

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：96147757

※ 申請日期：2007 年 12 月 13 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

延長釋放的賦形劑與其應用

EXTENDED RELEASE EXCIPIENT AND ITS USE

A61k ⁹/₂₂ (2006.01,

A61k ⁹/₃₆ (2006.01,

A61k ⁴⁷/₃₈ (2006.01,

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

荷蘭商·坎皮納荷蘭控股公司

Campina Nederland Holding B.V.

代表人：(中文/英文)

1. 羅斯坎 J H/ROSKAM, J. H.

2. 韋特比克 H/WERTERBEEK, H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

荷蘭札特波梅爾市海格威格 9 號

Hogeweg 9, 5301 LB Zaltbommel, The Netherlands

國籍：(中文/英文)

荷蘭/THE NETHERLANDS

三、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 凱歐霖秋/CAO, LINQIU

2. 連圭居約翰理查/LANGRIDGE, JOHN RICHARD

3. 格賽爾亞歷山大威浩繆思/VAN GESSEL, ALEXANDER WILHELMUS

國 籍：(中文/英文)

- 1.荷蘭/THE NETHERLANDS
- 2.英國/UNITED KINGDOM
- 3.荷蘭/THE NETHERLANDS

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.歐洲；2006年12月15日；06126206.9
- 2.美國；2006年12月15日；60/874,945

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於控制釋放之賦形劑組合物，其適用於一緩慢或延長釋放之片劑配方，其中所述之組合物包含一實質上無交聯之羧甲基澱粉或澱粉乙醇酸鈉（SSG）及一親水性、非離子性之纖維素醚，且以羥丙基甲基纖維素醚為佳。在本發明文中，混合物中之一 SSG 是否充分無交聯，可用沈降的方法決定：0.25 公克之配方於 25 °C 下在 100 毫升去離子水中經過 24 小時後，如果於 25 °C 下接受 6080G 離心 15 分鐘，應展現出大於 60 毫升之沈降體積。

六、英文發明摘要：

The invention pertains to controlled release excipient composition suitable in formulation of a slow or extended release tablet, wherein the composition contains a synergistic mixture of substantially uncross-linked carboxymethyl starch, or sodium starch glycolate (SSG), and a hydrophilic, non-ionic cellulose ether, preferably hydroxypropylmethylcellulose. Whether or not a SSG in the mixture is sufficiently uncross-linked in the context of the invention can be determined by means of sedimentation: 0.25 g of the formulation in 100 ml deionized water after 24 hours at, if subjected to centrifugation at 6080 G at 25 °C for 15 minutes, should exhibit a sedimentation volume of more than 60 ml.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無圖。

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種賦形劑組合物，其適於與一有效成分製造緩慢釋放或延長釋放之片劑。本發明亦有關適用於這種賦形劑組合物而實質上無交聯之 SSG。

【先前技術】

多醣 (Polysaccharides) 及其衍生物被廣泛地使用在製藥配方上，且在許多情況下，它們在劑型釋放速率的決定因素上，扮演著一個主要的角色。而這在有效成分僅於腸胃道內顯出狹小的吸收窗或在一藥學組合物需於所欲時間範圍內以固定速率釋放到體內的情況下，就有需要用到。

Rahmouni 等人於 Pharm. Dev. Technol. 4 (2003) 第 335 - 348 頁的「 *Characterization of binary mixtures consisting of cross-linked high amylose starch and hydroxypropylmethylcellulose used in the preparation of controlled release tablets* 」中提及，交聯天然高醣澱粉作為製備固態劑型的一種控制釋放賦形劑已備受注目。而此係歸因於交聯澱粉基質的膨脹及成膠性質控制了藥物擴散率。

這篇文章還記載羥丙基甲基纖維素 (hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) 為一廣泛使用於

製備控制釋放片劑之親水性聚合物。為此，Rahmouni 等人評估一種 HPMC 與交聯澱粉之二元混合物對不同溶解度藥物之壓片性質及釋放動力學的影響。在該研究的多個結果中，發現到就釋放率而言，加入 10% HPMC 會降低水溶性普通或不佳之藥物的釋放率，而高度水溶之藥物則不論含不含 HPMC，其釋放率都是快的。

EP-A-1.382.331 揭露一種為控制釋放有效成分所設計的製藥配方，其中片劑由數層所構成，即由可蝕及/或可成膠及/或可膨脹之親水性聚合物所構成之一層，還另有一層包含了投藥用之有效成分。第一層係充當一種藥物釋放控制之屏障，且包含 HPMC 或羧甲基纖維素 (carboxymethylcellulose) 等等其他聚合物基質。為了要獲得一可膨脹層，EP-A-1.382.331 利用 AcDiSol (美國費城的 FMC 公司) 及 Explotab® (美國紐約州卡爾摩 (Carmel) 的 Mendel 公司) 作為範例，而這兩種具有適度膨脹潛力，分別為交聯羧甲基纖維素鈉 (cross-linked sodium carboxymethylcellulose 或 croscarmellose sodium) 及交聯羧甲基澱粉鈉 (sodium carboxymethyl starch) (或澱粉乙醇酸鈉 (sodium starch glycolate)) 的品項均可商購而得。

WO-A-02/00204 及 WO-A-02/070021 提供了抗腫瘤用藥之口服劑型，其中的胃滯留載劑組合物膠化，而將抗腫瘤藥物留在病人胃中。可使用諸如交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉乙醇酸鈉、或交聯聚乙烯吡咯啉酮 (polyvinyl

pyrollidone) 等特級崩解劑。再則，鑑於其係建議使用 Primojel® 或 Explotab®，其 SSG 是交聯的。

US 6,500,459 描述一種用於控制開始及持續釋放有效成分之藥學組合物，該組合物包含一親水性載劑及一水力擴散促進劑 (hydrodynamic diffusion enhancer)。根據其範例，可使用 HPMC 及 Explotab® SSG 混合物。

WO-A-2004/066981 係關於一種包含美他沙酮 (metaxalone) 之口服控制釋放藥學組合物。其可包含澱粉乙醇酸鈉，如 Explotab® 及 Primojel® 等商品。

WO-A-2004/006904 揭露了含有乙醯胺酚 (acetaminophen) 之口服控制釋放劑型。在已知崩解劑清單中，列有 Primojel® SSG。

雖然某些前述文獻中並未明確提及其 SSG 為高度交聯，但其所建議使用之 Primojel® 或 Explotab® 即無可避免地暗指這就是此門技術所力求的高度交聯 SSG。Primojel® 和 Explotab® 在隨附範例中都用來作為參考以實證本發明。WO-A-97/46592 教導使用一實質上無交聯之羧甲基澱粉來作為一延緩藥物釋放的輔助劑。雖然在天然澱粉之醚化及後續乾燥期間作了預防交聯的措施，由於羧甲基取代物的羧基部分和羧甲基澱粉殘餘的羥基部分之間的分子內酯化作用，WO-A-97/46592 的羧甲基澱粉還是包含了若干程度的交聯。WO-A-97/46592 並未提及交聯的實際量，且此國際性文獻對其結合了其他賦形劑之羧甲基澱粉的緩慢

釋放性質也隻字未提。

除了在緩釋藥片領域之外，交聯羧甲基澱粉以其在片劑崩解及片劑增溶等方面卓越的效能而廣為所知，且其常在有需要加速水分吸收以儘快崩解片劑的情況下被加入片劑配方，此時交聯羧甲基澱粉之功能則不在延緩藥物釋放。

然而，不論是報導過達若干程度交聯之控制釋放賦形劑 HPMC 及羧甲基澱粉，或是 HPMC 和交聯羧甲基澱粉之結合體，均未給予令人滿意的緩慢藥物釋放。因此，此門技術仍續需經由選擇賦形劑來進一步改善藥片之緩釋性質。

【發明內容】

本發明之一目的係提出一種速率控制之賦形劑，當其與個別傳統之速率控制賦形劑相較時，能夠增進有效成分從片劑釋出之控制，而不另損及片劑性質。本發明之一目的主要係提出一種用於緩慢或延長釋放之賦形劑。

目前發現一種羧甲基澱粉和一親水性非離子纖維素醚之組合對有效成分之釋放率具有協同之效應，前提是此羧甲基澱粉實質上無交聯。

此令人驚訝的影響可利用沈降測量的方法而在隨附範例中獲得實證，經證明其在一水相系統中直接與有效成分之釋放率有關。雖然本發明之發明人不希望受任何理論束縛，但他們相信纖維素醚與實質上無交聯之羧甲基澱粉的交互作用會導致一種比使用單體組成物所得要強的溶解率

控制基質結構產生。

溶解率控制基質表現如下。水或腸胃液首先將片劑表面的聚合物水合，經水合之聚合物則於片劑上形成一層黏膠狀的外層。此層不僅包含聚合物，也包含了包含有效成分的其他配方組成。此外層有兩種功用：首先其降低水進入片劑核心的速率，其次其控制有效成分擴散出此層而進至周遭液體的速率。此外膠層會慢慢溶解或是蝕去，但新一層的水合膠狀層會不斷更深入地往片劑內形成。其總效應就是在水合膠層往內移進片劑核心而外層溶解的同時，片劑慢慢地溶掉。因此改善片劑溶解速率即意指藉由選擇適當的成膠賦形劑來調整膠質強度。

在本發明中，基本上羧甲基澱粉實質上無交聯。且發現緩慢釋放性質係隨交聯增加之程度而變差，因為高度交聯之羧甲基澱粉實際上係促進快速之膠質溶解而非控制緩慢釋放。

【實施方式】

因此本發明係關於一種速率控制賦形劑組合物，其包含一實質上無交聯之羧甲基澱粉及一親水性、非離子性之纖維素醚。該組合物能使包含在片劑配方中之有效成分緩慢或延長釋放。

雖然「有效成分 (active ingredient)」一詞在藥學觀念上的主要認知係包含藥物，但其亦涵蓋諸如維他命、礦物質、蛋白質、胜肽、酵素、微生物體、調味料等營養成分。

親水性、非離子性之纖維素醚

基本上，賦形劑組合物中的纖維素醚可呈任何型態，前提是其為親水性且符合如下設定之規範。

通常這種纖維素醚係選自烷基纖維素、羥烷基纖維素、及羥烷基烷基纖維素。這些纖維素醚還可包含一些以其他諸如酯類中之醯基的非離子基團所作之取代，例如乙酸鹽及丙酸鹽取代物。合適之纖維素醚範例為甲基纖維素（MC）、乙基纖維素（EC）、羥乙基纖維素（HEC）、羥丙基纖維素（HPC）、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、羥丙基乙基纖維素（HPEC）、乙基羥乙基纖維素（EHEC）、羥乙基甲基纖維素（HEMC）等等。

此纖維素醚係以全國性或跨國性之主要藥典中所列出者為更佳，諸如 MC、HEC、CMC 或 HPMC。例如羥丙基甲基纖維素即出現在歐洲藥典、美國藥典及日本藥典中。

接在纖維素醚之無水葡萄糖環上的取代基，其本質和份量是影響含纖維素醚之水溶液諸如有機溶解度及熱膠化溫度等性質之因素。對適於控制釋放應用所選擇之纖維素醚，決定其實際取代程度及分子量，係屬嫻於此技術之人士之知識範籌。

纖維素醚的黏度也影響其膠質的組織和強度。對較高分子量之纖維素而言，藥物從片劑中溶解的較慢，是一般所公認的。通常膠質強度可在分子量大於約 150,000 處開

始趨於平穩。纖維素之分子量係以 4,000 - 100,000 為佳。但對具有較低水溶解度之藥物，則可使用包含那些較低黏度等級的纖維素醚的組合物。

在最佳實施例中，其纖維素醚為 HPMC，其係延長有效成分釋放之現存親水性基質系統中典型的一種速率控制載體聚合物之選擇。其普及性可歸因於其安全性、可得性、全球通用性、及物理化學/機械特性。此外，此門技術中人相信 HPMC 會促進較之其他纖維質要強硬緊緻許多之膠質的形成。也可使用 HPMC 和其他纖維素醚之混合物，例如重量比 99:1 至 1:1。但以 HPMC 為混合物中之主要纖維素醚為佳。

HPMC 為一直鏈式纖維素聚合物，其包含醚化之無水葡萄糖環，係藉由以腐蝕性溶液處理（接著以氯化甲烷及氧化丙烯處理）纖維素中之纖維質而製備。HPMC 在此技術中被視為一種兩性分子聚合物，其溶液性質係由每單位葡萄糖之甲氧基和羥丙基取代物的平均數目而定。在此領域中，DS 和 MS 係用於表示甲氧基和羥丙基之平均取代程度。DS 是聚合物疏水性質的一種度量單位，而 MS 則為其親水性的一種度量單位。

原則上本發明並不受限於一種特定的 HPMC 來源，一合適之候選 HPMC 表現出約 0.1 - 0.5 之 DS 值及約 1.0 - 3.0 之 MS 值的特徵，因此係以優勢性之親水本質為表徵。其總分子取代以至少 1.0 為佳，以至少 2.0 為較佳，以至

少 2.5 為最佳。在另一方面，以重量百分比而言，本發明之 HPMC 以含 15-35 重量% 甲氧基及 2-15 重量% 羥丙基單位為佳。HPMC 可用來作為市售控制釋放之取代性纖維質，例如用於 Dow 化學公司製造之 Methocel E、F 或 K。例如德國 Wolff Cellulosics 公司出售之 HPMC K 15 M 或 HPMC-HM 15000 PA2208 即獲得良好的結果。

無交聯之羧甲基澱粉

「羧甲基澱粉 (carboxymethyl starch)」一詞與「澱粉醚 (starch ether)」及「澱粉乙醇酸鹽 (starch glycolate)」等詞被視為同義詞。其連同與其相互連結的鈉反離子，在整個內文描述及申請專利範圍中，傳統上縮寫成 SSG。

SSG 典型上係在鹼性環境下以天然澱粉加上醇類中之氯乙酸鈉 (sodium monochloroacetate) 或氯乙酸 (monochloroacetic acid) 製備而得。交聯 SSG 的好範例有 DMV 國際公司出售之 Primojel® (越佛 (Veghel)，荷蘭) 及 Explotab® (Mendel 公司，卡爾摩 (Carmel)，紐約州，美國 / JRS 藥廠，德國)。

但跟前述目前市場上的 SSG 不同，本發明中所使用的羧甲基澱粉鈉或澱粉乙醇酸鈉實質上無交聯，並具有若干程度的取代 (SSG-DS)，且以在 0.1 - 0.5 之範圍內為佳。在一實施例中 SSG-DS 係以介於 0.22 及 0.32 之間為佳，因為這些數值符合藥典標準。在隨附第 4 及第 5 範例中 (表

3 及表 4) 顯示 Primojel®及 Explotab®並不適用於此。

不過我們發現協同作用在 SSG-DS 高的情況下結果最佳。因此在一較佳實施例中，羧甲基澱粉具有 0.28 - 0.4 之 SSG-DS。理論上，SSG-DS 實際上還可更高，但製程上會有困難，高 SSG-DS 會導致極高黏度的反應混合物，因而難以工業層級製備。但嫻於此技術之人士應該知道，可藉由將反應技術作最有效的運用，例如改變反應溫度或改變反應混合物之乙醇/水比率或體積，而避開這種限制。

相對於應用在本發明中的纖維素醚，SSG 為一種帶電的聚合物。此外 SSG 在本質上是全然親水的。但由於 SSG 可在可溶混水的有機溶劑（諸如乙醇、甲醇及異丙醇）中合成，SSG 表面因分子的三度空間折疊而可能含有一些疏水性的結構部分。因此纖維素醚和 SSG 間的交互作用可不限於氫鍵，而也可包含疏水性的交互作用。尤其是當纖維素醚/SSG 之乾燥混合物接觸到水性介質時，疏水性交互作用就有可能占優勢。SSG 表面所露出之疏水性基團可能在剛開始會賦予纖維素醚分子與 SSG 之交互作用比較疏水的性質，而親水性交互作用則可能隨纖維素醚和 SSG 溶解之行進而逐漸變得更占優勢。因此，可在由不同 SSG 所形成之混合物上觀察到不同的溶解率，而這最有可能和它們實際製程有關。但所有測試的 SSG 傾向獲得相同的協同作用，且全部都在本發明所欲之範圍內。我們發現當合成所包含的乙醇/水混合液具有介於 4:1 及 6:1 間之重量比時，

所得的結果最佳。

誠如前述，本發明之 SSG 係實質上無交聯的。不幸的是實際上 SSG 中真正交聯的量難於直接測定。因此「實質上無交聯 (substantially uncross-linked)」所意欲包含的是製備路徑含少量或無交聯的 SSG。然而具小程度之交聯所獲之結果最為理想，而這在本發明文中被視為係包含在「實質上無交聯」此詞之中。要評估一 SSG 在本發明文中之適用性的一種優良測試方法就是測定其沈降體積，這很明顯是和有效成分從片劑中溶解的速率有關。隨附之範例即充作其證據。

一種如本發明所述之實質上無交聯 SSG 係以高沈降體積或高膠質體積為表徵：沈降量係隨交聯度之減少而增加。如果將 0.25 公克 SSG 在 25°C 下溶解或散入 100 毫升去離子水中，過了 24 小時以後，其沈降體積應高於 85 毫升，且以高於 90 毫升為佳。為了參考起見，完全無交聯之 SSG 會展現 100 毫升之最大沈降體積，而高度交聯之 SSG，因傳統上作為崩解劑，則展示出約 9 - 15 毫升之沈降體積。但由於纖維素醚可能會干擾測試結果，上方測試僅適用於「純」SSG，亦即 SSG 未被任何纖維素醚材料所污染。此測試自此被稱之為「第一沈降體積測試」。

要判定一羧甲基澱粉在一與一纖維素醚（諸如 HPMC）所形成之混合物中之適用性，則其第一沈降體積測多加一個離心步驟：取樣 0.25 公克之混合物並將之溶解或散入

100 毫升之去離子水中，在 25°C 下沈降 24 小時後，將樣品於 25°C 下以 6080 G 離心 15 分鐘，輕輕倒出上（未成膠）層，所剩則形成沈降體積或膠質體積。一實質上無交聯之羧甲基澱粉在一與一纖維素醚（諸如 HPMC）所形成之混合物中所呈現之沈降體積為大於 60 毫升，且以甚至大於 80 毫升為佳。僅以實質上無交聯之羧甲基澱粉重複上述測試所顯示的值則為 100 毫升。在某些範例中，顯示一因交聯而不適用的羧甲基澱粉（羧甲基澱粉：纖維素醚之比率為 1：1）頂多能得到約 50 毫升之沈降體積。更多的羧甲基澱粉會降低沈降體積，而沒有羧甲基澱粉（只有纖維素醚）所得之沈降體積則會為零。雖然根據上述測試條件，100% HPMC（沒有任何 SSG）也會導致 100 毫升的沈降體積，但還是可以輕易將 100% 純 HPMC 與本發明所述之 HPMC/SSG 協同作用混合物分辨開來，例如執行一種諸如盧戈（Lugol）測試的染色方法。

SSG 之製備還包含一乾燥步驟。但乾燥被視為包含某種脫水作用，其常會引起實體交聯的形成。SSG 中羥基和羧基間的化學交聯也可能發生，尤其是在低 pH 之下。為了要預防不受控制之交聯的形成，應當要小心控制乾燥步驟。嫻於此技術之人士應知道可在生產中執行之最佳乾燥方法能用實驗方法決定。

澱粉的來源並不視為一種限制因子。但以使用一種由馬鈴薯澱粉所製備之羧甲基澱粉鈉為佳，因為過去顯示在

片劑崩解方面，其比由玉米、糯玉米、麥、米、或木薯澱粉所製備的 SSG 有效。澱粉也可預先成膠，因為根據某些藥典專題著作，澱粉顆粒結構的保持對於其在賦形劑配方的使用上並不是必要的。羧甲基化澱粉的分子量係以其來源而定，但可估計在介於 100,000 - 50,000,000 之間。

SSG 以不再是結晶質為佳，因其製備包含使用強鹼條件，且其純化包含加水及快速乾燥，這些全都大程度地損毀澱粉顆粒之結晶度。

協同性混合物 (Synergistic mixture)

為了要達到本發明賦形劑之協同效應，可在一緩慢或延長釋放之片劑中使用此門已知之壓片技術（諸如直接加壓、乾式及濕式製粒技術，包含但不限於低剪壓、高剪壓及流體床製程）將纖維素醚及羧甲基澱粉與有效成分結合。有效成分的釋放並不受使用本發明之親水基質混合物之片劑製造方法的影響，也不受有效成分本身親水/疏水本質的影響。

纖維素醚（以 HPMC 為佳）及 SSG 以介於 9 : 1 及 1 : 3 間之重量比而存在協同性賦形劑中，且以 7 : 1 至 1 : 2 之範圍為佳。而重量比低於 4 : 1 所得之結果最佳，低於 3 : 1 更佳，尤其是低於 2 : 1，更尤其是 1 : 1 或更低。

纖維素醚及 SSG 之混合物係以均質為佳，例如藉混合而達均質。這使得合併了的賦形劑一旦接觸到水，這些賦

形劑之間能夠交互作用完全。

本發明也有關一種緩慢或延長釋放之片劑，其包含如上論述之賦形劑比例及一或多種有效成分。製成片劑之組合物基於片劑總重，以含 10 - 60 重量%之賦形劑組合物為佳，並以含至少 20 重量%為更佳。製成片劑之組合物以含 30 - 50 重量%之賦形劑組合物為佳。我們發現高百分比的聚合混合物，尤其是 HPMC:SSG 之重量比在 2:1 - 1:2 範圍內的組合，對長緩或延長釋放曲線有利。在其中觀察到一種落在前述範圍內之 SSG/HPMC 混合物，其藥物釋放曲線比僅有 HPMC 者對 HPMC 濃度變化更易起反應。但建議在每個個別配方設計中所包含的實際比例係以實驗決定。

本發明還有關前述纖維素醚（尤其是 HPMC）與 SSG 之組合於控制釋放配方設計上之使用。儘管重點係放在藥劑之釋放上，不論是親水性的或疏水性的，本發明之組合也可應用在營養成分或營養製品的控制釋放上。

本發明還有關實質上無交聯之 SSG 於一控制釋放配方設計上之使用，誠如上述。關於實質上無交聯之 SSG，一般瞭解 SSG 在前述第一沉降體積測試中所得之沉降體積大於 85 毫升，並以大於 90 毫升為佳。

實施例

實施例 1-交聯及無交聯 SSG 之製備

(a) 反應條件

將 120 公克天然無交聯之馬鈴薯澱粉（荷蘭艾維美公司（Avebe）之 Solani Amylum 馬鈴薯澱粉）或等量之交聯馬鈴薯澱粉（根據文獻 [Yoneya 等人於「*Influence of cross-linked potato starch treated with POCl₃ on DSC, rheological properties and granule size*」; Carbohydrate Polymer 2003, 55:447-457] 記載之方法所製備）散入 380 公克之 90% 乙醇中，然後邊攪拌邊加入 17.5 公克脫鹽水、17.5 公克 SMCA（氯乙酸鈉（sodium monochloroacetate）及 7.5 公克氫氧化鈉小球。於 30 分鐘內將反應混合物邊攪拌邊加熱至 70°C。在 70°C 下繼續攪拌 6 小時。接著將反應混合物冷卻至 50°C，並慢慢加入 47 公克之 3.3% HCl（溶於 90% 乙醇中）以中和反應混合物中殘餘的 NaOH。最終產物的 pH 值控制在 pH 5.5-7.0 之範圍內。

(b) SSG 之純化

待將中和過之懸浮體用布氏漏斗（Büchner funnel）過濾後，將所得之 SSG 塊散入 380 公克之 90% 乙醇中，於 45°C 下攪拌 15 分鐘並用布氏漏斗過濾懸浮體。重複如上之清洗及過濾程序，並將最終濾塊在使用前用流體床乾燥機於 60°C 乾燥 10 分鐘。

如上製備之 SSG 具有約 0.2 之取代度（DS）。其他具 0.3 及 0.4 DS 的 SSG 係在相同條件下只是按比例改變 SMCA 及 NaOH 的量來製備而得。

實施例 2-HPMC/SSG 混合物中 SSG 之 DS 與溶解率之間的關係

(a) 含 HPMC/SSG 混合物之片劑配方

為了要測試 SSG (如實施例 1 中所製備) 之 DS 對有效成分溶解率的影響, 採用下面的配方設計, 製作含 HPMC/SSG 之片劑, 以形成 3 組在澱粉乙醇酸鈉之取代度上有所差異的片劑 (DS=0.2/0.3/0.4):

- 20% 酒石酸美托洛爾 (metoprolol tartrate) (有效成分) (德國 Fagron 公司);
- 39% 乳糖 (DCL14, 德國 DMV-Fonterra Excipients 公司生產);
- 20% HPMC-W, 即羥丙基甲基纖維素 (Walocel HM 15.000 PA 2208, 德國 Wolff Cellulosics 公司生產);
- 20% 根據實施例 1 所製備之不同取代度之實質上無交聯之澱粉乙醇酸鈉 (DS = 0.2、0.3 及 0.4);
- 0.5% 矽膠 (Aerosil 200, Degussa 公司生產); 及
- 0.5% 硬脂酸鎂 (BUFA, 荷蘭)。

這些成分經乾燥混合, 得一均質混合物。此配方的分量係以全部混合物之重量百分比表示。

(b) 參考片劑配方

上述配方之參考配方也是用前述之成分和量製備, 除了那 20% HPMC-W 及 20% SSG 之混合物現用 40%

HPMC-W (Walocel HM 15000 PA 2208 , 德國 Wolff Cellulosics 公司生產) 代替。

(c) 片劑之製備

使用一台配備著直徑 9 毫米之圓平斜角衝壓機的 Korsch EK0 偏心壓床，以 10kN 之壓縮力壓縮乾燥混合物，產得 250 毫克之片劑。製作片劑係在把材料置入模中之前，先秤 250 毫克之粉狀混合物，以個別製作而成。

(d) 溶解實驗

為了要確定片劑的釋放曲線，使用 USP 裝置 2 於 900 毫升之去離子水中以 50 rpm 攪拌而進行溶解度測試。為求取酒石酸美托洛爾的釋放曲線，使用波長 222 奈米之紫外線光譜，分析定時由溶解介質中取出的樣品。此含酒石酸美托洛爾之片劑的藥物釋放（溶解）曲線係得自隨時間釋放之標靶藥物含量的百分比。

6 種片劑的平均結果以及就 40% SSG (DS 0.3 ; 結果取自表 5) 而言所得之結果顯示於表 1 中。這些數據顯示當與僅有 40% HPMC 及僅有 40 % SSG 之參考配方相較時，不同 DS (0.2 、 0.3 及 0.4) 之 20% HPMC/20% SSG 配方都得到增進之控制釋放曲線。這些以本發明之配製成的片劑展現比參考片劑實質上較緩或延長之藥物釋放。

表 1 - 片劑隨時間之溶解

時間 (分鐘)	藥物釋放百分比 (%)				
	HPMC-W + DS=0.2 之 SSG	HPMC-W + DS=0.3 之 SSG	HPMC-W + DS=0.4 之 SSG	40% HPMC-W (參考 值)	40% SSG, 其 DS=0.3 (參考 值)
0	0	0	0	0	0
5	3.4	2.2	3.2	4.3	2.4
15	8.6	6.2	6.9	9.8	
30	14.8	10.8	12.2	16.1	18.8
60	22.9	17.8	18.1	26.8	38.4
90	27.7	23.4	23.3	35.1	55.3
120	32.8	28.1	28.6	41.7	
180	40.3	36.3	37.0	52.3	88.2
240	48.0	43.4	45.1	60.7	95.9
300	53.1	50.2	52.7	67.4	
360	58.8	56.3	59.8	73.0	
420	64.1	62.5	66.9	77.7	

茶鹼 (theophylline) 的溶解曲線得到類似結果，不像上方使用之親脂性藥物酒石酸美托洛爾，其在水中具有依賴 pH 之溶解度。

實施例 3 - SSG 交聯度對藥物釋放曲線之影響

(a) 不同交聯度之交聯 SSG 的製備

根據實施例 1 中所述之方法製備具不同交聯度的 SSG。所指定之 SSG 中之交聯度 (XL, %) 定義如下：

$$XL (\%) = (CL/CL_{max}) * 100\%$$

此處，CL 代表使用於製備相應 SSG 之交聯劑的量，而 $CL_{max} = 0.3\%$ (基於澱粉之秤重量) 則為交聯劑 $POCl_3$ 的量， $POCl_3$ 傳統上係用於製備適用作崩解劑之高度交聯 SSG [參閱 Yoneya 等人於「*Influence of cross-linked potato starch treated with $POCl_3$ on DSC, rheological properties and granule size*」, Carbohydrate Polymer 2003, 55:447-457 之所論著]。這種交聯 SSG 崩解劑在以實施例 4 (a) 所述之方法測量下，顯出約 9-15 毫升之沈降體積。其差異可能導源於交聯劑的種類，在此特定情況下是 $POCl_3$ 。

(b) 含不同交聯度之 SSG 的片劑配方

為了要研究 SSG 之交聯對溶解曲線的影響，使用如下配方製作片劑，以形成 6 組具有不同澱粉乙醇酸鈉交聯度之片劑 (XL = 0%、4.8%、9.6%、14.6%、36.5% 及 100%)。具 100%-XL 之澱粉乙醇酸鈉係與前述由 Yoneya 等人所提出之文獻中所研究的為等同物。

均勻乾燥之混合品製備自：

- 20% 酒石酸美托洛爾 (metoprolol tartrate) (德國

Fagron 公司) ;

- 49% 乳糖 (DCL14, 德國 DMV-Fonterra Excipients 公司生產) ;
- 15% HPMC-W (Walocel HM 15.000 PA 2208 (Wolff Cellulosics 公司 (DE))) ;
- 15% 根據實施例 1 所製備之取代度 0.3 之實質上無交聯之澱粉乙醇酸鈉 ;
- 0.5% 矽膠 (Aerosil 200, 德國 Degussa 公司生產) ; 及
- 0.5% 硬脂酸鎂 (BUFA, 荷蘭) 。

參考片劑使用與之相同之成分及量，其中 15% HPMC 及 15% SSG 之混合物則以 30% HPMC-W (Walocel HM 4.000 PA 2208) 取代。

(c) 製備、溶解及分析

片劑之製備及分析係根據實施例 2c 及實施例 2d 所述之製程進行。以 6 種不同配方配製之片劑的平均溶解結果表列於表 2 中。

表 2 顯示以實質上無交聯之 SSG 所組合成之聚合混合物得到優良之溶解。增加交聯度會降低協同作用直到某個點，此組合物才不再增進溶解。

表 2 - 片劑隨時間之溶解

時間 (分鐘)	藥物釋放百分比 (%)					
	HPMC/ XL=0% 之 SSG	HPMC/ XL=4.8 % 之 SSG	HPMC/ XL=9.6 % 之 SSG	HPMC/ XL=14.6 % 之 SSG	HPMC/ XL=36.5 % 之 SSG	HPMC/ XL=100 % 之 SSG
0	0	0	0	0	0	0
5	8.9	10.7	8.7	26.8	37.8	17.4
10			11.7			25.3
15	17.6	13.3	14.3	62.7	92.2	29.6
30	25.2	15.4	20.7	78.3	93.2	38.8
60	35.8	21.3	30.1	86.6	93.8	58.3
90	43.6	31.1		89.9	94.1	
120	50.1	44.3	45.4	92.5	94.8	75.5
180	61.7	55.8	58.3	96.0	95.9	84.8
240	70.4	65.3	70.2	97.6	99.8	89.1
300	79.0	74.0	80.3	98.7	101.2	93.0
360	86.1	81.6	88.7	99.3		93.8
420	92.5	88.5	95.7			94.7

實施例 4 - 只有 SSG 之沈降、溶解及交聯關係

(a) 測定只有 SSG 之沈降體積

含不同交聯度之 SSG 的片劑，其沈降體積係根據如下方法測定：將相應之 SSG 每個 0.25 公克與 100 毫升去離

子水混入一 100 毫升之量筒中，靜待 24 小時後測量。沈降體積相當於眼睛所見之膠質形成。

(b) $t_{50\%}$ 之測定

$t_{50\%}$ 係定義為從以相應之 SSG 所配製之片劑中釋放出 50% 有效成分的時間點。因此我們由實施例 3(c)中所得之數據插入而得 $t_{50\%}$ 。

SSG 之沈降體積與含相應 SSG 之配方的 $t_{50\%}$ ，其關係表列於表 3 中。在其中，100 毫升之沈降體積代表於觀察上並無可量測之相分離（其 SSG 完全溶解或分散於整個連續測量之體積（100 毫升））。

表 3 - SSG 之交聯度對沈降體積及 $t_{50\%}$ 之影響

交聯度 (%)	沈降體積 (毫升)	釋放 50% 有效藥物 之時間 (分鐘)
0	100*	120
4.8	100*	150
9.6	100*	140
14.6	81	11
36.5	59	7.5
100	11	44

*無可量測之相分離 (其 SSG 完全溶解或分散於整個連續測量之體積 (100 毫升))

如表 3 中所示，交聯 SSG 之沈降體積隨交聯度之提高而降低。當 SSG 所具之 XL = 14.6% 或更低且其沈降體積大於 81 毫升時，緩慢或延長釋放表現會大幅提升。

實施例 5 - SSG/HPMC 之沈降、溶解及交聯關係

重複實施例 4(a) 之沈降測試，但現在所測定的是在不同量之 HPMC 下，SSG 之 XL = 18.5%、SSG 之 XL = 12.9%、及 SSG 之 XL = 0% 的沈降體積，還包含一個不含 HPMC 的參考沈降體積。也使用市售 Primojel® 和 Explotab® 作為 SSG 來源以展示不具 HPMC 及結合 HPMC 之 XL = 100% SSG，以作參考之用。

為達此目的，根據下述方法測定含 SSG 及 HPMC 之粉

狀混合物的沈降體積：在一 100 毫升之量筒中，以 100 毫升去離子水，將 0.25 公克 SSG 及一變量之 HPMC 混合。經過 24 小時後，以 6000rpm 及 6080G 於 25 °C 下離心此水性混合物 15 分鐘。如果上層清晰可見，則將之輕輕倒出。留在離心管中的膠質體積即為沈降體積。

為求完整性，表 4 還包含重新計算過的沈降體積值，如果樣品總重為 0.25 公克。這些計算值係經實驗確認。表 4 中之交聯值係相對於 100% 指定給高度交聯 Explotab / Primojel 的值。

表 4：在存有或不存有 HPMC 之情況下的沈降體積

SSG-種類	SSG (公 克)	HPMC (公 克)	沈降體積 (毫升； 24 小時)	沈降體積 (毫升；經 過離心之 後)	沈降體 積 (重新 計算； 0.25 公 克樣品)
Explotab® (XL = 100%)	0.25	0	11	9	9
Explotab®	0.25	0.25	11	9	4.5
Explotab®	0.25	0.125	11	9	6
Primojel® (XL = 100%)	0.25	0	11	9	9
Primojel®	0.25	0.25	11	9	4.5
Primojel®	0.25	0.125	11	9	9
XL = 18.5%	0.25	0	67	42.5	42.5
XL = 18.5%	0.25	0.25	99	49.1	24.6
XL = 18.5%	0.25	0.125	94	43.8	29.2
XL = 12.9%	0.25	0	97	100	100
XL = 12.9%	0.25	0.25	100	100	100
XL = 0%	0.25	0	100	100	100
XL = 0%	0.25	0.25	100	100	100

實施例 6- SSG : HPMC 比之影響

(a) 含從 3 : 1 變至 1 : 3 等不同 SSG : HPMC 比之配方

5 種片劑配方製備如下 :

- 20% 酒石酸美托洛爾 (德國 Fagron 公司);
- 39% 乳糖 (DCL14, 德國 DMV-Fonterra Excipients 公司生產);
- 0.5% 矽膠 (Aerosil 200, 德國 Degussa 公司生產);
- 0.5% 硬脂酸鎂 (BUFA, 荷蘭); 及
- 總共 40% 之聚合物, 包含不同比例之 :
 - HPMC (Metolose 90H 4.000 2208, 日本 ShinEtsu 公司生產); 及
 - 根據實施例 1 所製備之無交聯 SSG (DS = 0.3)。

所研究之 HPMC 與 SSG 的比例為 1 : 0、3 : 1、1 : 1、1 : 3 及 0 : 1。

(b) 溶解測試

以如上配方製備片劑並根據實施例 2(c) 及實施例 2(d) 所述之程序進行分析。6 種片劑溶解之平均結果顯示於表 5 中。

數據顯示包含了比例由 3 : 1 變化至 1 : 3 之 40% HPMC-SE /SSG 的所有組合賦形劑, 較之僅有 SSG 或 HPMC, 全都顯示出有所增進之藥物釋放曲線。

表 5 - 片劑隨時間之溶解

時間 (分 鐘)	藥物釋放百分比 (%)				
	SSG	SSG : HPMC-SE 比率 3 : 1	SSG : HPMC-SE 比率 1 : 1	SSG : HPMC-SE 比率 1 : 3	HPMC-SE
0	0	0	0	0	0
5	2.4	1.8	1.9	4.8	4.5
15			4.8	9.6	10.1
30	18.8	7.1	8.1	14.1	15.8
45					20.5
60	38.4	13.3	13.4	20.6	24.6
90	55.3	19.5	18.7	26.0	31.7
120			23.4	30.7	37.9
130	74.3	27.3			
150	80.1				
180	88.2	37.3	31.0	38.7	48.1
210	93.0				
240	95.9	49.7	39.5	45.3	59.7

實施例 7 - 就不同聚合物含量而言之溶解曲線

(a) 配方中含有 30-40% 聚合賦形劑之片劑配方

製備如下片劑配方：

- 20% 酒石酸美托洛爾 (德國 Fagron 公司)；
- 59-39% 乳糖 (DCL14, 德國 DMV-Fonterra)

Excipients 公司生產)；

- 0.5% 矽膠 (Aerosil 200, 德國 Degussa 公司生產)；

- 0.5% 硬脂酸鎂 (BUFA, 荷蘭)； 及

- 30-40% 聚合物：

- HPMC (Metolose 90H 4.000 2208, 日本 ShinEtsu 公司生產)； 及

- 根據實施例 1 所製備之無交聯 SSG (DS = 0.3)。

將這些結果與僅有 HPMC 的結果作比較 (HPMC : SSG 重量比 = 1 : 1)。

(b) 製備、溶解及分析

根據實施例 2(c) 及實施例 2(d) 所述之程序製備並分析片劑。6 種片劑溶解之平均結果顯示於表 6 中。

在兩種情況下 (含總共 30% 及 40% 之聚合混合物 (HPMC : SSG = 1 : 1)) 之組合顯示這兩種配方，較之配方中 HPMC 本身具相同總百分比的情況，對藥物釋放曲線均有所增進。

表 6 - 片劑隨時間之溶解

時間 (分鐘)	藥物釋放百分比 (%)			
	30% HPMC	30% HPMC/ SSG 1:1	40% HPMC	40% HPMC/ SSG 1:1

0	0	0	0	0
5	3.5	2.6	4.5	1.9
15	9.6	6.6	10.1	4.8
30	17.1	11.8	15.8	8.1
45			20.5	
60	27.6	18.9	24.6	13.4
90	36.3	25.0	31.7	18.7
120	44.2	30.5	37.9	23.4
150	49.3			
180		39.2	48.1	31.0
210	59.5			
240		47.8	59.7	39.5
270	71.1			
300		55.5	64.8	45.6
330	78.5			
360		63.2	71.0	53.1
390	87.2			
420		71.3	77.2	59.7
450	87.8			
480		75.4	80.2	65.1

實施例 8 - 不同黏度之 HPMC 的影響

(a) 含有不同黏度之 HPMC 的片劑配方

為了要顯示當使用高黏度 HPMC 時，混合物亦能展現

協同效應，使用如下配方：

- 20% 酒石酸美托洛爾（德國 Fagron 公司）；
- 39% 乳糖（DCL14，德國 DMV-Fonterra Excipients 公司生產）；
- 20% HPMC-W，選自：
 - Walocel HM 4,000 PA 2208；
 - Walocel HM 15,000 PA 2208
 （兩者皆由德國 Wolff Cellulosics 公司生產）
- 20% 根據實施例 1 所製備之無交聯 SSG (DS = 0.3)
- 0.5% 矽膠（Aerosil 200，德國 Degussa 公司生產）；及
- 0.5% 硬脂酸鎂（BUFA，荷蘭）。

這些成分經混合而得一均質混合物。

以相同配方但無 SSG 而含 40% HPMCA 進行製備來作為一種參考。

(b) 製備、溶解及分析

根據實施例 2(c) 及實施例 2(d) 所述之程序製備並分析片劑。6 種片劑溶解之平均結果顯示於表 7 中。

表 7 - 片劑隨時間之溶解

時間	藥物釋放百分比 (%)
----	-------------

(分鐘)	DS = 0.3 之 SSG/ HPMC-W 4000 2208	HPMC-W 4000 2208	DS = 0.3 之 SSG/ HPMC-W 15000 2208	HPMC-W 15000 2208
0	0	0	0	0
5	2.6	5.0	2.2	4.3
15	6.8	10.7	6.2	9.8
30	11.9	17.3	10.8	16.1
60	19.8	28.1	17.8	26.8
90	26.1	36.8	23.4	35.1
120	31.9	43.8	28.1	41.7
180	41.9	55.1	36.3	52.3
240	51.0	64.2	43.4	60.7
300	59.6	71.0	50.2	67.4
360	67.8	77.1	56.3	73.0
420	75.2	81.6	62.5	77.7

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種緩慢或延長釋放之賦形劑組合物，其包含一實質上無交聯之羧甲基澱粉及一親水性、非離子性之纖維素醚。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之賦形劑組合物，其中上述之配方 0.25 公克在 100 毫升去離子水中於 25 °C 下經過 24 小時後，於 25 °C 下接受 6080G 離心 15 分鐘，顯示大於 60 毫升之沈降體積。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之賦形劑組合物，其中上述之纖維素醚為羥丙基甲基纖維素 (hydroxypropylmethylcellulose, HPMC)。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之賦形劑組合物，其中上述之纖維素醚及羧甲基澱粉呈現介於 9:1 及 1:3 間之重量比。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之賦形劑組合物，其中上述之羧甲基澱粉具有 0.1-0.5 範圍內之取代度。
6. 一種緩慢或延長釋放之片劑配方，其包含如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之賦形劑組合物，還包含一或多種有效成分。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之片劑，其中上述之羧甲基澱粉及纖維素醚，以該片劑之總重計，共存的含量為 10-60 重量%。

8. 一種如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之賦形劑組合物的應用，其用於一緩慢或延長釋放之配方。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之應用，其中將上述之羧甲基澱粉 0.25 公克在 25°C 下溶解或散入 100 毫升去離子水中，經過 24 小時後，顯示高於 85 毫升之沈降體積。