

(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 ☐無主張優先權日本 1998 年 5 月 15 日 10-133219 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係有關可多次控制釋放之製劑及其製造方法者。更詳細者係有關於釋放抑制層藉由被覆內核部份後，於一定之延遲釋放之時間後，具有迅速釋放內核中之藥物機序之製劑者，更有關於釋放抑制層之外側迅速將藥物加入釋放部份後，僅服用一次即可間隔分數次之釋出藥效之製劑者。更且，本發明係有關多種藥劑藉由分別含有內核部份及單一或多種藥劑釋放層而將不同成份於不同時間釋放之製劑者。

先行技術中，口服控制釋放製劑藉由服用次數之減少可減輕患者之負擔，具有改善低 compliance 之優點。做為此口服釋放抑制製劑之技術者，公知者如：維持血中濃度持續性進行藥物釋出之方法，所謂之持續性製劑者（theophylline 持續性製劑 theodoll、Propranolol hydrochloride 徐放性製劑）。惟，此種持續性製劑為隨時維持藥物之血中濃度，部份藥物中易產生耐性，又，易接受於肝臟中之初次透過效果之藥物中，迅速釋放藥物之製劑服用後相比較之後，出現降低生物學可利用率等問題。有關此藥物係一次服用可有效分數次釋放之製劑者。另外，欲改變投與 2 種藥物之時間作用時，例如：某藥物之治療效果藉由另一種藥物之前處理或後處理後可改善時為一次服用可於不同時間數次釋放不同藥物之有效之控制釋放製劑。

做為以減少服用次數為目的之使藥物數次釋放之製劑技術者，在本發明者所熟悉之範圍中，以形成基塊之水溶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (2)

覆含膨潤之崩散劑之內核技術為公知者（如：特開昭 6 2 - 2 4 6 5 1 2、特開平 4 - 2 7 3 8 1 6 等）。惟，使用水溶性高分子基劑時，對於含於高分子基劑中之水份，不適用不安定之藥物者。另外，使用蠟類時，高溫下基塊安定性不足，隨保存出現釋放特性之變化。且，蠟類與藥物之反應性，蠟類與具互溶性之藥物其適用性有限。因此，尚無法取得對象藥物限制小，且保存中未出現釋放特性之變化者之多次釋放型製劑者。

本發明之課題係鑑於上述先行技術之問題點而提供一種選定易於控制水份含量者，控制釋放基劑中未使用蠟類仍可多次釋放之控制釋放基劑，且，可正確控制多次釋放之時間間隔（以下稱 lagtime）同時，不易受消化管內環境之影響之製劑及其製造技術者。

本發明者為解決上述各問題點進行精密研討後結果發現選自生理條件中溶解速度遲緩之低分子物質延胡索酸，D L - 色胺酸，L - 酪胺酸中 1 種或 2 種以上做為釋放控制層基劑含有之後，水份含量易於控制，且未配合蠟類之釋放控制劑仍可擁有所期待之 lagtime 之控制釋放者，進而完成本發明。

本發明係提供於選自含釋放控制對象之 1 種或 2 種以上藥物之內核部份，延胡索酸，D L - 色胺酸，L - 酪胺酸中 1 種或 2 種以上之基劑中加入醫藥品製造上可容許添加劑後被製造者，主要組成由實質上未含釋放控制之對象藥物之被覆層控制釋放層及含 1 種或 2 種以上之控制釋放

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

藥物之被覆層控制釋放層及含 1 種或 2 種以上之控制釋放對象藥物之釋放藥物層所組成之控制釋放製劑者，滿足下列條件為特徵之控制釋放製劑者。

(1) 內核部份係位於控制釋放製劑之最內部者。

(2) 控制釋放製劑係內核部份至少具有被覆 1 層之釋放控制層，甚至具有 1 層以上之控制釋放層及或 1 層以上之藥物釋放層均可者。

(3) 控制釋放製劑係含控制釋放層及藥物釋放層時，此等相互被覆組成者。

(4) 最外層可為控制釋放層或藥物釋放層均可者。

(5) 最外層為藥物釋放層時，立刻被覆其下面控制釋放層總表面或被覆其部份者均可。

(6) 含於控制釋放製劑之內核部份及藥物釋放層之藥物種類分別獨立被選擇之。

(7) 內核部份及各藥物放出層其所含藥物可調製成即時釋放，亦可調製成具有徐放性者。

(8) 含 2 種以上藥物於控制釋放製劑之內核部份及藥物釋放層時，該內核部份及單一藥物釋放層亦可由僅含 1 種藥物之複數層所組成者。

亦即，本發明係提供於選自延胡索酸，D L - 色胺酸，L - 酪胺酸中 1 種或 2 種以上之基劑中加入醫藥製造上可容許之添加劑後被製造之，利用實質上未含控制釋放之對象藥物之控制釋放層，其控制釋放對象之 1 種或 2 種以上之藥物被調製成迅速釋放或緩慢釋放後被覆內核部份後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

含所組成部份之控制釋放製劑者。

又，本發明係提供於 A ~ E 之工程中至少含 A 工程，必要時含 B 工程、B 及 C 工程、B ~ D 工程，或 B ~ E 工程之製造控制釋放製劑之方法者，所取得控制釋放製劑以滿足上述 (1) ~ (8) 條件為特徵之製造控制釋放製劑之方法者。

A . 形成含控制釋放對象之 1 種或 2 種以上藥物之內核部份後，於選自延胡索酸，D L - 色胺酸，L - 酪胺酸中 1 種或 2 種以上之基劑中加入醫藥品製造上可容許之添加劑，藉由被覆實質上未含控制釋放對象之藥物成份後形成控制釋放層後，取得雙重結構之成形體工程，

B . 被覆上述 A 工程所取得之雙重結構成形體中含有控制釋放對象之 1 種或 2 種以上之藥物成份或層積後形成藥物釋放層之工程，

C . 被覆上述 B 工程所取得之成形體中選自延胡索酸，D L - 色胺酸，L - 酪胺酸中 1 種或 2 種以上之基劑中含醫藥製造上可容許之添加劑，藉由被覆實質上未含控制釋放對象之藥物後，形成釋放控制層之工程，

D . 上述 C 工程所取得之成形體被覆含有控制釋放對象之 1 種或 2 種以上藥物成份或層積後形成藥物釋放層之工程，

E . 形成上述 C 工程之控制釋放層之工程及形成上述 D 工程之藥物釋放層之工程至少重覆 1 次以上後以取得控制釋放製劑做為目的之工程。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)

實施發明之最佳形態

本發明之控制釋放製劑只要滿足 (1) ~ (8) 之條件之製劑者任何組成均可。

本發明控制釋放製劑係含至少由 2 個組成部份所形成之單位者。亦即，控制釋放對象之 1 種或 2 種以上藥物調成迅速或緩慢 (持續性) 釋放之「內核部份 (位於含控制釋放對象藥物之控制釋放製劑最內部之部份) 」以及實質上未含控制釋放對象之藥物，由控制由被覆內核部份之內核之藥物釋出 lagtime 之「釋放控制層」所組成 (圖 1) 者。

本發明多次釋放型製劑至少由 3 個組成部份所形成者。亦即，由含控制釋放之對象藥物後，所定 lagtime 之後釋出藥物之「內核部份 (位於控制釋放製劑最內部之第 2 次釋出部) 」，實質上未含控制釋放對象之藥物，被覆內核部份後控制由內核之藥物釋放 lagtime 之「控制釋放層」，含與控制釋放對象之藥物及 / 或相異之藥物，被覆整個控制釋放層或層積控制釋放層之外側 (亦即，被覆控制釋放層之外側一部份) ，服用後立刻或持續性 (緩慢的) 釋出藥物之「藥物釋放層 (第 1 次釋放部) 」所組成 (圖 2 、 3) 。服用圖 2 、 3 之製劑時，首先，由藥物釋放層 (第 1 次釋放部份) 釋出藥物，再於所定之 lagtime 由內核部份 (第 2 次釋放部份) 釋出藥物，因此，可僅服用 1 次分 2 次釋出藥物。

更且，本發明使圖 2 組成成份之外側以實質上未含釋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

放控制對象之藥物第2控制層被覆後，此使第2之整個控制釋放層之外側以藥物釋放層被覆或層積藥物釋放層（即，於第2控制釋放層外側之一部份被覆藥物釋放層），亦含5個組成成份所組成之製劑（圖4、5）。服用圖4、5之製劑時，首先，由最外層之藥物釋放層（第1次釋放部）藥物被釋放，接著於所定之 lagtime 後由第2藥物釋放層（第2次釋放部份），更由第2次釋放所定之 lagtime 之後由內核部份（第3次釋放部份）釋放藥物，可1次服用分3次釋出藥物。又，上述有2個組成成份之控制釋放製劑，3個組成成份之控制釋放製劑以及5個組成成份之控制釋放製劑之示例，而，本發明控制釋放製劑中其控制釋放層及藥物控制層之數並無限定。又，最外層可為藥物釋放層或控制釋放層均可。

內核部份及藥物釋放層可為即時釋放性者亦可為緩放性，可因應其製劑使用目的而做適當選擇。本發明控制釋放製劑含有藥物釋放層時，含於內核部份與藥物釋放層之藥劑種類可為同一種類亦可為數種類者。例如：圖4所示之5個組成成份之製劑時，可如以下所示之組合。

組合1：第1次釋放部份→A、第2次釋放部份→A、

第3次釋放部份→A

組合2：第1次釋放部份→A、第2次釋放部份→B、

第3次釋放部份→C

組合3：第1次釋放部份→A、第2次釋放部份→B、

第3次釋放部份→A

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

組合 4 : 第 1 次釋放部份 → A 及 B 、 第 2 次釋放部份 → A 及 B 、 第 3 次釋放部份 → A 及 B

組合 5 : 第 1 次釋放部份 → A 及 B 、 第 2 次釋放部份 → A 、 第 3 次釋放部份 → A 及 B

組合 6 : 第 1 次釋放部份 → A 及 B 、 第 2 次釋放部份 → A 、 第 3 次釋放部份 → A 及 C

上述之第 1 次釋出部份係指最外層之藥物釋放層，第 2 次釋放部份係指第 2 之藥物釋放層，第 3 次釋放層係指內核部份。又，A、B、C 分別代表不同之藥物者。

該組合 1 及 4 之例中其由各釋放部份所釋放之藥物係同一種類者，此種製劑係數次釋出同一成份之製劑（即，脈衝型之製劑）者。做成脈衝型製劑後，可取得極明顯之優點。亦即，藉由 nicorandil、硝苯吡啶、鹽酸 propranolol 等藥物製造脈衝型製劑後，藉由 non-compliance 可減低症狀惡化，減少先行技術徐放性製劑所具有之副作用（頭痛、惡寒）等之效果。又，鹽酸 metoclopramide 等藥物使用後製造脈衝型製劑後，藉由投與次數減少可有效改善 Q O L（quality of life）。更且，以鹽酸 procatechol 等之藥物製造脈衝型製劑後，可有效改善抑制支氣管氣喘發作後之 Q O L 等。

又，如該組合 2、3、5 及 6 由各釋放部份釋放不同藥物時可任意不同時間釋放不同成份者。特別是，組合 5 之優點係可將 1 日服用 3 次之 A 與 1 日服用 2 次之 B 之併用治療改為 1 日僅服 1 次即可，組合 6 之優點係將 1 日服

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(8)

用 3 次之 A 與 1 日服用 1 次之 B 及 C 之併用治療改為 1 日服用 1 次。類似此種不同藥物組合之優點係可期待防止忘記服用不同時間之不同併藥用所造成之效果低減，或副作用之出現等缺點的預防。

本發明其由內核部份之藥物釋放 lagtime 係藉由釋放控制層之崩散時間被控制者，而服用後所定時間（通常數小時～10 幾個小時）下被崩散時，做為控制釋放層之基劑者其生理條件務必使用溶解速度緩慢之低分子物質者。做為此低分子物質者如：延胡索酸，DL-色胺酸，L-酪胺酸等，其可以 1 種或 2 種以上做為基劑使用之。此等控制釋放層之配合量通常為 60～99%，較佳者為 75～98%，更佳者為 90～95% 者。當小於 60% 時，則其釋放控制層於服用後迅速崩散，無法取得所期待之 lagtime。又，大於 99% 時，則成形性不良，各個製成之錠劑 lagtime 不均等問題出現。

製造本發明多次釋放型製劑時係內核部份成形後，此與控制釋放層之成份同時以有核打錠器打錠後，使內核部份被覆於控制釋放層後，取得雙重結構之成形體（圖 1）。於此雙重結構之成形體以塗層機被覆即時釋放部之成份（圖 2）或，以打錠器加壓後層積（圖 3），之後可製造 2 次釋放型之製劑。更應用此方法，將圖 2 之成形體與第 2 控制釋放層之成份同時以有核打錠器打錠後做成三層結構之成形體，此將即時釋放部份之成份以塗層機被覆之（圖 4），或以打錠器加壓後層積（圖 5），之後可製造 3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(9)

次釋放型之製劑。因此，製造本發明多次釋放型製劑之最大重點係如圖 1 所示之製造雙層結構成形體者。以下針對製造雙重結構成形體之方法進行更詳細說明。以延胡索酸做為用於控制釋放層之基劑進行說明。

首先，製造含控制釋放之對象藥物之內核部份。內核部份其所含藥物之釋放可於治療上所期待之狀態下或速度下製造之。內核部份之大小，形態並無特別限制，惟，為控制釋放層被覆，由服用性之面儘可能以小型者宜。做為內核部份之形態者如：錠劑、膠囊劑、顆粒劑等，適於含於內核部份之藥物物理化學性質，同時，控制釋放層之成形工程中只要藥物釋放特性未變化形態即可別無限制。

又，與內核部份不同，以粉碎延胡索酸後取得之延胡索酸粉末做為主要原料後，加入結合劑、賦形劑後造粒之後製成延胡索酸顆粒。延胡索酸之公知粉碎方法有噴射粉碎、錘碎機之粉碎、針磨粉碎、球磨粉碎等乾式粉碎或濕式粉碎等例，並無特別限制。延胡索酸粉末之粒度將影響釋放控制之 lagtime。欲使 lagtime 變長務必設定細度小之粒徑，平均粒徑較佳者為 $100\ \mu\text{m}$ 以下，更佳者為 $50\ \mu\text{m}$ 以下者宜。又，延胡索酸顆粒之造粒可藉由先行技術公知之方法進行之，如：高速攪拌造粒、流動層造粒、轉動流動層造粒、噴霧乾燥法、擠壓造粒法等例，無特別限定。

接著，於延胡索酸顆粒中添加醫療上可容許添加物後，均勻混合之後做成配合顆粒。以此配合顆粒與之前所製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

，均勻混合之後做成配合顆粒。以此配合顆粒與之前所製造之內核部份做為原料後，以有核打錠機被覆內核後，壓縮成形取得雙重結構之成形體。

本發明之對象藥物並無特別限定，如：硝苯吡啶、鹽酸 propranol、nicorandil、鹽酸 metoclopramide、鹽酸 procaterol 等一次服用可多次釋放藥物之有利藥物之例。

上述中，以錠劑為例針對製造本發明多次釋放型製劑之方法進行說明，而本發明控制釋放製劑對象之劑形並不限於錠劑，只要是固形劑者均適用。

[實施例]

以下，以實施例進行本發明更詳細說明，而本發明範圍並非僅限於實施例中。

實施例 1：延胡索酸顆粒之調製

利用以下處方製成由延胡索酸、磷酸氫鈣、玉米澱粉所組成之延胡索酸顆粒。

<u>原料</u>	<u>組成比 (%)</u>
延胡索酸	9 1 . 0 5
無水磷酸氫鈣	6 . 6 7
玉米澱粉	2 . 2 8

延胡索酸係藉由濕式粉碎裝置微指令進行前處理，以

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

五、發明說明 (11)

加水之生料進行噴霧乾燥後製成平均粒徑 1 5 0 ~ 2 5 0 μ m 之延胡索酸顆粒。

另外，以青色 1 號做為模型原料，依以下處方製造內核錠。處方如下，以玉米澱粉做為 1 0 % 濃度之澱粉糊去除硬脂酸鈣，加入其他原料後於品川萬能混合攪拌器進行混合煉合後，以速度研磨器進行整粒後乾燥之後配合硬脂酸鈣後進行打錠做成 $\varnothing$ 4 m m 隅角錠。

原料名	處方 (m g / 錠)
青色 1 號	1 . 2
甘露糖醇	3 5 . 0
crosskalmelose Na	2 . 6 5
玉米澱粉	0 . 8 5
硬脂酸鈣	0 . 3
共計	4 0 . 0

將 1 錠為 3 7 6 m g 延胡索酸顆粒，2 0 m g 硬脂酸，4 m g 硬脂酸鈣混合後，做成配合粉末，以有核錠劑打錠機（菊水製作所製）使含青色 1 號之內核錠位於錠劑中心，調整配合粉末所形成之外層後加壓成形為 $\varnothing$ 8 . 5 m m 之錠劑，取得控制釋放錠劑。

實施例 1 之控制釋放基劑中係代表以延胡索酸之製造控制釋放錠劑方法之 1 例者。本實施例所取得之錠劑藉由直徑方向分割後，其內核錠如圖 1 所示之形狀者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

A7
B7

五、發明說明 (12)

實施例 2

以內核錠之主藥為 nicorandil 之以下處方製成直徑 5 m m 之圓形錠劑。

原料	處方 (m g / 錠)
nicorandil	5 . 0
甘露糖醇	3 7 . 2
硬脂酸	4 . 0
crosskarmelose Na	2 . 4
玉米澱粉	1 . 1
硬脂酸鈣	0 . 3

如實施例 1 所示使所製成之延胡索酸顆粒 1 錠為 4 7 0 m g ，再加入做為潤滑劑之 2 5 m g 硬脂酸及 5 m g 之硬脂酸鈣後做成配合粉末，利用含 nicorandil (內核錠及此配合粉末與實施例 1 之控制釋放錠打錠法相同之打錠機，藉由加壓成形後取得 ø 9 . 5 m m 之控制釋放錠劑。

將實施例 2 所製之上述錠劑以日本藥局方溶出試驗第 1 法將試驗液供與 3 7 ° C 水 5 0 0 m l 之條件下之溶出試驗，藉由 H P L C 定量經時做成樣品之溶出液中之 nicorandil，由取得圖 6 所示之結果確定一定之藥物釋放控制時間 (lagtime) 中可實現劇烈釋放之功能。又，圖 6 中之 ○、△、□ 之記號係代表同一 l o t 之 3 個不同錠劑之溶出試驗。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (13)

結果者。

實施例 3

使用實施例 2 之潤滑劑硬脂酸，形成控制釋放層之組成成份中硬脂酸為 5 %，而將此含有比以 0 %、5 %、10 %、15 % 變化調整配合粉末，形成與實施例 2 相同之錠劑後取得 4 種控制釋放錠劑。

將實施例 2 中做為潤滑劑添加於外層處方中之硬脂酸含有比變更為實施例 3 之各含有比外層所製成之錠劑 lagtime 如圖 7 發現含硬脂酸者對於釋放控制幾乎沒有影響，且未配合硬脂酸之處方仍可維持極長之 lagtime。因此，證明本控制釋放之基本結構並非由蠟而來，係藉由控制釋放基劑取得者。另外，圖 7 中與實施例 2 相同進行經時之溶出 micorandil 之定量，將溶出為 5 % 以下之時間做成 ragtime。

實施例 4

於控制釋放之對象藥物中選擇鹽酸 propranolol，以下處方成形直徑 5 mm 之圓形後製成內核錠。

原料	處方 (m g / 錠)
鹽酸 propranolol	10 . 0
乳糖	30 . 15
結晶纖維	8 . 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (14)

玉米澱粉	1 . 6
硬脂酸鎂	0 . 2 5
共計	5 0 . 0

將實施例 1 所示之所製延胡索酸顆粒使 1 錠為 4 7 0 m g 使用之，此加入做為潤滑劑之 2 5 m g 硬脂酸及 5 m g 硬脂酸鎂後做成配合粉末，propranolol 含有內核錠與此配合粉末使用與實施例 1 之控制釋放錠打錠法相同之打錠器，經加壓成形後取得 $\varnothing$ 9 . 5 m m 之控制釋放錠劑。

實施例 4 之控制釋放對象藥物製成做為鹽酸 propranolol 之控制釋放錠劑。此錠劑之溶出性亦與實施例 2 同條件下確認之，確定具一定之 lagtime 開始釋出（圖 8）。又，圖 8 中之 ○、◇、□ 之記號係代表同一 lot 3 個不同錠劑之溶出試驗結果。

實施例 5

首先，將如實施例 1 所載之所製成之 3 0 0 m g 延胡索酸以於中央突起直徑 4 m m 之外徑 8 . 5 m m 隅角圓型輕度成形凹型後，於中心凹部填入 2 0 m g 之選擇 nicorandil 之控制釋放對象藥物與分散劑之結晶纖維之 1 : 3 混合粉末後，更層積 1 0 0 m g 之延胡索酸顆粒後加壓成形後製成直徑 8 . 5 m m 之圓形錠。

實施例 5 藉由採取此種方法，內核內無錠劑亦可實施本發明。藉此顯示可設定內核部份不限劑型之控制釋放對象藥物。

五、發明說明 (15)

實施例 6

如實施例 1 所示所製之延胡索酸顆粒 1 錠為 470 mg，此加入做為潤滑劑之 25 mg 硬脂酸及 5 mg 之硬脂酸鈣者，或實施例 1 所示所製之延胡索酸顆粒 1 錠為 517 mg 者，此加入做為潤滑劑之 27.5 mg 硬脂酸，及 5.5 mg 之硬脂酸鈣者做成配合粉末，內核錠中使用如實施例 2 所示之 nicorandil 錠，以各種打錠壓藉由打錠後，溶出試驗 (in vitro) 中其平均之 lagtime 分別製成 140、250、365 分之錠劑。

實驗犬中投與實施例 6 所示之含 nicorandil 之製劑後，每 1 小時進行採血 1 次，其藥物於血中最初顯示之前之時間做為吸收 (in vitro) 之 lagtime 算出，檢討相關各種釋放 lagtime 後，取得正面良好關係，確定生體內亦具 lagtime 被釋出。圖 9 代表 4 隻犬所代表之血中濃度曲線，圖 10 代表各種釋放 lagtime 與吸收 lagtime 之關係。

藉由此結果顯示調整任意之 lagtime，且，lagtime 不易受消化管內環境之影響之製劑被調製出。

〔產業上可利用性〕

如上述，本發明可減低患者之服用藥劑次數，改善低 compliance，可減少由截至目前引起耐性之疑慮不適用徐放性製劑之藥劑之服用次數。又，藉由第 1 次之藥物釋放，為提高第 2 次之釋放藥物之效果所進行之前處理亦可 1 次

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

服用。

另外，本發明控制釋放製劑中控制釋放之低分子基劑與結合劑之配合比，控制釋放層之量，錠劑形狀，又，錠劑時適當調節成形壓後可設定任意釋放 lagtime。

〔圖面之簡單說明〕

圖 1 係代表由含控制釋出對象藥物之內核部份與控制釋放層所組成之本發明控制釋放製劑之一例模式圖者。

圖 2 係代表本發明控制釋放製劑之一例者，第 1 次釋放成份（藥物釋放層）被覆於釋放控制層之外圍後組成之模式圖者。

圖 3 係代表本發明控制釋放製劑之一例者，第 1 次釋放成份（藥物釋放層）層積控制釋放層之上部（被覆控制釋出層表面之一部份者）後所形成錠劑之模式圖者。

圖 4 係代表本發明控制釋放製劑之一例者，以圖 2 之錠劑做成內核部，第 1 次釋放成份（藥物釋放層）被覆於控制釋放層之外圍後，做成可 3 次釋放之錠劑模式圖者。

圖 5 係代表本發明控制釋放製劑之一例者，以圖 2 之錠劑做成內核部，第 1 次釋放成份層積控制釋放層之上部（被覆控制釋出層表面之一部份者）後，可 3 次釋放之錠劑模式圖者。

圖 6 係代表實施例 2 之釋放試驗結果之曲線圖者。

圖 7 係代表實施例 3 之釋放試驗結果之曲線圖者。

圖 8 係代表實施例 4 之釋放試驗結果之曲線圖者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

圖 9 係代表實施例 6 之吸收 lagtime 測定實驗結果之曲線圖者。

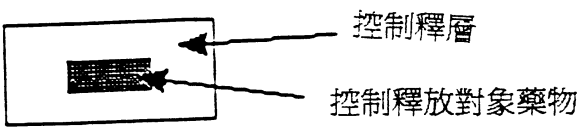
圖 10 係代表實施例 6 之釋放 lagtime 與吸收 lagtime 之關係圖者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

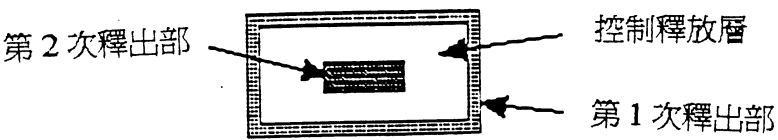
裝

訂

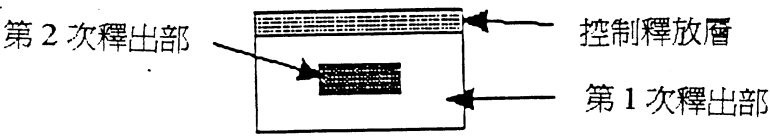
線



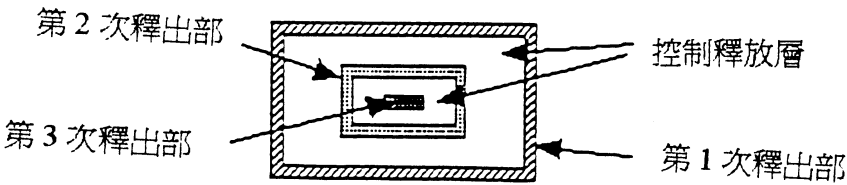
第 1 圖



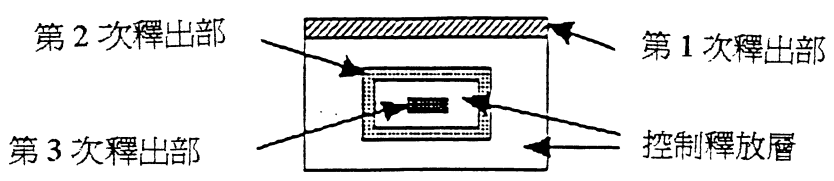
第 2 圖



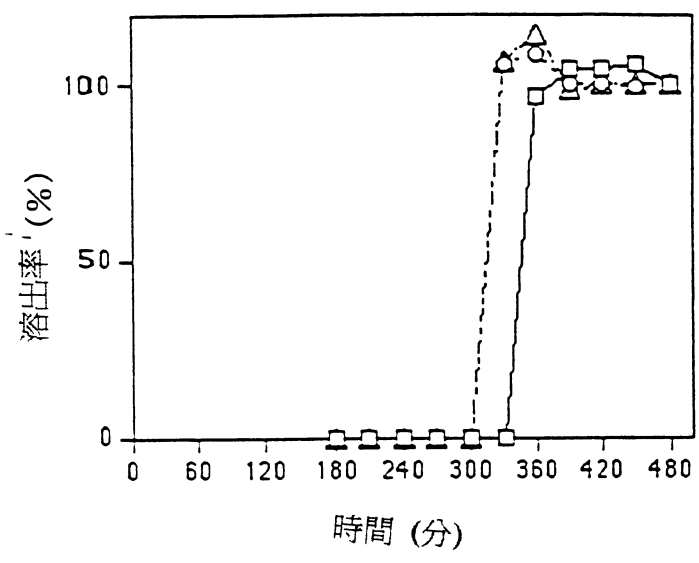
第 3 圖



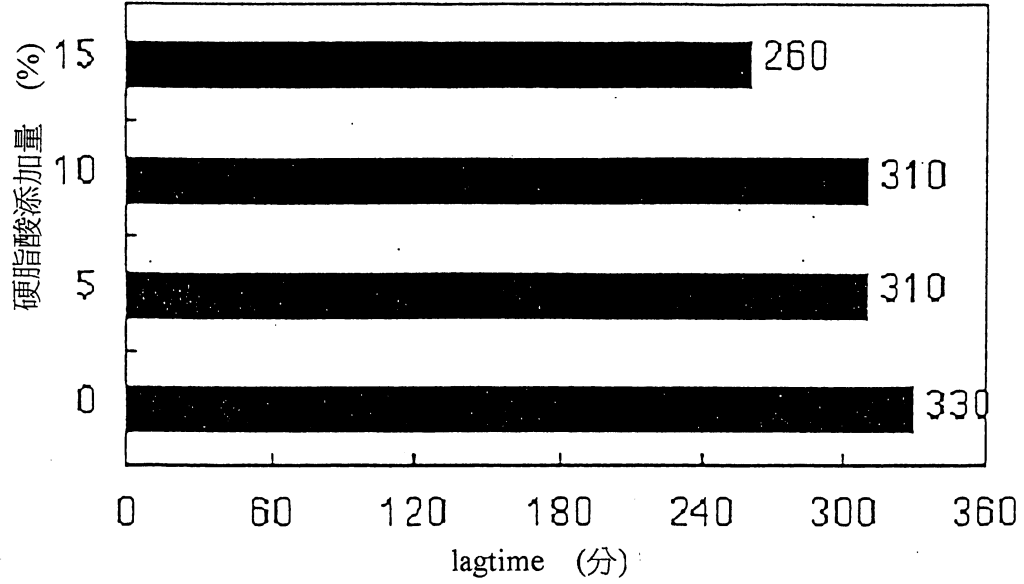
第 4 圖



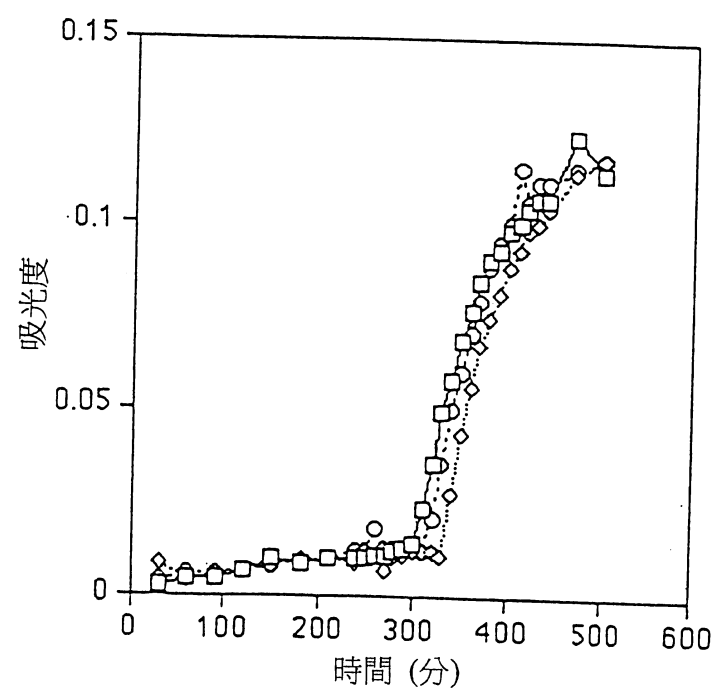
第 5 圖



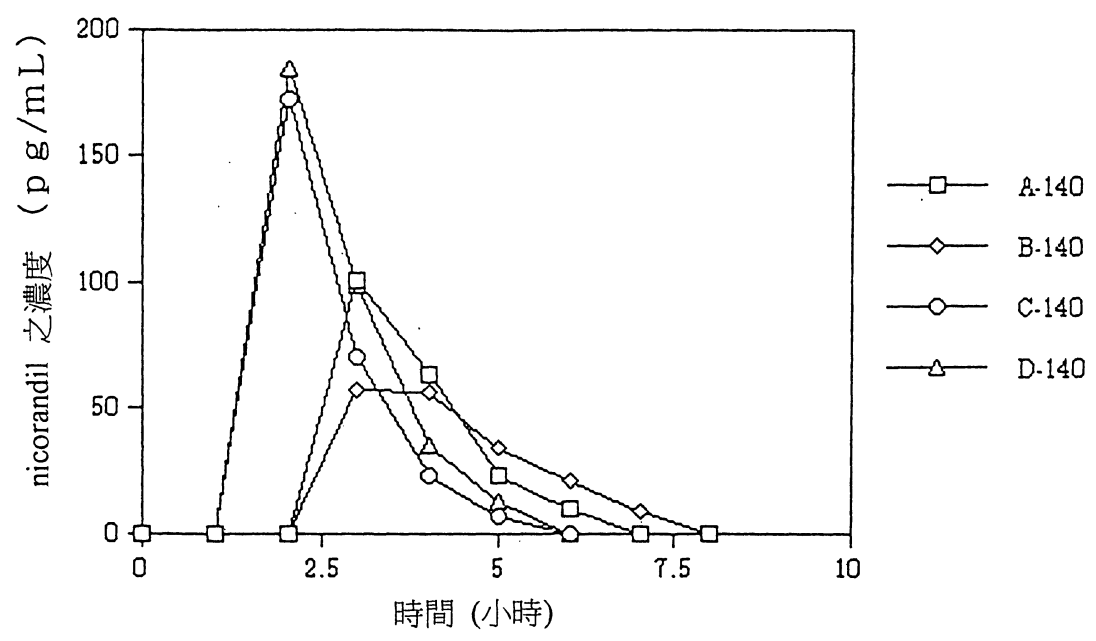
第 6 圖



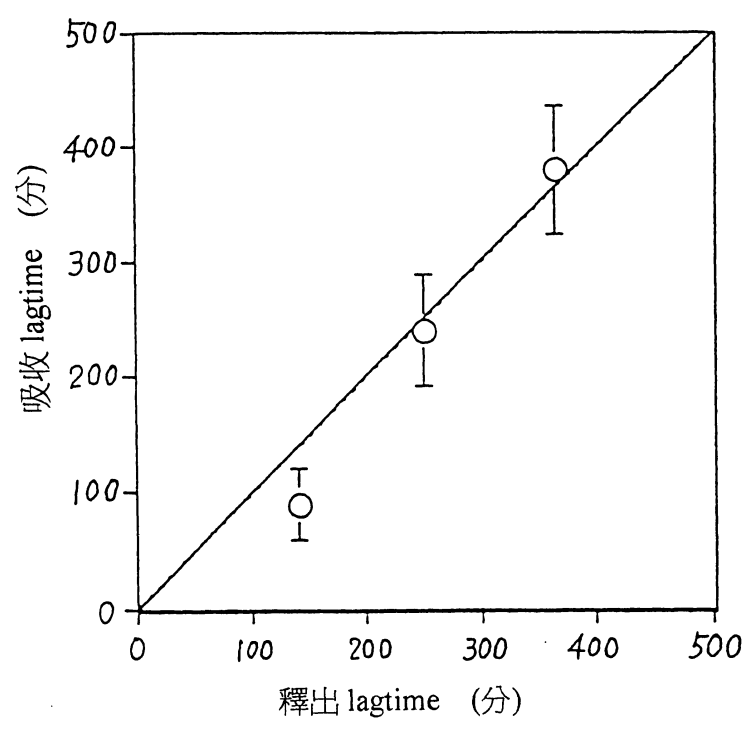
第 7 圖



第 8 圖



第 9 圖



第 10 圖

申請日期	88 年 5 月 14 日
案 號	88107880
類 別	Abik 9/24

A4
C4

592730

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	可控制釋放之製劑
	英 文	Controlled release formulations
二、發明 人	姓 名	(1) 前田裕之 (2) 小川裕 (3) 飯田義光
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 (1) 日本國東京都豐島區高田三丁目四一番八號 中外製藥株式會社內
	住、居所	(2) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號 中外 製藥株式會社內 (3) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號 中外 製藥株式會社內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 中外製藥股份有限公司 中外製藥株式會社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 永山治

經濟部智慧財產局直轄有費合得已印製

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 可控制釋放之製劑)

選自延胡索酸，DL-色胺酸，L-酪胺酸中1種或2種以上之基劑中藉由添加醫藥品製造上可容許之添加劑後被製造之，利用實質上未含釋出抑制對象之藥物之控制釋放層，釋放抑制對象之1種或2種以上之藥物迅速或緩慢被釋放藉由被覆所調製之內核部份及藥物釋放層後具有被形成部份之可控制釋放之製劑。

英文發明摘要 (發明之名稱： Controlled release formulations)

Controlled-release formulation having such a portion that the core and a drug release layer each of which has been formulated to effect rapid or gradual release of at least one drug the release of which is to be controlled is covered either partly or entirely with a release control layer that is produced by adding pharmaceutically acceptable additives to at least one base selected from among fumaric acid, DL-tryptophan and L-tyrosine and which is substantially free from the drugs the release of which is to be controlled.

六、申請專利範圍

附件 4: 第 88107880 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 93 年 4 月 14 日修正

1. 一種脈衝型製劑，其特徵為由含有可成為控制釋放對象之藥物的內核部份，實質上不含有成為控制釋放對象之藥物的被覆層所成控制釋放層，以及含有成為控制釋放對象之藥物的藥物釋放層所成可控制釋放製劑，其可滿足下述條件者，

(1) 內核部份係位於控制釋放層的最內部，而該內核部份被控制釋放層所被覆，

(2) 控制釋放層中含有至少一種選自延胡索酸、D L - 色胺酸、L - 酪酸所成基劑，

(3) 最外層為控制釋放層或藥物釋放層中之任一。

2. 如申請專利範圍第 1 項之脈衝型製劑，其中含於內核部份的藥劑與含於藥物釋放層的藥物為相同者。

3. 如申請專利範圍第 1 項之脈衝型製劑，其中劑形為固體製劑。

4. 如申請專利範圍第 1 項之脈衝型製劑，其中劑形為錠劑。

5. 如申請專利範圍第 1 項之脈衝型製劑，其中基劑為延胡索酸者。

6. 如申請專利範圍第 1 項之脈衝型製劑，其中藥物為尼可地爾 (Nicorandil) 者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉