

公告本

申請日期	88.7.19
案 號	85708781
類 別	A61K9/48

A4  
C4

514533

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	可在消化道下部釋放之被覆膠囊型醫藥製劑
	英 文	PHARMACEUTICAL PREPARATION IN FORM OF COATED CAPSULE RELEASABLE AT LOWER PART OF DIGESTIVE TRACT
二、發明 創作人	姓 名	1.波多野晴美            4.吉野廣祐 2.伊藤隆弘            5.溝邊雅一 3.石橋 隆
	國 籍	1-5 皆屬日本
三、申請人	住、居所	1.兵庫縣尼崎市今福1丁目1番地4-319 2.大阪府八尾市南木の本町4丁目39-1 3.大阪府堺市長曾根町545-33 4.大阪府吹田市山田西2丁目8番A9-101號 5.大阪府高槻市牧田町15-1-310
	姓 名 (名稱)	田邊製藥股份有限公司 (田邊製藥株式會社)
三、申請人	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	大阪府大阪市中心區道修町3丁目2番10號
三、申請人	代 表 人 姓 名	千畑 一郎

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權  
1995年 7月 20日 特願平 7-183655號

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( I )

### 發明背景

本發明係關於一種可於消化道下部釋放膠囊內容物之醫藥製劑，特別係關於一種被覆膠囊形醫藥製劑，經由該製劑，膠囊內容物可選擇性輸送至期望部位例如大腸且於該處快速釋放。

選擇性輸送藥物至大腸為藥物治療所需，例如消化道發炎病如潰瘍性結腸炎或柯恩氏病 (Crohn's disease) 之局部治療或使用肽藥物之口服投藥治療，肽容易於消化道受到化學或酶催分解，或吸收部位有限的藥物或其它藥物之口服治療。

欲有效達成部位選擇性輸送藥物至大腸，需要設計一種考慮人類消化道之肉體及生理環境以及醫藥製劑於消化道停留時間之醫藥製劑。至於消化道之肉體及生理環境，了解胃之 pH 於健康人類通常為 1.8 至 4.5，而腸之 pH 為 6.5 至 7.5。根據 Davis 等廣泛研究結果，醫藥製劑於人胃之停留時間為 0.5 至 10 小時。又，不僅個人停留時間變化大，同時停留時間也受到例如進食，醫藥製劑大小等的顯著影響。它方面，醫藥製劑通過小腸之通過時間一般已知為  $3 \pm 1$  小時，而個人間與個人體內之變化相當小 (Journal of Controlled Release, 2, 27-38 (1985))。

至於於大腸選擇性釋放醫藥之方法至目前為止曾做多種研究。提示一種經由使用腸溶被膜被覆持續釋放醫藥製劑所得醫藥製劑 (Annals of the New York Academy

## 五、發明說明( 2 )

of Science, 618, 428-440(1991)), 利用控制釋放開始時間之技術的醫藥製劑 (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 40, 3036-3041(1992), 歐洲專利公告案第 0425699 號及日本特許公開案第 256166/1994), 經由使用於大腸可溶的偶氮聚合物被覆胰島素所得錠型醫藥製劑 (Saffran et al, Science, 233, 1081-1084(1986)), 及使用已知技術之醫藥製劑, 例如, 腸溶醫藥製劑及持續釋放醫藥製劑。

然而各種習知方法皆有問題, 例如部位選擇性不足, 使用特殊材料, 而實用性不良或製造過程複雜。

例如, 由於腸溶醫藥製劑於小腸上部突然開始釋放藥物, 故無法達成藥物的選擇性輸送。

當使用持續釋放醫藥製劑時, 由於藥物為連續釋放, 故當醫藥製劑停留於胃與通過小腸時有大量藥物被釋放。

此外, 嘗試經由使用腸溶被膜被覆持續釋放醫藥製劑來抑制藥物於胃釋放。然而, 經由前述腸溶被膜被覆持續釋放醫藥製劑無法完全解決藥物通過小腸時釋放的問題。

習知被覆醫藥製劑包括例如藥物與被覆劑組合, 被覆量, 被覆液之溶液種類, 噴灑條件, 乾燥條件等對各種使用藥物的最佳組合。於易被加熱或溶劑分解之藥物之例, 則最佳條件的調整繁瑣。

此外, 有某些情況所得最佳條件無法經常適用於另一種藥物, 事實上無法適用的情況比較可適用情況更多。

## 五、發明說明( )

因此，難稱習知醫藥製劑於廣泛用途絕佳。

此外，習知被覆醫藥製劑於被覆前大體需要例如造粒，過篩及打錠的過程。因此更耗時、費力且成本高。

本發明之目的係提供一種部位選擇性輸送絕佳的醫藥製劑。特別本發明係提供一種含於硬膠囊的藥物、醫藥製劑、功能物質等，可輸送至消化道下部任何期望部位之醫藥製劑。

本發明之又一目的係提供一種其中任一藥物等可無需特殊配方及可如常廣泛使用被覆膠囊形醫藥製劑。

本發明之此等及其它目的由後文說明將顯然自明。

### 發明概述

今日發現(i)首先被覆可溶於低pH之物質，進一步被覆腸溶物質之含有酸性物質的硬膠囊，可於介於小腸上部與大腸下部間之任何期望位置快速釋放硬膠囊內容物，而釋放位置係根據酸性物質種類及可溶於低pH之物質種類及數量決定，及(ii)僅需使用此種膠囊即可獲得一種醫藥製劑，因此任一藥物，醫藥製劑，功能物質等可於消化道介於小腸上部與大腸下部之任何期望部位輸送及快速釋放。

根據本發明提供一種可於消化道下部釋放內容物之被覆膠囊型醫藥製劑包括(a)含有至少一種酸性物質的硬膠囊，(b)可溶於低pH之聚合物膜形成於硬膠囊表面，及(c)腸溶被膜形成於可溶於低pH之聚合物膜表面。

本發明之醫藥製劑係關於一種輸送內容物至消化道下

## 五、發明說明(Ψ)

部之硬膠囊。亦即，本發明之醫藥製劑具有下列特性：當醫藥製劑停留於胃時，腸溶被膜保護醫藥製劑。隨後，當製劑由胃送到小腸上部時，腸溶被膜溶解，開始消失。此時消化液逐漸滲透通過低 pH 可溶性聚合物膜及硬膠囊而進入硬膠囊內部，因此酸性物質溶解。經由酸性物質溶解產生之低 pH 溶液溶解硬膠囊及低 pH 可溶性聚合物膜，結果導致其消失。然後硬膠囊內容物例如藥物，醫藥製劑及功能物質快速釋放。

因此，硬膠囊內容物之釋放速率大體不會隨硬膠囊種類，低 pH 可溶性聚合物膜所用聚合物種類或數量，或酸性物質種類改變，開始釋放至釋放 80% 硬膠囊內容物需時約 1 小時。

本發明之醫藥製劑內的硬膠囊被酸性物質溶解產生的低 pH 溶液快速溶解。因此本發明之醫藥製劑具有時間延遲特性，由醫藥製劑從胃部排放直到硬膠囊開始釋放內容物間經過的時間可經由選擇低 pH 可溶性聚合物膜使用的聚合物種類及 / 或數量及 / 或酸性物質種類而控制至任何長度。

如此本發明之醫藥製劑具有硬膠囊內容物可於消化道下部任何期望部位快速釋放之優點。

此外，習知於消化道下部可溶之醫藥製劑僅可於考慮多種複雜製程例如造粒及打錠決定複雜條件，於胃及小腸上部保護藥物，於大腸崩散性質，故醫藥製劑製備期間常造成藥物損失。

## 五、發明說明(5)

然而本發明之醫藥製劑具有無需複雜的測定各種條件明顯優點。因此，根據本發明無需藥物等填充入硬膠囊後決定醫藥製劑製備過程中例如保護藥物等目的的條件，原因為有待輸送至消化道下部的藥物係填充於硬膠囊之故。

### 圖式之簡單說明

第1圖顯示本發明之醫藥製劑之具體例之剖面圖。

第2圖顯示本發明之醫藥製劑之另一具體例之剖面圖，其中密封裝置提供於硬膠囊之本體與蓋間之接合處周圍。

第3圖顯示本發明之醫藥製劑之另一具體例之剖面圖，其中介於pH可溶聚合物與腸溶被膜間提供一層中間層。

第4圖顯示於接合處周圍具有密封裝置之硬膠囊透視圖。

第5圖為顯示實驗例1中對本發明之醫藥製劑進行JP第一流體及JP第二流體溶解試驗結果。"JP"一詞表示日本藥典第12版。

第6圖為顯示實驗例1中本發明之醫藥製劑投予犬之例中之血漿藥物濃度變化線圖。

第7圖為顯示實驗例2中對被覆優拉吉(Eudragit)E100之膠囊形藥物(優拉吉E100被覆量不同)進行JP第2流體溶解試驗結果之線圖。

第8圖為顯示優拉吉E100被覆量與延遲時間間之關係線圖。

## 五、發明說明 ( 6 )

第 9 圖為顯示實驗例 3 中對被覆優拉吉 (Eudragit) E100 之膠囊形藥物 (酸性物質種類不同) 進行 JP 第 2 流體溶解試驗結果之線圖。

第 10 圖為顯示實驗例 4 中對本發明醫藥製劑 (丁二酸數量不同) 進行 JP 第 2 流體溶解試驗結果之線圖。

第 11 圖為顯示實驗例 5 中對本發明醫藥製劑 (其中提供密封裝置) 進行 JP 第 2 流體溶解試驗結果之線圖。

### 詳細說明

本發明中 "消化道下部" 一詞表示從小腸上部的十二指腸, 經空腸, 回腸, 盲腸, 升結腸, 橫結腸, 降結腸及乙狀結腸至直腸之部分。

根據本發明之醫藥製劑, 膠囊內容物例如藥物, 醫藥製劑或功能物質可如前述於消化道下部之任何期望部分選擇性釋放。欲有效發揮本發明之特點, 較佳膠囊內容物係於介於空腸與直腸之任何期望部位釋放, 更佳於介於回腸與直腸間之任何期望位置, 遠更佳於介於盲腸 (回盲口) 與直腸間之任何期望部位釋放。最佳膠囊內容物係於升結腸、橫結腸、降結腸或乙狀結腸之任何期望部位釋放。

至於本發明使用之硬膠囊可使用任一種適合口服投藥之硬膠囊而無任何限制, 較佳欲簡化製法, 使用市售硬膠囊。硬膠囊之範例例如有明膠膠囊如 CONI-SNAP 膠囊 (商品名, 得自日本 CAPSUGEL AG), 玉米澱粉膠囊 (商品名, 得自美國華那蘭巴公司), 羥丙基甲基纖維素膠囊

## 五、發明說明(7)

如 HPMC 膠囊(商品名, 得自日本 ELANCO 公司)等。其中以明膠膠囊及經丙基甲基纖維素膠囊為佳, 而由溶解類型良好觀點看來, 以明膠膠囊為更佳。

本發明之硬膠囊可呈多種類型。

硬膠囊大小並無特殊限制。就容易處理觀點看來, 較佳膠囊具有日本藥典第 12 版(後文稱為 JP XII)所述 2 號, 3 號及 4 號尺寸。

本發明使用之硬膠囊內所含酸性物質為固體物質, 其水溶液之 pH 值至多為 5。酸性物質形式並無特殊限制, 酸性物質可呈多種形式例如結晶, 粉末及顆粒。

酸性物質範例有例如有機酸如丁二酸, 順丁烯二酸, 酒石酸, 檸檬酸, 反丁烯二酸或蘋果酸及無機酸如硼酸。酸性物質可單獨使用或組合一種或多種使用。較佳酸性物質為有機酸如丁二酸, 順丁烯二酸, 酒石酸, 檸檬酸, 反丁烯二酸或蘋果酸, 特別以丁二酸為佳, 由於其物理及化學安定性等良好之故。

只要藥物為酸性, 則硬膠囊所含酸性物質可為藥物。

硬膠囊所含酸性物質質量並無特殊限制, 而可為足夠溶解形成於硬膠囊周圍的可溶於低 pH 之聚合物膜(後文亦稱為"低 pH 可溶性聚合物膜")之數量。酸性物質之最佳量容易經由進行溶解試驗測定。

"低 pH"一詞表示 pH1 至 pH5, 較佳 pH1 至 pH3 之 pH 範圍。

用於本發明之醫藥製劑之低 pH 可溶性聚合物之可溶於低 pH 之聚合物可為任一種成膜聚合物, 其可溶於 pH1

## 五、發明說明( 8 )

至 pH5 之酸性範圍但不溶於 pH 高於 5 之中性及鹼性範圍。因此可適當使用通常用於此種醫藥領域作為胃酸可溶聚合物之聚合物。低 pH 可溶性聚合物範例有例如聚乙炔基縮醛二乙胺基乙酸酯，甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物，例如優拉吉 E100 (商品名，得自德國 Röhm Pharma)，聚乙炔基胺基縮醛等。可溶於低 pH 之聚合物可單獨使用或混合使用。其中，以聚乙炔基縮醛二乙胺基乙酸酯及甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物為佳，由於實際醫藥生產上常用此等聚合物故。

本發明之醫藥製劑中用作腸溶被膜之腸溶聚合物可為可溶於 pH 高於 5 之水液介質，但不溶於 pH 至多 5 之水液介質的成膜聚合物物質。本發明使用之腸溶聚合物包含例如纖維素衍生物，丙烯酸系共聚物，順丁烯二酸共聚物，聚乙炔基衍生物，蟲膠等。

纖維素衍生物範例有例如羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯，羥丙基甲基纖維素酞酸酯，羥甲基乙基纖維素酞酸酯，纖維素乙酸酯酞酸酯，纖維素乙酸酯丁二酸酯，纖維素乙酸酯順丁烯二酸酯，纖維素苯甲酸酯酞酸酯，纖維素丙酸酯酞酸酯，甲基纖維素酞酸酯，羥甲基乙基纖維素，乙基羧乙基纖維素酞酸酯等。其中以羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯，羥丙基甲基纖維素酞酸酯，及羧甲基乙基纖維素為佳。又以羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯為更佳。

## 五、發明說明( 9 )

丙烯酸系共聚物範例為例如苯乙烯-丙烯酸共聚物，甲基丙烯酸酯-丙烯酸共聚物，甲基丙烯酸酯-甲代丙烯酸共聚物，丁基丙烯酸酯-苯乙烯-丙烯酸共聚物，甲代丙烯酸-甲基甲代丙烯酸共聚物如優拉吉 L100，優拉吉 S 或優拉吉 S100(各別為商品名，得自德國 Röhm Pharma)，甲代丙烯酸-乙基丙烯酸共聚物如優拉吉 L100-55(商品名，得自德國 Röhm Pharma)，甲基丙烯酸酯-甲代內烯酸-辛基丙烯酸酯共聚物等。其中甲代丙烯酸-甲基甲代丙烯酸共聚物為佳。

順丁烯二酸共聚物範例有例如乙烯基乙酸酯-順丁烯二酸酐共聚物，苯乙烯-順丁烯二酸酐共聚物，苯乙烯-順丁烯-酯共聚物，乙烯基甲基醚-順丁烯二酸酐共聚物，乙烯-順丁烯二酸酐共聚物，乙烯基丁基醚-順丁烯二酸酐共聚物，丙烯腈-甲基丙烯酸酯-順丁烯二酸酐共聚物，丁基丙烯酸酯-苯乙烯-順丁烯二酸酐共聚物等。

聚乙烯基衍生物範例有例如聚乙烯醇酞酸酯，聚乙烯基縮醛酞酸酯，聚乙烯基丁酸酞酸酯，聚乙烯基乙醯縮醛酞酸酯等。

本發明之醫藥製劑中，前述腸溶聚合物可單獨使用或併用一種或多種。

前述腸溶聚合物以纖維素衍生物及丙烯酸系共聚物為佳。特別以纖維素衍生物為佳。

本發明之醫藥製劑之機轉如下：醫藥製劑停留於胃時，腸溶被膜可保護醫藥製劑不會溶解。隨後當製劑由胃

## 五、發明說明(10)

進入小腸上部時，腸溶被膜溶解開始消失。然後消化液逐漸滲透通過低 pH 可溶性聚合物膜及硬膠囊進入硬膠囊內部，因此酸性物質溶解。經由酸性物質溶解產生的低 pH 溶液，溶解硬膠囊及低 pH 可溶性聚合物膜結果導致其消失。此時，硬膠囊內容物快速釋放。

因此，本發明之醫藥製劑可經由控制低 pH 可溶性聚合物膜之聚合物用量，以及經由選擇低 pH 可溶性聚合物及酸性物質種類而於消化道下部之任何期望部位選擇性釋放硬膠囊內容物。

由醫藥製劑從胃排出直到硬膠囊內容物於腸開始釋放經過的時間(後文稱為"延遲"時間)可經由控制低 pH 可溶性聚合物膜之聚合物用量以及經由選擇低 pH 可溶性聚合物及酸性物質種類決定。例如當低 pH 可溶性聚合物膜之聚合物用量增加或減少時延遲時間變長或變短。

醫藥製劑通過小腸之一般通過時間為  $3 \pm 1$  小時。因此當延遲時間調整為約 2 小時，約 4 小時及約 7 小時時，可獲得本發明之醫藥製劑由其中硬膠囊內容物約略在回腸、升結腸及橫結腸釋放。當測得更長的延遲時間時，可得一種醫藥製劑約略於大腸上部釋放硬膠囊內容物。

本發明之醫藥製劑經適當設計，因此當根據日本藥典第 12 版(JP XII)所述溶解試驗(漿葉方法)使用 JP 第 2 流體(JP XII)進行溶解試驗時於相當於所需延遲時間之時間長度內硬膠囊內容物大體不會釋放。

低 pH 可溶性聚合物膜及腸溶被膜之各別數量並無特殊

## 五、發明說明 ( 11 )

限制。

適量低 pH 可溶性聚合物膜隨預定延遲時間長度及各成分組合改變。適量腸溶被膜可為硬膠囊內容物於胃不會釋放之數量。此等數量容易經由進行溶解試驗測定。通常較佳低 pH 可溶性聚合物膜之數量為 5 至 500% 重量比，而腸溶被膜之數量為 10 至 400% 重量比，以硬膠囊本身（空膠囊）重量為準。

至於本發明中低 pH 可溶性聚合物膜及腸溶被膜之聚合物之組合，可選用前述低 pH 可溶性聚合物及腸溶聚合物並考慮預定延遲時間，硬膠囊性質，酸性物質種類等。

本發明中，低 pH 可溶性聚合物膜及腸溶被膜之聚合物之較佳組合範例示於表 1，而具體聚合物之較佳組合範例示於表 2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 1

編號	低 pH 可溶性聚合物膜之聚合物	腸溶被膜之聚合物
1	聚乙炔基縮醛二乙胺基乙酸酯	腸溶纖維素衍生物
2	聚乙炔基縮醛二乙胺基乙酸酯	蟲膠
3	聚乙炔基縮醛二乙胺基乙酸酯	腸溶丙烯酸系共聚物
4	聚乙炔基縮醛二乙胺基乙酸酯	腸溶順丁烯二酸系共聚物
5	聚乙炔基縮醛二乙胺基乙酸酯	腸溶聚乙炔基衍生物
6	甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯	腸溶纖維素衍生物
	-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物	
7	甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯	蟲膠
	-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物	
8	甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯	腸溶丙烯酸系共聚物
	-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物	
9	甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯	腸溶順丁烯二酸系共聚物
	-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物	
10	甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯	腸溶聚乙炔基衍生物
	-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物	

五、發明說明 ( 12 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 2

編號	低 pH 可溶性聚合物膜之聚合物	腸溶被膜之聚合物
11	聚乙烯基縮醛-二胺基二酸酯	脛丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯
12	聚乙烯基縮醛-二胺基二酸酯	脛丙基甲基纖維素酞酸酯
13	聚乙烯基縮醛-二胺基二酸酯	羧甲基乙基纖維素
14	聚乙烯基縮醛-二胺基二酸酯	甲代丙烯酸-1-甲基甲代丙烯酸酯共聚物
15	甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯 -二胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物	脛丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯
16	甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯 -二胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物	脛丙基甲基纖維素酞酸酯
17	甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯 -二胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物	羧甲基乙基纖維素
18	甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯 -二胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物	甲代丙烯酸-1-甲基甲代丙烯酸酯共聚物

A7  
B7

五、發明說明 ( 13 )

## 五、發明說明(一)

藥物、醫藥製劑、功能物質等可含於本發明之醫藥製劑之硬膠囊內。

含於硬膠囊之藥物並無特殊限制，只要可口服投藥即可。藥物之範例有例如化學治療劑，抗生素，呼吸刺激劑，止咳劑，祛痰劑，抗惡性腫瘤劑，自主神經作用劑，親精神作用劑，局部麻醉劑，肌肉鬆弛劑，消化器官作用劑，抗組胺，解毒劑，催眠劑，鎮定劑，抗癲癇劑，解熱劑，止痛劑，消炎劑，強心劑，抗心律不整劑，利尿劑，血管鬆弛劑，抗血脂劑，營養素，強壯劑，功能恢復藥，抗凝血劑，肝病用藥，降血糖劑，抗高血壓劑等。

特別有利係使用局部作用於大腸的藥物，由於藥物於小腸快速分解故希望於大腸吸收的藥物等。

可含於硬膠囊之醫藥製劑並無特殊限制，只要可經口投藥即可。此等醫藥製劑之範例有例如散劑，細粒劑，粒劑，錠劑，油懸浮液劑等。醫藥製劑具有控制釋放性質例如持續釋放性質。

硬膠囊所含功能物質為於活體內不具藥理活性，但具有有利作用物質。功能物質範例有例如有用的腸細菌例如乳桿菌，多親羧基鈣 (calcium polycarbophil) 其可補助於大腸內膨脹有助於排便等。功能物質不一定為單種物質。例如前述多親羧基鈣可添加例如纖維素，羧甲基澱粉鈉如 Exprotab (商品名，得自日本 Kimura Sangyo 公司)，前處理澱粉如澱粉 1500 (商品名，得自日本 Colorcon

## 五、發明說明 ( 15 )

公司)等。

以含於硬膠囊之藥物及酸性物質為例，藥物填充於膠囊之狀態為可長時間儲存確保藥物及酸性物質之化學安定性的狀態。兩種成分形成及其填充方法並無特殊限制。於混合後，藥物及酸性物質可呈結晶或粉末形式，所得混合物填充入硬膠囊，或所得混合物造粒而顆粒成形為散劑，細粒劑，粒劑或錠劑並填充入硬膠囊。另外，欲避免藥物與酸性物質交互作用，呈結晶形或粉末形的個別物料可使用分隔層各別層合以防兩種物質直接接觸，而於個別製備藥物及酸性物質之錠劑後，將錠填充入硬膠囊。至於分隔物，任一種不會對本發明製劑產生不良影響之物質皆可用作分隔物料，例如可使用通常用於此領域之賦形劑。

以硬膠囊所含功能物質為例，功能物質之填充為藥物之相同方式進行。

本發明之醫藥製劑中，包括選自藥物及水溶性物質中之至少一者的中間層，若有所需可提供於低 pH 可溶性聚合物膜與腸溶被膜間。

提供包括水溶性物質之中間層可防止低 pH 可溶性聚合物膜特性於形成腸溶被膜時改變。中間層所含藥物可與硬膠囊所含藥物相同或相異。

可用於中間層之藥物範例並無特殊限制，只要為前述口服藥物即可。可用於中間層之水溶性物質範例有例如水溶性聚合物，水溶性多醣醚如甲基纖維素，羥丙基纖

## 五、發明說明(16)

維素或經丙基甲基纖維素(例如 TC-5(商品名, 得自新越化學公司)), 水溶性聚乙烯系衍生物如聚乙烯基吡咯啉酮或聚乙烯基醇, 多醣類如 pullulan, 聚乙二醇等; 醣如單醣如葡萄糖, 雙醣如蔗糖等; 低分子電解質如無機鹽如氯化鈉等; 等。

較佳中間層用量測得為 8 至 32% 重量比, 特別 16 至 80% 重量比, 以硬膠囊本身(空膠囊)重量為準。

本發明之醫藥製劑之製法並無特殊限制而可使用業界人士已知之一般方法。酸性物質形式及硬膠囊內容物可為結晶, 粉末, 細粒, 顆粒, 錠等。例如含有硬膠囊可經由混合酸性物質及藥物與賦形劑, 黏結劑, 潤滑劑等, 以及經由根據一般方法例如濕式造粒或乾式造粒由所得混合物製造粒劑, 然後將粒劑填充入硬膠囊製備。

低 pH 可溶性聚合物膜, 腸溶被膜及介於低 pH 可溶性聚合物膜與腸溶被膜間之中間層之被覆可根據業界尋常使用之方法利用 HICOATER (商品名, 日本 Freund 工業公司製造), 盤式被覆裝置, 離心流體化型造粒與被覆裝置等進行。業界通常使用之水液被覆法及非水液被覆法可用於前述被覆。

至於被覆溶液用於被覆溶液之溶劑範例有例如醇如甲醇, 乙醇, 正丙醇, 異丙醇, 正丁醇, 2-甲氧乙醇(商品名: 甲基溶纖素, 得自日本 KATAYAMA 化工公司) 或 2-乙氧乙醇(商品名: 溶纖素, 得自日本 KATAYAMA 化工公司); 烴如己烷, 環己烷, 石油醚, 石油苯清, 石油英

## 五、發明說明(11)

， 苯， 甲苯 或 二甲苯； 酮 如 丙酮 或 甲基 乙基 甲酮； 烴 鹵 化 物 如 二 氯 甲 烷， 氯 仿， 四 氯 化 碳， 仲 乙 基 二 氯， 三 氯 乙 烯 或 1,1,1-三 氯 乙 烷； 酯 如 乙 酸 甲 酯， 乙 酸 乙 酯 或 乙 酸 丁 酯； 醚 如 異 丙 基 醚 或 二 噁 烷； 水； 等。

前 述 溶 劑 中， 所 用 溶 劑 可 根 據 各 被 覆 層 性 質 適 當 選 用， 也 可 適 當 呈 混 合 物 使 用。 此 等 範 例 中， 特 別 以 醇， 鹵 化 烴， 酮， 水 等 為 佳， 具 體 而 言 以 乙 醇， 丙 酮， 水 等 為 佳。

本 發 明 之 醫 藥 製 劑 中， 於 硬 膠 囊 之 本 體 與 蓋 間 接 合 處 周 圍 可 提 供 密 封 裝 置。 經 由 提 供 密 封 裝 置 可 獲 得 絕 佳 醫 藥 製 劑 其 於 各 醫 藥 製 劑 間 之 延 遲 時 間 極 少 改 變。

用 於 密 封 裝 置 之 密 封 劑 可 為 使 硬 膠 囊 表 面 之 本 體 與 蓋 接 合 處 變 光 滑 之 物 質。 密 封 劑 範 例 有 例 如 水 溶 性 聚 合 物， 水 不 溶 性 聚 合 物， 低 pH 可 溶 性 聚 合 物， 腸 溶 聚 合 物， 醣， 低 分 子 電 解 質 等。

至 於 用 作 密 封 劑 之 水 溶 性 聚 合 物 可 使 用 可 用 於 中 間 層 之 水 溶 性 聚 合 物。 水 溶 性 聚 合 物 範 例 有 例 如 水 溶 性 多 醣 醚 如 甲 基 纖 維 素， 羥 丙 基 纖 維 素 或 羥 丙 基 甲 基 纖 維 素； 水 溶 性 聚 乙 烯 衍 生 物 例 如 聚 乙 烯 基 吡 咯 啉 酮 或 聚 乙 烯 醇； 多 醣 如 pullulan； 聚 乙 二 醇； 等。

用 作 密 封 劑 之 水 不 溶 性 聚 合 物 範 例 有 例 如 水 不 溶 性 丙 烯 酸 系 共 聚 物 例 如 乙 基 丙 烯 酸 酯 - 甲 基 甲 代 丙 烯 酸 酯 - 三 甲 銨 甲 基 甲 代 丙 烯 酸 氯 共 聚 物 如 優 拉 吉 RS 或 優 拉 吉 RL

(各 自 為 商 品 名 得 自 德 國 Röhm Pharma)， 乙 基 丙 烯 酸 酯 -

## 五、發明說明 ( 18 )

甲基甲代丙烯酸酯共聚物如優拉吉 NE (商品名，得自德國 Rohm Pharma) 等；水不溶性纖維素衍生物如乙基纖維素或纖維素乙酸酯；水不溶性聚乙烯系衍生物如聚乙烯基乙酸酯或聚乙烯基氯；及其混合物。

至於用作密封劑之低 pH 可溶性聚合物，可使用可溶於本發明使用的低 pH 可溶性聚合物膜之可溶於低 pH 之聚合物，例如聚乙烯基縮醛二乙胺基乙酸酯等。

至於用作密封劑之腸溶聚合物，可使用用於本發明腸溶被膜之腸溶聚合物例如羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯，甲代丙烯酸-甲基甲代丙烯酸酯共聚物，甲代丙烯酸-乙基丙烯酸酯共聚物等。

至於用作密封劑之醣及低分子電解質可使用用於中間層的醣及低分子電解質。醣範例有例如單醣如葡萄糖，雙醣如蔗糖等，而低分子電解質範例有例如無機鹽如氯化鈉等。

前述密封劑可單獨或混合使用。

密封裝置可經由將密封劑溶解於溶劑所得溶液施於接合處上，使用膠囊密封機例如型號 SL/M (商品名義大利 MG2 S.p.A. 製造) 或 HICAPSEAL 15 (商品名，日本日本 Elanco 公司製造)，或使用滴管例如巴斯特滴管及乾燥而密封接合處。密封裝置之被覆量係占硬膠囊本身 (空膠囊) 重量之 0.16 至 16% 重量比，較佳 0.8 至 3.2% 重量比。

溶劑範例係與可用於被覆低 pH 可溶性聚合物膜等之被

## 五、發明說明 ( 19 )

覆溶液相同。

於硬膠囊內容物，密封裝置低 pH 可溶性聚合物膜，腸溶被膜及介於低 pH 可溶性聚合物膜與腸溶被膜間之中間層內，若有所需，各別可添加製藥界常用之各種添加劑例如賦形劑，黏結劑，崩散劑，潤滑劑，凝集預防劑，被覆輔助劑，著色劑，遮蓋劑，增塑劑以改良被覆性質及成膜性質等，界面活性劑，抗靜電劑，控制透光量之添加劑等。

賦形劑範例有例如醣如蔗糖，乳糖，甘露糖醇或葡萄糖，澱粉，特別預明膠化澱粉，結晶纖維素，磷酸鈣，硫酸鈣，沈澱碳酸鈣，水合二氧化矽等。

黏結劑範例有例如寡醣或糖醇如蔗糖，葡萄糖，乳糖，麥芽糖，山梨糖醇或甘露糖醇；多醣如糊精，蔗糖，褐藻酸鈉，鹿角茶膠，瓜爾膠，阿拉伯膠或瓊脂；天然高分子物質如西黃蓍膠，明膠，或麥麩；纖維素衍生物如甲基纖維素，乙基纖維素，羧甲基纖維素鈉或羥丙基甲基纖維素；合成聚合物如聚乙烯基吡咯啉酮，聚乙烯醇，聚乙烯乙酸酯，聚乙二醇，聚丙烯酸或聚甲代丙烯酸；等。

崩散劑範例有例如羧甲基纖維素鈣，羧甲基澱粉鈉，玉米澱粉，羥丙基澱粉，部分預明膠化澱粉，低取代羥丙基纖維素，聚乙烯基吡咯啉酮，交聯羧甲基纖維素鈣等。

潤滑劑及凝集預防劑範例有例如滑石，硬脂酸鎂，硬

## 五、發明說明( )

脂酸鈣，膠體二氧化矽，硬脂酸，水合二氧化矽，合成矽酸鎂，細粒二氧化矽，澱粉，硫酸月桂酯鈉，硼酸，鎂氧化物，蠟，氫化物油，聚乙二醇，苯甲酸鈉等。

被覆輔助劑範例有例如氫化油如 K-3 WAX(商品名，得自日本 Kawaken 精細化學品公司)，硬脂酸如 NAA-174(商品名，得自日本 NOF 公司)，硬脂酸鈣，多氧基硬脂酸酯如 NONION S-154(商品名，得自日本 MATSUMOTO 貿易公司)，硬脂酸鎂，鯨蠟醇如 NAA-44(商品名，得自 NOF 公司)等。

著色劑範例有例如食用色素，色澱，焦糖，胡蘿蔔素，annatto, cochineal, 鐵倍半氧化物，不透明著色劑如 OPALUX(主要由色澱與糖漿製成)等。

其具體例有食品色素例如食用紅色 2 號，食用紅色 3，食用黃色 4 號，食用黃色 5 號，食用綠色 3 號，食用藍色 1 號，食用藍色 2 號或食用用紫色 1 號，食用鋁色澱如食用紅色 2 號鋁色澱，食用紅色 3 號鋁色澱，食用黃色 4 號鋁色澱，食用黃色 5 號鋁色澱，食用綠色 3 號鋁色澱，食用藍色 1 號鋁色澱，食用藍色 2 號鋁色澱或食用紫色 1 號鋁色澱，annatto(得自 Bixa orellana L-之天然色調)，胭脂紅(鋁 carminate)，珍珠精(主要成分為鳥糞嘌呤)等。

遮蓋劑範例有例如二氧化鈦，沈澱碳酸鈣，二級磷酸鈣，硫酸鈣等。

增塑劑範例有例如酞酸衍生物如二乙基酞酸酯，二丁

## 五、發明說明 ( ㄨ )

基酞酸酯或丁基酞酸酯丁基乙醇酸酯，聚矽氧油，三醋精，丙二醇，聚乙二醇等。

界面活性劑範例有例如非離子界面活性劑如聚山梨糖醇倍半油酸酯，聚氧伸乙基聚山梨糖醇-油酸酯，聚氧伸乙基-硬脂酸酯，甘油-硬脂酸酯，丙二醇-月桂酸酯，聚氧伸乙基月桂基醚，聚氧伸乙基鯨蠟基醚或聚氧伸乙基氫化蓖麻油；離子界面活性劑例如硫酸十二烷基酯鈉或氯化苳烷鎂；等。

抗靜電劑範例有例如氫化二氧化矽，矽酸等。

控制透光之添加劑有例如二氧化鈦，滑石等。

此等添加劑可於醫藥製劑業界習用知識範圍內之任何數量及任何時間添加。

至於本發明之醫藥製劑典型者示於第 1 至 3 圖。

第 1 圖所示本發明之醫藥製劑中，酸性物質及若有所需藥物，醫藥製劑或功能物質容納於硬膠囊，硬膠囊首先被覆低 pH 可溶性聚合物膜 4 及進一步被覆腸溶被膜 5。

第 2 圖所示本發明之醫藥製劑中密封裝置 6 提供於第 1 圖之醫藥製劑之硬膠囊的本體 3 與蓋 2 間之接合處 8 周圍。接合處 8 表示硬膠囊之本體 3 與蓋 2 連接部分邊界。

第 3 圖所示本發明之醫藥製劑中，密封裝置 6 提供於硬膠囊之接合處 8 周圍而包括藥物及水溶性物質之中間層 7 提供於第 1 圖所示醫藥製劑之低 pH 可溶性聚合物膜 4 與腸溶被膜 5 間。

## 五、發明說明 ( 22 )

第 4 圖顯示硬膠囊之透視圖具有一個密封裝置圍繞於本體 3 與蓋之接合處。

本發明之醫藥製劑之較佳具體例列舉如下：

(1) 低 pH 可溶性聚合物膜所用聚合物種類及數量以及酸性物質種類經選擇而使硬膠囊可於消化道下部之任何期望部位釋放；

(2) 低 pH 可溶性聚合物膜所用聚合物種類及數量以及酸性物質種類經選擇而使硬膠囊可於介於空腸與直腸間之任何期望部位釋放；

(3) 低 pH 可溶性聚合物膜所用聚合物種類及數量以及酸性物質種類經選擇而使硬膠囊可於回腸與直腸之任何期望部位釋放；

(4) 低 pH 可溶性聚合物膜所用聚合物種類及數量以及酸性物質種類經選擇而使硬膠囊可於大腸之任何期望部位釋放；

(5) 低 pH 可溶性聚合物膜所用聚合物種類及數量以及酸性物質種類經選擇而使硬膠囊可於根據 JLP XII 所述崩散試驗使用 JP 第二流體進行溶解試驗之期望時間後釋放；

(6) 酸性物質為有機酸；

(7) 酸性物質為選自丁二酸，順丁烯二酸，酒石酸，檸檬酸，反丁烯二酸及蘋果酸之至少一者；

(8) 硬膠囊為市售者；

(9) 硬膠囊為明膠膠囊，玉米澱粉膠囊或經丙基甲基

## 五、發明說明(→)

纖維素；

(10)硬膠囊為明膠膠囊或羥丙基甲基纖維素膠囊；

(11)硬膠囊為明膠膠囊；

(12)低 pH 可溶性聚合物包括可溶解於 pH1 至 pH5 之酸性範圍但不溶於 pH 高於 5 之中性及鹼性範圍之成膜聚合物物質；

(13)低 pH 可溶性聚合物膜包括選自聚乙炔基縮醛二乙胺基乙酸酯與甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯-二甲基甲代丙烯酸酯共聚物中之至少一者；

(14)腸溶被膜包括可溶於 pH 高於 5 之水液介質，但不溶於 pH 至多為 5 之水液介質之成膜聚合物物質；

(15)腸溶被膜包括選自纖維素衍生物，蟲膠，丙烯酸系共聚物，順丁烯二酸共聚物及聚乙炔系衍生物中之至少一者；及

(16)腸溶被膜包括選自羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯；羥丙基甲基纖維素酞酸酯，羧甲基乙基纖維素及甲代丙烯酸-甲基甲代丙烯酸酯共聚物中之至少一者；

本發明特別利用下列實例及實驗例說明與解釋。

### 實驗例 1

#### (1) 溶解試驗

對如下實例 1 所得 prednisolone 之醫藥製劑使用 JP XII 崩散試驗之 JP 第 1 流體 (pH1.2, 後文稱為 JP 第 1 流體) 及 JP XII 崩散試驗之 JP 第 2 流體 (pH6.8, 後文稱為第 2 流體) 使用 900ml 溶解流體於 37°C 之 100rpm 轉速根據

881119

A7

B7

## 五、發明說明 ( 24 )

漿葉方法基於 JP XII 所述溶解試驗規定進行溶解試驗。

溶解試驗結果示於第 5 圖。至於本發明之醫藥製劑，藥物長時間無法溶解於 JP 第 1 流體，表示醫藥製劑可充分維持耐酸性。

於 JP 第 2 流體中，經 4 小時延遲時間後藥物快速溶解，溶解開始後至溶解 80% 藥物需時約 1 小時。

### (2) 活體吸收試驗

前述醫藥製劑製備過程中經由以每膠囊 20mg 之被覆量被覆優拉吉 E100 層 (使用茶鹼作為胃排空指示劑) 介於優拉吉 100 層與羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯層間提供中間層。如此獲得實驗例 1(1) 之醫藥製劑中具有中間層之醫藥製劑。

3 頭重 9 至 12kg 各別空腹 1 日 1 夜的小獵犬肌肉注射 tetragastrin ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  體重)。注射後 90 分鐘，如前述獲得含有 10mg prednisolone 及 20mg 茶鹼作為胃排空指示劑的醫藥製劑，口服投予小獵犬並投予 50ml 純水。投藥後於預定時間採血並測定血漿內 prednisolone 及茶鹼濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )。

血漿內 prednisolone 濃度變化示於第 6 圖，使用 3 種濃度之平均。於胃排空後約 3 小時血漿藥物濃度快速增高，而於胃排空後約 5 小時達到最高值。此等結果提示本發明之醫藥製劑中可釋放藥物，然後可滿意地吸收。

### 實驗例 2

#### (1) 製備方法

## 五、發明說明 ( ㄨ )

2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本 CAPSUGEL 公司) 填充 20 mg 茶鹼與 100 mg 丁二酸之混合物獲得芯膠囊。

芯膠囊噴塗 5% 重量比優拉吉 E100 (商品名, 甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物, 得自德國 Röhm Pharma) 溶解於乙醇之被覆溶液, 被覆量為每個膠囊 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 或 100 mg, 使用裝置為 HICOATER (商品名, 日本 Freund 工業公司製造), 獲得 9 種被覆低 pH 可溶性聚合物膜之膠囊, 該等膠囊之低 pH 可溶性聚合物膜之數量不同。

### (2) 溶解試驗

對如上 (1) 所得 9 種製劑使用 JP 第 2 流體於實驗例 1(1) 之相同條件下進行溶解試驗。

溶解試驗結果示於第 7 圖。第 8 圖顯示延遲時間與優拉吉 E100 被覆量間之關係, 該圖係基於溶解試驗結果。需了解根據本發明之醫藥製劑延遲時間可藉低 pH 可溶性聚合物膜數量容易且廣泛控制。此外, 需了解各製劑由溶解開始之溶解 80% 藥物需時約 1 小時, 因此增加低 pH 可溶性聚合物膜數量不會影響藥物溶解速率。

### 實驗例 3

#### (1) 製備方法

2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本 CAPSUGEL 公司) 填充 20 mg 茶鹼與 100 mg 順丁烯二酸, 酒石酸, 反丁烯二酸或檸檬酸之混合物獲得 4 種芯膠囊。於各芯膠囊使用巴斯特滴管於接合處施用 10% 重量比乙基纖維素於乙醇之溶液

## 五、發明說明 ( 26 )

，而於芯膠囊之本體與蓋接合處提供密封裝置（基於所用空硬膠囊重量為1.5%重量比）並使用吹風機乾燥而密封接合處。

所得具有密封裝置之芯膠囊進行如下實例1(2)之相同程序。如此獲得4種被覆以低pH可溶性聚合物膜之膠囊，其彼此所含酸性物質種類不同。

### (2) 溶解試驗

對如上(1)所得4種製劑使用JP第2流體與實驗例1(1)之相同條件下進行溶解試驗。

溶解試驗結果示於第9圖。需了解經由本發明可了解酸性物質種類控制延遲時間。此外，需了解各製劑之由釋放開始至釋放80%藥物需時1小時，因此酸性物質種類不會影響藥物溶解速率。

### 實驗例4

#### (1) 製備方法

2號白色硬明膠膠囊（得自日本CAPSUGEL）填充20mg茶鹼及0，10，20，50或100mg丁二酸之混合物獲得5種芯膠囊。

芯膠囊接受如下實例1(2)及1(3)之相同程序獲得5種本發明之醫藥製劑，其彼此之酸性物質不同。

#### (2) 溶解試驗

對如上(1)所得5種醫藥製劑使用JP第2流體於實驗例1(1)之相同條件下進行溶解試驗。

溶解試驗結果示於第10圖。需了解延遲時間及藥物溶

## 五、發明說明 ( 7 )

解速率，於每顆膠囊之丁二酸含量至少約 20 毫克時，幾乎不受丁二酸數量影響。

### 實驗例 5

#### 溶解試驗

對如下實例 2 所得提供有密封裝置之醫藥製劑 (n=6)，使用 JP 第 2 流體於實驗例 1(1) 之相同條件下進行溶解試驗。

溶解試驗之結果示於第 11 圖。需了解其中於膠囊之本體與蓋之接合處提供密封裝置之本發明之醫藥製劑為絕佳，由於溶解類型極少有偏差故。

### 實例 1

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (63mg) (得自日本 CAPSUGEL 公司) 填充以 10mg prednisolone 及 100mg 丁二酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 芯膠囊使用 HICOATER (商品名，得自日本東京 Freund 工業公司製造，後文亦同) 以每膠囊被覆 30mg 優拉吉 E100 (48% 重量比，基於使用空硬膠囊重量) 噴塗 5% 重量比優拉吉 E100 (商品名，甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物，得自德國 Röhm Pharma) 獲得被覆有低 pH 可溶性聚合物膜之膠囊。

(3) 如此所得被覆膠囊進一步利用 HICOATER 噴塗被覆溶液，被覆溶液之製法係經由溶解 HPMC-AS (商品名，經丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯，得自日本新越化學公司) 於乙醇與水 (5:3 (w/w)) 之混合物獲得 5% 重量比 HPMC-AS

## 五、發明說明 ( >8 )

溶液並於其中添加 2.5% 重量比滑石 (以 5% HPMC-AS 溶液總重為主), 被覆量為每膠囊 100mg HPMC-AS (159% 重量比, 基於使用空膠囊重量)。

如此獲得本發明之醫藥製劑呈被覆膠囊形可於消化道下部釋放。

### 實例 2

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本 CAPSUGEL 公司) 填充以 20 mg 茶鹼與 100 mg 丁二酸之混合物獲得芯膠囊。於芯膠囊之本體與蓋之接合處使用巴斯特滴管施用 10% 重量比乙基纖維素於乙醇之溶液提供密封裝置 (1.5% 重量比, 基於使用空硬膠囊重量) 並使用吹風機乾燥而密封接合處。

(2) 所得具有密封裝置之芯膠囊接受實例 1(2) 及 1(3) 之相同程序處理獲得本發明之醫藥製劑, 其中密封裝置提供環繞硬膠囊接合處周圍。

### 實例 3

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本 CAPSUGEL 公司) 填充以 10 mg prednisolone 與 100 mg 丁二酸之混合物獲得芯膠囊。於芯膠囊之本體與蓋之接合處使用巴斯特滴管施用 10% 重量比乙基纖維素於乙醇之溶液提供密封裝置 (1.5% 重量比, 基於使用空硬膠囊重量) 並使用吹風機乾燥而密封接合處。

(2) 所得具有密封裝置之芯膠囊接受實例 1(2) 及之相同程序處理獲得被覆有低 pH 可溶性聚合物膜之膠囊。

(3) 如此所得被覆膠囊進一步利用 HICOATER 以每膠囊 15

## 五、發明說明 ( 9 )

mg被覆量 (24% 重量比, 基於所用空硬膠囊重量) 噴塗 5% 重量比 TC-5 水溶液 (商品名, 經丙基甲基纖維素, 得自日本新越化學公司) 獲得雙重被覆膠囊, 其中低 pH 可溶性聚合物進一步被覆以中間層。

(4) 如此所得雙重被覆膠囊接受實例 1(3) 之相同程序處理獲得本發明之醫藥製劑, 其中提供密封裝置及中間層。

### 實例 4

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本 CAPSUGEL 公司) 填充以 20mg 茶鹼與 100mg 酒石酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 及 1(3) 之相同程序處理獲得本發明之醫藥製劑。

### 實例 5

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本日本 Elanco 公司) 填充以 20mg 茶鹼與 100mg 丁二酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 及 1(3) 之相同程序處理獲得本發明之醫藥製劑。

### 實例 6

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本 CAPSUGEL 公司) 填充以 20mg 茶鹼與 100mg 順丁烯二酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 及 1(3) 之相同程序處理獲得本發明之醫藥製劑。

### 實例 7

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本日本 Elanco 公司) 填充以 20mg 茶鹼與 100mg 檸檬酸之混合物獲得芯膠囊。

## 五、發明說明(加)

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 及 1(3) 之相同程序處理獲得本發明之醫藥製劑。

### 實例 8

(1) 2 號白色硬明膠膠囊(得自日本 CAPSUGEL 公司)填充以 20mg 茶鹼與 100mg 反丁烯二酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 及 1(3) 之相同程序處理獲得本發明之醫藥製劑。

### 實例 9

(1) 2 號白色硬明膠膠囊(得自日本日本 Elanco 公司)填充以 20mg 茶鹼與 100mg 蘋果酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 及 1(3) 之相同程序處理獲得本發明之醫藥製劑。

### 實例 10

(1) 2 號白色硬明膠膠囊(得自日本 CAPSUGEL 公司)填充以 20mg 茶鹼與 100mg 丁二酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 芯膠囊利用 HICOATER 以每膠囊 30mg 聚乙基縮醛二乙胺基乙酸酯之被覆量(48% 重量比, 基於所用空硬膠囊重量)噴塗 5% 重量比聚乙基縮醛二乙胺基乙酸酯於乙醇之溶液獲得被覆以低 pH 可溶性聚合物膜之膠囊。

(3) 如此所得被覆膠囊接受實例 1(3) 之相同程序處理獲得本發明之醫藥製劑。

### 實例 11

(1) 2 號白色硬明膠膠囊(得自日本日本 Elanco 公司)填充以

## 五、發明說明 ( 21 )

10mg prednisolone與100mg 丁二酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 之相同程序處理獲得被覆以低 pH可溶性聚合物膜之膠囊。

(3) 如此所得被覆膠囊進一步利用 HICOATER以每膠囊 80 mg 羥丙基甲基纖維素酞酸酯之被覆量 ( 127%重量比, 基於所用空硬膠囊重量) 噴塗被覆溶液, 被覆溶液之製法係經由溶解羥丙基甲基纖維素酞酸酯於乙醇及水 (8:2 (w/w)) 之混合物獲得 5%重量比羥丙基甲基纖維素酞酸酯溶液, 並於其中添加 2.5%重量比 (基於 5%溶液總重) 數量之滑石。

如此獲得可於消化道下部釋放之被覆膠囊形本發明之醫藥製劑。

### 實例 12

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本 CAPSUGEL 公司) 填充以 20mg 茶鹼與 100mg 酒石酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 之相同程序處理獲得以低 pH可溶解聚合物膜之膠囊。

(3) 如此所得被覆膠囊進一步利用 HICOATER以每膠囊 100 mg 纖維素乙酸酯酞酸酯之被覆量 ( 159%重量比, 基於所用空硬膠囊重量) 噴塗被覆溶液, 被覆溶液之製法係經由溶解纖維素乙酸酯酞酸酯於乙醇及水 (8:2 (w/w)) 之混合物獲得 5%重量比纖維素乙酸酯酞酸酯溶液, 並於其中添加 5%重量比 (基於 5%溶液總重) 數量之滑石。

如此獲得可於消化道下部釋放之被覆膠囊形本發明之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 32 )

醫藥製劑。

### 實例 13

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本日本 Elanco 公司) 填充以 10mg prednisolone 與 100mg 丁二酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 之相同程序處理獲得被覆以低 pH 可溶性聚合物膜之膠囊。

(3) 如此所得被覆膠囊進一步利用 HICOATER 以每膠囊 80 mg 優拉吉 L100 之被覆量 (127% 重量比, 基於所用空硬膠囊重量) 噴塗被覆溶液, 被覆溶液之製法係經由溶解優拉吉 L100 (商品名, 甲代丙烯酸-甲基甲代丙烯酸酯共聚物, 得自德國 Rohm Pharma) 於乙醇及水 (8:2 (w/w)) 之混合物獲得 5% 重量比優拉吉 L100 溶液, 並於其中添加 5% 重量比 (基於 5% 優拉吉 L100 溶液總重) 數量之滑石。

如此獲得可於消化道下部釋放之被覆膠囊形本發明之醫藥製劑。

### 實例 14

(1) 2 號白色硬明膠膠囊 (得自日本 CAPSUGEL 公司) 填充以 10mg prednisolone 與 100mg 丁二酸之混合物獲得芯膠囊。

(2) 所得芯膠囊接受實例 1(2) 之相同程序處理獲得被覆以低 pH 可溶性聚合物膜之膠囊。

(3) 如此所得被覆膠囊進一步利用 HICOATER 以每膠囊 90 mg 優拉吉 S100 之被覆量 (143% 重量比, 基於所用空硬膠囊重量) 噴塗被覆溶液, 被覆溶液之製法係經由溶解優

## 五、發明說明 (33a)

### 1. 實驗及結果

#### [目的]

本實驗係用以證明施用如參考案之 3 層皮膜 (第 1 層為腸溶性皮膜、第 2 層為胃溶性皮膜、第 3 層為腸溶性皮膜) 時，與本發明之製劑比較，其延遲時間後之釋放速度非常慢。

#### [方法]

(1) 製備膠囊 A (比較用製劑)：經 HPMC-AS、比優拉吉 (Eudragit)E100 及 HPMC-AS 塗覆之膠囊

於 2 號白色硬明膠膠囊 (日本 CAPSUGEL AG 公司販售) 中，填充 20 毫克茶鹼及 100 毫克琥珀酸之混合物，而將以 10%(w/w) 之濃度溶解於乙醇中之乙基纖維素溶液使用於蓋與本體之接合處，以將其密封。

於所得密封芯膠囊上，使用 HICOATER (商標名稱，日本 Freund 工業販售，以下皆同)，使 HPMC-AS (商標名稱，羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯，一腸溶性聚合物，日本信越化學公司販售，以下皆同) 以 5%(w/w) 之濃度溶解於乙醇與水之分散液 (重量比為 5:3) 中，再添加 2.5% 之 (w/w) 滑石，噴灑該分散液，對每一膠囊塗覆 30 毫克之 HPMC-AS。

於所得經 HPMC-AS 塗覆之膠囊上，使用 HICOATER，使比優拉吉 E100 (商品名稱，甲基丙烯酸甲酯-甲基

## 五、發明說明 (33b)

丙烯酸丁酯 - 甲基丙烯酸二甲胺基乙酯之共聚物，一胃溶性聚合物，德國 R 鐵 m Pharma 販售，以下皆同) 以 5%(w/w)之濃度溶解於乙醇中，噴灑該溶液，對每一膠囊塗覆 30 毫克之比優拉吉 E100。

於所得經 HPMC-AS 與比優拉吉 E100 塗覆之膠囊上，使用 HICOATER，使 HPMC-AS 以 5%(w/w)之濃度溶解於乙醇與水之分散液(重量比為 5:3)中，再添加 2.5% 之 (w/w)滑石，噴灑該分散液，對每一膠囊塗覆 50 毫克之 HPMC-AS。

故製得一經 HPMC-AS、比優拉吉 E100 及 HPMC-AS 塗覆之膠囊 (膠囊 A)。

### (2) 備膠囊 B (本發明製劑)：經比優拉吉 E100 及 HPMC-AS 塗覆之膠囊

於 (1) 中所得之密封芯膠囊上，使用 HICOATER，噴灑如 (1) 中所述之含比優拉吉 E100 之溶液，對每一膠囊塗覆 30 毫克之比優拉吉 E100。

於所得經比優拉吉 E100 塗覆之膠囊上，使用 HICOATER，噴灑如 (1) 中所述之含 HPMC-AS 之分散液，對每一膠囊塗覆 50 毫克之 HPMC-AS。

故製得一經比優拉吉 E100 及 HPMC-AS 塗覆之膠囊 (膠囊 B)。

### (3) 溶解試驗

根據第 13 次修正版之日本藥典之溶解試驗說明(藥

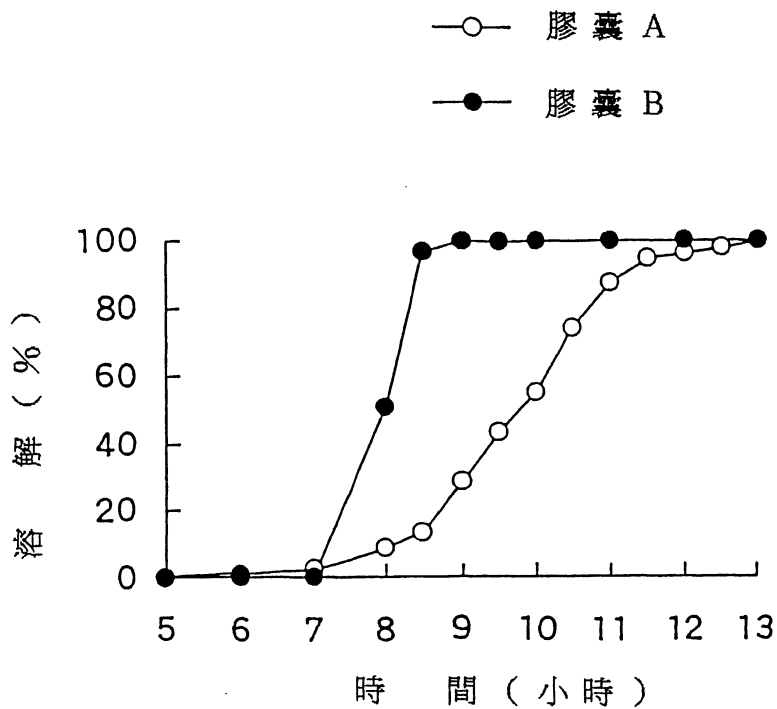
## 五、發明說明 (33c)

式法)，使用 900 毫升之溶解液（日本藥典崩散試驗法第 2 液 (pH6.8)），於 37 °C、槳旋轉數為 100 rpm 之條件下，對上述所得之膠囊 A 及膠囊 B 進行溶解試驗。

## [結果]

膠囊 A 及膠囊 B 之釋放模式各示於圖 S。同時，表 S 係表示自釋放膠囊中 5% 之藥物至釋放 100% 之藥物所需之時間。

圖 S



- 35c -

## 五、發明說明 (33d)

表 S

所需時間 (小時)	
膠囊 A (比較用製劑)	4.4
膠囊 B (本發明製劑)	1.0

## 2. 結論

就膠囊 A (比較用製劑) 而言，其自釋放膠囊中 5% 之藥物至釋放 100% 之藥物所需之時間為 4.4 小時，而就膠囊 B (本發明製劑) 而言，其自釋放膠囊中 5% 之藥物至釋放 100% 之藥物僅需 1 小時。由此可知，於延遲時間後，膠囊 B 中之硬膠囊內含物可快速經釋放。

由上述結果，可知與塗覆胃溶性皮膜 (比優拉吉 E100) 與腸溶性皮膜 (HPMC-AS) 之 2 層皮膜之膠囊相較，塗覆腸溶性皮膜 (HPMC-AS)、塗覆胃溶性皮膜 (比優拉吉 E100) 與腸溶性皮膜 (HPMC-AS) 之 3 層皮膜之膠囊，其釋放速度係顯著較慢。

四、中文發明摘要(發明之名稱：可在消化道下部釋放之被覆膠囊型 )

醫藥製劑

一種可於消化道下部釋放內容物之被覆膠囊型醫藥製劑包括(a)含有至少一種酸性物質的硬膠囊，(b)可溶於低pH之聚合物膜形成於硬膠囊表面，及(c)腸溶被膜形成該可溶於低pH之聚合物膜表面。根據本發明之醫藥製劑，經由控制可溶於低pH之聚合物膜之聚合物用量及／或經由選擇可溶於低pH之聚合物膜及／或酸性物質種類而無需對各種藥物有複雜需求，可使任一種藥物輸送至消化道介於小腸上部與大腸下部間之任何期望部位。

英文發明摘要(發明之名稱：PHARMACEUTICAL PREPARATION IN FORM OF COATED )  
CAPSULE RELEASABLE AT LOWER PART OF DIGESTIVE TRACT

A pharmaceutical preparation in the form of a coated capsule which can release contents of a capsule at a lower part of the digestive tract comprising (a) a hard capsule containing at least an acidic substance, (b) a polymer film soluble at low pH which is formed on a surface of said hard capsule, and (c) an enteric coating film which is formed on a surface of said polymer film soluble at low pH. According to the pharmaceutical preparation of the present invention, any kind of a medicament can be delivered to any desired site between the upper part of the small intestine and the lower part of the large intestine in the digestive tract by controlling the amount of polymer(s) used for the polymer film soluble at low pH and/or by selecting the kind of the polymer film soluble at low pH and/or the acidic substance without any complicated requirements for each medicament.

## 六、申請專利範圍

第 85108781 號「可在消化道下部釋放之被覆膠囊型醫藥製劑」專利案

修正  
(91年7月3日修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種可於消化道下部釋放內容物之被覆膠囊型醫藥製劑，其係包含：
  - (a) 硬膠囊，其係選自明膠膠囊、玉米澱粉膠囊、及羥丙基甲基纖維素膠囊之群組；含有至少一種酸性物質，該酸性物質係至少一種選自有機酸、無機酸、pH 值最高為 5 之水溶液；
  - (b) 聚合物膜，其係包含至少一種選自聚乙烯基縮醛二乙胺基乙酸酯、甲基甲代丙烯酸酯-丁基甲代丙烯酸酯-二甲胺基乙基甲代丙烯酸酯共聚物、及聚乙烯基胺基酸醛之群組；可溶於 pH 值 1~5 之低 pH 值；形成於硬膠囊表面；
  - (c) 腸溶被膜，其係包含至少一種選自纖維素衍生物、丙烯酸共聚物、馬來酸共聚物、聚乙烯衍生物、紫膠之群組；形成於該聚合物膜表面。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥製劑，其中選自藥物、醫藥製劑及功能物質之至少一者含於硬膠囊。
3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥製劑，其中一個密封裝置提供於環繞硬膠囊之本體與蓋接合處周圍。
4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥製劑，其中該酸性物

## 六、申請專利範圍

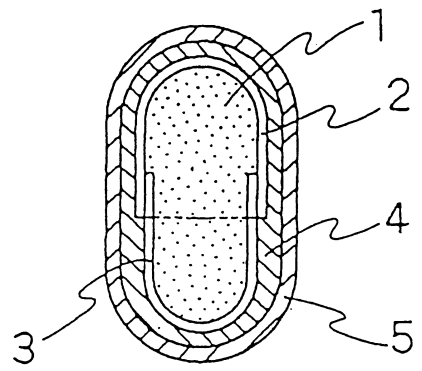
質為固體物質。

5. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥製劑，其中該腸溶被膜包括選自下列之至少一者：羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯，羥丙基甲基纖維素酞酸酯，羥甲基乙基纖維素酞酸酯，纖維素乙酸酯酞酸酯，纖維素乙酸酯丁二酸酯，纖維素乙酸酯順丁烯二酸酯，纖維素苯甲酸酯酞酸酯，纖維素丙酸酯酞酸酯，甲基纖維素酞酸酯，羧甲基乙基纖維素，乙基羥乙基纖維素酞酸酯，蟲膠，苯乙烯 - 丙烯酸共聚物，甲基丙烯酸酯 - 丙烯酸共聚物，甲基丙烯酸酯 - 甲代丙烯酸共聚物，丁基丙烯酸酯 - 苯乙烯 - 丙烯酸共聚物，甲代丙烯酸 - 甲基甲代丙烯酸酯共聚物，甲代丙烯酸 - 乙基丙烯酸酯共聚物，甲基丙烯酸酯 - 甲代丙烯酸 - 辛基丙烯酸酯共聚物，乙烯基乙酸酯 - 順丁烯二酸酐共聚物，苯乙烯 - 順丁烯二酸酐共聚物，苯乙烯 - 順丁烯二酸一酯共聚物，乙烯基甲基醚 - 順丁烯二酸酐共聚物，乙烯 - 順丁烯二酸酐共聚物，乙烯基丁基醚 - 順丁烯二酸酐共聚物，丙烯腈 - 甲基丙烯酸酯 - 順丁烯二酸酐共聚物，丁基丙烯酸酯 - 苯乙烯 - 順丁烯二酸酐共聚物，聚乙烯醇酞酸酯，聚乙烯基縮醛酞酸酯，聚乙烯基丁酸酯酞酸酯及聚乙烯基乙醯縮醛酞酸酯。
6. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥製劑，其中在該可溶

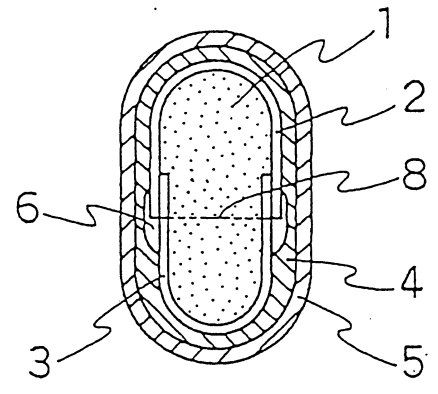
## 六、申請專利範圍

於低 pH 值之聚合物膜與該腸溶被膜之間提供中間層，該中間層係包含至少一種選自藥物及水溶性物質之群組，該水溶性物質係選自水溶性多糖體、水溶性聚乙烯衍生物、多糖類、糖類、及低分子電解質之群組。

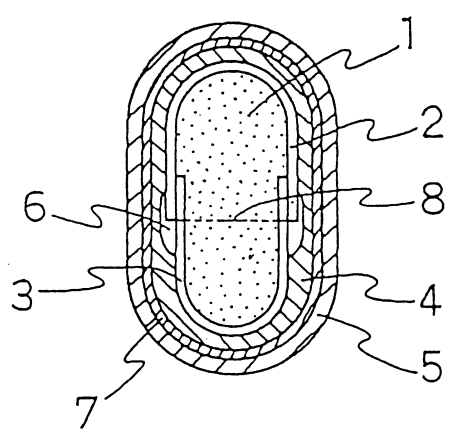
第1圖



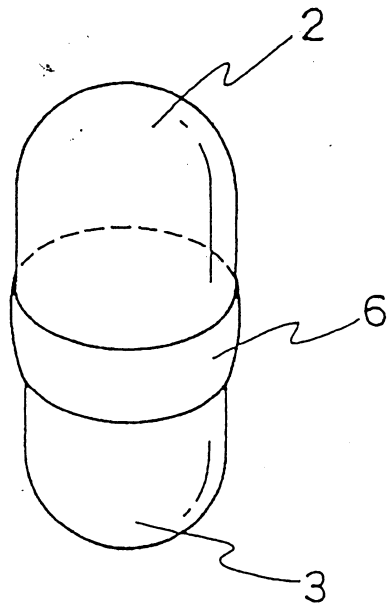
第2圖



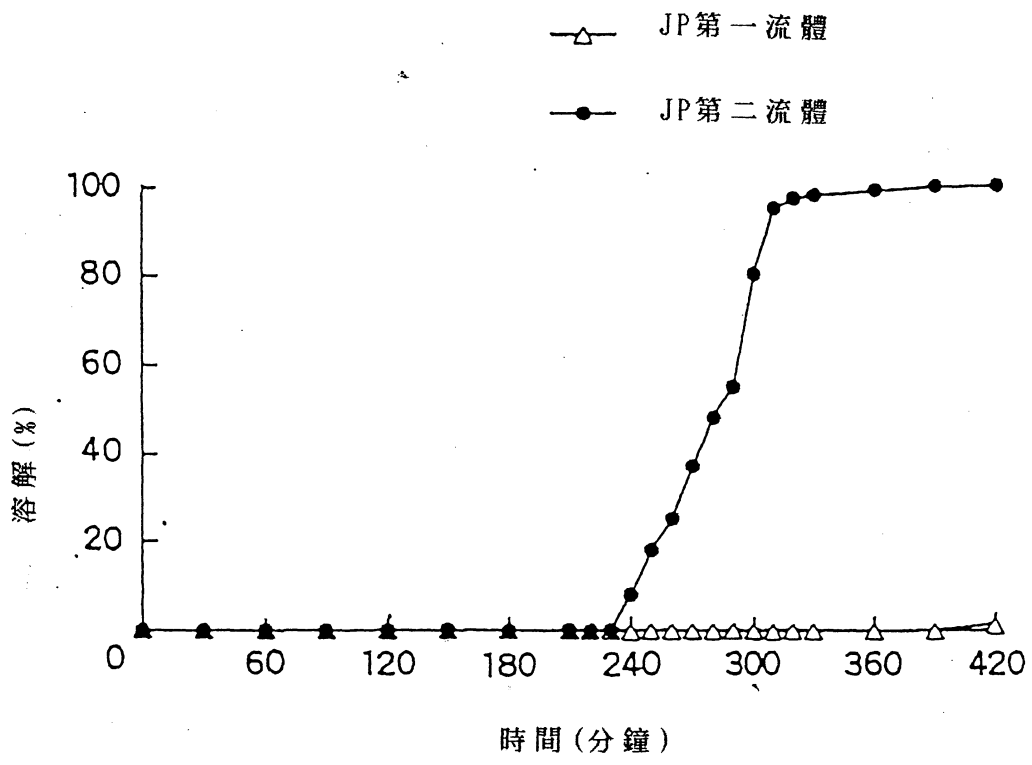
第3圖



第4圖

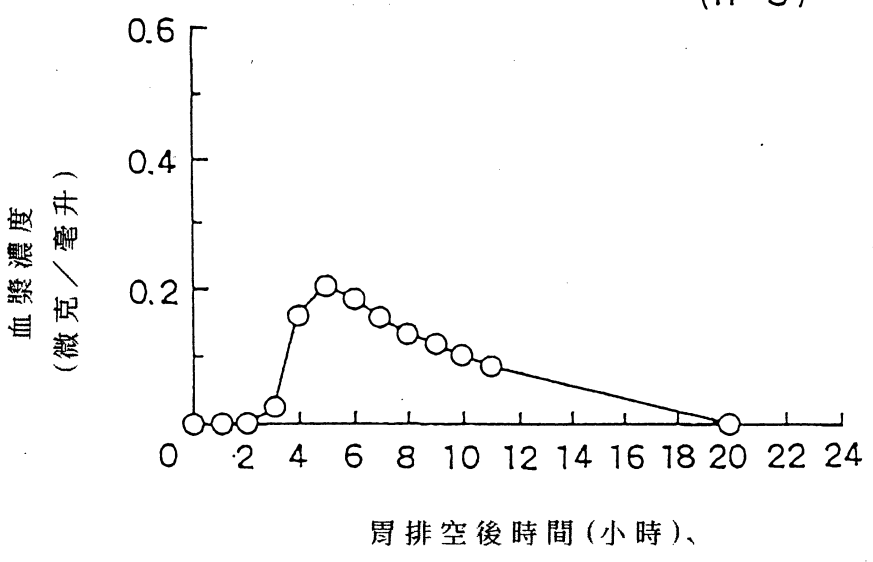


# 第5圖



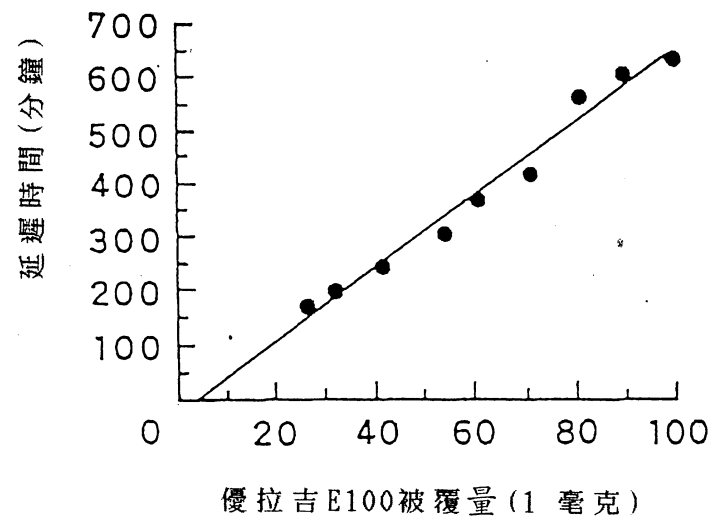
# 第6圖

(n=3)

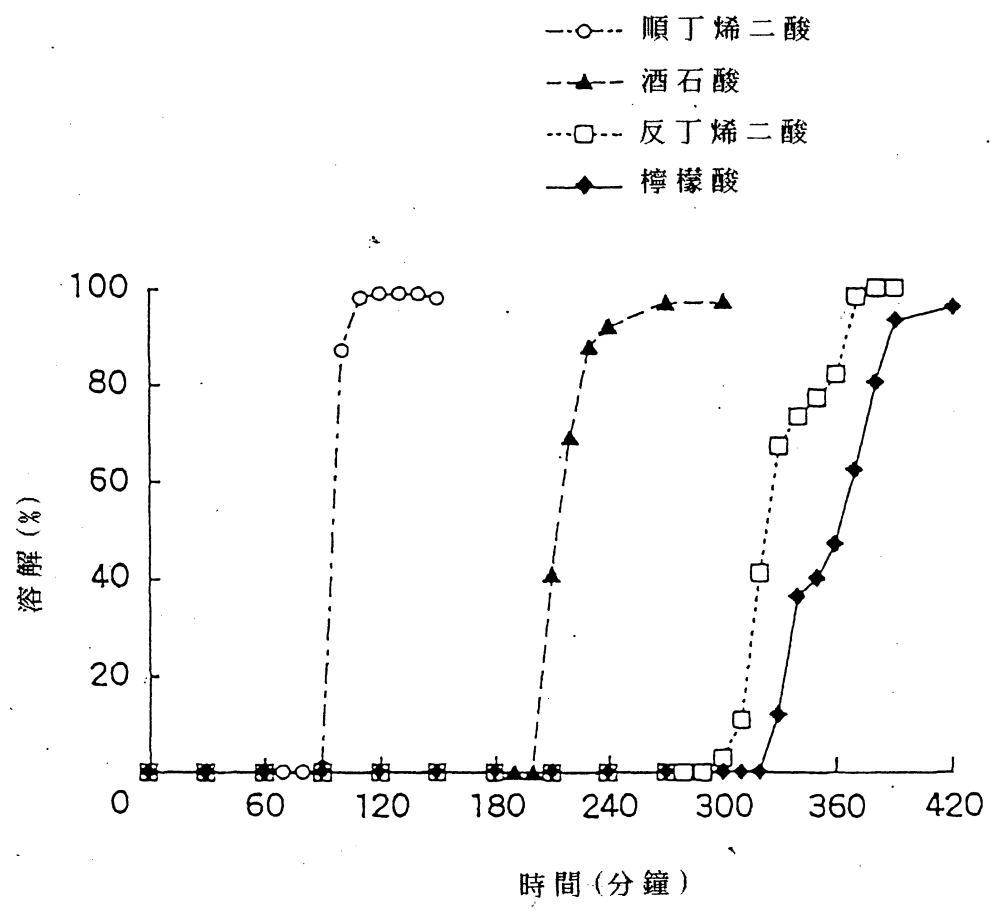




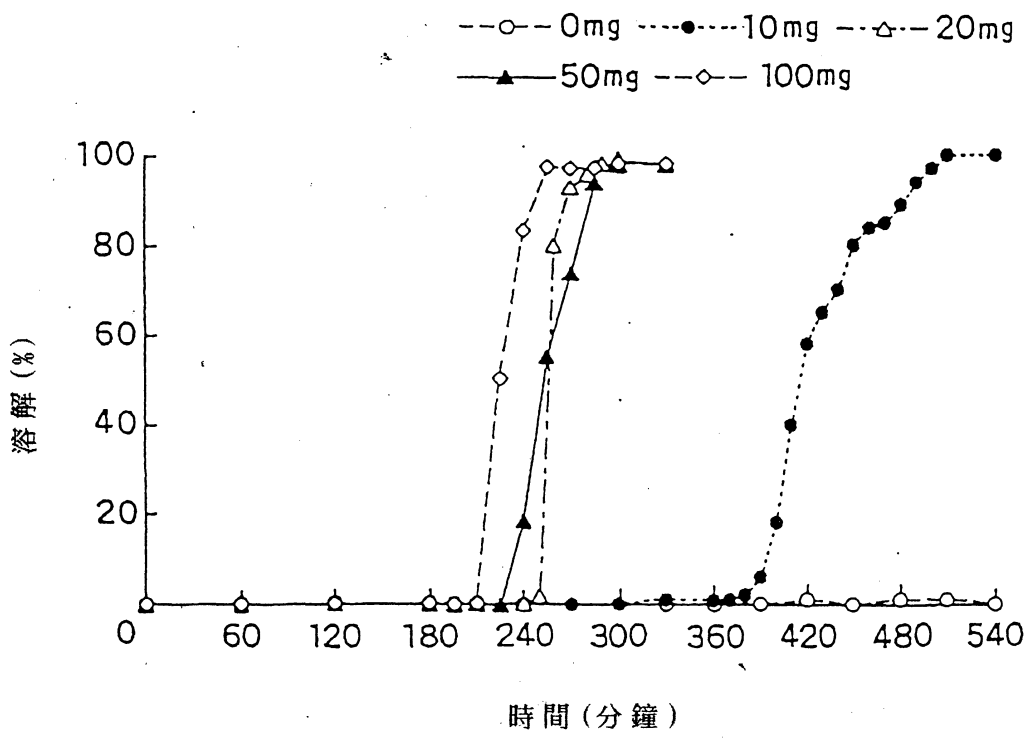
### 第8圖



### 第9圖



第10圖



第11圖

