

發明專利說明書

200413033

(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： 92/20608

※ 申請日期： 92-07-25

※IPC 分類： A61K 9/28

壹、發明名稱：(中文/英文)

經塗覆固態劑型及彼之製備方法

COATED SOLID DOSAGE FORM AND METHOD FOR PREPARING
SAME

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商法瑪西亞公司

PHARMACIA CORPORATION

代表人：(中文/英文)

J 提摩西 基尼

KEANE, J. TIMOTHY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國密蘇里州聖路易市瑪麗維爾中央大道 575 號

575 MARYVILLE CENTRE DRIVE ST. LOUIS, MO 63141, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國

U.S.A.

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅伯特 M 諾亞克

ROBERT M NOACK

2. 約翰 M. 海里奇

JOHN M. HEIMLICH

3. 恩尼斯特 J. 李

ERNEST J. LEE

4. 大衛 J. W. 葛藍特

DAVID J. W. GRANT

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國密西根州葛藍德極速市東南伊洛寇伊大道 1134 號

1134 IROQUOIS DRIVE, S.E., GRAND RAPIDS, MICHIGAN
49506, U.S.A.

2. 美國密西根州波塔巨市奧本伍路 1665 號

1665 AUBURN WOODS TRAIL, PORTAGE, MICHIGAN 49002,
U.S.A.

3. 美國密西根州卡拉馬索市克隆尼伍大道 5250 號

5250 COLONY WOODS DRIVE, KALAMAZOO, MICHIGAN
49009, U.S.A.

4. 美國明里蘇達州明尼亞波里斯市東南第五街 601 號

601 FIFTH STREET S.E., MINNEAPOLIS, MN 55414-1802,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.~4. 均美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國； 2002 年 07 月 25 日；60/398,370

2.美國； 2003 年 07 月 24 日；10/626,374

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國； 2002 年 07 月 25 日；60/398,370

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

此申請案主張2002年7月25日申請之美國臨時申請案號60/398,370之優先權。

本發明有關經塗覆之固態劑型及彼之製備方法，且尤其有關膜塗覆之固態劑型及製備彼之多步驟固化方法。

【先前技術】

膜塗覆之固態製劑調配物為本技藝已知。膜塗層可用於保護活性劑免受濕氣、空氣或光之侵襲、遮蔽不悅味道及臭味、用以改良藥物釋出如於腸塗覆及持續釋出之組合物、用以改良機械強度、及用以改良產品辨識性及裝飾外觀等。

膜塗覆包含在固態劑型如錠劑、粉劑、顆粒劑、糖果錠、膠囊等之表面上沉積薄且實質上均勻之薄膜。塗料一般連續塗佈至材料之移動床，一般藉噴霧技術，但亦有使用手動塗佈程序。該塗覆之劑型隨後有時在升溫下固化以獲得拋光產品。

任何膜塗層調配物中之主要成分包含聚合物、塑化劑及溶劑。大部分聚合物係以水性或有機溶劑為主之系統之溶液使用。另一系統例用水不溶聚合物例如乙基纖維素之水性分散液。

通常，膜塗層越厚，預期適合固態劑型內容物之塗層保護程度越大。再者，膜塗層越厚，預期藥物自固態劑型更持續釋出。不幸地，使用例如上述習知技術製造之厚膜塗

層已發現會產生碎裂及水泡之塗層而使膜塗層之保護變弱或折衝該層保護作用。例如已發現具6重量%塗層之固態劑型需要過度之固化時間，如2或3天才可完全固化。亦發現以此方式產生之具6重量%塗層之經塗覆固態劑型塗層有缺陷，如碎裂或起泡，使塗層在所欲目的不具利用性(未公開之研究)。

膜塗覆之調配物及其製備方法已揭示於數個專利中，其有些例示如下。

美國專利號5,472,712；5,681,585；5,958,459；6,129,933及6,316,031揭示安定之固體控制釋出之劑型，其各具有以含治療活性劑之乙基纖維素之水性分散液塗覆固體劑型所產生之塗層。各例中，單層塗層以單一步驟在升溫及相對溼度下固化該經塗覆基質，直至該經塗覆之劑型達到實質上不受升溫及/或高相對溼度之儲存條件之影響之安定溶解輪廓。一參考文獻揭示該標的之經塗覆固態劑型係經由在約60°C及60至100%相對溼度之烘箱中固化48至72小時所獲得。該參考文獻亦揭示在60°C乾熱下固化2小時或更久之產品之缺點為其不再達到可使產品可提供實質上恆定之溶解輪廓之穩定終點。

期望有一種製備經塗覆固態劑型之方法，其中可縮短固化所需時間，且因此可縮短整個製造時間。又期望有一種製備無缺陷之經塗覆固態劑型之方法。塗層中之碎裂性或起泡暴露出活性劑直接與環境接觸而無法保護活性劑免於受濕氣、空氣或光之影響、無法遮蔽不悅味道及臭味、無

法改良藥物釋出如於腸塗覆及持續釋出之組合物、無法改良機械強度、及無法改良產品辨識性及裝飾外觀等。

因此，本發明一目的係提供一種於較短時間內使固態劑型固化之方法。本發明另一目的係提供一種塗覆固態劑型而無起泡及/或碎裂之方法。其他目的及優點將可藉由閱讀本文揭示及實例以及申請專利範圍而更明瞭。

【發明內容】

意外地發現上述目的可符合本發明一具體例，其提供一種製備經塗覆固態劑型之方法，包括下列步驟：(a)對固態劑型塗佈第一塗料溶液之塗層，該塗料溶液包括水不溶性聚合物及水溶性孔隙形成劑，該固態劑型內分散有活性劑；(b)使步驟(a)之固態劑型固化；及(c)對該固態劑型塗佈該塗料溶液之第二塗層。

另一具體例中，本發明有關依據上述本發明方法製備之經塗覆固態劑型。

【實施方式】

"水不溶性聚合物"代表適用於塗覆醫藥可接受性固態劑型之聚合物。適用於本發明方法及經塗覆固態劑型之水不溶性聚合物包含纖維素澱粉如單-、二-及三酸酯包含混合之酯例如纖維素乙酸酯、纖維素二乙酸酯、纖維素三乙酸酯、纖維素丙酸酯、纖維素乙酸酯丁酸酯、纖維素乙酸酯丙酸酯、纖維素三丙酸酯；纖維素醚如乙基纖維素；耐綸；聚碳酸酯；聚(二烷基矽氧烷)；聚(甲基丙醯酸)酯；聚(丙醯酸)酯；聚(苯醚)；聚(乙烯醇)；芳族含氮聚合物；聚合環

氧化物；再生纖維素；適用於逆滲透或滲析應用之成膜材料；瓊膠乙酸酯；直鏈澱粉三乙酸酯； β 葡糖酐乙酸酯；乙醛二甲基乙酸酯；纖維素乙酸酯甲基胺基甲酸酯；纖維素乙酸酯酞酸酯；纖維素乙酸酯丁二酸酯；纖維素乙酸酯二甲胺基乙酸酯；纖維素乙酸酯碳酸乙酯；纖維素乙酸酯氯乙酸酯；纖維素乙酸酯乙基草酸酯；纖維素乙酸酯丙酸酯；聚(乙烯基甲基醚)共聚物；纖維素乙酸酯丁基磺酸酯；纖維素乙酸酯辛酸酯；纖維素乙酸酯月桂酸酯；纖維素乙酸酯對-甲苯磺酸酯；刺槐豆樹膠之三乙酸酯；羥基化乙烯-乙酸乙烯酯；纖維素乙酸酯丁酸酯；蠟或似蠟物質；脂肪醇；蟲膠；玉蜀黍蛋白；氫化植物油；Surelease®(Colorcon, Westpoint, PA, U.S.A)；等，及其組合。該水不溶性聚合物較好為乙基纖維素或Surelease®。

"水溶性孔隙形成劑"代表併入時可在塗層中形成孔隙或通道之醫藥可接受性材料。用以產生本發明之經塗覆固態劑型之塗層之塗料溶液中所包含之水溶性孔隙形成劑較好性質上為顆粒，其平均粒徑約0.1至約200微米。為了適用於本發明，該水溶性孔隙形成劑須可容於水中或水性介質且不溶於膜塗覆過程中溶解該水不溶性聚合物之有機溶劑中。適宜孔隙形成劑包含鹼金屬鹽，例如硫酸鎂、氯化鎂、丁二酸鎂、檸檬酸、氯化鋰、硫酸鋰、碳酸鋰、碳酸鈉、氯化鈉、溴化鈉、硫酸鈉、乙酸鈉、檸檬酸鈉、氯化鈣、碳酸氫鈣、乳酸鈣、氯化鉀、硫酸鉀、磷酸鉀等及其混合物；水溶性親水性聚合物例如纖維素醚、羥丙基纖維素、

羥丙基甲基纖維素(後文稱"HPMC")、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羧甲基纖維素鈉、蛋白質衍生之材料、聚乙烯吡咯烷酮、交聯聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯氧及水溶性聚右旋糖；及糖類及多糖，如普魯糖、右旋糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖醇、乳糖、甘露糖、半乳糖、山梨糖醇、Opadry® (Colorcon, Westpoint, PA, U.S.A)；等，及其混合物。該孔隙形成劑較好為HPMC或Opadry®。

用於本發明方法之塗覆該固態劑型之塗料溶液包括水不溶性聚合物及水溶性聚合物。一較佳具體例中，該塗料溶液包含Opadry®及乙基纖維素。另一較佳具體例中，該塗料溶液包含Surelease®及Opadry®。該塗料溶液藉熟知本技藝者悉知之方法塗佈該固態劑型。

"固態劑型"代表例如錠劑、粉劑、顆粒劑、糖果錠、膠囊等其內分散有活性劑之基質。

"活性劑"代表任何醫藥或生理藥劑、組合物、生物活性化合物或其組合而可用於診斷、治癒、減緩、治療或預防疾病或用於任何其他醫藥用途者。"活性劑"欲以較廣泛方式解釋且不限於化學組合物或生物活性。依據本發明方法包覆之固態劑型中所包含之適宜活性劑包含普米配梭(pramipexole)、舒曼尼咯(sumanitrole)、辛達黴素(clindamycin)、妥特定(tolterodine)、雷伯辛汀(reboxetine)、N-{5-(1,4-二氮雜環庚-1-基(diazepan))-2-[(3-氟苯基)磺酰基]苯基}乙酰胺及其鹽、N-(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基芙喃并[2,3-c]吡啶-5-羧酰胺及其鹽、及其他抗生素化合物

或適用於治療具有CNS成分之疾病之化合物。本發明一較佳具體例中，該活性劑為普米配梭。另一較佳具體例中，該活性劑為辛達黴素。

本發明方法任一具體例可用以提供經塗覆固態劑型，呈經塗覆錠劑、粉劑、顆粒劑、糖果錠、膠囊等，其中該固態劑型中分散有活性劑。

該塗料以多步驟塗佈至該固態劑型至少一次以上。已發現以至少兩次塗佈步驟對固態劑型塗佈塗料溶液，其中塗佈相對較薄層之塗料溶液並分別固化可提供比單次塗覆相同總量之塗料溶液更快之固化速度。依據本發明塗佈之各層塗料溶液較好構成所得經塗覆固態劑型重量之約0.1%至約4%，更好約0.5%至約3%，甚至更好約2%至約3%。藉依據本發明方法之多步驟塗佈5%或以上或甚至6%或以上之塗料溶液而以較厚塗層塗覆之經塗覆固態劑型意外地無碎裂或起泡，不似藉單一步驟以相同量塗料塗覆接著固化所得之經塗覆固態劑型。意外地，以單一步驟塗佈及固化此厚塗層所花費之時間比以多步驟塗佈及固化相同量塗料所花費之時間明顯較長。以單一步驟塗佈之厚塗層固化需要至少24小時，有時2天或甚至3天才完成。相反地，本發明方法中各固化步驟由於各塗層較薄而相當地花費較少時間。

本發明方法及經塗覆固態劑型中所用之任何既定塗料之固化時間及條件隨塗料溶液之成份固化性質，尤其是水不溶性聚合物之固化性質而定。固化係在或高於該水不溶性

聚合物之玻璃轉移溫度下進行。通常，在高於玻璃轉移溫度發生固化之溫度越高，使塗層固化所需時間越短。固化時間可對任何既定塗料溶液及固化條件而實驗地測定。固化時間亦隨欲固化之塗層厚度而定。塗覆及固化條件較好選擇為各固化步驟進行夠久而足以使各塗層固化，但每步驟比花費約1分鐘至約1小時更少，更好小於約30分鐘，甚至更好小於約15分鐘。當水不溶性聚合物為乙基纖維素且塗料係塗佈至固態劑型獲得約3重量%時，該固化可在床溫度至少約70℃進行約15分鐘。

本發明方法中所用之塗料溶液中水不溶性聚合物對水溶性孔隙形成劑之相對量可明顯影響活性劑自其所塗覆之固態劑型釋出之速率。可使用標準分析方法對任何既定塗料、固體劑型及所需釋出速率測定水不溶性聚合物及孔隙形成劑之適當比例。下列實例7及12說明兩種此分析。塗料溶液中孔隙形成劑之比例較好約10%至約60%，更好約15%至約50%，甚至更佳約20%至約40%。

依據本發明塗覆之固態劑型較好為錠劑，後文稱為"錠劑核心"。當固態劑型為錠劑核心時，其視情況含有至少一種賦型劑如緩衝劑、稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、界面活性劑或抗黏附劑。

當存在有緩衝劑時，較好緩衝劑設計成維持其中分散於錠劑核心內之活性劑穩定之pH範圍。適用於該錠劑核心之緩衝劑實例包含單鹼式磷酸鉀、檸檬酸鉀、檸檬酸鈉、二鹼式磷酸鈉、二乙醇胺、單乙醇胺、碳酸氫鈉、TRIS、及

THAM。若活性劑在無緩衝劑存在下在錠劑核心中為穩定則可略去緩衝劑，以使錠劑核心尺寸最小。

包含於錠劑核心中作為賦型劑之適當醫藥可接受性稀釋劑舉例包含(個別或組合)乳糖(包含無水乳糖及乳糖單水合物)；澱粉(包含直接壓縮澱粉及水解澱粉(例如 CelutabTM及 EmdexTM))；甘露糖醇；山梨糖醇；木糖醇；右旋糖(如 CereleaseTM 2000)及右旋糖水合物；二鹼式磷酸鈣二水合物；蔗糖為主之稀釋劑；糖食用糖；單鹼式硫酸鈣單水合物；硫酸鈣二水合物；顆粒乳酸鈣三水合物；右旋糖酐；肌醇；水解之穀類固體；直鏈澱粉；纖維素包含微晶纖維素、 α -及非晶型纖維素之食品級蔗糖(如 RexcelTM)及粉末纖維素；碳酸鈣；甘胺酸；膨潤土；聚乙烯吡咯烷酮；等。所選用之稀釋劑較好展現適當之流動性質亦即錠劑所需要之可壓縮性。

黏合劑較好包含於錠劑核心中，其可對欲造錠之粉末賦予足夠之內聚力而可進行正常加工操作如上膠、潤滑、壓縮及包裝，同時仍可使錠劑崩解且使組成在消化後可被吸收。適宜之黏合劑包含(個別或組合)阿拉伯膠；黃耆膠；蔗糖；明膠；葡萄糖；澱粉如(但不限於)預明膠化澱粉(如 NationalTM 1511及 NationalTM 1500)；纖維素如(但不限於)甲基纖維素、微晶纖維素及交聯甲基纖維素鈉(carmellose sodium)(如 TyloseTM)；核藻酸及核藻酸之鹽；矽酸鎂鋁；PEG；瓊膠；多糖酸；膨潤土；聚乙烯吡咯烷酮K-15、K-30及K-29/32；聚甲基丙烯酸酯；HPMC、羥丙基纖維素(如

KlucelTM)；及乙基纖維素(如EthocelTM)。

當活性劑為普米配梭時，以預明膠化澱粉及HPMC或兩者之混合物為特佳之黏合劑。

當活性劑為辛達黴素時，微晶纖維素為特佳之黏合劑，因為其與特定藥物之已知化學相容性。使用超顆粒微晶纖維素(亦即微晶纖維素添加至乾燥步驟後之濕顆粒化組合物中)亦可用以改良硬度(對錠劑而言)及/或崩解時間。乾燥造粒中所包含之微晶纖維素類似地可改良錠劑核心之硬度。

包含於錠劑核心中作為賦型劑之適宜醫藥可接受性潤滑劑(包含抗黏著劑及/或滑澤劑)包含(單獨或組合)山萵酸甘油酯(如CompritolTM 888)；硬脂酸及其鹽(包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及硬脂酸鈉)；氫化植物油(如SterotexTM)；膠體氧化矽；膠體二氧化矽、滑石；蠟；硼酸；苯甲酸鈉；乙酸鈉；反丁烯二酸鈉；氯化鈉；DL-白胺酸；PEG(如CarbowaxTM 4000及CarbowaxTM 6000)；油酸鈉；月桂基硫酸鈉；及月桂基硫酸鎂。使用作為本發明錠劑核心之潤滑劑而言以膠體二氧化矽及硬脂酸鎂特佳。包含於錠劑核心中作為賦型劑之特別適宜之潤滑劑可在錠劑核心壓縮期間降低設備與造粒混合物間之摩擦力。

較佳之抗黏著劑或滑澤劑包含膠體二氧化矽、滑石、玉米澱粉、DL-白胺酸、月桂基硫酸鈉及金屬硬脂酸鹽，更佳為膠體二氧化矽或滑石，甚至更佳為膠體二氧化矽。此抗黏著或滑澤劑例如用以降低調配物黏附至設備表面並且降

低摻合物之靜電。

其他賦型劑如著色劑、矯味劑及甜味劑為醫藥領域已知且可用於固態劑型或塗佈至本發明方法中之固態劑型之塗料中。

本發明藉下列實例進一步說明。該等實例欲舉例說明本發明且不應用以限制其範圍。

實例

實例 1

依據下列程序使用下列實例 2-5 所述之錠劑核心分量，製備普米配梭之壓縮錠劑。

1. 所有錠劑核心成分(亦即普米配梭、HPMC 2208 4000 cps、預明膠化澱粉、膠體二氧化矽及硬脂酸鎂)通過約 30 網目之醫藥網篩。
2. 除硬脂酸鎂以外之所有錠劑核心成分在低剪力混合機(V 摻合機或箱型摻合機)中在約 24 rpm 乾混合約 10 至約 30 分鐘。
3. 稱取硬脂酸鎂並於摻合機中與剩餘步驟 3 之混合物混合並再混合 2 至 5 分鐘。
4. 步驟 4 所得之混合物樣品使用錠劑加壓機壓縮成錠劑。
5. 接著以下列實例 2-5 所述般使壓縮錠劑塗覆及固化。

實例 2

如上述實例 1 所述般使用下表 1 所示之錠劑核心成分製備壓縮之普米配梭錠劑；並以如後述之包括 Surelease® 及約 25

重量%孔隙形成劑(Opadry®)之塗料溶液塗覆。

表 1

成分	量(毫克)	重量%
普米配梭	0.375	0.1
HPMC 2208 4000 cps	140	38.8
預明膠化澱粉	206.48	57.3
膠體二氧化矽	1.4	0.4
硬脂酸鎂	1.75	0.5
Surelease®	7.88	2.2
Opadry®	2.63	0.7
合計	360.5	100

製備此實例中所用之塗料溶液，首先添加 6.0037 克 Opadry®至 106.682 克水中，並混合 45 分鐘。接著添加 72.045 克 Surelease®至該 Opadry®混合物中並再混合 30 分鐘獲得塗料溶液。

塗料溶液塗佈至該壓縮錠劑上增加約 3%之理論重量。表 1 顯示本程序之此步驟中，塗佈至各錠劑增加每錠劑約 3%之理論重量之 Surelease®及 Opadry®量。

接著使用 Vector LCDS 塗覆盤或 Thomas Accela-Cotta 塗覆盤在床溫度至少約 70°C 下使經塗覆之錠劑固化約 15 分鐘。固化後，溫度以約 8 分鐘下降至排出溫度約 45°C。

實例 3

如上述實例 1 所述般使用下表 1 所示之錠劑核心成分製備壓縮之普米配梭錠劑；並以如後述之包括 Surelease®及約 20

重量%孔隙形成劑(Opadry®)之塗料溶液塗覆。

表 2

成分	量(毫克)	重量%
普米配梭	0.375	0.1
HPMC 2208 4000 cps	140	38.8
預明膠化澱粉	206.48	57.3
膠體二氧化矽	1.4	0.4
硬脂酸鎂	1.75	0.5
Surelease®	8.4	2.3
Opadry®	2.1	0.6
合計	360.5	100

製備此實例中所用之塗料溶液，首先添加 4.8012 克 Opadry® 至 103.04114 克水中，並混合 45 分鐘。接著添加 76.8192 克 Surelease® 至該 Opadry® 混合物中並再混合 30 分鐘獲得塗料溶液。

塗料溶液塗佈至該壓縮錠劑上增加約 3% 之理論重量。表 2 顯示本程序之此步驟中，塗佈至各錠劑增加每錠劑約 3% 之理論重量之 Surelease® 及 Opadry® 量。

接著使用 Vector LCDS 塗覆盤或 Thomas Accela-Cotta 塗覆盤在床溫度至少約 70°C 下使經塗覆之錠劑固化約 15 分鐘。固化後，溫度以約 8 分鐘下降至排出溫度約 45°C。

實例 4

如上述實例 1 所述般使用上述實例 2 所述製得之錠劑中所用之每錠各錠劑相同量之核心成分，製備壓縮之普米配梭

錠劑；如實例2所述，錠劑亦以包括 Surelease®及約25重量%孔隙形成劑(Opadry®)之塗料溶液塗覆。但本實例中，錠劑塗覆並固化兩次。如下述製備之各錠劑中所用之各分量示於表3：

表 3

成分	量(毫克)
普米配梭	0.375
HPMC 2208 4000 cps	140
預明膠化澱粉	206.48
膠體二氧化矽	1.4
硬脂酸鎂	1.75
Surelease®	13.13
Opadry®	4.38
合計	367.5

製備此實例中所用之塗料溶液，首先添加約10.0025克 Opadry®至177.7367克水中，並混合約45分鐘。接著添加約120.03克 Surelease®至該 Opadry®混合物中並再混合30分鐘獲得塗料溶液。塗料溶液塗佈至該壓縮錠劑上增加約3%之理論重量。

接著使用 Vector LCDS 塗覆盤(12吋)或 Thomas Accela-Coata 塗覆盤(24吋)在床溫度至少高於70°C下使經塗覆之錠劑固化約15分鐘。固化後，溫度以約8分鐘下降至排出溫度約45°C。

接著重複塗覆步驟增加約5%之合計錠劑重量，隨後在床

溫度至少約70℃固化約15分鐘。固化後，溫度以約8分鐘下降至排出溫度約45℃。

實例5

如上述實例1所述般使用上述實例3所述製得之錠劑中所用之每錠各錠劑相同量之核心成分，製備壓縮之普米配梭錠劑；如實例3所述，錠劑亦以包括Surelease®及約20重量%孔隙形成劑(Opadry®)之塗料溶液塗覆。但本實例中，錠劑塗覆並固化兩次。本實例中所述般製備之各錠劑中所用之各成分量示於表4：

表 4

成分	量(毫克)
普米配梭	0.375
HPMC 2208 4000 cps	140
預明膠化澱粉	206.48
膠體二氧化矽	1.4
硬脂酸鎂	1.75
Surelease®	14.0
Opadry®	3.5
合計	367.5

製備此實例中所用之塗料溶液，首先添加約8.002克Opadry®至171.7352克水中，並混合約45分鐘。接著添加約128.032克Surelease®至該Opadry®混合物中並再混合30分鐘獲得塗料溶液。

塗料溶液塗佈至該壓縮錠劑上增加約3%之理論重量，接

著使用上述實例4所述之相同塗覆、固化及冷卻進行固化、冷卻及第二次塗覆步驟，每錠劑增加總理論重量之約5%。

實例6

如上述實例1所述般使用上述實例2-5任一者所述製得之錠劑中所用之每錠各錠劑相同量之核心成分，製備壓縮之普米配梭錠劑；如該實例3所述之相同塗料混合物塗覆。

此實例中，錠劑以單一塗覆步驟塗覆增加理論重量之約5%。錠劑接著如上述實例2或3所述般固化及冷卻。

所得錠劑發現在錠劑塗層中有缺陷，如起泡或碎裂或兩者之組合。此缺陷未見於上述實例2-5所製得之任何錠劑中。

實例7

實例2-5所述般製備之四種不同類型之普米配梭經塗覆錠劑(含25%孔隙形成劑之3%塗料、含20%孔隙形成劑之3%塗料、含25%孔隙形成劑之5%塗料、含20%孔隙形成劑之5%塗料)在pH 6.8之水溶液中測試其隨時間之釋出率。釋出率結果之作圖式於下圖1。

圖1顯示四種類型之經塗覆錠劑各測試顯示延長之普米配梭釋出速率，甚至在24小時後。然而，以5%塗料之兩種類型錠劑比僅以3%塗料者具有明顯較慢之釋出速率。所有測試之錠劑類型中，僅具20%孔隙形成劑及約5%塗料之錠劑產生最慢之釋出速率。

實例8

使用輥-壓實程序製備辛達黴素HCl之各種批次之壓縮錠

劑。20網目網篩用以過篩製造該壓縮錠劑之所有錠劑核心成分(亦即辛達黴素HCl、Ethocel及硬脂酸鎂)。製造各錠劑所用之各成分量及用以塗覆及固化各錠劑之程序述於下列實例9-11。

實例9

如上述實例8所述般，使用下表5所示之錠劑核心成分量，製備壓縮之辛達黴素HCl錠劑：

表 5

成分	量(毫克)
辛達黴素HCl	651.5
Ethocel Std. 10 Premium FP 乙基纖維素	207.59
硬脂酸鎂NF粉末 食品級-V-篩選	4.44
HPMC 2910 USP 3 CPS	6.9
Surelease透明等級E-7-19010	27.6
合計	898.03

該壓縮之辛達黴素HCl錠劑以包括表5所示量之Surelease®及約20% HPMC、孔隙形成劑之塗料溶液塗覆，增加總理論重量之約4%。塗層以兩步驟塗佈，而各塗覆步驟後之固化及冷卻方式類似實例2-5所述方式在各次塗覆步驟後進行。塗料溶液於兩次塗覆步驟中各塗佈獲得約2重量%。

實例10

如上述實例8所述般使用下表6所示量之錠劑核心成分製備壓縮之辛達黴素HCl錠劑：

表 6

成分	量(毫克)
辛達黴素HCl	651.5
Ethocel Std. 10 Premium FP 乙基纖維素	207.59
硬脂酸鎂NF粉末食品級-V-篩選	4.44
羥丙基甲基纖維素 2910 USP 3 CPS	10.4
Surelease透明等級E-7-19010	41.4
合計	915.33

該壓縮之辛達黴素HCl錠劑以包括表6所示每錠量之Surelease®及約20% HPMC之塗料溶液塗覆，增加總理論重量之約6%。塗覆以2%塗料以三步驟塗佈，而各塗覆步驟後以類似實例2-5所述方式進行固化及冷卻步驟。

實例 11

如上述實例8所述般使用下表7所示量之錠劑核心成分製備壓縮之辛達黴素HCl錠劑：

表 7

成分	量(毫克)
PNU-21251F辛達黴素HCl	651.5
Ethocel Std. 10 Premium FP 乙基纖維素	207.59
硬脂酸鎂NF粉末食品級-V-篩選	4.44
羥丙基甲基纖維素 2910 USP 3 CPS	12.1
Surelease透明等級E-7-19010	48.4
合計	924.03

該壓縮之辛達黴素HCl錠劑以包括表6所示每錠量之Surelease®及約20% HPMC之塗料溶液塗覆，增加總理論重量之約6%。塗覆以2%塗料以三步驟塗佈，而各塗覆步驟後以類似實例2-5所述方式進行固化及冷卻步驟。

實例12

如實例10及11所製得之經塗覆壓縮之辛達黴素HCl錠劑發現其釋出速率慢至使其作為藥物釋出劑之利用性受到限制。使用包括Surelease®及40%或50%孔隙形成劑(HPMC)之塗料混合物製得數種經塗覆之壓縮辛達黴素HCl錠劑之其他樣品，獲得總體重百分比之4%或6%塗層。使用如上述實例9-10所用之相同量之錠劑核心成分。但一組錠劑以6%塗料及40%孔隙形成劑製得，所有錠劑以類似實例9-10所述相同方式塗覆及固化三次。

亦以增加理論重量之6%製得經塗覆錠劑，靜僅塗覆單次。然而，最後一組塗覆發現具有缺陷，如起泡或碎裂或兩者均有。該等錠劑不包含在下述釋出研究中。

接著對所有上述製得之錠劑進行辛達黴素HCl釋出速率研究，但單次步驟製得者除外。錠劑各置入pH 6.8之磷酸鹽緩衝水溶液中且在各時間點測定辛達黴素HCl釋出進入溶液中之量。研究結果作圖示於下圖2。圖2顯示具有約6%塗料及約40%孔隙形成劑之錠劑具有穩定、緩慢之釋出速率，約13小時釋出約80%辛達黴素至該研究中，而4%塗覆之40%孔隙形成劑固化調配物在8至9小時內釋出80%，6%固化之50%孔隙形成劑在8小時釋出80%，及所有其他錠劑在約5.5

小時達到80%釋出。意外地，具6%及4%未固化塗層(含約40%孔隙形成劑)之錠劑具有如任何測試之經塗覆錠劑中最快速且最少延長釋出速率者之相同釋出速率。

【圖式簡單說明】

圖1為普米配梭(pramipexole)自以含20重量%或25重量%之孔隙形成劑之3%或5%塗料塗覆之4種不同之普米配梭經塗覆錠劑在pH 6.8緩衝之水溶液中經時釋出之圖式。

圖2為辛達黴素(clindamycin) HCl自以含40重量%或50重量%之孔隙形成劑之4%或6%塗料塗覆之5種不同經固化及2種未經固化之辛達黴素HCl經塗覆錠劑之釋出圖式。

伍、中文發明摘要：

本發明揭示一種製備經塗覆固態劑型之方法，其中固態劑型如其內分散有活性劑之壓縮錠劑以包括水不溶性塗料聚合物及水溶性孔隙形成劑之塗料溶液至少塗佈兩次，且在至少該第一塗覆步驟後固化。本發明方法可使用極短固化時間製造固化之經塗覆固態劑型。依據本發明所製得之經塗覆固態劑型已發現具有延長釋出之特性。

陸、英文發明摘要：

A method of preparing a coated solid dosage form is disclosed wherein a solid dosage form, such as a compressed tablet with active agent dispersed therein, is coated at least twice with a coating solution comprising a water-insoluble coating polymer and a water-soluble pore former, and cured after at least the first coating step. The method of the present invention allows for the production of cured coated solid dosage forms using very short curing times. Coated solid dosage forms produced according to the present invention have been found to have long extended release characteristics.

拾、申請專利範圍：

1. 一種製備經塗覆固態劑型之方法，包括下列步驟：
 - (a)對固態劑型塗佈塗料溶液之第一塗層，該塗料溶液包括水不溶性聚合物及水溶性孔隙形成劑，該固態劑型內分散有活性劑；
 - (b)使步驟(a)之固態劑型固化；及
 - (c)對該固態劑型塗佈該塗料溶液之第二塗層。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟(a)中對固態劑型塗佈塗料溶液之第一塗層導致重量百分比增加約0.5%至約3%，更佳約1%至約3%，最佳約2%至約3%。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該固化步驟係在高於水不溶性聚合物之玻璃轉移溫度之溫度進行足以使該經塗覆固態劑型固化之時間。
4. 如申請專利範圍第3項之方法，其中該固化步驟係在約30分鐘以內完成。
5. 如申請專利範圍第3項之方法，其中該固化步驟係在至少約70°C之床溫度進行至少約15分鐘。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該水不溶性聚合物係選自實質上由纖維素酯、單-、二-及三醯化合物、纖維素乙酸酯、纖維素二乙酸酯、纖維素三乙酸酯、纖維素丙酸酯、纖維素乙酸酯丁酸酯、纖維素乙酸酯丙酸酯、纖維素三丙酸酯、乙基纖維素、耐綸、聚碳酸酯、聚(二烷基矽氧烷)、聚(甲基丙醯酸)酯、聚(丙醯酸)酯、聚(苯醚)、聚(乙烯醇)、芳族含氮聚合物、聚合環氧化物、再生纖維

素、適用於逆滲透或滲析應用之成膜材料、瓊膠乙酸酯、直鏈澱粉三乙酸酯、 β 葡糖酐乙酸酯、乙醛二甲基乙酸酯、纖維素乙酸酯甲基胺基甲酸酯、纖維素乙酸酯酞酸酯、纖維素乙酸酯丁二酸酯、纖維素乙酸酯二甲胺基乙酸酯、纖維素乙酸酯碳酸乙酯、纖維素乙酸酯氯乙酸酯、纖維素乙酸酯乙基草酸酯、纖維素乙酸酯丙酸酯、聚(乙烯基甲基醚)共聚物、纖維素乙酸酯丁基磺酸酯、纖維素乙酸酯辛酸酯、纖維素乙酸酯月桂酸酯、纖維素乙酸酯對-甲苯磺酸酯、刺槐豆樹膠之三乙酸酯、羥基化乙烯-乙酸乙烯酯、纖維素乙酸酯丁酸酯、蠟或似蠟物質、脂肪醇、蟲膠、玉蜀黍蛋白、氫化植物油、Surelease®及其任何組合所成之組群。

7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該水不溶性聚合物係乙基纖維素。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該水溶性孔隙形成劑係選自由硫酸鎂、氯化鎂、丁二酸鎂、檸檬酸、氯化鋰、硫酸鋰、碳酸鋰、碳酸鈉、氯化鈉、溴化鈉、硫酸鈉、乙酸鈉、檸檬酸鈉、氯化鈣、碳酸氫鈣、乳酸鈣、氯化鉀、硫酸鉀、磷酸鉀、纖維素醚、聚乙烯吡咯烷酮、交聯聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯氧及水溶性聚右旋糖、普魯糖、右旋糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖醇、乳糖、甘露糖、半乳糖、山梨糖醇、Opadry®及其任何組合所成之組群。
9. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該水溶性孔隙形成劑

為羥丙基甲基纖維素。

10. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該固態劑型係選自實質上由錠劑、粉劑、顆粒劑、糖果錠、膠囊所成之組群，較佳為錠劑。
11. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該活性劑係選自由普米配梭 (pramipexole) 及辛達黴素 (clindamycin) 所成之組群。
12. 如申請專利範圍第1項之方法，又包括在步驟(c)之塗佈第二塗層後使該固態劑型固化之步驟。
13. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該水溶性孔隙形成劑在該塗料中存在之量為可促進該活性劑自該經塗覆之固態劑型延遲釋出之量。
14. 如申請專利範圍第13項之方法，其中該水溶性孔隙形成劑約為塗料溶液之約10重量%至約60重量%。
15. 一種依據如申請專利範圍第1項之方法製得之經塗覆固態劑型。

拾壹、圖式：

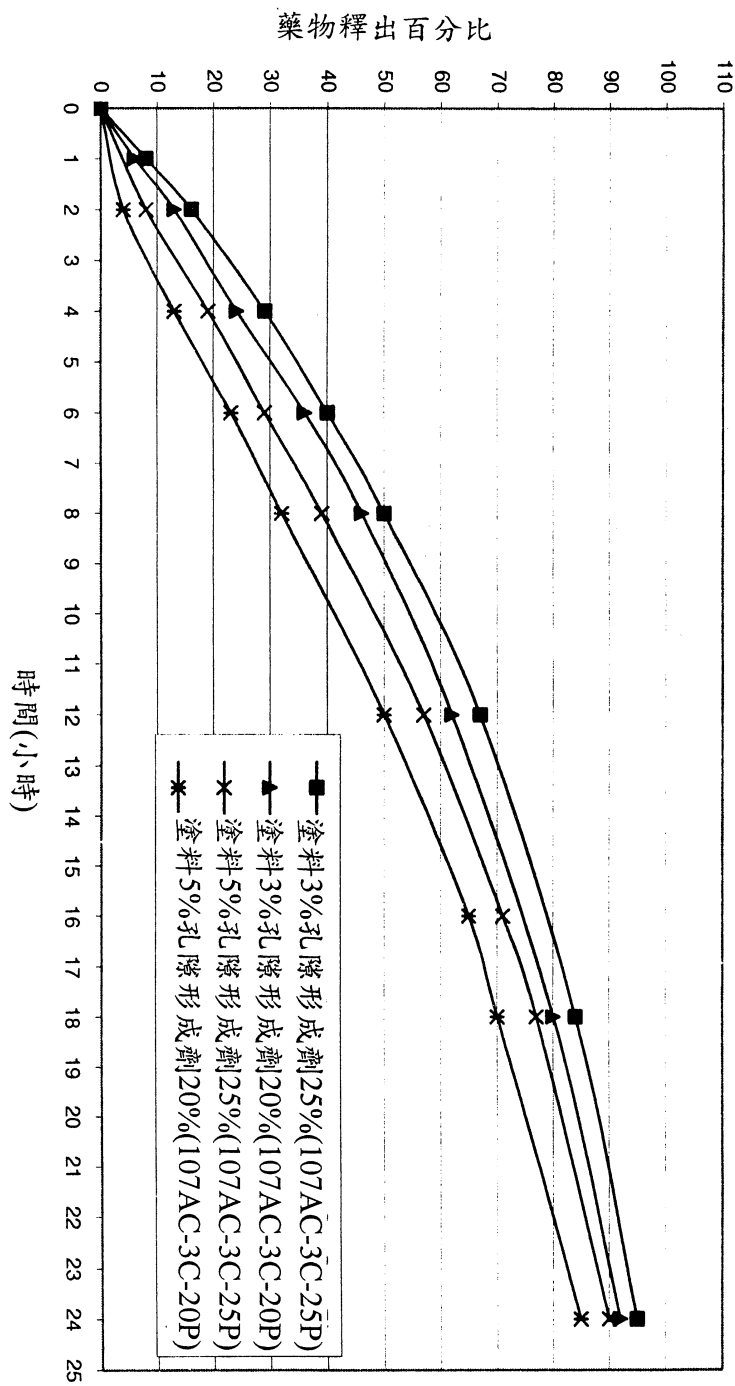


圖 1

克利辛(Cleocin)HCl 600毫克溶解作用
50/50及60/40 Surelease/孔隙形成剂系统之研究

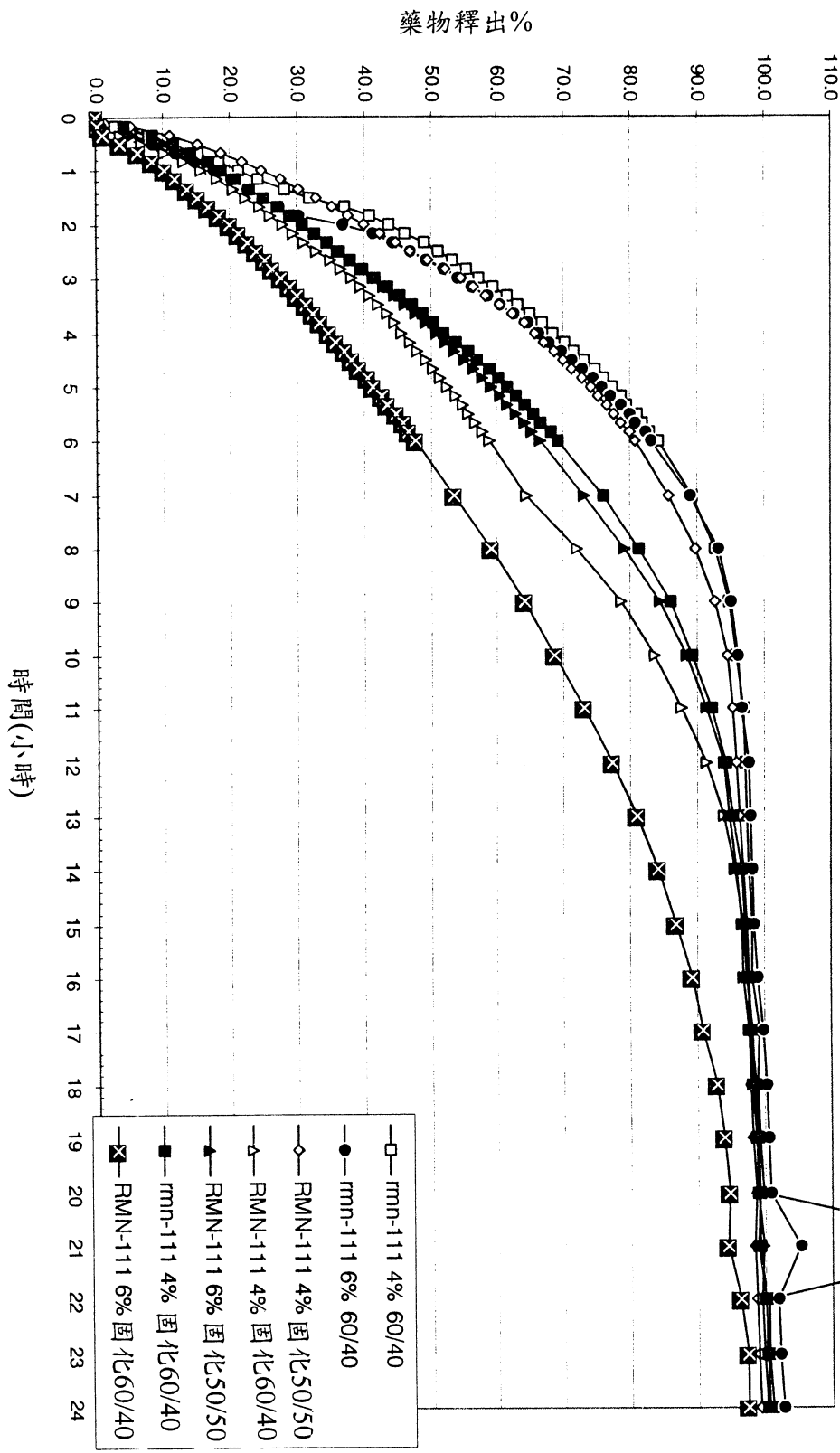


圖2
若可能需要編輯圖片說明以移除"mmn-111"及"PMN-111"註記

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：