

發明專利說明書 200529888

(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：

94103931

※ 申請日期：

94.2.5

※IPC 分類：

A61K9/16, 47/30

一、發明名稱：(中文/英文)

顆粒物 / PARTICULATES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

歐陸斯迪公司 / EURO-CELTIQUE S. A.

代表人：(中文/英文)

道格拉斯 多西提 / DOCHERTY, DOUGLAS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

盧森堡 L-2330 盧森堡市貝特魯夫大道 122 號

122, Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg, Luxembourg

國籍：(中文/英文)

盧森堡 / Luxembourg

三、發明人：(共 7 人)

姓名：(中文/英文)

1. 傑佛瑞 吉羅德 黑耶斯 / HAYES, GEOFFREY GERARD

2. 海倫 凱思琳 戴納格 / DANAGHER, HELEN KATHLEEN

3. 哈聖 穆罕梅德 / MOHAMMAD, HASSAN

4. 哈吉特 塔伯 / TAMBER, HARJIT

5. 梅爾寇 華爾登 / WALDEN, MALCOLM

6. 史帝夫 懷拉克 / WHITELOCK, STEVE

7. 德里克 艾倫 普雷特 / PRATER, DEREK ALLAN

國籍：(中文/英文)

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 英國 / UK

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. 英國；2004.02.12.；0403100.1

2. 英國；2005.01.28.；0501638.1

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】

本發明與顆粒物有關，特別是關於熔體擠出多顆粒物，其提供控制性活性成分釋放。

【先前技術】

發明背景

具有減緩藥物釋放性質相同尺寸的多顆粒物可以容易地被以熔體擠出技術製造。熔體擠出係不需溶劑的單步驟多顆粒物製造方法，且其多顆粒物對於減緩藥物釋放特別有用。藉選擇適當的熱塑性聚合物及添加物，熔體擠出技術可被使用來增進低水溶性藥物的溶解度，及其接下來的生物可利用性，和延遲中等到高水溶性藥物之藥物釋放以控制性釋出產物。

熔體擠出技術的主幹為熱塑性材料的應用，此熱塑性材料扮演著黏結劑，將藥物以溶液或分散液的形式嵌入基質中。低玻璃轉換溫度（ T_g ）的熱塑性聚合物係用以熔體擠出加工之較佳選擇。較低的加工溫度在熱敏感藥物及其他必須輔劑的穩定性方面也係較佳。聚合物的玻璃轉換溫度也可藉視需要加入可塑劑而進一步降低以促進較低溫度加工。

作為例證地，WO 9614058 提供了一持續釋出的醫藥調配物，其包括有療效的活性劑之熔體擠出混合物，一或多種選自由烷基纖維素，丙烯酸及甲基丙烯酸的聚合物及共聚物、蟲膠、玉米蛋白、氫化的蓖麻油、氫化的植物油，

及其混合物所組成族群的材料；及一或多種提供進一步延緩作用並係選自由自然或合成蠟、脂肪酸、脂肪醇，及其混合物所組成族群的疏水性易熔載體，此易熔載體具有在 30 到 200°C 之間的熔點。此熔體擠出的混和物係被分割成一單位劑量，其包含有效數量的該治療性活性劑以供給所欲的療效且提供持續釋放該醫療性的活性劑，此持續釋出時段約 8 到約 24 小時。

此外，WO 9614058 描述了一個製備持續釋出且適合口服的醫藥擠製物之方法。此方法包括：

混和有療效的活性劑與 (1) 選自由烷基纖維素、丙烯酸及甲基丙烯酸的聚合物及共聚物、蟲膠、玉米蛋白、氫化的蓖麻油、氫化的植物油、及其混合物所組成族群的材料，及 (2) 選自由自然或合成蠟、脂肪酸、脂肪醇及其混合物所組成族群的易熔載體；該減緩材料的熔點在 30 到 200°C 之間，並以足夠能進一步減慢有療效活性劑的釋出數量之量被包含，

加熱該混和物到一足夠能軟化此混合物並擠製此混合物的溫度，

擠製該加熱的混合物成為具有直徑從 0.1 到 3 mm 的線狀物；

冷卻該線狀物；並

分割該線狀物，形成非類球體且長度從 0.1 到 5 mm 的前述擠製物之多微粒狀物質；並

分割該非類球體的多微粒狀物質成為一單位劑量，此

一單位劑量包含有效數量的該有療效之活性劑，該一單位劑量提供了能持續釋出的該有療效之活性劑，此持續釋出時段從約 8 到約 24 小時。

在 WO 9614058 中的某較佳具體實例中，疏水性材料為醫藥上可接受的丙烯酸聚合物，此丙烯酸聚合物包括但不受限於丙烯酸及甲基丙烯酸共聚物、異丁烯酸甲酯、異丁烯酸甲酯共聚物、乙氧基乙基甲基丙烯酸酯、氰乙基甲基丙烯酸酯、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚（丙烯酸）、聚（甲基丙烯酸）、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸）（酞）、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚（甲基丙烯酸酞），及甲基丙烯酸縮水甘油脂共聚物。因此，在許多例子中，此疏水性的材料為 Eudragit RS PO（聚（丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、三甲基銨甲基丙烯酸氯化物）），視情況於 Eudragit L100（聚（甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯））存在下。

【發明內容】

發明摘述

本發明提供了調配物，其利用中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物作為醫藥上可接受的載體。此類共聚物可給予調配物控制性釋出的性質。進一步，在本發明中，吾人可以藉使用熔體擠出提供橡膠狀調配物。

中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物為以水性分散液形式於商業上可購得。兩種此類產品，Eudragit NE 30 D 及 Eudragit NE 40 D，分別組成此聚合物的 30%

及 40%。特別地，Eudragit NE 30 D 形成非水溶性的薄層且適合於製粒法製造基質藥片和不需任何可塑劑添加的持續釋出塗層。使用 Eudragit NE 來製備藥片及塗層的資訊可由以下的網站獲得：
<http://www.roehm.de/en/pharmapolymers.html>。

舉例來說，此網站有一技術文件，其描述如何藉使用 Eudragit NE 30 D 作為黏結劑及擴散控制劑的濕式製粒製造異布洛芬 (ibuprofen) 持續釋出基質藥片。細顆粒狀物藉混合異布洛芬 (ibuprofen) 和 Eudragit 分散液，經過篩網輾碎，並乾燥而製成。此細顆粒狀物係被輾碎，與粉碎劑及其他成分混和，並接著壓製成藥片。Eudragit NE 的量相對較低。

在 WO 03004009 中，Eudragit NE 係在建議的疏水性成分列表中，該成份與親水性可浸蝕成分及低可壓縮性的醫藥劑一起使用。本發明似乎係和另一個 Eudragit 相關，因為 Eudragit NE 係一潮濕的分散液，而 WO 03004009 的目標係藉濕式製粒以外之方法形成可壓縮的調配物。

Sood 等人在 Pharmaceutical Technology 2004 (April) : 62-85 中描述了使用擠製搓圓法來開發鹽酸迪太贊 (diltiazem hydrochloride) 的控制性釋出劑量形式。一系列的候選材料被評估作過程中的丸狀物基質形成劑，該過程包含濕式製粒，細粒的擠製，及搓圓法以形成濕丸狀物，此濕丸狀物接著被乾燥。Eudragit NE 30 D 在調配物 D19 及 D20 中被測試，且無法增進控制性藥物釋出。

在本發明中，吾人可利用中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物當作調配物中的載體。典型地，本發明中的調配物使用中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物來提供基質，此基質中散佈著活性成份。因此，例如，本發明提供含有此類基質的多顆粒物。

本發明中的調配物可成為一單位劑量的形式，如裝填有多顆粒物的膠囊，此多顆粒物含有中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物作為載體。此多顆粒物可為擠製乾燥混合物所形成的擠製物，此乾燥混合物特別係乾燥顆粒狀物的混和，該乾燥顆粒狀物包括中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物。

特別地藉擠製的使用，本發明提供了控制性釋出的多顆粒物，其可成為圓柱狀的形式或係通常為球形，橢圓形或盤狀型。

為此目的，本發明進一步提供了一乾燥混合物作為未完成的組成物，其包括中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及活性成分。此種組成物實質上係無水的且係適合擠製，其係提供本發明調配物的程序的一部分。典型地，此未完成的組成物為乾燥的顆粒狀物且可為擠製的顆粒狀物。

特別地，吾人提供了中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物的乾燥顆粒狀物及活性成分，此中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物的含量相對地高以給予期望的性質。典型地，在乾燥顆粒狀物中所利用的中性

聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物佔總重量 20 到 66%。

根據本發明，吾人也提供一製備控制性釋出醫藥擠製物的程序，其中該擠製混合物包括中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物。

另一方面，本發明屬於一活性成分的投藥方法，其中該活性成分係以利用中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物作為醫藥可接受載體的控制性釋出調配物被投藥。

本發明在一相關方面，係使用中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物來製備能提供損害抗性的醫藥調配物，此很重要因活化成分易受傷害。本發明提供了一個給予醫藥調配物損害抗性的方法，其包括中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物與活性成分之合併。

【實施方式】

較佳具體實例討論

吾人發現，藉利用中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物於製備控制性釋出的醫藥擠製物，吾人可獲得熔體擠出的多顆粒物，其展現了類似橡膠的特性。此橡膠似的擠製物可展現增加的損害抗性。特別地，此橡膠似的特性似乎在熔體擠出的步驟中被給予。

在一方面，本發明提供了一種從熔體擠出方式得到或能得到的控制性釋出醫藥調配物，且包括中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及活性成分。

在一相關的方面，本發明提供一種包括類似橡膠的多顆粒物的調配物。

此類似橡膠的特性提供多顆粒物，其典型地為彈性的，並可受到壓縮而不破裂，且較佳地為能恢復的。

在一較佳形式，作為類似橡膠的特性的示範，此多顆粒物可在兩堅硬的表面，例如硬幣與桌面或在兩藥匙，之間被手施壓而不會破裂。此多顆粒物通常可被扭曲而不破裂或粉碎，且可理想的再回復其原來的形狀。

此橡膠似的特性可幫助給予對損害的抗性。損害抗性對於包含容易遭受濫用的類鴉片止痛劑或其他活性成分的產物來說特別重要。本發明中較佳多顆粒物的損害抗性可被以在水及/或乙醇，例如 40%的乙醇，中搖動一劑量的多顆粒物而實證。

例如一劑量的多顆粒物可與 10 ml 液體（水和/或乙醇）在玻璃燒瓶中混和，接著使用 Stuart Scientific Shaker，Model SF1，在視需要靜置 5 分鐘後，以每分鐘 500 到 600 次震盪的頻率搖動 15 分鐘。被萃取出活性劑的量可接著藉 HPLC 測定及例如波長 210 nm 的 UV 偵測。

當使用此方式測試時，根據本發明中較佳多顆粒物顯示了至少一項以下的活性劑釋出特性：

於室溫下，於水中搖動 15 分鐘：少於 10%的活性劑釋出，較佳地少於 7.5%的活性劑釋出，更佳地少於 5%的活性劑釋出，例如 1.5 到 4%的活性劑釋出。

在 50°C 下，置於水中 5 分鐘後，在相同的溫度下搖動

15 分鐘：少於 20%的活性劑釋出，較佳地少於 15%的活性劑釋出，更佳地少於 12%的活性劑釋出，例如 4 到 12%的活性劑釋出。

置於 75°C，5 分鐘後，在相同的溫度下搖動 15 分鐘：少於 25%的活性劑釋出，較佳地少於 20%的活性劑釋出，更佳地少於 15%的活性劑釋出，例如 10 到 15%的活性劑釋出。

置於 100°C，5 分鐘後，在相同的溫度下搖動 15 分鐘：少於 30%的活性劑釋出，較佳地少於 25%的活性劑釋出，更佳地少於 20%的活性劑釋出，例如 12 到 20%的活性劑釋出。

於室溫下，於 40%乙醇中，搖動 15 分鐘：少於 35%的活性劑釋出，較佳地少於 30%的活性劑釋出，更佳地少於 25%的活性劑釋出，例如 15 到 25%的活性劑釋出。

或者，本發明中較佳多顆粒物對損害之抗性可被證明，其藉將一劑量多顆粒物放入研鉢中以杵旋轉 24 次輾碎，並將產物置於 900 ml 水中於 37°C，45 分鐘。此被萃取出活性劑總量可接著被 HPLC 測定及例如波長 210 nm 的 UV 偵測。

當使用此方法測試時，根據本發明中較佳多顆粒物顯示出以下活性劑釋出特性，少於 12.5%的活性劑釋出，較佳地少於 10%的活性劑釋出，更佳地少於 7.5%的活性劑釋出，例如 2 到 7.5%的活性劑釋出。

在進一步的方法中，本發明中較佳多顆粒物對損害之

抗性可被證明，其藉利用在兩藥匙間或在藥丸壓碎機裡，如 Apex Healthcare Products 所售的藥丸粉碎機，壓碎一劑量的多顆粒物，並接著在藥匙中 2 ml 水裡加熱到沸騰萃取並過濾。此被萃取出活性劑總量可接著被 HPLC 測定及例如波長 210 nm 的 UV 偵測。

當使用此方法測試時，根據本發明中較佳多顆粒物顯示了以下活性劑釋出特性，少於 27.5% 的活性劑釋出，較佳地少於 15% 的活性劑釋出，更佳地少於 5% 的活性劑釋出，例如 1 到 5% 的活性劑釋出。

為了給予此類對損害的抗性，本發明提供了中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物的使用於醫藥調配物之製備，以提供抵抗損害。中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物在調配物中合併有活性成分。

在某方面，本發明提供了一個在醫藥調配物中給予損害抗性的方法，此方法包括將活性成份和中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物混和，並產生合併了此活性成分與中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物的醫藥調配物。

此中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物被適當地利用，以佔擠製混合物達 66 重量%的量，約莫擠製混合物的 20 到 66%，較典型地為擠製混合物的 20 到 50%，如擠製混合物的 30 到 40%。這些比例也可適用於本發明中乾燥顆粒狀物內的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物之量。

此中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物可被與其他成分包括藥物或其他活性成分一起利用。WO 9614058 全文以特殊引用納入本文中。此中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物可形成利用於本專利說明中所有或較佳地部分的控制性釋出的材料。

在這方面，吾人的較佳成分包括最少一種其他能減緩釋出之聚合物。尤其似乎使用乙基纖維素或類似聚合物對損害抗性有助益，特別係對酒精萃取的抗性。烷基纖維素如乙基纖維素較佳地以例如調配物 5 到 60 重量%，較佳地為調配物的 10 到 50 重量%，最佳地為調配物的 20 到 45 重量%的量被利用。其他適當聚合物包括非水溶性甲基丙烯酸銨共聚物。此不溶的甲基丙烯酸銨共聚物可為 Eudragit RS PO 及 Eudragit RL PO，其為具銨基之甲基丙烯酸酯共聚物。尤其最少一種其他的聚合物典型地為可明顯減緩釋出的缺少水滲透性質之熱塑性聚合物或相對較高水滲透性之熱塑性聚合物，但其被使用的量不會削弱恢復力或彈性。

當使用相對較低力矩的擠出機如 Leistritz Micro 18 machine 時，使用可塑劑和/或潤滑劑係較佳。當使用較大的擠出機如 Leistritz Micro 27 時，類似的調配物，無論不含或含相對較低量的可塑劑和/或潤滑劑，皆可被加工。

可塑劑通常選擇自非水溶性的固體如鯨蠟醇、十八烷醇及十八十六醇，水溶性的固體如山梨醇、蔗糖及高分子

量的聚乙二醇，非水溶性的液體如癸二酸二丁酯及檸檬酸三丁酯，及水溶性的液體如檸檬酸三乙酯、丙二醇及低分子量的聚乙二醇。檸檬酸三丁酯係較佳可塑劑。十八烷醇也係較佳可塑劑。另一較佳可塑劑係分子量為 1000 到 20000 的高分子量聚乙二醇，如 PEG 6000。

潤滑劑也可被包括。潤滑劑通常於室溫下係固體，且適當地從硬脂酸、二山萹酸甘油 (glycerol dibenenate)、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石及二氧化矽 (熔矽) 選出。在溶體擠製調配物中的潤滑劑增進了混和，揉捏及輸送，並減少內聚力及附著力。在低到中等的溫度下，順暢的擠製增進了組與組之間的可再現性並減少了產物及設備之負擔。硬脂酸，可能為鹽類的形式，係較佳潤滑劑。另一較佳潤滑劑係二山萹酸甘油。

藥物通常以活性劑出現在本發明的調配物中。以 WO 9614058 為例。羥可酮係使用在本發明產物及方法中的一種典型藥物。其他的類鴉片為例如氫嗎啡酮、氫羥可酮、酚太尼枸橼酸鹽及其類似物、似普羅啡、二乙醯嗎啡、嗎啉、普帕西芬及狄芬諾西萊。其他可根據本發明調配的活性劑，包括一些刺激物質如右旋安非他命、安非他命、甲基安非他命、四不它命 (sibutamine)、派酸甲酯；巴比妥酸鹽如甲氧基巴比妥及戊巴比妥，抗憂鬱劑如苯甲二氮焯、溴西洋、氯二氮平、去甲羥基安定、阿普唑仑 (alprazolam)、三唑他、依他唑仑 (etazolam)、氯四氮平 (flunitrazepam) 及甲喹酮，及分離性麻醉劑如愷他命，

及其鹽類、酸加成鹽類及、酯類。

本發明中較佳多顆粒物因此可包括中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物、活性劑、最少一種其他可減緩釋出的聚合物（通常為烷基纖維素）、視需要的可塑劑、及視需要的潤滑劑。

較佳成分的適當比例量如下表所示，根據所指定成分的總重量：

	典型的範圍	較佳範圍	更佳的範圍	最佳的範圍
非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	5 到 66	15 到 50	20 到 45	25 到 45
活性劑*	達 60	5 到 55	5 到 50	10 到 45
減緩釋出的進一步的聚合物	0 到 85	5 到 75	5 到 60	5 到 45
可塑劑	0 到 30	0 到 25	3 到 25	3 到 20
潤滑劑	0 到 25	0 到 25	0 到 20	0 到 15

*活性劑的量在試驗或發展工作的安慰劑調配物中可為 0%。

典型的調配物亦可包含例如達 60 重量%的活性劑或安慰劑，15 到 50 重量%的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物，5 到 60 重量%，較適當地 15 到 50 重量%，例如 15 到 25%或 25 到 45%的烷基纖維素，較佳地為乙基纖維素，及 0 到 25%，較佳地 7.5 到 20%的一或多種可塑劑，例如十八烷醇及檸檬酸三丁酯。例如達 50%的羥可酮可作為活性劑。這些成分可作為唯一的成分，或視需要此調配物可包含其他成份，如 5 到 60%的不溶之甲基丙烯酸胺共聚物。作為例證地，此調配物可包含 10 到 60%，較佳

地為 35 到 50%的不溶之低滲透性甲基丙烯酸銨共聚物，如 Eudragit RS P0，及/或可包含 5 到 40%，例如 5 到 30%，較佳地例如 5 到 25%的高滲透甲基丙烯酸銨共聚物，如 Eudragit RL P0。

其他的添加物也可藉一套預先決定之規格而被利用來生產多顆粒物。填充劑例如乳糖、微晶纖維素及磷酸鈣，都係被廣泛使用的醫藥輔藥且可被利用於本發明中以減緩釋出速率及/或總釋出量。其他的釋出減緩劑也可被考慮來調整釋出速率及/或增加總釋出量。

多顆粒物較佳地被以顆粒狀物之熔體擠出所生產，尤其係被包括成分的濕式製粒及顆粒狀物的乾燥，及此顆粒狀物的熔體擠出等程序。

製粒的步驟可被以常見之程序實行。例如使用快速攪拌機如 Gral 攪拌機或流動床顆粒機或嵌入了旋轉器的流動床顆粒機。

當使用快速攪拌機時，方法可包含以下步驟；

- a) 製粒，較佳地為濕式製粒，
- b) 視需要擠製顆粒狀物，
- c) 將顆粒狀物或擠製出的顆粒狀物乾燥，較佳地以流動床乾燥機的方式，
- d) 視需要篩濾及/或輾碎來自步驟 c) 的乾燥顆粒狀物或乾燥擠製顆粒狀物，及
- e) 熔體擠出來自步驟 c) 或步驟 d) 的產物。

當使用有或無旋轉器的流動床顆粒機，方法可含有以

下步驟；

a) 製粒，

b) 視需要擠製顆粒狀物；

c) 將顆粒狀物或擠製出的顆粒狀物乾燥，較佳地以流動床乾燥機的方式；

d) 視需要篩濾及/或輾碎來自步驟 c) 的產物；及

e) 熔體擠出來自步驟 c) 或步驟 d) 的乾燥顆粒狀物或經篩濾或經輾碎的產物。

被裝載入熔體擠出機的來自步驟 (c) 或 (d) 之產物，係視需要輾碎或篩濾的乾燥顆粒狀物，其本身就係本發明的新穎產物。

製粒的步驟可使用常見手續實行，例如使用快速攪拌機如 Gral。一般來說，乾燥成分第一個被加入，這些成分藉快速攪拌機的運轉而被攪拌，接著，聚合物的分散液被以噴霧狀或滴狀加入，並持續攪拌。

或者，例如，液態可塑劑可被加入到乾燥成分中且藉快速攪拌機運轉而被混合，聚合物的分散液接著被以噴霧狀或滴狀加入，並持續混合。

在視需要的步驟 (b) 中，顆粒狀物可接著被擠製，例如使用 Alexanderwerk 擠出機。擠製物接著較佳地被以流動床乾燥機乾燥。擠製物可被以適當的擠出機直接生產成適於流動床乾燥之尺寸，此適當的擠出機如前面提及的 Alexanderwerk，其中小刀片將丸狀物分離，或可被分離成適當尺寸。或者，被藉高速攪拌生產的細小顆粒狀物，

- 可為適當尺寸或被分離成適當尺寸，以適於熔體擠出前的乾燥。

乾燥的材料一般包含少於 5 重量%的水份，例如 2 到 3 重量%的水份，或更少，如痕量。

溶體擠製方法可以類似 WO 9614058 中所描述的方法來進行。

在本發明中，吾人傾向利用一成對的螺旋擠出機。實質上，乾燥顆粒狀物或輾碎的產物在較佳地相對低溫下（例如 10 到 20°C），被進料機進料到擠出機桶子的第一節，以確保材料穩定流入高溫的桶子中。進料機提供成分一致的流動到擠出機。一致性係需要，因為不規則及多變之進料速率，可產生有著各種不同物理性質的多顆粒物，如密度及多孔性。

較佳擠出機被設計為有著成對的螺旋，其可係具一起轉動（co-rotating）或係反轉（counter-rotating）的螺旋，以進行輸送的任務，對混合物進行混合及壓縮，以及提供力學能。擠出機可視需求裝配加熱工具及冷卻工具。完成此熔體擠出方法的顯著部分之螺旋係藉許多不同的較小元件組裝。混合及揉捏方法可藉改變螺旋元件的類型，長度及結構而顯著地轉變。減短停留時間及中等到低的切力對安全加工及穩定生產（即使有熱敏感藥物）有貢獻。

螺旋轉動速度可能扮演了影響多顆粒物生產品質的角色。高旋轉速度在缺少恰當的進料速度下，可能會生產出

高多孔性且藥物釋放速率多變的多顆粒物。另一方面，低螺旋轉動會造成不必要且較長的停留時間。真空連結到擠出機桶子係需要以移除塑化材料中堵塞之空氣及殘餘之濕氣，且因此生產出理想地低多孔性的濃稠多顆粒物。

擠製頭通常被設計為可以生產固定直徑的複合線狀物，例如 1.0 mm。孔洞的數目，外形及直徑可被改變以符合預先決定的規格。

除了轉動速度之外，其他的主要影響參數為轉動力矩、個別桶子的溫度、及擠製頭的壓力和溫度。

根據本發明中的切割程序，擠製的線狀物被以輸送裝置帶離模頭。線狀物的直徑受到起始進料速率、螺旋速度、桶子的溫度、模頭孔洞直徑和輸送速度及夾輪速度的影響。輸送係恰當用於帶著擠製的線狀物到雷射測徑儀或其他測量裝置。在此輸送過程中，線狀物逐步地冷卻，但實質上仍保有彈性。有彈性的線狀物在雷射測徑裝置中、造粒機進料夾輪之間及進入造粒機期間保持完整性。快速冷卻的線狀物，依據調配物，可能失去它們的完整性並在通過夾輪及造粒機期間粉碎成不規律形狀及不規則尺寸的多顆粒物。

雷射測徑儀可被用來提供對線狀物直徑的持續測量，例如 1.0 mm。

經過測量的線狀物以夾輪進料到造粒機中。造粒機將進料的線狀物切割，如使用旋轉刀片切割機，使成為預先決定的長度，例如 1.0 mm。線狀物之進料速率及造球切割

機之速度決定了多顆粒物的長度。

總的來說，進料機、擠出機、輸送裝置及造粒機之間的協調/互動係一個影響最後多顆粒物產物數量，質量及再現性的重要參數。

此將擠製出的線狀物帶離模頭的割程序所製造的多顆粒物，通常成為圓柱狀。此圓柱狀物較佳地具有大約 1 mm 的直徑，及 1 mm 的長度。

在另外一個較佳切割程序中，切割機切割擠製混合物，當此混合物在受到壓力情形下從模板上的孔洞出現且還係融化狀態時。此切割機適當的為有一或多刀片之旋轉切割機，此刀片刮過模頭表面以通過孔洞。兩個正相反之刀片係較佳。理想地，模頭外表覆蓋了不沾黏的材料，例如聚四氟乙烯（PTEE）。當切割的多顆粒物擠製物展開且冷卻後，其傾向形成圓形的表面。藉恰當的調整擠製速率及切割機刀片速度，和通常為圓柱狀的多顆粒物一樣，也可能獲得例如球形或近似球形、橢圓形或盤狀形的多顆粒物。

在一具體事實中，空氣流直接進入模頭表面區域，此空氣造成溫度的降低以冷卻擠製物及加速擠製物固體化。

以此方法生產的球形多顆粒物給予了一些益處：

更好的組與組之間之再現性。

更容易被覆塗且需要較少的塗層重量。

更好的膠囊填充且較高之產量。

在溫度提高時更穩定。

更多損害抗性。

降低或排除一些在線狀物之輸送及將線狀物製成藥丸方法中的問題，如線狀物斷裂成不同長度的顆粒狀物以及可能的靜電。

此多顆粒物可被分離為單位劑量，使得個別的單位劑量包括了用以投藥給哺乳動物的一劑量藥物，較佳地為人類病患。對於此較佳藥物，羥可酮或其鹽類，較佳地為鹽酸鹽，適當的活性劑劑量為 5 到 400 mg，特別為 5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、60 mg、80 mg、120 mg 或 160 mg 單位劑量。在這方面，一單位劑量包含了可減輕病人疼痛且 / 或止痛的有效量之醫藥活性劑。投藥給病患的羥可酮劑量會由於眾多因素而改變，包括病患的重量、耐受性、疼痛的嚴重程度、新陳代謝狀態及其他一起投藥的治療劑的性質。

合成的多顆粒物可被利用作為膠囊填充物。因此，本發明提供了適合一天一到二次投藥的膠囊。其他控制性釋出調配物的藥劑形式可被提供。

在一較佳具體事實中，多顆粒物被填充入動物膠的膠囊中，每個膠囊都含有一單位劑量。膠囊中填充物的重量較佳地為 80 到 500 mg 之間，更佳地為 120 到 500 mg。在本發明的變異中，多顆粒物之單位劑量多顆粒物可被其他固體醫藥藥劑調配物所合併，例如使用擠壓或成型或塑造到藥片中，或將擠製產物塑造為栓劑的形式。

本發明中較佳膠囊或其他單位劑量形式，較佳地被設計為投藥間隔約 12 或 24 小時。

多顆粒物中較佳內含藥物為羥可酮或其鹽類，較佳地為鹽酸鹽。一具有適合每 12 小時給藥的單位劑量形式，其於 100 rpm 在 900 ml 水性緩衝溶液中（pH 值介於 1.6 與 7.2 之間），於 37°C，以 USP Paddle 方法（參考 the U. S. Pharmacopoeia XXII 1990）測量時，適當地具有以下的活體外溶解速率，1 小時之後，12.5 到 42.5 重量%之間的羥可酮被釋放，2 小時之後，25 到 56 重量%之間的羥可酮被釋放，4 小時之後，45 到 75 重量%之間的羥可酮被釋放，且 6 小時之後，55 到 85 重量%之間的羥可酮被釋放。

一包含羥可酮或其鹽類，較佳地為鹽酸鹽，適合每 12 小時給藥的單位劑量形式，其當以 USP Basket 方法<<711>> Apparatus 1 在 100 rpm，900 ml，pH 值為 1.2 的水性緩衝溶液中（模擬無酵素胃液），於 37°C 測量，以 UV 波長在 206 nm 的 HPLC 偵測，也可適當地具有以下的活體外溶解速率，在 1 小時的時候，從 0 到 40%，較佳地為 25 到 35%；在 2 小時的時候，從 20 到 70%，較佳地為 40 到 60%；在 3 小時的時候，從 40 到 80%，較佳地為 55 到 75%；在 4 小時的時候，從 60 到 95%，較佳地為 65 到 90%；且在 5 小時的時候，大於 70%。

此外，吾人認為較佳係在投藥藥劑形式後的 2 到 4.5 小時測得活體內羥可酮的最高血漿濃度。

更多關於此羥可酮調配物的所欲特性被給予在 WO 9310765，其全文以特殊引用納入本文中。

另一選擇為，本發明中的羥可酮膠囊或其他單位劑量

形式被設計為在間隔約 24 小時投藥。為此目的，其當以 USP Basket Method 於 100 rpm，37°C，在 900 ml，pH 值介於 1.6 與 7.2 之間的水性緩衝液中測量時，單位劑量形式適當地具有羥可酮的活體外溶解速率，在 1 小時的時候，從 0% 到大約 40%，在 4 小時的時候，從大約 8% 到大約 70%，在 8 小時的時候，從大約 20% 到大約 80%，在 12 小時的時候，從大約 30% 到大約 95%，在 18 小時的時候，從大約 35% 到大約 95%，且在 24 小時的時候大於大約 50%。

此外，吾人認為較佳係在恆穩狀態下投藥藥劑形式後大約 2 到 17 小時測得活體內羥可酮的最高血漿濃度。

包含羥可酮或其鹽類，較佳地為鹽酸鹽，適合每 24 小時給藥之一單位劑量形式，其當以 USP Basket Method <<711>> Apparatus 1 at 100 rpm 在 900 ml，pH 值為 1.2 的水性緩衝溶液中（模擬無酵素胃液），於 37°C 測量，以 UV 波長在 206 nm 的 HPLC 偵測時，也可適當地具有以下的活體外溶解速率，在 1 小時的時候，從 10 到 30%，較佳地為 17 到 23%；在 2 小時的時候，從 20 到 35%，較佳地為 24 到 32%；在 8 小時的時候，從 35 到 75%，較佳地為 48 到 66%；且在 16 小時的時候大於 50%，較佳地為 68 到 92%。

更多關於此類羥可酮調配物的所欲特性被給予在 WO 02087512，其全文以特殊引用納入本文中。

在變異中，本發明提供了包含能有效防止損害的類鴉片及類鴉片拮抗劑的單位劑量。在這方面，引用被建立於 WO 0313433，其全文以特殊引用納入本文中。特別地，此

單位劑量可包含羥可酮和納屈酮。

為此目的，本發明提供了類鴉片的熔體擠出多顆粒物，如羥可酮；及類鴉片拮抗劑的熔體擠出多顆粒物，如納屈酮。在一較佳調配物中，在普通投藥時，拮抗劑多顆粒物不會釋出拮抗劑，和例如具有一非釋出的外層。類鴉片或類鴉片拮抗劑都較佳地為外觀上及實際上完全相同。

本發明的一個重要方面為裝填少於 500 mg 之單位劑量的膠囊，此單位劑量含有大約達 350 mg 羥可酮多顆粒物，及達大約 200 mg 防止損害的羥可酮拮抗多顆粒物。例如，可能含有 120 到 300 mg 羥可酮多顆粒物，及 125 到 175 mg 防止損害的羥可酮拮抗多顆粒物。

實施例

實施例 1, 2 和 3

三組（實施例）多顆粒物依照相似的程序被製造：

步驟 1、首先，將以下物品置入 Gral 10 快速攪拌機，預先加熱到 40°C，並在高速下乾混 2 分鐘：

鹽酸羥可酮

Eudragit RS P0

十八烷醇

硬脂酸

步驟 2、將 Eudragit NE 40 D 分散液經過 350 微米的篩孔過濾以除去聚集物，並轉移到適當大小的容器內。

步驟 3、經過濾的 Eudragit NE 40 D 分散液在攪拌鉢中被以低壓霧狀噴灑在來自步驟 1 的乾燥混合材料上，同

時持續混合/剝碎。

步驟 4、Eudragit NE 40 D 的施用持續到發生細小顆粒形成。

步驟 5、Eudragit NE 40 D 的施用週期性地暫停，以刮乾淨攪拌鉢邊緣。

步驟 6、當所有 Eudragit NE 40 D 施用完，細小顆粒在同樣的溫度環境，及較低的混合/剝碎速度下被乾燥。

步驟 7、以受控制的速度將細小顆粒進料到裝配有輸送裝置及造粒機之 Leistritz Micro 18 擠出機。此擠出機具有 1.5 mm 的模版及如下之加熱器；加熱器 3 到 8，90 到 100°C；加熱器 9 到 10，100°C。進料的速度係 2.0 到 2.6 kg/hr，轉動速度係 100 到 141 rpm，力矩/熔解壓力則係 50 到 60% / 40 到 50 bar。

擠製的線狀物被以輸送裝置帶離模頭，並被切割成圓柱狀的多顆粒物。

材料	實施例 (重量%)		
	實施例 1	實施例 2	實施例 3
無水乳糖	10.0	10.0	
鹽酸羥可酮			10.0
Eudragit RS PO	40.0	32.0	32.0
十八烷醇	10.0	10.0	10.0
硬脂酸	6.0	6.0	6.0
Eudragit NE*	34.0	42.0	42.0
總計	100	100	100

*如同 Eudragit NE 40 D (藉乾燥去除水分)

實施例 4

本實施例中使用了交替的切割程序。擠製物從 Leistritz Micro 18 擠出機之模頭的 12 個孔洞中被擠出。當此混合物在受到壓力的情形下從模板上之孔洞出現且還係熔化狀態時，使用含有兩刀片的旋轉切割機切割擠製混合物。刀片刮過模頭表面以通過孔洞。當展開且冷卻後，切割過之擠製物顆粒傾向形成圓形表面。

以下調配物被使用來生產含有乳糖作為醫藥上無活性成分的安慰劑產物。

材料	實施例 4 (重量%)
無水乳糖	10.0
Eudragit RS PO	37.0
十八烷醇	10.0
硬脂酸	6.0
Eudragit NE 40 D	37.0*
總計	100

*固體內容物的數值

藉適當調節包括溫度及擠製速度等擠製參數，可得到球形或大體上為球形的多顆粒物。

實施例 5 和 6

有計畫地以檸檬酸三丁酯作為兩組多顆粒物的可塑劑（大約為藥物裝載的 43 重量%）。成份含量百分比，重量百分比，如下所示。

材料	實施例(重量%)	
	5	6
鹽酸羥可酮	42.2	42.2
乙基纖維素 N10	14.7	19.6
Eudragit NE 40 D*	35.3 (S), [88.3 (D)]	29.4 (S), [73.5 (D)]
檸檬酸三丁酯	5.9	6.9
二山萹酸甘油	2.0	1.9
總計	100	100

S = 固體重量

D = 分散液重量

* 40%分散液(重量百分比), 水分藉蒸發喪失

以丸形製備實施例 5 多顆粒物的程序如下：

步驟 1、在 Gral 10 快速攪拌器中，將檸檬酸三丁酯緩慢地加入乙基纖維素並混合。

步驟 2、在 Gral 10 快速攪拌器中，將羥可酮加入步驟 1 的混合物，並混合 5 分鐘。

步驟 3、將 Eudragit NE 40 D 分散液經過 350 微米的篩孔過濾以除去聚集物，並轉移到適當大小的容器內。經過過濾之 Eudragit NE 40 D 分散液，被以蠕動式幫浦緩慢地加至在 Gral 10 攪拌鉢中的步驟 2 混合材料上，預熱至 38°C，同時持續混合/剝碎。

步驟 4、Eudragit NE 40 D 的施用持續到發生細小顆粒形成—所有的 Eudragit NE 40 D 皆被加入。

步驟 5、Eudragit NE 40 D 的施運用週期性暫停，以

允許刮乾淨攪拌鉢邊緣。

步驟 6、當所有 Eudragit NE 40 D 加完後，濕細小顆粒被擠製通過常用的擠出機，並在約 42°C 下，於流動床乾燥機乾燥。

步驟 7、乾燥的細小顆粒被冷卻到室溫，並被收集起來。

步驟 8、接著，在與實施例 1 相同的環境下，以受控制的速度將細小顆粒進料到裝配有 1.0 mm 模板、輸送裝置及造粒機之 Leistritz Micro 18 擠出機。擠製出的線狀物被以輸送裝置帶離模頭，並被切割成圓柱狀的多顆粒物。

製備實施例 6 調配物的程序與實施例 5 相同，除了以下幾點：

- 在步驟 1 不加入可塑劑（檸檬酸三丁酯）。相反地步驟 1 被省略，步驟 2 由在 Gral 10 快速攪拌器中混合羥可酮與乙基纖維素所組成。

- 細小顆粒經過篩濾（1.5 mm 篩孔），且過大的細小顆粒被磨碎（1.0 mm 篩孔）後與其他細小顆粒重組。

- 潤滑劑（二山萆酸甘油）在步驟 7 的結尾，進料到擠出機立即之前加入乾燥細小顆粒。

- 擠出機具有孔洞大小為 1.5 mm 的模板。

交替的切割程序可被考慮。擠製物從 Leistritz 擠出機上的模頭孔洞中被擠出。當此混合物在受到壓力之情形下從模板上的孔洞出現且還係熔化狀態時，使用含有兩片

刀片的旋轉切割機來切割擠製混合物。刀片刮過模頭表面以通過孔洞。當展開且冷卻後，切割擠製物顆粒傾向形成圓形的表面。

雖然 Leistritz Micro 18 擠出機在以上實施例中被使用，當操作需要較大力矩以加工之材料時，較大的擠出機，例如 Leistritz Micro 27，可能為較佳。

在實施例 5 中獲得的擠製丸狀物被進行溶解測試，其以 USP Basket 方法 <<7 11>> Apparatus 1 在 100 rpm，於 900 ml，pH 值為 1.2 的水性緩衝溶液中（模擬無酵素胃液），於 37°C，以 UV 波長在 206 nm 的 HPLC 偵測時，產生了以下的結果，其與較佳的一日一次產物的量變曲線一起被繪製於附圖 1 中。

時間 (小時)	實施例 5 % 釋出的羥可酮
0	0
1	30
2	41
3	48
4	53
5	58
6	62
7	66
8	69
9	71
10	74
11	76
12	78
13	78

14	81
15	82
16	82
17	84
18	85
19	85
20	86
21	87
22	88
23	88
24	88

實施例 7, 8 和 9

除了溫度範圍從 100 到 120°C，轉動速度最高為 240 rpm，且模版尺寸為直徑 1.5 mm (實施例 7 和 8) 及 1.0 mm (實施例 9) 之外，使用與前述實施例相同的程序和擠製條件，以下調配物被加工來生產多顆粒物。

材料	實施例 (重量%)		
	實施例 7	實施例 8	實施例 9
鹽酸羥可酮	43	43	43
乙基纖維素 N10	19	19	18
Eudragit NE 40 D*	29	29	27
檸檬酸三丁酯	6	6	6
十八烷醇		3	
二山萹酸甘油	3		6
總計	100	100	100

*只陳述固體內容物的數值。分散水溶液的重量為(值/40)×100

實施例 10 到 13

使用與前述實施例類似的程序，以下調配物被用來生產多顆粒物。

材料	實施例 (重量%)			
	實施例 10	實施例 11	實施例 12	實施例 13
鹽酸羟可酮	10.0	10.0	10.0	10.0
乙基纖維素 N10	41.8	nil	32.0	nil
Eudragit RS PO	nil	41.8	nil	22.0
Eudragit RL PO	nil	nil	10.0	20.0
十八烷醇	14.0	14.0	14.0	14.0
Eudragit NE 40 D*	34.2 (S), [85.5 (D)]	34.2 (S), [85.5 (D)]	34.0 (S), [85.0 (D)]	34.0 (S), [85.0 (D)]
總計	100	100	100	100

S = 固體重量

D = 分散液重量

* 40% 分散液 (重量%), 水分藉蒸發喪失

來自以上實施例 10 到 13 的多顆粒物被進行溶解測試，使用以上實施例 5 中所描述的 USP Basket 方法。結果如圖 2 所示。這些結果展現出在此測試中，實施例 12 和 13 中的多顆粒物之釋出量變曲線與一製備調劑（吾人之共同繫屬申請案 W0 2005/000310 的實施例 5）之釋出量變曲線相似，此製備調劑當在活體內測試時，本質上生物等效於奧西康丁（OxyContin）藥片。

來自實施例 10 和 11 的多顆粒物具有較慢之釋出量變曲線，其可指出了它們可能適合使用在服用間隔約 24 小

時的藥劑形式中。

來自實施例 10 到 13 的多顆粒物被進行以下測試以決定它們的損害抗性潛力：

1) 來自實施例 10 到 13 的 400 mg 多顆粒物在兩藥匙間或在藥丸壓碎機(如 Apex Healthcare Products 所售的藥丸粉碎機)被壓碎，並接著在藥匙上 2 ml 水中加熱到沸騰萃取並過濾。此被萃取之活性劑總量可接著被 HPLC 測定及例如波長 210 nm 的 UV 偵測，並顯示在圖 3 中。

2) 來自實施例 10 到 13 的 400 mg 多顆粒物被放入研鉢中以杵旋轉 24 次輾碎並，並將產物置於 900 ml 水中於 37°C，45 分鐘。羥可酮溶解總量可接著被 1) 中所述方法測定，此結果如圖 4 中的長條圖所表示。

3) 在各個萃取方法 a) 到 e) 中，來自實施例 10 到 13 之一的 400 mg 多顆粒物被個別測試如下：多顆粒物被置於玻璃燒瓶中的指示之溶劑裡，此玻璃燒瓶接著在水浴中被加熱(若有指示加熱)。此玻璃燒瓶接著被使用 Stuart Scientific Shaker, Model SF1, 以每分鐘 500 到 600 次震盪搖動指示之時間。萃取後，羥可酮溶解總量可接著被 1) 中所述方法決定。

a) 於室溫下，於 10 ml 水中搖動 15 分鐘，

b) 於 50°C 10 ml 水中加熱 5 分鐘，之後搖動 15 分鐘，

c) 於 75°C 10 ml 水中加熱 5 分鐘，之後搖動 15 分鐘；

d) 於 100°C 10 ml 水中加熱 5 分鐘，之後搖動 15 分鐘，

e) 於室溫下，於 10 ml、40% 的乙醇，中搖動 15 分鐘。

測試結果如附錄圖 5 的長條圖所示。

【圖式簡單說明】

引用被建立於以上實驗的章節伴及附件圖式，其中：

圖 1 表示來自於實施例 5 中所製丸狀物的羥可酮的溶解。

圖 2 表示來自於實施例 10 至 13 中所製丸狀物的羥可酮的溶解。

圖 3 表示來自於實施例 11 至 13 的經輾碎丸狀物之羥可酮的溶解。

圖 4 表示來自於實施例 11 至 13 的丸狀物經杵和鉢研磨後之羥可酮的溶解。

圖 5 表示來自於實施例 10 至 13 的丸狀物的羥可酮在溶劑中的溶解。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

一種中性聚(丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯)共聚物，在製造包含活性成分的醫藥調配物時被使用作為載體。此調配物較佳地由熔體擠出製成，且可具有橡膠似的特性並可顯示出對損害的抗性。

六、英文發明摘要：

A neutral poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate) copolymer is employed as a carrier in the manufacture of pharmaceutical formulations containing an active ingredient. The formulations are preferably made by melt extrusion, and can have rubbery characteristics and can exhibit tamper resistance.

十、申請專利範圍：

1、一種控制性釋出的醫藥調配物，其包括含有一中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及一活性成分的橡膠狀基質。

2、根據申請專利範圍第 1 項的調配物，其中該活性劑為類鴉片、興奮劑、巴比妥酸鹽、抗抑鬱劑或分離性麻醉劑。

3、根據申請專利範圍第 2 項的調配物，其中該活性劑係羶可酮。

4、根據前述申請專利範圍任一項的調配物，其藉於液體中萃取時減少活性劑的釋出來抵抗損害，該液體為水、乙醇或乙醇水溶液。

5、根據前述申請專利範圍任一項的調配物，其含有多顆粒物。

6、根據前述申請專利範圍任一項的調配物，其當以測試方法測試時表現出以下特性（a）到（e）中至少一種，該測試方法包括在玻璃燒瓶中摻和一劑量的多顆粒物與 10 ml 液體，並使用 Stuart Scientific Shaker Model SF1 以每分鐘 500 到 600 次震盪搖動 15 分鐘，

（a）於室溫下，於水中搖動 15 分鐘，釋出少於 7.5% 的活性劑；

（b）在 50°C 下，置於水中 5 分鐘後，在相同的溫度下搖動 15 分鐘，釋出少於 15% 的活性劑；

（c）置於 75°C 5 分鐘後，在相同的溫度下搖動 15

分鐘，釋出少於 20%的活性劑；

(d) 置於 100°C 5 分鐘後，在相同的溫度下搖動 15 分鐘，釋出少於 25%的活性劑；

(e) 於室溫下，於 40%的乙醇中搖動 15 分鐘，較佳地，釋出少於 25%的活性劑；

7、根據前述申請專利範圍任一項的調配物，其中該損害抗性減少活性劑在輾碎調配物及萃取時的釋出。

8、根據申請專利範圍第 7 項的調配物，其當以測試方法測試時釋出少於 10%的活性劑，該測試方法包括將一劑量調配物以研鉢和杵研磨，以杵旋轉 24 次搗碎，並加入 900 ml 水中，於 37°C 放置 45 分鐘。

9、根據申請專利範圍第 7 項的調配物，其當以測試方法測試時釋出少於 15%的活性劑，該測試方法包括以 Apex Healthcare Products 所售之藥丸粉碎機壓碎一劑量，接著在藥匙上 2 ml 水中加熱到沸騰萃取並過濾。

10、根據前述申請專利範圍任一項的調配物，其中該基質包括至少一種其他聚合物以減緩釋出。

11、根據申請專利範圍第 10 項的調配物，其中該其他聚合物係烷基纖維素或非水溶性的甲基丙烯酸銨共聚物。

12、根據申請專利範圍第 11 項的調配物，其中該其他聚合物係乙基纖維素。

13、根據申請專利範圍第 12 項的調配物，其中乙基纖維素的量係調配物重量的 10 到 50%。

14、根據申請專利範圍第 10 到 13 項任一項的調配物，

其包含以下量的成分，根據所指定成分的總重量：

非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	15 到 50
活性劑	5 到 55
其他用以減緩釋出的聚合物	5 到 75
可塑劑	0 到 25
潤滑劑	0 到 25

15、根據申請專利範圍第 14 項的調配物，其包含以下量的成分，根據所指定成分的總重量：

非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	20 到 45
活性劑	5 到 50
其他用以減緩釋出的聚合物	5 到 60
可塑劑	3 到 25
潤滑劑	0 到 20

16、根據申請專利範圍第 14 項的調配物，其包含以下量的成分，根據所指定成分的總重量：

非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	25 到 45
活性劑	10 到 45
其他用以減緩釋出的聚合物	5 到 45
可塑劑	3 到 20
潤滑劑	0 到 15

17、根據前述申請專利範圍任一項的調配物，其包含達 60 重量%的活性劑，15 到 50 重量%的中性聚（丙烯酸乙

酯，甲基丙烯酸甲酯) 共聚物，5 到 60 重量%的乙基纖維素，及 7.5 到 20%的可塑劑。

18、根據申請專利範圍第 17 項的調配物，其進一步包含 5 到 60%的不可溶之甲基丙烯酸銨共聚物。

19、根據申請專利範圍第 18 項的調配物，其包含 35 到 50%的不可溶且低滲透性之甲基丙烯酸銨共聚物及/或 5 到 30%的高滲透性的甲基丙烯酸銨共聚物。

20、根據前述申請專利範圍任一項的調配物，其包含填充劑。

21、根據前述申請專利範圍任一項的調配物，其包含類鴉片及類鴉片拮抗劑。

22、根據申請專利範圍第 21 項的調配物，其包含 120 到 300 mg 的羥可酮多顆粒物及 125 到 175 mg 的羥可酮拮抗劑多顆粒物。

23、根據申請專利範圍第 21 或 22 項的調配物，其包含羥可酮及納屈酮。

24、根據申請專利範圍第 21、22 或 23 項的調配物，其包含類鴉片的熔體擠出多顆粒物及類鴉片拮抗劑的熔體擠出多顆粒物。

25、一種根據前述申請專利範圍任一項醫藥調配物的單位劑量，其適合投藥於人類。

26、根據申請專利範圍第 25 項的單位劑量，其包含 5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、60 mg、80 mg、120 mg、或 160 mg 的羥可酮。

27、根據申請專利範圍第 25 或 26 項的單位劑量，其適合一天一次給藥。

28、根據申請專利範圍第 27 項的單位劑量形式，其當以 USP Basket Method 測試，在 100 rpm，900 ml 水性緩衝液，pH 值在 1.6 到 7.2 之間，37°C 下測量時，活體外的羥可酮溶解速率為，在 1 小時的時候從 0%到大約 40%，在 4 小時的時候從大約 8%到大約 70%，在 8 小時的時候從大約 20%到大約 80%，在 12 小時的時候從大約 30%到大約 95%，在 18 小時的時候從大約 35%到大約 95%，且在 24 小時的時候大於大約 50%。

29、根據申請專利範圍第 28 項的單位劑量，其中該羥可酮的最高血漿濃度在投藥藥劑形式後的 2 到 17 小時於活體內測得。

30、根據申請專利範圍第 27 項的單位劑量形式，其當以 USP Basket 方法 <<7 11>> Apparatus 1 在 100 rpm，於 900 ml，pH 值為 1.2 的水性緩衝溶液中（模擬無酵素的胃液），於 37A 單位劑量形式以 UV 波長在 206 nm 的 HPLC 偵測時，活體外的羥可酮溶解速率為，在 1 小時的時候從 10 到 30%，在 2 小時的時候從 20 到 35%，在 8 小時的時候從 35 到 75%，且在 16 小時的時候大於 50%。

31、根據申請專利範圍第 25 或 26 項的單位劑量，適合一天二次給藥。

32、根據申請專利範圍第 31 項的單位劑量形式，其當以 USP Paddle 方法（見 U.S. Pharmacopoeia XXII 1990）

測量時，在 100 rpm 於 900 ml 水性緩衝溶液中（pH 值介於 1.6 與 7.2 之間），於 37°C，活體外的羥可酮溶解速率為，1 小時之後 12.5 到 42.5%（重量百分比）之間的羥可酮被釋放，2 小時之後 25 到 56%（重量百分比）之間的羥可酮被釋放，4 小時之後 45 到 75%（重量百分比）之間的羥可酮被釋放，且 6 小時之後 55 到 85%（重量百分比）之間的羥可酮被釋放。

33、根據申請專利範圍第 31 項的單位劑量形式，其當以 USP Basket 方法<<7 11>> Apparatus 1 在 100 rpm，於 900 ml，pH 值為 1.2 的水性緩衝溶液中（模擬無酵素的胃液），於 37°C，以 UV 波長在 206 nm 的 HPLC 偵測時，活體外的羥可酮溶解速率為，在 1 小時的時候從 0 到 40%，在 2 小時的時候從 20 到 70%，在 3 小時的時候從 40 到 80%，在 4 小時的時候從 60 到 95%，且在 5 小時的時候大於 70%。

34、根據申請專利範圍第 33 項的單位劑量，其中該羥可酮的最高血漿濃度在投藥藥劑形式後 2 到 4.5 小時於活體內測得。

35、一種藉熔體擠出所獲得的控制性釋出醫藥調配物，其包括一中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及一活性成分。

36、根據申請專利範圍第 35 項的調配物，其並表現出類似橡膠的特性。

37、根據申請專利範圍第 35 和 36 項的調配物，其具有增進的對於以水或酒精或乙醇水溶液萃取所造成損害的

抗性。

38、根據申請專利範圍第 35、36 或 37 項的調配物，其中該活性劑係類鴉片、興奮劑、巴必妥酸鹽、抗抑鬱劑或分離性麻醉劑。

39、根據申請專利範圍第 38 項的調配物，其中該活性劑係羶可酮。

40、根據申請專利範圍第 35 至 39 項任一項的調配物，其包含多顆粒物。

41、根據申請專利範圍第 35 至 40 項任一項的調配物，其中該基質包括至少一種其他聚合物，以減緩釋出。

42、根據申請專利範圍第 41 項的調配物，其中該其他聚合物係烷基纖維素或非水溶性的甲基丙烯酸銨共聚物。

43、根據申請專利範圍第 42 項的調配物，其中該其他聚合物為乙基纖維素。

44、根據申請專利範圍第 43 項的調配物，其中該乙基纖維素的量係調配物的 10 到 50 重量%。

45、根據申請專利範圍第 41 到 44 項任一項的調配物，其包含以下量的成分，根據所指定個別成分的總重量：

非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	15 到 50
活性劑	5 到 55
其他用以減緩釋出的聚合物	5 到 75
可塑劑	0 到 25
潤滑劑	0 到 25

46、根據申請專利範圍第 45 項的調配物，其包含以下

量的成分，根據所指定成分的總重量：

非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	20 到 45
活性劑	5 到 50
其他用以減緩釋出的聚合物	5 到 60
可塑劑	3 到 25
潤滑劑	0 到 20

47、根據申請專利範圍第 46 項的調配物，其包含以下量的成分，根據所指定個別成分的總重量：

非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	25 到 45
活性劑	10 到 45
其他用以減緩釋出的聚合物	5 到 45
可塑劑	3 到 20
潤滑劑	0 到 15

48、根據申請專利範圍第 35 至 47 項任一項的調配物，其包含達 60 重量%的活性劑、15 到 50 重量%的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物、5 到 60 重量%的乙基纖維素；及 7.5 到 20%的可塑劑。

49、根據申請專利範圍第 48 項的調配物，其進一步包含 5 到 60%的不可溶之甲基丙烯酸銨共聚物。

50、根據申請專利範圍第 49 項的調配物，其包含 35 到 50%的不可溶且低滲透性之甲基丙烯酸銨共聚物，及/或 5 到 30%的高滲透性之甲基丙烯酸銨共聚物。

51、根據申請專利範圍第 35 至 50 項任一項的調配物，

其包含填充劑。

52、根據申請專利範圍第 35 至 50 項任一項的調配物，其包含類鴉片及類鴉片拮抗劑。

53、根據申請專利範圍第 52 項的調配物，其包含 120 到 300 mg 的羥可酮多顆粒物，及 125 到 175 mg 的羥可酮拮抗劑多顆粒物。

54、根據申請專利範圍第 52 或 53 項的調配物，其包含羥可酮及納屈酮。

55、根據申請專利範圍第 52、53 或 54 項的調配物，其包含類鴉片的熔體擠出多顆粒物及類鴉片拮抗劑的熔體擠出多顆粒物。

56、一種根據申請專利範圍第 35 至 55 項任一項的醫藥調配物之單位劑量，其適合投藥於人類。

57、根據申請專利範圍第 56 項的單位劑量，其包含 5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、60 mg、80 mg、120 mg 或 160 mg 的羥可酮。

58、根據申請專利範圍第 56 或 57 項的單位劑量，其適合一天一次給藥。

59、根據申請專利範圍第 58 項的單位劑量形式，其當以 USP Basket 方法在 100 rpm，900 ml 水性緩衝液中，pH 值在 1.6 到 7.2 之間，37°C 下測量時，活體外的羥可酮溶解速率，在 1 小時的時候，從 0% 到大約 40%，在 4 小時的時候，從大約 8% 到大約 70%，在 8 小時的時候，從大約 20% 到大約 80%，在 12 小時的時候，從大約 30% 到大約 95%，

在 18 小時的時候，從大約 35%到大約 95%，且在 24 小時的時候，大於大約 50%。

60、根據申請專利範圍第 58 項的單位劑量，其中該羥可酮最高血漿濃度在投藥藥劑形式後 2 到 17 小時於活體內測得。

61、根據申請專利範圍第 58 項的單位劑量形式，其當以 USP Basket 方法<<7 11>> Apparatus 1 在 100 rpm，於 900 ml，pH 值為 1.2 的水性緩衝溶液中（模擬無酵素的胃液），於 37°C，以 UV 波長在 206 nm 的 HPLV 偵測時，活體外的羥可酮溶解速率為，在 1 小時的時候，從 10 到 30%；在 2 小時的時候，從 20 到 35%；在 8 小時的時候，從 35 到 75%；且在 16 小時的時候，大於 50%。

62、根據申請專利範圍第 56 或 57 項的單位劑量，適合一天二次給藥。

63、根據申請專利範圍第 62 項的單位劑量形式，其當以 USP Paddle 方法（見 U.S. Pharmacopoeia XXII 1990），在 100 rpm 於 900 ml 水性緩衝溶液中（pH 值介於 1.6 與 7.2 之間），於 37°C 測量時，活體外的羥可酮溶解速率為，1 小時之後 12.5 到 42.5%（重量百分比）之間的羥可酮被釋放，2 小時之後 25 到 56%（重量百分比）之間的羥可酮被釋放，4 小時之後 45 到 75%（重量百分比）之間的羥可酮被釋放，且 6 小時之後 55 到 85%（重量百分比）之間的羥可酮被釋放。

64、根據申請專利範圍第 62 項的單位劑量形式，其當

以 USP Basket 方法<<7 11>> Apparatus 1 在 100 rpm，於 900 ml，pH 值為 1.2 的水性緩衝溶液中（模擬無酵素的胃液），於 37°C，以 UV 波長在 206 nm 的 HPLC 偵測時，具有活體外的羥可酮溶解速率，在 1 小時的時候從 0 到 40%；在 2 小時的時候從 20 到 70%；在 3 小時的時候從 40 到 80%；在 4 小時的時候從 60 到 95%，且在 5 小時的時候大於 70%。

65、根據申請專利範圍第 64 項的單位劑量，其中該羥可酮的最高血漿濃度在投藥藥劑形式後 2 到 4.5 小時在活體內測得。

66、一種控制性釋出醫藥調配物，其藉熔體擠出所獲得且包括一中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及一活性成分。

67、一種乾燥顆粒狀物，其包含中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及類鴉片止痛劑。

68、一種乾燥顆粒狀物，其包含一 20 到 60 重量%的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及一醫藥活性化合物。

69、根據申請專利範圍第 68 項的乾燥顆粒狀物，其中該醫藥活性化合物係類鴉片。

70、根據申請專利範圍第 69 項的乾燥顆粒狀物，其中該類鴉片係羥可酮或其鹽類。

71、一種乾燥顆粒狀物，其包含合併類鴉片止痛劑之中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物基質。

72、根據申請專利範圍第 71 項的乾燥顆粒狀物，其係擠製的顆粒狀物。

73、根據申請專利範圍第 71 或 72 項的乾燥顆粒狀物，其包含達 66% 的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物。

74、根據申請專利範圍第 71、72 或 73 項的乾燥顆粒狀物，其包含 20 到 50% 的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物。

75、根據申請專利範圍第 74 項的乾燥顆粒狀物，其包含 30 到 40% 的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物。

76、一種多顆粒物，其包含中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及類鴉片止痛劑。

77、根據申請專利範圍第 76 項的多顆粒物，其藉熔體擠出所形成。

78、根據申請專利範圍第 77 項的多顆粒物，其可成為圓柱狀的形式或係通常為球形，橢圓形或盤狀形。

79、一種多顆粒物，其包含 20 重量%到 66 重量%的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及一醫藥活性化合物。

80、根據申請專利範圍第 79 項的多顆粒物，其中該醫藥活性化合物為類鴉片止痛劑。

81、根據申請專利範圍第 80 項的多顆粒物，其中該類鴉片為羥可酮或其鹽類。

82、根據申請專利範圍第 80 及 81 項的多顆粒物，其藉包括中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物的乾燥混合物之熔體擠出所形成。

83、根據申請專利範圍第 82 項的多顆粒物，其可成為圓柱狀的形式或係通常為球形，橢圓形或盤狀形。

84、一種控制性釋出的醫藥調配物，其包含包括中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物的基質及類鴉片止痛劑。

85、一種控制性釋出的醫藥調配物，其包括含 20 重量%到 66 重量%中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物之基質及醫藥活性化合物。

86、根據申請專利範圍第 85 項的調配物，其並表現出類似橡膠的特性。

87、根據申請專利範圍第 85 或 86 項的調配物，其具有增進的對於以水或酒精或乙醇水溶液萃取所造成損害的抗性。

88、根據申請專利範圍第 84 到 87 項任一項的調配物，其中該類鴉片止痛劑為羥可酮。

89、根據申請專利範圍第 84 到 88 項任一項的調配物，其包含多顆粒物。

90、根據申請專利範圍第 84 到 89 項任一項的調配物，其中該基質包括至少一種其他聚合物，以減緩釋出。

91、根據申請專利範圍第 90 項的調配物，其中該其他聚合物係烷基纖維素或非水溶性的甲基丙烯酸銨共聚物。

92、根據申請專利範圍第 91 項的調配物，其中該其他聚合物係乙基纖維素。

93、根據申請專利範圍第 92 項的調配物，其中該乙基纖維素的量係調配物的 10 到 50 重量%。

94、根據申請專利範圍第 93 項的調配物，其包含以下量的成分，根據所指定個別成分的總重量：

非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	15 到 50
活性劑	5 到 55
其他用以減緩釋出的聚合物	5 到 75
可塑劑	0 到 25
潤滑劑	0 到 25

95、根據申請專利範圍第 94 項的調配物，其包含以下量的成分，根據所指定個別成分的總重量：

非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	20 到 45
活性劑	5 到 50
其他用以減緩釋出的聚合物	5 到 60
可塑劑	3 到 25
潤滑劑	0 到 20

96、根據申請專利範圍第 95 項的調配物，其包含以下量的成分，根據所指定個別成分的總重量：

非水溶性的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物	25 到 45
活性劑	10 到 45

其他用以減緩釋出的聚合物	5 到 45
可塑劑	3 到 20
潤滑劑	0 到 15

97、根據申請專利範圍第 85 到 96 項任一項的調配物，其包含達 60 重量%的活性劑，15 到 50 重量%的中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物，5 到 60 重量%的乙基纖維素，及 7.5 到 20%的可塑劑。

98、根據申請專利範圍第 97 項的調配物，其進一步包含 5 到 60%的不可溶之甲基丙烯酸銨共聚物。

99、根據申請專利範圍第 98 項的調配物，其包含 35 到 50%的不可溶且低滲透性之丙烯酸甲酯銨共聚物，及/或 5 到 30%的高滲透性之甲基丙烯酸銨共聚物。

100、根據申請專利範圍第 85 到 99 項任一項的調配物，其包含填充劑。

101、根據申請專利範圍第 85 到 100 項任一項的調配物，其包含類鴉片及類鴉片拮抗劑。

102、根據申請專利範圍第 101 項的調配物，其包含 120 到 300 mg 的羥可酮多顆粒物，及 125 到 175 mg 的羥可酮拮抗劑多顆粒物。

103、根據申請專利範圍第 101 或 102 項的調配物，其包含羥可酮及納屈酮。

104、根據申請專利範圍第 101、102 或 103 項的調配物，其包含類鴉片的熔體擠出多顆粒物及類鴉片拮抗劑的熔體擠出多顆粒物。

105、一種根據申請專利範圍第 87 到 104 項任一項的醫藥調配物單位劑量，其適合投藥予人類。

106、根據申請專利範圍第 105 項的單位劑量，其包含 5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、60 mg、80 mg、120 mg 或 160 mg 的羥可酮。

107、根據申請專利範圍第 105 或 106 項的單位劑量，其適合一天一次給藥。

108、根據申請專利範圍第 107 項的單位劑量形式，其當以 USP Basket 方法在 100 rpm，900 ml 水性緩衝液中，pH 值在 1.6 到 7.2 之間，37°C 下測量時，具有活體外的羥可酮溶解速率，在 1 小時的時候從 0% 到大約 40%，在 4 小時的時候從大約 8% 到大約 70%，在 8 小時的時候從大約 20% 到大約 80%，在 12 小時的時候從大約 30% 到大約 95%，在 18 小時的時候從大約 35% 到大約 95%，且在 24 小時的時候大於大約 50%。

109、根據申請專利範圍第 107 項的單位劑量，其中該羥可酮的最高血漿濃度在服用藥劑形式後 2 到 17 小時由活體內測得。

110、根據申請專利範圍第 107 項的單位劑量形式，其當以 USP Basket 方法 <<7 11>> Apparatus 1 在 100 rpm，於 900 ml，pH 值為 1.2 的水性緩衝溶液中（模擬無酵素胃液），於 37A 單位劑量形式 C 以 UV 波長在 206 nm 的 HPLC 偵測時，具有活體外的羥可酮溶解速率，在 1 小時的時候，從 10 到 30%；在 2 小時的時候，從 20 到 35%；在 8 小時

的時候，從 35 到 75%；且在 16 小時的時候，大於 50%。

111、根據申請專利範圍第 105 或 106 項的單位劑量，其適合一天二次給藥。

112、根據申請專利範圍第 111 項的單位劑量形式，其當以 USP Paddle 方法(見 U. S. Pharmacopoeia XXII 1990)，在 100 rpm 於 900 ml 水性緩衝溶液中 (pH 值介於 1.6 與 7.2 之間)，於 37°C 測量時，具有活體外的羥可酮溶解速率，1 小時之後 12.5 到 42.5% (重量百分比) 之間的羥可酮被釋放，2 小時之後 25 到 56% (重量百分比) 之間的羥可酮被釋放，4 小時之後 45 到 75% (重量百分比) 之間的羥可酮被釋放，且 6 小時之後 55 到 85% (重量百分比) 之間的羥可酮被釋放。

113、根據申請專利範圍第 111 項的單位劑量形式，其當以 USP Basket 方法<<7 11>> Apparatus 1 在 100 rpm，於 900 ml，pH 值為 1.2 的水性緩衝溶液中 (模擬無酵素胃液)，於 37°C，以 UV 波長在 206 nm 的 HPLC 偵測時，具有活體外的羥可酮溶解速率，在 1 小時的時候從 0 到 40%；在 2 小時的時候從 20 到 70%；在 3 小時的時候從 40 到 80%；在 4 小時的時候，從 60 到 95%且在 5 小時的時候，大於 70%。

114、根據申請專利範圍第 113 項的單位劑量，其中羥可酮的最高血漿濃度在投藥藥劑形式後 2 到 4.5 小時由活體內測得。

115、一種製備控制性釋出調配物的方法，其包含包括

中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物及活性劑的混合物之熔體擠出。

116、根據專利申請範圍第 115 項的方法，其中該中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物是以水性分散液的形式提供，該分散液包括 40% 的聚合物，該聚合物係與活性劑混合並乾燥以產生用以熔體擠出之混合物。

117、根據專利申請範圍第 115 或 116 項的方法，其中該混合物包括可塑劑。

118、根據申請專利範圍第 117 項的方法，其中該可塑劑為檸檬酸三丁酯、十八烷醇或高分子量的聚乙二醇。

119、根據申請專利範圍第 115 到 118 項任一項的方法，其中該混合物包括潤滑劑。

120、根據申請專利範圍第 119 項的方法，其中該潤滑劑為硬脂酸、硬脂酸鹽或二山萿酸甘油。

121、根據申請專利範圍第 115 到 120 項任一項的方法，其含有濕式製粒，使混和物成分藉擠製形成濕顆粒狀物，乾燥顆粒狀物，及乾燥顆粒狀物的熔體擠出。

122、根據申請專利範圍第 121 項的方法，其中該濕顆粒狀物在乾燥前被擠製。

123、根據申請專利範圍第 122 項的方法，其中該乾燥顆粒狀物包含少於 3 重量%的水。

124、根據申請專利範圍第 115 到 123 項任一項的方法，其中該乾燥顆粒狀物的熔體擠出在一雙螺旋的擠出機完成。

125、根據申請專利範圍第 115 到 127 項任一項的方法，其中被擠製的線狀物被運送到造粒機並被切割成多顆粒物。

126、根據申請專利範圍第 115 到 125 項任一項的方法，其中各個多顆粒物的直徑約為 1 mm 且長度約為 1 mm。

127、根據申請專利範圍第 115 到 124 項任一項的方法，其中該擠製混合物從擠出機擠出時被切割機切割。

128、一種中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物在製備醫藥調配物時之使用，其提供對損害的抗性。

129、一種給予醫藥調配物損害抗性的方法，其含有摻和活性成分與中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物，並形成將該活性成分合併在有中性聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯）共聚物的基質中的醫藥調配物。

130、一種投藥活性成分的方法，其中該活性成分以申請專利範圍第 1 項到第 104 項任一項之控制性釋出的調配物投藥。

十一、圖式：

如次頁

圖 1

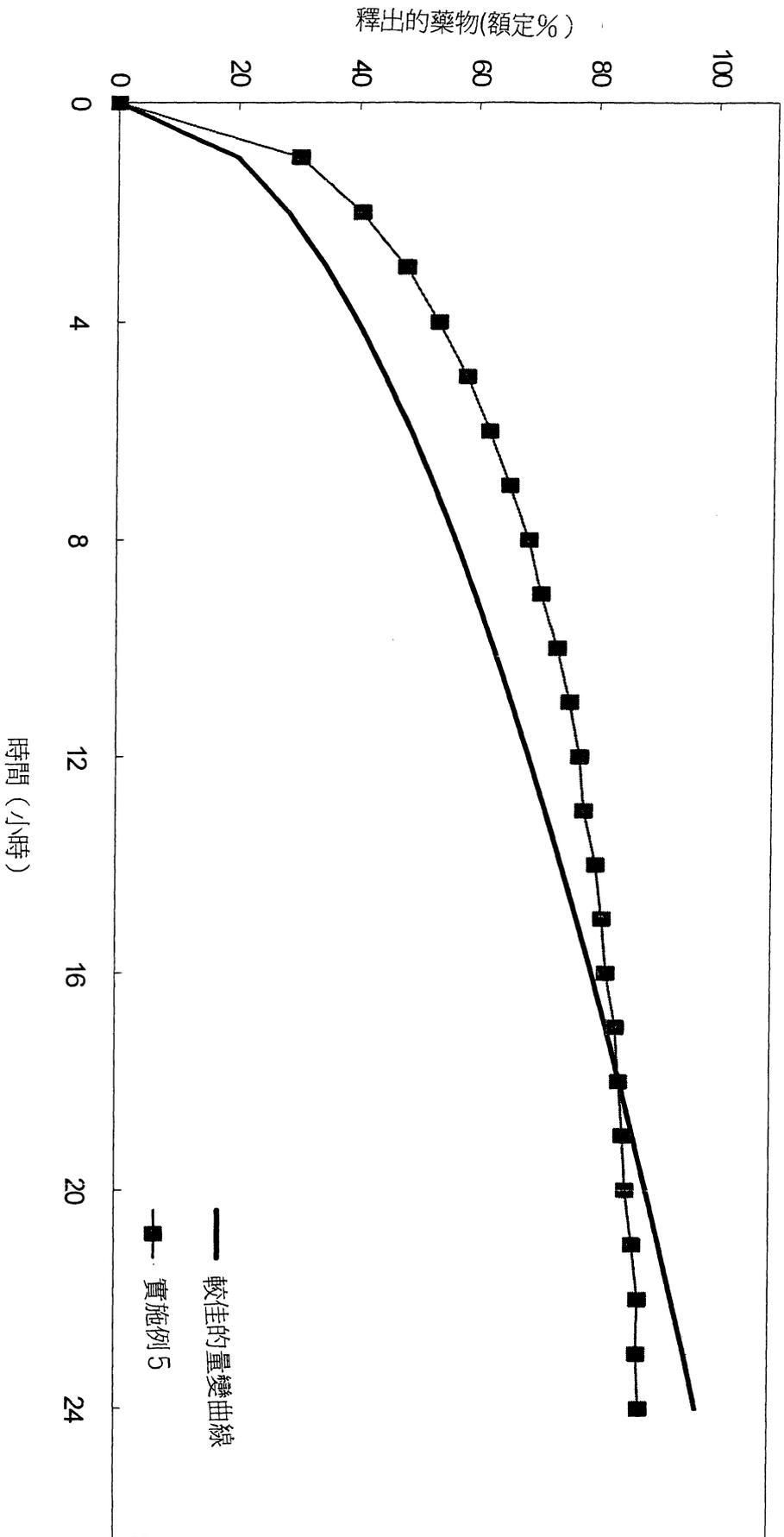


圖 2

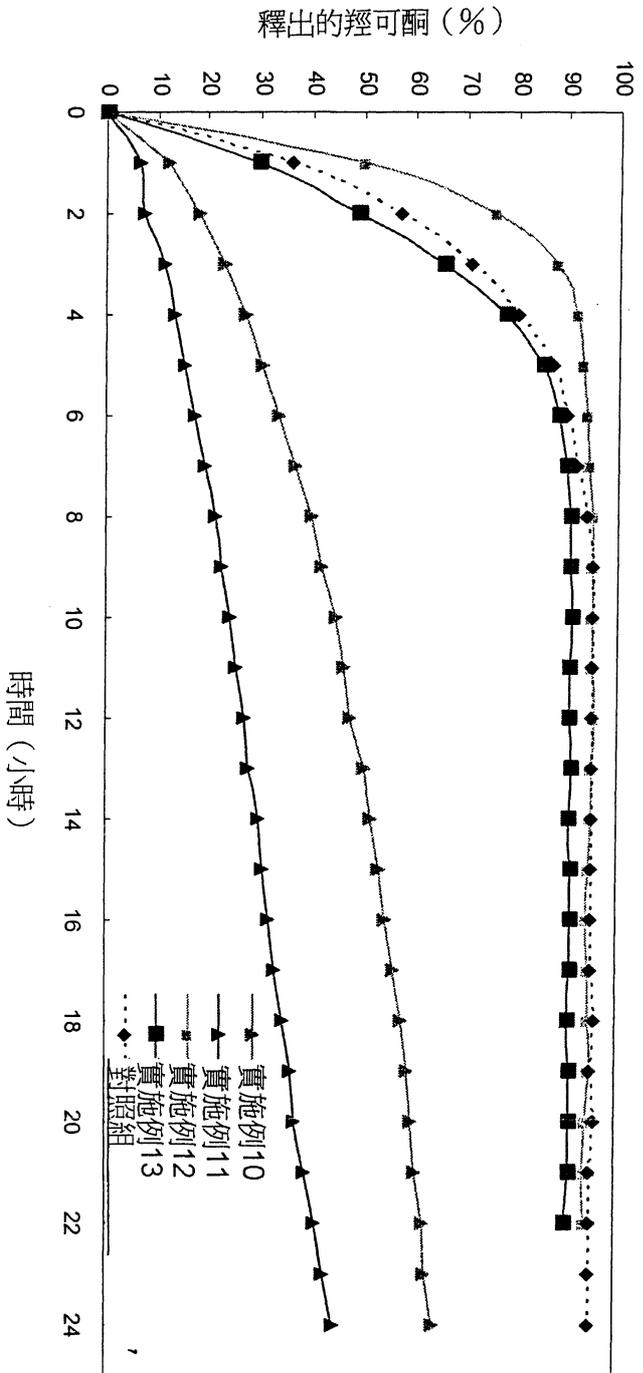


圖 3

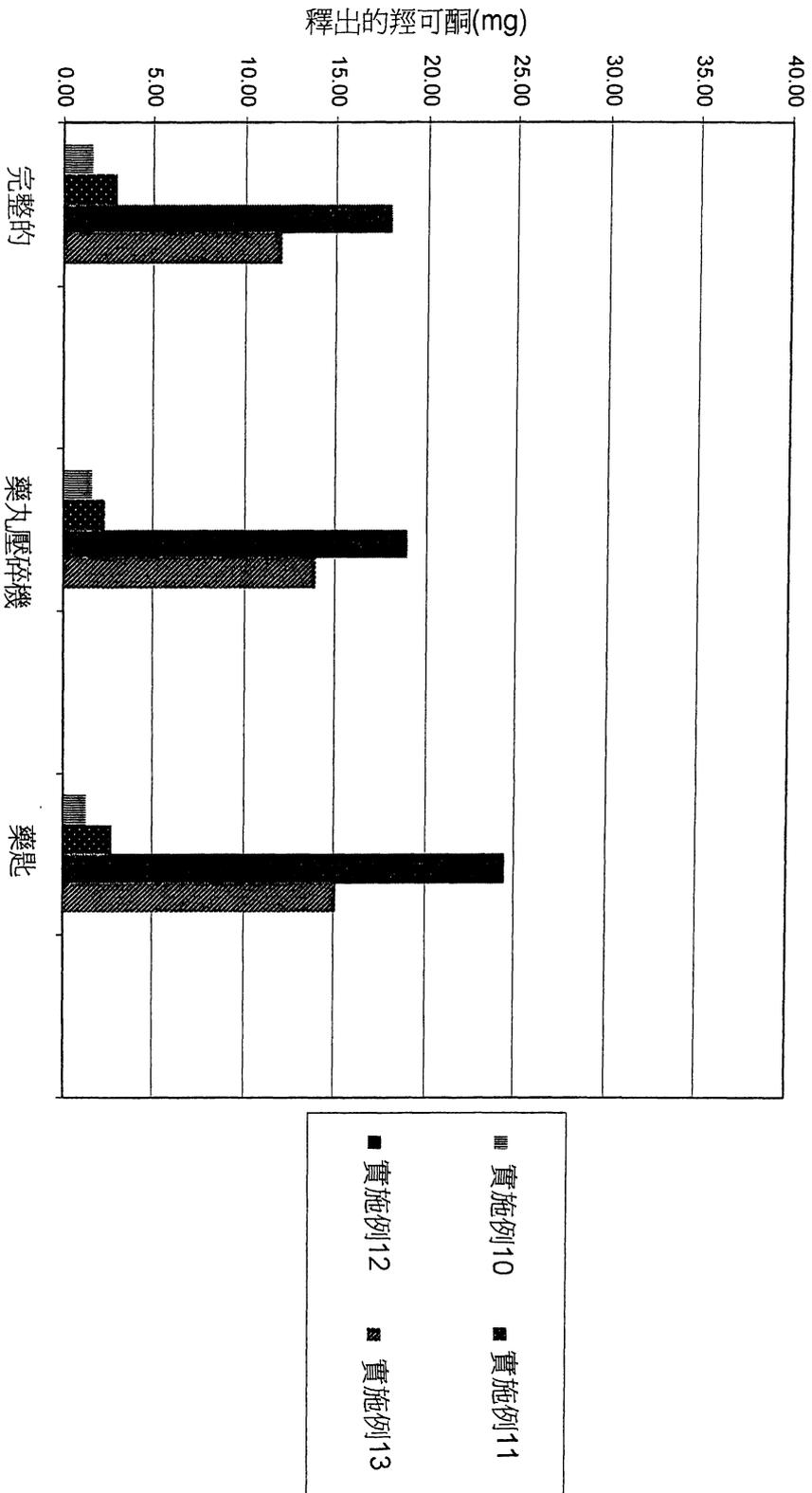


圖 4

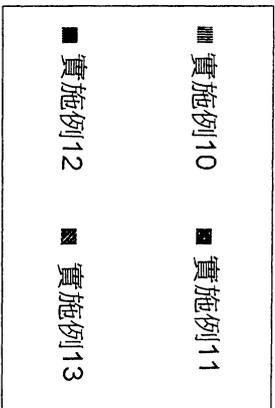
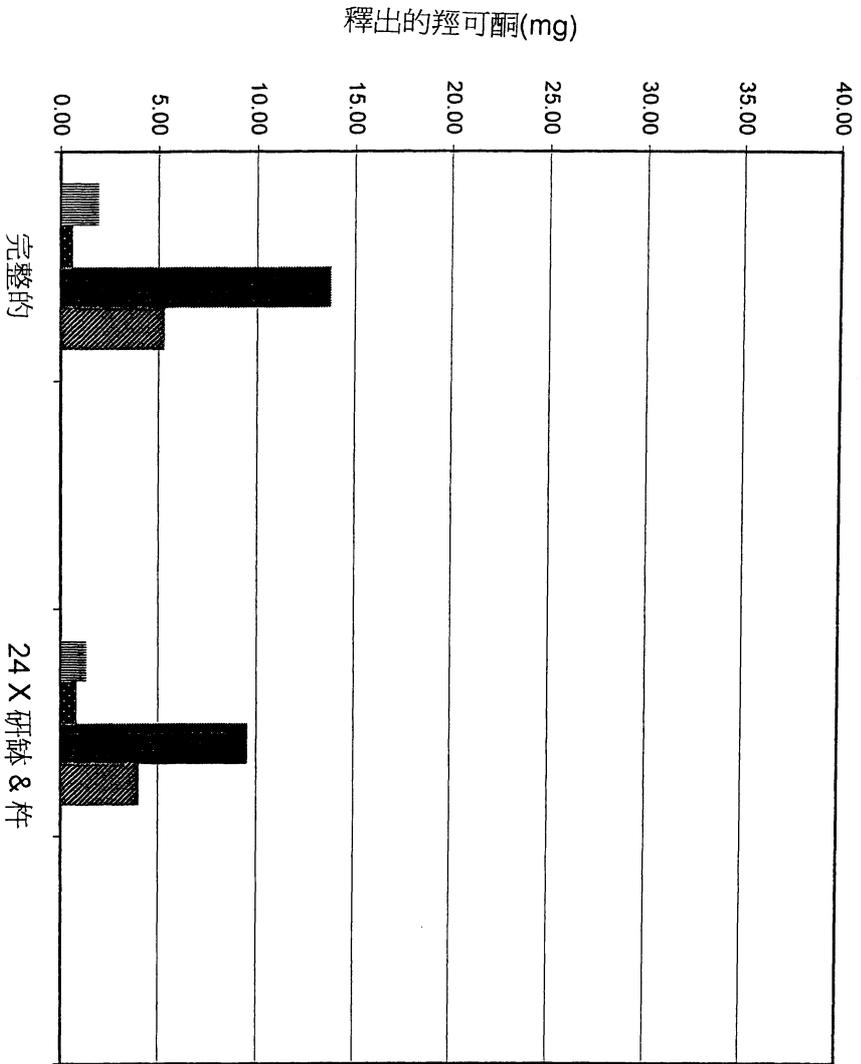
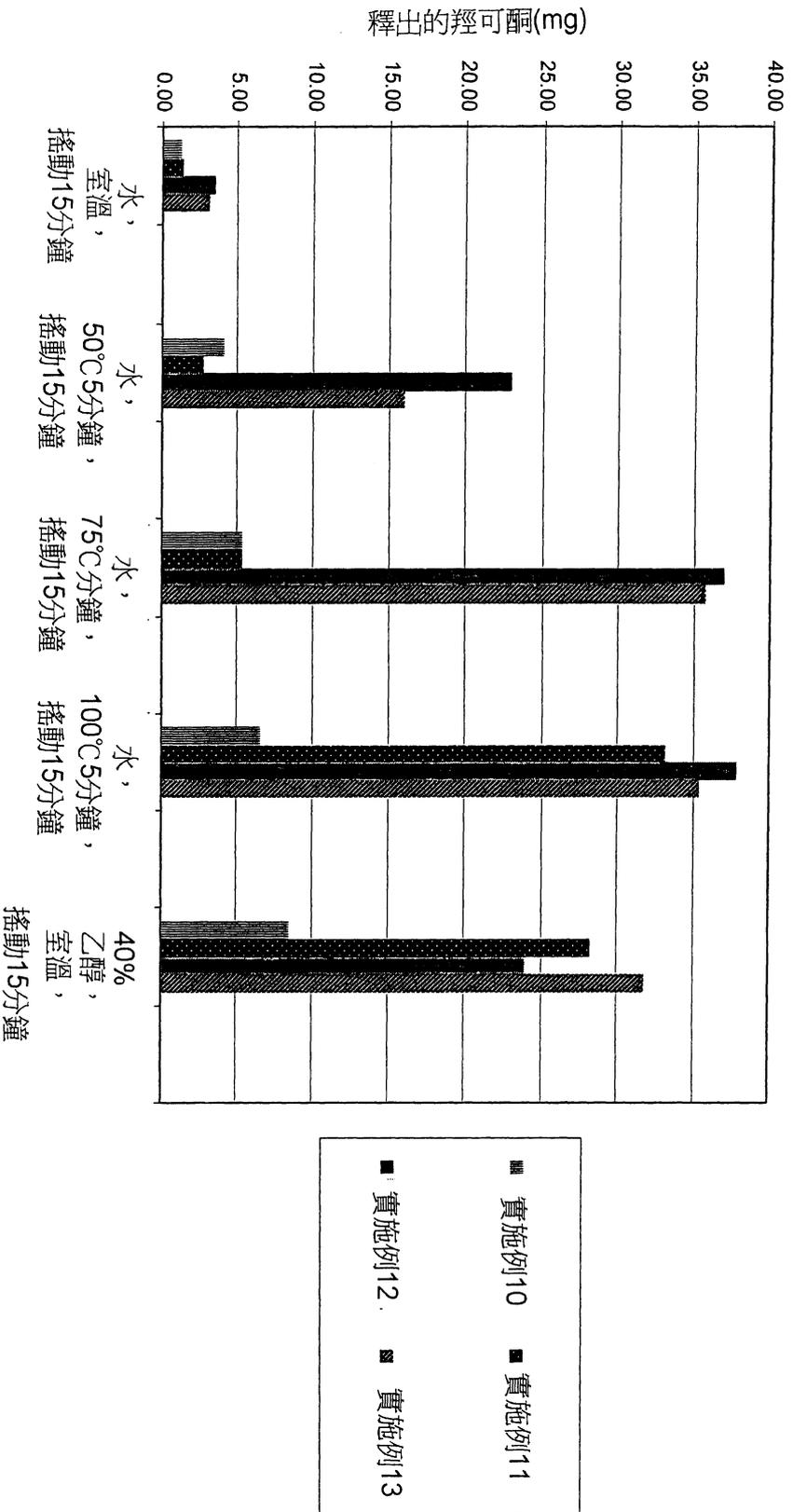


圖 5



七、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：

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