

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：96107347

A61K 9/22

※ 申請日期：96.7.7

※IPC 分類：

A61K 31/496

A61K 47/30

A61P 25/20

一、發明名稱：(中文/英文)

供一天投藥一次之曲唑酮(TRAZODONE)組成物

TRAZODONE COMPOSITION FOR ONCE A DAY ADMINISTRATION

二、申請人：(共 3 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 萊柏法姆股份有限公司 / LABOPHARM INC.
2. 萊柏法姆歐洲有限公司 / LABOPHARM EUROPE LIMITED
3. 萊柏法姆(巴貝多)有限公司 / LABOPHARM (BARBADOS) LIMITED

代表人：(中文/英文)

1. 寇米洛 琳達 / COVELLO, LYNDIA
2. 寇米洛 琳達 / COVELLO, LYNDIA
3. 寇米洛 琳達 / COVELLO, LYNDIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 加拿大魁北克省萊法爾·亞曼德-弗拉皮爾大道 480 號
480 Armand-Frappier Boulevard, Laval, Quebec H7V 4B4, CANADA
2. 愛爾蘭都柏林·肯大夫路 44 號·海點大樓 5 號
5, The Seapoint Building, 44 Clontarf Road, Dublin 3, IRELAND
3. 巴貝多聖麥可·貝利弗·第二大道及喬治街·阿弗松宅
Alphonzo House, Cnr 2nd Avenue & George Street, Belleville, St.
Michael, BARBADOS

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 / CANADA
2. 愛爾蘭 / IRELAND
3. 巴貝多 / BARBADOS

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蓋弗斯 索尼亞 / GERVAIS, SONIA

2. 史密斯 戴蒙 / SMITH, DAMON
3. 雷夢尼 米勞得 / RAHMOUNI, MILOUD
4. 康太明 寶琳 / CONTAMIN, PAULINE
5. 澳什澳吳 李察 / OUZEROUROU, RACHID
6. 馬美玲 / MA, MYLINH
7. 佛瑞達 安哥拉 / FERRADA, ANGELA
8. 索海 弗西亞 / SOULHI, FOUZIA

國 籍：(中文/英文)

- 1.-3. 加拿大 / CANADA
4. 法國 / FRANCE
- 5.-8. 加拿大 / CANADA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/09/11、 11/519,194
2. PCT/加拿大 2006/09/11 PCT/CA2006/001484

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

2. 史密斯 戴蒙 / SMITH, DAMON
3. 雷夢尼 米勞得 / RAHMOUNI, MILOUD
4. 康太明 寶琳 / CONTAMIN, PAULINE
5. 澳什澳吳 李察 / OUZEROUROU, RACHID
6. 馬美玲 / MA, MYLINH
7. 佛瑞達 安哥拉 / FERRADA, ANGELA
8. 索海 弗西亞 / SOULHI, FOUZIA

國 籍：(中文/英文)

- 1.-3. 加拿大 / CANADA
4. 法國 / FRANCE
- 5.-8. 加拿大 / CANADA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/09/11、 11/519,194
2. PCT/加拿大 2006/09/11 PCT/CA2006/001484

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案

本申請案聲稱擁有2005年9月9日提出之美國專利臨時
5 申請案號60/715,162的權利，將其全部揭示內容併入於此以供參照。

發明領域

本發明係關於抗憂鬱劑曲唑酮(trazodone)及明確而言
係指一天投藥一次之曲唑酮，以及係關於其在治療憂鬱症
10 和某種睡眠障礙的用途。

【先前技術】

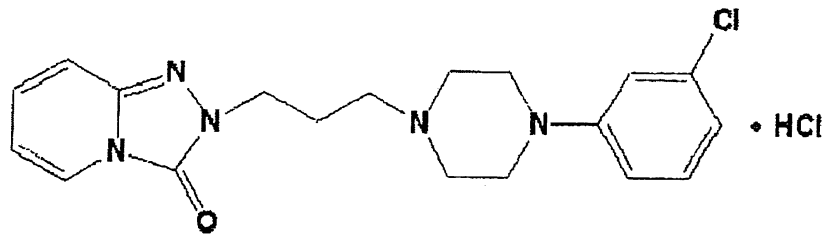
發明背景

曲唑酮為一種血清素-2受體拮抗劑/再吸收抑制劑，其
亦可經由阻斷5-羥色胺_{2A}(5-HT_{2A})受體而降低大腦皮質內
15 之細胞外 γ -丁胺酸(GABA)的濃度。此降低伴隨著增加
(5-HT)的釋出。較高劑量的曲唑酮可抑制5-HT的輸送而此
攝取的抑制作用導致進一步增加5-HT的濃度。將專注於造
成曲唑酮之抗憂鬱劑性質的該雙重機制。此外，由於GABA
激導性和血清素激導性之間的交互作用而說明其具有鎮
20 靜、抗焦慮性質的原因。

因此曲唑酮為一種具有鎮靜和抗憂鬱性質的精神性化
合物。其可從上胃腸道迅速被吸收而在口服投藥後大量被
代謝。其通常用於緩解憂鬱症之症狀例如悲傷感、無力感
或罪惡感；對日常活動喪失興趣；食欲發生變化；疲倦；

死亡或自殺的念頭；以及失眠症。曲唑酮亦可被用於其他目的，其詳細用途已述於本技術的文獻中。

曲唑酮為下式的三唑吡啶衍生物：



5 其顯示一般使用的鹽酸鹽型。此化合物的製造方法最早揭示於1968年授予G. Palazzo等人的美國專利案3,381,009。

曲唑酮的溶解度需依賴酸鹼度以及在水中具有6.74的pKa。因此，曲唑酮高度溶解於酸性介質內(如同在胃和上腸道內)，即低於其pKa時。對照之下，當高於其pKa時其溶解度極低，例如在下腸道的中性和鹼性條件下。此不溶性明顯對其溶解度造成影響，因此，影響在下腸道藥物吸收的生物可利用率。這些性質將預期會阻礙其在長效型(例如，大於約8小時)曲唑酮的發展，其在整條胃腸道內實質上需維持均勻的吸收，明確而言，其指通過上和下腸道過程中的吸收。

10

15

與許多藥物相同，曲唑酮通常為每天投藥兩次(bid)或三次(tid)的即釋型配方，其相當不方便以及具有許多缺點。例如，即釋型曲唑酮的bid或tid投藥法使藥物的血中濃度無法維持在所謂的治療劑量區間(therapeutic window)，而

20

使其在高濃度時伴隨著劑量相關不良反應的較高危險性，或在低濃度時僅具有較低的藥效。此外，每日的多重劑量可能在投藥後立刻發生伴隨尖峰曲唑酮濃度所造成的多階段性昏睡期。

- 5 所以，亟需一種每天使用一次單一錠劑即可迅速達到和維持24小時或以上的穩定而有效濃度及與酸鹼度無關之釋放分佈曲線的曲唑酮配方，因此該曲唑酮在整個上和下腸道內可被均勻地吸收而降低副作用如昏睡的發生頻率和嚴重程度。

10 **【發明內容】**

發明概要

- 本發明提供一種每天口服投藥一次之曲唑酮或其衍生物的緩釋型醫藥組成物。該組成物含有從約15%至約60%重量比的曲唑酮或其衍生物，以及從約15%至約85%重量百分比的控釋賦形劑。當口服投與該控釋賦形劑至一哺乳動物如人類時，該曲唑酮或其衍生物在初步投藥之後的至少約1小時至約24小時期間可維持有效的血漿濃度。在某些情況下，該控釋賦形劑可在實質上與酸鹼度無關下控釋出曲唑酮或其衍生物而使該曲唑酮或曲唑酮衍生物在通過上和下胃腸道時被吸收。該緩釋配方可產生至少24小時之有效治療即改善一或多種憂鬱症症狀的曲唑酮或曲唑酮衍生物血漿濃度。在另一具體實施例中，該緩釋配方可產生用於治療睡眠障礙如改善睡眠結構之有效量的曲唑酮或曲唑酮衍生物。
- 15
- 20

該緩釋型賦形劑在口服後1小時至約24小時期間可使曲唑酮或曲唑酮衍生物產生實質上約50奈克/毫升至約3,000奈克/毫升之恒定狀態的有效治療血漿濃度。血漿濃度通常與投藥劑量有關。例如，在一具體實施例中，此處所述的一緩釋醫藥組成物含有150毫克的鹽酸曲唑酮。此類配方可在從最初投藥後的至少約1小時至約24小時之間產生約150奈克/毫升和約500奈克/毫升之間的有效曲唑酮血漿濃度。

在某些具體實施例中，該緩釋醫藥組成物含有從約15%至約60%重量比的曲唑酮或其衍生物以及從約15%至約85%重量百分比的控釋賦形劑。在其他具體實施例中，該組成物含有從約20%至約50%重量百分比的曲唑酮及從約20%至約50%重量百分比的控釋賦形劑。例如，該組成物可含有約35%至約50%重量百分比的曲唑酮及從約15%至約50%重量百分比的控釋賦形劑。

本發明中可使用許多不同的賦形劑。在一具體實施例中，該控釋賦形劑含有交聯高直鏈澱粉。在某些具體實施例中，該交聯高直鏈澱粉係與氧氯化磷交聯及/或含有羥丙基側鏈。在某些具體實施例中，該交聯高直鏈澱粉含有約65%和75%重量比之間與氧氯化磷交聯的直鏈澱粉。用於本發明的一種稱為CONTRAMID[®]交聯高直鏈澱粉的較佳交聯高直鏈澱粉可購自加拿大Laval市的Labopharm公司。

此外，該緩釋型醫藥組成物可選擇性地含有一或多種醫藥添加物。舉例性的醫藥添加物包括黏合劑(例如，羥丙

基甲基纖維素)；助溶劑(例如，聚維酮或氯化鯨蠟基吡啶)；
酸化劑(例如，褐藻酸)；成孔劑(例如，蔗糖)；潤滑劑(例如，
硬脂鹽富馬酸鈉)；以及滑動劑(例如，二氧化矽膠體)。在
一具體實施例中，本發明的緩釋型醫藥組成物含有約20%
5 至約50%重量比的鹽酸曲唑酮；約20%至約50%重量比的交
聯高直鏈澱粉；約10%至約20%重量比的羥丙基甲基纖維
素；約0%至約5%重量比的氯化鯨蠟基吡啶；約0%至約20%
重量比的褐藻酸；約1%至約5%重量百分比的硬脂鹽富馬酸
鈉；以及高至約1%重量百分比的二氧化矽膠體。

10 此緩釋型醫藥組成物可被配製成各種的形狀和劑型如
適合用於口服投藥的錠劑和錠粒。在一具體實施例中，本
發明之錠粒含有300毫克的曲唑酮。此類錠粒可在睡前投
藥。此類配方在口服投與後可迅速誘發昏睡，但與重複投
與即釋型曲唑酮組成物相比較其在口服投藥約8小時後實
15 質上不會導致病人的昏睡感。

本發明每天一次口服投與300毫克鹽酸曲唑酮之緩釋
型醫藥組成物的單位劑量含有約20%至約40%重量比的控
釋賦形劑，其中當口服後該組成物之濃度-時間曲線的曲線
下面積實質上等於三顆100毫克強度之市售鹽酸曲唑酮錠
20 劑的每日劑量，其中該三顆錠劑係在24小時內被投與。此
處亦提供用於每天一次口服投與150毫克鹽酸曲唑酮之單
位劑量的緩釋型醫藥組成物，其含有約30%至約50%重量比
的控釋賦形劑，其中當口服後該組成物之濃度-時間曲線的
曲線下面積實質上等於三顆50毫克強度之市售鹽酸曲唑酮

錠劑的每日劑量，其中該三顆錠劑係在24小時內被投與。

此外，本發明藉由將上述其一緩釋型醫藥組成物每天一次投與至需服用抗憂鬱劑之病人而提供一種治療憂鬱症的方法。該組成物可於睡前投藥。

- 5 此外，本發明提供一種改善需接受治療者之睡眠結構的方法，該方法包括將上述其一緩釋型醫藥組成物每天一次投與至該病人。該組成物較佳為在睡前投藥。

發明之詳細說明

- 本發明部分係基於可配製每天投與一次曲唑酮或曲唑
10 酮衍生物之配方的發現，其可使該活性成分在1小時和12小
時之間基本上呈穩定狀態並且可產生有效治療即改善一或
多種憂鬱症之症狀的血漿濃度。此為令人驚奇的發現，因
為即使曲唑酮之溶解度具有酸鹼度依賴性並且在下腸道之
高pH環境下呈急速下降的情況下，已發現其即使在上和下
15 腸道的pH環境內仍可在血流中維持至少24小時之治療穩定
及/或有效的曲唑酮濃度。

- 因此，本發明提供一種每天投與一次曲唑酮或其衍生
物的緩釋型醫藥組成物。該組成物含有從約15%至約60%重
量比的曲唑酮或其衍生物，以及從約15%至約85%重量百分
20 比的控釋賦形劑。當口服投與該控釋賦形劑至一哺乳動物
如人類時，在初步投藥治療憂鬱症之後的至少約1小時至約
24小時該曲唑酮或其衍生物可達到及/或維持有效的血漿
濃度，例如治療有效的血漿濃度。

此外，可使用相同或類似的配方於治療睡眠障礙，例

如改善睡眠的結構。當口服投與該控釋賦形劑至一哺乳動物如人類時，該曲唑酮或其衍生物可達到用於治療睡眠障礙的有效血漿濃度。此類配方在口服投藥之後可迅速(例如，在1小時內)誘發昏睡，但在口服投藥後約8小時與重複投與即釋型的曲唑酮組成物相比較病人即基本上不再有睡意。

此處所述的配方可使活性成分的血漿濃度急速上升，並且之後該穩定狀態基本上可至少維持24小時或以上。其在1小時和24小時之間的血漿濃度可維持在約45%的平均血漿濃度範圍內，更佳為在約30%的平均血漿濃度範圍內，以及最佳為在約15%的平均血漿濃度範圍內。在某些配方中，於口服一小時內的初步急速釋出曲唑酮或曲唑酮衍生物之後，其在至少約24小時的期間以接近零級的動能於體內釋出曲唑酮或曲唑酮衍生物而產生平穩的血漿濃度。在這些配方中，口服後的曲唑酮配方之有效血漿濃度通常可維持約1小時的恒定性，以及口服投藥後至少高達約24小時的期間可介於約60奈克/毫升和約3,000奈克/毫升之間，介於約150奈克/毫升和約1,500奈克/毫升之間，介於約600奈克/毫升和約1,300奈克/毫升之間，介於約500奈克/毫升和約1,200奈克/毫升之間，或介於約300奈克/毫升和約650奈克/毫升之間。

此處所述的配方可到達穩定狀態，例如在一正常族群內平均約在第四次投藥之後。此類配方在穩定狀態時產生的峰谷比可為約60%至約100%。

此處所述的緩釋型曲唑酮配方與以例如每天投藥二或三次之即釋型配方的AUC(曲線下面積)具有例如生物等效性的有效血漿濃度。該AUC為一種數學計算方法以評估身體在一段時間暴露於一已知藥物的總量以及係指藥物濃度對時間之曲線圖的曲線下面積。AUC被作為給藥計劃的引導以及用於比較身體內不同藥物配方的生物可利用率。

此處所述之配方可特別有效用於曲唑酮和曲唑酮衍生物的輸送。衍生物包括曲唑酮之醫藥上可接受的前驅藥、代謝物、鹽和酯等。例如，”醫藥上可接受鹽”一詞已為技術中所習知以及指化合物之相對無毒性的無機和有機酸加成鹽，包括例如含於本發明之組成物內者。在一較佳具體實施例中，配方內之該活性成分為鹽酸曲唑酮。

一根據本發明的組成物可含有曲唑酮或其衍生物以及控釋賦形劑。在一些具體實施例中，此處揭示的組成物含有多於約15%重量比的曲唑酮或其衍生物，例如介於約15%和約60%重量比之間，或介於約20%和約60%重量比之間，或介於約20%和約55%重量比之間。在其他具體實施例中，此處之組成物可含有多於約15%重量比的控釋賦形劑，例如介於約15%和約85%，或約20%和約85%，或約20%和約60%，或約20%和約50%，或約30%至約50%重量比。根據本發明的組成物較佳為含有從約20%至約50%重量比，更佳為從約25%至約50%重量比的曲唑酮或曲唑酮衍生物；以及從約20%至50%重量比，更佳為從約25%至約50%重量比的控釋賦形劑。在一特定的具體實施例中，此發明係關於一

種含有約25%至約50%重量比的鹽酸曲唑酮以及約30%至約50%重量比的交聯高直鏈澱粉，例如此處所披露者。

根據本發明之緩釋型醫藥組成物的一實際實施例為含有150毫克之鹽酸曲唑酮者。此配方可在第一次投藥後約1
5 和24小時之間產生約150奈克/毫升至500奈克/毫升的有效血漿濃度。另一實際實施例為其組成物含有300毫克之鹽酸曲唑酮者。此配方可產生較佳為在約300奈克/毫升至1,000奈克/毫升範圍內的曲唑酮血漿濃度。當然，亦可利用不同含量的曲唑酮或其衍生物製造可產生不同血漿濃度如介於
10 約50奈克/毫升和約3,000奈克/毫升之根據本發明的其他組成物。

在能使含賦形劑之配方產生所披露的治療作用及/或進行曲唑酮或曲唑酮衍生物之酸鹼度無關的輸送作用之下，此處所述控釋賦形劑之含量具有極大的差異已為熟習
15 本技術者所習知。控釋賦形劑包括交聯澱粉、水凝膠、纖維素及/或聚合物，以及熟習本技術者所習知的其他控釋賦形劑。

在一具體實施例中，該控釋賦形劑較佳為含有交聯高直鏈澱粉，例如與氧氯化磷交聯及/或含有羥丙基側鏈的交
20 聯高直鏈澱粉。在某些具體實施例中，該交聯高直鏈澱粉含有約65%和75%重量比之間的直鏈澱粉以及係與氧氯化磷交聯。已開發出一種適合的賦形劑並且可購自加拿大Laval市Labopharm公司的商品CONTRAMID[®]。該賦形劑CONTRAMID[®]的合成已述於例如美國專利案6,607,748，將

其完整併入於此以供全方位參照。此處所述的組成物可含有交聯高直鏈澱粉及一或多種其他的控釋賦形劑。

澱粉的交聯為澱粉改性的一種有效方法。通常，澱粉顆粒被交聯以增加澱粉糊對剪力或熱的抗性。此類化學交
5 聯澱粉可產生所需的滑嫩質地以及在全部操作過程和正常保存期間可維持黏度的穩定性。在一些具體實施例中，此處所述的交聯高直鏈澱粉在交聯後可被糊化。在一較佳具體實施例中，交聯高直鏈澱粉在糊化作用之前可進行其他的化學改性反應(例如，羥丙基化作用)。

10 可根據技術中所述的方法進行高直鏈澱粉的交聯反應。例如，直鏈澱粉的交聯反應可利用 Mateescu [BIOCHEMIE 60:535~537(1978)]所述的方法藉由鹼性介質內直鏈澱粉與表氯醇(epichlorohydrin)的反應。在此相同方法中，澱粉的交聯亦可與選自由表氯醇、己二酸酐、三偏
15 磷酸鈉和氧氯化磷所構成之群組的試劑，或與其他的交聯劑包括但不侷限於2,3-二溴丙醇、醋酸和二或三鹼式羧酸的直鏈混合酐、乙烯砜、雙環氧化物、三聚氯化氰、六氫-1,3,5-trisacryloyl-s-三嗪、己二異氰酸酯、甲苯2,4-二異氰酸酯、N,N-亞甲雙丙烯醯胺、N,N-雙(羥甲基)乙烯脲、混合
20 碳酸羧酸酐、碳酸多元羧酸的咪唑化合物、多元羧酸的咪唑鹽，以及聚羧酸的胍(guanidine)衍生物。視所使用交聯劑的類型和數量以及鹼的濃度、澱粉的數量和類型而使用不同的反應條件。

利用含多於約40%重量/重量直鏈澱粉的澱粉形成交聯

高直鏈澱粉，例如豌豆和皺皮豌豆澱粉、豆粉、雜交或基因改良木薯(tapioca)或馬鈴薯澱粉，或任何其他球莖、塊莖或穀類澱粉。高直鏈澱粉較佳為使用含有約70%重量/重量之作為基質材料的直鏈澱粉。例如，可使用 Cerestar

5 AmyloGel 03003(美國 Cerestar公司)的高直鏈澱粉。

已發現曲唑酮或曲唑酮衍生物與控釋賦形劑如交聯高直鏈澱粉(例如，CONTRAMID[®]交聯高直鏈澱粉)的結合可使其不僅在酸鹼度低於曲唑酮之pKa的上胃腸道(可溶解曲唑酮)亦可在酸鹼度高於曲唑酮之pKa的下胃腸道(曲唑酮
10 低溶解度)釋出和吸收具有pKa約6.74之酸鹼度敏感的曲唑酮，因而在通過全部腸道的期間仍可在血液內維持穩定的血漿濃度。迄今，就我們所知，仍無一種組成物具有此處所述藥物動力學性質之含有酸鹼度依賴性活性成分的每天一次投藥配方。

15 根據本發明的醫藥組成物亦可含有醫藥上可接受的添加劑。此類添加劑包括例如糖如乳糖、葡萄糖和蔗糖；其他澱粉如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和纖維素醋酸酯；粉狀黃耆樹膠；麥芽醇(malt)；凝膠；滑石粉；甘醇如丙二醇；多元醇
20 如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯類如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑如氫氧化鎂和氫氧化鋁；褐藻酸；以及用於醫藥配方內的其他無毒性相容物質。此類添加物亦可含有著色劑。

例如，此處披露的組成物可含有黏合劑、助溶劑、酸

化劑、成孔劑、潤滑劑、滑動劑等技術中所習知之混合物的其中之一。用於本發明之組成物的較佳醫藥上添加物包括例如黏合劑如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素、磷酸二鈣、磷酸鈣、微晶纖維素
5 等；助溶劑如聚維酮、氯化鯨蠟基吡啶等；酸化劑如褐藻酸、檸檬酸、琥珀酸、膽酸等；成孔劑如蔗糖、乳糖、甘露糖醇等；潤滑劑如硬脂酸富馬酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油等；及/或滑動劑如二氧化矽膠體、滑石粉等。本發明之組成物內當然亦可含有熟習本技術者
10 所習知的其他添加物而不偏離本發明的範圍和精神。

例如，根據本發明之組成物可含有約20至50重量百分比的鹽酸曲唑酮、約20至50重量百分比的交聯高直鏈澱粉(例如，CONTRAMID[®]交聯高直鏈澱粉)、約10至25重量百分比的羥丙基甲基纖維素、約0至10重量百分比的氯化鯨蠟
15 基吡啶、約0至20重量百分比的褐藻酸、約1至5重量百分比的硬脂醯富馬酸鈉，以及高至約1重量百分比的二氧化矽膠體。

根據本發明之組成物通常被製成錠劑的型式。錠劑雖然可被製成熟習本技術者所習知的各種形狀，但是較佳的
20 形狀為錠粒。利用例如上下衝模製錠機所形成的此類錠粒已為本技術者所習知。在一些具體實施例中，錠劑可包括膜衣，舉例如塗佈以著色劑。適合的膜衣包括例如包覆聚合物如聚乙烯醇、滑石粉、聚乙二醇(macrogol)等及其混合物的水性薄膜。適合的著色劑包括例如氧化鐵、色澱

(lakes)、天然著色劑及熟習本技術者所習知的其他著色劑。

在製造5公斤批量之舉例性緩釋型配方的舉例性方法中，分別稱取CONTRAMID[®]賦形劑、羥丙基甲基纖維素、鹽酸曲唑酮和硬脂鹽富馬酸鈉然後使其通過30號篩網的過
5 濾器。稱取二氧化矽膠體並與CONTRAMID[®]預混合，使其通過30號篩網過濾器，然後混合10~30例如15秒鐘而徵成預拌物。將羥丙基甲基纖維素、曲唑酮和Contramid[®]-二氧化矽膠體預拌物混合5~10例如7分鐘而產生摻混料。將一小部分獲得的摻混料與硬脂鹽富馬酸鈉混合20~60例如30秒
10 鐘。將該獲得的硬脂鹽富馬酸鈉混合物再與其餘的摻混料相混合，然後將獲得的混合物混合2~6分鐘，例如4分鐘。利用27千牛頓的製錠壓力將最後獲得的混合物壓製成錠劑。利用錠粒標準凹面製錠機形成所需的錠粒。

供一天投藥一次的劑型可含有25毫克至600毫克的曲
15 唑酮或曲唑酮衍生物。供一天投藥一次的典型劑量含有150毫克或300毫克的曲唑酮或曲唑酮衍生物，但此劑量視所需用途及醫生的特殊要求而有極大的不同。例如，本發明任何組成物的劑量將視病人的症狀、年齡和體重；準備治療或預防之疾病的性質和嚴重程度；投藥途徑；以及本組成
20 物之劑型而定。藉由熟習本技術者所習知的技術或此處說明的方法可輕易地決定本發明組成物的劑量。可有效治療一已知病人之任何特定組成物的投藥時間和劑量需視該組成物的活性、藥物動力學和生物可利用率；病人的生理狀況(包括年齡、性別、疾病類型和階段、一般身體條件、對

已知劑量的反應和藥物的類型)；投藥途徑等而定。可利用此處所述的原則以最適化該治療，例如決定投藥的最佳時間及/或劑量，其將不需監控病人及調整劑量及/或時間的例行試驗。

- 5 獲得的配方具有體外的釋放曲線，其較佳為如下列實施例1和3所述者。該體外釋放曲線依如下方法進行測定。簡言之，利用美國藥典漿式法(述於美國藥典XXVI的儀器類型II)於900毫升之鹽酸/氯化鈉pH 1.2溶液(酸性階段)內接著在1小時之後藉由900毫升一元磷酸鈉pH 6.0緩衝液(緩衝階段)在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 每分鐘150轉之下測定其釋放速率。在一些具體實施例中，具有釋放動能的此配方因而當以上述方法測定時至多約30%的活性成分在開始試驗後1小時內被釋出，在6小時後約35%至60%的活性成分被釋出，在12小時後至多約80%的活性成分被釋出，及/或在24小時後最少
- 10
- 15 約80%的活性成分被釋出。

此處所述的組成物最適合用於治療憂鬱症、與憂鬱症有關的疾病，以及睡眠障礙。因此，罹患憂鬱症的哺乳動物可每天一次(例如，在睡前)投與上述的曲唑酮配方。藉由本方法治療的哺乳動物可為人類或非人類的動物。

- 20 此處所述的組成物亦可有效用於治療患有睡眠困難及/或睡眠中斷結構的病人，即非快速眼球跳動/REM階段及睡眠循環架構受干擾。在一些具體實施例中，此處披露的配方可在口服投藥後一小時內釋出治療有效劑量的曲唑酮而因此在口服投藥後約8小時與重複投與即釋型曲唑酮組成

物相比較可迅速誘發病人的睡意但不會導致昏睡。因此，此類配方可減少清醒時或白天工作期間不受歡迎的昏睡感。

現在將藉由下列的實施例說明本發明，其僅為說明之目的而非意圖限制本發明的範圍。

圖式簡單說明

藉由但非局限性的附圖說明本發明，其為：

第1圖為初次投與300毫克曲唑酮之OAD配方的體外溶解曲線圖；

第2圖為人類初次投與單一錠劑之300毫克曲唑酮OAD配方以時間為函數的血漿曲唑酮濃度曲線圖；

第3圖為第二次投與300毫克曲唑酮之OAD配方的體外溶解曲線圖；

第4圖為人類第二次投與單一錠劑之300毫克曲唑酮OAD配方以時間為函數的血漿曲唑酮濃度曲線圖；

第5圖為投與150毫克曲唑酮OAD配方的體外溶解曲線圖；以及

第6圖為人類投與單一錠劑之150毫克曲唑酮OAD配方以時間為函數的血漿曲唑酮濃度曲線圖。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

實施例1

製造含有表1組成物之配方(稱為配方1)的第一緩釋型300毫克曲唑酮。

表1 配方1

成分	錠劑(毫克)	錠劑%
CONTRAMID [®] 賦形劑	200	32.7
鹽酸曲唑酮	300	49.0
羥丙基甲基纖維素K100M	100	16.3
二氧化矽膠體	3	0.5
硬脂醯富馬酸鈉	9	1.5
總量	612	100

利用美國藥典漿式法(述於美國藥典XXVI的儀器類型II)於900毫升之鹽酸/氯化鈉pH 1.2溶液(酸性階段)內接著
5 在1小時之後藉由900毫升一元磷酸鈉pH 6.0緩衝液(緩衝階段)在37±0.5℃每分鐘150轉之下測定其在體外的釋放動能。當利用上述方法測定此配方時在開始試驗後1小時內釋出至多約30%的活性成分，在6小時後釋出約35%至55%的活性成分，在12小時後釋出至多約80%的活性成分，以及
10 在24小時後釋出最少約80%的活性成分。

此外，在體內進行該配方的測試。在人類隨機藥物動力學交叉試驗中與市售產品Trittico[®] AC 150毫克CR錠劑每天投藥兩次及Desyrel[®] 100毫克IR錠劑每天投藥三次比較此配方的藥物動力學。結果發現在投與配方1之後，曲唑酮
15 血漿濃度的增加較為緩和以及尖峰曲唑酮血漿濃度較低於上述兩種對照產品。在18位病人體內所測定的曲唑酮平均血漿濃度示於第2圖。該結果顯示此配方在約1小時內可產生治療有效血漿濃度以及從第1小時至24小時期間維持實質上恒定的曲唑酮濃度。該曲唑酮在第24小時的血漿濃度
20 類似每天投藥三次之Desyrel[®]及每天投藥兩次之Trittico[®]

AC的血漿濃度。

此活體內試驗顯示口服投與配方1之後的極短時間內即可到達可接受的血漿濃度，並且在投藥後約1小時至投藥後約24小時的期間可維持相當恒定的曲唑酮血漿濃度。

5 實施例2

製造含有表2組成物之配方(稱為配方2)的第二緩釋型300毫克曲唑酮。

表2 配方2

成分	錠劑(毫克)	錠劑%
CONTRAMID [®] 賦形劑	169	24.1
鹽酸曲唑酮	300	24.1
羥丙基甲基纖維素K110M	105	15.0
褐藻酸	105	15.0
氯化鯨蠟基吡啶	7	1.0
二氧化矽膠體	3.5	0.5
硬脂醯富馬酸鈉	10.5	1.5
總量	700	10

10

利用述於實施例1的美國藥典漿式法測定配方2在體外的釋放動能。體外的溶解速率圖(第3圖)顯示此配方在開始試驗後1小時內釋出至多約30%的活性成分，在6小時後釋出約35%至55%的活性成分，，在12小時後釋出至多約80%的活性成分，以及在24小時後釋出最少約80%的活性成分。

15

亦在體內進行配方2的測定。當配方2與Trittico[®] AC和Desyrel[®]比較時實質上可獲得相同的結果。在19位病人體內所測定的曲唑酮平均血漿濃度示於第4圖。已發現在投與配方2之後，在約1小時內可產生有效治療濃度的曲唑酮血漿

濃度。該血漿濃度在口服投藥後可維持約6小時的增加速度，但之後逐漸地降低。配方1所產生的曲唑酮血漿濃度在第1小時和24小時之間較配方2更為穩定。

實施例3

5 製造含有表3組成物之配方(稱為配方3)的第一緩釋型150毫克曲唑酮。

表3 配方3

成分	錠劑(毫克)	錠劑%
CONTRAMID [®] 賦形劑	252	46.8
鹽酸曲唑酮	150	27.8
羥丙基甲基纖維素K100M	126	23.4
二氧化矽膠體	3	0.5
硬脂醯富馬酸鈉	8	1.5
總量	540	100

10 利用述於實施例1的美國藥典漿式法測定配方3在體外的釋放動能。體外的溶解速率圖(第5圖)顯示此配方在開始試驗後1小時內釋出至多約30%的活性成分，在6小時後釋出約40%至60%的活性成分，，在12小時後釋出至多約80%的活性成分，以及在24小時後釋出最少約80%的活性成分。

15 亦在體內進行配方3的測定。在18位病人體內所測定的曲唑酮平均血漿濃度示於第6圖。已發現在投與配方3之後，在約1小時內可迅速產生有效治療濃度的曲唑酮血漿濃度。其結果顯示從第1小時至24小時的期間可實質上維持恒定的曲唑酮濃度。與配方1相同，其顯示在口服投藥後的第

1小時和24小時之間具有零級的釋放動能。

納入之參考文件

在此併入用於參考的全部披露文件以供作為各方面的參照。

5 相等物

本發明雖然已藉由其較佳具體實施例進行說明，但是應瞭解此發明擬廣泛涵蓋其各種態樣而不偏離申請專利範圍附件所定義的精神和範圍。

【圖式簡單說明】

10 第1圖為初次投與300毫克曲唑酮之OAD配方的體外溶解曲線圖；

第2圖為人類初次投與單一錠劑之300毫克曲唑酮OAD配方以時間為函數的血漿曲唑酮濃度曲線圖；

15 第3圖為第二次投與300毫克曲唑酮之OAD配方的體外溶解曲線圖；

第4圖為人類第二次投與單一錠劑之300毫克曲唑酮OAD配方以時間為函數的血漿曲唑酮濃度曲線圖；

第5圖為投與150毫克曲唑酮OAD配方的體外溶解曲線圖；以及

20 第6圖為人類投與單一錠劑之150毫克曲唑酮OAD配方以時間為函數的血漿曲唑酮濃度曲線圖。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於傳遞一或多種醫藥活性劑的緩釋型配方。該配方含有交聯高直鏈澱粉和至少一種醫藥活性劑，以及其視需要可被細分成較低量的劑型，該較低量劑型具有與其來源配方實質上相同的緩釋性質。該配方在至多24小時內被釋出，以及由於其具有可分割性而容許活性劑之接受者或被投與該活性劑的病人可滴定該藥劑的劑量。

六、英文發明摘要：

The invention relates to a sustained release formulation for delivering one or more pharmaceutically active agents. The formulation comprises cross-linked high amylose starch and at least one pharmaceutically active agent, and optionally can be subdivided into smaller dosage forms where the smaller dosage forms have substantially the same sustained release properties as the formulation from which they were derived. The formulations can provide sustained release for up to at least 24 hours, and because of their divisability permits a recipient of the active agent or the person administering the active agent to titrate the dosage of the agent.

十、申請專利範圍：

1. 一種供每天口服投藥一次之曲唑酮或其衍生物的緩釋型醫藥組成物，該組成物包含：從約15%至約60%重量比的曲唑酮或其衍生物，以及從約15%至約85%重量百分比的控釋賦形劑；其中當口服投與至一哺乳動物時，該控釋賦形劑使得該曲唑酮或其衍生物在初步投藥之後的至少約1小時至約24小時期間可維持有效的血漿濃度。
5
2. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該血漿濃度可有效用於治療哺乳動物的憂鬱症。
10
3. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該血漿濃度可有效用於治療哺乳動物的睡眠障礙。
4. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該組成物含有鹽酸曲唑酮。
- 15 5. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該控釋賦形劑提供在一段期間維持實質上恆定之約50奈克/毫升至約3,000奈克/毫升的曲唑酮血漿濃度，該期間係口服後1小時至約24小時。
6. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該組成物包含150毫克的鹽酸曲唑酮。
20
7. 如申請專利範圍第6項之緩釋型醫藥組成物，其中在口服後一小時所達到的曲唑酮血漿濃度為介於約150奈克/毫升和約500奈克/毫升之間。
8. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該組

成物包含300毫克的鹽酸曲唑酮。

9. 如申請專利範圍第8項之緩釋型醫藥組成物，其中在口服後一小時所達到的曲唑酮血漿濃度為介於約300奈克/毫升和約1,000奈克/毫升之間。
- 5 10. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該組成物包含從約20%至約50%重量比的曲唑酮或曲唑酮衍生物以及從約20%至約50%重量百分比的控釋賦形劑。
- 10 11. 如申請專利範圍第10項之緩釋型醫藥組成物，其中該組成物包含從約35%至約50%重量比的曲唑酮或曲唑酮衍生物以及從約15%至約50%重量百分比的控釋賦形劑。
12. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該控釋賦形劑包含交聯高直鏈澱粉。
13. 如申請專利範圍第12項之緩釋型醫藥組成物，其中該交聯高直鏈澱粉包含約65%和75%重量比之間與氧氯化磷交聯的直鏈澱粉。
- 15 14. 如申請專利範圍第13項之緩釋型醫藥組成物，其中該交聯高直鏈澱粉包含羥丙基側鏈。
15. 如申請專利範圍第14項之緩釋型醫藥組成物，其中該交聯高直鏈澱粉係被糊化。
- 20 16. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該組成物進一步包含一醫藥上的添加物。
17. 如申請專利範圍第16項之緩釋型醫藥組成物，其中該醫藥添加物係選自黏合劑、助溶劑、酸化劑、成孔劑、潤滑劑和滑動劑。

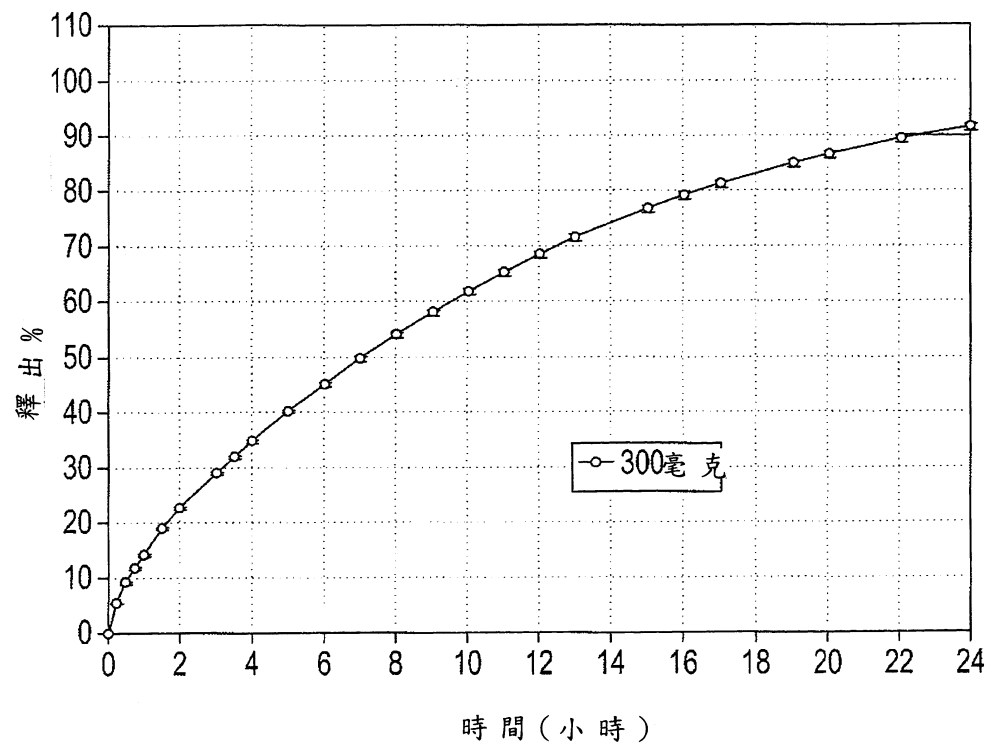
18. 如申請專利範圍第17項之緩釋型醫藥組成物，其中該黏合劑包含羥丙基甲基纖維素。
19. 如申請專利範圍第17項之緩釋型醫藥組成物，其中該助溶劑係選自聚維酮或氯化鯨蠟基吡啶。
- 5 20. 如申請專利範圍第17項之緩釋型醫藥組成物，其中該酸化劑包含褐藻酸。
21. 如申請專利範圍第17項之緩釋型醫藥組成物，其中該成孔劑包含蔗糖。
22. 如申請專利範圍第17項之緩釋型醫藥組成物，其中該潤滑劑包含硬脂鹽富馬酸鈉。
- 10 23. 如申請專利範圍第17項之緩釋型醫藥組成物，其中該滑動劑包含二氧化矽膠體。
24. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該哺乳動物為人類。
- 15 25. 一種緩釋型醫藥組成物，其包含約20%至約50%重量比的鹽酸曲唑酮；約20%至約50%重量比的交聯高直鏈澱粉；約10%至約25%重量比的羥丙基甲基纖維素；約0%至約5%重量比的氯化鯨蠟基吡啶；約0%至約20%重量比的褐藻酸；約1%至約5%重量百分比的硬脂鹽富馬酸鈉；以及至高約1%重量百分比的二氧化矽膠體。
- 20 26. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其中該組成物為錠劑的型式。
27. 如申請專利範圍第26項之緩釋型醫藥組成物，其中該錠劑被製成錠粒的型式。

28. 如申請專利範圍第27項之緩釋型醫藥組成物，其中該錠粒包含約300毫克的曲唑酮。
29. 如申請專利範圍第1項之緩釋型醫藥組成物，其適合在睡前投藥。
- 5 30. 如申請專利範圍第29項之緩釋型醫藥組成物，其中相對於重複投與即釋型曲唑酮組成物而言，該組成物在口服後約8小時實質上不會使人產生昏睡感。
- 10 31. 一種用於每天口服投藥一次之300毫克鹽酸曲唑酮的單位劑量緩釋型醫藥組成物，其包含約20%至約40%重量比控釋賦形劑，其中當口服投與時，該組成物時可產生實質上相等於24小時內投與三顆市售100毫克鹽酸曲唑酮錠劑每日劑量強度之濃度-時間曲線的曲線下面積。
- 15 32. 一種用於每天口服投藥一次之150毫克鹽酸曲唑酮的單位劑量緩釋型醫藥組成物，其包含約30%至約50%重量比控釋賦形劑其中當口服投與時，該組成物時可產生實質上相等於24小時內投與三顆市售50毫克鹽酸曲唑酮錠劑每日劑量強度之濃度-時間曲線的曲線下面積。
- 20 33. 一種緩釋型醫藥組成物用於製造一治療睡眠障礙藥物的用途，其中該組成物包含在控釋賦形劑內的曲唑酮或曲唑酮衍生物。
34. 一種如申請專利範圍第1項緩釋型醫藥組成物用於製造一治療睡眠障礙藥物的用途。
35. 如申請專利範圍第33項之用途，其中該疾病被治療以改善睡眠結構。

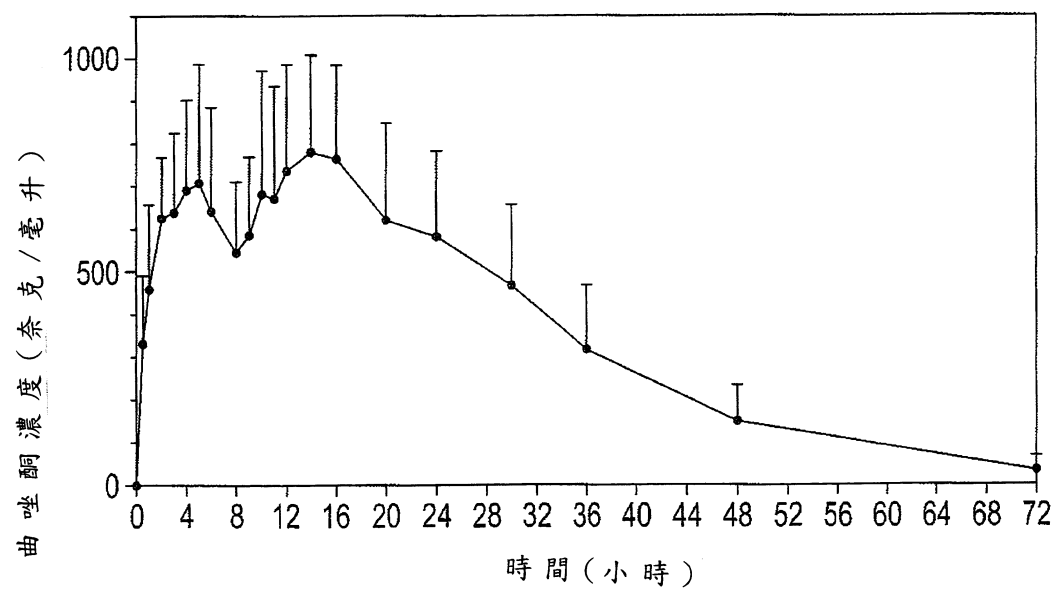
36. 如申請專利範圍第35項之用途，其中該藥物係於睡前投藥。

37. 一種如申請專利範圍第1項緩釋型醫藥組成物用於製造一治療憂鬱症藥物的用途，其中該藥物係每天投藥一次至憂鬱症患者。

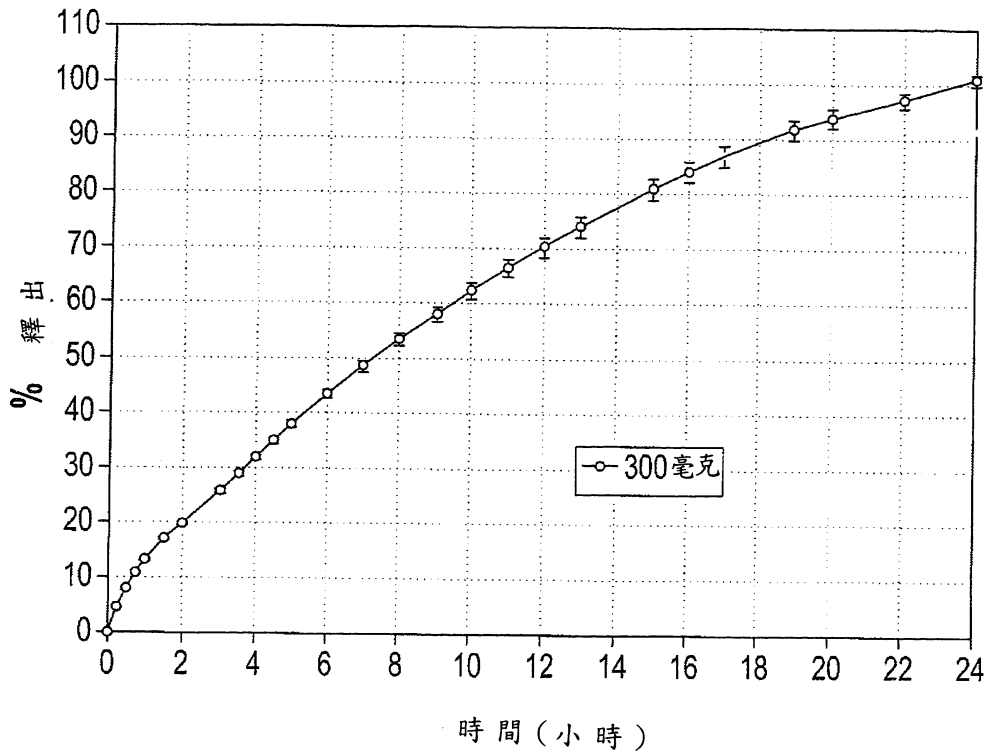
38. 如申請專利範圍第37項之用途，其中該藥物係於睡前投藥。



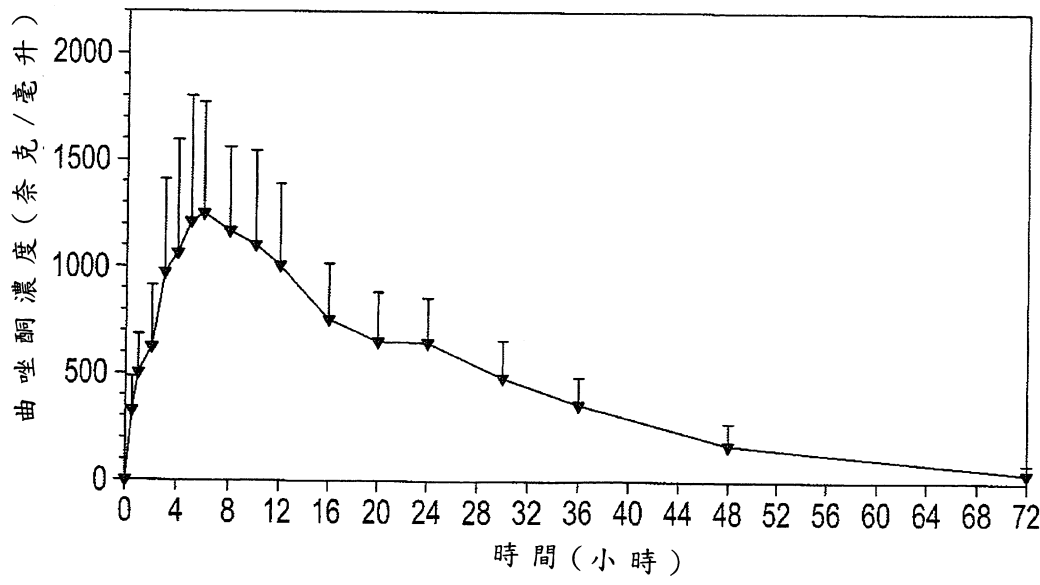
第 1 圖



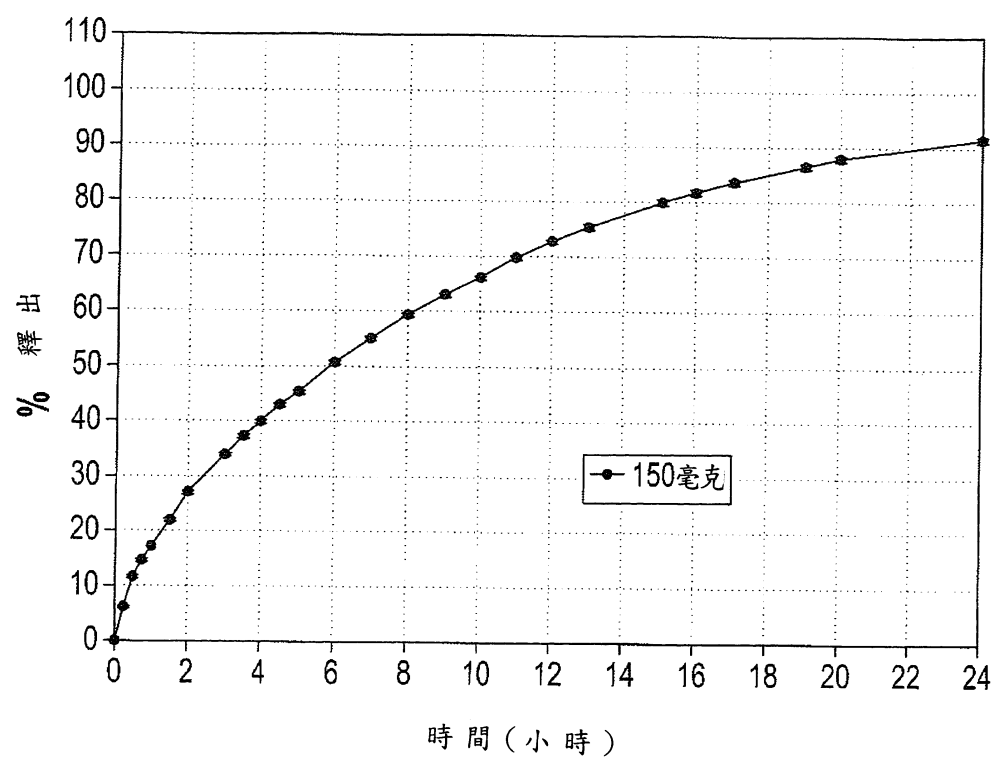
第 2 圖



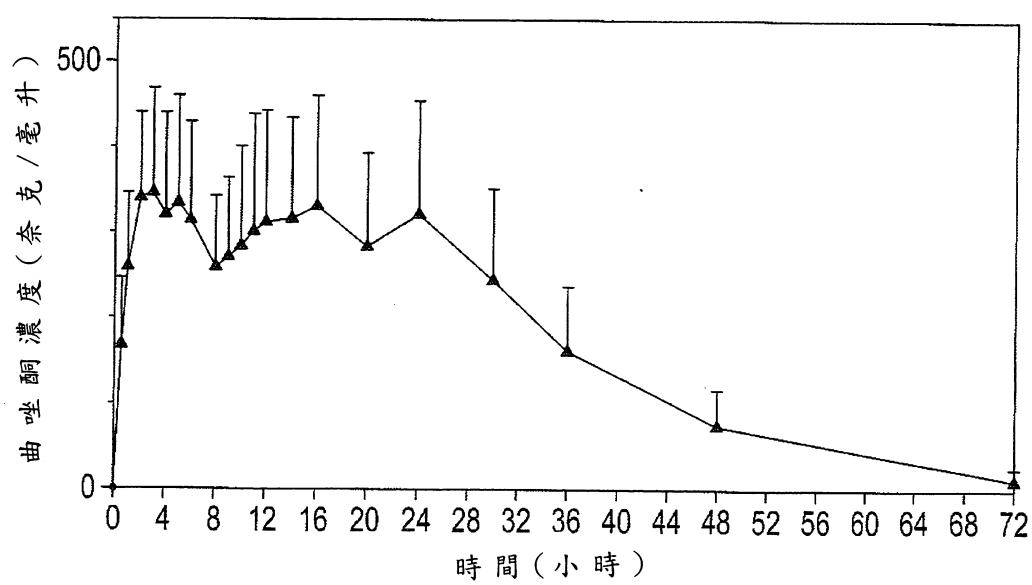
第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖



第 6 圖

七、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)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)