

發明專利說明書

公告本

(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：P6123213

A61k 9/36 (2006.01)

※ 申請日期：96.6.27

※IPC 分類：

A61k 9/32 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

可在小腸內控制釋放活性成份的口服藥物配方及其製造方法/

Pharmaceutical preparation for oral administration
with controlled release of active ingredient in the
small bowel and method for its manufacture

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文) 林住宅普夫勒格製造化工股份有限公司/

DR. R. PFLEGER CHEMISCHE FABRIK GMBH

代表人：(中文/英文)

約瑟夫 阿曼/JOSEF AHMANN

彼德 塔福梅爾博士/DR. PETER TOPFMEIER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國班堡 96052 普夫勒格街 12 號

國 籍：(中文/英文)

德國/GE

三、發明人：(共2人)

姓 名：(中文/英文)

1. 葛德 榮格/GERD JUNG

2. 艾伯特 薛普/ALBERT SCHAUPP

國 籍：(中文/英文)

1.~2. 德國/GE

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、2006/07/10、06014244.5

☐ 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】

本發明關於可在小腸內控制釋放活性成份之口服藥物配方，以含有至少一活性成份的活性成份載體為基礎，該載體具有控制活性成份釋放的內層；以及包覆於該內層之上的抗胃溶衣層(gastro-resistant coating layer)。本發明亦有關於該口服藥物配方之製造方法。

【先前技術】

先前已揭露可在小腸內控制釋放活性成份的口服藥物配方。

德國專利號 19823940 A1 敘述一氟西汀(fluoxetine)腸溶微丸，該微丸包括塗覆氟西汀層的中性核，接著為腸溶層塗覆於上的分隔層及選擇性塗覆最外層。於此案，該腸溶層確使該活性成份在通過病患胃時不發生變化，惟當其離開胃進入小腸時，可迅速溶解並釋放活性成份。

歐洲專利號 0941070 B1 有關於改良在腸胃道活性成份釋放之可吸食藥錠，該藥錠包括具有至少雙層著衣之藥粒劑型活性成份配方，外著衣層為抗涎溶但胃溶；而內著衣層大體於液態媒介中可抗瓦解，且可允許經由滲透維持活性成份釋放。又一實施例中，具有雙層著衣之藥粒包括抗涎溶但胃溶之外著衣層以及抗胃溶但在小腸可溶之內著衣層。

美國專利申請號 2004/0142035 A1 揭露一藥物配方，

該配方有包括一或多種醫藥成份之核心及包覆核心之著衣層，該著衣層包括二或多種腸溶著衣材料併用其中至少兩種腸溶著衣材料溶解於不同 pH 值，利用 pH 值達到控制活性成份釋藥模式(release profile)。此設計避免通過小腸後仍有顯著活性成份存在，且損失。

然而，可在小腸內控制釋放活性成份的傳統口服藥物配方並不能完全滿意，因為當該活性成份於小腸釋放，該活性成份釋放起初大量上升，相對為高血藥濃度，導致在很多案例中副作用比例及程度增加。以之後所提物質，如在口腔乾燥、調節損傷、腸胃問題或中樞神經效果尤其如此。這當該活性成份全部劑量僅以每日給藥一次更為不利。更進一步發現口服如副交感神經拮抗劑(anticholinergics)隨後血液生化指標(plasma profile)個別間差異大。

另外一方面，具有在不同 pH 值不同溶解度之腸溶材料之應用，設想如美國公開專利號 2004/0142035 A1 所教示，一方面限制材料之選擇，另一方面，當 pH 波動時會導致活性成份釋放不一致。

【發明內容】

本發明之目的係提供一種藥物劑型，其為可在小腸內控制釋放活性成份的口服藥物配方，相較於傳統之配方，該活性成份釋放最初上升較小，因此該活性成份之起始血漿波峰濃度較低，但可確保其後該活性成份有較低但恆定

的血藥濃度，因此有較低比例及程度之副作用以及較小的血液生化指標(plasma profile)個別間差異，對於該活性成份全部劑量以每日給藥一次尤其如此。

依照美國藥典體外釋放度試驗，本發明所提供之配方可達到在 60 分鐘活性成份釋放率 $\geq 75\%$ 。因此，確保單一給藥而整天維持需要劑量是沒有問題的。

出乎意外地發現，本發明可含有至少一活性成份的活性成份載體達到，該載體具有控制活性成份釋放的內層，該內層由至少兩層擴散層所構成，該擴散層之通透性使該擴散的活性成份由內而外遞減；及包覆於該內層之上的抗胃溶衣層。

因此按主要專利申請範圍及其用途所載，本發明係有關於該藥物配方。

以此，本發明係有關於一種可在小腸內控制釋放活性成份的口服藥物配方，是以含有至少一活性成份的活性成份載體作為基礎，該載體具有控制活性成份釋放的內層；以及包覆於該內層之上的抗胃溶衣層，其特徵在於：該內層由至少兩層擴散層所構成，該擴散層之通透性使該擴散的活性成份由內而外遞減。

包含至少兩層擴散層之內層的結構帶來該活性成份在小腸靶向釋放是可能的。因此，與傳統產品比較，可達到活性成份起始釋放率較小，導致投予活性成份每日劑量於單一劑量仍具有適度低量但足夠之血藥濃度，而有較小的血液生化指標個別間差異，進而降低副作用之比例及程度。

在本發明一較佳實施例中，該具有控制活性成份釋放的內層中至少兩層擴散層由不溶於小腸液的基材(matrix material)所構成，並加入控制該擴散活性成份滲透的致孔劑(pore former)，此致孔劑於小腸液為可溶及/或可膨脹及/或吸水的。該擴散層可接合包括同樣或不同類型基材及/或同樣或不同類型一或多種致孔劑對於。

因此，根據本發明，較佳地，該擴散層對該擴散活性成份之通透性是透過基材中致孔劑的本質、數量及/或粒徑及/或溶解度及/或膨脹性及/或吸水性而控制。

根據本發明，該內層具有控制活性成份釋放之內部及外部擴散層，在這樣的情形下，當該致孔劑及基材相同，則該內擴散層中致孔劑粒徑及/或濃度大於該外擴散層致孔劑。較佳實施例中，當該致孔劑於小腸液為可溶的，該內擴散層中致孔劑對該外擴散層致孔劑濃度比例範圍為20:1至>1:1，較佳範圍為10:1至1.1:1。

該擴散層之基材較佳選自包括下列之族群：乙基纖維素(ethylcellulose)、鄰苯二甲酸醋酸纖維素(cellulose acetate phthalate)、醋酸琥珀酸纖維素(cellulose acetate succinate)、蟲膠(shellac)、醋酸琥珀酸羥丙甲基纖維素(hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate)、酸醋酸纖維素、醋酸丙酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙甲基纖維素(hydroxypropylmethylcellulose phthalate)、聚醋酸乙烯酯(polyvinyl acetate)、聚醋酸乙烯酞酸酯(polyvinyl acetate phthalate)、醋酸丁酸纖

維素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙酯)-
 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-
 methyl methacrylate copolymers)、丙烯酸乙酯-甲基丙
 烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物
 (methacrylic acid-methyl methacrylate copolyemrs)、
 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸
 甲酯-甲基丙烯酸三甲銨乙酯氯化物
 (trimethylammoniummethyl methacrylate chloride)共聚
 物、羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose)、
 甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲乙基纖維素、甲基羥丙基
 纖維素、羥丙甲基纖維素、羥乙甲丙基纖維素、幾丁聚醣
 (chitosan)、醋酸幾丁聚醣(chitosan acetate)、聚矽氧
 彈性體乳膠懸浮液(silicone elastomer latex
 suspensions)、氫化蓖麻油(hydrogenated castor oil)、
 硬脂酸(stearic acid)、單硬脂酸甘油酯(glycerol
 monostearate)、二硬脂酸甘油酯、甘油二山嵒酸酯
 (glycerol dibehenate)、硬脂醇(stearyl alcohol)、白
 臘(white wax)、黃臘、氫化蔬菜油及微晶臘。

選作該擴散層之致孔劑之材料包括選自包括下列之族
 群：聚乙醇醇-聚乙二醇共聚物(polyvinyl alcohol-
 polyethylene glycol copolymers)、聚乙醇吡咯烷酮
 (polyvinylpyrrolidone)、乙醇吡咯烷酮-醋酸乙共聚物、
 交聯的聚乙醇吡咯烷酮、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羧

甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲乙基纖維素、甲基羥丙基纖維素、羥丙甲基纖維素、羥乙甲丙基纖維素、聚乙二醇、纖維素粉、蔗糖、乳糖、甘露醇、山梨糖醇及聚山梨醇酯。

若有需要，該擴散層基材可另包括增塑劑(plasticizer)及抗黏劑(antitack agent)，以便調整該擴散層基材之性質於所要之狀態。較佳地，該擴散層基材以下列作為增塑劑：聚乙二醇、丙二醇、檸檬酸三乙酯(triethyl citrate)、三乙酸甘油酯(triacetin)、乙醯檸檬酸三丁酯(acetyl tributyl citrate)、聚山梨醇酯、2-吡咯烷酮、癸二酸二丁酯(dibutyl sebacate)、硬脂酸、蓖麻油及/或中鏈三酸甘油酯；及以下列作為抗黏劑：滑石、硬脂酸及其鹽類、脂肪醇、具直鏈或支鏈脂肪酸的單酸甘油酯、二酸甘油酯或三酸甘油酯、膠態二氧化矽(colloidal silicon dioxide)、沉降二氧化矽、氧化鋁、高嶺石(kaolin)、玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、二氧化鈦(titanium dioxide)、矽乳液及/或Veegum(矽酸鎂鋁(magnesium aluminium silicate)分散液)。

本發明藥物配方中活性成份載體包括活性成份，該活性成份為任何活性醫藥成份，且其效果可經由小腸確認，作為活性成份如 4-二乙胺基-2-丁炔基 α -苯基環己烷甘醇酸鹽(4-diethylamino-2-butynyl α -phenylcyclohexaneglycolate hydrochloride)、乙二甲基

(1-甲基-3,3-二苯丙基)銨鹿角菜 (ethyldimethyl
 (1-methyl-3,3-diphenylpropyl)ammonium carra-
 geenate)、(+)-[R-2-[α -2-(二異丙基胺基)乙基]苄基]-
 對 甲 (苯) 酚 酒 石 酸 鹽
 ((+)-[R-2-[α -2-(diisopropylamino)ethyl]benzyl]-p-
 cresol tartrate)、8-(環丙甲基)-6 β ,7 β -環氧-3 α -羥
 基-1 α H,5 α H-莨菪鹼 (S)-托品酸溴化物
 (8-(cyclopropylmethyl)-6 β ,7 β -epoxy-3 α -hydroxy-
 1 α H,5 α H-tropanium(S)-tropate bromide)、(1R,3r,5S)-
 3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺[8-氮二環[3.2.1]辛烷
 -8,1'-吡咯烷]氯化物 ((1R,3r,5S)-3-
 [(hydroxydiphenylacetyl)oxy]spiro[8-azoniabicyclo
 [3.2.1]octane-8,1'-pyrrolidinium] chloride)、2-二
 乙胺乙基(二環己基)-1-甲酯鹽酸鹽
 (2-diethylaminoethyl (bicyclohexyl)-1-carboxylate
 hydrochloride)、1-甲基-4-哌啶基二苯丙氧醋酸鹽酸鹽
 (1-methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate
 hydrochloride)、(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基
 (1S)-1-苯基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酯琥珀酸鹽
 ((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl (1S)-1-
 phenyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate
 succinate)、(S)-1-[2-(2,3-二氫-5-苯並呋喃基)乙
 基]- α , α -二苯基-3-吡咯烷乙醯胺氫溴酸鹽
 ((S)-1-[2-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)ethyl]- α ,

α -diphenyl-3-pyrrolidineacetamide hydrobromide)、
 ((8R)-3 α -(羥基-5-異丙基-1 α H, 5 α H-莨菪鹼溴化物($\pm$ 托品酸)))(8R)-3 α -hydroxy-5-isopropyl-1 α H, 5 α H-tropanium bromide ($\pm$ tropate)、8-丁基-6 β , 7 β -環氧-3 α -[(S)-3-羥基-2-苯基丙醯基氧基]托品酸溴化物
 (8-butyl-6 β , 7 β -epoxy-3 α -[(S)-3-hydroxy-2-phenyl propanoyloxy]tropanium bromide)、(+)-(S)-N-甲基- γ -(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺((+)-(S)-N-methyl- γ -(1-naphthyloxy)-2-thiophenepropylamine)、2-[(1R)-3-(二異丙基胺基)-1-苯丙基]-4-(羥甲基)苯異異丁酸
 (2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate)、4-(二乙胺基)-丁-2-炔-1-基(2S)-環己基(hydroxy)phenylacetate(4-(diethylamino)-but-2-yn-1-yl(2S)-cyclohexyl(hydroxy)phenylacetate)、乙二甲基(1-甲基-3,3-二苯丙基)溴化銨(ethyldimethyl(1-methyl-3,3-diphenylpropyl)ammonium bromide)、2-哌啶-3-甲基-4-氧-2-苯基-4H-色烯-8-甲酯鹽酸鹽
 (2-piperidinoethyl 3-methyl-4-oxo-2-phenyl-4H-chromene-8-carboxylate hydrochloride)、苄基(2-氯乙基)(1-甲基-2-苯氧乙基)胺鹽酸鹽(benzyl(2-chloroethyl)(1-methyl-2-phenoxyethyl)amine hydrochloride)
 及/或這些活性成份鹽類或其它鹽類。

在該活性成份載體中每單位劑量該活性成份較佳含量

為 1 至 250mg，更佳為相當於日劑量之含量。此外，該活性成份可在該活性成份載體有一著衣，除活性成份外，該著衣可選擇型額外包括結合劑(binder)及選擇性抗黏劑(antitack agent)及/或緩衝物，俾使控制該活性成份於所要求的情形下釋放。

該活性成份載體較佳劑型為中性微丸及/或結晶物及/或粒狀或突出載體物，粒徑較佳為 0.1 至 3.0mm，更佳為 0.2 至 2.0mm。

該活性成份載體商業可取得，作為載體材料包括糖、澱粉、微晶纖維素、磷酸二鈣、氯化鈉、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、蔗糖、乳糖、山梨糖醇、甘露醇、纖維素、磷酸氫鈣、檸檬酸鈉、磷酸三鈣、玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉及/或其混合物。

本發明較佳實施列例中，具活成份之活性成份載體包括每單位劑量從 1 至 250mg 之該活性成份，較佳地 5 至 100mg，更佳地 20 至 60mg；以重量計，載體材料為從 10 至 500 份，結合劑為從 1 至 100 份，抗黏劑為從 1 至 100 份及緩衝物為從 1 至 100 份。

具活性成份之活性成份載體的結合劑可選自下列之族群：羥丙甲基纖維素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙酯)-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸--甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲

酯-甲基丙烯酸三甲胺乙酯氯共聚物、乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲乙基纖維素、羥乙甲丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚醋酸乙烯酯、乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、明膠(gelatin)、玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉和馬鈴薯澱粉及其混合物。

具活性成份之活性成份載體可包括下列作為抗黏劑：滑石、硬脂酸及其鹽類、具直鏈或支鏈脂肪酸的單酸甘油脂、二酸甘油脂或三酸甘油脂、脂肪醇膠態二氧化矽、沉降二氧化矽、氧化鋁、氫化蓖麻油和 macrogol(聚乙二醇)及其混合物。

緩衝物可避免於具活性成份之活性成份載體在小腸區域中的 pH 值變化，緩衝物可為氫氧化鈉、檸檬酸、酒石酸、磷酸、抗壞血酸、琥珀酸、己二酸(adipic acid)、延胡索酸(fumaric acid)和它們醫藥可接受鹽類及其混合物。

覆於具有控制活性成份釋放的內層之上的抗胃溶衣層較佳包括下列之族群：乙基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素、醋酸琥珀酸纖維素、蟲膠、醋酸琥珀酸羥丙甲基纖維素、醋酸纖維素、醋酸丙酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙甲基纖維素、聚醋酸乙烯酞酸酯、醋酸丁酸纖維素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙酯)-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲

基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲胺乙酯氯化物共聚物及/或其混合物。

活性成份載體的吸收形式包括直接於嘴中與唾液接觸，但在這樣的情形下，可能會使 pH 條件變化造成抗胃溶著衣溶解，活性成份於此釋放。為避免這種情況，較佳是依照本發明提供該活性成份載體，該載體具有該活性成份、擴散層及抗胃溶著衣，適度地該抗胃溶著衣具抗涎溶外層，該抗涎溶外層(saliva-resistant outer layer)較佳為下列所構成：乙基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素、醋酸琥珀酸纖維素、蟲膠、醋酸琥珀酸羥丙甲基纖維素、醋酸纖維素、醋酸丙酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙甲基纖維素、聚醋酸乙烯酯、聚醋酸乙烯酞酸酯、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol)-聚乙二醇共聚物、醋酸丁酸纖維素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙酯)-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲胺乙酯氯化物(trimethylaminoethyl methylacrylate chloride)共聚物及/或其混合物。

假如需要，該抗涎溶外層可更包括芳香劑(aromatizing substance)、調味劑(flavouring)及/或甘

味劑(sweeteners)。

本發明又一較佳實施例，該活性成份載體具該活性成份、抗胃溶衣層及適當地具抗涎溶外層，以傳統賦型劑壓縮成藥錠；或塞進以明膠、纖維素、澱粉或澱粉衍生物為材料製成之膠囊；或製備成懸浮液或懸浮凝膠(suspension gel)之液態或半固態或固態配方的劑型。

本發明藥物配方可以熟習該項技藝者所熟知之方法製作，例如作市售藥丸劑型，如該活性成份載體以包括活性成份、結合劑、抗黏劑及適當地包括緩衝物之溶液或懸浮液包覆，然後以上述方法所得之中間產物相繼地包覆至少兩層擴散層，該擴散層之通透性使該擴散的活性成份由內而外遞減，塗抗胃溶衣層及適當地塗抗涎溶外層。

發現按本發明活性成份釋放經由內層控制具有出乎意料之好處，其中該內層由至少兩層擴散層所構成，該擴散層之通透性使該擴散的活性成份由內而外遞減，相較其它已知配方，該活性成份釋放增加較小，是以達到所要較低的該活性成份之血藥濃度，該活性成份釋放特性出乎意料更勝於美國公開專利號 2004/0142035 A1，係透過應用不同擴散通透性兩層擴散層取代一層擴散層，該擴散層包括具不同擴散特性之兩種材料混合構成。

本發明藥物配方可能及較佳之兩種劑型：

1. 膠囊，填充具活性成份、擴散層、抗胃溶衣層及選擇性抗涎溶外層之活性成份載體；

2. 藥錠，具該活性成份、抗胃溶衣層及適當地具抗涎

溶外層之活性成份載體以傳統賦型劑壓縮而成。

該藥錠可為可分割的，且可以與液體吞嚥，與適當食物小片服用，要不然吸吮或允許於嘴中瓦解，但不會因此造成於小腸活性成份想要的釋放減弱的，因為隨著服用該藥錠這些類型瓦解成個別或結塊的活性成份載體，每一載體包括活性成份、擴散層及抗胃溶衣層，以確保所要的活性成份釋藥模式(release profile)。

伴隨藥物配方服用方式，抗滯溶外層存在並不會因為嘴中 pH 條件而導致抗胃溶衣層損害，繼而該活性成份並不在嘴中釋放，而只在小腸中釋放。

【實施方式】

實施例 1 批號：050046/2

以(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷]氯化物((1R, 3r, 5S)-3-[(Hydroxydiphenylacetyl)oxy]spiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octane-8,1'-pyrrolidinium] chloride)作為活性成份之本發明藥物配方藥丸劑型，每單位劑量活性成份含量 45mg

製作具活性成份之活性成份載體之成份如下表 1 所示。

表 1		
該活性成分配方、施用		
編號	起始物	mg/每劑
1	活性成份*	45.000

2	中性微丸	100.000
3	羥丙甲纖維素(hypromellose)	4.500
4	滑石	4.500
5	聚乙二醇(macrogol 6000)	0.450
	每劑總量	154.450

*(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷]氯化物 ((1R, 3r, 5S)-3-[(Hydroxydiphenylacetyl)-oxy]spiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octane-8,1'-pyrrolidinium]chloride)

該中性微丸為具粒徑從 0.1 至 3.0mm 之糖-澱粉微丸。該活性成份、羥丙甲纖維素及 macrogol 6000 溶於水，滑石懸浮於該溶液。於流化床製粒機，該懸浮液連續噴灑在該活性成份載體上，同時於溫度 30℃ 至 80℃ 下進氣下乾燥。

隨後，擴散層 1 以此方法塗於具活性成份之活性成份載體，擴散層成份如表 2 所示：

表 2		
用於活性成份優化釋放之擴散層配方、施用		
擴散層 1 之配方		
編號	起始物	mg/每劑
1	活性成份微丸(如表 1)	154.450
2	以聚乙烯吡咯烷酮及十二烷基硫酸鈉(Sodium lauryl sulfate, SLS)穩定之聚醋酸乙烯酯(Kollicoat SR 30 D)	9.000
3	聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物(Kollicoat IR)	1.8000
4	聚乙二醇	0.900
5	滑石	0.360
	每劑總量	166.510

擴散層 1 以噴灑具活性成份之活性成份載體製成，且擴散層 1 以表 1 所指成份與作為基材之聚醋酸乙烯酯、作為致孔劑之聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、作為增塑劑之聚乙二醇及作為抗黏劑之滑石的液態懸浮液製成所成。

隨後，塗覆擴散層 2，成份如表 3 所示：

表 3		
擴散層 2 之配方		
編號	起始物	mg/每劑
1	具擴散層 1 之活性成份微丸(如表 2)	166.510
2	以聚乙炔吡咯烷酮及十二烷基硫酸鈉(Sodium lauryl sulfate, SLS)穩定之聚醋酸乙烯酯(Kollicoat SR 30 D)	9.000
3	聚乙炔醇-聚乙二醇共聚物(Kollicoat IR)	0.405
4	聚乙二醇	0.900
5	滑石	0.360
	每劑總量	177.175

活性成份微丸具活性成份及擴散層 1，並以表 2 所列成份以基材之聚醋酸乙烯酯、致孔劑之聚乙炔醇-聚乙二醇共聚物、增塑劑之聚乙二醇及抗黏劑之滑石的液態懸浮液噴塗製成。顯然地，構成擴散層 2 之材料包括較少量致孔劑聚乙炔醇-聚乙二醇共聚物，據此造成擴散層對擴散的活性成份(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物有較低通透性。

具有兩層擴散層活性成份載體後續包覆抗胃溶著衣，配方如表 4 所示：

表 4		
抗胃溶衣之配方及施用		
編號	起始物	mg/每劑
1	具擴散層 1 及 2 之活性成份微丸(如表 3) 每劑包括 45mg 活性成份	177.175
2	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Kollicoat MAE 30 DP)	28.000
3	滑石	12.600
4	聚乙二醇	4.200
5	羧甲基纖維素鈉(Tylopur C30 G1)	0.720
	每劑總量	222.695

具擴散層 1 及 2 兩者之活性成份微丸隨後包覆抗胃溶

著衣，配方如表 4 所示，以基材之甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、增塑劑之聚乙二醇、結合劑之羧甲基纖維素鈉及抗黏劑之滑石的液態懸浮液連續噴塗至具擴散層 1 及 2 兩者之活性成份微丸，同時於溫度 35℃ 至 80℃ 進氣下乾燥，製成具活性成份之活性成份微丸劑型之本發明藥物配方。

實施例 2(比較例) 批號：050047

為比較，具活性成份之活性成份載體以相同成份及相同比例重量，但包括本發明擴散層 1 及 2 之成份並不分別於不同層中，而是在單一層。

為此目的，具活性成份(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物之活性成份載體以實施例 1 所指成份製成，提供如表 5 所列成份之擴散層：

表 5		
擴散層 1+2 混合配方		
編號	起始物	mg/每劑
1	活性成份微丸(如表 1)	154.450
2	以聚乙烯吡咯烷酮及十二烷基硫酸鈉穩定之聚醋酸乙烯酯(Kollicoat SR 30 D)	18.000
3	聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物(Kollicoat IR)	2.205
4	聚乙二醇	1.800
5	滑石	0.720
	每劑總量	177.175

然後，抗胃溶著衣依照實施例 1 步驟塗覆，並以實施例 1 表 4 所指之成份以此方法製成具擴散層 1+2 混合之活性成份微丸，組合物的活性成份微丸如下表 6：

表 6		
編號	起始物	mg/每劑

1	具擴散層 1+2 之活性成份微丸(如表 5) 每劑包括 45mg 活性成份	177.175
2	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Kollicoat MAE 30 DP)	28.000
3	滑石	12.600
4	聚乙二醇	4.200
5	羧甲基纖維素鈉(Tylopur C30 G1)	0.720
	每劑總量	222.695

實施例 3(比較例) 批號：050046/1

又一比較例，特別以實施例 1 步驟及以表 1 所指之成份製備只具活性成份(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物之活性成份載體不包括擴散層或抗胃溶著衣，因而產生如表 7 所指之具活性成份(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物之活性成份載體組合物：

表 7		
編號	起始物	mg/每劑
1	活性成份	45.000
2	中性微丸	100.000
3	羥丙甲纖維素(hypromellose)	4.5000
4	滑石	4.5000
5	聚乙二醇 6000(macrogol 6000)	0.450
	每劑總量	154.450

實施例 4(比較例) 批號：050048

這比較例有關於具活性成份(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物之活性成份載體，且只有一層擴散層，尤其是本發明之實施例擴散層 1，以及抗胃溶衣層。

該起始物包括具以表 1 所指成份按實施例 1 步驟所得

之具活性成份之活性成份載體。

該活性成份載體只具有擴散層 1，該擴散層 1 係參考表 2 份按實施例 1 步驟製備。

抗胃溶衣層施用以表 4 所指成份按實施例 1 步驟製備如表 8 所指之具活性成份之活性成份微丸組合物。

表 8		
編號	起始物	mg/每劑
1	具擴散層 1 之活性成份微丸 每劑包括 45mg 活性成份	166.510
2	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Kollicoat MAE 30 DP)	28.000
3	滑石	12.600
4	聚乙二醇	4.200
5	羧甲基纖維素鈉(Tylopur C30 G1)	0.720
	每劑總量	212.030

實施例 5(比較例) 批號：050049

這比較例有關於具活性成份(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物之活性成份載體，且只有一層實施例 1 中本發明藥物配方之擴散層 2，以及抗胃溶衣層。

為此目的，該起始物包括具以表 1 所指成份按實施例 1 步驟所得之具活性成份之活性成份載體。

擴散層 2 塗覆於具該活性成份之活性成份微丸，該擴散層 2 係以表 9 份按實施例 1 表 3 步驟製備。

表 9		
編號	起始物	mg/每劑
1	活性成份微丸(如表 1)	154.450
2	以聚乙烯吡咯烷酮及十二烷基硫酸鈉穩定之 聚醋酸乙烯酯(Kollicoat SR 30 D)	9.000
3	聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物(Kollicoat IR)	0.405

4	聚乙二醇	0.900
5	滑石	0.360
	每劑總量	165.115

抗胃溶衣層施用以表 4 所指成份按實施例 1 步驟製備
如表 10 所指之具擴散層 2 之活性成份微丸組合物。

表 10		
抗胃溶著衣配方、施用		
編號	起始物	mg/每劑
1	具擴散層 1 之活性成份微丸 每劑包括 45mg 活性成份	165.115
2	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Kollicoat MAE 30 DP)	28.000
3	滑石	12.600
4	聚乙二醇	4.200
5	羧甲基纖維素鈉(Tylopur C30 G1)	0.720
	每劑總量	210.635

實施例 6

由上述實施例 1 至 5 所得之活性成份微丸進行活性成份
(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環
[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物體外釋放度試驗

以時間函數作測試活性成份釋放，對於判斷具抗胃溶
著衣之產品 No. 724 方法 A 之美國藥典方法如下：

酸性階段(Acid stage)

裝置：扇片式攪拌機

轉速：200min⁻¹

溫度：37±0.5℃

溶解液：750ml 0.1M 鹽酸

按上述實施例所製得之活性成份微丸一劑量置入裝
置，試管覆上蓋，扇片式攪拌機運作 2 小時。隨後判斷樣

本活性成份(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環-[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物。

緩衝階段(Buffer stage)

250ml 0.20M 磷酸三鈉(tribasic sodium phosphate)溶液於 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 平衡，加至酸性階段(750ml 0.1M 鹽酸)。假如需要以 2 N 鹽酸或 2 N 氫氧化鈉溶液調整 pH 至 6.8 ± 0.05 。裝置運作 2 小時，隨後樣本於 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 和 120 分鐘後取出，以 HPLC 判定該活性成份。

參考溶液：

0.045mg/ml(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環-[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物 RS 於 0.1 N 鹽酸。

高效液相層析(HPLC chromatography)條件

高效液相層析使用如下：

-長度 0.125m 內徑 4mm 之不鏽鋼管柱，為層析目的，以十八烷基矽烷鍵合矽膠(octadecylsilyl gel)包覆 ($5\mu\text{m}$)，尤其是 Nucleosil 100-5 C18；

-體積 65 之包括 2.202g/l 庚烷磺酸鈉鹽(sodium heptane sulphonate)及 0.4ml/l 三乙胺的經純化水，並以濃縮磷酸調整至 pH2.5，及體積 35 之乙腈(Acetonitrile)的混合物作為流動相(mobile phase)；

-spectrophotometer (DAD 210.10, 400.100nm)：設定於 210nm 作為偵測器；

-管柱溫度保持於 40°C ；

-注入 25 μ l 樣本液體，層析執行約 4.5 分鐘。

溶解之 (1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環-[8-氯二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物濃度係以下列平衡式計算百分比：

$$Y = CR_{(w)} \cdot AT_{(w)} \cdot 100 / AR_{(w)} \cdot CT_{(w)}$$

其中

Y：溶解之活性成份 (1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環-[8-氯二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物 (描述含量之%)

CT_(w)：活性成份在測試溶液之正常濃度 (0.045mg/ml)

CR_(w)：活性成份在參考溶液之濃度

AT_(w)：該測試溶液活性成份尖峰區域

AR_(w)：該測試溶液中參考物質尖峰區域

由上述實施例 1 至 5 所得之活性成份微丸所得活性成份釋放結果如下表 11 所示：

PU040014 W 45 藥錠 MOF

擴散層施用不同之活性成份微丸及抗胃溶微丸

表 11					
活性成份*釋放結果					
	實施例 3 (參考例)	實施例 1 (本發明)	實施例 2 (比較例)	實施例 4 (比較例)	實施例 5 (比較例)
測試 時間/ 批號	無擴散層活性 成份微丸	依次地塗覆 擴散層 1+2	塗覆擴散層 1+2 混合	單獨塗覆 擴散層 1	單獨塗覆 擴散層 2
050046/1	050046/1	050046/2	050047	050048	050049
0	0.00	0	0	0	0
15	98.02	0.76	73.94	101.02	7.02
30	98.30	8.14	91.12	101.24	34.27
45	98.39	29.89	97.84	101.03	67.08

60	98.47	51.13	98.75	101.20	81.80
75	98.65	65.47	99.59	101.25	88.84
90	98.56	74.35	99.45	101.30	92.39
105	98.49	80.03	99.99	101.35	94.63
120	98.68	84.09	99.89	101.10	95.87

* (1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物

上述表 11 結果以圖描述於如圖 1，尤其是描繪活性成份釋放度與時間函數。

參照第 1 圖，本發明藥物配方(050046/2)顯示如本發明活性成份體外釋放所要之最好進程，緩慢上升而後續大部分維持恆定之活性成份釋放，然而無擴散層(050046/1)或只有一層擴散層 1 或 2(050049 和 050048)之比較產品或該實施例 2 之活性成份微丸，其本發明兩層擴散層 1 和 2 成份混成單一擴散層(050047)於曲線中顯示快速上升，因而有討厭的快速活性成份釋放。

本發明藥物配方顯示相當好活性成份釋放進程被視為是出乎意料，該藥物配方之內層由至少兩層擴散層所構成，該擴散層通透性使該擴散的活性成份由內而外遞減，勝於實施例 2 之活性成份微丸，該微丸相同成份但兩層擴散層 1 和 2 成份混成單一擴散層。這藥物配方亦顯示起初討厭的快速活性成份釋放，只 40 分鐘後大約 95% 已釋放，同時本發明藥物配方則只有大約 20% 活性成份釋放。

與快速釋放活性成份(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺環[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8, 1'-吡咯烷]氯化物之醫藥產物單一投藥比較，以本發明藥物配方可達到血

藥濃度較慢上升，整體有較低血藥濃度，因此克服這類型傳統產品之缺點。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示活性成份(1R, 3r, 5S)-3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺[8-氮二環[3.2.1]辛烷-8,1'-吡咯烷]氯化物的釋放情形。

【主要元件符號說明】

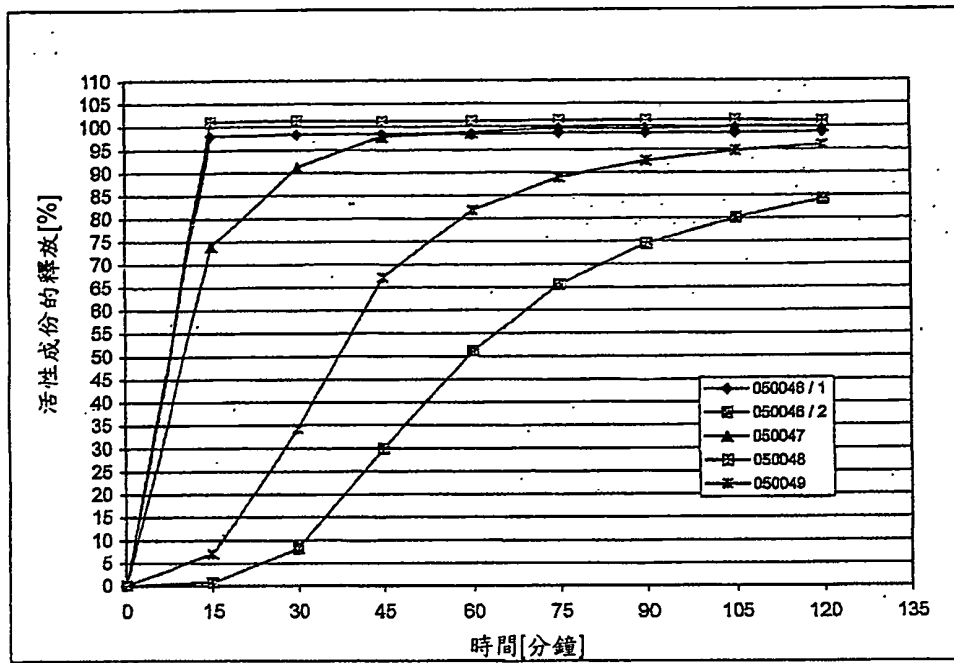
無。

五、中文發明摘要：

可在小腸內控制釋放活性成份的口服藥物配方，是以含有至少一活性成份的活性成份載體作為基礎，該載體具有控制活性成份釋放的內層；以及包覆於該內層之上的抗胃溶衣層，其特徵在於：該內層由至少兩層擴散層所構成，該擴散層通透性使該擴散的活性成份由內而外遞減。本發明亦揭露該口服藥物配方之製造方法。

六、英文發明摘要：

Any pharmaceutical preparation for oral administration with controlled release of active ingredient in the small bowel, on the basis of active ingredient carriers provided with at least one active ingredient which are provided with an inner layer to control the release of active ingredient and with a gastro-resistant coating layer disposed thereon, which is characterized in that the inner layer is formed from at least two diffusion layers whose permeability for the diffusing active ingredient decreases from the inside to the outside, and a method for the production thereof, are described.



第 1 圖

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。

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種在小腸內控制釋放活性成份的口服藥物配方，包括至少一活性成份之活性成份載體作為基礎，該載體具有一控制活性成份釋放之內層；以及包覆於該內層之上的抗胃溶衣層，該內層由至少兩層擴散層所構成，該擴散層通透性使該擴散之活性成份由內向外遞減，該擴散層由一不溶於小腸液的基材(matrix material)所構成，並加入控制該擴散活性成份滲透的致孔劑(pore former)，該致孔劑於小腸液為可溶及/或可膨脹及/或吸水的，

該擴散層之致孔劑之材料係擇自於下列所組成之族群：聚乙醇醇-聚乙二醇共聚物(polyvinyl alcohol-polyethylene glycol copolymers)、聚乙醇吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、乙醇吡咯烷酮-醋酸乙共聚物、交聯的聚乙醇吡咯烷酮、微晶纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲乙基纖維素、甲基羥丙基纖維素、羥丙甲基纖維素、羥乙甲丙基纖維素、聚乙二醇、纖維素粉、蔗糖、乳糖、甘露醇、山梨糖醇及聚山梨醇酯，

該活性成份載體包括作為活性成份之 4-二乙胺基-2-丁炔基 α -苯基環己烷甘醇酸鹽酸鹽(4-diethylamino-2-butynyl α -phenylcyclohexaneglycolate hydrochloride)、乙二甲基(1-甲基-3,3-二苯丙基)銨鹿角菜(ethyldimethyl(1-methyl-3,3-diphenylpropyl) ammonium carrageenate)、(+)-[R-2-[α -2-(二異丙基胺

基) 乙 基] 苄 基]- 對 甲 (苯) 酚 酒 石 酸 鹽
 ((+)-[R-2-[α -2-(diisopropylamino)ethyl]benzyl]-p-
 cresol tartrate)、8-(環丙甲基)-6 β , 7 β -環氧-3 α -羥
 基 -1 α H, 5 α H- 莨 菪 鹼 (S)- 托 品 酸 溴 化 物
 (8-(cyclopropylmethyl)-6 β , 7 β -epoxy-3 α -hydroxy-1
 α H, 5 α H-tropanium(S)-tropate bromide)、(1R, 3r, 5S)
 -3-[(羥基二苯基乙醯基)氧]螺[8-氮二環[3.2.1]辛烷
 -8, 1' - 吡 咯 烷] 氯 化 物 ((1R, 3r, 5S)-3-
 [(hydroxydiphenylacetyl)oxy]spiro[8-azoniabicyclo
 [3.2.1]octane-8, 1' -pyrrolidinium] chloride)、2-二
 乙 胺 乙 基 (二 環 己 基)-1- 甲 酯 鹽 酸 鹽
 (2-diethylaminoethyl (bicyclohexyl)-1-carboxylate
 hydrochloride)、1-甲基-4-哌啶基二苯丙氧醋酸鹽酸鹽
 (1-methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate
 hydrochloride)、(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基(1S)
 -1-苯基-3, 4-二氮異喹啉-2(1H)-甲酯琥珀酸鹽((3R)
 -1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl (1S)-1-phenyl-3, 4-
 dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate succinate)、
 (S)-1-[2-(2, 3-二氮-5-苯並呋喃基)乙基]- α , α -二苯基
 -3- 吡 咯 烷 乙 醯 胺 氫 溴 酸 鹽 ((S)-1-[2-
 (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl)ethyl]- α , α -diphenyl-
 3-pyrrolidineacetamide hydrobromide)、(8R)-3 α -(羥
 基 -5- 異 丙 基 -1 α H, 5 α H- 莨 菪 鹼 溴 化 物 ($\pm$ 托 品
 酸)((8R)-3 α -hydroxy-5-isopropyl-1 α H, 5 α H-tropani

um bromide ($\pm$ tropate))、8-b 丁基-6 β ,7 β -環氧-3 α -[(S)-3-羥基-2-苯基丙基氧基]托品酸溴化物 (8-butyl-6 β ,7 β -epoxy-3 α -[(S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyloxy]tropanium bromide)、(+)-(S)-N-甲基- γ -(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺 ((+)-(S)-N-methyl- γ -(1-naphthyloxy)-2-thiophenepropylamine)、2-[(1R)-3-(二異丙基胺基)-1-苯丙基]-4-(羥甲基)苯異異丁酸 (2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate)、4-(二乙胺基)-丁-2-炔-1-基 (2S)-環己基 (hydroxy)phenylacetate (4-(diethylamino)-but-2-yn-1-yl (2S)-cyclohexyl (hydroxy)phenylacetate)、乙二甲基(1-甲基-3,3-二苯丙基)溴化銨 (ethyldimethyl(1-methyl-3,3-diphenylpropyl)ammonium bromide)、2-哌啶 3-甲基-4-氧-2-苯基-4H-色烯-8-甲酯鹽酸鹽 (2-piperidinoethyl 3-methyl-4-oxo-2-phenyl-4H-chromene-8-carboxylate hydrochloride)、苄基(2-氯乙基)(1-甲基-2-苯氧乙基)胺鹽酸鹽 (benzyl(2-chloroethyl)(1-methyl-2-phenoxyethyl)amine hydrochloride)及/或其鹽類或其它鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：該擴散層包括相同或不同類型之基材。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：該擴散層包括相同或不同型一或多種致孔劑。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：該擴散層對該擴散活性成份之通透性係透過該基材中之致孔劑的本質、數量及/或粒徑及/或溶解度及/或膨脹性及/或吸水性而控制。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述之藥物配方，其特徵在於：該控制活性成份釋放之內層包括一內部及一外部擴散層。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之藥物配方，其特徵在於：使用相同致孔劑材料時，該內部擴散層中的致孔劑粒徑及/或濃度大於該外部擴散層者。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之藥物配方，其特徵在於：該致孔劑可溶於小腸液時，該內部擴散層中的致孔劑濃度對該外部擴散層中的致孔劑濃度比例為 20:1 至 >1:1。

8. 如申請專利範圍第 6 項所述之藥物配方，其特徵在於：該致孔劑可溶於小腸液時，該內部擴散層中的致孔劑濃度對該外部擴散層中的致孔劑濃度比例為 10:1 至 1.1:1。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：該擴散層之基材係擇自於下列所組成之族群：乙基纖維素 (ethylcellulose)、鄰苯二甲酸醋酸纖維素 (cellulose acetate phthalate)、醋酸琥珀酸纖維素 (cellulose acetate succinate)、蟲膠 (shellac)、醋酸琥珀酸羥丙甲基纖維素 (hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate)、酸醋酸纖維素、醋酸丙酸纖維素、

鄰苯二甲酸羥丙甲基纖維素(hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate)、聚醋酸乙烯酯(polyvinyl acetate)、聚醋酸乙烯酞酸酯(polyvinyl acetate phthalate)、醋酸丁酸纖維素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙酯)-甲基丙烯酸甲酯共聚物(butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymers)、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸(methacrylic acid)-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲銨乙酯氯化物(trimethylammoniummethyl methacrylate chloride)共聚物、幾丁聚醣(chitosan)、聚矽氧彈性體乳膠懸浮液(silicone elastomer latex suspensions)、氫化蓖麻油(hydrogenated castor oil)、硬脂酸(stearic acid)、單硬脂酸甘油酯(glycerol monostearate)、二硬脂酸甘油酯、甘油二山嵛酸酯(glycerol dibehenate)、硬脂醇(stearyl alcohol)、白臘(white wax)、黃臘、氫化蔬菜油及微晶臘。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：該擴散層基材可更包括增塑劑(plasticizer)及抗黏劑(antitack agent)。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之藥物配方，其特徵在於：該擴散層基材以下列作為增塑劑：聚乙二醇、丙二醇、檸檬酸三乙酯(triethyl citrate)、三乙酸甘油酯

(triacetin)、乙醯檸檬酸三丁酯(acetyl tributyl citrate)、聚山梨醇酯、2 吡咯烷酮、癸二酸二丁酯(dibutyl sebacate)、硬脂酸、蓖麻油及 / 或中鏈三酸甘油脂；及以下列作為抗黏劑：滑石、硬脂酸及其鹽類、脂肪醇、具直鏈或支鏈脂肪酸的單酸甘油脂、二酸甘油脂或三酸甘油脂、膠態二氧化矽(colloidal silicon dioxide)、沉降二氧化矽、氧化鋁、高嶺石(kaolin)、玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、二氧化鈦(titanium dioxide)、矽乳液及 / 或 Veegum(矽酸鎂鋁(magnesium aluminium silicate)分散液)。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：在該活性成份載體中該活性成份之每單位劑量為 1 至 250mg。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：該活性成份在該活性成份載體中具有一著衣。

14. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：該活性成份載體劑型為中性微丸及 / 或結晶物及 / 或粒狀或突出載體物。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之藥物配方，其特徵在於：該活性成份載體之粒徑為 0.1 至 3.0mm。

16. 如申請專利範圍第 14 項所述之藥物配方，其特徵在於：該活性成份載體包括糖、澱粉、微晶纖維素、磷酸二鈣、氯化鈉、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、蔗糖、乳糖、山梨糖醇、甘露醇、纖維素、磷酸氫鈣、檸檬酸鈉、磷酸

三鈣、玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉及 / 或其混合物以作為載體材料。

17. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：具活性成份之活性成份載體，除該活性成份外，更包括一結合劑於該表面且適度地含有抗黏劑 (antitack agent) 及 / 或緩衝物。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之藥物配方，其特徵在於：具活成份之活性成份載體包括每單位劑量 1 至 250mg 之活性成份，10 至 500 重量份之載體材料，1 至 100 重量份之結合劑，1 至 100 重量份之抗黏劑及 1 至 100 重量份之緩衝物。

19. 如申請專利範圍第 17 項所述之藥物配方，其特徵在於：具活性成份之活性成份載體之結合劑係擇自於下列所組成之族群：羥丙甲基纖維素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙酯)-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲胺乙酯氯共聚物、乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲乙基纖維素、羥乙甲丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚醋酸乙烯酯、乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、明膠 (gelatin)、玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉和馬鈴薯澱粉及其混合物。

20. 如申請專利範圍第 17 項所述之藥物配方，其特徵在於：該活性成份載體之抗黏劑係擇自下列所組成之族群：滑石、硬脂酸及其鹽類、具直鏈或支鏈脂肪酸的單酸甘油酯、二酸甘油酯或三酸甘油酯、脂肪醇、膠態二氧化矽、沉降二氧化矽、氧化鋁、氫化蓖麻油和 macrogol(聚乙二醇)及其混合物。

21. 如申請專利範圍第 17 項所述之藥物配方，其特徵在於：該活性成份載體之緩衝物係擇自於下列所組成之族群：氫氧化鈉、檸檬酸、酒石酸、磷酸、抗壞血酸、琥珀酸、己二酸(adipic acid)、延胡索酸(fumaric acid)及其藥學上可接受之鹽類及其混合物。

22. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：覆於具有該活性成份及該擴散層之活性成份載體之上的抗胃溶衣層由下列之族群所構成：乙基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素、醋酸琥珀酸纖維素、蟲膠、醋酸琥珀酸羥丙甲基纖維素、醋酸纖維素、醋酸丙酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙甲基纖維素、聚醋酸乙烯酞酸酯、醋酸丁酸纖維素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙酯)-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲胺乙酯氯化物共聚物及/或其混合物。

23. 如申請專利範圍第 1 項所述之藥物配方，其特徵在於：具有該活性成份、該擴散層及適當地有抗胃溶衣層之活性成份載體具有一抗滲溶外層。

24. 如申請專利範圍第 23 項所述之藥物配方，其特徵在於：具該活性成份、該擴散層及適當地有抗胃溶衣層之活性成份載體具有一抗滲溶外層，該抗滲溶外層由下列之族群所構成：乙基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素、醋酸琥珀酸纖維素、蟲膠、醋酸琥珀酸羥丙甲基纖維素、醋酸纖維素、醋酸丙酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙甲基纖維素、聚醋酸乙烯酯、聚醋酸乙烯酞酸酯、聚乙醇醇-聚乙二醇共聚物 (polyvinyl alcohol-polyethylene glycol copolymer)、醋酸丁酸纖維素、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙酯)-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲胺乙酯氯化物 (trimethylaminoethyl methacrylate chloride) 共聚物及/或其混合物。

25. 如申請專利範圍第 24 項所述之藥物配方，其特徵在於：該抗滲溶外層更包括芳香劑 (aromatizing substance)、調味劑 (flavouring) 及/或甘味劑 (sweeteners)。

26. 如申請專利範圍第 1-25 項任一項所述之藥物配

方，其特徵在於：該活性成份載體具該活性成份、抗胃溶衣層及適當地具抗滲溶外層，以傳統賦型劑壓縮成藥錠，或塞進以明膠、纖維素、澱粉或澱粉衍生物為材料製成之膠囊，或製備成懸浮液或懸浮凝膠(suspension gel)之液態或半固態或固態配方的劑型。

27. 一種製備申請專利範圍第 1-26 項任一項所述之藥物配方的方法，其特徵在於：該活性成份載體以包括活性成份、結合劑、抗黏劑及適當地包括緩衝物之溶液或懸浮液包覆，然後相繼地包覆至少兩層擴散層，該擴散層之通透性使該擴散的活性成份由內而外遞減，塗抗胃溶衣層及適當地塗抗滲溶外層。