

申請日期： PT. 1. 30	案號： P1101512
類別： A61K 9/48, 9/52, 9/54, 9/14	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	醫藥製劑(二)
	英文	Pharmaceutical formulation
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 麥艾力 2. 拉雷諾
	姓名 (英文)	1. Stephen Mark McAllister 2. Ronald K. Raby, Jr.
	國籍	1. 英國 2. 美國
	住、居所	1. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南 (New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, UK) 2. 美國賓州大學城南大學路1250號 (1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, USA)
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 英商史密斯克萊美占有限公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. SmithKline Beecham p. l. c.
	國籍	1. 英國
	住、居所 (事務所)	1. 英國米德塞白福德城新水平院 (New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, England)
	代表人 姓名 (中文)	1. 羅大為
	代表人 姓名 (英文)	1. David Roberts



申請日期：	案號：
類別：	

(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	姓名 (中文)	3. 布艾登 4. 克拉克
	姓名 (英文)	3. Adrian Brown 4. Allan J. Clarke
	國籍	3. 英國 4. 美國
	住、居所	3. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南 (New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, UK) 4. 美國賓州大學城南大學路1250號 (1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, USA)
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	
	姓名 (名稱) (英文)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓名 (中文)	
	代表人 姓名 (英文)	



申請日期：	案號：
類別：	

(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	姓名 (中文)	5. 馬威 6. 丹尼爾
	姓名 (英文)	5. Wayne Matthews 6. Daniel N. Margetson
	國籍	5. 英國 6. 英國
	住、居所	5. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南 (New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, UK) 6. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南 (New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, UK)
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	
	姓名 (名稱) (英文)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓名 (中文)	
	代表人 姓名 (英文)	



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

英國 GB

2001/01/30 0102342.3

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

發明之領域

本發明係關於使用藥學可接受之聚合攪合物，射出成型單一或多組份劑型的製備。

5 發明之背景

不同種類的醫藥劑型已知為口服劑型。醫藥膠囊為熟知的，通常意欲用於口服劑型。此類膠囊通常包含醫藥可接受的-例如：可口服攝取的-聚合物材質，如：凝膠，雖然其他用於膠囊壁的物质也為已知的，例如：澱粉及纖維素為基礎的聚合物。此類膠囊通常具有由薄膜在膠囊成形器上所製成的軟壁，其然後被容許乾燥。由射出成型所製成之硬壁膠囊也為已知的，見例如：美國專利 US 4,576,284、US 4,591,475、US 4,655,840、US 4,738,724、US 4,738,817 及 US 4,790,881(全都頒發給 Warner Lambert)。這些揭示由凝膠、澱粉及其他聚合物製成之膠囊的特定架構，以及以親水性聚合物-水混合物-射出成型來製造該物之方法。美國專利 4,576,284 特定地揭示提供有關閉膠囊之蓋子的此類膠囊，並且其在成型時就地在被填充的膠囊上形成。美國專利 4,738,724 揭示廣泛範圍的硬膠囊外形及部分。

多隔間膠囊，包括各隔間具有不同藥物釋放特色、或例如包含不同藥物物質或製劑一類的那些，在其他當中也為已知的，例如：US4,738,724(Warner-

五、發明說明 (2)

Lambert) 、 US 5,672,359[肯塔基大學 (University of Kentucky)] 、 US 5,443,461(Alza Corp.) WO 95/16438(Cortecs Ltd.) 、 WO 90/12567(Helminthology Inst.) 、 DE-A-3727894 及 BE 900950(Warner Lambert) 、 FR 2524311 及 NL 7610038(Tapanhony, NV) 、 FR 1,454,013 (Pluripharm) 、 US 3,228,789(Glassman)及 US 3,186,910 (Glassman) 。 US 4,738,817 揭示一個類似於 US 3,228,789 及 US 3,186,910 那些之架構的多隔間膠囊，是以水-可塑性凝膠製成的。 Witter 等人之 US 4,738,817('817)、 Wittwer 等人之 US 4,790,881 ('881)及 Wittwer F.的 EP 0 092 908，都揭示以凝膠及其他輔劑製備的射出成型膠囊。 Wittwer 等人的'817 及'881 也以其他親水性聚合物製備膠囊，例如：鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯 (HMPCP)、甲基纖維素、微結晶纖維素、聚乙二醇、鄰苯二甲酸醋酸纖維素酯 (CAP)及與聚乙烷基四氫吡咯酮。 US 4,790,881 及 EP 0 091 908 兩者提出具有適用之腸性質的其他聚合物，包括通常是丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯 [優德吉特 (Eudragit)]，雖然沒有被說明並且沒有提供特定的細節。

醫藥劑型也為已知的，其包含固體聚合物的基質，其中藥物物質被分散、嵌入或溶解為固體溶液。此類基質可以射出成型製程來形成。此技術在 Cuff G 及 Raouf F 1998 年六月的醫學技術 (Pharmaceutical

五、發明說明 (3)

Technology)第 96-106 頁中被討論。用於此類劑型的一些特定製劑在其他當中被揭示於 US 4,678,516、US 4,806,337、US 4,764,378、US 5,004,601、US 5,135,752、US 5,224,668、US 5,139,790、US 5,082,655、US 5,552,159、US 5,939,099、US 5,741,519、US 4,801,460、US 6,063,821、WO 99/27909、CA 2,227,272、CA 2,188,185、CA 2,211,671、CA 2,311,308、CA 2,298,659、CA 2,264,287、CA 2,253,695、CA 2,253,700 及 CA 2,257,547 中。

US 專利 5,705,189 指出甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物的一族，用來在藥物塗層及膠囊的生產上做為熱塑劑。沒有資訊呈現關於以射出成型製程所產生之變形或其他扭曲的膠囊形成品質。也沒有呈現在此所呈現之乳化物黏度/溫度特性的減切速率資料。

也理想的是製備一種醫藥劑型，其中藥學可接受之聚合攪合物以熱熔或射出成型被擠壓成適當的劑型，其可為多隔間的，如：膠囊。做為劑型的此醫藥聚合組成物可對包含活性試劑的各部分提供不同的物理-化學特性，使得方便的劑型為可選擇的，其可包括快速溶解、立刻、延遲、脈動或改質的釋出，其可以簡單地選擇對各部分的適當成型聚合物來產生。

五、發明說明(4)

發明之摘要

本發明提供醫藥組成物、射出成型的膠囊殼、連結物、間隔物、多組份射出成型的膠囊殼、連結物或間隔物、多組份醫藥劑型及在本申請書之申請專利範圍及敘述中所定義的其他觀點。

本發明的一個目的是提供一種另外且改進的醫藥劑型，其尤其在劑型上提供更大的彈性，適於病患的特定施用需求，並且容易製造。

本發明的另一個目的是提供一種產生多組份劑型的方法，該劑型包含一個射出成型的醫藥可接受聚合攙合物。這些多組份劑型是適於包含醫藥可接受的活性試劑、或因此用於釋出的試劑。

本發明也指出新穎之醫藥可接受聚合物及適當輔劑的製劑或組成物，該輔劑被用於膠囊或多組份劑型的射出成型。

本發明的另一個具體實施例指出一種包含膠囊隔間的固體劑型，該隔間以藥學可接受之聚合製劑/組成物製成的壁為界限，並且可選擇地包含一個藥物物質。

根據本發明，提供一個多組份的射出成型膠囊殼，具有至少一個帶有組成物的外殼、連結物或間隔物，較佳地包括優德吉特 4135F，且進一步較佳地具有其組份結合在一起。

更特別地，本發明的一個較佳具體實施例為一種多

修正
年 月 日
補充

五、發明說明(5)

組份醫藥劑型，包含許多次單位，各次單位為包含藥物物質的膠囊隔間，其在病患腸胃環境中為可溶的或可崩解的，用來釋出包含在膠囊隔間中的藥物物質、或包含聚合物及含藥物物質的固體基質，該聚合物在病患腸胃環境中為可溶的、可分散或可崩解的，用來釋出包含在基質中的藥物物質。至少在對病患施用之前，該次單位在經組合的劑型中結合在一起。

如果固體基質被用做次單位之一，其較佳地包含優德吉特 4135F，存在的份量是約 50 至 90 重量/重量%；及一個溶解改質輔劑，存在的份量是約 2.5 至 30 重量/重量%。該固體基質也較佳地包含一個潤滑劑，存在的份量高至約 30 重量/重量%；一個可塑劑的存在份量是高至約 10 重量/重量%；和一個加工劑，存在的份量高至 10 重量/重量%。

在另一個較佳具體實施例中，醫藥劑型包含許多次單位，各為含藥物物質的膠囊隔間。在此情況下，各隔間與至少一個相鄰的隔間被物理分隔，較佳地以藥學可接受之聚合物質製成的壁分隔。在一個較佳具體實施例中，該壁包含優德吉特 4135F，存在的份量是約 50 至 90 重量/重量%；及一個溶解改質輔劑，存在的份量是約 2.5 至 30 重量/重量%。在固體基質的情況下，該壁較佳地包含一個潤滑劑，存在的份量高至約 30 重量/重量%；一個可塑劑的存在份量是高至約 10 重量/重量%；和一個加工劑，存在的份量高至 10 重量/重量%。

五、發明說明 (6)

在其中至少一個次單位為含藥物物質之膠囊隔間的情況下，其壁厚度較佳的範圍是約 0.3-0.8 毫米。

本發明之多組份醫藥劑型提供高度的多功能性，其可由具有不同釋出特性之不同劑型的不同組合所組成。

5 例如：至少一個次單位可以是幾乎為即刻釋出的次單位、持久釋出的次單位或脈動釋出的次單位。

由本發明一個較佳具體實施例所提供的另一個優點是組份的互相交換性。因此，可提供一組多組份醫藥劑型，各包含許多次單位。各次單位可以是含藥物物質的膠囊隔間，其在病患腸胃環境中為可溶的或可崩解的，
10 用來釋出包含在膠囊隔間中的藥物物質、或包含聚合物及包含藥物物質的固體基質，該聚合物在病患腸胃環境中為可溶的、可分散或可崩解的，用來釋出包含在基質中的藥物物質。至少一組劑型包含至少一個此含藥物物
15 質的膠囊隔間，及至少另一組劑型包含至少一個此固體基質，並且含藥物物質之膠囊隔間的劑型是與另一個劑型的固體基質為可互相交換的。因此，在製造製程中，所選的組份可以不同組合結合在一起，以對病患施用提供經組合的劑型。

20 本發明的其他目的及優點將從下列的敘述明白。

五、發明說明(7)

圖示之簡要敘述

圖 1-顯示一種射出成型的組份，包含優德吉特 4135F 75%、伊斯玻羅它伯(Explotab)20%、硬脂基醇 5%。

5 圖 2-顯示一種射出成型的組份，包含優德吉特 4135F 73%、法瑪寇特(Pharmacoat) 603 10%、乳糖 5%、硬脂基醇 12%。

圖 3-說明優德吉特 4135F 75%、伊斯玻羅它伯 20%、硬脂基醇 5%之聚合組成物的溶解型態，該外殼被
10 結合到優德吉特 4135F 連結物，所用的溶解介質是 pH 7.5 的模仿胃液(Simulated Gastric Fluid)。

圖 4-說明優德吉特 4135F 73%、法瑪寇特 603 10%、乳糖 5%、硬脂基醇 12%之聚合組成物的溶解型態，該外殼被結合到優德吉特 4135F 12%硬脂基醇連結
15 物，所用的溶解介質是 pH 7.5 的模仿胃液(Simulated Gastric Fluid)。

圖 5 -說明優德吉特 E100 75%、玻黎阿克司 (PolyOx) N-80 WSR 20%、硬脂基醇 5%、被結合到優德
20 吉特 4135F 連結物之聚合組成物的溶解型態，所用的溶解介質是 pH 1.2 的模仿胃液。

圖 6 為本發明組合在以起之劑型的縱剖面圖。

圖 7 為本發明部分組合之另一個劑型的縱剖面圖。

圖 8A 為本發明之另一個劑型的縱剖面分解圖。

圖 8B 為用於圖 8A 之劑型中另一個次單元的縱剖面

五、發明說明(8)

圖。

圖 9 為本發明組在一起合之一個劑型的縱剖面圖。

圖 10 為本發明組合在一起之另一個劑型的縱剖面圖。

5 圖 11A 為本發明經部分組合狀況下，另一個劑型的縱剖面圖。

圖 11B 為採用圖 11A 之 B-B 平面的剖面圖。

圖 11C 為採用圖 11A 之一部份劑型的放大分解圖。

圖 12 為圖 11A 之劑型的組合順序。

10 圖 13 顯示使用本發明之製劑、用來射出成型的一個鑲嵌外殼設計圖。

圖 14 顯示一個優德吉特 4135F/庫賽爾(Klucel) LF 共攪合製劑，做為使用使用圖 13 之鑲嵌外殼設計圖所產生的射出成型組份。

15

發明之詳細敘述

本發明指出一種藥學可接受之聚合物及輔劑的新穎組成物，該聚合組成物可射出成型成一或多個組份，其可一起使用，如：為堆疊的或多組份的劑型。要了解：該
20 聚合攪合物可以射出成型成單一組份，其也可包含口服施用的活性試劑。

做為最終劑型之醫藥可接受聚合攪合物可以被設計來提供快速溶解、立刻、延遲、或改質溶解，如：持久及/或脈動釋出的特性。

25 本發明的一個目的是在醫藥可接受聚合攪合多組

五、發明說明(9)

份劑型中，提供包含醫藥可接受藥物的一種最終劑型。

本發明的之劑型的部分，例如：膠囊隔間壁、固體次單位、或關閉物或連結物，可包含醫藥可接受聚合攪合物(及若形成黏合劑結合的黏合物質)，其通常注重安全性，例如：用於口服攝取並且能夠形成上述之膠囊隔間壁、固體次單位、或關閉物或連結物所需要的形狀。將聚合物質形成所要形狀的較佳方法是射出成型，其可以為熱或冷滑槽(runner)射出成型製程。用於此製程的適當射出成型機械為已知的。

該醫藥劑型可包含許多膠囊隔間，各有界限並且與至少一個相鄰的隔間以藥學可接受之聚合物材質製成的壁分隔物理分隔，在經組合之劑型中相鄰的隔間被連結在一起的，並且至少在對病患施用之前，一或多個包含藥物物質的隔間是藉著連接維持在一起。適當地，在第一個具體實施例之經組合劑型中，有至少兩個-例如三個-此類的膠囊隔間。三或多個此類膠囊隔間可以直線地安置在經組合的劑型中，例如：在直線的相反兩端包含兩個終端隔間、及一或多個中間隔間的安排。適當地，可有兩個此類膠囊隔間。適當地，兩個此類膠囊隔間之一可以持久釋出組份的物質製成，即：使得該膠囊隔間壁在一段時間延遲之後溶解、破裂或否則撕裂，而釋出其內容物，例如：當該隔間到達腸內時。適當地，兩個此類膠囊隔間的另一個可以立刻釋出組份的物質製成，即：使得

五、發明說明 (10)

該膠囊隔間壁立刻、或有效地立刻溶解、破裂或否則撕裂，而釋出其內容物，例如：當該隔間在口中或胃中時。

一或多個-例如：所有的-膠囊隔間，例如基本上可為圓柱形的，該術語包括沿著縱軸具有圓形、橢圓形或扁圓形剖面的形狀，以及具有平行或錐形的形狀，例如：在其長度的至少一部份有圓錐形的側壁。此基本上為圓柱形的膠囊隔間在其縱向排置端之一或兩者提供有可連接的部分，使得經組合之劑型也可整體基本上為圓柱形。

本發明之多組份醫藥劑型的較佳形式包含兩個膠囊隔間。

本發明也提供各別的次單元，例如：各別的膠囊隔間或固體次單元，用於經組合之劑型中。

在經組合之劑型中，相鄰的膠囊隔間可以該劑型之兩個相鄰部分的區域結合方式連接在一起，例如：次單元是與例如：熱結合、超音波或感應結合、或黏合結合(例如：可固化之黏合劑，如：紫外線可固化黏合劑)接觸。熱結合可以例如將次單元做相鄰接觸、並且加上區域化的熱而達到，例如：直接以雷射光束或熱氣微細噴射而產生，例如：氮氣加在兩個相鄰次單元接觸的區域。在熱、感應及超音波結合上，一般是區域化地將發生接觸之劑型的相鄰部分物質熔合在一起，並且在固化物質的後續上，在相鄰部分之間形成鍵結。黏合結合可以對劑型的部分加上黏合劑(例如：可固化黏合劑，如：紫外線可固化黏合劑)來達成，當劑型被組合時，該劑型接觸並且然後



五、發明說明 (11)

導致或容許黏合劑固定。

本發明之多組份劑型是特別適於使用超音波結合的製造。超音波結合為已知的技術，牽涉到高頻率音波能量的使用，以軟化或熔化需要有物質連結處的熱塑性物質。超音波結合的一般敘述是例如被發現在出版品“熱塑物的超音波結合 (Ultrasonic Welding of Thermoplastics)”(TWI Ltd., Abington, Cambridgeshire GB(1997))。要連結的部分在壓力下被支撐在一起，並且然後加上頻率通常為 20-40 千赫茲的超音波振動。對連結位置之熱產生負責的真正機制不被完全了解。超音波結合機械包含五個主要的組件為：動力供應、控制系統、結合頭、支撐要結合部分的配件、及加上所需壓力的系統。動力供應轉化電力成為高頻率電動力，其驅動換能器，例如：壓電換能器，其轉化電能，例如：從主要供應來源成為機械的、即：超音波能量。在換能器及被結合之部分間座落一個推進器(booster)及號角(horn)系統，通常是金屬組件，其當做放大超音波(推進器號角)、傳播加強的壓力，並且傳遞聲音能量到要被結合之部分[聲納樁(sonotrode)或結合號角]。對成功的超音波結合而言，小心設計之被結合部分並且設立結合設備是重要的。

較佳地，額外或另外相鄰的次單位分別與可互相連結的第一及第二可連結部分一起提供，使得在一個次單位上的第一可連結部分可與在劑型之相鄰部分的第二可連結部分連結，例如：該相鄰部分是在一個適當型態中的

五、發明說明 (12)

相鄰次單位，例如：在上述的直線型態中。此互相連結性可歸因於以結合所達到之鍵結強度，或額外地或另外地可在之前幫助將劑型的相鄰部分支撐在一起、及對要形成之結合的容易性，並且對相鄰次單位維持在一起有所

- 5 貢獻，例如：在可互相連結部分經由維持磨擦、壓入 (snap)、旋入或其他種類的相合。可連結的部分可在較佳的型態中加速次單位組合在一起，例如：在一或多個次單位的可互相連結部分可以是只與在其他所選次單位上的相對應可互相連結部分連結但不與其他次單位上之非相對應可連結部分連結。另外地，在次單位上的可連結部分可以是一般的且可互相交換的，使得次單位可以在廣泛範圍的組合下連結在一起。此尤其意為不同膠囊隔間或固體次單位可具有相互間可連結的部分，使得不同膠囊隔間或固體次單位可以固體次單位、或固體次單位與
- 10 膠囊隔間的不同組合被連結在一起。

- 例如在一個具體實施例中，分別之第一及第二可連結部分分別為可互相連扣的部分。例如：第一或第二部分可以是插槽部分，並且相對應的第二或第一可連結部分可以是相對應的插塞部分，其有維持磨擦、壓入、旋入或其他種類的互相連扣相合而合於插槽中。例如：如果這些插塞及插槽部分為一般的，然後任何在固體次單位或膠囊隔間上的插塞部分可以與在另一個固體次單位或膠囊隔間上的任何插槽部分互相連結。
- 20

例如：如果在一個磨擦相合於插塞部分可以稍微比插

五、發明說明 (13)

槽大，使得需要加上抵抗天然回復力的力量，並且插塞及插槽部分的接觸磨擦導致插塞部分進入插槽，並且需要加上類似的力量來分離之。例如：在壓入相合中，插塞及插槽部分可分別提供一個凹面及相對應的凸面，如：突出物及溝槽，當抵抗部分的天然回復力被強制在一起時，該部分被扣在一起。例如：此突出物及溝槽可包含共同操作之在周圍或在部分周圍的小珠及溝槽，例如：座落約在可連結插塞及插槽部分的周圍。

上述的第一及第二可連結部分以不同的方式加速次單位組合在一起。

例如：在本發明之包含三或多個直線排置的劑型中，例如：四個次單位，中間的次單位可與一或多個可連結的部分一起提供，例如：在各端各一個，其可與在相鄰中間次單位的一或多個可連結部分連結。終端的次單位可與一或多個可連結部分一起提供，其可與在相鄰中間次單位上的一個可連結部分、及/或在另一端次單位上的一或多個可連結部分連結。藉著此兩端次單位，可將包含兩個次單位的劑型連結在一起，或兩端次單位可連結到一或多個中間次單位。藉著使用在次單位上的一般第一及第二可連結部分，不同端及中間次單位可被製造，使得其可以在經組合之劑型的不同組合中被連結在一起。

例如：為膠囊隔間之一或多個次單位可以基本上為桶狀的，即：具有以基底壁關閉的基底、及由基底壁延伸的側壁(在此稱為"向上"方向)，以及一個上開口。有此架

五、發明說明 (14)

構的膠囊隔間可以相合於相鄰第二膠囊隔間之開口的第一隔間基底連結在一起，使得相鄰膠囊隔間的開口關閉，並且使得第一隔間的基底壁物理上分隔隔間。在此一架構中，第一隔間的基底包含可連結的插塞部分，並且第二隔間的開口包含一個可連結的插槽部分。

例如：該劑型可包括一或多個連結物單位，置於成對相鄰的膠囊隔間之間，較佳地在劑型中有至少一個結合可在膠囊隔間及此連結物單位之間形成。例如：此連結物單位可以具有可連結的部分，其可連結到在相鄰膠囊隔間上的上述第一及/或第二可連結部分。適當地，為了加速在劑型中之膠囊隔間的直線組合物，連結物單位可在相反於直線面對的方向具有其可連結的部分。適當地，此連結物單位可包含用於膠囊隔間開口的關閉物，例如：以插塞的方式與膠囊隔間連結，或是用於其開口的蓋子，並且具有能夠連結相鄰次單位-例如：另一個膠囊隔間-的可連結部分。如果膠囊隔間是由持續釋出組份製成，然後較佳地此連結物/關閉物也以持續釋出組份製成，使得整個隔間及關閉物的膠囊隔間外殼是持續釋出的外殼。

20 在一個特定形式中，該連結物可具有一或兩個可連結部分，其連結膠囊隔間的開口。例如：此連結物可具有兩個可連結部分，其在相反面對插塞部分，並且其可以插塞及插槽部分的方式與兩個面向相反的膠囊隔間連結，因此形成膠囊-連結物-膠囊組合物。適當地，在此

五、發明說明 (15)

劑型中，例如：超音波組合的組合，可在膠囊隔間及於其間之連結物兩者間形成。

例如：連結物可包含用於膠囊隔間之開口的關閉物，並且此連結物可具有一或多個第一及/或第二可連結部分，使得在關閉物上的第一或第二部分可以適當型態分別與相鄰膠囊上的第二或第一可連結部分連結。

例如：在一個形式中，此連結物/關閉物可提供兩個面向相反之插塞可連結部分，其可與面向相反之膠囊隔間的開口連結。因此在膠囊隔間-連結物-膠囊隔間直線排置中，此關閉物可在其開口面向相反之兩個膠囊隔間之間作為連結物。例如：此排置可為終端隔間-連結物-終端隔間的排置。

此連結物可用於本發明之劑型當中的其他方式會是明顯的。例如：中間膠囊隔間可以是有兩個面向相反開端之一般圓柱形的形式，並且兩個連結物可分別經由其各個可連結部分與圓柱形的開端連結，留下另一個可連結部分用來分別連結到另外的次單位。

較佳地，連結物之至少一個、或兩個可連結部分是插塞部分，其以插塞-及-插槽的方式合於膠囊隔間的開端。因此，此插塞部分是一般的圓柱形，緊密地相對應於相鄰於開端之膠囊隔間開端的內部形狀。

較佳地，該連結物是有面向相反之可連結部分的固體壁部分形式，插塞部分之面向相反端表面一般性地延伸該連結物的橫向到縱向。較佳地，各插塞部分是適當

五、發明說明 (16)

磨擦符合於膠囊隔間的開端。較佳地，各插塞部分提供了相鄰的表面，當插塞部分延伸適當程度到膠囊開口時，以相鄰於膠囊隔間開端的邊界，而定義並限制各插塞部分可延伸到膠囊隔間開端的程度。

- 5 在一個較佳架構中，該連結物包含一個大致為圓柱形的固體實體，其面向相反端是插塞部分，有兩個面向相反的相鄰表面，各為在圓柱形實體周圍形成之突出物表面，並且通常是在與長度方向垂直的平面為平坦的。此突出物可一般為環形的，有與膠囊之縱向方向垂直的
- 10 平面。有此連結物，經組合的劑型可包含兩個膠囊隔間，各為具有一個開口端及一個關閉端(例如：上述盆狀或桶狀的形狀)之圓柱形的形狀，其開口端是面向相反的關係，在其之間的連結物各有連結物之面向相反的插塞部分，以插塞-及-插槽的方式合於膠囊隔間的開端，在
- 15 開口端附近-例如：開口端的邊緣，插塞部分及/或連結物與隔間壁的相鄰表面之間形成超音波組合。

- 多隔間之膠囊組合物的較佳架構包含由持續釋出組份所製成的膠囊隔間，由立即釋出組份所製成的膠囊隔間及在兩者之間、由持續釋出組份所製成的連結物。在此
- 20 此架構中，立即釋出組份會破裂並釋出其內容物，留下隔間及關閉物的外殼做為持續釋出的外殼，而在例如腸中釋出其內容物。

在射出成型的製程中，流體聚合物在壓力下被射出到鑄模嵌段中的精確製成印模孔。射出成型製程能夠使

五、發明說明 (17)

次單位以精確需要被製成，而達到以緊密摩擦相合或壓入相合之互相連扣的連接，並且在相鄰部分之間維持適當接觸，以加速組合。射出成型的適當技術為已知，例如：來自製造小塑膠組件的技藝，例如：樂高(LEGO)®玩具的小部分。方法是如上述 Cuff G 及 Raouf F 所述的那些，可經由射出成型用來製造此類固體次單位及膠囊隔間。

接著，本發明也提供用於成型的方法，例如：射出成型或動力擠壓製程，其中次單位是包括劑型之固體次單位及膠囊隔間，在藥學可接受之聚合攪合物的各鑄模孔製成。

上述參考之多組份劑型的細節現在參考圖 6-11 被敘述。

參考圖 6，顯示劑型 11 包含三個次單位 12、13、14，線性排列在經組合的劑型中，在排置中包含兩個終端隔間 12 及 14，是在直線的相反端，以及一個中間固體次單位 13。隔間 12 及 14 和中間固體次單位 13 大致為圓柱形的。隔間 12 及 14 大致為盆形，即：各具有由底壁 12A、14A 所關閉的基底，並且各具有側壁 12B、14B，從底壁 12A、14A 向上延伸，以及一個向上開口。隔間 12 及 14 各由聚乙稀醇聚合物以射出成型製成。

固體次單位 13 也大致為圓柱形的，並且具有形成插塞形狀的其基底端 13A，能夠嚙合並且因此關閉隔間 12 或 14 的開口。如圖 6 所示，固體次單位 13 的基底端

五、發明說明 (18)

13A 相合並嚙合隔間 14 的開口。固體次單位 13 的上端具有其上端 13B，形成一個插槽連接器，能夠嚙合膠囊隔間 12 或 14 之基底 12A 或 14A 的形狀。如 6 圖所示，在固體次單位 13 之上端 13B 的插槽是與隔間 12 的基底 5 嚙合。

隔間 12、14 及固體次單位 13 以將隔間 12 之基底 12A 相合於相鄰固體次單位 13 的上插槽 13B 中，並將固體次單位 13 之基底 13A 相合於相鄰隔間 14 的開口而連接在一起，使之關閉其開口。在次單位 12、13、14 的 10 此組合物中，上面次單位 12、13 的基底部分包含插塞部分，並且較低次單位 13、14 分別的開口或上插槽包含一個插槽。

隔間 14 是終端隔間，並且具有其以固體次單位 13 之基底端 13A 關閉的開口。另一個上端隔間 12 是以具 15 有一個插塞部分 16 的關閉物 15 關閉，其大小是合於隔間 12 的開口。

插塞部分 16 及基底部分 12A 及 13A，分別合於隔間 12 的開口、固體次單位 13 之插槽及隔間 14 的開口。在插塞部分 16、基底部分 12A 及 13A、和隔間 12、14 及 20 固體次單位 13 的分別開口及上插槽之間形成熱結合，在該區域為這些部分接觸處。基底部分 12A 及 13A 和插塞部分 16、及隔間 12、13 和 14 分別之相對應開口及上插槽，各可額外地或另外地提供特色(未顯示)，如：凸面周圍珠及相對應之該珠可相合的周圍凹槽，使得基底部分

五、發明說明 (19)

12A 及 13A、隔間 12 及 14 的開口、上插槽 13B 及插塞部分 16 和隔間 12 的開口可以壓入相合互相連扣嚙合而連接，克服基底之聚合物材質部分及開口的天然回復力。

- 5 熱結合可在插塞部分 16、基底部分 12A 及 13A 和隔間 12、14 及固體次單位 13 的開口及上插槽之間形成，是藉著雷射光束導向這些部分接觸的區域。

隔間 12、13 及 14 之基底部分 12A、13A、14A、隔間 12 及 14 的開口、上插槽 13B 及插塞部分 16，較佳地
10 都為一般的尺寸，使得隔間 12 及 14 及固體次單位可以其他線性組合相合在一起，並且使得插塞 15 可被用於關閉其他隔間 14 的開口。

類似地，兩或多於三個次單位的 12、13 或 14，可以類似於圖 6 中所顯示的方式連結在一起。

- 15 圖 7 顯示另一種劑型組合物 21。此組合 21 也包含三個以線性組合的次單位 22、23、24，由終端隔間 22、中間隔間 23 及固體終端次單位 24 所組成。中間隔間 23 是由部分隔間外殼 23A 及 23B 所組成，部分外殼 23A、23B 分別包含關閉端 23C 及 23D、和側壁 23E 及 23F，
20 有各為相反之關閉端 23C 及 23B 的開口。兩個部分外殼 23A 及 23B 的開口各分別提供可連接的插塞及插槽部分 25 及 26。其各別插塞及插槽部分 25 及 26、這些部分外殼 23A、23B 的嚙合被連接在一起，形成膠囊隔間 23。關閉端 23C、23D 提供有外部可連接的部分 27、28。

五、發明說明 (20)

隔間 22 是盆形隔間的形式，並且具有開口 29，其包含一個插槽部分，其相對應於在中間隔間 23 上之可連接部分 27 的形狀，將組合物 21 連結在一起。

5 終端固體次單位 24 大致以圓柱形的本體形成，具有插槽形式的可連接部分 210，與在中間膠囊隔間 23 上的可連接部分 27 或 28 啮合。如圖 7 所顯示的，在固體次單位 24 上的可連接部分 210 被連接到膠囊隔間 23 上的部分 28。

10 如圖 6 之劑型，在部分 25、26、27、29、28 及 210 之間形式熱結合，這些部分在該處接觸。這些部分 25、26、27、29、28 及 210 各可額外或另外地提供特色(未顯示)，如：分別為凸面周圍珠及相對應之該珠可相合的周圍凹槽，使得這些互相連扣的部分可以壓入相合啮合連結在一起。

15 圖 8A 顯示另一種劑型組合物 31。此組合物 31 包含四個以線性組合的次單位 32、33、34、35，由終端固體隔間 32、中間固體終端次單位 33、盆形中間膠囊隔間 34 及終端固體次單位 35 所組成。中間膠囊隔間次單位 34 具有開口 36，並且此開口 36 之即刻相鄰邊緣 37 形成
20 一個插塞可連接部分。終端固體次單位 35 大致為半球形，並且形成一個關閉蓋，用於盆形中間膠囊隔間 34，在其較低端形成做為插槽可連接部分 38，其以封閉啮合相合於部分 37。隔間 34 的封閉較低端外部地提供一個插槽可連接部分 39。

五、發明說明 (21)

終端固體隔間 32 具有一個平坦底部及截斷的球形外形，有一個插塞可連接部分 312，其相對應於在中間隔間 33 上之可連接部分 311 的形狀。這些部分 37、38、39、310、311、312 各可額外或另外地提供特色(未顯示)，如：分別為凸面周圍珠及相合於該珠可相合啮合的周圍凹槽，使得這些互相連扣的部分可以壓入相合啮合連結在一起。

在圖 8B 中，中間固體次單位 33 的另一種架構以參考號碼 313 稱呼，部分一般有次單位 33 的相對應編號。該次單位 313 具有圓柱形的內孔 314，使得次單位 313 通常是中空圓柱形。內孔 314 可另外為縱向錐形的，例如：通常為圓柱形。

藉著不同可連結部分 37、38、39、310、311 及 312 的連接，組合物 31 可沿著所顯示的軸連接在一起。

圖 9 顯示劑型 41，包含三個膠囊隔間 42、43、44，線性地排置在經組合的劑型中，在排置中包含兩個終端隔間 42、44，在直線的相反端，及一個中間隔間 43。所有的隔間 42、43、44 大致為圓柱形，並且在縱軸上具有橢圓形剖面。隔間 42、43、44 大致為盆形的，即：各具有一個以基底壁 42A、43A、44A 關閉的基底，側壁 42B、43B、44B 從基底壁 42A、43A、44A 向上延伸，及一個向上開口。隔間 42、43、44 各由如：聚乙烯基醇聚合物的聚合物以射出成型製成。

該隔間以第一隔間 42、43 的基底壁 42A、43A 分別

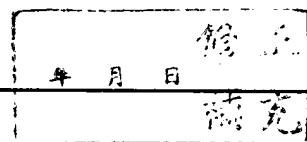
五、發明說明 (22)

合於相鄰第二隔間 43、44 之開口而連接在一起，使之關閉該開口，並且使得第一隔間 42、43 的基底壁 42A、43A 物理上分隔第一及第二隔間 42、43 及 44。在隔間 42、42、44 的此組合物中，較上隔間 42、43 的基底部
5 分包含一個插塞部分，並且較低隔間開口 43、44 分別包含一個插槽。

隔間 44 為終端隔間並且具有以隔間 43 之基底壁 43A 關閉的其開口。另一端隔間 42 是以具有插塞部分 46 之關閉物 45 關閉，其尺寸是合於隔間 42 的開口。

10 基底部分 42A 及 43A、和插塞部分 46 合於隔間 43、44 及 42 的各別開口。結合在基底部分 42A 及 43A、插塞部分 46、和隔間 43、44、42 的各別開口之間形成。例如：藉著局部加熱或超音波號角(未顯示)加到這些部分接觸的區域。基底部分 42A 及 43A 及插塞部分
15 46、和隔間 43、44、42 的相對應開口各可額外或另外地提供特色(未顯示)，如：凸面周圍珠及相對應之該珠可相合的周圍凹槽，使得基底部分 42A、43A 和隔間 43 與 44 的開口、和插塞部分 46 與隔間 42 的開口可以壓入相合互相連扣而連結在一起，克服基底部分及開口之聚合物材質的天然回復力。
20

隔間的基底部分 42A、43A、44A 及隔間 42、43、44 的開口和插塞部分 46，都為一般尺寸，使得隔間 42、43 和 44 可安裝在另一個直線組合中相合，並使得插塞 45 被用來關閉任何其他隔間 42、43 或 44 的開口。



五、發明說明 (23)

類似地，兩或多於三個隔間 42、43 或 44，可以類似於圖 7 中所顯示的方式連結在一起。

圖 10 顯示另一種劑型組合物 51。此組合物 51 也包含三個以線性組合的隔間 52、53、54，由兩個終端隔間 52、54 及中間隔間 53 所組成。中間隔間 53 是由兩個外殼部分 53A 及 53B 所組成，部分外殼 53A 包含一個關閉端 53C 及側壁 53E，並且部分外殼 53B 包含一個關閉端 53D 及側壁 53F。各外殼部分具有一個開口，相反於其關閉端。兩個外殼部分 53A 及 53B 的開口分別提供了插塞可連結部分 55 及插槽可連結部分 56。這些外殼部分的分別插塞及插槽部分 55 及 56 連接在一起，形成膠囊隔間 53。兩個關閉端 53C、53D 外部地提供了可連結插塞部分 57、58。

隔間 52、54 各為盆形隔間的形式，並且具有開口，例如：隔間 52 的開口 59，其包含插槽部分，是相對應於在中間隔間 53 上之可連結插塞部分 57、58 的形狀，而將組合物 51 連接在一起。

如圖 9 的劑型，組合在部分 55、56、57、58 及隔間 52、54 的各別開口之間形成，是藉著局部加熱或超音波號角(未顯示)加到這些部分接觸的區域。這些部分 55、56、57、58 和隔間 52、54、42 的各別開口可額外或另外地提供特色(未顯示)，如：分別為凸面周圍珠及該珠可相合的周圍凹槽，使得這些互相連扣的部分可以壓入相合嚙合而連結在一起。

五、發明說明 (24)

在圖 9 及 10 中的各隔間 42、43、44、52、54 可以相同或不同的聚合物製成，並且可具有相同或不同的藥物釋出特性。圖 6 及 7 之中間隔間各自更適於改質釋出隔間，如：終端隔間的溶解或崩解可不干擾中間隔間而發生，並且是在中間隔間的溶解或崩解之前。

在圖 9 及 10 中的隔間 42、43、44、53、54 及 55 可包含相同或不同的藥物物質及/或調配物。該藥物物質或調配物可以是例如：粉末、顆粒形式、或其他固體的形式。另外，該隔間可包含液體、凝膠或類似或調配物(未顯示)。

圖 11A、11B 及 11C 顯示另一種劑型組合物 61。如圖 11A 中的縱向及圖 11B 中的橫向中所顯示的，此劑型是由終端膠囊隔間 62、連結物 63 及另一個終端膠囊隔間 64 以線性排置所組成的。各終端隔間 62、64 各具有一個開端及一個關閉端，並且通常是圓柱的形狀，在圖 11A 中顯示的隔間，具有稍微圓錐形的錐狀物，剖面在開端為最大。關閉端是具有圓周之終端壁的形式，產生隔間形成開端”筒”或”盆”狀。各隔間之圓端的中央部分(在隔間 62 的情況下被稱為 65)是至少 5%的終端表面積為平坦的，以加速超音波能量在結合期間的應用。各膠囊隔間 62、64 的壁在隔間的側壁中是約 0.4 ± 0.05 毫米厚。

連結物 63 是以固體壁的形式提供，有面向相反的表面 66、67，通常橫向地延伸到連結物的縱向方向。這些

五、發明說明 (25)

面向相反的表面是在連結物各縱向端上形成面向相反插塞可連結部分 68、69 的終端表面。連結物 63 通常是在其長度方向上平坦的一般圓柱形本體，直徑:長度比率約為 3:1。在一個特定具體實施例中，連結物 63 的直徑是

5 約 7.5 毫米，並且其長度是約 3.0 毫米。終端表面 66、67 在至少 50%之其長度上大致為平面的，以加速超音波能量加到結合操作。表面 67 是在中央凹面 610 環繞的平面環狀表面。表面 66 是類似的，除了在中央凹面之外，有射出成型滑槽之殘餘物 611 之外。平面表面 66、67 連

10 續地延伸成至少 2 毫米的尺寸，即:具有表面積至少 4 平方毫米。各插塞部分 68、69 以磨擦合於膠囊隔間 62、64 的開端而緊密地相合。各插塞部分 68、69 提供鄰近表面 612，是由環繞在圓柱形本體 63 周圍所形成的突出物組成。鄰近表面 612 是環狀的，有與膠囊之縱向垂直

15 的平面。鄰近表面 612 定義並限制各插塞部分 68、69 可藉著鄰接膠囊隔間 62、64 之開端邊緣，而延伸到膠囊隔間 62、64 的開端。在所示之特定具體實施例中，鄰近表面 612 跨長度方向測量是約 0.3 毫米寬。

超音波結合是在各插塞部分 68、69 及/或連結物 63

20 之鄰近表面 612、和在開端附近-即:開端邊緣-的隔間壁 62、64 間形成。較低隔間 64 顯示以此方式形成，較上隔間 62 顯示被拆開。

為了在膠囊隔間 62、64 及連結物 63 之相鄰接觸部分間形成超音波結合，這些部分被剖析並且按尺寸切

五、發明說明 (26)

割，以加速超音波剪切接合，如圖 11C 中放大所示。可
連接插塞 68 及插槽 613 包含互相連扣榫部分 614、
615，其中榫 614 的長度(D1 約為 0.2-0.3 毫米)是少於另
一個榫 615 的長度(D2 約為 0.5-0.6 毫米)，並且在超音波
5 結合操作下，在區域 616 之膠囊隔間 62 的材質可瓦解，
直到榫部分縱向嚙合，在膠囊隔間 62 及連結物 63 之間
形成超音波結合。在連結物 63 及膠囊隔間 64 之間的結
合以類似的方式形成。

插塞部分的長度 D2 是約 0.55 毫米，是約 20% 終端
10 表面 66 及 67 間之連結物 63 的總長度。

圖 12 顯示用於圖 11A 之劑型的一般組合步驟。該步
驟包含下列步驟：

(1) 第一膠囊隔間 64 被安置並支撐在適當的支撐裝置
中，其開口朝上，並且該膠囊隔間 64 以適當份量的藥物
15 物質填充。

(2) 連結物 63 之第一插塞部分 69(見圖 11A)被插入第
一膠囊隔間 64 的開端。以此方式，連結物 63 形成用於
膠囊隔間 64 開口用的關閉物。

(3) 朝下的超音波號角(未顯示)被使用到連結物的表
20 面 66 上，即：與第一插塞部分 69 相反之連結物終端上的
表面，並且在連結物 63 及第一膠囊隔間 64 之間有超音
波結合形成。

(4) 第一膠囊隔間 64 及連結物 63 之形成的組合物被
反轉，使得插塞部分 68(見圖 11A)朝下。

五、發明說明 (27)

(5)第二膠囊隔間 62 以類似於步驟 1 的方式，被安置並支撐在適當的支撐裝置(未顯示)中，其開口朝上，並且第二膠囊隔間 62 以適當份量的藥物物質填充。

(6)連結物 63 之插塞部分 68 被插入第二膠囊隔間 62 5 的開端。

(7)超音波號角(未顯示)從下方被加到第二隔間 62 的表面上。在連結物 63 及第二膠囊隔間 62 之間形成超音波結合。

在如步驟(8)所示的另一個結合模式中，超音波號角 10 (未顯示)如箭號所示地，被橫向地加到膠囊隔間 64 及連結物 63 之間的接觸區域邊。

在另一個模式(未顯示)中，熱、雷射或黏合結合可在膠囊隔間 62 及 64、和連結物 63 之間形成。

圖 1 及 6 中的各膠囊隔間及次單位可以相同或不同 15 聚合物製成，並且可具有相同或不同的藥物釋出特性。中間膠囊隔間更適於改質釋出隔間，如：可發生終端隔間的溶解或破裂，而不在中間隔間破裂或溶解之前干擾這些中間隔間。

固體次單位更適於作為持續釋出次單位，因為基質 20 聚合物的溶解可能比膠囊隔間之薄壁的破裂更慢發生。單位 313 的中空孔(圖 8B)產生固體單位 313，溶解速率趨向一次(first-order)溶解動力學。

各次單位 12、13、14、22、23、24、32、33、34、 35 可包含相同或不同的藥物及/或調配物。例如：此可為

五、發明說明 (28)

粉末、顆粒形式、或其他固體形式。另外，膠囊隔間 12、14、22、34 可包含液體、凝膠等調配物(未顯示)。終端次單位可包含藥物物質，或另外可簡單地包含缺乏藥物物質的固體聚合物蓋。

- 5 為了在此之目的，適於射出成型成單一或多組份劑型並用於藥學用途的聚合物代表性實例包括、但不限於：聚(環氧乙烷)(PEO)；聚乙二醇(PEG)；PEG 與 PEO 的混合物；聚乙烯基醇(PVA)；聚醋酸乙烯酯；聚乙烯基四氫吡咯酮(povidone)；纖維素衍生物，如：羧甲基纖維素、甲基纖維素、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、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯、鄰苯二甲酸醋酸纖維素酯、非結晶性纖維素；澱粉及其衍生物，如：羥乙基澱粉、澱粉二醇鈉；天然聚合物(如：多醣類，像
- 10 是支鏈澱粉、角叉菜膠、黃原酸膠、甲殼素(chitosan)或石花菜膠)；聚丙烯酸酯類及聚(甲基)丙烯酸酯類、及其衍生物，如：優德吉特(Eudragit)族的聚合物，可得自 Rohm Pharma；聚(α -羥基酸類)及其共聚物，如：聚(己內酮)、聚(縮水乳酸-共-乙交酯)；聚(α -胺基酸類)及其共聚
- 15 物；聚二醇化甘油類(如：甘露希爾(Gelucire®)44/14、甘露希爾®50/02、甘露希爾®50/13 及甘露希爾®53/10)；羧乙基聚合物(如：卡玻波(Carbopols®))；及聚氧基乙
- 20 烯-聚氧基丙烯共聚物(如：波羅斯摩(Poloxamer) 188™)；及其組合或混合物。

五、發明說明 (29)

在此也可能適用的聚合物是聚(鄰酯類)、玻理發斯凡辛(polyphosphazenes)、聚(磷酯類)、及聚酞類，並且其組合或混合物也可在此適用。

另外，玻尿酸、海藻酸酯、角叉菜膠、膠原蛋白、
5 明膠、及白蛋白也可適用於在此的射出成型，單獨或與另一個聚合攪合物組合。要了解：若不是先前由世界之法規機關所核准的，聚合物的最終選擇是一般被認可為安全(GRAS)核准的種類。最後，若該聚合物不溶解而釋出組份或次單位的內容物，該組份可包含孔洞形成劑，以
10 容許腸胃道的內容物進入次單位中，並且溶解其中的活性試劑。在此容量中，次單位或劑型會更做為傳遞裝置，並不做為膠囊或控制釋放改質劑。要了解：聚合物的選擇是取決於所要的結果及其所尋求核准之下的法規機關。

15 更適當地，甲基丙烯酸共聚物(如：優德吉特 E®、優德吉特 E 100®、優德吉特® L、及/或優德吉特® S)；聚(甲基)丙烯酸共聚物，如：優德吉特® 4135F；及甲基丙烯酸胺共聚物(如：優德吉特® RL、及/或優德吉特® RS)，是適於射出成型。聚(甲基)丙烯酸共聚物一族，如：優德
20 吉特®4135F 為本發明的較佳觀點。

以丙烯酸及/或甲基丙烯酸為基礎的聚合物，其溶於腸液中，並且其可形成膠囊，例如：美國專利 US 5,705,189 (Roehm GmbH)中揭示的，其內容在此整體併於本文為參考。這些聚(甲基)丙烯酸共聚物為可擠壓的

五、發明說明 (30)

及可射出成型成為膠囊的一半。其中丙烯酸及/或甲基丙烯酸的比率一般是 20 重量/重量%或更多的共聚物(實例 1-8)。在這些實例中，單硬脂酸甘油酯被添加聚合物的 3-5 重量%基礎，做為鑄模釋出劑。

5 揭示於美國專利 US 5,705,189 中的特別聚合物:乳化物 E2(第 6 列、第 10 行)，為甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯、及丙烯酸甲酯的共聚物(適當的比率為 10:25:65)，已經被發現為用於本發明的較佳聚合物。此比率的組份也
10 已知為優德吉特® 4135F，並為從優德吉特 FS 30D 獲得的固體產物，並且要注意為可得自德國 Rohm Pharma。然而，已經發現:未攪合的聚合物單獨不適於射出成型，但必須根據在此的教導攪合，以產生適於射出成型、不變形、不扭曲的膠囊/次單位組份，用於單一膠囊或多隔間劑型的組合物。

15 因此，本發明的一個觀點為輔劑的新穎攪合，而認定此聚合物適於射出成型成膠囊及多隔間單位。較佳的聚合物是較佳地在消化道中不同點溶解或分解的物質，如上所註，此類聚合物包含以丙烯酸及/或甲基丙烯酸為基礎的已知聚合物，其溶解於腸液中，例如:優德吉特™
20 系列的商業可得聚合物。這些實例包括優德吉特 E™，如:優德吉特 100 E™，其較佳地溶解於胃中更酸的 pH 裡；或腸內聚合物，如:優德吉特 L™及/或優德吉特 S™，其較佳地溶解在腸中更鹼的 pH 裡。

其他較佳的聚合物也包括不溶解、但在控制速率下

五、發明說明 (31)

水解的聚合物，例如：在消化道中預先測量速率的，如：優德吉特 RL™，例如：優德吉特 RL 100™；及/或優德吉特 RS™，例如：優德吉特 R 100™；及/或如：優德吉特™聚合物的攙合物。一個較佳攙合物為優德吉特 RL 及 5 RS 與必需之葛理登特(glidant)及輔劑的組合。

聚合物優德吉特 4135F™只溶解在 pH 7 以上，例如：在直腸中，並且適於做為持續釋出組份的調配物。對照下，如所註的，聚合物優德吉特 E 100™溶解在酸中，使得其適用為立即釋出組份。

10 這些藥學可接受之聚合物的大部分被詳細地敘述在藥學輔劑手冊(Handbook of Pharmaceutical Excipients)中，由美國藥學協會與英國藥學學會聯合出版。

較佳地，聚合載體被分成三類：(1)水溶性聚合物，用於活性試劑的快速溶解及立即釋出，(2)非水溶性聚合 15 物，用於活性試劑的控制釋出，及(3)pH 敏感聚合物，用於活性試劑的脈動或目標釋出。要了解：在此可使用載體兩者的組合。也要了解：聚(甲基)丙烯酸酯類的幾種是依賴 pH 的溶解度，並且可落於兩個類別中。

本發明的一個觀點是組份的新穎攙合，其具有將依 20 賴 pH 之聚(甲基)丙烯酸共聚物認為是無關此特性的能力。其不再受溶液的 pH 影響，即：腸道，但是代替地是依賴於時間/控制釋出，其測量是基於可吞食固體及界面活性劑的添加，其在此另詳細地敘述。

水溶性聚合物通常包括、但不限於：聚(環氧乙烷)；

五、發明說明 (32)

聚乙烯基醇(PVA)；聚乙烯基四氫吡咯酮；玻尿酸；海藻酸酯；角叉菜膠；纖維素衍生物，如：羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯、鄰苯二甲酸醋酸纖維素酯；澱粉及其衍生物，如：羥乙基澱粉、澱粉二醇鈉、葡聚糖；甲殼素(chitosan)及其衍生物、白蛋白、玉米蛋白質、明膠及膠原蛋白。

非水溶性聚合物通常包括、但不限於：聚醋酸乙烯酯；甲基纖維素、乙基纖維素、非結晶性纖維素；聚丙烯酸酯類及其衍生物，如：優德吉特(Eudragit)族的聚合物，可得自 Rohm Pharma(德國)；聚(α -羥基酸類)及其共聚物，如：聚(ϵ -己內酮)、聚(縮水乳酸-共-乙交酯)；聚(α -胺基酸類)及其共聚物；聚(鄰酯類)、玻理發斯凡辛(polyphosphazenes)、聚(磷酸類)、及聚酸酐類。

這些藥學可接受之聚合物及其衍生物是商業上可得的，並/或以此藝中已知的技術製備。衍生物意為不同分子量的聚合物、聚合物之官能基的改質、或這些試劑的共聚物、或其混合物。

再者，兩或多個聚合物被組合使用，以形成具有的要特性的攪合物，如：增進的流動、在鑄模中的彈性或所要的藥物釋出型態。

要了解：首先熔化在熔化擠壓製程中的聚合組成物，也可包含額外的添加物或輔劑，以協助融熔物流動、強度、脆度及其他鑄模特性，這些額外的輔劑包括、但不

五、發明說明 (33)

限於：可塑劑、吸收增進劑、額外的界面活性劑、香味劑、染料等。

當在此之組成物可以不同壁厚鑄模時，較佳的是膠囊或組份具有壁厚約 0.3 至約 0.8 毫米。然而，溶解表現
5 會更適當地修改壁厚，取決於所要的釋出型態。會需要地增加壁厚、以減少組份的扭曲，除了之外，或會需要額外輔劑的改質。

聚合物材質可包括其他物質，以改變其性質並且其可適於不同的用途，包括、但不限於：界面活性劑、吸收
10 增進劑、潤滑劑、可塑劑、溶解改質劑、加工輔劑、色劑、香味劑及甜味劑。

將界面活性劑添加到調配物可為必需的或理想地降低調配物/攪合物的黏度及界面張力，然而，較高的份量，其會反效果地影響到所得劑型的品質。界面活性劑
15 的選擇可以 HLB 值指導，但不必需是有用的標準。當 HLB 界面活性劑被在此使用時，如：吞恩 (Tween®)80(HLB=80)、普羅尼克(Pluronic) F68(HLB=28) 及 SDS(HLB>40)；也可使用較低 HLB 值的界面活性劑，如：普羅尼克 F92。

20 界面活性劑也可被稱為寡聚表面改質劑，並且包括、但不限於：普羅尼克®(環氧乙烷與環氧丙烷的嵌段共聚物)、卵磷脂、艾羅索(Aerosol) OT®(硫基丁二酸二辛基鈉)、月桂基硫酸鈉、玻黎阿西爾(Polyoxyl) 40™經氫化之蓖麻油、聚氧基乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類，即：聚

五、發明說明 (34)

山梨糖酯，如：吞恩®(Tween)，如：吞恩 20、60&80；山梨糖醇酐脂肪酸酯類，即：單十二烷酸、單油酸、單棕櫚酸、單硬脂酸山梨糖酯等，如：司班(Span®)、或阿拉希爾(Arlacel®)、伊索玻(Emsorb®)、侃普(Campul®)或收巴斯特(Sorbester®)、淬騰(Triton) X-200、聚乙二醇、單硬脂酸甘油酯、維他命 E-TPGS®(丁二酸 d-α-生育酚基聚乙二醇 1000 酯)；蔗糖脂肪酸酯類，如：硬脂酸蔗糖酯、油酸蔗糖酯、棕櫚酸蔗糖酯、十二烷基蔗糖酯、及丁酸醋酸蔗糖酯等；及其組合和混合物。較佳的界面活性劑

5 10 15 20

適當地，調配物會包含從約 0 至約 10 重量/重量%的界面活性劑。較佳的是界面活性劑是月桂基硫酸鈉，也被稱為十二烷基硫酸鈉(SDS)。較佳地，若 SDS 被用於調配物中，其存在的份量是少於 2 重量%，更佳為<1 重量/重量%。

與 4135F%組合之界面活性劑的較佳使用，達到膠囊內容物的早期釋出或脈動，如：在 2-4 小時內，更佳為 2.5-3 小時的視窗期。SDS 的使用出現產生具有這些理想釋出特性的膠囊外殼。其他界面活性劑的使用，如：普羅尼克(Pluronic)族，會影響釋出時間，產生後來的分離，如：用於遲緩釋出/脈動。

若適當地選擇，聚合載體或第二寡聚表面改質劑自身可作為吸收增進劑。在此所用之適當吸引增進劑包

五、發明說明 (35)

括、但不限於：甲殼素；卵磷脂；植物凝血素；蔗糖脂肪
酸酯類，如：衍生自硬脂酸、油酸、棕櫚酸、十二烷基酸
的那些；及維他命 E-TPGS®及其組合或混合物。

可塑劑被用來協助組成物的熔化特性。可使用於本
5 發明之示範可塑劑為檸檬酸三乙酯(TEC)、甘油三醋酸
酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯基三乙酯(A TEC)、檸檬
酸乙醯基三丁酯(ATBC)、鄰苯二甲酸二丁酯、癸二酸二
丁酯(DBS)、鄰苯二甲酸二乙酯、三醋酸乙基四氫吡
咯酮二醇酯、聚乙二醇、單十二烷酸聚氧基乙烯山梨糖
10 醇酐酯、丙二醇、或蓖麻油、和其組合或混合物。聚合
物質會測量何種可塑劑是適用的。例如：甘油三醋酸酯約
5 %的份量與 E100 或 4135F 一起使用為不佳的，但適於
與優德吉特 RS 或 RL 或 PVA 一起使用。適當地，可塑
劑存在的份量是約 0 至約 20 重量/重量%。較佳地，是
15 從約 0 至約 5 重量/重量%。本發明的一個重要觀點是形
成優德吉特 4135F 調配物之射出成型外殼的能力，而不
添加如上所註的那些可塑劑。

溶解改質劑、或協助釋出改質的物質可改變外殼的
腐蝕及/或膨脹特性。可使用許多不同類的試劑，如：已
20 知的崩解劑，以”伊克斯塔伯(Explotab)”(澱粉二醇酸
鈉)、“科勒丁(Kollidon)-CL”(交聯 PVP)、商業上可得自
BASF 的科勒丁(Kollidon) VA 64(共聚乙基四氫吡咯
酮(copovidone))、澱粉 1500 為代表；膨脹劑，如：
聚乙烯基四氫吡咯酮(PVP，已知為 POVIDONE，USP)、由

五、發明說明 (36)

ISP-Plasdone 或 BASF-科勒丁製造，主要為有較低 K 值的等級(K-15、K-25 但也有 K-30 至 K-90)；纖維素衍生物，如：羥丙基甲基纖維素(HPMC)；毛細作用劑，如：低分子量溶質，例如：甘露糖醇、乳糖、及澱粉；無機鹽類，如：氯化鈉(一般為 5-10%)。

更特定地，已知為可膨脹固體、用做溶解改質劑的一類試劑包括、但不限於：聚(環氧乙烷)；纖維素衍生物；如：乙基纖維素及鄰苯二甲酸醋酸纖維素酯；羥丙基纖維素(HPC)，特別是較低分子量，例如：庫賽爾(KLUCEL) EF 及 LF 級，可得自 Aqualon；羥丙基甲基纖維素及其他羥烷基纖維素衍生物。適當地，用做溶解改質輔劑的可膨脹固體是在約 5%至約 70 重量/重量%的範圍，較佳是為約 10 至 50%。

其他適當的溶解改質輔劑包括、但不限於：非還原糖類的一類，如：木糖醇、或甘露糖醇，存在的範圍是約 2.5 至 15 重量/重量%。也包括水溶性的填充劑，如：乳糖，適當存在的範圍是約 5 至 20 重量/重量%。

適當溶解改質輔劑的另一群是通常被稱為做為崩解劑的試劑，如：澱粉二醇鈉、交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)NF(由 FMC 產生的阿希迪索爾(Aci-Di-Sol®))、及交聯聚乙烷基四氫吡咯酮(crospovidone)和其組合或混合物。適當地，該類崩解劑存在的範圍是約 10 至 40 重量/重量%，較佳是為約 20 至 30 重量/重量%。要了解：一或多類的溶解改質輔劑可單獨使用或互相組合為混合物，所得的範圍是約

五、發明說明 (37)

2.5 至 70 重量/重量%。

額外的試劑，通常分類為加工輔助物，包括增強劑，如：滑石。適當地，加工輔助物的存在是從約 0 至約 10 重量/重量%。

5 在此所用之適當鑄模加工潤滑劑或葛理登特(glidant)包括、但不限於：硬脂基醇、硬脂酸、單硬脂酸甘油酯(GMS)、滑石、硬脂酸鎂、二氧化矽、無結晶性矽酸、及煙霧狀氧化矽、其組合或混合物。此功能主要是做為對組成物的流動促進劑。較佳的潤滑劑是硬脂基醇或
10 GMS。商業級的硬脂基醇，如：克羅達寇(Crodacol) S95(Croda Oleochemicals)為較佳在此所用的。該物質必須適於研磨。適當地，潤滑劑存在於調配物中的份量是約 0 至約 30 重量/重量%，較佳是從 10 至 25 重量/重量%，並且更佳是 10 至約 15 重量/重量%。

15 硬脂基醇具有的優點是其作為鑄造加工潤滑劑，但當熱軟殼從鑄模中取出時，不導致鑄模扭曲，即：多劑量隔間外殼的碎裂，其會由使攪合物流動較佳的潤滑劑造成。也可用做潤滑劑/流動促進劑的另一個其他物質是卵磷脂(一種天然產品)。適當地，在此所用的潤滑劑不導
20 入任何金屬離子污染。

本發明的較佳觀點是硬脂基醇、可膨脹固體及有優德吉特 4135F 聚合物之界面活性劑的組合。適當地，一個界面活性劑為 2%或更少的 SDS，更佳為 1 重量/重量%或更少；法瑪寇特 603 或 HMPC 5%、及 20%可膨

五、發明說明 (38)

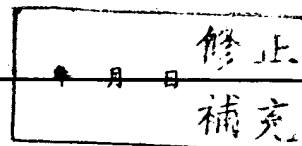
漲固體，如：10%的伊斯玻羅它伯及 10%的阿希迪索爾。

本發明的最終產物，即：膠囊、及/或組份或次單位，可額外包括在聚合物材質中的物質，其由該物質製成，
5 以增進其被結合在一起的容易度。該次單位可額外提供架構上的特色及/或包括在聚合物材質中的物質，其由該物質製成，以增進其被結合在一起的容易度，例如：無透明度物質，如：碳(例如：0.2-0.5%)、氧化鐵類或二氧化鈦(例如：0.5-1.0%)，以幫助聚合物吸收雷射能量。此無透
10 明度物質通常被認為是安全的。

例如：許多次單位，如：膠囊隔間、固體次單位或其組合，可各包含相同或不同的聚合物。例如：許多次單位，如：膠囊隔間、固體次單位或其組合，可各包含相同或不同的藥物物質。例如：各次單位可各包含相同的藥物物質，
15 但在施用於病患之後以不同的速率、不同的時間釋出內容物到病患腸胃道，或在病患腸胃系統中的不同地方釋出。另外，各次單位可各包含不同的藥物物質，在施用或給到病患的腸胃系統之後，其各可以相同或不同的速率或時間釋出。

20 例如，兩或多個次單位，如：兩個膠囊隔間，可各包含不同的藥物物質及/或不同的藥物物質調配物、及/或在不同調配物中的相同藥物物質，使得兩或多個藥物物質或調配物的組合可被施用於病患。

本發明的劑型能夠使將在其藥物內容物及/或藥物內



五、發明說明 (39)

容物釋出特性上不同的次單位組合在一起，提供對特定施用需求所修改的劑型。

各次單位的尺寸及形狀及經組合之整體劑型，可以被包含在其中之物質的天性及份量、及想要的施用模式和想要的接受者來測定。例如：想要用於口服施用之劑型，可以是類似於意欲用於口服施用之已知膠囊的形狀及尺寸。

該劑型是特別適於呈現為含一或多種適於口服施用之藥物物質的口服劑型，並且出現為適於此藥物物質的所有種類。

包含在任何膠囊隔間中的藥物物質可以任何適當的形式存在，例如：粉末、顆粒、小盒狀、微膠囊、凝膠、糖漿或液體，其限制條件是膠囊隔間壁物質對後三者形式的液體內容物為足夠惰性的。隔間的內容物，例如：藥物物質可以標準的方法被導入隔間中，如：習用於填充膠囊所用的那些，如：分劑針或模孔填充。

次單位在藥物內容物釋出特性上可各互相不同，並且此可以不同的方式達到。例如：一或多個固體次單位及/或膠囊隔間可以大致為立即釋出，即：在消化時或到達胃部時幾乎立即釋出其藥物內容物。例如：此可以藉著基質聚合物或膠囊隔間壁溶解、崩解或否則撕裂而幾乎立即釋出藥物內容物而達到。通常，立即釋出次單位較佳地由膠囊隔間提供。

例如：一或多個固體次單位及/或膠囊隔間可以為持續

五、發明說明 (40)

釋出的次單位。較佳地，有做為大量基質聚合物的固體次單位可能比薄壁膠囊更緩慢地溶解或分散，來釋出其藥物內容物。

例如：一或多個固體次單位及/或膠囊隔間可以是脈悸釋出的次單位，例如：在病患腸胃系統中的特定預先測定點釋出其藥物內容物。此可藉著只在所定 pH 環境下溶解或分散之聚合物材質的使用來達到，如：上述的優德吉特®聚合物。例如：E100 為對酸不穩定的。

例如：在上述之膠囊隔間-連結物-膠囊隔間劑型中，一個膠囊隔間可有效地立即釋出，並且另一個可持續、延遲或脈動釋出。為了達成此，例如：一個膠囊隔間可以聚合物材質製成，該物質導致膠囊隔間在胃中或消化道的上部釋出其藥物內容物，並且連結物(作為對第二隔間的關閉物)及第二隔間自身可由例如上述的腸內聚合物材質製成，其只在腸的環境中釋出其藥物內容物。

次單位在腸胃道中釋出其藥物內容物之時間或地點的測定，例如：可以次單位物質的天性來達到，例如：固體次單位基質聚合物或膠囊隔間壁物質，或在終端隔間的情況下，其是以關閉物、關閉物物質的天性來關閉。例如：不同的-如：鄰近的-隔間壁可以不同的聚合物、或否則其是以不同於其溶解或崩解特性來製成，使得賦予不同隔間有不同的藥物釋出特性。類似地，例如：不同-如：鄰近-之固體次單位的聚合物基質物質，可以不同於其溶解或崩解特性的聚合物而製成，使得賦予不同次單位有

五、發明說明 (41)

不同的藥物釋出特性。

例如:基質、壁或關閉物物質可以是在胃中 pH 溶解或分散、以在胃中釋出藥物物質的聚合物製成。另外，不同隔間的壁物質可以不同，使得不同隔間具有不同的
5 釋出特性。

例如:固體次單位或膠囊隔間可分別具有包含腸內聚合物的基質、或壁、或關閉物，該聚合物溶解或分散在小或大腸的 pH 中，而在腸中釋出藥物物質。適當的此類聚合物已如上敘述，例如參考美國專利 US
10 5,705,189。

額外或另外地，壁物質可在隔間之間的厚度上不同，使得較厚的有壁隔間比較薄壁隔間更緩慢地破裂。

額外或另外地，隔間壁或關閉物可具有薄弱點或區域，其較佳地溶解並且因此可測定藥物物質內容物開始
15 的時間及/或釋出的速率。例如:此薄弱點可包含孔洞，例如:小孔，例如:在隔間壁或關閉物中的雷射鑽孔，這些孔洞以在消化道中的預先測定點溶解之聚合物材質薄膜關閉及/或覆蓋，該聚合物材質是例如:腸內聚合物材質。例如:在膠囊隔間在其中形成的鑄模操作期間，此類
20 弱點可包含在所形成之膠囊隔間壁中的削薄部分。

次單位可額外或另外地具有改變其藥物釋出特性的表面或其他架構特色。例如:固體次單位可提供內部凹洞或管道，創造大表面積。例如:固體次單位可以是中空圓柱形、甜甜圈形或超環面的形狀，其形狀為已知在液體

五、發明說明 (42)

介質中趨向一次(first-order)溶解或腐蝕，並且相對應地趨向在此的一次(first-order)藥物內容物釋出。

在此所用之藥學可接受試劑、活性物或藥物意為包括具有在哺乳動物-較佳為人類-上使用之具藥學活性的
5 活性劑。藥學活性可以是預防或治療疾病狀況。

在此所用之術語”活性試劑”、”藥物部分”或”藥物”被互相交換地使用。

活性試劑的水溶性被美國藥典(United States Pharmacopieia)所定義。因此，符合在此定義之非常可
10 溶、自由溶解、溶解及保守溶解之標準的活性試劑被包含在本發明中。

適當的藥物物質可選自各種已知分類的藥物，包括、但不限於：止痛劑、抗發炎劑、驅蟲劑、抗心律不整劑、抗生素(包括：盤尼西林(penicillin's))、抗凝血劑、抗
15 憂鬱劑、抗糖尿病劑、抗癲癇劑、抗組織胺、抗高血壓劑、抗毒菌鹼劑、抗真菌劑、抗瘤劑、免疫抑制劑、抗甲狀腺劑、抗病毒劑；憂慮鎮靜劑(安眠藥及精神抑制藥)、收斂劑、 β -腎上腺素能受體阻斷劑、血液產物及取代物，心臟收縮劑、皮脂類固醇類、咳嗽抑制劑(祛痰劑
20 及黏液溶解劑)診斷試劑、利尿劑、多巴胺類(dopaminergics)(抗巴金氏症(antiparkinsonian)的試劑)、止血劑(haemostatics)、免疫試劑、脂質調節劑、肌肉放鬆劑、副交感神經模仿劑、副甲狀腺降血鈣素及雙磷酸鹽、前列腺素、放射藥劑、性荷爾蒙(包括固醇類)、抗

五、發明說明 (43)

過敏劑、興奮劑及厭食劑，仿交感神經劑、甲狀腺劑、PDE IV 抑制劑、NK3 抑制劑、CSBP/PK/p38 抑制劑、抗精神病劑、血管擴張劑及黃花色質。

較佳的藥物物質包括意欲用於口服施用及靜脈注射施用的那些。這類藥物的敘述及在各類中物種的表列可在 Martindale 的另外藥典(The Extra Pharmacopoeia)，二十九版，The Pharmaceutical Press, 倫敦(London)1989 中發現，其揭示在此整體併於本文為參考。藥物物質為商業上可得的並/或可以此藝中已知的技術製備。

10 聚合攪合物可較佳地選自己知的醫藥聚合物。這些聚合物的物理-化學特性、及最終射出成型組份的厚度，會支配劑型的設計，如：快速溶解、立即釋出、延遲釋出、改質釋出，如：持續釋出、控制釋出或脈動釋出等。

15 聚合物攪合物可以用來產生熱熔擠壓物的熟知方法製成，其中所選的原料被進料到擠壓機器的進料斗中。適當地，熟知的設備是容易獲得用來產生在此之攪合物的熱融熔擠壓物。

快速釋出/脈動膠囊或隔間

20 在多劑量膠囊中、用於產生早期釋出/脈動膠囊或隔間(如 2-4 小時視窗期)，對照於少於 1 小時的立即釋出，聚合物優德吉特 4135F(Röhm)可被擠壓成薄壁組份外殼(如在此所指的那些)，藉著與在此所註的幾個輔劑攪合。如實驗部份所將見的，有界面活性劑及可膨脹固體

五、發明說明 (44)

的調配物會產生穩定之射出成型組份，其可靠地再產生並且從鑄模中以減少、或無扭曲的外殼被射出。

有不同百分比、範圍從 10 至 70% 的庫賽爾(Klucel) HPC 實驗，已經被調配並測試溶解時間的變化。含 40 5 至 70% 庫賽爾的調配物被發現在模仿腸液及模仿胃液兩者中，具有類似的溶解時間(<2 小時)。對於含 10 至 30% 庫賽爾之調配物的溶解時間更長且更多變，指出 40% 份量的庫賽爾對提供可再產生的釋外型態為需要的。

10 緩慢/延遲釋出/脈動膠囊或隔間

在多劑量膠囊中、用於產生緩慢釋出或延遲釋出膠囊或隔間，如上所註之優德吉特 4135F(Röehm)為較佳。在其未調配狀態之優德吉特® 4135F 的主要問題是其高溶解時間，在水性介質-例如在 SIF(模仿腸液)-中超過 30 15 小時。因此，為了改進其溶解時間，聚合物與一或多個親水性輔劑攪合。此增進以優德吉特 4135F 聚合物的水吸收性，並且加速經攪合聚合物在吸收水的膨脹速率。如在此之實驗部分所註，溶解改質輔劑，較佳為可膨脹之固體輔劑及可選擇之第二溶解改質輔劑，如：崩解劑、20 潤滑劑、及若想要之界面活性劑，會提供穩定、可射出成型的組份，其可靠地再產生並且從鑄模中以減少、或無扭曲的外殼被射出。

較佳的多組份劑型被揭示於 2000 年七月 27 日送件之 PCT/EP00/07295，為 2001 年二月 8 日被出版的

五、發明說明 (45)

WO/01/08666 中，其內容在此整體併於本文為參考。此申請書中的多組份劑型較佳地使用超音波結合，以將組份封閉在一起。在超音波結合的區域，優德吉特 4135F 會打開，以膨脹釋出其內容物，其導致在結合處分離、
5 或在外殼的較薄(嵌板)處經由腐蝕而釋出。

如上所註，許多稀釋改質劑，如：親水性輔劑，可用來協助外殼的膨脹，輔劑如：PEG(聚乙二醇)，如：PEG 4000、6450、8000，由 Dow 及 Union Carbide 產生，與 4135F 組合，被發現作為更像潤滑劑，並在其從鑄模取出時，造成熱鑄模外殼的鑄模扭曲。甘露希爾(脂肪酸 PEG 酯)可導致類似的問題，是由於在甘露希爾中的微量 PEG。
10

較佳地，親水性輔劑是在擠壓溫度下不熔化的一種，例如：乳糖、無機鹽類、HPC、HPMC，如：法瑪寇特 (Pharmacoat) 603(有玻璃轉移溫度 175 °C 的一種 HPMC)。科勒丁(Kollidon) VA-64 或共聚乙烷基四氫吡咯酮(copovidone)，也已知為共聚乙烷基四氫吡咯酮(copolyvidone、copovidonum、copovidone 或 copovidon)，為成比率的兩個單體：乙烷基四氫吡咯酮及醋酸乙烯酯。被發現：在此所用的較佳原料是與優德吉特 4135F、及與 HPMC 和其他纖維素類或膨脹劑一起。如所註，這些可膨脹的固體在商業上可以分子量的許多等級獲得。例如：95K 或 80K 等級的 HPC。例如：在 HPC 分子量上的改變必須維持水合外殼的能
15
20

五、發明說明 (46)

力，但是水合速率是可以較緩慢的，即：擴張的速率被減低。因此，在此會造成外殼較長的溶解時間及組份釋出。

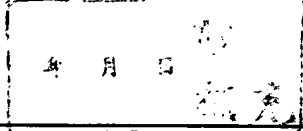
間隔物組份

5 此為像插塞的連結物，其關閉並連接膠囊的兩個終端隔間(如：立即釋出及緩慢/持續釋出隔間)。此可以相同的聚合物攪合物(4135F 攪合物)製成，做為緩慢/延遲釋出隔間等，但是可相同地以 4135F 攪合物與適當的潤滑劑-如：硬脂基醇-製成，，但無其他的親水性輔劑。在間
10 隔物中不包括親水性輔劑，緩慢/延遲釋出組份的打開會被改進，是因為緩慢/延遲釋出組份在水干擾性上的不協調及因此的不同膨脹，並且間隔物做為一個隔間的插塞關閉物。

較佳地，延遲釋出聚合物的使用形成一個緩慢/延遲
15 釋出組份或次單位，其為多組份劑型的一部份，提供藉著結合失敗而用於釋出次單位之內容物的裝置，如：重疊結構物插塞之終端蓋隔間的薄區域快速地膨脹，並從相鄰間隔物拉開，因此打開次單位之內容物到腸胃流體中。

20 實例 1

有藥學可接受聚合組成物的多組份醫藥劑型如此所述地製造。實例 1 會敘述用於鑄造不同多組份膠囊及適當次單位的一般製程。另外的醫藥組成物被顯示並且如下敘述。



五、發明說明 (47)

項目編號	物質	%重量/重量
1.	甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸甲酯共聚物(優德吉特 4135)	73.0
2.	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	10.0
3.	乳糖單水合物	5.0
4.	硬脂基醇，經研磨的	2.0
	總計	100

使用適當的攪合器混合在一起：

項目 2. 羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)

項目 3. 乳糖單水合物

5 項目 4. 硬脂基醇，經研磨的

形成均相的粉末攪合物。

設立適當的共同轉動雙螺旋熱融熔擠壓器，有錠劑進料器及粉末進料器兩者一起，和股冷卻設備及成錠器。將所選的鑄模合到射出成型機械上。實例加工參數

10 如下：

擠壓器：

螺旋速度 每分鐘 300 轉(範圍為每分鐘 100-500 轉)

1 區(進料區域)的溫度 60°C(範圍為 30-75°C)

2 區的溫度 115°C(範圍為 85-130°C)

3 區的溫度 120°C(範圍為 90-135°C)

4 區的溫度 125°C(範圍為 95-140°C)

5 區的溫度 130°C(範圍為 100-145°C)

股模孔的溫度 135°C(範圍為 105-150°C)

聚合物股的溫度 135°C(範圍為 105-150°C)

五、發明說明 (48)

錠劑進料器	1.6 公斤/小時(0.7-2.1 公斤/小時)
粉末進料器	0.6 公斤/小時(0.26-0.79 公斤/小時)
股的冷卻設備:	適於所用的擠壓速率
成錠器:	適於所用的擠壓速率
射出成型器:	適於射出/冷卻時間、溫度及射出壓力，取決於機械的種類及丸狀物 (pellet)調配物

預先加熱該擠壓器到適當的溫度。將錠劑進料器負載甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸甲酯的共聚物 (優德吉特 4135F)，並將粉末進料器負載攪合物。開始擠壓螺旋轉動並且然後開動兩個進料器。沿著冷卻設備加工經擠壓股到成錠器，並且收集形成的錠劑。

輸入適當的機械設定並且預先加熱射出成型器。將料斗負載錠劑並且鑄造多組份單位。

另外的實例或此實例的具體實施例已經被製備，以如下所示，使用相同的加工步驟，但有不同調配物。

實例#	調配物組成	% 重量/重量
實例 2	優德吉特 4135F 硬脂基醇 阿希迪索爾[交聯羧甲纖維素鈉 (Croscarmellose Sodium)]	75.0 5.0 20.0
實例 3	優德吉特 4135F 硬脂基醇 伊斯玻羅它伯(澱粉二醇酸鈉)	75.0 5.0 20.0
實例 4	優德吉特 4135F 硬脂基醇 木糖醇	85.0 5.0 10.0
實例 5	優德吉特 4135F	75.0

五、發明說明(49)

	硬脂基醇	5.0
	阿希迪索爾[交聯羧甲纖維素鈉 (Croscarmellose Sodium)]	10.0
	木糖醇	10.0
實例 6	優德吉特 4135F	75.0
	硬脂基醇	5.0
	甘露糖醇	10.0
	伊斯玻羅它伯(澱粉二醇酸鈉)	10.0
實例 7	優德吉特 4135F	65.0
	硬脂基醇	5.0
	甘露糖醇	10.0
	伊斯玻羅它伯(澱粉二醇酸鈉)	20.0
實例 8	優德吉特 4135F	80.0
	硬脂基醇	5.0
	伊斯玻羅它伯(澱粉二醇酸鈉)	10.0
	乳糖單水合物	5.0
實例 10	優德吉特 4135F	85.0
	硬脂基醇	5.0
	乳糖單水合物	10.0
實例 11	優德吉特 4135F	75.0
	硬脂基醇	5.0
	乳糖單水合物	20.0
實例 12	優德吉特 4135F	80.0
	硬脂基醇	5.0
	伊斯玻羅它伯(澱粉二醇酸鈉)	5.0
	乳糖單水合物	10.0
實例 13	優德吉特 4135F	70.0
	硬脂基醇	5.0
	伊斯玻羅它伯(澱粉二醇酸鈉)	5.0
	乳糖單水合物	20.0

五、發明說明 (50)

實例 14	優德吉特 4135F 硬脂基醇 甘露糖醇 伊斯玻羅它伯(澱粉二醇酸鈉)	75.0 10.0 7.5 7.5
實例 15	優德吉特 4135F 硬脂基醇 澱粉 1500	85.0 5.0 10.0
實例 16	優德吉特 4135F 硬脂基醇 澱粉 1500	85.0 5.0 15.0
實例 17	優德吉特 4135F 硬脂基醇 澱粉 1500 乳糖單水合物	80.0 5.0 10.0 5.0
實例 18	優德吉特 4135F 硬脂基醇 科勒丁(Kollidon) CL	85.0 5.0 10.0
實例 19	優德吉特 4135F 硬脂基醇 伊斯玻羅它伯(澱粉二醇酸鈉) 乳糖單水合物	80.0 5.0 10.0 5.0
實例 21	優德吉特 4135F 硬脂基醇 氯化鈉 乳糖單水合物	85.0 5.0 5.0 5.0
實例 22	優德吉特 4135F	85.0

五、發明說明 (51)

	硬脂基醇	5.0
	庫賽爾(Klucel) LF	5.0
	乳糖單水合物	5.0
實例 23	優德吉特 4135F	85.0
	硬脂基醇	5.0
	法瑪寇特(Pharmacoat) 603	5.0
	乳糖單水合物	5.0
實例 24	優德吉特 4135F	80.0
	硬脂基醇	10.0
	法瑪寇特(Pharmacoat) 603	5.0
	乳糖單水合物	5.0
實例 25	優德吉特 4135F	80.0
	硬脂基醇	10.0
	伊斯玻羅它伯(澱粉二醇酸鈉)	5.0
	乳糖單水合物	5.0
實例 26	優德吉特 4135F	80.0
	硬脂基醇	10.0
	鄰苯二甲酸亥普門羅斯(hypromellose)酯	5.0
	乳糖單水合物	5.0
實例 27	優德吉特 4135F	80.0
	硬脂基醇	10.0
	低取代之羥丙基甲基纖維素	5.0
	乳糖單水合物	5.0
實例 28	優德吉特 4135F	90.0
	硬脂基醇	5.0
	法瑪寇特 603	5.0
實例 29	優德吉特 4135F	90.0

五、發明說明 (52)

硬脂基醇	5.0
乳糖單水合物	5.0

額外的實例以類似於上述實例 1 的方式製備，其包

括：

實例#	調配物	%重量/重量
實例 30	優德吉特 4135F	73.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	10.0
	乳糖(一般)	5.0
	單硬脂酸甘油酯	12.0
實例 31	優德吉特 4135F	53.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	10.0
	乳糖(一般)	5.0
	鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯(HP55)	20.0
實例 32	硬脂基醇	12.0
	優德吉特 4135F	20.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	10.0
	鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯(HP55)	20.0
實例 33	硬脂基醇	12.0
	優德吉特 4135F	68.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	10.0
	乳糖(一般)	5.0
實例 34	月桂基硫酸鈉	5.0
	硬脂基醇	12.0
	優德吉特 4135F	72.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	10.0
實例 34	乳糖(一般)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0

五、發明說明 (53)

	硬脂基醇	12.0
實例 35	優德吉特 4135F	71.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	10.0
	乳糖(一般)	5.0
	月桂基硫酸鈉	2.0
	硬脂基醇	12.0
實例 36	優德吉特 4135F	62.0
	伊斯玻羅它伯	20.0
	乳糖(一般)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
實例 38	優德吉特 4135F	72.0
	伊斯玻羅它伯	10.0
	乳糖(一般)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
實例 39	優德吉特 4135F	62.0
	阿希迪索爾	20.0
	乳糖(一般)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
實例 40	優德吉特 4135F	62.0
	伊斯玻羅它伯	20.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
實例 41	優德吉特 4135F	62.0
	鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯(HP55)	20.0

五、發明說明 (54)

	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
實例 42	優德吉特 4135F	62.5
	伊斯玻羅它伯	20.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	5.0
	月桂基硫酸鈉	0.5
	硬脂基醇	12.0
實例 43	優德吉特 4135F	62.0
	阿希迪索爾	10.0
	伊斯玻羅它伯	10.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
實例 44	優德吉特 4135F	67.0
	阿希迪索爾	15.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
實例 45	優德吉特 4135F	72.0
	阿希迪索爾	10.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
實例 46	優德吉特 4135F	77.0
	阿希迪索爾	5.0
	羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603)	5.0
	月桂基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0

五、發明說明 (55)

實例 47	優德吉特 4135F 阿希迪索爾 伊斯玻羅它伯 羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603) 月桂基硫酸鈉 硬脂基醇	52.0 15.0 15.0 5.0 1.0 12.0
實例 48	優德吉特 4135F 阿希迪索爾 伊斯玻羅它伯 羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603) 月桂基硫酸鈉 硬脂基醇	42.0 20.0 20.0 5.0 1.0 12.0
實例 49	優德吉特 4135F 阿希迪索爾 伊斯玻羅它伯 羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603) 月桂基硫酸鈉 硬脂基醇	42.0 20.0 20.0 5.0 1.0 12.0
實例 50	優德吉特 4135F 阿希迪索爾 伊斯玻羅它伯 羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603) 月桂基硫酸鈉 硬脂基醇	62.0 5.0 5.0 15.0 1.0 12.0
實例 51	優德吉特 4135F 阿希迪索爾 伊斯玻羅它伯 羥丙基甲基纖維素(法瑪寇特 603) 月桂基硫酸鈉	62.9 10.0 10.0 5.0 0.1

五、發明說明 (56)

硬脂基醇

12.0

在模仿腸液中、pH 7.5 下 100%釋出的溶解時間，對許多上面說明的實例測定。結果摘要於下表中。

調配物	在 SIF 中、pH 7.5 下 100%釋出的溶解時 間
實例 16 85% 4135F、5%SA、15%澱粉 1500	9-16 小時
實例 17 85% 4135F、5%SA、10%澱粉 1500、5% 乳糖	11-18 小時
實例 18 85% 4135F、5%SA、10%科勒丁 CL	3-11 小時
實例 19 80% 4135F、5%SA、10%伊斯玻羅它伯、 5%乳糖	4-13 小時
實例 21 85% 4135F、5%SA、5%NaCl、5%乳糖	5-18 小時
實例 28 90% 4135F、5%SA、5%法瑪寇特 603	2-9 小時
實例 29 90% 4135F、5%SA、5%乳糖	6-12 小時
實例 10 85% 4135F、5%SA、10%乳糖	5-11 小時
實例 11	6-14 小時

五、發明說明 (57)

75% 4135F、5%SA、20%乳糖

以類似於上述(USP 釋出型態)之方式，在下列 E4135/界面活性劑調配物上進行溶解時間，並且摘要於下表中。

調配物	釋出時間	變化性
4135F+1%SDS+5%阿希迪索爾	2.5-11 小時	高
4135F+1%SDS+15%阿希迪索爾	3-7 小時	高
4135F+1%SDS+10%阿希迪索爾 /10%伊斯玻羅它伯	2.5-3.5 小時	低
4135F+10%阿希迪索爾/10%伊斯玻羅它 伯(無 SDS)	5-8.5 小時	中
4135F+1%SDS+15%阿希迪索爾 /15%伊斯玻羅它伯	3-9 小時	高
4135F+1%普羅尼克 F68+20%伊斯玻羅它 伯	4.5-10(1 分離物)	中度
4135F+1%普羅尼克 F127+20%伊斯玻羅 它伯	4-11	高

- 5 這些 USP 3 結果顯示:SDS 在 4135F 調配物中為有用的，達到早期脈動(2.5-3 小時)釋出。無 SDS，這些樣本不從核心連結物上分開(釋出出現在結合線上、經由小洞發生)。以另一個界面活性劑-如:普羅尼克-取代 SDS 會改變釋出時間。

五、發明說明 (58)

含 1%SDS 及 10%阿希迪索爾/10%伊斯玻羅它伯之 4135F 調配物的 USP 3 溶解型態，進一步使用 80%結合強度評估，連接連結物到外殼上。來自這些外殼的釋出現態，被發現與所有 6 個所測樣本在 2.5-3 小時之間發生的釋出非常一致。這些調配物再使用結合強度 100%來進行，檢查以更高結合強度引發之變化性。測定的是：該釋出現態為可變的，並且釋出時間是分佈在 3 及 8 小時之間，指出：80%的結合強度為最佳。

結合特色的特性描述及在溶解表現上結合參數的相關性，已進一步在由 4135F/20%伊斯玻羅它伯)/1% SDS/5%法瑪寇特/12%硬脂基醇組成的樣本上研究。這些樣本被嵌入環氧樹脂中，並且使用 SEM 及光學顯微鏡分段來檢查結合特色。這些資料指出：結合幅度可大大地影響結合強度，並且因此改變在結合特色的溶解製程。

15

實例 30

根據上述實例 1 中用來製造錠劑的製程，被用於下列物質組成物的真正(平均)加工參數為：

<u>物質</u>	<u>重量/重量%</u>
優德吉特 4135F	75.0
澱粉二醇酸鈉(伊克斯塔伯)	20.0
硬脂基醇	5.0

20

擠壓器:PRISM 24 毫米雙螺

旋

擠壓器條件(平均):

五、發明說明 (59)

擠壓器螺旋速度(每分鐘轉)	100
擠壓器扭矩(%)	52
擠壓器壓力(巴)	28
進料速率(公斤/小時)	2
區域 1 溫度(°C)	19
區域 2 溫度(°C)	120
區域 3 溫度(°C)	120
區域 4 溫度(°C)	120
區域 5 溫度(°C)	120
區域 6 溫度(°C)	120
孔模區域溫度(°C)	130

E 4135F 聚合物作為更延遲釋出外殼組份 6-8 小時 (遲緩-脈動)之額外調配物實例被如下顯示，其在 pH >6 時包含改進的水合反應。在此特別族群中，E 4135 是與 5 羥丙基纖維素攪合。

	#(31)	#(32)	#(33)	#(34)	#(35)	#(36)	#(37)
4135F	45%	35%	25%	15%	75%	65%	55%
硬脂基醇	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
乳糖	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
庫賽爾	40%	50%	60%	70%	10%	20%	30%
LF							
總和	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

在另一組調配物中，與使用界面活性劑作為對 E 4135F 調配物的溶解輔助，使用下列攪合物來製備：

10

	(38)	(39)	(40)	(41)	(42)	(43)
4135F	63%	62.9%	62.75%	52%	42%	62%
阿希迪索爾	10%	10%	10%	15%	20%	5%

五、發明說明 (60)

伊斯玻羅它伯	10%	10%	10%	15%	20%	5%
硬脂基醇	12%	12%	12%	12%	12%	12%
法瑪寇特 603	5%	5%	5%	5%	5%	15%
SDS	0%	0.1%	0.25%	1%	1%	1%

調配物的再現性，用於早期釋出/脈動組份(4135F、12%硬脂基醇、1% SDS 及 10/10/5%阿希迪索爾/伊斯玻羅它伯/法瑪寇特 603)，已經在一個鑄模實驗中被評估，類似於上述那些其中樣本在延長生產進行之開始、中段及末採取的。

用於延遲釋出/脈動(6-8 小時)的調配物，包含界面活性劑與優德吉特 4135F 攪合，已使用 APV 19 毫米擠壓器而產生。下列的聚合物攪合物被產生：

10

	(44)	(45)	(46)	(47)	(48)	(49)
優德吉特 4135F	57%	47%	37%	57%	47%	37%
硬脂基醇	12%	12%	12%	12%	12%	12%
法瑪寇特 603	20%	30%	40%	-	-	-
伊斯玻羅它伯	10%	10%	10%	10%	10%	10%
低-次 HPC	-	-	-	20%	30%	40%
SLS(界面活性劑)	1%	1%	1%	1%	1%	1%
總和	100%	100%	100%	100%	100%	100%

所有的出版品，包括、但不限於：專利及專利申請書，在此說明書所引用的在此併於本文為參考，若如各別出版品為特定的且各別被指出，在此完整提出而併於

五、發明說明 (61)

本文為參考。

上述敘述完全揭示本發明，包含其較佳具體實施例。在此特定揭示之具體實施例的改變及改進是在下列申請專利範圍的範疇中。不再闡述，相信：習知此藝者可使用前面的敘述、

- 5 使用本發明至其最完整的程度。因此，在此之實例只被解釋為說明並不以任何方式限制本發明的範疇。其中請求專用之性質或特權的本發明具體實施例被定義如下。

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

醫藥製劑(二)

本發明係關於藥學可接受之聚合組成物，適用於單一或多組份醫藥劑量形式的射出成型，包含含有次單位的許多藥物物質，該次單位為包含固體基質聚合物的膠囊隔間及/或固體次單位，該聚合物包含藥物物質，該次單位藉著結合部分組合劑量形式部分之間，而將於組合劑量形式中連結在一起

英文發明摘要（發明之名稱： Pharmaceutical formulation

The present invention is directed to pharmaceutically acceptable polymeric compositions suitable for injection molding of single or multi-component pharmaceutical dosage forms comprising a plurality of drug substance containing sub-units, being capsule compartments and/or solid sub-units comprising a solid matrix of a polymer which contains a drug substance, the sub-units being connected together in the assembled dosage form by a weld between parts of the assembled dosage form.

(民國 98 年 12 月 05 日送呈)
(Submitted on December 05, 2009)

六、申請專利範圍

1. 一種包含模製膠囊外殼或次單位之醫藥膠囊外殼或次單位之組成物，該膠囊外殼或次單位係包含丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物 (65:25:10) 且具有 7:3:1 單體單位的物質，存在份量為約 20 至 90 重量/重量%；潤滑劑，其係選自硬脂基醇、單硬脂酸甘油酯 (GMS)、滑石、硬脂酸鎂、二氧化矽、無結晶性矽酸、或煙霧狀氧化矽、及其組合或混合物，存在份量為從 0 至約 30 重量/重量%；溶解改質輔劑，其係為可膨脹固體，存在份量是從約 2.5 至約 70 重量/重量%；和可選擇的界面活性劑，存在份量是從 0 至 10 重量/重量%；可塑劑，存在份量是從 0 至 10 重量/重量%；及/或加工劑，存在份量是從約 0 至約 10 重量/重量% 所組成。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該共聚物的存在份量為約 50 至 90 重量/重量%。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該界面活性劑存在份量是低於 5 重量/重量%。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之組成物，其中該界面活性劑是月桂基硫酸鈉或環氧乙烷與環氧丙烷的嵌段共聚物。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之組成物，其中該界面活性劑是月桂基硫酸鈉，其存在份量是低於 2 重量/重量%。

六、申請專利範圍

6. 根據申請專利範圍第 4 項之組成物，其中該界面活性劑是環氧乙烷與環氧丙烷的嵌段共聚物。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該潤滑劑存在的份量約為 10 至 30 重量/重量%。
- 5 8. 根據申請專利範圍第 7 項的組成物，其中該潤滑劑是硬脂基醇。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之組成物，其中該硬脂基醇的存在份量是從約 10 至 15 重量/重量%。
10. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該溶解改質輔劑為可膨脹固體，其係選自乙基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素酯、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯、及其他羥烷基纖維素衍生物；及其組合或混合物。
- 10 11. 根據申請專利範圍第 10 項的組成物，其中該溶解改質輔劑為羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯或羥丙基纖維素。
- 15 12. 根據申請專利範圍第 10 或 11 項之組成物，其中該可膨脹固體的存在份量是約 10 至 50 重量/重量%。
- 20 13. 根據申請專利範圍第 1、10 或 11 項之組成物，其中該溶解改質輔劑進一步包含第二溶解改質輔劑，其選自木糖醇、甘露糖醇、乳糖、預膠化澱粉、氯化鈉、澱粉二醇鈉、交聯羧甲纖維素鈉 (Croscarmellose Sodium)、交聯聚乙烷基四氫吡咯

六、申請專利範圍

酮 (crospovidone)、共聚乙烷基四氫吡咯酮 (copovidone)、聚乙烷基四氫吡咯酮；及其組合或混合物。

14. 根據申請專利範圍第 13 項之組成物，其中該第二溶解改質輔劑存在份量為約 40 至 70 重量/重量 %。

15. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該界面活性劑為環氧乙烷與環氧丙烷的嵌段共聚物、卵磷脂、硫基丁二酸二辛基鈉、十二烷基硫酸鈉、玻黎阿西爾 (Polyoxyl) 40 經氫化蓖麻油、聚氧基乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類、山梨糖醇酐脂肪酸酯類、聚乙二醇、維他命 E-TPGS® (丁二酸 d- α -生育酚基聚乙二醇 1000 酯)、蔗糖脂肪酸酯類、及其組合或混合物。

16. 根據申請專利範圍第 13 項之組成物，其中該溶解改質輔劑為可膨脹固體與第二溶解改質輔劑之組合，該第二溶解改質輔劑係選自乳糖、澱粉二醇鈉、交聯羧甲纖維素鈉 (Croscarmellose Sodium)、共聚乙烷基四氫吡咯酮 (copovidone)、交聯聚乙烷基四氫吡咯酮 (crospovidone) 或聚乙烷基四氫吡咯酮。

17. 根據申請專利範圍第 14 項之組成物，其中該溶解改質輔劑為可膨脹固體與第二溶解改質輔劑之組合，該第二溶解改質輔劑係選自乳糖、澱粉二醇

六、申請專利範圍

鈉、交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)、
共聚乙烷基四氫吡咯酮(copovidone)、交聯聚乙
基四氫吡咯酮(crospovidone)或聚乙烷基四氫吡
咯酮。

5 18. 根據申請專利範圍第 15 項之組成物，其中該溶解
改質輔劑為可膨脹固體與第二溶解改質輔劑之組
合，該第二溶解改質輔劑係選自乳糖、澱粉二醇
鈉、交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)、
10 共聚乙烷基四氫吡咯酮(copovidone)、交聯聚乙
基四氫吡咯酮(crospovidone)或聚乙烷基四氫吡
咯酮。

19. 根據申請專利範圍第 16 項之醫藥膠囊物或次單
位，其中該溶解改質輔劑為羥丙基纖維素及乳糖。

20. 根據申請專利範圍第 17 項之醫藥膠囊物或次單
15 位，其中該溶解改質輔劑為羥丙基纖維素及乳糖。

21. 根據申請專利範圍第 18 項之醫藥膠囊物或次單
位，其中該溶解改質輔劑為羥丙基纖維素及乳糖。

22. 根據申請專利範圍第 1、10 或 11 項之醫藥膠囊物
或次單位，其中該溶解改質輔劑另包括一崩解劑，
20 其選自澱粉二醇鈉、交聯羧甲纖維素鈉
(Croscarmellose Sodium)、共聚乙烷基四氫吡咯酮
(copovidone)、交聯聚乙烷基四氫吡咯酮
(crospovidone)、或聚乙烷基四氫吡咯酮、或其組
合或混合物。

六、申請專利範圍

23. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該可塑劑為檸檬酸三乙酯(TEC)、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯基三乙酯(ATEC)、檸檬酸乙醯基三丁酯(ATBC)、鄰苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯
- 5 (DBS)、鄰苯二甲酸二乙酯、三醋酸乙烯基四氫吡咯酮二醇酯、聚乙二醇、單十二烷酸聚氧基乙烯山梨糖醇酐酯、聚丙二醇、或蓖麻油；和其組合或混合物。
24. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該加工劑
- 10 為滑石。
25. 根據申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該加工劑存在的份量為約 1 至約 5 重量/重量%。
26. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中進一步包含吸收增進劑。
- 15 27. 根據申請專利範圍第 26 項之組成物，其中該吸收增進劑為甲殼素(chitosan)、卵磷脂、植物凝血素、蔗糖脂肪酸酯、維他命 E-TPGS；及其組合或混合物。
28. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該共聚物
- 20 存在的份量約為 50 至 90 重量/重量%，該潤滑劑是硬脂基醇，且該溶解改質輔劑為羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、或羥烷基纖維素衍生物或其混合物。
29. 根據申請專利範圍第 27 項之醫藥膠囊物外殼或次

六、申請專利範圍

單位，其中該溶解改質輔劑亦包括一崩解劑。

30. 根據申請專利範圍第 29 項之組成物，其中該崩解劑為澱粉二醇鈉、交聯羧甲纖維素鈉 (Croscarmellose Sodium)、共聚乙烷基四氫吡咯酮 (copovidone)、交聯聚乙烷基四氫吡咯酮 (crospovidone)、或聚乙烷基四氫吡咯酮、或其組合或混合物。
- 5
31. 根據申請專利範圍第 29 項之組成物，其中該溶解改質輔劑亦包括一毛細作用劑。
- 10
32. 根據申請專利範圍第 31 項之組成物，其中該毛細作用劑為乳糖。
33. 根據申請專利範圍第 29 項之組成物，其中該加工輔劑為滑石。
34. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其具有下列調配物中之一者：
- 15

	調配物(%重量/重量)	%重量/重量
1	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	75.0 5.0 20.0
2	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 澱粉二醇酸鈉	75.0 5.0 20.0
3	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇	85.0 5.0

六、申請專利範圍

	木糖醇	10.0
4	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium) 木糖醇	75.0 5.0 10.0 10.0
5	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 甘露糖醇 澱粉二醇酸鈉	75.0 5.0 10.0 10.0
6	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 甘露糖醇 澱粉二醇酸鈉	65.0 5.0 10.0 20.0
7	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 澱粉二醇酸鈉 乳糖單水合物	80.0 5.0 10.0 5.0
8	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 澱粉二醇酸鈉 乳糖單水合物	75.0 5.0 10.0 10.0
9	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 乳糖單水合物	85.0 5.0 10.0
10	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇	75.0 5.0

六、申請專利範圍

	乳糖單水合物	20.0
11	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 澱粉二醇酸鈉 乳糖單水合物	80.0 5.0 5.0 10.0
12	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 澱粉二醇酸鈉 乳糖單水合物	70.0 5.0 5.0 20.0
13	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 甘露糖醇 澱粉二醇酸鈉	75.0 10.0 7.5 7.5
14	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 預膠化澱粉	80.0 5.0 10.0
15	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 預膠化澱粉	85.0 5.0 15.0
16	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 預膠化澱粉 乳糖單水合物	80.0 5.0 10.0 5.0
17	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 交聯聚乙基四氫吡咯酮	85.0 5.0 10.0
18	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲	80.0

六、申請專利範圍

	基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 澱粉二醇酸鈉 乳糖單水合物	5.0 10.0 5.0
19	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲 基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 澱粉二醇酸鈉 乳糖單水合物	75.0 10.0 10.0 5.0
20	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲 基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 氯化鈉 乳糖單水合物	85.0 5.0 5.0 5.0
21	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲 基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 羥丙基纖維素 乳糖單水合物	85.0 5.0 5.0 5.0
22	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲 基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素 乳糖單水合物	85.0 5.0 5.0 5.0
23	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲 基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素 乳糖單水合物	80.0 10.0 5.0 5.0
24	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲 基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 澱粉二醇酸鈉 乳糖單水合物	80.0 10.0 5.0 5.0

六、申請專利範圍

25	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 鄰苯二甲酸亥普門羅斯(hypromellose)酯 乳糖單水合物	80.0 10.0 5.0 5.0
26	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 低取代之羥丙基甲基纖維素 乳糖單水合物	80.0 10.0 5.0 5.0
27	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素	90.0 5.0 5.0
28	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 乳糖單水合物	90.0 5.0 5.0
29	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素 乳糖單水合物	73.0 12.0 10.0 5.0
30	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 十二基硫酸鈉 交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	84.0 1.0 15%
31	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 十二基硫酸鈉 交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium) 澱粉二醇酸鈉	79.0 1.0 10% 10%

裝
訂
線

六、申請專利範圍

32	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium) 澱粉二醇酸鈉	80.0 10% 10%
33	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 十二基硫酸鈉 交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium) 澱粉二醇酸鈉	69.0 1.0 15% 15%
34	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物 澱粉二醇酸鈉	79.0 1.0 20%
35	丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10) 聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物 澱粉二醇酸鈉	79.0 1.0 20%

35. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其具有下列組成中之一者：

成分	#(1) 重量/ 重量	(2) 重量/ 重量	(3) 重量/ 重量	(4) 重量/ 重量	(5) 重量/ 重量	(6) 重量/ 重量	(7) 重量/ 重量
丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10)	45%	35%	25%	15%	75%	65%	55%
硬脂基醇	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%

六、申請專利範圍

乳糖	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
羥丙基纖維素	40%	50%	60%	70%	10%	20%	30%
總和	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

36. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其具有下列組成中之一者：

成分	#(1) 重量/ 重量	(2) 重量/ 重量	(3) 重量/ 重量	(4) 重量/ 重量	(5) 重量/ 重量	(6) 重量/ 重量
丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10)	63%	62.9%	62.75 %	52%	42%	62%
交聯羧甲纖維素鈉 (Croscarmellose Sodium)	10%	10%	10%	15%	20%	5%
澱粉二醇酸鈉	10%	10%	10%	15%	20%	5%
硬脂基醇	12%	12%	12%	12%	12%	12%
羥丙基甲基纖維素	5%	5%	5%	5%	5%	15%
十二基硫酸鈉	0%	0.1%	0.25%	1%	1%	1%

5

37. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其具有下列組成中之一者：

成分	(1) 重量/ 重量	(2) 重量/ 重量	(3) 重量/ 重量	(4) 重量/ 重量	(5) 重量/ 重量	(6) 重量/ 重量	(7) 重量/ 重量
丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲	45%	35%	25%	15%	75%	65%	55%

六、申請專利範圍

酯及甲基 丙烯酸之 共聚物 (65:25:10)							
硬脂基醇	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
乳糖	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
羥丙基纖 維速	40%	50%	60%	70%	10%	20%	30%
總和	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

38. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其具有下列調配物中之一者：

	調配物	%重量/重量
1	共聚物 羥丙基甲基纖維素 乳糖(一般) 單硬脂酸甘油酯	73.0 10.0 5.0 12.0
2	共聚物 羥丙基甲基纖維素 乳糖(一般) 鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯 硬脂基醇	53.0 10.0 5.0 20.0 12.0
3	共聚物 羥丙基甲基纖維素 鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯 硬脂基醇	20.0 10.0 20.0 12.0
4	共聚物 羥丙基甲基纖維素 乳糖(一般) 十二基硫酸鈉 硬脂基醇	68.0 10.0 5.0 5.0 12.0
5	共聚物 羥丙基甲基纖維素	72.0 10.0

六、申請專利範圍

	乳糖(一般)	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
6	共聚物	71.0
	羥丙基甲基纖維素	10.0
	乳糖(一般)	5.0
	十二基硫酸鈉	2.0
	硬脂基醇	12.0
7	共聚物	62.0
	澱粉二醇酸鈉	20.0
	乳糖(一般)	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
8	共聚物	62.0
	澱粉二醇酸鈉	20.0
	乳糖(一般)	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
9	共聚物	72.0
	澱粉二醇酸鈉	10.0
	乳糖(一般)	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
10	共聚物	62.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	20.0
	乳糖(一般)	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
11	共聚物	62.0
	澱粉二醇酸鈉	20.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0

六、申請專利範圍

12	共聚物	62.0
	鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯	20.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
13	共聚物	62.5
	澱粉二醇酸鈉	20.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	0.5
	硬脂基醇	12.0
14	共聚物	62.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	10.0
	澱粉二醇酸鈉	10.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
15	硬脂基醇	12.0
	共聚物	67.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	15.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
16	硬脂基醇	12.0
	共聚物	72.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	10.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
17	硬脂基醇	12.0
	共聚物	77.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	5.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0

六、申請專利範圍

	硬脂基醇	12.0
18	共聚物	52.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	15.0
	澱粉二醇酸鈉	15.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
19	共聚物	42.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	20.0
	澱粉二醇酸鈉	20.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
20	共聚物	42.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	20.0
	澱粉二醇酸鈉	20.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
21	共聚物	62.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	5.0
	澱粉二醇酸鈉	5.0
	羥丙基甲基纖維素	15.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	硬脂基醇	12.0
22	共聚物	62.9
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	10.0
	澱粉二醇酸鈉	10.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0

六、申請專利範圍

十二基硫酸鈉	0.1
硬脂基醇	12.0

39. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其具有下列組成中之一者：

	溶解改質劑(%)	潤滑劑	界面活性劑
1.	羥丙基甲基纖維素 (5%重量/重量)	硬脂基醇 (12%重量/重量)	無；或
2.	羥丙基甲基纖維素 (10%重量/重量)，及 鄰苯二甲酸 HPMC 酯(20%重量/重量)	硬脂基醇 (12%重量/重量)	無；或
3.	羥丙基甲基纖維素 (10%重量/重量)，及 乳糖(5%重量/重量)	硬脂基醇 (12%重量/重量)	無；或
4.	羥丙基甲基纖維素 (5%重量/重量)	硬脂基醇 (12%重量/重量)	SDS(1%重量/重量)或澱粉二醇酸鈉(20%重量/重量)、或吞恩、或聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物

40. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其具有下列調配物中之一者：

5

	調配物	%重量/重量
1	共聚物	77.0
	十二基硫酸鈉	1.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	5.0
	硬脂基醇	12.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
2	共聚物	68.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose)	15.0

六、申請專利範圍

	Sodium) 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素	12.0 5.0
3	共聚物 十二基硫酸鈉 交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium) 澱粉二醇酸鈉 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素	62.0 1.0 10.0 10.0 12.0 5.0
4	共聚物 交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium) 澱粉二醇酸鈉 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素	63.0 10.0 10.0 12.0 5.0
5	共聚物 十二基硫酸鈉 交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium) 澱粉二醇酸鈉 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素	52.0 1.0 15.0 15.0 12.0 5.0
6	共聚物 聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物 澱粉二醇酸鈉 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素	62.0 1.0 20.0 12.0 5.0
7	共聚物 聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物 澱粉二醇酸鈉 硬脂基醇 羥丙基甲基纖維素	62.0 1.0 20.0 12.0 5.0
8	共聚物	62.0

六、申請專利範圍

	硬脂基醇	12.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	5.0
	澱粉二醇酸鈉	5.0
	羥丙基甲基纖維素	15.0
	十二基硫酸鈉	1.0
9	共聚物	42.0
	硬脂基醇	12.0
	交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)	20.0
	澱粉二醇酸鈉	20.0
	羥丙基甲基纖維素	5.0
	十二基硫酸鈉	1.0
10	共聚物	47.0
	硬脂基醇	12.0
	澱粉二醇酸鈉	10.0
	羥丙基甲基纖維素	30.0
	十二基硫酸鈉	1.0

41. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該潤滑劑為存在量 10 至 15 重量/重量%之硬脂基醇，該界面活性劑為存在量少於 5 重量/重量%之 SDS 或環氧乙烷與環氧丙烷的嵌段共聚物；該溶解改質輔劑存在量為約 2.5 至約 70 重量/重量%且選自 HPC、HPMC、澱粉二醇酸鈉、交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)、共聚乙烷基四氫吡咯酮(copovidone)、或乳糖、及其組合或混合物之可膨脹固體。

42. 一種包含模製膠囊外殼或次單位之醫藥膠囊外殼或

六、申請專利範圍

次單位之組成物，該膠囊外殼或次單位係由丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10)的物質，存在份量為約 20 至 90 重量/重量%；潤滑劑，其係選自硬脂基醇、單硬脂酸甘油酯(GMS)、滑石、硬脂酸鎂、二氧化矽、無結晶性矽酸、或煙霧狀氧化矽、及其組合或混合物，存在份量為從 10 至約 30 重量/重量%；溶解改質輔劑，木糖醇、甘露糖醇、乳糖、預膠化澱粉、氯化鈉、澱粉二醇鈉、交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)、交聯聚乙炔基四氫吡咯酮(crospovidone)、共聚乙炔基四氫吡咯酮(copovidone)、聚乙炔基四氫吡咯酮；及其組合或混合物，存在份量是從約 2.5 至約 70 重量/重量%；和可選擇的界面活性劑，存在份量是少於 5 重量/重量%；可塑劑，存在份量是從 0 至 10 重量/重量%；及/或加工劑，存在份量是從 0 至約 10 重量/重量%所組成。

43. 根據申請專利範圍第 42 項之組成物，其中該聚合物存在份量為約 50 至 90 重量/重量%。

44. 根據申請專利範圍第 42 或 43 項之組成物，其中該界面活性劑為環氧乙烷與環氧丙烷的嵌段共聚物、卵磷脂、硫基丁二酸二辛基鈉、十二烷基硫酸鈉、玻黎阿西爾(Polyoxyl) 40 經氫化蓖麻油、聚氧基乙炔山梨糖醇酐脂肪酸酯類、山梨糖醇酐脂肪酸酯

六、申請專利範圍

類、聚乙二醇、維他命 E-TPGS®(丁二酸 d-α-生育酚基聚乙二醇 1000 酯)、蔗糖脂肪酸酯類、及其組合或混合物。

45. 根據申請專利範圍第 44 項之組成物，其中該界面活
5 性劑為十二烷基硫酸鈉或環氧乙烷與環氧丙烷的嵌段
共聚物。
46. 根據申請專利範圍第 43 或 45 項之組成物，其中該界
面活性劑為十二烷基硫酸鈉且存在份量少於 2 重量/
重量%。
- 10 47. 根據申請專利範圍第 42 或 43 項之組成物，其中該潤
滑劑是硬脂基醇。
48. 根據申請專利範圍第 47 項之組成物，其中該硬脂基
醇的存在份量是從約 10 至約 15 重量/重量%。
49. 根據申請專利範圍第 42 項之組成物，其中該溶解改
15 質輔劑進一步包含第二溶解改質輔劑，其係為可膨脹
固體。
50. 根據申請專利範圍第 49 項之組成物，其中該可膨脹
固體係選自乙基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素酯、
羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙
20 基甲基纖維素酯、及其他羥烷基纖維素衍生物；及其
組合或混合物。
51. 根據申請專利範圍第 50 項之組成物，其中該溶解改
質輔劑為羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基
纖維素酯或羥丙基纖維素。

六、申請專利範圍

52. 根據申請專利範圍第 50 或 51 項之組成物，其中該可膨脹固體的存在份量是約 10 至 50 重量/重量%。
53. 根據申請專利範圍第 42 或 50 項之組成物，其中該溶解改質輔劑的存在份量為約 40 至 70 重量/重量%。
- 5 54. 根據申請專利範圍第 49 項之組成物，其中該溶解改質輔劑為可膨脹固體與乳糖、澱粉二醇酸鈉、交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)、共聚乙烷基四氫吡咯酮(copovidone)、交聯聚乙烷基四氫吡咯酮(crospovidone)或聚乙烷基四氫吡咯酮的組合。
- 10 55. 根據申請專利範圍第 54 項之組成物，其中該溶解改質輔劑為羥丙基纖維素及乳糖。
56. 根據申請專利範圍第 54 或 55 項之組成物，其中該潤滑劑為硬脂基醇。
57. 根據申請專利範圍第 56 項之組成物，其中硬脂基醇的存在份量為約 10 至約 15 重量/重量%。
- 15 58. 根據申請專利範圍第 42 項之組成物，其中該加工劑為滑石。
- 59 根據申請專利範圍第 42 或 58 項之組成物，其中該加工劑存在的份量為約 1 至約 5 重量/重量%。
- 20 60. 根據申請專利範圍第 42 項之組成物，其中進一步包含吸收增進劑。
61. 根據申請專利範圍第 60 項之組成物，其中該吸收增進劑為甲殼素(chitosan)、卵磷脂、植物凝血素、蔗糖脂肪酸酯、維他命 E-TPGS；及其組合或混合物。

六、申請專利範圍

62. 一種醫藥膠囊外殼或次單位之組成物，其包含至少一個膠囊成分及連接至該膠囊成分之次單位，該次單位或膠囊係由包含丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10)之物質，存在份量為約 50 至約 90 重量/重量%；潤滑劑，其為硬脂醇，存在份量為從約 10 至約 15 重量/重量%；及溶解改質輔劑，其選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素或羥烷基纖維素衍生物或其鹽類所組成。
63. 根據申請專利範圍第 62 項之組成物，其中該溶解改質輔劑亦包括一崩解劑。
64. 根據申請專利範圍第 63 項之組成物，其中該崩解劑為澱粉二醇酸鈉、交聯羧甲纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)、共聚乙烷基四氫吡咯酮(copovidone)、交聯聚乙烷基四氫吡咯酮(crospovidone)、或其組合或混合物。
65. 根據申請專利範圍第 62 或 64 項之組成物，其中該溶解改質輔劑亦包括一毛細作用劑。
66. 根據申請專利範圍第 65 項之組成物，其中該毛細作用劑為乳糖。
67. 根據申請專利範圍第 66 項之組成物，其另外包含一加工輔劑，其為滑石。
68. 根據申請專利範圍第 62 至 64 項中任一項之組成物，其中羥丙基纖維素的存在份量為 10 至約 70 重量/重量%。

六、申請專利範圍

69. 根據申請專利範圍第 68 項之組成物，其中羥丙基纖維素的存在份量為 40 至約 70 重量/重量%。
70. 根據申請專利範圍第 69 項之組成物，其另外包含一毛細作用劑，其為乳糖。
- 5 71. 根據申請專利範圍第 70 項之組成物，其中乳糖的存在份量為約 0 至 10 重量/重量%。
72. 根據申請專利範圍第 71 項之組成物，其中乳糖的存在份量為約 5 重量/重量%。
73. 根據申請專利範圍第 64 項之組成物，其中該崩解劑
10 的存在份量為約 10 至約 40 重量/重量%。
74. 一種多組份醫藥劑型，其包含許多次單位，各次單位是選自：
- a) 一種含藥物物質的膠囊隔間，其在病患腸胃環境中為可溶的或可崩解的，用來釋出包含在膠囊隔間中的藥物物質；及
- 15 b) 一種包含聚合物及含藥物物質的固體基質或次單位，該聚合物在病患腸胃環境中為可溶的、可分散或可崩解的，用來釋出包含在固體基質中的藥物物質，並且其中至少在對病患施用之前，該次單位在經組合的劑型中結合在一起；
- 20 且其中該固體基質包含存在份量為約 20 至 90 重量/重量%之丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10)，及存在份量為約 2.5 至約 30 重量/重量%之溶解改質輔劑。

六、申請專利範圍

75. 根據申請專利範圍第 74 項之多組份醫藥劑型，其中該固體基質也包含潤滑劑，存在份量高至約 30 重量/重量%。
76. 根據申請專利範圍第 74 項之多組份醫藥劑型，其中該固體基質也包含可塑劑，存在份量高至約 10 重量/重量%。
77. 根據申請專利範圍第 74 項之多組份醫藥劑型，其中該固體基質也包含加工劑，存在份量高至約 10 重量/重量%。
78. 根據申請專利範圍第 74 項之多組份醫藥劑型，包含許多含藥物物質的膠囊隔間，各隔間與至少一個相鄰的隔間被以藥學可接受之聚合物物質製成的壁物理分隔。
79. 根據申請專利範圍第 78 項之多組份醫藥劑型，其中該壁包含丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物，存在的份量為約 20 至 90 重量/重量%；及溶液改質輔劑，存在的份量為約 2.5 至約 30 重量/重量%。
80. 根據申請專利範圍第 79 項之多組份醫藥劑型，其中該壁也包含潤滑劑，存在的份量為高至約 30 重量/重量%。
81. 根據申請專利範圍第 78 項之多組份醫藥劑型，其中該壁也包含可塑劑，存在的份量為高至約 10 重量/重量%。
82. 根據申請專利範圍第 78 項之多組份醫藥劑型，其中該

六、申請專利範圍

壁也包含加工劑，存在的份量為高至約 10 重量/重量%。

83. 根據申請專利範圍第 74 項之多組份醫藥劑型，其中至少一個次單位為含藥物物質的膠囊隔間，具有壁的厚度範圍是約 0.3-0.8 毫米。

5 84. 根據申請專利範圍第 74 項之多組份醫藥劑型，其中至少一個次單位為幾乎立刻釋出的次單位。

85. 根據申請專利範圍第 74 項之多組份醫藥劑型，其中至少一個次單位為持續釋出或脈動釋出的次單位。

10 86. 一種多組份劑型組，各包含許多次單位，各次單位是選自：

a) 一種含藥物物質的膠囊隔間，其在病患腸胃環境中為可溶的或可崩解的，用來釋出包含在膠囊隔間中的藥物物質；及

15 b) 一種包含聚合物及含藥物物質的固體基質，該聚合物在病患腸胃環境中為可溶的、可分散或可崩解的，用來釋出包含在固體基質中的藥物物質，其中該組的至少一個劑型包含至少一個含該藥物物質的該膠囊隔間，並且該組的至少另一個劑型包含至少一個該固體基質；且

20 其中至少一個該劑型之含藥物物質的膠囊隔間，是與至少另一個該劑型之該固體基質為可互相交換的；並且

其中至少在對病患施用之前，各劑型的次單位被結合在一起，以提供一種經組合的劑型；且其中該固體基質

六、申請專利範圍

包含存在份量為約 20 至 90 重量/重量%之丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10)，及存在份量為約 2.5 至約 30 重量/重量%之溶解改質輔劑。

87. 一種製造醫藥劑型之方法，其包含下列步驟：

- 5 a) 將丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物(65:25:10)與輔劑組成物，該輔劑組成物係包含潤滑劑，其選自硬脂基醇、單硬脂酸甘油酯(GMS)、滑石、硬脂酸鎂、二氧化矽、無
- 10 結晶性矽酸、或煙霧狀氧化矽；及其組合或混合物，存在份量為約 0 至約 30 重量/重量%；溶解改質輔劑，其為可膨脹固體或選自木糖醇、甘露糖醇、乳糖、預膠化澱粉、氯化鈉、澱粉二醇鈉、交聯羧甲纖維素鈉
- 15 (Croscarmellose Sodium)、交聯聚乙烯基四氫吡咯酮(crospovidone)、共聚聚乙烯基四氫吡咯酮(copovidone)、聚乙烯基四氫吡咯酮；及其組合或混合物，存在份量是從約 2.5 至約 70 重量/重量%；和可選擇之存在份量是從 0 至 10 重量/重量%的界面活性劑；存在份
- 20 量是從 0 至 10 重量/重量%之可塑劑；及/或存在份量是從約 0 至約 10 重量/重量%之加工劑；同時且在實質上相同位置上導入延長的熱融熔擠壓器中；
- b) 將該共聚物與該輔劑組成物於熱融熔擠壓器中混

六、申請專利範圍

合，以於其中形成均質組成物，並將呈股形式的該均質組成物由熱融熔擠壓器中通過一鑄模在遠離其中聚合物及該輔劑組合物導入的該相同位置處排出；

- 5 c) 將該股切割為丸狀物；
d) 將該丸狀物導入射出成型器，且藉由射出成型由該丸狀物形成薄壁的膠囊隔間。

88. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該可膨脹固體係選自乙基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素酯、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯、及其他羥烷基纖維素衍生物；及其組合或混合物。

89. 根據申請專利範圍第 87 或 88 項之方法，其中該界面活性劑係選自環氧乙烷與環氧丙烷的嵌段共聚物、卵磷脂、硫基丁二酸二辛基鈉、十二烷基硫酸鈉、玻黎阿西爾(Polyoxyl) 40 經氫化蓖麻油、聚氧基乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類、山梨糖醇酐脂肪酸酯類、聚乙二醇、維他命 E-TPGS®(丁二酸 d- α -生育酚基聚乙二醇 1000 酯)、蔗糖脂肪酸酯類、及其組合或混合物。

90. 根據申請專利範圍第 87 或 88 項之方法，其中該潤滑劑為硬脂基醇。

91. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該熱融熔擠壓器維持在不超過大約 135°C 的溫度。

六、申請專利範圍

92. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該熱融熔擠壓器維持在不低於該共聚物與該輔劑組成物之熔點的溫度。
93. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該熱融熔擠壓器中的溫度係沿著該熱融熔擠壓器的長度由其中該共聚物及輔劑組成物導入的該相同位置至該鑄模而逐漸增加，最高溫度不超過大約 135°C。
94. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該熱融熔擠壓器係包含具有第一及第二相反末端的長筒、及在該筒內的雙螺桿，用於沿著該筒內部的長度推進共聚物及輔劑組成物，其中該共聚物及該輔劑組成物導入之該實質上相同的位置係於該筒的第一末端之相鄰位置，且該鑄模係於該筒的第二末端之相鄰位置。
95. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該薄壁的膠囊隔間之射出成型係使用具有一筒及一噴嘴之射出成型器進行，同時維持射出成型器之筒於約 120°C 至 140°C 範圍的溫度。
96. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該薄壁的膠囊隔間之射出成型係使用具有一筒及一噴嘴之射出成型器進行，同時維持射出成型器之噴嘴於約 140°C 至 190°C 範圍的溫度。
97. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該薄壁的膠囊隔間之射出成型係使用具有一筒及一噴嘴之射出成型器進行，同時維持射出成型器之噴嘴於約 165°C 至

六、申請專利範圍

170°C範圍的溫度。

98. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該薄壁的膠囊隔間之射出成型係使用具有一筒及一噴嘴之射出成型器進行，同時維持射出成型器之筒於約 120°C 至 140°C 範圍的溫度，且維持射出成型器之噴嘴於約 140°C 至 190°C 範圍的溫度。
99. 根據申請專利範圍第 87 項之方法，其中該醫藥劑型係使用該膠囊隔間做為該劑型的成分而組合。
100. 根據申請專利範圍第 99 項之方法，其中經組合的劑型之該膠囊隔間係經由其中該隔間的相鄰部分接觸之至少一個熔接點彼此連接。
101. 根據申請專利範圍第 100 項之方法，其中該熔接點係由熱熔接、超聲波熔接、電感熔接、或黏性熔接而產生。

圖 1

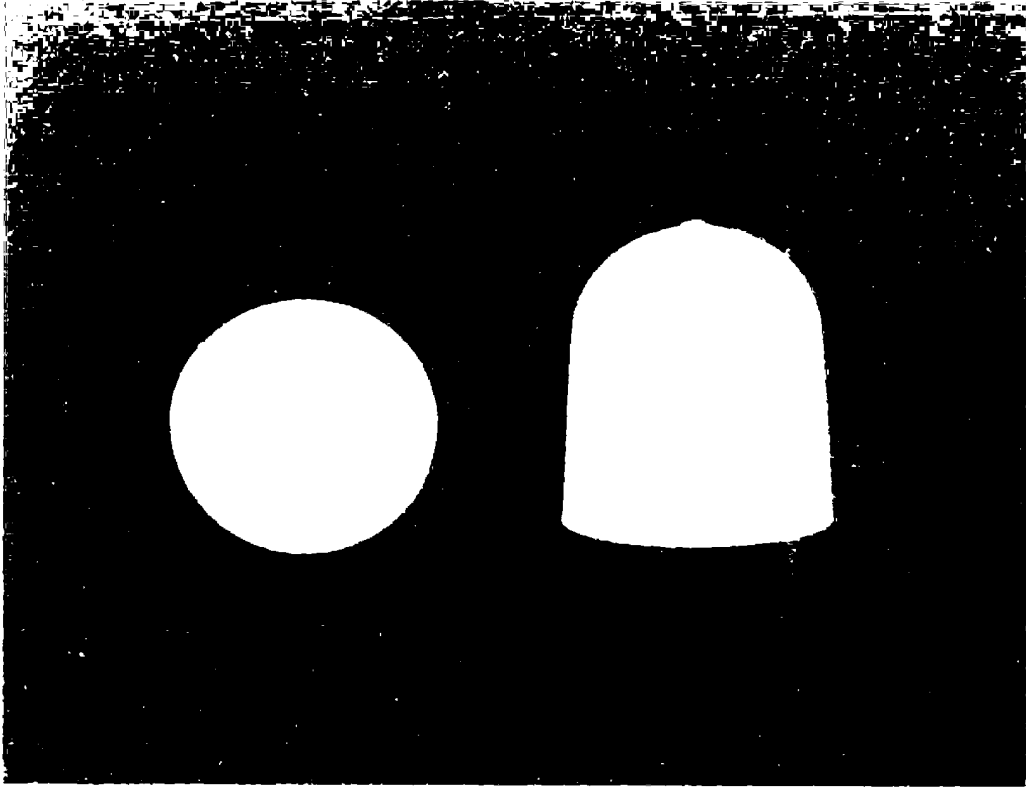


圖 2

5

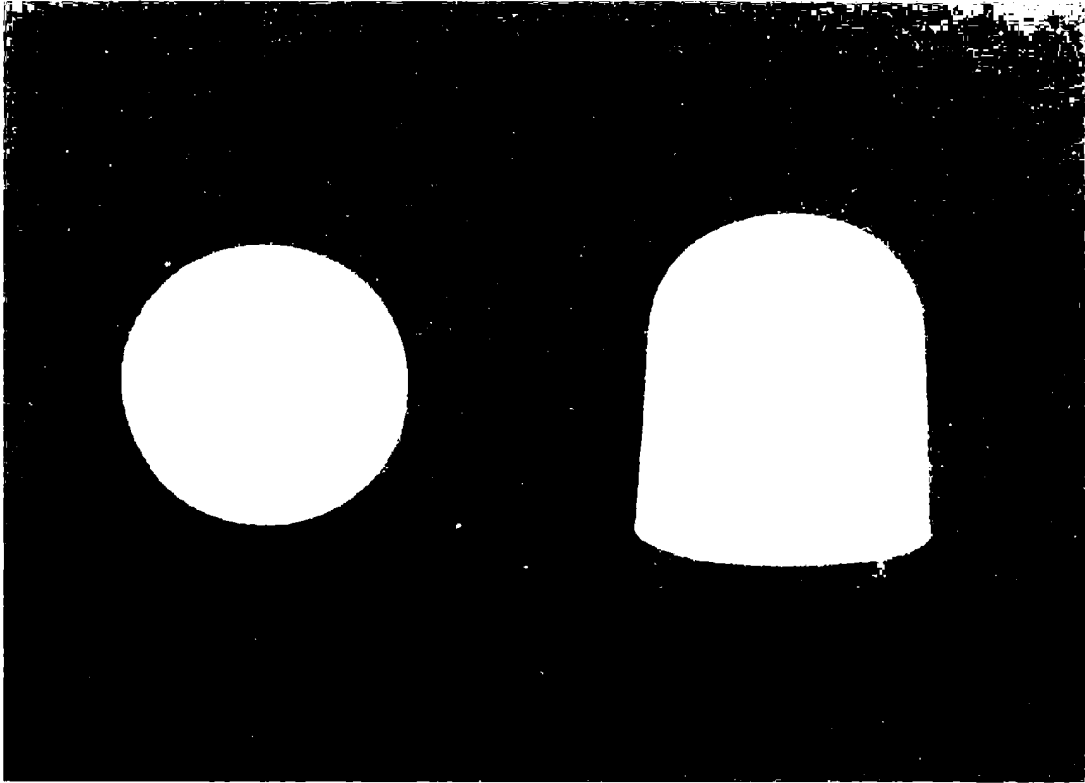


圖 3

5

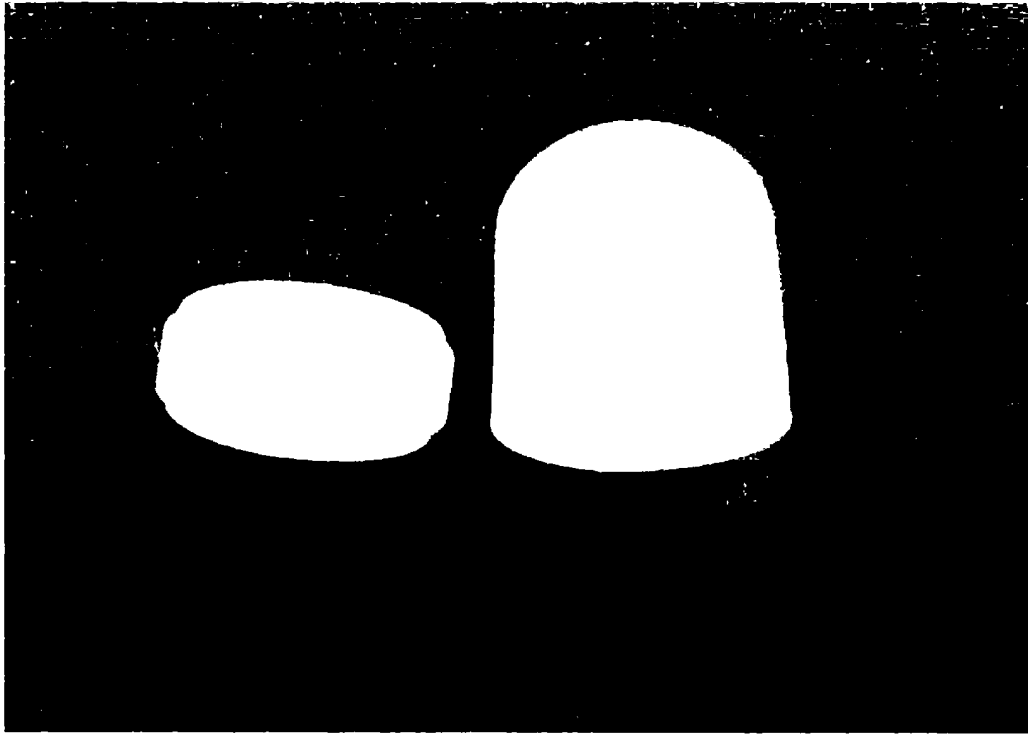


圖 4

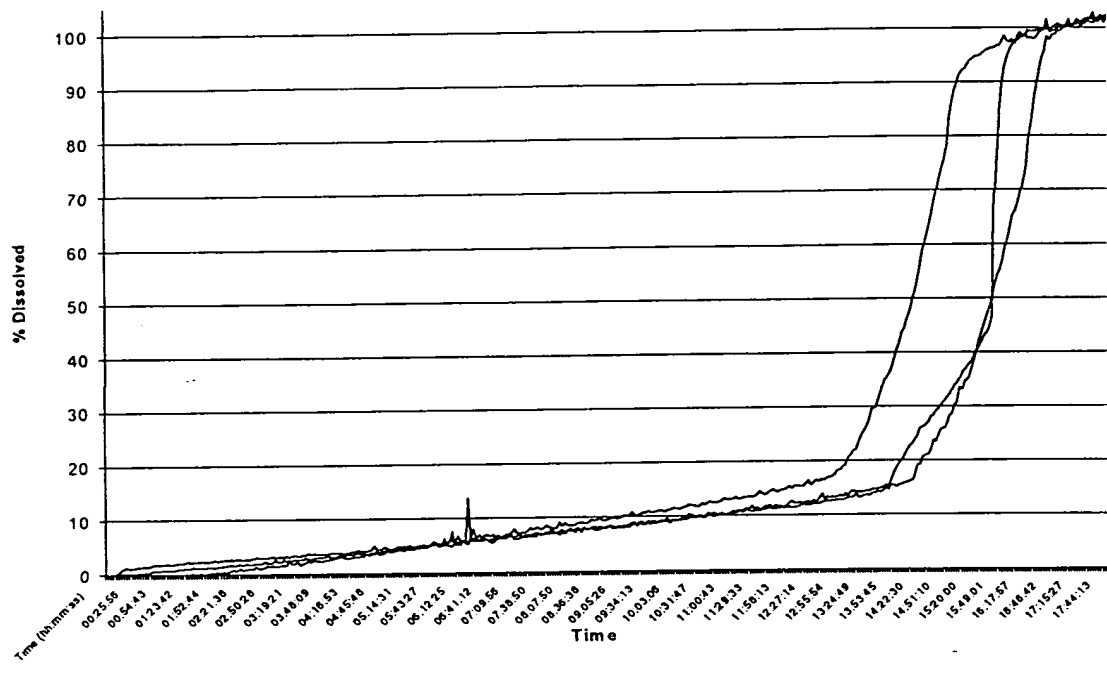


圖 5

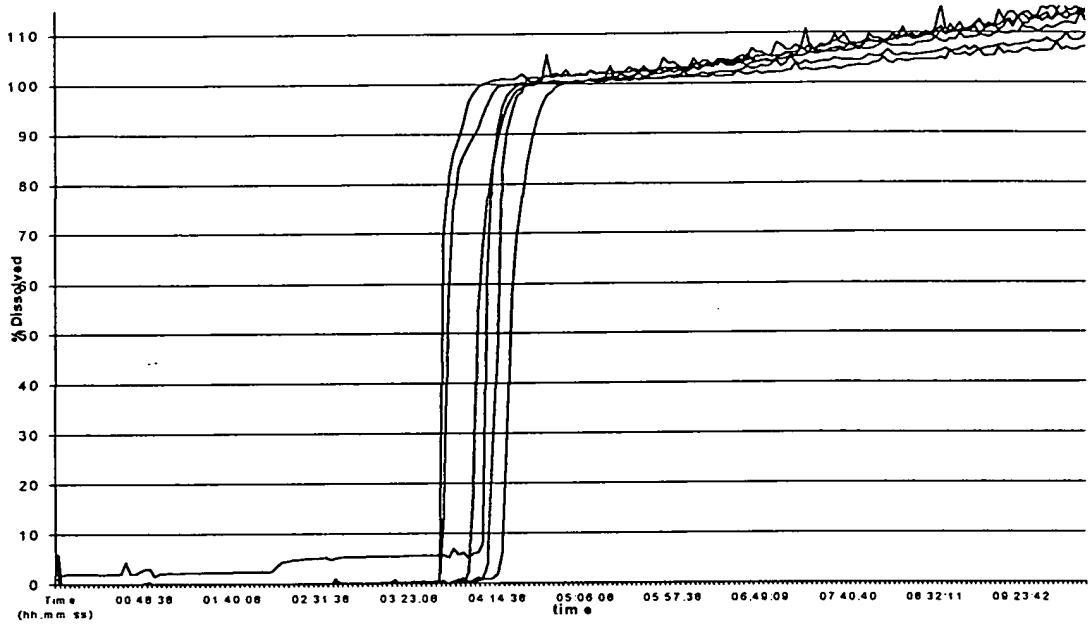


圖 6

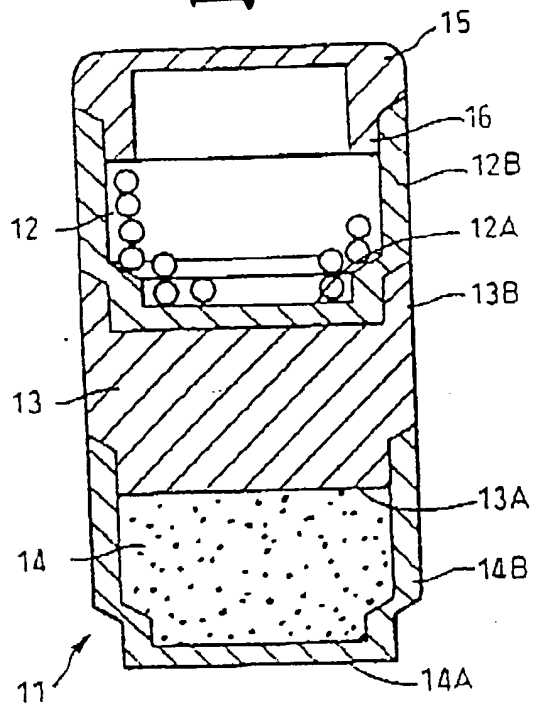
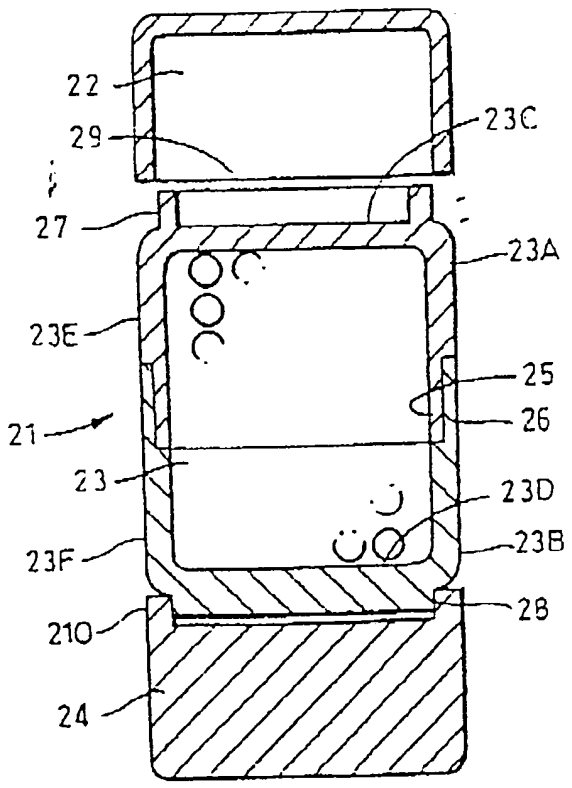


圖 7



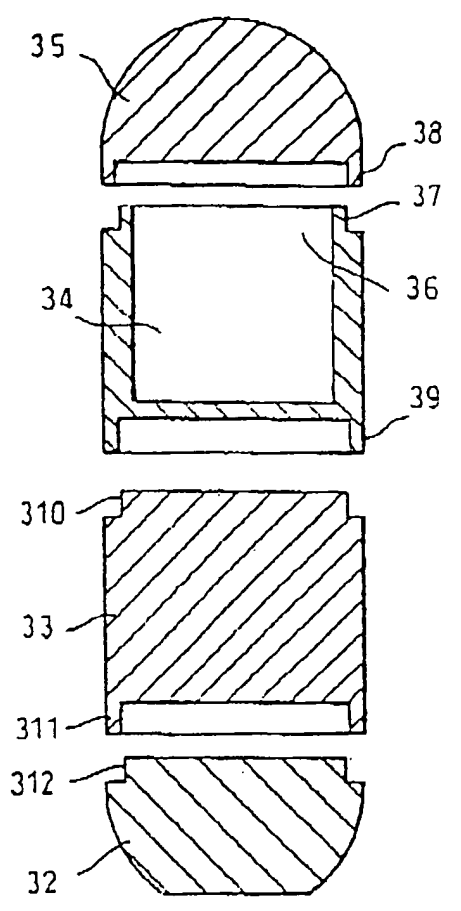


圖 8A

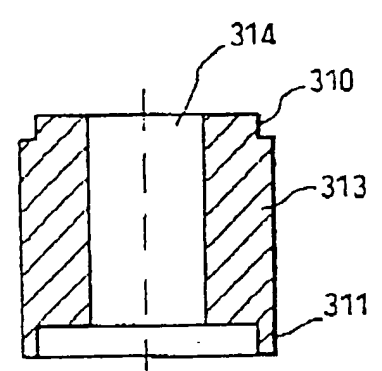


圖 8B

圖 9

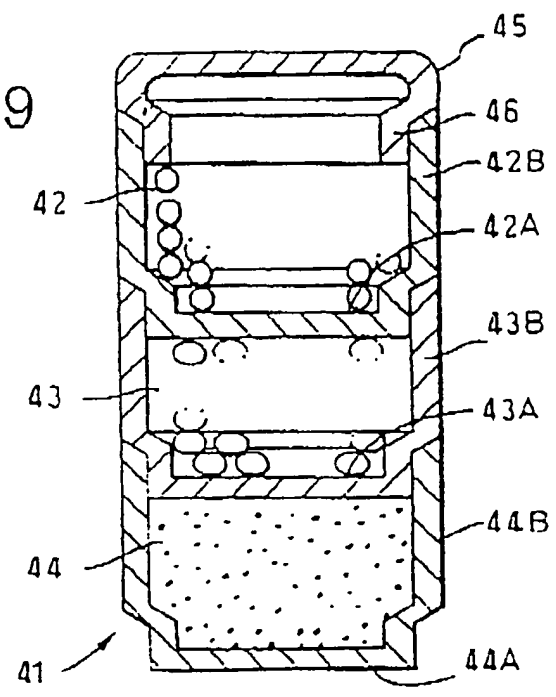


圖 10

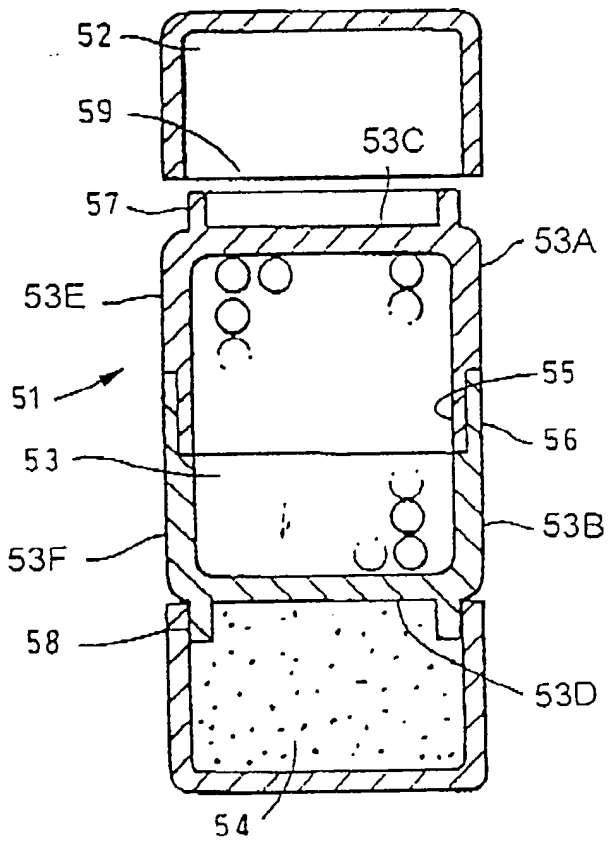


圖 11A

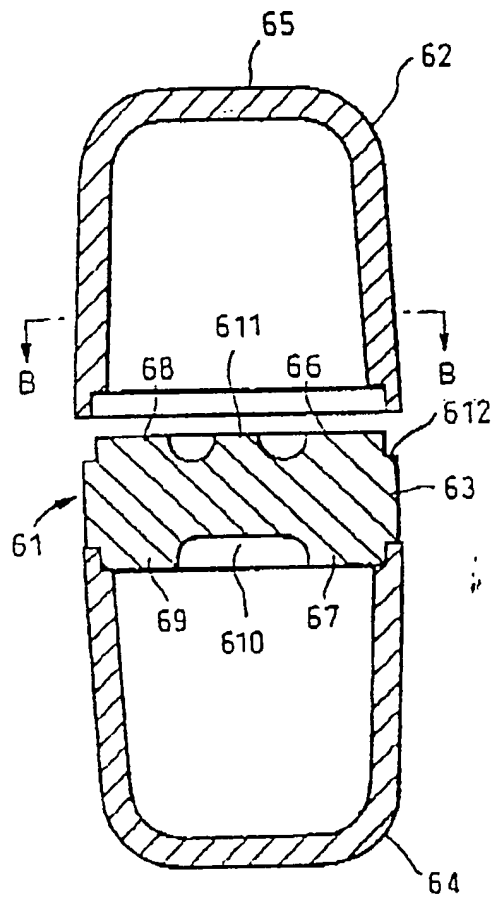


圖 11B

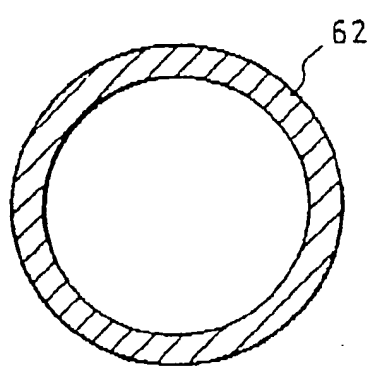


圖 11C

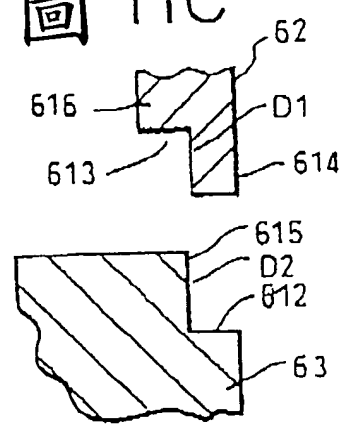


圖 12

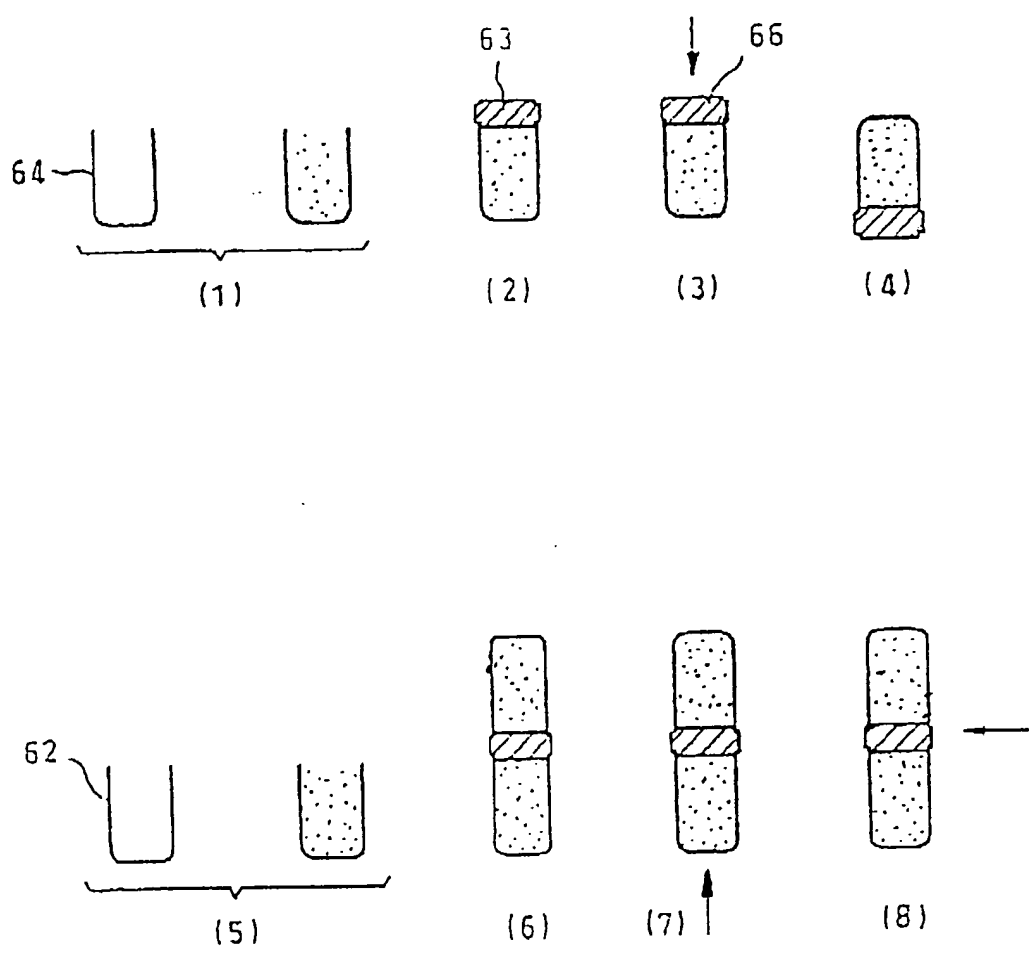


圖 13

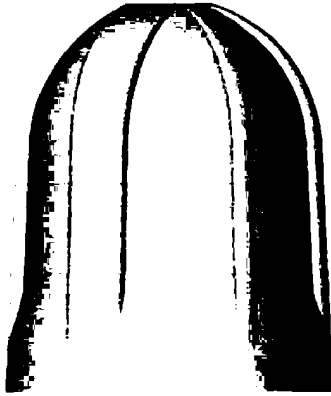


圖 14

