



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I520732 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：101101616

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K31/137 (2006.01)

A61K9/16 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61P13/02 (2006.01)

(30)優先權：2011/01/18 美國

61/433,743

(71)申請人：輝瑞有限公司 (英國) PFIZER LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：波德米爾 羅倫 BODMEIER, ROLAND (DE)；卡莫迪 亞倫 CARMODY, ALAN FRANCIS (GB)；賽佛 梅蘇特 CIPER, MESUT (TR)；德派佩 安 DE PAEPE, ANNE THERESE GUSTAAF (BE)；費德 尼爾 FEEDER, NEIL (GB)；海默立克 約翰 HEIMLICH, JOHN MARK (US)；科波爾 馬汀 KORBER, MARTIN (DE)；華勒 馬希斯 WALTHER, MATHIAS (DE)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2007/072169A2

WO 2007/141298A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：8 共 78 頁

(54)名稱

固體分子分散液

SOLID MOLECULAR DISPERSION

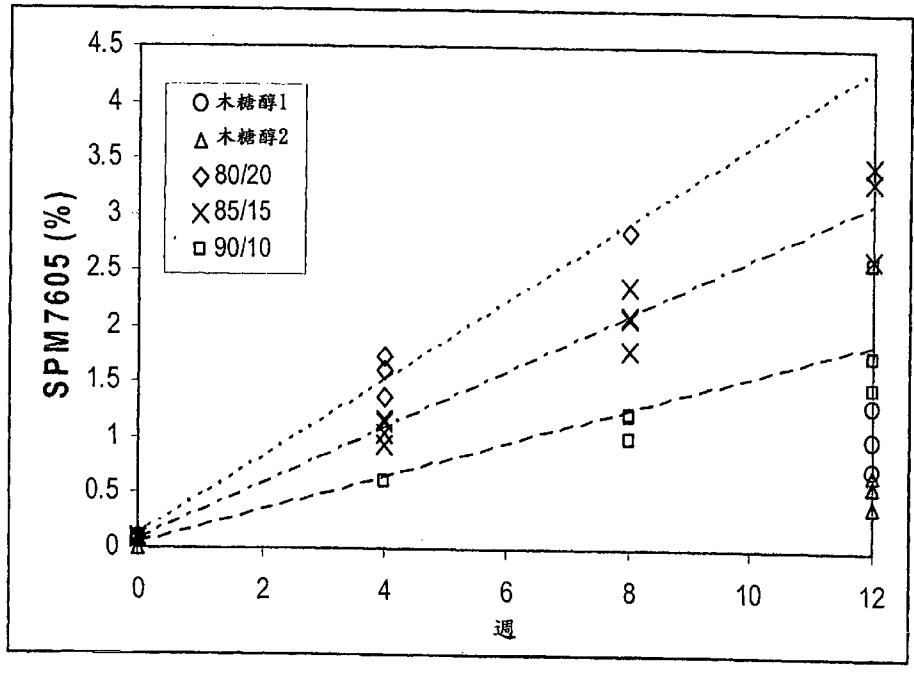
(57)摘要

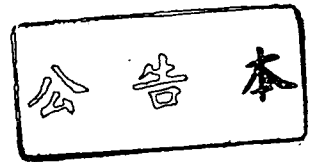
本發明有關非索羅定反丁烯二酸氫鹽(fesoterodine hydrogen fumarate)及聚合黏合劑之固體分子分散液。本發明亦有關塗覆有該固體分子分散液之情性核心珠或粒子，及關於包含此等經塗覆珠或粒子的藥學調和物。

The present invention relates to solid molecular dispersion of fesoterodine hydrogen fumarate and a polymeric binder. The invention also relates to an inert core bead or particle which is coated with said solid molecular dispersion and to pharmaceutical formulations comprising such coated beads or particles.

指定代表圖：

圖1(a)





發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101101616

A61K 31/35 (2006.01)

※申請日：101年01月16日

※IPC分類：

P/16 (2006.01)

47/38 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 13/02 (2006.01)

固體分子分散液

Solid molecular dispersion

二、中文發明摘要：

本發明有關非索羅定反丁烯二酸氫鹽 (fesoterodine hydrogen fumarate) 及聚合黏合劑之固體分子分散液。本發明亦有關塗覆有該固體分子分散液之惰性核心珠或粒子，及關於包含此等經塗覆珠或粒子的藥學調和物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to solid molecular dispersion of fesoterodine hydrogen fumarate and a polymeric binder. The invention also relates to an inert core bead or particle which is coated with said solid molecular dispersion and to pharmaceutical formulations comprising such coated beads or particles.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(1(a))圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種固體分散液，其包含 3:97 至 12:88 重量%比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物，其中該非索羅定反丁烯二酸氫鹽係在該分散液中以非對應其晶形或非晶形式被安定化。

本分散液特別是藉由最小化兩種主要降解產物 SPM7605 及 SPM7675 的含量而在非索羅定反丁烯二酸氫鹽組分方面獲致與市售木糖醇為底質之錠劑調和物所觀察到者相當或經改良之化學安定性。一般認為本分散液因展現出固體分子分散液之特徵而獲致該安定化效果。

較佳地，本發明係關於一種固體分子分散液，其包含 3:97 至 12:88 重量%比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物。

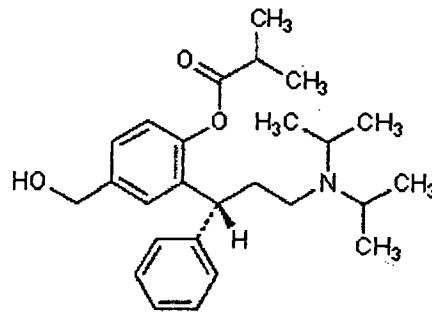
本發明亦關於塗覆有該分散液之惰性核心珠或粒子、關於此種珠或粒子之經改良釋出塗層、及關於包含此等經塗覆珠或粒子之藥學膠囊調和物。

本發明另外有關塗覆有該分散液之惰性核心珠或粒子，及關於包含此等珠或粒子的藥學錠劑之製造。

【先前技術】

非索羅定為異丁酸 2-[(1R)-3-(二異丙胺基)-1-苯

丙基]-4-(羥甲基)苯酯、異丁酸 R-(+)-2-(3-(二異丙胺基)-1-苯丙基)-4-羥甲基苯酯或 R-(+)-異丁酸 2-(3-二異丙胺基)-1-苯丙基)-4-羥甲基苯酯，其具有下列化學結構：



非索羅定及其生理可接受之酸鹽係揭示於 WO99/58478 中用作特別是可用於治療尿失禁之抗毒蕈鹼劑 (antimuscarinic agent)。

非索羅定反丁烯二酸氫鹽係揭示於 WO01/35957A1 及 US 6858650B1 中作為非索羅定之較佳晶狀、生理相容及酸加成鹽形式。

非索羅定本身在先前只製備成不安定油，該不安定油展現出用於藥學調和物、加工及使用上的困難。

非索羅定反丁烯二酸氫鹽本身為晶形且適用於藥學調和物及加工，但其需要冷凍以在用於藥學用途之儲存時維持適當安定性。

WO2007/141298A1 揭示包含非索羅定或其藥學可接受之鹽及藥學可接受之安定劑（選自木糖醇、山梨醇、聚右旋糖、異麥芽糖 (isomalt)、右旋糖及其組合）的藥學組

成物。此等組成物適於製造錠劑，且所述較佳錠劑組成物包括包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽、羥丙基甲基纖維素（HPMC）及木糖醇之組成物，該等組成物在以錠劑於周圍條件下貯存超過 2 年方面顯示出優異安定性。實際上，包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽、羥丙基甲基纖維素（HPMC）及木糖醇的錠劑組成物因其可接受之保存期限而為商業使用之藥物調和物。市售 4 mg 劑量之調和物係描述於 WO2007/141298A1 第 44 頁之表 1 的實施例 C，及市售 8 mg 劑量之調和物係描述於第 45 頁之表 2 的實施例 H。研究已顯示存在諸如木糖醇之安定劑對於獲致藥學可接受之安定性曲線是必要的。

WO2010/043408 描述微膠囊化之非索羅定調和物，但未揭示含有非索羅定或其鹽結合聚合黏合劑之調和物或其固體分子分散液。

需要包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽的更安定藥學可接受之調和物。更明確地說，需要包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽之更安定調和物，其具有與現有的市售非索羅定反丁烯二酸氫鹽以晶體之形式存在的木糖醇為底質之錠劑調和物相當或經改良之貯存安定性。

【發明內容】

已發現包含含有 3:97 至 12:88 重量%比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物的固體分散液

之藥學調和物（其中在該分散液中的非索羅定反丁烯二酸氫鹽不為晶形或非晶形式）具有與上述市售木糖醇為底質之錠劑調和物相當或經改良之貯存安定性。不希望受到理論限制，一般認為該分散液中存在非索羅定反丁烯二酸氫鹽於烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物的固體分子分散液。

如此已發現包含含有 3:97 至 12:88 重量%比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物的固體分子分散液之藥學調和物具有與市售木糖醇為底質之錠劑調和物相當或經改良之貯存安定性。該觀察到之安定性可直接歸因於該調和物中所存在的固體分子分散液。此發現意想不到之處在於已意外地發現非索羅定反丁烯二酸氫鹽可於聚合黏合劑（例如 HPMC）或於不存在諸如木糖醇之安定劑之下予以安定。此種藥學調和物特別適於開發為小兒用途之藥物的經改良釋出之膠囊中的珠（bead-in-capsule）調和物，或用於製造藥學錠劑。

「固體分散液」係指包含至少兩種不同組分（通常為聚合基質與藥物）的固體材料之群組。該基質可為晶形或非晶形。該藥物分子可作為由藥物之非晶形分子簇或作為晶體（極規律之 3D 分子配置）所構成的粒子分散遍布於該基質中。或者，若該藥物以分子等級分散於該基質中，則稱為「固體分子分散液」。在固體分子分散液中，即使藥物分子以（例如）固體分子分散液中之分子二聚物存在

，主要分子間相互作用係定義為在每一藥物分子與每一聚合物分子之間。重要的是每一藥物分子主要與聚合基質環境相互作用。固體分散液系統之特徵的總結詳見「Pharmaceutical applications of solid dispersion systems」，Chiou W L, Riegelman S, Journal of Pharmaceutical Sciences (1971), 60(9), 1281-1302。

本發明係關於一種固體分子分散液，其包含 3:97 至 12:88 重量%比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物。

更佳地，該固體分子分散液包含約 1:9 或 1:19 重量%比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物。

最佳地，該固體分子分散液基本上由約 1:9 或 1:19 重量%比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物所組成。

用作該分散液之組分的烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯被分類為聚合黏合劑。聚合黏合劑係定義為由通常用以促進藥物本身或對於其他調和物組分（諸如惰性核心珠或粒子表面）之黏合的聚合材料所組成的藥學可接受之材料。用於藥物分層操作之代表性聚合黏合劑為水溶性以使得能應用於水溶液中的藥物與聚合黏

合劑之混合物，惟若情況適宜，亦可使用非水溶性黏合劑。

本發明中所使用之聚合黏合劑為烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物（本文中稱為「纖維素醚組分」）（詳見 *Encyclopaedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., 第 5 卷, 507-532, "Cellulose Ethers" (2002) 之纖維素醚的一般資訊）。

烷基羥烷基纖維素醚為羥丙基甲基纖維素（HPMC，簡稱羥丙基甲基纖維素（hypromellose），例如商標名為 Methocel E3 或 E5 者）、羥乙基甲基纖維素（HEMC）及羥丁基甲基纖維素（HBMC）。

羥烷基纖維素醚之實例為羥乙基纖維素（HEC）及羥丙基纖維素（HPC）。

烷基羥烷基纖維素醚之酯實例為乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素（HPMCAS）（詳見 *Pharmaceutical Research*, 26 (6), 1419-1431 (2009)）。

最佳地，使用羥丙基甲基纖維素（例如商標名 Methocel E5 LV）作為該唯一的纖維素醚組分。

本固體分散液/固體分子分散液可藉由先製備非索羅定反丁烯二酸氫鹽與烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯或其中任二者或更多者之混合物（例如單獨之羥丙基甲基纖維素）於適當溶劑（例如水）中之溶液而製備。該溶液可施加於惰性核心珠或粒子，然後將該

等惰性核心珠或粒子乾燥以形成立即釋出（IR）珠或粒子/顆粒。以流通管協助之噴出流體床型的流體床塗覆（諸如流體床沃斯特（Wurster）塗覆）或滾轉流體床塗覆（諸如旋轉或切線粒化）可用於該塗覆程序（詳見例如 Fukumori, Yoshinobu 與 Ichikawa, Hideki（2006）'Fluid Bed Processes for Forming Functional Particles', Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1: 1, 1773 - 1778）。較佳地，該流體床塗覆係使用呈沃斯特構造之流體床塗覆器進行。

此種惰性核心珠或粒子較佳為水溶性或水可膨脹材料組成，且可為任何慣用作惰性核心珠或粒子之材料或可製備惰性核心珠、粒子或丸粒的任何其他藥學可接受之水溶性或水可膨脹材料。較佳地，該等惰性核心珠或粒子為蔗糖/澱粉之球體（商標名 Sugar Spheres NF）或蔗糖晶體，或包含賦形劑（諸如微晶形纖維素或乳糖）之經濟出且乾燥的球體。較佳地，該等惰性核心珠或粒子係只由微晶形纖維素組成，或結合一或多種糖，或由乳糖組成。又更佳地，惰性核心珠或粒子只由微晶形纖維素或乳糖組成。最佳地，該等惰性核心珠或粒子為 Celphere（商標名 -Asahi Kasei）之直徑為 500-710 微米的 CP-507 等級微晶形纖維素球體，或乳糖，例如 Pharmatose 110M（商標名）。

該等所得之立即釋出（IR）珠或粒子/顆粒可塗覆有在病人體內提供非索羅定釋出速率之可接受控制的經改良釋出（MR）層。

該經改良釋出層可為設計成以穩定速率釋出該藥物的持續釋出 (SR) 塗層。該持續釋出塗層可為聚合物塗層，諸如纖維素酯、纖維素醚或丙烯酸系聚合物或其任何一者的混合物。較佳之塗層包括乙基纖維素、乙酸纖維素或乙酸丁酸纖維素，或其任何一者的混合物。該塗層可作為於有機溶劑中之溶液或作為水性分散液或乳膠施加。該塗層可使用流體床塗覆器、沃斯特塗覆器或旋轉床塗覆器來施加。若有需要，可藉由摻合 2 或更多種此等塗覆材料來調整該塗層之滲透性。該塗層之孔隙度可藉由添加預定量之細碎水溶性材料 (諸如糖、鹽) 或水溶性聚合物 (例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素) 至待使用之成膜聚合物的溶液或分散液中來加以訂製。當所得之劑量形式被攝入胃腸道的水性介質時，該等水溶性添加劑從該膜溶出，留下促進該藥物釋出的孔。該等膜塗層亦可藉由添加塑化劑 (諸如苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇-400、三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙酸甘油酯或丙二醇) 來改質。最佳地，該持續釋出塗層包含乙基纖維素 (例如商標名 Ethocel Standard 10 Premium) 並結合羥丙基纖維素 (例如商標名 Klucel EF) 作為孔形成劑。

在本發明較佳具體實例中，該經改良/持續釋出塗層係藉由先製備選用之 MR/SR 組分 (例如乙基纖維素及羥丙基纖維素) 於適用溶劑 (例如水性異丙醇) 之溶液，其次藉由例如使用如上述之流體床塗覆器 (例如使用呈沃斯特構造之流體床塗覆器) 將該溶液施加至 IR 珠或粒子/顆

粒，且乾燥所形成之經 MR/SR 塗覆的珠或粒子/顆粒而獲致。該 MR/SR 塗層之組成及厚度可改變以獲致所希望的藥物釋出曲線。

該經改良釋出層可為延時釋出塗層，其經設計以在劑型攝入時在藥物釋出開始之前併入一時間延遲。該延時釋出塗層可為對 pH 敏感之聚合物，諸如乙酸苯二甲酸纖維素、乙酸苯三甲酸纖維素、苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸苯二甲酸乙烯酯 (polyvinyl acetate phthalate)，或可為甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯的陰離子丙烯酸系共聚物，諸如可得自 RohmPharma 者，例如 EUDRAGIT L-100 (商標名)、EUDRAGIT L-30 D-55 (商標名)、EUDRAGIT S-100 (商標名) 或 EUDRAGIT FS 30D (商標名)，或其任何一者的混合物。該延時釋出塗層之厚度及組成可經調整以提供所希望的延時釋出性質。通常，較厚塗層更耐腐蝕，因此在藥物釋出方面提供較長之延遲，設計成在高於 pH 溶解的塗層亦如此。

用於本發明目的的代表性 IR 及 MR 層之塗層厚度如下：

- IR 層 -10-100 微米，較佳為 25-30 微米
- MR 層 -10-100 微米，較佳為 10-15、15-20 或 20-25 微米。

可藉由慣用技術將根據本發明之 IR 或 MR 珠或粒子/顆粒填充至藥物膠囊。較佳地，使用明膠或羥丙基甲基纖維素用於藥學調和物目的。

或者，可藉由慣用技術將該等獲得之立即釋出珠或粒子/顆粒形成藥學錠劑調和物。

本發明之固體分散液、固體分子分散液、塗覆有分散液的 IR/MR 珠或粒子/顆粒及藥學調和物可用作藥劑。特別是，彼等可用於治療失禁，較佳為尿失禁。最佳地，彼等可用於治療急迫性尿失禁 (urge urinary incontinence) 或混合尿失禁。

本發明亦提出一種固體分子分散液，其係藉由 (a) 獲致 3:97 至 12:88 重量%比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽與烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物的溶液，及 (b) 藉由乾燥形成該分散液而獲得。

下列實施例闡明本發明。

【實施方式】

實施例 1

製備非索羅定反丁烯二酸氫鹽與 HPMC (羥丙基甲基纖維素) 之溶液

組分	數量/單位; (g/kg)
非索羅定反丁烯二酸氫鹽	30.069*
羥丙基甲基纖維素(Methocel E5 LV)	270.630*
用於沖灌之滅菌水 (製程中將被去除且不出現在最終產物中)	3995.000*

(*數量係以無過量 (overage) 之乾燥最終產物計) 可結合該塗覆材料數量的 10%過量以使得因管容積、容器之塗層等而產生之製程中損失)

- 設置置頂式（overhead）攪拌器及葉輪。
- 秤出 90% 水置入適當大小之容器中。
- 設定攪動器速度以產生適當漩渦及將羥丙基甲基纖維素逐漸添加至該水中並混合至少 4 小時，較佳為隔夜，確使該溶液不起泡。覆蓋以防止攪拌時蒸發（確使攪拌後無團塊）。
- 設置置頂式攪拌器及葉輪。秤出剩餘 10% 水置入適當大小容器中並在攪動下添加非索羅定反丁烯二酸氫鹽。混合 10 分鐘或直到該非索羅定反丁烯二酸氫鹽完全溶解。覆蓋以防止攪拌時蒸發。
- 在攪動下將該非索羅定反丁烯二酸氫鹽溶液加入該羥丙基甲基纖維素溶液。
- 混合最少 10 分鐘或直到所有團塊溶解為止。
- 測定因蒸發所造成的液體損失量。以水替代損失的液體，沖洗該含非索羅定反丁烯二酸氫鹽溶液之容器。
- 確使所製備之溶液始終避光。

實施例 2

使用 Glatt GPCG 1.1 塗覆器製備在微晶形纖維素珠上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽與 HPMC（羥丙基甲基纖維素）的固體分子分散液（非索羅定反丁烯二酸氫鹽立即釋出（IR）珠）

- 將呈 6" 沃斯特構造之 Glatt GPCG 1.1 加熱至產物溫度為 $\sim 56^{\circ}\text{C}$ 。

- 將該微晶形纖維素球體 ($500 - 710 \mu\text{m}$) (Celphere CP-507) (699.301 g/kg 數量係以無過量之乾燥最終產物計。可結合該數量的 10% 過量以容許因管容積、容器之塗層等而產生之製程中損失) 快速裝填至該 Glatt GPCG 1.1 塗覆器之流體化室。

- 一旦該等珠完全流體化，則於 1 分鐘內開始噴淋。

- 用於 Glatt GPCG 1.1 之實例目標塗覆條件：

氣流： $80 \text{ m}^3/\text{hr}$ (設定)

入口空氣溫度： 80°C (設定)

霧化壓力： 2.0 巴 (設定)

最大噴淋速率： 12 g/min

噴嘴直徑： 1.2 mm

沃斯特間隙： 20 mm

過濾器：濾袋 ($20 \mu\text{m}$ 篩目)

過濾器搖動：每 5 分鐘 15 秒

管：矽， $0.125" \text{ ID} \times 0.062" \text{ 壁}$

泵：Watson Marlow 505Du 蠕動泵

- 以 $\sim 7 \text{ g/min}$ (3.9 rpm) 開始噴淋，10 分鐘後將該噴淋速率提高至 $\sim 10 \text{ g/min}$ (5.6 rpm)。又 10 分鐘後，將噴淋速率緩升至 $\sim 12 \text{ g/min}$ (6.9 rpm)。

- 於塗覆期間之產物溫度 (在 / 接近穩定狀態之最大噴淋速率) 應為大約 50°C 。

- 持續噴淋直到所有理論量之塗覆溶液已噴淋至該等珠上。
- 覆蓋該溶液以防止於塗覆時蒸發。
- 塗覆之後，乾燥該等珠以使得在關閉流體化空氣及熱之前該產物溫度升高 2°C。
- 該等珠應經 850 μm 之篩網過篩以篩出黏聚物。

實施例 3

使用 Glatt GPCG 3.1 塗覆器製備在微晶形纖維素珠上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽與 HPMC (羥丙基甲基纖維素) 的固體分子分散液 (非索羅定反丁烯二酸氫鹽立即釋出 (IR) 珠)

- 將呈 6" 沃斯特構造之 Glatt GPCG 3.1 加熱至產物溫度為 $\sim 56^{\circ}\text{C}$ 。
- 將該微晶形纖維素球體 (500 - 710 μm) (Celphere CP-507) (699.301 g/kg 數量係以無過量之乾燥最終產物計。可結合該數量的 10% 過量以容許因管容積、容器之塗層等而產生之製程中損失) 快速裝填至該 Glatt GPCG 3.1 塗覆器之流體化室。
- 用於 Glatt GPCG 3.1 之實例目標塗覆條件：

氣流：50 CFM

入口空氣溫度：75°C (設定)

霧化壓力：2.0 巴 (設定)

最大噴淋速率： ~ 13.5 g/min

入口空氣露點：15°C

噴嘴直徑：1.2 mm

沃斯特間隙/隔板高度：30 mm

過濾器：濾袋（20 μm 篩目）

過濾器搖動：每 5 分鐘 15 秒

管：矽，0.125" ID × 0.062" 壁

泵：蠕動泵

- 以 ~8 g/min 開始噴淋，10 分鐘後將該噴淋速率提高至 ~10 g/min。又 10 分鐘後，將噴淋速率緩升至 ~12 g/min。
- 1 小時後，若該製程呈現低黏聚水準的安定狀態，可將噴淋速率提高至 ~13.5 g/min。
- 於塗覆期間之產物溫度（在 / 接近穩定狀態之最大噴淋速率）應為大約 50°C。
- 持續噴淋直到所有理論量之塗覆溶液已噴淋至該等珠上。
- 覆蓋該溶液以防止於塗覆時蒸發。
- 塗覆之後，乾燥該等珠以使得在關閉流體化空氣及熱之前該產物溫度升高 2°C。
- 該等珠應經 850 μm（20 目）之篩網過篩以篩出黏聚物。

實施例 4

製備 10%（最終珠之 w/w）經改良釋出（MR）非索羅

定反丁烯二酸氫鹽珠

組分	數量/單位：(g/kg) (數量係以乾燥最終產物計且不包括過量)
非索羅定反丁烯二酸氫鹽立即釋出(IR)珠 (實施例2及實施例3)	900.000
乙基纖維素(Ethocel Standard 10 Premium)	80.000
羥丙基纖維素(Klucel EF)	20.000
異丙醇 (製程中將被去除且不出現在最終產物中)	1327.474
用於沖灌之滅菌水 (製程中將被去除且不出現在最終產物中)	181.019
總計	1000.000

(a) 經改良釋出溶液之製備

- 計算具有 10% 過量之 MR 溶液組分 (除了索羅定反丁烯二酸氫鹽立即釋出珠以外的所有組分)。

	整體溶液-理論	整體溶液-10%過量	乙基纖維素溶液	羥丙基纖維素溶液
乙基纖維素	a	A	A	
羥丙基纖維素	b	B		B
異丙醇	c	C	F-A-G	F-B-G
水	d	D	G	G
總計	a+b+c+d=e	E	F	F
總量一半		E/2=F		
半量的水		D/2=G		

- 設置置頂式攪拌器及葉輪。
- 秤出所需量之異丙醇與 50% 水置入適當大小之容器中。

- 設定攪動器速度以產生適當漩渦及將乙基纖維素逐漸添加至該水中並混合至少 4 小時，確使該混合物不起泡。
- 覆蓋以防止攪拌時蒸發（確使攪拌完成之後無團塊）。
- 設置置頂式攪拌器及葉輪。
- 秤出剩餘量之異丙醇與 50% 水置入適當大小之容器中。
- 設定該攪動器速度以產生適當漩渦及將羥丙基纖維素逐漸添加至該水中並混合至少 4 小時。
- 覆蓋以防止攪拌時蒸發。
- 在攪動下將該羥丙基纖維素溶液添加至該乙基纖維素溶液。混合 10 分鐘。
- 測定因蒸發所造成的液體損失量。以異丙醇/水（88:12）溶液替代損失的液體，沖洗該含羥丙基纖維素之容器，且混合 10 分鐘。
- 覆蓋以防止蒸發。

（b）使用 Glatt GPCG 1.1 流體床塗覆器對 IR 珠塗覆經改良釋出塗層

- 將呈 6" 沃斯特構造之 Glatt GPCG 1.1 加熱至產物溫度為 $\sim 40^{\circ}\text{C}$ 。
- 將該非索羅定反丁烯二酸氫鹽立即釋出珠快速裝填至 Glatt GPCG 1.1 流體床塗覆器之流體化室。

- 將該等球體預熱至 $\sim 46^{\circ}\text{C}$ 。
- 在下列目標條件以該經改良釋出溶液塗覆該等球體
(步驟 (a)) :

氣流 : $80 \text{ m}^3/\text{hr}$ (設定)

入口空氣溫度 : 50°C (設定)

霧化壓力 : 2.0 巴 (設定)

最大噴淋速率 : $13.5 \text{ g}/\text{min}$

噴嘴直徑 : 1.2 mm

沃斯特間隙 : 20 mm

過濾器 : 濾清器 (0.4 mm 篩目)

過濾器搖動 : 每 5 分鐘 15 秒

管 : 矽 , 0.125" ID x 0.062" 壁

泵 : Watson Marlow 505Du 蠕動泵

- 以 $\sim 9.5 \text{ g}/\text{min}$ (大約 6 rpm) 開始噴淋 , 5 分鐘後將該噴淋速率提高至 $\sim 11.5 \text{ g}/\text{min}$ (大約 7 rpm) 。又 5 分鐘後 , 將噴淋速率緩升至 $\sim 13.5 \text{ g}/\text{min}$ (大約 8 rpm) 。
- 若必要 , 調整該泵浦速率以獲致所希望的噴淋速率。
- 於塗覆期間之產物溫度 (在 / 接近穩定狀態之最大噴淋速率) 應為大約 39°C 。
- 持續噴淋直到所有理論量之經改良釋出溶液已噴淋至該等珠上。
- 覆蓋該溶液以防止於噴淋期間蒸發。

- 塗覆之後，乾燥該等珠以使得在關閉流體化空氣及熱之前該產物溫度升高 2°C。
- 該等珠應經 1000 μm 之篩網（或 US 標準 18 目）過篩以篩出黏聚物。

(c) 使用 Glatt GPCG 3.1 流體床塗覆器對 IR 珠塗覆經改良釋出塗層

- 將呈 6" 沃斯特構造之 Glatt GPCG 3.1 加熱至產物溫度為 $\sim 40^\circ\text{C}$ 。
- 將該非索羅定反丁烯二酸氫鹽立即釋出珠快速裝填至 Glatt GPCG 3.1 流體床塗覆器之流體化室。
- 在下列目標條件以該經改良釋出溶液塗覆該等球體（步驟 (a)）：

氣流：50 CFM

入口空氣溫度：50°C（設定）

霧化壓力：2.0 巴（設定）

最大噴淋速率：16 g/min

入口空氣露點：15°C

噴嘴直徑：1.2 mm

沃斯特間隙/隔板高度：30 mm

過濾器：濾清器（0.4 mm 篩目）

過濾器搖動：每 5 分鐘 15 秒

管：矽，0.125" ID \times 0.062" 壁

泵：蠕動泵

- 以 ~11.0 g/min 開始噴淋，5 分鐘後將該噴淋速率提高至 ~14.0 g/min。又 5 分鐘後，將噴淋速率緩升至 ~16.0 g/min。
- 於塗覆期間之產物溫度（在 / 接近穩定狀態之最大噴淋速率）應為大約 39°C。
- 持續噴淋直到所有理論量之塗覆溶液已噴淋至該等珠上。
- 覆蓋該溶液以防止於噴淋期間蒸發。
- 塗覆之後，乾燥該等珠以使得在關閉流體化空氣及熱之前該產物溫度升高 2°C。
- 該等珠應經 1000 μm 之篩網（或 US 標準 18 目）過篩以篩出黏聚物。

實施例 5

製備 15%（最終珠之 w/w）經改良釋出（MR）非索羅定反丁烯二酸氫鹽珠

此等係藉由與實施例 4 類似製程使用下列組分所製備

組分	數量/單位：(g/kg) (數量係以乾燥最終產物計且不包括過量)
非索羅定反丁烯二酸氫鹽立即釋出(IR)珠 (實施例 2 及實施例 3)	850.000
乙基纖維素(Ethocel Standard 10 Premium)	120.000
羥丙基纖維素(Klucel EF)	30.000
異丙醇 (製程中將被去除且不出現在最終產物中)	1991.211
用於沖灌之滅菌水 (製程中將被去除且不出現在最終產物中)	271.529
總計	1000.000

實施例 6

製備 20% (最終珠之 w/w) 經改良釋出 (MR) 非索羅定反丁烯二酸氫鹽珠

此等係藉由與實施例 4 類似製程使用下列組分所製備

組分	數量/單位：(g/kg) (數量係以乾燥最終產物計且不包括過量)
非索羅定反丁烯二酸氫鹽立即釋出(IR)珠 (實施例 2 及實施例 3)	800.000
乙基纖維素(Ethocel Standard 10 Premium)	160.000
羥丙基纖維素(Klucel EF)	40.000
異丙醇 (製程中將被去除且不出現在最終產物中)	2654.942
用於沖灌之滅菌水 (製程中將被去除且不出現在最終產物中)	362.038
總計	1000.000

實施例 7

製備含有經改良釋出非索羅定反丁烯二酸氫鹽珠之膠囊

- 將珠裝填至適當裝膠囊器（例如 Bosch GKF 400）
- 將適當膠囊裝填至該裝膠囊器（例如明膠膠囊尺寸 3）
- 藉由使用該裝膠囊器之珠填充台將適合量之 MR 珠填充至每一膠囊，並確使該等膠囊適當地閉合將該等珠裝成膠囊
- 視需要使用標準膠囊拋光清潔及拋光該等膠囊

實施例 8

塗覆有非索羅定反丁烯二酸氫鹽及羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV（商標名）的固體分子分散液之 IR 珠的化學安定性研究

製備 90:10、85:15 及 80:20 重量%之羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV（商標名）：非索羅定反丁烯二酸氫鹽的溶液（分別相當於 1:9、1:5.7 及 1:4 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽：羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV（商標名））且依下列方式以大約 3.0、3.6 及 4.2 重量%（以最終 IR 珠計）之效能塗覆於微晶形纖維素（MCC）珠。

溶液製備及塗覆製程條件

所有溶液係藉由與實施例 1 相似方法，以依照專用溶

液製備片之方式來製備。在塗覆之前 4 小時（通常在開始塗覆前一天下午）製備羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV（商標名）與水之溶液，該非索羅定反丁烯二酸氫鹽於水中之溶液係在塗覆當天製備，然後在塗覆前與該羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV（商標名）溶液混合。該塗覆條件彙整於表 1。

表 1：塗覆條件

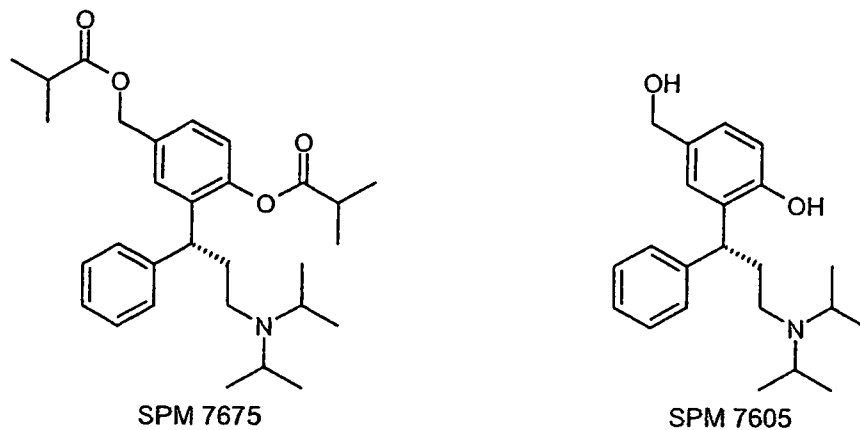
設備參數：	1 kg 起始批料規模
流體化床設備	Glatt GPCG 1.1
產物容器直徑(英吋)	6
噴淋噴嘴	Schlick, 970 系列, 型號 S4
液體嵌入直徑(mm)	1.2
霧化空氣環位置	環以下 1 mm
空氣分布板類型	C
產物過濾器	編織絲濾袋
聚矽氧管內徑	0.125 英吋(3.17 mm)
固定參數：	
噴淋速率加速	在~8g/min 開始且以 10 分鐘間隔緩升
目標穩定狀態噴淋速率(g min ⁻¹)	~13 g/min
霧化空氣壓力(Bar g)	2.0
沃斯特間隙(mm)	20
目標產物溫度(°C)	50±3°C
目標流體化空氣流(m ³ h ⁻¹)	80±10 %

安定性研究

爲了評估非索羅定反丁烯二酸氫鹽 IR 珠（如上述以 90:10、85:15 及 80:20 重量 % 之羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV（商標名）：非索羅定反丁烯二酸氫鹽之

比所製備)的化學安定性，將各批料分成大約 5 g 之小批，轉移至 60cc HDPE (高密度聚乙烯)瓶，然後貯存在 40°C/75% RH (RH=相對濕度)的加速貯存條件下。

在貯存 4、8 及 12 週之後取出樣本，並藉由 HPLC 分析 (使用與表 2 所示者相似條件，但差別在於使用 75 微米注入體積)，焦點放在兩種關鍵降解產物 SPM 7675 及 SPM 7605 (其化學結構顯示如下) 及所觀察到之降解產物的總含量。



結果

顯示在 40°C/75% RH 下貯存之 IR 珠 (90:10、85:15 及 80:20 重量% 羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV (商標名) : 非索羅定反丁烯二酸氫鹽) 中所觀察到之 SPM 7675、SPM 7605 及總降解產物含量的彙總曲線係示於圖 1 (a) - (c)。

爲了比較目的，圖 1 (a) - (c) 亦包括存在貯存於相似加速安定性條件下的非索羅定反丁烯二酸氫鹽市售木糖醇爲底質之錠劑調和物 (木糖醇 1* 及木糖醇 2**) 中的

SPM 7675、SPM 7605 及總降解產物之含量數據。

總而言之，可看出以 90:10 重量%羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV (商標名)：非索羅定反丁烯二酸氫鹽之比所製備的非索羅定反丁烯二酸氫鹽 IR 珠具有與市售木糖醇錠劑調和物相當之化學安定性。

(* 木糖醇錠劑 1-根據歐盟規範包裝在鋁箔盒 (blister) 中之 4 mg 非索羅定市售錠劑之樣本 (詳見 WO2007/141298A1 第 44 頁，表 1，實施例 C)。該包裝材料為層壓之鋁箔，可模製成底部為推穿包裝 (push-through package)。該複合膜由下列材料組成：

- 定向聚醯胺 (oPA)，厚度為約 25 μm
- 鋁，厚度為約 45 μm
- PVC，厚度為約 60 μm

(** 木糖醇錠劑 2-來自各具有填充 3 g 矽膠之乾燥劑儲存罐且每瓶含有 90 個錠劑之包裝的 4 mg 非索羅定市售錠劑之樣本 (詳見 WO2007/141298A1 第 44 頁，表 1，實施例 C)。

實施例 9

塗覆有 1:9 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽：羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV (商標名) 的固體分子分散液之 IR 珠及其用於塗覆有持續釋出 (SR，即 MR) 之珠調和物的化學安定性及溶解研究

製程說明 - 立即釋出 (IR) 珠

藉由與實施例 2 所述相似製程製備該等立即釋出珠。

製程說明 - 10% 及 20% 持續釋出 (SR) 珠

分別藉由與實施例 4 及 6 所述相似製程，使用 Glatt GPCG 1.1 流體床塗覆器製備該等立即釋出珠。

非索羅定反丁烯二酸氫鹽立即釋出 (IR) 與持續釋出 (SR) 珠之安定性研究

安定性研究係在非索羅定反丁烯二酸氫鹽 IR 珠及非索羅定反丁烯二酸氫鹽 SR 珠 (最終珠的 10% 及 20% w/w) 二者上進行。

將非索羅定反丁烯二酸氫鹽 IR 及 SR 珠 (10% 及 20% SR 塗層) 包裝在纖維板桶內的襯裡之間具有乾燥劑之密封雙層聚乙烯袋並貯存在 5°C、25°C/60% 相對濕度 (RH) 及 30°C/75% RH 之下。

視覺外觀、化學安定性 (由 HPLC 測量降解產物) 及溶解係在最初、於 5°C 貯存 3 個月及 6 個月之後以及在 25°C/60% RH 及 30°C/75% RH 貯存 6 週及 3 個月之後測試。

分析方法

(a) 藉由 HPLC 測量降解產物

非索羅定反丁烯二酸氫鹽 IR 及 SR 珠之降解產物的測

定方法係使用如表 2 所示之條件的逆相 HPLC 法。藉由比較雜質標記物與樣本的滯留時間完成識別。已鑑定及未鑑定之降解產物的定量係藉由比較測試樣本與外部標準溶液之尖峰面積回應所獲致。總降解產物係藉由 HPLC 測得之所有指定及未指定降解產物（製程相關雜質除外）的總和，呈現高於所報告的 0.05% 界限值。

表 2：層析條件

流動相 A(MPA)	0.1%三氟乙酸(含水)						
流動相 B(MPB)	0.1%三氟乙酸(遠 UV 乙腈)						
偵測器	於 220 nm 之 UV 吸光率						
注入體積	參考混合	75 μ L					
	LOQ	20 μ L					
	測試	20 μ L					
管柱溫度	35°C						
自動取樣器溫度	5°C						
流率	1.2 mL/min						
運作時間	23 分鐘						
溶析模式	梯度						
	時間(min)	0.0	10.0	10.1	19.0	19.1	23.0
	MPA(%)	75	75	50	50	75	75
	MPB(%)	25	25	50	50	25	25
管柱固定相	Spheribond CN 5 μ m 或 Waters Spherisorb CN 5 μ m 或等效物						

(b) 溶解

使用旋轉漿程序（USP 裝置 2）在 900 mL 之 USP 磷酸鹽緩衝劑溶解介質中測定非索羅定反丁烯二酸氫鹽 IR 及 SR 珠的溶解速率。溶解於該溶解介質中的非索羅定反丁烯二酸氫鹽之量係藉由使用如表 3 所示之條件的逆相

HPLC 法來測定。

表 3：層析條件

流動相 A(MPA)	pH ~6.5 之磷酸鉀緩衝劑+5%遠 UV 乙腈	
流動相 B(MPB)	遠 UV 乙腈	
偵測器	於 220 nm 之 UV 吸光率	
注入體積	75 μ L	
管柱溫度	30°C	
流率	2.0 mL/min	
運作時間	2 分鐘	
溶析模式	等強度(Isocratic)	
	MPA(%)	75
	MPB(%)	25
管柱固定相	Water XBridge C18 5 μ m 或等效物	

結果

非索羅定反丁烯二酸氫鹽 IR 珠之安定性數據係呈現在表 4 至 6，非索羅定反丁烯二酸氫鹽 SR 珠（10% SR 塗層）之安定性數據係呈現在表 7 至 9，及非索羅定反丁烯二酸氫鹽 SR 珠（20%SR 塗層）之安定性數據係呈現在表 10 至 12。

塗覆有 1:9 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽：羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV（商標名）之固體分子分散液的立即釋出（IR）珠顯示在 5°C 下貯存 6 個月之後降解產物含量無顯著增加，及在 25°C/60% RH 及 30°C/75% RH 下貯存 3 個月之後只有小幅且可接受之增加。

類似地，該等持續釋出（SR）珠（10%及 20% SR 塗層量二者）顯示在 5°C 下貯存 6 個月之後降解產物含量無

顯著增加，及在 25°C/60% RH 及 30°C/75% RH 下貯存 3 個月之後只有小幅且可接受之增加。

IR 及 SR 珠二者的溶解曲線在所有貯存條件均符合要求。

表 4：在 5°C 下貯存之非索羅定反丁烯二酸氫鹽 IR 珠的安定性

時間點		最初	3 個月	6 個月
測試	接受度標準	結果		
外觀	灰白自由流動珠。無可見外來物質或污染的證據。	符合測試	符合測試	符合測試
降解產物				
	SPM 7605	0.10%	0.13%	0.16%
	SPM 7675	0.19%	0.15%	0.16%
	總計	1.4% ^a	0.69%	0.69%
溶解	報告結果時間點(分鐘)			
	15	NT	107	106
	30	80	111	109
	45	NT	111	112
	60	82	111	111

表 5：在 25°C/60% RH 下貯存之非索羅定反丁烯二酸氫鹽

IR 珠的安定性

時間點		最初	6 週	3 個月
測試	接受度標準	結果		
外觀	灰白自由流動珠。無可見外來物質或污染的證據。	符合測試	符合測試	符合測試
降解產物				
	SPM 7605	0.10%	0.24%	0.32%
	SPM 7675	0.19%	0.08%	0.21%
	總計	1.4% ^a	0.71%	0.90%
溶解	報告結果時間點(分鐘)			
	15	NT	105	91
	30	80	106	94
	45	NT	108	98
	60	82	108	99

表 6：在 30°C/75% RH 下貯存之非索羅定反丁烯二酸氫鹽

IR 珠的安定性

時間點		最初	6 週	3 個月
測試	接受度標準	結果		
外觀	灰白自由流動珠。無可見外來物質或污染的證據。	符合測試	符合測試	符合測試
降解產物				
	SPM 7605	0.10%	0.48%	0.89%
	SPM 7675	0.19%	0.12%	0.29%
	總計	1.4% ^a	1.1%	1.6%
溶解	報告結果時間點(分鐘)			
	15	NT	103	98
	30	80	106	101
	45	NT	109	101
	60	82	109	102

表 7：貯存於 5°C 之非索羅定反丁烯二酸氫鹽 SR 珠（10% SR 塗層）的安定性

時間點		最初	3 個月	6 個月
測試	接受度標準	結果		
外觀	灰白自由流動珠。無可見外來物質或污染的證據。	符合測試	符合測試	符合測試
降解產物				
	SPM 7605	0.11%	0.13%	0.16%
	SPM 7675	0.21%	0.14%	0.16%
	總計	1.2% ^a	0.60%	0.69%
溶解	報告結果時間點（分鐘）			
	1	14	15	13
	2	39	40	37
	4	84	82	77
	16	108	105	102

表 8：貯存於 25°C/60% RH 之非索羅定反丁烯二酸氫鹽 SR 珠（10% SR 塗層）的安定性

時間點		最初	6 週	3 個月
測試	接受度標準	結果		
外觀	灰白自由流動珠。無可見外來物質或污染的證據。	符合測試	符合測試	符合測試
降解產物				
	SPM 7605	0.11%	0.25%	0.34%
	SPM 7675	0.21%	0.12%	0.21%
	總計	1.2% ^a	0.56%	0.93%
溶解	報告結果時間點(小時)			
	1	14	16	11
	2	39	42	35
	4	84	84	79
	16	108	NT	107

表 9：貯存於 30°C/75% RH 之非索羅定反丁烯二酸氫鹽 SR 珠（10% SR 塗層）的安定性

時間點		最初	6 週	3 個月
測試	接受度標準	結果		
外觀	灰白自由流動珠。無可見外來物質或污染的證據。	符合測試	符合測試	符合測試
降解產物				
	SPM 7605	0.11%	0.50%	0.96%
	SPM 7675	0.21%	0.16%	0.30%
	總計	1.2% ^a	0.90%	1.7%
溶解				
	報告結果時間點(小時)			
	1	14	15	14
	2	39	35	35
	4	84	75	70
	16	108	NT	92

表 10：貯存於 5°C 之非索羅定反丁烯二酸氫鹽 SR 珠（20% SR 塗層）的安定性

時間點		最初	3 個月	6 個月
測試	接受度標準	結果		
外觀	灰白自由流動珠。無可見外來物質或污染的證據。	符合測試	符合測試	符合測試
降解產物				
	SPM 7605	0.11%	0.14%	0.19%
	SPM 7675	0.23%	0.15%	0.16%
	總計	1.1%	0.64%	0.72%
溶解				
	報告結果時間點(小時)			
	1	0	3	4
	2	0	9	11
	4	28	28	31
	16	93	83	93

表 11：貯存於 25°C/60% RH 之非索羅定反丁烯二酸氫鹽
SR 珠（20% SR 塗層）的安定性

時間點		最初	6 週	3 個月
測試	接受度標準	結果		
外觀	灰白自由流動珠。無可見外來物質或污染的證據。	符合測試	符合測試	符合測試
降解產物				
	SPM 7605	0.11%	0.29%	0.35%
	SPM 7675	0.23%	0.12%	0.21%
	總計	1.1%	0.89%	0.95%
溶解	報告結果時間點(小時)			
	1	0	7	2
	2	0	13	9
	4	28	32	28
	16	93	NT	106



表 12：貯存於 30°C/75% RH 之非索羅定反丁烯二酸氫鹽 SR 珠（20% SR 塗層）的安定性

時間點		最初	6 週	3 個月
測試	接受度標準	結果		
外觀	灰白自由流動珠。無可見外來物質或污染的證據。	符合測試	符合測試	符合測試
降解產物				
	SPM 7605	0.11%	0.50%	0.94%
	SPM 7675	0.23%	0.16%	0.30%
	總計	1.1%	0.93%	1.7%
溶解				
	報告結果時間點(小時)			
	1	0	7	3
	2	0	NT	9
	4	28	29	26
	16	93	NT	95
NT=未測試				
a)已發現用於樣本稀釋溶劑中之異丙醇(IPA)增加未鑑定雜質的含量。從 3M 時間點起以甲醇替代 IPA 作為稀釋溶劑。				

實施例 10

使用 Glatt GPCG 1.1 塗覆器製備含有在乳糖粒子上之 1:19 或 1:9 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽：HPMC（羥丙基甲基纖維素）的固體分子分散液之錠劑

a) 製備非索羅定反丁烯二酸氫鹽與 HPMC（羥丙基甲基纖維素）之溶液

	1:9 調和物	1:19 調和物
組分*	每錠劑之量(mg)	每錠劑之量(mg)
非索羅定反丁烯二酸氫鹽	8.0	8.0
乳糖(Pharmatose 110M)	65.853	65.853
羥丙基甲基纖維素 (Methocel E5)	72.0	152.0
異丙醇	1.064	2.128
水	0.456	0.912

(*數量係以無過量之乾燥最終產物計) 可結合該塗覆材料數量的 10% 過量以容許因管容積、容器之塗層等而產生之製程中損失)

- 計算以該塗覆器中 300 g 乳糖之起始裝填量計的使用材料量。
- 設置置頂式攪拌器及葉輪。
- 秤出 50% 水置入適當大小之容器中。
- 將非索羅定反丁烯二酸氫鹽溶解於水中
- 混合其餘的水與異丙醇 (IPA)
- 設定攪動器速度以產生漩渦及將 HPMC 逐漸添加至該 IPA/ 水中並混合適當時間，確使該溶液不起泡。覆蓋以防止攪拌時蒸發 (確使攪拌後無團塊) 。
- 在攪動下將剩餘水 / API 溶液添加至該 HPMC 溶液

b) 使用 Glatt GPCG 1.1 塗覆器製備非索羅定反丁烯二酸氫鹽與羥丙基甲基纖維素的固體分子分散液

- 將呈 6" 沃斯特構造之 Glatt GPCG 1.1 加熱至產物

溫度為 $\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

- 將該乳糖粉末 (300 g) 裝入該塗覆器
- 一旦該粉末完全流體化，則於 1 分鐘內開始噴淋。
- 於塗覆期間之產物溫度 (在 / 接近穩定狀態之最大噴淋速率) 應為大約 30°C 。
- 持續噴淋直到所有理論量之塗覆溶液已噴淋至該粉末上。
- 覆蓋該溶液以防止於塗覆時蒸發。
- 塗覆之後，乾燥該粉末以使得在關閉流體化空氣及熱之前該產物溫度升高 2°C 。

c) 製備含有得自步驟 (b) 之顆粒的錠劑

	1:9 調和物	1:19 調和物
組分*	每錠劑之量(mg)	每錠劑之量(mg)
非索羅定顆粒	145.853	225.853
羥丙基甲基纖維素 (Methocel K100M)	78.137	120.995
二十二酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	6.512	10.084
滑石	5.535	8.571
總計	236.0	365.5

- 在適用摻合機中摻合非索羅定顆粒及羥丙基甲基纖維素。
- 將 Compritol 與滑石添加至該摻合機中並摻合之。
- 使用適用之壓錠機與適當大小之工具壓製錠劑。

實施例 11

測定在乳糖粒子上具有 HPMC 與其他聚合黏合劑之非索羅定反丁烯二酸氫鹽樣本的對照化學安定性

a) 樣本製備

如實施例 10 步驟 (a) 及 (b) 製備 1:19 及 1:9 HPMC 之樣本。

藉由與實施例 10 步驟 (a) 及 (b) 所述之類似方法，使用指定非 HPMC 聚合黏合劑來製備非 HPMC 樣本。所有非 HPMC 樣本含有 1:9 重量%之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：聚合黏合劑。

b) 安定性數據

用於測定在乳糖上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽與 HPMC/其他聚合黏合劑的樣本之降解產物 SPM-7605 及 SPM 7675 (見實施例 8 之化學結構) 的分析方法與實施例 9 所述相似，如表 13 所示之 HPLC 條件有少許修改。

表 13

流動相 A(MPA)	0.1%三氟乙酸(含水)				
流動相 B(MPB)	0.1%三氟乙酸(遠 UV 乙腈)				
偵測器	於 220 nm 之 UV 吸光率				
注入體積	測試	75 μ L			
流率	1.2 mL/min				
運作時間	45 分鐘				
溶析模式	梯度				
	時間(min)	0.0	35.0	35.1	45.0
	MPA(%)	72	72	50	50
	MPB(%)	28	28	50	50
管管柱固定相	Waters Spherisorb CN 5 μ m 或等效物				

12 週化學安定性數據係在該等樣本於使用感應密封 HDPE 瓶及使用 1 g 乾燥劑匣的密封條件下於 40°C/75% RH 下貯存之後產生。所獲得之結果係彙總於表 14。

表 14 :

樣本 ^{1,2} (在乳糖粒子上)中所使用之聚合黏合劑	SPM 7605 %	SPM 7675 %	非索羅定 %
EC 10 cP	12.88	1.27	84.93
Eudragit L	4.87	-	95.02
Eudragit NE 30D	11.37	4.74	80.54
Eudragit RS 30D	11.83	4.74	79.41
Eudragit RS PO	18.50	3.33	73.50
HPMC (1:19)	0.97	0.18	98.36
HPMC (1:9)	1.68	0.40	97.53
Kollicoat SR 30D	9.47	1.09	86.05
Kollidon SR	8.42	0.75	88.02
PVA	1.82	1.03	96.62
PVP	7.11	0.29	90.77
木糖醇(參考) ³	4.37	0.51	92.77

¹ 除註記者之外，所有調和物均為 1:9 重量%之比的非索羅定反丁烯二酸氫鹽：聚合黏合劑

² 見表 15 之所使用聚合黏合劑的具體細節

³ 1:9 重量%之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：木糖醇

表 15 :

聚合黏合劑	簡稱	商標名	供應商
EC 10 cP	乙基纖維素 USP	Ethocel Std 10	Dow
Eudragit L	甲基丙烯酸共聚物，A NF 型	Eudragit L	Evonik
Eudragit NE 30D	聚丙烯酸酯分散液 30%	Eudragit NE 30D	Evonik
Eudragit RS 30D	胺基甲基丙烯酸酯共聚物分散液 B 型	Eudragit RS 30D	Evonik
Eudragit RS PO	胺基甲基丙烯酸酯共聚物分散液 B NF 型	Eudragit RS PO	Evonik
HPMC (1:19)	羥丙基甲基纖維素 USP	Methocel E5	Dow
HPMC (1:9)	羥丙基甲基纖維素 USP	Methocel E5	Dow
Kollocoat SR 30D	聚乙酸乙烯酯分散液 USP	Kollocoat SR 30D	BASF
Kollidon SR	聚乙酸乙烯酯/聚乙烯吡咯啉酮	Kollidon SR	BASF
PVA	聚乙烯醇 USP	Mowiol 4-88	Polysciences
PVP	普維酮 USP	Kollidon 30	BASF
木糖醇	木糖醇 USP	Xylisorb 90	Roquette

c) 結果

從聚合黏合劑之表 14 明顯看出，當樣本如上述貯存在 40°C/75% RH 下 12 週時，所分析之樣本只有非索羅定及 HPMC 樣本（比率為 1:19 或 1:9 重量%）提供藉由觀察關鍵 SPM 7605 及 SPM 7675 降解產物之含量所判定的可接受化學安定性。

實施例 12

含有在乳糖粒子上之 1:19 或 1:9 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽：HPMC（羥丙基甲基纖維素）的固體分子分

散液之錠劑與市售木糖醇為底質之錠劑的比較化學安定性

a) 樣本製備

含有在乳糖上之 1:19 及 1:9 HPMC 分散液的錠劑係如實施例 10 之步驟 (a)、(b) 及 (c) 所述製備。

b) 安定性數據

用於測定在乳糖上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽於 HPMC 分散液中的樣本之降解產物 SPM7605 及 SPM7675 (見實施例 8 之化學結構) 的分析方法與實施例 9 所述相似，如表 16 所示之 HPLC 條件有少許修改。

表 16

流動相 A(MPA)	0.1%三氟乙酸(含水)					
流動相 B(MPB)	0.1%三氟乙酸(遠 UV 乙腈)					
偵測器	於 220 nm 之 UV 吸光率					
注入體積	測試	75 μ L				
管柱溫度	35°C					
自動取樣器溫度	10°C					
流率	1.2 mL/min					
運作時間	45 分鐘					
溶析模式	梯度					
	時間(min)	0.0	39	39.1	41.0	45.0
	MPA(%)	74	74	50	50	74
	MPB(%)	26	26	50	50	26
管管柱固定相	Spheribond CN 5 μ m 或 Waters Spherisorb CN 5 μ m 或等效物					

含有在乳糖上之 1:19 及 1:9 HPMC 分散液的錠劑與木糖醇為底質之錠劑（濃度 8 mg）的比較安定性係藉由將樣本貯存在刻意選擇之具有應力（高溫）之 60°C/30% RH、50°C/50% RH 及 50°C/30% RH 貯存條件下 10 天來評估。結果係彙總於表 17、18 及 19。

表 17：在具有應力條件下貯存之非索羅定反丁烯二酸氫鹽市售木糖醇為底質的 8 mg 錠劑之安定性

條件		最初	60°C/30%RH	50°C/50%RH	50°C/30%RH	
降解產物		結果				
時間點		最初	3 天	5 天	5 天	10 天
	SPM 7605 %	0.33	1.40	1.98	3.37	7.28
	SPM 7675 %	0.17	0.49	0.67	0.74	1.35
	總量%	0.93	2.7	4.2	5.2	12.4
						3.0

表 18：在具有應力條件下貯存之含有在乳糖粒子上的 1:9 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽：HPMC 之錠劑的安定性

條件		最初	60°C/30%RH	50°C/50%RH	50°C/30%RH	
降解產物		結果				
時間點		最初	3 天	5 天	5 天	10 天
	SPM 7605 %	0.22	1.22	1.69	1.45	2.37
	SPM 7675 %	0.10	0.26	0.35	0.29	0.29
	總量%	1.2	2.3	5.1	4.3	4.3
						4.1

表 19：在具有應力條件下貯存之含有在乳糖粒子上的 1:19 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽：HPMC 之錠劑的安定性

條件		最初	60°C/30%RH	50°C/50%RH	50°C/30%RH	
降解產物		結果				
時間點		最初	3 天	5 天	5 天	10 天
	SPM 7605 %	0.16%	0.66	0.92	0.77	1.28
	SPM 7675 %	0.12%	0.15	0.18	0.14	0.19
	總量%	1.4%	2.1	2.1	1.7	2.4

從表 17、18 及 19 清楚看出，在三種所使用的貯存條件下，含有在乳糖粒子上的 1:9 或 1:19 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽：HPMC 之錠劑的 SPM 7605 及 SPM 7675 含量均少於市售木糖醇為底質之錠劑所觀察到的含量。

分析

1. 藉由傅立葉轉換紅外線 (FTIR) 光譜學分析包含在微晶形纖維素珠上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽及 HPMC (羥丙基甲基纖維素) 的固體分子分散液之 IR 及 MR 珠之 IR 層

IR 及 MR 珠樣本製備

(a) IR 珠 (詳見實施例及 2 及 3)

以解剖刀將該等珠對半切開，然後使用解剖刀及鑷子剝離該 IR 層。以蓋玻片將該等剝離之 IR 層向下輕壓在載玻片上，然後將之轉移至減弱全反射 (ATR) 窗以供分析

。使用五或六個半珠之 IR 層以收集一個光譜。

(b) MR 珠 (詳見實施例及 4 及 6)

以解剖刀將該等珠對半切開，然後使用解剖刀及鑷子剝離該 MR 層。然後將 IR 層剝離。以蓋玻片將該等剝離之 IR 層向下輕壓在載玻片上，然後將之轉移至 ATR 窗以供分析。就塗覆 20% MR 之珠 (詳見實施例 6) 而言，使用一或兩個半珠之 IR 層以收集一個光譜。就塗覆 10% MR 之珠 (詳見實施例 4) 而言，使用五個半珠之 IR 層以收集一個光譜。

晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽參考

此係藉由 US6858650B1 第 6 段中所述之方法獲得。

製備非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽參考

晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽 (詳見上文) 係使用 Retsch MM301 碾磨機及 1.5mL Retsch 不鏽鋼碾磨室與球來低溫球磨。各碾磨期間持續 10 分鐘且該碾磨速度係設為 30Hz。該內部具有樣本之碾磨室係在碾磨之前 5 分鐘以及在每一隨後之碾磨期間之間於液態氮中冷卻。該樣本總共碾磨 50 分鐘，然後收集 PXRD 圖案以確認該樣本為非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽。

FTIR

紅外線光譜係使用配備有「DurasamplIR」單反射 ATR 附件（在硒化鋅基板上之金鋼石表面）及 d-TGS KBr 偵測器之 ThermoNicolet Nexus FTIR 獲得。該等光譜係以 2cm^{-1} 解析度及共添加 512 次掃描來收集。使用 Happ-Genzel 變跡法。使用 ATR FTIR 將造成紅外線譜帶的相對強度與使用 KBr 盤或石蠟糊（nujol mull）樣本製備物的透射式 FTIR 光譜中所看到者不同。由於 ATR FTIR 之性質，較低波數下之譜帶比較較高波數下之譜帶更強烈。

FTIR 數據處理

在 ThermoNicolet Omnic 6.1a 軟體中將光譜轉移成吸光率單位

結果

圖 2-5a 顯示下列者所獲得之 FTIR ATR 光譜

- 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- 包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽及羥丙基甲基纖維素之固體分子分散液的 IR 珠之 IR 層（詳見實施例 2 或 3）
- 包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽及羥丙基甲基纖維素之固體分子分散液的 10% MR 珠之 IR 層（詳見實施例 4）
- 包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽及羥丙基甲基纖維素

之固體分子分散液的 20% MR 珠之 IR 層（詳見實施例 6）

該等結果顯示

- 當評估藉由 IR 及 MR 珠之 IR 層所獲得的分析紅外線尖峰頻率位置及強度時，存在與從非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽所見到之尖峰以及晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽所見到之尖峰重疊的尖峰，且存在可用以表示 IR 及 MR 珠之 IR 層、非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽及晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽的特徵之不同頻率位置與強度的尖峰。
- 在從 IR 及 MR 珠之 IR 層的樣本所獲得之光譜中，不存在一些從晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽及非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽之樣本所獲得之光譜中所觀察到的更強特徵尖峰。
- 從 IR 及 MR 珠的 IR 層之樣本所獲得之光譜中的尖峰相較於從晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽及非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽之樣本所獲得之光譜中的尖峰之相對強度存在明顯變化。

不希望受到理論限制，一般認為該等觀察到之尖峰頻率位置及強度的變化顯示 IR 及 MR 珠之 IR 層中的非索羅定反丁烯二酸氫鹽與 HPMC 聚合黏合劑清楚的相互作用。該等效應與 Konno 及 Taylor 所述之效應（J.Pharm.Sci（2006） 95, 12, 2692-2705）相似。一般認為該等效應係

由於存在所分析的 IR 及 MR 珠之 IR 層中之非索羅定反丁烯二酸氫鹽於 HPMC 聚合黏合劑中的固體分子分散液而造成。換言之，一般認為在所分析的 IR 及 MR 珠之 IR 層中無法偵測到該 HPMC 聚合黏合劑中之非索羅定反丁烯二酸氫鹽的非晶形分子簇及晶體二者。

2. 藉由傅立葉轉換紅外線 (FTIR) 光譜學分析包含在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽及 HPMC (羥丙基甲基纖維素) 的 IR 顆粒

IR 顆粒係如實施例 10a 及 10b 中所述製備。

樣本製備

未進行樣本製備。將樣本置於 ATR 晶體上並施加壓力。

FTIR

紅外線光譜係使用配備有「DurasamplIR」單反射 ATR (減弱全反射) 附件 (在硒化鋅基板上之金鋼石表面) 及 d-TGS KBr 偵測器之 ThermoNicolet Nexus FTIR 獲得。使用下列實驗設定來收集晶形及非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽、HPMC (Methocel E5LV) 及乳糖 (商標名 Pharmatose) 之參考光譜：

樣本	掃描數	解析度(cm^{-1})
晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽	128	4
非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽	256	4
HPMC(Methocel E5LV)	128	4
乳糖(Pharmatose 110 目)	64	4

就含有在乳糖粒子上之 1:9 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC 的固體分子分散液之樣本而言，該等光譜係以 4cm^{-1} 解析度及共添加 512 次掃描來收集。

就含有在乳糖粒子上之 1:19 重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC 的固體分子分散液之樣本而言，該等光譜係以 8cm^{-1} 解析度及共添加 512 次掃描來收集。

使用 Happ-Genzel 變跡法。使用 ATR FT-IR 將造成紅外線譜帶的相對強度與使用 KBr 盤或石蠟糊樣本製備物的透射式 FT-IR 光譜中所看到者不同。由於 ATR FT-IR 之性質，較低波數下之譜帶比較較高波數下之譜帶更強烈。

所獲得之 FTIR 光譜係顯示於圖 6、6a、6b、7、7a、8 及 8a。

FTIR 數據處理

在 ThermoNicolet Omnic 6.1a 軟體中將光譜轉移成吸光率單位並儲存為 .spc 檔。然後以 Grams/Al 8.0 開啓該等光譜，其中使用在 1792cm^{-1} 至 1521cm^{-1} 區中之 4 個尖峰進行尖峰擬合，其中使用 Gaussian/Lorentzian 尖峰形狀的混合及 50 次迭代進行該擬合。

存在固體分子分散液而非其於基質中之非晶形或晶形域的物理混合物的證據

當評估含有在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC 的固體分散液之樣本的紅外線尖峰位置時，存在與非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽之尖峰以及晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽之尖峰重疊的尖峰。

然而，不存在一些在所分析之在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC 樣本的光譜中在非晶形及晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽樣本中所看到的更強特徵尖峰，以及相較於非晶形及晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽樣本的相對強度的明顯變化及偏移，可推斷出在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC 樣本中該非索羅定反丁烯二酸氫鹽與 HPMC 基質的清楚相互作用。該相互作用造成特定官能基之紅外線頻率的典型偏移，如 Konno 及 Taylor 之文獻所述（*J.Pharm.Sci*, 95, 12, 2692-2705 (2006)）。因此，可推斷非索羅定反丁烯二酸氫鹽係作為固體分子分散液存在該在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC 樣本中。

3. 藉由傅立葉轉換紅外線（FTIR）光譜學及 PXRD 分析包含在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽及 PVA 或甲基丙烯酸甲酯（Eudragit）的 IR 顆粒

PXRD

毛細管 PXRD 數據係在如實施例 11 所製備的乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽及 PVA 或甲基丙烯酸甲酯 (Eudragit NE 30D 或 Eudragit RS PO) 之樣本上收集。

PXRD 數據係使用裝配有毛細管台、 θ - θ 測角儀、KA-1 (Cu) 一級單光儀及 Braun 位置敏感性偵測器的 Bruker-AXS Ltd D8 Advance 粉末 X 射線繞射儀來收集。將樣本安裝在 1.0 或 1.5mm 之石英毛細管。旋轉該樣本同時使用以 40kV/40mA 操作之 X 射線管以銅 K- α 1 X 射線 (波長 = 1.5406 埃) 照射。該分析係使用以設為在 2 至 55° 之 2θ 範圍內每 0.011° 步 6 秒計數的連續模式運作之測角儀進行。

所收集的圖案顯示出該等樣本中沒有晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽的證據。可預期 PXRD 將能偵測該等樣本中之 API 濃度量 (約 5% w/w%) 的晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽，因此推斷所分析之樣本不含晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽。

FTIR

FTIR ATR 分析係在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽及 PVA 或甲基丙烯酸甲酯 (Eudragit) 的上述樣本上進行，試圖測定非索羅定反丁烯二酸氫鹽是否呈非晶態或作為與所使用之聚合黏合劑的固體分子分散液存在。

有關獲得特徵非索羅定反丁烯二酸氫鹽官能基之重要資訊的光譜區從 1800 跨至 1500 cm^{-1} 。

不幸的是，甲基丙烯酸甲酯（Eudragit）本身在 1724cm^{-1} 附近顯示非常強之尖峰，此使得數個特徵非索羅定反丁烯二酸氫鹽尖峰只留下一個在 1581cm^{-1} 附近的可觀察到之特徵非索羅定反丁烯二酸氫鹽尖峰。不幸的是，單獨使用該尖峰不利於區分在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽及甲基丙烯酸甲酯（Eudragit）的樣本中之非晶態非索羅定反丁烯二酸氫鹽的存在與呈固體分子分散液之非索羅定反丁烯二酸氫鹽的存在。

就乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽及 PVA 的樣本而言，FTIR ATR 分析顯示從 1731 至 1568cm^{-1} 存在佔優勢之 PVA 尖峰，未留下清楚區域以評估非索羅定反丁烯二酸氫鹽的尖峰特徵及區分在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽及 PVA 的樣本中之非晶態非索羅定反丁烯二酸氫鹽的存在與呈固體分子分散液之非索羅定反丁烯二酸氫鹽的存在。

總而言之，雖然已盡最大努力，但無法測定在乳糖粒子上之非索羅定反丁烯二酸氫鹽及 PVA 或甲基丙烯酸甲酯（Eudragit）之樣本是否含有非晶態非索羅定反丁烯二酸氫鹽或呈固體分子分散液之非索羅定反丁烯二酸氫鹽。

【圖式簡單說明】

圖 1 (a) - (c)：非索羅定反丁烯二酸氫鹽 IR 珠（90:10、85:15 及 80:20 重量%羥丙基甲基纖維素 Methocel E5 LV（商標名）：非索羅定反丁烯二酸氫鹽）以及市售

錠劑調和物(木糖醇樣本 1 及 2) 於 40°C / 75% RH 貯存時的 SPM 7675、SPM 7605 及總降解產物含量。

圖 2-5a 顯示下列者所獲得之 FTIR ATR 光譜

- 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- 包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽及羥丙基甲基纖維素之固體分子分散液的 IR 珠之 IR 層 (詳見實施例 2 或 3)
- 包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽及羥丙基甲基纖維素之固體分子分散液的 10% MR 珠之 IR 層 (詳見實施例 4)
- 包含非索羅定反丁烯二酸氫鹽及羥丙基甲基纖維素之固體分子分散液的 20% MR 珠之 IR 層 (詳見實施例 6)

圖 6-8a 顯示實施例 10a 及 10b 製備之 IR 顆粒的 FTIR 光譜。

七、申請專利範圍：

公 告 本

1. 一種固體分子分散液，其包含 3:97 至 12:88 重量% 比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽 (fesoterodine hydrogen fumarate)：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物。

2. 一種固體分散液，其包含 3:97 至 12:88 重量% 比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物，其中該非索羅定反丁烯二酸氫鹽係在該分散液中以非對應其晶形或非晶形式被安定化。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之分散液，其包含約 1:9 重量% 比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之分散液，其由約 1:9 重量% 比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物組成。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之分散液，其包含約 1:19 重量% 比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物。

6. 如申請專利範圍第 5 項之分散液，其由約 1:19 重量% 比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽：烷基羥烷基纖維素醚或

羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物組成。

7.如申請專利範圍第 1 或 2 項之分散液，其由非索羅定反丁烯二酸氫鹽及烷基羥烷基纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物組成。

8.如申請專利範圍第 1 或 2 項之分散液，其中該纖維素醚組分係選自羥丙基甲基纖維素（HPMC）、羥乙基甲基纖維素（HEMC）、羥丁基甲基纖維素（HBMC）、羥乙基纖維素（HEC）、羥丙基纖維素（HPC）或乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素（HPMCAS），或其任二或更多者之混合物。

9.如申請專利範圍第 8 項之分散液，其中該纖維素醚組分為單獨之羥丙基甲基纖維素。

10.如申請專利範圍第 1 或 2 項之分散液，其係用作藥物。

11.如申請專利範圍第 1 或 2 項之分散液，其係用於治療尿失禁。

12.如申請專利範圍第 2 項之分散液，其中該非索羅定反丁烯二酸氫鹽通常顯示圖 3 曲線(c)、圖 3a 曲線(c)-(e)、圖 4 曲線(c)、圖 4a 曲線(c)與(d)、圖 5 曲線(c)、圖 5a 曲線(c)與(d)、圖 7 曲線(c)、圖 7a 曲線(c)-(e)、圖 8 曲線(c)或圖 8a 曲線(c)-(e)所顯示之 FTIR 特徵。

13.一種惰性核心珠或粒子，其係塗覆如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之分散液。

14.如申請專利範圍第 13 項之惰性核心珠或粒子，其中該核心珠或粒子包含微晶形纖維素。

15.如申請專利範圍第 13 項之惰性核心珠或粒子，其中該核心珠或粒子包含乳糖。

16.如申請專利範圍第 14 項之惰性核心珠或粒子，其另外塗覆經改良釋出層。

17.如申請專利範圍第 16 項之惰性核心珠或粒子，其中該經改良釋出層包含乙基纖維素及羥丙基纖維素。

18.如申請專利範圍第 13 至 17 項中任一項之惰性核心珠或粒子，其係用作藥物。

19.如申請專利範圍第 13 至 17 項中任一項之惰性核心珠或粒子，其係用於治療尿失禁。

20.一種藥學調和物，其包含如申請專利範圍第 16 或 17 項之經改良釋出珠。

21.如申請專利範圍第 20 項之調和物，其中該經改良釋出珠係裝成膠囊。

22.一種藥學錠劑調和物，其包含如申請專利範圍第 15 項之惰性核心珠或粒子。

23.如申請專利範圍第 20 至 22 項中任一項之調和物，其係用作藥物。

24.如申請專利範圍第 20 至 22 項中任一項之調和物，其係用於治療尿失禁。

25.一種固體分子分散液，其可藉由 (a) 獲致 3:97 至 12:88 重量 % 比之非索羅定反丁烯二酸氫鹽與烷基羥烷基

纖維素醚或羥烷基纖維素醚或其任一者之酯，或其任二或更多者之混合物的溶液，及（b）藉由乾燥形成該分散液而獲得。

圖1(a)

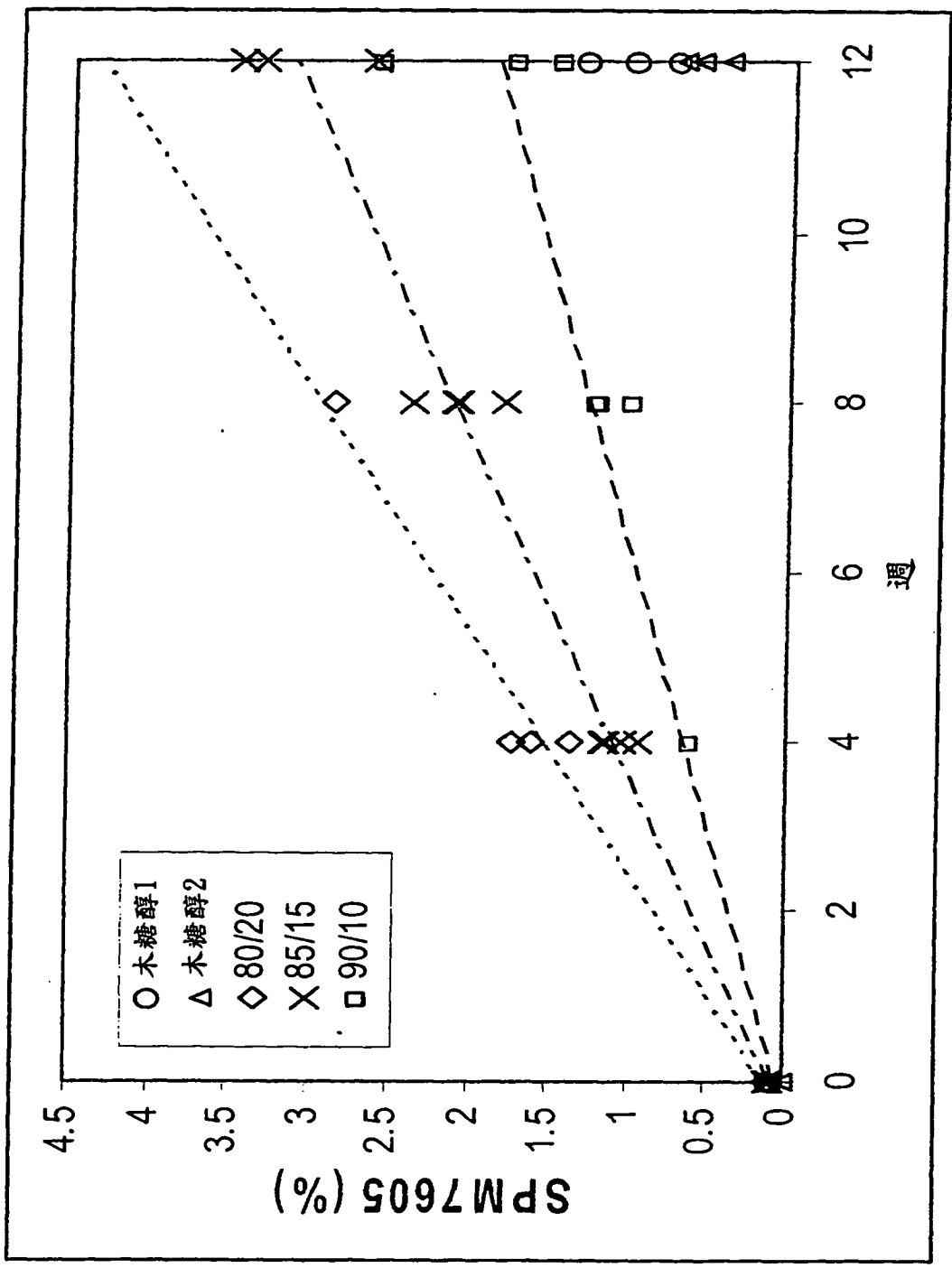


圖1(b)

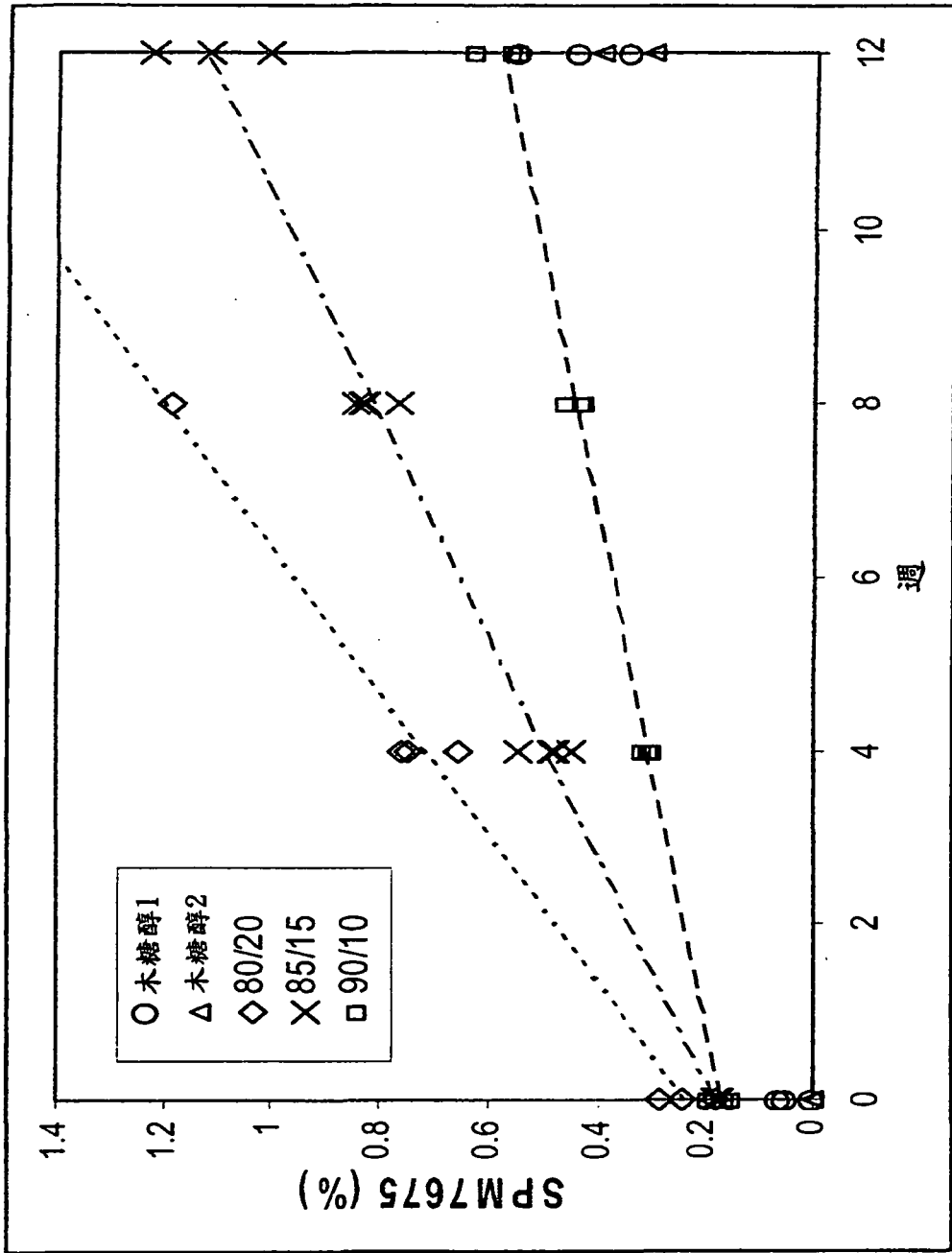


圖1(c)

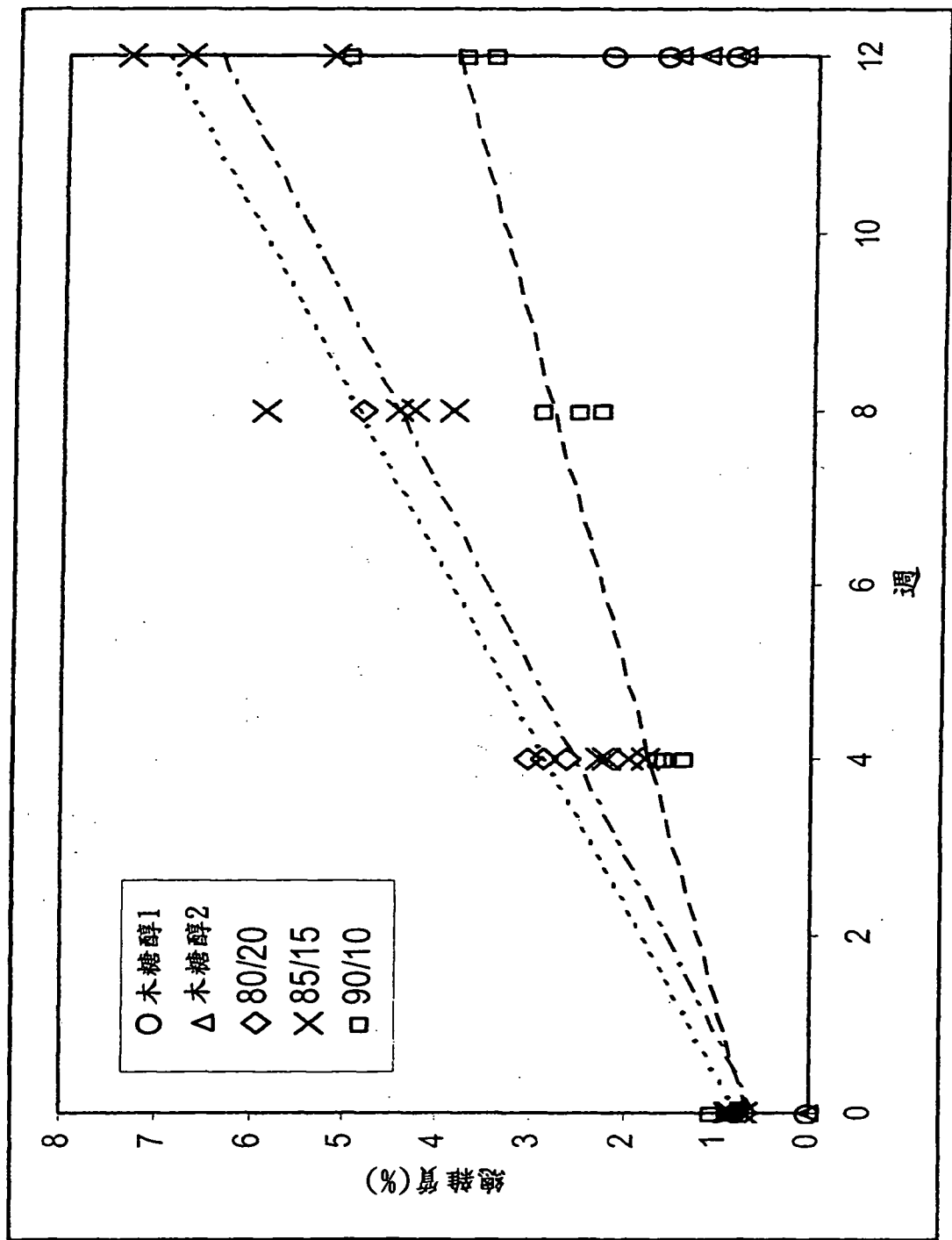
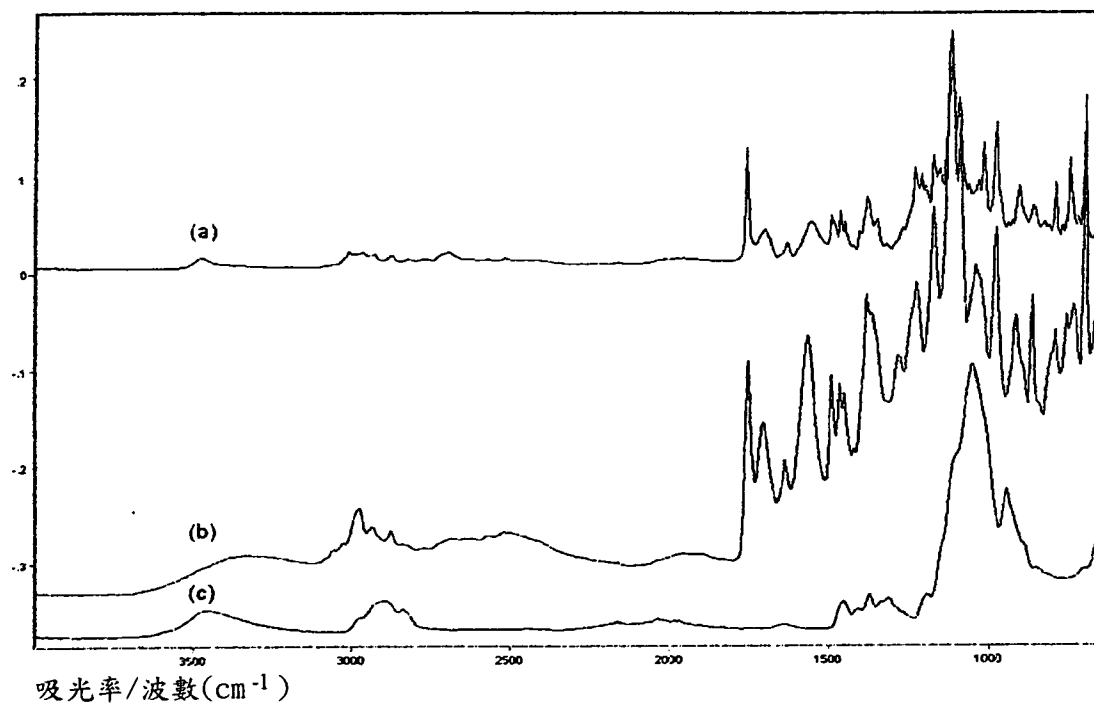


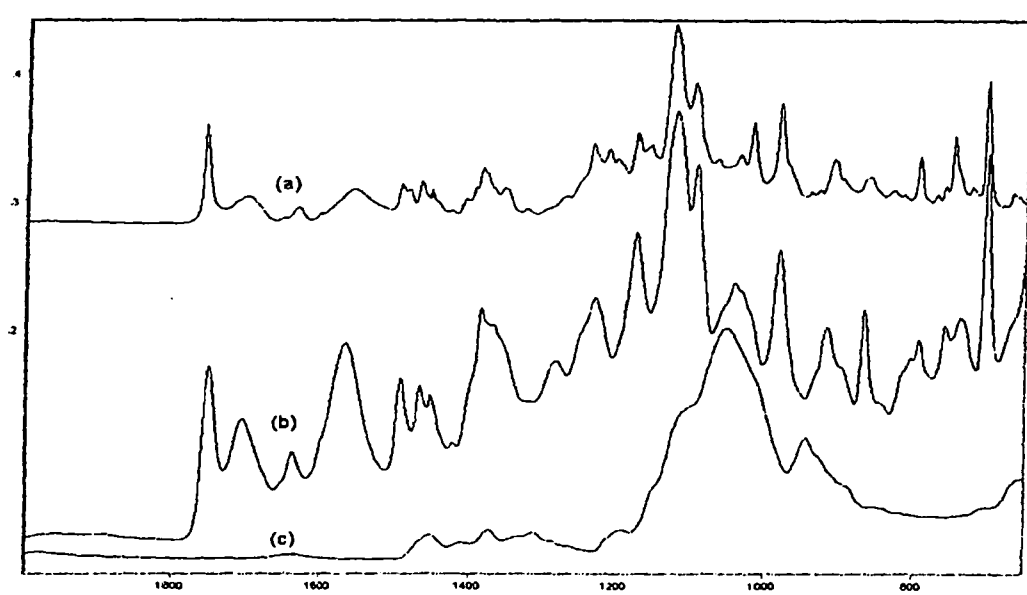
圖2



- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c) HPMC-羥丙基甲基纖維素-Methocel E5LV

圖 2a

圖2之指紋特徵(fingerprint)區



吸光率/波數(cm^{-1})

圖 2b

得自圖2及2(a)之評估區

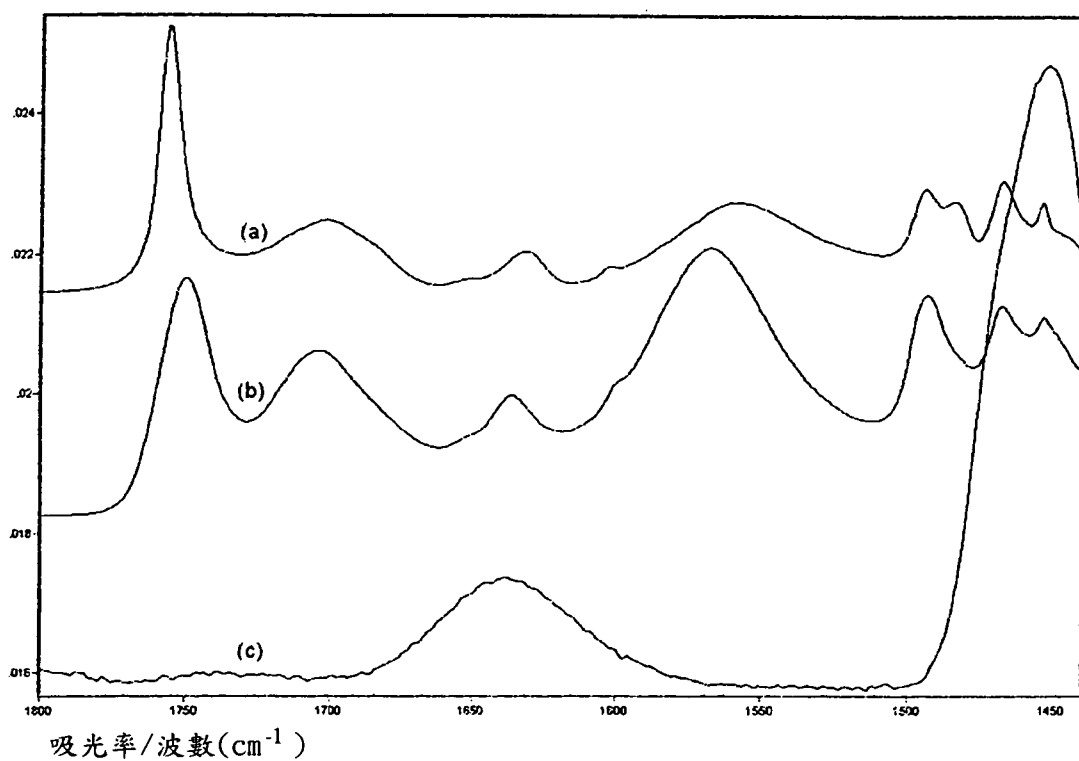
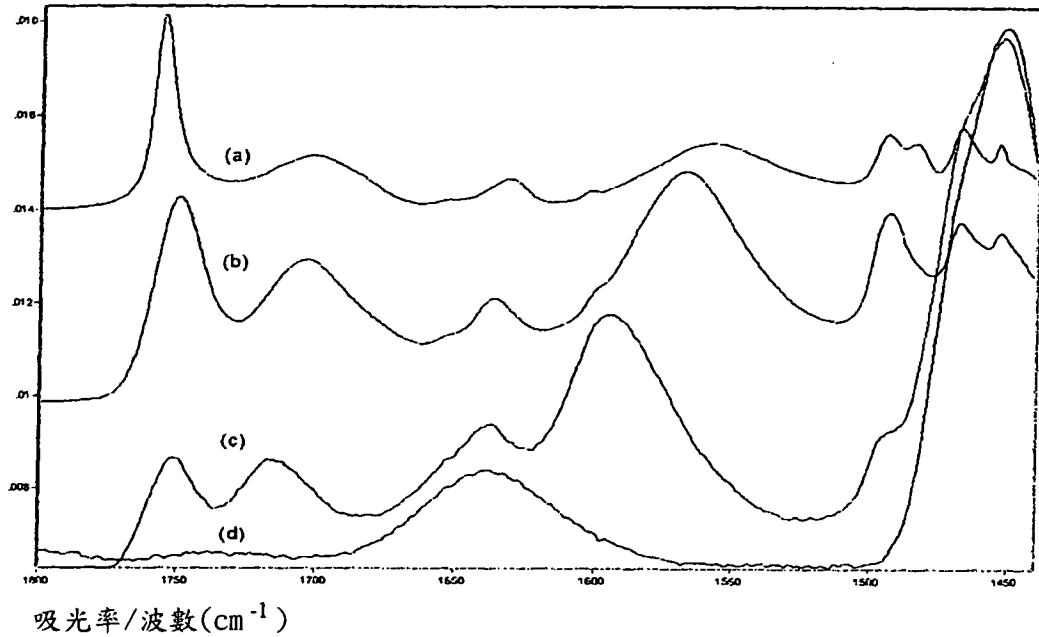
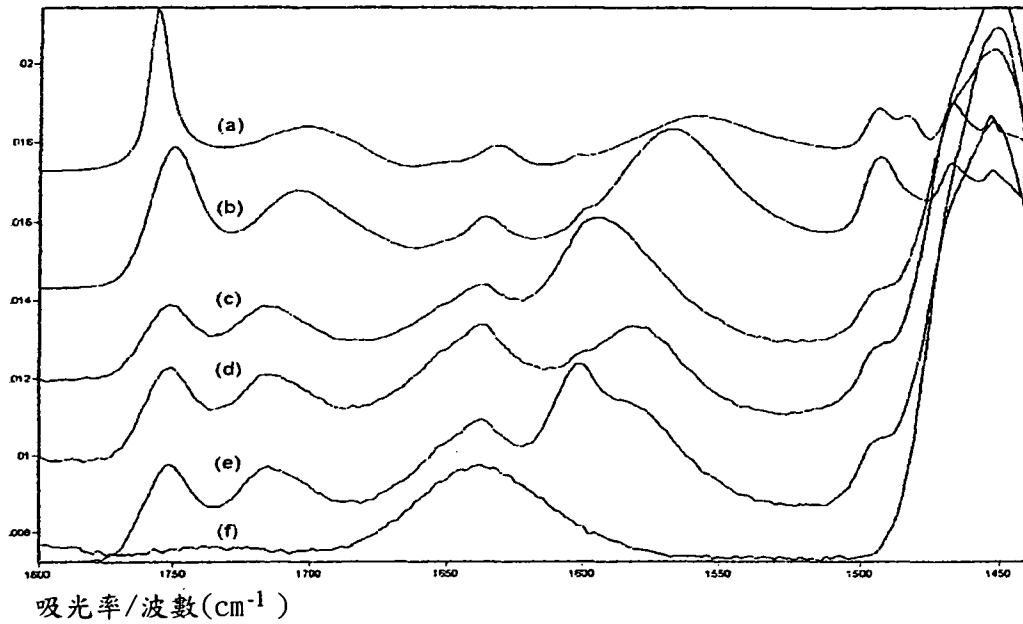


圖3



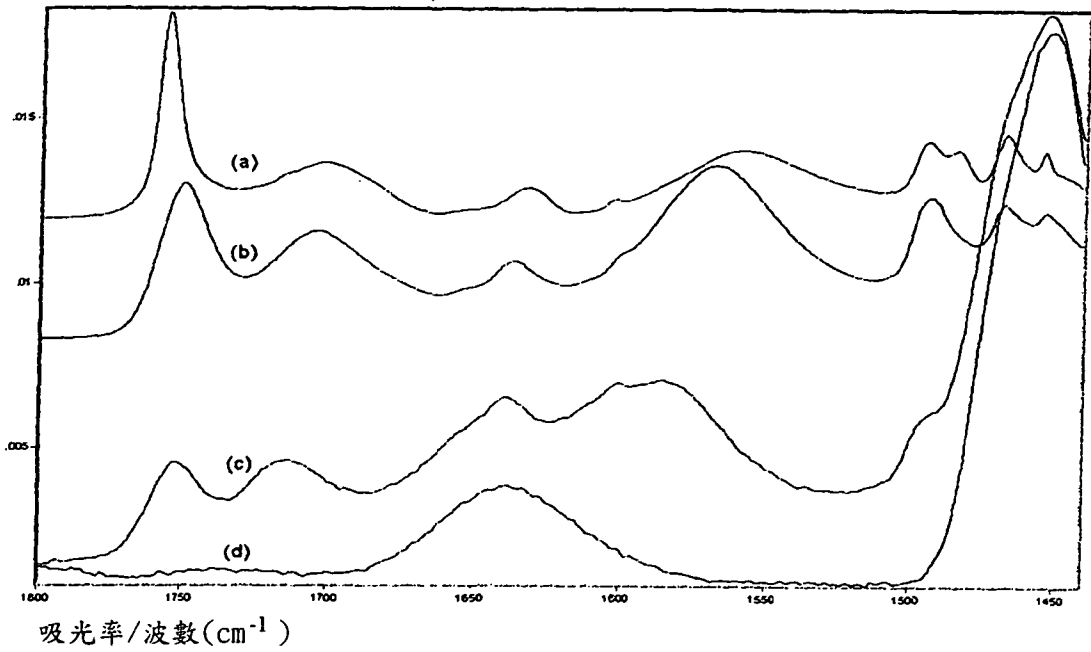
- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c) 得自IR珠之IR層
- (d) HPMC-羥丙基甲基纖維素-Methocel E5LV

圖 3a



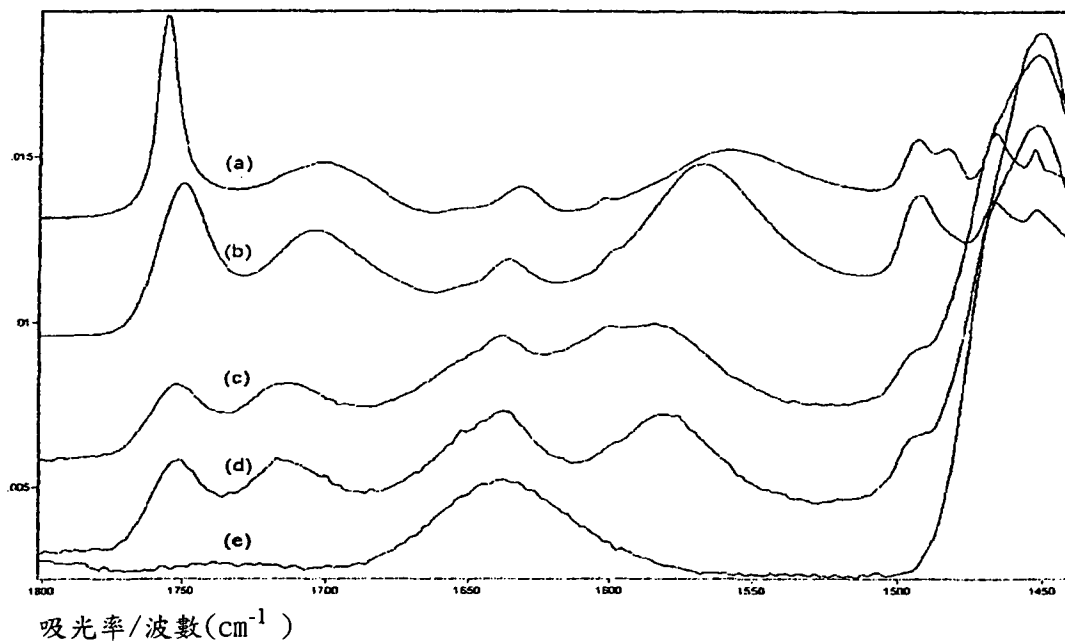
- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c)(d)及(e) 得自IR珠之IR層(三個不同樣本顯示樣本變異性)
- (d) HPMC-羥丙基甲基纖維素-Methocel E5LV

圖4



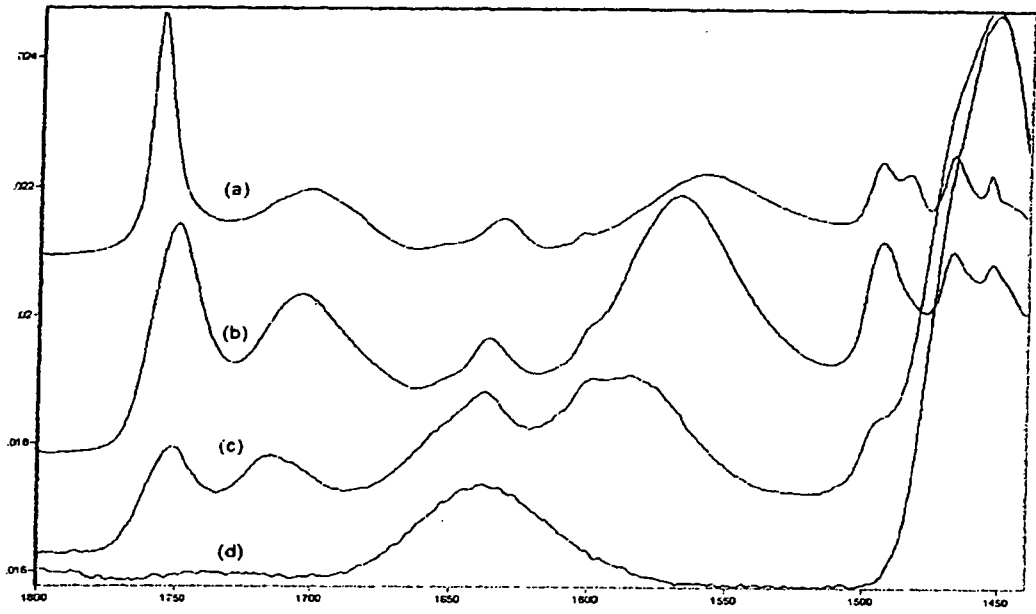
- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c) 得自10%MR珠之IR層
- (d) HPMC-羥丙基甲基纖維素-Methocel E5LV

圖 4a



- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c)(d) 得自10% MR珠之IR層(兩個不同樣本顯示樣本變異性)
- (e) HPMC-羥丙基甲基纖維素-Methocel E5LV

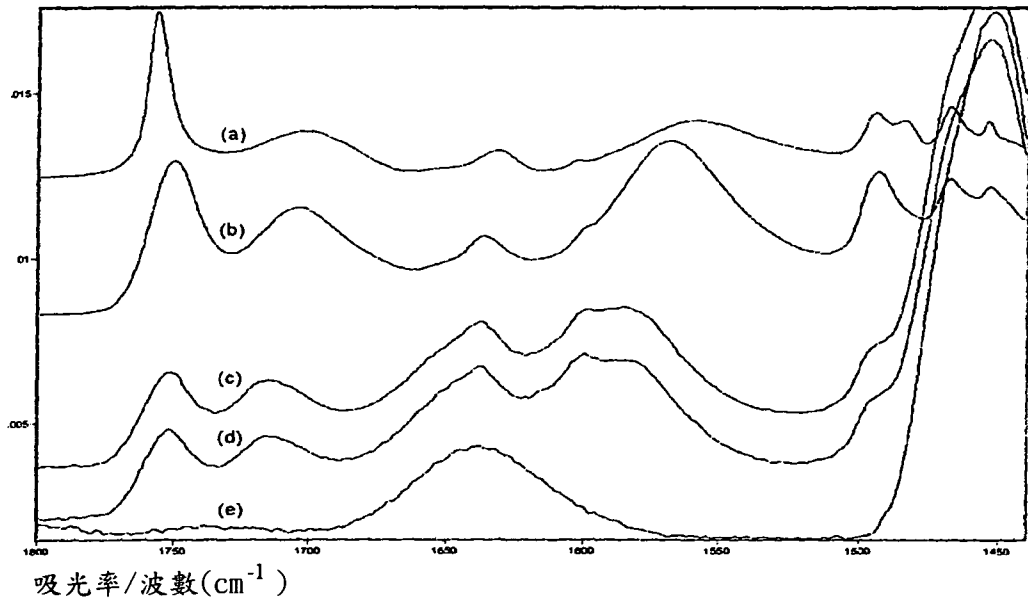
圖5



吸光率/波數(cm^{-1})

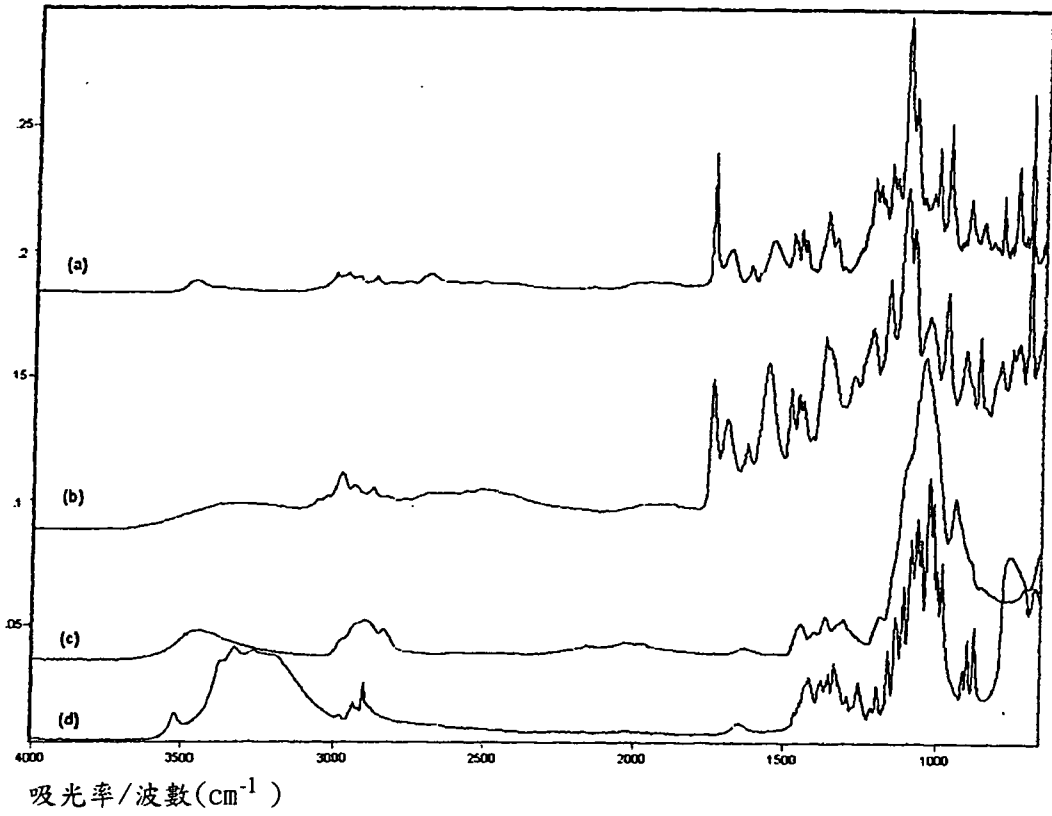
- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c) 得自20%MR珠之IR層
- (d) HPMC-羥丙基甲基纖維素-Methocel E5LV

圖 5a



- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c) 及 (d) 得自 20% MR 珠之 IR 層 (兩個不同樣本顯示樣本變異性)
- (e) HPMC-羥丙基甲基纖維素-Methocel E5LV

圖6



- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c) HPMC-羥丙基甲基纖維素-(Methocel E5LV)
- (d) 乳糖(Pharmatose 110目)

圖 6a

圖6之指紋特徵區

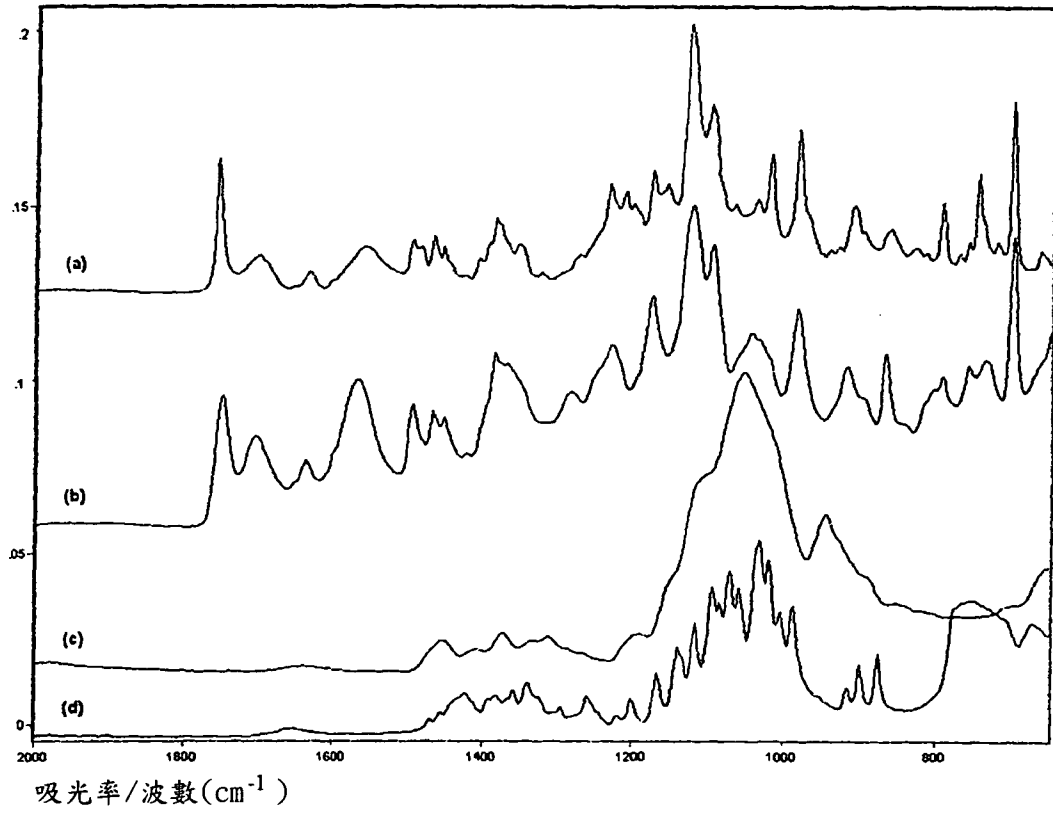


圖 6b

圖6及6a中之評估區

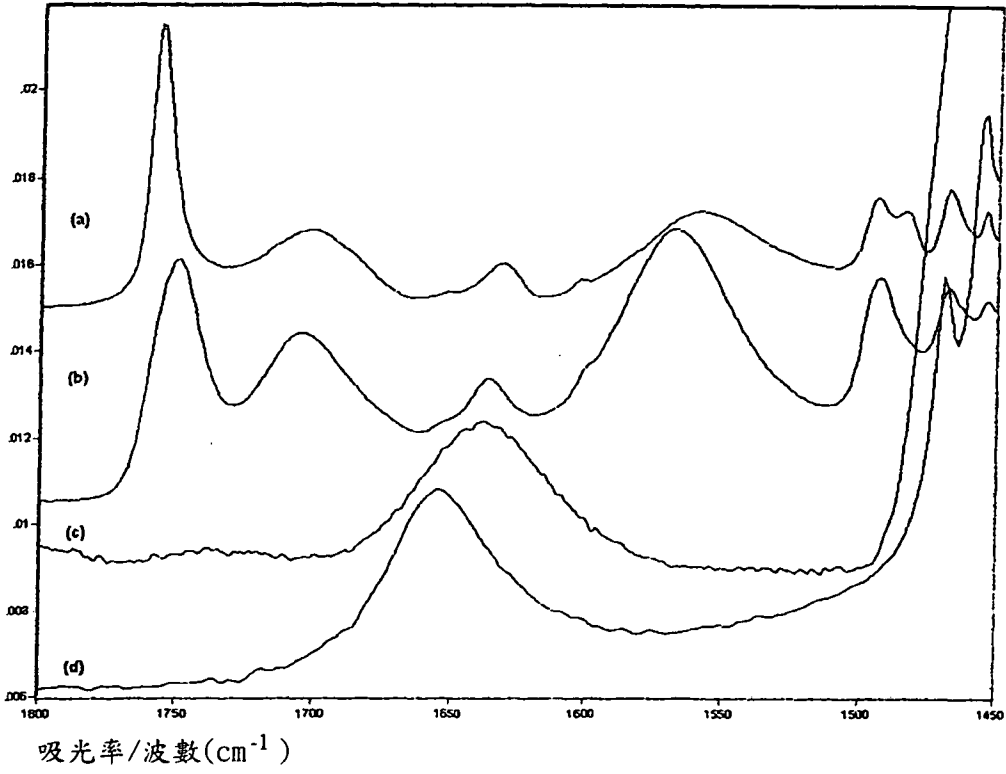
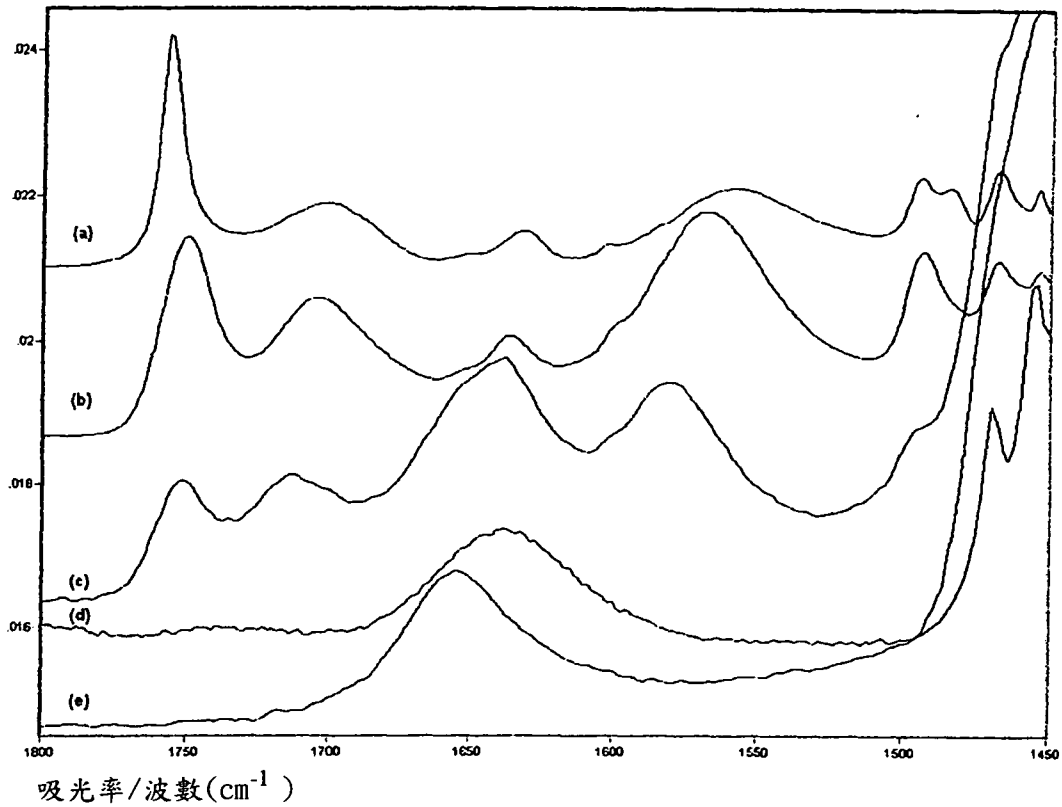
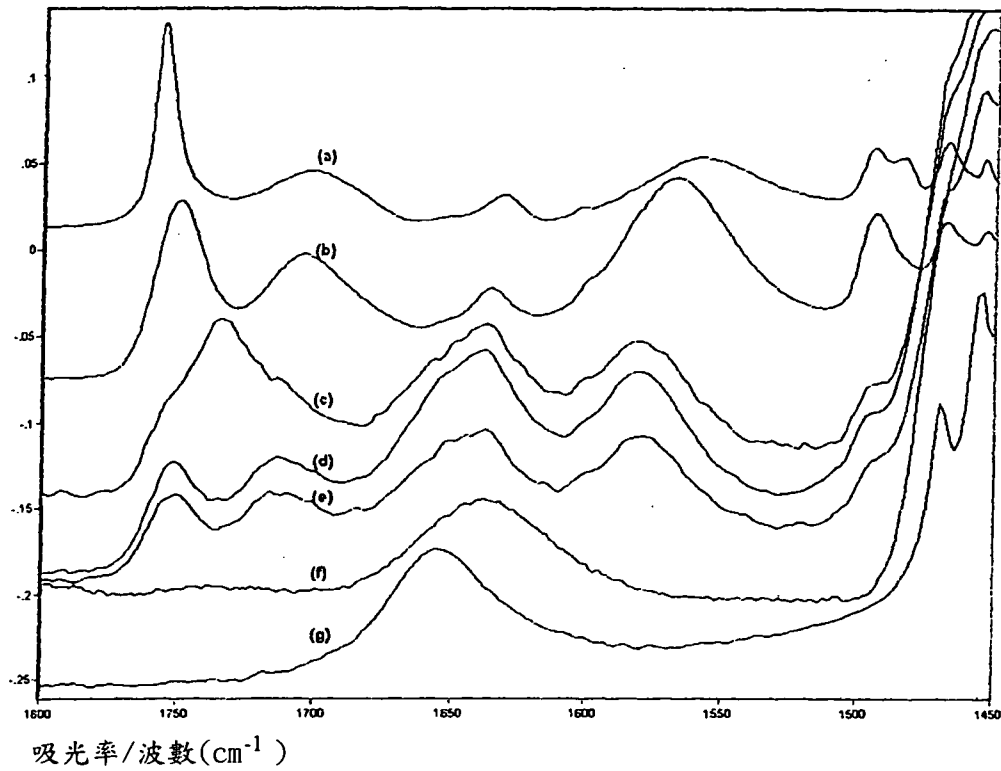


圖7



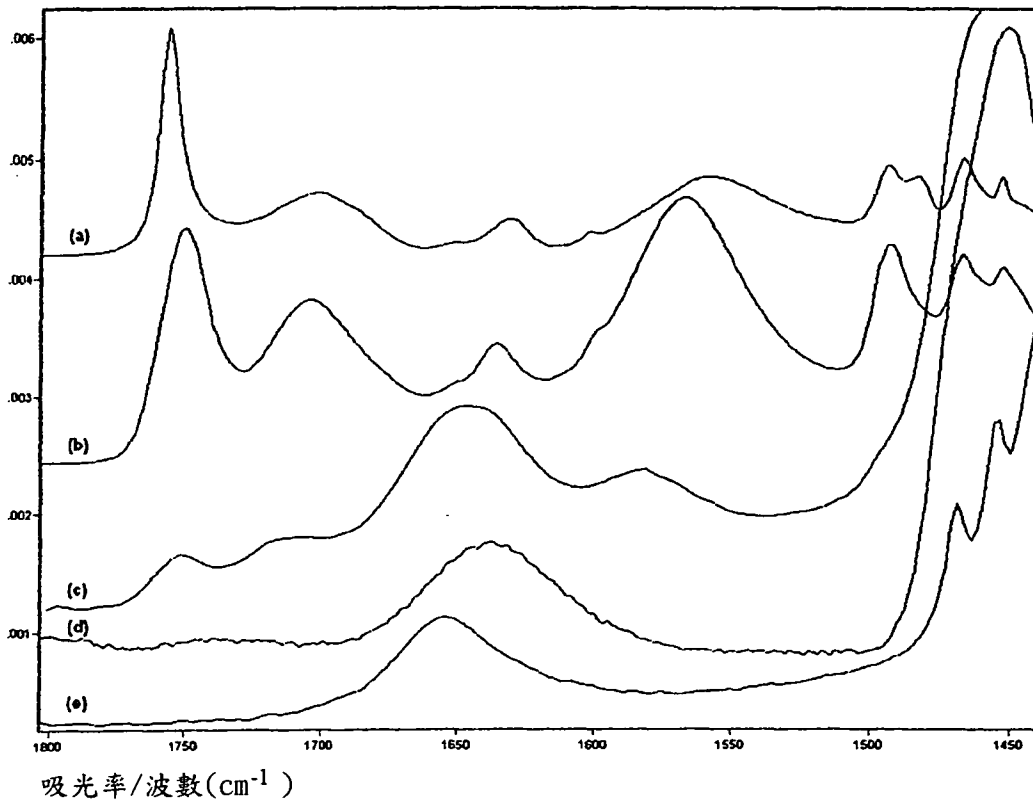
- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c) 在乳糖粒子上之1:9重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC
- (c) HPMC-羥丙基甲基纖維素-(Methocel E5LV)
- (d) 乳糖(Pharmatose 110目)

圖7a



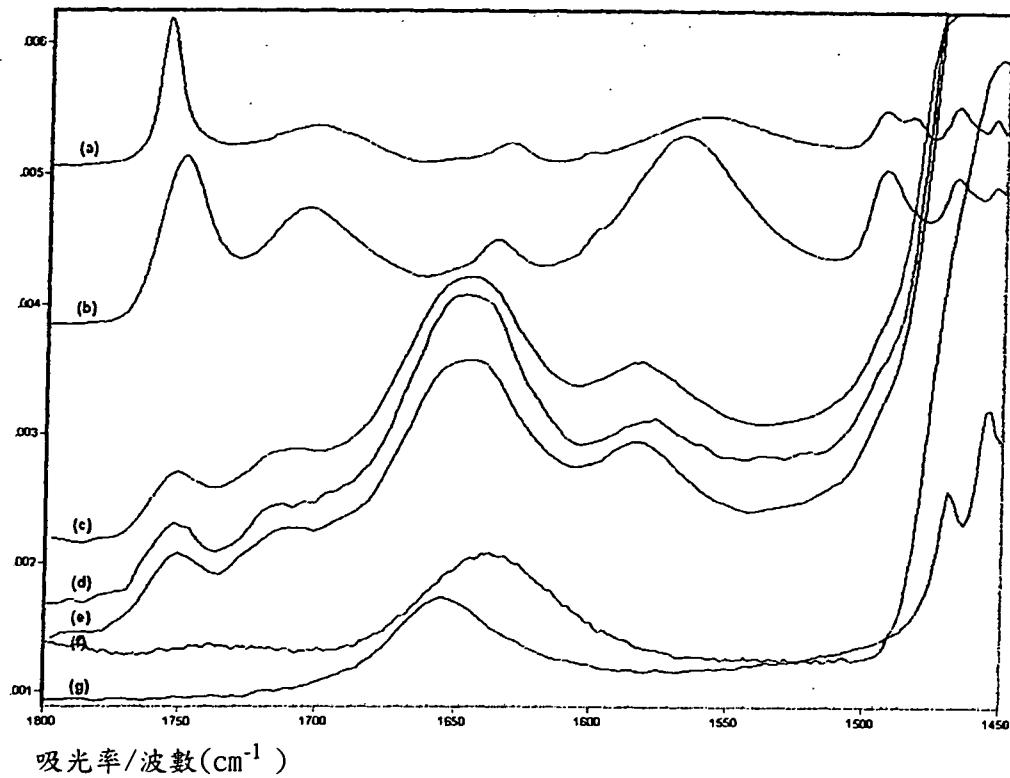
- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c)(d)及(e)在乳糖粒子上之1:9重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC
(三個不同樣本顯示樣本變異性)
- (f) HPMC-羥丙基甲基纖維素-(Methocel E5LV)
- (g) 乳糖(Pharmatose 110目)

圖 8



- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c) 在乳糖粒子上之1:9重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC
- (c) HPMC-羥丙基甲基纖維素-(Methocel E5LV)
- (d) 乳糖(Pharmatose 110目)

圖 8a



- (a) 晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (b) 非晶形非索羅定反丁烯二酸氫鹽
- (c)(d)及(e)在乳糖粒子上之1:9重量%非索羅定反丁烯二酸氫鹽/HPMC
(三個不同樣本顯示樣本變異性)
- (f) HPMC-羥丙基甲基纖維素-(Methocel E5LV)
- (g) 乳糖(Pharmatose 110目)