

發明專利說明書

200524643

(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：93128690

※申請日期：97.9.22

※IPC 分類：

A61K1/62, 4/38, 3/44

一、發明名稱：(中文/英文)

潘托拉唑(PANTOPRAZOLE)多粒型調配物

PANTOPRAZOLE MULTIPARTICULATE FORMULATIONS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章) ID：

惠氏公司

WYETH

代表人：(中文/英文)(簽章)

威廉 T. 金

KING, WILLIAM T.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940-0874, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國

U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

姓名：(中文/英文) ID：

1. 斯里布利亞文卡塔拉曼納勞 / VENKATA RAMANA RAO, SRIPRIYA
2. 塞德 M.夏 / SHAH, SYED M.
3. 漢努曼沙勞塔塔普迪 / TATAPUDY, HANUMANTHARAO
4. 理查威廉桑達斯 / SAUNDERS, RICHARD WILLIAM
5. 馬迪佛茲 / FAWZI, MAHDI

國籍：(中文/英文)

1. 印度 / India
- 2.~5. 美國 / U.S.A.

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. 美國 2003年10月1日 60/507,810

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。

三、發明人：(共 5 人)

姓名：(中文/英文) ID：

1. 斯里布利亞文卡塔拉曼納勞 / VENKATA RAMANA RAO, SRIPRIYA
2. 塞德 M.夏 / SHAH, SYED M.
3. 漢努曼沙勞塔塔普迪 / TATAPUDY, HANUMANTHARAO
4. 理查威廉桑達斯 / SAUNDERS, RICHARD WILLIAM
5. 馬迪佛茲 / FAWZI, MAHDI

國籍：(中文/英文)

1. 印度 / India
- 2.~5. 美國 / U.S.A.

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. 美國 2003年10月1日 60/507,810

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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係說明一種潘托拉唑鈉 (Pantoprazole Sodium) 多粒物，其可避免黏附至鼻胃管及食道管 (gastronomy tube)。

【先前技術】

潘托拉唑 (Pantoprazole)：5-(二氟甲氧基)-2[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑，係一種 H⁺/K⁺-三磷酸腺苷 (ATP) 抑制劑 (亦已知為酸幫浦或質子幫浦抑制劑 (PPI))，且係存在於胃壁細胞中之酵素。一般相信此等藥物係於胃壁細胞中進行代謝以活化可使質子幫浦之硫氫基 (sulfhydryl group) 失去活性之次磺醯胺 (sulfenamide) 代謝物，因而減少氫離子之分泌。PPI 通常為親油性弱鹼其於低 pH 下具有不良之水溶性。許多 PPI 於低 pH 溶液中係不穩定的且會快速進行酸-催化性降解，而其於中性或高 pH 下相對穩定。

目前市售之潘托拉唑鈉口服調配物係單一單位塗覆之錠劑。參見，例如，美國專利第 5997903 號，其揭示一種潘托拉唑之口服劑型，其係由核心、中間層以及外層組成。目前之塗層具有易使錠劑黏附至腸胃管道上之非所欲之傾向。

由於多粒型調配物具有分散於腸胃管道中之特性，因此其顯示出經降低之食物影響性以及空腹時之變化性，故與單一單位錠劑相較下，多粒型調配物可提供較低之受者間及受者內之變化性 (國際醫藥期刊 (Intl. Journal of Pharmaceutics) 140 [1996] 229-235)。

過去已進行數種發展潘托拉唑多粒型調配物之未成功的嘗試。然而，這些嘗試所產生之多粒物無法生物同等於錠劑，僅得到相對於錠劑 70% 之生物可利用率。其他利用不同技術 - 非普瑞爾 (non-pareil) 接種塗覆以及擠壓 / 搓圓法之嘗試結果的產物則係於酸性條件下無法提供適當的釋放作用。此外，這些嘗試所得之產物並不穩定，其儲存於室溫下時發現有變色的現象。

【發明內容】

本發明提供一種穩定之潘托拉唑鈉多粒型調配物，其可提供較低之受者間及受者內之變化性。有利地，本發明之多粒型調配物於室溫之條件下可穩定地儲存至少 12 個月。根據至今可獲得之利用 12 個月之室溫數據以及 6 個月之 40°C / 75% 相對溼度 (RH) 數據之趨勢分析，本發明之多粒物應具有 2 年以上之耐儲時間。典型地，若本發明之多粒型調配物於耐儲時間內保持 90% 至 110% 之效力時應視為穩定的。

本發明之多粒型調配物較不易黏附至腸壁、鼻胃管與食道管、以及藥囊物質，因此可預測藥物遞送至藥物釋放地點。本發明之多粒型調配物亦提供早期緩解胃 - 腸疼痛之作用且可延長作用的持續時間。此調配物可投予至兒童病患以及在吞嚥固體食物方面有困難之病患。此調配物亦可經由鼻胃管及食道管進行藥物遞送。

【實施方式】

本發明提供一種含有賦形劑與於鹼性 pH 環境之存在下可與潘托拉唑鈉相容之界面活性劑 (例如，聚山梨醇酯 80)

之特殊組合之潘托拉唑多粒型調配物。再者，本發明提供一種方法，其於造粒期間採用低切變以及於乾燥期間採用低溫乾燥之方法以製備該多粒物。此方法對本發明之多粒物之核心的穩定度有所幫助。

某一方面，本發明提供一種潘托拉唑多粒型調配物，其於胃的條件下會減緩釋放以及於中性 pH (亦即腸胃管下游) 下會快速釋放。

本發明之潘托拉唑鈉多粒型調配物可提供一種將潘托拉唑遞送至病患之經加強系統。目前市售之調配物係單一整體錠劑。本發明之多粒型球狀調配物，可適用於膠囊或食品包裝箔，係藉由擠壓/搓圓法加上塗覆技術予以製備。

本發明多粒物之組成物，以及優傳特 (Eudragit) 腸衣可於低 pH (~1) 下減少釋放以及於中性 pH (~7) 下會快速釋放。此使得病患之血液中的藥物濃度快速增加，因此藥物可快速發揮作用。與單一整體錠劑相較下，根據得自狗之數據，多粒型調配物之 T_{1ag} 值較小，表示多粒型調配物可快速發揮作用。

使用多粒型調配物有助於對兒童病患以及吞嚥困難之病患投藥，亦即投藥前，藉由將該球狀物分散於懸浮液或噴霧/分散於低 pH 液體如蘋果醬。該懸浮液可於投藥前藉由將混合之粉末物質與水混合而製備。小型之多粒物，包於膠囊或藥囊或任何其他容器，亦可經由鼻胃管或食道管投予。

與目前市售之錠劑相較下，此調配物可較快速地緩解 GI 疼痛，以及延長作用 (延長釋放) 時間。

I. 本發明之多粒物

爲了有助於通過鼻胃管，典型地，本發明之多粒物的大小不大於約 1 毫米。該多粒物之大小適當地爲約 0.1 至 2 毫米，或 0.5 毫米至 1.5 毫米，或 0.7 毫米至 1.25 毫米，或 0.8 毫米至 1 毫米之範圍。於一具體實施例中，本發明組成物中之多粒物的直徑平均約 1 毫米。

本發明之多粒物最少係由球狀核心以及包覆核心之腸衣所組成。於核心及腸衣間爲一羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素)塗層。再者，腸衣外亦爲一羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素)塗層。該球狀核心最少係由潘托拉唑或其鹽，以及界面活性劑所組成。

本文所使用之潘托拉唑係指 5-(二氟甲氧基)-2[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑及其鏡像異構物，或其鹽或水合物。該活性化合物，潘托拉唑係說明於歐洲專利第 166 287 號，該篇專利說明其製備方法，以及其可於市面上以 PROTONIX®之商品名購得。潘托拉唑之適當鹽類之實例包括例如鈉、鎂、以及鈣，其他則詳述於歐洲專利第 166 286 號，該篇專利併入本文參考。適當鹽之選擇非爲本發明之限制。於一具體實施例中，該鹽係鈉。典型地，該潘托拉唑化合物係存在於球狀核心之自約 5 至 50% w/w，較佳約 20 至 45% w/w 之範圍。於一具體實施例中，當根據游離(活性)潘托拉唑測量時，潘托拉唑化合物之含量係球狀核心之約 40% w/w。

適當的界面活性劑爲熟習該技藝者所知悉。然而，特別適合者係十二烷基硫酸鈉、聚山梨醇酯類，包括，例如聚

山梨醇酯 80，及此等成分之混合物。典型地，該界面活性劑於核心中之含量係約 2 至約 7% w/w，以及較佳地為核心之約 5% w/w。另一具體實施例中，該界面活性劑之含量比例約為 5：3 之藥物：界面活性劑(例如，三氫氧化二潘托拉唑鈉(pantoprazole sodium sesquihydrate)：十二烷基硫酸鈉)至約 10：1 之藥物：界面活性劑(例如，三氫氧化二潘托拉唑鈉：聚山梨醇酯 80)。有利地，已發現多粒型調配物中之界面活性劑可增強可濕性(wettability)，因此可加速以及延長本發明之多粒型調配物中之潘托拉唑鈉之釋放及吸收。

該球狀核心進一步包括黏結劑、pH 調節劑、以及視需要包括其他賦形劑例如羥丙基甲基纖維素(例如，羥丙基纖維素 2208)。較佳為核心中黏結劑之總量係約 15% w/w 至約 80% w/w，或約 20% w/w 至約 70% w/w，或約 25% w/w 至約 45% w/w，或約 30% w/w 至約 42% w/w。於一具體實施例中，藥物與黏結劑之總量的比例為約 10：1 之藥物：黏結劑。調配物中 pH 調節劑之總量的範圍係自約核心之 0.1% w/w 至約 10% w/w，或約 1% w/w 至約 8% w/w，或約 3% w/w 至約 7% w/w。然而，這些百分比可由熟習該技藝者視需求或需要予以調整。於一具體實施例中，該黏結劑係羥丙基甲基纖維素(羥丙基纖維素)。其他適當的黏結劑可包括 HPMC。

該崩解劑可自己知之崩解劑中選出，包括例如，纖維素、以及聚維酮(povidone)及其他。於一具體實施例中，該崩解劑係選自微晶纖維素以及交聚維酮(crospovidone)，及其混合物。根據其用法，該微晶纖維素亦可作為崩解劑。

適當的 pH 調節劑包括例如，碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸鋰、及其他。又熟習此技藝者應能輕易地了解其

他適當的成分。

於一具體實施例中，該球狀核心包括，基於乾燥未塗覆核心之 w/w 約 45% 潘托拉唑鈉 (約 40% 游離之潘托拉唑)、約 25 至 30%，以及較佳約 27% 微晶纖維素、約 4 至 6%，以及較佳約 5% 聚山梨醇酯 80、約 14 至 16%，以及較佳約 15% 交聚維酮、約 0.5 至 2%，以及較佳約 1% 羥丙甲纖維素 2208、約 5 至 8%，以及較佳約 6.5% 碳酸鈉，以及純水。於一具體實施例中，該球狀核心包括：

三氫氧化二潘托拉唑鈉	45.24 % w/w
微晶纖維素	27.25 % w/w
聚山梨醇酯 80	5 % w/w
交聚維酮	15 % w/w
羥丙甲纖維素 2208	1 % w/w
碳酸鈉	6.5 % w/w
純水	適量

另一具體實施例中，該球狀核心包括：

成分	含量/膠囊	% w/w
三氫氧化二潘托拉唑鈉	45.11	21.911
微晶纖維素，NF/EP(艾維素(Avicel) PH 101)	27.39	13.304
聚山梨醇酯 80，NF 蔬菜來源	5.00	2.429
交聚維酮，NF(聚皮拉酮 XL，Polyplasdone XL)	15.00	7.286
HPMC USP/EP (美施樂(methocel))K3	1.00	0.486
碳酸鈉，NF	6.50	3.157
純水，USP/BP/EP		適量以製成濕團*
總量	100.00 毫克	48.573

視需要，可於塗覆腸衣前，直接對核心施加初始密封塗

層 (initial seal coat)(或次塗層)。雖然此密封塗層之成分可由熟習該技藝者予以調整，而特別適合之初始密封塗層係由羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素)及水組成。例如，適合之初始密封塗層可以 7.5% w/w 之羥丙甲纖維素溶液進行塗覆。典型地，此等密封塗層為未經塗覆之核心之約 2% w/w 至約 4% w/w 之範圍或為經塗覆之多粒物之約 1% w/w 至約 2% w/w。

於一具體實施例中，具有次塗層之多粒物包括：

成分	含量/膠囊	% w/w
A.次塗層：	4.00 毫克	1.943
潘托拉唑鈉顆粒(每 100 毫克之顆粒含有 40 毫克潘托拉唑)	100.00 毫克	48.573
羥丙基甲基纖維素 2910，USP，6 cps	4.00 毫克	1.943
純水，USP/BP/EP*於加工過程中經移除	9.33 毫克*	
總量	104.00 毫克	50.516

若初始密封塗層存在，則腸衣係施加於其外，或直接施加於未經塗覆之球狀核心。適當地，應施加腸衣，其係以乾燥之聚合物之約 15% w/w 至 45% w/w 或約 20% w/w 至約 30% w/w，或約 25% w/w 至 30% w/w 之量塗覆於該多粒物上。於一具體實施例中，該腸衣係約 27.5% w/w 至 32.5% w/w 之乾燥之聚合物。適當地，該腸衣包括甲基丙烯酸與甲基丙烯酸酯之共聚物之產物，例如市售之優吉特 (Eudragit) L 30D-55。於一具體實施例中，該腸衣係由優吉特 L 30D-55 共聚物、滑石、檸檬酸三乙酯、氫氧化鈉以及水組成。詳言之，該腸衣可包括約 30% w/w 之 30 重量%之優吉特 L 30D-55 塗覆分散液；約 15% w/w 之滑石，約 3% w/w 之檸

檸檬酸三乙酯；諸如氫氧化鈉之 pH 調節劑以及水。其他可選用於腸衣中之適當的物質包括，例如苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素等。

於一具體實施例中，本發明之多粒物於核心外具有下述之次塗層以及腸衣：

成分	含量 / 膠囊	% w/w
核心 + 次塗層：	100.20 毫克	48.67
優吉特 L 30D-55	208.00 毫克	30.309
	62.40(固體)	
滑石，USP，AltaIc 500V	31.20 毫克	15.155
氫氧化鈉，NF 1N 溶液	9.30 毫克	0.175
	0.36(固體)	
檸檬酸三乙酯，PG/NF	6.24 毫克	3.031
純水，USP/BP/EP	183.38 毫克 *	
*於加工過程中經移除		
總量	204.20 毫克	99.186

於一具體實施例中，將經腸衣塗覆之多粒物進一步以最終密封塗層包覆。適當地，該最終密封塗層係由羥丙基甲基纖維素以及水組成，且小於經塗覆之多粒物的約 1% w/w 至 10% w/w，1% w/w 至約 5% w/w，或約 2% w/w 至約 4% w/w。

於一具體實施例中，羥丙基甲基纖維素之最終密封塗層係以溶於水之多粒物(於加工過程中經移除)的 0.5 至 1 w/w 之量施加於腸衣外。之後，可使用滑石。

不欲受限於理論，相信羥丙基甲基纖維素之最終密封塗

層可提供物理性的屏障以減少黏膜黏附優吉特層 (mucoadhesive Eudragit layer) 與上 GI 道間的接觸，因此可使多粒物確實地運送至 GI 道中具有適當 pH 之環境，俾有效釋放及吸收該藥物。此外該羥丙基甲基纖維素之最終密封塗層對該多粒物具有抗-黏性質因此該多粒物不會黏在藥囊物質及 / 或鼻胃管上。本發明之多粒物可經由鼻胃管以及食物載體，尤其是酸性食物載體投予。

II. 製造本發明之多粒型調配物之方法

於另一方面，本發明提供一種製造本發明之多粒型調配物之方法。

典型地，係依下述說明製備未經塗覆之潘托拉唑化合物。於適當的攪拌器中以低切變條件將乾成分，包括至少該潘托拉唑化合物以及黏結劑進行混合。適當的低切變條件可利用例如荷巴 (Hobart) 攪拌器，以約 25 rpm 至 35 rpm，以及較佳以 32 rpm 之轉速輕易地達到。然而，熟習該技藝者可利用不同設備，調整所選用之設備的 rpm 至適當的低切變設定進而達到相當的低切變條件。視需要，羥丙基甲基纖維素或交聚維酮可經取代或另外於此步驟添加。此外，pH 調節劑可包括於此步驟中。

接著混入液體成分，例如，界面活性劑以及水，於低切變條件下提供粒狀產物。適當的低切變條件可利用例如荷巴攪拌器，以約 25 rpm 至 35 rpm，以及最佳為 32 rpm 之轉速輕易地達到。然而，熟習該技藝者可利用不同設備，調整所選用之設備的 rpm 至適當的低切變設定進而達到相當的低切變條件。然後經由適當的裝置 (例如，NICA 擠壓機 /

搓圓機)以擠壓及搓圓進行造粒作用以及將所得之球狀物乾燥、轉移、以及視需要於儲存前經混合。

本發明人發現當本發明之多粒物以低溫乾燥後對化合物之穩定度可提供顯著的優勢。合意地，本發明之潘托拉唑多粒物之球狀核心係經乾燥至乾燥失重(loss-on-drying, LOD)百分比為 3.4%至 4.3%。如本文所使用，低溫乾燥係指溫度不超過約 40°C，期間為 10 至 12 小時。當乾燥條件超出此溫度及時間，則出現雜質造成化合物不穩定。於一具體實施例中，係於 35°C 至 40°C、或約 37°C 至 39°C 之範圍下進行乾燥約 8 至 72 小時。另一具體實施例中，係於 40°C 下進行乾燥 10 至 12 小時。

視需要，可將親水性聚合物之初始密封塗層施加至未經塗覆之多粒物。例如，將羥丙基甲基纖維素及純水組成之初始密封塗層藉由例如噴灑而施加至流動床塗覆機。

腸衣可直接施加至未經塗覆之球狀核心，亦即未經塗覆之多粒物，或者施加至初始密封塗層外。如上述之腸衣典型係施加至流動床伍斯特塗覆機(fluid bed wurster coater)。

於一具體實施例中，最終密封塗層係施加於腸衣外，以及視需要於最後的步驟中，在將多粒物填充至適當的包裝單位之前使用滑石。

根據所欲之遞送途徑，本發明之多粒物可呈任何適當之形式包括，例如，細粒、丸、珠、迷你錠、小球、小珠、微膠囊、千分之一球、奈米膠囊、微球體、小片、錠、以及膠囊。

III. 調配物 / 套組 / 遞送方法

另一具體實施例中，本發明提供含有本發明之潘托拉唑多粒物之產物。

適當地，本發明之多粒物組成物係經過調配因此病患可接受到適量之潘托拉唑，例如，5毫克至200毫克、約10毫克至約100毫克、或約40毫克。較佳為該調配物以適當之劑量於單一劑量單位中遞送。此等劑量可持續一段時日每日投予，例如4星期至8星期，但也可持續較短的遞送時日，例如3天至3星期，1星期至3個月，或持續較長的時日，例如6個月以上或更久。此等組成物可單獨投予或與抗酸劑或其他適當之組成物一起投予。

於一具體實施例中，本發明提供一種治療人類之方法，其係藉由投予有效劑量之潘托拉唑多粒物，使曲線下之面積 (area under curve, AUC) 至少達到生物等同性於表 V 所列之 Protonix® 40 毫克錠劑以及 C_{max}。

於一具體實施例中，該潘托拉唑多粒物係經過包裝以供病患或其照料者使用。例如該多粒物可包裝於食品包裝箔或其他適當的包裝以及適合與食品產物 (例如蘋果醬以及其他酸性食物載體) 混合或混入飲品供病患食用。

本發明之潘托拉唑多粒型調配物係用於治療胃食道逆流 (GERD)、胃及十二指腸潰瘍、以及柔林格症候群 (Zollinger-Ellison Syndrome)。

另一具體實施例中，該潘托拉唑多粒物係懸浮於具生理相容性之懸浮液。

又一具體實施例中，該潘托拉唑多粒物係填充於膠囊、

橢圓形藥錠等以供經口遞送。

又另一具體實施例中，本發明提供治療方法於有此需求之受者，該方法為投予有效劑量之本發明之潘托拉唑多粒物。

下列實施例係舉例說明本發明之特定具體例且非用以限制本發明。

實施例 1-未經塗覆之潘托拉唑鈉多粒型調配物

於起始調配進行期間利用 NICA 擠壓機/搓圓機製造數種未經塗覆之多粒物之原型，以獲得與未經塗覆之潘托拉唑鈉錠劑(市售之 Protonix (20 毫克至 40 毫克)錠劑)相似或更快速之標的立即釋放概況。於製備未經塗覆之多粒物時，分四批次評估崩解劑交聚維酮自 5 至 28.5%之含量以及黏結劑羥丙基甲基纖維素自 0.5 至 1%之含量。

A. 未經塗覆之潘托拉唑鈉多粒物之製備

詳言之，將潘托拉唑鈉之一又二分之一水合物、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素 2208)、交聚維酮以及碳酸鈉於 Hobart 攪拌器中進行乾混合。之後，於 Hobart 攪拌器中加入聚山梨醇酯 80，NF (蔬菜來源)以及純水，USP。所得之粒狀產物於 NICA®擠壓機/搓圓機中進行擠壓/搓圓以及該球狀物係以不高於 40°C 之溫度於盤中乾燥以及移動，接著轉移至 PK 混合器。將最後之球狀物儲存於圓桶中。

選擇其中具有相似釋放概況之一批次作為原型，該批次(約 200 克批次)具有 15%之崩解劑交聚維酮以及 1%之羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素 2208)。以篩網篩選此批次中

500 至 1000 微米之未經塗覆之球狀物。

B. 原型實驗室批次 (批次 A)

將約 100 克之這些未經塗覆之球狀物於 3" 伍斯特流動床塗覆機中以羥丙甲纖維素、優吉特 L 30D-55 以及羥丙甲纖維素俾得到腸衣包覆之多粒物。

此批次塗覆期間，羥丙基甲基纖維素 (HPMC) 初始密封塗層之用量係未經塗覆之多粒物之重量的 4%。所使用之乾聚合物優吉特 L 30D-55 的 % w/w 為 22.16%。於塗覆批次時，滑石係以乾粉末之形式添加於塗覆室而非呈部分懸浮之形式。這係由於塗覆該 100 克之批次所使用之小型噴嘴 (0.5 毫米) 可能會阻塞之故。與接著製備之臨床批次相比下，實驗室批次中所使用之滑石及檸檬酸三乙酯之比例較少。將多粒物經手填充至尺寸 #2 HPMC 膠囊，填充重量為 206 毫克。該膠囊於體外 0.1N HCl 及 pH 6.8 磷酸緩衝液中進行測試。2 小時內小於 1% 者於酸性介質中釋放以及於所欲之 45 分鐘內大於 80% 者於鹼性介質中釋放。

將這些膠囊於狗中進行測試。將其 C_{max} 及 AUC 與市售之 Protonix 20 毫克錠劑 (其值可外推至 40 毫克之效力) 進行比較。如所期望，於 pH 6.8 磷酸緩衝液中這些多粒物釋放藥物比目前之 Protonix 錠劑快速。最終密封塗層包括羥丙基甲基纖維素 (羥丙甲纖維素) 以及水。將此批次包裝成於透明玻璃藥瓶中之球狀物且於加速之條件 (30°C / 65% 相對溼度 (RH) 以及 40°C / 75% RH) 下測定穩定度。該穩定度經過 3 個月之監測。表 I 顯示效力及溶解之結果。該多粒物經 3 個月後仍穩定以及經填充於膠囊中之多粒物之 40 毫克等

同劑量於各穩定度時間點皆符合所有溶解及穩定度之標準。

藉由將儲存之球狀物填充至膠囊殼中，以及溶解於 0.1N HCl (於 2 小時之指標釋放：不大於(not more than, NMT) 10%)，接著於 pH 6.8 磷酸緩衝液中溶解(於 45 分鐘之指標釋放：不少於(not less than, NLT) 75%)進行溶解測試。該認可條件復需要具有該標示要求之 90 至 110%的效力。

表 I：透明玻璃藥瓶中之多粒物的穩定度

測試	時間	效力(HPLC) %標示	溶解-釋放百分比(avg)	
			0.1N HCl	其次溶解於磷酸緩衝液
單位				
起始		100.0%	0.9%	91.6%
週遭室溫	1 個月	97.2%	0.8%	88.5%
	7 個月	108.5%	0.8%	94.1%
30°C/60%RH	1 個月	99.3%	0.5%	83.4%
	2 個月	98.3%	NA	NA
	3 個月	104.4%	0.7%	82.2%
40°C/75%RH	1 個月	95.4%	0.7%	86.1 ¹
	2 個月	97.3%	NA	NA
	3 個月	102.7%	0.7%	89.4%

¹ 一個膠囊 - 78% 經釋放。

實施例 2-經塗覆之潘托拉唑鈉多粒型調配物(批次 B)

根據該實驗室批次 A，進一步將規模提升至 1400 克之批次係使用 7" 伍斯特流動床塗覆機予以製造。於此批次之塗覆期間，羥丙基甲基纖維素初始密封塗層之用量係未經塗覆之多粒物之重量的 2%，相較於該經塗覆之批次 A 為 4%。

乾聚合物之 % w/w，優吉特 L 30D-55 之用量係 22.16% w/w。同樣地，因使用較大之噴嘴(1 毫米)，滑石係直接添加於該塗覆懸浮液。

經塗覆之多粒物於 0.1N 之酸中的初始釋放率高達 9% 且與限定值 10% 非常相近。當於加速條件 (30°C / 65% 相對溼度 (RH) 以及 40°C / 75% RH) 下測定時，此批次 B 之穩定度及溶解度不符合標準。此批次之試驗指出，為未經塗覆之多粒物 2% 以上之初始密封塗層可增強多粒物之穩定度。

調配物：	多粒物	
核心：		
成分	含量/膠囊	% w/w
三氫氧化二潘托拉唑鈉	45.11	21.911
微晶纖維素，NF/EP(艾維素 PH 101)	27.39	13.304
聚山梨醇酯 80，NF 蔬菜來源	5.00	2.429
交聚維酮，NF(聚皮拉酮 XL)	15.00	7.286
HPMC USP/EP (美施樂)K3	1.00	0.486
碳酸鈉，NF	6.50	3.157
純水，USP/BP/EP		適量以製成濕團*
總量	100.00 毫克	48.573

腸衣：	100.20 毫克	48.67
優吉特 L 30D-55	208.00 毫克 62.40(固體)	30.309
滑石，USP，Altaic 500V	31.20 毫克	15.155
氫氧化鈉，NF 1N 溶液	9.30 毫克 0.36(固體)	0.175
檸檬酸三乙酯，PG/NF	6.24 毫克	3.031
純水，USP/BP/EP	183.38 毫克*	*於加工過程中經移除
總量	204.20 毫克	99.186
最終密封塗層：	1.54 毫克	0.748
羥丙基甲基纖維素 USP 2910，6 cps	1.54 毫克	0.748
純水，USP/BP/EP	18.99 毫克*	*於加工過程中經移除
總量	205.74 毫克	99.934
滑石，USP，Altaic 500V	0.14 毫克	0.068
總量	205.88 毫克	100.002

實施例 3. 潘托拉唑多粒物之升級批次製備

A. 技術性批次

利用 NICA 擠壓機 / 搓圓機，製備 36 公斤技術性批次之未經塗覆之多粒物，以及將此批次之 20 公斤之多粒物以 Glatt GPCG-15 機器塗覆腸衣得 32 公斤批次之經塗覆之多粒物。乾聚合物優吉特 L 30D-55 之 % w/w，用量為 22.16% w/w。將此批次填充至尺寸為 #3 HPMC 之膠囊，填充重量為 156 毫克。於 0.1N HCl 之 2 小時釋放大於所欲之 10%。據此，視為升級之效應，對配方及過程進行些微調整以適用於臨

床批次。

B. 臨床批次

將兩批 12 公斤之次批次之濕式粒狀質量以 NICA 擠壓機 / 搓圓機進行擠壓以及搓圓而得濕式多粒物。將該多粒物在 40°C 於托盤上乾燥 10 至 12 小時達所欲 3.4% 至 4.3% 之 LOD。對該批次進行篩選且僅使用 16 公斤之未經塗覆之多粒物進行塗覆，以確保於 GPCG-15 機器中塗覆之均一性及完整性。將經篩選之未經塗覆之多粒物以起始羥丙基甲基纖維素密封塗層塗覆，接著塗上優吉特 L 30D-55 腸衣，接著塗上羥丙基甲基纖維素最終塗層而得 33 公斤之經塗覆之多粒物。將此批次填充至大小為 #2 HPMC 膠囊，填充重量為 206 毫克。

於 0.1N HCl 之 2 小時釋放小於限制值 10%，以及於 pH6.8 磷酸緩衝液中在 45 分鐘時之釋放大於限制值 80%。此批次符合試管內之釋放性質。一個月之穩定數據顯示該多粒物於 40°C / 75% RH 下可穩定儲存一個月。現今此批次可於室溫下穩定地儲存一年以及於 40°C / 75% RH 下可穩定地儲存六個月。室溫條件下之穩定度研究於一年後進行。此批次於室溫條件下儲存一年後之穩定度結果顯示在下列表 III。

與 Protonix 40 毫克錠劑於 pH6.8 磷酸緩衝液中之釋放相較下，該球形物填充之膠囊於試管中之釋放(溶解)較為快速。

表 III：潘托拉唑鈉球形物填充之膠囊之穩定度，40 毫克

測試	外觀及描述	強度(HPLC)	水(KF)	純度		溶解度	
				最大單一已知或未知不純度 ≤ 0.5 (RRT)	總已知及未知不純度 ≤ 2.0	溶解於 0.1N HCl 2 小時之 NMT 10%。符合 USP<724>	溶解於磷酸緩衝液 45 分鐘之 NLT 為 75%。符合 USP<724>
說明	#2 不透明白色膠囊(蓋子及本體)含有白色至灰白色的球狀物	90.0-110.0% 標示之要求(Label Claim, LC)	依資料				
單位		%	%	%		%	%
初始	符合	100.3	5.1	BRL		0	105
初始(僅球狀物) ^a						0	107
25°C /60%RH							
1 個月	無改變	99.5	5.2	0.17(1.39)	0.17	1	103
2 個月	無改變	101.4	4.6	0.15(1.38) ^b	0.23	0	101
3 個月	無改變	101.2	4.5	0.17(1.39)	0.17	0	100
6 個月	無改變	101.3	4.5	0.18(1.38) ^b	0.24	0	100
6 個月(僅球狀物) ^a						0	112

潘托拉唑鈉球形物填充之膠囊之穩定度，40毫克(續)

測試	外觀及描述	強度(HPLC)	水(KF)	純度		溶解度	
				最大單一已知或未知不純度 \leq 0.5 (RRT)	總已知及未知不純度 \leq 2.0	溶解於 0.1N HCl 2 小時之 NMT 為 10%。符合 USP<724>	溶解於磷酸緩衝液 45 分鐘之 NLT 為 75%。符合 USP<724>
說明	#2 不透明白色膠囊(蓋及本體)含有白色至灰白色之球狀物	90.0-110.0% 標示之要求 (Label Claim, LC)	依資料	最大單一已知或未知不純度 \leq 0.5 (RRT)	總已知及未知不純度 \leq 2.0	溶解於 0.1N HCl 2 小時之 NMT 為 10%。符合 USP<724>	溶解於磷酸緩衝液 45 分鐘之 NLT 為 75%。符合 USP<724>
單位		%	%	%	%	%	%
9 個月	無改變	99.2	5.1	0.21(1.40) ^b	0.33	0	101
9 個月 (僅球狀物) ^a						0	108
12 個月	無改變	99.1	5.1	0.08(1.40)	0.23	0	102
12 個月 (僅球狀物) ^a						0	104

BRL=低於報告限制(0.05%)。NMT=不大於。NLT=不少於。

RRT=相對停留時間

a：提供潘托拉唑鈉球形物初始及再確認之溶解結果，40毫克/206毫克，其係用於製造潘托拉唑鈉球形物填充之膠囊，40毫克之另一批次之球狀物。

b：相當於 RRT=1.39 時之不純度。

實施例 4-批次 A 之調配物於米格魯犬(Beagle Dogs)之評估

潘托拉唑鈉多粒型調配物於試管中之數據顯現出其具有比目前市售之錠劑更快速之釋放。其可更早吸收因而更快速產生作用。該犬之數據清楚顯示，與單一整體之錠劑比較下，多粒物型式之潘托拉唑鈉可較早達到藥物濃度。當藥物較早產生作用時則可更快速緩解胃痛及其他腸胃(GI)疾病。

已於米格魯犬(n=5)中對潘托拉唑鈉調配物進行評估。下表 IV 舉例說明潘托拉唑之平均(SD)藥物動力參數以及相對生物利用度。

如所述，對犬投予非-最佳化之實驗室批次之潘托拉唑鈉多粒型調配物之結果，顯示其較市售之錠劑具有較短之延遲時間。下表中，AUC 是指所繪平均濃度相對於規定時間之曲線下的面積。 C_{max} 是指投予後於血液樣本中觀察到最大之濃度值。 T_{max} 係指達到 C_{max} 之時間點。 T_{lag} 係指投予後至循環中出現藥物有效量所觀察到之時間； $t_{1/2}$ (小時)提供藥物排出之半生期。相對生物可利用率相當於腸道中藥物之吸收與靜脈給藥(假設為 100%)之比較。

表 IV

潘托拉唑之平均 (SD) 藥物動力參數以及相對生物可利用率

參數	20 毫克市售錠劑批次 A 之潘托拉唑 Na ^a	40 毫克多粒物膠囊批次 A 之具有腸衣之潘托拉唑 Na
AUC (微克*小時/毫升)	16.3 (2.46)	17.3 (2.33)
C _{max} (微克/毫升)	11.7 (3.55)	7.10 (1.76)
T _{max} (小時)	1.70 (0.84)	1.20 (0.27)
T _{lag} (小時)	1.10 (0.91)	0.25 (0.18)
t _{1/2} (小時)	0.62 (0.17)	0.77 (0.21)
相對生物利可用率	--	AUC : 106% ^b C _{max} : 61% ^b

a : AUC 及 C_{max} 經標準化為 40 毫克之劑量

b : 相對於市售產物錠劑

潘托拉唑鈉多粒型調配物於犬之實驗數據顯示其 AUC 與市售錠劑者相似。不欲受限於理論，相信藉由降低崩解劑交聚維酮之含量 (與該錠劑之交聚維酮含量相較下) 以及於球狀物核心中合併功能性賦形劑聚山梨醇酯 80，可使該多粒物達到較快速之釋放以及相似之 AUC。

實施例 5-三氫氧化二潘托拉唑鈉：賦形劑調配物

此研究係用於測定三氫氧化二潘托拉唑鈉與羥丙甲纖維素 2208、硫酸月桂酸鈉 (SLS)、交聚維酮、以及聚山梨醇酯-80 之相容性。

A. 研究設計

此研究由兩組樣本組成。第一組包括藥物以及賦形劑。第二組包括藥物、賦形劑以及約 2 微升的水。採用水與藥

物及賦形劑一起係為了解水之存在是否會造成任何不相容。

根據下表所示比例將賦形劑與藥物混合。將該賦形劑與藥物於玻璃藥瓶中秤重。然後將該藥瓶置於旋轉器上混合 15 秒。同樣地，製備第二組樣本。於第二組之藥瓶中加入約 2 微升的水(於實驗室中可使用移液管添加水時之最小量)。然後將該藥瓶置於旋轉器上混合 5 秒。最後，將第一及第二組之藥瓶加蓋以及放置於安定之反應室內。測試條件為 40°C /75%RH 以及 51°C 下 3 星期。

B. 結果

此藥物-賦形劑相容性研究之結果係以收回%顯示於下表 V。相容性或不相容之選擇條件係根據 90 至 110%間之收回%。

表 V：藥物：賦形劑相容性之結果

賦形劑	藥物： 賦形劑之比例	收回%			
		藥物+賦形劑		藥物+賦形劑+水	
		40°C/75%RH	51°C	40°C/75%RH	51°C
		3 星期	3 星期	3 星期	3 星期
對照(僅藥物)	-	94.67	100.53	94.60	96.64
羥丙甲纖維素 2208, USP, 3cps	10:1	99.209	93.248	93.811	97.421
硫酸月桂酸鈉 (SLS)	5:3	99.947	98.763	95.466	95.088
交聚維酮, NF	10:1	100.080	98.908	97.201	105.716
聚山梨醇酯-80, NF BP/EP (蔬菜來源)	10:1	98.301	90.961	99.908	81.405

根據表中顯示結果，得到下列結論。羥丙甲纖維素 2208、SLS、交聚維酮、以及聚山梨醇酯-80 與三氫氧化二潘托拉唑鈉於 40°C /75%RH 下 3 星期是相容的。在有及無額外水之存在下，羥丙甲纖維素 2208、SLS、以及交聚維酮與三氫氧化二潘托拉唑鈉於 40°C /75%RH 以及 51°C 下 3 星期是相容的。

此研究中並未研究降解之化合物。然而，於 40°C /75%RH 之加速條件下研究該小兒科臨床調配物，[三氫氧化二潘托拉唑鈉 45.24% w/w；微晶纖維素 27.25% w/w；聚山梨醇酯 80 5% w/w；交聚維酮 15% w/w；羥丙甲纖維素 2208 1% w/w；碳酸鈉 6.5% w/w；純水適量]，發現其可維持 6 個月之安定性，以及提供 2 年之室溫耐儲時間。

實施例 6-成人受者中潘托拉唑鈉調配物之評估

此研究中，對健康之成人 (n=24) 投予依臨床小兒科配方調配之 40 毫克潘托拉唑鈉，投予形式為分散於蘋果醬、錠劑、或採用無活性粉末混合物與水製備成懸浮水溶液 (每組 8 位)。

下表 VI，欄 1 提供藥物動力 (PK) 參數，AUC (濃度曲線下之面積)、 AUC_T 係濃度時間曲線下之面積、以及 C_{max} 為最大濃度。第二欄提供測試物 / 參考物之幾何平均數 (GM) 比。第三欄提供 GM 比之置信區間 (confidence interval)。[FDA 認為若測試物與參考物間之 AUC 及 C_{max} 的幾何平均數比之置信區間 (CI) 90% 落於 80 至 125%，則測試產品之生物同性與參考產品相當]。該置信區間係利用 WinNonlin 軟體進行計算。

表 VI：人之 PK 研究結果

A. 分散於蘋果醬中之球狀物：

PK 參數	測試物 / 參考物 之 GM 比	該比例 * 之 90% CI
AUC	90	84-96
AUC _T	89	84-95
C _{max}	62	56-70

B. 懸浮液中之球狀物：

PK 參數	測試物 / 參考物 之 GM 比	該比例 * 之 90% CI
AUC	94	88-100
AUC _T	94	88-100
C _{max}	66	60-74

與分散及懸浮調配物相比，錠劑吸收過程之延遲時間較長。錠劑中所有藥物於短期間內皆釋放出來因而得到較高之 C_{max}。至於球狀物調配物，各球狀物中之藥物係經過較長之時間才全部釋放出來因而其 C_{max} 低於錠劑之 C_{max}。然而，此 3 種調配物具有相似之投藥後潘托拉唑停留於循環系統中之時間。

本文中指定之所有文件皆以參考資料合併於本文中。熟習該技藝者明瞭，在不悖離本發明下可對本文所述特定具體實施例中所述之條件及技術進行次要的修正。此等次要的修正及改變亦包括於下列申請專利範圍所界定之範疇內。

五、中文發明摘要：

本發明係說明一種潘托拉唑鈉 (Pantoprazole Sodium) 多粒物，其可避免黏附至鼻胃管及食道管 (gastronomy tube)。該潘托拉唑多粒物具有由潘托拉唑或其鏡像異構物，或其鹽，以及界面活性劑構成之球狀核心；次塗層 (sub coat)，其係由羥丙基甲基纖維素 (羥丙甲纖維素 (hypromellose)) 及水組成，次塗層上之腸衣 (enteric coat)，以及腸衣外之最終密封塗層 (final seal coat)，其係由羥丙基甲基纖維素 (羥丙甲纖維素) 及水組成。

六、英文發明摘要：

Pantoprazole sodium multiparticulates are described which avoid sticking to nasogastric and gastronomy tubes. The pantoprazole multiparticulates have a spheroid core of pantoprazole or an enantiomer thereof, or a salt thereof, and a surfactant; a sub coat which is comprised of hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) and water, an enteric coat on the sub-coat, and a final seal coat over the enteric coat, which is composed of hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) and water.

十、申請專利範圍：

1. 一種潘托拉唑 (Pantoprazole) 多粒物，其於胃的條件下可減緩釋放以及於中性 pH 下可快速釋放，其中該各個多粒物包括：

球狀核心，包括潘托拉唑或其鏡像異構物，或其鹽，以及界面活性劑；

核心外之腸衣，該腸衣包括甲基丙烯酸與甲基丙烯酸酯之共聚物，佔該多粒物約 15 至 45% w/w 之範圍；以及

其中該多粒物具有約 1 毫米直徑之平均大小。

2. 如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，進一步含有一塗覆於腸衣外之最終密封塗層。

3. 如申請專利範圍第 2 項之潘托拉唑多粒物，其中該最終密封塗層為該多粒物之約 1 至 10 重量%。

4. 如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，其中該多粒物進一步含有一塗覆於核心外之初始密封塗層。

5. 如申請專利範圍第 4 項之潘托拉唑多粒物，其中該初始密封塗層為該未經塗覆之核心多粒物重量之約 2 至 4% w/w 之範圍。

6. 如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，其中該界面活性劑為聚山梨醇酯。

7. 如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，其中該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 80。

8. 如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，其中該最終密封塗層包括羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素

(hypromellose))及水。

- 9.如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，其中該腸衣為該多粒物之 27.5 至 32.5 % w/w。
- 10.如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，其中該腸衣包括約 30% w/w 之優吉特 L 30D-55 (Eudragit L 30 D-55) 之 30 重量 % 塗覆分散液、約 15% w/w 之滑石、約 3% w/w 之檸檬酸三乙酯、pH 調節劑以及水。
- 11.如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，每 100 毫克之未經塗覆之多粒物含有 40 毫克之潘托拉唑。
- 12.如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，其中該球狀核心進一步含有崩解劑、pH 調節劑以及羥丙甲纖維素。
- 13.如申請專利範圍第 10 項之潘托拉唑多粒物，其中該崩解劑係選自由微晶纖維素及交聚維酮(crospovidone)，及其混合物所組成之群組。
- 14.如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，其中該球狀核心實質上由下列成分所組成：
- | | |
|-------------|----------|
| 三氫氧化二潘托拉唑鈉 | 45% w/w |
| 微晶纖維素 | 27% w/w |
| 聚山梨醇酯 80 | 5% w/w |
| 交聚維酮 | 15% w/w |
| 羥丙甲纖維素 2208 | 1% w/w |
| 碳酸鈉 | 6.5% w/w |
| 純水 | 適量 |

- 15.如申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物，進一步含有位於核心及腸衣間之初始密封塗層，其中該密封塗層係

由羥丙甲纖維素及水所組成。

16. 一種用於投予至小兒科病患之潘托拉唑調配物，該調配物包括含有申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物之懸浮物以及生理上可相容之懸浮液。
17. 一種膠囊，其含有申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物。
18. 一種食品包裝箔，其含有申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物。
19. 一種於需要潘托拉唑之人類之治療方法，該方法包括投予有效劑量之申請專利範圍第 1 項之潘托拉唑多粒物之步驟。
20. 一種製造潘托拉唑 (Pantoprazole) 之多粒型調配物之方法，該方法包括下列步驟：

經由擠壓及搓圓製造球狀核心，該核心包括潘托拉唑或其鏡像異構物，或其鹽，以及界面活性劑；

於球狀核心外施加腸衣，該腸衣包括甲基丙烯酸與甲基丙烯酸酯之共聚物，其係該多粒物之約 15 至 45% w/w；以及

可於經腸衣塗覆之球狀核心外施加最終密封塗層，該最終密封塗層係該微粒子之約 1 重量%；

其中該多粒物具有不大於約 1 毫米直徑之平均大小。
21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該球狀核心係於低切變攪拌器中，以約 25 rpm 至 35 rpm 範圍之低切變條件混合成分而予以製備。
22. 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該低切變條件係 32 rpm。

- 23.如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該球狀核心係於不超過約 40°C 之低溫下，乾燥 8 至 72 小時至乾燥失重 (loss-on-drying, LOD) 百分比為 3.4% 至 4.3%。
- 24.如申請專利範圍第 1 項之方法，復包括於施加腸衣前於該球狀核心上施加初始密封塗層。
- 25.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該腸衣係呈懸浮液噴灑至球狀核心上。
- 26.一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之潘托拉唑多粒物之用途，其係用於製造藥劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

本案無指定代表圖。

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。