

公 告 本

申請日期：92-07-29

IPC分類

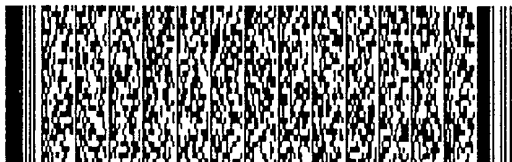
A61K 9/24, 31/505, 31/423

申請案號：92/20703

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	用於控制傳遞帕里皮酮(paliperidone)之方法及劑型
	英 文	Methods and dosage forms for controlled delivery of paliperidone
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中文)	1. 葉尼米 2. 呂艾文 3. 戴尼普
	姓 名 (英文)	1. YAM, NOYMI V. 2. Iran Reyes 3. Nipun Davar
	國 籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中 文)	1. 美國加州桑尼瓦市丹尼路386號 2. 美國加州聖約瑟市米倪登路3276號 3. 美國加州費瑞市米里沙路34575號
	住居所 (英 文)	1. 386 Dennis Avenue, Sunnyvale, CA 94086, U.S.A. 2. 3276 Meridian Avenue, San Jose, CA 95124, U.S.A. 3. 34575 Melissa Terrace, Fremont, CA 94555, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	1. 艾爾札公司
	名稱或 姓 名 (英文)	1. ALZA Corporation
	國 籍 (中英文)	1. 美國 US
	住居所 (營業所) (中 文)	1. 美國加州蒙登市查爾登路1900號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英 文)	1. 1900 Charleston Road, Mountain View, CA 94043, U.S.A.
	代表人 (中文)	1. 柯保羅
	代表人 (英文)	1. Paul A. Coletti



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中文)	4. 艾安度 5. 李喬莉
	姓 名 (英文)	4. Atul D. Ayer 5. Julie Lee
	國 籍 (中英文)	4. 5.
	住居所 (中 文)	4. 美國加州帕洛市巴弟塔路931號 5. 美國加州桑尼瓦市貝拉米路994號
	住居所 (英 文)	4. 931 Bautista Court, Palo Alto, CA 94303, U.S.A. 5. 994 - B La Mesa Terrace, Sunnyvale, CA 94086, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2002/07/29	60/399,590	有
美國 US	2002/08/26	60/406,005	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

五、發明說明 (1)

發明之領域

[0001] 本發明係關於藥劑之控制傳遞及其方法、劑型和裝置。本發明特別指用於控制傳遞帕里皮酮(paliperidone) 可減少活性劑降解的方法、劑型和裝置。

發明之背景

[0002] 有很多關於口服控釋藥劑之技術的說明。已知許多傳遞藥物的緩釋劑型有較短的半生期，由於藥物溶解度、代謝過程、吸收和其他物理、化學和生理的獨特性質以及不同的傳遞模式，因此，並非每一種藥物均適合經由該種劑型傳遞。不適合做為控釋劑型的實例為例如帕里皮酮之長半生期的藥物。已發現帕里皮酮可被分解成多量的不純物。其主要降解產物包括 C-9 酮體、N-氧化物，以及其崩解物之各種二聚體(dimers)。

[0003] 帕里皮酮於美國專利號碼 4,804,663 內有詳細的描述。帕里皮酮化合物不同於理思皮酮(risperidone)以及藉六氫吡啶部分(piperidine moiety)之 1-位置上取代作用之描述於美國專利號碼 4,352,811 和 4,458,076 中的先前技術相關化合物。

五、發明說明(2)

[0004] 帕里皮酮特別不溶於水，任意溶於二氯甲烷及溶於甲醇和 0.1N 鹽酸。此外，由於帕里皮酮具有約一年的長半生期，故其不適合做為緩釋藥物。然而，其在高血漿濃度下易產生例如焦慮、睏倦、暈眩、便秘、錐體外徵候群的副作用，故亦不適合以每日單一速釋劑量投與。

[0005] 傳統改善藥劑穩定性的方法包括利用抗氧化劑(增加 BHT 的濃度)，以及加入螯合劑。已證明這些傳統減少降解的方法仍不完全。

[0006] 一般認為副作用可能導因於上升速率和/或實際藥物血漿濃度超過最高可忍受濃度(MTC)。然而，為達到治療效果，其濃度必需維持在最低藥物動力學濃度(MPC)以上。

[0007] 另一種帕里皮酮的傳遞態樣為低載藥劑型的投與方式。其劑型內含整體劑型重量 5% 至 20% 的藥物。低載藥要求在形成組成物及製造適合於一段時間內以預定釋出速率傳遞的口服投與劑型中將產生問題。

[0008] 滲透性劑型的先前技術中提及利用軟膠囊傳遞理思皮酮，但未提及帕里皮酮的傳遞方法或一種較佳的傳遞速率或確認一種固態的膠囊劑型。ALZA 公司已公佈之專利申請，WO

五、發明說明 (3)

00/354129。

[0009] 其他技術所揭示以貼藥經皮傳遞理思皮酮的方法並未提及其釋出速率或血漿濃度的分佈。Janssen 已公佈之專利申請，WO 96/31201。而且，此技術並未確認帕里皮酮的傳遞方法，而極少帕里皮酮為透過口服控釋的方法傳遞。

[00010] 亦有揭示經由可注射植體進行長期多日傳遞理思皮酮和/或帕里皮酮的技術。此技術包括 Alkermes 已公佈之專利申請 WO 01/34120，以及 Alkermes 之美國專利號碼 5,654,008；5,650,173；5,770,231；6,077,843；6,368,632；6,110,923；5,965,168 和 5,692,477。美國專利申稱可注射劑型幾乎可提供零級(zero order)的傳遞，其包括 Yoishitomi 製藥工業之美國專利號碼 5,871,778 和 5,656,299。此技術中並未揭示較佳的釋放速率以及並未提出或朝上升釋放速率的方向發展，此種釋出方法很少經由口服傳遞系統。

[00011] 先前的口服傳遞技術並未針對帕里皮酮的延長、控釋劑型。

[00012] 口服控釋劑型包括描述利用三種藥

五、發明說明(4)

劑成分的美國專利號碼 5,536,507，特別是，一種 pH 敏感聚合物以及視需要加入可於小腸後段和大腸較高 pH 環境內膨脹而釋出藥物的一種滲透性藥劑。劑型的其他成分包括極小量釋出劑型的一種緩釋包膜以及一種腸溶包膜，若於胃內釋出藥物時其在小腸內僅存在相當低量，而在大腸的含量則高出 85% 以上。此類劑型在投與後可緩慢釋出各種不同的藥物，此劑型在釋出藥物之前需 1~3 小時通過胃以及另外 3 小時以上才能到達大腸。

[00013] 此處所述之帕里皮酮緩釋劑型、製備該劑型的方法，以及該劑型的使用方法均指口服之滲透性劑型。

[00014] 然而，除此處所述之滲透性系統外，習知之技藝中有許多其他製備口服緩釋劑型的方法。這些方法例如包括，如儲存裝置和容器裝置的擴散系統、如膠囊溶解系統[例如包括“瞬時丸(tiny time pills)”]和容器溶解系統之溶解系統，以及如 1990 年版第 1682~1685 頁 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 中所述為擴散/溶解系統及離子交換樹脂系統兩種系統的結合。根據其他方法製備的帕里皮酮劑型之藥物釋

五、發明說明 (5)

出特性和/或血漿帕里皮酮濃度特性亦包含於此處所揭示及以文字或類似方式描述的專利申請範圍內。

[00015] 滲透性劑型通常為利用滲透壓產生至少可通過半透膜吸入一部分液體但非藥物或滲透劑的驅動力。滲透性系統的優點為不需依賴 pH 的變化而在緩釋期間即使在胃腸道遇到不同的 pH 環境仍以滲透壓決定其釋出速率。此類劑型說明於 Santus 和 Baker, "滲透性藥物的傳遞：專利文件檢討", Journal of Controlled Release 35(1995) 第 1~21 頁，將其列述於此以供參考。其特別指下列為本專利申請受讓人 ALZA 公司所擁有之滲透性劑型的美國專利，其包括：專利號碼 3,845,770；3,916,899；3,995,631；4,008,719；4,111,202；4,160,020；4,327,725；4,519,801；4,578,075；4,681,583；5,019,397 和 5,156,850。

[00016] 漿液、懸浮液或溶液中藥物成分藉由通過一種可膨脹層之小出口孔進行傳遞的裝置說明於美國專利號碼 5,633,011；5,190,765；5,252,338；5,620,705；4,931,285；5,006,346；5,024,842 以及 5,160,743，將其列述於此以供參

五、發明說明(6)

考。典型的裝置包括被半透膜所圍繞的一種可膨脹推擠層和一種藥物層。在某種情況下，藥物層具有可緩慢釋出藥物成分至外部使用環境的副層(subcoat)或和半透膜形成一種韌化包膜(annealed coating)。

[00017] 固態藥物成分藉由通過一種可膨脹層大出口孔進行傳遞的裝置說明於美國專利號碼 4,892,778；4,915,949 和 4,940,465。該參考文件描述一種可傳遞藥物至外界使用環境的給藥器，其包括一種可將固態藥物推出壁隔室外之含可膨脹材層的半通透壁。裝置之出口孔的直徑大致上和形成於壁之隔室的內徑相同。

[00018] 當傳遞固態劑型之藥物成分至使用環境時需在一段較長時間內將各種不同的載藥量適當地釋出，藥物層在暴露於使用環境下有時需依賴攪動才能釋出藥物，其在某些狀況下非常不易控制。因此，可根據本發明藉控制推擠層的膨脹速率以及劑型之出口孔的大小以漿液或懸浮液的方式將藥物釋出。

[00019] 美國專利 5,169,638 描述以一種有浮力的控釋藥粉製劑填入一種以藻酸(alginic acid)和羥丙基甲基纖維素製成之 pH 依賴聚合物

五、發明說明 (7)

的膠囊而能在控制速率下釋出藥物。此膠囊為一種類似錠劑之特性的產品。

[00020] 無描述可均勻釋出含本發明帕里皮酮和相關化合物之劑型的資料。

[00021] 美國專利號碼 4,892,778 和 4,940,465 中描述一種傳遞藥物至使用環境的給藥器，其包括一種可將藥物層推出壁隔室外之含可膨脹材層的半通透壁。裝置之出口孔的直徑大致上和形成於壁之隔室的內徑相同。

[00022] 美國專利號碼 4,915,949 中描述一種傳遞藥物至使用環境的給藥器，其包括一種可將藥物層推出壁隔室外之含可膨脹材層的半通透壁。該藥物層含分散於載體內的細小藥丸。裝置之出口孔的直徑大致上和形成於壁之隔室的內徑相同。

[00023] 美國專利號碼 5,126,142 中描述一種傳遞離子載體至家畜的裝置，其包括一種成分中含離子載體和載體以及親水層的半通透室 (semipermeable housing)，與其他可賦予裝置足夠密度以使其保持於反芻動物之瘤胃-網狀囊內的元件。儲存時離子載體和載體為固態形式，而當其和使用環境中液體接觸時則變為可分散的液

五、發明說明 (8)

體狀。其描述許多不同的配置方式，包括裝置末端有多數個洞以及可在單位時間利用擴散和滲透壓控制藥物釋出量的不同直徑。

[00024] 在本發明之前，帕里皮酮相關化合物理思皮酮為以習知的劑型投與，例如，無速率控釋(nonrate- controlling)、全效劑量速釋錠劑或以全效劑量膠囊，並且通常每天投與次數為多次、重複劑量間隔。此產品為 Janssen 製藥公司上市的 Risperdal[®]，醫師參考手冊，Thompson 保健產品，第 56 版，第 1796~1800 頁(2002)。

[00025] 然而，Risperdal[®]的治療模式在投與後可造成初始高劑量的血漿內理思皮酮濃度，及其後血漿內理思皮酮濃度的迅速降低。此外，由於分多次投與故每天的血漿中理思皮酮濃度可產生 3 至 4 次的高低起伏。此種投藥模式其血中濃度會隨著藥物而波動，此為先前劑型和投與模式的主要缺點。

[00026] 習知的劑型和其操作模式，包括劑量的峰谷，討論於 Mack 出版公司，醫藥科學，Remington，第 18 版，第 1676~1686 頁(1990)；Lea 和 Febreger，費城，醫藥和臨床藥物動力學，第 3 版，第 1~28 頁(1984)；以及 Zaffaroni

五、發明說明 (9)

之美國專利號碼 3,598,122 和 3,598,123。

[00027] McNeil 保健產品公司及 ALZA 製藥公司上市一種實質上具有上升釋放速率之劑型的產品，稱為 Concerta[®]。醫師參考手冊，Thompson 保健產品，第 56 版，第 1998~2001 頁 (2002)。然而，此 Concerta[®] 產品若一天投與一次時，其呈現之上升釋放速率的時間最多僅能維持約 8 小時。

[00028] 有關 Concerta[®] 之專利申請包括已公佈之 PCT 專利申請號碼 WO99/62496A1。此專利申請中揭示每天投與一次 Concerta[®] 之後在約 8 小時期間內其所呈現上升釋放速率的分佈情形。

[00029] 相關的專利申請包括已公佈 PCT 專利申請號碼 WO98/14168；WO98/23263；WO98/06380A2 和美國專利 2001/0012847A1。

[00030] 可增加釋放速率的其他有關專利申請包括美國專利 2002/0035357A1；WO01/52819A1 及 WO01/37813A2 和 A3。

[00031] 帕里皮酮和其相關化合物仍亟需一種在一段較長時間內可增加其上升釋放速率的有效投與方法、劑型和裝置，其在較長的投藥間隔

五、發明說明 (10)

下身體仍可在任何時間暴露於較低量之活性藥物，並且在減少伴隨之副作用下以能達到每天投藥一次的目標較佳。

發明之概述

[00032] 本發明為利用一種膠囊狀錠劑每天投與一次的口服劑型，其傳遞帕里皮酮的時間可超過約 22 小時。在約 22 小時的釋放過程中以實質上增加上升釋放速率的方式從核心釋出藥物，其中的 90% 約在 20 小時內釋出。此新穎的傳遞方法可使藥物血漿濃度在低於 MPC 時仍具有高於 MPC 的治療效果，因而降低其副作用的發生率以及增加藥物的耐受性。此傳遞方法在不產生高血漿濃度之下可提供長達 24 小時的治療效果。

[00033] 本發明具有實質上增加上升釋放速率的效果。已驚訝地發現本方法可在降低副作用的發生率之下提供長達 24 小時的治療效果。

[00034] 當本發明劑型到達胃腸 (GI) 道的結腸區域時可緩慢地增加其上升釋放速率。此設計為增加帕里皮酮的治療指數，而非先前用於傳遞藥物的方法。

[00035] 已驚訝地發現所述之上升釋放速率

五、發明說明 (11)

可造成藥物血漿濃度實質性的上升，並在投與後約第 16 小時到達尖峰濃度。此上升之血漿濃度可降低當日藥物形成耐受性的效果。

[00036] 已更驚訝地發現第一藥物組成物層中加入滲透劑(osmagent)或鹽可影響因增加上升釋放速率所導致的傳遞效果，但第二藥物組成物層則否。

[00037] 更進一步發現維持第一藥物組成物層內藥物濃度和第二藥物組成物層內藥物濃度之間的比例，可影響所需增加之上升釋放速率所導致的傳遞效果。

[00038] 利用半透膜圍繞三層核心的劑型：第一層稱為第一藥物組成物層，其含低量藥物和例如鹽之滲透劑；中間層稱為第二藥物組成物層，其含較高量藥物、賦形劑但不含鹽；以及第三層稱為推擠層，其含滲透劑但不含藥物。至少鑿一個孔於膠囊狀錠劑末端之第一藥物組成物層上的半透膜。

[00039] 在胃腸道的水性環境內，依半透膜的性質及核心組成的滲透性，可在控速下吸收水份。此導致推擠層的膨脹以及藥物層的水合而形成粘稠但可變形的塊狀。推擠層朝第二藥物組成

五、發明說明 (13)

其粘度。

[00043] 從核心傳遞藥物的速率決定於各藥物層的重量、配方和厚度。

[00044] 核心直徑對核心長度的比例亦為一項重要因子。膠囊狀錠劑的系統形狀為產生從核心處增加其上升釋放速率的重要特性。

[00045] 傳遞系統可在 14 至 22 小時之間達到最高血漿濃度，較佳為在投與後 18 至 21 小時之間。以在約 18 至 20 小時之間達到尖峰濃度最佳。

[00046] 本發明為每日投藥一次的劑型，其在具有治療效果之下比每日多次投與的速釋劑型有較少的副作用。本發明具有兩種特性：具有可影響藥物動力學和形成耐受性之實質上上升式的傳遞方式，以及該實質上上升的傳遞方式可產生具有治療效果的血漿濃度。耐受性的形成和鎮靜效果有關[利用例如數字警戒(digit vigilance)試驗進行測定]。

[00047] 在一態樣中，本發明包括一種可於較長時間提高帕里皮酮之上升釋放速率的持續性釋放劑型。

[00048] 在另一態樣中，本發明包括治療對

五、發明說明 (14)

帕里皮酮或其醫藥上可接受酸加成鹽類具有反應之疾病的方法，其包括口服投與一種含帕里皮酮的膠囊狀錠劑核心劑型，其中該劑型係以實質上升釋放速率於較長時間釋出帕里皮酮。該錠劑最佳為每日一次以口服投與。

[00049] 又另一態樣中，本發明包括具有以膜形成隔室的劑型，該膜至少形成或可形成一個出口孔以及該膜至少一部分為半通透性；隔室內出口孔遠端位置有可膨脹層，並且以半透膜控制液體的進出；第一藥物組成物層位於靠近出口孔的位置；以及第二藥物組成物層位於第一藥物組成物層和可膨脹層之間的隔室，此藥物層包含帕里皮酮化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽類。

[00050] 又另一態樣中，本發明包括具有以膜形成隔室的劑型，該膜至少形成或可形成一個出口孔以及該膜至少一部分為半通透性；隔室內出口孔遠端位置有可膨脹層，並且以半透膜控制液體的進出；第一藥物組成物層位於靠近出口孔的位置；以及第二藥物組成物層位於第一藥物組成物層和可膨脹層之間的隔室，此藥物層包含帕里皮酮化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽類，並且第一藥物組成物層含鹽而第二藥物組成物層

五、發明說明 (15)

不含鹽。

[00051] 又另一態樣中，本發明包括具有以膜形成隔室的劑型，該膜至少形成或可形成一個出口孔以及該膜至少一部分為半通透性；隔室內出口孔遠端位置有可膨脹層，並且以半透膜控制液體的進出；第一藥物組成物層位於靠近出口孔的位置；以及第二藥物組成物層位於第一藥物組成物層和可膨脹層之間的隔室，此藥物層包含帕里皮酮化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽類的第二藥物組成物層。

[00052] 此劑型可視需要地包含一種介於半透膜和藥物層之間的促流層 (flow-promoting layer)。

[00053] 在另一態樣中，本發明包括治療對帕里皮酮或其醫藥上可接受酸加成鹽類具有反應之疾病的方法，其包括投與該化合物以提高該化合物於血漿中的濃度。其達到 C_{max} 的時間為約在第 16 小時，最佳為約在第 20 小時。

圖式之簡單說明

[00054] 圖 1 為本發明具體例中在投藥至個體之前的一種雙孔錠劑；

五、發明說明 (18)

[00067] 此處使用之“出口”、“出口孔”、“傳遞孔”或“藥物傳遞孔”，以及其他類似的陳述包括通道、開口、洞以及孔。此陳述亦包括物質或聚合物之外壁經崩解、溶解或流失而形成的出口孔。此陳述包括一個或多個通道、開口、洞、孔或細孔。

[00068] 一種藥物的“釋放速率”指每單位時間從一劑型釋出的藥量；例如，每小時釋出之毫克藥物(毫克/小時)。劑型之藥物釋出速率典型的測量方法為其活體外的溶解速率，即，在適當環境和適合液體內單位時間所測量從劑型釋出的藥量。此處所述之溶解試驗為在常溫 37°C 水浴下將劑型置於接觸至 USP 第 VII 類水浴指標器 (type VII bath indexer) 的金屬線圈樣本夾所進行的測量。將整等分測試溶液注入層析儀中以測定間隔時間藥物的釋放量。

[00069] “釋放速率檢測”意指利用 USP 第 VII 類間隔釋放裝置測定劑型釋出化合物的速率。應瞭解檢測中之等級反應劑可根據一般可接受程序被取代。

[00070] 為達到清楚和方便之目的，投與藥物的時間依慣例從零小時開始 ($t=0$ 小時)，並且

五、發明說明 (19)

投與後將其分成適當的時間單位，例如， $t=30$ 分鐘或 $t=2$ 小時，等等。

[00071] 除非另有說明，否則當述及“投與後”於特定時間所測得的釋放速率意指在適當的溶解試驗中植入後於特定時間所測得的活體外釋放速率。劑型中釋出一特定百分比之藥物的時間稱之為“ T_x ”值，其中“ x ”為釋出藥物的百分比。例如，通常以釋出劑型中藥物之70%或90%的時間做為其參考測量值。其值可表示為該劑型之“ T_{70} ”或“ T_{90} ”。

[00072] “速釋劑型”意指投與後短時間內可完全從劑型中釋出藥物的劑型，即，通常在數分鐘至約1小時之內。

[00073] “緩釋劑型”或“控釋劑型”意指以預設速率在數小時期間持續釋出藥物的劑型。根據本發明之控釋劑型的 T_{90} 值至少約18小時以上，較佳為約20小時以上。劑型釋出藥物所經過時間至少約16小時，較佳為18小時以上以及更佳為20小時以上。

[00074] “持續釋放劑型”意指能持續數小時釋出藥物的劑型。本發明之持續釋放劑型的藥物釋出時間至少約16小時，較佳為約20小時以上

五、發明說明 (20)

以及，更佳為約 20 小時以上。

[00075] 根據本發明之劑型呈現有較長時間的帕里皮酮控釋速率。

[00076] “持續釋出”意指能在一段較長時間內將活性劑持續釋出至一環境。

[00077] “均勻釋放速率”意指每小時從核心釋出之平均速率的正負誤差不超過 30%，較佳為不超過 25%，最佳為不超過 10%，其以 USP 第 VII 類間隔釋放裝置測定從前一小時或後一小時的平均小時釋放率累積誤差為介於 25% 和 75% 之間。

[00078] “延長期間”意指一段連續至少約 8 小時的時間，較佳為 10~14 小時以上，更佳為 16 小時以上。例如，此處所述之舉例性滲透性劑型通常在投與後約 1 小時開始釋出帕里皮酮，並且如上所述之均勻釋放速率可於延長時間內從劑型持續釋出約 25% 至約 75% 的藥物，較佳為至少約 85% 的藥物。雖然釋放速率通常較均勻釋放速率為慢，但之後數小時仍可持續釋出帕里皮酮。

[00079] “C”意指體內血漿中的藥物濃度，通常以每單位體積內的重量表示之，即，每毫升奈

五、發明說明 (21)

克。為方便計，”血漿藥物濃度”或”血漿濃度”中所述之濃度亦可包含於任何適當體液或組織液中所測得的藥物濃度。投與後於任何時間所測得的血漿藥物濃度可表示為 C_{time} ，如 $C_{9\text{時}}$ 或 $C_{24\text{時}}$ 等等。

[00080] “穩定狀態”意指在一段較長的期間內身體血漿內之藥物含量不會有明顯變化的狀態。在固定投藥間隔時間連續投與固定劑量和劑型之後藥物的積聚模式，在達到最終”穩定狀態”之後在兩次投藥間的血漿濃度峰谷會趨於一致。此處所述之穩定狀態最高(尖峰)血漿藥物濃度表示為 C_{max} ，以及最低(谷底)血漿藥物濃度表示為 C_{min} 。投藥後達到穩定狀態下之尖峰濃度和谷底藥物濃度的時間分別表示為 T_{max} 和 T_{min} 。

[00081] 具有本技藝之人仕瞭解由於吸收、分佈、代謝和排泄上的差異，故個體之間的血漿藥物濃度可能不盡相同。因此，除非另有說明，在比較血漿藥物濃度以及分析活體外劑型之溶解速率和生體內血漿藥物濃度之間的關係時均利用其平均值為之。

[00082] 此處利用帕里皮酮投與劑量和帕里皮酮尖峰血漿濃度高低之間的關係說明本發明之

五、發明說明 (22)

劑型及方法和先前技術之間的差異。例如，以平均 C_{max} (奈克/毫升) 除以其劑量 (毫克) 可得到無單位之數值，即， $C_{max}/\text{劑量}$ ，其將詳述於後。從其比值可得知投與本發明緩釋劑型的帕里皮酮之後，和習知之帕里皮酮速釋劑型比較，其帕里皮酮尖峰血漿濃度降低的程度。投與根據本發明之劑型，其穩定狀態之 $C_{max}/\text{劑量}$ 比較佳為低於約 30，以及更佳為低於約 25。

[00083] 已驚訝地發現緩釋帕里皮酮劑型的 T_{90} 值約 16 小時以上，更佳為約 20 小時以上，並且可製備具有較長時間之控釋速率的帕里皮酮。每日投與一次該劑型可提供具有治療效果之平均穩定狀態的帕里皮酮血漿濃度。

[00084] 此處所述之舉例性緩釋帕里皮酮劑型、該劑型之製備方法以及該劑型之使用方法均指口服滲透性劑型。然而，除此處所述的滲透性劑型之外，本技藝中有許多其他方法可達到緩釋藥物劑型的目的。這些方法包括，如儲存裝置和容器裝置的擴散系統、如膠囊溶解系統 (例如包括 "瞬時丸") 和容器溶解系統之溶解系統，以及如 1990 年版第 1682~1685 頁 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 中所述為擴散/溶解系統

五、發明說明 (23)

及離子交換樹脂系統兩種系統的結合。根據其他方法製備的帕里皮酮劑型之藥物釋出特性和/或血漿帕里皮酮濃度特性亦包含於此處所揭示及以文字或類似方式描述的專利申請範圍內。

[00085] 滲透性劑型通常為利用滲透壓產生至少可通過半透膜吸入一部分液體但非藥物或滲透劑的驅動力。滲透性系統的優點為不需依賴 pH 的變化而在緩釋期間即使在胃腸道遇到不同的 pH 環境仍以滲透壓決定其釋出速率。此類劑型說明於 Santus 和 Baker, "滲透性藥物的傳遞：專利文件檢討", Journal of Controlled Release 35(1995) 第 1~21 頁。其特別指下列為本專利申請受讓人 ALZA 公司所擁有之滲透性劑型的美國專利，其包括：專利號碼 3,845,770；3,916,899；3,995,631；4,008,719；4,111,202；4,160,020；4,327,725；4,519,801；4,578,075；4,681,583；5,019,397 和 5,156,850。

[00086] 圖 1 為根據本發明具體例之劑型 10 的剖面圖。在此具體例中，薄膜 20 所包圍的內部隔室含具有第一藥物組成物層 30、第二藥物組成物層 40 及第三推擠層 50 的多層壓縮核心。

五、發明說明 (24)

[00087] 圖 1 之較佳具體例雖然為膠囊狀錠劑，但該錠劑亦可為其他包括雙凸型的形狀。

[00088] 在實際操作中，口服該劑型 10 之後，滲透活性梯度通過薄膜壁 20 而吸入胃液，因而使第一藥物組成物層 30 和第二藥物組成物層 40 變成可傳遞的組成物，即，溶液或懸浮液，並且使推擠層 50 內的滲透性聚合物同時膨脹。可傳遞第一藥物組成物層 30 和第二藥物組成物層 40 從出口 60 被釋出，而液體持續進入內部隔室並且推擠層 50 仍持續膨脹。當第一藥物組成物層 30 和第二藥物組成物層 40 開始釋出時，由於持續吸入液體而推擠層 50 仍持續膨脹，因此具有持續釋出的驅動力。藉此方法，可在一段較長時間內持續釋出藥物。

[00089] 將於後述更詳細說明的第三推擠層 50 內含滲透性活性成分，但不含活性藥物。典型推擠層 50 內之滲透性活性成分含一種滲透劑及一種或多種具有相當大分子量的滲透性聚合物，其當吸入液體而膨脹時可阻止該滲透性聚合物從出口 60 被釋出。推擠層 50 內亦可能含其他例如黏合劑、潤滑劑、抗氧化劑及著色劑之賦形劑。由於吸入液體時，滲透性聚合物會膨脹並推

五、發明說明 (25)

向第二藥物組成物層而使藥物從劑型釋出，故此處之第三層稱之為可膨脹層或推擠層。

[00090] 將於後述更詳細說明的第一藥物組成物層 30 含滲透性活性成分，以及較第二藥物組成物層 40 更低量的活性藥物。第一藥物組成物層內的滲透性活性成分含一種例如鹽的滲透劑，以及一種或多種具有相對較小分子量的滲透性聚合物，其當吸入液體而膨脹時該滲透性聚合物通過出口 60 的情形類似第二藥物組成物層 40。第一藥物組成物層 30 內亦可能含其他例如黏合劑、潤滑劑、抗氧化劑及著色劑之賦形劑。

[00091] 第二藥物組成物層 40 含選擇性地混合可提供滲透活性梯度以驅使液體從外部環境通過薄膜 20 以及在吸入液體後形成一種可傳遞藥物配方之賦形劑的帕里皮酮混合物。該賦形劑可包含一種適當的懸浮劑，此處亦可稱之為藥物載體，但並非為滲透性活性劑之“滲透劑”，例如，氯化鈉之鹽類。已驚訝地發現具有劑型內較高整體藥物比例之不含鹽的第二藥物組成物層，在配合含鹽之第一藥物組成物層之後，可增加藥物的上升釋放速率而產生較長之上升藥物釋放速率的期間。

五、發明說明 (26)

[00092] 第二藥物組成物層 40 的藥物濃度較第一藥物組成物層 30 的濃度為高。第一藥物組成物層 30 和第二藥物組成物層的藥物濃度比維持在小於 1，以及較佳為小於 0.33 以提供所欲之上升釋放速率。

[00093] 第二藥物組成物層 40 亦可含有其他賦形劑，例如，潤滑劑、黏合劑等等。

[00094] 第二藥物組成物層 40 以及第一藥物組成物層 30 進一步含有一種親水性聚合物載體。此親水性聚合物提供一種可控制活性藥物傳遞之藥物成分內的粒子。這些聚合物的代表實例為 100,000 至 750,000 數目平均分子量的聚(環氧烷基)，其包括聚(環氧乙烷)、聚(環氧甲烷)、聚(環氧丁烷)及聚(環氧己烷)；以及 40,000 至 400,000 數目平均分子量的聚(羧甲基纖維素)，其以聚(鹼性羧甲基纖維素)、聚(鈉羧甲基纖維素)、聚(鉀羧甲基纖維素)及聚(鋰羧甲基纖維素)為代表。第二藥物組成物層 40 可進一步含 9,200 至 125,000 數目平均分子量的羥丙基烷基纖維素以加強劑型的傳遞性質，其以羥丙基乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基丁基纖維素及羥丙基戊基纖維素為代表；以及含 7,000 至 75,000

五、發明說明 (27)

數目平均分子量的聚(乙烯吡咯啉酮)以加強劑型的流動性質。這些聚合物中以 100,000~300,000 數目平均分子量的聚(環氧乙烷)較佳。載體以可在胃內環境中崩解較佳，即，生物可崩解載體。

[00095] 第二藥物組成物層 40 和/或第一藥物組成物層 30 中亦可含其他載體，包括具有單獨使用或配合其他滲透劑之足夠滲透活性的碳水化合物。該類碳水化合物包括單醣類、雙醣類及多醣類。其代表實例包括麥芽糊精(即，藉玉米澱粉之水解產生的葡萄糖聚合物)以及包括乳糖、葡萄糖、棉子糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇和其類似物的糖類。較佳的麥芽糊精為具有 20 或以下的等同葡萄糖(DE)，較佳為具有約 4 至 20 的 DE，以及其通常為 9~20。可利用之麥芽糊精為具有 9~12 的 DE。

[00096] 典型之第二藥物組成物層 40 和第一藥物組成物層 30 為混合載體、藥物及其他賦形劑壓製成乾燥、<1%以重量計之水的組成物薄層。

[00097] 第二藥物組成物層 40 可由粉碎之粒子所形成，其可製成適合藥物層之藥物的大小及伴隨之聚合物的大小，其代表為根據本發明模

五、發明說明 (28)

式和方法所製成之含化合物的核心。製造粒子的方法包括顆粒化、噴霧乾燥、篩選、冷凍乾燥、擠壓、研磨、噴磨、微粒化及切碎以製造所需大小的微粒。此過程之進行可利用破碎設備，例如，微粉碎研磨機、液能研磨機、磨碎機、滾碎機、鉗碎機、磨粉機、碾碎機、球磨機、震動球磨機、撞擊式粉碎機、離心式粉碎機、粗碎機及細碎機。可利用篩選的方法確立粒子的大小，其包括格柵、平板篩、擺動篩、旋轉篩、搖動篩、振動篩及往復式篩。製備藥物和載體粒子的方法和設備揭示於醫藥科學，Remington，第 17 版，第 1585~1594 頁(1985)；化學工程師手冊，Perry，第 6 版，第 21-13 至 21-19 頁(1984)；醫藥科學期刊，Parrot，第 61 卷第 6 號，第 813~829 頁(1974)；以及化學工程，Hixon，第 94~103 頁(1990)。

[00098] 第一藥物組成物層 30 含選擇性地混合可提供滲透活性梯度以驅使液體從外部環境通過薄膜 20 以及在吸入液體後形成一種可傳遞藥物配方之賦形劑的帕里皮酮混合物。該賦形劑可包含一種適當的懸浮劑，此處亦可稱之為藥物載體，以及一種滲透性活性劑之“滲透劑”，例

五、發明說明 (29)

如，鹽類。亦可含其他賦形劑，例如，潤滑劑、黏合劑等等。已驚訝地發現當第一藥物組成物層 30 含滲透性活性劑，以及比第二藥物組成物層 40 含較低量的活性藥物時，可改善藥物的上升釋放速率而產生較長之上升藥物釋放速率的期間。另外，從劑型傳遞低劑量帕里皮酮，以及第一藥物組成物層 30 內之整體低含量下，已發現加入鹽之後其一致性預設釋放速率可維持超過 20 小時的上升釋放速率。

[00099] 第一藥物組成物層內之滲透性活性成分典型含一種滲透劑及一種或多種具有相對較小分子量的滲透性聚合物，其當吸入液體而膨脹時該滲透性聚合物通過出口 60 的情形類似第二藥物組成物層 40。

[000100] 第一藥物組成物層 30 亦可含其他賦形劑，例如，黏合劑、潤滑劑、抗氧化劑和著色劑。

[000101] 已驚訝地發現第一藥物組成物層和第二藥物組成物層之間的藥物濃度比可改變藥物的釋放速率。其釋放速率的計算為以最高釋放速率和啟動後到達第一時間點之釋放速率的差距除以兩點間的平均釋放速率。

五、發明說明 (30)

[000102] 例如在實例 1 中，第一藥物組成物層 30 的藥物濃度為 0.8%，而第二藥物組成物層 40 的藥物濃度為 2.5%，則其兩層之間的濃度比為 0.33 並提供 60% 的釋放速率。已發現較低藥物濃度比可改善釋放速率的曲線斜度。如圖 5 所示，高藥物濃度比可產生較低的上升釋放速率。藥物濃度比低於 0.44 時可產生大於 50% 的上升釋放速率曲線斜度。

[000103] 同樣地，已發現減少第一藥物組成物層 30 的含鹽量亦可降低釋放速率的曲線斜度。例如當其不加入鹽時的釋放速率曲線斜度為約 57。當加入 20% 鹽時，其釋放速率曲線斜度增加至 80%。請參考圖 4。可提供較佳上升釋放速率分佈所需的含鹽量為至少 20%。

[000104] 已驚訝地發現帕里皮酮的上升釋放速率可提供較長時間之多劑量速釋劑型為優的生物可利用性、吸收力和藥效。

[000105] 第一藥物組成物層 30 和第二藥物組成物層 40 可選擇性地含有表面活性劑和分解劑。表面活性劑的 HLB 值為介於約 10~25，例如，聚乙二醇 400 單硬脂酸鹽、聚氧乙烯-4-去水山梨醇單月桂酸鹽、聚氧乙烯-20-去水山梨醇

五、發明說明 (31)

單油酸鹽、聚氧乙烯-20-去水山梨醇單棕櫚酸鹽、聚氧乙烯-20-單月桂酸鹽、聚氧乙烯-40-硬脂酸鹽、油酸鈉及其類似物。分解劑可選自澱粉、纖維素和聚合物。代表性分解劑包括玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、croscarmellose、crospovidone、澱粉乙醇酸鈉、維格姆凝膠 HV、甲基纖維素、凝膠、膨土(bentonite)、羧甲基纖維素、藻酸、豆膠(guar gum)及其類似物。

[000106] 帕里皮酮的代表性化合物為具有抗精神病活性的速釋型里思皮酮，Risperdal®。

[000107] 可臨床檢測體內之血漿濃度以評估藥物耐受性和臨床效果及血漿濃度之間的關聯性。本發明利用實質之上升血漿濃度分佈進行一段時間的藥物傳遞。

[000108] 本發明劑型之 T_{90} 核心藥物釋放值為大於 12 小時，較佳為大於 16 小時以及最佳為大於 20 小時，並且帕里皮酮能持續約 22 小時的釋出時間。在投與後約 1 小時，劑型開始以持續約 16 小時以上較長時間的上升釋放速率從核心釋出帕里皮酮。

[000109] 薄膜 20 可讓例如水和生物液的外部液體通過，並且可同時阻止帕里皮酮、滲透

五、發明說明 (32)

劑、滲透性聚合物及其類似物的通過。因此，其為一種半透膜。形成薄膜 20 之選擇性半透膜成分在劑型的有效壽命期間基本上不會崩解並且不溶於生物液。

[000110] 形成薄膜 20 的代表性聚合物包括半透性同元聚合物、半透性共聚物，以及其類似物。該材料含纖維素酯、纖維素醚以及纖維素酯-醚。纖維素聚合物之無水葡萄糖單位的取代度(DS)為從大於 0 至 3。取代度(DS)指最初出現於無水葡萄糖單位之羥基的平均數目被取代基所置換或轉變成其他基。無水葡萄糖單位可部分或全部被例如，醯基、鏈烷基、鏈烯基、芳醯基、烷基、烷氧基、鹵素、羰烷基、烷基胺基甲酸酯、碳酸烷基酯、烷基磺酸酯、烷基胺基磺酸酯、半透膜聚合物形成基，以及其類似物所取代，其中該有機體含 1 至 12 個碳原子，以及較佳為含 1 至 8 個碳原子。

[000111] 此半透膜的組成物包括許多選自含醯化纖維素；雙醯化纖維素；三醯化纖維素；醋酸纖維素；雙醋酸纖維素；三醋酸纖維素；鏈烷基化單-、雙-及三-纖維素；單-、雙-及三-鏈烯基化；單-、雙-及三-芳醯基化，及其類似物。

五、發明說明 (33)

舉例性聚合物包括具有 DS 為 1.8 至 2.3 及乙醯基含量為 32 至 39.9% 的醋酸纖維素；具有 DS 為 1 至 2 及乙醯基含量為 21 至 35% 的雙醋酸纖維素；具有 DS 為 2 至 3 及乙醯基含量為 34 至 44.8% 的三醋酸纖維素；及其類似物。更特別之纖維素聚合物包括具有 DS 為 1.8 及丙醯基含量為 38.5% 的丙酸纖維素；具有乙醯基含量為 1.5 至 7% 及乙醯基含量為 39 至 42% 的醋酸丙酸纖維素；具有乙醯基含量為 2.5 至 3%、平均丙醯基含量為 39.2 至 45% 以及羥基含量為 2.8 至 5.4% 的醋酸丙酸纖維素；具有 DS 為 1.8、乙醯基含量為 13 至 15% 以及丁醯基含量為 34 至 39% 的醋酸丁酸纖維素；具有乙醯基含量為 2 至 29%、丁醯基含量為 17 至 53% 以及羥基含量為 0.5 至 4.7% 的醋酸丁酸纖維素；具有 DS 為 2.6 至 3 的三醯化纖維素，例如，三戊酸纖維素、trilamate 纖維素、三棕櫚酸纖維素、三辛酸纖維素及三丙酸纖維素；具有 DS 為 2.2 至 2.6 之二酯纖維素，例如，二琥珀酸纖維素、二棕櫚酸纖維素、二辛酸纖維素 (cellulose dioctanoate)、二辛酸纖維素 (cellulose dicaprylate)，以及其類似物；以及混合之纖維素酯，例如，醋酸戊酸纖維素、醋

五、發明說明 (34)

酸琥珀酸纖維素、丙酸琥珀酸纖維素、醋酸辛酸纖維素、戊酸棕櫚酸纖維素、醋酸庚酸纖維素，及其類似物。習知之半透性聚合物述於美國專利號碼 4,077,407，其合成方法述於聚合物科學和科技百科全書，第 3 卷，第 325~354 頁(1964)，紐約，Interscience 出版公司。

[000112] 其他可形成薄膜 20 之半透膜聚合物包括乙醛二甲基醋酸纖維素；二甲基胺乙酸纖維素；半透性聚醯胺；半透性聚尿烷；半透性磺酸化聚苯乙烯；如揭示於美國專利號碼 3,173,876、3,276,586、3,541,005、3,541,006 及 3,546,142 中藉陰離子和陽離子的共同沉澱所形成的交聯選擇半透性聚合物；如 Loeb 等人於美國專利號碼 3,133,132 中所揭示的半透性聚合物；半透性聚苯乙烯衍生物；半透性聚(苯乙烯磺酸鈉)；半透性聚(乙烯基苄基三甲基氯化銨)；以及液體通透性呈現 10^{-5} 至 10^{-2} (西西毫升/毫米小時大氣壓)的半透性聚合物，其以每大氣壓液體靜力或通過半透膜的滲透壓差表示之。本技術習知之聚合物述於美國專利號碼 3,845,770、3,916,899 和 4,160,020；以及述於常見聚合物手冊，Scott 和 Roff(1971)CRC 出版社，

五、發明說明 (35)

Cleveland, 俄亥俄州。

[000113] 薄膜 20 亦可含一種流動調節劑。流動調節劑為一種調節液體通透性或幫助液體通過薄膜 20 的化合物。此流動調節劑可為一種加強流動劑或一種降低流動劑。其可預先選用以增加或降低液體之流動。流動調節劑可明顯增加親水液體的通透性，而明顯降低斥水液體的通透性。薄膜內所含的調節劑通常以重量計為約從 0.01% 至 20%。流動調節劑可含多元醇、聚乙二醇、聚烯烴基二醇(polyalkylenediols)、聚二醇之聚酯，及其類似物。典型的流動加強劑含聚二醇 300、400、600、1500、4000、6000，及其類似物；低分子量乙二醇，例如，聚丙烯乙二醇、聚丁二醇和聚戊烯乙二醇；聚烯烴基二醇，例如，聚(1,3-丙二醇)、聚(1,4-丁二醇)、聚(1,6-己二醇)，及其類似物；脂族二醇，例如，1,3-丁二醇、1,4-戊甲二醇、1,4-六甲二醇，及其類似物；丙三醇(alkylene triols)，例如，甘油、1,2,3-丁三醇、1,2,4-己三醇、1,3,6-己三醇及其類似物；酯類，例如，乙二醇二丙酸鹽、乙二醇丁酸鹽、丁二醇二丙酸鹽、醋酸甘油酯，及其類似物。目前較佳之流動加強劑含雙功能嵌段共聚

五、發明說明 (36)

物(block-copolymer)聚氧烯烴衍生物之基習知為乳化劑(BASF)的丙二醇。代表性流動降低劑含以烷基或烷氧基或以烷基和烷氧基取代的酞酸鹽，例如，二乙基酞酸鹽；二甲氧乙基酞酸鹽；二甲基酞酸鹽；以及[二(2-乙基己基)酞酸鹽]；芳基酞酸鹽，例如，三苯基酞酸鹽和丁基苄基酞酸鹽；不可溶鹽類，例如，硫酸鈣、硫酸鋁、磷酸鈣，及其類似物；不可溶氧化物，例如，氧化鈦；粉末、顆粒及類似物內的聚合物，例如，聚苯乙烯、聚甲基甲基丙烯酸鹽、聚碳酸鹽和聚矽類；酯類，例如，以長鏈烷基酯化的檸檬酸酯；惰性及不透水濾過器；和纖維素相容之樹脂為底形成的薄膜材料；以及其類似物。

[000114] 半透膜內可加入其他材料以增加其彈性及延展性，而使薄膜較不易碎並賦予抗撕裂強度。適合的材料包括酞酸鹽增塑劑，例如，雙苄基酞酸鹽、二己基酞酸鹽、丁基辛基酞酸鹽、6至7個碳原子的直鏈酞酸鹽、二異壬基酞酸鹽、二異癸基酞酸鹽，及其類似物。增塑劑含非酞酸鹽，例如，甘油三醋酸鹽(triacetin)、二辛基壬二酸鹽、環氧化 tallate、三-異辛基偏苯三甲酸鹽(tri-isooctyl trimellitate)、三-異壬基偏苯

五、發明說明 (38)

成水凝膠的滲透性聚合物，例如，丙烯酸和聚烯丙基蔗糖交聯亦稱為羧基聚亞甲基之聚合物的 Carbopol[®] 酸性羧基聚合物，以及具有分子量為 250,000 至 4,000,000 的羧乙烯聚合物；Cyanamer[®] 聚丙烯醯胺；交聯水可膨脹節順丁烯二酐聚合物；具有 80,000 至 200,000 分子量的 Good-rite[®] 聚丙烯酸；含濃縮葡萄糖單位的 Aqua-Keeps[®] 丙烯酸鹽聚合物多醣類，例如，二酯交聯 polygluran；及其類似物。形成水凝膠之已知先前技術的代表性聚合物述於 Hartop 之美國專利號碼 3,865,108；Manning 之美國專利號碼 4,002,173；Michaels 之美國專利號碼 4,207,893；以及 Scott 和 Roff 之常見聚合物手冊，Chemical Rubber 公司，Cleveland，俄亥俄州。

[000117] 劑型內之第一藥物組成物層和推擠層含有適當的滲透劑，其亦即為習知的滲透性溶劑及有效滲透劑，其可於薄膜 20 形成滲透活性階差。適合的滲透劑含選自下列族群中的一員，其包括氯化鈉、氯化鉀、氯化鋰、硫酸鎂、氯化鎂、硫酸鉀、硫酸鈉、硫酸鋰、酸式磷酸鉀、甘露糖醇、尿酸、琥珀酸鎂、酒石酸、棉子

五、發明說明 (39)

糖、蔗糖、葡萄糖、乳糖、山梨糖醇、無機鹽類、有機鹽類及碳水化合物。

[000118] 適合用於製造劑型的舉例性溶劑含不傷害用於系統內之材料的水性或惰性有機溶劑。此溶劑廣泛含選自下列族群中的一員，其包括水性溶劑、酒精、酮、酯、醚、脂肪族烴類、鹵化溶劑、環脂族、芳香族、雜環溶劑，以及其混合物。典型的溶劑包括丙酮；二丙酮胺；甲醇；乙醇；異丙醇；丁醇；乙酸甲酯；乙酸乙酯；乙酸異丙酯；正乙酸丁酯；乙二醇；單乙基醚；乙二醇單醋酸乙酯；二氯甲烷；二氯乙烯；二氯丙烯；四氯化碳硝乙烷；硝丙烷四氯乙烷；乙基醚；異丙醚；四氫呋喃；(2-甲氧乙)醚；水；含例如氯化鈉、氯化鈣及其類似物之無機鹽類的水性溶劑；以及其之混合物，例如，丙酮和水、丙酮和甲醇、丙酮和乙醇、二氯甲烷和甲醇，及二氯乙烯和甲醇。

[000119] 圖 3 之不同具體例為具有區隔第二藥物組成物層 40 和推擠層 50 的選擇性第三阻隔層 55。圖 3 亦說明一種包含內壁 90 的劑型 10。

[000120] 圖 3 較佳具體例之劑型 10 包括保

五、發明說明 (42)

程結束時可減少隔室內的藥物殘留量，特別是漿液、懸浮液或溶液性藥物在高黏稠度環境下進行擴散時更為明顯。無內壁的高藥載量劑型中，即，藥物層內所含活性劑以整體重量計佔 40% 或以上，在傳遞過程結束時其殘留於裝置內的藥物明顯較高。在某些情況下，當進行釋放速率檢測時，其在 24 小時釋放過程結束後劑型內仍殘留高達 20% 或以上的藥物。

[000128] 內壁 90 為一種具有促流作用的內層，即，減少外壁 20 和藥物層 40 外表面之間的磨擦力。由於內壁 90 可減少外壁 20 與藥物層 30 和藥物層 40 外表面之間的磨擦力，因此，可更完全地將藥物傳遞至裝置之外。特別在使用高價藥物時，由於其可減少在必需確保傳遞最低有效藥物劑量下的超額載藥量，故具有經濟上的利用價值。內壁 90 可於壓製核心外形成一塗佈層。

[000129] 內壁 90 進一步具有保護的作用，即，可減少藥物層 30 和藥物層 40 內之帕里皮酮的分解。在使用高價藥物時，其具有經濟上的利用價值。內壁 90 可於壓製核心外形成一塗佈層。

五、發明說明 (43)

[000130] 內壁 90 典型的厚度為 0.01 至 5 毫米，更典型為 0.5 至 5 毫米，並且其含選自水凝膠；凝膠；低分子量的聚環氧乙烷，例如，分子量低於 100,000；羥烷基纖維素，例如，羥乙基纖維素、羥丙基纖維素；以及羥烷基烷基纖維素，例如，羥丙基甲基纖維素；以及其之混合物。羥烷基纖維素包括具有 9,500 至 1,250,000 數目平均分子量的聚合物。例如，羥丙基纖維素的數目平均分子量為介於 80,000 至 850,000 之間。可利用上述材料之水性溶劑或惰性有機溶劑的習知溶液或懸浮液製備內壁。

[000131] 較佳的內壁材料包括羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚維酮[聚(乙烯吡咯酮)]、聚乙二醇，以及其之混合物。

[000132] 最佳為製備於有機溶劑羥丙基纖維素和聚維酮之混合物，特別為例如具有 1~8 個碳原子之較低烷基醇的有機極性溶劑，較佳為乙醇、製備於水溶液內之羥乙基纖維素和羥丙基甲基纖維素的混合物，以及製備於水溶液內之羥乙基纖維素和聚乙二醇的混合物。內壁最佳為含有製備於乙醇內之羥丙基纖維素和聚維酮的混合

五、發明說明 (46)

Wurster[®]氣懸塗佈機進行劑型的塗佈作業。亦可運用一種使用共溶劑的 Aeromatic[®]氣懸塗佈機。

[000140] 以標準技術製造本發明之劑型。例如，可利用濕造粒技術製造劑型。在濕造粒技術中，利用有機溶劑混合其藥物和載體，例如，以變性脫水乙醇做為粒化液。其餘成分可溶於一部分如上所述之粒化液內，然後慢慢將其加入含藥物的粒化液中進行混合。粒化液加入至其產生潮濕之混合物為止，然後使其通過烘盤內預設的篩網。在強風烘箱內於 24°C 至 35°C 將混合物乾燥 18 至 24 小時。接著，於顆粒化藥物中加入硬脂酸鎂或其他適合的潤滑劑，並將其放入研磨瓶內於研磨機上混合 10 分鐘。其組成物可壓製成層狀，例如，於 Manesty[®]製錠機或 Korsch LCT 製錠機內。製備三層核心時，將藥物層和推擠層成分之顆粒或粉末依序置於適當大小的鑄模內並同時進行最初兩層的壓製作業，然後再於鑄模內加入最後一層的成分並壓製成三層核心。其擠壓力量一般為約 50~100 牛頓。壓製作業最後階段的典型擠壓力量為 3,500 牛頓或以上，通常為 3,500~5,000 牛頓。此壓製核心再被置入例如 Kilian[®]之乾燥塗佈壓製機內，然後如上述方法塗

五、發明說明 (48)

粉末置於造粒機內乾燥。此方法可在加入粒化液時將其內任何成分製成顆粒。在顆粒乾燥之後，利用例如 V 形混合機或搬運混合機將例如硬脂酸或硬脂酸鎂之潤滑劑混合入顆粒內。再以上述方法壓製該製成之顆粒。

[000144] 本發明之劑型具有至少一個出口 60。出口 60 可與壓製核心相互配合而從劑型中均勻地釋出藥物。可於劑型的製造過程中，或劑型在藥物傳遞的液體使用環境中形成該出口。

[000145] 出口 60 可為一種經物質或聚合物從外壁之崩解、溶解或流失後所形成的孔。該物質或聚合物可包括，例如，半透膜內的可崩解聚(羥乙)酸或聚(乳)酸；凝膠纖維；不沾水聚(乙醇醇)；一種可流失化合物，例如含選自無機和有機鹽類、氧化物和碳水化合物之族群的液體可移除孔形成劑(pore-former)。

[000146] 可藉許多選自含山梨糖醇、乳糖、果糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、塔羅糖(talose)、氯化鈉、氯化鉀、檸檬酸鈉和甘露糖醇之族群的流失形成一個或多數個可均勻釋出藥物的孔——即出口孔。

[000147] 出的形狀可為圓形、三角形、方

五、發明說明 (49)

形、橢圓形和其類似形狀，其可從劑型中均勻地釋出所需的藥物。

[000148] 可於劑型上不同的位置或劑型的一個或多個表面上形成一個或多個的出口。

[000149] 可利用包括機械或雷射的鑿孔法於半透膜上形成出口孔。此類出口及形成該出口之設備揭示於 Theeuwes 和 Higuchi 之美國專利號碼 3,916,899 以及 Theeuwes 等人之美國專利號碼 4,088,864。較佳為利用兩個相同直徑的出口孔。

[000150] 本發明劑型以此處所述之標準釋放速率檢測時，可在上升釋放速率之下於較長的時間過程中緩慢地釋出藥物。當本發明劑型投與個體時，和速釋劑型比較可維持較長時間之上升的血漿中藥物濃度。本發明劑型在連續每日投與一次為基礎時，可在下次投藥之前產生穩定的尖峰血漿藥物濃度而能提供有效治療的上升血漿濃度劑量，其藥物濃度的波幅較每日投與二至三次之速釋型藥物的穩定狀態尖峰血漿濃度為低。

[000151] 上述方法所製成的口服劑型以每日投與一次較佳。根據本發明方法所製成的帕里皮酮劑型可做為呈現或被診斷為需抗精神病藥物

四、中文發明摘要（發明之名稱：用於控制傳遞帕里皮酮(paliperidone)）
之方法及劑型

提供實質上以上升釋放速率釋出帕里皮酮的一種劑型和方法。當每天投與一次時，此緩釋劑型可提供治療上有效之平均穩定狀態的帕里皮酮血漿濃度。此每日投藥一次的療程於每天的24小時投藥間隔時間內僅產生一次帕里皮酮的尖峰血漿濃度。此外，該帕里皮酮的尖峰血漿濃度發生在劑量投藥後較晚的時間，並且和速釋劑型的帕里皮酮投藥後產生之尖峰血漿濃度相比顯示較低的量。

英文發明摘要（發明之名稱：**Methods and dosage forms for controlled delivery of paliperidone**

Dosage forms and methods for providing a substantially ascending rate of release of paliperidone are provided. The sustained release dosage forms provide therapeutically effective average steady-state plasma paliperidone concentrations when administered once per day. This once-a-day dosing regimen results in only one peak plasma paliperidone concentration occurrence in each 24 hour period. In addition, the peak plasma paliperidone concentration occurs at a later time following dose administration and exhibits a lesser magnitude than the peak plasma paliperidone concentration that occurs following administration of paliperidone in an immediate-release dosage form.

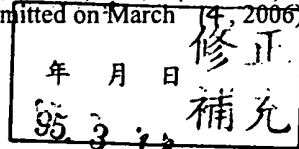
(一)、本案指定代表圖為：第 3 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

10	劑型
20	半透薄膜
30	第一藥物組成物層
40	第二藥物組成物層
50	推擠層
55	阻隔層
60	出口孔
90	保護副層

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

(民國 95 年 3 月 14 日送呈)
(Submitted on March 14, 2006)

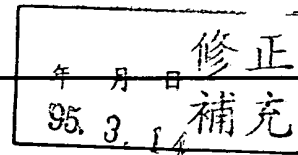
五、發明說明 (12)

物層方向膨脹，而因此推向水合的第一藥物組成物層。緊鄰第二藥物組成物層之第一藥物組成物層可通過半透膜的小出口孔以和核心吸收水份的相同速率被排出系統之外。在通過 GI 過程中，錠劑之生物惰性成分和不溶解核心成分一同被排出體外。

[00040] 本發明之劑型為在提高穩定性之下具有每日投與一次之治療效果的劑型。

[00041] 本發明又另一態樣為包括具有以膜形成隔室的劑型，該膜圍繞著內保護底層，其至少形成或可形成一個出口孔以及該膜至少一部分為半通透性；隔室內出口孔遠端位置有可膨脹層，並且以半透膜控制液體的進出；第一藥物組成物層位於靠近出口孔的位置；以及第二藥物組成物層位於第一藥物組成物層和可膨脹層之間的隔室，此藥物層包含帕里皮酮化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽類。

[00042] 由於藥物極不易溶解，故第一藥物組成物層傾向不混合入第二藥物組成物層。視第一藥物組成物層和第二藥物組成物層的相對粘度，可得到不同的釋出速率。必需確認各層的最適當粘度。在本發明中，藉加入氯化鈉之鹽調整



五、發明說明 (16)

[00055] 圖 2 為證實不同潤滑底層類型效果之提供帕里皮酮實質上升釋放速率之模式傳遞型態；

[00056] 圖 3 為本發明具體例中在投藥至個體之前的一種具有選擇性潤滑底層和阻並層的錠劑；

[00057] 圖 4 為證實第一藥物組成物層內不同氯化鈉含量效果之提供帕里皮酮實質上升釋放速率之模式傳遞型態；

[00058] 圖 5 說明第一藥物組成物層和第二藥物組成物層之間的藥物濃度比對帕里皮酮釋放速率的影響；

[00059] 圖 6 說明膜重量對帕里皮酮釋放速率的影響；

[00060] 圖 7 說明在緊迫狀況下帕里皮酮的可能降解路徑；

[00061] 圖 8 為有或無本發明保護底層之劑型穩定性的列表比較說明；

[00062] 圖 9 為有或無本發明保護底層之劑型穩定性的圖表比較說明。

五、發明說明(17)

發明之詳細說明

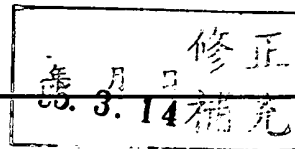
[00063] 本發明可藉由下列的定義、圖示及此處提供之舉例性說明而得到更深入的瞭解。

定 義

[00064] “劑型”意指一種醫藥組成物或含例如帕里皮酮或其醫藥上可接受酸加成鹽類之醫藥活性劑的裝置，此組成物或裝置可選擇性地含有用於製造及傳遞活性藥劑的非活性成分，即醫藥上可接受的賦形劑，例如，懸浮劑、表面活性劑、分解劑、黏合劑、稀釋劑、潤滑劑、穩定劑、抗氧化劑、滲透劑、著色劑、增塑劑、塗覆劑及其類似物。

[00065] “活性劑”、“藥物”或“化合物”意指一種具有帕里皮酮或里思皮酮(risperidone)或其醫藥上可接受酸加成鹽類之特性的製劑、藥物或化合物。

[00066] 此處可互用之“醫藥上可接受之酸加成鹽類”或“醫藥上可接受之鹽類”意指陰離子不具有明顯毒性或鹽類之藥理活性的鹽類，並且其為帕里皮酮之鹼的藥理學上的相等物。可形成鹽類之醫藥上可接受酸的實例包括，但不侷限於，氫氯酸、氫溴酸、2-羥乙磺酸、棕櫚酸和其他酸類。

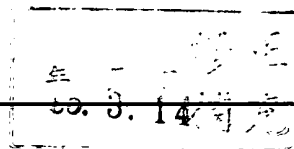


五、發明說明 (37)

三甲酸鹽、醋酸丁酸蔗糖、環氧化黃豆油，及其類似物。薄膜內增塑劑的含量約為 0.01% 至 20%，或更高。

[000115] 如圖 1 中所示之緊鄰第二藥物組成物層 40 或如圖 3 中所示之緊鄰阻隔層 55 的第三層推擠層 50 含可膨脹組成物。推擠層 50 含可吸收水分或生物液並膨脹而將藥物推出裝置出口的聚合物。可利用具有適當吸收性的聚合物做為此處之滲透性聚合物。此滲透性聚合物為可膨脹之親水性聚合物，其和水及水性生物液相互作用並高度膨脹或擴張，典型為增加至 2~50 倍的體積。此滲透性聚合物可為未交聯或交聯，但在較佳具體例中則具輕微交聯以產生足夠大並可糾纏於劑型出口的聚合物網絡。因此，在一較佳具體例中，此可膨脹組成物可在其操作壽命過程中停留於劑型內。

[000116] 代表性液體吸入置換聚合物含選自以聚(環氧乙烷)為代表中 1,000,000 至 15,000,000 數目平均分子量之聚(氧化亞烷)的一員，以及 500,000 至 3,500,000 數目平均分子量之聚(鹼性羧甲基纖維素)，其中該鹼為鈉、鉀或鋰。推擠層組成物製劑之舉例性加成聚合物含形



五、發明說明 (40)

護性內壁或底層 90，以及一種區隔第二藥物組成物層 40 和推擠層 50 的選擇性第三阻隔層 55。

[000121] 阻隔層 55 含不和第二藥物組成物層 40 之組成物相互作用的惰性物質，並且實質上具有不滲透性；如此可避免第二藥物組成物層 40 的藥物和推擠層 50 的成分相混合。其適合的材料包括不溶於水聚合物、脂肪、脂肪酸和於外界環境於體溫下為固態的脂肪酸酯，以及蠟。代表性不溶於水聚合物包括乙基纖維素、醋酸纖維素、聚氯乙烯、聚乙烯和醋酸乙烯的共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、例如 Eudragit[®] L 或 Eudragit[®] R 的丙烯酸聚合物、聚己內酯、聚(乳-共-羥乙)酸聚合物(PLGA)、高密度聚乙烯、橡膠、苯乙烯丁二烯、多晶矽、尼龍、聚苯乙烯、聚四氟乙烯，及鹵化聚合物。代表性蠟包括石蠟和蜂蠟。代表性脂肪、脂肪酸和脂肪酸酯為例如硬脂酸和油酸，以及其之混合物。亦可利用上述材料之混合物，例如，較佳為乙基纖維素和硬脂酸之混合物。

[000122] 胃液可通過可滲透性保護底層 90 而進入薄膜 20 內之隔室，並在壓力狀況下具有

五、發明說明 (41)

避免帕里皮酮分解的保護功能。

[000123] 內壁 90 進一步具有潤滑功能，其可使第一藥物組成物層 30、第二藥物組成物層 40 及推擠層 50 朝出口 60 的方向移動。內壁 90 可由親水性材料和賦形劑所形成。外壁 20 為半透膜，其允許胃液進入隔室內但阻止核心內所含之材料的通過。根據圖 3 之具體例，該可傳遞藥物製劑如上述可從出口 60 被釋出。

[000124] 圖 7 說明帕里皮酮在壓力下的分解徑路。底層 90 則為減少其分解的一種方法。

[000125] 內壁 90 可由親水性材料和賦形劑所形成。薄膜 20 為一種半透膜，其允許胃液進入隔室內但對核心內之材料而言則不具通透性。根據圖 3 之具體例，該可傳遞藥物製劑如上述可從出口 60 被釋出。

[000126] 內壁 90 至少位於藥物層 30 和 40 之間，並且薄膜 20 可減少第一藥物組成物層 30 和第二藥物組成物層 40 之活性劑的分解。內壁 90 可改善藥物組成物的穩定性。

[000127] 內壁 90 亦可減少藥物層 30 和藥物層 40 外表面與薄膜 20 內表面之間的磨擦。內壁 90 有助於藥物從隔室內釋出，並且在傳遞過

五、發明說明 (44)

物。

[000133] 較佳之內壁 90 為具有 80,000 平均分子量並且含介於約 50%和 90%之間標示為 EF 的羥丙基纖維素，以及含介於約 10%和 50%之間標示為 K29-32 的聚乙烯吡咯啉酮。

[000134] 施予壓製核心的內壁重量和其厚度以及在釋放速率檢測中劑型內殘留的藥物有關。因此，在製造過程中可控制內壁的厚度以調整其塗佈時的重量。

[000135] 當內壁 90 形成底層時，即，塗佈於第一藥物組成物層、第二藥物組成物層和推擠層之一或全部的錠劑組成物之上時，可在塗佈過程中填滿核心上不平整的表面。其可在塗佈之核心成分和半透性壁之間產生易滑動的光滑外表面，而可在釋放過程結束後於裝置內留下較少的殘留藥物成分。由於內壁 90 為凝膠狀材料所製成，和使用環境中之水接觸後所形成的凝膠或膠狀內膜可產生改善和加強外壁 20 與藥物層 30 和藥物層 40 之間滑動性的黏稠度。

[000136] 底層 90 在穩定性測試中亦已顯示可減少帕里皮酮的分解，並且可延長製劑的壽命。

五、發明說明 (45)

[000137] 圖 8 和 9 顯示具有保護底層之劑型和不具有保護底層之劑型比較可增加帕里皮酮的穩定性。

[000138] 除出口孔之外，可利用盤塗法輕易地製造完整的劑型。在盤塗法系統中，可於含藥物層、選擇性阻隔層和推擠層之壓製三層或多層核心上噴灑適當的組成物而形成其內壁或外壁。可利用市售之盤塗機進行操作。亦可利用其他的技術塗佈壓製核心。經塗佈之後，可將壓製核心置於強風烘乾箱或溫濕控制烘箱內進行乾燥以釋出製造過程中使用的溶劑。可根據現有的設備、環境溫度、溶劑、塗劑、塗佈厚度，及其類似條件選擇所需的乾燥狀況。

[000139] 亦可運用其他的塗佈技術。例如，可利用氣懸法之技術形成劑型的薄膜。此方法包括懸浮和轉動壓製核心於氣流和形成半透膜之組成物中，而直至其核心上形成薄膜為止。氣懸法相當適合做為獨立形成劑型之薄膜的方法。氣懸法述於美國專利號碼 2,799,241；J. Am. Pharm. Assoc.，第 48 卷第 451~459 頁(1959)；以及 ibid.，49 第卷第 82~84 頁(1960)。亦可利用例如以二氯甲烯甲醇做為薄膜形成材料之共溶劑的

95. 3. 14

修

年 月 日

補

元

五、發明說明 (47)

塗佈薄膜材料。

[000141] 於劑型的藥物層末端鑽一個或多個出口孔，然後再選擇性地包覆具有顏色(例如，Opadry 顏色薄膜包衣)或透明(Opadry 透明)的水溶性外膜以完成該劑型之成品。

[000142] 在其他的製造方法中，藥物層中之藥物和其他成分被混合並壓製成固態層。藥物層的大小為其於劑型內部所佔有的空間，若含有層與層之間接觸配置的推擠層時，其大小亦和其所佔據的空間有關。亦可利用溶劑混合藥物和其他成分之後以例如球磨法、輪壓法、攪拌法或滾壓法的習知方法將其製成固態或半固態，然後將其壓製成所需的形狀。若含有滲透性聚合物層，則以類似方法將其置於層與層之間。可利用習知的雙層壓製技術層疊藥物製劑和其滲透性聚合物層。三層核心亦為利用類似的製備方法。可依上述方法於壓製核心外塗佈一層內壁材料及半透膜材料。

[000143] 另一種製造方法為在流化造粒機內混合各層之粉末成分。待混合於造粒機內之粉末成分乾燥後，將例如溶於水之聚(乙烯吡咯啉酮)之粒化液噴灑於粉末外。然後將塗佈之

95.3.14

修訂

年 月 日

補充

五、發明說明 (50)

患者的治療劑。此外，本發明方法所製造的劑型亦可做為用於對帕里皮酮具有反應之抑鬱或焦慮患者的治療劑。

[000152] 下述具體例為一般製造本發明劑型的較佳方法。除非另有說明，其所有比例均以重量計。

實例 1

帕里皮酮膠囊狀錠劑，三層 1.9 毫克系統

[000153] 依下述方法製造如滲透性藥物傳遞裝置修飾、設計和形狀的劑型：以 100 克帕里皮酮、平均分子量為 200,000 的 7,345 克聚環氧乙烷，以及美國藥典 200 克的氯化鈉加入流化床造粒機之碗內。接著，以溶解在 9,200 克水中具有 5 cps 平均黏度之 800 克標示為 2910 的羥丙基甲基纖維素製備黏合溶液。乾燥材料為藉噴灑 6,750 克黏合溶液後經流床粒化而得。接著，將潮濕顆粒置於造粒機內乾燥至可接受的濕度，並且其大小為能通過 7-篩目之篩網的大小。接著，將顆粒輸送至混合器內並且和做為抗氧化劑之 5 克丁基化羥基甲苯混合及以 50 克硬脂酸加以潤滑。

[000154] 接著，如下述方法製備第二種藥

95.3.14 修正
年 月 日
補充

五、發明說明 (51)

物組成物：將 280 克帕里皮酮以及平均分子量為 200,000 的 9,165 克聚環氧乙烯以及 200 克氯化鈉加入流化床造粒機之碗內。接著，以溶解在 9,200 克水中具有 5 cps 平均黏度之 800 克標示為 2910 的羥丙基甲基纖維素製備黏合溶液。乾燥材料為藉噴灑 6,750 克黏合溶液後經流床粒化而得。接著，將潮濕顆粒物置於造粒機內乾燥至可接受的濕度，並且使其通過 7-篩目之篩網成為特定尺寸。接著，將顆粒輸送至混合器內並且和做為抗氧化劑之 5 克丁基化羥基甲苯混合及以 50 克硬脂酸加以潤滑。

[000155] 接著，如下述方法製備推擠層之組成物：首先，製備黏合溶液。將具有平均分子量為 40,000 之 15.6 公斤標示為 K29-32 的聚乙炔吡咯啉酮溶解於 104.4 公斤的水中。然後，利用具有 21-篩目之篩網之 Quadro Comil 使 24 公斤氯化鈉和 1.2 公斤氧化鐵成為特定尺寸。然後，將篩選出之材料和 88.44 公斤之聚環氧乙烷（約 7,000,000 分子量）加入流化床造粒機的碗內。在從 3 個噴嘴噴灑出 46.2 公斤之黏合溶液於粉末的同時，將乾燥材料液化和混合。將顆粒置於流化床腔內乾燥至可接受的濕度。此經塗佈

五、發明說明 (52)

之顆粒再經由 7-篩目之篩網之液態空氣研磨機修整其大小。將顆粒輸送至搬運轉筒，再混合 15 克丁基化羥基甲苯並且以 294 克硬脂酸鎂加以潤滑。

[000156] 接著，將含帕里皮酮藥物成分之第一和第二藥物組成物層以及推擠層壓製成三層錠劑。首先，將第一隔室之 50 毫克帕里皮酮置入鑄模腔內並進行預壓製，然後再將第二隔之 50 毫克帕里皮酮加入鑄模腔內並進行預壓製，最後再加入 110 毫克之推擠層成分，然後壓製成 3/16 吋直徑縱軸之深凹三層排列。

[000157] 將此三層排列塗佈上層疊的底層(subcoat)。此壁形成組成物含具有 80,000 平均分子量之 70%標示為 EF 的羥丙基纖維素，以及含具有 40,000 平均分子量之 30%標示為 K29-32 的聚乙烯吡咯啉酮。將此壁形成組成物溶於脫水酒精內而使其成為 8%的固態溶液。於盤式塗佈機內將壁形成組成物噴灑於雙層排列的周圍直至各錠劑上塗佈約 20 毫克的層疊物為止。

[000158] 將半透壁塗佈於三層排列上。壁形成組成物包含具有 39.8%乙醯基含量的 99%醋酸纖維素和包含 3.350 黏度-平均分子量之 1%聚

五、發明說明 (53)

乙二醇。將此壁形成組成物溶解於丙酮：水 (95：5 重量/重量) 之共溶劑而成為 5% 之固態溶液。於盤式塗佈機內將壁形成組成物噴灑於雙層排列的周圍直至各錠劑上塗佈約 45 毫克的薄膜為止。

[000159] 接著，在半透膜壁上利用雷射穿鑿兩個 25 密耳 (0.6 毫米) 出口通孔而使劑型系統外部能貫通至藥物層。在 45°C 及 45% 濕度之下乾燥 144 小時以除去其殘留的溶劑。在完成鑿孔之後，將此滲透性系統於 45°C 下乾燥 4 小時以除去過多的水份。

[000160] 依此方法所製造出之劑型可從雙層含藥核心中以上升釋放速率之模式傳遞出 1.9 毫克的帕里皮酮。第一層核心含 1% 的帕里皮酮、73.45% 具有 200,000 分子量的聚環氧乙烷、美國藥典 20% 的氯化鈉、具有 5 cps 平均黏度的 5% 羥丙基甲基纖維素、0.05% 丁基化羥基甲苯，以及 0.5% 的硬脂酸。第二藥物組成物層核心含 2.8% 的帕里皮酮、91.65% 具有 200,000 分子量的聚環氧乙烷、具有 5 cps 平均黏度的 5% 羥丙基甲基纖維素、0.05% 丁基化羥基甲苯，以及 0.5% 的硬脂酸。推擠層成分中含 73.7% 具有

五、發明說明 (54)

7,000,000 分子量的聚環氧乙烷、20%的氯化鈉、5%具有 40,000 平均分子量的聚乙烯吡咯啉酮、1%氧化鐵、0.05%丁基化羥基甲苯，以及 0.25%的硬脂酸鎂。半透壁含具有 39.8%乙醯基含量和 1%聚乙二醇的 99%醋酸纖維素。劑型一端之中心位置具有兩個 25 密耳(0.6 毫米)的通孔。

實例 2

帕里皮酮膠囊狀錠劑，三層 0.5 毫克系統

[000161] 依下述方法製造如滲透性藥物傳遞裝置之性質、設計和形狀的劑型：以 25 克帕里皮酮、平均分子量為 200,000 的 7,420 克聚環氧乙烷，以及美國藥典 200 克的氯化鈉加入流化床造粒機之碗內。接著，以溶解在 9,200 克水中具有 5 cps 平均黏度之 800 克標示為 2910 的羥丙基甲基纖維素製備黏合溶液。乾燥材料為藉噴灑 6,750 克黏合溶液後經流床粒化而得。接著，將潮濕顆粒物置於造粒機內乾燥至可接受的濕度，並且使其通過 7-篩目之篩網成為特定之尺寸。接著，將顆粒輸送至混合器內並且和做為抗氧化劑之 5 克丁基化羥基甲苯混合及以 50 克硬脂酸加以潤滑。

五、發明說明 (55)

[000162] 接著，如下述方法製備第二種藥物組成物：將 70 克帕里皮酮以及平均分子量為 200,000 的 9,375 克聚環氧乙烷加入流化床造粒機之碗內。接著，以溶解在 9,200 克水中具有 5 cps 平均黏度之 800 克標示為 2910 的羥丙基甲基纖維素製備黏合溶液。乾燥材料為藉噴灑 6,750 克黏合溶液後經流床粒化而得。接著，將潮濕顆粒置於造粒機內乾燥至可接受的濕度，並且使其通過 7-篩目之篩網成為特定尺寸。接著，將顆粒輸送至混合器內並且和做為抗氧化劑之 5 克丁基化羥基甲苯混合及以 50 克硬脂酸加以潤滑。

[000163] 接著，如下述方法製備推擠層之組成物：首先，製備黏合溶液。將具有平均分子量為 40,000 之 15.6 公斤標示為 K29-32 的聚乙炔吡咯啉酮溶解於 104.4 公斤的水中。然後，利用具有 21-篩目之篩網之 Quadro Comil 使 24 公斤氯化鈉和 1.2 公斤氧化鐵成為特定尺寸。然後，將篩選出之材料和 88.44 公斤之聚環氧乙烷（約 7,000,000 分子量）加入流化床造粒機的碗內。在從 3 個噴嘴噴灑出 46.2 公斤之黏合溶液於粉末的同時，將乾燥材料液化和混合。將顆粒

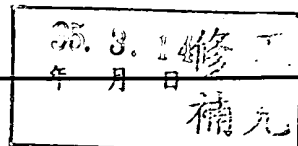
五、發明說明 (56)

置於流化床腔內乾燥至可接受的濕度。此經塗佈之顆粒再經由 7-篩目之篩網之液態空氣研磨機修整其大小。將顆粒輸送至搬運轉筒，再混合 15 克丁基化羥基甲苯並且以 294 克硬脂酸鎂加以潤滑。

[000164] 接著，將含帕里皮酮藥物成分之第一和第二藥物組成物層以及推擠層壓製成三層錠劑。首先，將第一隔室之 50 毫克帕里皮酮置入鑄模腔內並進行預壓製，然後再將第二隔室之 50 毫克帕里皮酮加入鑄模腔內並進行預壓製，最後再加入 110 毫克之推擠層成分，然後壓製成 3/16 吋直徑縱軸之深凹三層排列。

[000165] 將此三層排列塗佈上層疊的底層。此壁形成組成物含具有 80,000 平均分子量和 70%標示為 EF 的羥丙基纖維素，以及含具有 40,000 平均分子量和 30%標示為 K29-32 的聚乙炔吡咯啉酮。將此壁形成組成物溶於脫水酒精內而使其成為 8%的固態溶液。於盤式塗佈機內將壁形成組成物噴灑於雙層排列的周圍直至錠劑上形成約 20 毫克的層疊物為止。

[000166] 將半透膜塗佈於三層排列上。壁形成組成物包含具有 39.8%乙醯基含量的 99%醋

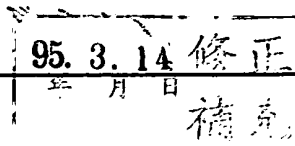


五、發明說明 (57)

酸纖維素和 3.350 黏度-平均分子量之 1%聚乙二醇。將此壁形成組成物溶解於丙酮：水(95：5 重量/重量)之共溶劑而成為 5%之固態溶液。於盤式塗佈機內將壁形成組成物噴灑於雙層排列的周圍直至各錠劑上塗佈約 39 毫克的薄膜為止。

[000167] 接著，在半透壁上利用雷射穿鑿兩個 25 密耳(0.6 毫米)出口通孔而使劑型系統外部能貫通至藥物層。在 45°C 及 45%濕度之下乾燥 144 小時以除去其殘留的溶劑。在完成鑿孔之後，將此滲透性系統於 45°C 下乾燥 4 小時以除去過多的水份。

[000168] 依此方法所製造出之劑型可從雙層含藥核心中以上升釋放速率之模式傳遞出 0.25 毫克的帕里皮酮。第一層核心含 0.25%的帕里皮酮、74.20%具有 200,000 分子量的聚環氧乙烷、美國藥典 20%的氯化鈉、具有 5 cps 平均黏度的 5%羥丙基甲基纖維素、0.05%丁基化羥基甲苯，以及 0.5%的硬脂酸。第二藥物組成物層核心含 0.7%的帕里皮酮、93.75%具有 200,000 分子量的聚環氧乙烷、具有 5 cps 平均黏度的 5%羥丙基甲基纖維素、0.05%丁基化羥基甲苯，以及 0.5%的硬脂酸。推擠層成分中含 73.7%具



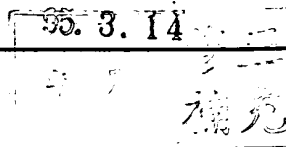
五、發明說明 (58)

有 7,000,000 分子量的聚環氧乙烷、20%的氯化鈉、5%具有 40,000 平均分子量的聚乙烯吡咯啉酮、1%氧化鐵、0.05%丁基化羥基甲苯，以及 0.25%的硬脂酸鎂。半透壁含具有 39.8%乙醯基含量和 1%聚乙二醇的 99%醋酸纖維素。劑型一端之中心位置具有兩個 25 毫里(0.6 毫米)的通孔。

裝

訂

線



五、發明說明 (59)

元件編號說明

10	劑型
20	半透薄膜
30	第一藥物組成物層
40	第二藥物組成物層
50	推擠層
55	阻隔層
60	出口孔
90	保護底層

裝
訂
線

六、申請專利範圍

1. 一種劑型，其包含：

- (a) 包含多層之膠囊狀錠劑核心，其中至少二層為藥物組成物層，其含有醫藥有效量之選自帕里皮酮、里思皮酮或其醫藥上可接受的鹽類之藥物，其中第一藥物組成物層含有少於第二藥物組成物層之藥物部分，且至少一其他層包含一種適合的液體可膨脹聚合物，其中至少一層內含含有約 50~60% 的活性劑、約 5~15% 結構性聚合物載體以及約 15~40% 溶化的表面活性劑之組成物；
- (b) 包覆該核心的半透膜，形成具有滲透梯度之隔室，以驅使外界液體接觸該半透膜而進入該隔室；以及
- (c) 半透膜上形成貫穿至該膠囊狀錠劑核心的孔，使藥物能從隔室中釋出至外界的液體環境，
其中該劑型係於較長時間中以實質上升釋放速率釋出藥物。

- 2. 如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中該活性劑為帕里皮酮。
- 3. 如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中該活性劑為里思皮酮。
- 4. 如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中至少第一藥物組成物層含滲透劑，以及第二藥物組成物層不含滲透劑。
- 5. 如申請專利範圍第 4 項之劑型，其中該滲透劑為氯化

六、申請專利範圍

鈉鹽。

6. 如申請專利範圍第 5 項之劑型，其中第一藥物組成物層至少含 20% 的滲透劑。
7. 如申請專利範圍第 4 項之劑型，其中該第一藥物組成物層接近出口孔。
8. 如申請專利範圍第 2 項之劑型，其中該膠囊狀錠劑核心包含雙層，且第一層內含帕里皮酮、第二層內含液體可膨脹聚合物且該孔係貫穿半透膜、接近第一層而形成。
9. 如申請專利範圍第 2 項之劑型，其中該膠囊狀錠劑核心包含三層，且第一藥物組成物層內含部分之帕里皮酮，其餘之帕里皮酮則被含於第二藥物組成物層內，其中第一層所含之部分帕里皮酮少於第二層中所含之部分帕里皮酮，以及其中第三層含液體可膨脹聚合物且該孔係貫穿半透膜、接近第一層而形成。
10. 如申請專利範圍第 9 項之劑型，其特徵為可產生實質上升血漿濃度的帕里皮酮。
11. 如申請專利範圍第 10 項之劑型，其中個體約投與 14 小時後可達到 C_{max} 。
12. 如申請專利範圍第 10 項之劑型，其中個體投與後約 16 至 22 小時之間可到達 C_{max} 。
13. 如申請專利範圍第 10 項之劑型，其中個體投與後約 18 至 21 小時之間可到達 C_{max} 。
14. 如申請專利範圍第 8 項之劑型，其中第一層和第二層

六、申請專利範圍

- 內所含之帕里皮酮比例小於 1.0。
15. 如申請專利範圍第 8 項之劑型，其中第一層和第二層內所含之帕里皮酮比例小於約 0.33。
16. 如申請專利範圍第 8 項之劑型，其中第一層和第二層內帕里皮酮濃度比小於 0.44。
17. 如申請專利範圍第 8 項之劑型，其中第一層和第二層內帕里皮酮濃度比小於 0.33。
18. 如申請專利範圍第 1 項之劑型，其係用於治療對帕里皮酮有反應之病況。
19. 如申請專利範圍第 18 項之劑型，其包括：
- (a) 含多層之膠囊狀錠劑核心，其中至少一層內含帕里皮酮以及至少其他層內含一種適合的液體可膨脹聚合物；
 - (b) 包覆膠囊狀錠劑核心的半透膜，使其形成具有滲透梯度之隔室，以驅使外界液體接觸該半透膜而進入該隔室；以及
 - (c) 半透膜上形成貫穿至膠囊狀錠劑核心的孔，而使帕里皮酮能從隔室中釋出至外界的液體環境。
20. 如申請專利範圍第 19 項之劑型，其中該膠囊狀錠劑核心包含雙層，且第一層內含帕里皮酮、第二層內含液體可膨脹聚合物且該孔係貫穿半透膜、接近第一層而形成。
21. 如申請專利範圍第 19 項之劑型，其中該膠囊狀錠劑核心包含三層，且第一層內含部分之帕里皮酮，其餘

六、申請專利範圍

之帕里皮酮則被含於第二層內，其中第一層所含之部分帕里皮酮少於第二層中所含之部分帕里皮酮，以及其中第三層含液體可膨脹聚合物且該孔係貫穿半透膜、接近第一層而形成。

22. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其中第一層和第二層內所含之帕里皮酮比例小於 1.0。
23. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其中第一層和第二層內所含之帕里皮酮比例小於約 0.33。
24. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其中第一層和第二層內帕里皮酮濃度比小於 0.44。
25. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其中第一層和第二層內帕里皮酮濃度比小於 0.33。
26. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其中第一層含滲透劑，以及第二層不含滲透劑。
27. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其中第一層至少含 20% 的滲透劑。
28. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其特徵為可在約 10 至 14 小時期間以實質上升釋放速率從劑型釋出帕里皮酮。
29. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其特徵為可在約 14 至 18 小時期間以實質上升釋放速率從劑型釋出帕里皮酮。
30. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其特徵為可在約 18 至 20 小時期間以實質上升釋放速率從劑型釋出帕里

六、申請專利範圍

皮酮。

31. 如申請專利範圍第 21 項之劑型，其特徵為於約第 20 小時到達 T_{90} 之核心釋出藥物。
32. 如申請專利範圍第 19 項之劑型，其進一步包括可降低帕里皮酮分解速率的副層，該副層含具有 8,500 至 4,000,000 分子量的羥烷基纖維素聚合物，其至少部分包覆著核心並且位於半透膜的內側表面和核心之間。
33. 如申請專利範圍第 1 項之劑型，其進一步包括可降低帕里皮酮分解速率的副層，該副層含有製備於乙醇內之羥丙基纖維素和聚維酮的混合物，其至少部分包覆著核心並且位於半透膜的內側表面和核心之間。