



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201323014 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：101129079

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/14 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K47/34 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

(30)優先權：2011/08/12

歐洲專利局

11177354.5

(71)申請人：百靈佳殷格翰維美迪加股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
VETMEDICA GMBH (DE)

德國

(72)發明人：佛格 馬汀 FOLGER, MARTIN (DE)；藍納 史蒂芬 LEHNER, STEFAN (DE)；
葛瑞夫 安妮特 GRAVE, ANNETTE (DE)；波里格 諾伯特 POELLINGER,
NORBERT (DE)；史勒德 魯道夫 SEIDLER, RANDOLPH (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：74 項 圖式數：4 共 113 頁

(54)名稱

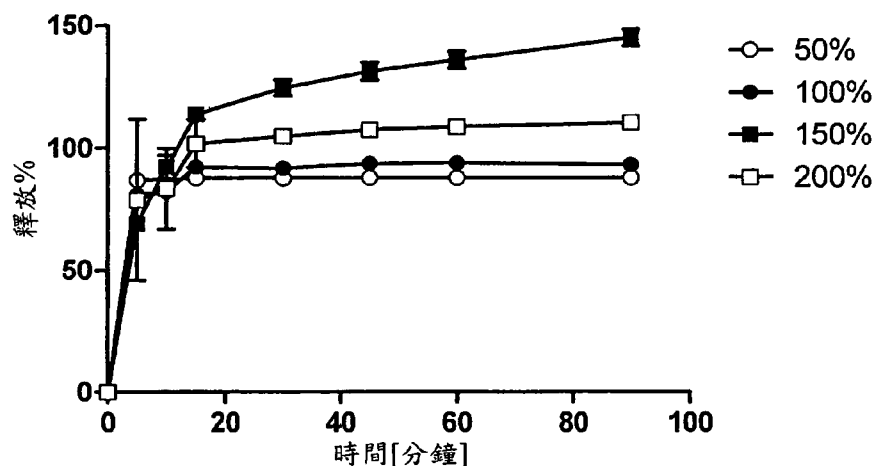
遮味醫藥組合物

TASTE MASKED PHARMACEUTICAL COMPOSITION

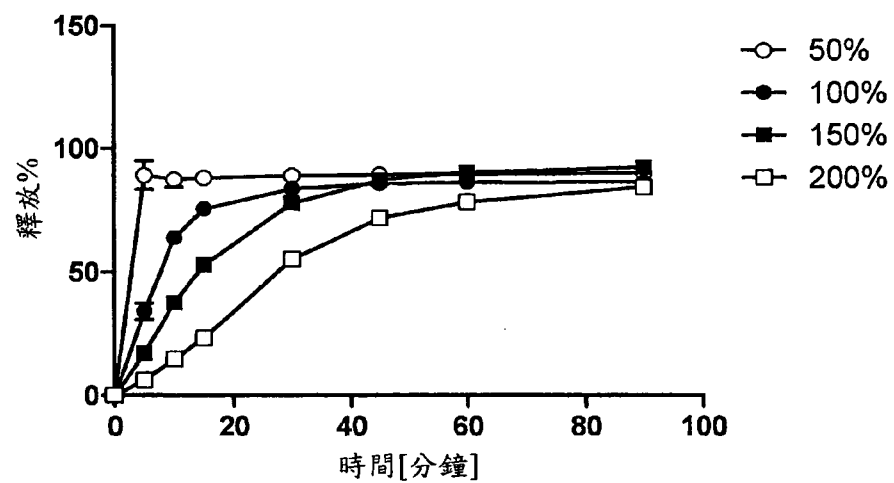
(57)摘要

本發明係關於一種包含醫藥活性成分之遮味多層顆粒，其包含：(a)惰性核心；(b)一或多層包含該醫藥活性成分及黏結劑之包衣層；(c)不含低分子量水溶性離子化合物之中間包衣層(密封包衣)，其包含選自(i)HPMC 及 PEG 或(ii)PVP 之水溶性醫藥薄膜形成化合物及(d)不含低分子量水溶性離子化合物之外包衣層(最終或遮味包衣)，其包含(i)聚(甲基)丙烯酸酯或(ii)包含 60 至 90%(重量/重量)的 EC 及 10 至 40%(重量/重量)的 HPMC 之混合物，其中該醫藥活性成分係水溶性且包含至少一個鹼基及/或苦味。本發明另外揭示一種製造該等顆粒之方法及包含其等之醫藥組合物。

A



B





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201323014 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：101129079

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/14 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K47/34 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

(30)優先權：2011/08/12 歐洲專利局

11177354.5

(71)申請人：百靈佳殷格翰維美迪加股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
VETMEDICA GMBH (DE)

德國

(72)發明人：佛格 馬汀 FOLGER, MARTIN (DE)；藍納 史蒂芬 LEHNER, STEFAN (DE)；
葛瑞夫 安妮特 GRAVE, ANNETTE (DE)；波里格 諾伯特 POELLINGER,
NORBERT (DE)；史勒德 魯道夫 SEIDLER, RANDOLPH (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：74 項 圖式數：4 共 113 頁

(54)名稱

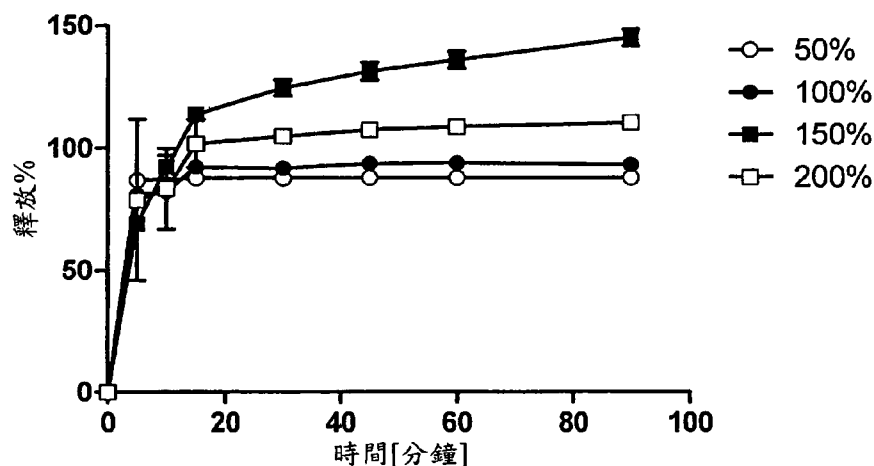
遮味醫藥組合物

TASTE MASKED PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57)摘要

本發明係關於一種包含醫藥活性成分之遮味多層顆粒，其包含：(a)惰性核心；(b)一或多層包含該醫藥活性成分及黏結劑之包衣層；(c)不含低分子量水溶性離子化合物之中間包衣層(密封包衣)，其包含選自(i)HPMC 及 PEG 或(ii)PVP 之水溶性醫藥薄膜形成化合物及(d)不含低分子量水溶性離子化合物之外包衣層(最終或遮味包衣)，其包含(i)聚(甲基)丙烯酸酯或(ii)包含 60 至 90%(重量/重量)的 EC 及 10 至 40%(重量/重量)的 HPMC 之混合物，其中該醫藥活性成分係水溶性且包含至少一個鹼基及/或苦味。本發明另外揭示一種製造該等顆粒之方法及包含其等之醫藥組合物。

A



發明專利說明書

(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：101129079

A61K 9/14 (2006.01)

※申請日：101. 8. 10

A61K 47/32 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/522 (2006.01)

遮味醫藥組合物

A61K 31/55 (2006.01)

TASTE MASKED PHARMACEUTICAL COMPOSITION

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種包含醫藥活性成分之遮味多層顆粒，其包含：(a)惰性核心；(b)一或多層包含該醫藥活性成分及黏結劑之包衣層；(c)不含低分子量水溶性離子化合物之中間包衣層(密封包衣)，其包含選自(i) HPMC及PEG或(ii) PVP之水溶性醫藥薄膜形成化合物及(d)不含低分子量水溶性離子化合物之外包衣層(最終或遮味包衣)，其包含(i)聚(甲基)丙烯酸酯或(ii)包含60至90%(重量/重量)的EC及10至40%(重量/重量)的HPMC之混合物，其中該醫藥活性成分係水溶性且包含至少一個鹼基及/或苦味。本發明另外揭示一種製造該等顆粒之方法及包含其等之醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

This application relates to taste masked multi-layered particles comprising a pharmaceutically active ingredient, comprising: (a) an inert core, (b) one or more coating layer(s) comprising the pharmaceutically active ingredient and a binder, (c) an intermediate coating layer (seal coating) free from a low molecular weight water-soluble ionic compound, comprising a water-soluble pharmaceutical film-forming compound selected from (i) HPMC and PEG or (ii) PVP and (d) an outer coating layer (final or taste masking coating) free from a low molecular weight water-soluble ionic compound comprising (i) a poly(meth)acrylate or (ii) a mixture comprising 60-90% (w/w) EC and 10-40% (w/w) HPMC, wherein the pharmaceutically active ingredient is water-soluble and comprises either at least one basic group and/or a bitter taste. Further disclosed are methods for the production of such particles and pharmaceutical compositions comprising them.

四、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：

(無元件符號說明)

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】

本發明係關於製造醫藥組合物，尤其係關於製備待併入醫藥組合物中之活性成分之調配中間物。

【先前技術】

醫藥組合物之製造包括若干態樣，其中一者係以適當形式提供活性成分。希望以攝取該醫藥組合物的患者不因為感知到該不佳味道而停止使用的方式來製備該等活性成分(尤其係彼等伴有不佳味道者)。

該遮味在獸用藥品領域中係尤其必要，因為動物通常比人類對味道更敏感且無法簡單地被「勸服」吞咽各組合物而不管其不愉快的感覺。在大多數情況下，動物用醫藥組合物包含特定調味劑(如用於肉食性為主的動物之肉味劑)。然而，該等調味劑簡單地增加藥物本身的味道並用於掩蓋味覺，但如果患病動物仍可感知該化合物之味道，則此在諸多情況下係不足。相反地，應尤其不讓動物感知到欲用於獸用藥品口服應用之苦味或其他不佳化合物。此嚴重限制醫藥組合物在獸用藥品中之用途。

另一方面，就化合物之預期活性而言，需要使醫藥組合物之活性成分在患者體內之釋放最佳化。此係尤其適用於希望在投與後立刻溶解於(例如)胃中之口服組合物。

就各醫藥組合物而言，必須解決活性成分之適當調配物問題。用於所有類型的醫療之所有活性化合物皆存在此問題。當僅添加調味劑係不足以掩蓋活性化合物之不佳味道

時，尤其口服劑型需要遮味。

在醫藥學中，當開發固體劑型時，通常藉由將由中味聚合物組成之膜衣塗佈至整個錠劑上來遮味。但此通常無法解決文中所論述的問題，且由於以下原因而尤其無法用於治療肉食性為主的動物：膜衣錠劑通常係中味而不吸引動物且因此不會被主動攝取；且該等動物(尤其係貓)習慣將食物啃咬若干次以使其破碎，由此破壞遮味膜並釋放味道不佳之藥物。由於相同原因，該膜衣錠劑不可分成部分以使個體劑量方案最佳化。在某些情況下，尤其當需要精確的劑量調整(更容易藉由採用液體劑型來實現)時，錠劑甚至係非適當劑型。因此，就完全液體醫藥調配物而言，亦需要解決此問題，以可提供具有確保患者順應性的適當性能的可接受的方便劑型。

總言之，本發明旨在改善口服醫藥組合物之便利性。

原則上可藉由口服各醫藥組合物(如彼等包含DPP IV-抑制劑者)來治療代謝障礙(如糖尿病)。屬於黃嘌呤衍生物結構類之DPP IV抑制劑係一般地揭示於WO 02/068420 A1中。

化合物1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤係明確描述於WO 2005/085246 A1之實例1(52)中。其單-及二鹽酸鹽及游離鹼及鹽酸鹽之多晶型係描述於WO 2007/014886 A1中。此等申請案揭示此化合物及其鹽、水合物及其他形式之化學合成方法。

先前未公開國際專利申請案PCT/EP2011/054440係關於一種用於治療肉食性為主的非人類動物(如狗(犬屬)或貓(貓科))之代謝障礙或代謝疾病之醫藥組合物，其包含呈游離鹼形式及各其他化學形式(包括溶劑化物、前藥酯、立體異構體及鹽(尤其係單鹽酸鹽))的化合物1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤。該等疾病係選自酮酸中毒、前期糖尿病、1型或2型糖尿病、胰島素抗性、肥胖症、高血糖、高胰島素血症、高血液濃度脂肪酸、高血脂症及/或高血液濃度甘油、X症候群(代謝症候群)、動脈粥樣硬化、胰腺炎症及/或脂肪組織炎症，較佳酮酸中毒、前期糖尿病及/或1型或2型糖尿病，更佳2型糖尿病。

此申請案揭示口服該活性成分。然而，其未教示該活性化合物之特定製粒或製造技術。尤其因該物質之苦味而仍需要適當掩蓋該化合物之味道。

欲用於口服應用之活性成分之其他實例係彼等用於治療心臟病者。心臟病包括(例如)冠心病、心肌病、心血管疾病、心臟衰竭、高血壓性心臟病或心臟瓣膜病。藉由療法或組合療法且因此使用不同類別的化合物治療此等不同類別的心臟病。療法包括投與以下實例中之一或多者：ACE抑制劑、 β -阻斷劑、血管收縮素II受體拮抗劑、利尿劑、 Ca^{2+} -增敏劑、抗心律不齊藥、強心甘或心率減緩藥(如 i_F -通道阻斷劑)。

就此而言，歐洲專利申請案EP 224794 A2揭示諸多具有

同一通式之環胺衍生物(包括其化學合成法)，分子3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)-哌啶-3-基)-甲基]-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮係其中之一。其等係經描述為在小鼠中產生降低心跳頻率的活性。其對映異構體(化學名稱為(+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮)具有國際非專利名稱(INN)西洛雷定(clobradine)。衍生的鹽酸可命名為西洛雷定鹽酸鹽。西洛雷定及其鹽酸鹽係高水溶性。

WO 01/78699 A2揭示結構多樣性心率減緩物質(如鈣通道阻斷劑、 β -受體阻斷劑及 i_f -通道阻斷劑)視需要與心臟活性物質組合地用於治療及甚至誘導與肥大有關的心肌疾病的衰退(特定言之用於治療人類及家畜之特發性肥厚性心肌病(HCM))之用途。所提及的 i_f -通道阻斷劑之一係西洛雷定。此申請案揭示以組裝在膠囊中之與其他成分之簡單混合物形式、顆粒形式及基於包覆有滑石及糖之混合物的相同顆粒之糖衣丸藥形式提供該活性成分。亦揭示包含溶解於液體中之該活性成分之溶液。然而，尤其西洛雷定具有苦味的缺點。

EP 1362590 A1另外揭示西洛雷定可用於治療或預防心臟衰竭。雖然此公開案之實例揭示藉由注射施用該活性成分，但全部揭示內容包括(例如)患者明顯更容易操作的飲用溶液。EP 1762179 A1揭示心率減緩物質(如 i_f -通道阻斷劑及尤其西洛雷定)之另一用途：其等亦可用於改善超音

波心動描記術之診斷品質。

宜口服且需要及/或希望遮味之其他醫藥活性化合物本身係熟習此項技術者已知且更詳細地描述於下文中。

為解決用於併入醫藥組合物中之活性成分之遮味問題，當前技術水準已開發出特定技術。此等主要係基於藉由其他物質包覆(即覆蓋)該活性成分(其中該其他物質係用作對抗該活性成分之蒸發、溶解或擴散的物理化學屏障)之原則的包衣技術。該包衣顆粒隨後係用作完整醫藥組合物之一組分。只要儲存該醫藥組合物及/或患者可另外感知該成分，則該保護性包衣之屏障功能應持續。然而，其應在需要該成分變成活性時立即溶解或變成可滲透。實際上，提供多相系統，且同時使該活性成分保持於與該組合物之剩餘物分開之獨立相中。

在此等中，長期確立之當前技術水準係依序藉由製粒步驟及包覆步驟來製備包含該活性成分之顆粒。此可由EP 292840 A2例示：根據其實例I(第95頁)，將該活性成分與澱粉、糖、聚乙烯吡咯啉酮及硬脂酸鎂混合，接著壓縮該混合物並加工成顆粒。然後將此等顆粒與其他組分混合並壓縮成錠劑。該錠劑最後被描述為經糖及滑石之混合物包覆，由此形成所謂的糖衣丸劑(實例II，第96頁)。

EP 409254 A1揭示包含核心及包覆該核心之薄膜層之顆粒，其尤其解決該等顆粒之溶解態樣。所揭示的核心包含活性物質及水膨脹劑；且該薄膜層含有至少乙基纖維素及選自以下的物質：乙基纖維素、HPMC(羥丙基甲基纖維

素)、MC(甲基纖維素)、L-HPC(低取代羥丙基纖維素)及PVP(聚乙炔吡咯啉酮)。作者描述希望達到至少20秒的遮味時間(基於人類味覺)。所揭示的包衣層實際上允許1至57秒之遮味時間。

當前技術水準亦描述由兩個或更多個包衣層(尤其雙層)組成的包衣。例如,專利案US 4874613教示包覆含有活性物質之惰性內核、包圍該核心且含有生物上惰性賦形劑或填充劑(黏土(如高嶺土)或水溶性聚合物)之第一層、及包圍該第一層且含有陽離子共聚物丙烯酸酯樹脂及鹼性化合物(如碳酸鈣、氫氧化鋁或碳酸鎂)之混合物之第二層。另外,其教示可藉由黏結劑材料(如聚乙炔吡咯啉酮、甲基纖維素或醫藥上適宜的膠質)將該活性成分固定至該核心上及用於第二包衣層之丙烯酸酯樹脂可選自甲基丙烯酸酯及中性甲基丙烯酸酯共聚物。此專利案例示高嶺土黏土與聚維酮(聚乙炔吡咯啉酮)之混合物作為第一層及碳酸鈣與Eudragit E-100共聚物甲基丙烯酸酯樹脂之混合物作為第二層。在兩種情況下,均使用異丙醇及丙酮作為用於製備各包衣層之溶劑且允許其等在添加各材料後蒸發。

WO 03/075895 A1(例如)揭示遮味獸用固體組合物,其係由其中嵌入生理上可相容的中味固體載體材料之微細顆粒之丸粒或錠劑型基材組成。此等載體材料之微細顆粒具有0.09至0.8 mm之平均直徑且係經活性物質包覆,且該活性物質層係經生理上可相容的聚合物基質保護層覆蓋。因此,該活性成分係不存在於該核心中,而係存在於經第二

層保護的第一層中。在該等顆粒中，該外層實現與在上文所引用的文獻資料(其中活性物質係位於核心中)中相同的功能且顯示相同缺點。此教示之實質係僅在於以下事實：該製造方法係以惰性核心開始且藉由包覆步驟將活性成分塗佈至該核心上。

所提及的相同缺點係以下效應：高可溶性化合物在包覆步驟期間趨於至少部分溶解於包衣溶液中，以致在乾燥後少量該物質因此亦分佈在該包衣層中。在某些情況下，此可能係不重要。然而，動物因此仍可感知極令人不悅的物質，從而停止攝取該製劑。

多重層積技術可用於製造含有多於一種活性成分之顆粒。EP 2127643 A1揭示一種由惰性核心組成的顆粒，該惰性核心係經(第一)活性成分包覆，其另外經釋放調節聚合物包覆，且最後經所謂的功能性成分包覆。該功能性成分可係(例如)第一活性成分之抑制劑且因此允許即時調節此化合物之活性。然而，尤其該釋放調節聚合物並非完全抑制該活性化合物之釋放之聚合物，而係用作僅導致時間延遲釋放之擴散屏障。因此該等顆粒未解決文中所論述的問題。

歐洲專利申請案EP 551820 A1解決尤其與完全液體醫療調配物有關的相同問題。其教示藉由流化床製粒法製備包含活性成分之顆粒。在第二步驟中，該等顆粒係經漆料包覆，該步驟亦稱作微封裝法。已揭示諸多理論上可能的包衣物質(尤其係聚合物)。示例性物質係Eudragit® NE 30 D

與HPMC、與MC及與檸檬酸三乙酯之組合。然而，此開發之實質在於以下事實：該活性成分係不以本身形式(尤其不以水溶性鹽)使用，而係呈其最低水溶性形式(如游離酸或游離鹼)。因此，此教示不涵蓋該醫藥活性成分之各鹽或其他水溶性形式。

尋求適當遮味之問題亦由WO 2006/074185 A2解決。其係藉由將pH依賴性聚合物及所謂的「非塑化活性醫藥成分」溶解或分散於溶劑中來解決，該溶劑係自身經粒化(且因此形成含活性成分之核心)或用作於固體載體上形成覆層之材料。隨後可視需要在兩種途徑後塗佈遮味外包衣層。此開發之實質在於以下效應：該pH依賴性聚合物本身係用作遮味劑，此意味著該活性化合物及該保護劑不分成兩個相而係形成單一相。由於該化合物與該聚合物之間的物理化學相互作用，只要可發生味道感知，此單一相即不溶解而係保持完整性。該說明書闡釋可用於此技術之有效活性醫藥成分之特徵係以下事實：其等係相當非黏性且通常將保持相當非黏性，以使包衣固體載體在與第一遮味材料組合時可發揮作用而無論是否添加最高約25重量%之習知抗黏著劑(如，滑石或硬脂酸鎂)。相反地，「塑化」活性醫藥成分無法滿足此要求。因此，此教示無法廣泛應用於所有類型的活性成分。

由所有此等技術提供的顆粒(或丸粒)通常自身不用作醫藥物質，而係代表待併入更複雜醫藥組合物中之調配中間物。該組合物可呈(例如)固體形式(如錠劑)或液體形式(如

懸浮液)，此係併入的含物質顆粒之安定性及/或崩解性之另一負擔。

Wagner等人(2000)之科學出版物(標題「Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press」, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 第50卷, 第285至291頁)描述(一方面)物質參數(如彼等所使用的包衣聚合物、丸粒大小及丸粒性質、丸粒在混合物中之比例及填充劑-黏結劑之類型者)與(另一方面)機械參數(如生產率及進料器類型)之間的複雜相互作用。其揭示Avicel PH 101係最適用於整體錠劑之填充劑-黏結劑且就包衣彈性及厚度而言Eudragit FS 30 D係用於顆粒之有利包衣。其教示經Eudragit FS 30 D包覆之丸粒可耐受壓錠應力。然而，其等顯示與該錠劑之崩解過程有關的缺點。

當前技術水準不足以解決遮味之一更特定態樣。此態樣係關於水溶性(尤其高水溶性)且同時包含至少一個鹼基及/或苦味之醫藥活性成分之遮味。

由於該鹼基及/或苦味，因此必須掩蓋患者對該等化合物的嗅覺及/味覺。另一方面，該化合物之水溶性通常導致以下現象：至少微量化合物已在包覆過程期間(即，在各包衣層乾燥之前)擴散於顆粒及/或包衣層內，此係僅因為該化合物在包覆期間至少部分經各包衣層材料之溶劑溶解。因此，雖然該化合物之主要部分可經確立的包衣技術掩蓋，但微量該化合物仍可被患者感知，此就用於治療因

此停止攝食之動物之醫藥組合物而言係不可接受。

該等仍不完善的包衣技術之最顯著實例係論述於下文中。

US 2005/287211 A1揭示包含微晶纖維素球體核心之顆粒，該核心係經三個層(物質層、中間層及外包衣層)包覆。所揭示的實例之中間層包含聚維酮或羥丙基甲基纖維素(HPMC)作為唯一聚合物。所揭示的外包衣層包含(例如)HPMC及乙基纖維素之混合物或聚(甲基)丙烯酸酯。然而，所有例示的中間層另外包含強水溶性離子化合物，在大多數情況下係 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 Na_2CO_3 或檸檬酸鹽。此不僅在顆粒溶解期間(如由各公開案所解決)且亦在顆粒製造過程期間影響該等包衣之物理化學性質，從而導致結果不為上述需求所接受。

WO 2009/011967 A1揭示包含經以下各層包覆之蔗糖核心之顆粒：物質層(非類固醇抗炎藥)、包含HPMC或HPMC及聚乙二醇(PEG)之混合物之第一保護層、可選腸衣層或中間包衣層(甲基丙烯酸酯/丙烯酸酯聚合物與檸檬酸三乙酯)及包含HPMC(如HPMC及PEG之混合物)之可選第二保護層。在此情況下，該等包衣層中之一者亦包含強水溶性離子化合物。如前所述，就製造顆粒而言，此組裝係非最佳。另外，腸衣層之定義係指於特定生理條件下之溶解過程，而此處論述的本發明非主要解決此態樣。

WO 2010/007515 A2揭示一種包含含活性物質之核心的顆粒，該核心係經以下層保護：內層(在胃腸道中膨脹或

溶解之聚合物，如 HPMC 及 PEG 之混合物)、具有特定生理活性之中間層(嵌入 PEG 黏結聚合物中之蛋白酶抑制劑及/或吸收增強劑)、外層(在胃腸道中膨脹或溶解之聚合物，如用於該內層者)及視需要之具有腸溶膜聚合物(甲基丙烯酸酯共聚物或纖維素乙酸-鄰苯二甲酸酯)之另一外層。尤其藉由施加蛋白酶抑制劑及/或吸收增強劑及選擇在胃腸道中抗溶解之聚合物(第二外包衣)及在胃腸道內不抗溶解之其他聚合物(內層)，使該顆粒之溶解過程最佳化。此處論述的本發明不解決藉由添加特異性作用蛋白來影響該原料藥之溶解過程及/或活性之態樣。此外，就該活性成分在製造過程期間之溶解作用而言，該申請案中所揭示的顆粒製造係非最佳。

WO 2008/075372 A1 揭示一種顆粒，其包含含澱粉的糖球核心，該核心係依序經以下層覆蓋：密封包衣、作為第二包衣之物質層(藥物及 HPMC)及包含材料 Surelease. RTM (與椰子油混合的乙基纖維素)與 HPMC 以 6:1(重量/重量)比例混合之混合物之外層。但此等顆粒不包含其他保護層。亦發現將該活性物質儲存於中間層而非最底部可能層中係不利。此影響溶解特性及製造過程。

最後，WO 2008/027993 A2 之顆粒係由以下組成：惰性核心、含有藥物之非晶型層(具有結晶抑制聚合物(亦稱作溶解度增強聚合物)及溶解度增強有機酸)、保護性密封包衣層(聚維酮)及最後「時滯包衣」(TPR 包衣；水不溶性聚合物及腸溶聚合物)。所有實例揭示具有塑化劑鄰苯二甲

酸二乙酯或檸檬酸三乙酯之外包衣層。因此，此特定架構旨在延遲時間後之持續釋放，但就顆粒製造而言係未最佳化。

因此，此項技術中仍需要藉由掩蓋水溶性(尤其高水溶性)且同時包含至少一個鹼基及/或苦味之醫藥活性化合物之味道使尤其用於獸用藥品之醫藥組合物之可口性最佳化。該等組合物同時應允許該成分在需要時於患者體內立即釋放。

此需求對DPP IV-抑制劑、 i_f -通道阻斷劑、磷酸二酯酶III抑制劑、環氧合酶2抑制劑及苯并二氮呋受體激動劑之醫藥活性成分而言係尤其持久。

該掩蓋技術應允許可接受的調配中間物併入醫藥組合物之口服劑型中，尤其在包含不佳味道之活性成分的獸用藥品領域中。

該掩蓋技術應可應用於在內部核心中含有活性成分之含物質顆粒及以覆蓋於惰性或已經內包覆的核心、下層及/或視需要含有其他活性成分之核心上之包衣層形式提供活性成分之顆粒。

所需掩蓋技術應尤其可用於彼等在水中及/或用於包衣層之其他溶劑中高度可溶之醫藥活性成分。

該所需掩蓋技術應有利地適用於固體及非固體(尤其液體)調配物(至少具有僅較少變型)。該劑型亦應允許再分成片塊或體積分配以調整劑量，且不破壞該醫藥活性成分之遮味。

該所需掩蓋技術就待併入醫藥組合物中之醫藥活性成分的用量而言應有利地係高度靈活。

該所需掩蓋技術應有利地係成本有效且容易於標準裝置中應用。

【發明內容】

此問題係由本發明包含醫藥活性成分之遮味多層顆粒解決，其包含：

- a) 惰性核心；
- b) 一或多個包含該醫藥活性成分及黏結劑之包衣層；
- c) 不含低分子量水溶性離子化合物的中間包衣層(密封包衣)，其包含選自以下之水溶性醫藥薄膜形成化合物：
 - (i) 羥丙基甲基纖維素(HPMC)及聚乙二醇(PEG)；或
 - (ii) 聚(1-乙烯吡咯啉-2-酮)(PVP)；及
- d) 不含低分子量水溶性離子化合物的外包衣層(最終或遮味包衣)，其包含：
 - (i) 聚(甲基)丙烯酸酯；或
 - (ii) 包含60至90%(重量/重量)的乙基纖維素(EC)及10至40%(重量/重量)的羥丙基甲基纖維素(HPMC)之混合物；

其中該醫藥活性成分係水溶性且包含至少一個鹼基及/或苦味。

換言之：上述問題之解決方法係在於組裝良好的包衣藥物負載亞單元(多層顆粒或丸粒)。根據本發明，可自經特

定層逐步包覆的惰性顆粒(或球狀載體或丸粒)開始製造該等亞單元。就此目的而言，其等首先經包含特定醫藥活性成分之層層積一或多次；然後先後用中間包衣層(密封包衣)及外包衣層(最終或遮味包衣)覆蓋該藥物層。

本發明之第二態樣提供一種製造該等多層顆粒之方法。

本發明之另一態樣提供某些化合物或化合物混合物於組裝該等多層顆粒之中間包衣層(密封包衣)或外包衣層(最終或遮味包衣)之用途。

本發明之其他態樣提供本發明多層顆粒之用途及醫藥用途及包含其等之醫藥組合物。

文中參照以下圖示及實例來描述本發明之此等及其他態樣。該等圖示及實例係用於說明且不限制申請專利範圍之範疇。

如下文所更詳細闡釋及本發明實例所說明，本發明多層顆粒係經遮味且同時其等顯示有利的溶解特性。尤其，所例舉的材料鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物顯示係極佳的外包衣層，其不溶於中性pH環境(患者之膳食及口腔)，但於酸性pH(胃)下快速溶解，由此允許顆粒崩解並釋放藥物。其等另外對患者提供可接受的口感，即無砂礫感。

因此，本發明顆粒之多層架構允許調配尤其用於獸用藥品且甚至具有原本將被味敏患者拒絕之醫藥活性成分之適口醫藥組合物。因此，各醫藥組合物之可接受性及順應性係經改善。

本發明多層顆粒之特徵(尤其係機械安定性)另外允許多

功能性醫藥組合物(呈固體及完全液體或膏糊形式)可進行精確劑量調整。

【實施方式】

本發明提供上述遮味多層顆粒。

根據本發明，「顆粒」係藉由(例如)下述方法製得的大體上固體片塊；字詞「丸粒」可與「顆粒」互換使用。其等通常係用作尤其用於醫藥組合物之調配中間物，此意指其等以可併入最終組成醫藥組合物中之形式提供醫藥活性成分。此等可係材料之整體固體製劑(如固體醫藥組合物)；或者，本發明顆粒可組成呈大體上非固體(如糊狀或尤其液體)組合物(尤其醫藥液體組合物)形式之懸浮液之固相。

本發明顆粒係「多層」，此意指其等之特徵係設計良好的架構，其中惰性顆粒(或球狀載體或丸粒)係經包含特定醫藥活性成分之一或多層包覆，其上先後經中間包衣層(密封包衣)及外包衣層(最終或遮味包衣)包覆。下文闡釋此架構及其可用材料之細節。

就本發明而言，「遮味」意指使具有不佳味道的分子不被患者感知，而不僅係經另一種更愉悅的味道或風味掩蓋。尤其就人類或動物之天然味覺而言，本發明之「遮味」應被理解為功能性術語。只要與呈大體上相當醫藥組成且包含相同醫藥活性成分的較低效掩蓋或未掩蓋製劑的醫藥組合物相比，統計上顯著量(超過60%，較佳超過70%，甚至更佳超過80%，最佳超過90%或甚至超過95%)

的指定患者群體不停止主動攝取包含各遮味多層顆粒之醫藥組合物，掩蓋醫藥活性成分味道之任務即被視為解決。

本發明遮味多層顆粒可用於供人類醫療及動物醫療用之醫藥組合物。該醫療意指可由口服醫藥活性化合物進行之所有類型的治療，包括預防、免疫及治療。

本發明多層顆粒係尤其適宜且意欲用於獸用藥品。本發明之此特徵無意被理解為將患者群體僅限於動物。應將其理解為品質特徵。動物(如貓)之特徵在於與人類相比具有極佳味覺，且本申請案所提供的實例顯示該等較佳的解決方法確實解決甚至與貓作為指定患者群體相關的問題。當掩味係十分有效以致於甚至味敏動物(如貓或狗)作為經衍生型全調配醫藥組合物特定處理的患者群體(達上述預定百分比)不停止主動攝取該衍生型全調配醫藥組合物時，本發明尤其涵蓋多層顆粒。

以本發明多層顆粒用於獸用藥品之用途較佳，因為對醫藥活性成分之遮味之需求在此技術領域中係尤其持久。就經本發明明確提出且更詳細描述於下文中之化合物群而言，此係尤其適用。

就本發明而言，「醫藥活性成分」本身係可用於預防、免疫或治療動物或人類患者之疾病之所有類型的化學或生物物質。通常以最適於醫療的化學形式(如，溶劑化物、鹽或酯)併入該醫藥活性成分。醫藥活性成分之較佳實例將闡釋於下文中。

就化學角度而言，與本發明相關的醫藥活性成分係「水

溶性且包含至少一個鹼基及/或苦味」。

如上所述，必須針對該等高度傾向於以下之化合物創作本發明：(i)被患者感知及(ii)在儲存該等顆粒及/或衍生型調配物期間溶解於包衣材料中及/或在製造該等顆粒期間溶解於包衣材料之溶液中。舉例而言，本發明包衣允許高度複雜的遮味。

水溶性在大多數情況下係由於作為化合物部分之極性基團允許水分子各自集聚並建立水合層。以在溶合於水中期間以至少一個陰離子及至少一個陽離子定量溶解之離子化合物最佳。

以具有苦味之化合物較佳，因為尤其此味道必須經掩蓋且可藉由本發明教示掩蓋。例如，若干含N基團係極性或甚至係陽離子且同時造成苦味。

本發明之實質係該等多層顆粒之獨特架構，其包含下文所述之惰性核心及包衣層。

根據本發明，「惰性核心」係顆粒(或球狀載體或丸粒)。已發現使用直徑為約50至300 μm (較佳具有微小變化)之顆粒係有利。較佳的子範圍係定義於下文中。

用於該惰性核心的材料係化學惰性，此意指其不與本發明多層顆粒之其他成分中之任一者反應且尤其不干擾由該多層顆粒之醫藥活性成分所產生的預期藥理機制。用於該惰性核心之材料實例係纖維素(尤其係微晶纖維素)、澱粉、乳糖、糖、甘露醇、或其混合物。

如下所述的包覆方法通常以用於該惰性核心之材料開

始。根據本發明，希望此初始材料之各單一顆粒係用作本發明各多層顆粒之單一核心。該方法係針對各步驟之結果具有高斯(Gauss)分佈曲線之統計方法。此形成統計結果，且意指各層已具有平均厚度。較佳地，篩除具有多於僅一個單一惰性核心顆粒之多層顆粒且因此不將其併入醫藥組合物中。

用於包覆過程(即，將各層後續添加至較小顆粒上)之方法本身係熟習此項技術者已知。該等方法係描述於(例如)教科書「Developing Solid Oral Dosage Forms - Pharmaceutical Theory and Practice」，第34章，Yihong Qiu編輯，Yisheng Chen and Geoff G. Z. Zhang; Elsevier (2009)中。

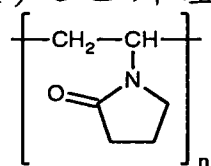
此外，用於製粒過程之裝置係熟習此項技術者已知，例如「Developing Solid Oral Dosage Forms - Pharmaceutical Theory and Practice」，第34章，Yihong Qiu編輯，Yisheng Chen and Geoff G. Z. Zhang; Elsevier (2009)。

根據本發明層積至該核心顆粒上的「一或多個包含該醫藥活性成分及黏結劑之包衣層」含有通常呈適於醫療之化學形式之醫藥活性成分。其另外含有意欲以混合物形式形成各包衣層之黏結劑及視需要之其他成分。

可用黏結劑材料包括(但不限於)黃蓍膠、明膠、澱粉、纖維素材料(如甲基纖維素、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉)、藻酸及其鹽、聚乙二醇、PVP、瓜耳膠、多醣酸、糖、轉化糖及類似物。以羥丙基甲基纖維素(HPMC)及/或聚乙炔吡咯啉酮(PVP)較佳。

材料 HPMC(亦稱作羥丙基甲基纖維素；名稱 HPMC 係根據 DIN EN ISO 1043-1: 2002-06, E 464)係纖維素與 2-羥丙基及甲基之混合醚。其在技術上通常係藉由使纖維素與氯甲烷及環氧丙烷反應而製得。其可以商標名 Pharmacoat[®] 購自(例如)供應商 Harke Pharma。

材料 PVP(亦稱作聚(1-乙基吡咯啉-2-酮)或聚維酮；名稱 PVP 係根據 DIN EN ISO 1043-1: 2002-06)係具有以下結構通式且分子量為 2,500 至 750,000 g/mol(其另外取決於聚合度)之乙基聚合物：



其特徵係自 1% 或 5% 黏度的水溶液算得的 K 值。PVP 在技術上通常係藉由 1-乙基吡咯啉-2-酮之自由基聚合作用製得。

黏結劑可以最高 60%(重量/重量)的含量使用。已發現該等丸粒上之藥物層由最高 40%(重量/重量)(較佳 5 至 20%(重量/重量))的黏結劑組成係有利。更佳的範圍係定義於下文中。在本發明之另一較佳態樣中，該等丸粒上之藥物層係由 1-30%(重量/重量)的黏結劑組成。

可有利地以含於水中之黏結劑材料之液體溶液或懸浮液形式塗佈該層之包衣材料，且允許該水在添加該材料後蒸發。

雖然使用流化床塗佈方法，但較佳係將該液體混合物噴霧至該等核心顆粒上。較佳地，使包含該醫藥活性成分及

黏結劑之包衣層累積至超過20 μm (及更佳超過30、40、50、60、70、80及100 μm 及最佳50至100 μm)的厚度。該可變性允許將醫藥活性成分添加至適於使活性成分在最終製備的醫藥組合物中達到所需濃度的程度。

可重複此塗佈步驟以允許添加包含該醫藥活性成分之第二包衣層。此可選第二層之材料可與該第一層相同。然而，為使物理化學參數最佳化，此組成之變型亦適當包含在本發明範圍內。可將該第二層添加至與該第一層相同或不同的厚度。依此方式，可獲得總計大於200 μm 之包含醫藥活性成分之雙包衣層。本說明書之實例1顯示包含兩層之顆粒之製法，其中各層包含醫藥活性成分及黏結劑且總厚度為約140 μm 。

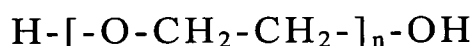
「包含水溶性醫藥薄膜形成化合物之中間包衣層(密封包衣)」應被理解為包圍/在含醫藥活性成分層上之完整包衣層，其係尤其用於以下兩個目的：(i)整體顆粒之機械安定性及尤其係該含醫藥活性成分層之完整性；及(ii)防止該醫藥活性成分尤其在製造該顆粒期間及在儲存該等完整多層顆粒及全調配醫藥組合物期間於該顆粒內溶解的屏障。除該水溶性醫藥薄膜形成化合物以外，此包衣層可視需要存在其他成分。

根據本發明，將此包衣層層積於一或多個包含該醫藥活性成分及黏結劑之包衣層上。已發現以水或有機溶劑懸浮液或溶液方式塗佈此包衣層係有利，該溶劑亦可係水及(例如)乙醇之混合物。

適當的水溶性薄膜形成化合物係彼等限定為醫藥上可接受的化合物者。就化學角度而言，其等可稱為親水性聚合物或其混合物。根據本發明，該水溶性醫藥薄膜形成化合物係尤其選自(i)羥丙基甲基纖維素(HPMC)及聚乙二醇(PEG)之混合物或(ii)聚(1-乙烯基吡咯啉-2-酮)(PVP)。根據本發明之另一態樣，該水溶性醫藥薄膜形成化合物係選自(例如)HPMC、PVP、甲基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或羧甲基纖維素鈉或此等化合物中之一或多者之混合物。

上文已論述該材料羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

材料聚乙二醇(PEG)組成具有以下結構通式且分子量為200至5,000,000 g/mol(此取決於聚合度)之大群聚醚：



其等在技術上通常係藉由環氧乙烷(氧化乙烯)之陰離子聚合反應或2-氯乙醇(氯乙醇)之縮聚反應製得。根據鏈長度，其等包含液體至蠟狀之整體外觀。其等係溶於水及若干有機溶劑。根據本發明，以使用具有4,000至8,000(較佳約6,000) g/mol之分子量之PEG較佳，其通常係稱作PEG 4000、PEG 8000及PEG 6000及類似名稱，該名稱取決於分子量。該PEG可以商標名Carbowax Sentry®購自(例如)供應商Dow Chemicals, Schwalbach, Germany。

在本發明之一較佳模式中，此包衣層材料另外包含滑石及/或硬脂酸鎂。在本發明之另一態樣中，此包衣層另外包含以下抗黏著劑中之一或多者：如滑石、硬脂酸鎂、山

箭酸鈣、硬脂酸、花生酸鈣、氫化蓖麻油或三酸甘油酯。

可有利地以水溶液或懸浮液形式將用於此包衣層之混合物添加至各顆粒中。就成本、工作安全性及環境原因而言，採用水性方法係尤其有利。

上文已描述該材料聚(1-乙基吡咯啉-2-酮)(PVP)。

根據本發明，較佳以含於有機溶劑(如乙醇及/或丙酮)中之溶液形式添加PVP及視需要的滑石。

該密封包衣層(c)之厚度可隨特定顆粒而變化。較佳地，其係佔該等藥物層積顆粒之5至40%(重量/重量)，更佳10至30%(重量/重量)，甚至更佳15至25%(重量/重量)。

參照以下考慮，熟習此項技術者可以實驗方式開發各情況下之理想厚度：該密封包衣係用作保護性包衣以機械性安定該完整顆粒及含有該醫藥活性成分之層以用於之後的包覆步驟及在塗佈最終包衣時或甚至在儲存期間(見上文)防止該醫藥活性成分遷移至外層中。當在該等顆粒之外表面未檢測到(或僅檢測到微量)化合物時，該密封包衣係被視為足夠厚。適當的檢測方法係能量分散X射線分析(EDS)。然而，最終結論係基於在上述預期味敏患者群體中進行之衍生型全調配醫藥組合物之統計分析。

「包含(i)聚(甲基)丙烯酸酯或(ii)60至90%(重量/重量)乙基纖維素(EC)及10至40%(重量/重量)HPMC之混合物之外包衣層(最終或遮味包衣)」係包圍/在該中間包衣層(密封包衣)上之完整包衣層。在不希望受此理論約束之情況下，據信尤其此包衣係負責本發明多層顆粒之遮味性質，

其尤其係藉由抑制醫藥活性成分在製造及儲存顆粒及/或衍生型醫藥組合物期間擴散至顆粒表面。其另外係用於整體顆粒之機械安定性及尤其係下層完整性。

適於本發明之聚(甲基)丙烯酸酯材料係衍生自丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯之聚合作用的聚合物。

當前技術水準揭示該聚合物之廣泛化學衍生物，其等係藉由將某些側鏈(R)添加至主鏈上，即藉由與不同甲基丙烯酸酯(如中性酯基(-COOCH₃或-COOC₄H₉)、陰離子基(-COOH)、陽離子基(-COOCH₂CH₂N(CH₃)₂)及中性離子基(-COOCH₂CH₂N⁺(CH₃)₃Cl⁻))聚合而衍生。

以使用具有中性或陽離子基之聚(甲基)丙烯酸酯較佳。

此材料可以不同物理形式(如水性分散液、有機溶液、顆粒或粉末)購得。就塗佈方式而言，以使用適合待用於各塗佈方法之溶劑之粉末或溶液較佳。

此材料之其他物理化學性質可見於文獻資料中，如 Eudragit ® Application Guidelines, Evonik Röhm GmbH, Business Line Pharma Polymers, Darmstadt, Germany(該公司亦係此材料之一商業供應商)中。

可用於本發明之此材料之代表之特徵係其取決於周圍介質之pH值且較佳不溶於中性pH環境但可溶於酸性pH值之特定溶解特性。該等可用的代表係(例如)：

- 基於比例為2:1:1之甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸甲酯之陽離子共聚物，其較佳具有40,000至50,000(更佳約47,000) g/mol之分子量(或如歐

洲藥典(European Pharmacopoeia)中所揭示之鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物或INCI名稱為甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯共聚物或IUPAC名稱為聚(甲基丙烯酸丁酯-共-甲基丙烯酸(2-二甲基-胺基乙酯)-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2:1)；其可以(例如)商標名Eudragit® E或其粉末形式Eudragit® E PO購自Evonik Röhm GmbH, Business Line Pharma Polymers, Darmstadt, Germany。

- 比例為約1:2:0.1之丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯及低含量的具有四級銨基之甲基丙烯酸酯(氯化甲基丙烯酸三甲基銨基乙酯)之共聚物，其較佳具有30,000至40,000(更佳約32,000) g/mol之分子量(或銨基甲基丙烯酸酯共聚物，B型，如歐洲藥典中所揭示)；其可以(例如)商標名Eudragit® RS或其粉末形式Eudragit® RS PO購自Evonik Röhm GmbH。
- 比例為約1:2:0.2之丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯及低含量的具有四級銨基之甲基丙烯酸酯(氯化甲基丙烯酸三甲基銨基乙酯)之共聚物，其較佳具有30,000至40,000(更佳約32,000) g/mol之分子量(或銨基甲基丙烯酸酯共聚物，A型，如歐洲藥典中所揭示)；其可以(例如)商標名Eudragit® RL或其粉末形式Eudragit® RL PO購自Evonik Röhm GmbH。
- 基於比例為約2:1之丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯之中性共聚物，其較佳具有至少500,000(更佳700,000至800,000，最佳約750,000) g/mol之分子量(或30%聚丙烯

酸酯分散液，如歐洲藥典中所揭示)；其可以(例如)呈30%分散液之商標名 Eudragit ® NE購自 Evonik Röhm GmbH。

在本發明之一模式中，使該聚(甲基)丙烯酸酯組分與硬脂酸鎂(其尤其可用在使用有機溶劑法將此包衣塗佈至各顆粒上時)摻合。在不希望受此理論約束之情況下，可假定此兩種化合物之組合滿足此等功能：聚(甲基)丙烯酸酯作為功能性塗層，其尤其允許顆粒(在中性pH中安定，在酸性pH中崩解)之pH依賴性崩解；硬脂酸鎂作為抗黏著劑。可視需要添加滑石及/或膠態矽石以對抗靜電帶電。在本發明之另一態樣中，其他抗黏著劑係(例如)滑石、硬脂酸鎂、山箭酸鈣、硬脂酸、花生酸鈣、氫化蓖麻油或三酸甘油酯。

在另一途徑中，可藉由水性方法塗佈該聚(甲基)丙烯酸酯塗層。在此情況下，以形成包含月桂基硫酸鈉(作為潤濕劑及分散劑)、硬脂酸(作為鹽形成劑及另外用於與聚(甲基)丙烯酸酯形成膠體溶液)及/或硬脂酸鎂(作為抗黏著劑)之總混合物較佳。其他抗黏著劑係(例如)滑石及/或矽石。此外，此等其他組分之既定功能係基於迄今為止的最佳知識，而與本發明揭示內容無關。可視需要再添加滑石及/或膠狀矽石以對抗靜電帶電。

或者，可使用包含60至90%(重量/重量)的乙基纖維素(EC)及10至40%(重量/重量)的HPMC之混合物作為該外包衣層之材料。

該材料乙基纖維素(EC；名稱根據DIN EN ISO 1043-1: 2002-06)係具有乙基之纖維素醚。其在技術上通常係藉由使鹼性纖維素與氯乙烷反應(此可形成取代度不同的EC類型)而製得。具有約1.1至1.4之取代度之乙基纖維素係可溶於水；彼等具有更高取代度者係可溶於有機溶劑。取代度為約2.2至2.6之市售EC類型係熱塑性且具有約150至160°C之軟化點。市售的EC類型係具有不同分子量，其進一步影響該材料之物理化學性質(如黏度)。

根據本發明，以使用具有2.2至2.6之取代度及/或具有導致黏度為41至49 mPa·s(以含於80%甲苯及20%乙醇中之5%溶液測定)之聚合度之EC較佳。該EC可以商標名Ethocel® Std. 451購自(例如)供應商Dow Chemical。

上文已描述該材料HPMC。

根據本發明，尤其參照以下考慮，可在指定範圍內改變HPMC與EC之比例以獲得所需釋放特性。在不希望受此理論約束之情況下，假定在本發明EC及HPMC之摻合物中，該HPMC在經患者攝取後首先溶解且因此在EC薄膜中留下孔隙。然後，水分可通過該等孔隙滲透至該等丸粒之核心中且由此允許醫藥活性成分以滯後時間(即，自薄膜洗出HPMC所需的時間)釋放。可以產生被視為足夠允許該劑型被攝取且無藥物釋放的滯後時間之方式使該EC/HPMC薄膜組成及包衣厚度(見下文)最佳化。

就兩種選擇(聚(甲基)丙烯酸酯及EC/HPMC薄膜)而言，可改變/優化包衣厚度及將該包衣塗佈至該等丸粒之方

法，以獲得所需的藥物釋放特性或使該方法(即水性及有機溶劑噴霧法)可行。該等變化係熟習此項技術者所熟知。較佳值係更詳細揭示於下文中。

此外，該最終包衣層可有利地包含其他物質。例如，使用硬脂酸鎂以在處理期間對抗靜電帶電。另一實例係用於減少產物靜電帶電之二氧化矽。其他實例係滑石、硬脂酸鎂、山蒼酸鈣、硬脂酸、花生酸鈣、氫化蓖麻油或三酸甘油酯。

該中間包衣層(密封包衣)(c)及該外包衣層(最終或遮味包衣)(d)的其他特徵皆係「不含低分子量水溶性離子化合物」之特徵。

在不希望受此理論約束之情況下，已發現此特徵係該顆粒及衍生型醫藥組合物之遮味效率及因此本發明有效性之一重要原因。然而，當前技術水準教示諸如 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 Na_2CO_3 或檸檬酸鹽(尤其係強酸與強鹼之鹽)之化合物係可用作該等顆粒之溶解助劑且因此有助於將醫藥成分施用至患者體內。然而，在遮蓋包含至少一個鹼基及/或苦味之水溶性醫藥活性成分之味道的情況下，發現避免使用該等化合物係有利。

然而，發現用作(例如)潤滑劑、著色劑及/或抗黏著劑及類似物之低離子性化合物(如滑石、硬脂酸、月桂基硫酸鈉或硬脂酸鎂)(尤其係氧化物或弱酸鹽)對遮味作用並非十分重要且因此允許作為可選組分。此態樣將更詳細地闡釋於下文中。

該等層(c)及(d)中之其他化合物之選擇因此係受其在水中溶解的能力限制。就本申請案而言，其等係不重要且因此係非水溶性離子化合物，只要1 g該化合物在25°C之溫度及1013.25 hPa大氣壓下經不低於100 ml水溶解即可。更佳地，其等具有在相同條件下於至少250、500、750、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、15000及多於20000 ml水中總共溶解1 g各物質之溶解度值。

根據本發明，低分子量化合物係定義為彼等具有低於750 Da(更佳低於700、600、500、400、300、200及150 Da)之分子量者。

較佳地，將不同的包衣材料以含於適當溶劑中之液體溶液或懸浮液形式塗佈至各顆粒上。此溶劑可選自(純)水或有機溶劑。

本發明之一較佳模式係上述本發明遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分係選自以下化合物群中之一或多者：

- α) DPP IV抑制劑；
- β) i_f -通道阻斷劑；
- γ) 磷酸二酯酶III抑制劑；
- δ) 環氧合酶2抑制劑；及/或
- ε) 苯并二氮呋受體激動劑。

此等化合物群係先前未受其化學類別所界定，而係由其對此五個特定標靶中之一者或(理論上)多於一者之高特異性所界定，該特異性係足夠高以允許基於此等化合物與其

特異性結合標靶之相互作用之醫療。該等化合物對其特異性標靶之結合特徵係該等化合物與標靶蛋白質之指定區域之三維結構的相互作用，其通常主要係基於離子相互作用、氫鍵、凡得瓦(Van-der-Waals)鍵及/或親水/疏水相互作用。因此，屬於此等群組中之一者的所有化合物應被視為配置於化合物支架上而具有相似立體化學及相似架構之親水/疏水、離子等基團之群組。

其相關事實係已證實本發明尤其可用於容易溶解及/或擴散於水中或任何其他溶劑(尤其指用於將包衣材料添加至各顆粒上之溶劑)中之醫藥活性成分。

在此等物質中，本發明可用於彼等具有不佳味道(例如苦味)者。該味道通常係由於各化合物上的特定離子基，其另一方面係與標靶進行特異性相互作用以產生醫療效應所必需。

根據本發明，「DPP IV抑制劑」係彼等與酶二肽基肽酶IV(DPP IV)相互作用並加以抑制之化合物。據信抑制DPP IV會降低GLP-1蛋白質水解，且因此延長內源性全長(活性)GLP-1之半衰期，且由此提高胰高血糖素(如肽1 (GLP-1))之血漿濃度。因此，GLP-1以依賴葡萄糖之方式誘導胰腺 β -細胞分泌胰島素。在活體內降低胰高血糖素濃度及長期增強胰腺 β -細胞功能係GLP-1升高之可能的額外有利特徵。尤其長期增強胰腺 β -細胞功能可稱作疾病調節效應；GLP-1激動作用藉由提高細胞增殖及減少細胞凋亡來維持 β -細胞數量，該等效應可稱作 β -細胞再生效應。本發明

GLP-1升高之其他效應包括減緩胃運動及誘發飽足感。

總而言之，DPP IV抑制劑可用於治療代謝障礙或代謝疾病(如酮酸中毒、前期糖尿病、1型或2型糖尿病、胰島素抗性、肥胖症、高血糖症、高胰島素血症、高血液濃度脂肪酸、高血脂症及/或高血液濃度甘油、X症候群(代謝症候群)、動脈粥樣硬化、胰腺炎症及/或脂肪組織炎症)，尤其係治療1型或2型糖尿病(甚至更佳係2型糖尿病)。

適用之化合物揭示於WO 2005/085246 A1，尤指係衍生專利案EP 1758905 B1中。

本申請案之實驗部分包括用於藉由黃嘌呤類苦味DPP IV抑制劑(即，1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽，其在本文中係尤其佳)治療代謝疾病(尤其係2型糖尿病)之化合物之一實例。

該等多層顆粒可用於治療代謝障礙(尤其係2型糖尿病)，例如藉由併入各醫療調配物中。

根據本發明，「 i_f -通道阻斷劑」係彼等與 i_f -通道相互作用並抑制其之化合物。據信其等可用於治療與肥大相關的心肌疾病且甚至誘導其退化，特定言之用於治療人類及家畜之特發性肥厚性心肌病(HCM)。

可用化合物係揭示於EP 065229 B1中(尤其係扎替雷定(zatebradine)(見下文))及US 3708485中(尤其係烯丙尼定(alinidine)(見下文))。

極適用且極佳的化合物係揭示於EP 224794 B1中，其中

較佳的 i_f -通道阻斷劑係亦可用於治療或預防心臟衰竭的 (+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮。其已具有國際非專利名稱(INN)西洛雷定(cilobradine)。其鹽酸鹽形式係稱作西洛雷定鹽酸鹽。

本申請案之實驗部分包括此化合物群中用於治療心臟病之化合物之一遮味實例；此係環胺衍生物化學類別(即苦味西洛雷定(或相應鹽酸鹽形式))之一代表。其可尤其以此遮味形式用於人類及動物療法，例如藉由併入用於治療心臟病之各醫療調配物中。

根據本發明，「磷酸二酯酶III抑制劑」係彼等與磷酸二酯酶III (PDE 3)相互作用並抑制其之化合物。在不希望受此理論約束之情況下，認為抑制PDE 3引起周邊血管擴張，其導致血壓降低並轉化成更小的心臟前負載及後負載且因此降低衰竭心臟之工作負載。

可用化合物係揭示於WO 2005/084647 A1及尤其係衍生專利案EP 008391 B1中。

該等化合物之一顯著實例係(RS)-6-[2-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5-甲基-4,5-二氫噻嗪-3(2H)-酮，其亦稱為INN匹莫苯(pimobendan)且描述於(例如)EP 008391 B1及WO 2005/084647 A1中。匹莫苯係已知且可用作強心性、低血壓及抗血栓化合物，且亦用作敏化及增強心肌原纖維對已存在的鈣離子之結合效率而不增加氧氣及能量消耗之正性收縮影響劑。根據本發明，此活性亦係由於名為

磷酸二酯酶III抑制劑的分子。

尤其呈本發明遮味形式的磷酸二酯酶III抑制劑(尤其係匹莫苯)可用於人類及動物療法，例如藉由併入用於治療上述疾病(尤其係心臟病(尤其係充血性心臟衰竭))之各醫療調配物中。

根據本發明，「環氧合酶2抑制劑」係彼等與環氧合酶2(COX-2)相互作用並抑制其之化合物，尤其係彼等選擇性抑制COX-2而非COX-1者。環氧合酶係負責將花生四烯酸轉化成前列腺素H₂之酶，該轉化係前列腺素(其係炎症介體)合成中之第一步驟。在不希望受此理論約束之情況下，據信此特異性抑制導致伴隨止痛及退燒作用之抗炎效應。

可用化合物係揭示於EP 002482 B1中。此等化合物之一顯著實例係4-羥基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲醯胺-1,1-二氧化物(亦稱為INN美農西康(meloxicam))，其係非類固醇化合物。

尤其呈本發明遮味形式的環氧合酶2抑制劑(尤其美農西康)可用於人類及動物療法，例如藉由作為止痛劑及/或退燒劑併入用於治療炎性疾病(包括與骨關節炎相關的炎症)或(其他)風濕性疾病之各醫療調配物中。

根據本發明，「苯并二氮呋受體激動劑」係彼等與苯并二氮呋受體相互作用並與其結合之化合物(尤其不具有亞型選擇性)。在不希望受此理論約束之情況下，據信不具有亞型選擇性之苯并二氮呋受體之低親和力部分激動劑可

有效治療癲癇症(尤其係特發性癲癇症)及/或行為異常(尤其係焦慮症)。

若干適當化合物係揭示於 WO 97/09314 A1 及 WO 2005/004867 A2 中，例如化合物 1-(4-氯苯基)-4-哌啶并咪唑啉-2-酮。可用於此目的之較佳化合物係揭示於 WO 2004/032938 A1 中的 1-(4-氯苯基)-4-(4-嗎啉基)-2,5-二氫-1H-咪唑-2-酮，其已被稱為 INN 伊匹妥英(imepitoin)。

尤其呈本發明遮味形式的苯并二氮呋受體激動劑(尤其伊匹妥英)可用於人類及動物療法，例如藉由併入用於治療中樞神經系統障礙(尤其係癲癇症、特發性癲癇症及/或焦慮症)之各醫療調配物中。

通常以最適於醫療之化學形式(如溶劑化物、鹽或酯)併入該醫藥活性成分。以尤其鹽形式及在此等中相應鹽酸鹽形式最佳，例如以下分子：1-[(3-氯基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤及相應單鹽酸鹽(DPP IV 抑制劑之代表)；及(+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮及/或相應鹽酸鹽(i_f-通道阻斷劑之代表)。

本發明之一較佳模式係上述本發明之遮味多層顆粒，其另外包含位於惰性核心與包衣層(b)至(d)中之一者之間及/或位於包衣層(d)上的一或多個其他層。

就本申請案而言，該等其他層可係包衣層(即組成包圍下方顆粒之完整包衣或封閉膜)，或僅係位於其他包衣層

之間或之上的其他材料層。

例如，可塗佈文中所揭示的包衣層中之一者一次以上且由此組成本發明此態樣之主體。另外，可自當前技術水準獲得(例如)保護層。

或者，添加不形成封閉膜但仍發揮有利作用之材料。此等材料可係(例如)改善各顆粒材料之進一步加工之抗黏著劑。該等抗黏著劑本身係熟習此項技術者已知。其等可另外由(例如)有利地添加至外包衣層(最終或遮味包衣)上之顏料及/或調味劑組成。此外，該等材料本身係熟習此項技術者已知。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中用於惰性核心之材料係纖維素(較佳係微晶纖維素)。

如上所述，用於惰性核心之化學惰性材料可選自不同材料。較佳的材料係纖維素，尤其微晶纖維素。就該材料之進一步加工及最終調配的多層顆粒之物理性質而言，尤其此材料已顯示係適用。尤其微晶纖維素賦予最終調配的多層顆粒使其可併入(例如)錠劑調配物中且在壓錠製程之壓縮步驟期間不被破壞的可撓度。

可自公司 Syntapharm (Harke Group), Mülheim, Germany 購得商標名為 Cellets® 100 的微晶纖維素顆粒。

在另一較佳態樣中，該等惰性核心顆粒較佳係選自在接觸水時顯示最低或可忽略膨脹之醫藥上可接受的材料。較佳材料係選自乳糖、碳水化合物、糖醇(甘露醇、山梨醇、麥芽糖醇)、葡萄糖、空白丸芯、磷酸鈣、纖維素(較

佳係微晶纖維素(MCC))及澱粉及其混合物，更佳係乳糖，最佳係粒度 d_{50} 為約 180 μm 之聚結 α -乳糖-單水合物 [Ph.Eur./USP-NF/JP]。

具有上述特徵之乳糖(如聚結乳糖)因其粒度、不吸濕性及以下事實而亦適用於核心：其在壓縮時至少部分經歷塑性變形以致該核心不會在製錠機中破裂成碎片。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中用於包含該醫藥活性成分之包衣層(b)之黏結劑係選自 HPMC 及 PVP 或其混合物及視需要的其他成分，較佳係 HPMC 羥丙基甲基纖維素 USP 取代類型 2910(表觀黏度 4.8-7.2 mPas)及/或 PVP K30 及視需要的其他成分。

上文已描述該等材料。用於此包衣層之較佳材料(HPMC 羥丙基甲基纖維素，USP 取代類型 2910；表觀黏度 4.8-7.2 mPas)可以商標名 Pharmacoat ® 606 購自 Harke Pharma GmbH, Mülheim, Germany。

另外以具有 44 至 54 kg/mol 分子量之材料 PVP K30 較佳。該 PVP 係可以商標名 Kollidon ® 30 購自(例如)供應商 BASF, Ludwigshafen, Germany。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中包衣層(b)包含 80 至 95%(重量/重量)(較佳 82.5 至 90%(重量/重量)，更佳 84.5 至 87.5%(重量/重量))的醫藥活性成分及 5 至 20%(重量/重量)(較佳 10 至 17.5%(重量/重量)，更佳 12.5 至 15.5%(重量/重量))的黏結劑。

尤其此比例已顯示對該材料在其塗佈期間之物理特徵及

(另一方面)最終包衣顆粒在儲存及/或壓錠期間之安定性及可撓性係有利。熟習此項技術者可獲得在此等範圍內之變化。

本發明之另一非次佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中包衣層(b)包含60至70%(重量/重量)的醫藥活性成分、25至35%(重量/重量)的HPMC黏結劑及0.5至3%(重量/重量)的硬脂酸鎂。

尤其在本文中，硬脂酸鎂係尤其對塗覆過程具有有利影響之有利潤滑劑。此係由實例證明。適當的硬脂酸鎂係(例如)由供應商Merck KGaA, Darmstadt, Germany出售的Pardeck® LUB MST。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中該中間包衣層(密封包衣)(c)另外包含滑石，較佳10至30%(重量/重量)的滑石，更佳15至25%(重量/重量)的滑石，最佳21至23%(重量/重量)的滑石。

在本發明之另一較佳態樣中，該中間包衣層(密封包衣)(c)另外包含較佳5至30%(重量/重量)的滑石。

此係適用於本發明所包含的密封包衣之兩種選擇。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中用於該中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(i)(HPMC及PEG)係選自HPMC羥丙基甲基纖維素USP取代類型2910(表觀黏度2.4-3.6 mPas)及/或PEG 6000。

尤其此材料已顯示可用於該方法本身及衍生型顆粒之機械安定性及可撓性。該HPMC之一代表例可以商標名

Pharmacoat ® 603(Harke Pharma GmbH, Mülheim, Germany 出售)購得。該材料PEG係已闡述於上文中。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中用於該中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(i)包含65至75%(重量/重量)的HPMC、7.5至12.5%(重量/重量)的PEG 6000及19至23%(重量/重量)的滑石。

實例1已證實尤其此混合物係適用。

在本發明之另一較佳態樣中，該中間包衣層(密封包衣)(c)較佳包含60至90%(重量/重量)的HPMC、1至15%(重量/重量)的PEG 6000及9至25%(重量/重量)的滑石。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中用於該中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(ii)PVP係選自PVP K 30。

此等材料均已描述於上文中。實例2已證實尤其此混合物係適用。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中用於該中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(ii)包含70至80%(重量/重量)的PVP及20至25%(重量/重量)的滑石。

實例2已證實尤其此混合物係適用。

在另一較佳態樣中，該中間包衣層(密封包衣)(c)((ii))包含70至95%(重量/重量)的PVP及5至30%(重量/重量)的滑石。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中用於該外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(i)聚(甲基)丙烯酸

酯係鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物。

如上所述，聚(甲基)丙烯酸酯類聚合物之若干代表例可用作本發明多層顆粒之外包衣層之組成部分。然而，尤其該鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物已顯示產生預期溶解特性(即，在約中性pH值下之高安定性及在酸性pH下趨於溶解)。此係由實例1(尤其係圖1至3中記錄的測量值(即，針對全調配多層顆粒及包含該等顆粒之全組成錠劑))所證實。

如上所述，此聚合物可稱作基於比例為2:1:1之甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸甲酯之陽離子共聚物，其較佳具有40,000至50,000(更佳約47,000) g/mol之分子量。其較佳係以粉末形式用於在形成包衣層時待塗佈的懸浮液。

該材料可以(例如)商標名Eudragit® E或其粉末形式Eudragit® E PO購自Evonik Röhm GmbH, Business Line Pharma Polymers, Darmstadt, Germany。

根據以上闡釋且尤其如本說明書之實例1所例示，以本發明此態樣之以下模式較佳，因為衍生顆粒具有關於安定性、可撓性、在包覆過程中之適用性及(最後但最重要)溶解特性之有利性質及有效遮味：本發明遮味多層顆粒，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(i)

- 包含50至80%(重量/重量)的聚(甲基)丙烯酸酯、0至8%(重量/重量)的月桂基硫酸鈉、0至35%(重量/重量)的硬脂酸及/或0至35%(重量/重量)的硬脂酸鎂；

- 包含重量比為 80:20 至 60:40(更佳 75:25 至 65:35，最佳 70:30)之聚(甲基)丙烯酸酯及硬脂酸；及/或
- 組成至少 50%(重量/重量)(基於此包衣下方之顆粒之重量計)，較佳 100 至 300%(重量/重量)，更佳 150 至 250%(重量/重量)，甚至更佳 180 至 220%(重量/重量)，最佳 190 至 210%(重量/重量)之包衣濃度。

實例 1 尤其證實此最終包衣層(基於聚(甲基)丙烯酸酯)之厚度之有利作用。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中用於該外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(ii)係選自黏度範圍為 41 至 49 mPas(以含於 80% 甲苯及 20% 乙醇之混合物中之 5% 溶液測定且乙氧基含量為 48.0 至 49.5%)之 EC 及/或甲氧基含量為 28 至 30%、羥丙基含量為 7 至 12% 且黏度範圍為 4 至 6 mPas(以 2% 水溶液測定)的 HPMC。

本說明書之實例 2 已證實具有此等選定材料之此替代性遮味包衣之有效性。

用於此遮味包衣之適當的 EC(乙基纖維素)係(例如)由供應商 Dow Chemicals, Schwalbach, Germany 出售的產品 Ethocel® 45 cps STD Premium。用於此遮味包衣之適當硬脂酸鎂係(例如)由供應商 Merck KGaA, Darmstadt, Germany 出售的 Pardeck® LUB MST。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中用於該外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(ii)包含 50 至 75%(重量/重量)的 EC、15 至 40%(重量/重量)的 HPMC 及 0 至

25%(重量/重量)的硬脂酸鎂，較佳50至60%(重量/重量)的EC、20至25%(重量/重量)的HPMC及17.5至22.5%(重量/重量)的硬脂酸鎂。

該等包衣之實例及用於塗佈該材料(即藉由採用基於流化床之方法噴霧至各未經覆蓋的顆粒(根據實例1之所謂「SC丸粒」)上)之較佳懸浮液係提供於下表1中。其他實驗設定係同樣較佳。另外闡釋各化合物發揮特定物理化學功能；此等功能係基於迄今為止之最佳知識所假定，但無意限制本發明。

表1：作為替代性味道及/或氣味掩蓋包衣之EC/HPMC/硬脂酸鎂膜衣(水性及有機溶劑法)之組成：

溶劑法		組分	各組分功能	各組分含量 [% (重量/重量)]
1	水性 (EC/HPMC 60:40)	EC	功能性包覆	約52.2
		HPMC	孔隙形成劑	約34.8
		硬脂酸鎂	抗黏著劑， 減少靜電帶電	約13
2	水性 (EC/HPMC 80:20)	EC	功能性包覆	約69.6
		HPMC	孔隙形成劑	約17.4
		硬脂酸鎂	抗黏著劑， 減少靜電帶電	約13
3	有機 (EC/HPMC 60:40)	EC	功能性包覆	約52.2
		HPMC	孔隙形成劑	約34.8
		硬脂酸鎂	抗黏著劑， 減少靜電帶電	約13
4	有機 (EC/HPMC 80:20)	EC	功能性包覆	約69.6
		HPMC	孔隙形成劑	約17.4
		硬脂酸鎂	抗黏著劑， 減少靜電帶電	約13

本發明此態樣之一較佳模式係由此態樣之遮味多層顆粒組成，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(ii)組成至少25%(重量/重量)(基於此包衣下方之顆粒之重量計)，較佳25至100%(重量/重量)，更佳50至90%(重量/重量)，甚至更佳70至80%(重量/重量)，最佳72.5至77.5%(重量/重量)之包衣濃度。

具有此等值之代表例係描述於實例2中。

本發明此態樣之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中該顆粒之外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之特徵係：

在模式(i)(聚(甲基)丙烯酸酯)中，厚度為50至150 μm 、較佳60至140 μm 、更佳70至130 μm 、甚至更佳75至125 μm 、最佳77至119 μm ；或

在模式(ii)(包含EC及HPMC之混合物)中，厚度為10至150 μm 、較佳12至120 μm 、更佳15至100 μm 、最佳20至50 μm 。所有此等值應被理解為具有 ± 10 μm 之偏差。

如實例1中針對模式(i)(聚(甲基)丙烯酸酯)之外包衣所述，可藉由使用水性包衣溶液及200%包衣濃度之最後包覆步驟獲得偏差為 ± 10 μm 之該外包衣。該等顆粒顯示有利的遮味效應及有利的溶解特性且因此係較佳實施例。熟習此項技術者可應用該方法之變型(尤其係使用有機溶劑及/或不同包衣濃度)以獲得(i)及(ii)中各外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之其他指定的厚度值。該等顆粒係同樣較佳。

如上所述，本發明多層顆粒可包含其他層，其就本申請案而言可為包衣層(即組成圍繞下方顆粒之完整包衣或封

閉膜)或僅係位於其他包衣層之間或之上之其他材料之完整或不完整層。

本發明此態樣之一較佳模式係關於本發明遮味多層顆粒，其中該位於惰性核心與包衣層(b)至(d)中之一者之間或位於包衣層(b)至(d)中之一者與包衣層(d)之間及/或位於包衣層(d)上之一或多個其他層包含較佳0.1至5%(重量/重量)(基於最終顆粒之重量計)，更佳0.2至2.5%(重量/重量)，最佳0.2至1%(重量/重量)之膠狀二氧化矽(矽石)。

如實例2所例示，已發現於製造過程期間在一塗層變乾之後及添加下一塗層之前於該等顆粒上添加該材料以尤其作為抗黏著劑係有利。

本發明此態樣之一較佳模式係關於本發明遮味多層顆粒，其中其他層係包衣層(最終或遮味包衣)(d)上之最終外包衣且用於此(等)其他包衣層之材料係選自甲氧基含量為28至30%、羥丙基含量為7至12%且黏度範圍為4至6 mPas(以2%水溶液測定)的HPMC。

已發現此對意欲併入完全液體調配物(尤其油性液體醫藥組合物)中之多層顆粒而言係極有利。該其他層係用於兩個目的：(i)抵抗懸浮液中其他顆粒之機械性保護及(ii)抵抗水可趨於經由油性懸浮液擴散至該等顆粒中之另一保護作用。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中該(等)層材料中之一或多者包含其他物質，較佳係選自以下一或多者之填充劑物質、黏結劑、潤濕劑、助流劑、潤滑

劑、分散劑、著色劑及/或抗黏著劑：甘露醇、澱粉、滑石、二氧化鈦、月桂基硫酸鈉、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鎂、矽石及中鏈三酸甘油酯。

另外，本發明之較佳遮味多層顆粒係彼等其中該(等)層材料(較佳係用於密封包衣及/或最終包衣中之一者)中之一或多者包含選自以下之其他物質者：調味劑、顏料及用於減少靜電帶電之物質，更佳係肉味劑、顏料及/或二氧化矽。

例如，已發現選擇抗黏著劑(較佳係硬脂酸鎂，如購自(例如)供應商 Merck KGaA, Darmstadt, Germany 的硬脂酸鎂 ParTeck ® LUB MST)作為包衣層(b)之其他成分係有利。可有利地以含於溶劑中之懸浮液形式(如懸浮於用於在各包覆步驟期間添加各包衣層之溶液/懸浮液中)添加視需要併入的抗黏著材料。或者，可在各層已建立且乾燥之後將其以粉末形式添加至乾燥顆粒上。

在本發明之另一/其他較佳模式中，該用於中間包衣層(密封包衣)(c)之材料另外包含滑石及/或硬脂酸鎂。

就外包衣層而言，已發現當使經塗佈的聚(甲基)丙烯酸酯組分與作為抗黏著劑之硬脂酸鎂摻合時係有利，此組合在使用有機溶劑法將此包衣塗佈至各顆粒上時係尤其適用。可視需要添加滑石及/或膠狀矽石(二氧化矽)以對抗靜電帶電。

在另一途徑中，當藉由水性方法塗佈聚(甲基)丙烯酸酯塗層時，以形成包含月桂基硫酸鈉(作為潤濕及分散劑)、

硬脂酸(作為鹽形成劑及另外用於與聚(甲基)丙烯酸酯形成膠體溶液)及/或硬脂酸鎂(作為抗黏著劑)之總混合物較佳。其他抗黏著劑係(例如)滑石及/或矽石。可視需要添加滑石及/或膠狀矽石以對抗靜電帶電。

著色劑可包括(但不限於)二氧化鈦及適用於食物之染料及天然著色劑(如葡萄皮萃取物、紅甜菜粉末、 β -胡蘿蔔素、胭脂樹紅、胭脂紅、薑黃、辣椒粉等)。著色劑的使用量可係總劑型之約0.05至約3.5%(重量/重量)。

然而，如上所述，特徵「不含低分子量水溶性離子化合物」係限制性。如上所述，該等化合物之選擇係受其在水中之溶解能力限制。

另外，本發明之非次佳實施例係關於本發明遮味多層顆粒，其中：

- 該惰性核心之特徵係直徑為50至300 μm ，較佳75至250 μm ，更佳100至200 μm ；
- 其中該最終包衣顆粒之特徵係總直徑為80至800 μm ，較佳90至600 μm ，更佳100至400 μm ；及/或
- 其中呈併入化學形式的醫藥活性成分係佔最終多層顆粒之1至50%(重量/重量)，較佳2至25%(重量/重量)，更佳3至22.5%(重量/重量)及最佳5至20%(重量/重量)。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(α)(DPP IV抑制劑)係選自1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤或其任何適當形式及/或其鹽，較佳係1-[(3-氟

基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽。

已發現尤其此化合物係適用於經由指定標靶DPPIV治療代謝疾病之化合物。另一方面，其係水溶性(尤其呈其鹽形式)，且其特徵係趨於尤其被動物患者拒絕之苦味。因此，需要掩蓋尤其此化合物之味道。如實例1所證實，文中揭示的本發明允許有效掩蓋此化合物之味道以使其可應用於當前各類患者。

本發明之一較佳模式係包含1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽作為醫藥活性成分之本發明遮味多層顆粒，其包含：

- a) 包含微晶纖維素之惰性核心；
- b) 兩個包衣層，其各包含60至90%(重量/重量)的醫藥活性成分及10至40%(重量/重量)的HPMC黏結劑；
- c) 中間包衣層(密封包衣)，其包含65至75%(重量/重量)的HPMC、7.5至12.5%(重量/重量)的PEG 6000及19至23%(重量/重量)的滑石；及
- d) 外包衣層(最終或遮味包衣)，其包含50至80%(重量/重量)的鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、5至8%(重量/重量)的月桂基硫酸鈉、8至35%(重量/重量)的硬脂酸及18至26%(重量/重量)的硬脂酸鎂，

其中用於該外包衣層(d)(最終或遮味包衣)之材料組成190至210%(重量/重量)之包衣濃度。

實例1說明該多層顆粒及其製造方法。其中所述之方法係概述於表2之流程圖中。

如表2中可見，該醫藥活性成分之層積可分成兩個步驟。無論化合物之特性如何，當必須獲得高藥物負載量時，此通常係較佳。此可尤其係由於技術原因(即，流化床裝置之技術參數)，因為所使用的各流化床處理設備具有特定最小/最大負載容量。因此，各處理僅可在達到最大負載容量之前操作至某個值。例如，就1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽而言，當該材料之質量已增加至佔初始用量之約300%(即，達到初始材料重量之3倍)時，達到該最大負載容量。

亦可將各加工材料分成另外經單獨加工的兩個或更多個子批料且對產物品質無顯著影響。例如，可將第一包覆步驟中製得的丸粒(所謂的IR1丸粒，根據實例1)分成子批料，其等再經藥物層積直至獲得若干倍(在此例中係3倍)的質量增量。然後，根據經選擇用於下一包覆步驟之設備的規模，混合該兩個或更多個子批料並另外一起加工，或將其再分成子批料。

如實例1另外所說明，可藉由水性方法塗佈該密封包衣。儘管具有該藥物在該方法期間遷移至外層密封包衣中之風險，但最終形成的多層顆粒顯示可用於治療不停止攝取衍生型醫藥劑型之貓。

實例1揭示多層顆粒，其包含1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲

基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽及基於鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物之遮味包衣，該包衣包含62.5%(重量/重量)的鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit® E PO)、6.2%(重量/重量)的月桂基硫酸鈉、9.3%(重量/重量)的硬脂酸及21.9%(重量/重量)的硬脂酸鎂，且其等係以水溶液形式添加至總量約200%的固體沉積物(百分比係基於「SC丸粒」初始材料之用量)。

令人驚訝地發現：甚至就此高度水溶性活性物質而言，可使用水性及有機溶劑包覆方法進行所有藥物分層及聚合物包覆步驟且無苦味活性成分遷移至臨界程度而進入外聚合物層中。此係由SEM聯合x-射線/EDS(能量分散X-射線分析)所證實。

由實例1之概述步驟1至4製造的包含1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽作為活性成分之本發明最終遮味多層顆粒之總組成係提供於表5中。其表示本發明之一較佳態樣。其中已列出各組分最可能具有的某些功能；然而，此不以任何方式限制本發明範圍。

實例1之數據顯示經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物包覆之多層顆粒顯示在pH 6.8下逐漸延遲釋放(取決於包衣厚度)及在pH 1下立即釋放。因此，其等在口腔(pH 6.8)中可有效掩蓋醫藥活性成分之味道，而在胃(pH 1)中促進藥物立即釋放。

尤其經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物以約200%的包衣濃度及/或77至119 μm 的外包衣層(d)厚度包覆之顆粒顯示所需的藥物釋放特性(不考慮該包覆方法中所使用的溶劑)。

此態樣之一較佳模式係如上所述之遮味多層顆粒，其中呈併入化學形式之醫藥活性成分係佔該最終多層顆粒之5至25%(重量/重量)(以游離鹼計算)，較佳10至23%(重量/重量)，更佳18至22%(重量/重量)，最佳20至21%(重量/重量)。

就化合物之效力及(另一方面)對設計具有有利活性成分濃度之醫藥組合物之需求而言，該等值已顯示係有效。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(β)(i_f -通道阻斷劑)係選自扎替雷定(1-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮-3-基)-3-[N-甲基-N-[(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]胺基]-丙烷)、3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)哌啶-3-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮、其對映異構體西洛雷定((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮)或烯丙尼定(2-(N-烯丙基-2,6-二氯-苯胺基)-2-咪唑啉)，最佳係西洛雷定鹽酸鹽((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽)。

已發現此等化合物(尤其係西洛雷定及西洛雷定鹽酸鹽)

係適用於經由指定標靶(i_f -通道)治療心臟病(尤其用於治療心臟衰竭)之化合物。另一方面，其係水溶性(尤其呈其鹽形式)且具有趨於尤其被動物患者拒絕之苦味。因此，需要掩蓋尤其此化合物之味道。如實例2所證實，文中揭示的本發明允許有效掩蓋此化合物之味道且伴隨在患者口中或腸中之有效溶解特性，以使其可應用於當前各類患者。

本發明之一較佳模式係包含西洛雷定鹽酸鹽作為醫藥活性成分之本發明遮味多層顆粒，其包含：

- a) 包含微晶纖維素之惰性核心；
- b) 一包衣層，其包含60至70%(重量/重量)的醫藥活性成分及25至35%(重量/重量)的HPMC黏結劑及0.5至3%(重量/重量)的硬脂酸鎂；
- c) 中間包衣層(密封包衣)，其包含70至80%(重量/重量)的PVP K 30、20至25%(重量/重量)的滑石及0.5至5%(重量/重量)的二氧化矽；及
- d) 外包衣層(最終或遮味包衣)，其包含含有50至60%(重量/重量)的EC、20至25%(重量/重量)的HPMC、17.5至22.5%(重量/重量)的硬脂酸鎂及0.5至3%(重量/重量)的二氧化矽之混合物，

其中該用於外包衣層(d)(最終或遮味包衣)之材料組成72.5至77.5%(重量/重量)之包衣濃度。

實例2說明該多層顆粒及其製造方法。其中所述之方法係概述於表10之流程圖中。

如前所述，通常可藉由實驗上可經最佳化之水性或有機

溶劑噴霧法塗佈該包衣。就此化合物而言，發現較佳係以水溶液方式添加包含醫藥活性成分之包衣層且以有機溶液方式添加後兩層，其中用於中間包覆步驟之溶劑係94.4%(體積/體積)丙酮及5.6%(體積/體積)乙醇之混合物，用於最後包覆步驟之溶劑係由甲醇及二氯甲烷之1:1混合物(體積/體積)組成，因為藥物在水中具有高溶解度。

該外包衣層(最終或遮味包衣)之厚度可在(例如)50-300%固體沉積物(百分比係基於如引用實例中所限定的各SC丸粒之初始量)之間變化，以獲得所需溶解行為。在此實例中，發現足以將最終包衣塗佈至約75%(基於該方法中所採用的SC丸粒(步驟2之結果)之初始量)的厚度。

根據實例2中所收集的溶解數據，經EC/HPMC包覆的丸粒之溶解作用係延遲，因而有效掩蓋苦味活性成分西洛雷定鹽酸鹽之味道及/或氣味。此可藉由對實驗貓進行之接受性測試證實。

通常，EC/HPMC薄膜顯示幾乎與pH無關之持續釋放行為。然而，在此情況下，該產物令人驚訝地顯示在pH 6.8下更緩慢釋放(此對本發明而言係有利)(即在口腔中提供有效遮味)及在酸性胃中更快速釋放。在不希望受此理論約束之情況下，此可藉由特定醫藥活性成分之親脂性特徵(其在中性pH值下之親脂性比在酸性pH值下稍強)來解釋。預期此與所塗佈的包衣一起導致在中性pH值下之更緩慢釋放，從而足以利用各多層顆粒將此藥物應用於治療患者(尤其係動物(如貓))。

此態樣之一較佳模式係如上所述之遮味多層顆粒，其中呈併入化學形式之醫藥活性成分係佔該最終多層顆粒之2至10%(重量/重量)(以鹽酸鹽計算)，較佳3至7.5%(重量/重量)，更佳4至6%(重量/重量)，最佳5.25至5.75%(重量/重量)。

就該醫藥活性成分之效力及(另一方面)對設計具有有利活性成分濃度之醫藥組合物之需求而言，該等值已顯示係有效。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(γ)(磷酸二酯酶III抑制劑)係匹莫苯((RS)-6-[2-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5-甲基-4,5-二氫噻嗪-3(2H)-酮)。

與上述闡釋一致，此化合物可用於經由指定標靶磷酸二酯酶III治療心臟病。另一方面，希望其經遮味。根據本發明，現可將此化合物尤其用於尤其味敏動物(如貓或狗)之口服給藥。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(δ)(環氧合酶2抑制劑)係美農西康(4-羥基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲醯胺-1,1-二氧化物)。

與上述闡釋一致，此化合物尤其可用於經由指定標靶環氧合酶2治療炎症性疾病。另一方面，希望其經遮味。根據本發明，現可將此化合物尤其用於尤其味敏動物(如貓或狗)之口服給藥。

本發明之一較佳模式係本發明遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(ϵ)(苯并二氮呼受體激動劑)係選自1-(4-氯苯基)-4-哌啶并咪唑啉-2-酮及伊匹妥英(1-(4-氯苯基)-4-(4-嗎啉基)-2,5-二氫-1H-咪唑啉-2-酮)，較佳係伊匹妥英。

與上述闡釋一致，此群組之化合物可用於經由指定苯并二氮呼受體治療人類及動物患者之中樞神經系統障礙(如癲癇症(尤其係特發性癲癇症)及/或行為異常(尤其係焦慮症))。另一方面，希望其經遮味。根據本發明，現可將此化合物尤其用於尤其味敏動物(如貓或狗)之口服給藥。

本發明之一態樣係關於製造本發明多層顆粒之方法，其中自該惰性核心之材料開始逐步組裝該等包衣層，且單一包覆步驟係經乾燥步驟分開。

如上所述，用於製粒過程(即，將各層後續添加至較小顆粒上)之方法本身係熟習此項技術者已知。所主張之方法以該核心材料開始，且隨後自最內層材料開始添加各層材料。較佳以液體形式(即，含於流體載體(如水或其他適宜溶劑(如乙醇或丙酮或其混合物))中之溶液或懸浮液)添加各包衣材料，且允許該液體在其塗佈後及在添加下一層之前變乾。亦可以粉末形式添加且此尤其適於最終的最外層或其他中間層。

就中間包衣層(密封包衣)(c)及外包衣層(最終或遮味包衣)(d)(尤其係外包衣層)之塗佈而言，已發現預期包衣材料較佳係以含於適當溶劑中之液體溶液或懸浮液形式塗佈至各顆粒上。此溶劑可選自(純)水或有機溶劑(如丙酮、甲

醇、乙醇或二氯甲烷或其混合物)。雖然使用水係成本有效，但使用有機溶劑可具有更快乾燥步驟之優點，由此縮短活性成分擴散至各層中之時間。另外，對在水中具有高溶解速率之醫藥活性成分而言，以選擇有機溶劑尤其佳。因此，該有機溶劑進一步阻礙活性物質在層積步驟期間擴散至外層中。因此，藉由使用有機溶劑，可使活性物質之遷移最小化且由此確保極有效的味道及/或氣味掩蓋。另外，使用有機溶劑形成的各層可比彼等使用水形成者更緊密且具有總體上更均勻的外觀。然而，如果需要使該等顆粒之溶解行為相對於屏障功能最佳化，則可利用此等細微差異。

本申請案之兩個實例例示此效應：就動物不會嘗到各活性成分之效應而言，選擇水及有機液體作為溶劑以用於包含1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽作為活性成分之多層顆粒之最外層皆可。

就製備包含藥物西洛雷定鹽酸鹽之多層顆粒而言，已發現使用有機溶劑塗佈最外兩層(即，密封包衣及最終包衣)係最佳解決方法。

熟習此項技術者可分析此效應並改良溶劑，此可包括選擇適當的溶劑混合物。例如，可使用能量分散X-射線分析(EDS)技術分析各外包衣層中仍可存在的醫藥活性成分之程度。此可應用於最終組成顆粒及藉由分析在該方法期間獲取的樣品來監測該製造過程。

較佳方法係於流化床中進行，較佳係 Wurster 流化床包覆法 (Wurster 法)。

該流化床通常係在將固體顆粒材料放置於適當條件下以導致混合物表現為流體時於儲存容器中形成。此通常係藉由引入加壓流體或氣體(如空氣)通過顆粒介質而實現。此導致該介質隨後具有正常流體之諸多性質及特徵(如於重力下自由流動或欲使用流體型技術抽汲之能力)。根據本發明，該流化床可用於將包衣懸浮液噴霧至顆粒材料上以獲得包圍各顆粒之總體上緊密包衣層。

該方法本身係熟習此項技術者已知且可應用於文中所述之目標及限制。

本發明之一較佳模式係本發明之該方法，其中用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(i)之添加量係至少 50%(重量/重量)(基於在此步驟中待包覆之顆粒之重量計)，較佳 100 至 300%(重量/重量)，更佳 150 至 250%(重量/重量)，甚至更佳 180 至 220%(重量/重量)，最佳 190 至 210%(重量/重量)。

如實例 1 所證實，此模式係尤其有利於添加上述包含聚(甲基)丙烯酸酯或相當材料(較佳係鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物)之包衣層(d)(i)(最終或遮味包衣)。其允許製得的多層顆粒具有良好安定性及良好溶解特性。

本發明之一較佳模式係本發明之該方法，其中用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(ii)之添加量係至少 25%(重量/重量)(基於此包衣下方之顆粒之重量計)，較佳

25至100%(重量/重量)，更佳50至90%(重量/重量)，甚至更佳70至80%(重量/重量)，最佳72.5至77.5%(重量/重量)。

如實例2所證實，此模式係尤其有利於添加包含含有60-90%(重量/重量)乙基纖維素(EC)及10-40%(重量/重量)HPMC之混合物之包衣層(d)(ii)(最終或遮味包衣)及其各較佳實施例(如上所述)。

自上述實例及描述可發現，本發明之一主要成果係提供可用於包含特定醫藥活性成分之顆粒之特定包衣層以產生有效遮味且附帶有利的溶解特性及機械特徵之包衣材料。已開發該等有利的包衣材料及/或其特定混合物用於該等多層顆粒之中間包衣層(密封包衣)及該等多層顆粒之外包衣層(最終或遮味包衣)。

因此，本發明之一態樣係關於以下材料於組裝本發明多層顆粒之不含低分子量水溶性離子化合物之中間包衣層(密封包衣)(c)之用途：

- (i) 包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)及聚乙二醇(PEG)之混合物；或
- (ii) 聚(1-乙烯基吡咯啶-2-酮)(PVP)。

包含該等用於中間包衣層(密封包衣)之材料之多層顆粒係例示於實例中且顯示尤其在與本發明外包衣層(最終或遮味包衣)組合時經遮味。

此態樣之一較佳用途係其中該用於中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(i)包含65至75%(重量/重量)的HPMC、7.5至12.5%(重量/重量)的PEG 6000及19至23%(重量/重量)的滑

石之用途。

此態樣之另一非次佳用途係其中該用於中間包衣層(密封包衣)之材料(ii)包含70至80%(重量/重量)的PVP及20至25%(重量/重量)的滑石之用途。

該等用途之優點係顯示於實例中且可根據上文來理解。此等優點在與其他適當材料用於本發明外包衣層之用途組合時係尤其持久。

本發明之一同樣較佳態樣係關於以下材料於組裝本發明多層顆粒之不含低分子量水溶性離子化合物之外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之用途：

- (i) 聚(甲基)丙烯酸酯；或
- (ii) 包含60至90%(重量/重量)的EC及10至40%(重量/重量)的羥丙基甲基纖維素(HPMC)之混合物。

包含該等用於外包衣層(最終或遮味包衣)之材料之多層顆粒係例示於實例中且顯示尤其在與本發明中間包衣層(密封包衣)組合時經遮味。

此態樣之一較佳用途係其中用於外包衣層(最終或遮味包衣)之材料包含選自調味劑、顏料及用於減少靜電帶電之物質之其他物質之用途。

此等允許製造具有已經上文闡釋之此等材料之各優點之本發明多層顆粒。

此態樣之一較佳用途係其中用於外包衣層(d)(具有聚(甲基)丙烯酸酯之最終或遮味包衣)之材料(i)之添加量係至少50%(重量/重量)(基於此步驟中待包覆顆粒之重量計)，較

佳 100 至 300%(重量/重量)，更佳 150 至 250%(重量/重量)，甚至更佳 180 至 220%(重量/重量)，最佳 190 至 210%(重量/重量)之用途。

如上所述及如實例 1 所證實，此模式允許製得的多層顆粒具有良好安定性及良好溶解特性。

此態樣之一非次佳用途係其中用於外包衣層(d)(具有包含 60 至 90%(重量/重量)EC 及 10 至 40%(重量/重量)HPMC 之混合物之最終或遮味包衣)之材料(ii)之添加量係至少 25%(重量/重量)(基於此包衣下方之顆粒的重量計)，較佳 25 至 100%(重量/重量)，更佳 50 至 90%(重量/重量)，甚至更佳 70 至 80%(重量/重量)，最佳 72.5 至 77.5%(重量/重量)之用途。

如上所述及如實例 2 所證實，此模式允許製得的多層顆粒具有良好安定性及良好溶解特性。

本發明之一態樣提供一種本發明多層顆粒於治療以下疾病之用途：

- α) 代謝疾病(經由 DPP IV 標靶)；
- β) 心臟病(經由 i_f -通道標靶)；
- γ) 心臟病(經由磷酸二酯酶 III 標靶)；
- δ) 炎性疾病(經由環氧化酶 2 標靶)；及/或
- ε) 中樞神經系統疾病(經由苯并二氮呋受體標靶)。

包括各醫藥活性成分之顆粒係揭示於上文中。根據本發明之此態樣，其等本身可經由口服使用(即，不含用於治療患者之其他賦形劑)。例如，可將其等添加至食物中。

本發明多層顆粒已使得可實現該用途，因為其等係物理上極安定，通常係相當安定以致即使患者在(例如)攝取食物期間啃咬該顆粒，其等仍保持完整。

本發明此態樣之一較佳用途係用於治療動物之該用途。

就此目的而言，可由(例如)照護動物之人員將適當量的各材料添加至動物的食物中。如果希望使用低劑量的醫藥活性成分以預防各疾病，則此係非常有利。

較佳地，以此方式使用的顆粒在外包衣中包含適當調味劑。例如，已顯示施加肉味劑以使該等顆粒吸引食肉動物係有效。

本發明之一態樣提供包含本發明多層顆粒之組合物。

在一態樣中，本發明提供包含本發明多層顆粒之醫藥組合物，其係用於治療以下疾病之方法中：

- α) 代謝疾病(經由DPP IV標靶)；
- β) 心臟病(經由 i_f -通道標靶)；
- γ) 心臟病(經由磷酸二酯酶III標靶)；
- δ) 炎症疾病(經由環氧合酶2標靶)；及/或
- ε) 中樞神經系統疾病(經由苯并二氮呋受體標靶)。

通常，本發明多層顆粒可併入適於治療各疾病(較佳用於口服)之所有形式之醫藥組合物中。其等尤其可併入固體劑型(如錠劑)及液體為主的劑型(如油性懸浮液)或糊狀劑型中。液體或糊狀劑型通常藉由調整投與體積提供極靈活的劑量選擇。包含本發明多層顆粒之錠劑可經分割而不破壞保護層，因此亦提供劑量調整(如藉由形成刻痕線)之

可能性。

在接受性測試中已顯示含有本發明多層顆粒之油性懸浮液及錠劑(均經調味)皆導致所需結果：其等被患者(如貓)極好地接受且在大多數情況下被主動攝取。

就本發明此態樣而言，該等多層顆粒較佳係以形成患者(如貓)可接受的口感之方式來確定大小，此意指：其等不應過大，因為此將導致砂質感而降低患者接受性。尤其就用於錠劑混合物而言，本發明顆粒較佳具有足以抵抗壓縮及所得錠劑之破碎或咀嚼之機械安定性。該膜衣較佳具有充分可撓性以允許在標準壓縮過程期間變形。

基本上，可將適用於該等醫藥劑型之所有類型的添加劑材料與本發明多層顆粒混合，以製備與各患者群體之預期應用途徑及給藥方案有關的最終組成藥物。

本發明之較佳模式係呈固體形式之本發明醫藥組合物，較佳係質量為20至4000 mg/單位(更佳20至500 mg/單位，甚至更佳30至400 mg/單位，最佳40至300 mg/單位)之膠囊或錠劑。

固體劑型較佳包含支持預期醫療作用之賦形劑。該等其他賦形劑通常係熟習此項技術者已知。適用之賦形劑係(例如)抗黏著劑(用於降低粉末(顆粒)與壓錠機表面之間的黏著力並由此防止黏附至壓錠機)、黏結劑(將成分黏附在一起之溶液黏結劑或乾燥黏結劑)、包衣(保護其他錠劑成分免於受到空氣中水分而劣化，並使較大或口味不佳的錠劑更容易吞咽)、崩解劑(允許該錠劑在稀釋時崩解)、填充

劑、稀釋劑、調味劑、著色劑、助流劑(藉由減少顆粒間摩擦及黏結來促進粉末流動)、潤滑劑(防止成分結塊及黏附至壓錠機或膠囊填充機)、防腐劑、吸附劑、甜味劑等。

較佳的載劑及/或崩解劑係選自糖及糖醇(如，甘露醇、乳糖、澱粉、纖維素、微晶纖維素及纖維素衍生物(如甲基纖維素))及類似物之群。

較佳的黏結劑係選自由以下組成之群：聚維酮(亦稱為帕維酮)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥基甲基纖維素、澱粉、明膠及類似物。

較佳的成分係一或若干種流動調節劑，其係選自(例如)由矽石(較佳膠狀無水矽石)、矽酸鈣、矽酸鎂、滑石及類似物組成之群。

較佳的崩解劑係選自由交聯羧甲基纖維素鈉、羥乙酸澱粉鈉、預糊化澱粉、交聯聚乙烯吡咯啉酮及類似物組成之群。

較佳的潤滑劑係選自由硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、山萵酸甘油酯、聚乙二醇、硬脂酸、滑石及類似物組成之群。

較佳的載劑係甘露醇、澱粉及/或乳糖。該載劑材料可由尺寸大於200 μm 、尺寸等於或小於200 μm 之粗顆粒或噴霧乾燥材料組成。

較佳的澱粉係選自由以下組成之群：玉米(玉蜀黍)澱粉、天然澱粉、膠化澱粉、部分膠化澱粉、澱粉粉末、澱粉顆粒、化學改質澱粉及可膨脹性物理改質澱粉。

如上所述，尤其就用於錠劑混合物而言，本發明顆粒已顯示通常具有足以抵抗壓縮及所得錠劑之破碎或咀嚼之機械安定性。

為獲得此等特徵，以併入具有以下特徵之本發明多層顆粒較佳：

- 最終包衣多層顆粒之尺寸係0.08至0.8 mm(較佳0.1至0.4 mm)；
- 塗佈具有充分可撓性之包衣，此可撓性可基於聚合物之物理參數或藉由使用適當量的適宜塑化劑；及/或
- 使用微晶纖維素丸粒作為核心材料，因為此等丸粒在壓縮時將經歷塑性變形。

另外，較佳係使用適當組成的壓錠混合物，即較佳使用經歷塑性變形之壓錠賦形劑並確保包衣丸粒在錠劑混合物中之質量比不超過50%(如本說明書之實例中所述)。

熟習此項技術者可容易瞭解該等變型。

以在該等顆粒上獲得高負載的活性成分(藥物負載)較佳，因為此影響錠劑之最終尺寸。另一方面，壓錠混合物中過高量的多層顆粒可導致該混合物的可壓縮性不足，此導致該等錠劑之機械不安定性且因丸粒過度變形而導致薄膜裂解的風險增加。此外，錠劑崩解及藥物溶解可能以非所欲方式改變，例如因丸粒「黏結」而崩解過慢及/或因薄膜破壞而使藥物釋放與預期值相比係過快。

包含1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽作為醫藥活

性成分之醫藥組合物之製法係描述於實例1中，其詳細揭示含有該醫藥活性成分之多層顆粒之製法，該等顆粒係併入供治療患者用之錠劑調配物中。

全組成型錠劑基質之一實例及因此實施本發明之一較佳模式係揭示於實例1中。除含有多層顆粒之藥物以外，所示醫藥組合物含有其他材料，其等本身係當前技術水準中已知且可根據特定需求、其性質及其濃度經調整。此較佳之成分集合係意欲分別用作填充劑及/或黏結劑、崩解劑、調味劑、顏料、助流劑及潤滑劑(如表8中所概述)。此等功能對應於迄今為止的最佳知識，但不以任何方式限制本發明。

此組合物尤其含有用於使錠劑吸引食肉動物之調味劑。尤其此成分可根據藥劑師的需要來調整。例如，狗及/或貓可能喜歡肉味；其他非食肉性為主的動物或人類可能喜歡其他味道。

如此實例所證實，多層顆粒及醫藥組合物(尤其係包含本發明多層顆粒之壓縮錠劑)滿足有關藥物負載及溶解行為之所有要求。尤其如實例1中所述之用於最終包衣之水性包覆法係令人驚訝地極適於水溶性原料藥1-[(3-氫基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽。

本發明之一較佳模式係本發明之固體醫藥組合物，其包含最終濃度為0.1至1000 mg/單位，較佳2至50 mg/單位，甚至更佳3至40 mg/單位，最佳4至30 mg/單位之醫藥活性

成分。

此已顯示可用於預期療法(如可藉由該等實例之製劑獲得者)。熟習此項技術者可根據預期治療及待治療的患者群來調整適當濃度。

本發明之一較佳模式係本發明固體醫藥組合物，其係呈錠劑形式，較佳係具有一或多個刻痕線以便分割之錠劑。

上文已闡釋錠劑形式之優點。此等錠劑上/內之一或多個刻痕線之存在允許將該等錠劑分裂成碎片以調整醫藥活性成分之施用量。當預期各種患者群體(如特徵為個體大小變化極大之大量種群的同伴動物(如狗))時，此係尤其有價值。

本發明之另一較佳模式係呈完全液體形式之本發明醫藥組合物。

在某些情況下，製備呈液體調配物形式之醫藥組合物係有利，因為此劑型確保各藥物之極精確定量。本發明多層顆粒可用於此施藥形式。

適當液體調配物之組成本身係熟習此項技術者已知。如實例2所例示，有利且因此較佳係使用基質為三酸甘油酯之混合物並添加親水性及/或疏水性膠狀矽石以使該組合物之物理化學性質最佳化。

以親水性及疏水性膠狀矽石之混合物尤其佳，其確保懸浮液之適當黏度行為在儲存期間保持幾乎不變。市售二氧化矽(矽石)係(例如)Aerosil® 200(親水性)及Aerosil® R972(疏水性)，兩者皆由Evonik Röhm, Darmstadt, Germany以

其各自商標名出售。

在儲存期間，該懸浮液較佳顯示高黏度以防止懸浮的多層顆粒沉降。然而，如果經震盪，則該懸浮液之黏度可瞬間降低以使其可容易經由注射器狀口服分配器施用。此行為可藉由(例如)所提及的親水性及疏水性膠狀矽石之混合物實現。

另外較佳地，該組合物含有調味劑以使該調配物吸引患者，例如含有肉味劑以使其吸引食肉動物(如貓)。

就西洛雷定鹽酸鹽而言，較佳係將各多層顆粒懸浮於液體組合物中至約3.8%(重量/體積)的程度，以形成2 mg/ml的醫藥活性成分濃度。

如果欲將該等包衣顆粒併入液體基質中，則必須確保該懸浮介質不與該等丸粒上的膜衣以將損害所需藥物釋放特性之方式相互作用。此可藉由於該等顆粒之表面上添加另一保護層(如上所述)及/或藉由將其他賦形劑添加至該液體基質中(將如下所述)來實現。以組合各教示尤其佳。

本發明之另一較佳模式係呈完全液體形式之本發明醫藥組合物，其係油性懸浮液，更佳係包含選自以下一或多者之黏度增強劑之油性懸浮液：二氧化矽、疏水性二氧化矽、EC(纖維素醚)、聚(1-乙基吡咯啉-2-酮)(PVP)、硬脂酸鋁、黃原膠、角叉菜膠及/或澱粉衍生物。

以包含親水性及疏水性膠狀二氧化矽(重量比較佳係0.5:1至50:1，更佳1:1至25:1，更佳2:1至10:1，最佳2.25:1至5:1)之混合物之該等完全液體油性醫藥組合物尤其佳。

熟習此項技術者可在此等範圍內改變各二氧化矽濃度。通常以賦予該懸浮液極有利的物理化學行為(即，在儲存期間之高黏度及震盪後因該震盪所產生的機械能量而降低的黏度)之兩種化合物之比例及接觸可行且較佳。此效應使該懸浮液在儲存期間安定，但允許其在震盪後可容易藉由(例如)注射器或藉由滴加至食物製劑中等來施用。

本發明之另一較佳模式係呈完全液體形式之本發明醫藥組合物，其係水性懸浮液，更佳係包含選自以下一或多者之安定劑之水性懸浮液：纖維素醚、卡波(carbopol)、黃原膠、角叉菜膠、微晶纖維素。

以包含最終濃度為0.1至20 mg/ml(較佳0.5至5 mg/ml，更佳0.75至4 mg/ml，最佳0.5至3 mg/ml)之醫藥活性成分之該等完全液體醫藥組合物尤其佳。

此已顯示可用於預期療法(如可藉由該等實例之製劑獲得者)。熟習此項技術者可根據預期治療及待治療的患者群來調整適當濃度。

本發明此態樣之較佳實施例係本發明醫藥組合物，其中該用於治療代謝疾病之醫藥活性成分(α)(DPP IV抑制劑)係選自1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤或其任何適當形式及/或其鹽，較佳係1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽。

與上述闡釋一致，此等化合物已顯示係極適於治療人類及動物患者之代謝疾病(糖尿病，尤其2型糖尿病)且在可藉

由本發明調配中間物(即，藉由本發明多層顆粒)獲得之特定劑量範圍內。

分別以本發明此態樣之以下模式較佳：

- 用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係貓(貓科))之此態樣醫藥組合物；
- 用於治療糖尿病(較佳係2型糖尿病)之此態樣醫藥組合物；
- 呈固體形式之此態樣醫藥組合物，其包含2至50 mg/單位，更佳3至40 mg/單位，甚至更佳4至30 mg/單位。

本發明此態樣之同樣較佳的實施例係本發明醫藥組合物，其中該用於經由 i_f -通道標靶治療心臟病(尤其係心臟衰竭)之醫藥活性成分(β)(i_f -通道阻斷劑)係選自扎替雷定(1-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮-3-基)-3-[N-甲基-N-[(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]胺基]-丙烷)、3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)哌啶-3-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮、其對映異構體西洛雷定((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮)或烯丙尼定(2-(N-烯丙基-2,6-二氯-苯胺基)-2-咪唑啉)，最佳係西洛雷定鹽酸鹽((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽)。

與上述闡釋一致，此等化合物已顯示係極適於治療人類及動物患者之心臟病(尤其係充血性心臟衰竭)且在可藉由

本發明調配中間物(即，藉由本發明多層顆粒)獲得之特定劑量範圍內。

分別以本發明此態樣之以下模式較佳：

- 用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係貓(貓科))之此態樣醫藥組合物；
- 呈完全液體形式之此態樣醫藥組合物，其包含最終濃度為 0.5 至 5 mg/ml(較佳 0.75 至 4 mg/ml，更佳 0.5 至 3 mg/ml)之醫藥活性成分。

本發明此態樣之同樣較佳的實施例係本發明醫藥組合物，其中該用於經由磷酸二酯酶III標靶治療心臟病之醫藥活性成分(γ)(磷酸二酯酶III抑制劑)係匹莫苯((RS)-6-[2-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5-甲基-4,5-二氫噻嗪-3(2H)-酮)。

此態樣之一較佳模式係用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係狗(犬屬)或貓(貓科))之該醫藥組合物。

本發明此態樣之同樣較佳的實施例係本發明醫藥組合物，其中該用於經由環氧合酶2標靶治療炎症性疾病之醫藥活性成分(δ)(環氧合酶2抑制劑)係美農西康4-羥基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲醯胺-1,1-二氧化物)。

此態樣之一較佳模式係用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係狗(犬屬)或貓(貓科))之該醫藥組合物。

本發明此態樣之同樣較佳的實施例係本發明醫藥組合物，其中該用於經由苯并二氮呼受體標靶治療中樞神經系統疾病之醫藥活性成分(ϵ)(苯并二氮呼受體激動劑)係選自1-(4-氯苯基)-4-哌啶并咪唑啉-2-酮及伊匹妥英(1-(4-氯苯基)-4-(4-嗎啉基)-2,5-二氫-1H-咪唑-2-酮)，較佳係伊匹妥英。

與上述闡釋一致，此等化合物已顯示係極適於治療人類及動物患者之中樞神經系統疾病(如癲癇症(尤其係特發性癲癇症)及行為異常(尤其係焦慮症))且在可藉由本發明多層顆粒獲得之特定劑量範圍內。

分別以本發明此態樣之以下模式較佳：

- 用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係狗(犬屬))之此態樣醫藥組合物；
- 用於治療癲癇症及/或焦慮症(較佳係癲癇症，更佳係特發性癲癇症)之此態樣醫藥組合物；
- 允許口服至多60 mg/kg/天(較佳5至40 mg/kg/天)之此態樣醫藥組合物；
- 每天投與不超過5次(較佳每天一次或兩次)之此態樣醫藥組合物。

本發明之另一態樣係關於本發明之完全液體油性醫藥組合物之包裝物，其包含玻璃小瓶及填充於其中之醫藥組合物。

尤其此包裝形式已顯示可用於儲存本發明之完全液體油性醫藥組合物，因為其等強力抑制濕度透過各小瓶壁擴散

至該大體上無水醫藥組合物中。

另外較佳地，使用暗色玻璃(如綠色或甚至更佳棕色玻璃)以進一步保護該等成分免受(例如)光照。

就提供適用於單個患者之完全療法或治療患者群體(例如，某一品種的家畜)之用量而言，熟習此項技術者可根據待填充的量(如用於單一用途)來開發適用於該等玻璃小瓶的尺寸。

本發明之一主旨係關於一種醫藥組合物，其包含西洛雷定((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮)、西洛雷定鹽酸鹽((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽)、扎替雷定(1-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮-3-基)-3-[N-甲基-N-[(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)胺基]-丙烷)或烯丙尼定(2-(N-烯丙基-2,6-二氯-苯胺基)-2-咪唑啉)，且其係用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，甚至更佳係貓(貓科)或狗(犬屬)，最佳係貓(貓科))心臟病之方法中。

與上述闡釋一致，以西洛雷定或西洛雷定鹽酸鹽較佳，且以西洛雷定鹽酸鹽更佳。

與上述闡釋一致，本發明者已發現：尤其此指定 i_f -通道作為其標靶之化合物係極有利於治療該等動物之心臟病。

因此，本發明之另一態樣係西洛雷定((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-

1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮)、西洛雷定鹽酸鹽((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽)、扎替雷定(1-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮-3-基)-3-[N-甲基-N-[(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基]胺基]-丙烷)或烯丙尼定(2-(N-烯丙基-2,6-二氯-苯胺基)-2-咪唑啉)在用於治療動物(較佳係哺乳動物,更佳係肉食性為主的哺乳動物,甚至更佳係貓(貓科)或狗(犬屬),最佳係貓(貓科))心臟病之方法中之用途。

與上述闡釋一致,以西洛雷定或西洛雷定鹽酸鹽較佳,且以西洛雷定鹽酸鹽更佳。

根據另一態樣,較佳係使用上述多層顆粒來治療同伴動物(肉食性為主的動物(如貓(貓科)或狗(犬屬))之心臟病(尤其係心臟衰竭),例如藉由併入各醫療調配物中。

以使用活性成分之最終濃度為0.5至5 mg/ml(較佳0.75至4 mg/ml,更佳0.5至3 mg/ml)之液體醫藥組合物較佳。

實例

實例 1

用於治療糖尿病之化合物調配物

此實例旨在如(例如)PCT/EP2011/054440中所揭示之化合物1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽之調配物。目標係製造總重量約180-260 mg且具有劑量為21.68 mg的1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺

基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽(相當於20 mg相應游離鹼)之錠劑。

就此目的而言，使用四步驟方法，其係概述於表2中且將更詳細描述於下文。

表2：製造包含1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單水合物作為活性成分之本發明多層顆粒之流程圖。

步驟	初始材料	包覆	結果
1	核心顆粒	經醫藥活性成分及HPMC藥物層積	IR1丸粒
2	IR1丸粒	經醫藥活性成分及HPMC藥物層積	IR2丸粒
3	IR2丸粒	經HPMC及PEG 6000密封包覆	SC(密封包衣)丸粒
4	SC丸粒	經聚(甲基)丙烯酸酯遮味包覆	最終多層顆粒

步驟1及2：藥物層積(IR1及IR2丸粒之製法)

將400 g平均直徑為100 μm 的微晶纖維素顆粒(100 μm Cellets®；購自Syntapharm; Harke Group, Mülheim an der Ruhr, Germany)放置於流化床裝置(Glatt, Binzen, Germany)中。就第一層積步驟而言，將以約20%(重量/體積)的濃度溶解於純水中之600 g 1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽及90 g HPMC(於20°C及2%(重量/體積)水溶液下表觀黏度為4.8-7.2 mPa*s；以商標名Pharmacoat® 606購自ShinEtsu, Tokyo, Japan)之混合物(即約15%(重量/重量)的比例)噴霧至該惰性載體材料上且隨後乾燥。根據該裝置之幾何結構，將所得之IR1丸粒分成兩部分且根據步驟2進行相同處理。

就步驟2而言，將400 g IR1丸粒如先前一樣放置於相同流化床裝置中且利用已在步驟1中使用的600 g活性成分及90 g HPMC之相同混合物噴霧。

所得IR2丸粒之總組成係顯示於表3中。

表3：包含1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽作為活性成分之IR2丸粒之組成

組分	總量[% (重量/重量)]
惰性核心顆粒(Cellets® 100)	13.46
活性成分	75.25
HPMC (Pharmacoat® 606)	11.29

步驟3：密封包覆(SC丸粒之製法)

隨後藉由保護層(「密封包衣」)覆蓋步驟2之結果以製造所謂的SC丸粒。

就此目的而言，將600 g IR2丸粒放置於如用於步驟1及2之相同流化床裝置中，且將168 g HPMC(於20°C及2%(重量/體積)水溶液下表觀黏度為2.4-3.6 mPa*s；以商標名Pharmacoat 603®購自ShinEtsu, Tokyo, Japan)、21 g PEG 6000及50 g滑石之混合物(分散於純水中以產生含於噴霧液體中之約11%(重量/體積)的固體)噴霧至該等IR2丸粒上且隨後乾燥。

SC丸粒之所得總組成係顯示於表4中。

表 4：包含 1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽作為活性成分之 SC 丸粒之組成

組分	總量[% (重量/重量)]
惰性核心顆粒(Cellets® 100)	10.77
活性成分	60.19
HPMC (Pharmacoat® 606)	9.03
HPMC (Pharmacoat® 603)	14.04
PEG 6000	1.77
滑石	4.20

步驟 4：最終包覆(遮味包覆；最終多層顆粒之製法)，水性包覆

以與先前步驟中基本上相同的方式，將以下混合物添加至該等 SC 丸粒中：62.5%(重量/重量)的鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物(特定聚(甲基)丙烯酸酯，其係基於比例為 2:1:1 之甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸甲酯且分子量為約 47,000 g/mol 之陽離子共聚物)(以商標名 Eudragit® E PO 購自 Evonik Röhm, Darmstadt, Germany)、6.2%(重量/重量)的月桂基硫酸鈉、9.3%(重量/重量)的硬脂酸及 21.9%(重量/重量)的硬脂酸鎂，其等係分散於純水中以產生含於該噴霧液體中之約 16%(重量/體積)的固體。

以四種不同模式(所添加的最終包衣之厚度不同)進行此方法：

(a) 在添加 50% 的最終包衣材料(根據放置於流化床室中之

SC丸粒之重量計算)(50%包衣濃度)後停止該方法；

(b) 在添加100%的最終包衣材料(同上)(100%包衣濃度)後停止該方法；

(c) 在添加150%的最終包衣材料(同上)(150%包衣濃度)後停止該方法；

(d) 在添加200%的最終包衣材料(同上)(200%包衣濃度)後停止該方法。

因此，該最終包衣係由鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、月桂基硫酸鈉、硬脂酸及硬脂酸鎂之62.5/6.2/9.3/21.9混合物(皆以%(重量/重量)計)組成且具有約50、100、150及200%的固體沉積物(重量百分比係基於「SC丸粒」初始材料之含量)。

藉由步驟1至4及在添加200%的最終包衣材料後停止該最終包覆方法(即，模式(d)；200%包衣濃度)製得的包含活性成分1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽之最終遮味多層顆粒之總組成係提供於表5中。

表 5：包含 1-[(3-氯基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽作為活性成分之最終遮味多層顆粒之總組成

組分	含量 [% (重量/重量)]	功能
惰性核心顆粒(Cellets® 100)	3.59	載體
醫藥活性成分	20.06	藥物層
HPMC (Pharmacoat® 606)	3.01	
HPMC (Pharmacoat® 603)	4.69	密封包衣
PEG 6000	0.59	
滑石	1.40	
鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物	41.66	最終包衣(遮味)
十二烷基硫酸鈉	4.15	
硬脂酸	6.26	
硬脂酸鎂	14.59	

令人驚訝地發現：甚至就此高水溶性藥物而言，亦可使用水性及有機溶劑包覆法進行所有的藥物層積及聚合物包覆步驟而無苦味活性成分遷移至外聚合物層中。此係由 SEM 聯合 x-射線/EDS(能量分散 X-射線分析)顯示，藉由此方法未在最終外包衣層中檢測到來自醫藥活性成分之氯離子。

在另一對照實驗中，測定顆粒組分之拉曼光譜。藉由此等實驗，發現包含包衣濃度為 200% 的丁基化甲基丙烯酸酯共聚物的最終包衣層顯示 77 至 119 $\mu\text{m} \pm 10 \mu\text{m}$ 的厚度。

步驟 4 之變型：最終包覆(遮味包覆；最終多層顆粒之製法)，有機溶劑包覆法

在水性包覆法之變型中，除使用有機溶劑包覆法以外，

同樣地重複步驟4。就此目的而言，將444 g呈粉末形式的鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit® E PO)及186 g硬脂酸鎂溶解於異丙醇/丙酮(體積比3:2)中，以產生含於該噴霧液體中之約17%(重量/體積)的固體。將該最終包衣材料噴霧至已如前所述放置於流化床裝置中之SC丸粒上。

此外，以4種不同的模式(所添加的最終包衣之厚度不同)進行該方法，以形成相當組成的材料(a)至(d)(即，形成包含由70.5/29.5比例(全部以%(重量/重量)計)之鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物及硬脂酸鎂組成且具有約50、100、150及200%固體沉積物(重量百分比係基於「SC丸粒」初始材料之含量)之最終包衣之多層顆粒)。

最終水性包覆後之溶解實驗

分析根據前述步驟(其中步驟4包含水性包覆法)製造的最終多層顆粒之溶解特徵。

就此目的而言，根據歐洲藥典(Ph. Eur.)，於溶解裝置2中使用 Na_2HPO_4 緩衝劑(pH 6.8)或鹽酸(pH 1)作為溶解介質分析各顆粒(原型(a)、(b)、(c)及(d)，其最終包衣之厚度不同)。經由HPLC/UV(檢測活性成分)分析該等溶解樣品。

該溶解實驗係在兩個不同pH值(pH 6.8及pH 1，分別模擬患者口腔及胃中之pH環境)下進行。

結果係提供於下表6及相應的圖1中。圖1A顯示於pH 1下測定的溶解曲線且圖1B顯示於pH 6.8下測定的溶解曲線。已將釋放藥物量標準化至樣品中之理論藥物含量，其允許最大值高於100%，且各曲線中之最大值係相當；該結果

就各曲線中最終達到的平穩段而言變得明顯(其理論上亦可用於定義100%釋放)。

表6：於pH 1及pH 6.8下自包含1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽且經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物以50-200%包衣濃度最終包覆(水性噴霧法)的多層顆粒之藥物釋放(平均值， $n \geq 3$)，測定值係在各時間後釋放材料之累積百分比(顯示於圖1A及B中)

時間[分鐘]	50%包覆	100%包覆	150%包覆	200%包覆
pH 1				
0	0	0	0	0
5	87.0	81.0	69.0	78.8
10	87.1	82.4	92.3	83.4
15	87.6	92.1	113.7	101.8
30	87.9	91.9	124.6	104.9
45	87.9	93.7	131.3	107.4
60	88.0	93.9	135.9	108.7
90	88.0	93.2	145.0	110.4
pH 6.8				
0	0	0	0	0
5	82.7	31.7	17.1	5.8
10	85.9	61.4	37.6	14.3
15	86.7	72.3	52.8	22.2
30	87.6	80.8	77.8	53.0
45	88.2	83.0	86.8	70.4
60	88.6	83.5	89.5	77.0
90	89.7	84.0	91.5	83.4

最終有機溶劑包覆後之溶解實驗

分析根據前述步驟(其中步驟4之包覆法經變，即變為有

機溶劑包覆法)製造的最終多層顆粒之溶解特徵。

就此目的而言，如前述實驗般處理各顆粒(原型(a)、(b)、(c)及(d)，其最終包衣之厚度不同)。於兩個不同pH值(pH 6.8及pH 1)下再進行該溶解實驗。

結果係提供於下表7及相應的圖2中。圖2A顯示於pH 1下測定的溶解曲線且圖2B顯示於pH 6.8下測定的溶解曲線。

表7：於pH 1及pH 6.8下自包含1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽且經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物以50-200%包衣濃度最終包覆(有機噴霧法)的多層顆粒之藥物釋放(平均值， $n \geq 3$)，測定值係在各時間後釋放材料之總百分比(顯示於圖2A及B中)

時間[分鐘]	50%包覆	100%包覆	150%包覆	200%包覆
pH 1				
0	0	0	0	0
5	100.7	89.1	54.0	54.0
10	92.2	81.5	86.0	86.0
15	92.6	85.9	112.1	112.1
30	92.8	96.6	112.8	112.8
45	92.7	98.4	116.5	116.5
60	92.6	100.0	116.6	116.6
90	92.4	99.1	116.6	116.6
pH 6.8				
0	0	0	0	0
5	19.9	6.7	4.7	4.3
10	64.9	16.2	6.9	5.6
15	82.5	31.3	10.4	7.4
30	92.5	74.9	32.7	16.3

45	94.0	86.5	63.6	34.3
60	94.7	90.4	77.5	56.4
90	95.1	92.7	87.6	74.6

溶解實驗之結果

此等數據組均揭示：經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物包覆的多層顆粒顯示於pH 6.8下逐漸延遲釋放(取決於包衣厚度)及於pH 1下立即釋放。因此，其等在口腔(pH 6.8)中可掩蓋醫藥活性成分之味道，而在胃(pH 1)中促進藥物立即釋放。

對已藉由水性包覆法經材料鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、月桂基硫酸鈉、硬脂酸及硬脂酸鎂之62.5/6.2/9.3/21.9混合物(全部以%(重量/重量)計)包覆之顆粒及已藉由有機溶劑包覆法經70.5/29.5比例(全部以%(重量/重量)計)之材料鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物及硬脂酸鎂包覆之顆粒而言，此係真實。

尤其包覆濃度為約200%的包衣顆粒顯示所需之藥物釋放特性(不考慮最終包覆方法中所使用的溶劑)。

錠劑調配物

根據表8中所概述的組成，將包含1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽且根據前述水性包覆步驟經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物以200%的包衣濃度包覆的多層顆粒混合至完全錠劑調配物中。所列成分係購自商業供應商。膠狀二氧化矽係以商標名Aerosil® 200購自Evonik Röhm, Darmstadt, Germany。交聯PVP係以商標名Kollidon® CL

購自 BASF, Ludwigshafen, Germany。

表 8：含有包含 1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽且經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物以 200% 包衣濃度包覆的遮味多層顆粒之壓錠混合物之組成

組分	含量[% (重量/重量)]	功能
包含醫藥活性成分及 200% 包衣之最終多層顆粒	49.78	含 API 之中間物
甘露醇	27.42	填充劑/黏結劑
玉米澱粉	9.50	填充劑/黏結劑
交聯 PVP (Kollidon® CL)	1.50	崩解劑
肉味劑	10.00	調味劑
氧化鐵黃	0.35	顏料
氧化鐵棕	0.35	顏料
膠狀二氧化矽 (Aerosil® 200)	0.30	助流劑
硬脂酸鎂	0.80	潤滑劑

將除該等多層顆粒以外之所有組分一起過篩，放置於聚乙烯袋中且用手預混合。單獨篩分該等多層顆粒。然後將該等組分置於 40 l 混合容器中並混合以獲得最終壓錠混合物。藉由使用標準裝置，將該壓錠混合物壓縮成含有 5、10 及 20 mg 醫藥活性成分之錠劑。

錠劑溶解實驗

於溶解實驗中分析如前所述製得的錠劑。如先前針對該等顆粒所述，再於兩個不同 pH 值 (pH 6.8 及 pH 1) 下進行此溶解實驗。作為對照，以相同方式測定如前所述之包含 200% 聚(甲基)丙烯酸酯水性包衣之多層顆粒。該測量旨在檢測釋放藥物，其係由 HPLC/UV (相對於錠劑中活性成分

之總量之百分比)定量。

結果係提供於下表9及相應的圖3中。

表9：於pH 1及pH 6.8下自包含1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽且經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物以200%包衣濃度包覆的多層顆粒及衍生錠劑之藥物釋放(平均值 $\pm$ SD, $n \geq 3$)；測定值係在各時間後釋放活性化合物之總百分比(顯示於圖3中)

時間[分鐘]	於pH 1下之釋放%	於pH 6.8下之釋放%
多層顆粒		
0	0	0
5	106.9	0
10	110.5	0.1
15	108.1	1.3
30	108.2	34.7
45	108.6	90.4
60	110.2	106.2
90	111.2	111.7
錠劑		
0	0	0
5	24.9	1.8
10	42.9	3.5
15	59.2	5.7
20	73.5	8.2
30	91.9	14.7
45	101.9	29.3

自此等數據可發現：在pH 6.8及pH 1下，由於錠劑之崩解作用，活性成分自含有藥物負載丸粒之錠劑之釋放比自未壓縮丸粒慢。

另外，該等多層顆粒上之膜衣具有足以在整個壓錠過程中保持完整性的機械安定性，且可掩蓋錠劑調配物中之藥物之味道及/或氣味。

實例2

用於治療心臟病之化合物調配物

此實例旨在化合物(+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽之液體調配物。

就製造用於併入液體劑型中之多層顆粒而言，使用三步驟方法，該方法係概述於表10中。

表10：製造包含(+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽作為活性成分之本發明多層顆粒之流程圖

步驟	初始材料	包覆	結果
1	惰性 核心顆粒	經醫藥活性成分及HPMC/硬脂酸 鎂藥物層積	IR丸粒
2	IR丸粒	經PVP K 30/滑石/膠狀二氧化矽密 封包覆	SC(密封包衣)丸粒
3	SC丸粒	經EC/HPMC/硬脂酸鎂/膠狀二氧 化矽遮味包覆	最終多層顆粒

步驟1：藥物層積

如實例1中所述，使用平均直徑為100 μm之微晶纖維素顆粒作為初始材料且用活性成分及黏結劑層積(使用水作為溶劑)。將由66.6%(重量/重量)的醫藥活性成分、31.7%

(重量/重量)的 HPMC(Pharmacoat ® 606 ; 見實例 1)及 1.7%(重量/重量)的硬脂酸鎂組成之層材料分散於純水中，以產生含於噴霧液體中之約 19%的固體。

所製得的 IR 丸粒之所得組成係提供於表 11 中。

表 11： 包含 (+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽之 IR 丸粒之組成

組分	含量[% (重量/重量)]
惰性核心顆粒 (Cellets ® 100)	80.94
醫藥活性成分	12.70
HPMC (Pharmacoat ® 606)	6.04
硬脂酸鎂	0.32

步驟 2：密封包覆

於相同裝置中藉由將密封包衣噴霧至 IR 丸粒上來進一步加工於步驟 1 中製得的 IR 丸粒。用於該密封包衣之材料係由 PVP K 30 (可以商標名 Kollidon ® 30 購自供應商 BASF, Ludwigshafen, Germany)/滑石以 75.4:22.5 之重量百分比分散於丙酮及乙醇之 94:6 混合物(質量/質量)中所組成。在塗佈該 PVP K 30/滑石混合物及乾燥該有機溶劑之後，藉由另一步驟(中間步驟)將 0.5%(重量/重量)的高分散性(膠狀)二氧化矽(Aerosil ® 200；購自 Evonik)添加至該密封包覆材料中。

在此步驟中獲得的 SC(密封包覆)丸粒(西洛雷定密封包覆丸粒)之總組成係提供於表 12 中。

表 12：包含 (+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氣呋-2-酮鹽酸鹽之 SC 丸粒之組成

組分	含量[% (重量/重量)]
包含該醫藥活性成分之 IR 丸粒	76.54
PVP K 30 (Kollidon® 30)	17.67
滑石	5.29
膠狀二氧化矽 (Aerosil® 200)	0.5

步驟 3：最終包覆(遮味包覆)

於相同裝置中藉由將最終包衣噴霧至該等 SC 丸粒上來進一步加工於步驟 2 中製得的 SC 丸粒。用於該最終味道及/或氣味掩蓋包衣之材料係由重量百分比為 55.2:23.8:19.8 之 EC/HPMC/硬脂酸鎂組成 (EC/HPMC 在膜衣中之比例係約 70:30)。就此目的而言，將 EC、HPMC 及硬脂酸鎂分散於甲醇及二氯甲烷之 1:1 混合物 (體積/體積) 中，並噴霧至該等 SC 丸粒上。

將該包衣塗佈至 75% (基於 SC 丸粒之初始量計) 的厚度。

如步驟 2 中所述，於篩分前將 0.5% 的膠狀矽石 Aerosil® 200 添加至該最終產物中。

所選 EC 係 Ethocel® 45 cps STD Premium (購自 Dow Chemical, Schwalbach, Germany)。用於此層之所選 HPMC 係 Methocel® E5 Premium LV (購自 Dow Chemical)。Aerosil® 200 係由 Evonik 提供。

最終多層顆粒之總體組成係提供於表 13 中。

表 13：包含 (+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽之最終多層顆粒之組成

組分	含量 [% (重量/重量)]
包含該醫藥活性成分之SC丸粒	56.86
EC	23.86
HPMC	10.25
硬脂酸鎂	8.54
膠狀二氧化矽(Aerosil® 200)	0.5

表 14 揭示包含 (+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽之遮味多層顆粒(根據此實例之步驟 1 至 3 製得)之詳細總體組成及各材料之假定物理化學功能。

表 14：包含 (+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽之最終多層顆粒之詳細組成

組分	含量 [% (重量/重量)]	功能
惰性核心顆粒 (Cellets® 100)	35.23	載體
醫藥活性成分西洛雷定(以鹽酸鹽計算)	5.53	藥物層
HPMC	2.63	
聚乙烯吡咯啶酮 K 30	10.05	密封包衣
滑石	3.01	
乙基纖維素	23.86	最終包衣(遮味)
HPMC	10.25	
硬脂酸鎂	8.68	
膠狀二氧化矽 (Aerosil® 200)	0.78	減少密封包衣及最終包衣之靜電帶電

溶解實驗

以如實例1中顆粒之相同方式，再於兩個不同pH值(6.8及1)下測試此實例中製造的多層顆粒之溶解特性。測定值係在各時間後釋放材料之總百分比(標準化至理論藥物含量)。

結果係提供於表15中並顯示於圖4中。

表15：於pH 1及pH 6.8下自包含(+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽且經EC/HPMC (70:30)最終包覆之多層顆粒之藥物釋放(平均值， $n \geq 3$ ；顯示於圖4中)

時間[分鐘]	於pH 1下之釋放 %	於pH 6.8下之釋放 %
0	0.0	0.0
5	19.4	7.2
10	25.6	9.4
30	53.4	16.7
45	72.9	23.2
60	87.2	30.9
90	103.4	48.3

根據此等數據，EC/HPMC包衣丸粒之溶解作用係延遲，因此有效掩蓋苦味藥物(+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽之味道及/或氣味。此可由使用如下所述製備的衍生型全調配液體組合物對實驗貓進行之接受性測試證實。

通常，EC/HPMC膜顯示與pH無關之持續釋放行為。然

而，在此情況下，該產物令人驚訝地顯示在pH 6.8下更緩慢釋放(此對本發明而言係有利)(即在口腔中提供有效遮味)及在酸性胃中更快速釋放。此可由活性成分西洛雷定HCl之親脂性特徵(其在中性pH值下之親脂性稍強)來解釋。此可與所塗佈的包衣一起導致更緩慢釋放。

液體醫藥組合物

為製備液體醫藥組合物，將以上述方式製備的包含活性成分西洛雷定之最終多層顆粒併入油性液體中。此液體係由表16中所示重量比之中鏈三酸甘油酯(Miglyol ® 821，購自Sasol, Hamburg, Germany)、親水性膠狀二氧化矽(Aerosil ® 200, Evonik)、疏水性膠狀二氧化矽(Aerosil ® R972, Evonik)及肉味劑之混合物組成。

表16：包含含有(+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽之多層顆粒之液體醫藥組合物

組分	含量[% (重量/重量)]
中鏈三酸甘油酯 (Miglyol ® 821)	93.23
親水性膠狀二氧化矽 (Aerosil ® 200)	4.44
疏水性膠狀二氧化矽 (Aerosil ® R972)	1.82
肉味劑	0.51

將根據步驟3製造的多層顆粒懸浮於所述液體組合物中達約3.8%(重量/體積)的含量，以使醫藥活性成分之濃度為2 mg/ml (以鹽酸鹽計算)。

已發現油性溶劑之組合物(尤其係親水性及疏水性膠狀矽石之混合物)確保該懸浮液具有在儲存期間保持幾乎不變之適當黏度行為。在儲存期間，該懸浮液顯示高黏度以防止該等懸浮的西洛雷定九粒沉降。如果經震盪，則該懸浮液之黏度係瞬間降低以使其可容易經由注射器狀口服分配器施用。

【圖式簡單說明】

圖1係根據實例1製造的經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物以不同包衣濃度包覆(水性方法)的多層顆粒原型在pH 1及pH 6.8下的溶解曲線(平均值 $\pm$ SD， $n\geq 3$)

A：pH 1下的溶解曲線

B：pH 6.8下的溶解曲線。

圖2係根據實例1製造的經鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物以不同包衣濃度包覆(有機溶劑法)的多層顆粒原型在pH 1及pH 6.8下的溶解曲線(平均值 $\pm$ SD， $n\geq 3$)

A：pH 1下的溶解曲線

B：pH 6.8下的溶解曲線。

圖3係根據實例1製造的多層顆粒及錠劑之活性成分在pH 1及pH 6.8下的溶解曲線(平均值 $\pm$ SD， $n\geq 3$)

A：具有200%的聚(甲基)丙烯酸酯水性包衣之顆粒在pH 1及pH 6.8下之溶解曲線

B：衍生錠劑在pH 1及pH 6.8下之溶解曲線。

圖4係根據實例2經EC/HPMC(70:30)包覆的多層顆粒原型在pH 1及pH 6.8下的溶解曲線(平均值， $n\geq 3$)。

七、申請專利範圍：

1. 一種包含醫藥活性成分之遮味多層顆粒，其包含：
 - a) 惰性核心；
 - b) 一或多層包含該醫藥活性成分及黏結劑之包衣層；
 - c) 不含低分子量水溶性離子化合物的中間包衣層(密封包衣)，其包含選自以下之水溶性醫藥薄膜形成化合物：
 - (i) 羥丙基甲基纖維素(HPMC)及聚乙二醇(PEG)；或
 - (ii) 聚(1-乙烯基吡咯啉-2-酮)(PVP)；及
 - d) 不含低分子量水溶性離子化合物的外包衣層(最終或遮味包衣)，其包含：
 - (i) 聚(甲基)丙烯酸酯；或
 - (ii) 包含60-90%(重量/重量)的乙基纖維素(EC)及10-40%(重量/重量)的羥丙基甲基纖維素(HPMC)之混合物，其中該醫藥活性成分係水溶性且包含至少一個鹼基及/或苦味。
2. 如請求項1之遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分係選自：
 - α) DPP IV抑制劑；
 - β) i_f -通道阻斷劑；
 - γ) 磷酸二酯酶III抑制劑；
 - δ) 環氧合酶2抑制劑及/或

ε) 苯并二氮呋受體激動劑。

3. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其進一步包含位於該惰性核心與包衣層(b)至(d)中之一者之間及/或位於包衣層(d)上的一或多個其他層。
4. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該惰性核心之材料係纖維素，較佳係微晶纖維素。
5. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該用於包含該醫藥活性成分之包衣層(b)之黏結劑係選自HPMC及PVP或其混合物及視需要之其他成分，較佳係HPMC羥丙基甲基纖維素USP取代類型2910(表觀黏度4.8 - 7.2 mPas)及/或PVP K30及視需要之其他成分。
6. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該包衣層(b)包含80至95%(重量/重量)，較佳82.5至90%(重量/重量)，更佳84.5至87.5%(重量/重量)的醫藥活性成分，及5至20%(重量/重量)，較佳10至17.5%(重量/重量)，更佳12.5至15.5%(重量/重量)的黏結劑。
7. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該包衣層(b)包含60至70%(重量/重量)的醫藥活性成分、25至35%(重量/重量)的HPMC黏結劑及0.5至3%(重量/重量)的硬脂酸鎂。
8. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該中間包衣層(密封包衣)(c)另外包含滑石，較佳10至30%(重量/重量)的滑石，更佳15至25%(重量/重量)的滑石，最佳21至23%(重量/重量)的滑石。
9. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該用於中間包衣層

(密封包衣)(c)的材料(i)(HPMC及PEG)係選自 HPMC 羥丙基甲基纖維素 USP 取代類型 2910(表觀黏度 2.4-3.6 mPas) 及/或 PEG 6000。

10. 如請求項 1 或 2 之遮味多層顆粒，其中該用於中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(i)包含 65 至 75%(重量/重量)的 HPMC、7.5 至 12.5%(重量/重量)的 PEG 6000 及 19 至 23%(重量/重量)的滑石。
11. 如請求項 1 或 2 之遮味多層顆粒，其中該用於中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(ii)PVP 係選自 PVP K 30。
12. 如請求項 1 或 2 之遮味多層顆粒，其中該用於中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(ii)包含 70 至 80%(重量/重量)的 PVP 及 20 至 25%(重量/重量)的滑石。
13. 如請求項 1 或 2 之遮味多層顆粒，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(i)聚(甲基)丙烯酸酯係鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物。
14. 如請求項 1 或 2 之遮味多層顆粒，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(i)包含 50 至 80%(重量/重量)的聚(甲基)丙烯酸酯、0 至 8%(重量/重量)的月桂基硫酸鈉、0 至 35%(重量/重量)的硬脂酸及/或 0 至 35%(重量/重量)的硬脂酸鎂。
15. 如請求項 14 之遮味多層顆粒，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(i)包含重量比為 80:20 至 60:40，更佳 75:25 至 65:35，最佳 70:30 之聚(甲基)丙烯酸酯及硬脂酸。

16. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(i)組成至少50%(重量/重量)(基於此包衣下方之顆粒之重量計)，較佳100至300%(重量/重量)，更佳150至250%(重量/重量)，甚至更佳180至220%(重量/重量)，最佳190至210%(重量/重量)之包衣濃度。
17. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(ii)係選自黏度範圍為41至49 mPas(以含於80%甲苯及20%乙醇之混合物中之5%溶液測定且乙氧基含量為48.0至49.5%)之EC及/或甲氧基含量為28至30%、羥丙基含量為7至12%且黏度範圍為4至6 mPas(以2%水溶液測定)的HPMC。
18. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(ii)包含50至75%(重量/重量)的EC、15至40%(重量/重量)的HPMC及0至25%(重量/重量)的硬脂酸鎂，較佳50至60%(重量/重量)的EC、20至25%(重量/重量)的HPMC及17.5至22.5%(重量/重量)的硬脂酸鎂。
19. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(ii)組成至少25%(重量/重量)(基於此包衣下方之顆粒的重量計)，較佳25至100%(重量/重量)，更佳50至90%(重量/重量)，甚至更佳70至80%(重量/重量)，最佳72.5至77.5%(重量/重量)的包衣濃度。
20. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該顆粒之外包衣層

(最終或遮味包衣)(d)之特徵係：

在模式(i)(聚(甲基)丙烯酸酯)中，厚度為50至150 μm ，較佳60至140 μm ，更佳70至130 μm ，甚至更佳75至125 μm ，最佳77至119 μm ；或

在模式(ii)(包含EC及HPMC之混合物)中，厚度為10至150 μm ，較佳12至120 μm ，更佳15至100 μm ，最佳20至50 μm 。

21. 如請求項3之遮味多層顆粒，其中該位於惰性核心與包衣層(b)至(d)中之一者之間及/或位於包衣層(d)上之一或多個其他層包含較佳0.1至5%(重量/重量)(基於最終顆粒之重量計)，更佳0.2至2.5%(重量/重量)，最佳0.2至1%(重量/重量)之膠狀二氧化矽。
22. 如請求項3之遮味多層顆粒，其中其他包衣層係包衣層(最終或遮味包衣)(d)上之最終外包衣，且用於此(等)其他包衣層之材料係選自甲氧基含量為28至30%、羥丙基含量為7至12%且黏度範圍為4至6 mPas(以2%水溶液測定)的HPMC。
23. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該(等)層材料中之一或多者包含其他物質，較佳係選自以下一或多者之填充劑物質、黏結劑、潤濕劑、助流劑、潤滑劑、分散劑、著色劑及/或抗黏著劑：甘露醇、澱粉、滑石、二氧化鈦、月桂基硫酸鈉、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鎂、矽石及中鏈三酸甘油酯。
24. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該(等)層材料中之

一或多者(較佳係用於該密封包衣及/或最終包衣中之一者)包含選自以下之其他物質：調味劑、顏料及用於減少靜電帶電之物質，更佳係肉味劑、顏料及/或二氧化矽。

25. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該惰性核心之特徵係直徑為50至300 μm ，較佳75至250 μm ，更佳100至200 μm 。
26. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該最終包衣顆粒之特徵係總直徑為80至800 μm ，較佳90至600 μm ，更佳100至400 μm 。
27. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其中該呈併入化學形式之醫藥活性成分係佔最終多層顆粒之1至50%(重量/重量)，較佳2至25%(重量/重量)，更佳3至22.5%(重量/重量)及最佳5至20%(重量/重量)。
28. 如請求項2之遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(α)(DPP IV抑制劑)係選自1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤或其任何適當形式及/或其鹽，較佳係1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽。
29. 如請求項28之遮味多層顆粒，其包含醫藥活性成分1-[(3-氟基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽，且其包含：
- a) 包含微晶纖維素之惰性核心；
 - b) 兩個包衣層，其各包含60至90%(重量/重量)的該醫

藥活性成分及10至40%(重量/重量)的HPMC黏結劑；

c) 中間包衣層(密封包衣)，其包含65至75%(重量/重量)的HPMC、7.5至12.5%(重量/重量)的PEG 6000及19至23%(重量/重量)的滑石；及

d) 外包衣層(最終或遮味包衣)，其包含50至80%(重量/重量)的鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、5至8%(重量/重量)的月桂基硫酸鈉、8至35%(重量/重量)的硬脂酸及18至26%(重量/重量)的硬脂酸鎂，

其中該用於外包衣層(d)(最終或遮味包衣)之材料組成190至210%(重量/重量)之包衣濃度。

30. 如請求項28或29之遮味多層顆粒，其中該呈併入化學形式之醫藥活性成分係佔最終多層顆粒的5至25%(重量/重量)(以游離鹼計算)，較佳10至23%(重量/重量)，更佳18至22%(重量/重量)，最佳20至21%(重量/重量)。

31. 如請求項2之遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(β)(if-通道阻斷劑)係選自扎替雷定(zatebradine)(1-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮-3-基)-3-[N-甲基-N-[(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]胺基]-丙烷)、3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)哌啶-3-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮、其對映異構體西洛雷定(cilobradine)((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮)或烯丙尼定(alinidine)(2-(N-烯丙基-2,6-二氯-苯胺基)-2-咪唑啉)，最佳係西洛雷定鹽酸鹽((+)-3-

[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽)。

32. 如請求項31之遮味多層顆粒，其包含醫藥活性成分西洛雷定鹽酸鹽，且其包含：

- a) 包含微晶纖維素之惰性核心；
- b) 一包衣層，其包含60至70%(重量/重量)的該醫藥活性成分及25至35%(重量/重量)的HPMC黏結劑及0.5至3%(重量/重量)的硬脂酸鎂；
- c) 中間包衣層(密封包衣)，其包含70至80%(重量/重量)的PVP K 30、20至25%(重量/重量)的滑石及0.5至5%(重量/重量)的二氧化矽；及
- d) 外包衣層(最終或遮味包衣)，其包含含有50至60%(重量/重量)的EC、20至25%(重量/重量)的HPMC、17.5至22.5%(重量/重量)的硬脂酸鎂及0.5至3%(重量/重量)的二氧化矽之混合物，

其中該用於外包衣層(d)(最終或遮味包衣)之材料組成72.5至77.5%(重量/重量)之包衣濃度。

33. 如請求項31或32之遮味多層顆粒，其中該呈併入化學形式之醫藥活性成分係佔該最終多層顆粒之2至10%(重量/重量)(以鹽酸鹽計算)，較佳3至7.5%(重量/重量)，更佳4至6%(重量/重量)，最佳5.25至5.75%(重量/重量)。

34. 如請求項2之遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(γ)(磷酸二酯酶III抑制劑)係匹莫苯(pimobendan)((RS)-6-[2-(4-

甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5-甲基-4,5-二氫噻嗪-3(2H)-酮)。

35. 如請求項2之遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(δ)(環氧合酶2抑制劑)係美農西康(meloxicam)(4-羥基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲醯胺-1,1-二氧化物)。
36. 如請求項2之遮味多層顆粒，其中該醫藥活性成分(ϵ)(苯并二氫呋受體激動劑)係選自1-(4-氯苯基)-4-哌啶并咪唑啉-2-酮及伊匹妥英(imepitoin)(1-(4-氯苯基)-4-(4-嗎啉基)-2,5-二氫-1H-咪唑-2-酮)，較佳係伊匹妥英。
37. 一種製造如請求項1至36中任一項之多層顆粒之方法，其中自該惰性核心材料開始逐步組裝該等包衣層，且該等單一包覆步驟之間間隔乾燥步驟。
38. 如請求項37之方法，其係於流化床中進行，較佳係Wurster流化床包覆法。
39. 如請求項37或38之方法，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(i)之添加量係至少50%(重量/重量)(基於此步驟中待包覆顆粒的重量計)，較佳100至300%(重量/重量)，更佳150至250%(重量/重量)，甚至更佳180至220%(重量/重量)，最佳190至210%(重量/重量)。
40. 如請求項37或38之方法，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料(ii)之添加量係至少25%(重量/重量)(基於此包衣下方之顆粒之重量計)，較佳25至100%(重量/重量)，更佳50至90%(重量/重量)，甚至更佳70至80%(重量/

重量)，最佳72.5至77.5%(重量/重量)。

41. 一種以下物質之用途，其係用於組裝如請求項1至36中任一項所定義之多層顆粒中不含低分子量水溶性離子化合物之中間包衣層(密封包衣)(c)：

(i) 包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)及聚乙二醇(PEG)之混合物；或

(ii) 聚(1-乙基吡咯啉-2-酮)(PVP)。

42. 如請求項41之用途，其中該用於中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(i)包含65至75%(重量/重量)的HPMC、7.5至12.5%(重量/重量)的PEG 6000及19至23%(重量/重量)的滑石。

43. 如請求項41之用途，其中該用於中間包衣層(密封包衣)(c)之材料(ii)包含70至80%(重量/重量)的PVP及20至25%(重量/重量)的滑石。

44. 一種以下物質之用途，其係用於組裝如請求項1至36中任一項所定義之多層顆粒中不含低分子水溶性離子化合物之外包衣層(最終或遮味包衣)(d)：

(i) 聚(甲基)丙烯酸酯；或

(ii) 包含60至90%(重量/重量)的EC及10至40%(重量/重量)的羥丙基甲基纖維素(HPMC)之混合物。

45. 如請求項44之用途，其中該用於外包衣層(最終或遮味包衣)(d)之材料包含選自以下之其他物質：調味劑、顏料及用於減少靜電帶電之物質。

46. 如請求項44或45之用途，其中該用於外包衣層(d)(具有

聚(甲基)丙烯酸酯之最終或遮味包衣)之材料(i)之添加量係至少50%(重量/重量)(基於此步驟中待包覆顆粒的重量計)，較佳100至300%(重量/重量)，更佳150至250%(重量/重量)，甚至更佳180至220%(重量/重量)，最佳190至210%(重量/重量)。

47. 如請求項44或45之用途，其中該用於外包衣層(d)(具有包含60至90%(重量/重量)EC及10至40%(重量/重量)HPMC之混合物之最終或遮味包衣)之材料(ii)之添加量係至少25%(重量/重量)(基於此包衣下方之顆粒之重量計)，較佳25至100%(重量/重量)，更佳50至90%(重量/重量)，甚至更佳70至80%(重量/重量)，最佳72.5至77.5%(重量/重量)。

48. 如請求項1或2之遮味多層顆粒，其係用於治療：

- α) 代謝疾病(經由DPP IV標靶)；
- β) 心臟病(經由 i_f -通道標靶)；
- γ) 心臟病(經由磷酸二酯酶III標靶)；
- δ) 炎症疾病(經由環氧合酶2標靶)；及/或
- ε) 中樞神經系統疾病(經由苯并二氮呼受體標靶)。

49. 如請求項48之遮味多層顆粒，其係用於治療動物。

50. 一種包含如請求項1至36中任一項之多層顆粒之醫藥組合物，其係用於治療以下疾病之方法中：

- α) 代謝疾病(經由DPP IV標靶)；
- β) 心臟病(經由 i_f -通道標靶)；
- γ) 心臟病(經由磷酸二酯酶III標靶)；

δ) 炎性疾病(經由環氧合酶2標靶); 及/或

ε) 中樞神經系統疾病(經由苯并二氮呼受體標靶)。

51. 如請求項50之醫藥組合物，其係用於治療動物。

52. 如請求項50或51之醫藥組合物，其係呈固體形式，較佳係質量為20至4000 mg/單位(更佳20至500 mg/單位，甚至更佳30至400 mg/單位，最佳40至300 mg/單位)之膠囊或錠劑。

53. 如請求項52之醫藥組合物，其包含最終濃度為0.1至1000 mg/單位(較佳2至50 mg/單位，甚至更佳3至40 mg/單位，最佳4至30 mg/單位)之醫藥活性成分。

54. 如請求項52之醫藥組合物，其係呈錠劑形式，較佳係具有一或多個刻痕線以便分割之錠劑。

55. 如請求項50或51之醫藥組合物，其係呈完全液體形式。

56. 如請求項55之醫藥組合物，其係油性懸浮液，更佳係包含選自以下一或多者之黏度增強劑之油性懸浮液：二氧化矽、疏水性二氧化矽、EC(纖維素醚)、聚(1-乙基吡咯啉-2-酮)(PVP)、硬脂酸鋁、黃原膠、角叉菜膠及/或澱粉衍生物。

57. 如請求項56之醫藥組合物，其包含親水性及疏水性膠狀二氧化矽之混合物，且重量比較佳係0.5:1至50:1，更佳1:1至25:1，更佳2:1至10:1，最佳2.25:1至5:1。

58. 如請求項55之醫藥組合物，其係水性懸浮液，更佳係包含選自以下一或多者之安定劑之水性懸浮液：纖維素醚、卡波(carbopol)、黃原膠、角叉菜膠、微晶纖維素。

59. 如請求項55之醫藥組合物，其包含最終濃度為0.1至20 mg/ml(較佳0.5至5 mg/ml，更佳0.75至4 mg/ml，最佳0.5至3 mg/ml)之醫藥活性成分。
60. 如請求項50或51之醫藥組合物，其中該用於治療代謝疾病之醫藥活性成分(α) (DPP IV抑制劑)係選自1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤或其任何適當形式及/或其鹽，較佳係1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-胺基-哌啶-1-基]-黃嘌呤單鹽酸鹽。
61. 如請求項60之醫藥組合物，其係用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係貓(貓科))。
62. 如請求項60之醫藥組合物，其係用於治療糖尿病(較佳係2型糖尿病)。
63. 如請求項60之醫藥組合物，其係呈固體形式，其包含2至50 mg/單位，更佳3至40 mg/單位，甚至更佳4至30 mg/單位。
64. 如請求項50或51之醫藥組合物，其中該用於經由 i_f -通道標靶治療心臟病(尤其係心臟衰竭)之醫藥活性成分(β)(i_f -通道阻斷劑)係選自扎替雷定(1-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮-3-基)-3-[N-甲基-N-[(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)胺基]-丙烷)、3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)哌啶-3-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮、其對映異構體西洛雷定((+)-3-[(N-

(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮)或烯丙尼定(2-(N-烯丙基-2,6-二氯-苯胺基)-2-咪唑啉)，最佳係西洛雷定鹽酸鹽((+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮鹽酸鹽))。

65. 如請求項64之醫藥組合物，其係用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係貓(貓科))。

66. 如請求項64之醫藥組合物，其係呈完全液體形式，且其包含最終濃度為0.5至5 mg/ml(較佳0.75至4 mg/ml，更佳0.5至3 mg/ml)之該醫藥活性成分。

67. 如請求項50或51之醫藥組合物，其中該用於經由磷酸二酯酶III標靶治療心臟病之醫藥活性成分(γ)(磷酸二酯酶III抑制劑)係匹莫苯((RS)-6-[2-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5-甲基-4,5-二氫噻嗪-3(2H)-酮)。

68. 如請求項67之醫藥組合物，其係用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係狗(犬屬)或貓(貓科))。

69. 如請求項50或51之醫藥組合物，其中該用於經由環氧合酶2標靶治療炎性疾病之醫藥活性成分(δ)(環氧合酶2抑制劑)係美農西康4-羥基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲醯胺-1,1-二氧化物)。

70. 如請求項69之醫藥組合物，其係用於治療動物(較佳係哺

乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係狗(犬屬)或貓(貓科))。

71. 如請求項50或51之醫藥組合物，其中該用於經由苯并二氮呼受體標靶治療中樞神經系統疾病之醫藥活性成分(ε)(苯并二氮呼受體激動劑)係選自1-(4-氯苯基)-4-哌啶并咪唑啉-2-酮及伊匹妥英(1-(4-氯苯基)-4-(4-嗎啉基)-2,5-二氫-1H-咪唑啉-2-酮)，較佳係伊匹妥英。
72. 如請求項71之醫藥組合物，其係用於治療動物(較佳係哺乳動物，更佳係肉食性為主的哺乳動物，最佳係狗(犬屬))。
73. 如請求項71之醫藥組合物，其係用於治療癲癇症及/或焦慮症，較佳癲癇症，更佳特發性癲癇症。
74. 一種如請求項56或57之醫藥組合物之包裝物，其包含玻璃小瓶及填充於其中之該醫藥組合物。

八、圖式：

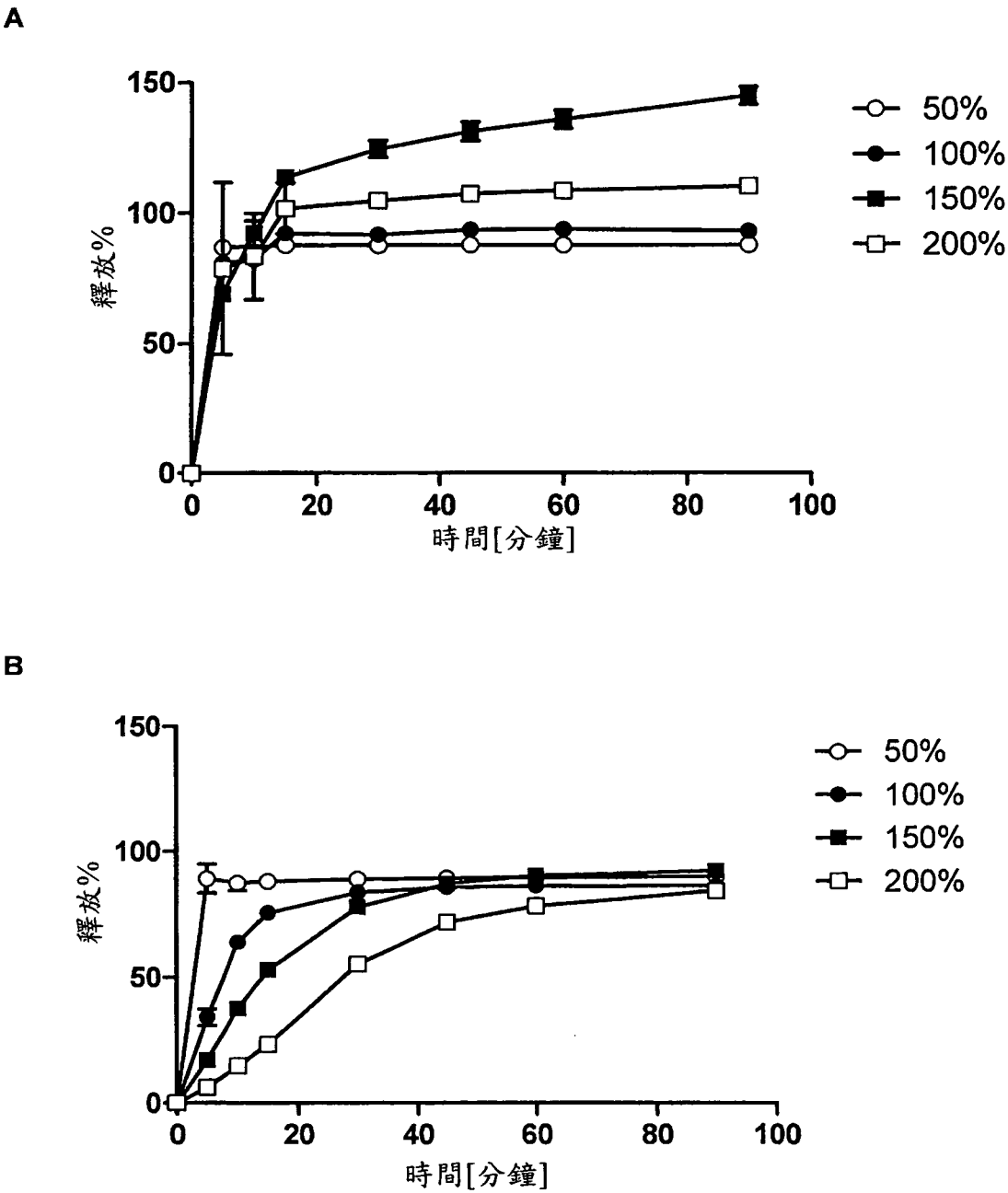


圖 1

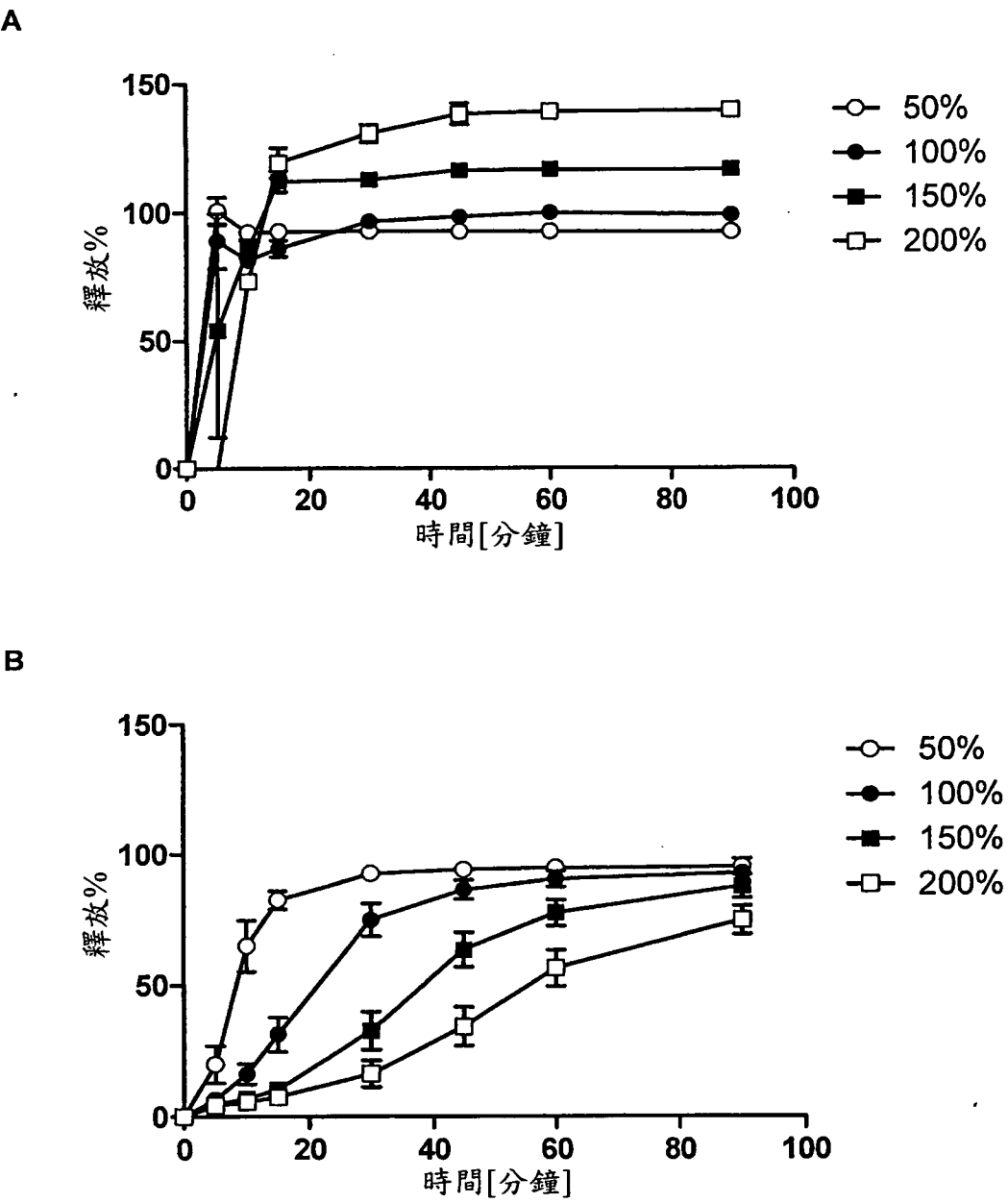
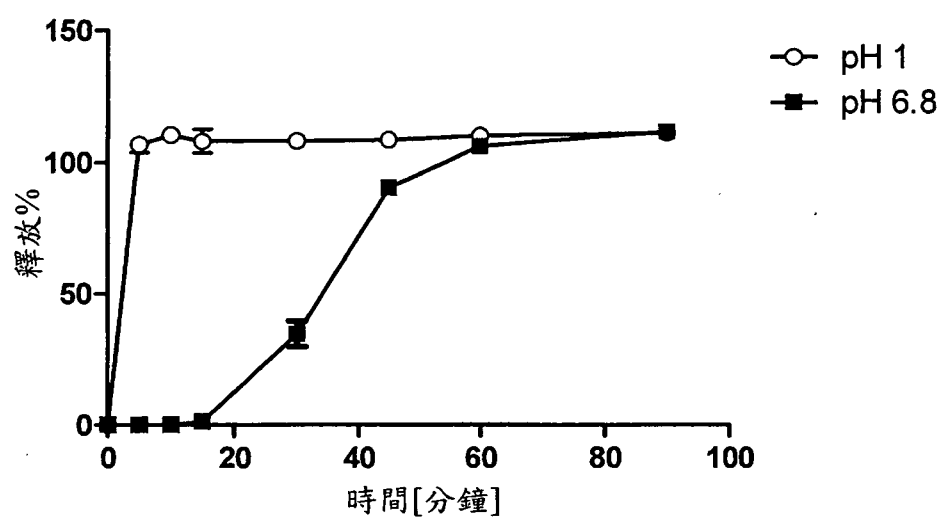


圖 2

A



B

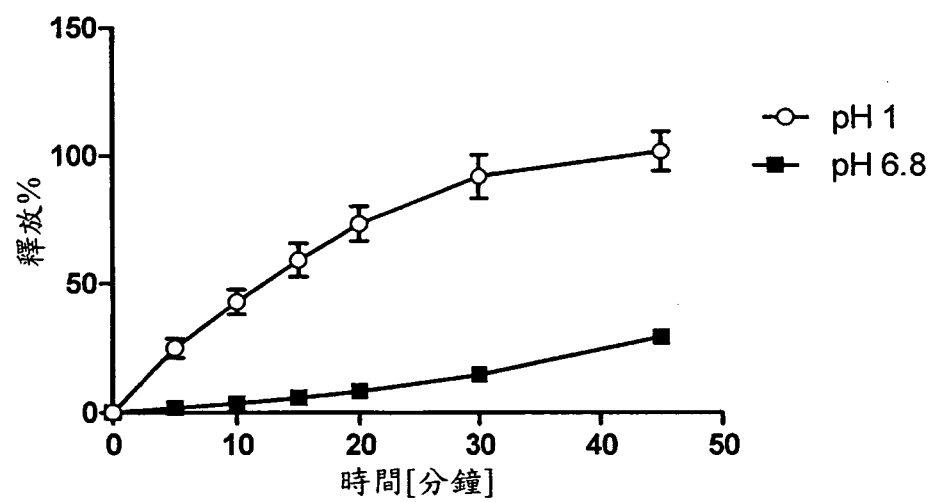


圖 3

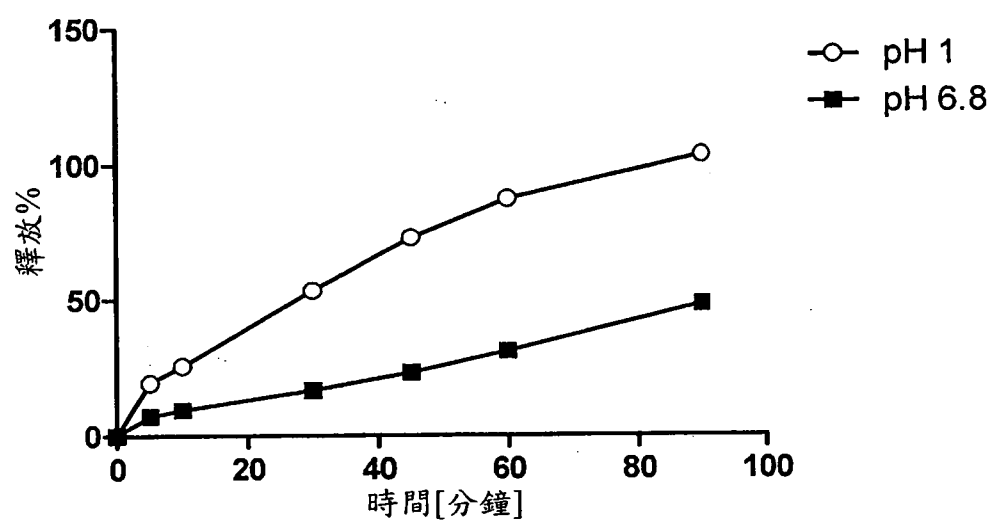


圖 4