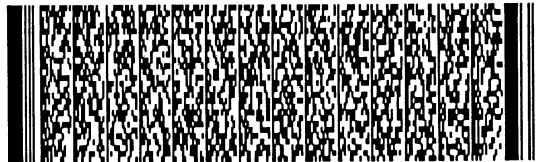


申請日期： 92-12-12	IPC分類
申請案號： 92135209	461k 31/35 : 9/20

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200427448

一、 發明名稱	中文	包含曲馬多(TRAMADOL)及多比拉米(TOPIRAMATE)之控釋製劑
	英文	CONTROLLED RELEASE PREPARATIONS COMPRISING TRAMADOL AND TOPIRAMATE
二、 發明人 (共5人)	姓名 (中文)	1. 貝克曼 2. 艾法斯 3. 布朗
	姓名 (英文)	1. BACHMANN, DIETER 2. EIVASKHANI, REZA 3. BRAUN, CHRISTIAN
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 瑞士史戴頓市朵夫斯路5號 2. 德國法瑞堡維多路71號 3. 德國瑞雷斯市木里路36號
	住居所 (英文)	1. Dorfstrasse 5, CH8234 Stetten, Switzerland 2. Wildalstrasse 71, D-79108 Freiburg i. br., Germany 3. Im Muhlezelge 36, D - 78239 Rielasingen-Worbingen, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 齊拉格公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. CILAG AKTIENGESELLSCHAFT
	國籍 (中英文)	1. 瑞士 CH
	住居所 (營業所) (中文)	1. 瑞士沙夫豪森州赫斯街207號 (本地地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Hochstrasse 207, CH-8205 Schaffhausen, Switzerland
	代表人 (中文)	1. 包大衛 2. 邵貝特
	代表人 (英文)	1. BANCROFT, DAVID B. 2. TALLOEN, BART

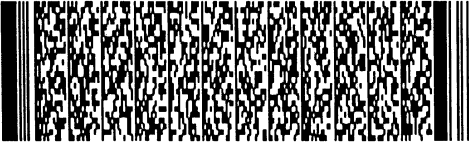


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(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5人)	姓 名 (中文)	4. 史派克 5. 史創
	姓 名 (英文)	4. SPYCHER, RENE 5. STRONG, BRIAN
	國 籍 (中英文)	4. 5.
	住居所 (中 文)	4. 瑞士貝肯市莫雷格路4號 5. 瑞士摩里夏市雷德格路16號
	住居所 (英 文)	4. Moerlengasse 4, CH-8463 Benken, Switzerland 5. Ledergasse 16, CH-8232 Merishausen, Switzerland
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)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
歐洲專利公約(EPC)	E02002/12/13	02080325.0	有
歐洲專利公約(EPC)	E02003/01/10	03075123.4	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：
日期：

無

三、主

日期：

四、☐有

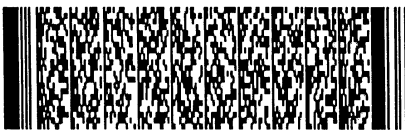
寄存國家：
寄存機構：
寄存日期：
寄存號碼：

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：
寄存日期：
寄存號碼：

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

無



五、發明說明 (1)

發明之領域

本發明係關於一種包含適合每 24 小時投與之基質的醫藥製劑，該基質包含一種醫藥有效劑量的曲馬多 (tramadol) 或其鹽類及一種醫藥上有效劑量的多比拉米 (topiramate)，並且其中該基質可被一種控釋包衣所包覆；該製劑具有一種特殊的体外溶出率。

發明之背景

美國專利號碼 4,513,006 中揭示許多含習稱為多比拉米之 2,3,4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)- β -D-呋喃果糖磺胺酸化合物的有效抗痙攣劑。多比拉米可有效用於治療人類單純及複雜局部性癲癇和繼發性全身癲癇時的輔助療法或單一療法。目前市售的多比拉米為用於治療有或無繼發性全身癲癇的單純及複雜局部性癲癇。

最近的臨床前研究已顯示出多比拉米先前未被確認的藥理性質，其認為多比拉米可有效治療其他許多的疾病。這些疾病之一為在疼痛管理中仍處於未知領域的神經病變性疼痛。由於神經病變性疼痛的治療在藥效和忍受性上仍無法符合目前的需要，因此而引起極大的興趣。”神經病變性疼痛”一詞指任何的急性或慢性疼痛症狀，其造成疼痛的機制被認為可能和軀體感覺輸入的異常傳導(末梢)或處理(中樞)有關。

五、發明說明 (2)

美國專利號碼 5,760,007 披露多比拉米可有效治療神經病變性疼痛。美國專利 5,935,933 披露以抗痙攣劑衍生物治療神經病變性疼痛，其包括但不侷限於神經痛。

美國專利號碼 3,652,589 披露一種止痛劑，其為在環烷基環內具有鹼性胺基的環烷基醇-取代苯酚酯。在這些化合物中其特別披露一種一般習稱為曲馬多的(1R,2R 或 1S,2S)-2-[(二甲基胺)甲基]-1-(3-甲氧基苯)環己醇。

Arzneim. Forsch(藥物研究)，1978，28(1)，114 中說明一系列有關曲馬多之藥理學、毒性學及臨床研究的文章。4 月 1~6 日(1990)第七次疼痛世界研討會摘要中披露曲馬多鹽酸鹽為一種口服活性純化鴉片類止痛激動劑。然而，臨床經驗顯示曲馬多無許多鴉片類激動劑的典型副作用，例如呼吸抑制、便秘、耐受性和濫用傾向。曲馬多之不具有典型副作用的鴉片類活性使其成為一種非常獨特的藥物。曲馬多目前以止痛劑的形式販售。

曲馬多做為止痛劑之用途時可結合鴉片類和非鴉片類止痛藥物。此類組成物在治療疼痛上具有協同的效果，其在較各別成分為低之劑量時仍可產生相同程度的止痛效果。特別是，美國專利號碼 5,516,803

五、發明說明 (3)

所披露之曲馬多組成物以及一種非類固醇消炎劑 (NSAID)，其尤其指布洛芬 (ibuprofen)。美國專利號碼 5,468,744 披露一種加上任何可待因酮 (oxycodone)、可待因或氫可酮 (hydrocodone) 的曲馬多，以及美國專利號碼 5,336,691 披露一種結合乙醯氨基酚 (acetaminophen) 的曲馬多。

WO-01/13904 係關於一種含結合曲馬多物質及特別指多比拉米之抗痙攣劑的醫藥組成物，以及該組合物於治療疼痛和神經或精神障礙之疾病的藥學用途。該組成物具有改良的性質，較低各別成分的需要量以及產生一種協同的效果。EP-A-699 436 披露一種具有特殊体外溶出率之曲馬多或其鹽類的口服投與控釋製劑。EP-A-914 823 披露一種含曲馬多鹽酸鹽做為活性成分及脂肪醇做為基質形成劑之緩釋製劑。美國專利 5,427,799 係關於一種含活性成分的緩釋組成物，該活性成分可能為三仙膠混合物內的一種止痛劑。

在利用神經收縮傷害後之鍾氏模式 (Chung model) 的動物試驗中，曲馬多及多比拉米均明顯具有活性並且當劑量增加時可達到 100% 最大鎮痛效果 (MPE)。此模式中當共同投與多比拉米和曲馬多時可明顯降低各別藥物的 ED_{50} ，而被認為具有協同的效果。其協

五、發明說明（4）

同效果視模式中之使用比例而有所不同，其中曲馬多顯示有較強的協同效果。

為有效治療神經病變性疼痛，在受体處需存在足夠量的曲馬多和多比拉米，特別是需達到 WO-01/13904 中所述產生協同效果的濃度和濃度比。兩種成分特別有效之多比拉米：曲馬多重量/重量比為介於約 1：1.5 至約 1：5 之間的範圍，特別為從約 1：3 至約 1：5。此重量/重量比必需能反應其各別成分在血漿濃度上。維持血漿濃度於上述濃度比例內為必需達成的目標。由於不同藥物有不同的半生期，故欲使緩釋製劑能達到每 12 或 24 小時投與一次之目標時將更具挑戰性。事實上，多比拉米的代謝速率相當緩慢，而曲馬多的代謝速率則相當快速。因此，在不運用特殊的方法之下，多比拉米將遠超過曲馬多的血漿濃度而最後終究曲馬多將無法達到協同作用所需之最低有效量的濃度。

已發現含結合多比拉米和曲馬多之組合物相當不穩定，其特別歸因於多比拉米的不穩定性。因此必需增加含多比拉米和曲馬多之配製物的穩定性。此外該組成物之多比拉米和曲馬多在釋出後必需達到足夠有效活性成分的血漿濃度，並且能產生協同作用。本發明之目標為提供上述的組成物。本發明進一步的目

五、發明說明 (5)

標為提供一種治療疼痛的方法，其特別指用於哺乳類動物神經變性疼痛的治療。

發明之概述

本發明係關於一種適合每 24 小時投與一次的控釋口服醫藥製劑，其包括一種含醫藥有效量之曲馬多或其鹽類以及醫藥有效量的多比拉米基質；該製劑當在 37°C、75 rpm 下於 900 毫升 0.05M 磷酸鹽緩衝液內利用 Ph.Eur. Paddle 法以及利用高性能液相層析法 (HPLC) 測定時的体外溶出率為：

- 1 小時之後釋出 15 至 35% 的曲馬多；
- 2 小時之後釋出 28 至 48% 的曲馬多；
- 4 小時之後釋出 47 至 67% 的曲馬多；
- 8 小時之後釋出 68 至 88% 的曲馬多；
- 12 小時之後釋出 79 至 99% 的曲馬多；
- 18 小時之後釋出 86 至 105% 的曲馬多；
- 24 小時之後釋出約 100% 的曲馬多；以重量計，該製劑於口服投與之後具有約 24 小時的治療效果。

在一較佳態樣中提供一種如上述之口服醫藥製劑，該製劑具有如下的溶出率：

- 1 小時之後釋出 20 至 30% 的曲馬多；
- 2 小時之後釋出 33 至 43% 的曲馬多；

五、發明說明 (6)

4 小時之後釋出 52 至 62% 的曲馬多；

8 小時之後釋出 73 至 83% 的曲馬多；

12 小時之後釋出 84 至 94% 的曲馬多；

18 小時之後釋出 91 至 100% 的曲馬多；

24 小時之後釋出約 100% 的曲馬多；以重量計。

在一最佳態樣中提供一種如上述之口服醫藥製劑，該製劑具有如下的溶出率：

1 小時之後釋出 25% 的曲馬多；

2 小時之後釋出 38% 的曲馬多；

4 小時之後釋出 57% 的曲馬多；

8 小時之後釋出 78% 的曲馬多；

12 小時之後釋出 89% 的曲馬多；

18 小時之後釋出 96% 的曲馬多；

24 小時之後釋出約 100% 的曲馬多；以重量計。

在較佳具體例中，其曲馬多鹽為曲馬多鹽酸鹽。

在進一步具體例中，其基質為一種含曲馬多或其鹽類形式的適合基質材料，該基質材料較佳為含三仙膠。

在進一步之態樣中，本發明係關於如此處所述含二或多相的醫藥製劑。在某些具體例中，該醫藥製劑之主要部分的曲馬多或其鹽類形式以及多比拉米為

五、發明說明（7）

不同相。在這些具體例中，至少一種相含主要部分的多比拉米或主要部分的曲馬多或其鹽類形式。在一特殊具體例中，其一相含主要部分的曲馬多或其鹽類以及另一相含主要部分的多比拉米。進一步之特殊具體例為具有雙相錠劑形式的醫藥製劑，其一相含主要部分的多比拉米以及另一相含主要部分的曲馬多或其鹽類形式。這些具體例中之相可為層疊的形式。

在一特定態樣中，本發明係關於如此處所述含二或多相的醫藥製劑，其中該醫藥製劑之曲馬多或其鹽類形式以及多比拉米為不同相，並且含多比拉米中無一相和曲馬多或其鹽類形式相同。在一特殊具體例中，一相含曲馬多或其鹽類，以及另一相含多比拉米。進一步之特定具體例為雙相錠劑形式的醫藥製劑，其具有含多比拉米活性成分的一相，以及另一相含曲馬多活性成分或其鹽類形式。

在一特定態樣中，本發明係關於如此處所述的醫藥製劑，其中該製劑為雙或多層錠劑並且其中含多比拉米中無一層和曲馬多或其鹽類形式相同。在一特定具體例中，前述之醫藥製劑採用一相含多比拉米活性成分而另一相含曲馬多活性成分或其鹽類的雙層錠劑形式。

在一進一步的態樣中，提供一種根據本發明含

五、發明說明(8)

有效量多比拉米的雙或多相錠劑中其至少一相或一層含從約 20%至約 100%，特別從約 30%至約 90%或從約 50%至 80%的聚合基質材料。該基質材料較佳為三仙膠。

在一特定具體例中，根據本發明的錠劑被適當之包衣所包覆。此包衣具有飾味作用或做為其他的用途。

本發明亦提供一種如此處所述之製劑的膠囊或小袋(sachets)。這些具體例中其多比拉米和/或曲馬多可採用顆粒形式之相。

在本發明另一態樣中係關於一種如此處所述含混合曲馬多鹽酸鹽之口服醫藥製劑的製造方法，其被包含於一適當控釋基質內，並且多比拉米較佳為配製於一適當固態形式的載體材料內。

在一進一步的態樣中，提供一種根據本發明之雙或多相錠劑的製造方法，其包括於一適當打錠機內壓製二或多種預成形相。

在一進一步的態樣中，提供一種根據本發明之雙或多相錠劑的製造方法，其包括將含多比拉米之適當組成物壓製成層狀，於多比拉米層上層疊含基質材料之曲馬多，再整體壓製成形，以及若需進一步壓製多比拉米組成物和/或於其上層疊含基質材料之曲馬

五、發明說明 (9)

多則每次均將整體壓製成形並進行包衣而製備成劑型。

在一進一步的態樣中，提供一種根據本發明之雙或多相錠劑的製造方法，其包括將含基質材料之曲馬多壓製成層狀，於含基質材料之曲馬多層上層疊一含多比拉米的適當混合物，再整體壓製成形，以及若需進一步壓製多比拉米組成物和/或於其上層疊含基質材料之曲馬多則每次均將整體壓製成形並進行包衣而製備成劑型。

此外，本發明係關於一種治療溫血動物之神經病變性疼痛的方法，該方法包括投與如上所述之醫藥製劑。

發明之詳細說明

此處所述之%為相對製劑或配製物之總重量的重量百分比重量。

曲馬多為化合物(1R,2R 或 1S,2S)-2-[(二甲基胺)甲基]-1-(3-甲氧基苯)環己醇。曲馬多較佳為使用鹽類形式，特別指其鹽酸鹽。曲馬多可購自 Gruenenthal 公司或根據美國專利號碼 3,652,589 所述的方法製造，將其列述於此以供參考。

多比拉米為化合物 2,3,4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)- β -D-呷喃果糖磺胺酸，並且可根據美國專利號碼

五、發明說明 (10)

4,513,006 所述的方法製造。

控釋製劑必需能於体外以上述所示劑量釋出曲馬多。釋出速率為在 75 rpm 之 900 毫升 37°C 0.05M 之 6.8 pH 值(美國藥典)的磷酸鹽緩衝液內利用 Ph.Eur. Paddle 法以及利用高性能液相層析法(HPLC)進行測定。利用後者之適當偵測系統時必需使用例如在 270 奈米之適當波長的紫外線偵測器測定曲馬多，或利用折光率檢測器。或者，利用原位測量之光纖藥物溶解儀測定活性成分特別是曲馬多的釋出速率，當曲馬多為在 283 至 289 奈米之範圍內時可於適當波長範圍內利用二階導數(second derivative)修正法進行測定。

根據本發明之控釋製劑必需適合每 24 小時投與一次。”適合每 24 小時投與一次”一詞意指可每 24 小時投與一次的劑型，並且兩種活性成分均可維持 24 小時的有效血漿濃度因而可達到 24 小時治療神經病變性疼痛的效果。根據本發明之控釋製劑可每隔 24 小時投藥一次，但亦可利用不同的投藥方式，例如每隔 12 小時(每日兩次)或每隔 8 小時(每日三次)。

如上所述，為了展現其協同作用，多比拉米：曲馬多之血漿濃度比必需在某種範圍內，並且這些成分之多比拉米：曲馬多的血漿濃度比必需在約 1：1.5 至約 1：5 的範圍，特別是在約 1：3 至約 1：5 的範

五、發明說明 (11)

圍。已發現這些成分最適當之多比拉米：曲馬多濃度比為約 1：3。

其已進一步發現當曲馬多以上述量釋出体外時，其在特定期間內例如每隔 12 小時或較佳為每隔 24 小時重覆投與之後，曲馬多於体内的血漿濃度可達到一穩定狀態並且在一段時間之後可維持在某種恒定範圍內。另外亦發現此處所述含曲馬多或其鹽類及多比拉米之醫藥製劑中，當曲馬多以所述之釋放模式釋出時，多比拉米對曲馬多之血漿濃度比可維持在某種恒定的範圍內。已發現此比例約為 1：3(重量/重量)或依所選擇之多比拉米及曲馬多或其鹽類形式的適當濃度，以及依藥物劑型內之基質和和他載體，此比例可為 1：3 或約 1：3。此亦即指在重覆投與本發明的醫藥製劑時，其亦在例如每隔 12 小時或較佳為每隔 24 小時重覆投與之後多比拉米在体内的血漿濃度可達到一穩定狀態並且在一段時間之後可維持在某種恒定範圍內。此得以使兩種藥劑產生協同作用，因而在投與根據本發明的醫藥製劑之後可在例如 12 或甚至 24 小時的一段較長時間有效對抗神經病變性疼痛。

此處所述“維持在某種恒定範圍內”意指血漿濃度有微小的波動或血漿濃度在可接受的範圍內，例如在 30%範圍內，特別是在 20%範圍內，更特別是在 10%

五、發明說明 (12)

的範圍內。此或者可如下述定義以”波動率”表示為：

$$F_i = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_{Av}}$$

其中 F_i 為波動率， $C_{\max}$ 為最高血漿濃度， $C_{\min}$ 為最低血漿濃度，以及 C_{Av} 為平均血漿濃度。除了實施例 1.3，或 1.2 或甚至 1.1 之外仍可有不同的波動率。

上述曲馬多体外釋出量係根據多比拉米體內血漿濃度，以及体外/體內血漿濃度的關連性和曲馬多体外釋出量的分析。投與有效量多比拉米之後可呈現一特殊的血漿濃度過程。理想上，曲馬多必需維持相同的過程而使兩種成分的血漿濃度比保持某種程度的恒定。藉測定血漿濃度的關連性以及曲馬多体外的釋出量，已發現可根據血漿濃度的關連性預測体外的釋出量，並且反之亦然(此方法被稱為逆向 IVIVC，即逆向体内外相關性)。依此可根據体内血漿濃度逆向計算和多比拉米血漿濃度保持平行的体外釋出量。

此處所述本發明之控釋口服醫藥製劑包含一種含醫藥有效量之曲馬多或其鹽類以及醫藥有效量之多比拉米的基質。此處所述”基質”一詞意指可導致曲馬多產生特殊釋出模式的任何材料或材料組合，或其形

五、發明說明 (13)

式。

一般而言，根據本發明在控釋劑型內含曲馬多或其鹽類的醫藥製劑為可於上述範圍內釋出曲馬多的劑型。

在某些具體例中，本發明之製劑包括適當基質內加入曲馬多或其鹽類形式的控釋劑型，其可為具有控釋包衣的控釋基質或常態釋出基質。此控釋劑型可採用不同的形式，例如不同大小的粒子、顆粒(或球珠狀)、錠劑、較大單位內的相如較大單位內之其他形狀的層或區(例如於多層或靶心錠劑內)。下述將更詳細說明可被包含於內的許多此類形式以及單位劑型。

此處所述之”相”一詞意指含相同物質之錠劑劑型內所界定的立體形狀部分，並且其各相均相互隔開。相之實例為被包含於雙層或多層錠劑內的疊層。其他實例為圓柱狀、球狀或其他存在於錠劑內的三維立體形狀部分。此可產生不同的錠劑形式，例如所謂的”靶心(bull-eye)”錠劑或同心錠劑(一或多個柱狀層包圍著一中心柱狀部分(即，一種環狀的組合)，或錠劑核心完全被塗佈層所包覆的”包衣”錠劑以及類似的錠劑形式。其較佳為雙層或多層錠劑。

較佳之具體例為至少含兩個相的錠劑，其特別

五、發明說明 (14)

指含至少兩層的錠劑。

在一特定具體例中，該醫藥製劑主要部分的曲馬多或其鹽類和多比拉米為不同相。在該具體例中，至少一相含主要部分的多比拉米或含主要部分的曲馬多或其鹽類。在一特定具體例中，一相含主要部分的曲馬多或其鹽類以及另一相含主要部分的多比拉米。此處所述之“主要部分”意指在一特定相中含主要量的曲馬多或其鹽類或含主要量的多比拉米。“主要部分”一詞較佳為指特定相中至少含超過約 90%的有關活性成分，例如超過 95%，或超過 98%，或超過 99%，或甚至超過 99.5%。此可應用於其他特定的形式，例如疊層。

含兩種活性成分之一的相最佳為僅含極少量的其他活性成分，或不含任何的其他活性成分，例如含多比拉米的相中僅含例如低於 1%或低於 0.5%之極少量的曲馬多或其鹽類，反之亦然。

含曲馬多或其鹽類之相較佳為緊鄰含多比拉米之相。

較常被運用者為雙相錠劑或多相錠劑，例如具有 3、4、5 或更多的相。至少一層必需含曲馬多或其鹽類，但在多相錠劑的例子中可超過一層以上含有曲馬多或其鹽類。最常被運用者為一種或多種相為疊層

五、發明說明 (15)

的製劑。

含多比拉米之錠劑的較佳具體例中，其每單位多比拉米含量為從約 10 毫克至 500 毫克，較佳為每單位多比拉米含量為從約 25 毫克至 200 毫克，例如每單位含 25、50、100 或 200 毫克的錠劑。

在一特定的態樣中，本發明之錠劑含有效量的多比拉米，其中此錠劑之至少一層所含的聚合基質材料為從約 20%至約 100%，特別為從約 30%至約 90%或從約 50%至 80%。吸濕性基質材料層可含其他將於後述提及的成分。

控釋基質

具有控釋作用的基質可含適當的可消化親水性材料、斥水性聚合物或非聚合物材料。

此類聚合物材料的例子為親水性或斥水性聚合物，例如多醣，其特別指樹膠(特別指 pH 依賴性樹膠)、纖維素醚，特別指烷基纖維素，特別是 $C_1\sim C_6$ 的烷基纖維素，尤其指乙基纖維素、丙烯酸樹脂、蛋白質衍生物質、聚二醇，以及其類似物。其較佳為例如三仙膠之多醣類樹膠。

可應用之非聚合物材料的例子為具有長鏈烷基部分的食用脂，其可為直鏈或支鏈、飽和或不飽和、

五、發明說明 (16)

取代或未取代。最常用者為 C_{8-50} ，特別是 C_{12-40} 的脂類。其實例包括脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、礦物油和植物油及蠟。其以具有熔點介於 25 至 90°C 之脂肪較佳。

曲馬多控釋劑型適合含介於 1% 至 90%，特別為從 10% 至 90%，更特別為從 20% 至 80% (以重量計) 的一種或多種親水性或斥水性聚合物或食用脂。在此具體例中，其聚合材料為一種例如三仙膠、褐藻酸鹽或阿拉伯膠的多醣類樹膠，此製劑可含介於約 20% 至 90%，特別為從 30% 至 80% (以重量計) 的三仙膠。此處所述之“褐藻酸鹽”意指褐藻酸鹽或其鹽類，特別指其鹼金屬鹽類如鈉或鉀鹽。含聚二醇的具體例中，此製劑可含高達至 60% (以重量計) 的一種或多種聚二醇。在進一步特定具體例中，此製劑含高達至 60% (以重量計) 的至少一種食用長鏈脂肪。

最常用之控釋基質包括選擇性地混合於其他膠類混合物內之三仙膠，其特別指例如褐藻酸鹽之 pH 依賴性樹膠。

視需要，此控釋基質亦可含其他醫藥技術上方便使用的醫藥上可接受成分，例如稀釋劑 (特別指乳糖)、潤滑劑、黏合劑、粒化劑、著色劑、食用香料、界面活性劑、pH 調節劑、抗黏著劑及滑動劑 (例

五、發明說明 (17)

如矽膠)，以及增塑劑(例如二酸二丁酯)和其他適合的成分(例如氫氧化銨、油酸)。

此曲馬多控釋劑型可利用醫藥技術上習知的任何薄膜包覆材料做為其薄膜包衣。成品之薄膜包衣的目的為著色或遮味或二者兼而有之。較佳為使用水性薄膜包衣。

或者，曲馬多控釋劑型可包含做為核心的常態釋出基質，以及進一步具有控釋的包衣。在此類具體例中，可經由技術中已知的方法製備該曲馬多劑型，例如經粒化處理後再壓製，或直接壓製後再以可確保控釋效果的包覆材料進行包覆。在此類製劑中，製劑之曲馬多常態釋出區或核心可含任何一般運用於製造該常態釋出區或核心的成分。其可應用於有關製劑中包含多比拉米之爾後述及的任何成分。

可利用許多方法調節曲馬多的釋出分佈。例如較高的藥物投與量將提高其初始釋出速率。藉由特定成分的選擇以及藉由控制其製劑中的相對量可調節曲馬多的釋出分佈。此類特定的成分可為上述的基質材料，例如上述的聚合物材料。

顆粒

在進一步的具體例中，曲馬多控釋劑型包括含活性成分和球化劑之球狀顆粒。此顆粒可包覆薄膜或

五、發明說明（18）

無薄膜。球化劑可為任何適合的醫藥上可接受材料，其可和活性成分一起被粒化形成顆粒。”球狀顆粒”意指具有某種程度之規則形狀的顆粒、圓珠或橢球體。在本發明之特定具體例中，其形狀為圓形或近圓形，即，具有或接近小球的形狀。

顆粒可能有不同的平均尺寸，但較佳直徑為在約 0.1 毫米至 3 毫米的範圍，特別為從約 0.5 毫米至約 2 毫米，其更佳為約 1 毫米。

顆粒可能有不同的尺寸分佈，但其較佳為在有限的變異範圍內。其尺寸變化為介於 10 至 20%之間的範圍內。依統計方法其有不同的尺寸分佈，即，呈鐘形曲線的分佈中有例如 90%或 95%的顆粒尺寸為在上述介於 10 至 20%之間的平均尺寸範圍內。

曲馬多或其鹽類相對顆粒總重量的含量範圍為在約 0.1 至約 50%之間，特別為在約 1 至約 40%，更特別為在約 10 至約 35%重量/重量之間。

本發明之顆粒可進一步含一種適當的載體，其可為任何製造顆粒之技術中習知的載體。特定的載體材料包括可為任何適合之醫藥上可接受材料的球化劑，其可和活性成分一起被球化而形成顆粒。一種較佳的球化劑為微晶纖維素。適合做為微晶纖維素的市售產品為”Avicel™”。球化劑相對顆粒總重量的含量

五、發明說明 (19)

範圍為從約 25%至約 90%，特別為從約 35%至約 70%重量/重量。

顆粒可選擇性地含其他醫藥上可接受成分，例如黏合劑、填充劑和著色劑。某些亦具有控釋性質的適合黏合劑包括水溶性聚合物，例如水溶性羥烷基纖維素如羥丙基纖維素，或非水溶性聚合物，例如丙烯聚合物或共聚物，或烷基纖維素，例如乙基纖維素。適合的填充劑包括乳糖或二氧化矽膠體。顆粒內其他成分相對顆粒總重量的含量相當低，例如低於 30%或 20%，或甚至低於 10%或 5%重量/重量。

本發明製劑內之顆粒為利用擠壓法再加以球化製成。擠壓法過程中的混合物中含活性成分、一種適當的載體材料和其他選擇性成分，以及一種適當的潤滑劑。潤滑劑通常使用水，並且一般為將混合物擠壓成顆粒狀。在擠壓之後，球化壓出物而得到顆粒。需要時可以適當的包覆材料包覆顆粒。

習知曲馬多通常在接觸水和/或壓出混合物內其他賦形劑時形成黏塊。更特別是，曲馬多可在壓出和球化混合物中做為加成黏合劑之用途。此可避免另外再添加乾式潤滑劑。乾式潤滑劑除了提供潤滑作用之外亦可使材料在低含水量下被壓出，因而降低球化過程中的黏度。

五、發明說明 (20)

進一步具體例為可維持含曲馬多或其鹽類之球狀顆粒緩慢釋出的球化劑及乾式潤滑劑。在一進一步態樣中，該顆粒具有低含水量。需要時，可包覆該顆粒。乾式潤滑劑較佳為一種單、雙或三酸甘油酯，或其混合物。適合的單、雙或三酸甘油酯為甘油單、雙或三酯以及一種或多種的脂肪酸。單、雙或三酸甘油酯可含相同或不同脂肪殘基或其混合物，例如得自天然油皂化的混合物。最常用之脂肪酸三酸甘油酯為其脂肪酸殘基具有從 12 至 30 個碳原子以及為飽和或部分未飽和，或可被例如一個或多個羥功能基所取代。較佳的單、雙或三酸甘油酯為衍自 C_{18-30} 脂肪酸，特別為衍自 C_{22-26} 的脂肪酸。最常被使用者為蘿酸 (behenic acid) 單、雙或三酸甘油酯。

較佳之乾式潤滑劑在室溫下為固体，並且其熔點或熔解範圍在 60°C 至 90°C 之間，特別為在 70°C 至 80°C 之間。最適合之乾式潤滑劑為市售商品名 "Compritol™ 888ATO" 之甘油混合物，其為一種甘油單、雙和三蘿酸鹽的混合物，以溶點介於約 $69\sim 74^{\circ}\text{C}$ 之間的雙蘿酸鹽佔優勢。

較佳為，選擇不影響活性成分之溶解行為的乾式潤滑劑。

乾式潤滑劑相對顆粒的總重量之含量為介於從

五、發明說明 (21)

約 2%至約 50%的範圍，特別為介於約 10%和 35%之間的範圍。

最常使用含低水含量的顆粒。在特定具體例中，顆粒內相對顆粒總重量之水含量為低於 5%，更特別為低於 3%重量/重量。

在乾式潤滑劑存在下壓製含適當載體之活性成分混合物然後將壓出物球化的壓製方法製備含乾式潤滑劑的曲馬多球形顆粒，其中乾式潤滑劑為一種三酸甘油酯。混合物內有不同乾式潤滑劑含量，但一般含量為介於 10%和 35%(重量/重量)之間。混合物內可加入少量的水。在一特定的執行中，其相對壓出物總重量之水含量為 5%或以下，或 3%或以下，或 1.5%或以下重量/重量。在一特殊顆粒處理過程中以適當包衣加以包覆。

可依任何順序混合各種成分。在一具體例中，活性成分混合物於室溫下先加入乾式潤滑劑，然後再加入載體材料。接著通過小孔壓出混合物。小孔直徑為相對最後製成壓出物之顆粒的大小。在一具體例中，其小孔的直徑為介於 0.5 毫米至 2.0 毫米的範圍。壓出物可在較高溫度下完成，但較佳為在不加熱下完成。接著將壓出材料置於以高速旋轉的球化機內。

五、發明說明 (22)

在本發明特殊具体例中，接著利用習知的方法以適當的包覆材料包覆含或不含乾式潤滑劑的顆粒(或橢球體)。該包衣可為一種功能性包衣或一種擴散性控釋包衣。

功能性包衣可塗佈例如遮味劑、保護顆粒物質、改善穩定性物質(增加儲存期限)或做為識別的用途(例如不同的顏色區別)。功能性包衣通常可輕易地利用醫藥技術的任何薄膜包覆材料製成薄膜包衣。較佳為利用一種水或薄膜包衣。

擴散性控制包衣可達到所需釋放速度之目的，例如能在水性媒質內以控制速率控釋或緩釋出活性成分。適合的控釋或緩釋包衣材料包括非水溶性蠟以及例如聚丙烯酸甲酯之聚合物如 Eudragit™ 聚合物，或特別指烷基纖維素之非水溶性纖維素如乙基纖維素。或者，可含例如聚乙炔吡咯啉酮之水溶性聚合物，或例如羥丙基甲基纖維素或羥丙基纖維素之水溶性纖維素。可進一步加入的成分為例如聚山梨糖醇酯的水溶性物質。最常使用的物質為乙基纖維素(EC)。較佳為，加入適當的增塑劑。較佳的包覆材料為商品名 Surelease™(Colorcon)之乙基纖維素浸塗的包衣材料。

由於曲馬多活性成分具有苦味，故可利用遮味

五、發明說明（23）

劑包覆顆粒，但若使用膠囊劑型時則此步驟不甚重要。

包覆於珠上的曲馬多

或者曲馬多或其鹽類可被包覆於惰性彩飾糖粒上，特別是在糖粒上，並且含藥物的糖珠包覆可控釋活性成分進入水性溶劑內的材料。

多比拉米

製劑所含之多比拉米可分佈於本發明的整個醫藥製劑內或僅於特定的部分。在特定的具體例中，其存在於製劑的一相或多相中。較佳為，多比拉米存在於不含曲馬多的一相或多相中。

可具有各種不同形式的相，例如錠劑形式的部分，或其可採用顆粒的形式。在一錠劑的特定實例中，可利用技術中已知的方法製備這些劑型，例如經粒化處理後再部分或全部壓製，或直接部分或全部壓製。

通常，多比拉米被配製成適當的配製物。此為以多比拉米混合適當的成分成各種不同的配製物形式，例如粉末、顆粒、丸劑及其類似物。粉末或顆粒配製物可部分或全部壓製形成含雙或多相的配製物。較特殊的相為含雙或多層的錠劑。多比拉米配製物最佳為具有即釋的效果，即選擇可使多比拉米立即並完

五、發明說明 (24)

全釋出的成分和配製劑型。理想為，在一短時間之後可使其 100% 釋出，例如在 1/2 小時之後。

在錠劑中，適當的製錠賦形劑可添加例如一種或多種標準賦形劑，例如稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、流動劑、破碎劑、表面活性劑或水溶性聚合材料。適合的稀釋劑為例如微晶纖維素、乳糖和磷酸二鈣。適合的潤滑劑為例如硬脂酸鎂及富馬酸鈉 (sodium stearyl fumarate)。適合的黏合劑為例如羥丙基甲基纖維素、聚維酮 (polyvidone) 及甲基纖維素。適合的破碎劑為例如澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮 (crospovidone) 及交羧甲基纖維素鈉 (croscarmallose sodium)。適合的表面活性劑為 Poloxamer 188[®]、Polysorbate 80 及十二基硫酸鈉 (sodium lauryl sulfate)。適合的流動劑為滑石粉、無水矽膠。

雙層錠劑

本發明之控釋製劑的特定實例為雙層(或兩層)錠劑。其包括一層含曲馬多之適當基質及另一層內含多比拉米。

含多比拉米之層較佳為利用例如錠劑之做為多比拉米口服劑型的賦形劑。此類賦形劑的實例包括任何上述有關的多比拉米配製物。

曲馬多層包括如上所述之任何控釋基質材料。

五、發明說明 (25)

此基質最常含有澱粉，更常含有樹膠，最常見為含有三仙膠。或者，此曲馬多層可基本上含有澱粉，最常見為樹膠，更常見為含有三仙膠。

此曲馬多層每單位可含從約 10 毫克至 100 毫克的曲馬多鹽酸鹽，較佳為每單位含從約 15 毫克至約 75 毫克的曲馬多鹽酸鹽，或每單位含從約 25 毫克至約 65 毫克的曲馬多鹽酸鹽。在利用無曲馬多或其他鹽類的例子中，則使用相等量的活性物質。

在本發明的特定具体例中，曲馬多層含有效量的曲馬多或其醫藥上可接受的鹽類，其所分佈的基質中含從約 20%至約 90%，較常見為從約 30%至約 80%的澱粉，更常見為含有樹膠，最常見為含三仙膠。此處所述之百分比為相對該劑型之總重量的重量/重量比例。

曲馬多層可另外含如上述有關多比拉米層內所含有的其他成分，其特別指澱粉、白陶土、潤滑劑、黏合劑及其類似物。較佳的添加載體為潤滑劑如硬脂硫酸鎂、流動增強劑或充填劑例如矽(二氧化矽)、充填劑例如糖，特別指乳糖、二氧化鈦及其類似物。

本發明進一步的特定具体例中，曲馬多層進一步含乳糖做為其充填劑以及硬脂酸鎂做為其潤滑劑。添加乳糖的作用為改善混合時的可壓出性。添加硬脂

五、發明說明 (26)

酸鎂之目的為避免在壓製過程中錠劑黏著於壓製機的下或上沖頭。曲馬多層內硬脂酸鎂的濃度為介於從約 0.5 至約 1.0%(相對劑型總重量之重量/重量比)之間的範圍。曲馬多層內可含不同濃度的乳糖，但一般的添加量為從約 5%至約 80%，較佳為從約 10%至約 65%，更佳為從約 20%至約 50%(相對劑型總重量之重量/重量比)之間的範圍。

曲馬多層之製備可利用曲馬多或其鹽類在加入選取之成分的同時混合澱粉，特別為混合樹膠，更特別為混合三仙膠。該選取之成分亦可於混合曲馬多和三仙膠之後才加入。接著將所得到的混合物進從壓製，其較佳為直接壓製或經製備成顆粒後再壓製。

已發現當利用曲馬多和三仙膠的混合物時可直接壓製其錠劑。此可直接壓製的混合物較佳為含有潤滑劑，最佳為含有硬脂酸鎂。其可另外加入充填劑，其特別指例如乳糖之糖類。其可進一步含有流動增強劑，例如矽膠(二氧化矽)。在直接壓製的混合物中，其潤滑劑較佳的濃度為在約 0.75%至約 1.0%之間的範圍。充填劑的濃度為從約 5%至約 80%，較佳為從約 10%至約 65%，更佳為從約 20%至約 50%之間的範圍。流動增強劑的添加濃度為從約 0.4%至約 0.6%，較佳為約 0.45%至約 0.50%之間的範圍。此處的百分

五、發明說明 (27)

比為相對曲馬多所含相之總重量的重量/重量比。

本發明特定之具體例為包覆錠劑，其特別指薄膜包覆的錠劑。包覆錠劑較未包覆的錠劑核心較易於吞嚥，以及較易於和其他錠劑區別——特別是含染色劑或色素的薄膜包衣，並且更具有改善穩定性(儲存時間)的作用。因為曲馬多具有苦味，故本發明中之包衣主要做為遮味的用途。做為此目的之包衣為利用技藝中習知的材料和方法。較常用的包覆材料為適合的薄膜形成聚合物，例如羥丙基甲基纖維素(HPMC)或聚乙烯醇(PVA)。其以添加增塑劑較佳。適合增塑劑的實例為聚乙烯乙二醇或其衍生物，例如聚乙氧基化烷基甘油酯如聚乙氧基化硬脂甘油單酯，其特別指以商品名 MacrologTM販售的材料。其他可加入包衣的成分為例如充填劑、染色劑或色素、香料、甜味劑及其類似成分。此類成分的實例為乳糖、二氧化鈦、澱粉及其類似物。特別適合做為包覆材料者為 OpadryTM，其主要含上述之材料以及含例如聚乙烯乙二醇之增塑劑的成分。

在一較佳具體例中，先直接壓製曲馬多層然後將多比拉米顆粒置於壓製的曲馬多層上而形成第二層，並將其整體壓製成雙層錠劑。

在一特定具體例中，提供一種含曲馬多層及多

五、發明說明（28）

比拉米層的雙層錠劑，其被具有隔離作用之隔離層所隔離。此第三層為含例如纖維素或乳糖的適當惰性物質。此類具體例在製備時先將含曲馬多的混合物部分或全部壓製成曲馬多層，然後在曲馬多層上放置隔離材料後再進行第二次壓製，接著將含多比拉米之混合物置於隔離層上而形成第三層之後再將整體壓製成三層錠劑。含曲馬多之混合物或含多比拉米之混合物為可直接壓製的粉末或以粒化方法所得到的顆粒。隔離層的作用為例如避免各層成分之間的相互作用或做為防潮的用途。

多層錠劑

進一步的具體例為具有多層多比拉米及曲馬多的多層錠劑，其選擇性地被一個或多個隔離層所隔離。

進一步的錠劑配製物

又進一步之具體例為以多比拉米包衣包覆的曲馬多錠劑。在此類的製劑中，以含多比拉米包衣包覆含控釋型曲馬多或其鹽類的核心，例如噴塗含多比拉米之適當的液體配製物。核心本身可為一種錠劑或其他形狀。

本發明又進一步之具體例為所謂的”靶心”錠劑，其為具有適配另一種錠劑之凹洞的錠劑。此種錠劑的

五、發明說明 (29)

凹洞最常見為呈 U 型。此具有凹洞的錠劑含曲馬多並且另一錠劑則含多比拉米，或反之亦然。可利用特別做為穿洞之打錠機以習知的步驟製造靶心錠劑。

任何經製錠後的製劑最後可包覆適當的包覆材料。

具顆粒的製劑

本發明進一步的具体例為含配製成顆粒之曲馬多的劑型，其於爾後稱之為”曲馬多顆粒”。可根據上述之方法製備此曲馬多顆粒，並在需要時包覆之。

曲馬多顆粒可包覆含多比拉米的包衣，例如以含多比拉米之適當配製物噴塗曲馬多顆粒。這些具有多比拉米包衣的曲馬多顆粒可被充填入膠囊內。

曲馬多顆粒可和配製成粉末、顆粒或本身即為顆粒之多比拉米配製物一起被充填入膠囊內。可依任何順序將曲馬多顆粒及多比拉米配製物充填入膠囊內，即先充填曲馬多顆粒接著充填多比拉米配製物或相反次序，或二者同時或二者之混合物，例如多比拉米和曲馬多顆粒之混合物。

在進一步的具体例中，提供含曲馬多顆粒和一種或多種多比拉米錠劑的膠囊。多比拉米錠劑具有可置入膠囊內的大小和形狀。

又進一步具体例中，提供一種所謂”膠囊內之膠

五、發明說明 (30)

囊”的劑型，即將一種含適當多比拉米配製物之膠囊置入含曲馬多顆粒的較大膠囊內。或反之亦然，即將一種含曲馬多顆粒之膠囊置入含適當多比拉米配製物的較大膠囊內。適當的多比拉米配製物可為粉末或顆粒配製物。

又其他具體例為充填曲馬多顆粒及適當多比拉米配製物的小袋。

又另一態樣中，本發明係關於製造一種醫藥劑型的方法，該方法包括將曲馬多顆粒充填入適當的容器內，然後加入適當的多比拉米配製物。在一較佳的態樣中，該容器為一種膠囊。其他類型的容器為一種小袋。

在一特定的具體例中，本發明提供單一劑型，其於此處之曲馬多鹽酸鹽顆粒的含量為使劑型內含有有效量曲馬多鹽酸鹽。此類劑型的特定具體例為每單位可含從約 10 毫克至 100 毫克的曲馬多鹽酸鹽，較佳為每單位含從約 15 毫克至約 75 毫克的曲馬多鹽酸鹽，或每單位含從約 25 毫克至約 65 毫克的曲馬多鹽酸鹽。

本發明之醫藥製劑的活性成分在体外具有特定的溶出率並可在一段足夠長的時間內提供有效的治療效果，特別是此類製劑適合每隔 24 小時投與一次。

五、發明說明 (31)

亦可利用其他不同的投藥頻率，例如每隔 12 小時投藥一次。

在進一步的態樣中，本發明係關於一種治療疼痛疾病的方法，其特別指神經病變性疼痛，或治療需此類治療之哺乳類之神經或精神障礙的方法，該方法包括投與該哺乳類一種此處所述之醫藥製劑。

本發明較佳之醫藥製劑為適合每隔 24 小時投與一次。

實施例

實施例 1

雙層錠製劑：

曲馬多/三仙膠層：

活性成分及賦形劑	毫克/錠
曲馬多	45.00
三仙膠	160.00
乳糖(Fast Flo™)	139.92
硬脂酸鎂	3.50
二氧化矽	1.58
總 重	350.00

五、發明說明 (32)

多比拉米層：

活性成分及賦形劑	毫克/錠
多比拉米	15.00
乳糖單水化物	18.51
預糊化澱粉	3.84
微晶纖維素	8.25
羥基乙酸澱粉鈉	2.40
硬脂酸鎂	0.72
乳糖(Fast Flo™)	47.75
總 重	96.46

雙層錠總重量為 446.46 毫克。

壓製前的乾燥混合製劑：

混合曲馬多鹽酸鹽、三仙膠和乳糖 20 分鐘之後，再加入配製及過篩的硬脂酸鎂及二氧化矽另外混合 3 分鐘。依錠劑內所需多比拉米強度加入乳糖以稀釋多比拉米顆粒(多比拉米藥載量為 31.1%)。以雙層旋轉壓錠機將曲馬多鹽酸鹽乾燥混合物及多比拉米混合物壓製成雙層錠。

實施例 2

製備曲馬多鹽酸鹽顆粒：

以約 60 毫克水混合 1,400 毫克曲馬多鹽酸鹽乾燥混合物、1,400 毫克微晶纖維素及 1,200 毫克山榆甘油脂(Compritrol 888 ATO™，佳法賽公司)成濕塊，

五、發明說明 (33)

然後通過小孔(約 1 毫米)擠出。將擠出物置入球化機內並在高速下旋轉(顆粒速度介於 5 和 20 毫秒⁻¹之間)。在此過程中將擠出物斷裂並研磨成顆粒，其大小決定於擠出孔的大小。以商品名為 Surelease™(Colorcon)之乙基纖維素分散劑的包覆材料均勻地包覆顆粒。

製備多比拉米顆粒：

混合 1,400 毫克多比拉米混合物、1,400 毫克微晶纖維素及 1,260 毫升製成濕塊，然後通過小孔(約 1 毫米)擠出。將擠出物置入球化機內並在高速下旋轉(顆粒速度介於 5 和 20 毫秒⁻¹之間)。在此過程中將擠出物斷裂並研磨成顆粒，其大小決定於擠出孔的大小。以商品名為 Surelease™ (Colorcon)之包覆材料均勻地包覆顆粒。

混合以上述方法製成的 3,000 毫克曲馬多鹽酸鹽顆粒以及 1,000 毫克多比拉米顆粒。將製備的球形顆粒混合物充填入膠囊內，並且以標準充填設備使其每膠囊內含 128.6 毫克混合物。

四、中文發明摘要（發明之名稱：

**包含曲馬多 (Tramadol) 及多比拉米
(Topiramate) 之控釋製劑**

本發明係關於一種適合每 24 小時投與之包含基質的醫藥製劑，該基質包含一種醫藥有效劑量的曲馬多或其鹽類及一種醫藥上有效劑量的多比拉米，並且其中該基質可被一種控釋包衣所包覆；該製劑具有一種特殊的体外溶出率。

**英文發明摘要（發明之名稱： Controlled Release Preparations Comprising
Tramadol and Topiramate**

This invention relates to an oral pharmaceutical preparation, suitable for dosing every 24 hours, comprising a substrate, which substrate comprises a pharmaceutically effective amount of tramadol or a salt thereof and a pharmaceutically effective amount of topiramate and wherein said substrate may be coated with a controlled release coating; said preparation having a specific dissolution rate in vitro.

六、申請專利範圍

1. 一種適合每 24 小時投與的控釋口服醫藥製劑，其包括一種含醫藥有效量之曲馬多或其鹽類以及醫藥有效量的多比拉米之基質；該製劑當在 37°C、75 rpm 下於 900 毫升 0.05M 磷酸鹽緩衝液內利用 Ph.Eur. Paddle 法以及利用高性能液相層析法測定時的体外溶出率為：

- 1 小時之後釋出 15 至 35% 的曲馬多；
- 2 小時之後釋出 28 至 48% 的曲馬多；
- 4 小時之後釋出 47 至 67% 的曲馬多；
- 8 小時之後釋出 68 至 88% 的曲馬多；
- 12 小時之後釋出 79 至 99% 的曲馬多；
- 18 小時之後釋出 86 至 105% 的曲馬多；
- 24 小時之後釋出約 100% 的曲馬多；以重量計，

該製劑於口服投與之後提供約 24 小時的治療效果。

2. 如申請專利範圍第 1 項之口服醫藥製劑，該製劑具有如下的溶出率：

- 1 小時之後釋出 20 至 30% 的曲馬多；
- 2 小時之後釋出 33 至 43% 的曲馬多；
- 4 小時之後釋出 52 至 62% 的曲馬多；
- 8 小時之後釋出 73 至 83% 的曲馬多；

六、申請專利範圍

12 小時之後釋出 84 至 94% 的曲馬多；
18 小時之後釋出 91 至 100% 的曲馬多；
24 小時之後釋出約 100% 的曲馬多；以重量計。

3. 如申請專利範圍第 1 項之口服醫藥製劑，該製劑具有如下的溶出率：

1 小時之後釋出 25% 的曲馬多；
2 小時之後釋出 38% 的曲馬多；
4 小時之後釋出 57% 的曲馬多；
8 小時之後釋出 78% 的曲馬多；
12 小時之後釋出 89% 的曲馬多；
18 小時之後釋出 95.5% 的曲馬多；
24 小時之後釋出約 100% 的曲馬多；以重量計。

4. 如申請專利範圍第 1~3 項之口服醫藥製劑，其中曲馬多鹽為曲馬多鹽酸鹽。

5. 如申請專利範圍第 1~4 項之口服醫藥製劑，其中該基質為一種含曲馬多或其鹽類形式的適合基質材料。

6. 如申請專利範圍第 5 項之口服醫藥製劑，其中該基質材料為含三仙膠。

六、申請專利範圍

7. 如申請專利範圍第 1~6 項之口服醫藥製劑，其中製劑包含兩種或多種相。

8. 如申請專利範圍第 1~7 項之口服醫藥製劑，其中該醫藥製劑之主要部分的曲馬多或其鹽類形式以及多比拉米為不同相。

9. 如申請專利範圍第 1~7 項之口服醫藥製劑，其中該醫藥製劑之曲馬多或其鹽類形式以及多比拉米為不同相。

10. 如申請專利範圍第 1~9 項之口服醫藥製劑，其中至少一種相含主要部分的曲馬多或其鹽類以及至少另一相含主要部分的多比拉米。

11. 如申請專利範圍第 7~10 項之口服醫藥製劑，其中該等相為層疊成層的形式並且至少一層含曲馬多或其鹽類以及至少另一層含多比拉米。

12. 如申請專利範圍第 1~11 項之口服醫藥製劑，其具有雙層，其中一層含多比拉米以及另一層含曲馬多或其鹽類。

13. 如申請專利範圍第 1~11 項之口服醫藥製劑，其具有三層，其中一層含多比拉米、另一層含曲馬多或其鹽類，以及介於曲馬多和多比拉米層之間的第三隔離層。

六、申請專利範圍

14．如申請專利範圍第 7~10 項之口服醫藥製劑，其中至少一相採用顆粒的形式。

15．如申請專利範圍第 14 項之口服醫藥製劑，其中全部相均採用顆粒的形式。

16．如申請專利範圍第 14 項之口服醫藥製劑，其中該顆粒含曲馬多或其鹽類或多比拉米。

17．一種製造如申請專利範圍第 1~16 項之口服醫藥製劑的方法，其包括以曲馬多鹽酸鹽及多比拉米混合適當的基質。

裝
訂
線

(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無