



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940057 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098104529

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/496 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/13 歐洲專利局 08101599.2

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：布里克爾 羅夫 史蒂芬 BRICKL, ROLF-STEFAN (DE)；邦尼 茱莉亞 BONI,
JULIA (DE)；維格納 卡爾 傑哈德 WAGNER, KARL GERHARD (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：18 共 118 頁

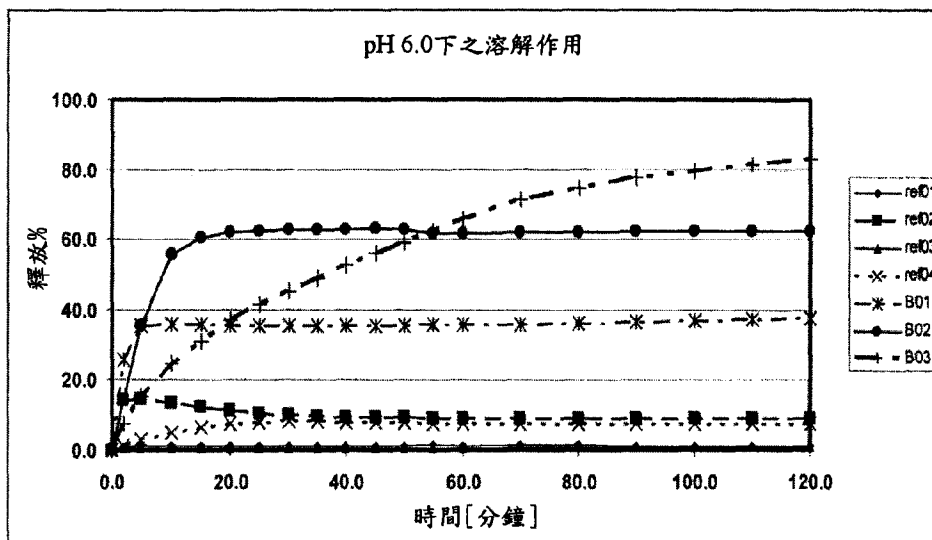
(54)名稱

服利本色林 (FLIBANSERIN) 之調配物

FORMULATIONS OF FLIBANSERIN

(57)摘要

本發明提供一種包含治療有效量之服利本色林(flibanserin)的醫藥釋放系統。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940057 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098104529

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/496 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/13 歐洲專利局 08101599.2

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：布里克爾 羅夫 史蒂芬 BRICKL, ROLF-STEFAN (DE)；邦尼 茱莉亞 BONI,
JULIA (DE)；維格納 卡爾 傑哈德 WAGNER, KARL GERHARD (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：18 共 118 頁

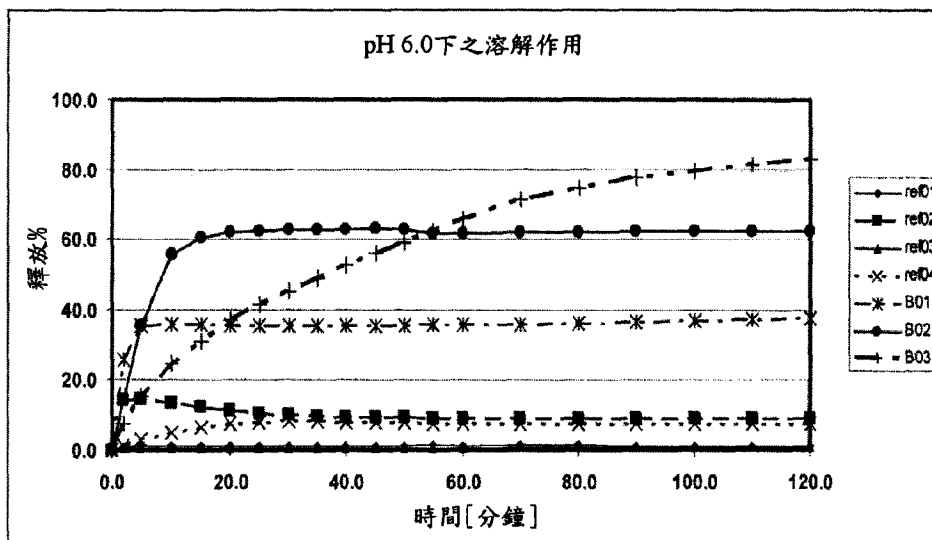
(54)名稱

服利本色林 (FLIBANSERIN) 之調配物

FORMULATIONS OF FLIBANSERIN

(57)摘要

本發明提供一種包含治療有效量之服利本色林(flibanserin)的醫藥釋放系統。



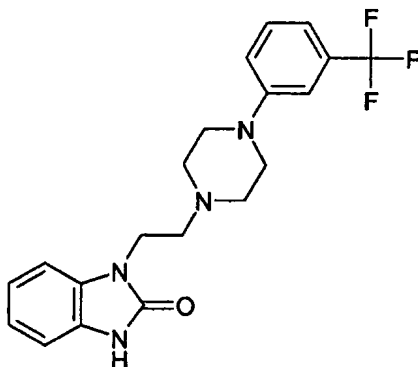
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於立即及延遲釋放醫藥系統，其包含晶體及/或非晶形形式之服利本色林(flibanserin)或其醫藥學上可接受之衍生物作為活性成份。此外，本發明係關於立即及延遲釋放醫藥系統，其包含作為活性成份之晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物、醫藥學上可接受之pH值調節劑及過飽和劑，及其製造方法。

【先前技術】

服利本色林為已知的苯并咪唑酮衍生物，其具有由化學指示式1,3-二氫-1-[2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1-哌嗪基]乙基]-2H-苯并咪唑-2-酮表示之概括式 $C_{20}H_{21}F_3N_4O$ ，其已在1992年以其鹽酸鹽形式揭示於EP-A-526 434中且具有以下化學式：



服利本色林為已知的突觸後完全血清素(5-HT_{1A})促效劑及5-HT_{2A}拮抗劑。因此其為治療例如抑鬱症、精神分裂症及焦慮症之多種疾病的有前景的治療劑。

在習知固體調配物中含有服利本色林之立即釋放錠劑

(例如，WO 03/097058中所述)具有良好耐受性，但若每天一次方案為可行的且若可進一步減少副作用，則可進一步改良患者順應性。必需為延遲釋放系統之該服利本色林醫藥釋放系統將不僅具有較高患者順應性之優勢，而且亦將藉由降低平均最大服利本色林血漿濃度 C_{max} 而在引起非所要副作用之可能性降低方面為有利的。

服利本色林在0.1 N HCl中顯示6.2 mg/ml之溶解度且在0.05 M磷酸鹽緩衝液pH 6.8中顯示0.002 mg/ml之溶解度。服利本色林在較高pH值下的此邊際溶解度由於以下原因使得難以研發出延遲釋放劑型或在一些狀況下甚至難以研發出立即釋放劑型。在酸性胃部(其中生理流體pH值通常為約1-2)至弱酸性十二指腸至小腸之實際上中性環境(其中pH值在5-8範圍)存在天然pH值梯度。然而，由於患者生理學所引起的低鹽酸產量(此百分比由年輕患者體內的約2-10%增加至年老患者體內的約10至40%)或共投與抗酸劑(諸如鹼性劑、H₂阻斷劑或質子泵抑制劑)，亦存在非酸性胃部條件之狀況。在彼等狀況下，甚至立即釋放調配物(IRF)在胃部的溶解亦可為不完全的且吸收可能為不完全的或至少經延遲。

活性成份之溶解為口服攝入後吸收的先決條件。因此，至少在某些生理pH值條件下不良溶解之藥物的最合適調配物為確保獨立於胃腸道(GIT)中之生理pH值溶解且保持GIT中之溶解狀態歷時足夠長的時間從而允許在發生沈澱之前完全吸收的調配物。因此對於立即釋放製劑而言相應的

是：在1至6之pH值範圍下發生溶解且200至250 ml體積的整個劑量保持過飽和。對於整個GIT的延遲釋放調配物溶解而言，意謂至多pH 7.5時應發生溶解，但僅較少量之溶解隨釋放持續數小時且體積為GIT中之生理體積。

因此本發明之目標為提供改良之立即釋放及延遲釋放醫藥系統，其提供pH值非依賴性釋放概況從而改良服利本色林的生物可用性。此外，應提供其製造方法。

【發明內容】

令人驚奇地發現，若服利本色林係以其非晶形形式含於醫藥調配物中，則活性成份之溶解相較於含有晶體服利本色林之相同調配物可得以改良。

此外，發現藉由將治療有效量之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物以其晶體形式與至少一種醫藥學上可接受之pH值調節劑及至少一種醫藥學上可接受之過飽和賦形劑組合，可達成且保持服利本色林在胃腸道中存在之較高pH值下的過飽和狀態，且可藉由使用服利本色林之非晶形或部分非晶形形式代替晶體形式來進一步改良溶解。可藉由使用如熔融擠壓或噴霧乾燥之製造步驟導致溶解的進一步改良，該等步驟達成所有組份的精細混合，且

在本發明含義內，若活性成份在濃度遠高於其在相同水性系統中之飽和溶解度的狀況下保持溶解狀態，則發生過飽和。可以所獲得之溶解度(在使用本發明調配物時在溶解系統中)與活性成份在相同pH值的緩衝液中之溶解度的比率計算過飽和因子(例如，當劑量為100 mg，緩衝液體

積為 200 ml 且 80% 溶解於 pH 值 5.0 之磷酸鹽緩衝液中時，所溶解之量為 $100 \times 0.8 / 200 = 0.4$ mg/ml；因為服利本色林在 pH 值 5.0 之磷酸鹽緩衝液中之溶解度為 0.01 mg/ml，所以過飽和因子為 $0.4 / 0.01 = 40$ 。

已驚奇地發現，使用與醫藥學上可接受之 pH 值調節劑適當組合的特定類型之甲基纖維素及特定類型之羥基丙基甲基纖維素作為過飽和賦形劑，至少部分起到降低服利本色林在 GIT 下部中之溶解度同時在胃部保持足夠緩慢釋放的作用。此外，藉由添加 pH 值調節劑來增強諸如服利本色林在高 pH 值釋放介質中的藥物釋放，該(等)pH 值調節劑在醫藥調配物周圍之"未攪拌"層內或之中的微環境中形成酸性 pH 值，且因此改良藥物溶解度。因此，已令人驚奇地處理了在具有不同 pH 值環境的不同 GIT 部分之間建立合適平衡之難題。

關於上述發現，本發明係關於用於立即釋放之醫藥調配物(立即釋放系統)或用於延遲釋放之醫藥調配物(延遲釋放系統)，其包含晶體及/或非晶形形式的服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物。

在另一實施例中，本發明提供用於立即釋放之醫藥調配物(立即釋放系統)或用於延遲釋放之醫藥調配物(延遲釋放系統)，其包含以下各物或基本上由以下各物組成：

I) 核心，其包含：

- a) 作為活性成份之晶體及/或非晶形形式的服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物；

- b) 一或多種選自由甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素2208、羥丙基甲基纖維素2910及羥丙基甲基纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；
- c) 一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，其中該等pH值調節劑以核心重量計45-90%之量存在；
- d) 視情況選用之一或多種添加劑；若用在延遲釋放系統時，
- e) 視情況選用之一或多種延遲劑，及

在延遲釋放系統之狀況下，上述調配物可視情況包含：

II) 包覆一或多層延遲層，其包含一或多種延遲劑，但不一定與活性成份直接接觸。

在另一實施例中，本發明提供用於立即釋放之醫藥調配物(立即釋放系統)或用於延遲釋放之醫藥調配物(延遲釋放系統)，其包含以下各物或基本上由以下各物組成：

I) 核心，其包含：

- a) 作為活性成份之晶體及/或非晶形形式的服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物；
- b) 一或多種選自由以下各物組成之群的過飽和賦形劑：標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為1500 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為15000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為3 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為5

cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為15 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2906；

- c) 一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，服利本色林：pH值調節劑之重量比為2：1或更低；
- d) 視情況選用之一或多種添加劑；若用在延遲釋放系統時，
- e) 視情況選用之一或多種延遲劑，及

在延遲釋放系統之狀況下，上述調配物可視情況包含：

II)包覆一或多層延遲層，其包含一或多種延遲劑，但不一定與活性成份直接接觸。

在另一實施例中，本發明提供用於立即釋放之醫藥調配物(立即釋放系統)或用於延遲釋放之醫藥調配物(延遲釋放系統)，其包含以下各物或基本上由以下各物組成：

I)核心，其包含：

- a) 作為活性成份之晶體及/或非晶形形式的服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物；
- b) 一或多種選自由以下各物組成之群的過飽和賦形劑：標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為1500 cP之甲基

纖維素、標稱黏度為4000 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為15000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為3 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為5 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為15 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2906；

c) 一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，其中該等pH值調節劑係以核心重量計45-90%之量存在；

d) 視情況選用之一或多種添加劑；若用在延遲釋放系統時，

e) 視情況選用之一或多種延遲劑，及

在延遲釋放系統之狀況下，上述調配物可視情況包含：

II) 包覆一或多層延遲層，其包含一或多種延遲劑，但不一定與活性成份直接接觸。

因此，若本發明醫藥調配物經設計為延遲釋放系統，則調配物除活性成份、過飽和劑、pH值調節劑及可選之如下文定義的其他添加劑之外還可在核心中包含一或多種延遲劑(例如，均勻分布於基質錠劑中；或作為個別層，該層未包圍全部量之活性成份)及/或一或多個包含一或多種延

遲劑之延遲層，其在核心周圍層化以達成活性成份的延遲釋放。

除此等操縱本發明之立即釋放及延遲釋放醫藥系統中之服利本色林的所要釋放概況的功能性賦形劑之外，調配物中可視情況包含其他添加劑，諸如潤滑劑、黏合劑、填充劑、味覺掩蔽膜塗層、甜味劑等。

然而，令人驚奇的是，已發現若醫藥調配物係根據下文所述之擠壓法中之一者製造，則可能在不使用任何非功能性賦形劑(關於達成及保持活性成份之溶解)之情況下來製造該等調配物，但可使用少量硬脂酸鎂或另一助流劑。

因此該種狀況係提供用於立即釋放或延遲釋放系統，尤其用於口服投與服利本色林，保證活性成份獨立於胃腸道生理pH值條件的較大程度之生物可用性。因此，本發明服利本色林之立即或延遲釋放調配物提供接近pH值非依賴性藥物釋放行為。

除了操作實例之外，或除非另外說明，否則所有在本說明書及申請專利範圍中所用之表示成份量、反應條件等等之數字應理解為在所有狀況下均由術語"約"修飾。本文所用之術語"約"意謂大致、大約、粗略地或左右。術語"約"與數值範圍結合使用，其藉由使邊界延伸超過及低於所述數值來修飾彼範圍。一般而言，本文使用術語"約"修飾以10%之偏差高於及低於所述值的數值。

本發明中的術語"非晶形服利本色林"或"為其非晶形式之服利本色林"或其類似術語應理解為涵蓋所有形式之

服利本色林，其中醫藥調配物中之服利本色林的X射線粉末繞射圖顯示非晶形"暈圈"。在完全非晶形化之狀況下，在醫藥調配物中之服利本色林的X射線粉末繞射圖中僅獲得非晶形"暈圈"。在僅達成部分非晶形化之狀況下，非晶形"暈圈"受到晶體服利本色林的繞射峰重疊。

本發明中之術語"晶體服利本色林"或其類似術語應理解為定義完全晶體狀態之服利本色林，亦即醫藥調配物中之晶體服利本色林的X射線粉末繞射圖缺少非晶形"暈圈"。

在不僅服利本色林而且亦有其他組合物成份以非晶形形式使用之狀況下，服利本色林之狀態不管為晶體、非晶形或部分非晶形均可由IR光譜法或熟習此項技術者已知的等效方法測定。

用於表述本發明之"立即釋放系統"或"延遲釋放系統"之術語"系統"應以其最廣泛含義理解，包含尤其適於口服投與的任何類型之調配物、製劑或醫藥劑型。立即或延遲釋放系統可為丸粒(由丸粒分層或擠壓產生)、錠劑、基質錠劑、多層錠劑、微型錠劑(mini tablet)、硬填充膠囊或液體填充膠囊之形式。系統可直接投與(例如以錠劑形式)或可填入另一劑型中(諸如膠囊)。本發明之延遲釋放系統較佳以錠劑或多顆粒系統的形式提供。

在本發明上下文中，術語"延遲釋放"應相對於"立即釋放"加以理解。活性成份隨時間逐漸地連續釋放，有時較慢或有時較快，但實際上與pH值無關。詳言之，該術語表明系統不會在口服給藥後立即釋放完全劑量之活性成份且

調配物允許給藥頻率有所降低。

若未另外說明，則本發明所用之術語"一或多種"或"至少一種"代表1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種或甚至更多種化合物。較佳實施例包含1、2或3種所述化合物。更佳實施例包含1或2種所述化合物且甚至更佳的為包含一種所述化合物之實施例。

在本發明含義中，且除非另外說明，否則百分比值應理解為重量百分比且相對於核心重量計算。然而，若使用術語"以最終調配物之重量計"，則百分比值應理解為以最終組合物之重量計的百分比，最終組合物包括核心及上文II)下提及之一或多個在周圍的包含一或多種延遲劑但不一定與活性成份直接接觸之延遲層。

醫藥活性成份(API)

本發明之立即及延遲釋放系統中含有之醫藥活性成份為服利本色林。服利本色林可以游離鹼形式使用，或以其任何已知藥理學上可接受之衍生物形式(亦即其醫藥學上可接受之酸加成鹽)及/或視情況以其水合物及/或溶劑合物形式使用。合適酸加成鹽包括(例如)選自丁二酸、氫溴酸、乙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸、乳酸、磷酸、鹽酸、硫酸、酒石酸及檸檬酸之酸的彼等酸加成鹽。亦可使用上述酸加成鹽之混合物。上述酸加成鹽中，較佳的為鹽酸鹽及氫溴酸鹽，尤其鹽酸鹽。因此，術語"其醫藥學上可接受之衍生物"若與服利本色林有關則包括呈其晶體及/非晶形形式的所有上述形式。此外，若在本發明

中使用名稱服利本色林，則應理解若未另外說明，則意謂晶體及/或非晶形形式的服利本色林(若未另外說明)。服利本色林較佳係以非晶形形式及/或晶體形式的游離鹼形式使用。若使用游離鹼的晶體形式，則較佳以服利本色林多晶型A之形式使用，其表示特定多晶型形式之服利本色林游離鹼。多晶型A及其製備方法揭示於WO 03/014079 A1中，其全部揭示內容以引用的方式併入本說明書中。

服利本色林係以適於顯示各藥物之所要藥理學活性之量含有，該量為已知的且根據藥物類型而變化。服利本色林較佳以醫藥學上有效之量存在(0.01 mg至200 mg，較佳0.1至150 mg、0.1至150 mg或0.1至50 mg)，然而，該量可視多種因素而定，例如患者之年齡及體重，及疾病的性質及階段。此視為在熟練技術人員能力範圍內，且可參考關於組份之現有文獻以達成最佳劑量。可每天施用之劑量範圍介於0.1至400 mg之間，較佳介於1.0至300 mg之間，更佳介於2至200 mg之間且甚至更佳介於3與150 mg之間。

本發明之醫藥釋放系統較佳每天一次或兩次向患者投與。此外，本發明之醫藥釋放系統較佳每天一次在夜間向患者投與。然而，若必要，則本發明之調配物可經一段時期連續每天投與兩次或兩次以上。

在本發明之醫藥釋放系統中，服利本色林含量較佳為以核心重量計10至50%之量，更佳為20至35%之量，最佳為24至32%之量。

上文給出之劑量明確包括指定範圍內的所有數值，即整

數及分數兩者。

本發明之含有服利本色林之調配物可用於治療罹患以下疾病之患者：中樞神經系統病症，尤其情感障礙(例如抑鬱症，如重度抑鬱症、兒童抑鬱症、心情惡劣、季節性情感障礙、心情惡劣障礙及輕度抑鬱症；雙極症)、焦慮症(包括有或無畏曠症之恐慌症、無恐慌症病史之畏曠症、特定恐懼症(單純恐懼症)、社交恐懼症(社交焦慮症)、強迫症(OCD)、創傷後壓力症、急性壓力症、廣泛性焦慮症及未另列出之焦慮症)、睡眠障礙及性功能障礙(例如性慾減退功能障礙、經前病症(如經前不安症、經前症候群、經前不悅症)；性厭惡病症、性喚起障礙、性高潮障礙、性疼痛障礙(如性交困難、陰道痙攣、非性交疼痛障礙)；由一般醫學病狀所引起之性功能障礙及物質誘發之性功能障礙)、精神病、精神分裂症(包括混亂型、僵直型、妄想型、未分化型、殘餘型精神分裂症，分裂情感性精神障礙，類精神分裂症精神障礙，妄想症，短期性精神失常，共有型精神失常，由一般醫學病狀所引起之精神失常，物質誘發之精神失常及未另列出之精神失常)、人格障礙、器質性精神障礙、兒童精神障礙、攻擊性病症、年齡相關性記憶缺損；用於神經保護、治療及/或預防各種起源之神經退化性疾病以及大腦局部缺血(例如癲癇症、低血糖症、低氧症、缺氧症、腦外傷、腦水腫、肌萎縮性側索硬化症、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、低血壓、心肌梗塞、腦壓(顱內壓

升高)、缺血性及出血性中風(中風)、心臟停止期間全腦缺血、糖尿病性多發性神經病、耳鳴、周產期窒息、心肌肥大(心肌增厚)及心機能不全(心肌疲軟));神經性厭食症(包括暴食/清除型神經性厭食症及限制型神經性厭食症)、注意力不足過動症(ADHD)(包括組合為主型ADHD、注意缺陷為主型ADHD及過動衝動為主型ADHD)、肥胖症(包括外源性肥胖、高胰島素血性肥胖、增生性肥胖、垂體性肥胖、發育不全性肥胖、甲狀腺低能性肥胖、下丘腦性肥胖、症狀性肥胖、幼兒肥胖、上體肥胖、食餌性肥胖、性腺機能減退性肥胖及中心型肥胖)、尿失禁(包括膀胱過動症候群、尿急、急迫性尿失禁、壓力性尿失禁、混合性尿失禁)、慢性疼痛(包括神經痛、糖尿病性神經病、帶狀疱疹後神經痛(PHN)、腕隧道症候群(CTS)、HIV神經病、幻肢痛、複雜區域疼痛症候群(CPRS)、三叉神經痛、手術介入(例如術後鎮痛)、糖尿病性血管病、胰島炎相關之毛細管抵抗性或糖尿病性症狀、心絞痛相關之疼痛、月經相關之疼痛、癌症相關之疼痛、牙痛、頭痛、偏頭痛、三叉神經痛、顳下頷關節症候群、肌筋膜疼痛肌肉損傷、肌肉纖維疼痛症候群、骨骼及關節疼痛(骨關節炎)、類風濕性關節炎、由燒傷相關之外傷所引起之類風濕性關節炎及水腫、由骨關節炎、骨質疏鬆症、骨轉移或未知原因所引起之扭傷或骨折性骨骼疼痛、痛風、纖維組織炎、肌筋膜疼痛、胸廓出口症候群、上背痛或下背痛(其中背痛由全身性、區域性或原發性脊椎疾病(神經根病)所引起)、骨盆疼

痛、心源性胸痛、非心源性胸痛、脊髓損傷(SCI)相關之疼痛、中樞性中風後疼痛、癌症神經病、AIDS疼痛、鐮狀細胞疼痛及老年性疼痛)、心臟瓣膜病(包括瓣膜狹窄、瓣膜性迴流、瓣膜之一閉鎖、二尖瓣脫垂)，較佳為性慾減退功能障礙(HSDD)。

因此，在另一態樣中，本發明包含如上文及下文所述之醫藥調配物或醫藥釋放系統，其係用於治療人類或非人類動物體之方法，較佳治療上述疾病及病狀之方法。

本發明亦係關於如上文及下文所述之醫藥組合物、醫藥調配物或醫藥釋放系統，其係用於製造較佳用於向需要治療之哺乳動物口服投與、較佳用於治療上文所述疾病及病狀的醫藥劑型。

作為功能賦形劑之PH值調節劑(A)

根據本發明，術語"pH值調節劑"不限於有機酸，而是可使用能提供酸性pH值的任何醫藥學上可接受之化學物質。一般而言，pH值調節劑可選自一或多種藥理學上可接受之有機或無機酸及/或緩衝液或其混合物。然而，較佳使用有機酸。

醫藥學上可接受之有機酸可較佳選自由以下各酸組成之群：乙酸、己二酸、抗壞血酸、天冬醯胺、天冬胺酸、苯磺酸(苯磺酸鹽)、苯甲酸、對溴苯基磺酸、樟腦磺酸、碳酸、 γ -羧基麩胺酸、檸檬酸、半胱胺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸(尤其順-反丁烯二酸及/或反-反丁烯二酸)、葡萄糖酸、麩胺酸、戊二酸、1-麩胺醯胺、氫溴酸、鹽酸、氫碘

酸、羥乙基磺酸、異白胺酸、乳酸、1-白胺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸(甲磺酸鹽)、甲硫胺酸、黏康酸、硝酸、鳥胺酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、絲胺酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸、酪胺酸、麩胺酸、纈胺酸及其衍生物及混合物。以上清單不欲具有限制性特徵，熟習此項技術者熟悉其他實例。

較佳的為己二酸、抗壞血酸、天冬胺酸、檸檬酸、反丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、丁二酸及酒石酸，更佳的為丁二酸、酒石酸、乳酸及反丁烯二酸。

已令人驚奇地發現使用酒石酸與乳酸之組合或酒石酸與反丁烯二酸之組合或酒石酸、乳酸及反丁烯二酸之組合具有調配物溶解作用得到改良的優勢且另外顯示調配物的略微延遲作用，從而在一些狀況下不必使用其他延遲劑。若採用熔融擠壓，則乳酸另外用作增塑劑。

因此，尤其較佳的為包含酒石酸與乳酸之組合或酒石酸與反丁烯二酸之組合或酒石酸、乳酸及反丁烯二酸之組合的彼等實施例。

pH值調節劑較佳以核心重量計45-90%，更佳50-80%，最佳55-77%，尤其58-72%之量存在。

應注意本文給定之值範圍明確包括指定範圍內的所有數值，即整數及分數兩者。

過飽和賦形劑(SSE)

即使藉由添加pH值調節劑達成API之溶解，但是若API

在胃排空後在上胃腸道中約5至6.5的較高pH值下沈澱，則仍無法獲得足夠吸收。已令人驚奇地發現，熟知作為黏合劑、成膜劑、延遲劑等之纖維素衍生物(諸如甲基纖維素及羥基丙基甲基纖維素)適於達成及保持先前未知之服利本色林的過飽和。

甲基纖維素及羥基丙基甲基纖維素(例如，可以商標名Methocel獲得)係以具有不同級別及取代類型(導致不同黏度)之多種不同類型獲得。舉例而言，為纖維素甲基醚之甲基纖維素係以具有不同黏度(例如，15、400、1500及4000 cP)之不同級別獲得。羥基丙基甲基纖維素(HPMC)為以不同取代類型獲得之甲基纖維素丙二醇醚。舉例而言，對於1828型HPMC而言，根據USP，甲氧基含量必需介於16.5與20%之間且羥基丙氧基含量必需介於23與32%之間(在105°C下乾燥2 h後)。對於2208型HPMC而言，根據USP II，甲氧基含量必需介於19與24%之間且羥基丙氧基含量必需介於4與12%之間。對於2906型HPMC而言，根據USP，甲氧基含量必需介於27與30%之間且羥基丙氧基含量必需介於4與7.5%之間。對於2910型HPMC而言，根據USP，甲氧基含量必需介於28與30%之間且羥基丙氧基含量必需介於7與12%之間。HPMC的所有彼等變體係以介於3與100000 cP(2%水溶液；w/v，在20°C下)之間變化的不同標稱黏度獲得。

本發明之立即或延遲釋放系統的可與服利本色林組合使用以達成pH值非依賴性釋放之過飽和賦形劑為一或多種甲

基纖維素及/或一或多種選自由羥丙基甲基纖維素2208、羥丙基甲基纖維素2910、羥丙基甲基纖維素2906組成之群的羥基丙基甲基纖維素。

在本發明之另一態樣中，本發明之立即或延遲釋放系統的可與服利本色林組合使用以達成pH值非依賴性釋放之過飽和賦形劑為選自由以下各物組成之群的一或多種甲基纖維素及/或一或多種羥基丙基甲基纖維素：標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為1500 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為15000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為3 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為5 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為15 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2906。

在本發明之另一態樣中，本發明之立即或延遲釋放系統的可與服利本色林組合使用以達成pH值非依賴性釋放之過飽和賦形劑為選自由以下各物組成之群的一或多種甲基纖維素及/或一或多種羥基丙基甲基纖維素：標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為5 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之

羥丙基甲基纖維素2910及標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2906。

根據本發明用於術語"標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2208"之術語"標稱黏度"涵蓋如USP II/NF所定義黏度範圍約4000 cP(2%水溶液；w/v，20℃下)之羥丙基甲基纖維素，在此狀況下其為3000-5600 cP(2%水溶液；w/v，20℃下)。對於本發明之其他羥丙基甲基纖維素及甲基纖維素而言，相應範圍適用。

過飽和賦形劑較佳以核心重量計0.3-40%，更佳0.6-20%，最佳1-15%，尤其2-10%之量存在。

作為延遲劑之pH值非依賴性聚合物(I-ER)

根據本發明，並不限制立即或延遲釋放系統之pH值非依賴性聚合物；可使用具有與環境pH值無關之溶解度特徵的任何醫藥學上可接受之聚合物。

本發明之一或多種pH值非依賴性聚合物包含烷基纖維素，諸如甲基纖維素、乙基纖維素；羥基烷基纖維素，例如羥基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素及羥基丁基纖維素；羥基烷基烷基纖維素，諸如羥基乙基甲基纖維素及羥基丙基甲基纖維素；羧基烷基纖維素酯；其他天然、半合成或合成二糖、寡糖及多糖，諸如半乳甘露聚糖、黃耆膠、瓊脂、瓜爾膠(guar gum)及多聚果糖；鉍基甲基丙烯酸酯共聚物；聚乙烯醇；聚乙烯吡咯啶酮、聚乙烯吡咯啶酮與乙酸乙烯酯之共聚物；聚乙烯醇與聚乙烯

吡咯啉酮之組合；聚氧化烯，諸如聚氧化乙烯及聚氧化丙烯；氧化乙烯與氧化丙烯之共聚物；以及其衍生物及混合物；較佳為纖維素醚衍生物，諸如羥基丙基甲基纖維素及羥基丙基纖維素，最佳為羥基丙基甲基纖維素，例如 Methocel 醚。在此狀況下，若使用本發明之羥丙基甲基纖維素及甲基纖維素，則其不僅可用作過飽和劑而且亦可用作 pH 值非依賴性聚合物。

本發明之術語"衍生物"意欲包括由作為基礎系統提及之化合物衍生之任何化合物，例如藉由以一或多個官能基取代而衍生。此屬於熟練技術人員的一般知識。

pH 值非依賴性聚合物可單獨使用或與兩種或兩種以上 pH 值非依賴性聚合物組合使用或可與 pH 值依賴性聚合物組合。pH 值非依賴性聚合物可以最終調配物重量計 0.5-50%，較佳 1-30%，更佳 2-15% 及最佳 2.5-10% 之量存在。

作為延遲劑之 pH 值依賴性聚合物(D-ER)

根據本發明，亦不限制延遲釋放系統之 pH 值依賴性聚合物。可使用具有 pH 值依賴性溶解度之任何醫藥學上可接受之聚合物，在聚合物溶解度在高 pH 值介質(pH 值約 4 以上)中相較於低 pH 值介質(pH 約為 1-2)更佳的意義上，該聚合物較佳為在高 pH 值介質中具有高溶解度且在低 pH 值介質中具有低溶解度之聚合物。

本發明之 pH 值依賴性聚合物包含丙烯酸聚合產物、甲基丙烯酸共聚物、海藻酸鹽、角叉菜膠、阿拉伯膠、三仙膠、甲殼素衍生物(諸如脫乙酰殼多糖)、羧甲基纖維素

鈉、羧甲基纖維素鈣、鄰苯二甲酸酯(諸如鄰苯二甲酸羧基丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯)、苯偏三酸酯(諸如苯偏三酸乙酸纖維素)、蟲膠及其衍生物及混合物；較佳為甲基丙烯酸共聚物，諸如聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯)1:1(Eudragit® L 100-55)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)1:1(Eudragit® L 100)、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)1:2(Eudragit® S)及海藻酸鹽(諸如 Protanal®)；最佳使用 Eudragit® L 及 Protanal®。

pH值依賴性聚合物可單獨使用或與兩種或兩種以上pH值依賴性聚合物及/或一或多種pH值非依賴性聚合物組合使用。pH值依賴性聚合物及pH值非依賴性聚合物可以最終調配物重量計0.1-25%，更佳0.25-15%，最佳0.5-10%，尤其0.6-8%之量存在。

在本發明之延遲釋放系統之一實施例中，本發明所用之術語"一或多種"或"至少一種"代表1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種或甚至更多種化合物。較佳實施例包含1種D-ER及/或I-ER或2種或3種D-ER及/或I-ER之混合物。在另一實施例中，本發明之延遲釋放系統包含2種D-ER及/或I-ER之混合物。

用於本發明之延遲釋放系統之聚合物(亦即至少一種pH值依賴性聚合物及無pH值非依賴性聚合物或至少一種pH值非依賴性聚合物)的選擇對服利本色林的釋放具有影響以建立所要釋放概況。儘管所呈現之活性物質具有pH值依

賴性溶解度，但本發明延遲釋放系統之釋放概況幾乎與pH值無關或釋放在較高pH值下變得甚至更快以補償降低之溶解度及下部胃腸道中正在降低的吸收性，從而產生改良之生物可用性。

前述本發明之立即及延遲釋放系統亦可視情況包含一或多種添加劑，例如載劑；工藝佐劑，諸如潤滑劑、助流劑、造粒劑、防結塊劑、凝聚抑制劑、抗黏劑、抗黏著劑、防黏劑、香料、芳香劑、染料或著色劑、防腐劑、增塑劑、濕潤劑、甜味劑、螯合劑、穩定劑、增溶劑、抗氧化劑、填充劑、稀釋劑及其類似物。舉例而言，存在此等醫藥學上可接受之調配劑以促進製劑之製造、可壓縮性、外觀及/或口味。亦可包括此項技術中已知之其他習知添加劑。以上清單不欲具有限制性特徵，熟習此項技術者熟悉其他實例。

潤滑劑(L)

可使用潤滑劑或凝聚抑制劑以(例如)藉由防止黏著於上衝桿("採集")或下衝桿("黏附")之表面而增強劑型自設備之釋放，該劑型係在該設備上形成。此等材料亦可具有抗黏或助流特性。較佳之潤滑劑為(例如)硬脂酸以及其鹽，包括硬脂酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸鎂、單硬脂酸甘油酯，尤其硬脂酸鎂；聚乙二醇(所有類型之不同分子量之PEG)；反丁烯二酸；甘油酯，諸如山嶺酸甘油酯(Compritol[®] 888)、Dynasan[®] 118或Boeson[®] VP。

防黏(助流)劑(G)

可使用抗黏著劑、防黏劑或助流劑或改良流動性之試劑從而在製造過程之前或在製造過程中改良粉末流動特性且減少結塊。在此賦形劑群組中，可例示性地提及二氧化矽，特定言之膠狀二氧化矽（例如 Aerosil®、Cab-O-Sil®）；硬脂酸以及其鹽，包括硬脂酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸鎂；矽酸鎂、矽酸鈣、三矽酸鎂及滑石粉。助流劑較佳為膠狀二氧化矽及滑石粉。

黏合劑(B)

可能使用醫藥學中一般採用之任何黏合劑來作為黏合劑。例示性地提及天然存在或部分或完全合成之聚合物，其係選自：阿拉伯膠、瓊脂、海藻酸、卡波姆(carbomer)、羧甲基纖維素鈉、角叉菜膠、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、長角豆膠、脫乙酰殼多糖、糖粉、共聚乙烯吡咯酮、聚乙烯吡咯酮、棉籽油、葡萄糖結合劑(dextrate)、糊精、右旋糖、聚右旋糖、麥芽糊精、麥芽糖；纖維素及其衍生物，諸如微晶纖維素、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基乙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素；澱粉及其衍生物，諸如預膠凝化澱粉、羥基丙基澱粉、玉米澱粉；明膠、山嶺酸甘油酯、黃耆膠、瓜爾膠、氫化植物油、菊糖、乳糖、葡萄糖、矽酸鎂鋁、泊洛沙姆(poloxamer)、聚卡波非(polycarbophil)、聚氧化乙烯、聚乙烯吡咯啉酮、N-乙烯吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚乙二醇、海藻酸鹽（諸如海藻酸鈉）、明膠、蔗糖、向日葵油、玉米蛋白(zein)以及其衍生物及

混合物。

尤其較佳之黏合劑為阿拉伯膠、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、N-乙烯吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物或此等聚合物之組合。以上清單不欲具有限制性特徵，熟習此項技術者熟悉其他實例。

作為可呈現之其他添加劑，給出以下非限制性群組：

防腐劑(P)

- 防腐劑，較佳為抗菌防腐劑，諸如氯化苯甲煙銨(benzalkonium chloride)、苯甲酸、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠及山梨酸；

甜味劑(SW)

- 甜味劑，諸如乙醯磺胺酸鉀(acesulfame potassium)、阿力甜(alitame)、阿斯巴甜糖(aspartame)、可壓縮糖、糖粉、右旋糖、赤藻糖醇、果糖、甘油、菊糖、異麥芽糖(isomalt)、乳糖醇、液體葡萄糖、麥芽糖醇、麥芽糖醇溶液、麥芽糖、甘露糖醇、新橙皮苷二氫查爾酮(neospheridin dihydrochalcone)、聚右旋糖、糖精、糖精鈉、環己基胺基磺酸鈉(sodium cyclamate)、山梨糖醇、三氯蔗糖、蔗糖、祝馬丁(thaumatin)、海藻糖、木糖醇；

用於熔融擠壓之可熔融或液體賦形劑(ME)

合適賦形劑具有低於150℃之熔點或軟化溫度。然而，尤其較佳的賦形劑為諸如分子量為1000至7000000之聚乙二醇(PEG)及聚氧化乙烯(POE)；泊洛沙姆型；中鏈至長鏈

脂肪醇及酸及其衍生物；如 Cutina HR 或棕櫚蠟 (Carnaubawax) 之蠟。MW>100000 之 PEG 衍生物及蠟另外可用作延遲劑。合適液體為段落 (PL) 中所述之液體增塑劑。可用於熔融擠壓之較佳液體賦形劑為乳酸。在使用乳酸之狀況下，此亦可用作增塑劑及/或 pH 值調節劑。

分離劑 (SA)

- 諸如滑石粉、硬脂酸鎂或矽酸之分離劑用以防止顆粒在製備過程中聚集；

增塑劑 (PL)

- 增塑劑較佳不存在於一般無增塑劑之延遲釋放系統中；然而，在一些罕見狀況下或在立即釋放系統之狀況下，增塑劑可選自(例如)檸檬酸酯，諸如檸檬酸乙醯基三丁酯、檸檬酸乙醯基三乙酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯；苯甲酸苯甲酯；蓖麻油；鄰苯二甲酸酯，諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸二丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯；二甲聚矽氧烷(dimeticon)；分餾椰子油；氯丁醇；糊精；癸二酸酯，諸如癸二酸二丁酯；甘油；甘油衍生物，諸如單硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯(三醋精(triacetin))、乙醯化單甘油酯；甘露糖醇；礦物油；羊毛脂醇；棕櫚酸；2-吡咯啉酮；山梨糖醇；硬脂酸；三乙醇胺；聚乙二醇(所有類型之不同分子量之 PEG 及 POE)；及丙二醇；及其衍生物及混合物；

顏料(PI)

- 尤其適用之顏料為二氧化鈦、靛藍胭脂紅、氧化鐵顏料(諸如氧化鐵紅及氧化鐵黃)及一些鋁色澱(aluminium lake)以及顏料黑、顏料白、顏料黃、日落黃、日落黃色澱(sunset yellow lake)、喹啉黃色澱及其類似顏料。

本發明之立即或延遲釋放系統另外包含一或多種具有稀釋或填充特性之賦形劑(填充劑或稀釋劑)。填充劑或稀釋劑為經設計以在藥物劑量本身不足以產生劑型之所要容積時補足此容積的惰性化合物。

填充劑及/或稀釋劑(FD)

合適填充劑或稀釋劑可選自(例如)乳糖，尤其單水合乳糖；滑石粉；澱粉及衍生物，諸如預膠凝化澱粉、玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、滅菌玉米澱粉；氯化鈉、碳酸鈣、磷酸鈣(尤其磷酸氫鈣)、硫酸鈣、磷酸二鈣或磷酸三鈣、碳酸鎂、氧化鎂；纖維素及衍生物，諸如粉狀纖維素、微晶纖維素或矽化微晶纖維素、乙酸纖維素；糖及衍生物，諸如糖粉、果糖、蔗糖、葡萄糖結合劑、糊精、D-山梨糖醇磺基丁醚 β -環糊精、右旋糖、聚右旋糖、海藻糖、麥芽糖、麥芽糖醇、甘露糖醇、麥芽糊精、山梨糖醇、菊糖、木糖醇、赤藻糖醇、異麥芽糖、高嶺土及乳糖醇。

螯合劑(CH)

可添加之可能螯合劑為乙二胺四乙酸(edetic acid)、乙二胺四乙酸二鉀、乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸鈣二

鈉、乙二胺四乙酸三鈉、麥芽糖醇及其類似物。

當然，添加劑可具有一種以上功能，為此可將其分類為一類以上之添加劑。舉例而言，玉米澱粉或預膠凝化澱粉可同時賦予若干諸如膨脹聚合物、填充劑、助流劑及其類似物之功能。然而，熟習此項技術者已知該等若干功能且能夠根據其預定用途選擇添加劑。

用於最終塗層之賦形劑(EFC)

所得延遲釋放系統最終可以塗層塗覆，該塗層較佳具有醫藥學上習知之成膜劑及視情況選用之添加劑。此可藉由習知方法進行。塗層用於掩蔽藥物味道，使得(例如)錠劑更易於吞咽，在包裝入(例如)膠囊期間降低任何增加之磨損，增加存放期及/或作為進一步擴散障壁，在一些狀況下，其可改良劑型之外觀。然而，在若干狀況下，延遲釋放塗層對於上文提及之任務為足夠的。

延遲釋放系統可根據此項技術中熟知之程序用糖塗覆，或可由調配化學家通常使用之眾多聚合成膜劑中之任一者塗覆。合適成膜劑包括(例如)海藻酸鉍；脫乙醯殼多醣；順丁烯二酸氯芬尼拉明(chlorpheniramine maleate)；共聚乙烯吡咯酮；鄰苯二甲酸酯，諸如鄰苯二甲酸二丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯；癸二酸二丁酯；乳酸乙酯；烷基纖維素及其衍生物，諸如乙基纖維素、甲基纖維素；明膠；羥基烷基纖維素及其衍生物，諸如羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素；羥基烷基烷基纖維素及其衍生

物，諸如羥丙基甲基纖維素(羥基丙基甲基纖維素)、丁二酸乙酸羥基丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素、苯偏三酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素；麥芽糊精；碳酸鈣；聚右旋糖；聚乙二醇(所有類型之不同分子量之PEG)；聚氧化乙烯；丙烯酸及甲基丙烯酸及其酯之聚合物及共聚物；或此等聚合物之組合，諸如聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基乙烯基醚/順丁烯二酸酐)、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯；檸檬酸三乙酯；香蘭素；蟲膠；以及其衍生物及混合物。

尤其較佳之成膜劑為羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、丙烯酸及甲基丙烯酸及其酯之聚合物及共聚物或此等聚合物之組合。聚合物較佳為聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯)1:1(Eudragit[®] L 100-55或Eudragit[®] L 30D-55)；聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)1:1(Eudragit[®] L 100)；聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)1:2(Eudragit[®] S)；丁二酸乙酸羥基丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素(HPMCP 50或55)、苯偏三酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素(Aquacoate[®] CPD)、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(Sureteric[®])及蟲膠。

若需要，則可存在其他合適添加劑、賦形劑、稀釋劑、載劑、工藝佐劑。

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.3-40%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	45-90%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.6-20%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	45-90%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	1-15%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	45-90%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以

下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	2-10%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	45-90%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.3-40%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	50-80%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.6-20%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	50-80%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	1-15%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	50-80%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	2-10%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	50-80%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.3-40%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	55-77%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.6-20%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	55-77%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	1-15%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	55-77%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	2-10%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	55-77%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.3-40%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	58-72%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.6-20%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	58-72%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	1-15%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	58-72%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	2-10%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑；	58-72%
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.3-40%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，服利本色林: pH值調節劑之重量比為2:1或更低；	
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	0.6-20%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，服利本色林: pH值調節劑之重量比為2:1或更低；	
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	1-15%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，服利本色林: pH值調節劑之重量比為2:1或更低；	
其他添加劑	追加至100%

根據一實施例，本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物	10-50%
一或多種選自由甲基纖維素、羥丙甲纖維素2208、羥丙甲纖維素2910及羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；	2-10%
一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，服利本色林: pH值調節劑之重量比為2:1或更低；	
其他添加劑	追加至100%

本發明之另一實施例係由上述實施例中之任一者定義，其中該一或多種過飽和賦形劑係選自由以下各物組成之群：標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為1500 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為15000 cP之羥丙基甲基纖維

素2208、標稱黏度為3 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為5 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為15 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2906。

本發明之其他實施例係由上述實施例中之任一者定義，其包含一或多種選自由甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素2208、羥丙基甲基纖維素2910及羥丙基甲基纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑，或一或多種選自由標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為1500 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為15000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為3 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為5 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為15 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；其中該一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑係選自由反丁烯二酸、乳酸及酒石酸組成之群。尤其較佳的為包含酒石酸與乳酸之組合或酒

石酸與反丁烯二酸之組合或酒石酸、乳酸及反丁烯二酸之組合的彼等實施例。

本發明之另一實施例係由上述實施例中之任一者定義，其中該一或多種過飽和賦形劑係選自由標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為5 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙基甲基纖維素2910及標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2906組成之群。

本發明之其他實施例係由上述實施例中之任一者定義，其包含一或多種選自由標稱黏度為15 cP、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為5 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙基甲基纖維素2910及標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑，其中該一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑係選自由反丁烯二酸、乳酸及酒石酸組成之群。尤其較佳的為包含酒石酸與乳酸之組合或酒石酸與反丁烯二酸之組合或酒石酸、乳酸及反丁烯二酸之組合的彼等實施例。

因此，本發明之較佳釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物 10-50%

一或多種選自由以下各物組成之群的過飽和賦形劑： 2-10%

標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為1500 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之羥丙甲纖維素2208、標稱黏度為15000 cP之羥丙甲纖維素2208、標稱黏度為3 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為5 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為15 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為4000 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙甲纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙甲纖維素2906；

一或多種選自由反丁烯二酸、乳酸及酒石酸或酒石酸與乳酸之組合或酒石酸與反丁烯二酸之組合或酒石酸、乳酸及反丁烯二酸之組合組成之群的醫藥學上可接受之pH值調節劑；

58-72%

其他添加劑

追加至100%

因此，較佳本發明之釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物 10-50%

一或多種選自由以下各物組成之群的過飽和賦形劑： 2-10%

標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為1500 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之羥丙甲纖維素2208、標稱黏度為15000 cP之羥丙甲纖維素2208、標稱黏度為3 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為5 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為15 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為4000 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙甲纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙甲纖維素2906；

一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，服利本色林：pH值調節劑之重量比為2：1或更低；其中pH值調

節劑係選自由反丁烯二酸、乳酸及酒石酸或酒石酸與乳酸之組合或酒石酸與反丁烯二酸之組合或酒石酸、乳酸及反丁烯二酸之組合組成之群；

其他添加劑

追加至100%

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物 10-50%

一或多種選自由標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為5 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙甲纖維素2910及標稱黏度為50 cP之羥丙甲纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；

一或多種選自由反丁烯二酸、乳酸及酒石酸或酒石酸與乳酸之組合或酒石酸與反丁烯二酸之組合或酒石酸、乳酸及反丁烯二酸之組合組成之群的醫藥學上可接受之pH值調節劑；

其他添加劑

追加至100%

因此，本發明之較佳釋放系統包含以下各物或由以下各物組成：

晶體及/或非晶形形式之服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物 10-50%

一或多種選自由標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為5 cP之羥丙甲纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙甲纖維素2910及標稱黏度為50 cP之羥丙甲纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙甲纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；

一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，服利本色林：pH值調節劑之重量比為2：1或更低；其中pH值調節劑係選自由反丁烯二酸、乳酸及酒石酸或酒石酸與乳酸之組合或酒石酸與反丁烯二酸之組合或酒石酸、乳酸及反丁烯二酸之組合組成之群；

其他添加劑

追加至100%

本發明之其他實施例係關於上述實施例中之任一者，除了上文列出之成份之外其亦含有一或多種醫藥學上可接受之pH值依賴性及/或pH值非依賴性聚合物以形成服利本色林的延遲釋放。該等聚合物(延遲劑)可內含於核心(例如，均勻分布於基質錠劑中；或作為個別層，該層未包圍全部量之活性成份)及/或一或多個包含一或多種延遲劑之延遲層中，該等層在核心周圍層化以達成活性成份的延遲釋放。

pH值依賴性聚合物及pH非值依賴性聚合物可以最終調配物重量計0.1-25%，較佳0.25-15%，最佳0.5-10%，尤其0.6-8%之量存在。

本發明之延遲釋放系統較佳包含選自由Eudragit® S及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素HP 55組成之群的聚合物，以及諸如滑石粉之防黏劑及諸如檸檬酸三乙酯之成孔劑。

本發明之調配物可為便於局部投與或投與至外部有孔隙之體腔(例如，鼻子、肺、口、耳、胃、直腸或陰道)之任何形式。典型投與形式包括(但不限於)錠劑、頰含錠、口含劑、包衣錠劑、膠囊、栓劑、口嚼錠、凝膠、散劑、顆粒劑、糖漿及分散劑，但膠囊及錠劑較佳。

因此本發明之另一目標為口服立即或延遲釋放醫藥系統，尤其膠囊及錠劑，如供吞咽之錠劑、雙層錠劑、三層錠劑、漂浮錠劑、糖衣錠劑、包衣錠劑、可咀嚼錠劑、基質錠劑、丸劑或膠囊。

本發明之調配物可由彼等熟習此項技術者熟知之方法來

製備，例如藉由濕式造粒、直接壓縮或滾筒壓製法之錠劑製造法可用於製造立即或延遲釋放系統。替代物為例如丸粒之複合顆粒(multiparticulate)，其係藉由層化法、滾轉粒化法(rotor pelletization)、在高剪應力混合器中粒化或擠壓而製造。亦合適之方法為活性成份及功能賦形劑之噴霧乾燥，此可產生非晶形活性成份。

若作為本發明之目標之立即或延遲釋放系統為錠劑，則其較佳應具有圓形或橢圓形形狀。在圓形形狀之狀況下，其尺寸較佳應介於5 mm與12 mm直徑之間，且在橢圓形形狀之狀況下，介於6×12 mm與10×20 mm之間。其重量較佳應介於50 mg與1000 mg之間。

本發明之立即或延遲釋放系統可具有任何合適之尺寸及形狀，例如圓形、橢圓形、多邊形或枕形，且視情況具有非功能性表面標記。

本發明之立即或延遲釋放系統在儲存時仍足夠穩定。僅在投與調配物系統後，pH值調節劑才溶解且產生活性物質可溶解於其中之微氣候。

對於延遲釋放調配物而言，可藉由向調配物之組成中添加延遲賦形劑(基質系統)達成延遲，或可藉由向立即或適度延遲釋放調配物上噴塗延遲漆(擴散塗層)達成延遲。總之，儘管此兩種機制可組合，但較佳替代物為具有擴散塗層之基質錠劑及多顆粒，其一般製造方法描述於下文中。

錠劑基質系統之製備

如上文已提及，本發明之立即或延遲釋放系統可由彼等熟習此項技術者熟知之方法來製備，例如可採用製造錠劑之濕式或熔融造粒法、直接壓縮法或滾筒壓製法製造立即或延遲釋放系統。

製造立即釋放調配物時，基質錠劑含有用於達成及維持過飽和之功能組份API、A、SSE，及視情況選用之一或多種添加劑，例如潤滑劑、防黏劑、黏合劑、防腐劑、甜味劑、用於熔融擠壓之可熔融賦形劑、分離劑、增塑劑、顏料、填充劑、稀釋劑、螯合劑、用於最終塗層之賦形劑及其類似物。

如上文已表明，若使用/製造非晶形服利本色林代替晶體服利本色林，則可改良溶解性。

製造延遲釋放調配物時，基質錠劑含有用於達成及維持過飽和之功能組份API、A、SSE；達成延遲釋放特性之賦形劑I-ER及/或D-ER；及視情況選用之一或多種添加劑，例如潤滑劑、防黏劑、黏合劑、防腐劑、甜味劑、用於熔融擠壓之可熔融賦形劑、分離劑、增塑劑、顏料、填充劑、稀釋劑、螯合劑、用於最終塗層之賦形劑及其類似物。

熟練技術人員不需不當負擔，很容易即可製造該等錠劑。

亦可能具有雙層錠劑，其具有一層服利本色林之立即釋放層及一層延遲釋放層。

獲得延遲釋放錠劑之另一技術為在立即或適度延遲釋放

錠劑上噴塗延遲塗層。因此可使活性成份甚至更依"定製"形式釋放，其精確符合口服攝取後血漿含量應達平坦圖形之要求。

丸粒

本發明調配物亦涵蓋丸粒調配物。舉例而言，本發明提供(但不限於)具有以下例示組成之丸粒調配物，其係用於投與(尤其口服投與)服利本色林，其包含：

A)含有一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑或由一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑組成之核心材料；

B)視情況選用之隔絕層(insulating layer)，

C)含有服利本色林及過飽和賦形劑或由服利本色林及過飽和賦形劑組成之層；

D)在延遲釋放調配物之狀況下，較佳代表受控釋放層之層，其含有一或多種醫藥學上可接受之聚合物或由一或多種醫藥學上可接受之聚合物組成，該聚合物具有陰離子或非離子性基團，較佳具有pH值依賴性溶解度。

核心材料含有至少一種如上文定義之pH值調節劑。由於pH值調節劑在調配上文所述之釋放系統時與服利本色林部分地分離，因此其當儲存時仍保持穩定，防止pH值調節劑與服利本色林之間出現非所要相互作用。僅在經口投與本發明之立即或延遲釋放系統後，pH值調節劑才溶解且產生服利本色林可溶解於其中之微環境。

醫藥學上可接受之pH值調節劑在核心材料中之含量一般係介於80%與100%之間。

可為球形之核心材料較佳具有0.1-5 mm、更佳0.2-2 mm且最佳0.4-0.8 mm之平均直徑。

該核心可藉由此項技術中一般已知之技術來製造，該等技術為諸如直接加壓、擠壓且隨後成型，較佳為圓形；例如以板或旋轉粒化機濕式或乾式造粒或直接粒化；或藉由使粉末黏合，諸如使粉末層覆於小球體(糖丸(nonpareil))上。無服利本色林之核心可為均質的或可具有層狀結構或彼等熟習此項技術者已知之任何其他構造。

此外，核心可視情況經隔絕層塗覆。在塗佈其他層之前向核心材料塗覆基於醫藥學上可接受之水溶性聚合物的隔絕層/移動性降低層可為有利的，原因有二：

I)增加完工核心產品材料之耐久性。

II)降低pH值調節劑之移動性及控制pH值調節劑與活性醫藥成份之間的相互作用。

最合適的為水溶性聚合物，包括阿拉伯膠或選自烷基纖維素及其衍生物之部分或完全合成之聚合物。可藉由此項技術中一般已知之技術製造隔絕層。

在核心上或在後一種層上使用可選隔絕層的狀況下，根據熟練技術人員已知之程序塗佈包含服利本色林及過飽和劑之層。

活性物質層含有服利本色林(如API中所定義)以及較佳一或多種過飽和賦形劑(如SSE中所定義)，若需要亦含有黏合劑(如B中所定義)及/或視情況選用之一或多種其他賦形劑(例如如上文所述用作助流劑之滑石粉)。若需要改良

服利本色林之溶解，則呈非晶形式之API可與上文提及之賦形劑以懸浮液形式一起噴塗至核心上或可選隔絕層上。

此層之組成及施用量係基於服利本色林與pH值調節劑及過飽和賦形劑的最合適關係。

視情況，可藉由噴塗(例如)活性物質與過飽和賦形劑之層(總質量的1/3)，接著含有酸性黏合劑及助流劑之層(總質量的1/2)、活性物質及過飽和賦形劑之另一層(總質量的1/3)、含有酸性黏合劑及助流劑之另一層(總質量的1/2)及最後活性物質及過飽和賦形劑之另一層(總質量的1/3)來施加"洋蔥"原理。

若期望製造延遲釋放調配物，則可向包含服利本色林之層上塗佈延遲釋放塗層。此延遲釋放層包含作為延遲劑之一或多種pH值依賴性或pH值非依賴性聚合物或其混合物(I-ER及/或D-ER)及用作成孔劑之視情況選用之其他水溶性聚合物。此聚合物不受本發明限制。可使用具有陰離子或非離子性基團之任何類型的醫藥學上可接受之聚合物。

在本發明之受控釋放系統之較佳實施例中，延遲層包含選自由Eudragit® S及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素HP 55組成之群的聚合物，以及諸如滑石粉之防黏劑及諸如檸檬酸三乙酯之成孔劑。

可根據慣常已知之方法製備本發明之釋放系統。

若起始材料為藉由擠壓製造之服利本色林丸粒，則僅採用根據已知程序塗佈之延遲釋放塗層。

擠壓

如上文所述層化之丸粒提供如下優點，即使與藥物不相容之賦形劑(例如，酸)亦可併入至調配物中，因為各層在儲存期間彼此物理分離。然而，因為服利本色林為極穩定化合物且與本發明之賦形劑相容，所以亦可藉由更簡單製造模式獲得極有效劑型。因此，諸如濕式或熔融擠壓之簡單製造模式為製備丸粒之甚至更佳劑型。

適於濕式擠壓之調配物一般含有25-30%微晶纖維素以達成可良好擠壓之混合物，其可在擠壓過程後藉由滾圓機破裂且成型為圓形丸粒。此方法之弊端為由於對於溶解及過飽和而言無效之微晶纖維素之含量而減少可達成之藥物負荷。已相當出乎意料地發現，當部分過飽和劑溶解且對於濕式擠壓而言在溶液中用作濕潤劑時，不添加微晶纖維素即產生擠壓物為可行的。因此，含有100%活性成份及與溶解及過飽和有關的功能賦形劑之調配物為可行的，在一些產生黏性擠壓物之狀況下，已相當出乎意料地發現少量(約1重量%)膠狀二氧化矽(Aerosil)可相當有效地降低黏性。

對於熔融擠壓而言，通常需要約20%增塑劑以獲得可擠壓物質。此方法之弊端為由於對於溶解及過飽和而言無效之增塑劑之含量而減少可達成之藥物負荷。已相當出乎意料地發現，若使用熱塑性或可熔性酸或固體酸與液體酸之組合或若施用達成延遲釋放特性之可熔融賦形劑，則不添加標準增塑劑即製造擠壓物為可行的。因此，含有100%

活性成份及與溶解、過飽和及延遲釋放特性有關之功能賦形劑之調配物為可行的。此外，甚至更出乎意料的是，酸與過飽和劑之特殊組合產生與在高pH值下溶解有關之協同作用。相當出乎意料的是，在擠壓桶中部加熱至約120°C - 160°C導致溶解的進一步改良。此可能係由將服利本色林(若以晶體形式使用)轉換為其非晶形狀態及甚至服利本色林與賦形劑進一步改良之混合(若在擠壓過程期間發生真實熔融)引起。

在下文中更詳細描述本發明之濕式擠壓法。

將所有固體組份稱重至合適容器中，且接著在適當儀器(例如，Turbula或立方形混合器)中徹底混合。若施用鬆散材料(諸如，粉末狀酒石酸)，則(例如)藉由800 μm 篩對混合物進行篩分以獲得均勻混合物。接著，將此混合物以適當加料器配送至擠壓機中。較佳的擠壓機為雙螺桿擠壓機，但如單螺桿擠壓機或篩網型擠壓機之其他擠壓機亦為合適的。亦可藉由具有精確配料特徵之適當泵將為水或過飽和賦形劑溶液的液體配送至擠壓機中(替代方法將為在擠壓之前混合固體與液體，其強制用於篩網型擠壓機)且接著將材料經直徑為0.5至3 mm，較佳為0.6至1.4 mm，最佳為0.6-0.8 mm之模具擠壓。擠壓物藉由弦切(face cut)系統在模具前部切割或藉由切粒機或其他合適儀器隨後切割。接著藉由滾圓機將材料成型為圓球，接著將其在適當乾燥器中乾燥。若需要，則接著將材料藉由適當篩來篩分以移除擠壓物在滾圓期間破裂產生之過細顆粒或由擠壓物

凝聚產生之過大顆粒。合適顆粒尺寸為0.5-2 mm，更佳0.6-1.4 mm，最佳0.8-1.2 mm。

最終丸粒可作為立即釋放調配物或基質延遲釋放丸粒直接填入膠囊中，或藉由向丸粒上噴塗延遲漆進一步加工，或藉由將丸粒與適當賦形劑組合藉由製錠方法製造錠劑。若在製錠及擠壓中使用延遲賦形劑，則所得錠劑可為立即釋放、延遲基質錠劑；或所得錠劑為藉由向錠劑上噴塗延遲漆而形成之延遲釋放錠劑。

若最終目標為錠劑，則擠壓物亦可在乾燥後研磨且接著以適當賦形劑加工成錠劑。

在下文中更詳細描述本發明之**熔融擠壓法**。

將所有固體組份稱重至合適容器中，且接著在適當儀器(例如，Turbula或立方形混合器)中徹底混合。若施用鬆散材料(諸如，粉末狀酒石酸)，則(例如)藉由800 μm 篩對混合物進行篩分以獲得均勻混合物。接著，將此混合物以適當加料器配送至擠壓機中，將其加熱至達成總質量之塑化的溫度。此溫度通常為增塑劑熔點以下約3至10°C，有時應以實驗方式確定最合適溫度，在施用增塑劑混合物或固體與液體增塑劑之混合物時尤其如此。該方法中待使用之較佳溫度係介於110°C與170°C之間，甚至更佳為130°C至150°C，此導致擠壓材料在桶中央真實熔融。模具處之溫度必需介於70°C與120°C之間，以獲得合適丸粒、錠劑或顆粒劑。較佳擠壓機為雙螺桿擠壓機，但只要溫度控制可行，則如單螺桿擠壓機之其他擠壓機亦合適。材料經直徑

為 0.5 至 3 mm，較佳為 0.6 至 1.4 mm，最佳為 0.6-0.8 mm 之模具擠壓。擠壓物藉由弦切系統在模具前部切割或藉由切粒機或其他合適儀器隨後切割。接著將材料在允許擠壓物軟化但仍避免黏結之合適溫度下藉由滾圓機成型為圓球。在許多狀況下，合適溫度為比擠壓溫度低 3-10℃ 之溫度。就吸濕擠壓物而言，可能必需在適當乾燥器中乾燥。若需要，則接著將材料藉由適當篩來篩分以移除擠壓物在滾圓期間破裂產生之過細顆粒或由擠壓物凝聚產生之過大顆粒。合適顆粒尺寸為 0.5-2 mm，更佳 0.6-1.4 mm，最佳 0.8-1.2 mm。

若模具具有 3-6 mm 厚且寬度與置於模具下方之 Calender 系統相符的裂縫，則熔融擠壓亦可直接產生錠劑。Calender 由兩個具有所要錠劑尺寸之開口之相對旋轉圓筒組成。亦導致直接形成錠劑之其他方法(例如，容積配料系統)亦可行。

最終丸粒可以立即釋放調配物或基質延遲釋放丸粒直接填入膠囊中，或藉由向丸粒上噴塗延遲漆進一步加工，或藉由將丸粒與適當賦形劑組合藉由製錠方法製造錠劑。若在製錠及擠壓中使用延遲賦形劑，則所得錠劑可為立即釋放、延遲基質錠劑；或所得錠劑為藉由向錠劑上噴塗延遲漆而形成之延遲釋放錠劑。

若最終目標為錠劑，則擠壓物亦可在乾燥後研磨且接著以適當賦形劑加工成錠劑。

藉由噴霧乾燥獲得之調配物

藉由將所有材料溶解於水或合適有機溶劑或其混合物中且隨後噴霧乾燥來獲得活性成份與功能性賦形劑之最精細混合物，因為此舉在一些狀況下導致分子分散物，獲得比晶體材料更可溶之非晶形活性成份。

因為服利本色林在水中之溶解度甚至與酸一起時亦很有限，所以必需使用有機溶劑。然而，多數本發明之過飽和賦形劑在有機溶劑中之溶解度極低。出乎意料地發現，若將活性成份與酸溶解於6:3:1比率之四氫呋喃(THF)、異丙醇與水之混合物中，且將Methocel溶解於比率9:1之異丙醇與水中，且接著在噴霧乾燥之前混合，則不發生沈澱。經噴霧乾燥之材料含有非晶形形式之服利本色林，此導致改良之溶解。

噴霧乾燥可在適當乾燥器中進行，例如用於小規模之Buechi 290噴霧乾燥器。噴霧乾燥可在120-140°C之入口溫度及約200 g溶液/小時之噴塗速率下進行。

所獲得之經噴霧乾燥粉末可用於進一步加工(如採用滾筒壓製或濕式造粒之濕式或熔融擠壓、丸粒層化或製錠)以改良如先前段落中所述之經噴霧乾燥粉末等之不良流動性。

藉由熔融獲得之調配物

亦藉由將純服利本色林或服利本色林與聚合物之混合物熔融至約165°C之溫度(服利本色林之熔點為161°C)，隨後在板間距離為1 mm之金屬板之間迅速冷卻來達成非晶形調配物之製備。所獲得之玻璃狀材料含有非晶形形式之服利

本色林(參見圖16及17)且接著研磨且藉由標準製造程序進一步加工為擠壓物或錠劑。

封裝

若為本發明目標之立即或延遲釋放系統為膠囊，則其較佳將具有介於5與0之間的膠囊尺寸。膠囊則包含顆粒劑形式的延遲釋放醫藥系統，該等顆粒劑的化學及物理組成與錠劑核心對應但尺寸較小。

當使用平均直徑為0.4-1.5 mm之核心材料時，上述方法產生(例如)含有服利本色林之丸粒，接著可將該等丸粒封裝於膠囊中。為此，可將許多對應於所要劑量之此等單元在標準膠囊填充機中封裝至膠囊中。合適硬膠囊包括(例如)硬明膠膠囊或羥基丙基甲基纖維素(HPMC)硬膠囊。或者，可將此等單元與合適黏合劑一起壓製成可於胃中崩解從而釋放所塗覆丸粒之錠劑。

立即或延遲釋放系統可封裝於此項技術中熟知之小瓶或發泡包裝中。此等發泡包裝包括由聚氯乙烯或聚氯亞乙烯製成者。鋁發泡包裝亦為可能的。小瓶可由(例如)聚丙烯或聚乙烯製成。視情況可在小瓶中使用乾燥劑，如矽膠或分子篩。其他習知封裝材料亦為可能的。

可將本發明之立即及延遲釋放系統封裝入容器中，伴隨有提供諸如劑量及投藥資訊、禁忌、注意事項、藥物相互作用及不良反應之有關資訊的封裝插頁。

因此，本發明亦係關於適於工業規模之醫藥封裝，其包含容器、本發明之立即或延遲釋放系統。

【實施方式】

根據本發明之一實施例，提供活性物質服利本色林之實際上pH值非依賴性釋放，該服利本色林為弱鹼且在pH 1至pH 7.5之範圍內將顯示pH值依賴性溶解度特徵。亦即，服利本色林在酸性條件下具有較大溶解度，且在中性及鹼性條件下具有較小溶解度。因此，本發明提供引起生物可用性顯著改良之服利本色林釋放特徵的變化，如圖1所示，當經口投藥時該生物可用性與胃腸道中之pH值無關。

圖1中所述之調配物的組成在表圖1a中給出。

表圖1a：(所有量均表示為公克)

批次	Ref 01	Ref 02	Ref 03	Ref 04	Ex B01	Ex B02	Ex B03
服利本色林	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸							50
酒石酸		100			110	240	170
乳酸					10		20
丁二酸				94			
Methocel F4M					20		20
Methocel A4C			20	40		40	
泊洛沙姆 188						30	
微晶纖維素	100						
總計	200.0	200.0	120.0	234.0	240.0	410.0	360.0
酸%	0.0	50.0	0.0	40.2	50.0	58.5	66.7
過飽和劑%	0.0	0.0	16.7	17.1	8.3	9.8	5.6

表圖1b：

批次	ref01	ref02	ref03	ref04	B01	B02	B03
% max	1.3	14.4	0.7	8.1	37.6	62.9	82.7
% AURC	1.3	9.8	0.5	7.1	35.6	59.5	59.3
% AURC_L/E	1.2	0.8	1.6	1.4	1.1	1.2	2.4

% max代表溶解測試期間的最高釋放

% AURC代表溶解測試期間釋放曲線下面積相較於100%釋放之AURC的比率。

% AURC_{L/E}代表溶解測試晚期及早期時間間隔期間釋放曲線下面積之比率，在此狀況下% AURC_L使用60-120分鐘之時間間隔且% AURC_E使用0-60分鐘之時間間隔。

AII溶解段落給出詳細說明。

圖1及表圖1b(顯示表圖1a中給出之調配物的溶解參數)顯示不含酸之調配物ref 01及ref 03幾乎不顯示釋放。含有50%酒石酸之Ref 02顯示14.4%之最大釋放，然而當不存在過飽和劑時其降低至9%。Ref 04含有40%丁二酸及足夠量之過飽和劑，但由於酸之次最佳量及種類，因此溶解作用僅為約8%。Ex B01含有與ref 02相同百分比之酸，但亦含有合適過飽和劑。自% AURC的四倍增加顯而易見，此達成% max的約三倍增加，其在溶解測試持續期間得以保持。

Ex B02包含58.5%酒石酸且含有適當之過飽和劑。自% AURC的六倍增加顯而易見，此達成% max的4.4倍增加，其在溶解測試持續期間得以保持。相較於ExB01，達成自% AURC的1.7倍增加顯而易見之% max的1.7倍增加，其在溶解測試持續期間得以保持。

Ex B03顯示包含酸之組合的調配物且含有適當過飽和劑。此達成% max的5.7倍增加(此在溶解測試末達到)、% AURC的6倍增加。相較於Ex B01，達成% max的2.2倍增加及% AURC的1.7倍增加。然而，最出乎意料的是酸之最佳量及組合不僅關於% max較佳，而且達成延遲釋放作用：Ex B02在10分鐘時已接近% max，Ex B03在10分鐘時僅釋

放約25%且溶解作用連續增加。因為Ex B03含有與Ex B01相同之過飽和劑，而Ex B01顯示比Ex B02甚至更快的溶解作用，所以延遲釋放看似係由酸而非過飽和劑引起。

圖2顯示本發明調配物(表B1之實例Ex B01-Ex B16)相較於含有鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素55作為"過飽和劑"之參考物(Ref 05)的溶解概況。所有調配物含有10份服利本色林、11份酒石酸、1份乳酸及2份過飽和劑。

表圖2中給出最相關之溶解參數：

表圖2：

批次	Ex B01	Ex B04	Ex B05	Ex B06	Ex B07	Ex B08	Ex B09	Ex B10
%max	37.6	38.5	36.2	40.0	33.5	34.0	49.4	35.6
% AURC	35.6	32.4	35.0	38.4	32.3	33.0	40.8	33.6
批次	Ex B11	Ex B12	Ex B13	Ex B14	Ex B15	Ex B16	Ref05	
%max	33.3	33.9	30.5	35.2	32.2	33.0	16.8	
% AURC	31.0	32.4	26.7	33.7	29.7	31.0	14.4	

顯然，所有圖2中之調配物Ex B01-Ex B16中所用之Methocel為合適的且比ref 05顯著較佳，ref 05中為鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素55。在Methocel中，Methocel A4M及Methocel E3在此等條件下比其他Methocel略微較佳。

在圖3中顯示具有大量酸之本發明調配物在pH 6.8下之溶解概況。所有調配物(參見表B1)含有10份服利本色林、5份反丁烯二酸、17份酒石酸、2份乳酸及2份過飽和劑。

表圖3中給出最相關之溶解參數：

表圖 3：

批次	ExB18	ExB22	ExB23	ExB19	ExB24	ExB03	ExB21	ExB25	ExB26
%max	74.2	81.5	78.5	76.0	73.5	91.9	69.1	56.4	55.2
% AURC	54.5	67.1	64.4	63.3	56.7	81.8	53.2	42.4	42.9

顯然，此表中顯示之所有調配物即使在此高pH值下亦顯示適當溶解作用。若考慮到活性成份之極差溶解度，則其經顯著良好地溶解。

圖4顯示本發明之經塗覆延遲釋放丸粒相較於未塗覆丸粒在pH 6.0下之溶解概況。在表D中給出，所有經塗覆丸粒均含有根據Ex B02之擠壓丸粒但具有不同之延遲漆。所有經塗覆丸粒之釋放均比未經塗覆之丸粒慢。如所預期，含有大量HPMCP55且因此在pH 6.0下溶解之Ex D03儘管具有較厚塗層，但其釋放比Ex D02快。Ex D02比Ex D01釋放得快，此與延遲漆厚度相應。

圖5顯示圖4中已描述之相同經塗覆延遲釋放丸粒之溶解概況，但此次係在表D中給出之pH 6.8下進行。顯然，即使在活性成份溶解度極低之此種高pH值下，亦發生適當溶解作用。

圖6顯示本發明之基質延遲釋放丸粒(參見表B2)的溶解概況。Ex BE06顯示釋放的最佳延遲以及最高之最終釋放。此再次顯示三種pH值調節劑之組合亦極適於延遲釋放調配物。

圖7顯示基質延遲釋放丸粒相較於本發明之具有相同量之酒石酸及過飽和劑Methocel A4之經塗覆延遲釋放丸粒(參見表D，Ex D1-Ex D3)的溶解概況。Ex BE04對應於Ex

D01(高Eudragit S量，低HPMCP55量)。Ex BE05對應於Ex D03(低Eudragit S量，高HPMCP55量)，顯然，在兩種狀況下，含有較高量Eudragit S之調配物顯示比較高量HPMCP 55預期較慢之釋放，但調配物類型亦對釋放模式具有一定影響。

圖8顯示藉由根據本發明以壓延技術直接擠壓(實例Ex E01-Ex E03)或以經研磨擠壓物壓實製錠(參見實例F)製備之基質立即及延遲釋放錠劑的溶解概況。Ex E01-Ex E03組成相同(根據Ex B03)，Ex E01之錠劑厚度為5 mm，Ex E02之厚度為3 mm且Ex E03之厚度為1.5 mm，顯然，實例E直徑的降低導致增加之溶解速率，最終溶解作用相似及較高。藉由納入崩解劑(實例Ex F02)，達成了比在兩活性成份層之間具有崩解劑之3層錠劑(實例Ex F02)快的溶解。Ex F01比具有崩解劑之錠劑慢。實例E之最終釋放略微高於實例F。

圖9顯示根據本發明藉由滾筒壓製製造的基質立即及延遲釋放錠劑(Ex H03-Ex H06)相較於參考產物(Ex H01-Ex H02)之溶解概況。顯然，Ex H03與Ex H06之間且相較於參考調配物的相對排序類似於擠壓物，然而，自與Ex G05的比較顯而易見，所有批次之溶解略微低於擠壓物。

圖10顯示基質立即釋放錠劑之溶解概況，該等錠劑係藉由將本發明之相同組合物直接壓縮(A)、濕式擠壓繼之以製錠(B)、在80°C下壓延擠壓(C)及在桶中部在150°C下壓延擠壓及在90°C下在壓延模具中壓延擠壓(D)製備。

組成(實例 Ex E01 ; 量以百分比給出)為 :

服利本色林	反丁烯二酸	酒石酸	乳酸	Methocel F4M
25.7	12.9	44.6	5.0	11.9

此相當出乎意料地證實溶解作用之改良係由非晶形狀態引起，且亦由150°C下之熔融過程引起，此使釋放更迅速且達成幾乎完全之溶解。

圖11顯示由X射線粉末繞射系統對圖10中所述之調配物獲得之曲線圖；該等調配物為藉由將本發明之相同組合物直接壓縮(A)、濕式擠壓繼之以製錠(B)、在80°C下壓延擠壓(C)及在桶中部在140°C下壓延擠壓及在90°C下在壓延模具中壓延擠壓(D)製備之基質立即釋放錠劑。顯然，藉由直接壓縮獲得之調配物代表晶體形式，因為存在典型服利本色林峰，而藉由在80°C或150°C下在桶中部濕式擠壓或熔融擠壓獲得之調配物不展示典型服利本色林峰且因此證實其含有非晶形形式之服利本色林。因為量測係在儲存若干月之後進行，所以得到非晶形狀態之穩定性，即使此等調配物中不含有任何通常用於穩定化之聚合物(例如，聚乙烯吡咯酮)。

圖12顯示基質立即釋放錠劑之溶解概況，該等錠劑係藉由將本發明之相同組合物在80°C下壓延擠壓且在桶中部在150°C下壓延擠壓及在90°C下在壓延模具中壓延擠壓製

備。

組成(實例 Ex E06；量以百分比給出)為：

圖 12	服利本色林	反丁烯二酸	酒石酸	乳酸	Methocel A4C
	25.7	12.9	44.6	5.0	11.9

顯然，釋放效能之排序仍然為在 150°C 下擠壓 >> 在 80°C 下擠壓。兩調配物皆含有非晶形狀態之服利本色林。再次證實採用達成完全熔融且因此亦達成完全均勻系統之溫度的巨大影響。

圖 13 顯示藉由在不具有及具有不同量及種類之高黏性纖維素衍生物狀況下將本發明組合物在桶中部在 150°C 下壓延擠壓製造之基質錠劑的溶解概況。顯然，藉由添加少量高黏性纖維素可達成大範圍之延遲。因此，可僅使用適度之量且在單個製造步驟內達成獲得最佳活體內效能之所要概況。

下表中給出在 pH 5.5 下達成 25%、50% 及 75% 溶解之時間的比較，此證實大範圍之溶解概況。

溶解時間	Ex E01	Ex E02	Ex E03	Ex E04	Ex E05
25%	0.22	1.00	1.70	2.40	1.90
50%	0.45	2.25	3.75	3.00	4.25
75%	0.90	4.50	6.75	8.50	10.00

圖 14 顯示顆粒劑之溶解概況，該等顆粒劑係藉由將純服利本色林或服利本色林(90%)與不同聚合物(10%)之混合物

熔融至約165°之溫度獲得。顯然，泊洛沙姆VA 64顯示比其他聚合物較佳之溶解。

圖15顯示顆粒劑之溶解概況，該等顆粒劑係藉由將純服利本色林或服利本色林與聚乙烯吡咯酮VA 64之不同比率混合物熔融至約165°之溫度獲得。顯然，對於漸增量之聚乙烯吡咯酮VA 64而言，溶解得以改良，但顯著改良需要90%聚合物。然而，溶解仍比在150°C之溫度下的最佳熔融擠壓低得多，例如根據實例Ex E01及Ex E06製備之錠劑。

圖16顯示由x射線粉末繞射系統對圖14中所述之調配物獲得之曲線圖。顯然，線圖之形狀表明僅有非晶形狀態。

圖17顯示由x射線粉末繞射系統對圖15中所述之調配物獲得之曲線圖。顯然，線圖之形狀表明僅有非晶形狀態。

圖18顯示由x射線粉末繞射系統對實例Ex K01(上部)及Ex K03(下部)在製造後不久及在儲存2個月後獲得之曲線圖。顯然，線圖形狀表明在製造後僅有兩種調配物的非晶形狀態。儲存2個月後，Ex K03仍為非晶形狀態，而自線圖中明確之峰顯而易見，純服利本色林(Ex K01)發生顯著再結晶。

可將作為活性成份之非晶形形式的服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物併入至固體、液體或噴霧形式之習知醫藥製劑中。組合物可(例如)以適於口服、直腸、非經腸投藥之形式或適於經鼻吸入之形式呈現：較佳形式包括(例如)膠囊、錠劑、包衣錠劑、安瓶、栓劑及經鼻噴霧。

活性成份可併入習知用於醫藥組合物之賦形劑或載劑中，該等賦形劑或載劑為例如滑石粉、阿拉伯膠、乳糖、明膠、硬脂酸鎂、玉米澱粉、水性或非水性媒劑、聚乙烯吡咯啉酮、半合成脂肪酸甘油酯、氯化苯甲烴銨、磷酸鈉、EDTA、聚山梨醇酯80或上文所述之其他賦形劑。

以下實例在不限制本發明範疇之狀況下對本發明進行說明。

實例

可根據本專利申請案實驗部分中詳細說明之程序製備本發明之醫藥組合物：

A0)製造含有非晶形服利本色林之經塗覆錠劑：

A0.1)所用儀器：

本發明醫藥組合物的製備方法中使用以下儀器：

用於造粒液體及薄膜衣懸浮液之具有Ekato攪拌器及Ultra Turrax之混合容器；

高剪應力混合器/造粒機(例如，Diosna P 400)；

濕式篩選機(例如，Alexanderwerk)；

流化床乾燥器(例如，Glatt WSG 15)；

乾式篩選機(例如，Quadro Comil AS 197)；

自由下落摻合機(例如，Servolift 120 l或容器混合器)；

旋轉製錠機(例如，Fette P 1200)；

塗膜機(例如，Glatt GC 1250)；

A0.2)方法說明：

作為第一步，製備用於濕式造粒過程之造粒液體。將純

水填入合適混合容器中且加熱至約80℃。接著攪拌羧丙基甲基纖維素(Methocel E5 Prem)及/或其他濕潤黏合組份，且將分散液冷卻至室溫。若需要，則將液體靜置隔夜(完全溶解/起泡減少)且在使用前攪拌。若需要，則以純水補償任何重量損失。此造粒液體之乾物質(固體內容物)較佳在4-6%範圍內。

對於造粒過程而言，按順序填入精細研磨及篩分之單水合乳糖、微粉化品質的所要量之非晶形服利本色林(視劑量強度而定)及微晶纖維素(Avicel PH 101)，使用葉輪及切碎機葉片均質混合約4分鐘。隨後，手動或經噴嘴添加造粒液體且再次使用葉輪及切碎機葉片將濕物質造粒約2-3分鐘。將高剪應力混合器/造粒機排空後，將濕顆粒劑經3.0 mm篩孔大小篩濕式篩分以破壞大凝聚體。將濕式篩分材料轉移至習知流化床乾燥器(或者盤式乾燥器)且在約100℃之入口空氣溫度下乾燥直至廢氣溫度(或者產物溫度)達到約50℃(45-55℃)。根據乾燥時之損失獲得之粒子殘餘濕氣應在0.5-1.5%範圍內。接著藉助於Comil篩分機使用2 mm銼磨篩乾式篩分經乾燥顆粒劑。最後，將經篩分粒子填入合適自由下落摻合機(例如，容器混合器)中，添加交聯羧甲基纖維素鈉(Croscarmellose sodium，商品名：Ac-Di-Sol)及硬脂酸鎂，且將組份在10 rpm之混合速度下混合10-20分鐘，較佳15分鐘直至均質。

將最終製錠混合物在合適製錠機(例如，旋轉製錠機)上使用適當工具壓縮為各別目標重量之所要劑量強度之服利

本色林錠劑(例如，在50 mg錠劑狀況下：9 mm圓形物，雙凸面，具有斜面邊緣；或在100 mg錠劑狀況下：14×6.8 mm橢圓形)。必需遵照不同工具尺寸的預定硬度規格以達成所要藥物溶解概況及產品特徵。

因為藥物服利本色林為苦味的且具有輕微感光性，所以欲向錠劑核心塗佈保護膜塗層以達成穩定且有益於消費者之產品。為此，藉由將純水填入合適混合容器中且藉助於高強度攪拌器溶解聚乙二醇6000及接著羥基丙基甲基纖維素來製備塗層懸浮液。在隨後步驟中，將二氧化鈦、滑石粉及氧化鐵紅(在有色膜錠劑之狀況下)之水性漿料倒入成膜聚合物溶液中且攪拌。

此塗層懸浮液之乾物質在10-15%，較佳約12-13%範圍內。

將上文製備之錠劑核心填入合適塗膜機(例如，具有36"盤之Accela Cota，或具有穿孔盤及頂部噴塗系統之Glatt GC 1250塗膜機)中，且預熱至約50℃之溫度。達到此產品溫度後，藉助於一或多個噴嘴在約2巴之噴塗壓力、約4 kg/h之噴塗速率(在Accela Cota狀況下)、約60-85℃之入口空氣溫度下將塗層懸浮液噴塗至核心上。重要的是在噴塗期間將產品溫度控制且保持在48-52℃之間以達成高品質膜塗層。在完成噴塗後，將塗膜錠劑冷卻至約30℃，隨後將儀器排空。塗膜的總加工時間在2-3小時範圍內。

在進行所有加工中及品質控制後，散裝塗膜錠劑現準備好初步封裝成各別市售外觀(例如，PVC/PVDC發泡包裝或

HDPE小瓶)。

可類似於上文A0.1及A0.2中所述之製備方法獲得以下塗膜錠劑。

實例 A0.3 - 組成

核 心

組份	mg/錠劑
服利本色林 (非晶形)	25.000
單水合乳糖	71.720
微晶纖維素	23.905
HPMC (Methocel E5)	1.250
羧甲基纖維素鈉	2.500
硬脂酸鎂	0.625

塗 層

組份	mg/錠劑
HPMC (Methocel E5)	1.440
聚乙二醇 6000	0.420
二氧化鈦	0.600
滑石粉	0.514
氧化鐵紅	0.026

總塗膜錠劑	128.000
-------	---------

實例 A0.4 - 組成

核 心

組份	mg/錠劑
服利本色林 (非晶形)	50.000
單水合乳糖	143.440
微晶纖維素	47.810
HPMC (例如, Pharmacoat 606)	2.500
羧甲基纖維素鈉	5.000
硬脂酸鎂	1.250

塗層

組份	mg/錠劑
HPMC (例如, Pharmacoat 606)	2.400
聚乙二醇 6000	0.700
二氧化鈦	1.000
滑石粉	0.857
氧化鐵紅	0.043

總塗膜錠劑	255.000
--------------	----------------

實例 A0.5 - 組成**核 心**

組份	mg/錠劑
服利本色林 (非晶形)	100.000
單水合乳糖	171.080
微晶纖維素	57.020
HPMC (例如, Methocel E5)	3.400
羧甲基纖維素鈉	6.800
硬脂酸鎂	1.700

塗層

組份	mg/錠劑
HPMC (例如, Methocel E5)	3.360
聚乙二醇 6000	0.980
二氧化鈦	1.400
滑石粉	1.200
氧化鐵紅	0.060

總塗膜錠劑	347.000
--------------	----------------

實例 A0.6 - 組成**核 心**

組份	mg/錠劑
服利本色林 (非晶形)	2.000
無水磷酸氫鈣	61.010
微晶纖維素	61.010
HPMC (Methocel E5)	1.950
羧甲基纖維素鈉	2.600
膠體二氧化矽	0.650
硬脂酸鎂	0.780

塗層

組份	mg/錠劑
HPMC (Methocel E5)	1.440
聚乙二醇 6000	0.420
二氧化鈦	0.600
滑石粉	0.514
氧化鐵紅	0.026

總塗膜錠劑	133.000
--------------	----------------

實例 A0.7 - 組成**核 心**

組份	mg/錠劑
服利本色林 (非晶形)	100.000
無水磷酸氫鈣	69.750
微晶纖維素	69.750
HPMC (例如, Methocel E5)	2.750
羧甲基纖維素鈉	5.000
膠體二氧化矽	1.250
硬脂酸鎂	1.500

塗層

組份	mg/錠劑
HPMC (例如, Methocel E5)	2.400
聚乙二醇 6000	0.700
二氧化鈦	1.043
滑石粉	0.857

總塗膜錠劑	255.000
--------------	----------------

實例 A0.8 - 組成**核 心**

組份	mg/錠劑
服利本色林 (非晶形)	20.000
單水合乳糖	130.000
微晶纖維素	43.100
羥基丙基纖維素 (例如, Klucel LF)	1.900
羥基乙酸澱粉鈉	4.000
硬脂酸鎂	1.000

塗層

組份	mg/錠劑
HPMC (例如, Methocel E5)	2.400
聚乙二醇 6000	0.700
二氧化鈦	1.043
滑石粉	0.857

總塗膜錠劑	205.000
--------------	----------------

AI)最合適酸及過飽和賦形劑之選擇

如下進行識別最合適過飽和劑之類別及類別內之最合適賦形劑的方法：

藉由將預先溶解之活性成份與pH值調節劑及達成過飽和之賦形劑溶液混合來進行調配物的製備。藉由添加pH值使活性物質溶解度最小之緩衝液且藉由使用自動化微型溶解裝置每隔5分鐘以UV量測吸收歷時30分鐘來測試過飽和行為的保持。因此可達成尤其高的樣本產量。

對於測定最佳組成而言，藉由將預先製備之溶液一起移液至小容器中來形成調配物。因為服利本色林在水中之溶解度即使在酸性條件下亦過低，所以將1 g服利本色林及0.25 g酒石酸溶解於30 ml四氫呋喃、15 ml異丙醇與5 ml水之混合物中，產生20 mg/ml服利本色林及5 mg/ml酒石酸之濃度。將賦形劑以10 mg/ml之濃度溶解於水中。

將含有服利本色林及酒石酸之500 µl溶液及含有潛在過飽和劑之400 µl溶液(在參考標準之狀況下，添加不含有過飽和劑之水)精細混合且接著直接轉移至釋放容器中，該容器含有在37°C下調整之19.1 ml緩衝液。在類似於習知漿

葉式溶解測試系統之微型化設備中使用標準溶解軟體測定沈澱。在3至28分鐘每隔5分鐘進行量測。

顯然，不同賦形劑之過飽和作用完全不同。因為難以進行大量曲線之比較，所以研發專用評估模式：計算研究時間間隔的曲線下面積且作為100%溶解之面積的百分比給出。此百分比反映可供吸收之活性成份之量。藉由將所有結果以升序排序，可識別出最合適的賦形劑。表A中給出實例A1-A23之調配物的結果。

表A：按實例A1-A23之排序順序的% AURC之百分比

實例	過飽和賦形劑	% AURC
ex A04	Kollidon K25	26.7
ex A21	Natrosol HX	26.9
ex A01	無	27.2
ex A02	PEG6000	27.4
ex A03	Plur F68	27.5
ex A23	Tween 80	29.3
ex A22	羥基丙基纖維素	29.4
ex A20	卡伯波 971	30.9
ex A05	Kollidon va64	32.3
ex A11	Methocel K15 MCR	44.2
ex A08	Meth K100 MCR	44.7
ex A15	Methocel E3	46.4
ex A12	Methocel F4M	46.8
ex A14	Methocel E4MCR	46.9
ex A13	Methocel E15LV	46.9
ex A17	Methocel E6	47.0
ex A16	Methocel E5	48.3
ex A06	Methocel A15LV	49.2
ex A19	Methocel K100LV	49.8
ex A07	Methocel A4C	51.4
ex A10	Methocel F50	52.7
ex A09	Methocel A4M EP	53.6
ex A18	Methocel A15C	54.1

表A顯示若干種對其他活性成份顯示良好過飽和作用之賦形劑對服利本色林完全無效，因為對參考實例A01而言

不存在明顯差異，而Methocel相當有效。若將50%改良用作標記，則14種賦形劑顯示優異的過飽和作用且4種賦形劑顯示幾乎2倍於參考物之AUC。顯然，表示甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素2208、羥丙基甲基纖維素2906及羥丙基甲基纖維素2910之所有Methocel類型為有效的。因此，此等類別代表合適過飽和劑且用於研發最佳固體調配物。因為固體調配物之溶解視許多不同因素而定，所以Methocel根據固體調配物之相對排序不必與溶解測試所獲得之排序相同，在固體調配物的最佳化期間對所有Methocel類型進行研究。

AII) 溶解

本發明調配物由針對人體內吸收推測之專門溶解測試表徵，此對於習知溶解測試而言為不可能的：

習知溶解測試採用500或900 ml之非生理學高體積且在下沉條件下進行，意謂活性成份完全可溶。對於在pH>3狀況下不良溶解之藥物(如服利本色林)而言，在非酸性胃部及發生吸收之GIT狀況下活體內情形可能完全不同，此等測試條件從不反映真實情形。

本發明調配物所採用之溶解測試更接近於口服藥物攝取情形：

- (例如)在I階段研究中使用200 ml之體積，此反映水以及藥物之量
- 將緩衝液系統之pH值調節至活性成份溶解度最小時的值

若在此等條件下達成高溶解作用(其反映活體內情形中之最差狀況情景)，則口服藥物攝取後在患者體內亦將發生溶解及吸收。因為服利本色林之預期劑量為50-100 mg，所以使用0.5 mg/ml之濃度。

下文給出本發明賦形劑對 $\text{pH} \geq 5$ 下活體外溶解的影響，此對於口服攝取後的吸收為重要的。在設備USP II(槳葉法)中在60 rpm下或在微型化槳葉式設備中以類似特徵進行溶解。緩衝液為 pH 5.0、5.5、6.0下的0.05 M磷酸鹽緩衝液及 pH 6.8下的0.02 M磷酸鹽緩衝液。藉由在278 nm下使用Agilent®軟體之UV量測進行釋放之測定。

因為難以比較大量溶解概況，所以藉由將資訊精簡為諸如最大釋放(% max)之參數且計算釋放曲線下面積(AURC)來進行比較。若面積隨溶解時間作為AURC與100%釋放之AURC的百分比給出，則獲得與溶解評價之時間間隔無關的圖(% AURC)。% AURC代表溶解測試期間的平均溶解。

對於立即釋放調配物而言，% AURC為調配物排序的最可靠參數。

對於延遲釋放調配物而言，% AURC對於調配物排序而言較不可靠，因為降低% AURC的緩慢釋放為有利的。因此，不僅計算溶解測試之完全時間間隔的% AURC，而且亦計算"早期"及"晚期"時間間隔的% AURC。晚期與早期% AURC(% AURC_{L/E})之高比率以及可接受之總% AURC表明適當延遲釋放調配物。因為合適時間間隔視釋放特徵而定，所以給出個別圖之細節。

實例B：藉由熔融擠壓製造的填入膠囊之立即釋放丸粒及基質延遲釋放丸粒

在以下實例中，一般經5個步驟發生本發明之立即或延遲釋放熔融擠壓丸粒之製備：

步驟1)：研磨、篩分賦形劑

步驟2)：製備混合物

步驟3)：熔融擠壓

步驟4)：切割且滾圓成球形丸粒

步驟5)：填入膠囊中

下文所述之儀器可由滿足相同或類似特徵之其他零件置換。

步驟1)：研磨、篩分一些賦形劑

將粒徑 $>500\text{ }\mu\text{m}$ 之賦形劑(例如泊洛沙姆188)以篩目孔徑 $500\text{ }\mu\text{m}$ 之Retsch mill ZM 200在6000 rpm下研磨且接著經孔徑 $500\text{ }\mu\text{m}$ 之篩進行篩分，隨後製造擠壓物。若施用鬆散材料(諸如，粉末狀酒石酸)，則將其經孔徑 $800\text{ }\mu\text{m}$ 之篩進行篩分。

步驟2)：製備混合物

將熔融擠壓物之所有組份(服利本色林、一或多種酸[若使用乳酸，則將其滴入粉末混合物中]、一或多種過飽和賦形劑、視情況選用之增塑劑及/或延遲釋放聚合物)稱重(各量在表B1中以公克/批次為單位給出)至合適容器中且接著在Turbula T2C混合器中徹底混合。接著將混合物經 $800\text{ }\mu\text{m}$ 篩進行篩分以獲得均勻混合物。

步驟3)：熔融擠壓

將自步驟2獲得之混合物以 Thretec ZD 12 F 雙螺桿加料器配送至 16 mm Haake PolyLab TW 16 雙螺桿擠壓機中，其中 L:D(桶長度與螺桿直徑)比為 24:1，將桶溫度調節至 75°C，此達成總物質的塑化作用且因此適用於擠壓。將材料以 250 rpm 之螺桿旋轉速度經具有兩個 1 mm 直徑之水平開口的模具擠壓。將擠壓物束在直接置於模具下方之輸送帶上冷卻以避免黏附。在輸送帶末端，擠壓物處於室溫下且為固體且不再黏附。

步驟4)：切割且滾圓成球形丸粒

藉由 Vorwerk 公司之 Thermomix 切割機以 250 g 之部分切割擠壓物。速度設定為 7，切割時間為 10 秒。接著，在 75°C 及 500 rpm 之旋轉速度下藉由直徑 250 mm 之 Gabler 滾圓機將材料成型為圓球。接著藉由 0.8 及 1.25 mm 之篩來篩分材料，將尺寸介於 0.8 與 1.25 mm 之間的部分用於填入膠囊中。

可根據前述方法製備以下丸粒(各量在表 B1 或 B2 中以公克/批次為單位給出)：

表 B1：藉由熔融擠壓製備之立即釋放丸粒

實例	B01	B02	B03	B04	B05	B06	B07	B08	B09	B10
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸			50							
酒石酸	110	240	170	110	110	110	110	110	110	110
乳酸	10		20	10	10	10	10	10	10	10
丁二酸										
Methocel A15LV										20
Methocel A4C		40								
Methocel A15C										
Methocel A4M EP									20	
Methocel E3					20					
Methocel E6								20		
Methocel E5						20				
Methocel E15LV										
Methocel E4MEP							20			
Methocel F50										
Methocel F4M	20		20							
Methocel K100LV										
Methocel K15 MCR				20						
Methocel K100 MCR										
PEG 6000										
泊洛沙姆 188		30								
膠狀二氧化矽										
總計	240	410	360	240	240	240	240	240	240	240
實例	B11	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B18	B19	B20
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸							50	50	50	50
酒石酸	110	110	110	110	110	110	170	170	170	170
乳酸	10	10	10	10	10	10	20	20	20	20
丁二酸										
Methocel A15LV										
Methocel A4C		20					20			
Methocel A15C	20									20
Methocel A4M EP										
Methocel E3										
Methocel E6									20	
Methocel E5										
Methocel E15LV				20						
Methocel E4MEP										
Methocel F50						20				
Methocel F4M										
Methocel K100LV					20					
Methocel K15 MCR								20		
Methocel K100 MCR			20							
PEG 6000										
泊洛沙姆 188										
膠狀二氧化矽										
總計	240	240	240	240	240	240	360	360	360	360

表 B1 續

實例	B21	B22	B23	B24	B25	B26	B27	B28	B29	B30
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
酒石酸	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170
乳酸	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
丁二酸										
Methocel A15LV	20									
Methocel A4C										
Methocel A15C										
Methocel A4M EP		20								
Methocel E3			20							
Methocel E6										20
Methocel E5				20						
Methocel E15LV										
Methocel E4MEP					20			20		
Methocel F50										
Methocel F4M						20			20	
Methocel K100LV										
Methocel K15 MCR										
Methocel K100 MCR							20			
PEG 6000										
泊洛沙姆 188								10	10	10
膠狀二氧化矽										
總計	360	360	360	360	360	360	360	370	370	370

實例	B31	B32	B33	B34	B35	B36	B37	B38	B39	B40
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸										
酒石酸	220	220	220	220	220	240	240	240	240	240
乳酸	20	20	20	20	20					
丁二酸										
Methocel A15LV										
Methocel A4C										20
Methocel A15C					20				20	
Methocel A4M EP				20				20		
Methocel E3										
Methocel E6			20				20			
Methocel E5										
Methocel E15LV										
Methocel E4MEP	20									
Methocel F50										
Methocel F4M		20				20				
Methocel K100LV										
Methocel K15 MCR										
Methocel K100 MCR										
PEG 6000										
泊洛沙姆 188										
膠狀二氧化矽										
總計	360	360	360	360	360	360	360	360	360	360

表 B1 續

實例	B41	B42	B43	B44	B45	B46	B47	B48	B49	B50
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸		50	50	50	50	50				
酒石酸	240	170	170	170	170	170	240	100	100	100
乳酸		20	20	20	20	20				
丁二酸										
Methocel A15LV	20									
Methocel A4C							40			
Methocel A15C								20		
Methocel A4M EP										
Methocel E3									20	
Methocel E6				20						
Methocel E5										
Methocel E15LV										
Methocel E4MEP		20			20					
Methocel F50										
Methocel F4M			20			20				20
Methocel K100LV										
Methocel K15 MCR										
Methocel K100 MCR										
PEG 6000		10	10	10						
泊洛沙姆 188										
膠狀二氧化矽					20	20	20			
總計	360	370	370	370	380	380	400	220	220	220

表 B2：藉由熔融擠壓製備之延遲釋放丸粒

實例	Ex BE01	Ex BE02	Ex BE03	Ex BE04	Ex BE05	Ex BE06	Ex BE07	Ex BE08
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸						50	50	50
酒石酸	240		240	240	240	170	170	170
乳酸						20	20	20
丁二酸		240						
Methocel A4C				40	40			
Methocel A15C	20	20	20			20		
Methocel E6								
Methocel E5								
Methocel E4MEP							20	20
Methocel F50								
Methocel F4M								
泊洛沙姆 188					30			
Cutina HR	20	20					15	
棕櫚蠟	60	60					45	
Gelucire 44/14			40					
Polyox N12K								40
卡伯波 971								
Eudragit S				23.72	4.04	23.72		
HP 55				4.48	14.66	4.48		
總計	440	440	400	408.2	428.7	388.2	420	400

表 B2 續

實例	Ex BE09	Ex BE10	Ex BE11	Ex BE12	Ex BE13	Ex BE14	Ex BE15
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸	50	50	50	50	50	50	50
酒石酸	170	170	170	170	170	170	170
乳酸	20	20	20	20	20	20	20
丁二酸							
Methocel A4C			20	20	20		
Methocel A15C							
Methocel E6						20	20
Methocel E5							
Methocel E4MEP	20	20					
Methocel F50							
Methocel F4M							
泊洛沙姆 188							
Cutina HR							
棕櫚蠟							
Gelucire 44/14							
Polyox N12K			40			40	
卡伯波 971	40			40			40
Eudragit S		23.72			23.72		
HP 55		4.48			4.48		
總計	400	388.2	400	400	388.2	400	400

實例	Ex BE16	Ex BE17	Ex BE18	Ex BE19	Ex BE20	Ex BE21	Ex BE22
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸	50	50	50	50	50	50	50
酒石酸	170	170	170	170	170	170	170
乳酸	20	20	20	20	20	20	20
丁二酸							
Methocel A4C							
Methocel A15C							
Methocel E6	20						
Methocel E5							
Methocel E4MEP							
Methocel F50					20	20	20
Methocel F4M		20	20	20			
泊洛沙姆 188							
Cutina HR							
棕櫚蠟							
Gelucire 44/14							
Polyox N12K		40			40		
卡伯波 971			40			40	
Eudragit S	23.72			23.72			23.72
HP 55	4.48			4.48			4.48
總計	388.2	400	400	388.2	400	400	388.2

步驟5)：填入膠囊中

向步驟4獲得之丸粒添加量為丸粒重量之0.5%的滑石粉

(例如，若使用 200 g 丸粒，則滑石粉之量為 1 g)且接著在 Turbula T2C 混合器中進行混合歷時 5 分鐘。接著使用帽內 (In-cap) 膠囊填充機將膠囊自動填充至 0 尺寸 HPMC 或硬明膠膠囊中。藉由 Mocon AB-Plus 分選機分選出不正確填充之膠囊。

實例 C：藉由濕式擠壓製造用於填入膠囊之立即釋放丸粒及利用基質延遲釋放丸粒

在以下實例中，一般經過 4 個步驟製備本發明之立即或延遲釋放熔融擠壓丸粒：

步驟 1)：製備混合物

步驟 2)：濕式擠壓

步驟 3)：切割且滾圓成球形丸粒

步驟 4)：填入膠囊中

下文所述之儀器可改用符合相同或類似特徵之其他零件置換。

步驟 1)：製備混合物

將熔融擠壓物之所有組份(服利本色林、一或多種酸[若使用乳酸，則將其滴入粉末混合物中]、一或多種過飽和賦形劑、視情況選用之增塑劑及/或延遲釋放聚合物)稱重(各用量出示在表 B1 或 B2 中，以公克/批次表示)加至 Thermomix 混合器之容器中，接著以速度 5 徹底混合 30 秒。接著向混合物中添加適於濕式擠壓法之適量水且以速度 7 再混合 60 秒。因為一些組份溶解緩慢，導致黏度變化，所以在存放 15 分鐘後重複混合。

步驟2)：濕式擠壓法

將自步驟1獲得之混合物以Thretec ZD 12 F雙螺桿加料器配送至16 mm Haake PolyLab TW 16雙螺桿擠壓機中，其中L:D比為24:1，桶溫度為室溫。將材料以120 rpm之螺桿旋轉速度經具有兩個1 mm直徑之水平開口的模具擠壓。擠壓物束落在直接位於模具下方之輸送帶上。為了避免黏附，將加溫至約50°C之空氣吹送至帶上。在輸送帶末端，擠壓物表面已乾燥且不再黏附。

步驟3)：乾燥、切割且滾圓成球形丸粒

將擠壓物在50°C下乾燥12小時。接著藉由Vorwerk公司之Thermomix切割機，依每段200 g切割擠壓物。速度設定為7，切割時間為10秒。接著在75°C及500 rpm之旋轉速度下，採用直徑250 mm之Gabler滾圓機將材料成型為圓球。接著藉由0.8及1.25 mm之篩網篩分材料，將尺寸介於0.8與1.25 mm之間的部分用於填入膠囊中。

根據前述方法，可製備具有表B1及B2中出示之組成但視情況另含有占總質量1.5重量%之膠狀二氧化矽的丸粒。

實例D：藉由熔融或濕式擠壓製備延遲釋放丸粒且隨後將延遲漆噴塗至丸粒上，填入膠囊

在以下實例中，一般經6個步驟發生本發明之立即或延遲釋放熔融擠壓丸粒之製備：

步驟1)：製備混合物；

步驟2)：製備黏合溶液

步驟3)：熔融擠壓

步驟4)：切割且滾圓成球形丸粒

步驟5)：將延遲釋放塗層噴塗至丸粒上。

步驟6)：填入膠囊中

步驟1)至4)及步驟6)與實例B中所述之程序1)至4)及5)相同，僅另外施加步驟5)。

步驟5)：將延遲釋放塗層噴塗至丸粒上

5a)製備pH值依賴性聚合物之色澱溶液

將異丙醇及丙酮裝入合適反應容器中，接著逐份添加Eudragit S100及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素55且藉由攪拌分散於此溶液中，直至發生完全溶解。接著緩慢添加水及檸檬酸三乙酯以保持清澈溶液。接著在攪拌下添加滑石粉。溶劑及賦形劑之量以公克為單位在表D中給出。在噴塗期間亦連續攪拌溶液。

5b)製備pH值非依賴性聚合物之色澱溶液

將異丙醇及水裝入合適反應容器中，接著逐份添加乙基纖維素及PEG 6000且藉由攪拌分散於此溶液中，直至發生完全溶解。接著在攪拌下添加滑石粉。溶劑及賦形劑之量以公克為單位在表D中給出。在噴塗期間亦連續攪拌溶液。

5c)噴塗所獲得之色澱溶液

將自步驟5a)或5b)獲得之色澱溶液噴塗至熔融擠壓丸粒上(丸粒之量以公克為單位在表D中給出)。為此目的，將丸粒置於安裝有空氣入口及排氣裝置之合適Huettlin Microlab中。在約45°C之空氣入口溫度下，以連續操作以

色澱溶液噴塗產物且噴灑以產生大致為球形之顆粒。使用以下條件：

入口空氣量：	較佳 $12 \text{ m}^3/\text{h}$
噴塗速率	$0.3\text{-}1.5 \text{ g/min}$ (噴塗期間速率逐漸增加)
噴塗壓力	0.6巴
微氣候	0.3巴
噴嘴直徑	0.8 mm
噴塗時間約	1.5 h
產物溫度	$30\text{-}35^\circ\text{C}$

接著將所獲得之實際上球形產物在 40°C 下在合適乾燥裝置中乾燥12小時。使用具有標稱篩孔大小為0.8與1.25 mm之穿孔板之合適篩選機將產物分離，將介於0.8與1.25 mm之間的部分用於膠囊填充。

可根據前述方法使用根據表B1中所述之實例藉由熔融擠壓或濕式擠壓製備之起始丸粒製備以下丸粒：

表D延遲漆之組成(起始丸粒以含有100 g活性成份之量使用，表中之數字以公克表示)

表 D：

實例	Ex D1	Ex D2	Ex D3	Ex D4	Ex D5	Ex D6	Ex D7	Ex D8
Eudragit L								4.5
Eudragit S	23.8	9.5	4	36	6	4	1	23.8
Eudragit RS								
鄰苯二甲酸酐丙								
甲纖維素 HP 50								
鄰苯二甲酸酐丙								
甲纖維素 HP 55	4.5	1.8	14.7	7.5	1.2	14.7	4	
乙基纖維素								
檸檬酸三乙酯	4.6	1.8	3.4	7.5	1.2	3.4	0.8	4.6
滑石粉	4.1	8	13	6	1	5	2	4.1
聚乙烯吡咯酮K17		1.3	2.2			2.2	0.5	
PEG 6000								
總漆固體	37	21.1	35.1	57	9.4	27.1	7.8	32.5
丙酮	160	52	210	240	40	210	60	160
異丙醇	240	80	530	360	60	530	90	240
乙醇 (95%)								
水	6	5	66	9	1.5	66	2	6

表 D 續

實例	Ex D9	Ex D10	Ex D11	Ex D12	Ex D13	Ex D14	Ex D15
Eudragit L	1.8	14.7					
Eudragit S	9.5	4	23.8	9.5	4		
Eudragit RS							
鄰苯二甲酸酐丙							
甲纖維素 HP 50			4.5	1.8	14.7		
鄰苯二甲酸酐丙							
甲纖維素 HP 55							
乙基纖維素						16	12
檸檬酸三乙酯	1.8	3.4	4.6	1.8	3.4	3	2
滑石粉	8	13	4.1	8	13		
聚乙烯吡咯酮 K17	1.3	2.2		1.3	2.2	3	2
PEG 6000							
總漆固體	19.3	20.4	37	21.1	35.1	19	14
丙酮	52	210	160	52	210		
異丙醇	80	530	240	80	530		
乙醇 (95%)						220	160
水	5	66	6	5	66	120	90

實例	Ex D16	Ex D17	Ex D18	Ex D19	Ex D20	Ex D21	Ex D22
Eudragit L							
Eudragit S					23.8	9.5	4
Eudragit RS					6	2	1
鄰苯二甲酸羥丙 甲纖維素 HP 50							
鄰苯二甲酸羥丙 甲纖維素 HP 55							
乙基纖維素	8	16	12	8			
檸檬酸三乙酯	1	3	2	1	1.2	3.4	0.8
滑石粉					1	5	2
聚乙烯吡咯酮 K17	2					2.2	0.5
PEG 6000		3	2	2			
總漆固體	9	19	14	9	32	19.9	7.8
丙酮					0	210	60
異丙醇					0	530	90
乙醇(95%)	110	220	160	110			
水	60	120	90	60	15	66	2

實例E：藉由熔融或濕式擠壓製造之延遲釋放基質錠劑

在以下實例中，一般經以下步驟發生本發明之立即或延遲釋放基質錠劑之製備：

步驟1)：研磨、篩分賦形劑(僅熔融擠壓)

步驟2)：製備混合物

步驟3)：使用具有水平裂縫之模具濕式或熔融擠壓

步驟4)：藉由壓延系統形成錠劑

步驟5)：使錠劑"平滑"

步驟6)：封裝入小瓶或發泡包裝中

下文所述之儀器可由滿足相同或類似特徵之其他零件置換。

步驟1)-3)與實例B及C中所述之步驟相同，僅有之差異為使用具有水平裂縫之模具代替具有孔之模具(其產生具有根據模具孔之直徑的圓形擠壓物束)。此產生具有均一

寬度及厚度之平坦擠壓物，將其直接饋入置於模具下方之壓延機中。

步驟4)

壓延機由兩個具有相同尺寸的相對旋轉圓筒組成，在該兩個圓筒上含有為所製造錠劑尺寸及形狀之一半的開口列。兩個圓筒之距離為約0.2 mm，兩個圓筒之開口相同且以使開口位置相同導致形成圓形形狀或橢圓形形狀之對稱錠劑的方式調節圓筒。壓延機位置在模具前部下方。必需根據所擠壓材料之量調節旋轉速度從而達成擠壓及錠劑形成之連續方法。

步驟5)：使錠劑"平滑"

因為圓筒之間的距離不能調節為0，所以在錠劑之間存在擠壓物薄膜(約0.2 mm)。藉由滾圓法(在低速度下進行以避免損壞錠劑)或在旋轉盤中將其移除。

根據前述方法，可製備根據表B1及B2中給出之組成的延遲釋放錠劑。釋放速率視錠劑厚度及賦形劑組成而定(參見圖8及13)。藉由在桶中部在150°C下及在模具中在80°C下熔融擠壓製備之錠劑的組成及步驟4及5中所述之壓延系統在表E中給出。

表 E：

	服利本色林	反丁烯二酸	酒石酸	乳酸	Methocel K 100 MCR	Methocel K 15 MCR	Methocel E4MCR	Methocel F4M	Methocel A4C
Ex E01	25.7	12.9	44.6	5.0				11.9	
Ex E02	24.8	12.4	42.9	4.8		3.8		11.4	
Ex E03	24.8	12.4	42.9	4.8	3.8			11.4	
Ex E04	23.0	11.5	39.8	4.4		10.6		10.6	
Ex E05	23.9	11.9	41.3	4.6	7.3			11.0	
Ex E06	25.7	12.9	44.6	5.0					11.9

實例 F：由熔融或濕潤擠壓物製備之立即及延遲釋放基質錠劑

在以下實例中，一般經以下步驟發生本發明之立即或延遲釋放基質錠劑之製備：

步驟 1)：研磨擠壓物

步驟 2)：製備主要混合物

步驟 3)：製備最終混合物

步驟 4)：製錠

步驟 5)：填入小瓶中或製備發泡包裝

下文所述之儀器可由滿足相同或類似特徵之其他零件置換。

步驟 1)：製備及研磨擠壓物

可在輸送帶末端冷卻後直接使用熔融擠壓物，意謂未經切割及滾圓(實例 B 之步驟 3)

可在乾燥後直接使用濕潤擠壓物，意謂未經切割及滾圓(實例 C 之步驟 3 的第一部分)

以篩目孔徑1.1 mm之Retsch ZM 200研磨機在6000 rpm下研磨擠壓物。使用100 μm 及700 μm 之篩來篩分所得粉末，進一步加工100-700 μm 之部分。

步驟2)：製備主要混合物

向200 g自步驟1獲得之顆粒劑中添加表F中所列之賦形劑(硬脂酸鎂除外；如以公克為單位之重量所說明)且摻合5分鐘。隨後篩分所獲得之混合物(篩目孔徑0.8 mm)。

步驟3)：製備最終混合物

向上文步驟2中獲得之主要混合物中添加草本來源之預篩分(篩目孔徑0.5 mm)硬脂酸鎂(表G中所列之以公克為單位的量)且摻合3分鐘。

步驟4)：製錠

在合適壓錠設備中，對上文步驟3中獲得之最終混合物加壓以獲得所要錠劑。一般採用過程控制(IPC)。

可根據前述方法製備以下錠劑：

如上文所述研磨由實例B或C製備之擠壓物(賦形劑如表B1中所列)。對於進一步加工而言，使用表F中所列之賦形劑。

表 F

實例	顆粒劑 批次	顆粒劑量	AcDiSol	Kollidon CL	Avicel PH 101	硬脂酸鎂	總計
Ex F01	Ex B03	200				1.5	201.5
Ex F02	Ex B03	200	40			1.8	241.8
Ex F04	Ex B03	200	20			1.7	221.7
Ex F05	Ex B03	200	10			1.6	211.6
Ex F06	Ex B03	200		40		1.8	241.8
Ex F07	Ex B03	200		20		1.7	221.7
Ex F08	Ex B03	200		10		1.6	211.6
Ex F09	Ex B03	200	40		50	2.0	292.0
Ex F10	Ex B03	200	20		50	1.9	271.9
Ex F11	Ex B03	200	10		50	1.7	261.7
Ex F12	Ex B03	200		40	50	2.0	292.0
Ex F13	Ex B03	200		20	50	1.9	271.9
Ex F14	Ex B03	200		10	50	1.7	261.7

實例 G：藉由噴霧乾燥製備立即或延遲釋放調配物且隨後轉換為丸粒或錠劑

在以下實例中，一般經5個步驟發生本發明之立即或延遲釋放調配物之製備：

步驟1)：製備含有活性成份及一或多種酸之溶液；

步驟2)：製備含有過飽和賦形劑之溶液

步驟3)：噴霧乾燥

步驟4a)：濕式或熔融擠壓經噴霧乾燥之材料

步驟5a)：填入膠囊中

步驟4b)：使用經噴霧乾燥之材料製備錠劑。

步驟5b)：填入小瓶或發泡包裝中

步驟1)：製備含有活性成份及一或多種酸之溶液；

在攪拌下將 50 g 微粉化服利本色林及表 H1 中給出之量的

酸溶解於100 g水、300 g異丙醇及600 g四氫呋喃之混合物中。接著，在攪拌下懸浮表H1中給出之量的膠狀二氧化矽。

步驟2)：製備含有過飽和賦形劑之溶液

在攪拌下將表H1中給出之量的過飽和賦形劑緩慢添加至100 g異丙醇中。在獲得均勻懸浮液時，在攪拌下添加900 g水且攪拌直至獲得均勻溶液。

步驟3)：噴霧乾燥

在即將噴霧乾燥前在攪拌下將步驟2)之溶液緩慢添加至步驟1)之懸浮液中。接著將此溶液以2-8 g/min之速率(速率隨時間增加且調節至65-70°C的出口空氣溫度)泵送至290型Buechi噴霧乾燥器之0.7 mm噴嘴中，入口空氣溫度為140°C，吸氣器效率為最大的75%，出口空氣溫度介於65-70°C之間。噴塗後切斷所有溶液加熱，且在出口空氣溫度低於40°C時使噴霧乾燥器停止且可在旋風器底部自容器對經噴霧乾燥之材料進行取樣。

步驟4a)：濕式或熔融擠壓經噴霧乾燥之材料

若採用熔融擠壓，則根據實例B之步驟3-5擠壓步驟3之經噴霧乾燥之粉末。在濕式擠壓狀況下，加工係根據實例C之步驟2)-4)進行。

步驟5a)：填入膠囊中

步驟5a與實例B之步驟5)相同。

步驟4b)：使用經噴霧乾燥之材料製備錠劑。

向自步驟3獲得之經噴霧乾燥之材料中添加表G中所列之

賦形劑(硬脂酸鎂除外；如以公克為單位之重量所說明)且摻合5分鐘。隨後篩分所獲得之混合物(篩目孔徑0.8 mm)。

接著添加草本來源之預篩分(篩目孔徑0.5 mm)硬脂酸鎂(表G中所列之以公克為單位的量)且摻合3分鐘。

在合適壓錠設備中，對上文獲得之最終混合物加壓以獲得所要錠劑。一般採用過程控制(IPC)。

用於噴霧乾燥之賦形劑與表B1中所列者相同。對於進一步加工而言，使用表G中所列之賦形劑。

可根據前述方法製備以下錠劑：

表 G

實例	顆粒劑 批次	顆粒劑量	AcDiSol	Kollidon CL	Avicel PH 101	硬脂酸鎂	總計
Ex G01	Ex B03	100				0.75	100.8
Ex G02	Ex B02	100	20			0.90	120.9
Ex G03	Ex B02	100	10			0.85	110.9
Ex G04	Ex B02	100	5			0.80	105.8
Ex G05	Ex B02	100				0.75	100.8
Ex G06	Ex B03	100		10		0.85	110.9
Ex G07	Ex B03	100		5		0.80	105.8
Ex G08	Ex B03	100	20		25	1.00	146.0
Ex G09	Ex B03	100	10		25	0.95	136.0
Ex G10	Ex B03	100	5		25	0.85	130.9
Ex G11	Ex B03	100		20	25	1.00	146.0
Ex G12	Ex B03	100		10	25	0.95	136.0
Ex G13	Ex B03	100		5	25	0.85	130.9

步驟5b)：填入小瓶或發泡包裝中

可根據熟練技術人員已知之方法將錠劑填入發泡包裝或小瓶中。

實例H：藉由滾筒壓製製備之立即及延遲釋放基質錠劑

在以下實例中，一般經5個步驟發生本發明之延遲釋放系統之製備：

步驟1)：製備預混合物；

步驟2)：製備用於壓製之混合物；

步驟3)：進行滾筒壓製；

步驟4)：製備最終混合物；及

步驟5)：製備錠劑。

下文中將詳細描述該等步驟：

1.預混合物

將服利本色林與表I中所列之所有賦形劑(硬脂酸鎂除外，數字表示公克)在一般摻合機或混合器中混合5分鐘。

2.用於壓製之混合物

向上文步驟1中獲得之預混合物添加草本來源之預篩分(篩目孔徑0.5 mm)硬脂酸鎂(表I中所列之量的1/3)且在一般摻合機或混合器中摻合3分鐘。

3.滾筒壓製

使上文步驟2中獲得之混合物經受熟習此項技術者已知的滾筒壓製方法步驟。

4.最終混合物

向上文步驟3中獲得之混合物中添加草本來源之預篩分(篩目孔徑0.5 mm)硬脂酸鎂(表I中所列之量的2/3)且摻合3分鐘。

5.錠劑

在合適壓錠設備中，對上文步驟4中獲得之最終混合物加壓以獲得所要錠劑。一般採用過程控制(IPC)。

可根據前述方法製備以下錠劑：

表 H

實例	Ex H01	Ex H02	Ex H03	Ex H04	Ex H05	Ex H06	Ex H07	Ex H08	Ex H09
服利本色林	100	100	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸									
酒石酸		100	100	100	200	200	240	240	240
Methocel E6									
Methocel E4MCR									20
Methocel F4M								20	
Methocel A4MEP							20		
Methocel A15 LV						20			
Methocel A15C				20	20				
Methocel A4C			20						
硬脂酸鎂	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
Avicel pH101	120	20	20	20	20	20	20	20	20
Aerosil	10	10	10	10	10	10	10	10	10
總計	232.3	232.3	252.3	252.3	352.3	352.3	392.3	392.3	392.3

實例	Ex H10	Ex H11	Ex H12	Ex H13	Ex H14	Ex H15	Ex H16	Ex H17	Ex H18
服利本色林	100	100	100	100	100	100	100	100	100
反丁烯二酸			50	50	50	50	50	50	50
酒石酸	240	240	190	190	190	190	190	190	190
Methocel E6	20						20		
Methocel E4MCR						20			
Methocel F4M					20				
Methocel A4MEP				20					
Methocel A15 LV			20						
Methocel A15C		20						20	
Methocel A4C									
硬脂酸鎂	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
Avicel pH101	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Aerosil	10	10	10	10	10	10	10	10	10
總計	392.3	392.3	392.3	392.3	392.3	392.3	392.3	392.3	372.3

實例 I：藉由濕式造粒製備之立即及延遲釋放基質錠劑

在以下實例中，一般經5個步驟發生本發明之立即及延遲釋放系統之製備：

步驟1)：製備黏合劑溶液

步驟2)：進行濕式造粒；

步驟3)：乾燥、研磨及篩分

步驟4)：製備最終混合物；及

步驟5)：製備錠劑。

下文中將詳細描述該等步驟：

1. 預混合物

在攪拌下將聚乙烯吡咯酮(表J中所列之量)緩慢添加至水(表J中所列之量)中直至達成完全溶解。

2. 進行濕式造粒

將服利本色林與表I中所列之所有賦形劑(硬脂酸鎂及聚乙烯吡咯酮除外，數字表示公克)在一般造粒系統(例如，罐尺寸11之Diosna P1/6)中混合2分鐘，其中攪拌器速度為200 rpm且切碎機速度為800 rpm。接著將黏合劑溶液使用攪拌器速度200 rpm及切碎機速度800 rpm經30秒添加，且繼續攪拌直至流通增加，表明造粒完成。

3. 乾燥、研磨及篩分

將上文步驟2中獲得之顆粒劑以熟習此項技術者已知之程序乾燥、研磨及篩分。

4. 最終混合物

向上文步驟3中獲得之顆粒劑中添加草本來源之預篩分(篩目孔徑0.5 mm)硬脂酸鎂(表J中所列之量)且摻合3分鐘。

5. 錠劑

在合適壓錠設備中，對上文步驟4中獲得之最終混合物加壓以獲得所要錠劑。一般採用過程控制(IPC)。

根據表H中所列之組成的錠劑可根據前述方法製備。除表H中之賦形劑之外，亦將例如聚乙炔吡咯酮K 25之黏合劑(量為除硬脂酸鎂之外的總質量的8%)溶解於適當量之水中且用作用於濕式造粒之黏合劑溶液。

實例J：藉由丸粒層化製備之立即及延遲釋放丸粒

在以下實例中，一般經5個步驟發生本發明之立即及延遲釋放系統之製備：

步驟1)：製備含有pH值調節劑之核心材料；

步驟2)：製備第一隔絕層；

步驟3)：製備含有活性物質及過飽和劑的第二層；

步驟4)：製備第三層；

步驟5)：封裝入膠囊中。

下文中將詳細描述該等步驟：

步驟1)製備含有pH值調節劑之核心材料

可藉由以彼等熟習此項技術者已知之方法將不同酸或其混合物濕式或熔融擠壓或將粉末狀酸在球形酸晶體上層化來製備核心材料。

步驟2)分離含有酸之核心材料

將0.5份羥丙基甲基纖維素溶解於10.1份96%乙醇中。另外，藉由攪拌將0.5份滑石粉以及0.01份聚二甲基矽氧烷分散於羥丙基甲基纖維素/乙醇溶液中。在流化床處理裝置中將此隔絕分散液噴塗至酸核心(步驟1)上，在35-40°C之空氣進口溫度下藉由床下噴塗法以羥丙基甲基纖維素/滑石粉分散液噴塗21重量份含有酒石酸之核心材料。接著將

經分離之含有酒石酸之核心材料在循環空氣乾燥器中在40℃下乾燥8小時。為了移除團塊，將經乾燥之經分離含酸核心材料經標稱篩孔大小1.0 mm之篩網篩選。將部分材料(粒徑小於1 mm)進一步加工。

步驟3)製備含有活性物質及過飽和劑之第二層

1.製備色澱溶液

將異丙醇(如表J中所指示之量)裝入合適反應容器中且接著在攪拌下逐份添加聚乙烯吡咯酮(黏合劑；如表J中所指示之量)。當達成完全溶解時，藉由攪拌將服利本色林、過飽和劑及滑石粉(如表J中所指示之量)分散於此溶液中。將溶液在室溫下攪拌隔夜。獲得色澱溶液。

2.噴塗所獲得之色澱溶液

接著將色澱溶液噴塗至步驟2)中獲得之產物上。為此目的，將產物置於合適塗覆設備中(例如，安裝有空氣入口及排氣裝置之Huettlin Microlab)。在約25℃之空氣入口溫度下，以連續操作以色澱溶液噴塗產物且噴灑以產生大致為球形之顆粒。使用以下條件：

入口空氣量：	12 m ³ /h
噴塗速率	0.5-2 g/min
噴塗壓力	0.6巴
微氣候	0.3巴
噴嘴直徑	0.6 mm
噴塗時間約	2 h
產物溫度	30-35℃

接著將所獲得之實際上球形產物在40℃下在合適乾燥裝置中乾燥12小時。使用具有標稱篩孔大小為1.25 mm之穿孔板之合適篩選機將產物分離。

步驟4a)製備pH值依賴性聚合物之色澱溶液

將異丙醇及丙酮裝入合適反應容器中，接著逐份添加Eudragit S100及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素55且藉由攪拌分散於此溶液中，直至發生完全溶解。接著緩慢添加水及檸檬酸三乙酯以保持清澈溶液。接著在攪拌下添加滑石粉。溶劑及賦形劑之量以公克為單位在表C中給出。在噴塗期間亦連續攪拌溶液。

步驟4b)製備pH值非依賴性聚合物之色澱溶液

將異丙醇及水裝入合適反應容器中，接著逐份添加乙基纖維素及PEG 6000且藉由攪拌分散於此溶液中，直至發生完全溶解。接著在攪拌下添加滑石粉。溶劑及賦形劑之量以公克為單位在表C中給出。在噴塗期間亦連續攪拌溶液。

步驟4c)噴塗所獲得之色澱溶液

將自步驟4a)或4b)獲得之色澱溶液噴塗至熔融擠壓丸粒上(丸粒之量以公克為單位在表J中給出)。為此目的，將丸粒置於安裝有空氣入口及排氣裝置之合適Huettlin Microlab中。在約45℃之空氣入口溫度下，以連續操作以色澱溶液噴塗產物且噴灑以產生大致為球形之顆粒。使用以下條件：

入口空氣量： 較佳12 m³/h

噴塗速率	0.3-1.5 g/min(噴塗期間速率逐漸增加)
噴塗壓力	0.6 巴
微氣候	0.3 巴
噴嘴直徑	0.8 mm
噴塗時間約	1.5 h
產物溫度	30-35°C

接著將所獲得之實際上球形產物在40°C下在合適乾燥裝置中乾燥12小時。使用具有標稱篩孔大小為0.8與1.25 mm之穿孔板之合適篩選機將產物分離，將介於0.8與1.25 mm之間的部分用於膠囊填充。

可根據前述方法製備以下丸粒：

表 J

實例	Ex J01	Ex J02	Ex J03	Ex J04	Ex J05	Ex J06
起始酸	tartaric	tartaric	tartaric	tartaric	tartaric	fum/tart
起始丸粒量	200	200	240	240	240	240
服利本色林	150	150	100	100	100	100
Methocel E6			30			30
Methocel E4MCR				30		
Methocel F4M	30					
Methocel A4MEP					30	
Methocel A15 LV						
Methocel A15C						
Methocel A4C		30				
聚乙烯吡咯酮 K25	20	20	20	20	20	20
滑石粉	15	15	15	15	15	15
異丙醇	350	350	350	350	350	350
固體總量	415	415	405	405	405	405

實例	Ex J07	Ex J08	Ex J09	Ex J10	Ex J11	Ex J12
起始酸	fum/tart	fum/tart	fum/tart	fum/tart	fum/tart	fum/tart
起始丸粒量	240	240	240	240	240	240
服利本色林	100	100	100	100	100	100
Methocel E6						
Methocel E4MCR	30					
Methocel F4M		30				
Methocel A4MEP			30			
Methocel A15 LV				30		
Methocel A15C					30	
Methocel A4C						30
聚乙烯吡咯酮 K25	20	20	20	20	20	20
滑石粉	15	15	15	15	15	15
異丙醇	350	350	350	350	350	350
固體總量	405	405	405	405	405	405

tartaric=酒石酸初始丸粒

fum/tart=由 20% 反丁烯二酸與 80% 酒石酸組成之初始丸粒

接著將所獲得之實際上球形產物在 40°C 下在合適乾燥裝置中乾燥 12 小時。使用具有標稱篩孔大小為 1.25 mm 之穿孔板之合適篩選機將產物分離。

實例 K：藉由熔融法製備之含有非晶形服利本色林的立即釋放顆粒劑

將服利本色林或服利本色林與聚合物之混合物在約 165°C 之溫度(服利本色林熔點為 161°C)下熔融，隨後在板間距離為 1 mm 之金屬板之間迅速冷卻。接著將所得玻璃狀板研磨成約 0.8 mm 平均尺寸之顆粒劑。

組成在表 K 中給出

表 K

批次	BIMT 17	聚乙稀吡咯酮 K90	聚乙稀吡咯酮 VA64	Methocel F4M	Eudragit E 100
Ex K01	100.0				
Ex K02	90.0	10.0			
Ex K03	90.0		10.0		
Ex K04	90.0			10.0	
Ex K05	100.0				
Ex K06	90.0		10.0		
Ex K07	90.0			10.0	
Ex K08	90.0				10.0
Ex K09	90.0				10.0
Ex K10	75.0		25.0		
Ex K11	50.0		50.0		
Ex K12	25.0		75.0		
Ex K13	10.0		90.0		

自圖18顯而易見，純服利本色林之非晶形狀態(Ex K01)相當不穩定，而僅10%聚合物之含量(Ex K03)對於非晶形狀態之穩定化而言為足夠的。調配物Ex K02及Ex K04獲得相同穩定化結果。

實例L：X射線粉末繞射

使用透射模式之STOE-STADI P-繞射儀產生X射線粉末圖，該繞射儀安裝有位置靈敏偵測器(PSD)及作為X射線源之Cu陽極(以單色CuK_{a1}輻射， $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ ，40 kV，40 mA)。在分析之前研磨樣本且封裝於兩個乙酸酯箔之間(零背景箔)。使用 $0.02^\circ 2\theta$ 之步長，所量測之掃描範圍為 $3-40^\circ 2-\theta$ 。

【圖式簡單說明】

圖1顯示使用參考實例及本發明之實例在pH 6.0下獲得

之溶解曲線的比較。

圖2顯示本發明調配物(實例ExB01-B17)相較於參考物(Ref05)之溶解概況。

圖3顯示具有大量酸之本發明調配物在pH 6.8下之溶解概況。

圖4顯示本發明之經塗覆延遲釋放丸粒相較於未塗覆丸粒在pH 6.0下之溶解概況。

圖5顯示本發明之經塗覆延遲釋放丸粒相較於未塗覆丸粒在pH 6.8下之溶解概況。

圖6顯示本發明之基質延遲釋放丸粒的溶解概況。

圖7顯示基質延遲釋放丸粒相較於本發明之具有相同量之酒石酸及過飽和劑Methocel A4之經塗覆延遲釋放丸粒的溶解概況。

圖8顯示藉由根據本發明以壓延技術直接擠壓(實例E)或以經研磨擠壓物壓實製錠(實例F)製備之基質立即及延遲釋放錠劑的溶解概況。

圖9顯示本發明之藉由滾筒壓製製造之基質立即及延遲釋放錠劑相較於參考產物的溶解概況。

圖10顯示基質立即釋放錠劑之溶解概況，該等錠劑係藉由將本發明之相同組合物直接壓縮、濕式擠壓繼之以製錠、在80℃下壓延擠壓及在桶中部在150℃下壓延擠壓及在90℃下在壓延模具中壓延擠壓製備。

圖11顯示由x射線粉末繞射系統對圖10中所述之調配物獲得之曲線圖。

圖 12 顯示基質立即釋放錠劑之溶解概況，該等錠劑係藉由將本發明之相同組合物在 80°C 下壓延擠壓及在桶中部在 150°C 下壓延擠壓及在 90°C 下在壓延模具中壓延擠壓製備。

圖 13 顯示基質錠劑之溶解概況，該等基質錠劑係藉由在不具有及具有不同高黏性纖維素衍生物狀況下將本發明組合物在桶中部在 140°C 下壓延擠壓製造。

圖 14 顯示顆粒劑之溶解概況，該等顆粒劑係藉由將純服利本色林或服利本色林(90%)與不同聚合物(10%)之混合物熔融至約 165°之溫度獲得。

圖 15 顯示顆粒劑之溶解概況，該等顆粒劑係藉由將純服利本色林或服利本色林(90%)與聚乙炔吡咯酮 VA 64 之不同比率混合物熔融至約 165°之溫度獲得。

圖 16 顯示由 x 射線粉末繞射系統對圖 14 中所述之調配物獲得之曲線圖。

圖 17 顯示由 x 射線粉末繞射系統對圖 15 中所述之調配物獲得之曲線圖。

圖 18 顯示由 x 射線粉末繞射系統對調配物 Ex K01 及 Ex K03 在製造後及在室溫下儲存 2 個月後獲得之曲線圖。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98/04529

※申請日：98.2.12

※IPC 分類：A61K³¹/496 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D⁴⁰³/06 (2006.01)

A61P²⁵/00 (2006.01)

服利本色林(FLIBANSERIN)之調配物

FORMULATIONS OF FLIBANSERIN

二、中文發明摘要：

本發明提供一種包含治療有效量之服利本色林(flibanserin)的醫藥釋放系統。

三、英文發明摘要：

The present invention provides pharmaceutical release systems comprising an therapeutically effective amount of flibanserin.

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含非晶形形式之服利本色林 (flibanserin) 及至少一種其他賦形劑。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其特徵為該醫藥調配物中之服利本色林的X射線粉末繞射圖顯示非晶形"暈圈"。
3. 如請求項2之醫藥組合物，其特徵為該醫藥調配物中之服利本色林的X射線粉末繞射圖顯示由晶體服利本色林之繞射峰重疊之非晶形"暈圈"。
4. 一種醫藥釋放系統，其包含以下各物或基本上由以下各物組成：

I) 核心，其包含：

- a) 作為活性成份之晶體及/或非晶形形式的服利本色林或其醫藥學上可接受之衍生物；
- b) 一或多種選自由以下各物組成之群的過飽和賦形劑：標稱黏度為400之甲基纖維素、標稱黏度為1500之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為1500 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為15000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為3 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為5 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為15 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基

甲基纖維素2910、標稱黏度為4000 cP之羥丙基
甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲
基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲
基纖維素2906；

- c) 一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，服利
本色林：pH值調節劑之重量比為2：1或更低；及
- d) 視情況選用之一或多種添加劑；

若用在延遲釋放系統時

- e) 視情況選用之一或多種延遲劑；及/或

II) 包覆一或多層延遲層，其包含一或多種延遲劑，但
不一定與該活性成份直接接觸。

- 5. 一種醫藥釋放系統，其包含以下各物或基本上由以下各
物組成：

I) 核心，其包含：

- a) 作為活性成份之晶體及/或非晶形形式的服利本
色林或其醫藥學上可接受之衍生物；
- b) 一或多種選自由甲基纖維素、羥丙基甲基纖維
素2208、羥丙基甲基纖維素2910及羥丙基甲基
纖維素2906組成之群的過飽和賦形劑；
- c) 一或多種醫藥學上可接受之pH值調節劑，其中
該等pH值調節劑含量占該核心重量之45-90%；
- d) 視情況選用之一或多種添加劑；

若用在延遲釋放系統時

e) 視情況選用之一或多種延遲劑；及/或

II) 包覆一或多層延遲層，其包含一或多種延遲劑，但不一定與該活性成份直接接觸。

6. 如請求項5之醫藥釋放系統，其中該或該等過飽和賦形劑係選自由以下各物組成之群：標稱黏度為15 cP之甲基纖維素、標稱黏度為400 cP之甲基纖維素、標稱黏度為1500 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之甲基纖維素、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為15000 cP之羥丙基甲基纖維素2208、標稱黏度為3 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為5 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為6 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為15 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2910、標稱黏度為50 cP之羥丙基甲基纖維素2906及標稱黏度為4000 cP之羥丙基甲基纖維素2906。
7. 如請求項4至6中任一項之醫藥釋放系統，其特徵在於該(等)過飽和賦形劑含量占該核心重量之0.3-40%之間。
8. 如請求項4至6中任一項之醫藥釋放系統，其特徵在於該(等)過飽和賦形劑含量占該核心重量之0.6-20%之間。
9. 如請求項4至6中任一項之醫藥釋放系統，其特徵在於該(等)過飽和賦形劑含量占該核心重量之1-15%之間。
10. 如請求項4至6中任一項之醫藥釋放系統，其特徵在於該(等)過飽和賦形劑含量占該核心重量之2-10%之間。

11. 如請求項5或6之醫藥釋放系統，其特徵在於該或該等pH值調節劑含量占該核心重量之50-80%之間。
12. 如請求項5或6之醫藥釋放系統，其特徵在於該或該等pH值調節劑含量占該核心重量之57-77%之間。
13. 如請求項5或6之醫藥釋放系統，其特徵在於該或該等pH值調節劑含量占該核心重量之58-72%之間。
14. 如請求項4至6中任一項之醫藥釋放系統，其特徵在於該或該等pH值調節劑係選自由己二酸、抗壞血酸、天冬胺酸、檸檬酸、反丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、丁二酸及酒石酸組成之群，更佳為丁二酸、酒石酸、乳酸及反丁烯二酸。
15. 如請求項4至6中任一項之醫藥釋放系統，其特徵在於該或該等pH值調節劑係選自由a)酒石酸與乳酸，b)酒石酸與反丁烯二酸，c)酒石酸、乳酸及反丁烯二酸之組合組成之群。
16. 一種如請求項1至15中任一項之醫藥組合物或醫藥釋放系統之用途，其係用於製備供治療以下疾病之藥物：中樞神經系統病症、情感障礙、焦慮症、睡眠障礙及性功能障礙(性慾減退功能障礙；經前病症，如經前不安症、經前症候群、經前不悅症；性厭惡病症；性喚起障礙；性高潮障礙；性疼痛障礙，如性交困難、陰道痙攣、非性交之性疼痛障礙；由一般醫學病狀所引起之性功能障礙及物質誘發之性功能障礙)、精神病、精神分裂症、人格障礙、器質性精神障礙、兒童精神障礙、攻擊性病

症、年齡相關性記憶缺損、神經保護、神經退化性疾病、各種起源之大腦局部缺血、神經性厭食症、注意力不足過動症(ADHD)、肥胖症、尿失禁、慢性疼痛及心臟瓣膜病。

17. 如請求項16之用途，其特徵在於服利本色林之施用劑量範圍介於每天0.1至400 mg。
18. 如請求項16或17之用途，其特徵在於服利本色林係在一段時間內連續每天施用一次或兩次。
19. 如請求項16或17之用途，其特徵在於服利本色林係在早晨及夜間施用。
20. 如請求項16或17之用途，其特徵在於服利本色林係在一段時間內連續僅在夜間施用一次(50或100 mg服利本色林)。
21. 一種製造如請求項1至13中任一項之醫藥組合物或醫藥釋放系統之方法，其特徵在於該系統藉由擠壓法製造。
22. 如請求項21之方法，其特徵在於該系統藉由熔融擠壓法製造。
23. 如請求項22之方法，其特徵在於該熔融擠壓法係在110°C至170°C下進行。
24. 如請求項22之方法，其特徵在於該熔融擠壓法係在130°C至150°C下進行。
25. 如請求項21或22之方法，其特徵在於在製造過程期間未使用微晶纖維素。
26. 如請求項21至24中任一項之方法，其特徵在於在製造過

程期間未使用不具酸化或過飽和特性之增塑劑。

27. 一種製造如請求項1至15中任一項之醫藥釋放系統之方法，其特徵在於該系統係藉由噴霧乾燥法製造。

28. 如請求項26之方法，其特徵在於在製造過程期間未使用微晶纖維素。

八、圖式：

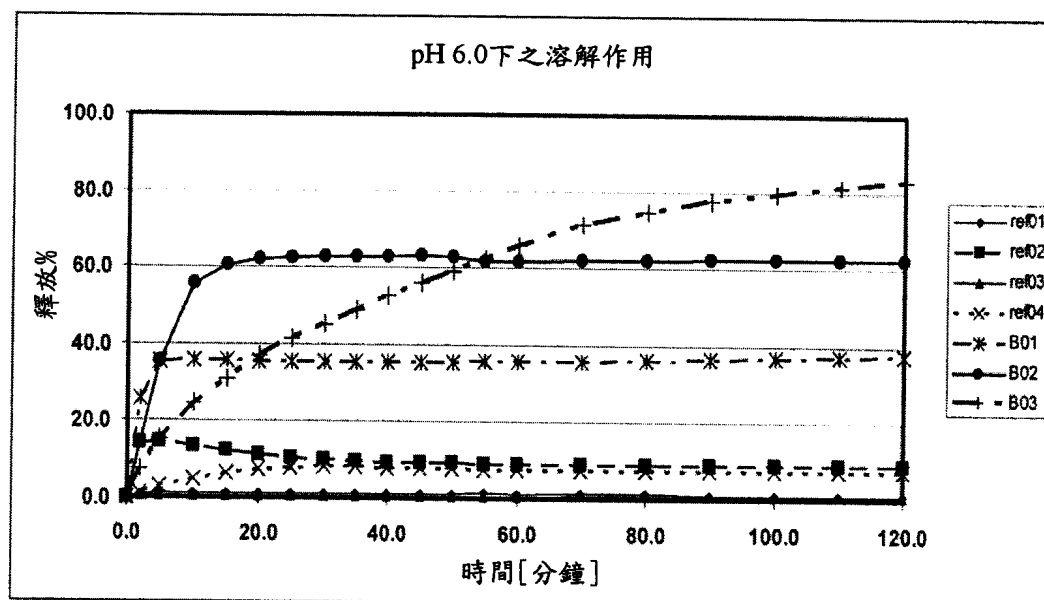


圖1

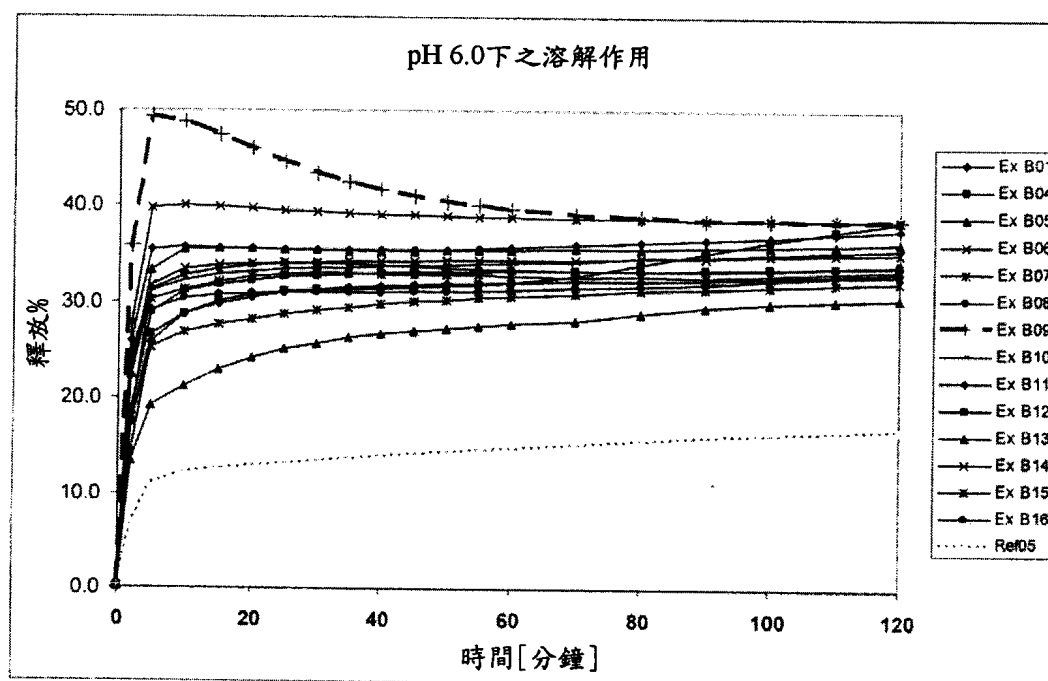


圖2

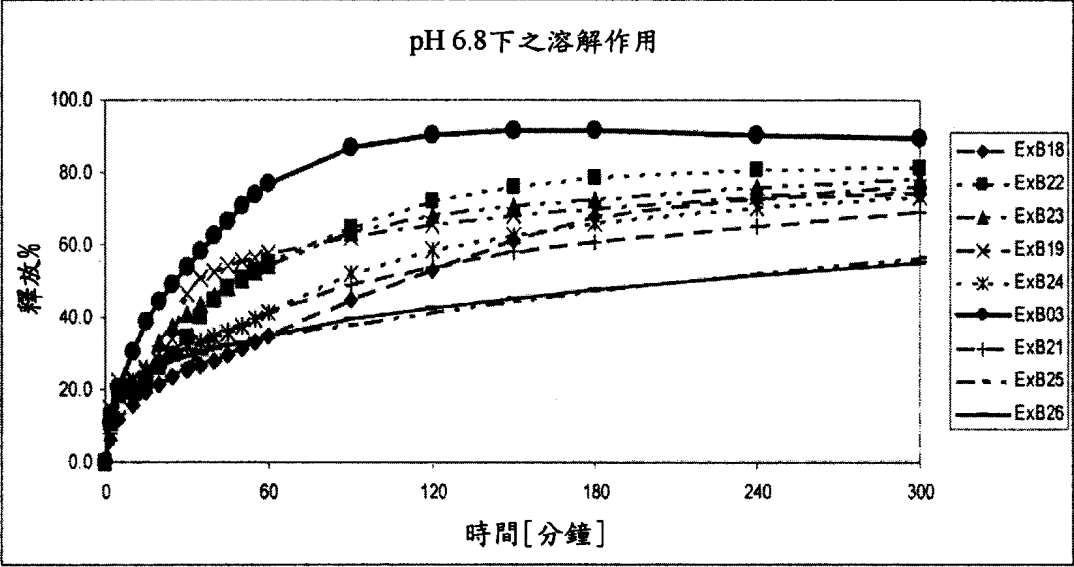


圖 3

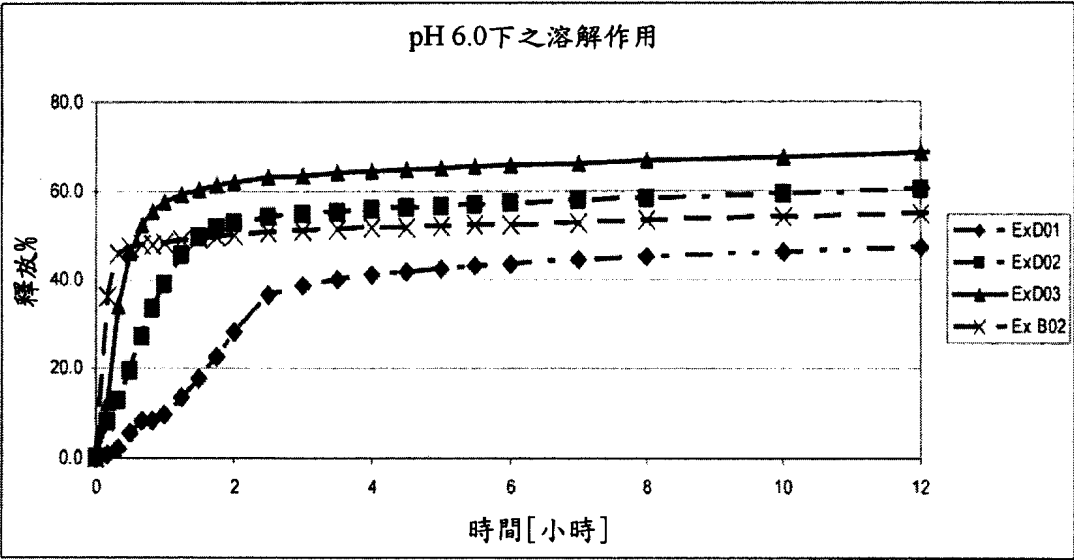


圖 4

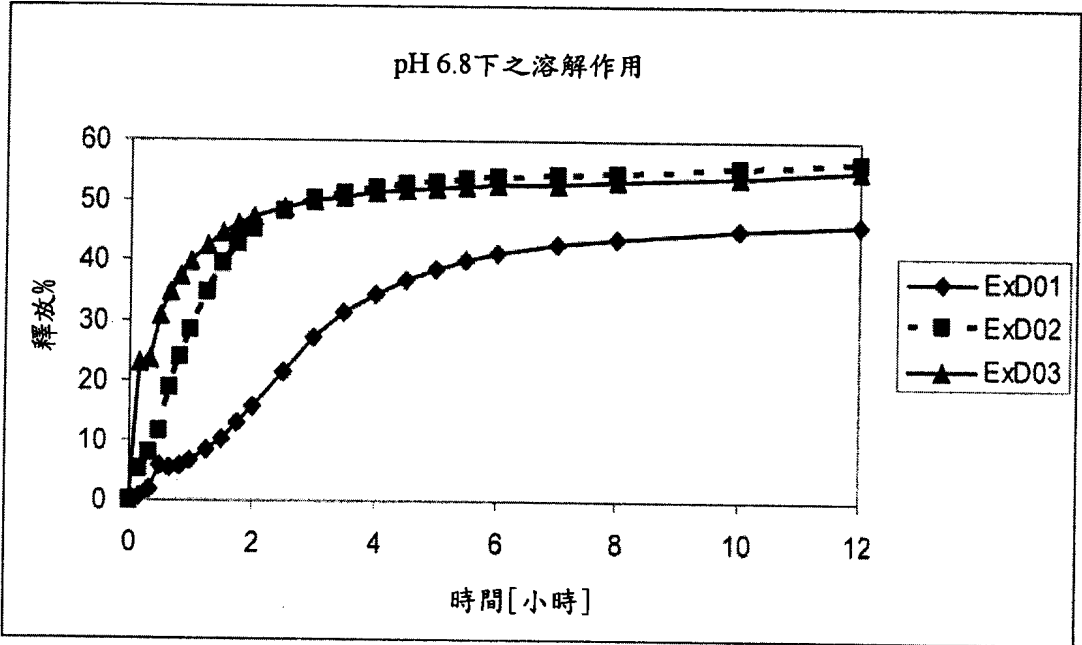


圖5

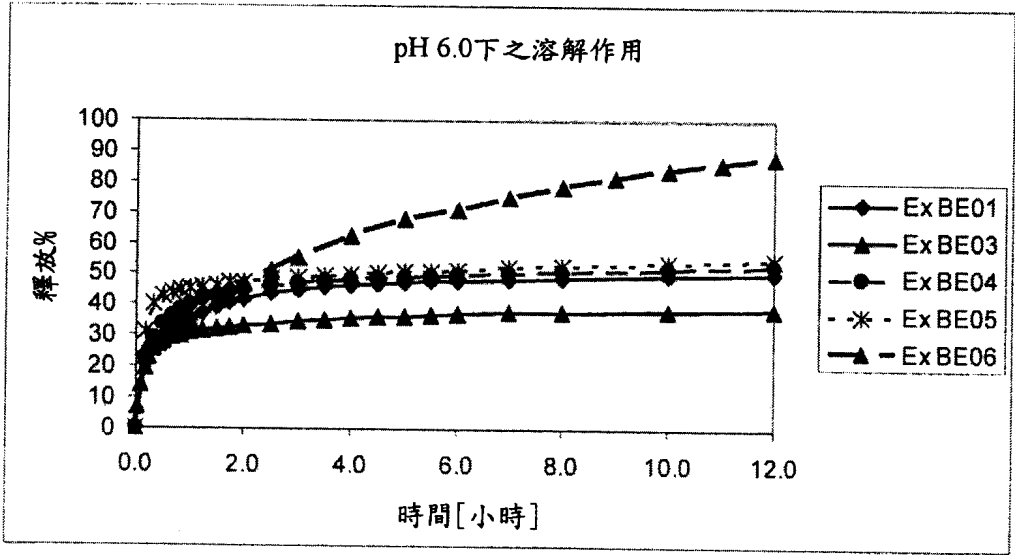


圖6

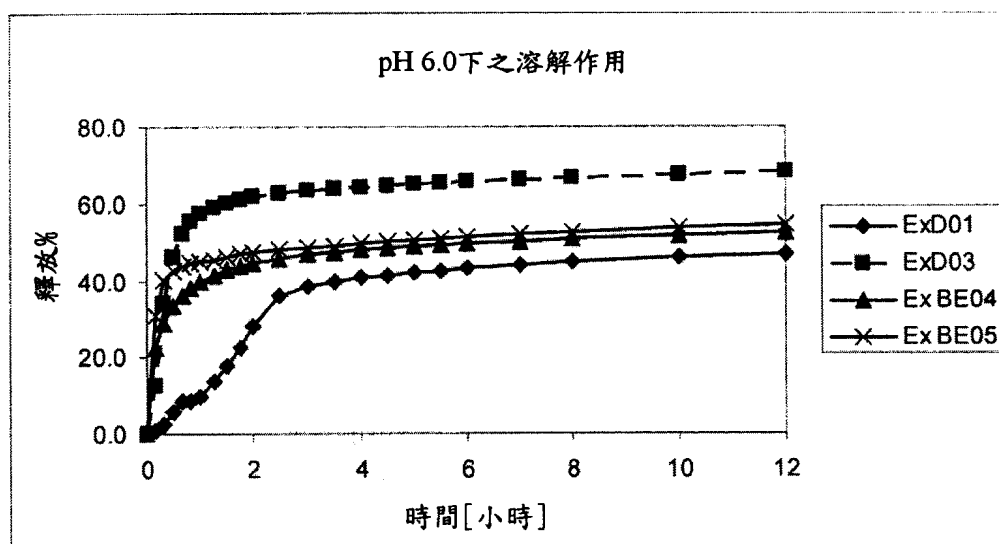


圖7

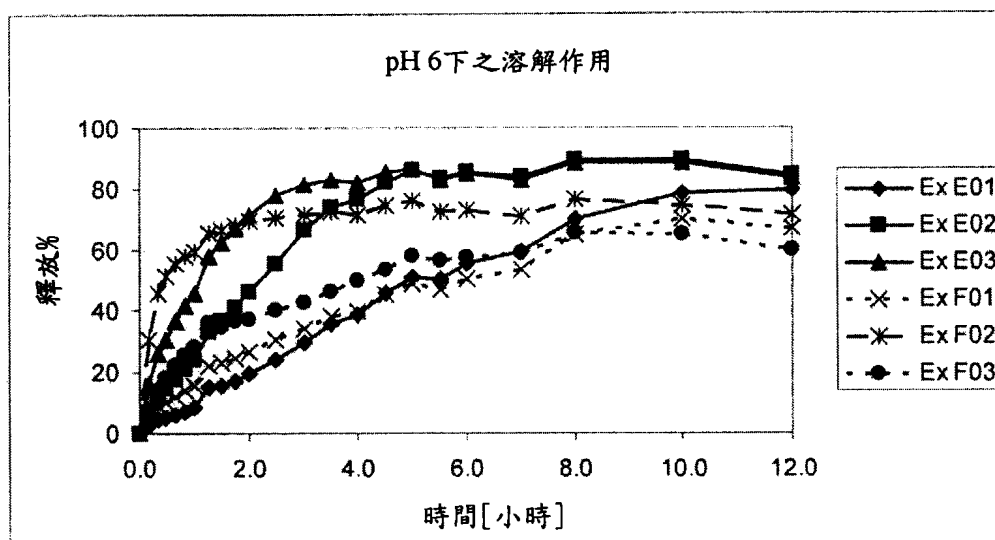


圖8

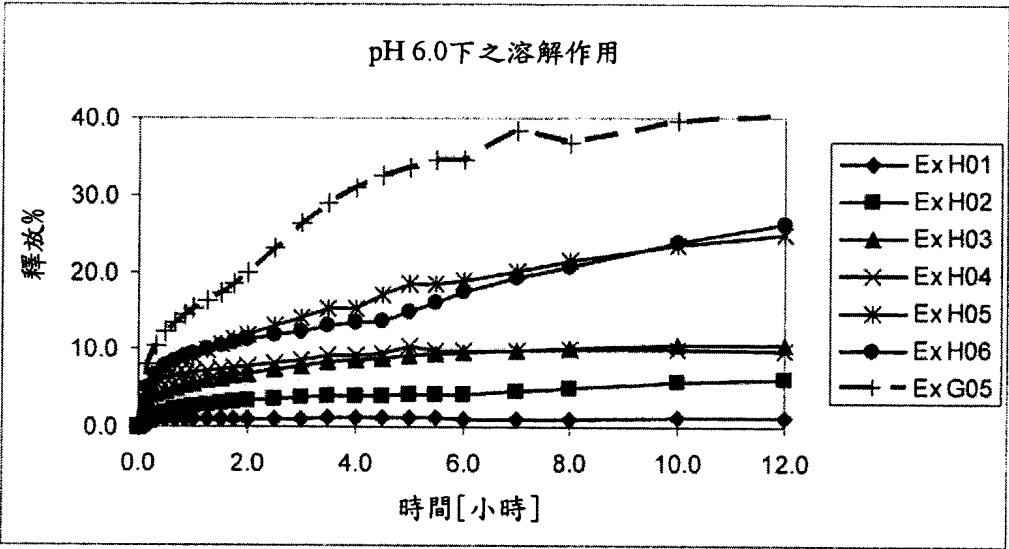


圖9

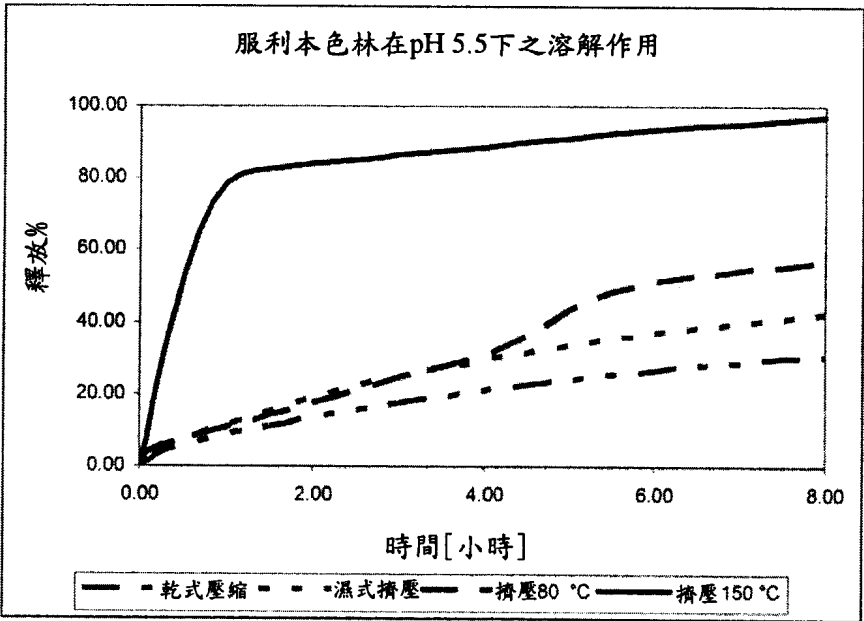


圖10

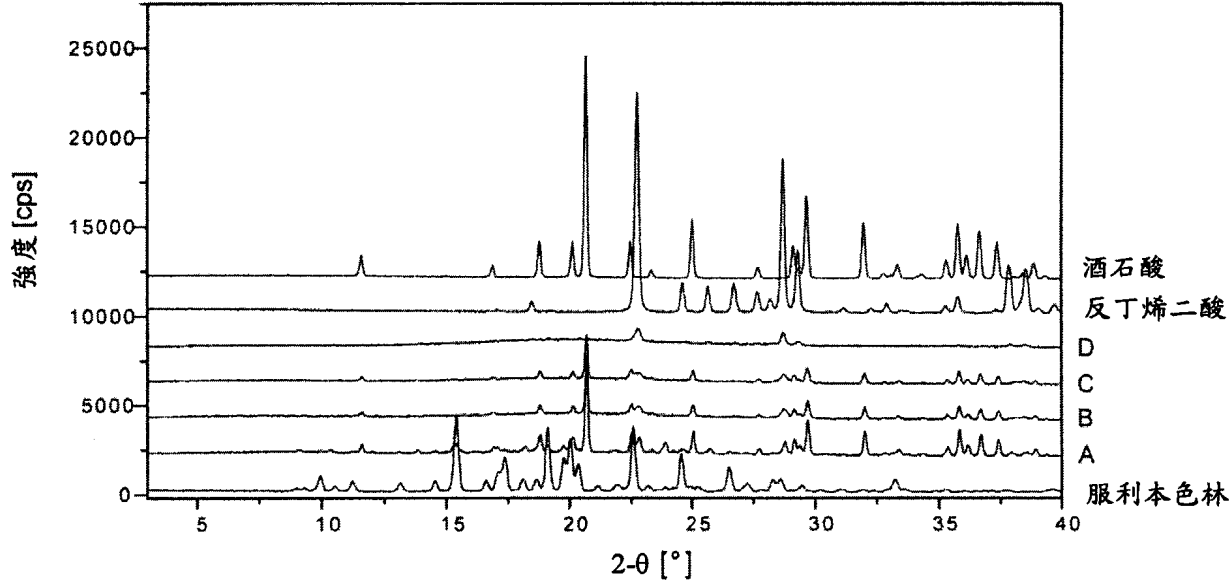


圖11

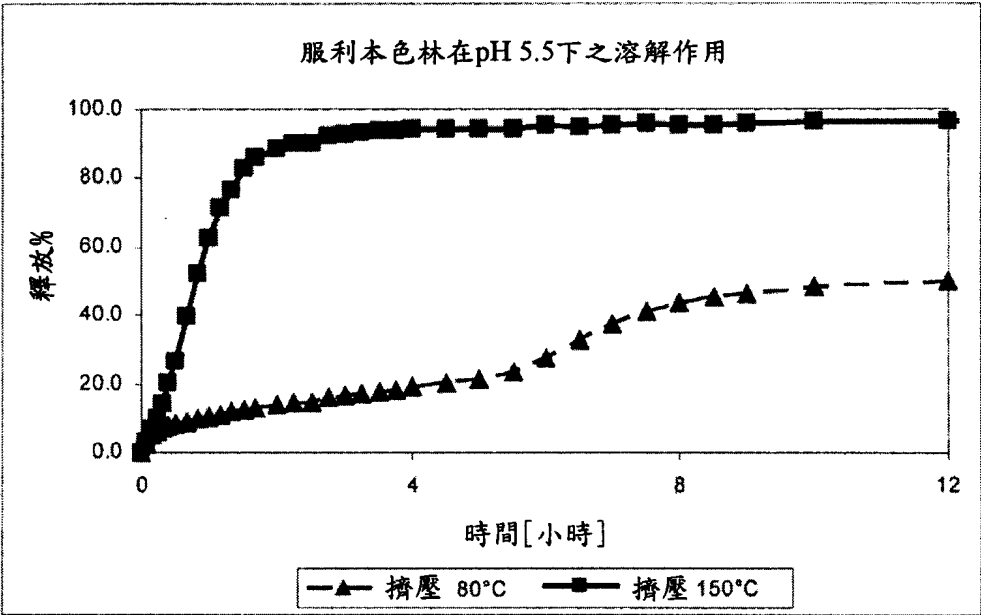


圖12

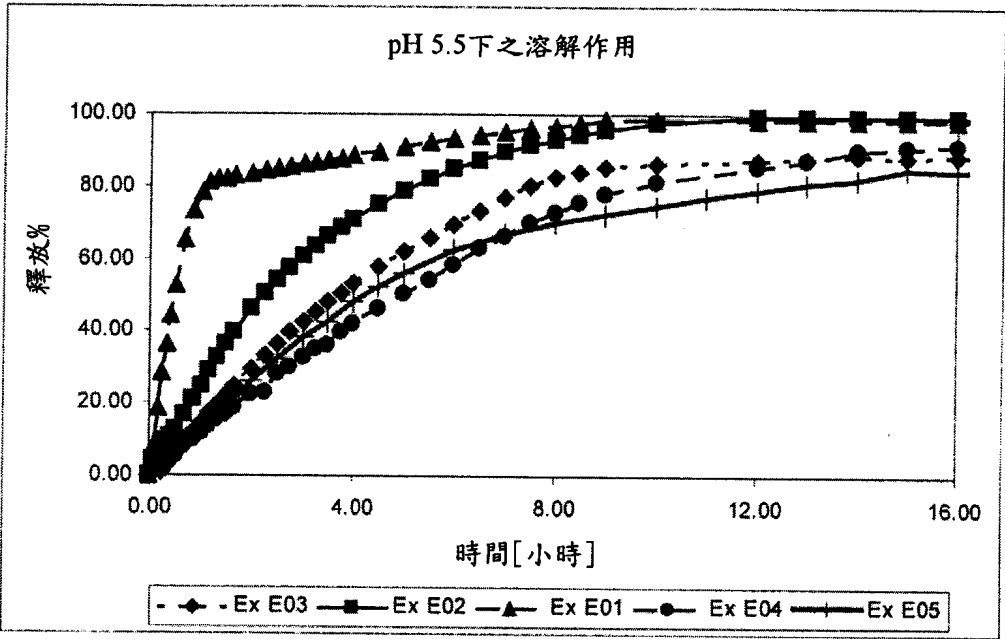


圖13

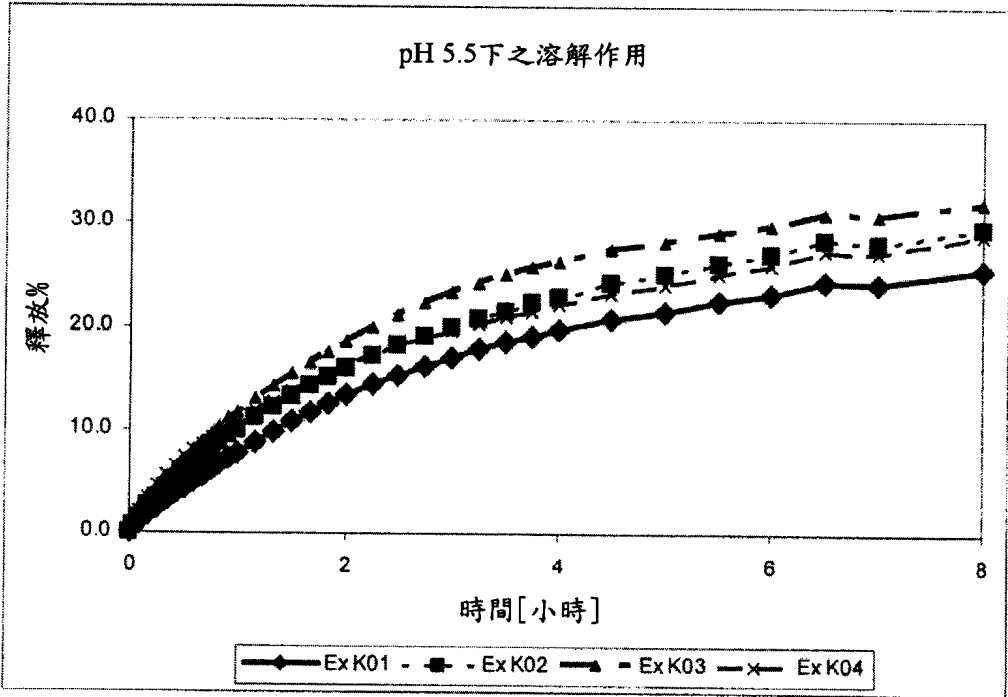


圖14

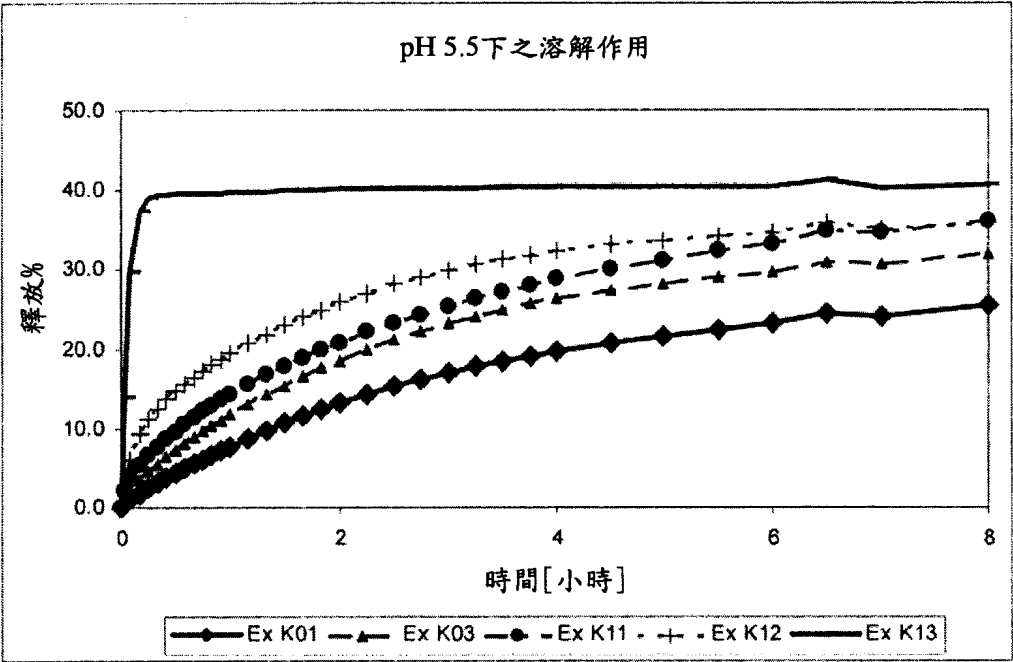


圖15

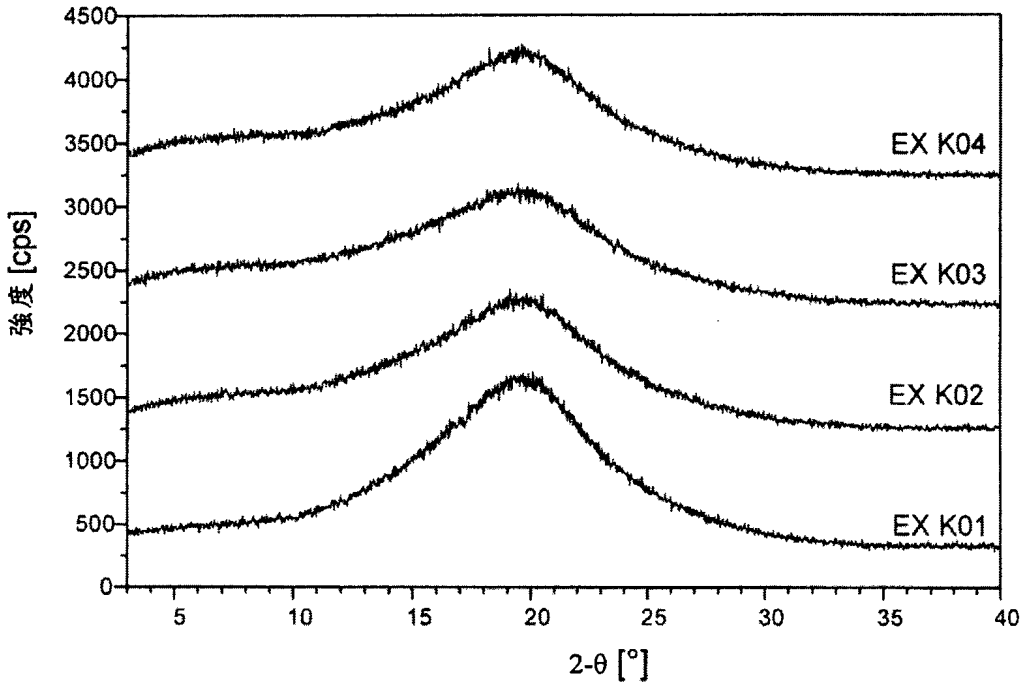


圖16

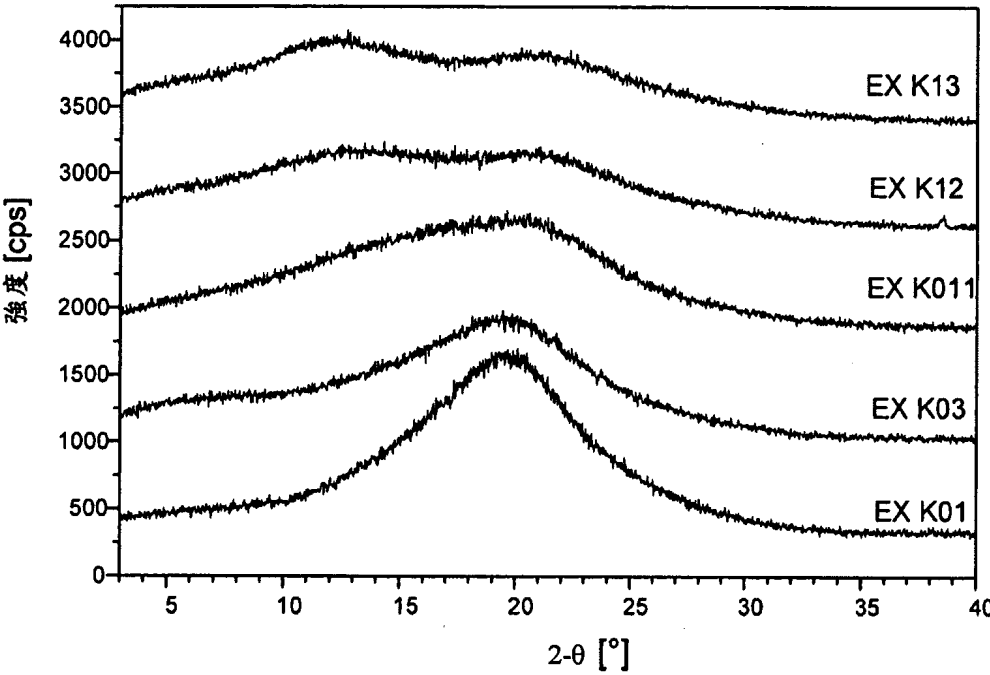


圖17

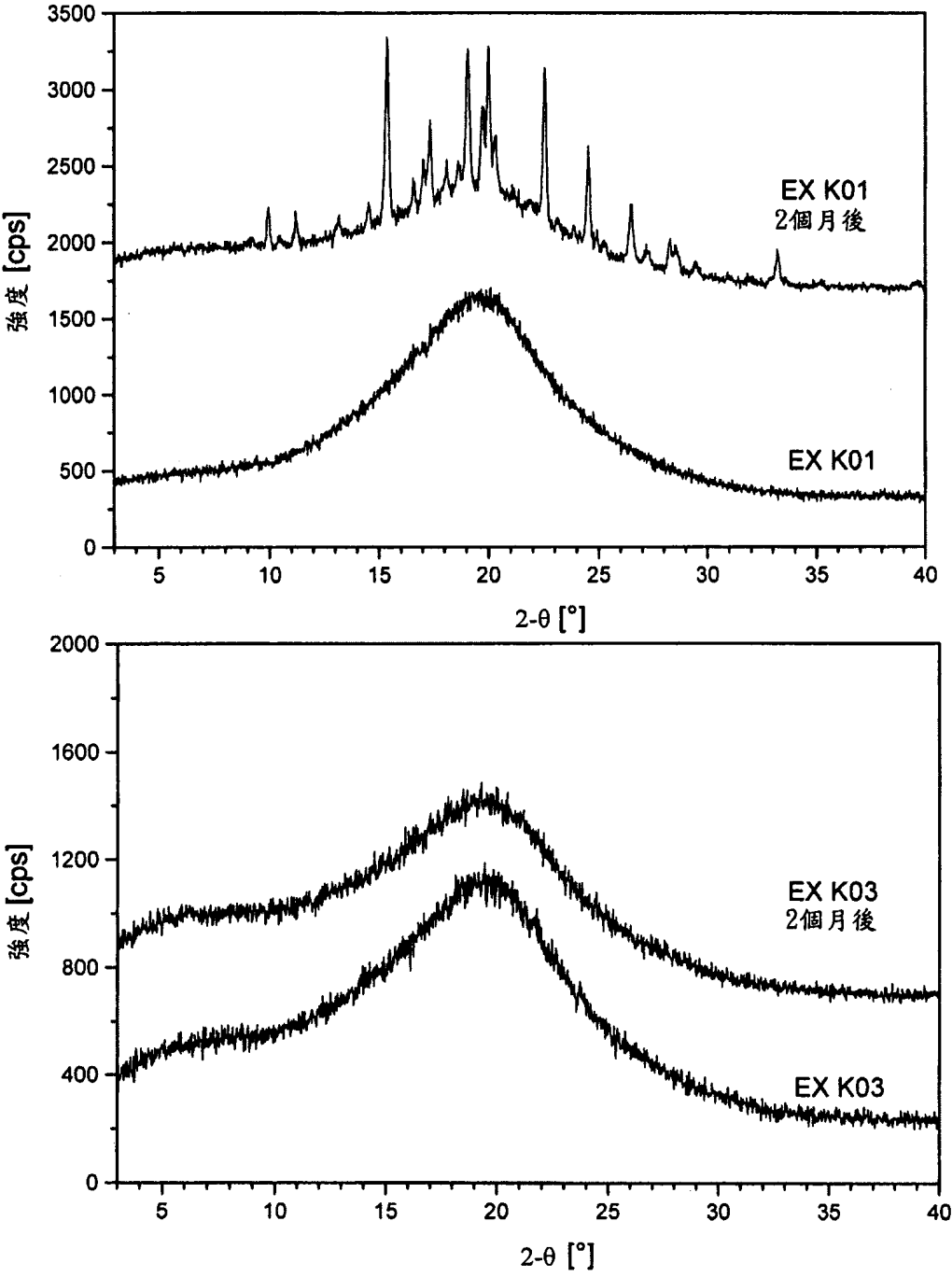


圖18

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

