹽，與pH無關的水膠體膠化劑(例如羥基丙基甲基纖維素，甲基纖維素或羥基丙基纖維素)和結合劑

五、發明說明 (>)

。此配方不含鈣離子和產生二氧化碳的物質，據稱可浮起胃汁，以致可在胃內停留延長的時間。

美國專利第4,792,452號敘述釋控藥學組成物，據稱可提供基本藥物如甲氧乙心安之與pH無關的釋放。此配方包括與pH相關的聚合物，其為一藻朊酸鹽，與pH無關的水膠體膠化劑和結合劑。藻朊酸鹽較佳為藻朊酸鈉或藻朊酸鉀。藻朊酸鹽對水膠體膠化劑的重量比界於0.1:1到10:1之間，此配方不含鈣離子及產生二氧化碳的物質。

美國專利第4,957,745號也敘述釋控甲氧乙心安。此製備物包括多數的珠狀物，其包括塗佈聚合膜的甲氧乙心安，該膜包括乙基纖維素和／或羥基丙基甲基纖維素。

美國專利第4,871,549敘述一種時間控爆系統，其包括甲氧乙心安，澎潤劑如低度取代的羥基丙基纖維素，澱粉乙醇酸鈉或羧基甲基纖維素鈉，其塗佈非水溶性塗佈物質，因此藥物釋放是在一段明確時間之後使膜爆破而造成的。

美國專利第5,081,154號係針對甲氧乙心安琥珀酸鹽，其係為塗佈pH超過5.5會溶解的陰離子聚合物和被非水溶性季銨取代的丙烯酸聚合物的口服組成物。

先前所述，雜分散多糖賦形劑系統和釋控口服固體試劑形式被敘述於吾人的美國專利中，如4,994,276, 5,128,143和5,135,757，所有專利一併為本發明的參考資

五、發明說明(3)

料。這些系統為 Edward Mendell Co., Inc., N.Y. 的商品，商標名為 TIMERx®，也就是本發明的受讓人。

發明目的和概要

本發明的目的是提供口服固體維持釋放配方，當配方暴露在使用環境下（例如胃腸道），在至少 24 小時期間會釋放甲氧乙心安。

本發明的另一目的是提供製備維持釋放甲氧乙心安配方的方法，該配方投與病患的頻率為每天一次，或者依所要的較長期間。

上述目的和其它目的均可藉本發明而達成，其係部份關於一釋放配方，該配方包括一有效治療數量的甲氧乙心安和維持釋放賦形劑，該賦形劑包括雜多糖膠和暴露環境流體時會使該雜多糖膠交聯的均多糖膠；一選自如單糖，雙糖和多煙醇或其混合物的惰性稀釋劑；和一有效數量的藥學上可接受水溶性陽離子交聯劑，當劑量形式暴露環境流體中時提供至少 24 小時的藥物維持釋放。

在本發明某較佳具體實施例中，膠的數量係占最終產物重量約 30%，到約 60%，更佳約 35% 到約 50%。藥物對膠的比例可為，例如從約 1:1 到約 1:5。更佳者，藥物對膠的比例約從 1:1.5 到約 1:4。

在某較佳具體實施例中，維持釋放的賦形劑更包括疏水性物質，其數量可有效的減緩膠之水合作用而不會破壞配方暴露在使用環境的流體時之雜分散多糖所形成親水性

五、發明說明(4)

母質(matrix)。

本發明的配方係被製備成為藥學上可接受之口服固體劑量形式，例如為錠劑。

本發明亦關於一種提供甲氧乙心安之維持釋放配方的方法，該方法包括製備維持釋放的賦形劑，其係藉著(1)以所要比例乾燥摻混雜多糖膠，暴露在環境流體時會使該雜多糖膠交聯的均多糖膠以及一藥學上可接受惰性稀釋劑；(2)濕潤粒化該混合物；(3)使所形成的粒化物乾燥；和(4)碾磨該乾燥的粒化物，以得到具備所要粒徑的維持釋放賦形劑。之後，維持釋放賦形劑經(5)與甲氧乙心安或其藥學上可接受鹽進行濕潤粒化，和(6)使所形成的粒化物乾燥。接著，(7)添加任何惰性賦形劑(例如潤滑劑)，然後將所得到的混合物例如(8)壓成錠劑。

在某較佳具體實施例中，維持釋放賦形劑和具體實施例的混合物與數量足以可減緩膠之水合作用而不會造成破壞的疏水性物質溶液進行粒化用。然後，添加任何惰性的賦形劑(例如潤滑劑)，然後將所形成的混合物例如壓成錠劑。

本發明更關於一種維持釋放口服固體劑量形式以吸收胃腸道中有效治療的活性藥劑，其包括一有效數量的甲氧乙心安；一維持釋放賦形劑，該賦形劑包括一膠化劑，膠化劑包括雜多糖膠和暴露在環境流體時會使該雜多糖膠交

五、發明說明(5)

聯的均多糖膠及一惰性藥學稀釋劑。

本發明更關於一種治療病患的方法，其包括口服投與維持釋放甲氧乙心安錠劑給病患，藉此在血液中提供至少約24小時有效治療的藥物水平。

“維持釋放”一詞意味著本發明的目的在於有治療活性的藥物係從配方中以控制速率方式被釋放，使藥物在血液中的有效治療水平（但是低於毒性水平）能夠維持一段延長時間，例如提供24小時劑量形式。

“環境流體”一詞在本發明的意義包括例如水溶液，例如用於活體外溶解試驗，或胃腸液體。

詳細敘述

甲氧乙心安為 β_1 -選擇（心臟選擇）腎上腺受體阻斷劑，它能減少心臟的氧氣需求量，減慢心跳速率並降低休息和運動時的心臟輸出量；也能降低心臟收縮血壓，以及其它效果。甲氧乙心安之任何藥學上可接受鹽可供本發明使用。甲氧乙心安的酒石酸鹽和琥珀酸鹽形式在美國已可購得。可購得的甲氧乙心安酒石酸鹽（Lopressor[®]，Geigy Pharmaceuticals）為50毫克和100毫克的錠劑。有效的每日劑量為100毫克到450毫克，Lopressor[®]的二種每天劑量通常為50到100毫克。在美國可購得的甲氧乙心安琥珀酸鹽（Toprol XL[®]，Astra Pharmaceutical Products, Inc.）為50毫克，100毫克和200毫克的延長釋放錠劑，可以每日服用一次。

修正
本年 3月 31日
補充 314469

84.12.30

A7
B7

五、發明說明(一)

如同在先前的美國專利第 4,994,276, 5,128,143 和 5,135,757中所記載，本發明的雜分散賦形劑包括具備加乘效果的雜多糖和均多糖，例如結合二或多種多糖膠會比單獨一種膠產生更高的粘度和更快的水合作用，所形成的膠不僅更快形成，而且更堅硬。

在本發明中，業已發現只包括雜分散多糖，例如黃原膠(xanthan gum)和四季豆膠(locust bean gum)的維持釋放賦形劑尚不足以提供合適的維持 24 小時配方釋放不溶解藥物，也無法避免配方在暴露在使用環境中流體如水溶液或胃腸流體而造成一開始藥物“爆發”式的釋放。

本發明中所用的“雜多糖”一詞係定義為含二或多種糖單位的水溶性多糖，雜多糖具備支鏈或螺旋結構，同時具備優良的吸水性質和稠化性質。

一特佳的雜多糖為黃原膠，其為高分子量($>10^6$)的雜多糖。其它較佳的雜多糖包括黃原膠的衍生物，例如脫醯化黃原膠，羧基甲基醚和丙二醇酯。

可用於本發明的均多糖包括半乳甘露糖膠(其係單獨由甘露糖和半乳糖組成)。較佳的半乳甘露糖膠為那些能夠與雜多糖交聯者。據發現含較高未取代半甘露醇區域比例的半乳甘露糖在暴露於環境流體時會與雜多糖進行更多交互反應。四季豆膠含甘露醇比例高於半乳糖，與其它如瓜(guar)和羥基丙基瓜的半乳甘露糖比較時更好。

結合黃原膠和四季豆膠為一種特佳的膠組合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

到目前為止很意外的發現，當雜多糖／均多糖膠組合被加入含甲氧乙心安作為活性成份及有效數量的陽離子交聯劑而得到因雜分散多糖的交聯而增加所要膠化強度的固體口服劑量形式，雜多糖／均多糖膠的組合的加乘效果提供一種來自最終產物的維持釋放的甲氧乙心安，適合每日一次的投與。

一較佳具體實施例中，最終產物的釋控性質在雜多糖膠比半乳甘露糖膠的比例約3：1到約1：3，最佳約1：1時最為合適。然而，本發明的維持釋放賦形劑可包括從約1%到約99%重量的雜多糖膠和從約99%到約1%重量的均多糖膠。

有關含本發明賦形劑如黃原膠的某種成份化學性質，賦形劑被視為可自行達到緩衝效果的試劑，該試劑大致上對藥劑的溶解度變化反應遲鈍，同樣地對沿著胃腸道的pH變化也反應遲鈍。因此，本發明的配方與pH無關。

陽離子交聯劑可為單價或多價金屬陽離子。較佳的鹽類為無機鹽，包括各種鹼金屬和／或鹼土金屬硫酸鹽，氯化物，硼酸鹽，溴化物，檸檬酸鹽，乙酸鹽，乳酸鹽等。特殊的合適陽離子交聯劑實例包括硫酸鈣，氯化鈉，硫酸鉀，碳酸鈉，氯化鋰，磷酸三鉀鹽，硼酸鈉，溴化鉀，氟化鉀，磷酸氫鈉，氯化鈣，乳酸鈣，硫酸鎂和氟化鈉。也可以採用多價金屬陽離子，然而，較佳的陽離子交聯劑為

五、發明說明(8)

二價。特佳的鹽類為硫酸鈣和氯化鈉。

較佳的具體實施例中，本發明維持釋放賦形劑中的陽離子交聯劑數量約占維持釋放賦形劑的約1到約20%重量，占最終劑量形式的約1%到約20%重量。本發明一較佳具體實施例中，陽離子交聯劑約占維持釋放賦形劑10%重量。

維持釋放賦形劑的惰性稀釋劑包括一藥學上可接受糖，包括單糖，雙糖或多烴醇，纖維素衍生物，和/或任何前述之混合物。合適的惰性藥學稀釋劑實例包括蔗糖，右旋糖，乳糖，微結晶纖維素，羥基丙基甲基纖維素，羥基丙基纖維素，羧基甲基纖維素，果糖，木糖醇，山梨糖醇，其混合物和類似物。然而，較佳使用可溶解的藥學稀釋劑，例如乳糖，右旋糖，蔗糖或其混合物。

在本發明某些較佳具體實施例中，維持釋放賦形劑更包括疏水性物質，其數量足以有效的減緩膠之水合作用而不會破壞配方暴露在使用環境的流體時之雜分散多糖所形成親水性母質。

本發明的維持釋放賦形劑在不同粒徑分佈範圍具備均勻填充特徵，而且能夠在以直接壓縮及接著添加藥物和潤滑粉，或者以傳統濕潤粒化方式被製成錠劑。

一製備自本發明的特殊賦形劑系統的性質和特徵與個別的均多糖和雜多糖組成有部份關係，有關係者係為聚合物溶解度，玻璃轉移溫度等，以及不同的均多糖和雜多糖

五、發明說明(9)

之間的加乘效果，及均多糖和雜多糖及改質溶解流體—賦形劑之間交互作用的惰性糖組成之間的加乘效果。

本發明的維持釋放賦形劑較佳係製備於濕潤粒化方法。然而，依本發明所製備的藥學賦形劑可依任何聚集(agglomeration)技術加以製備以得到可接受的賦形劑產物。在濕潤粒化技術中，所要數量的雜多糖膠，均多糖膠，陽離子交聯劑和惰性稀釋劑被一起混合，然後再加入一濕化劑如水，丙二醇，甘油，醇或類似物以製備濕潤的團塊。接著，使濕潤的團塊乾燥，然後用傳統的設備將乾燥的團塊加以碾磨，以得到所要的粒徑。

一旦製備出本發明的維持釋放賦形劑，然後才有可能利用v-摻混器或經濕粒化方法摻混甲氧乙心安。在添加藥劑時，或者在被壓成固體劑量形式之前的任何時刻，都可將有效數量的任何被廣泛接受的藥學潤滑劑(包括鈣皂或鎂皂)加入上述賦形劑成份中。合適的潤滑劑實例為硬脂酸鎂，其數量約0.5%到約3%重量的固體劑量形式。一特佳的潤滑劑為富馬硬脂酸鈉，NF，商品名為Pruv®的產品(Edward Mendell Co., Inc.)。

在一具體實施例中，添加疏水性物質到配方中，可在添加藥劑之前用疏水性物質的溶液或分散液粒化維持釋放賦形劑即可完成。疏水性物質可自乙基纖維素，丙烯酸和/或甲基丙烯酸聚合物或共聚物，氫化植物油，玉米朮，以及其它為習知此技人士所熟知的藥學上可接受疏水性物

五、發明說明(10)

質之中加以選擇。也可以使用其它疏水性纖維素物質如其它烷基纖維素。加入維持釋放賦形劑的疏水性物質的數量可以有效減慢膠之水合作用而不會破壞配方暴露在使用環境的流體時所形成的親水性母質。在本發明的某些較佳具體實施例中，包括於維持釋放賦形劑中的疏水性物質數量約1%到約20%重量。更佳的是，維持釋放賦形劑中的疏水性物質數量可占最終配方約3%到約12%重量，最佳約5%到約10%重量。疏水性物質可被溶於有機溶劑或分散於水溶液中，供加入配方中。

本發明的劑量形式較佳為錠劑。然而，成份也可被製成膠囊，或與一活性藥劑擠出和球形化而成為片狀等。

在某些具體實施例中，數量足以製成均勻批式錠劑的完全混合物在一傳統製造規模之製錠劑機器中以正常壓力，也就是約2000-1600磅/平方吋加以製成錠劑。

然而，混合物不應該被壓到後續暴露於胃流體時很難達到水合的程度。平均錠劑重量約300毫克到950毫克。對含約100毫克藥物的甲氧乙心安錠劑而言，錠劑重量較佳從約450毫克到950毫克。

本發明粒化賦形劑的平均粒徑約50微米到約400微米，較佳約185微米到約265微米。粒化的窄粒徑範圍並不重要，重要的參數是顆粒的平均粒徑，必須得以形成可直接壓縮的賦形劑，該賦形劑形成藥學上可接受的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表

五、發明說明 (11)

錠劑。本發明粒化所要的 tap 和總密度一般界於約 0.3 到約 0.8 克 / 毫升之間，平均密度約 0.5 到約 0.7 克 / 毫升。最佳的結果是從本發明的粒化所製成的錠劑的硬度約 6 到約 8 公斤。依本發明所製備的粒化之平均流動性為約 25 到約 40 克 / 秒。使用旋轉錠劑機器所壓製成的錠劑經發現所具備的強度範圍大部份與惰性糖成份無關。大部份錠劑表面的電子掃描顯微照片提供因壓實作業而產生錠劑表面和斷裂表面之廣泛塑性變形的定性證據，同時也顯示表面小孔的證據，該小孔可能發生起始溶劑滲入和滲出。

加入本發明單位劑量配方（如錠劑）的甲氧乙心安或其鹽的數量可為 50 毫克，100 毫或 200 毫克（以酒石酸鹽為基準）。當然，如果使用其它甲氧乙心安鹽，所包括的特別甲氧乙心安鹽的重量可以相對酒石酸鹽的重量來計算。

較佳具體實施例詳述

以下實例說明本發明各種不同內容。無論如何，實例並不對申請專利範圍構成任何限制。

實例 1 - 3

實例 1 - 3 中，首先製備本發明的維持釋放賦形劑，接著加入藥劑，將最終的混合物製成錠劑。

以高速混合機 / 粒化機將必要數量的黃原膠，四季豆膠，硫酸鈣和右旋糖加以乾燥摻混 2 分鐘，製備維持釋放

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表

五、發明說明 (12)

賦形劑。當進行切割機／葉輪作業時，將水加入乾燥摻合混合物，使混合物另外粒化2分鐘。然後將粒化物在流化床乾燥機乾燥到乾燥損失(LOD)約小於10%重量。實例1-3中，乾燥損失界於4-7%之間。然後使用20號篩網對粒化物進行碾磨，實例1-3的維持釋放賦形劑列於以下的表1中：

表 1

製備維持釋放賦形劑

成份	%
黃原膠	2.5
四季豆膠	2.5
右旋糖	4.0
硫酸鈣	1.0
水	1.0*

*加工期間被除去

接著，如以上詳述方式所製備的維持釋放賦形劑與所要數量的甲氧乙心安（假設為酒石酸鹽）在高速混合機／粒化機中進行2分鐘乾燥摻混。在進行切割機／葉輪作業時，乙基纖維素在乙醇中的溶液被加入混合物，混合物被另外粒化2分鐘。粒化物在流化床乾燥機乾燥到乾燥損失(LOD)界於4-7%，然後使用20號篩網對粒化物進行碾磨。然後加入一合適的錠劑潤滑劑為富馬硬脂酸鈉，NF，商品名為 Pruv® 的產品 (Edward Mendell Co., Inc.)

五、發明說明(13)

，混合物再被摻混5分鐘。此最終混合物被壓成錠劑，每錠劑含100毫克甲氧乙心安。實例1的錠劑重量為486毫克。實例2的錠劑重量為642毫克。實例3的錠劑重量為753毫克。實例1錠劑的藥物對膠的比例為1：1.77。實例2錠劑的藥物對膠的比例為1：2.57。實例3錠劑的藥物對膠的比例為1：3。實例1-3的錠劑成份如以下表2所示：

表2

錠劑配方 - 實例1-3

成份	%-實例1	%-實例2	%-實例3
1.維持釋放賦形劑	72.8	79.1	81.3
2.甲氧乙心安	20.6	15.8	13.5
3.乙基纖維素	5.1	5.1	5.2
4.Pruv®	1.5	1.5	1.5
5.乙醇	30*	30*	30*

*係在加工期間被除去

以實例1-3的錠劑進行溶解試驗。溶解試驗係以自動的USP溶解裝置(Paddle Type II, pH 6.8緩衝液, 100rpm)進行的，結果如以下表3所示。

表3

溶解結果 - 實例1-3(釋放百分率)

時間	實例1	實例2	實例3
0	0.0	0.0	0.0

五、發明說明(四)

2	52.7	37.7	29.7
4	69.7	50.9	41.9
8	80.9	71.1	61.5
12	86.7	86.4	74.8
16	90.6	90.3	85.1
20	94.4	98.1	94.1
24	100.0	100.0	100.0

從表 3 的結果可看到當配方中膠的數量增加時，藥物（甲氧乙心安）釋放速率減少。很明顯的是實例 1 - 3 的錠劑為甲氧乙心安提供 24 小時的口服固體劑量形式。

實例 4 - 6

實例 4 - 6 中，首先製備本發明的維持釋放賦形劑，接著加入藥劑，將最終的混合物製成錠劑。

以高速混合機／粒化機將必要數量的黃原膠，四季豆膠，硫酸鈣和右旋糖加以乾燥摻混 2 分鐘，製備維持釋放賦形劑。當進行切割機／葉輪作業時，將水加入乾燥摻合混合物，使混合物另外粒化 2 分鐘。然後將粒化物在流化床乾燥機乾燥到乾燥損失 (LOD) 界於 4 - 7 % 之間。然後使用 20 號篩網對粒化物進行碾磨，實例 4 - 6 的維持釋放賦形劑列於以下的表 4 中：

表 4

製備維持釋放賦形劑

成份	%
----	---

五、發明說明（15）

黃原膠	3 0
四季豆膠	3 0
右旋糖	3 0
硫酸鈣	1 0
水	1 0 *

*加工期間被除去

接著，如以上詳述方式所製備的維持釋放賦形劑與所要數量的甲氧乙心安（假設為酒石酸鹽）在高速混合機／粒化機中進行2分鐘乾燥摻混。在進行切割機／葉輪作業時，乙基纖維素在乙醇中的溶液被加入混合物，混合物被另外粒化2分鐘。粒化物在流化床乾燥機乾燥到乾燥損失（LOD）界於4 - 7%，然後使用20號篩網對粒化物進行碾磨。然後加入一合適的錠劑潤滑劑為富馬硬脂酸鈉，NF，商品名為 Pruv® 的產品（Edward Mendell Co., Inc.），混合物再被摻混5分鐘。此最終混合物被壓成錠劑，每錠劑含100毫克甲氧乙心安。實例4的錠劑重量為552毫克。實例5的錠劑重量為642毫克。實例6的錠劑重量為731毫克。實例4錠劑的藥物對膠的比例為1：2.5。實例5錠劑的藥物對膠的比例為1：3.0。實例6錠劑的藥物對膠的比例為1：3.5。實例4-6的錠劑成份如以下表5所示：

表 5

錠劑配方 - 實例 4-6

五、發明說明 (16)

成份	%-實例 4	%-實例 5	%-實例 6
1.維持釋放賦形劑	75.4	77.9	79.8
2.甲氧乙心安	18.6	15.6	13.7
3.乙基纖維素	5.0	5.0	5.0
4.Pruv®	1.5	1.5	1.5
5.乙醇	30*	30*	30*

*係在加工期間被除去

以實例 4 - 6 的錠劑進行溶解試驗。溶解試驗係以自動的 U S P 溶解裝置 (Paddle Type II, pH 6.8 緩衝液, 100rpm)進行的, 結果如以下表 6 所示。

表 6

溶解結果 - 實例 1-3 (釋放百分率)

時間	實例 4	實例 5	實例 6
0	0.0	0.0	0.0
2	18.3	20.6	14.2
4	28.2	32.4	22.4
8	43.0	49.0	34.2
12	54.2	59.9	42.5
16	67.5	66.6	51.5
20	80.4	72.8	60.5
24	83.8	83.2	75.6

從表 6 的結果可看到當配方中膠的數量增加時, 藥物 (甲氧乙心安) 釋放速率減少。與實例 1 - 3 的配方比較

五、發明說明 (1)

起來，實例 4 - 6 的錠劑提供更緩慢的甲氧乙心安釋放速率。適合提供 24 小時或更久的口服固體劑量形式。

實例 7 - 9

實例 7 - 9 中，不添加疏水性物質（例如乙基纖維素）製備本發明的維持甲氧乙心安釋放賦形劑。

以高速混合機 / 粒化機將必要數量的黃原膠，四季豆膠，硫酸鈣和右旋糖加以乾燥摻混 2 分鐘，製備維持釋放賦形劑。當進行切割機 / 葉輪作業時，將水加入乾燥摻合混合物，使混合物另外粒化 2 分鐘。然後將粒化物在流化床乾燥機乾燥到乾燥損失 (LOD) 界於 4 - 7 % 之間。然後使用 20 號篩網對粒化物進行碾磨，實例 7 - 9 的維持釋放賦形劑列於以下的表 7 中：

表 7

製備維持釋放賦形劑

成份	%
黃原膠	2.5
四季豆膠	2.5
右旋糖	4.0
硫酸鈣	1.0
水	1.0*

*加工期間被除去

接著，如以上詳述方式所製備的維持釋放賦形劑與所要數量的甲氧乙心安（假設為酒石酸鹽）在高速混合機 /

五、發明說明 (18)

粒化機中進行 2 分鐘乾燥摻混。在進行切割機 / 葉輪作業時，將水加入混合物，混合物被另外粒化 2 分鐘。粒化物在流化床乾燥機乾燥到乾燥損失 (LOD) 界於 4 - 7 %，然後使用 20 號篩網對粒化物進行碾磨。然後加入一合適的錠劑潤滑劑為富馬硬脂酸鈉，NF，商品名為 Pruv® 的產品 (Edward Mendell Co., Inc.)，混合物再被摻混 5 分鐘。此最終混合物被壓成錠劑，每錠劑含 100 毫克甲氧乙心安。實例 7 的錠劑重量為 508 毫克。實例 8 的錠劑重量為 711 毫克。實例 9 的錠劑重量為 914 毫克。實例 7 錠劑的藥物對膠的比例為 1 : 2。實例 8 錠劑的藥物對膠的比例為 1 : 3.0。實例 9 錠劑的藥物對膠的比例為 1 : 4。實例 7 - 9 的錠劑成份如以下表 8 所示：

表 8

錠劑配方 - 實例 7-9

成份	%-實例 7	%-實例 8	%-實例 9
1. 維持釋放賦形劑	78.8	84.4	87.6
2. 甲氧乙心安	19.7	14.1	10.9
3. Pruv®	1.5	1.5	1.5
5. 水	10*	10*	10*

*係在加工期間被除去

以實例 7 - 9 的錠劑進行溶解試驗。溶解試驗係以自動的 USP 溶解裝置 (Paddle Type II, pH 7.5 緩衝液, 100rpm) 進行的，結果如以下表 9 所示。

五、發明說明(19)

表 9

釋放百分率

時間	實例 7	實例 8	實例 9
0	0.0	0.0	0.0
2	32.9	25.0	21.3
4	47.0	36.4	32.3
8	65.6	53.2	49.0
12	77.5	65.9	61.4
16	85.1	75.0	71.0
20	89.7	81.9	78.7
24	93.4	86.2	84.8

從表 9 的結果可再一次看到當配方中膠的數量增加時，藥物（甲氧乙心安）釋放速率減少。與實例 1 - 3 的配方（含 10% 乙基纖維素）比較起來，實例 7 - 9 的錠劑（不含乙基纖維素）提供更緩慢的甲氧乙心安釋放速率。適合提供 24 小時或更久的口服固體劑量形式。

實例 10 - 11

在實例 10 - 11 中，依照實例 7 - 9 製備維持釋放甲氧乙心安配方。實例 10 - 11 的維持釋放賦形劑成份與實例 7 - 9 相同。維持釋放賦形劑與所要數量的甲氧乙心安（假設為酒石酸鹽）乾燥摻混，與水進行濕潤粒化，依實例 7 - 9 所述製成錠劑。實例 10 - 11 錠劑中的成份和數量與實例 7 相同。在實例 10 中，錠劑被壓成 0.5

五、發明說明 (20)

吋尺寸，實例 1 1 中，錠劑被壓成 7 / 1 6 吋。

以實例 1 0 - 1 1 的錠劑進行溶解試驗。溶解試驗係以自動的 U S P 溶解裝置 (Paddle Type II, pH 7.5 緩衝液, 100rpm) 進行的，結果如以下表 1 0 所示。

表 1 0

釋放百分率

時間 (小時)	實例 10 1/2吋	實例 11 7/16吋
0	0.0	0.0
2	32.9	29.9
4	47.0	44.0
8	65.6	63.9
12	77.5	76.9
16	85.1	85.2
20	89.7	90.1
24	93.4	94.1

從表 1 0 的結果可看到相同組成和重量的錠劑，直徑和厚度稍作變化並不對藥物釋放速率產生明顯影響。實例 1 0 - 1 1 的錠劑適合提供 2 4 小時或更久的口服固體劑量形式。

以上實例並不代表獨一性，本發明許多其它的變化對此技人士而言是顯而易知的，理應在所附申請專利範圍內。

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

甲氧乙心安的控制持續釋放之
口服固體製劑及其製法

一種甲氧乙心安的控制持續釋放之口服固體製劑及其製法，其包括控制持續釋放之膠母質，膠母質包括一膠化劑，惰性藥學稀釋劑，陽離子交聯劑和甲氧乙心安可至少釋放24小時的甲氧乙心安。在特定具體實施例中，控制持續釋放之口服固體製劑更包括疏水性物質。

英文發明摘要(發明之名稱：)

A SUSTAINED RELEASE ORAL SOLID DOSAGE FORM FOR METOPROLOL AND A METHOD FOR PREPARING THE SAME

A sustained release oral solid dosage form for metoprolol includes a sustained release gum matrix including a gelling agent, an inert pharmaceutical diluent, a cationic cross-linking agent, and metoprolol provides release of metoprolol for at least about 24 hours. In certain embodiments, the sustained release oral solid dosage form further includes a hydrophobic material.

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

維持甲氧乙心安釋放24小時的釋放配方

一種維持甲氧乙心安藥學配方釋放之口服固體劑量形式，其包括維持釋放的賦形劑，賦形劑包括一膠化劑，惰性藥學稀釋劑，陽離子交聯劑和甲氧乙心安可至少釋放24小時的甲氧乙心安。在特定具體實施例中，維持釋放配方更包括疏水性物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:)

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

A sustained release oral solid dosage form of metoprolol pharmaceutical formulation includes a sustained release excipient including a gelling agent, an inert pharmaceutical diluent, a cationic cross-linking agent, and metoprolol provides release of metoprolol for at least about 24 hours. In certain embodiments, the sustained release formulation further includes a hydrophobic material.

訂

線

補充 本 年 月 日

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

1. 一種甲氧乙心安的控制持續釋放之口服固體製劑，其包括：

甲氧乙心安或其藥學上可接受鹽，其數量是達到治療人類病患的效果所需要的；

30%至60%的控制持續釋放之膠母質，其包括雜多糖膠和暴露在環境流體時能夠使該雜多糖膠交聯的均多糖膠；

一惰性藥學稀釋劑；和

當劑量形式暴露於環境流體時能夠與該膠交聯並增強該膠的強度的一藥學上可接受陽離子交聯劑；甲氧乙心安對該膠的比例1：1到1：5，該劑量形式在暴露於環境流體時至少提供控制持續釋放24小時的甲氧乙心安。

2. 一種甲氧乙心安的控制持續釋放之口服固體製劑，其包括：

甲氧乙心安或其藥學上可接受鹽，其數量是達到24小時治療人類病患的效果所需要的；

30%到60%的膠母質，其包括黃原膠和四季豆膠的比例為1：3到3：1；

1到20%重量的一藥學上可接受陽離子交聯劑，該交聯劑在劑量形式暴露於環境流體時能夠與該膠交聯並增強該膠的強度；和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

一 惰性藥學稀釋劑。

3 · 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中該雜多糖膠包括黃原膠，該均多糖包括四季豆膠，其比例 1 : 3 到 3 : 1 。

4 · 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中該陽離子交聯劑占該配方 1 到 20 % 重量。

5 · 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中藥物對膠的比例 1 : 1.5 到 1 : 4 。

6 · 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中該陽離子交聯劑包括一鹼金屬和 / 或鹼土金屬硫酸鹽，氯化物，硼酸鹽，溴化物，檸檬酸鹽，乙酸鹽，乳酸鹽。

7 · 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中該陽離子交聯劑包括硫酸鈣。

8 · 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中該陽離子交聯劑占該配方 10 % 重量。

9 · 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中更包括一疏水性聚合物，聚合物係選自包括烷基纖維素，丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物及前述的混合物，在加入該藥劑之前，該疏水性聚合物係包括於該製劑中，其數量在暴露於環境流體時可有效減緩該膠的水合作用。

10 · 如申請專利範圍第 9 項的口服固體製劑，其中該疏水性聚合物包括乙基纖維素。

11 · 如申請專利範圍第 9 項的口服固體製劑，其中該疏

六、申請專利範圍

水性物質占該製劑的 1 到 20 % 重量。

1 2 . 如申請專利範圍第 9 項的口服固體製劑，其中該疏水性聚合物占該製劑的 5 到 10 % 重量。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其係為錠劑。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其包括 50 毫克，100 毫克或 200 毫克的甲氧乙心安。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中該甲氧乙心安或其藥學上可接受鹽係選自甲氧乙心安酒石酸鹽，甲氧乙心安琥珀酸鹽或其混合物。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中該惰性藥學稀釋劑係選自單糖，雙糖，多醣醇，纖維素衍生物和其混合物。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中惰性藥學稀釋劑係選自蔗糖，右旋糖，乳糖，微結晶纖維素，羥基丙基甲基纖維素，羥基丙基纖維素，羧基甲基纖維素，果糖，木糖醇，山梨糖醇和其混合物。

1 8 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項的口服固體製劑，其中該惰性藥學稀釋劑為可溶性。

1 9 . 一種製備如申請專利範圍第 1 項的甲氧乙心安的控制持續釋放之口服固體製劑的方法：

製備控制持續釋放之膠母質，該膠母質包括雜多糖膠；暴露環境流體時能夠使該雜多糖膠交聯的均多糖膠；

六、申請專利範圍

當膠暴露於環境流體時能夠與該膠交聯並增強該膠的強度的陽離子交聯劑；和一惰性藥學稀釋劑；

混合30%至60%的該控制持續釋放之膠母質與甲氧乙心安或其藥學上可接受鹽，以提供1：1到1：5的藥劑對膠的比例；和

將所形成的混合物製成錠劑，每錠劑包含的甲氧乙心安的劑量足以提供至少24小時的治療效果。

20·如申請專利範圍第19項的方法，其更包括在加入該甲氧乙心安之前進行潤濕粒化該雜多糖膠，該均多糖膠，該陽離子交聯劑和該惰性稀釋劑。

21·如申請專利範圍第19或20項的方法，其在製錠劑之前更包括添加疏水性物質到該控制持續釋放之膠母質和該甲氧乙心安的混合物，其數量乃有效的在暴露於環境流體時能減緩該膠之水合作用。

22·如申請專利範圍第19項的方法，其在製錠劑之前更包括粒化該控制持續釋放之膠母質，該甲氧乙心安和該疏水性物質的混合物。

23·如申請專利範圍第19項的方法，其中該雜多糖為黃原膠，該均多糖為四季豆膠，該黃原膠對四季豆膠的比例1：3到3：1。

24·如申請專利範圍第19項的方法，其更包括提供數量占製錠劑配方1到20%重量的陽離子交聯劑。

25·如申請專利範圍第19項的方法，其更包括提供藥

(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

劑對膠比例 1 : 1 . 5 到 1 : 4 的錠劑配方。

26 . 如申請專利範圍第 19 項的方法，其中該陽離子交聯劑包括一鹼金屬和 / 或鹼土金屬硫酸鹽，氯化物，硼酸鹽，溴化物，檸檬酸鹽，乙酸鹽，乳酸鹽，該疏水性聚合物係選自包括烷基纖維素，丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物及前述的混合物。

27 . 如申請專利範圍第 19 項的方法，其中疏水性聚合物包括乙基纖維素，該陽離子交聯劑包括硫酸鈣。

28 . 如申請專利範圍第 19 項的方法，其中該疏水性物質占該製劑 1 到 10 % 重量。

29 . 如申請專利範圍第 19 項的方法，其更包括將該控制持續釋放之膠母質和甲氧乙心安的混合物製成錠劑，使每錠劑包含 50 到 200 毫克的甲氧乙心安或其藥學上可接受鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線