

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權美國 2001年04月09日 60/282,442 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝

訂

線

五、發明說明(1)

發明背景

控制、延長以及修飾生物活性成分之釋放之觀念以為吾人所熟知，且此觀念對該活性成分之施藥係極為有益。舉例而言，製藥學之領域而言，透過延長藥理活性成分之釋放可能增加該活性成分於血漿中之濃度在上限與下限之間之時間，其中上限係受限於活性成分之毒性，下限係受限於該活性成分之有效性。此外，水處理化合物之範疇，限制釋放可使活性成分更有效地被利用，因為受限於處理之需求，其上限亦存在有相似之限制，諸如限制腐蝕以及降低對於一般有機體之毒性，且其下限係根據功效(efficacy)定義之。進一步而言，在農業化學方面，由於類似限制亦存在，因此控制釋放亦為有益，上限係受限於環境污染以及對有機體之毒性，且下限係根據價性定義。

工業上，已知有許多種不同之方法可修飾活性成分之釋放率，其包括各種市售配方。其中一種已用於製藥技術上之方法，係將藥物轉化為與離子交換樹脂形成複合物之樹脂酸鹽。樹脂酸鹽係由離子交換樹脂與離子化之活性物質形成之鹽類。陽離子交換樹脂與鹼性活性成分形成樹脂酸鹽。陰離子交換樹脂與酸性活性成分形成樹脂酸鹽。樹脂酸鹽中，活性成分與樹脂係以離子形式存在。當樹脂酸鹽暴露在諸如生理體液，活性成分可藉由離子交換之機制從樹脂酸鹽被釋放出來。活性成分從樹脂酸鹽釋放之速率，係受制於數種工業上熟知之因素，其包括但非限定於：離子交換樹脂交互鍵結之程度、樹脂酸鹽之顆粒大小、樹脂

五、發明說明 (2)

官能基之pK值、活性成分在釋放液體中之穩定度、釋放液體之pH值以及其離子強度、活性成分之pK值、活性成分之分子量以及溫度。樹脂以透膜塗佈可改變釋放速率。樹脂塗佈以非通透性之薄膜可以改變釋放條件，使之發生於該薄膜可溶解之情況之下。

根據以上所描述之變數，樹脂酸鹽之使用可以使釋放速率得以操控，其係包括活性物質之延長釋放。為使控制釋放率之方法有效，製造與特化該樹脂酸鹽係為必要。樹脂酸鹽之製造係屬最終劑型之整體成本中之最大費用。其成本係來自於處理儀器、處理時間、勞力、分析以及包裝。舉例而言，美國申請專利字號4,510,128描述一種以延長釋放為目的之樹脂酸鹽之製造過程，該樹脂酸鹽係由雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)與消膽胺(Cholestyramine)組成。美國申請專利字號4,510,128之實例1之製造過程係涉及以氫氧化鈉、鹽酸、以水及異丙醇之多次洗滌、乾燥以及最後十二小時之藥物裝載(loading)步驟。整體處理時間估計約為四十小時。樹脂酸鹽之特化亦可能為問題之所在，因為適合用於不可溶之固體之方法係為有限。樹脂酸鹽之製造以及特性化必須受如美國食物藥物管理局之相關管理機關之審核。樹脂酸鹽之製造與特化可能增加時間與發展配方之花費。儘管使用樹脂酸鹽控制活性成分之釋放速率特性之優點使該花費顯為值得，然而顯然避免樹脂酸鹽製造係為必要。

Sriwongjanya 以及 Bodmeier (Eur J Pharm Biopharm,

五、發明說明 (4)

如本文中所用之「釋放」一詞，係指活性成分從樹脂酸鹽至媒介物之轉移。對於樹脂或樹脂酸鹽而言，「吸收」一詞意即釋放之反向，即從媒介物至離子交換樹脂或樹脂酸鹽之轉移。

如本文中所用之「含水力」(water retention capacity)一詞，係用於敘述離子交換樹脂可保留在聚合物相以及其任何孔洞之最大水容量。(ASTM D2187：微粒離子交換樹脂之物理與化學性質之標準測試方法：測試法 B：含水力 (Standard Test Methods for Physical and Chemical Properties of Particulate Ion Exchange Resin. Test Method B: Water Retention Capacity))。

如本文中所用之「樹脂酸鹽」一詞，係指活性成分與離子交換樹脂之間形成之複合物，其係為已知之已裝載樹脂。「樹脂酸鹽」亦可表示為活性成分/離子交換樹脂之複合物。

更進一步，離子交換樹脂之特徵在於其離子交換之能力，其係以「離子交換容量」表示之。以陽離子交換樹脂而言，其稱之為「陽離子交換容量」；以陰離子交換樹脂而言，稱之為「陰離子交換容量」。離子交換容量係以離子可被交換之等價數衡量之，該數值可以聚合物之質量(此處簡稱「重量吸收力」(weight capacity)亦或其體積(通常簡稱「體積吸收力」(volume capacity)表示之。常用於體積容量之單位為「單位克數之乾燥聚合物之百萬等價數交換容積」(milliequivalents of exchange capacity per gram

五、發明說明 (6)

到 8.5 meq/g 之重量吸收力，以及丙烯酸性或甲基丙烯酸性具有四級之胺官能基之強鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 12 meq/g 之重量吸收力，以及丙烯酸性或甲基丙烯酸性具有一級、二級、或三級之胺官能基之弱鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 12 meq/g 之重量吸收力，以及丙烯性或乙烯性具有一級、二級、或三級之胺官能基之弱鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 24 meq/g 之重量吸收力。

更佳之陰離子交換樹脂，包括(但不限於)苯乙烯性具有四級之胺官能基之強鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 6 meq/g 之重量吸收力；以及苯乙烯性具有一級、二級、或三級之胺官能基之弱鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 8.5 meq/g 之重量吸收力；以及丙烯酸或甲基丙烯酸性具有四級之胺官能基之強鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 8 meq/g 之重量吸收力；以及丙烯酸性或甲基丙烯酸性具有一級、二級、或三級之胺官能基之弱鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 12 meq/g 之重量吸收力；以及丙烯性或乙烯性具有一級、二級、或三級之胺官能基之弱鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 24 meq/g 之重量吸收力。

最佳之陰離子交換樹脂，包括(但不限於)苯乙烯性具有四級之胺官能基之強鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 6 meq/g 之重量吸收力；以及丙烯酸性具有三級之胺官能基之陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 12 meq/g 之重量吸收力。苯乙烯性具有四級之胺官能基之強鹼性陰離子交換樹脂，其具有 4.0 到 4.5 meq/g 之重量吸收力，其亦為吾人所熟知

五、發明說明(7)

之消膽胺(cholestyramine)樹脂。

較佳之陽離子交換樹脂，包括(但不限於)苯乙烯性具有磺酸性或磷酸性官能基之強酸性陽離子交換樹脂，其具有0.1到8 meq/g之重量吸收力；以及苯乙烯性具有羧酸性(carboxylic)或酚酸性(methacrylic)官能基之弱酸性陽離子交換樹脂，其具有0.1到8.5 meq/g之重量吸收力；以及丙烯酸性或甲基丙烯酸性具有羧酸性或酚酸性官能基之弱酸性陽離子交換樹脂，其具有0.1到14 meq/g之重量吸收力。

更佳之陽離子交換樹脂，包括(但不限於)苯乙烯性具有磺酸性官能基之強酸性陽離子交換樹脂，其具有0.1到8 meq/g之重量吸收力；以及苯乙烯性具有羧酸性或酚酸性官能基之弱酸性陽離子交換樹脂，其具有0.1到8.5 meq/g之重量吸收力；以及丙烯酸性或甲基丙烯酸性具有羧酸性或酚酸性官能基之弱酸性陽離子交換樹脂，其具有0.1到14 meq/g之重量吸收力。

最佳之陽離子交換樹脂，包括(但不限於)苯乙烯性具有磺酸性官能基之強酸性陽離子交換樹脂，其具有0.1到8 meq/g之重量吸收力；以及丙烯酸性或甲基丙烯酸性具有羧酸性官能基之弱酸性陽離子交換樹脂，其具有0.1到14 meq/g之重量吸收力。

本發明所用之離子交換樹脂，其濕度介於0%和該樹脂含水量之間。

本發明所用之離子交換樹脂，其形式為粉末或全珠。

可用於本發明之強酸或弱酸性之陽離子交換樹脂，係為

五、發明說明 (8)

酸形式或鹽形式或部份鹽之形式。

本發明所用強鹼之陰離子交換樹脂，其係以鹽形式存在。

可用於本發明所用弱鹼性之陰離子交換樹脂，其係以自由鹼形式或鹽形式或部份鹽之形式。

本發明所用樹脂之粒子大小，其係由所需之釋放速率輪廓來決定。典型之粒子大小係從0.00001公釐到2公釐，較佳之粒子大小係從0.001公釐到1公釐，最佳之粒子大小係從0.001公釐到1.0公釐。

本發明所用之組合物可視需要經塗佈。

本發明所用之可通透性塗層，為熟諳此藝者所熟知者，包含 Eudragit® RL100，和 Eudragit® RS100 (Rohm-Pharma Darmstadt, 德國)。

本發明所用之非通透性塗層，為熟諳此藝者所熟知者，包含 Aquacoat® CPD (FMC Corporation, Philadelphia, PA, 美國)，Eudragit® E100、和 Eudragit® L100、和 Eudragit® S100 (Rohm-Pharma Darmstadt, 德國)，Kollicoat® MA 30 DP (BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, 德國)。

用於實施本發明之活性成份，係具有酸性或鹼性可離子化之官能基者，包括(但不限於)醫藥上之活性成份、維他命、香料、香氣成份、水處理化學製品例如分散劑、腐蝕抑制劑、螯合劑、殺生物劑以及防鏽劑，和農業化學品包含殺蟲劑、除草劑、化學肥料和營養劑。

用於實施本發明之醫藥活性成份，係包含酸性或鹼性可

五、發明說明 (9)

離子化之官能基者，其包含但不限制於：引朵美洒辛(indomethacin)、水楊酸、布洛芬(ibuprofen)、舒林酸(sulindac)、雙氯芬酸(diclofenac)、比羅昔康(piroxicam)、奈普生(naproxen)、滴目露(timolol)、毛果芸香鹼(pilocarpine)、乙醯膽鹼、待布卡因(dibucaine)、thorazine、普羅麻靜(promazine)、氯普羅麻靜(chlorpromazine)、乙醯普羅麻靜(acepromazine)、氨普羅麻靜(aminopromazine)、派拉靜(perazine)、普羅氯派拉靜(prochlorperazine)、三氟派拉靜(tirfluoroperazine)、硫代派拉靜(thiopropazine)、蛇根素(reserpine)、地蛇平(deserpine)、氯普羅細辛(chlorprothixene)、替歐替辛(tiotixene)、哈泊度(haloperidol)、莫培隆(moperone)、三氟派立朵(trifluorperidol)、替米培隆(timiperone)、杜培利朵(droperidol)、匹莫靜(pimozide)、薩皮賴得(sulpiride)、替噠派(tiapride)、亥朵細辛(hydorxyzine)、氯二氮平(chlordiazepoxide)、二氮平(diazepam)、普羅潘諾(propanolol)、甲氧乙心安(metoprolol)、呼突洛爾(pindolol)、依米普米(imipramine)、艾美替琳(amitryptiline)、美愛斯胺酸(mianserine)、芬奈啉(phenelzine)、依普尼西(iproniazid)、安非他命、右旋安非他命、芬普雷司(fenproporex)、芬他命(phentermine)、安非普拉蒙(amfepramone)、柏摩蘭(pemoline)、克羅芬西蘭(clofenciclan)、塞普德奈(cyprodenate)、阿米雷斯(aminorex)、嗎引朵(mazindol)、普羅蓋(progabide)、克地

五、發明說明 (10)

果庭(codergoetine)、二氫依果克斯丁(dihydroergocristine)、文卡夢(vincamone)、西替可林(citicoline)、毒扁豆鹼(physostigmine)、派力替諾(pyritinol)、美客羅芬諾賽(meclofenoxate)、蘭索普拉諾(lansoprazole)、硝苯地平(nifedipine)、理思必妥(risperidone)、開羅理黴素(clarithromycin)、西塞普(cisapride)、娜芙維亞(nelfinavir)、美驚若南(midazolam)、勞拉西泮(樂耐平)(lorazepam)、尼古丁、百憂解、紅黴素、塞浦弗洒辛(ciprofloxacin)、昆納普力(quinapril)、類A酸(isotretinoin)、法環維(valcyclovir)、無環抗病毒素(acyclovir)、得拉維定(delavirdin)、發環維(famciclovir)、干安能(Lamivudine)、拉西他平(zalcitabine)、歐替它維(osteltamivir)、阿卡巴米爾(abacavir)、普力羅賽(prilosec)。

用於實施本發明之維他命，包括(但不限於)A、C、E和K。

本發明實施用之香料、香氣成份，包括(但不限於)香草醛、甲基水楊酸鹽、麝香草酚、乙基香草醛、醋磺內酯和糖精。

用於實施本發明之水處理和清潔劑添加化合物，包括(但不限於)丙烯酸或甲基丙烯酸與其他聚合性之單體如丙烯醯胺丙烷、磺酸、乙基丙烯酸、丙烯醯胺以及丙烯醯胺之烯丙基性衍生物、烯丙基羥丙基醚磺酸(allyl hydroxypropylether sulfonic acid)之聚合物及共聚物，以及

五、發明說明 (11)

其作為分散劑以及腐蝕抑制劑之鹽類；以及作為腐蝕抑制劑或鏽抑制劑之磷酸化合物如 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid、三磷酸胺、磷酸丁烷三羧酸、和羥磷酸乙酸；以及作為螯合劑之三磷酸胺和乙二胺四乙酸；和作為殺生物劑之四級氮化合物，如烷基二甲基苯甲基氯化銨。

用於實施本發明之農業化學製品，包括(但不限於)富爾邦 (ferbam)，三乙磷酸鋁 (fosetyl-aluminum)、固殺草 (glufosinate)、嘉磷塞 (glyphosate)，以及具羧基基團之殺蟲劑，例如 2,4-二氯苯氧基乙酸、2-甲基-4-氯苯氧基丁酸、2-甲基-4-氯苯氧基乙酸，以及除草劑，例如苯醚和二硫代胺基甲酸，以及具胺基基團之殺蟲劑。

本發明組合物之活性成份可以任何足以提供效益之量存在。

較佳之未裝載樹脂與活性成份比例範圍係從重量比 1000:1 到 0.01:1 更佳之未裝載樹脂與活性成份之比例範圍係從重量比 100:1 到 0.1:1。最佳之未裝載樹脂與活性成份之比例範圍係從重量比 20:1 到 0.1:1。

實施本發明之較佳溫度範圍係從 -10°C 到 150°C，更佳之溫度範圍係從 0°C 到 100°C，再更佳之溫度範圍係從 5°C 到 60°C，最佳之溫度範圍係從 5°C 到 50°C。

儘管不希望被理論所限制，本案申請人提出存在一種吸收與釋放之過程。舉例而言，當本發明用於製藥技藝上時，未裝載樹脂與活性成份暴露於釋放媒介物，例如腸

五、發明說明 (12)

液，可離子化活性成份會開始溶解到該液體。因為系統試圖達成平衡，一部份溶解之可離子化活性成份會被未裝載樹脂所吸收。因此，被未裝載樹脂所吸收之可離子化活性成份無法在此階段為人體所吸收。未被未裝載樹脂所吸收之已溶解部份可被人體所吸收。可離子化活性成份正在溶解之同時，其亦正被部份裝載之樹脂與身體所吸收，此一狀態將會持續直到所有可離子化活性成份在該部份裝載之樹脂與在溶液中之可離子化活性成份達成平衡時。在此之後，因為可離子化活性成份被身體所吸收，濃度會進一步降低造成樹脂釋放出先前所吸收之可離子化活性成份，以及釋放速率輪廓將會如同預先製造用之樹脂酸鹽。因此，不需製造樹脂酸鹽花費便可達到樹脂酸鹽優點。

未裝載樹脂須經選擇而使此狀況下活性成份可被該樹脂大量吸收。目前工業上的認知，並未有可以滿足此需求之未裝載樹脂/可離子化活性成份組合之推測。適當之樹脂/可離子化活性成份組合可以熟諳此藝者所知之技術測定。舉例而言，可離子化活性成份之攝取，可藉由在此所述之簡單分光光度計吸收分析來測量，該活性成分係被其所在之釋放媒介物中之樹脂所吸收。此分光光度計所得資料可提供在選擇適當之樹脂/活性可離子化成份組合之指引。

最終之劑型可以是此技藝中已知之許多變化中之任何一種，其限制條件為在儲存和使用之前，它們並不會造成活性成份轉移到未裝載樹脂。此等可以包括(但不限於)錠劑(tablets)、粉末(powders)、藥丸(pills)、糖漿(syrups)、硬膠

五、發明說明 (13)

囊(hard capsules)以及軟膠囊(soft capsules)。

未裝載樹脂和可離子化活性成份並不需要於配方中混合，其限制條件為該配方容許可離子化活性成份和未裝載樹脂在使用時於同一體液可同時存在。未裝載樹脂和可離子化活性成份在使用之前被混合之情況中，任何用來製備固體混合物之已知方法皆可用於實施本發明。見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, 1980, Chapter 88.

本發明並無限制只使用一種未裝載樹脂，為達成所需之釋放速率輪廓，可使用數種裝載未裝載樹脂。

本發明並無限制只使用一種活性成份，為達成有益之效果，可使用數種活性成份。

在工業上，從未裝載樹脂釋放可離子化活性成份之速率，或活性成份被未裝載或部份已裝載樹脂之吸收，係依據許多已為吾人所熟知之因子。此等包括(但不限於)未裝載樹脂交互鍵結之程度、未裝載樹脂之粒子大小、未裝載樹脂官能基之pK、活性成份在釋放媒介物之溶解度、釋放媒介物之離子強度和pH、活性成份之pK、活性成份之分子量、和溫度。用可通透性薄膜塗覆未裝載樹脂也會改變釋放與吸收之速率。用不可通透性薄膜塗覆未裝載樹脂，在此情況下吸收與釋放之發生係依據薄膜溶解之情況。

藉由平衡控制未裝載樹脂吸收活性成份之速率之變數和伴隨發生之釋放速率，可以獲得被調整至與預先製造之樹

五、發明說明 (14)

脂酸鹽(pre-made resinate)相同之釋放速率輪廓。

本發明之實施與用途如下所敘述。

實例1-雙氯芬酸/消膽胺樹脂酸鹽之製備

為了與本發明作相對比較，雙氯芬酸/消膽胺樹脂酸鹽之樣品係利用美國專利第4,510,128號實例1(a)所述之方法製備。使用5 g之雙氯芬酸鈉與5克條件化之消膽胺樹脂，並產生8.24克之樹脂酸鹽。消膽胺係為具有四級之胺官能基之苯乙烯性強鹼性離子交換樹脂，其功能上具有4.0至4.5 meq/g之重量吸收力。

實例2-雙氯芬酸/消膽胺樹脂酸鹽之釋放試驗

裝置設置如下：一個50毫升持續攪拌之過濾槽，諸如Amicon攪拌超過濾槽模型8050，由Millipore公司購得，並裝備一蠕動幫浦，其係可以3-10毫升/分範圍注入液體。從過濾槽濾過之液體再通入一1公分路徑長度之流液石英UV小室。UV小室係置於一適合之UV分光光度計，例如Genesys 2，UV分光光度計，此可由光譜儀器取得。過濾槽裝備一3微米過濾器以保留樹脂顆粒。加入50毫升仿腸液到過濾槽，然後仿腸液用幫浦以6.2+/-0.2毫升/分之流速注入。此將持續到在UV小室所測得之276 nm吸收恆定。等價於50毫克雙氯芬酸鈉之92.8毫克樹脂酸鹽係以實例1之方法製備，然後加入過濾槽。在持續測試之過程中，記錄小室流出液之UV 276 nm吸收值。雙氯芬酸鈉濃度係藉由已被適當測量之校正曲線所計算得知。表1所示實例2之結果係表示流出液中即時之濃度。本實例闡明預

五、發明說明 (15)

先製造之樹脂酸鹽之釋放速率輪廓具有目前技藝之特徵。

實例 3-以比例 1:1 之雙氯芬酸鈉和未裝載消膽胺為組合之釋放測試。

重覆實例 1 之步驟，除了 51.0 毫克的雙氯芬酸和 50.1 毫克的未裝載、未經處理，且已經過篩選去除顆粒大於 37 微米之消膽胺 USP。表 1 所顯示實例 3 之結果係表示流出液中即時之濃度。在實例 3 中雙氯芬酸和卸載用樹脂之比例係同於實例 1 之樹脂酸鹽 (1:1 比例)。然而，實例 3 具有較快之釋放速率。

實例 4-以比例 1:1.5 之雙氯芬酸鈉和未裝載消膽胺為組合之釋放試驗

重覆實例 1 之步驟，除了 51.7 毫克的雙氯芬酸和 75.9 毫克的未裝載、未經處理，且已經過篩選去除顆粒大於 37 微米之消膽胺 USP。表 1 所顯示實例 4 之結果係表示流出液中即時之濃度。在實例 4 中雙氯芬酸之量係於實例 2，但未裝載樹脂之量並不同。然而，數據清楚顯示實例 4 之釋放速率輪廓係完全與實例 2 相同。此顯示在本發明中釋放速率輪廓可被調整而達到從預先製造之樹脂酸鹽所獲得之輪廓。

分光光度計之吸收試驗方法

藥劑被樹脂所吸收係重要的。下列之試驗方法可用來測定樹脂之藥劑吸收。在此闡述之試驗方法，係採用引朵美洒辛(indomethacin)和消膽胺。裝備之設置如同實例 1，除了來自 UV 小室之流出液直接接回幫浦之進口以產生迴流。如下所述，製備 55 毫升之 98 毫克/升溶於仿腸液之引

五、發明說明 (16)

朵美酒辛溶液，使其充滿過濾槽和幫浦，並開始攪拌，流速大約為6毫升/分。在UV分光光度計上記錄318 nm波長之吸收讀數，直到得到一穩定基準線。加入43毫克已篩選去除小於75微米顆粒之消膽胺USP到過濾槽。以頻繁之間隔記錄吸收讀數來觀察引朵美酒辛之吸收。從適當測量之校正曲線，可藉由吸收讀數計算引朵美酒辛濃度，並計算引朵美酒辛被樹脂所吸引之總量。在引朵美酒辛此例中，5小時之內有92%被吸收。

仿腸液之製備：製備一個6.8克/升磷酸二氫鉀之去離子水溶液，再加入足夠之0.2莫耳/升氫氧化鈉溶液使其pH為7.5。

表1 釋放媒介物中雙氯芬酸鈉之即時濃度			
時間(分)	實例2 (樹脂酸鹽)	實例3 (本發明)	實例4 (本發明)
10	62.1	110.9	59.9
20	50.2	76.5	50.3
30	42.2	55.1	42.0
60	28.5	28.4	27.4
120	16.5	13.5	15.8
240	8.4	5.3	8.4
480	3.3	1.6	3.7
720	1.5	0.6	2.1
960	0.7	0.2	0.9
1200	0.2	0.0	0.2
1440	0.0	0.0	0.0

表1闡明在整段時間中，雙氯芬酸鈉在釋放媒介物之總量，其係由樹脂酸鹽和依據本發明製備之劑型所釋放。

四、中文發明摘要(發明之名稱: 活性成份之延長釋放)

本發明係描述一種劑型，其係藉由未裝載之離子交換樹脂賦予活性成份之延長釋放，該劑型並不需要樹脂酸鹽之製造。

英文發明摘要(發明之名稱: "EXTENDED RELEASE OF ACTIVE INGREDIENTS")

A dosage form is described that gives an extended release of active ingredients using unloaded ion exchange resins, that does not require the manufacture of a resinate.

公告本

年 月 日修(更)正替換頁
94.8.-1

I242445

申請日期	91.4.1
案 號	91106509
類 別	AGIK 42/34

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	活性成份之延長釋放
	英 文	EXTENDED RELEASE OF ACTIVE INGREDIENTS
二、發明 創 作 人	姓 名	1. 琳 修斯 LYN HUGHES 2. 克利斯蒂那 漢恩 CHRISTINA HANN 3. 西蒙 安德魯 貝勒米 SIMON ANDREW BELLAMY
	國 籍	1.3.英國 UNITED KINGDOM 2.美國 U.S.A.
	住、居所	1. 美國賓哈利斯維爾市舊史奇派克路1740號 1740 OLD SKIPPACK ROAD, HARLEYSVILLE, PA 19438, U.S.A. 2. 美國賓州葛溫奈德市迪考柏山1312號郵政信箱211號 P.O. BOX 211, 1312 DEKALB PIKE, GWYNEDD, PA 19436, U.S.A. 3. 英國雪利郡紅丘市上橋路20號 20 UPPER BRIDGE ROAD, REDHILL, SURREY RH1 6DD, UNITED KINGDOM
三、申請人	姓 名 (名稱)	羅門哈斯公司 ROHM AND HAAS COMPANY
	國 籍	美國 U.S.A.
	住、居所 (事務所)	美國·賓州 19106-2399·費城·獨立大道西區 100 號 100 Independence Mall West, Philadelphia, Pennsylvania 19106-2399, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	愛德樂 馬可 S. ADLER, MARC S.

五、發明說明 (3)

volume 46, pages 321-327, 1998) 教示藉由如羧丙基甲基纖維素之膠狀基質之使用創造出一種微環境 (microenvironment)，其係為一種施藥後增進普羅潘諾 (propranolol) 或雙氯芬酸納載入離子交換樹脂之劑型。此裝置中，被載入之者係為一種具膨脹性之膠狀基質。

本案申請人驚訝地發現，使用樹脂酸鹽之益處可在無需製造樹脂酸鹽或未使用膨脹性基質之情況下獲得。特言之，本發明之未裝載樹脂 (b.) 係與離子化之活性成分同時投藥。裝載未裝載樹脂與離子化之活性成分之組合可產生一種與預先製造之樹脂酸鹽相同曲線形狀之釋放速率輪廓。經由適當修飾組成物，其釋放速率可與利用樹脂酸鹽者相同，因此可去除準備、分離以及鑑定樹脂酸鹽之需求。

下列專業名詞具有下列之意義：

如本文中所用之「釋放速率輪廓」一詞，係指裝裝載至樹脂之在溶液中之活性成分在釋放媒介物所顯現之速率，其係可以以活性成分存在於溶液中之瞬間濃度之時間函數形式表示，或以存在於溶液中之百分比之時間函數形式表示。

如本文中所用之「釋放媒介物」一詞，係指將被釋放活性成分之液體媒介物。釋放媒介物之實例如：水、仿小腸液、仿胃液、仿唾液，亦或該等液體之真實生理形式、水、以及各種緩衝液。

如本文中所用之「離子交換樹脂」一詞，係指任何可作為離子交換劑之不可溶之聚合物。

五、發明說明 (5)

of dry polymer)，其通常縮寫為 "meq/g"。

離子交換樹脂係以不同型式製造。該等形式可包括大小在 0.00001 公釐至 2 公釐範圍大小之球狀及非球狀顆粒。非球狀顆粒通常是由球狀顆粒研磨而成。以此方法製造之產品其顆粒之大小通常在 0.0001 公釐至 0.2 公釐之間。球狀顆粒係為此技藝所熟知之「全珠」(Whole Bead)。非球狀顆粒係為此技藝所熟知之「粉末」(Powders)。

發明簡述

本發明係關於使用離子交換樹脂控制釋放活性成份到釋放媒介物(medium)之釋放速率。具體地說，本發明係關於一種劑型，其包含：

- a. 一離子化活性成份；
- b. 一未裝載之離子交換樹脂。

發明詳細說明

本發明係關於一個藥劑，此藥劑包含：

- a. 一離子化活性成份；
- b. 一未裝載之離子交換樹脂。

用於實施本發明之離子交換樹脂，包括(但不限於)陰離子交換樹脂和陽離子交換樹脂。較佳地，當應用於醫藥時，該樹脂係適合人與動物攝取。

較佳之陰離子交換樹脂，包括(但不限於)苯乙烯性具有四級之胺官能基之強鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到 15 meq/g 之重量吸收力，以及苯乙烯性具有一級、二級、或三級之胺官能基之弱鹼性陰離子交換樹脂，其具有 0.1 到

六、申請專利範圍

94年5月30日修(更)正本

1. 一種無基質劑型，其包含：
一可離子化活性成份；
一未經裝載之離子交換樹脂；及
其中該活性成份和該樹脂係同時給予。
2. 根據專利申請範圍第1項之無基質劑型，其中該劑型包含至少另一種可離子化活性成份。
3. 根據專利申請範圍第1項之無基質劑型，其中該劑型包含至少另一種可離子交換樹脂。
4. 根據專利申請範圍第1項之無基質劑型，其中該劑型係不含樹脂酸鹽。
5. 如申請專利範圍第1項之無基質劑型，其中該可離子化活性成分係選自下列所組成之群組：雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、引朵美洒辛(indomehtacin)以及含羧基基團之殺蟲劑；及該未經裝載之離子交換樹脂係選自下列所組成之群組：具有四級之胺官能基之苯乙烯性強鹼性離子交換樹脂，其具有0.1到6 meq/g之重量吸收力，以及苯乙烯性具有三級之胺官能基之弱鹼性離子交換樹脂，其具有0.1到8.5 meq/g之重量吸收力，以及丙烯酸或甲基丙烯酸性具有四級之胺官能基之強鹼性離子交換樹脂，其具有0.1到8 meq/g之重量吸收力，以及丙烯酸或甲基丙烯酸性具有三級之胺官能基之弱鹼性離子交換樹脂，其具有0.1到12 meq/g之重量吸收力，以及丙烯酸或乙烯性具有一級、二級、或三級之胺官能基之弱鹼性離子交換樹脂，其具有0.1到24 meq/g之重量吸收力。

六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第1項之無基質劑型，其中該可離子化活性成分係選自paroxetine以及四級氮化合物所組成之群組，及該未經裝載之離子交換樹脂係選自下列所組成之群組：苯乙烯性具有磺酸性官能基之強酸性離子交換樹脂，其具有0.1到8 meq/g之重量吸收力，以及苯乙烯性具有酚酸性官能基之弱酸性離子交換樹脂，其具有0.1到8.5 meq/g之重量吸收力，以及丙烯酸或甲基丙烯酸性具有羧酸性或酚酸性官能基之弱酸性離子交換樹脂，其具有0.1到14 meq/g之重量吸收力。

裝

訂

線