

公告本

404841

申請日期	85.8.6
案 號	85109488
類 別	A61K9/22

A4
C4

Int. C1⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

404841

一、發明 名稱	中 文	硫氮草酮控制釋放配方
	英 文	DILTIAZEM CONTROLLED RELEASE FORMULATION
二、發明 創作人	姓 名	陳 志 明
	國 籍	美 國
	住、居所	美國.佛州33328,戴維,西南40莊園10680號
三、申請人	姓 名 (名稱)	安得克斯製藥公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國.佛州33314,羅德岱堡,201單位,西南47大道4001號
	代 表 人 姓 名	陳 志 明

裝

訂

線

404841

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期：1995.03.24 案號：08/409,449，☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

404841

五、發明說明 (〇)

乙基順 - 丁烯二酸酯，二乙基反 - 丁烯二酸酯，二丁基琥珀酸酯，二乙基丙二酸酯，二辛基酞酸酯，二丁基癸二酸酯，三乙基檸檬酸酯，三丁基檸檬酸酯，甘油三丁基酯，聚乙二醇（分子量約為 380 至 420 之間），丙二醇和其混合物與一抗黏性藥劑，此一抗黏性藥劑可以是矽化物如滑石。所添加之抗黏附藥劑含量比例可以是相當於 0.3: 1.0 至 0.75: 1.0 之甲基丙烯酸共聚物的量。這些組成可以和適當的溶劑一起添加至甲基丙烯酸共聚物中。

本發明之硫氮革酮控制釋放配方在 37℃，每分鐘 100 轉內含 0.1 N HCl 之 USP XXII 第二型儀器中所測得較適宜之溶解速率相當於下列：

- 在 6 小時後所釋出之硫氮革酮重量比約為總量的 0 至 15%，較好是 5 至 15%。
- 在 12 小時後所釋出之硫氮革酮重量比約為總量的 10 至 30%，較好是 15 至 25%。
- 在 18 小時後所釋出之硫氮革酮重量比約為總量的 25 至 65%，較好是 45 至 60%。
- 在 24 小時後所釋出之硫氮革酮重量比不少於總量的 70%，較好是不少於總量的 80%。

可將本發明腸衣聚合物丸狀物及延緩脈衝輸送聚合物膜塗佈的丸狀物，可置於軟的或硬的膠囊中，或以其它劑量形式存在如含有能防撞擊物質的藥錠中以防丸粒被破壞，或如與本專利同時在 1994 年 3 月 2 日申請之專利案

五、發明說明 (卜)

發明背景

本發明係關於硫氮革酮氫氯化物 (硫氮革酮 (diltiazem)) 之單位劑量控制釋放配方。硫氮革酮係以可作長效性釋放的藥學劑量形式出售，以維持硫氮革酮之治療血清濃度以減少因病患疏忽忘了服藥所引起的影響。硫氮革酮之最小治療的血漿濃度為 50 至 200 ng/ml 之間。

在先前技藝中，已被發售之硫氮革酮錠劑的長效性釋放配方，其每天服用一次單一劑量即可維持硫氮革酮治療的血液濃度 24 小時。卡迪任 CD (Cardizem CD) 為一種內含硫氮革酮及反-丁烯二酸之每日一次的長效性釋放膠囊。在美專利案號 5,286,497 的檔案歷史中所揭露的配方即為卡迪任 CD (Cardizem CD) 的配方。在美專利案號 5,286,497 所揭露的卡迪任 CD (Cardizem CD) 配方具有“階梯式的釋放曲線”，其包含一個能作快速釋放的顆粒及一長效性釋放的顆粒。

其它市面上可買到的每日一次型硫氮革酮配方乃是以迪拉寇 XR (Dilacor XR) 的商品名銷售。此配方乃是以美專利案號 4,839,177 中所描述的幾何基質 Geomatrix 控制釋放系統為基礎發展而來的。

在美專利案號 5,229,135 中，描述了一種以單一丸狀物為基礎的每日一次型配方，其以一活性內核製備，該活性內核塗佈了硫氮革酮和一層內膜及外膜。

其它有關硫氮革酮的配方分別揭露於下列之專利案中

五、發明說明(＞)

，美專利案號 4,721,619；美專利案號 4,894,240；
美專利案號 5,002,776；美專利案號 5,364,620；美專利案號 4,891,230；美專利案號 4,917,899；美專利案號 5,288,505；和美專利案號 5,336,504。

本發明提供了一種新穎的含兩個丸狀物基底之膠囊配方的硫氮革酮每日一次型配方，其不會出現“階梯式的釋放曲線”也不須要反-丁烯二酸或任何其它種類的有機酸存在。

發明摘述

本發明係關於一每日一次使用之硫氮革酮控制釋放配方，其包含

- (a)自20重量%至50重量%之包括聚合物膜塗佈內核之腸衣聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性情性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合物黏合劑組成，及包括含聚合腸衣塗佈物質之膜之第二層；及
- (b)自50重量%至80重量%之包括一聚合膜塗佈內核之延緩脈衝輸送之聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性情性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合黏合劑組成及包括在胃腸道之不同pH狀況下實質地維持其完整性但可讓硫氮革酮通過之聚合膜之第二層；及
- (c)一單位劑量容量系統。

本發明提供了一種劑量型式，其在0.1 N 氫氯酸中所展現的釋放速率曲線，在開始時為很慢、持續約12至14小

404841

五、發明說明()

時的零級釋放速率。之後，其速率有一段很迅速的增加，其特徵為延緩脈衝輸送。出乎吾人意料之外的驚異發現乃是本發明之劑量形式之組合零級—延緩脈衝輸送的體外釋放特性，所提供之硫氮革酮之活體內血漿濃度幾乎和在活體外表現出具“階梯式釋放曲線”的商業配方在體內所提供的濃度相同。

提供一每日一次之硫氮革酮的劑量系統乃是本發明之目的之一。

提供一不含任何有機酸成分的每日一次之硫氮革酮劑量系統也是本發明之目的之一。

提供一避免在初期出現硫氮革酮之高血漿濃度之每日一次的硫氮革酮劑量系統也是本發明之目的之一，此種在初期出現硫氮革酮的高血漿濃度現象乃是每日一次之“階梯式釋放曲線”的硫氮革酮劑量系統所必有的現象。

提供一硫氮革酮初期釋放速率為零級並跟隨著有硫氮革酮的延緩脈衝輸送釋放兩種性質的每日一次之硫氮革酮劑量系統也是本發明之目的之一。

亦為本發明之目的為提供一不含任何有機酸成分的每日一次之硫氮革酮劑量系統，且其在治療上及生物活性上所造成的影響相當於內含有機酸之每日一次的“階梯式釋放曲線”的硫氮革酮劑量系統所能達成的。

提供一硫氮革酮血漿濃度在50至200ng/ml之間之每日一次之硫氮革酮劑量系統也是本發明之目的之一。

五、發明說明(4)

在所附之說明書中，將能更清楚的表達出這些和本發明的其它目的。

圖式簡單說明

圖 1 顯示依本發明所製備的硫氮革酮在 37℃，每分鐘 100 轉內含模擬的胃腸液之 USP 第二型儀器中，由腸衣聚合物膜塗佈內核之丸狀物中釋出之緩慢，零級之活體外溶解速率。

圖 2 顯示依本發明所製備的硫氮革酮在 37℃，每分鐘 100 轉內含 0.1 N HCl 之 USP 第二型儀器中，延緩脈衝輸送膜塗佈內核之丸狀物之活體外溶解速率。

圖 3 包括曲線 (a) 其顯示依本發明範例所製備而來，所塗佈腸衣混合物重量比為 60:40 溶解速率如圖 1 的丸狀物，及塗佈了延緩脈衝輸送膜溶解速率如圖 2 的丸狀物，其中硫氮革酮在活體外的溶解速率。曲線 (b) 乃得自市售的卡迪任 CD (Cardizem CD)。兩曲線均為在 37℃，每分鐘 100 轉內含 0.1 N HCl 之 USP 第二型儀器中測得。

圖 4 包含曲線 (a) 顯示在 5 位健康的人類志願者身上，於不含食物的情況下施用以圖 3 所測試的配方，其體內的血漿平均濃度，而曲線 (b) 則顯示以市售的卡迪任 CD (Cardizem CD) (300 mg) 處理，在 5 位健康的人類志願者身上於不含食物的情況下兩兩交叉實驗下所得到的血漿平均濃度。

圖 5 包含曲線 (a) 本發明之劑量配方在活體外的釋

五、發明說明(5)

放速率曲線，相對於曲線 (b) 以市售的卡迪任 CD (Cardizem CD) 處理所得之釋放速率曲線。兩曲線 (a) 和 (b) 之數據均衍生自圖 3 之數據。

發明詳述

本發明每天一次之硫氮革酮控制釋放配方，提供了一種與以往配方不同的選擇，以往的配方須要有有機酸存在以達到其每日一次效果。無論腸衣聚合物薄膜塗佈的丸狀物或是延緩脈衝輸送聚合物薄膜塗佈的丸狀物，其活性核心均含有硫氮革酮氫氧化物。核心的製法乃是在一不具生物活性的核心組成上如糖粒，糖球，澱粉顆粒，黏塑粒子或其它物質，同時塗佈硫氮革酮氫氧化物與一 5 至 10% 之間的聚合物黏附劑（硫氮革酮氫氧化物與聚合物黏附劑的合併總重量），和聚合物物質如乙基纖維素，聚乙吡咯啉酮 (polyvinylpyrrolidone)，羥基丙基甲基纖維素 (hydroxypropyl methylcellulose) 和羥基丙基纖維素 (hydroxypropylcellulose)。藉著傳統溶劑的使用將黏附劑加至丸粒中，並於製造過程中將溶劑由產品中移除。

在活性核心組成上塗佈一層由腸衣聚合物塗佈物質所構成的外衣。此塗佈的腸衣外衣為“pH 依賴性”，這也是塗佈的腸衣外衣一種很有名的作用，亦即其能防止藥劑在胃中很低的 pH 下被釋出但又能使其在小腸中稍高的 pH 下釋出。此腸衣外衣約佔活性核心組成及外衣兩者總重的 4% 至 10%，較好是 5% 至 8%。所塗

五、發明說明(6)

佈的腸衣聚合物可選自下列包含蟲腸片(shellac)，甲基丙烯酸共聚物，(Eudragit S 或 L)纖維素乙酸酐酸酯，羥基丙基甲基纖維素酞酸酯，羥基丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯，纖維素乙酸苯三甲酸酯和聚乙烯乙酸酐酸酯。甲基丙烯酸共聚物，Type B USP/NFXXII 較喜溶於 pH 7.0 以上的溶劑中。所塗佈外衣的厚度乃視特定的外衣及厚度來選擇，以提供所須要的釋放速率。

市面上可買到的一種共聚物為 Eudragit S100，其乃由甲基丙烯酸和甲基甲基丙烯酸酯所構成，其平均分子量約為 150,000，其它能幫助外衣塗佈的物質如少量(活性核心組成及外衣兩者總重的 1 至 5%)之塑化劑如乙醯三丁基檸檬酸酯，三乙酸甘油酯(triacetin)，乙醯單甘油酯，菜子油，橄欖油，芝麻油，乙醯三乙基檸檬酸酯，甘油山梨醇，二乙基草酸酯，二乙基順 - 丁烯二酸酯，二乙基反 - 丁烯二酸酯，二丁基琥珀酸酯，二乙基丙二酸酯，二辛基酞酸酯，二丁基癸二酸酯，三乙基檸檬酸酯，三丁基檸檬酸酯，甘油三丁基酯，聚乙二醇(分子量約為 380 至 420 之間)，丙二醇和其混合物與一抗黏性藥劑，此一抗黏性藥劑可以是矽化物如滑石。所添加之抗黏性藥劑含量比例可以是相當於 0.3: 1.0 至 1.0: 1.0 之甲基丙烯酸共聚物的量。這些組成可以和適當的溶劑一起添加至甲基丙烯酸共聚物中。

延緩脈衝輸送聚合物塗佈的丸狀物內含一具活性的核

五、發明說明 (7)

心，其上塗佈了一種聚合物物質，使其即使在 pH 多變的胃腸道中也能維持其結構上的完整性，但硫氮革酮則仍可自由通透。延緩脈衝輸送聚合物塗佈的丸狀物，其設計乃是在將本發明之劑量置於 0.1 N HCl 中時，在活體外能維持硫氮革酮的釋出 10 至 12 小時。延緩脈衝輸送聚合物的丸狀物，其活體外釋出速率與本發明中腸衣塗佈的丸狀物相較下會迅速上升約 3 至 5 倍。延緩脈衝輸送的丸狀物的製備，乃是在其活性核心組成上塗佈重量百分比約 15% 至 22% (相對於活性核心與其所塗佈之外衣總重而基纖維素，纖維素乙酸酯，纖維素乙酸丁酯，或一丙烯酸酯共聚物，當使用足夠量時能造成在服用本發明之劑量後，延緩脈衝輸送的丸狀物能在 10 至 12 小時後開使釋放硫氮革酮。化合物如 Eudragit RS 30D ; RS 100 ; NE 30D ; RL 30D 或 RL 100 均可用來製備具延緩脈衝輸送性質的丸狀物。一種較適合的物質是丙烯酸酯共聚物，其通透性與 pH 無關。此種較適宜之丙烯酸酯共聚物在市面上可以買到例如 Eudragit RS30D，以 30% 之丙烯酸和甲基丙烯酸酯類之共聚物水溶液形式出售，平均分子量約為 150,000 且四級銨基的含量很低。其它能幫助塗佈的化合物如少量 (相對於活性核心與其所塗佈之外衣總重約 3% 至 7%) 之塑化劑如乙醯三丁基檸檬酸酯，三乙酸甘油酯 (triacetin)，乙醯單甘油酯，菜子油，橄欖油，芝麻油，乙醯三乙基檸檬酸酯，甘油山梨醇，二乙基草酸酯，二

404841

五、發明說明 (〇)

乙基順 - 丁烯二酸酯，二乙基反 - 丁烯二酸酯，二丁基琥珀酸酯，二乙基丙二酸酯，二辛基酞酸酯，二丁基癸二酸酯，三乙基檸檬酸酯，三丁基檸檬酸酯，甘油三丁基酯，聚乙二醇（分子量約為 380 至 420 之間），丙二醇和其混合物與一抗黏性藥劑，此一抗黏性藥劑可以是矽化物如滑石。所添加之抗黏附藥劑含量比例可以是相當於 0.3: 1.0 至 0.75: 1.0 之甲基丙烯酸共聚物的量。這些組成可以和適當的溶劑一起添加至甲基丙烯酸共聚物中。

本發明之硫氮革酮控制釋放配方在 37℃，每分鐘 100 轉內含 0.1 N HCl 之 USP XXII 第二型儀器中所測得較適宜之溶解速率相當於下列：

- 在 6 小時後所釋出之硫氮革酮重量比約為總量的 0 至 15%，較好是 5 至 15%。
- 在 12 小時後所釋出之硫氮革酮重量比約為總量的 10 至 30%，較好是 15 至 25%。
- 在 18 小時後所釋出之硫氮革酮重量比約為總量的 25 至 65%，較好是 45 至 60%。
- 在 24 小時後所釋出之硫氮革酮重量比不少於總量的 70%，較好是不少於總量的 80%。

可將本發明腸衣聚合物丸狀物及延緩脈衝輸送聚合物膜塗佈的丸狀物，可置於軟的或硬的膠囊中，或以其它劑量形式存在如含有能防撞擊物質的藥錠中以防丸粒被破壞，或如與本專利同時在 1994 年 3 月 2 日申請之專利案

五、發明說明(9)

08/205,005中所揭露以聚乙二醇為底的配方形式存在，在此以參考文獻方式列出。

一般來說，劑量中會含約 20% 至 50%，較好是約 40% 腸衣聚合物薄膜塗佈的丸狀物，及約 50% 至 80%，較好是約 60% 延緩輸送聚合物塗佈的丸狀物。

較佳具體實例的詳細說明

範例

製備含下列配方之硫氮革酮氫氯化物活性丸狀物(A)

:

硫氮革酮氫氯化物， USP	重量比 70%	16.8 Kg
糖球	重量比 23.65%	5.676Kg
乙基纖維素， NF	重量比 5.65%	1.404Kg
(Ethocel 10 cps)		
聚山梨酸酯 80 NF	重量比 0.5%	0.124Kg
異丙醇， USP*	*	31.42 Kg
	100.0	24.00Kg

* 在製造過程中加以揮發

於 25 加侖的不銹鋼桶中將乙基纖維素溶解在異丙醇中。將硫氮革酮氫氯化物加至乙基纖維素溶液中並以均質機在避免形成氣泡的情況下連續攪拌 10 分鐘。之後將聚山梨酸酯 80 NF 加入並持續攪拌 2 分鐘。將硫氮革酮丸狀物 (A) 塗佈一層腸衣聚合物以形成如下之腸衣聚合物薄膜塗佈的硫氮革酮丸狀物 (B) :

五、發明說明(一〇)

硫氮革酮氫氯化物丸狀物 (A)	重量比	90.0%	3.60 Kg
甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit S100)	重量比	6.75%	0.27 Kg
乙醯三丁基檸檬酸酯	重量比	1.00%	0.04 Kg
滑石, USP	重量比	2.25%	0.09 Kg
異丙醇, USP			1.25 Kg
丙酮, NF			1.25 Kg
		100.0	4.00

硫氮革酮丸狀物 (A) 在流體床塗佈機 (GPCG5 ; 噴嘴 1.0 mm ; 及盤子 D) 上進行噴霧式塗佈, 使用之混合物乃是將丙酮和異丙醇在 4L 的燒杯中攪拌混合並加入甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit S100)。之後在攪拌情形下加入乙醯三丁基檸檬酸酯直到其溶解。再加入滑石並持續攪拌直到所有的塊狀物消失。丸狀物體積大於 US 網目 # 14 及小於 US 網目 # 25 的丸狀物均丟棄不要。

將硫氮革酮丸狀物 (A) 以如下的方法進行塗佈以製備具有延緩輸送薄膜的長效性釋放之硫氮革酮氫氯化物的丸狀物 (C) :

硫氮革酮氫氯化物丸狀物 (A)	重量比	69.4%	2.776 Kg
丙烯酸酯共聚物 (Eudragit RS30D)	重量比	18.0%	0.72 Kg
(重量比 30% 之水溶性懸浮液)			
滑石	重量比	9.0%	0.36 Kg

五、發明說明 (11)

乙醯三丁基檸檬酸酯 (ATBC) 重量比 3.6% 0.144 Kg

純水, USP 5.35 Kg

硫氮革酮丸狀物 (A) 在流體床塗佈機 (GPCG5 ; 噴嘴 1.0 mm ; 及盤子 D) 上進行噴霧式塗佈, 使用之混合物乃是將滑石和乙醯三丁基檸檬酸酯在 4L 的燒杯中攪拌混合並加入丙烯酸酯共聚物 (Eudragit RS 30D)。將丸狀物置於烘箱中以 2% 的滑石在 60 °C 下進行乾燥。任何丸狀物體積大於 US 網目 # 14 及小於 US 網目 # 25 的丸狀物均丟棄不要。

將 40 重量 % 之腸衣塗佈之內含 120 mg 之硫氮革酮氫氯化物的丸狀物 (B) 及 60 重量 % 之延緩脈衝輸送聚合物薄膜塗佈之內含 180 mg 之硫氮革酮氫氯化物的長效性釋放丸狀物 (C) 置於一膠囊中 (膠囊號碼 00) 並在 37 °C, 每分鐘 100 轉內含 900ml 0.1 N HCl 之 USP 第二型儀器中測試其隨時間所進行的溶解百分比。結果顯示於圖 3。在同樣的情況下分別測定腸衣聚合物膜塗佈的丸狀物 (B) 及延緩脈衝輸送的長效性釋放丸狀物 (C) 隨時間所進行的溶解百分比, 結果分別顯示於圖 1 和圖 2。圖 4 的數據顯示五位在禁食期間施用了本發明配方的病患體內血漿平均濃度。控制組則是施用卡迪任 CD (Cardizem CD)。測試結果顯示本發明配方能維持 24 小時內平均血漿濃度在 50 至 200 ng/ml 之間。

圖 5 乃衍生自圖 3 之數據, 為本發明劑量配方在

五、發明說明 (17)

體外的釋放速率曲線，相較於同樣情況下以卡迪任 CD (Cardizem CD) 所得之釋放速率曲線。這些數據顯示本發明之配方在初期的釋放速率為零級並表現出延緩輸送的釋放現象，而卡迪任 CD (Cardizem CD) 所表現之體外釋放速率曲線則有兩種很明顯的釋放現象。

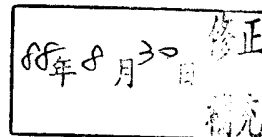
本發明中某些較適宜之具體化實例乃在於揭露本發明的目的，因此對習於此技藝者而言，可能須對所揭露的具體化實例加以修飾。因此，所附之申請專利範圍項目，在不背離本發明的精神及範疇內，其主旨在涵蓋所有本發明中的具體化實例及經修改修飾後的具體化實例。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂

線



四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

硫氮革酮控制釋放配方

一種可供每日一次使用的硫氮革酮 (diltiazem) 控制釋放配方，其包括：

(a) 自 20 重量 % 至 50 重量 % 之包括聚合物膜塗佈內核之腸衣聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性情性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合物黏合劑組成，及包括 pH 依賴性聚合物質之膜之第二層；及

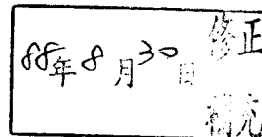
(b) 自 50 重量 % 至 80 重量 % 之包括一聚合膜塗佈內核之延緩脈衝輸送之聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性情性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合黏合劑組成及包括在胃腸道之不同 pH 狀況下實質地維持其完整

英文發明摘要 (發明之名稱：)

DILTIAZEM CONTROLLED RELEASE FORMULATION

A once-a-day controlled release diltiazem formulation is described which includes:

- (a) from 20 to 50% by weight of enteric polymeric membrane coated pellets comprising a polymer membrane coated core which comprises a biologically inert core which is coated with a first layer which consists essentially of diltiazem and a polymeric binder; and a second layer which comprises a membrane comprising a pH dependent polymeric material; and
- (b) from 50% to 80% by weight of delayed pulse polymeric membrane coated pellets comprising a polymeric membrane coated core which comprises a biologically inert core which is coated with a first layer which consists



四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

硫氮革酮控制釋放配方

一種可供每日一次使用的硫氮革酮 (diltiazem) 控制釋放配方，其包括：

(a) 自 20 重量 % 至 50 重量 % 之包括聚合物膜塗佈內核之腸衣聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性情性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合物黏合劑組成，及包括 pH 依賴性聚合物質之膜之第二層；及

(b) 自 50 重量 % 至 80 重量 % 之包括一聚合膜塗佈內核之延緩脈衝輸送之聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性情性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合黏合劑組成及包括在胃腸道之不同 pH 狀況下實質地維持其完整

英文發明摘要 (發明之名稱：)

DILTIAZEM CONTROLLED RELEASE FORMULATION

A once-a-day controlled release diltiazem formulation is described which includes:

- (a) from 20 to 50% by weight of enteric polymeric membrane coated pellets comprising a polymer membrane coated core which comprises a biologically inert core which is coated with a first layer which consists essentially of diltiazem and a polymeric binder; and a second layer which comprises a membrane comprising a pH dependent polymeric material; and
- (b) from 50% to 80% by weight of delayed pulse polymeric membrane coated pellets comprising a polymeric membrane coated core which comprises a biologically inert core which is coated with a first layer which consists

四、中文發明摘要(發明之名稱：

)

性但可讓硫氮革酮通過之聚合膜之第二層；及

(c)一單位劑量容量系統。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱：

)

essentially of diltiazem and a polymeric binder and a second layer which comprises a polymeric membrane which will substantially maintain its integrity in the varying pH conditions of the gastrointestinal tract but is permeable to diltiazem; and
(c) a unit dose containment system.

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種可供每日一次使用的硫氮革酮 (diltiazem) 控制釋放配方，其包括：(a) 自 20 重量 % 至 50 重量 % 之包括聚合物膜塗佈內核之腸衣聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性惰性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合物黏合劑組成，及包括含腸衣塗佈聚合物質之膜之第二層，其中該腸衣塗佈聚合物質係選自蟲膠片 (shellac)，甲基丙烯酸共聚物類，(Eudragit S 或 L) 纖維素乙酸酐酸酯，羥基丙基甲基纖維素酞酸酯，羥基丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯，纖維素乙酸苯三甲酸酯及聚乙稀乙酸酐酸酯所組成之族群中；及

(b) 自 50 重量 % 至 80 重量 % 之包括一聚合膜塗佈內核之延緩脈衝輸送之聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性惰性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合黏合劑組成及包括在胃腸道之不同 pH 狀況下實質地維持其完整性但可讓硫氮革酮通過之聚合膜之第二層；及

(c) 一單位劑量容量系統。

2. 如申請專利範圍第 1 項之可供每日一次使用的硫氮革酮控制釋放配方，其包括 40 重量 % 的 (a) 和 60 重量 % 的 (b) 之丸狀物。

3. 如申請專利範圍第 1 項之可供每日一次使用的硫氮革酮控制釋放配方，其中該腸衣塗佈聚合物質乃選自由蟲膠片 (shellac)，甲基丙烯酸共聚物及纖維素乙酸酐酸

六、申請專利範圍

1. 一種可供每日一次使用的硫氮革酮 (diltiazem) 控制釋放配方，其包括：(a) 自 20 重量 % 至 50 重量 % 之包括聚合物膜塗佈內核之腸衣聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性惰性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合物黏合劑組成，及包括含腸衣塗佈聚合物質之膜之第二層，其中該腸衣塗佈聚合物質係選自蟲膠片 (shellac)，甲基丙烯酸共聚物類，(Eudragit S 或 L) 纖維素乙酸酐酸酯，羥基丙基甲基纖維素酞酸酯，羥基丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯，纖維素乙酸苯三甲酸酯及聚乙稀乙酸酐酸酯所組成之族群中；及

(b) 自 50 重量 % 至 80 重量 % 之包括一聚合膜塗佈內核之延緩脈衝輸送之聚合膜塗佈丸狀物，其包括一以第一層塗佈之生物性惰性內核，該第一層係主要由硫氮革酮和聚合黏合劑組成及包括在胃腸道之不同 pH 狀況下實質地維持其完整性但可讓硫氮革酮通過之聚合膜之第二層；及

(c) 一單位劑量容量系統。

2. 如申請專利範圍第 1 項之可供每日一次使用的硫氮革酮控制釋放配方，其包括 40 重量 % 的 (a) 和 60 重量 % 的 (b) 之丸狀物。

3. 如申請專利範圍第 1 項之可供每日一次使用的硫氮革酮控制釋放配方，其中該腸衣塗佈聚合物質乃選自由蟲膠片 (shellac)，甲基丙烯酸共聚物及纖維素乙酸酐酸

六、申請專利範圍

酯所組成之族群中。

4. 如申請專利範圍第1項之可供每日一次使用的硫氮萆酮控制釋放配方，其中該腸衣塗佈聚合物質和在延緩脈衝輸送的丸狀物上之第一層均含有一塑化劑。

5. 如申請專利範圍第4項之可供每日一次使用的硫氮萆酮控制釋放配方，其中該塑化劑為乙醯三丁基檸檬酸酯。

6. 如申請專利範圍第3項之可供每日一次使用的硫氮萆酮控制釋放配方，其中該腸衣塗佈聚合物質為一甲基丙烯酸共聚物。

7. 如申請專利範圍第1項之可供每日一次使用的硫氮萆酮控制釋放配方，其中該在延緩脈衝輸送聚合薄膜塗佈丸狀物上之第二層為具有低含量銨基之丙烯酸和甲基丙烯酸酯類之共聚物。

8. 如申請專利範圍第1項之可供每日一次使用的硫氮萆酮控制釋放配方，其在0.1 N HCl中所表現出來的硫氮萆酮釋放速率曲線，在初期為零級並持續12至14小小時，之後其硫氮萆酮的釋放速率則表現出很迅速的上升。

9. 如申請專利範圍第1項之可供每日一次使用的硫氮萆酮控制釋放配方，其中該配方在37℃，每分鐘100轉內含0.1 N HCl之USP XXII第二型儀器中所測得的溶解釋放速率相當於下列：a)在6小時後釋出自0至15重

404841

六、申請專利範圍

重量%硫氮草酮總量；c)在18小時後釋出自 25 至 65重量
%硫氮草酮總量；d)在24小時後釋出不少於 70 重量%之硫
氮草酮總量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

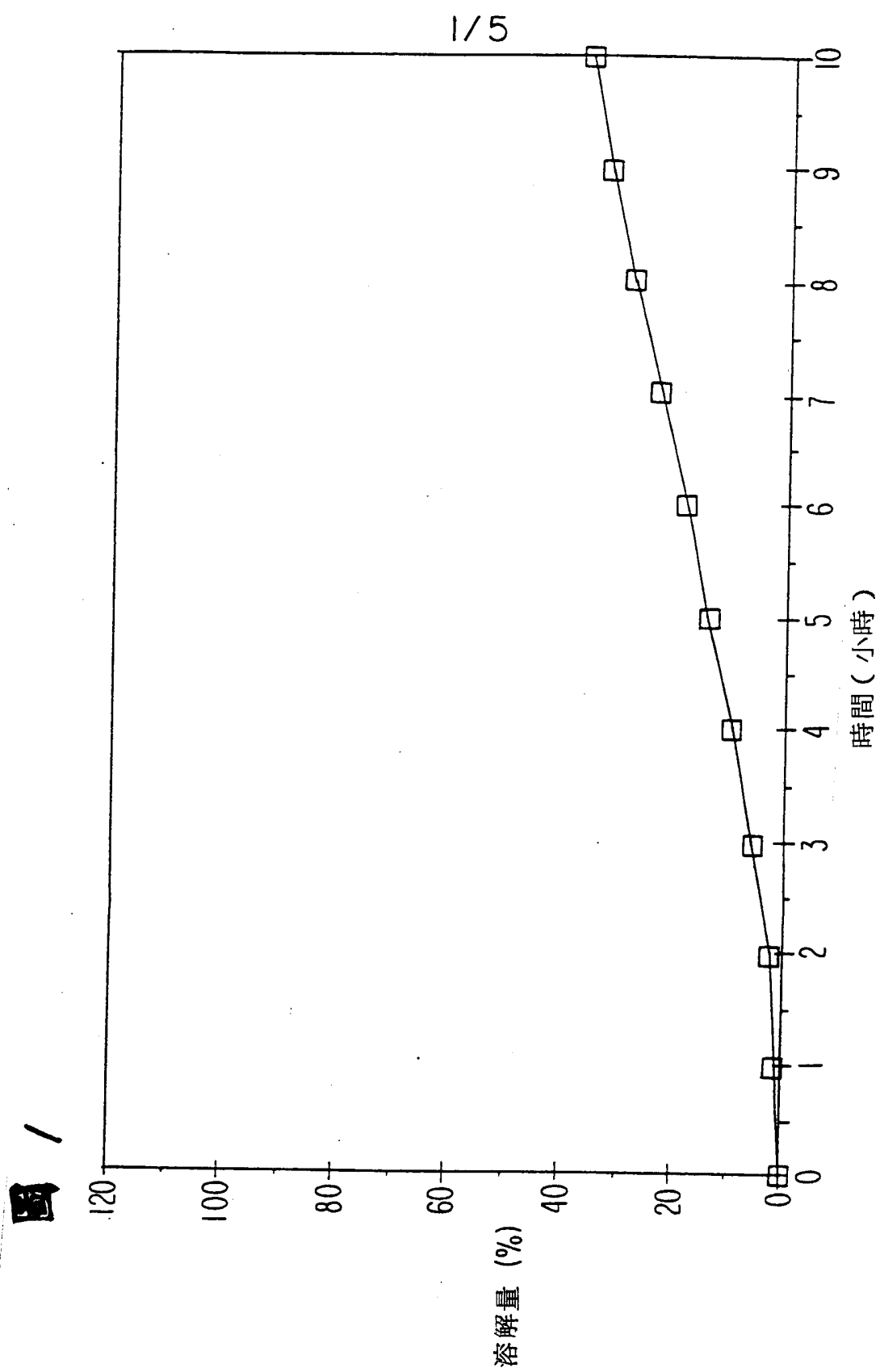


圖 2

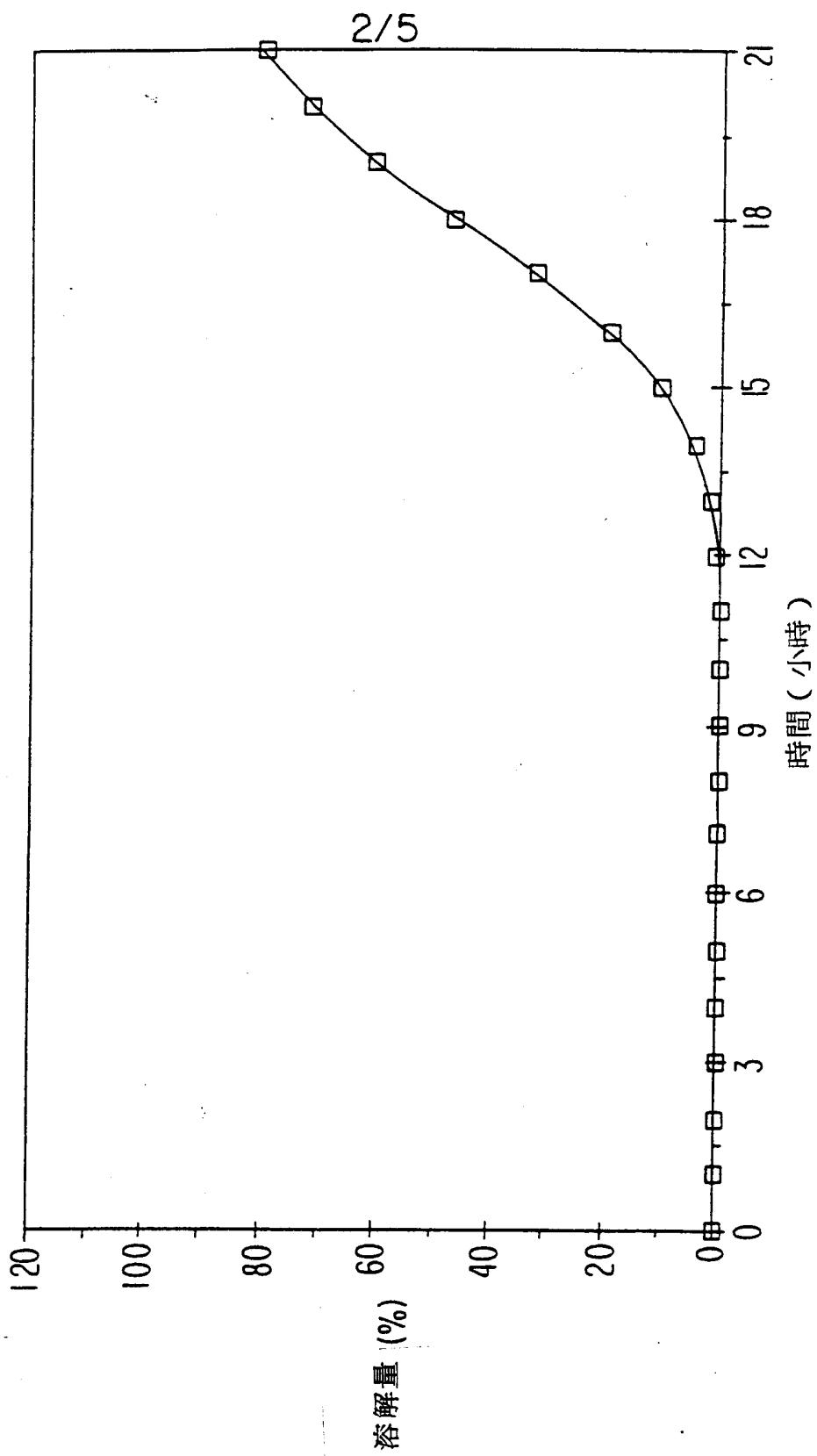
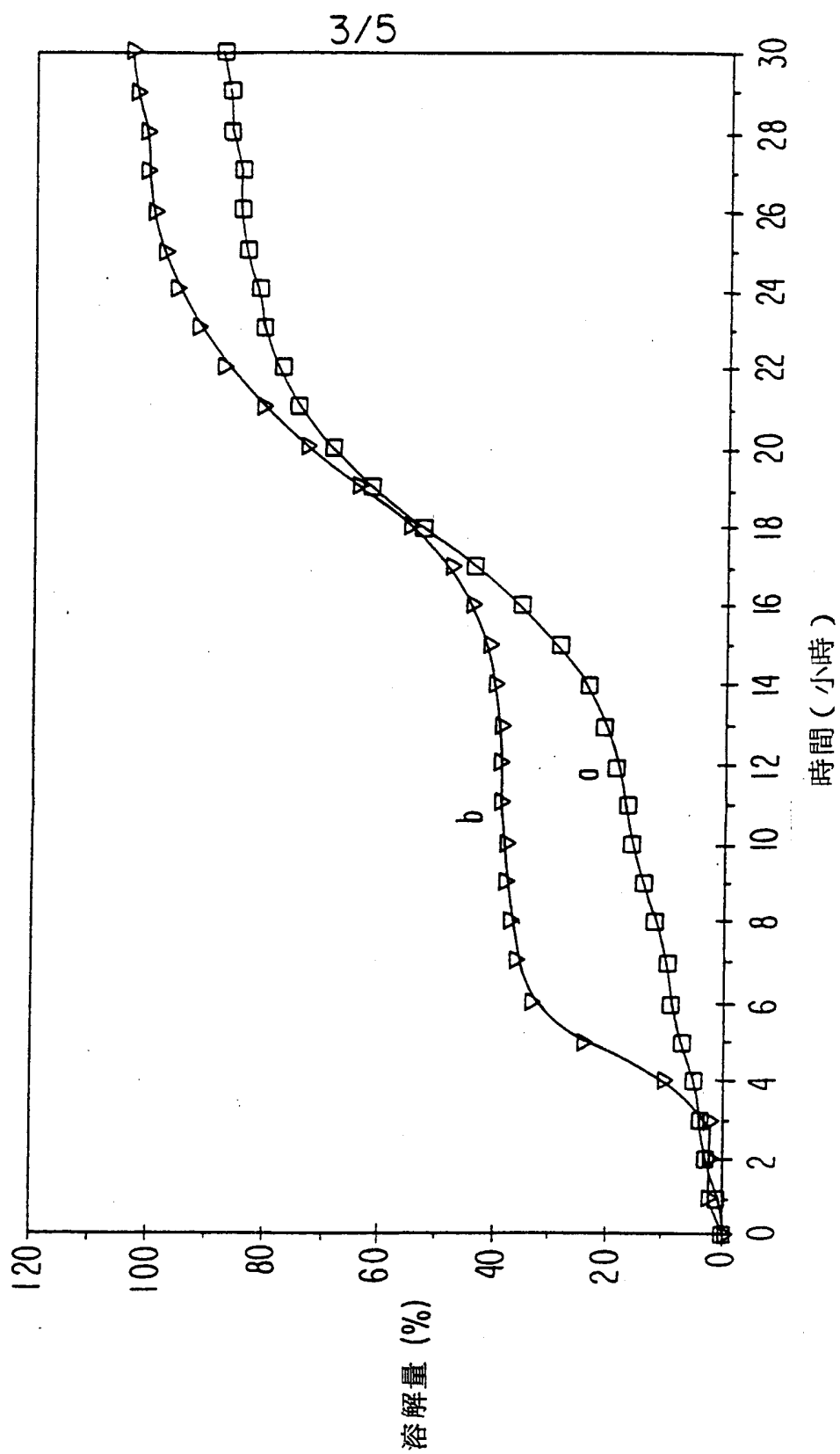
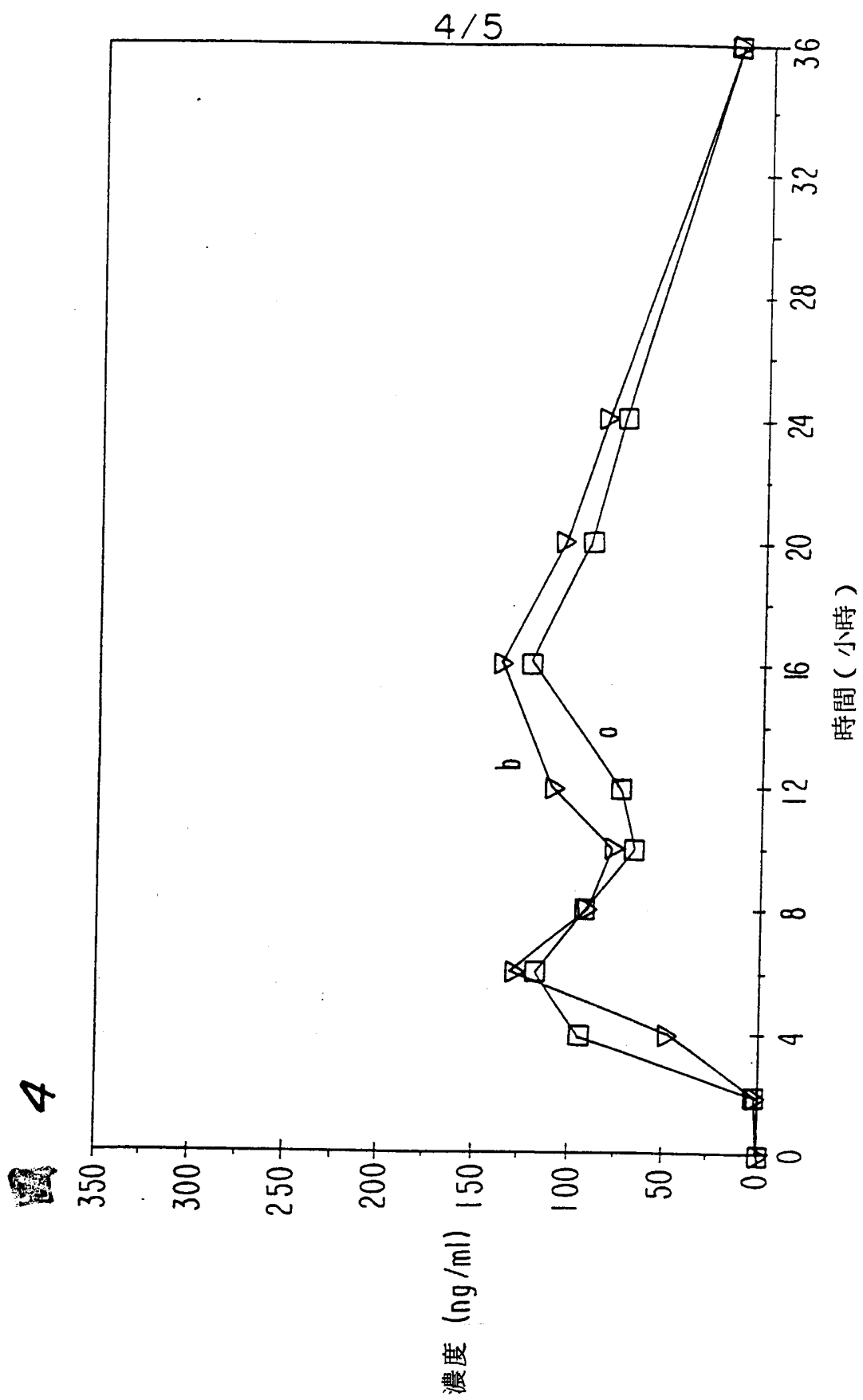


圖 3



404841



404841

圖 5

