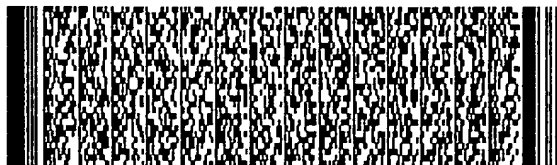


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	3. 戴麥克 4. 馬丹尼
	姓名 (英文)	3. Michael Birsha DAVIES 4. Daniel N MARGETSON
	國籍 (中英文)	3. 4.
	住居所 (中文)	3. 英國賀佛斯郡瓦爾市公園路 4. 英國伊沙克區哈洛城第三街新福朗特科學園區南
	住居所 (英文)	3. GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 ODP, U. K. 4. GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, U. K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	5. 馬威尼
	姓名 (英文)	5. Wayne M MATTHEWS
	國籍 (中英文)	5.
	住居所 (中文)	5. 英國伊沙克區哈洛城第三街新福朗特科學園區南
	住居所 (英文)	5. GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, U.K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	6. 麥史提 7. 雷包爾
	姓名 (英文)	6. Stephen M McALLISTER 7. Paul Kenneth RAND
	國籍 (中英文)	6. 7.
	住居所 (中文)	6. 英國伊沙克區哈洛城第三街新福朗特科學園區南 7. 英國賀佛斯郡瓦爾市公園路
	住居所 (英文)	6. GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, U.K. 7. GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, U.K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	8. 魏安拉
	姓名 (英文)	8. Alan Anthony WILSON
	國籍 (中英文)	8.
	住居所 (中文)	8. 英國賀佛斯郡瓦爾市公園路
	住居所 (英文)	8. GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 ODP, U.K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
代表人 (英文)		



五、發明說明 (1)

發明所屬之技術領域

本發明關於一種藥劑形式，其為多重成分藥劑形式，包括有一本體和一薄膜構件之形式或是有一膠囊殼、聯結件 (linker) 和一薄膜構件之形式的成分，此二形式皆適於口服

5 投藥。

先前技術

習知有各類口服投藥的藥劑形式。藥物膠囊為眾所周知，其一般係欲用於口服投藥。此等膠囊通常包括一藥學可接受 (例如可口服攝取) 聚合材料 (例如明膠) 的套壁，然以其他材料例如澱粉和纖維素基聚合物作為膠囊壁亦屬習知。此等膠囊通常具有軟性壁，其係由在一膠囊成形器上製作一薄膜然後使其乾燥的方式製得。以射出成形法製得之硬壁膠囊亦屬習知，舉例來說參見下列美國專利：US 4576284，US 4591475，
10 US 4655840，US 4738724，US 4738817，及 US 4790881 (皆屬 Warner Lambert 所有)。該等專利揭示以明膠、澱粉及其他聚合物製得之膠囊的特殊構造以及藉由親水性聚合物-水混合物射出成形製備此等膠囊的方法。美國專利 US 4576284 明確揭示此等膠囊具備一封閉膠囊的蓋，此蓋係以模塑法在已裝藥膠囊上就地形成。美國專利 US 4738724 揭示多樣的硬膠囊形狀和部件。
15

多隔室膠囊、包括每一隔室具有不同藥物釋出特性或是例如容納不同藥物或調配物 (formulation) 的類型亦屬習知，舉例來說參見下列專利：US 4738724 (Warner Lambert)，US

五、發明說明 (2)

5672359 (University of Kentucky) , US 5443461 (Alza Corp.) , WO 9516438 (Cortecs Ltd.) , WO 90/12567 (Helminthology Inst.) , DE-A-3727894 , BE 900950 (Warner Lambert) , FR 2524311 , NL 3186910 (Tapanhony NV) , FR 28646 (Pluripharm) , US 3228789 (Glassman) , US 3186910 (Glassman) 及其他。美國專利 US 4738817 揭示一種多隔室膠囊，其具有類似於美國專利 US 3228789 及 US 3186910 之構造，由一水塑性明膠製得。

另一類藥劑形式揭示於世界專利 WO 01/08666 (SmithKline Beecham) ，其中該藥劑形式包括經由一聯結件單元聯結在一起的二個或更多膠囊殼，該聯結件單元有一伸入一套殼之一開口端內的塞部件。雖然世界專利 WO 01/08666 之藥劑形式提供優於其他習知技藝藥劑形式的好處，例如製造適於患者特定要求之藥劑形式的彈性，然而仍存在著對其他方案的需求。特定言之，仍需要構造簡單、易於製造且能提供期望藥物釋出分佈的藥劑形式，例如在單一藥劑形式內建構出一藥物之立即釋出和延遲釋出的效果。特定言之，本發明之一目的為提出一種易於製造之藥劑形式，其利用超音波熔接方式將組件連接在一起。在世界專利 WO 01/08666 之藥劑形式中，為形成超音波熔接通常必須沿膠囊殼之全長傳送超音波能量以使其熔接於聯結件。這可能在膠囊殼粉碎、對於高功率超音波喇叭 (ultrasonic horn) 及搬運能力之需求等方面造成問題。本發明之一目的係提出一種滿足這些要求的藥劑形式。

五、發明說明 (3)

發明內容

依據本發明，在此提出一種適於留置藥物之多重成分藥劑形式，該藥物能釋出以在胃腸環境內提供一受控的藥物釋出分佈，該藥劑形式的特徵為一具有至少一空腔的本體，該空腔有
5 一開口部，且一薄膜構件連接於該本體並關閉該開口部。

文中“受控的藥物釋出 (controlled drug release)”意指藥物可從該藥劑形式釋出而提供一明確的預定藥物釋出分佈。藥物可為在患者用藥之後以不同速率、不同時間或者是在患者的胃腸系統內不同處自該藥劑形式釋出。舉例來說，該藥
10 劑形式可設計為提供快速釋出、立即而緩慢的釋出譬如持久性或脈動性釋出特性，例如一立即的第一次藥物脈動然後是一發生在稍後之時點的延時第二次藥物脈動。較佳來說，該藥劑形式提供一脈動式釋出分佈，導致其所容納藥物之一部分立即釋
15 出（一般是在患者攝入該藥劑形式之後不超過 15 分鐘以內），隨後在稍後之時點（通常不超過 4 小時）發生同一藥劑形式所容納藥物之另一部分的後續或延時釋出。一般而言，立即釋出是發生在胃的區域內，而延時釋出是發生在胃腸間隔之另一部分（例如小腸或腸子）內。

最好該藥劑形式在胃腸環境內打開以釋出藥物。使該藥劑
20 形式打開的程序可包括一或多個物理程序及/或化學程序。舉例來說，該薄膜構件、該本體、或是二者間之一連接處（例如一熔接處）可在暴露於一特定胃腸環境及/或經過一適當延遲時間之後切變或爆開使該藥劑形式之一部分或所有內容物釋出。舉例來說，熔接部件可因該等部件之水合作用發生不等的

五、發明說明 (4)

膨潤而分離。另一選擇，該藥劑形式之一組件（例如該薄膜構件、該本體、或是二者間之一連接處）可局部性或全面性溶解或因其他原因破裂而釋出該藥劑形式之一部分或所有內容物。

較佳來說，本發明可包括複數個空腔及/或複數個薄膜構件。

在本發明一第一實施例中，該本體包括一第一空腔和一第二空腔，該第一和第二空腔具有相應之一第一和一第二開口部，一第一和第二薄膜構件連接於該本體且關閉該第一和第二開口部。

10 在該第一實施例中，該本體較佳可造型為便於在其內定義出一第一和第二空腔。更特定言之，該本體可包括一具有一上表面和一下表面的基壁，該第一空腔係由一向上遠離該基壁上表面延伸（以下稱為一“向上”方向）而終止於一定義出該第一開口部之框緣的第一邊壁界定，該第二空腔係由一向下遠離
15 該基壁下表面延伸（以下稱為一“向下”方向）而終止於一定義出該第二開口部之框緣的第二邊壁界定。在此一實施例中，該本體之縱剖面可大致成“H”形，其中該第一和第二空腔形成於在該“H”之水平聯結部分與該“H”之側臂之間的二個對向中空部內。文中“大致成“H”形”預期中亦涵蓋在一基壁
20 之任一側其他類似形狀的本體型態，例如一包括扁平“H”形剖面的本體，其中該“H”之臂長等於或短於臂間聯結部分的寬度。在本說明書中，“H”形係包含具備平行的、弧形的、收斂或發散的臂之形狀。該等邊壁之長度比上該基壁之寬度的適當比例為 3:1 至 1:5 的範圍。較佳來說，該第一和第二薄

五、發明說明 (5)

膜構件係分別連接於該等邊壁之一上緣和一下緣，藉此關閉該第一和第二開口部。

較佳來說，該等薄膜構件係連接於每一開口部之相應框緣且用來關閉該等開口部，藉此密封每一空腔讓藥物及任何其他
5 期望材料（例如一藥學可接受的載體）留置其內。

該第一及/或第二薄膜構件可相對於相應的第一及/或第二空腔形成一泡狀凸面。該第一及/或第二薄膜構件可相對於該第一及/或第二空腔形成一大致平坦表面。較佳來說，該等薄膜構件為大致平坦且可連接於該本體之一對應大致平坦部分
10 （例如邊壁之框緣），藉此促使各組件之間有一良好密封。

在此第一實施例中，該本體可為由一惰性聚合物製成，亦即其例如通過胃腸道時不會在胃腸（GI）環境內溶解。較佳來說，該本體係由一延時釋出聚合物製成，其在到達腸之前保持大致完好（例如未溶解），或者其係由一脈動性釋出的聚合物
15 製成。該第一和第二薄膜構件可互不相干地包括一立即釋出或延時或脈動性釋出的聚合物，例如二者可皆包括一立即釋出聚合物或二者可皆包括一延時釋出聚合物，或者其中之一可為立即釋出聚合物而另一者為延時釋出聚合物。

在一第二實施例中，該本體可包括一具有一上表面之基
20 壁，該第一和第二空腔為相鄰且由從該基壁上表面向上延伸之邊壁定義，該等邊壁終止於一共同框緣定義出相應的第一和第二開口部。最好相鄰的該第一和第二空腔及其開口部係由一跨越該基壁且連接於該共同邊壁的分隔壁相互隔開。較佳來說，該基壁為大致平坦且該等邊壁及分隔壁大致垂直於該基壁上表

五、發明說明(6)

面地延伸。一第一和第二薄膜構件可連接於該本體以分別關閉該第一和第二空腔的第一和第二開口部。最好該第一和第二薄膜構件係連接於該等開口部的框緣。

5 在一包括一第一體部且視需要包括一第二體部的替代第二實施例中，一第一薄膜構件可關閉第一空腔之開口部且第二空腔可為由一第二薄膜構件或是一連接於該第一體部之第二體部關閉。較佳來說，該第一薄膜構件可為連接於第一空腔之開口部的框緣，且第二薄膜構件或第二體部（有其存在之情況）可為連接於一自該第一體部之基壁上表面向上延伸的外部邊壁。

10 在該第二實施例之另一替代例中，該基壁可包括一弱化部分使得容納在該弱化部分附近一第一空腔內的藥物可先於一不含有包括一弱化部分之基部的第二空腔內的藥物釋出。最好此第二實施例容許藥物在一單步驟作業中裝填於該藥劑形式。

15 在一第三實施例中，該本體定義一具有一縱向深度方向的空腔且薄膜構件包括一第一和第二薄膜構件，該等薄膜構件縱向相隔以便在該第一和第二薄膜構件之間及/或該第一或第二薄膜構件與基壁之間定義一空腔。較佳來說，此實施例之藥劑形式為大致管狀。舉例來說，該藥劑形式可包括一本體，該本體具備一有一上表面的基壁及一自此縱向地向上延伸而終止於
20 一定義出開口部之框緣的邊壁。在本實施例中，一空腔大致定位在另一空腔上方。舉例來說，該開口部可為由一第一薄膜構件關閉，且一第二薄膜構件可為定位在該第一薄膜構件的下方以在該第一薄膜構件與第二薄膜構件之間定義一上部隔室。舉例來說，該第一和第二薄膜構件二者可為在相同鄰近區域內連

五、發明說明(7)

接於邊壁之框緣。舉例來說，該第一薄膜構件可為在該第二薄膜構件之頂上，與該第二薄膜構件接觸且連接於該第二薄膜構件。另一選擇，舉例來說該第一薄膜構件可為連接於邊壁之框緣而該第二薄膜構件縱向向下地遠離該第一薄膜構件，例如該

- 5 第二薄膜構件可為在該框緣與基壁之間連接於該邊壁使得該第二薄膜構件介於該第一薄膜構件與基壁之間，例如小於深度之50%或大於往下深度之50%。在一第三實施例中，該第一薄膜構件可為大致平坦或相對於該第二薄膜構件成泡狀凸面。該邊壁可更包括一突架以搭載第一及/或第二薄膜構件。舉例來說，若該第二薄膜構件係在該第一薄膜構件與基壁之間連接於該邊壁，則可在該第一薄膜構件和框緣及基壁之間提供一突架。

- 在一第四實施例中，提供一包括一具有一開口部之第一空腔的第一體部及一包括一具有一開口部之第二空腔的第二體部，該二體部沿著每一開口部之相應框緣相互連接，且一薄膜構件將該第一空腔和第二空腔隔開。最好該第一和第二體部可排列為口對口，亦即一開口部面上且另一開口部面下。可由單一薄膜構件關閉此二開口部，或者每一開口部可由一相應薄膜構件關閉。最好每一空腔如前所述容納藥物。在一實施例中，
- 20 該薄膜構件及一體部可包括造成延時釋出效果的材料，且另一體部可包括造成立即釋出效果的材料。諸如此等之實施例提供具有改進釋出特性的藥劑形式。

此第四實施例之一藥劑形式可包括：一第一體部，其包括一定義出一第一空腔的第一膠囊殼（例如一大致圓柱形膠囊

五、發明說明(8)

殼)，具有一第一開口部及一對向封閉端；一第二體部，其可包括一用於該第一開口部之關閉件，且該第二體部可定義出一具有一第二開口部之第二空腔，該第二開口部在該第二體部就定位當作一關閉件時面向該第一體部之封閉端，且該第二開口部係由一薄膜構件關閉，使得該薄膜構件處於該第一和第二空腔之間。該第二體部可以一插頭-插座關係裝入該第一開口部內。

此一第二體部可包含一或多個（較佳為一個）第二空腔。

此一藥劑形式可更包含一定義出另一空腔之第二膠囊殼（例如一大致圓柱形膠囊殼），具有另一開口部及一對向封閉端，且該第二體部亦可包括一用於該第二膠囊殼之此另一開口部的關閉件。該第二體部可以一插頭-插座關係裝入該另一開口部內。

舉例來說，該第二體部可有一第一表面及一對向表面，該第一表面在該第二體部就定位當作該第一膠囊殼之一關閉件時面向該第一膠囊殼之封閉端，該第二空腔係形成於該第一表面內，且該對向表面在該第二體部就定位當作該第一膠囊殼之一關閉件時面向該第二膠囊殼之封閉端。

因此，該第四實施例之一藥劑形式可包括下列物之一線性排列：

- 一第一膠囊殼，其定義一第一空腔且有一第一開口部；
- 一第二體部，其以一插頭-插座關係裝入該第一開口部內，該第二體部在其內有一具備一第二開口部的第二空腔，該第二開口部由一薄膜構件關閉使得當該第二體部依此方式裝入該第

五、發明說明 (9)

一開口部內時該薄膜構件介於該第一和第二空腔之間，及

另一膠囊殼，其定義另一空腔且有另一開口部讓該第二體部以插頭-插座關係裝入其內。

一般而言，此等第一和另一膠囊殼之壁的壁厚可為 0.2-5 1.0 mm，較佳為 0.3-0.5 mm。

較佳來說，此等第一和第二膠囊殼可略成錐狀，其封閉端比開口部窄小，藉此有助於在製造期間從模具中取出。較佳來說，該第一和第二膠囊殼之開口部可為由一框緣界定，且該第二體部可以一插頭-插座關係與第一開口部及/或第二開口部其中一者或二者接合。較佳來說，該第二體部可為附接（例如熔接）就定位當作膠囊殼之開口部的關閉件，舉例來說以超音波熔接方式熔接。舉例來說，該藥劑形式可具有一大致相似於 WO 01/08666 之圖 6A-6C 及相關說明所述之構造，其中第二體部包括一在兩膠囊殼之間的“聯結件”。較佳來說，該第二開口部可為由一框緣界定，且薄膜構件可為沿該第二開口部附接（例如熔接）就定位，舉例來說以超音波熔接方式熔接。

在第四實施例之新近所述藥劑形式中，一膠囊殼可由一立即或延時/脈動釋出的聚合物製成。若有二個膠囊殼，可二者皆為立即釋出性、二者皆為延時/脈動釋出性、或一者為立即釋出性且另一者為延時釋出性。關閉該第二開口部之薄膜構件可為立即或延時/脈動釋出的聚合物。舉例來說，該等膠囊殼及薄膜構件可包括一立即釋出聚合物，且該第一和第二空腔可封住預期中要立即釋出但最好在釋出前保持分開的相應藥物。

有利的是本發明可以一期望形狀提供一藥劑形式。舉例來

五、發明說明 (10)

說，該藥劑形式可為大致圓柱形，其中包含具有一橫跨縱軸之圓形、卵形或扁圓形剖面的形狀以及具有平行或例如成圓錐狀縮細之側壁的形狀，其中包含在其範圍之至少局部內成真圓錐形（亦即有直側壁）及具有弧形側壁的圓錐形。在以橫跨縱軸之剖面觀看時大致成長形或圓形但其縱向方向的尺寸小於橫跨該剖面的尺寸之藥劑形式分別形似於膠囊或錠劑。以形似於錠劑之藥劑形式為較佳，例如縱向扁平的圓柱體、扁平球狀體或扁平橢圓體。

本發明之薄膜構件可由多樣方式製成，例如以熱熔擠出成形、溶劑鑄造、或是以一射出成形程序分別製得一連續片/層或是一系列的不連續薄膜部件。較佳來說，該薄膜構件係成一可切割為配合對應體部之大小的片/層形式。薄膜構件亦可組合形成多重層壓薄膜構件構造，其中將不同聚合物薄膜相接而產生相較於單層薄膜具有更強功能的三明治型層。較佳來說，該薄膜構件之厚度在 20-300 微米的範圍內，最好是 25-100 微米。

一依據本發明之本體可由能精確地製造該本體之射出成形法製得。合用的射出成形技術例如從小型塑膠組件之製造技藝得知。可利用如 1998 年 6 月號 藥學技術 (Pharmaceutical Technology) 第 96-106 頁由 Cuff. G 和 Raouf. F 敘述之程序製造本體部件。因此本發明亦提出一種模造成形程序，例如一射出成形程序或粉末壓縮程序，其中藥劑形式之本體部件係在一模穴內製成。較佳來說，該模造成形程序為一熱澆道程序。本發明亦提供一適用於此模造成形程序的模具。此一模具可有

五、發明說明 (11)

一對應於本體形狀的模穴。模具可由習知金屬雕刻程序（例如火花磨蝕法）製成且最好是使用以藥學可接受的金屬（例如習知用於錠劑壓縮模之鋼類型）製成的模具。

在本發明之一組合藥劑形式中，該藥劑形式之組成部件
5 （薄膜構件和本體）可為連接在一起，例如是以熱熔接、超音波熔接、電感熔接或黏著熔接（譬如使用可固化黏著劑像是 UV 固化黏著劑）方式熔接。熱熔接之達成方式舉例來說如下：將
10 薄膜構件和本體帶到相鄰接觸，例如將一雷射束或一高溫氣體（譬如氮）細噴流導引至薄膜構件與本體接觸之區域以施予區域性加熱。在熱熔接、電感熔接和超音波熔接當中，一般狀態下會在藥劑形式之相鄰部件相接觸處的材料發生區域性熔融，隨後材料凝固而在相鄰部件之間形成黏結。黏著熔接之達成方式可為將一黏著劑施加於當該藥劑形式組合起來會與一部件接觸之另一部件，然後導致或容許該黏著劑定型。

15 本發明之多重成分藥劑形式特別適合利用超音波熔接方式製造。超音波熔接為一習知技術，其涉及使用高頻聲音能量使一熱塑性材料在要求與該材料有一接頭之處軟化或熔化。有關超音波熔接之概述舉例來說見於出版品 "Ultrasonic Welding of Thermoplastics" (TWI Ltd., Abington,
20 Cambridgeshire GB, 1997)。欲接合之部件受壓固持在一起然後接受超音波振動（一般是 20-40 kHz 的頻率）。負責在接合處發熱的真正機制尚未為人確實瞭解。一超音波熔接機包括五個主要組件：一電源供應器，一控制系統，一熔接頭，用以固持欲熔接之部件的固定裝置，及一施加必要壓力的系統。該

五、發明說明 (12)

電源供應器將電流轉換成高頻電功率驅動一換能器（例如一壓電換能器），後者將電能（例如來自於主電源）轉換成機械能（亦即超音波）。在該換能器與欲熔接之部件之間有一助力器喇叭系統，其通常是金屬組件，用來放大超音波（助力喇叭）、傳輸夾緊壓力、且將聲音能量傳送給欲熔接之部件（sonotrode 或熔接頭）。要成功地超音波熔接，重點在於小心設計欲熔接之部件且小心設定熔接設備。開口部之框緣的輪廓可設計為便於一起音波熔接處的形成。

熟習此技藝者會理解到如何可將一空腔之一開口部製作成具有適當大小和輪廓以便讓一薄膜構件熔接於框緣而關閉該開口部。開口部框緣有助於薄膜構件超音波熔接之一適當輪廓可包括一成大致垂直於空腔之深度方向的面上大致平坦表面之形式的框緣。必要時此一表面可為由一護緣邊（kerb edge）界定，例如一圍繞該框緣之外周的上突短壁。薄膜構件可為放置在此一表面的頂上以薄膜之一側接觸該表面，且藉由從該薄膜之相反側將超音波喇叭施加於該薄膜構件的方式可形成熔接處。在該表面上可有一或多個上突短脊，其可在超音波喇叭施加於熔接處時瓦解。除此之外或另一選擇，框緣可在其內有一凹處例如一溝槽讓薄膜構件（例如其一邊緣）可裝入此凹處內。另一選擇，框緣可為平坦且超音波喇叭可在其對薄膜作用之表面上有一或多個上突短脊以將聲音能量聚焦在指定的一或多個點而達成二個組件之間的熔接作用。最好使用一能夠形成熔接且將薄膜構件切割成對應於開口部及其框緣之適當大小和形狀的超音波喇叭。

五、發明說明 (13)

本發明之一藥劑形式的薄膜構件和本體係由具有特殊物理-化學特性的材料製成以達成一期望釋出分佈。薄膜構件和本體可由設計為提供快速溶解、立即溶解及/或改進溶解（例如延時溶解）能力以賦予持久性或脈動性釋出特性的材料及其組合

5 構成。舉例來說，在一本發明實施例（例如前述第一實施例）中，第一薄膜構件可設計為提供快速或立即溶解能力，且第二薄膜可提供改進溶解能力例如持久性或脈動性釋出特性。在該第一實施例之一替代方案中，第一薄膜構件可設計為提供快速或立即溶解能力，且本體可設計為提供改進溶解能力。在一替

10 代實施例（例如第二實施例之一變異型）中，薄膜構件可設計為提供改進溶解能力，且本體（例如在弱化部分附近）可提供快速或立即溶解能力。

適於提供一期望釋出分佈的材料包含藥學可接受的聚合物及其混雜物，其可經射出成形而形成一本體（例如膠囊殼或聯

15 結件），亦可為製成薄膜以提供該藥劑形式之薄膜構件。若該藥劑形式之組成部件（例如本體和薄膜構件）係由超音波熔接方式熔接在一起，則最好選擇對熔接形成有益之聚合物或其混雜物用於欲熔接之各部件。舉例來說，每一組件的聚合物可混入一共同聚合物以促成此事。

20 就本發明來說，適合射出成形或薄膜成形至多重成分藥劑形式內及用於藥學應用之聚合物的代表性實例非侷限性包含：聚（乙烯）氧化物（PEO），聚乙二醇類（PEG），PEG's 和 PEO's 的混合物，聚乙烯醇（PVA），聚醋酸乙烯酯，聚維酮（聚乙烯吡咯酮），纖維素衍生物例如羧甲基纖維素、甲

五、發明說明 (14)

基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、
羥乙基甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素 (HPMC) (譬如以
Klucel 之名販售者)、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素乙酸
酞酸酯、非晶質纖維素，澱粉及其衍生物例如羥乙基澱粉、羥
5 基乙酸澱粉鈉，天然聚合物 (例如多醣類支鏈澱粉、鹿角菜、
黃原膠、去乙酰殼糖或瓊脂膠)，聚丙烯酸酯和聚 (甲基) 丙
烯酸酯，及其衍生物例如 Roehm Pharma 出品之 Eudragit 聚
合物家族，聚 (α 羥酸) 及其共聚物例如聚 (己內酯)、聚 (交
酯-共-乙交酯)，聚 (α 胺基酸) 及其共聚物，聚乙二醇化甘
10 油酯 (例如 Gelucire® 44/14、Gelucire® 50/02、
Gelucire® 50/13 及 Gelucire® 53/10)，羧乙烯基聚合物
(例如 Carbopols)，以及聚氧伸乙基-聚氧伸丙基共聚物 (例
如 Poloxamer 188™)；以及以上的組合或混合物。

又，可能適用於本發明的有下列聚合物：聚 (原酸酯)
15 類，聚偶磷氮類，聚 (磷酸酯) 類，及聚酞類，以及以
上的組合或混合物。

此外，透明質酸、藻酸鹽，鹿角菜，膠原蛋白，明
膠，及蛋白可能也適用於本發明提及之射出成形程序，
不管是單獨使用或是與另一聚合混雜物組合使用。要瞭
20 解到最終之聚合物選擇若在過去未經世界上的主管機關
認證則必須列在安全可靠 (GRAS) 認證的目錄內。

特別適合用於本發明之聚合物為優先在消化道內一既定點
或區域溶解或分解者。

舉例來說，一聚合物可在上消化道或胃的環境內溶解或分

五、發明說明 (15)

解，故將其稱為“立即”釋出聚合物，例如在口服投藥後大約 1 小時以內（譬如大約 30 分鐘以內）溶解或分解。舉例來說，一聚合物可在下消化道（亦即腸）的環境內溶解或分解，故將其稱為一“延時”或“脈動”釋出聚合物，例如在該聚合物已

5 到達腸之前大致不釋出其所容納的任何藥劑。此等聚合物包含習知可溶於腸液的丙烯酸及/或甲基丙烯酸基聚合物，例如德國 Roehm GmbH 所生產之 Eudragit 聚合物系列。Eudragit 聚合物之實例包含 Eudragit E 系列（例如 Eudragit E100），其優先溶解於一酸性環境（例如不高於 pH 5）譬如胃的酸性環境

10 內；或是腸溶性聚合物譬如 Eudragit L 系列（例如 Eudragit L100）及/或 Eudragit S 系列，此等聚合物優先溶解於一較鹼性 pH 環境（例如腸環境）內。較佳來說，聚合物 Eudragit 4135F 僅在高於 pH 7 的環境（例如結腸）溶解，因此適合當作調配物之一延時釋出或脈動釋出組份。然而此聚合物可經調配

15 使其與 pH 值無關，詳見下文。其他適合的聚合物包含不可溶但以一受控速率（例如在消化道內以一預定速率）水合者，例如 Eudragit RL 系列（譬如 Eudragit RL100）及/或 Eudragit RS 系列（譬如 Eudragit R100）及/或 Eudragit 聚合物的混雜物。

20 Eudragit 聚合物（亦即聚甲基丙烯酸酯共聚物）例如 Eudragit 4135F、Eudragit E100 和 Eudragit L100 均包含在用以形成一依據本發明藥劑形式之組成部件-亦即本體、薄膜構件、膠囊殼及/或聯結件當中一或多者-的較佳聚合物。一揭示於美國專利第 5,705,189 號中之特殊聚合物 Emulsion E2

五、發明說明 (16)

(第 6 段第 10 行) (其為甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸酯的共聚物，較佳比例為 10:25:65) 為適用於本發明之較佳聚合物 (世界專利 WO 01/43935 號和 WO 01/39751 號所揭示之聚合物亦如是，此二專利皆為 Roehm 所有)。此組份
5 比例亦被稱為 Eudragit 4135F 且為一得自 Eudragit FS30D 的固體產物，如前所述為德國 Roehm Pharma 所出品。

Eudragit E100 包括甲基丙烯酸丁酯-(2-二甲胺乙基) 甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2:1) 且為一以 (2-二甲胺乙基) 甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯
10 (一般採 2:1:1 之比例) 為基礎的共聚物，平均分子量約為 150,000。其在脫水物內含有不少於 20.8% 且不多於 25.5% 的二甲胺乙基團。Eudragit L100 包括採 1:1 比例之聚 (甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯)。

較佳來說，一延時釋出或脈動釋出本體、薄膜構件、膠囊
15 殼或聯結件包括一以 Eudragit 4135F 為基礎之混雜物或是一以 Eudragit L100 為基礎之混雜物。較佳來說，一立即釋出自本體、薄膜構件、膠囊殼或聯結件包括 Eudragit E100、RL100、RS100、羥丙基纖維素、或一以其為基礎的混雜物。用於任何
20 薄膜構件/本體組合之一較佳聚合物組合為以 Eudragit E100 或羥丙基纖維素用作立即釋出且以 Eudragit E4135F 及/或 Eudragit L100 用作延時或脈動釋出。

當延時釋出或脈動釋出聚合物包括 Eudragit 4135F，此聚合物最好與至少一潤滑劑及至少一溶解改性劑混雜以達成易於從射出成形模脫出的品質良好、無扭曲模造組件。適合的溶解

五、發明說明 (17)

改性劑、潤滑劑及其他任選性的額外添加劑或膠固劑的實例列於下文。較佳來說，Eudragit 4135F 的使用量為約 20%至 90%重量百分比（最好是 50%至 90%重量百分比），溶解改性膠固劑的使用量為約 2.5%至 30%重量百分比，潤滑劑的使用量為約 5%至 30%重量百分比。一較佳聚合物混雜物包括一大約 78%重量百分比的聚合物（例如 Eudragit 4135F）、一大約 12%重量百分比的潤滑劑（例如硬脂醇）、及一大約 10%重量百分比的溶解改性劑（例如羥丙基甲基纖維素）。以 4135F 為基礎之適用混雜物舉例來說揭示於世界專利 WO 02/060384 號，該等混雜物納入本發明以為參考。

當延時釋出或脈動釋出聚合物包括 Eudragit L100，此聚合物最好與至少一潤滑劑及至少一塑化劑混雜。較佳來說，該聚合物的使用量為約 40%至 70%重量百分比，潤滑劑的使用量為約 2%至 10%重量百分比，塑化劑的使用量為約 20%至 50%重量百分比。一適合的聚合物混雜物包括一大約 5%重量百分比的潤滑劑（例如單硬脂酸甘油酯）、一大約 40%重量百分比的塑化劑（例如三乙基檸檬酸酯）、及不超過 100%重量百分比的 Eudragit L100。

另一選擇，延時釋出聚合物可包括一包含 PVA 和 PEG 的接枝共聚物。此聚合物之一市售形式包括 75%PVA 和 25%PEG 且係以 Kollicoat IR 之名販售。

當立即釋出聚合物包括 Eudragit E100，該聚合物可為單獨使用或以一混雜物使用。較佳來說，一混雜物可包括一或多個溶解改性劑及一或多個潤滑劑。較佳來說，該聚合物的使用

五、發明說明 (18)

量為約 30%至 90%重量百分比，溶解改性膠固劑的使用量為約 0 至 70%重量百分比（例如在 5%至 70%重量百分比範圍內），潤滑劑的使用量為約不超過 30%重量百分比。較佳來說，該聚合混雜物更包括一 0 至約 5%重量百分比的塑化劑及
5 一 0 至 30%重量百分比的加工助劑。一適合的聚合物混雜物包括一大約 53%重量百分比的聚合物（例如 Eudragit E100）、一大約 12%的潤滑劑（例如硬脂醇）、一大約 20%重量百分比的加工助劑（例如聚乙烯氧化物）、一大約 10%重量百分比的強化助劑（例如滑石）以及大約 5%的共-聚維酮。適合的混
10 雜物舉例來說揭示於世界專利 WO 02/060385 號，該等混雜物納入本發明以為參考。

一立即釋出聚合物可包括一羥乙基纖維素、低分子量羥丙基纖維素及/或一低取代羥丙基纖維素。此外，可合併使用兩種或更多聚合物以形成具有期望特性的混雜物。舉例來說，從
15 世界專利 WO 02/060384 號中可知一種新穎的組份混雜物具有使與 pH 值相依的聚甲基丙烯酸酯（例如 Eudragit 4135F）成為與此特性無關的能力。一合適的立即釋出或脈動釋出混雜物可包括：大約 20-80%重量百分比之一或多個纖維素衍生物，例如以 Klucel 之名在市面販售具有不同分子量的羥丙基纖維
20 素衍生物，譬如分子量分別大約是 80000 和 140000 的 Klucel EF 和 Klucel JF，二者之存在量各約 32%；5-30%的潤滑劑，例如大約 12%重量百分比的硬脂醇；及 20-90%重量百分比的聚合物，例如大約 23%的 Eudragit 4135F。較佳來說，此一混雜物係用於一依據本發明的膠囊殼。在熔接於一如前所述以

五、發明說明 (19)

Eudragit 4135F 為基礎之延時釋出組件時，此一熔接處可因水合作用之膨潤差異而分離。

頃發現上述立即釋出聚合物之一 20-300 微米厚度薄膜能在消化道環境內於少於 5 分鐘的時間內溶解。然而，若一以一或多個此等立即釋出聚合物為基礎的薄膜欲（例如以超音波方式）熔接於一以一不同聚合物（例如含有一 Eudragit 聚合物的單一聚合物或聚合物混雜物）製得的本體，最好使該薄膜之聚合物與其所欲熔接之本體所含有的聚合物混雜。

前述聚合物基本體/薄膜構件組合、以及膠囊殼/聯結件組合可用於依據本發明實施例之任一藥劑形式。舉例來說，一依據本發明第一實施例的藥劑形式可包括一含有 Eudragit 4135F 的本體及一含有 Eudragit E100 及/或 Eudragit L100 的薄膜構件。舉例來說，該本體可包括 Eudragit 4135F 且一第一和第二薄膜構件可分別包括 Eudragit E100 或 Eudragit L100，或另一選擇為一第一薄膜構件可包括 Eudragit E100 且一第二薄膜構件可包括 Eudragit L100。

整體而言，就本發明所用來說，適合的溶解改性膠固劑包含一崩解劑例如羥基乙酸澱粉鈉（譬如 Explotab），交聯 PVP（譬如 Kollidon-CL），共聚維酮（譬如 Kollidon VA 64）或澱粉（譬如澱粉 1500）；一膨潤劑例如聚乙烯吡咯酮（PVP，亦被稱為聚維酮），譬如 ISP-plasdon 或 BASF-Kollidon 且具備較低 K 值（譬如 K-15、K25 及 K-30）的一級產物；一纖維素衍生物例如羥丙基纖維素；一毛細作用劑例如一低分子量溶質（譬如甘露醇、乳糖和澱

五、發明說明 (20)

粉)；無機鹽例如氯化鈉(一般為 5-10%)。適合的潤滑劑或滑動劑包含硬脂醇、硬脂酸、單硬脂酸甘油酯(GMS)、滑石、硬脂酸鎂、二氧化矽、非晶質矽酸、熱解二氧化矽、及以上之組合。適合的塑化劑包含三乙基檸檬酸酯(TEC)、三醋

5 精、三丁基檸檬酸酯、乙醯檸檬酸三乙酯(ATEC)、乙醯檸檬酸三丁酯(ATBC)、鄰苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯(DBS)、鄰苯二甲酸二乙酯、乙烯吡咯酮三乙酸乙二醇酯、聚乙二醇酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯，丙二醇、或蓖麻油；及以上之組合或混合物。聚合

10 物的選擇會決定以何塑化劑為適用，這對熟習此技藝者而言是顯而易見的。舉例來說，大約 5%之量的三醋精對於 E100 或 4135F 並非合宜，但可能適合於 Eudragit RS 或 RL、或 PVA。

本發明之藥劑形式可為完全或局部地例如經由 Opadry 薄膜

15 塗佈系統以一聚合物塗層塗佈，例如藉此影響該藥劑形式之釋出特性且/或保護一本質脆弱的薄膜構件且/或改進其外觀。一塗層可包括一在既定 pH 值環境(例如胃或腸)內溶解或破裂的延時或脈動釋出聚合物，譬如前文所述之 Eudragit 聚合物。一典型聚合物為在腸內溶解的腸溶性聚合物 Eudragit

20 L30D 5S。舉例來說，一由如前所述立即釋出聚合物製成之膠囊殼可經此一塗層塗佈。其方法如此技藝中所知將此一塗層施加於一基體的方法且可將此等塗層施加於一藥劑形式之一組件。一般而言，最好是在裝填藥物之前將此一塗層施加於藥劑形式之組件(例如第一或第二體部、膠囊殼等)，因為施加此

五、發明說明 (21)

等塗層之典型程序涉及將基體加熱至一高溫，這可能對其所容納之藥物造成傷害。

本發明之藥劑形式特別適合以一容納一或多種藥物（例如藥物之一組合）的口服藥劑形式呈現。在有多於一個空腔存在的情況中，每一空腔可容納相同或不同的藥物，該等藥物可在投藥或置入患者的胃腸系統內之後於相同時間或以不同速率或時間釋出。除此之外或另一選擇，二個或更多空腔當中每一空腔可容納在投藥給患者之前不宜相互接觸的相應物質。有利的是，本發明提出一種具有可變內容藥物及/或藥物釋出特性的藥劑形式，從而提供一配合特定投藥要求修改的藥劑形式。空腔所容納之藥物可為以任何適合形式存在，例如採取粉末、藥丸、顆粒、半固體或液體之形式。

本發明之藥劑形式可由多樣方法製備。製造包含二個空腔之藥劑形式的典型方法包括下列步驟：

- 15 1. 以一適當聚合物形成一本體（例如以射出成形方式），且形成一薄膜構件（例如以熱熔擠出成形方式）。
2. 視需要對該本體施加一聚合物塗層。
3. 對一第一或第二空腔裝填藥物。
4. 以一薄膜構件關閉該已裝填的空腔。
- 20 5. 對一第二或第一空腔裝填相同或不同藥物。
6. 關閉該已裝填的空腔。

當該藥劑形式包括一具有二個面向相背（亦即面上和面下）之開口部的本體，最好在面上的空腔上進行步驟 3 和 4，然後倒轉該本體使另一空腔面上，然後進行步驟 5 和 6。