



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I516286 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：100131419

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K9/30 (2006.01)

A61K9/32 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/02 歐洲專利局

10009125.5

(71)申請人：歌林達股份有限公司 (德國) (DE)

德國

(72)發明人：巴恩閃德 路滋 BARNSCHIED, LUTZ (DE)；史畢 塞巴斯提恩 SCHWIER, SEBASTIAN (DE)；巴托洛莫斯 喬翰那斯 (DE)

(74)代理人：李品佳

(56)參考文獻：

US 2005/0031546A1

US 2007/0224129A1

US 2009/0253730A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：13 共 82 頁

(54)名稱

含陰離子聚合物之抗破碎劑型

TAMPER RESISTANT DOSAGE FORM COMPRISING AN ANIONIC POLYMER

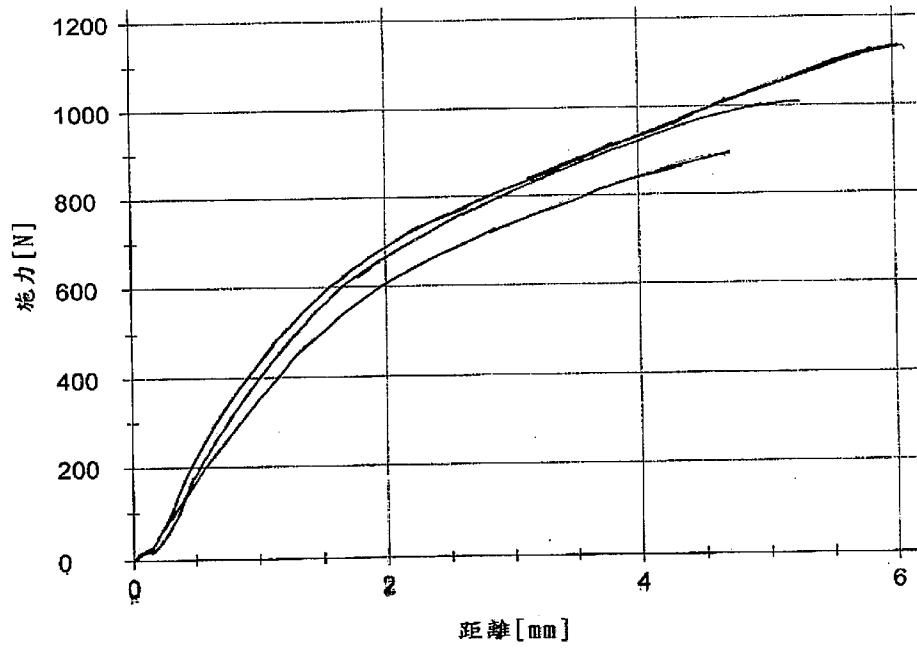
(57)摘要

本發明係關於一種展現至少 500N 斷裂強度之醫藥劑型，所述該劑型含有-一藥理活性成分 (A)；-藉由聚合含有負載一質子化型陰離子官能基之乙烯化不飽和單體之單體組成物所獲得之一生理上可接受聚合物(B)或其生理上可接受鹽；以及-具有重均分子量至少 200,000g/mol 之一聚氧亞烷 (C)，其中該聚氧亞烷(C)之含量為根據該劑型總重之至少 20wt%；其中該藥理活性成分(A)係存在於包含該聚合物(B)和該聚氧亞烷(C)之一控釋基質內。

The invention relates to a pharmaceutical dosage form exhibiting a breaking strength of at least 500 N, said dosage form containing - a pharmacologically active ingredient(A); - a physiologically acceptable polymer(B) obtainable by polymerization of a monomer composition comprising an ethylenically unsaturated monomer bearing an anionic functional group, in protonated form or a physiologically acceptable salt thereof; - a polyalkylene oxide(C) having a weight average molecular weight of at least 200,000 g/mol, wherein the content of the polyalkylene oxide(C) is at least 20 wt%, based on the total weight of the dosage form; wherein the pharmacologically active ingredient(A) is present in a controlled-release matrix comprising the polymer(B) and the polyalkylene oxide(C).

指定代表圖：

圖 1



公告本

10年 8月20日 修正 本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100131419

A61K9/30 (2006.01)

※申請日：100.9.1

※IPC 分類：A61K9/32 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K31/485 (2006.01)

含陰離子聚合物之抗破碎劑型

Tamper Resistant Dosage Form Comprising An Anionic Polymer

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種展現至少 500 N 斷裂強度之醫藥劑型，所述該劑型含有

——藥理活性成分(A)；

——藉由聚合含有負載一質子化型陰離子官能基之乙烯化不飽和單體之單體組成物所獲得之一生理上可接受聚合物(B)或其生理上可接受鹽；以及

——具有重均分子量至少 200,000 g/mol 之一聚氧亞烷(C)，其中該聚氧亞烷(C)之含量為根據該劑型總重之至少 20 wt%；

其中該藥理活性成分(A)係存在於包含該聚合物(B)和該聚氧亞烷(C)之一控釋基質內。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a pharmaceutical dosage form exhibiting a breaking strength of at least 500 N, said dosage form containing

- a pharmacologically active ingredient(A);
- a physiologically acceptable polymer(B) obtainable by polymerization of a monomer composition comprising an ethylenically unsaturated monomer bearing an anionic functional group, in protonated form or a physiologically acceptable salt thereof;
- a polyalkylene oxide(C) having a weight average molecular weight of at least 200,000 g/mol, wherein the content of the polyalkylene oxide(C) is at least 20 wt%, based on the total weight of the dosage form;

wherein the pharmacologically active ingredient(A) is present in a controlled-release matrix comprising the polymer(B) and the polyalkylene oxide(C).

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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種展現至少 500 N 斷裂強度之醫藥劑型，該劑型含有一藥理活性成分(A)；藉由聚合含有負載一質子化型陰離子官能基之乙烯化不飽和單體之單體組成物所獲得之一生理上可接受聚合物(B)或其生理上可接受鹽；以及具有重均分子量至少 200,000 g/mol 之一聚氧亞烷(C)，其中該聚氧亞烷(C)之含量根據該劑型總量之至少 20 wt%；其中該成分(A)係存在於包含該聚合物(B)和該聚氧亞烷(C)之一控釋基質內。

【先前技術】

許多藥理活性化合物有被濫用之可能性而因此較佳為提供抗破碎醫藥劑型。此類藥理活性化合物之著名實例為類鴉片。

已知濫用者曾搗碎含有類鴉片之習知錠劑以破壞該緩釋"微型膠囊"然後藉由口服、鼻內吸入、直腸內或注射之方法使用該形成之粉末。

已開發出各種避免藥物濫用之方法。其一方法係利用該醫藥劑型之尤指增加斷裂強度(抗破碎)之機械性質。此類醫藥劑型之主要優勢為無法藉由或至少實質上阻礙習知方法之尤指粉末化之粉碎作用，例如於研鉢內研磨或藉由杵錘擊碎。

此類醫藥劑型由於無法藉由習知方法被粉末化而可用於避免含於其中之藥理活性化合物被濫用以及因此無法以粉末被投藥，例如鼻內。該機械性質，尤指這些醫藥劑型之高斷裂強度致使其具有抗破碎性。本文中此類抗破碎醫藥劑型可參考例如 WO 2005/016313、WO 2005/016314、WO 2005/063214、WO 2005/102286、WO 2006/002883、WO 2006/002884、WO 2006/002886、WO 2006/082097、WO 2006/082099、WO 2008/107149，和 WO2009/092601。

然而，此類習知抗破碎醫藥劑型之機械性質並非在各方面均令人滿意。明確而言，當施加 500 N 或以上之力至這些習知劑型時其傾向藉由變形避開施力而可被平坦化至某種程度。雖然此平坦化通常使劑型不易被濫用，但是在不增加脆度下之同時仍期望可分別降低其可變形度以及增加其碰撞強度。

再者，該藥理活性成分從此類抗破碎劑型之釋藥動力學係一重要因子。已熟知視一藥理活性成分被配製成錠劑的方式可改變其釋藥模式。基於此，錠劑具有緩慢之釋藥型態極為重要。因為用於緩釋錠劑的劑量通常遠較用於非緩釋錠劑者為高，因此在任何情況之下均不得隨意地("劑量傾釋")從緩釋錠劑完全和立即釋出其藥理活性成分。視該活性成分和其藥效此可能造成嚴重不良反應或甚至死亡。

美國專利 US 2007/190142 揭示一種用於尤指防止藥物濫用之可傳遞藥物之劑型和方法，其特徵為抗溶劑萃取、抗破碎、抗粉碎或研磨，以及於長期控制藥物釋出之後可產生一初突釋。

WO 2008/148798 中揭示能於大部分胃腸道被吸收之適用於口服治療疾病之層狀醫藥組成物。

WO 2006/058249 係關於一種可能被濫用之任何混合一膠凝聚合物、一鼻黏膜刺激表面活性劑和一淋洗劑與治療有效量活性藥物之口服劑型之濫用阻遏配製物。此類劑型被用於阻遏濫用該經由注射、鼻腔吸入或服食超過一般治療有效劑量之過量劑量單位之活性藥物。

WO 03/024426 中揭示一種口服用控釋醫藥組成物，其包含一固體分散物：(i) 至少部分為非晶形之至少一治療、預防及/或診斷用活性物質；(ii) 具有塑化性質之一醫藥上可接受聚合物；及(iii) 一任選安定劑；該至少一活性物質具一有限水溶解度，以及該組成物被設計成以實質上零級釋放速率釋出該活性物質。

控釋(如遲釋、延釋、緩釋等)可根據各種之方法例如以一控釋膜塗佈於該醫藥劑型、將該藥理活性化合物嵌入一基質內、將該藥理活性化合物結合至一離子交換樹脂、形成該藥理活性化合物之複合物等。本文中可參考例如 W.A. Ritschel, *Die Tablette*, 2, Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002。

已習知一例如用於口服劑型之醫藥配製物或其製造模式可於臨床試驗期間被改變，例如其使用成分或賦形劑之相對數量，或其反應條件及製造期間所使用之反應劑。通常，此類改變對藥學活性成分之釋藥性質至少有某些程度的影響。其最不適用於已知無法以該改良配方複製一經核准最適釋藥性質之特定配方。在此情況下，該臨床試驗必需被中斷或從頭開始。倘若取決於及通過臨床測試以產生新藥物配方之上述情況需要巨額經費時事實上已證明相當令人不滿意。

當極高之藥理活性化合物劑量因而導致該醫藥劑型之總重量增加時亦會產生特殊之問題。視該藥理活性化合物及該醫藥賦形劑之含量和性質，其可能產生過弱之聚合物緩釋效應因而使該醫藥劑型無法適用於例如每日兩次之一特定投藥方式，此尤指當必需維持較高之斷裂強度時。

增加緩釋聚合物含量以用於降低釋藥量將實質上增加該醫藥劑型之總重量以及在最壞之情況下將導致無法被病人吞服之體積。

因此，亟需一種在某些釋藥範圍內之抗破碎醫藥劑型，其能維持該醫藥劑型之抗破碎性及不減損其順應性。此外，亟需一種即使與進一步改善先前技術中之抗斷裂劑型比較仍能展現機械性能之抗破碎醫藥劑型。

T. Ozeki 等人，*Int. J. of Pharm.*, 165(1998)239~244 中揭示製備自作為溶劑之水/乙醇混合物的聚(氧化乙烯)羧乙烯聚合物固體分散

物。同樣，T. Ozeki 等人，*J. of Controlled Release*，63(2000)287~295 中係關於聚(氧化乙烯)-Carbopol®異種聚合物複合各種 Carbopol®交聯度所組成之固體分散物之控釋作用。然而，製備自水/乙醇之這些固體分散物不適合用於防止藥物之濫用。此外，該用於這些研究之聚氧乙烯僅具有低於 150,000 g/mol 之平均分子量。

Hong 等人，*Int. J. Pharm.*，356(2008)121~129 中揭示藉由直接壓錠所製造之具有三層構造之聚(氧化乙烯)錠劑。丙烯酸聚合物 (Carbopol) 被塗佈於含有 PEG4000 內固態分散硝苯地平 (nifedipine) 之中心 PEO 基質之兩邊。

本發明的一目的係提供與醫藥劑型之先前技術比較具有優勢之醫藥劑型。

已藉由申請專利範圍之申請標的達到此目標。

已意外地得知負載陰離子官能基之極低量基質聚合物可進一步延緩從該抗破碎劑型釋出藥理活性成分並且不損及其特殊機械性能和不導致增加其實質上總體重量。

已意外地得知藉由選擇負載陰離子官能基之一適量之適當基質聚合物與未含該負載官能基之基質聚合物的醫藥劑型比較可大範圍地改變該醫藥劑型之釋藥形態並且可延緩該藥理活性成分之釋出。

更意外的是這些聚合物具有極高之親水性以及因此於接觸一水性介質時可迅速地膨脹而加速其被嵌入之基質之水解。因此，通常可預期該基質之膨脹和稀釋越快則釋藥速度亦更迅速。然而，已意外地得知藉由添加該親水性聚合物可延緩釋藥速率。

此外，已意外得知現該負載陰離子官能基之基質聚合物甚至可改善該劑型之機械性能。明確而言，已意外地得知藉由存在該負載陰離子官能基之基質聚合物可降低該劑型之可變形度因而產生分別具有改

良機械強度和硬度而不增加脆性之劑型。已意外地得知該負載陰離子官能基之基質聚合物可改善該基於高分子量聚氧乙烯抗斷裂劑型之抗切割性。此極為重要，因為已知通常藉由刀片和其他切割工具粉碎習知劑型。因此，根據本發明之劑型對此類型粉碎具有特殊之抗力。

【發明內容】

本發明之第一態樣係關於一種展現至少 500 N 斷裂強度之醫藥劑型，該所述劑型含有

- 一藥理活性成分(A)；

- 藉由聚合含有負載一質子化型陰離子官能基之乙烯化不飽和單體之單體組成物所獲得之一生理上可接受聚合物(B)或其生理上可接受鹽；以及

- 具有重均分子量至少 200,000 g/mol 之一聚氧亞烷(C)，其中該聚氧亞烷(C)之含量為根據該劑型總重之至少 20 wt%；

其中該藥理活性成分(A)係存在於包含該聚合物(B)和該聚氧亞烷(C)之一控釋基質內。

該根據本發明之劑型含有一或多種藥理活性成分(A)。

併入本發明錠劑內之藥理活性成分(A)(藥理活性化合物)通常並無限制。

在一較佳具體實施例中，該醫藥劑型僅含有單一種藥理活性成分(A)。在另一較佳具體實施例中，該醫藥劑型含有二或多種藥理活性成分(A)之組合。

該藥理活性成分(A)較佳為一種有被濫用可能之活性成分。有被濫用可能性之活性成分已為熟練該項技術者所習知以及包含例如鎮靜劑、興奮劑、巴比妥鹽、麻醉劑、類鴉片或類鴉片衍生物。

該藥理活性成分(A)較佳為能展現精神安定作用。

該藥理活性成分(A)較佳為選自由鴉片、類鴉片、興奮劑、鎮靜劑及其他麻醉劑所構成之群組。

該藥理活性成分(A)最較佳為一種類鴉片。根據 ATC 索引類鴉片被分類為天然罌粟鹼、苯基哌啶衍生物、二苯基丙胺衍生物、苯並嗎啡烷衍生物、東罌粟鹼(oripavine)衍生物、嗎啡喃(morphinan)衍生物及其他。

下列鴉片、類鴉片、鎮靜劑或其他麻醉劑係具有精神安定作用即被濫用可能的物質，而因此較喜被併入本發明之醫藥劑型內：阿華吩坦尼(alfentanil)、阿洛巴比妥(allobarbitol)、烯丙羅定(allylprodine)、阿法羅定(alphaprodine)、阿普唑侖(alprazolam)、安非拉酮(amfepramone)、安非他命(amphetamine)、安非他尼(amphetaminil)、戊巴比妥(amobarbital)、阿尼利定(anileridine)、去水可待因(apocodeine)、阿索馬多(axomadol)、巴比妥、米酮(bemidone)、苜基嗎啡(benzylmorphine)、貝齊米特(bezitramide)、溴西泮(bromazepam)、伯替唑他(brotizolam)、丁丙諾啡(buprenorphine)、丁巴比妥(butobarbital)、美妥芬諾(butorphanol)、卡馬西泮(camazepam)、卡芬坦尼(carfentanil)、去甲基麻黃鹼(cathine)、右旋去甲基偽麻黃鹼(D-norpseudoephedrine)、氯二氮平(chlordiazepoxide)、氯巴占(clobazam)、氯苯達諾(clofedanol)、可羅平(clonazepam)、氯尼他秦(clonitazene)、氯氮平酸鹽(clorazepate)、氯噻西泮(clotiazepam)、氯乜唑他(cloxazolam)、古柯鹼(cocaine)、可待因(codeine)、環巴比妥(cyclobarbitol)、賽克羅酚(cyclorphan)、賽普諾啡(cyprenorphine)、地洛西泮(delorazepam)、地索嗎啡(desomorphine)、右嗎拉胺(dextromoramide)、右旋丙氧酚(dextropropoxyphene)、地佐辛(dezocine)、地恩丙胺(diampromide)、

雙嗎啡酮 (diamorphone)、二氮平 (diazepam)、二氫可待因 (dihydrocodeine)、雙氫嗎啡 (dihydromorphine)、二氫嗎啡酮 (dihydromorphone)、地美沙朵 (dimenoxadol)、地美庚醇 (dimepheptamol)、二甲基噻吩丁烯 (dimethylthiambutene)、嗎苯丁酯 (dioxaphetylbutyrate)、地匹哌酮 (dipipanone)、屈大麻酚 (dronabinol)、依他佐辛 (eptazocine)、艾司唑侖 (estazolam)、依索庚嗪 (ethoheptazine)、乙甲基噻吩丁烯 (ethymethylthiambutene)、氟氮平酸酯 (ethyl loflazepate)、乙基嗎啡 (ethylmorphine)、依託尼秦 (etonitazene)、羥戊甲嗎啡 (etorphine)、對乙醯胺基酚鹽酸曲馬多 (fexeladol)、苯茨甲胺 (fencamfamine)、芬乙茶鹼 (fenethylline)、芬哌醯胺 (fenpipramide)、芬普雷司 (fenproporex)、芬坦尼 (fentanyl)、氟耐妥眠 (fludiazepam)、氟基安定 (flunitrazepam)、氟西泮 (flurazepam)、哈拉西泮 (halazepam)、鹵沙唑侖 (haloxazolam)、海洛因 (heroin)、氫可酮 (hydrocodone)、氫化嗎啡酮 (hydromorphone)、羥哌替啶 (hydroxypethidine)、異美沙酮 (isomethadone)、羥甲基嗎啡喃 (hydroxymethyl morphinan)、凱他唑侖 (ketazolam)、酚哌丙酮 (ketobemidone)、左醋美沙朵 (LAAM)、左旋美沙酮 (levomethadone)、左旋嗎啡喃 (levorphanol)、羥甲左嗎喃 (levophenacylmorphane)、立福沙辛 (levoxemacin)、二甲磺酸賴右苯丙胺 (lisdexamfetamine dimesylate)、洛芬坦尼 (lofentanil)、氯普唑侖 (loprazolam)、勞拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、氯苯咪唑啉 (mazindol)、美達西泮 (medazepam)、美芬雷司 (mefenorex)、佩西汀 (meperidine)、美普巴邁 (meprobamate)、metapon、美普他酚 (meptazinol)、美他佐辛 (metazocine)、甲基嗎啡 (methyilmorphine)、甲基安非他命 (metamphetamine)、美沙酮 (methadone)、甲喹酮 (methaqualone)、3-

甲基芬坦尼(3-methzlfentanyl)、4-甲基芬坦尼(4-methzlfentanyl)、美
 菲芬那德(methyl-phenidate)、甲苯比妥(methylphenobarbital)、甲吡
 啉酮(methypylon)、美托酮(metopon)、咪達唑倫(midazolam)、莫達
 非尼(modafinil)、嗎啡(morphine)、麥羅啡(myrophine)、大麻隆
 (nabilone)、納布芬(nalbuphene)、納洛芬(nalorphine)、那碎因
 (narceine)、尼可嗎啡(nicomorphine)、硝甲西泮(nimetazepam)、耐妥
 眠(nitrazepam)、去甲西泮(nordazepam)、去甲左旋嗎啡喃(norlevor-
 phanol)、去甲美沙酮(normethadone)、去甲嗎啡(normorphine)、諾匹
 哌酮(norpipanone)、鴉片(opium)、奧沙西泮(oxazepam)、奧沙唑倫
 (oxazo-lam)、氧可酮(oxycodone)、氧化嗎啡酮(oxymorphine)、罌粟
 (Papaver-somniferum)、阿片全鹼(papaveretum)、匹莫林(pernoline)、
 速賜康(pentazocine)、戊巴比妥(pentolbarbital)、配西汀(pethidine)、
 芬那多松(phenadoxone)、非諾啡烷(phenomorphone)、吩那唑新
 (phenazocine)、苯哌利定(phenoperidine)、匹米諾定(piminodine)、福
 爾可定(pholcodeine)、苯甲嗎林(phenmetrazine)、苯巴比妥
 (phenobarbital)、芬他命(phentermine)、匹那西泮(pinazepam)、哌苯
 甲醇(pipradrol)、哌肅米特(piritramide)、普拉西泮(prazepam)、普羅
 法朵(profadol)、普羅庚嗪(proheptazine)、三甲利定(promed-ol)、丙
 哌利定(properidine)、普帕西芬(propoxyphene)、瑞芬坦尼
 (remifentanyl)、仲丁巴比妥(secbutabarbital)、西可巴比妥
 (secobarbital)、舒芬坦尼(sufentanyl)、他噴他多(tapentadol)、羥二氧
 平(temazepam)、四氫西泮(tetrazepam)、替利定(tilidine；順和反式)、
 曲馬多(tramadol)、三唑倫(triazo-lam)、乙烯比妥(vinylbital)、N-(1-
 甲基-2-哌啶乙基)-N-(2-吡啶基)丙醯胺、(1R,2R)-3-(3-二甲胺基-1-
 乙基-2-甲丙基)苯酚、(1R,2R,4S)-2-(二甲胺基)甲基-4-(對氟苄氧

基)-1-(間甲氧苯基)環己醇、(1R, 2R)-3-(2-二甲胺甲基環己基)苯酚、(1S,2S)-3-(3-二甲胺基-1-乙基-2-甲丙基)苯酚、(2R,3R)-1-二甲胺基-3-(3-甲氧苯基)-2-甲基-戊-3-醇、(1RS,3RS,6RS)-6-二甲胺甲基-1-(3-甲氧苯基)-環己烷-1,3-二醇、較佳為外消旋物 3-(2-二甲胺甲基-1-羥基環己基)-2-(4-異丁基苯基)苯基丙酸鹽、3-(2-二甲胺甲基-1-羥基環己基)-2-(6-甲氧萘-2-基)苯基丙酸鹽、3-(2-二甲胺甲基-環己-1-烯基)-2-(4-異丁基苯基)苯基丙酸鹽、3-(2-二甲胺甲基-環己-1-烯基)-2-(6-甲氧萘-2-基)苯基丙酸鹽、(RR-SS)-2-乙醯氧基-4-3-(2-二甲胺甲基-1-羥基環己基)三氟甲基苯甲酸苯酯、(RR-SS)-2-羥基-4-3-(2-二甲胺甲基-1-羥基環己基)三氟甲基苯甲酸苯酯、(RR-SS)-4-氯-2-3-(2-二甲胺甲基-1-羥基環己基)羥基苯甲酸苯酯、(RR-SS)-2-羥基-4-甲基-3-(2-二甲胺甲基-1-羥基環己基)苯甲酸苯酯、(RR-SS)-2-羥基-4-甲氧基-3-(2-二甲胺甲基-1-羥基環己基)苯甲酸苯酯、(RR-SS)-2-羥基-5-硝基-3-(2-二甲胺甲基-1-羥基環己基)苯甲酸苯酯、(RR-SS)-2',4'-二氟-3-羥基聯苯基-4-3-(2-二甲胺甲基-1-羥基環己基)甲酸苯酯和對應立體異構物，以及其於各實例中之對應衍生物、生理上可接受鏡像異構物、立體異構物、非鏡像異構物和外消旋物及其生理上可接受衍生物，例如醚、酯或醯胺，以及其於各實例中之生理上可接受化合物，尤指其酸或加成鹽和溶劑合物如氯化氫。

在一較佳具體實施例中本發明之醫藥劑型含有選自由 DPI-125、M6G(CE-04-410)、ADL-5859、CR-665、NRP290 和癸二醯基雙納布芬酯所構成群組之類鴉片。

在一較佳具體實施例中，本發明之醫藥劑型含有選自由氧化嗎啡酮、氫化嗎啡酮和嗎啡所構成群組的一藥理活性化合物(A)或多種藥理活性化合物(A)。

在另一較佳具體實施例中，該藥理活性化合物(A)係選自由他噴他多、對乙醯胺基酚鹽酸曲馬多和阿索馬多所構成之群組。

在又另一較佳具體實施例中，該藥理活性化合物(A)係選自由1,1-(3-二甲胺基-3-苯亞戊烯基)-6-氟-1,3,4,9-四氫吡喃[3,4-b]吡啶，尤指其半檸檬酸鹽、1,1-[3-二甲胺基-3-(2-噻吩基)亞戊烯基]-1,3,4,9-四氫吡喃[3,4-b]吡啶，尤指其檸檬酸鹽以及1,1-[3-二甲胺基-3-(2-噻吩基)亞戊烯基]-1,3,4,9-四氫吡喃[3,4-b]-6-氟吡啶，尤指其半檸檬酸鹽所構成之群組。這些化合物可參考 WO 2004/043967、WO 2005/066183。

該藥理活性成分(A)可存在生理上可接受鹽型，例如生理上可接受酸加成鹽。

生理上可接受酸加成鹽包含利用適當有機和無機酸處理鹼式活性成分所獲得之酸加成鹽型。利用適當有機和無機鹼之處理可將含酸性質子之活性成分轉變成其無毒性金屬或胺加成鹽型。該加成鹽一詞亦包含能形成水合物及溶劑加成型之活性成分。此類型的實例為例如水合物、醇合物等。

該劑型內存在一治療有效量之藥理活性成分(A)。構成一治療有效量之用量視所使用活性成分、受治療疾病、該疾病嚴重程度、受治療病人及是否被設計成即釋或延釋劑型而定。

該醫藥劑型內並無限制藥理活性成分(A)之含量。適合用於投藥之該藥理活性成分(A)之劑量範圍較佳為 0.1 mg 至 500 mg，更佳為 1.0 mg 至 400 mg，又更佳為 5.0 mg 至 300 mg，以及最佳為 10 mg 至 250 mg。在一較佳具體實施例中，含於該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)總量係於 0.01 至 200 mg，更佳為 0.1 至 190 mg，又更佳為 1.0 至 180 mg，仍更佳為 1.5 至 160 mg，最佳為 2.0 至 100 mg 及尤指 2.5 至 80 mg 之範圍內。

該藥理活性成分(A)之含量根據該醫藥劑型的總重較佳為在 0.01 至 80 wt%，更佳為 0.1 至 50 wt%，又更佳為 1 至 25 wt%之範圍內。在一較佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)之含量根據該醫藥劑型之總重較佳為在 7 ± 6 wt%，更佳為 7 ± 5 wt%，又更佳為 5 ± 4 wt%、 7 ± 4 wt%或 9 ± 4 wt%，最佳為 5 ± 3 wt%、 7 ± 3 wt%或 9 ± 3 wt%，以及尤指 5 ± 2 wt%、 7 ± 2 wt%或 9 ± 2 wt%之範圍內。在另一較佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)之含量根據該醫藥劑型的總重較佳為在 11 ± 10 wt%，更佳為 11 ± 9 wt%，又更佳為 9 ± 6 wt%、 11 ± 6 wt%、 13 ± 6 wt%或 15 ± 6 wt%，最佳為 11 ± 4 wt%、 13 ± 4 wt%或 15 ± 4 wt%，以及尤指 11 ± 2 wt%、 13 ± 2 wt%或 15 ± 2 wt%之範圍內。在一更佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)之含量根據該醫藥劑型之總重較佳為在 20 ± 6 wt%，更佳為 20 ± 5 wt%，又更佳為 20 ± 4 wt%，最佳為 20 ± 3 wt%，以及尤指 20 ± 2 wt%之範圍內。

在一較佳具體實施例中，該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)含量為 7.5 ± 5 mg、 10 ± 5 mg、 20 ± 5 mg、 30 ± 5 mg、 40 ± 5 mg、 50 ± 5 mg、 60 ± 5 mg、 70 ± 5 mg、 80 ± 5 mg、 90 ± 5 mg、 100 ± 5 mg、 110 ± 5 mg、 120 ± 5 mg、 130 ± 5 、 140 ± 5 mg、 150 ± 5 mg、或 160 ± 5 mg。在另一較佳具體實施例中，該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)含量為 5 ± 2.5 mg、 7.5 ± 2.5 mg、 10 ± 2.5 mg、 15 ± 2.5 mg、 20 ± 2.5 mg、 25 ± 2.5 mg、 30 ± 2.5 mg、 35 ± 2.5 mg、 40 ± 2.5 mg、 45 ± 2.5 mg、 50 ± 2.5 mg、 55 ± 2.5 mg、 60 ± 2.5 mg、 65 ± 2.5 mg、 70 ± 2.5 mg、 75 ± 2.5 mg、 80 ± 2.5 mg、 85 ± 2.5 mg、 90 ± 2.5 mg、 95 ± 2.5 mg、 100 ± 2.5 mg、 105 ± 2.5 mg、 110 ± 2.5 mg、 115 ± 2.5 mg、 120 ± 2.5 mg、 125 ± 2.5 mg、 130 ± 2.5 mg、 135 ± 2.5 mg、 140 ± 2.5 mg、 145 ± 2.5 mg、 150 ± 2.5 mg、 155 ± 2.5 mg，或 160 ± 2.5 mg。

在一最佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)係他噴他多，較佳

為其鹽酸鹽，以及該醫藥劑型適合每日投藥一或二次。在此具體實施例中，該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)含量較佳為從 25 至 250 mg。

在一最佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)係氧化嗎啡酮，較佳為其鹽酸鹽，以及該醫藥劑型適合每日投藥二次。在此具體實施例中，該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)含量較佳為從 5 至 40 mg。在另一最佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)係氧化嗎啡酮，較佳為其鹽酸鹽，以及該醫藥劑型適合每日投藥一次。在此具體實施例中，該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)含量較佳為從 10 至 80 mg。

在另一最佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)係氧可酮，較佳為其鹽酸鹽，以及該醫藥劑型適合每日投藥二次。在此具體實施例中，該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)含量較佳為從 5 至 80 mg。在另一最佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)係氧可酮，較佳為其鹽酸鹽，以及該醫藥劑型適合每日投藥一次。在此具體實施例中，該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)含量較佳為從 10 至 320 mg。

在又另一最佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)係氫化嗎啡酮，較佳為其鹽酸鹽，以及該醫藥劑型適合每日投藥二次。在此具體實施例中，該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)含量較佳為從 2 至 52 mg。在另一最佳具體實施例中，該藥理活性成分(A)係氫化嗎啡酮，較佳為其鹽酸鹽，以及該醫藥劑型適合每日投藥一次。在此具體實施例中，該醫藥劑型內之藥理活性成分(A)含量較佳為從 4 至 104 mg。

根據本發明之醫藥劑型之特徵為具有極佳之儲存安定性。於 40°C 和 75%相對濕度儲存 4 週之後該藥理活性成分(A)含量為其儲存前原始含量之至少 98.0%，更佳為至少 98.5%，又更佳為至少 99.0%，仍更佳為至少 99.2%，最佳為至少 99.4%，以及尤指至少 99.6%。測量醫藥劑型內該藥理活性成分(A)之適當方法已為技術者所習知。關於此可

參考歐洲藥典或美國藥典中之反向高效液相色譜分析一節。該醫藥劑型較佳為被儲存於密封之封閉容器內。

根據本發明之劑型含有一藉由聚合含有負載一質子化型陰離子官能基之乙烯化不飽和單體的單體組成物所獲得之一生理上可接受聚合物(B)或其生理上可接受鹽。該活性成分(A)被嵌入包含該生理上可接受聚合物(B)之一控釋基質內。

該陰離子官能基較佳為選自羧基、磺基、硫酸基和磷基。

該單體組成物較佳為包含選自乙烯化不飽和羧酸、乙烯化不飽和羧酸酐、乙烯化不飽和磺酸及其混合物之一乙烯化不飽和單體。

較佳之乙烯化不飽和羧酸和乙烯化不飽和羧酸酐單體包括通常為丙烯酸本身之丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、 α -氯基丙烯酸、 β -甲基丙烯酸(巴豆酸)、 α -苯基丙烯酸、 β -丙烯氧基丙酸、山梨酸、 α -氯山梨酸、白芷酸(angelic)、桂皮酸(cinnamic)、對氯桂皮酸、 β -苯乙基丙烯酸(1-羧基-4-苯基丁二烯-1,3)、伊康酸(itaconic)、檸檬康酸(citraconic)、新烏頭酸(mesaconic)、戊烯二酸、烏頭酸(aconitic)、馬來酸、富馬酸、三羧基乙烯和馬來酸酐。

較佳之乙烯化不飽和磺酸包括脂族或芳族乙烯磺酸例如乙烯磺酸、丙烯磺酸、乙基苯磺酸和苯乙基磺酸；丙烯和甲基丙烯磺酸例如磺乙基丙烯酸酯、磺乙基丙烯酸甲酯、磺丙基丙烯酸酯、磺丙基丙烯酸甲酯、2-羥基-3-丙烯氧基丙磺酸、2-羥基-3-丙烯氧基丙磺酸甲酯和2-丙烯鹽胺基-2-甲基丙烷磺酸。

該單體組成物較佳為包含丙烯酸、丙烯酸甲酯及/或2-丙烯鹽胺基-2-甲基丙烷磺酸。最佳為丙烯酸。

藉由聚合此類單體組成物獲得該生理上可接受聚合物(B)。此並不必然需獲得自此類之單體組成物。換言之，該生理上可接受聚合物

(B)係一種包含聚合負載一質子化型陰離子官能基，或其生理上可接受鹽之乙烯化不飽和單體所形成至少一重複單位之聚合物。

該生理上可接受聚合物(B)可為直鏈、支鏈或交聯。

該生理上可接受聚合物(B)較佳為親水性，更佳為水溶性或水膨性。

該生理上可接受聚合物(B)可為一均聚物或一共聚物。當該聚合物(B)為一均聚物時，其包含單一型重複單位，即包含單一型單體之單體組成物的聚合產物。當該聚合物(B)為一共聚物時，其可包含二、三或多種不同重複單位，即可為包含二、三或多種不同單體之單體組成物之聚合產物。

在一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)係包含從約 50 mol%至 99.999 mol%，以及更佳為從約 75 mol%至 99.99 mol%負載陰離子官能基較佳為酸性基團，更佳為羧基團之重複單位之一共聚物。

該生理上可接受聚合物(B)較佳為每羧基團具有 76 ± 50 g/mol，更佳為 76 ± 30 g/mol，又更佳為 76 ± 20 g/mol 及最佳為 76 ± 10 g/mol 之平均當量重。

在一較佳具體實施例中，衍生生理上可接受聚合物(B)之單體組成物含有一交聯劑，即在此具體實施例中該生理上可接受聚合物(B)係被交聯。

適當之交聯劑包括：

- ◆ 具有至少二可聚合雙鍵之化合物，例如乙烯化不飽和官能基；
- ◆ 具有至少一可聚合雙鍵例如一乙烯化不飽和官能基，以及至少一官能基能與聚合物(B)一或多個重複單位之另一官能基反應之化合物；
- ◆ 具有至少二官能基能與聚合物(B)一或多個重複單位之其他

官能基反應之化合物；以及

◆ 可形成離子交聯鍵結的多價金屬化合物，例如經由該陰離子官能基。

最佳之交聯劑為具有至少二可聚合雙鍵，較佳為丙烯基。

具有至少二可聚合雙鍵之交聯劑包括：(i) 雙-或聚乙烯化合物例如二乙烯苯和二乙烯甲苯；(ii) 不飽和單-或聚羧酸與多元醇之雙-或聚酯包括，例如多元醇之雙-或三丙烯酸酯如乙二醇、三甲醇丙烷、丙三醇或聚氧乙二醇；(iii) 雙丙烯醯胺例如 N,N-亞甲雙丙烯醯胺；(iv) 藉由反應聚異氰酸酯與含羥基單體所獲得之胺甲醯基酯；(v) 多元醇之雙-或聚烯丙基醚；(vi) 聚羧酸之雙-或聚烯丙基酯例如苯二甲酸二烯丙酯、己二酸二烯丙酯等；(vii) 不飽和單-或聚羧酸酯與單烯丙酯之多元醇例如聚乙二醇單烯丙酯；以及(viii) 雙-或三烯丙胺。

在一較佳具體實施例中，含有二乙烯乙二醇(1,5-己二烯-3,4-二醇)作為交聯劑，同時次佳為多元醇的烯丙基或乙烯基衍生物例如烯丙基蔗糖或丙烯基赤藻糖醇。此具體實施例較佳為使用根據 USP 之聚碳芬鈣(polycarbophil)型聚丙烯酸聚合物。

在另一較佳具體實施例中，以含有多元醇之烯丙基衍生物例如烯丙基蔗糖或丙烯基赤藻糖醇作為交聯劑，同時次佳為二乙烯乙二醇(1,5-己二烯-3,4-二醇)。此具體實施例較佳為使用根據 USP 或 Ph. Eur. 的卡波姆(carbomer)型聚丙烯酸聚合物。

具有至少一可聚合雙鍵以及至少一官能基能與聚合物(B)一或多個重複單位之其他官能基反應之交聯劑包括 N-羥甲基丙烯醯胺、丙烯酸縮水甘油酯等。

具有至少二官能基能與聚合物(B)一或多個重複單位之其他官能基反應之適當交聯劑包括乙二醛；多元醇如乙二醇；聚胺如亞烴基二

胺(如乙二胺)、聚炔屬烴、多胺、聚環氧化物、雙或聚縮水甘油醚等。

可形成離子交聯鍵結的適當多價金屬化合物包括鹼土金屬(例如鈣、鎂)和鋅的氧化物、氫氧化物和弱酸鹽(例如碳酸鹽、乙酸鹽等)包括, 例如氧化鈣和二乙酸鋅。

全部這些類型交聯劑中此處最佳為使用二元醇衍生物和多元醇衍生物, 更佳為選自由烯丙基蔗糖、丙烯基赤藻糖醇、二乙烯乙二醇、二乙烯聚乙二醇和二元醇之(甲基)丙烯酸酯。

在一較佳具體實施例中, 衍自該單體組成物的生理上可接受聚合物(B)包含至多 1.0 mol%, 更佳為至多 0.1 mol%, 又更佳為至多約 0.01 mol%, 以及最佳為至多 0.005 mol%之根據全部單體形成聚合物(B)之交聯劑。

在一較佳具體實施例中, 該生理上可接受聚合物(B)係較佳為與烯丙基蔗糖或丙烯基赤藻糖醇, 尤指與丙烯基赤藻糖醇選擇性交聯之丙烯酸均聚物。在另一較佳具體實施例中, 該生理上可接受聚合物(B)係選擇性地交聯丙烯酸和 $C_{10}\sim C_{30}$ 烷基丙烯酸酯, 較佳為與丙烯基赤藻糖醇的共聚物。在另一較佳具體實施例中, 該生理上可接受聚合物(B)係丙烯酸選擇性地交聯較佳為烯丙基蔗糖或丙烯基赤藻糖醇之稱為均聚物之所謂異種聚合物; 或選擇性地交聯丙烯酸和 $C_{10}\sim C_{30}$ 烷基丙烯酸酯, 較佳為與含有聚乙二醇嵌段共聚物和一長鏈烷基酸, 較佳為 $C_8\sim C_{30}$ 烷基酸之丙烯基赤藻糖醇的共聚物。此類聚合物可供應自市面, 例如 Carbopol[®]之商品。

在另一較佳具體實施例中, 較佳為根據本發明之劑型不含有聚乙二醇和烷基酸酯之一嵌段共聚物(B)。

當該聚合物(B)係一異種共聚物時, 其較佳為於 pH 7.5 之 1.0 wt% 溶液內具有從 47,000 至 77,000 mPa·s, 更佳為 52,000 至 72,000 mPa·s,

又更佳為 57,000 至 67,000 mPa·s 範圍內之黏度。

含於該生理上可接受聚合物(B)內之至少一些陰離子官能基較佳為中性型，亦即不存在其質子化型而是代替以成鹽陽離子鹽之型式。適當之成鹽陽離子包括鹼金屬、銨、經取代銨和胺。更佳為至少一些該陰離子官能基，例如羧酸鹽及/或磺酸鹽陰離子為鈉或鉀陽離子之鹽。

根據陰離子官能基之總量此中性陰離子官能基的百分比於此處被稱為"中和度"。在一較佳具體實施例中，該中和度之範圍為 $2.5 \pm 2.4\%$ ，更佳為 $2.5 \pm 2.0\%$ ，又更佳為 $2.5 \pm 1.5\%$ ，仍更佳為 $2.5 \pm 1.0\%$ ，以及最佳為 $2.5 \pm 0.5\%$ 。在另一較佳具體實施例中，該中和度的範圍為 $35 \pm 30\%$ ，更佳為 $35 \pm 25\%$ ，又更佳為 $35 \pm 20\%$ ，仍更佳為 $35 \pm 15\%$ ，最佳為 $35 \pm 10\%$ ，以及尤指 $35 \pm 5\%$ 。在又另一較佳具體實施例中，該中和度之範圍為 $65 \pm 30\%$ ，更佳為 $65 \pm 25\%$ ，又更佳為 $65 \pm 20\%$ ，仍更佳為 $65 \pm 15\%$ ，最佳為 $65 \pm 10\%$ ，以及尤指 $65 \pm 5\%$ 。

本發明醫藥劑型之生理上可接受聚合物(B)之含量根據可延緩體外釋藥型態之該醫藥劑型總重較佳為至少 10 wt%。熟練之工匠可藉由例行實驗測定滿足此需要量之生理上可接受聚合物(B)。

在一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)含量根據可延緩體外釋藥型態之醫藥劑型總重較佳為至少 10 wt%之本發明醫藥劑型與不含該所述生理上可接受聚合物(B)之醫藥劑型比較於 360 分鐘之後其相對體外釋藥可延緩至少 2%，更佳為至少 4%，又更佳為至少 6%，仍更佳為至少 8%，最佳為至少 10%，以及尤指至少 12%。

較佳為根據實驗部分內所指定之條件測定體外釋藥速率。例如當一不含該所述生理上可接受聚合物(B)之比較劑型於體外釋藥 360 分鐘之後可釋出例如 34.7%之該藥理活性成分，根據本發明之醫藥劑型

在相同條件下較佳為至多釋出 32.7%之該藥理活性成分($\Delta 2\%$)。

在另一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)含量根據可延緩體外釋藥型態之醫藥劑型總重較佳為至少 10 wt%之本發明醫藥劑型與不含該生理上可接受聚合物(B)之醫藥劑型比較於 720 分鐘之後其相對體外釋藥可延緩至少 2%，更佳為至少 4%，又更佳為至少 6%，仍更佳為至少 8%，最佳為至少 10%，以及尤指至少 12%。

根據醫藥劑型總重該生理上可接受聚合物(B)之含量範圍較佳為從 0.1 wt%至 95 wt%，更佳為從 1.0 wt%至 80 wt%，又更佳為從 2.0 wt%至 50 wt%，以及最佳為從 5 wt%至 30 wt%，以及尤指 9wt%至 21 wt%。

在一較佳具體實施例中，根據醫藥劑型總重該生理上可接受聚合物(B)之含量為從 0.5 wt%至 25 wt%，更佳為從 1.0 至 20 wt%，又更佳為從 2.0 至 22.5 wt%，仍更佳為 3.0 至 20 wt%，以及最佳為 4.0 至 17.5 wt%尤指 5.0 至 15 wt%。

在一較佳具體實施例中，根據醫藥劑型總重該生理上可接受聚合物(B)之含量範圍為 10 ± 9 wt%，更佳為 10 ± 8 wt%，又更佳為 10 ± 7 wt%，仍更佳為 10 ± 6 wt%，最佳為 10 ± 5 wt%，以及尤指 10 ± 2.5 wt%。

在又另一較佳具體實施例中，根據醫藥劑型總重該生理上可接受聚合物(B)之含量範圍為 15 ± 14 wt%，更佳為 15 ± 12.5 wt%，又更佳為 15 ± 10 wt%，仍更佳為 15 ± 7.5 wt%，最佳為 15 ± 5 wt%，以及尤指 15 ± 2.5 wt%。

在又另一較佳具體實施例中，根據醫藥劑型總重該生理上可接受聚合物(B)之含量範圍為 20 ± 15 wt%，更佳為 20 ± 12.5 wt%，又更佳為 20 ± 10 wt%，仍更佳為 20 ± 7.5 wt%，最佳為 20 ± 5 wt%，以及尤指 20 ± 2.5 wt%。

在一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)之重均分子

量(M_w)為至少 100,000 g/mol，較佳為至少 200,000 g/mol 或至少 400,000 g/mol，更佳為在約 500,000 g/mol 至約 5,000,000 g/mol 範圍內，以及最佳為在約 600,000 g/mol 至約 2,000,000 g/mol 範圍內。測定 M_w 之適當方法已為熟練本技術者所習知。例如，可藉由膠體滲透層析法(GPC)測定 M_w 。

在一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)之 pK_A 為 6.0 ± 2.0 ，更佳為 6.0 ± 1.5 ，又更佳為 6.0 ± 1.0 ，以及最佳為 6.0 ± 0.5 。在另一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)之 pK_A 為 7.0 ± 2.0 ，更佳為 7.0 ± 1.5 ，又更佳為 7.0 ± 1.0 ，以及最佳為 7.0 ± 0.5 。在又另一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)之 pK_A 為 8.0 ± 2.0 ，更佳為 8.0 ± 1.5 ，又更佳為 8.0 ± 1.0 ，以及最佳為 8.0 ± 0.5 。

在一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)之 pH(於 1 wt%水分散液內)為 3.0 ± 3.0 ，更佳為 3.0 ± 2.0 ，又更佳為 3.0 ± 1.5 ，以及最佳為 3.0 ± 1.0 。

在另一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)之 pH(於 1 wt%水分散液內)為 6.0 ± 3.0 ，更佳為 6.0 ± 2.0 ，又更佳為 6.0 ± 1.5 ，以及最佳為 6.0 ± 1.0 。

該生理上可接受聚合物(B)藉由布氏黏度計(RVF, 20 rpm)於 pH 7.5 和 25°C 之 0.5 wt%水溶液內測量時較佳為展現 2,000 至 100,000 mPa·s(cp)之黏度，更佳為 3,000 至 80,000 mPa·s，又更佳為 4,000 至 60,000 mPa·s。

在一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)藉由布氏黏度計(RVF, 20 rpm)於 pH 7.5 和 25°C 之 0.5 wt%水溶液內測量時展現超過 10,000 mPa·s(cp)之黏度，較佳為至少 11,000 mPa·s，更佳為至少 15,000 mPa·s，又更佳為至少 20,000 mPa·s 或至少 30,000 mPa·s。

在一較佳具體實施例中，該生理上可接受聚合物(B)被均勻地分佈於本發明之醫藥劑型內。該藥理活性成分(A)和生理上可接受聚合物(B)較佳為被緊密均質地分佈於該醫藥劑型內而使該醫藥劑型不發生藥理活性成分(A)內無生理上可接受聚合物(B)或生理上可接受聚合物(B)內無藥理活性成分(A)所造成之任何區隔。

當該醫藥劑型包覆薄膜時，該生理上可接受聚合物(B)較佳為均勻地被分佈於該醫藥劑型之核內，即該包覆薄膜較佳為不含生理上可接受聚合物(B)。儘管如此，該包覆薄膜仍然含有一或多種聚合物，然而其較佳為不同於被含於該核內的生理上可接受聚合物(B)。

根據本發明之醫藥劑型含有一聚氧亞烷(C)。該活性成分(A)被嵌入包含該所述聚氧亞烷(C)和生理上可接受聚合物(B)之一控釋基質內。

該聚氧亞烷(C)較佳為被選自聚氧化甲烯、聚氧化乙烯和聚氧化丙烯，或其共聚物。

該聚氧亞烷(C)具有一重均分子量(M_w)以及較佳為亦具有至少 200,000 或較佳為至少 500,000 g/mol，較佳為至少 1,000,000 g/mol 或至少 2,500,000 g/mol，更佳為在約 1,000,000 g/mol 至約 15,000,000 g/mol 範圍內，以及最佳為在約 5,000,000 g/mol 至約 10,000,000 g/mol 範圍內之平均分子量(M_n)之黏度。測定 M_w 和 M_n 之適當方法已為熟練本技術者所習知。較佳為藉由流變學測量法測定 M_n ，同時可藉由膠體滲透層析法(GPC)測定 M_w 。

該聚氧亞烷(C)之含量範圍根據該醫藥劑型之總重較佳為從 20 至 99 wt%，更佳為 25 至 95 wt%，又更佳為 30 至 90 wt%，仍更佳為 30 至 85 wt%，最佳為 30 至 80 wt%，以及尤指 30 至 75 wt% 或 45 至 70 wt%。該聚氧亞烷之含量為至少 20 wt%，較佳為至少 25 wt%，更佳為

至少 30 wt%，又更佳為至少 35 wt%，以及尤指至少 40 wt%。

在一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)之整體含量為在 25 ± 20 wt%，更佳為 25 ± 15 wt%，最佳為 25 ± 10 wt%，以及尤指 25 ± 5 wt%之範圍內。在另一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)之整體含量為在 35 ± 20 wt%，更佳為 35 ± 15 wt%，最佳為 35 ± 10 wt%，以及尤指 35 ± 5 wt%之範圍內。在又另一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)之整體含量為在 45 ± 20 wt%，更佳為 45 ± 15 wt%，最佳為 45 ± 10 wt%，以及尤指 45 ± 5 wt%之範圍內。在仍另一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)之整體含量為在 55 ± 20 wt%，更佳為 55 ± 15 wt%，最佳為 55 ± 10 wt%，以及尤指 55 ± 5 wt%的範圍內。在一更佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)之整體含量為在 65 ± 20 wt%，更佳為 65 ± 15 wt%，最佳為 65 ± 10 wt%，以及尤指 65 ± 5 wt%之範圍內。在一又更佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)之整體含量為在 75 ± 20 wt%，更佳為 75 ± 15 wt%，最佳為 75 ± 10 wt%，以及尤指 75 ± 5 wt%之範圍內。在一仍更佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)之整體含量為在 80 ± 15 wt%，更佳為 80 ± 10 wt%，以及最佳為 80 ± 5 wt%之範圍內。

聚氧亞烷(C)可包含具有一特定均分子量之單一聚氧亞烷或不同之混合物(摻混)，諸如二、三、四或五種聚合物，亦即相同化學性質但不同均分子量之聚合物、不同化學性質但相同均分子量之聚合物，或不同化學性質及不同分子量之聚合物。

為達本專利技術要求之目的，一聚亞烷乙二醇具有高達 20,000 g/mol 之分子量，同時一聚氧亞烷具有高於 20,000 g/mol 之分子量。在一較佳具體實施例中，含於該醫藥劑型內之全部聚氧亞烷之全部重均分子量為至少 200,000 g/mol。因此，當測定聚氧亞烷(C)重均分子量時可不考慮該可能存在的聚亞烷乙二醇。

在一較佳具體實施例中，聚氧亞烷(C)均質地分佈於本發明之醫藥劑型內。該藥理活性成分(A)和聚氧亞烷(C)較佳為被緊密均質地分佈於該醫藥劑型內而使該醫藥劑型不發生藥理活性成分(A)內無陰離子聚氧亞烷(C)或聚氧亞烷(C)內無藥理活性成分(A)所造成之任何區隔。

當該醫藥劑型包覆薄膜時，該聚氧亞烷(C)較佳為均質地分佈於該醫藥劑型的核內，即該包覆薄膜較佳為不含聚氧亞烷(C)。儘管如此，該包覆薄膜仍然含有一或多種聚合物，然而其較佳為不同於被含於該核內的聚氧亞烷(C)。

該聚氧亞烷(C)可混合選自聚氧亞烷，較佳為聚氧甲烯、聚氧乙烯、聚氧丙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸烷基酯、聚(羥基脂肪酸)舉例如聚(3-羥基丁酸鹽-共聚-3-羥基戊酸酯)(Biopol[®])、聚(羥基戊酸)、聚己內酯、聚乙烯醇、聚酯醯胺、聚丁二酸二乙酯、聚內酯、聚乙交酯、聚胺基甲酸酯、聚醯胺、聚乳酸、聚縮醛(如具任選改性側鏈之多糖)、聚乳酸/乙醇酸、聚內酯、聚乙交酯、聚原酸酯、聚乙二醇和聚對苯二甲酸丁酯之嵌段聚合物(Polyactive[®])、聚酸酐(polifeprosan)，和其共聚物、嵌段共聚物，以及至少兩種上述聚合物或其他具有上述特性之其他聚合物之混合物所構成群組之一或多種不同聚合物。

該聚氧亞烷(C)之分子量分散度(M_w/M_n)較佳為在 2.5 ± 2.0 之範圍內，更佳為 2.5 ± 1.5 ，又更佳為 2.5 ± 1.0 ，仍更佳為 2.5 ± 0.8 ，最佳為 2.5 ± 0.6 ，以及尤指 2.5 ± 0.4 。

該聚氧亞烷(C)於 25°C 利用 RVF 型布氏黏度計(2 號錠/轉速 2 rpm)內 5 wt% 水溶液測定時較佳為具有 30 至 17,600 cP 的黏度，更佳為 55 至 17,600 cP，又更佳為 600 至 17,600 cP，以及最佳為 4,500 至 17,600

cP；利用上述黏度計(1 或 3 號錠/轉速 10 rpm)以 2 wt%水溶液測定時具有 400 至 4,000 cP，更佳為 400 cP 至 800 cP 或 2,000 至 4,000 cP；或利用上述黏度計(2 號錠/轉速 2 rpm)以 1 wt%水溶液測定時具有 1,650 至 10,000 cP，更佳為 1,650 至 5,500 cP、5,500 至 7,500 cP 或 7,500 至 10,000 cP。

在一較佳具體實施例中，該聚合物(C)對聚合物(B)之相對重量比為在 10:1 至 1:1 的範圍內，更佳為 9:1 至 1.25:1，又更佳為 8:1 至 1.5:1，仍更佳為 7:1 至 1.75:1，最佳為 6.5:1 至 2:1，以及尤指 6:1 至 2.5:1。

在另一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)對聚合物(B)之相對重量比為在 20:1 至 1:20 之範圍內，更佳為 10:1 至 1:10，又更佳為 7:1 至 1:5，仍更佳為 5:1 至 1:1，最佳為 4:1 至 1.5:1，以及尤指 3:1 至 2:1。在一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)和聚合物(B)之相對重量比為在 10:1 至 5:1 的範圍內，更佳為 8:1 至 5:1，最佳為 7:1 至 5:1。

該聚氧亞烷(C)對該藥理活性成分(A)之相對重量比較佳為至少 0.5:1，更佳為至少 1:1、至少 2:1、至少 3:1、至少 4:1、至少 5:1、至少 6:1、至少 7:1、至少 8:1 或至少 9:1，又更佳為至少 10:1 或至少 15:1，仍更佳為至少 20:1，最佳為至少 30:1，及尤指至少 40:1。在一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)對該藥理活性成分(A)之相對重量比為在 3:1 至 50:1 的範圍內，更佳為 3:1 至 40:1，及尤指 3:1 至 30:1。

根據本發明之醫藥劑型除了該藥理活性成分(A)、該生理上可接受聚合物(B)和該聚氧亞烷(C)之外可含有其他成分，例如一或多種習知的醫藥賦形劑，諸如充填劑、滑動劑、黏合劑、粒化劑、抗結塊劑、

潤滑劑、香料、染料及/或防腐劑。

該醫藥劑型較佳為含有至少一潤滑劑。

最佳的潤滑劑係選自：

- ◆ 硬脂酸鎂和硬脂酸；
- ◆ 脂肪酸之甘油酯，包括單酸甘油酯、二酸甘油酯、三酸甘油酯及其混合物；較佳為 C_6 至 C_{22} 脂肪酸之甘油酯；最佳為 C_{16} 至 C_{22} 脂肪酸之偏甘油酯例如山萵酸甘油酯、棕櫚硬脂酸甘油酯和單硬脂酸甘油酯；
- ◆ 聚氧乙二醇脂肪酸酯，例如單-、雙-和三甘油酯的混合物以及分子量從 200 至 4,000 g/mol 範圍內的聚乙二醇單酯，例如辛基己醯聚乙二醇甘油酯、月桂酸聚乙二醇甘油酯、椰油酸聚乙二醇甘油酯、亞油酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇-20-單硬脂酸甘油酯、單硬脂酸聚乙二醇-20-甘油酯、辛基己醯聚乙二醇-6-甘油酯、油酸聚乙二醇甘油酯、硬脂酸聚乙二醇甘油酯、羥基硬脂酸聚乙二醇甘油酯和蓖麻油酸聚乙二醇甘油酯；
- ◆ 多糖解甘油酯，例如一已為人所知及市售之商品"辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol)"；
- ◆ 脂肪醇，其可為直鏈或支鏈例如鯨蠟醇、硬脂醇、鯨蠟基硬脂醇、2-辛基十二烷-1-醇和 2-己癸-1-醇；
- ◆ 具有分子量介於 10,000 和 60,000 g/mol 之間之聚乙二醇；以及
- ◆ 天然半合成或合成蠟，較佳為至少 50°C ，更佳為 60°C 之軟化點之蠟，以及尤指巴西棕櫚蠟 (Carnauba wax) 和蜂蠟。

該潤滑劑之含量範圍較佳為從 0.1 wt% 至約 30 wt%，更佳為在 1.0 wt% 至約 25 wt% 範圍內，最佳為在 2.0 wt% 至約 20 wt% 範圍內，以及

尤指在 5 wt%至約 15 wt%範圍內。

在一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)對潤滑劑之相對重量比為在 $4.5 \pm 2:1$ 的範圍內，更佳為 $4.5 \pm 1.5:1$ ，又更佳為 $4.5 \pm 1:1$ ，仍更佳為 $4.5 \pm 0.5:1$ ，最佳為 $4.5 \pm 0.2:1$ ，以及尤指 $4.5 \pm 0.1:1$ 。

該醫藥劑型較佳為進一步包含一增塑劑。該增塑劑可改善聚氧亞烷(C)之可加工性，以及視需要亦包括生理上可接受聚合物(B)。較佳的增塑劑係聚氧亞烷如聚乙二醇、三乙醯甘油(triacetin)、脂肪酸、脂肪酸酯、石蠟及/或微晶蠟。最佳的增塑劑為聚乙二醇如 PEG 6000。

該增塑劑之含量範圍根據該醫藥劑型之總重較佳為從 0.5 至 30 wt%，更佳為 1.0 至 25 wt%，又更佳為 2.5 至 22.5 wt%，仍更佳為 5.0 wt%至 20 wt%，最佳為 7.5 至 20 wt%，以及尤指 10 wt%至 17.5 wt%。

在一較佳具體實施例中，該增塑劑係根據該醫藥劑型總重具有 10 ± 8 wt%含量範圍之聚亞烷乙二醇，更佳為 10 ± 6 wt%，又更佳為 10 ± 5 wt%，仍更佳為 10 ± 4 wt%，最佳為 10 ± 3 wt%，以及尤指 10 ± 2 wt%。

在另一較佳具體實施例中，該增塑劑係根據該醫藥劑型總重具有 15 ± 8 wt%含量範圍之聚亞烷乙二醇，更佳為 15 ± 6 wt%，又更佳為 15 ± 5 wt%，仍更佳為 15 ± 4 wt%，最佳為 15 ± 3 wt%，以及尤指 15 ± 2 wt%。

在一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)對聚亞烷乙二醇之相對重量比為在 $4.2 \pm 2:1$ 之範圍內，更佳為 $4.2 \pm 1.5:1$ ，又更佳為 $4.2 \pm 1:1$ ，仍更佳為 $4.2 \pm 0.5:1$ ，最佳為 $4.2 \pm 0.2:1$ ，以及尤指 $4.2 \pm 0.1:1$ 。此比例滿足相對高聚氧亞烷(C)含量及良好可擠壓性之要求。

當從切割壓出束獲得之切片製造劑型時，該切片的重量決定所產生劑型之重量。這些切片重量之明顯變異將導致劑型與目標重量之重量偏差。該切片之重量偏差主要取決於壓出束之表面性質。一完全平滑表面之壓出束可製成展現低重量偏差之切片。對照之下，一波狀或

不平整壓出束將產生較大重量變化的切片而增加劣品數。已意外地得知聚氧亞烷：聚亞烷乙二醇重量比可影響壓出束之表面性質。

該醫藥劑型較佳為進一步包含一抗氧化劑。適當之抗氧化劑包括抗壞血酸、丁基羥基苯甲醚(BHA)、丁基羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鹽、單硫代甘油、亞磷酸、維生素 C、維生素 E 及其衍生物、松柏醇苯甲酸酯、去甲二氫癰創酸、沒食子酸酯、亞硫酸氫鈉，最佳為丁基羥基甲苯或丁基羥基苯甲醚和 α -生育醇。相對該醫藥劑型之總重該抗氧化劑之用量較佳為 0.01 wt% 至 10 wt%，更佳為 0.03 wt% 至 5 wt%，最佳為 0.05 wt% 至 2.5 wt%。

在一較佳具體實施例中，該醫藥劑型進一步包含一酸，較佳為檸檬酸。酸之用量較佳為在 0.01 wt% 至約 20 wt% 之範圍，更佳為在 0.02 wt% 至約 10 wt% 的範圍，又更佳為在 0.05 wt% 至約 5 wt%，以及最佳為在 0.1 wt% 至約 1.0 wt% 之範圍。

在一較佳具體實施例中，該醫藥劑型進一步包含另一種聚合物，其較佳為選自纖維素酯和纖維素醚，尤指羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

其他較佳聚合物為聚乙烯己內醯胺-聚醋酸乙烯-聚乙二醇接枝共聚物，例如一市售商品 "Soluplus[®]"。

該其他聚合物較佳為羥丙基甲基纖維素之用量範圍較佳為從 0.1 wt% 至約 30 wt%，更佳為在 1.0 wt% 至約 20 wt% 範圍內，最佳為在 2.0 wt% 至約 15 wt% 範圍內，以及尤指在 7.5 wt% 至約 12.5 wt% 範圍內。

在一較佳具體實施例中，該聚氧亞烷(C)對該其他聚合物之相對重量比為在 $4.5 \pm 2:1$ 範圍內，更佳為 $4.5 \pm 1.5:1$ ，又更佳為 $4.5 \pm 1:1$ ，仍更佳為 $4.5 \pm 0.5:1$ ，最佳為 $4.5 \pm 0.2:1$ ，以及尤指 $4.5 \pm 0.1:1$ 。

在另一較佳具體實施例中，該根據本發明之醫藥劑型除了該生理上可接受聚合物(B)、聚氧亞烷(C)和任選聚乙二醇之外不含任何其他

之聚合物。

該根據本發明之醫藥劑型較佳為一種口服劑型，尤指一錠劑。然而，亦可經由不同途徑投與該醫藥劑型以及因此，該醫藥劑型亦可另類地經由頰內、舌下、直腸或陰道內被投藥。亦可使用植入物。此時，該醫藥劑型較佳為單片式。該醫藥劑型較佳為不使用薄膜型或多顆粒型。

在一較佳具體實施例中，該根據本發明之醫藥劑型係一圓形錠劑。此具體實施例的錠劑較佳為具有範圍約 1 mm 至約 30 mm 的直徑，尤指約 2 mm 至約 25 mm 的範圍，更特別指約 5 mm 至約 23 mm，又更特別指約 7 mm 至約 13 mm；以及其厚度範圍為約 1.0 mm 至約 12 mm，尤指在約 2.0 mm 至約 10 mm 之範圍，又更特別指從 3.0 mm 至約 9.0 mm，更甚指從約 4.0 mm 至約 8.0 mm。

在另一較佳具體實施例中，該根據本發明之醫藥劑型係一種橢圓形錠劑。此具體實施例的錠劑較佳為具有約 1 mm 至約 30 mm 之縱向延伸(縱長度)，尤指約 2 mm 至約 25 mm 的範圍，更指約 5 mm 至約 23 mm，又更指約 7 mm 至約 20 mm；在約 1 mm 至約 30 mm 範圍內，尤指在約 2 mm 至約 25 mm 範圍內，更指約 5 mm 至約 23 mm，又更指約 7 mm 至約 13 mm 範圍內的寬度；以及約 1.0 mm 至約 12 mm 範圍的厚度，尤指在約 2.0 mm 至約 10 mm 的範圍，又更指從 3.0 mm 至約 9.0 mm，又甚指從約 4.0 mm 至約 8.0 mm。

根據本發明之醫藥劑型較佳為具有 0.01 至 1.5 g 之重量範圍，更佳為在 0.05 至 1.2 g 之範圍，又更佳為在 0.1 至 1.0 g 之範圍，仍更佳為在 0.2 至 0.9 g 之範圍，以及最佳為在 0.25 至 0.8 g 之範圍。

藉由熔擠壓法製備根據本發明之醫藥劑型，但亦可使用熱塑之其他方法製備該本發明劑型例如在高溫下模壓或於第一步驟中以習知擠

壓法製造加熱錠劑，然後於第二步驟中將錠劑內聚合物加熱至高於軟化溫度以形成硬錠劑。基於此，熱形成意指於施熱之後進行塑料之成形或模鑄。在一較佳具體實施例中，該醫藥劑型係藉由熱熔融擠壓被熱成形。

在一較佳具體實施例中，藉由熱熔擠壓法，較佳為藉由雙螺桿擠壓機製備該醫藥劑型。熱熔擠壓法較佳為產生能被切割成單塊之熔融擠壓束，之後被壓製及形成錠劑。基於此，"錠劑"一詞與其說是藉由擠壓粉末或顆粒所製成的劑型(押出物)，不如說是成形擠製物。壓製較佳為利用一模具和一沖壓機藉由熔融擠壓一單塊體而達成。若獲得自熔融擠壓時，該擠壓步驟較佳為以具有溫度從 20 至 25°C 範圍內室溫之單塊體進行。該藉由擠壓獲得之擠壓束依此進行擠壓步驟或於擠壓步驟前被切割。可藉由一般技術進行此切割，例如利用旋轉刀或壓縮空氣。或者，該成形可如 EP-A 240 906 中所述藉由通過兩支逆旋轉研光輥之間而直接被形成錠劑。當然該擠壓束亦可於溫熱時進行壓製或切割步驟，其時間上極為接近擠壓步驟。該擠壓之進行較佳為藉由雙螺桿擠壓機。

本發明之醫藥劑型可視需要被部分或完全塗佈以習知塗膜。本發明之劑型較佳為被塗佈以習知薄膜塗層組成物。

適當之塗層原料可購自市面，例如 Opadry[®]和 Eudragit[®]商標之產品。

適當原料的實例包括纖維素酯和纖維素醚，例如甲基纖維素(MC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥乙基纖維素(HEC)、羧甲基纖維素鈉(Na-CMC)、乙基纖維素(EC)、纖維素醋酸酐酸酯(CAP)、羥丙基甲基纖維素酞酸酯(HPMCP)；聚丙烯酸甲酯，例如胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共

聚物、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物；乙烯基聚合物，例如聚乙烯吡咯啉酮、聚醋酸乙烯酞酸酯、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯；以及天然成膜劑例如蟲膠。

在一最佳具體實施例中，該塗層係水溶性。在一較佳具體實施例中，該塗層係以聚乙烯醇為基底，例如聚乙烯醇-部分水解以及可另外含有聚乙二醇例如 macrogol 3350 及/或色素。在另一較佳具體實施例中，該塗層係以羥丙基甲基纖維素為基底，較佳為具有 3 至 15 mPas 黏度之羥丙基甲基纖維素型 2910。

該塗層可抗胃酸以及隨著釋出環境中之 pH 值而調節。藉由此塗層，可確保本發明之醫藥劑型能不溶解地通過胃部並且使活性化合物僅釋出於腸道內。該抗胃液塗層較佳為溶解於 5 和 7.5 之間之 pH 值。用於延釋活性成分以及用於塗佈該抗胃液塗層之對應原料和方法已為本領域之技術者所習知，例如參考 Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart 第一版，1998，Medpharm 科學出版社之"塗層醫藥劑型-原理、製造技術、生技製藥前景、試驗方法及原材料"。

該塗層亦可被應用於例如改善美感印象及/或劑型口感及易於被吞嚥。本發明劑型之塗層亦具有其他目的，例如改善安定性及保存期限。適當塗層配製物包含一成膜聚合物舉例如聚乙烯醇或羥丙基甲基纖維素如羥丙基甲基纖維素；一增塑劑舉例如甘醇如丙二醇或聚乙二醇；一遮光劑舉例如二氧化鈦；以及一薄膜平滑劑，舉例如滑石粉。適當塗層溶劑為水以及有機溶劑。有機溶劑的實例為醇類，例如乙醇或異丙醇；丙酮例如乙酮，或鹵化烴例如二氯甲烷。該塗層視需要含一或多種治療有效量活性成分以即釋該活性成分(A)而因此立即緩解被該活性成分(A)治療的症狀。本發明塗佈劑型的製備較佳為先製造

核心以及接著利用習知技術塗佈該核心，例如於塗佈盤內進行塗層。

根據本發明，該活性成分(A)被嵌入包含生理上可接受聚合物(B)和聚氧亞烷(C)之一控釋基質內。

從一口服劑型控釋一活性成分已為本領域之技術者所習知。為達專利技術要求之目的，控釋包括遲釋、延釋、持釋、緩釋等。

控釋或緩釋在本發明中意指於一相對較長時間內釋出其藥理活性成分(A)以藉由降低攝取頻率達到延長治療目的之釋藥型態。"緩釋"一詞的意義較佳為根據醫藥劑型釋放型態命名之歐洲指導原則(CHMP)。尤以經由口服投藥可達到此目的。"至少部分延釋或緩釋"的敘述涵蓋可確保調釋其所含類鴉片(A)之本發明任何醫藥劑型。該醫藥劑型較佳為包含藉由特定製程或藉由組合兩種可能之選擇以改變釋藥速率或釋藥位置之利用特殊輔助物製造的塗層或未塗層醫藥劑型。

就本發明之醫藥劑型而言，可如下述改變一控釋劑型之釋藥時間型態：延釋、重複釋放、持釋和緩釋。

為達專利技術要求之目的"控釋"較佳為指藉由配製物之類型和組成物長期控制活性化合物釋出之產品。為達專利技術要求之目的"延釋"較佳為指延遲活性化合物於一有限延遲時間內被釋出後不再阻礙釋藥之產品。為達專利技術要求之目的"重複釋放"較佳為指於初步釋放第一部分活性化合物之後接著釋出至少另一部分活性化合物之產品。為達專利技術要求之目的"持釋"較佳為指於投藥後長期降低配製物活性化合物之釋放速率以維持治療活性、降低毒性效應或其他一些治療目的之產品。為達專利技術要求之目的"緩釋"較佳為指配製可長期、穩定地將藥物釋入體內因而減少投藥頻率之方法。詳細情形請參考，例如 K.H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 第六版，

WVG Stuttgart, 1999；以及歐洲藥典。

在生理條件下本發明醫藥劑型較佳為於 30 分鐘之後可釋出 0.1 至 75%、於 240 分鐘之後為 0.5 至 95%、於 480 分鐘之後為 1.0 至 100%，以及於 720 分鐘之後為 2.5 至 100% 的該藥理活性成分(A)。其他較佳釋藥型態 R₁ 至 R₆ 摘錄於下表中 [全部數據為藥理活性成分(A)之釋藥 wt%]：

時間	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
60 分	0-30	0-50	0-50	15-25	20-30	20-50
120 分	0-40	0-75	0-75	25-40	35-50	40-75
240 分	3-55	3-95	10-95	40-70	55-75	60-95
480 分	10-65	10-100	35-100	60-90	80-95	80-100
720 分	20-75	20-100	55-100	70-100	90-100	90-100
960 分	30-88	30-100	70-100	>80	95-100	
1440 分	50-100	50-100	>90			
2160 分	>80	>80				

其他較佳釋藥型態 R₇ 至 R₁₂ 摘錄於下表中 [全部數據為藥理活性成分(A)之釋藥 wt%]：

時間	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
30 分	17.5±7.5	17.5±6.5	17.5±5.5	17.5±4.5	17.5±3.5	17.5±2.5
60 分	27.0±8.0	27.0±7.0	27.0±6.0	27.0±5.0	27.0±4.0	27.0±3.0
120 分	41.5±9.5	41.5±8.5	41.5±7.5	41.5±6.5	41.5±5.5	41.5±4.5
240 分	64.5±12.5	64.5±11.5	64.5±10.5	64.5±9.5	64.5±8.5	64.5±7.5
480 分	88.0±12.0	88.0±11.0	88.0±10.0	88.0±9.0	88.0±8.0	88.0±7.0
720 分	96.0±9.0	96.0±8.0	96.0±7.0	96.0±6.0	96.0±5.0	96.0±4.0
840 分	97.5±7.5	97.5±6.5	97.5±5.5	97.5±4.5	97.5±3.5	97.5±2.5

本發明醫藥劑型之釋藥型態較佳為具有儲存安定性，較佳為可於高溫如 40°C 之下於密封容器內被儲存 3 個月。基於此，"安定"意指當比較最初釋藥型態與儲存後釋藥型態時，其於任何時間點之釋藥型態的相互偏離度不超過 20%、更佳為不超過 15%、又更佳為不超過 10%、仍更佳為不超過 7.5%，最佳為不超過 5.0% 以及尤指不超過 2.5%。

在體外環境下該醫藥劑型較佳為於 0.5 小時後可釋放原來含於醫藥劑型內 1.0 至 35wt%、於 1 小時後為 5.0 至 45 wt%、於 2 小時後為 10 至 60 wt%、於 4 小時後至少 15 wt%、於 6 小時後至少 20 wt%、於 8 小時後至少 25 wt%，以及於 12 小時後至少 30 wt% 之該藥理活性成分(A)。

適當之體外環境已為熟練之工匠所習知。基於此，可參考例如歐洲藥典。較佳為在下列條件下測量該釋藥型態：配備沈錘之漿式裝置，50 rpm，37±5°C，900 mL 人工腸液 pH 6.8(磷酸緩衝液)或 pH 4.5。在一較佳具體實施例中，該漿之轉速被增加至 100 rpm。

在一較佳具體實施例中，本發明之醫藥劑型適合用於每日投藥一次。在另一較佳具體實施例中，本發明之醫藥劑型適合用於每日投藥兩次。在又另一較佳具體實施例中，本發明之醫藥劑型適合用於每日投藥三次。

為達專利技術要求之目的"每日投藥兩次"意指個別投藥之間有相同或接近相同間隔時間，即約每 12 小時，或不同間隔時間，例如 8 和 16 小時或 10 和 14 小時。

為達專利技術要求之目的"每日投藥三次"意指個別投藥之間有相同或接近相同間隔時間，即約每 8 小時，或不同間隔時間，例如 6、6 和 12 小時或 7、7 和 10 小時。

本發明之醫藥劑型較佳為 5 小時之後釋出至多 99%，更佳為至多 90%，又更佳為至多 75%，以及最佳為至多 60%之活性成分(A)。

該生理上可接受聚合物(B)較佳為親水性，意指包含聚合物(B)和聚氧亞烷(C)之基質於投藥後接觸水溶液時易膨脹，以及較佳為能形成一黏稠釋藥調節凝膠層。

在一較佳具體實施例中，該包含生理上可接受聚合物(B)和聚氧亞烷(C)之基質含有下列數量的聚合物(B)：

- a) 於體外環境之下該活性成分(A)之釋出被額外延遲；及/或
- b) 當暴露於水時可加速該醫藥劑型之水合作用，在此過程中該醫藥劑型於暴露後之最初 270 分鐘期間在乾燥核心周圍形成一含水外殼(凝膠)，因而降低核心/凝膠比例並且該所述劑型之體積增加不超過 20%，尤指不超過 10%之原來劑型體積；

在各實例中比較一等同、相對醫藥劑型，其中該生理上可接受聚合物(B)被對應數量羥丙基甲基纖維素(HPMC)所取代。

在一最佳具體實施例中，

- -該醫藥劑型被熱形成，較佳為藉由熱熔擠壓；及/或
- 該醫藥劑型展現至少 1500 N 之斷裂強度；及/或
- 該醫藥劑型適合每日投藥一次、兩次或三次；及/或
- 該藥理活性成分(A)係選自類鴉片和鴉片之群組；及/或
- 藉由聚合含一交聯劑以及一選自乙烯化不飽和羧酸和酸酐、乙烯化不飽和磺酸及其混合物之單體組成物獲得聚合物(B)；及/或
- 聚合物(B)含量係從 2.0 wt%至 50 wt%之範圍；及/或
- 該聚氧亞烷(C)係選自具有重均分子量(M_w)至少 500,000 g/mol 之聚氧甲烯、聚氧乙烯和聚氧丙烯或其共聚物，更佳為從 1,000,000 g/mol 至 10,000,000 g/mol 範圍內；及/或
- 根據劑型之總重該聚氧亞烷(C)之含量為至少 30 wt%。

在一較佳具體實施例中，根據本發明之醫藥劑型不含會刺激鼻道及/或咽喉之物質，即經由鼻道及/或咽喉投藥時會造成病人拒絕服用或無法持續投藥之生理反應例如燒灼感，或例如由於增加鼻分泌物或噴嚏而生理上阻礙服用相關活性化合物之物質。刺激鼻道及/或咽喉物質之進一步實例為可造成灼熱、發癢、噴嚏衝動、增加分泌物形成或至少兩種這些刺激之組合者。習用之相關物質及其數量已為本領域技術者所習知。因此一些刺激鼻道及/或咽喉之物質係根據一辛辣藥物之一或多種成分或一或多種植物部位。相關辛辣藥物本身已為本領域之技術者所習知以及記載於，例如 Dr. Hildebert Wagner 教授第二版，修訂版，Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-紐約，1982，第 82 頁等之"Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe"。於此併入其相關說明作為參考並且被視為本揭示之一部分。

根據本發明之醫藥劑型更佳為不含用作為藥理活性成分(A)之拮抗劑，較佳為無對抗精神藥物的拮抗劑，尤指無對抗類鴉片(A)之拮

抗劑。適用於一已知藥理活性成分(A)之拮抗劑已為本領域之技術者所習知並且可存在其原型或尤指酯或醚之對應衍生物，或於各實例中存在其對應生理上可接受化合物，尤指其鹽或溶劑合物。根據本發明之醫藥劑型較佳為不含選自群組中一些包含納絡酮(naloxone)、拿淬松(naltrexone)、納美芬(nalmefene)、納立德(nalide)、納美酮(nalmexone)、納洛芬(nalorphine)或納布芬(nalbuphine)之拮抗劑，其在各實例中可為任選的對應生理上可接受化合物，尤指其鹼、鹽或溶劑合物；以及不含抗精神藥物，例如選自群組中一些包含哈泊度(haloperidol)、普魯米近(promethazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、配非那靜(perphenazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、硫利達井(thioridazine)、培拉嗪(perazine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯丙沙嗪(chlorprothixine)、康立舒(zuclopenthixol)、氟哌噻噸(flupentixol)、丙硫噴地(prothipendyl)、絡篤平(zotepine)、苯呱利多(benperidol)、匹泮呱隆(pipamperone)、美哌隆(melperone)和溴呱利多(bromperidol)之化合物。

根據本發明之醫藥劑型更佳為不含催吐劑。催吐劑已為本領域技術者所習知並且可存在其原型或尤指酯或醚之對應衍生物，或於各實例中存在其對應生理上可接受化合物，尤指其鹽或溶劑合物。本發明之醫藥劑型較佳為不含根據吐根植物(ipecac)根部之一或多種成分之催吐劑，例如根據述於 Dr. Hildebert Wagner 教授第二版，修訂版，Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-紐約，1982 之 "Pharmazeutische Biologie- Drogen und ihre Inhaltsstoffe" 之吐根鹼。於此併入其相關文獻說明作為參考並且被視為本揭示之一部分。根據本發明之劑型較佳為亦不含有作為催吐劑之阿朴嗎啡(apomorphine)。

最後，根據本發明之醫藥劑型較佳為亦不含有苦味質。苦味質及

有效用量可參考 US 2003/0064099 A1，其相關揭示必需被視為本專利申請之揭示以及併入於此以供參照。苦味質之實例為芳香油，例如薄荷油、桉葉油、苦杏仁油、薄荷醇、水果芳香物，來自檸檬、柑橘、萊姆、葡萄柚之物質或其混合物，及/或苯甲酸變性托寧(denatonium benzoate)。

根據本發明之醫藥劑型較佳為不含會刺激鼻道及/或咽喉之物質和用作為藥理活性成分(A)之拮抗劑，以及催吐劑或苦味質。

根據本發明之醫藥劑型具有至少 500 N 之斷裂強度。

根據本發明之醫藥劑型較佳為具有抗破碎性。抗破碎性較佳為基於該醫藥劑型之機械性質，因而可避免或至少實質上阻礙其被粉碎。根據本發明，粉碎一詞意指吸毒者利用習知方法將該醫藥劑型研磨成粉末，例如藉由一研杵和研臼、一擊錘、一木槌或其他利用重擊使其粉碎之習知方法。因此，抗破碎較佳為指避免或至少實質上阻礙該醫藥劑型利用習知方法被粉碎。

根據本發明之醫藥劑型之機械性質，尤指其斷裂強度，較佳為實質上依賴聚合物(B)和聚氧亞烷(C)之存在和空間分佈，但是僅僅存在通常仍不足以達到該性質。單純藉由製備醫藥劑型之習知方法處理藥理活性成分(A)、聚合物(B)、聚氧亞烷(C)和任選之其他賦形劑無法自動地達到本發明醫藥劑型在機械性質上之優點。事實上，通常必需選擇適當之製造用儀器以及必需調整關鍵製程參數，尤指壓力/力、溫度和時間。因此，雖然使用習知儀器通常仍必需調整製程計劃以符合要求標準。

一般而言，欲使該劑型展現所欲之性質必需於劑型製造期間將：

- 適當之成分；
- 適當之數量；

暴露於

- 一充足之壓力；
- 於一充分之溫度；
- 一段足夠之時間。

因此，不考慮所使用的儀器，必需調整該製程計劃以符合所要求標準。因而，斷裂強度可從該組成物被分開。

根據本發明之醫藥劑型具有至少 500 N 之斷裂強度，較佳為至少 600 N，更更為至少 700 N，又更佳為至少 800 N，仍更佳為至少 1000 N，最佳為至少 1250 N 以及尤指至少 1500 N。

一醫藥劑型之"斷裂強度"(抗破碎)已為熟練之工匠所習知。基於此可參考例如 W.A. Ritschel, *Die Tablette*, 2 Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002；H. Liebermann 等人，醫藥劑型：錠劑，第二卷，*Informa Healthcare*，第二版，1990；以及製藥技術百科全書，*Informa Healthcare*，第一版。

為達專利技術要求之目的，該斷裂強度較佳被定義為斷裂該醫藥劑型所需的施加力(=破斷力)。因此，為達專利技術要求之目的該醫藥劑型當斷裂時較佳為不展現所欲之斷裂強度，即可被斷裂成相互分開之至少兩塊獨立部分。然而，在另一較佳具體實施例中，該醫藥劑型當施予測量期間所測得最高施加力降低 25%(閾值)之力量時被視為已破裂(參見如下)。

根據本發明之醫藥劑型與習知醫藥劑型的不同在於其具有無法藉由習知錘擊方法被粉碎之斷裂強度，舉例如藉由一研杵和研臼、一擊錘、一木槌或其他用於粉碎之常用方法，尤指用於此目的之裝置(磨藥粉器)。基於此"粉碎"意指被破碎成可立即於一適當基質內釋出該藥理活性化合物(A)之小顆粒。避免被粉化事實上可排除經由口腔或腸道

外，尤指靜脈或鼻腔之濫用。

習知錠劑一般具有低於 200 N 之任何延伸角度之斷裂強度。根據下列經驗式可估計習知圓形錠劑之斷裂強度：斷裂強度[N]=10x 錠劑直徑[mm]。因此，根據該經驗式，一至少 300 N 斷裂強度之圓形錠劑必需具有至少 30 mm 之直徑。然而，此類錠劑不易被吞服。其較一般所習知者更為特殊，因此無法應用上述經驗式於本發明之醫藥劑型。

再者，實際平均咀嚼力量為約 220 N(請參考例如 P.A. Proeschel 等人，*J. Dent. Res.*，2002，81(7)，464~468)。此意指具有低於 200 N 斷裂強度之習知錠劑可能在咀嚼的同時被咬碎，反之本發明之醫藥劑型則否。

又再者，當施以約 9.81 m/s^2 之重力加速度時，500 N 相當於超過 50 kg 之重力，亦即根據本發明之醫藥劑型可承受超過 50 kg 的重量而不被粉碎。

測量一醫藥劑型之斷裂強度之方法已為熟練之工匠所習知。市面上可購得適當之裝置。

例如，可依照歐洲藥典，5.0，2.9.8 或 6.0，2.09.08 之"抗粉碎錠劑"測量該斷裂強度(抗粉碎)。此試驗可在界定條件下藉由施予粉碎所需之破壞力測定錠劑之抗破碎力。該儀器由兩具相互面對及其中一具朝另一具移動的鉗夾所構成。該鉗夾的平坦表面係垂直移動之方向。該鉗夾具有平坦之碾壓表面並且大於接觸錠劑之面積。該儀器之校正係利用具有 1 牛頓(Newton)精確度之系統。每次測量時將該錠劑置於鉗夾之間，於考慮及形狀、灰點(break-mark)和刻痕之下使其朝向施力(以及欲測量斷裂強度的伸長方向)之相同方向。以 10 顆錠劑進行測量，注意於每次測量前揀除全部已斷裂錠劑。以牛頓單位表示全部測得施力的平均、最低和最大值。

可參考 USP 內有關斷裂強度(破斷力)之類似說明。可根據斷裂強度係能使錠劑於一特定平面上被破壞(即粉碎)所需施加力中描述之另類方法測量該斷裂強度。該錠劑通常被置於兩片平板之間，其中一片於施加足夠力之移動之下破壞該錠劑。一般而言，圓形(環截面)錠劑承載於其橫跨直徑(有時稱為徑向負載)以及斷裂於其平面。錠劑之破斷力在藥學文獻中一般被稱為硬度；然而，使用此名詞易被誤導。在材料科學中，硬度一詞指小型探針於一表面上之穿刺或壓痕抗力。抗破碎強度一詞亦經常用於描述施予一壓縮負載之錠劑抗力。此名詞雖然可比硬度更正確地描述試驗之本質，其意味著錠劑實際上係破碎於試驗期間，但是通常並非如此。

或者，可根據 WO 2005/016313、WO 2005/016314 和 WO 2006/082099 測量該斷裂強度(抗破碎)，其可被視為述於歐洲藥典內之改良方法。該用於測量的儀器較佳為具有 1150 mm 最大張力 $F_{\max}=2.5$ kN 之一 "Zwick Z 2.5" 材料測試儀，其需配備一柱和一軸、一小於 100 mm 之餘隙，以及可將測速調節於 0.1 和 800 mm/min 之間並且配備 testControl 軟體。測量的進行係利用配備螺旋襯套和一汽缸(直徑 10 mm)之壓力活塞、一張力紀錄器， $F_{\max}$ 1 kN，直徑=8 mm，0.5 級從 10 N，1 級從 2 N 至 ISO 7500-1，附有根據 DIN 55350-18 (Zwick gross force $F_{\max}=1.45$ kN)(所有儀器來自 Zwick GmbH & Co. KG, Ulm Germany)測試機訂單號碼 BTC-FR 2.5 TH. D09、張力紀錄器訂單號碼 BTC-LC 0050N. P01、定心裝置訂單號碼 BO 70000 S06 之製造商檢定證書 M。

在本發明之一較佳具體實施例中，藉由一斷裂強度測試機如 HT100 型或 HT1 型 Sotax[®] (Allschwil, Switzerland) 測量該斷裂強度。HT100 型 Sotax[®] 和 HT1 型 Sotax[®] 均能按照兩種不同測量原則測量斷裂強度：恒速(鉗夾以 5~200 mm/min 之可調節恒速移動)或恒力(鉗夾以

5~100 N/sec 之可調節線性增加施力)。原則上，該兩種測量原則均適合用於測定本發明醫藥劑型之斷裂強度。較佳為以 120 mm/min 之恆速測量該斷裂強度。

在一較佳具體實施例中，若該醫藥劑型已被斷裂成至少分開兩片時視為已破裂。

根據本發明之醫藥劑型較佳為能在一寬溫範圍亦或者在低溫(如低於-24°C、低於-40°C或液態氮內)展現機械強度，由於其事實上無法在一研鉢、搗碎機等內藉由同時咀嚼、研磨被粉碎，因而除了斷裂強度(抗破碎)之外亦或者包括足夠之硬度、抗衝擊性、衝擊彈性、抗張強度及/或彈性模數。因此，本發明醫藥劑型在延伸方向 E_1 即使於低或極低溫之下，例如當該醫藥劑型開始被冷凍以增加其脆性如溫度低於-25°C、低於-40°C或甚至於液態氮內時仍可維持相當高的斷裂強度。

根據本發明之醫藥劑型其特徵為具有某種程度斷裂強度。此並不意味著該醫藥劑型亦必需展現某種程度之硬度。硬度和斷裂強度為不同之物理性質。因此，該抗破碎醫藥劑型不需依賴醫藥劑型之硬度。舉例而言，該醫藥劑型較佳為因其各自之斷裂強度、衝擊強度、彈性模數和抗張強度被例如塑性地變形，當施予一外力如利用一擊錘時仍無法被粉碎，即破碎成高位數碎片。換言之，該根據本發明之劑型之特徵為具有某種程度斷裂強度，但是並不需同時具有某種程度之形狀安定性。

因此，在本專利說明書之含意中，施力於一特定延伸方向而被變形但不斷裂(塑性變形或塑性流動)之一變形醫藥劑型較佳為被視為在該延伸方向具有所欲之斷裂強度。

然而，已意外地得知存在該生理上可接受聚合物(B)之根據本發明醫藥劑型與習知抗破碎劑型比較展現甚至較優的機械性質，其揭示於

例如 WO 2005/016313、WO 2005/ 016314、WO 2005/063214、WO 2005/102286、WO 2006/ 002883、WO 2006/002884、WO 2006/002886、WO 2006/ 082097、WO 2006/082099、WO 2008/107149，和 WO 2009/092601。已意外地得知與含有相同組成物但不含陰離官能基之生理上可接受聚合物(B)例如羥丙基甲基纖維素之比較醫藥劑型相比該醫藥劑型具有較高之機械強度。

該較優之機械性質基本上似乎導因於在接受一外力時可增加硬度及/或降低變形性之故。明確而言，當藉由配備平鉗夾之斷裂強度試驗機測量本發明醫藥劑型之斷裂強度時，該醫藥劑型較佳為甚至在 1500 N 施力之下不斷裂，即該醫藥劑型較佳為可展現至少 1500 N 之斷裂強度。

此外，在這些情況下，即當該醫藥劑型於配備平鉗夾之斷裂強度試驗機(Zwick)內施力 1500 N 時，該醫藥劑型於施力方向之尺寸較佳為減少不超過 75%或不超過 70%的原來尺寸，更佳為不超過 65%或不超過 60%，又更佳為不超過 55%或不超過 50%，仍更佳為不超過 45%或不超過 40%，甚至更佳為不超過 35%或不超過 30%，最佳為不超過 25%或不超過 20%，以及尤指不超過 15%或不超過 10%之原來尺寸。例如，一根據本發明之醫藥劑型具有例如 5 mm 的高度及於配備平鉗夾之斷裂強度試驗機內以 1500 N 施力之測量過程中被擠壓變形成一樣本時，該樣本的高度較佳為仍保持至少 5 mm 的 65%，即 3.25 mm。

當該醫藥劑型於配備平鉗夾之斷裂強度試驗機內施力 1000 N 時，該醫藥劑型於施力方向之尺寸較佳為減少不超過 60%的原來尺寸，更佳為不超過 55%，又更佳為不超過 50%，仍更佳為不超過 45%，甚至更佳為不超過 40%，最佳為不超過 35%，以及尤指不超過 30%，不超過 25%，不超過 20%，不超過 15%或不超過 10%之原來尺寸。

當該醫藥劑型於配備平鉗夾之斷裂強度試驗機內施力 800 N 時，該醫藥劑型於施力方向之尺寸較佳為減少不超過 40% 之原來尺寸，更佳為不超過 35%，又更佳為不超過 30%，以及最佳為不超過 25%，不超過 20%，不超過 15% 或不超過 10% 之原來尺寸。

根據本發明之醫藥劑型其為一生理上可接受聚合物，因其陰離子官能基較佳為一親水性聚合物。親水性聚合物於接觸水性介質時易迅速膨脹，因而加速其被嵌入之基質之水解。根據本發明之醫藥劑型其特徵為此類加速水解之過程。然而意外地，該藥理活性成分(A)未被加速反而另外代之以被延緩。

本發明醫藥劑型之進一步特徵為在降低核心/凝膠比例並且不明顯增加該劑型體積之下於醫藥劑型的乾燥核心周圍形成含水外殼(凝膠)之水合過程。

此包括輕度之體積變化，但與習知親水性聚合物接觸一水性介質之水合過程比較，該醫藥劑型之體積於水合過程中並無實質上變化。

在本發明之一較佳具體實施例中係關於一種具有延釋性質之抗破碎醫藥劑型，尤指一種具有延釋性質之抗破碎口服劑型，明確而言係指一種包含至少一種可能被濫用之藥學活性成分(A)(藥理活性化合物)之具有延釋性質之抗破碎錠劑。

可藉由不同之方法製造根據本發明之醫藥劑型，其最佳者將更詳述於下文。先前技術中已詳述數種適當之方法。在這方面可參考例如 WO 2005/016313、WO 2005/ 016314、WO 2005/063214、WO 2005/102286、WO 2006/ 002883、WO 2006/002884、WO 2006/002886、WO 2006/ 082097，和 WO 2006/082099。

本發明亦係關於可藉由下文所述任何方法獲得的醫藥劑型。

通常，製造本發明醫藥劑型的方法較佳為包含下列步驟：

- (a)混合全部成分；
- (b)隨意地預成形獲得自步驟(a)之混合物，較佳為施熱及/或力於獲得自步驟(a)之混合物，較佳為施予不足以加熱聚氧亞烷(C)至其軟化點之施熱量；
- (c)藉由施熱和施力硬化該混合物，可於施力期間及/或之前供應該熱源以及其熱供應量足以加熱該聚氧亞烷(C)至少高至其軟化點，以及之後冷卻該原料及停止施力；
- (d)隨意地切割該經硬化混合物；
- (e)隨意地塑造該醫藥劑型；以及
- (f)隨意地提供一塗膜。

可直接供應熱源，例如藉由接觸或熱氣如熱風，或超音波之助；或藉由磨擦及/或剪力被間接供熱。可給予施力及/或形化該醫藥劑型例如藉由直接壓錠或藉由適當壓錠機之助，尤指藉由配備雙螺桿之螺旋擠壓機(雙螺桿擠壓機)或藉由行星齒輪擠壓機。

該醫藥劑型於混合物被施熱和力(步驟(c))或其後步驟(步驟(e))的硬化期間可產生最終形狀。在此兩種情況之下，全部成分之混合物較佳為塑性狀態，即較佳為在至少高於聚氧亞烷(C)軟化點之溫度進行形化。然而，亦可於較低之溫度如大氣溫度之下被擠壓及進行。

形化的進行亦可藉由例如包含適當形狀之模具和沖壓機之打錠機。

製造本發明醫藥劑型之一種較佳方法為熱熔擠壓法。在此方法中，根據本發明之醫藥劑型之製造係藉由熱成形式擠壓機，其押出物較佳為無任何可察覺之脫色後果。

此方法其特徵在於：

- (a)混合全部成分；

(b)在打錠機內於至少高至聚氧亞烷(C)軟化點之溫度加熱該形成混合物以及施力擠壓通過該打錠機之排出孔；

(c)切割該仍呈塑性的押出物及形成該醫藥劑型；或

(d)將該已冷卻及任意再加熱之經切割押出物形成該醫藥劑型。

混合根據製程步驟(a)之成分亦可被置於打錠機內。

該成分亦可於本領域技術者所習知的攪拌機內被混合。該攪拌機可為例如一輥式攪拌機、振盪式攪拌機、剪切式攪拌機或漿式攪拌機。

該已於擠壓機內被加熱至少高至聚氧亞烷(C)軟化點之混合物，較佳為熔融態，從該擠壓機被壓擠通過一具有至少一孔的模具。

根據本發明之方法要求使用適當之擠壓機，較佳為螺桿式擠壓機。最佳為配備雙螺桿的螺旋擠壓機(雙螺桿擠壓機)。

該擠壓較佳為因擠壓所造成擠壓束之膨脹不超過 30%，即當使用具有例如 6 mm 直徑之孔之模具時，該擠壓束之直徑不應超過 8 mm。該擠壓束之膨脹更佳為不超過 25%，又更佳為不超過 20%，最佳為不超過 15%，以及尤指不超過 10%。

擠壓較佳為在無水中進行，即不加水。然而，仍可能存在微量的水(例如來自大氣濕度)。

該擠壓機較佳為包含至少兩處溫度區，第一區內可將從送料區下行之該混合物至少加熱高至聚氧亞烷(C)之軟化點，以及任選之混合區。該混合物之產出量較佳為從 1.0 kg 至 15 kg/小時。在一較佳具體實施例中，該產出量係從 1 至 3.5 kg/小時。在另一較佳具體實施例中，該產出量係從 4 至 15 kg/小時。

在一較佳具體實施例中，模頭壓力係從 25 至 100 bar 之範圍內。特別可藉由模具形狀、溫度形態和擠出速度調節該模頭壓力。

可自由地選擇模具形狀或其孔之形狀。該模具或其孔因而可呈現

圓形、橢圓形或卵形截面，其中該圓形之截面較佳為具有 0.1 mm 至 15 mm 之直徑以及該橢圓形之截面較佳為具有 21 mm 之最大縱向延伸和 10 mm 之橫向延伸。該模具或孔較佳為具有一圓形截面。可加熱或冷卻根據本發明所使用擠壓機之套管。對應溫度控制，即加熱或冷卻，係使被擠壓之混合物展現至少相當於聚氧亞烷(C)之軟化點之平均溫度(產品溫度)以及不高過於會損壞被處理藥理活性成分(A)之溫度。被擠壓混合物之溫度較佳為調節至低於 180°C，更佳為低於 150°C，或至少接近聚氧亞烷(C)之軟化溫度。典型的擠壓溫度為 120°C 和 130°C。

在一較佳具體實施例中，該擠壓機的扭矩係在 30 至 95% 之範圍內。特別可藉由模具形狀、溫度形態和擠出速度調節該擠壓機扭矩。

熔融擠壓後可隨意地冷卻該單一或多條擠壓束，該押出物較佳為被單粒化。較佳為藉由回轉或旋轉刀、水刀切割機、刀片或雷射切割機之助將押出物切割成單粒。

期間或最終儲存之經任意切割押出物或最終形狀之根據本發明醫藥劑型較佳為被放置於藉由例如脫氧劑所形成之無氧大氣中。

為賦予該醫藥劑型之最終形狀，將經切割押出物壓製形成錠劑。

較佳為於緊接著擠壓之前以能擠壓堆積於擠壓機內塑性混合物所需壓力之方式藉由控制擠壓機內輸送裝置之轉速及其幾何形狀以及藉由控制排出孔的大小可調整擠壓機於塑性混合物上的施加力。可藉由簡單之初步測試建立可產生具有所欲機械性質之醫藥劑型之各特定組成物擠壓參數。

擠壓之進行可藉由例如但不侷限於 18 或 27 mm 螺桿直徑之 ZSE 18 或 ZSE 27 型雙螺桿擠壓機(德國 Leistritz, Nürnberg)。可使用具有偏心端的螺桿。可使用具有 7、8 或 9 mm 直徑圓孔之可加熱模具。可藉由例如下列的值調節擠壓參數：螺桿轉速：120 Upm；ZSE 18 型之

傳送速率為 2 kg/小時或 ZSE 27 型之傳送速率為 8 kg/小時；產品溫度：模具前端為 125°C 及模具後端為 135°C；以及夾套溫度：110°C。

擠壓的進行較佳為藉由雙螺桿擠壓機或行星齒輪擠壓機，其中以雙螺桿擠壓機較佳（共轉或反轉）。

根據本發明之醫藥劑型之製造較佳為藉由其押出物無任何可察覺脫色後果之熱成形式擠壓機。

為了使本發明醫藥劑型之組成物可被熱成形，較佳為藉由熔融擠壓，相對生理上可接受聚合物(B)較佳為含有過量之聚氧亞烷(C)。該聚氧亞烷(C)對該生理上可接受聚合物(B)之重量比更佳為在 10:1 至 1.1:1 之範圍內，又更佳為在 8:1 至 1.5:1 之範圍內，仍更佳為在 7:1 至 2:1 之範圍內，以及最佳為在 6:1 至 2.5:1 之範圍內。

較佳為以連續方式進行本發明醫藥劑型之製程。該製程較佳為涉及擠壓含有全部成分之一均質混合物。若藉由擠壓所獲得之中間物為例如擠壓束時其較佳為具有均質性。其最佳為均勻密度、均勻分佈之活性化合物；均勻機械性質、均勻孔隙度、均質外觀的表面等。僅有在這些情況下才能確保其藥理性質的一致性如釋藥形態之穩定性以及降低不良品之數量。

本發明之另一態樣係關於一藥理活性成分(A)於製備如上所述用於治療疼痛之該醫藥劑型之用途。

本發明之另一態樣係關於一如上所述醫藥劑型於避免或阻礙含於其中之藥理活性成分(A)被濫用之用途。

本發明之另一態樣係關於一如上所述醫藥劑型於避免或防止含於其中之藥理活性成分(A)意外過量之用途。

基於此，本發明亦係關於一如上所述藥理活性成分(A)及/或一如上所述聚氧亞烷(C)於製備預防及/或治療一疾病之本發明醫藥劑

型，因而可預防尤指藉由機械作用粉碎該醫藥劑型而導致該藥理活性成分(A)過量之用途。

此外，本發明係關於一種用於預防及/或治療一疾病之方法，包含投與本發明之醫藥劑型，因而可預防尤指藉由機械作用粉碎該醫藥劑型而導致該藥理活性成分(A)之過量。該機械作用較佳為選自由咀嚼、研鉢內研磨、搗碎及利用粉碎習知醫藥劑型之儀器所構成之群組。

【實施方式】

利用下列之實例進一步說明本發明，但是不得推論其僅侷限於該範圍：

實例 1：

製備具有下列組成(每錠)之醫藥劑型：

組成分	I-1		I-2		I-3		C-1	
	[mg]	[wt%]	[mg]	[wt%]	[mg]	[wt%]	[mg]	[wt%]
鹽酸曲馬多	80.0	13.3%	80.0	13.3%	80.0	13.3%	80.0	13.3%
聚氧乙烯 7000000	365.8	61.0%	305.8	51.0%	305.8	51.0%	365.8	61.0%
Carbopol 971P	60.0	10.0%	120.0	20.0%	60.0	10.0%	—	—
Hypromellose 100000	—	—	—	—	60.0	10.0%	60.0	10.0%
Macrogol 6000	90.0	15.0%	90.0	15.0%	90.0	15.0%	90.0	15.0%
α -生育酚	1.2	0.2%	1.2	0.2%	1.2	0.2%	1.2	0.2%
檸檬酸(無 水)	3.0	0.5%	3.0	0.5%	3.0	0.5%	3.0	0.5%
總重	600.0		600.0		600.0		—	

一般程序

稱取聚氧乙烯、 α -生育酚、鹽酸曲馬多 Carbopol 971P、Macrogol 6000 和 Hypromelloses(發明實例 I-3)以及篩混。混合該粉末以及重量分析地稱取至一擠壓機。藉由配備直徑 10 mm 可加熱圓形模具之一 Micro 27 GL 40D 型雙螺桿擠壓機進行熱熔融擠壓。

下列附加擠壓條件視該押出物之對應組成物而定：

	I-1	I-2	I-3
熔融溫度	118°C	117°C	114°C
耗電量(%)	69%	80%	79%
施力(bar)	43 bar	56 bar	47 bar
擠壓束直徑	11.1 mm	12.08 mm	11.2 mm
擠壓束長度	5.3 mm	n.d.	6.2 mm

於輸送帶上冷卻該熱融押出物以及冷卻擠壓束被粉碎切割成各為 600 mg 之小塊。藉由一偏心沖床形化該切割塊。藉由具有上凸模、下凸模和模具之製錠機形化本發明實例 I-1、I-2 和 I-3 之錠劑使其形成具有 12 mm 直徑和 9 mm 曲率半徑之錠劑。

本發明實例 I-1、I-2 和 I-3 之錠劑具有下列的尺寸(平均值 n=10):

		I-1	I-2	I-3
直徑[mm] n = 10	最小	11.48	11.16	11.64
	最大	12.01	11.83	11.85
	Ø	11.80	11.49	11.74
寬度[mm] n = 10	最小	5.43	5.79	6.24
	最大	6.21	6.21	6.34

Ø	5.77	5.96	6.30
---	------	------	------

藉由一 Zwick Z 2.5 於 10 mm/分恒速測量該醫藥劑型之斷裂強度。測量期間若沖力落至低於最大沖力之 25%閥值時，不論該劑型被斷裂成數塊與否，一錠劑被視為未通過該斷裂強度試驗。

全部值為 3 次測量之平均值(n=3)。

斷裂強度之測量結果分別說明於圖 1 之本發明實例 I-1，圖 2 之本發明實例 I-2，圖 3 之本發明實例 I-3 以及圖 4 之比較實例 C-1。此外，將其結果摘錄於下表：

斷裂強度	
I-1	> 800 N
I-2	> 1500 N
I-3	> 1500 N
C-1	> 1500 N

已意外地得知存在聚合物(B)可實質上改善本發明劑型之機械強度。明確而言，從力對距離圖(第 1 至 4)之比較明顯看出於施予外力之斷裂強度測量過程中根據本發明(I-1、I-2 和 I-3)之劑型與比較實例 C-1 相比較不被變形。例如，當施予 800 N 外力(於直徑方向以 120 mm/分恒速)時，本發明實例 I-3 之劑型被壓縮約 14%，反之比較實例 C-1 之劑型則被壓縮約 39%。

實例 2：

依照實例 1，製備具有下列組成(每錠)之醫藥劑型：



組成物	I-4	
鹽酸羥嗎啡酮(無水)	80.0 mg	11.1%
聚氧乙烯 7000000	395.4 mg	54.9%
Carbopol 971P	144.0 mg	20.0%
Macrogol 6000	95.6 mg	13.3%
α -生育酚	1.4 mg	0.2%
檸檬酸(無水)	3.6 mg	0.5%
總重	720.0 mg	

不同於實例 1，藉由配備直徑 8 mm 可加熱圓形模具的一 Micro 27 GL 40D 型雙螺桿擠壓機(Leistritz，Nürnberg，德國)進行擠壓。

下列擠壓條件視該押出物之對應組成物而定：

	I-4
熔融溫度	121°C
耗電量(%)	79%
施力(bar)	64 bar
擠壓束直徑	9.0 mm
擠壓束長度	9.5 mm

於輸送帶上冷卻該熱融押出物以及冷卻擠壓束被粉碎切割成各為 720 mg 之小塊。藉由一偏心沖床形化該切割塊。藉由一習知橢圓柱塞(9x21 mm)形化本發明實例 I-4 之錠劑。

本發明實例 I-4 的錠劑具有下列之尺寸(平均值 n=10)：

		I-4
長度[mm]	最小	15.06

n = 10	最大	15.65
	Ø	15.35
	最小	8.97
高度[mm] n = 10	最大	9.11
	Ø	9.04
	最小	6.37
寬度[mm] n = 10	最大	6.97
	Ø	6.70
	最小	6.37

依照實例 1 的方法測量該醫藥劑型之斷裂強度。斷裂強度測量之結果說明於圖 5。意外地，本發明實例 I-4 之醫藥劑型能承受 1500 N 的施力 (n=3) 而無明顯斷裂或被變形。例如，當施予 800 N 外力 (於縱向以 10 mm/分恒速) 時，該劑型僅被壓縮約 5%；以及當外力增加至 1500 N 時，該劑型被壓縮至約 15%。

實例 3：

依照實例 1，製備具有下列組成(每錠)之醫藥劑型：

組成物[mg]	C-1	I-5	I-6
鹽酸曲馬多	80.0	80.0	80.0
聚氧乙烯 7000000	365.8	365.8	305.8
聚乙二醇 6000	90.0	90.0	90.0
α-生育酚	1.2	1.2	1.2
檸檬酸(無水)	3.0	3.0	3.0
HPMC 100000	60.0	—	—
Luquasorb B1110	—	60.0	120.0



總重	600.0	600.0	600.0
----	-------	-------	-------

於下列條件下探究該錠劑之溶解型態：配備沈錘之漿式裝置，75 rpm， $37\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，600 mL 人工腸液 pH 6.8 (磷酸鹽緩衝液)。以於 271 nm 的質譜儀測定曲馬多之釋藥型態。

其結果示於圖 6。數據於 24 小時之後被常態化至 100% 釋藥。

圖 6 顯示與比較實例 C-1 之錠劑相比明顯降低從本發明實例 I-5 之錠劑 (10% Luquasorb) 所釋出之曲馬多。當使用根據本發明實例 I-6 之錠劑 (20% Luquasorb) 時可進一步地被降低而顯示在高吸水性 Luquasorb 之下呈現一獨立之釋藥型態。

在下列條件下接著探究本發明實例 I-5、I-6 和比較實例 C-1 之溶脹行為：將燒瓶 (100 mL) 置於一 mm-刻度尺上，然後於室溫下加入一各批次錠劑。錠劑於每 45 分鐘照相一次。

該溶脹行為試驗的結果列於下表及說明於圖 7：

直徑[mm]	C-1			I-5			I-6		
	核	膠	核/膠	核	膠	核/膠	核	膠	核/膠
45.0 分	4.5	5.4	0.8	5.2	6.7	0.8	5.2	7.2	0.7
90.0 分	5.7	7.5	0.8	5.0	7.5	0.7	4.5	7.5	0.6
135.0 分	5.2	8.3	0.6	5.1	8.3	0.6	4.5	8.3	0.5
180.0 分	5.1	8.3	0.6	4.6	8.2	0.6	4.2	8.2	0.5
225.0 分	5.5	9.6	0.6	4.5	8.5	0.5	4.9	10.5	0.5
270.0 分	5.7	10.7	0.5	4.7	10.3	0.5	4.0	11.0	0.4

這些結果顯示與實例 C-1 比較本發明實例 I-5 和 I-6 的核心和凝膠之間比例較快被降低，此顯示存在 Luquasorb 時該錠劑有較快之水合作用。於此同時與比較實例 C-1 之錠劑相比本發明實例 I-5 和 I-6 之錠

劑體積未被增加。

實例 4：

依照實例 1，製備具有下列組成(每錠)之醫藥劑型：

組成物[mg]	C-1	I-7	I-8	I-9
鹽酸曲馬多	80.0	80.0	80.0	80.0
聚氧乙烯 7000000	365.8	365.8	305.8	305.8
聚乙二醇 6000	90.0	90.0	90.0	90.0
α -生育酚	1.2	1.2	1.2	1.2
檸檬酸(無水)	3.0	3.0	3.0	3.0
HPMC 100000	60.0	—	—	60.0
Carbopol 971P	—	60.0	120.0	60.0
總重	600.0	600.0	600.0	600.0

根據實例 3(於 pH 6.8)探究錠劑的溶解型態。此外，於 pH 1.2 探究該錠劑之溶解型態。

其結果示於圖 8 和圖 9。

圖 8 顯示與比較實例 C-1 之錠劑相比可降低從本發明實例 I-7 之錠劑(10% Carbopol 971)所釋出之曲馬多。當使用根據本發明實例 I-8 之錠劑(20% Carbopol 971)時可進一步地被降低而顯示含 Carbopol 之下呈現一獨立之釋藥型態。圖 8 亦顯示本發明實例 I-9(10% Carbopol 971, 10% HPMC 10000)之錠劑的釋藥型態相當於本發明實例 I-7(10% Carbopol 971)之錠劑之釋藥型態。

圖 9 顯示本發明各實例之錠劑於 pH 6.8 之釋藥型態相當於本發明相同實例之錠劑於 pH 1.2 之釋藥型態，即釋藥基質之 pH 與其釋藥型態無關。

實例 5：

依照實例 1，製備具有下列組成(每錠)之醫藥劑型：

組成物[mg]	C-1	C-2	C-3
鹽酸曲馬多	80.0	80.0	80.0
聚氧乙烯 7000000	365.8	365.8	305.8
聚乙二醇 6000	90.0	90.0	90.0
α -生育酚	1.2	1.2	1.2
檸檬酸(無水)	3.0	3.0	3.0
HPMC 100000	60.0	—	—
Povidon (Kollidon 90 F, BASF)	—	60.0	120.0
總重	600.0	600.0	600.0

根據實例 3 探究該錠劑之溶解型態。

其結果示於圖 10。

圖 10 顯示比較實例 C-2(10% Kollidon 90F)和 C-3 (20% Kollidon 90F)之錠劑之釋藥型態相當於比較實例 C-1 之錠劑之釋藥型態，即存在該分解劑 Kollidon 並不影響其釋藥型態。

實例 6：

依照實例 1，製備具有下列組成(每錠)之醫藥劑型：

組成物[mg]	C-1	C-4	C-5
鹽酸曲馬多	80.0	80.0	80.0
聚氧乙烯 7000000	365.8	365.8	305.8
聚乙二醇 6000	90.0	90.0	90.0
α -生育酚	1.2	1.2	1.2
檸檬酸(無水)	3.0	3.0	3.0
HPMC 100000	60.0	—	—
二水磷酸氫鈣	—	60.0	120.0
總重	600.0	600.0	600.0

根據實例 3 探究該錠劑之溶解型態。

其結果示於第 11 圖。

第 11 圖顯示比較實例 C-4(10%磷酸氫鈣)和 C-5(20%磷酸氫鈣)之錠劑之釋藥型態相當於比較實例 C-1 之錠劑之釋藥型態，即存在該分解劑磷酸氫鈣並不影響其釋藥型態。

實例 7：

依照實例 1，製備具有下列組成(每錠)之醫藥劑型：

組成物[%]	I-10	I-11	I-12	I-13	I-14	I-15	I-16	I-17	C-6
鹽酸曲馬多	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
聚氧乙烯 7·10 ⁶	44.8	44.8	44.8	44.8	44.8	44.8	44.8	44.8	61.7
Macrogol 6000	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	15.0
α -生育酚	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	—
檸檬酸(無水)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	—
HPMC 100000	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Carbopol 934 NF	20.0	—	—	—	—	—	—	—	—
Carbopol 974P NF	—	20.0	—	—	—	—	—	—	—
Carbopol 980 NF	—	—	20.0	—	—	—	—	—	—
Carbopol 981 NF	—	—	—	20.0	—	—	—	—	—
Carbopol ETD 2020 NF	—	—	—	—	20.0	—	—	—	—
Carbopol 71G NF	—	—	—	—	—	20.0	—	—	—
Carbopol Ultrez 10	—	—	—	—	—	—	20.0	—	—
Polycarbophil Noveon [®]	—	—	—	—	—	—	—	20.0	—

Carbopol 934NF、Carbopol 947P NF、Carbopol 980 NF、Carbopol

981NF 和 Carbopol 71G NF 為均聚物，亦即丙烯酸交聯烯丙基蔗糖或烯丙基赤藻糖醇的聚合物。Carbopol ETD 2020NF 和 Carbopol Ultrez 10 為異種聚合物，亦即含有聚乙二醇和長鏈烷基酸酯之嵌段共聚物之 carbomer 均聚物或共聚物。Polycarbophil 係一種交聯二乙烯乙二醇之高分子量丙烯酸聚合物。

本發明實例 I-10 至 I-15 之錠劑具有下列之尺寸(平均值 $n=10$)：

		I-10	I-11	I-12	I-13	I-14	I-15	I-16	I-17	C-6
重量[mg] $n = 10$	最小	608	581	582	586	583	590	583	582	595
	最大	619	611	609	609	606	623	611	594	610
	Ø	613	596	596	595	598	603	592	586	603
直徑 [mm] $n = 10$	最小	10.9 ₂	11.29	11.56	11.06	10.8 ₈	11.49	11.55	11.74	11.63
	最大	11.08	11.61	11.93	11.28	11.36	11.67	11.86	12.1 ₅	11.79
	Ø	10.9 ₉	11.45	11.74	11.18	11.18	11.55	11.67	11.89	11.69
寬度 [mm] $n = 10$	最小	5.58	5.04	4.97	5.36	5.64	5.81	5.59	5.36	6.43
	最大	5.77	5.29	5.26	5.55	5.93	6.20	6.20	5.72	6.58
	Ø	5.69	5.17	5.13	5.47	5.82	5.98	5.76	5.53	6.53

藉由一 Sotax[®] HT100 於 120 mm/分恒速測量該醫藥劑型之斷裂強度。測量期間若沖力落至低於最大沖力之 25% 閾值時，不論該劑型被斷裂成數塊與否，一錠劑被視為未通過該斷裂強度試驗。

全部值為 10 次測量之平均值($n=10$)。

本發明實例 I-10 至 I-17 之全部錠劑均能忍受 1000 N 之施力而不斷裂或明顯被變形。

根據實例 3 探究該錠劑之溶解型態(於 pH 6.8， $n=3$)。

其結果示於圖 12 及摘錄於下表中。

溶解[%]	I-10	I-11	I-12	I-13	I-14	I-15	I-16	I-17	C-6
於 60 分後	18	18	17	23	19	18	18	17	24
於 120 分	27	29	26	35	29	28	26	25	38
於 480 分	57	66	57	74	67	64	59	59	89
於 720 分	70	81	73	89	84	81	74	74	102
於 1440 分	90	106	90	105	105	115	96	94	105

圖 12 顯示與比較實例 C-1 和 C-6 之錠劑相比可降低從本發明實例 I-10、I-11、I-12、I-14 和 I-15 之錠劑(含不同類型 Carbopol 聚合物)所釋出的曲馬多。

於配備一裁刀型號 106 SICURI (Martor)之材料試驗機(Zwick Roell)上切割該錠劑。以獨立設計配接器固定該裁刀以精確地導引該裁刀通過該錠劑(中心)及測量監控。為保護該感力器，當相對測量最大施力下落 200 N 時中止切割過程及該測量。

其結果示於圖 13A 至圖 13E。

實例 8：

依照實例 1，製備具有下列組成(每錠)之醫藥劑型：

組成物[%]	I-15	I-18	I-19	I-20	I-21	I-22
鹽酸曲馬多	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
聚氧乙烯 7000000	44.8	44.8	44.8	44.8	44.8	44.8
Macrogol 6000	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2	11.2
α -生育酚	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
檸檬酸(無水)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Carbopol 71G	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
HPMC 100000	10.0	—	—	—	—	—
Soluplus	—	10.0	—	—	—	—
硬脂酸鎂	—	—	10.0	—	—	—
單硬脂酸甘油酯	—	—	—	10.0	—	—

山 薈 酸 甘 油 酯 (Compritol 888)	—	—	—	—	10.0	—
聚 氧 乙 烯 600000	—	—	—	—	—	10.0

本發明實例 I-15 和 I-18 至 I-22 之錠劑具有下列之尺寸(平均值 n=10)：

		I-15	I-18	I-19	I-20	I-21	I-22
重量[mg] n = 10	最小	590	575	584	577	579	577
	最大	623	634	616	616	627	629
	Ø	603	599	602	599	599	598
直徑[mm] n = 10	最小	11.49	11.79	11.88	12.00	12.02	12.00
	最大	11.67	11.99	11.95	12.50	12.19	12.08
	Ø	11.55	11.90	11.91	12.22	12.08	12.04
寬度[mm] n = 10	最小	5.81	5.83	6.28	4.95	4.93	5.32
	最大	6.20	6.15	6.43	5.51	5.29	6.21
	Ø	5.98	5.99	6.34	5.24	5.15	5.73

根據實例 7 測量該醫藥劑型之斷裂強度。其結果摘錄於下表中。

斷裂強度	
I-15	≥ 1000 N
I-18	≥ 1000 N
I-19	≥ 1000 N
I-20	≥ 1000 N
I-21	≥ 1000 N

I-22	約 988 N
------	---------

根據實例 3 探究該錠劑之溶解型態 (於 pH 6.8, n=3)。
其結果摘錄於下表中。

溶解[%]	I-15	I-18	I-19	I-20	I-21	I-22
於 60 分後	18	17	15	18	15	19
於 120 min	28	27	22	27	23	29
於 480 min	64	61	49	62	55	72
於 720 min	81	75	63	81	67	89
於 1440 min	115	90	88	103	79	104

【圖式簡單說明】

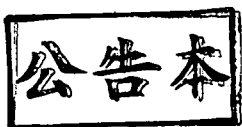
- 圖 1 係本發明實例 I-1 劑型含 10 wt% Carbopol® 971P 作為生理上可接受聚合物 (B) 和鹽酸曲馬多作為成分 (A) 之斷裂強度測量 (120 mm/分) 之力對距離圖。
- 圖 2 係本發明實例 I-2 劑型含 20 wt% Carbopol® 971P 作為生理上可接受聚合物 (B) 和鹽酸曲馬多作為成分 (A) 之斷裂強度測量 (120 mm/分) 之力對距離圖。
- 圖 3 係本發明實例 I-3 劑型含 10 wt% Carbopol® 971P 作為生理上可接受聚合物 (B)、10 wt% HPMC 100000 和鹽酸曲馬多作為成分 (A) 之斷裂強度測量 (120 mm/分) 之力對距離圖。
- 圖 4 係本發明比較實例 C-1 劑型之斷裂強度測量 (120 mm/分)

之力對距離圖。

- 圖 5 係本發明實例 I-4 劑型含 10 wt% Carbopol® 971P 作為生理上可接受聚合物(B)和鹽酸氧化嗎啡酮作為成分(A)之斷裂強度測量之力對距離圖。
- 圖 6 係根據比較實例 C-1 以及本發明實例 I-5 和 I-6 醫藥劑型含不同數量 Luquasorb® B1110(0 wt%、10 wt%、20 wt%)作為生理上可接受聚合物(B)之體外釋藥形態。
- 圖 7 係根據比較實例 C-1 以及本發明實例 I-5 和 I-6 劑型之溶脹試驗的核區/凝膠區和核直徑/凝膠直徑比例。
- 圖 8 係根據比較實例 C-1 以及本發明實例 I-7、I-8 和 I-9 醫藥劑型含不同數量 Carbopol® 971P(0 wt%、10 wt%、20 wt%、10 wt%)作為生理上可接受聚合物(B)之體外釋藥形態。
- 圖 9 係根據比較實例 C-1 以及本發明實例 I-7、I-8 和 I-9 醫藥劑型視其 pH 值(pH 1.2 和 pH 6.8)之體外釋藥形態。
- 圖 10 係根據比較實例 C-1、C-2 和 C-3 醫藥劑型含不同數量分解劑 Kollidon®(0 wt%、10 wt%、20 wt%)之體外釋藥形態。
- 圖 11 係根據比較實例 C-1、C-4 和 C-5 醫藥劑型含不同數量分解劑二水磷酸氫鈣(0 wt%、10 wt%、20 wt%)之體外釋藥形態。
- 圖 12 係根據比較實例 C-1 以及本發明實例 I-10 至 I-15 醫藥劑型含不同類型 Carbopol 聚合物之體外釋藥形態。
- 圖 13 (A 至 E)係根據本發明實例 I-10 至 I-17 和比較實例 C-6 之劑型進行抗切割試驗之力對距離圖。

【主要元件符號說明】

無



104年7月13日修正本

七、申請專利範圍：

1. 一種展現至少 500 N 斷裂強度之醫藥劑型，該所述劑型含有一藥理活性成分(A)；
一藉由聚合含有負載一質子化型陰離子官能基之乙烯化不飽和單體的單體組成物所獲得之一生理上可接受聚合物(B)或其生理上可接受鹽；以及
具有重均分子量至少 500,000 g/mol 之一聚氧亞烷(C)，其中該聚氧亞烷(C)之含量為根據該劑型總重之至少 20 wt%；
其中該藥理活性成分(A)係存在於包含該聚合物(B)和該聚氧亞烷(C)之一控釋基質內。
2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其中該藥理活性成分(A)係一類鴉片。
3. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其中該陰離子官能基係選自羧酸基、磺酸基、硫酸基，和磷醯基。
4. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其中該單體組成物包含選自丙烯酸、烷基丙烯酸酯和烷基丙烯酸烷酯，或其組合之一單體。
5. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其中該單體組成物進一步包含一交聯劑。
6. 根據申請專利範圍第 5 項所述之醫藥劑型，其中該交聯劑係選自由烯丙基蔗糖、烯丙基赤藻糖醇、二乙烯乙二醇、二乙烯聚乙二醇和二元醇之(甲基)丙烯酸酯所構成之群組。
7. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其中該聚氧乙烷(C)對該生理上可接受聚合物(B)之相對重量比為在 8:1 至 1.5:1 之範圍內。

8. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其中該聚氧乙烯 (C) 係聚氧乙烯。
9. 根據申請專利範圍第 8 項所述之醫藥劑型，其中該聚氧乙烯 (C) 具有約 500,000 g/mol 至約 15,000,000 g/mol 之分子量。
10. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其製備係藉由熱熔擠壓。
11. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其進一步包含聚乙二醇。
12. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其適合每日投藥一次、兩次或三次。
13. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥劑型，其係一錠劑。

公告本

103年8月0日修正本

八、圖式：

1/17

圖1

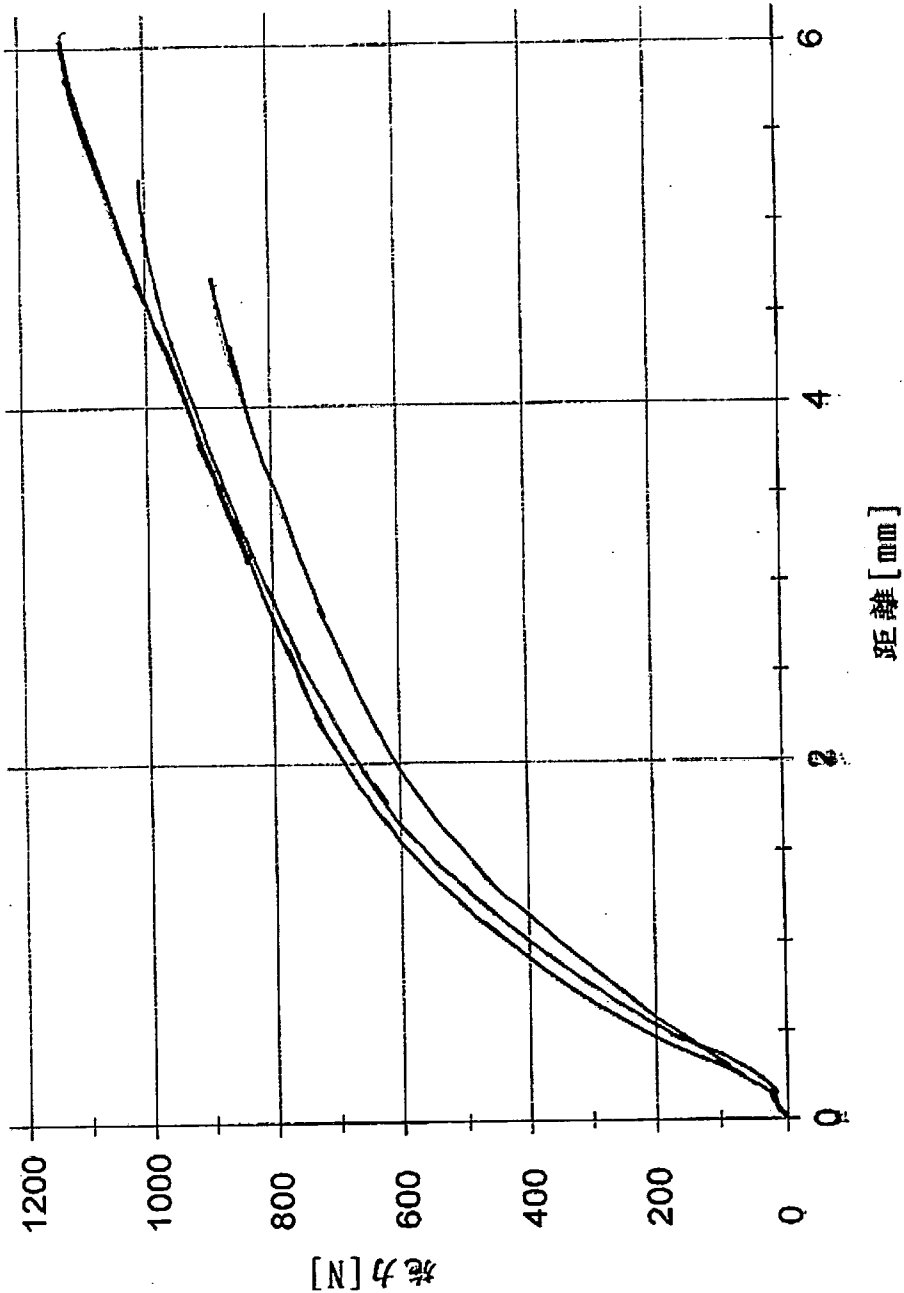


圖 2

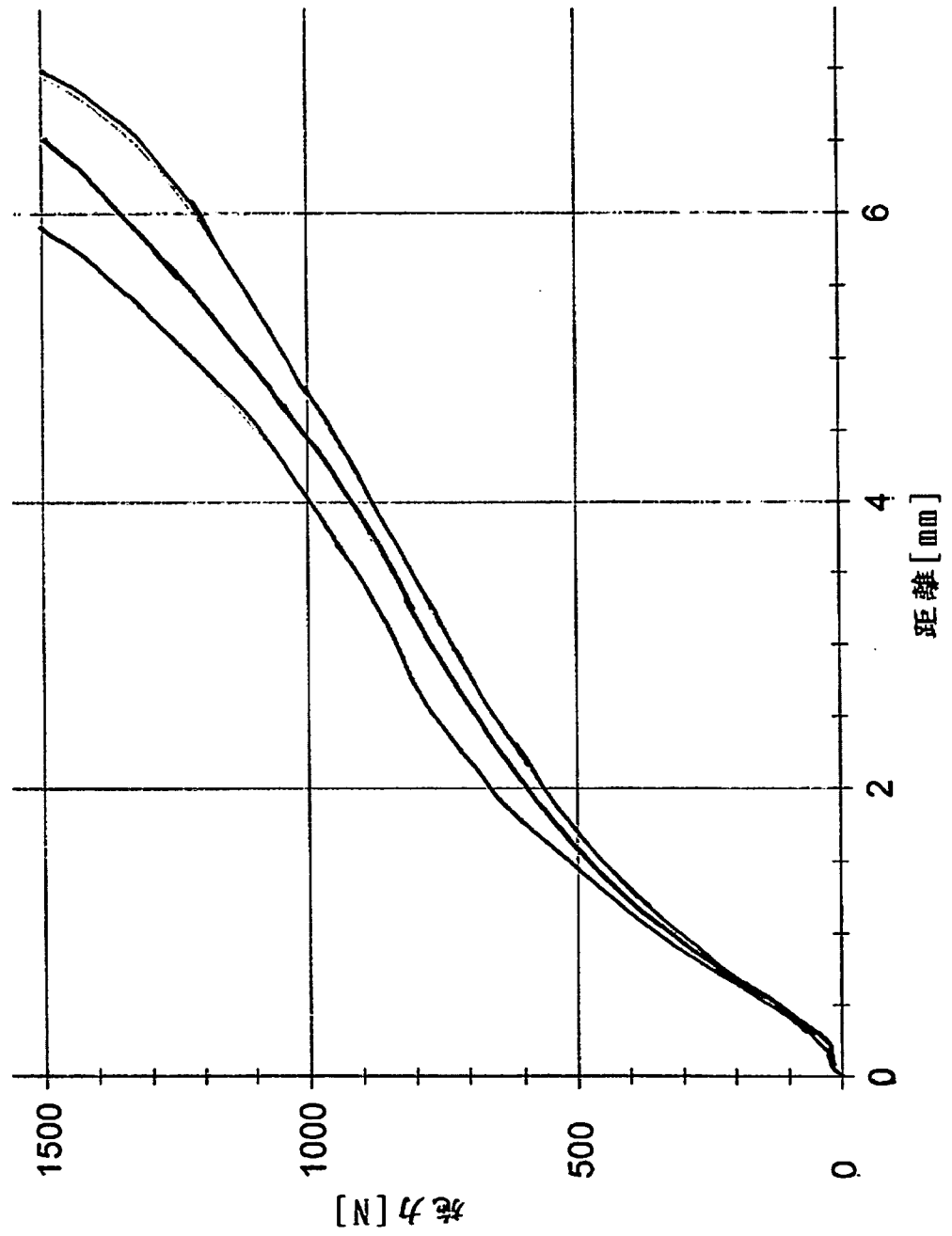


圖 3

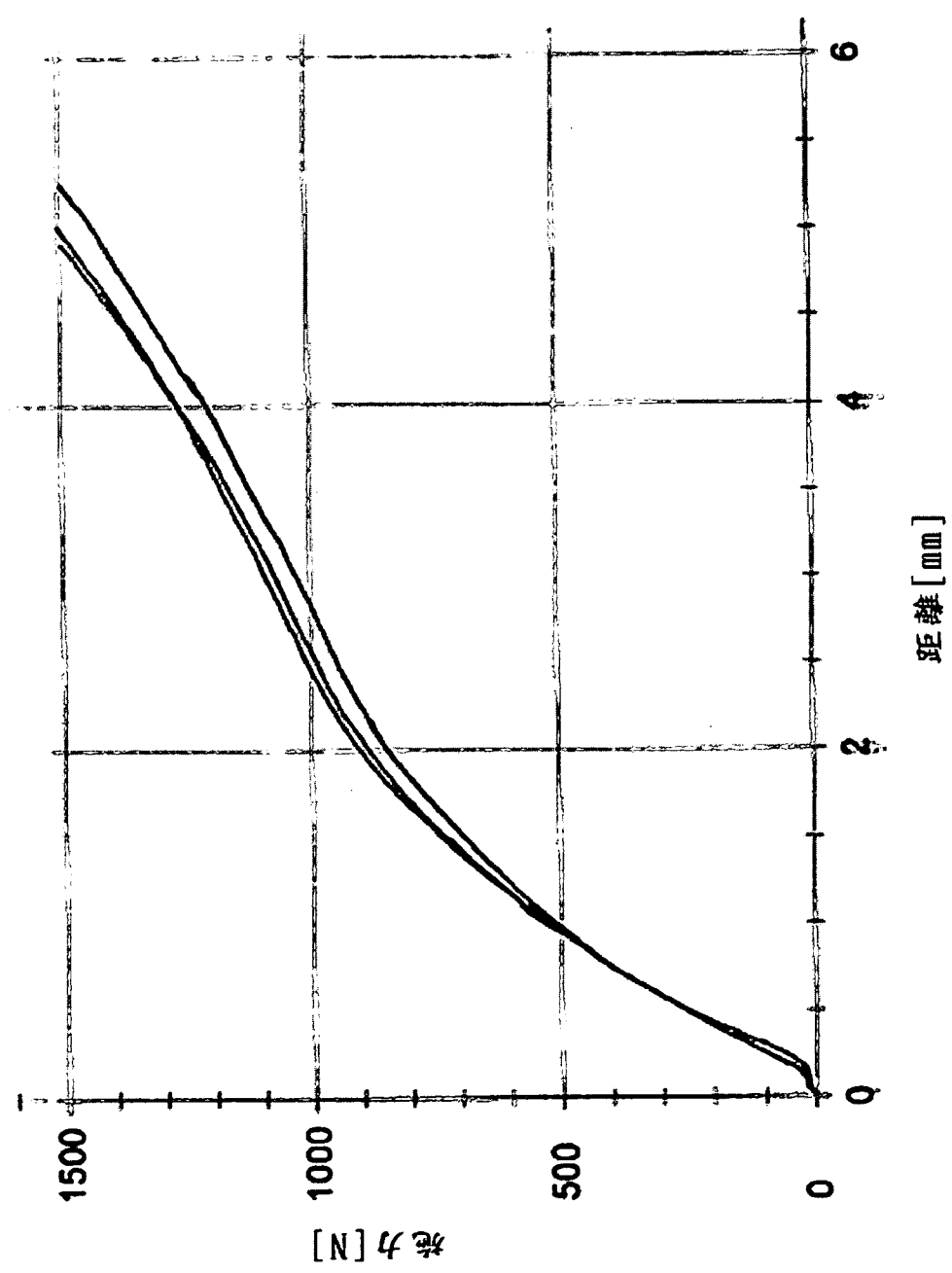


圖 4

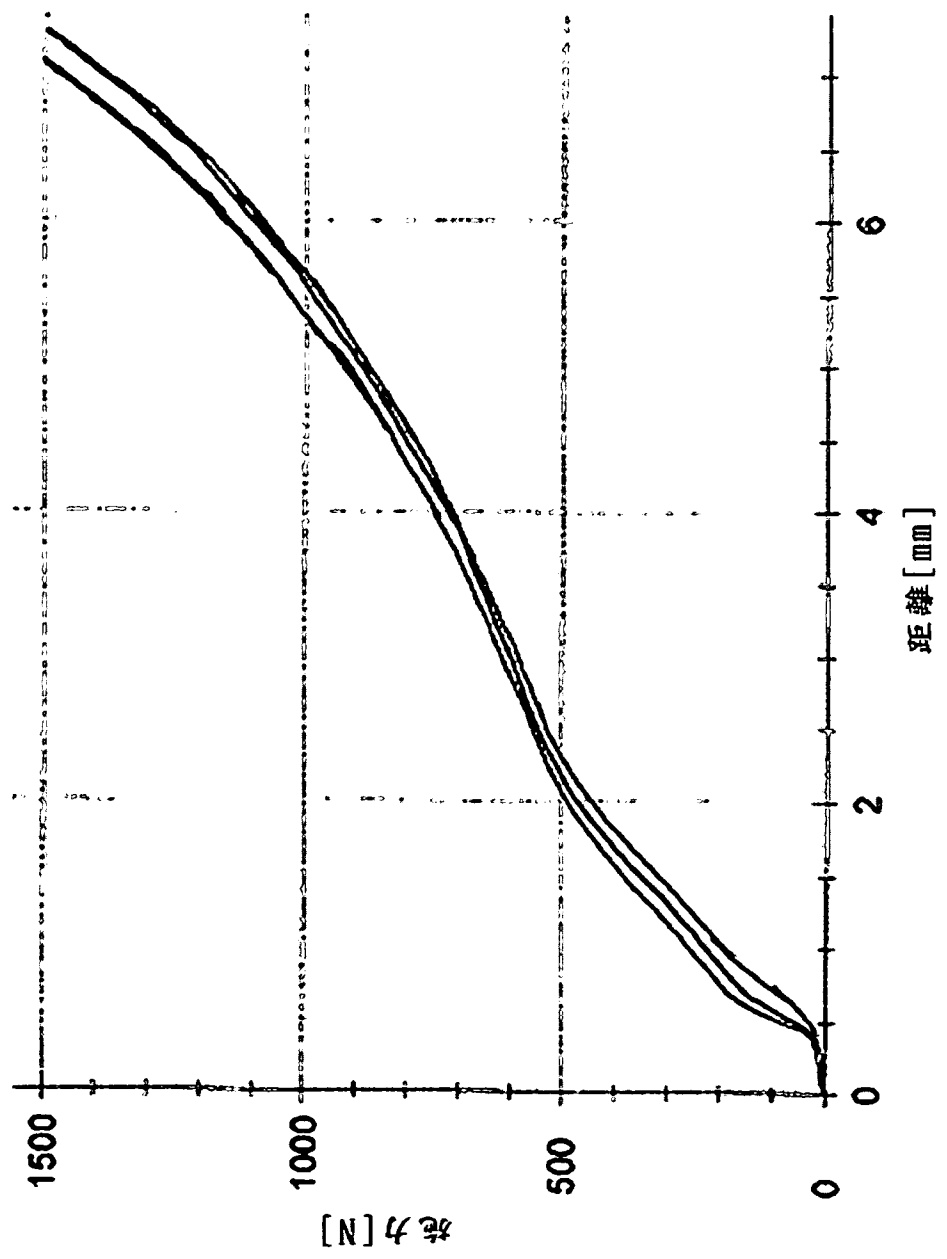
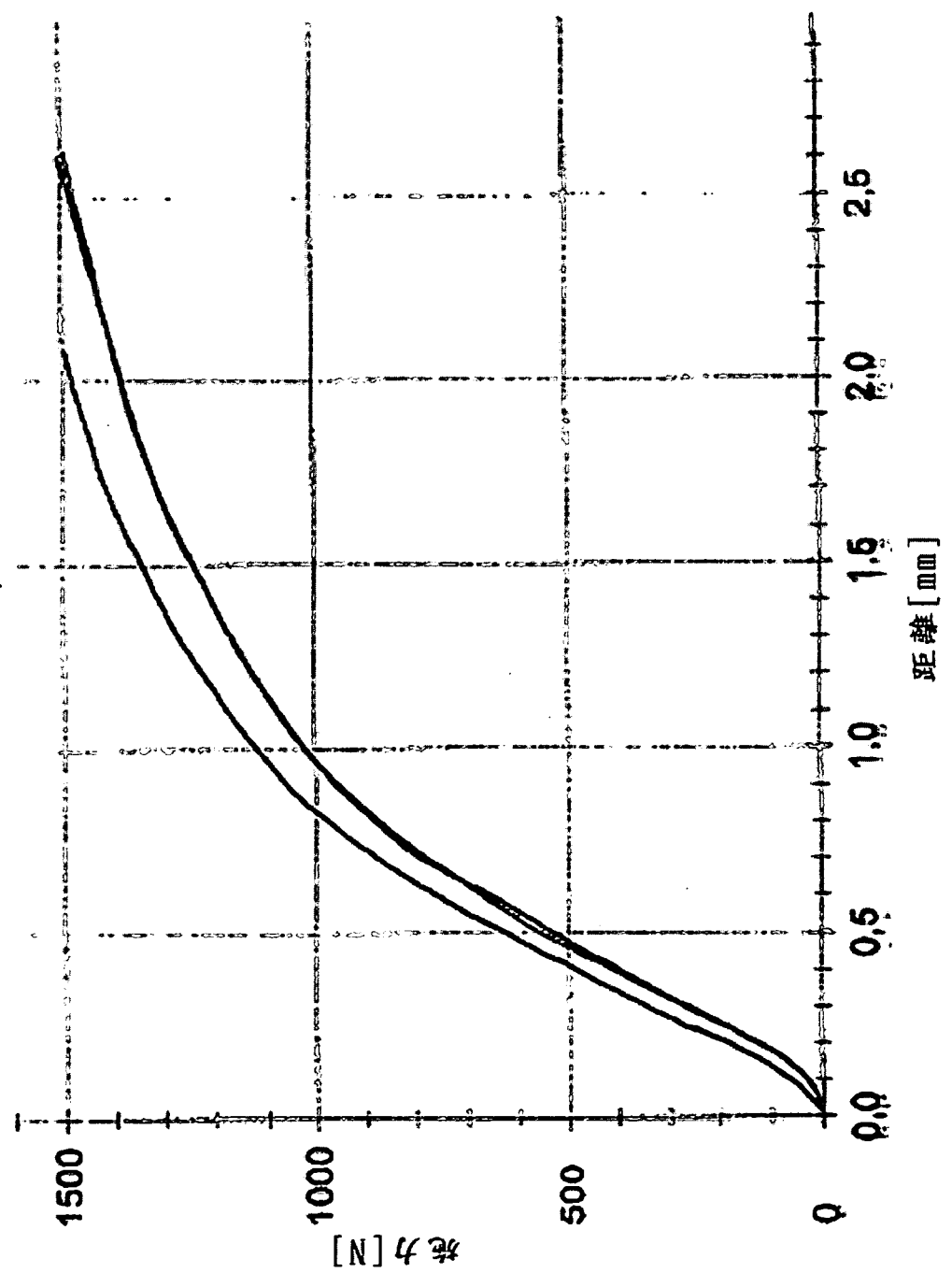


圖 5



6/17

圖 6

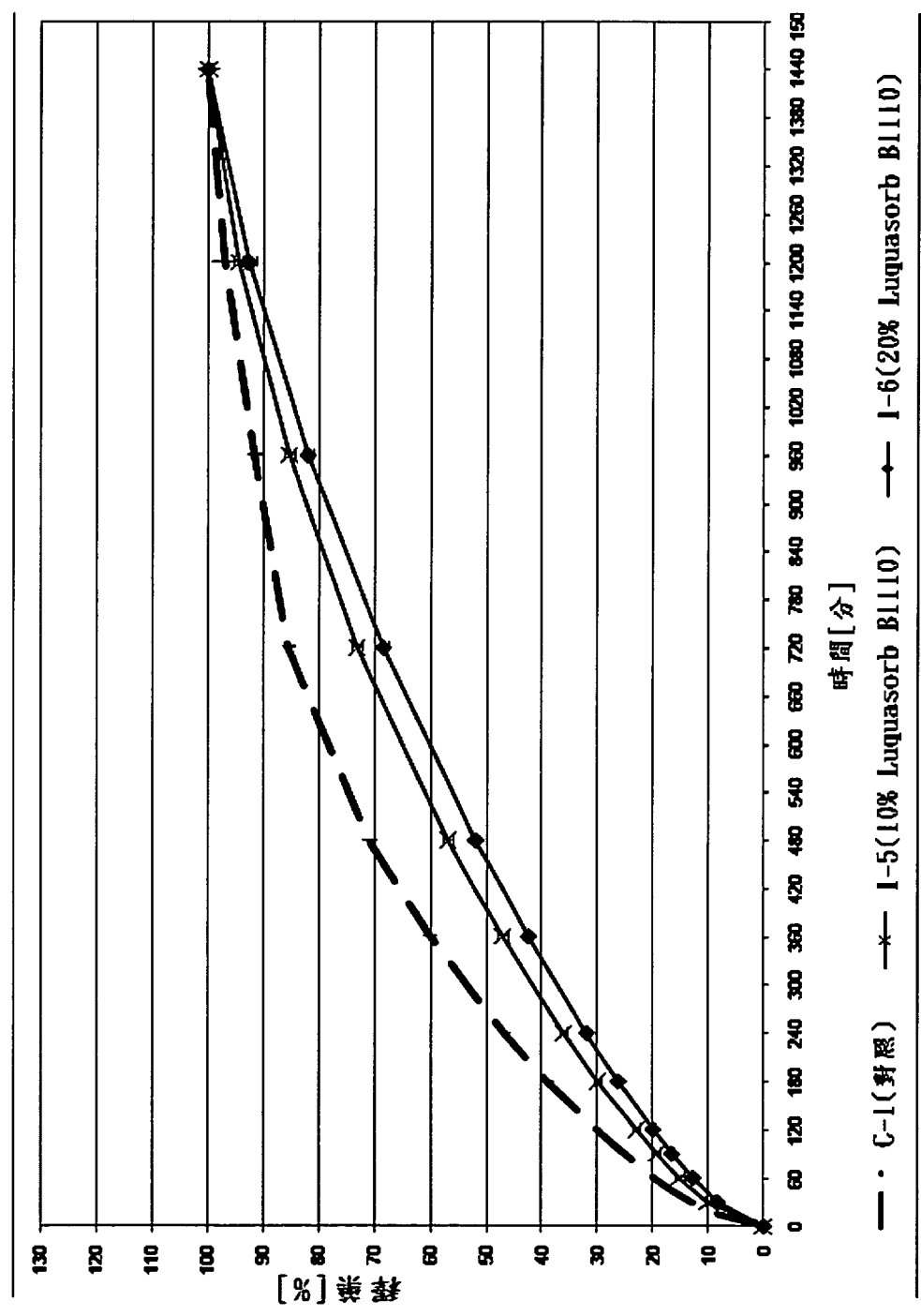
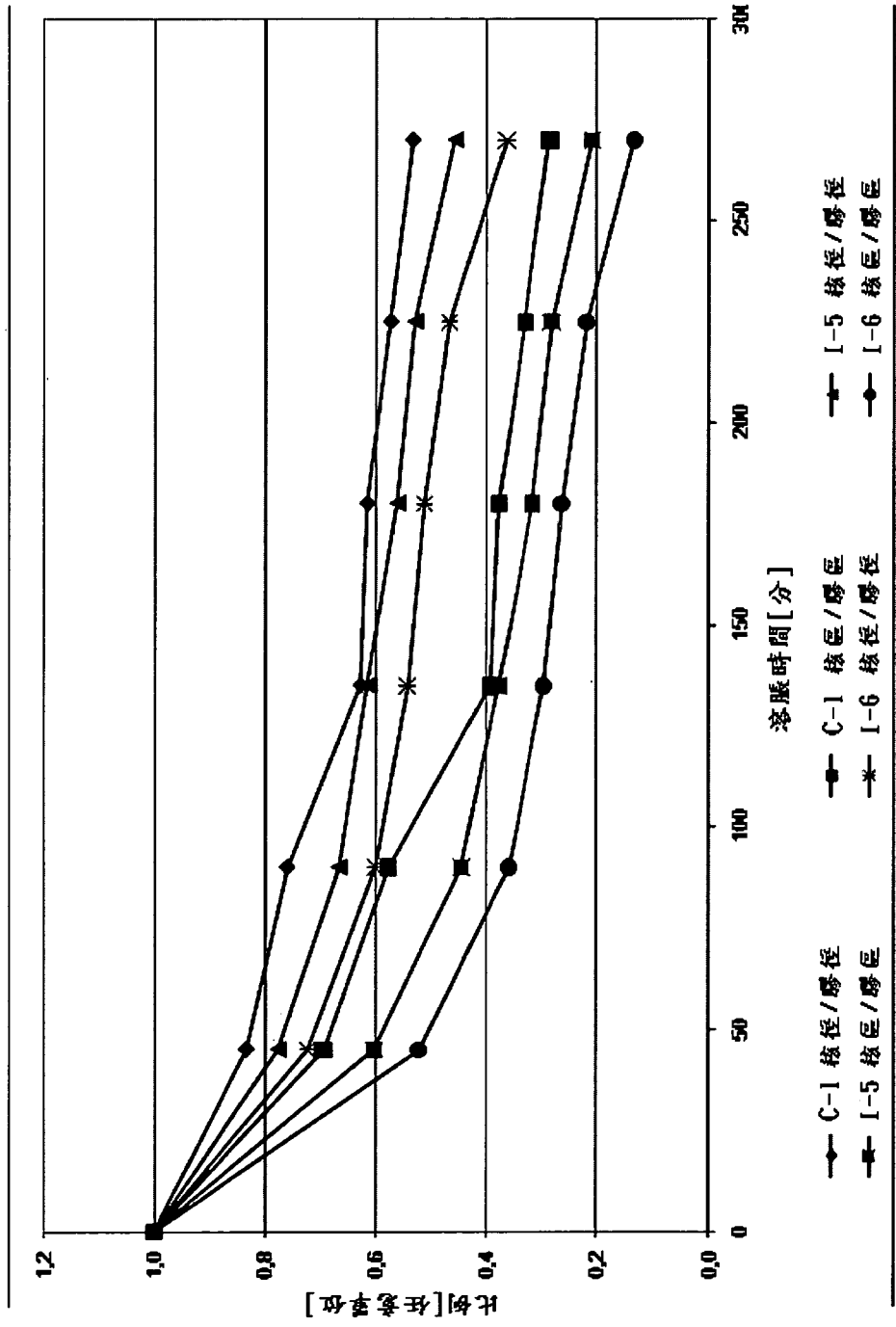
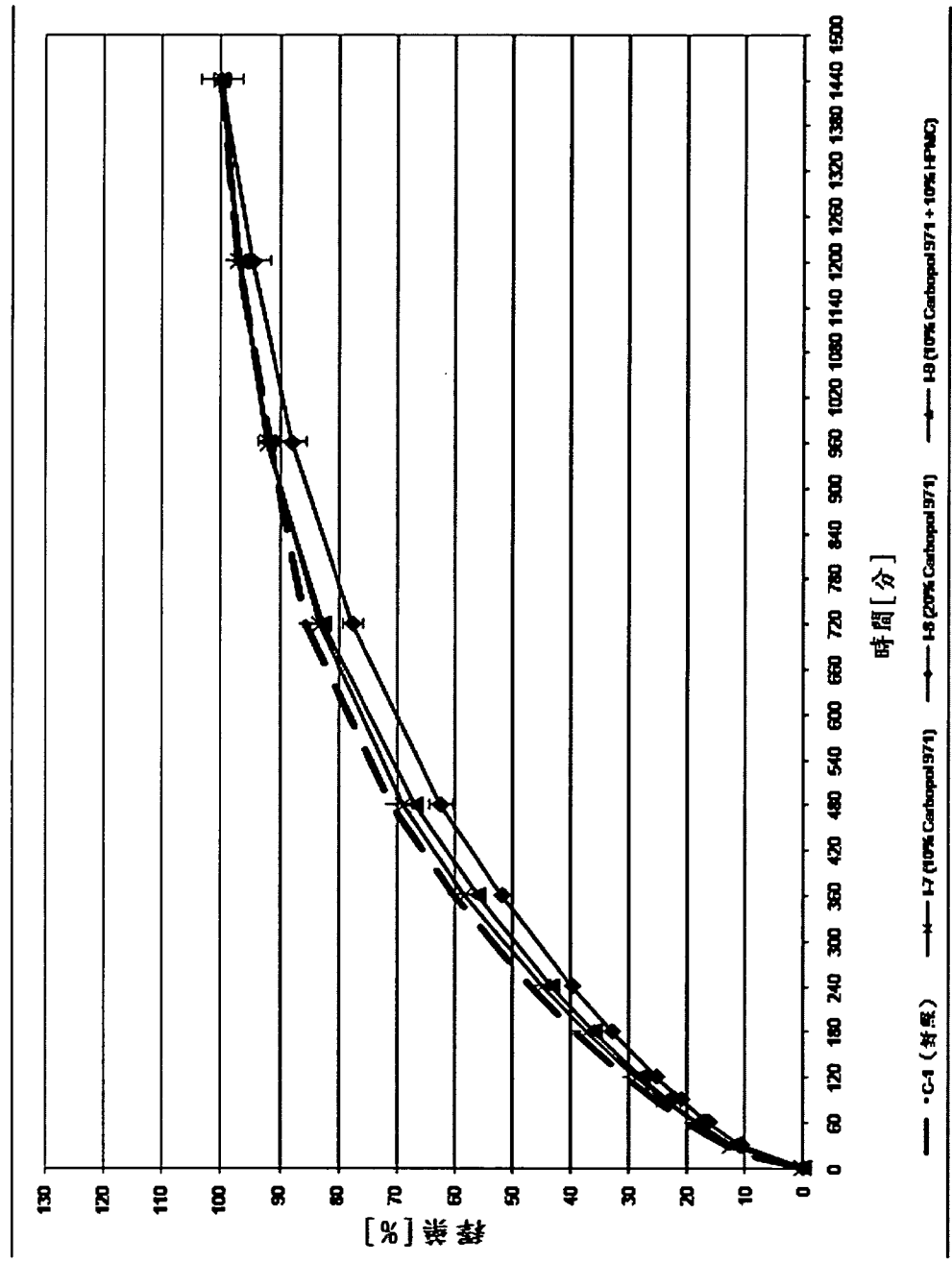


圖 7



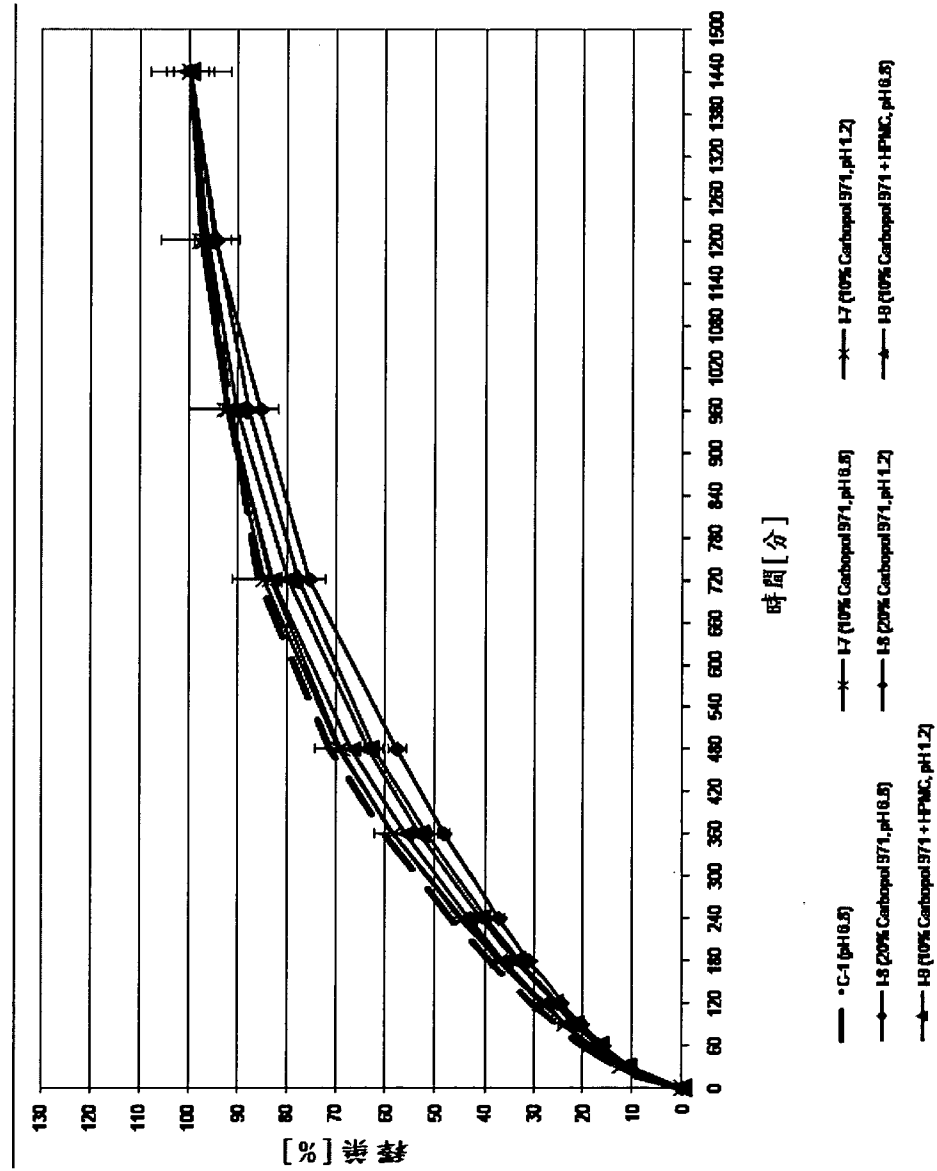
8/17

圖 8



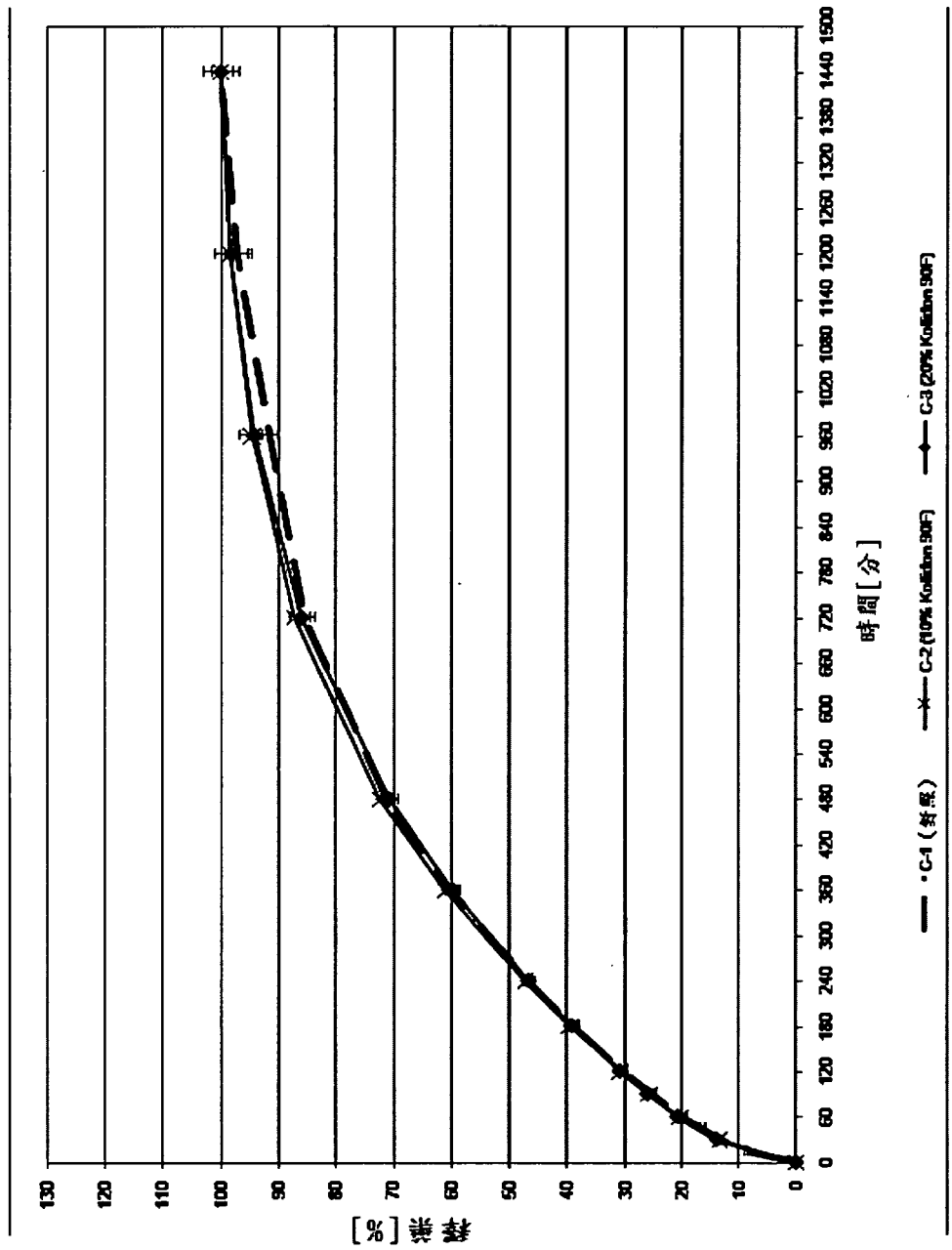
9/17

圖 9



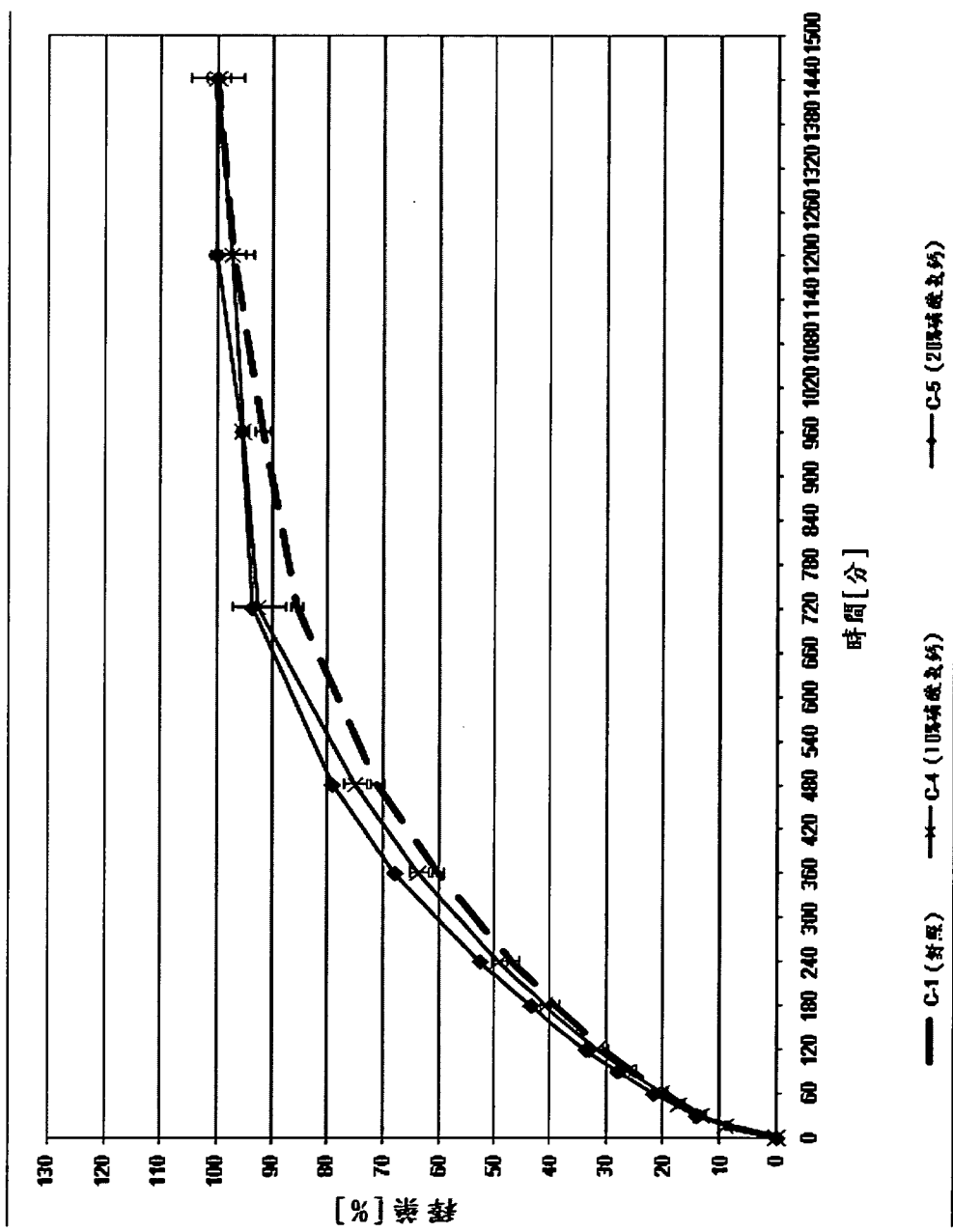
10/17

圖 10



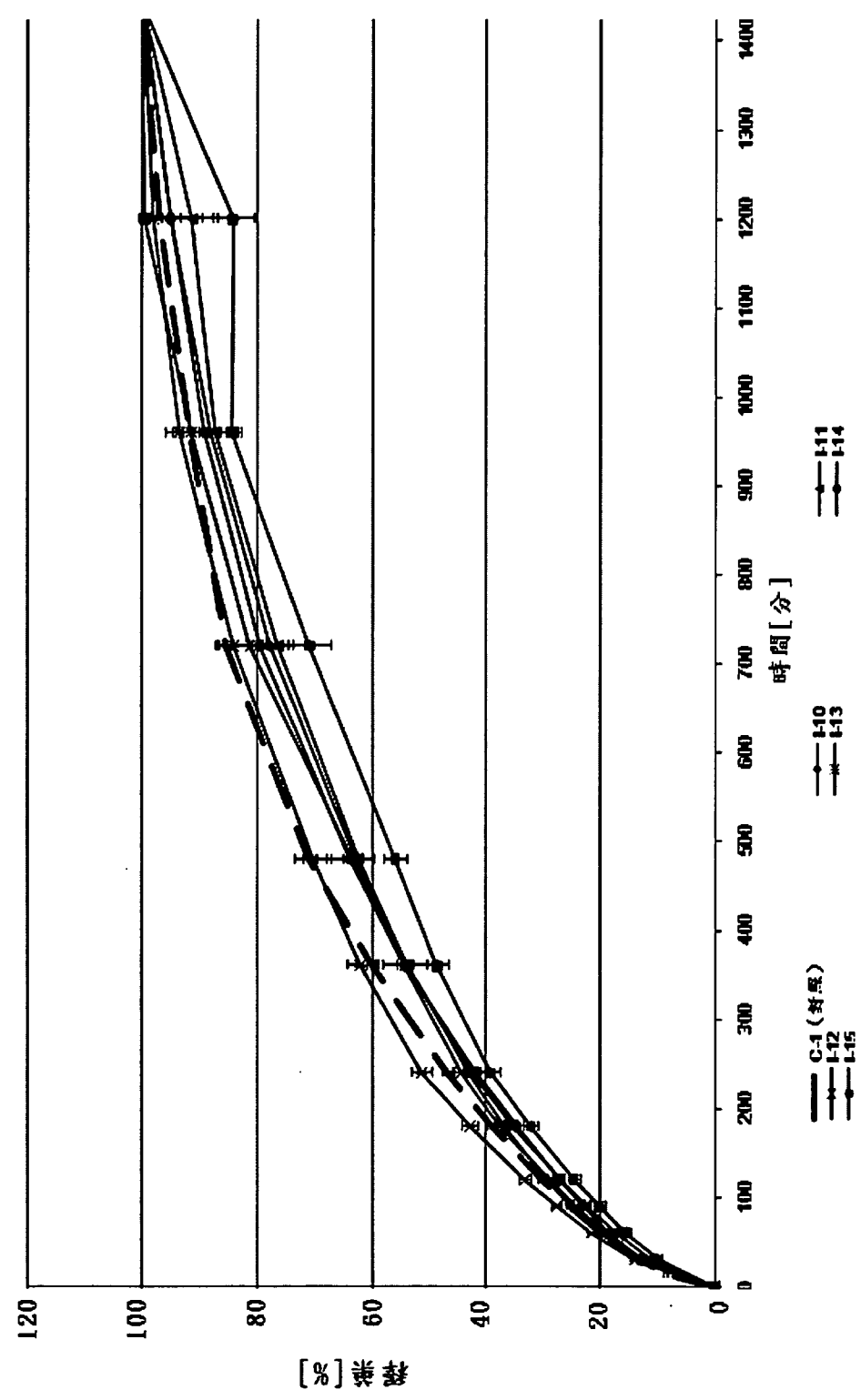
11/17

圖 11



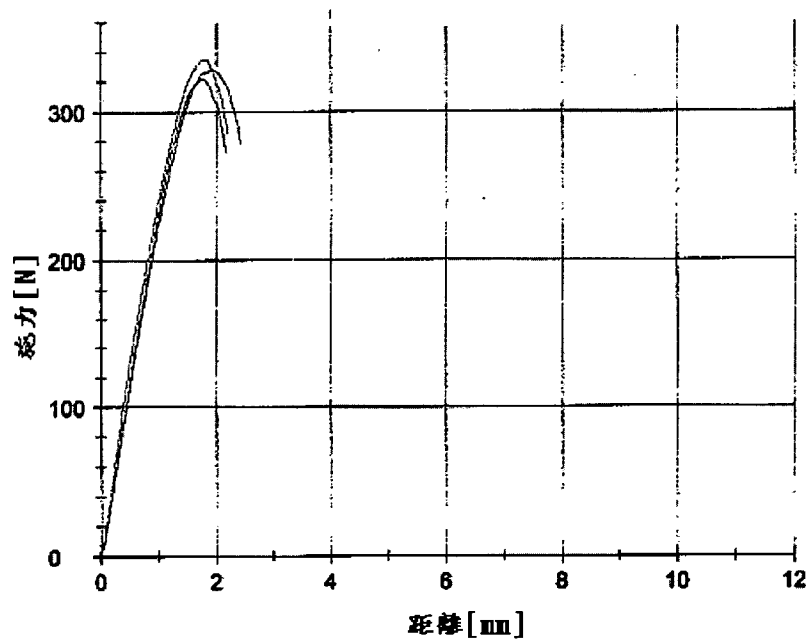
12/17

圖 12

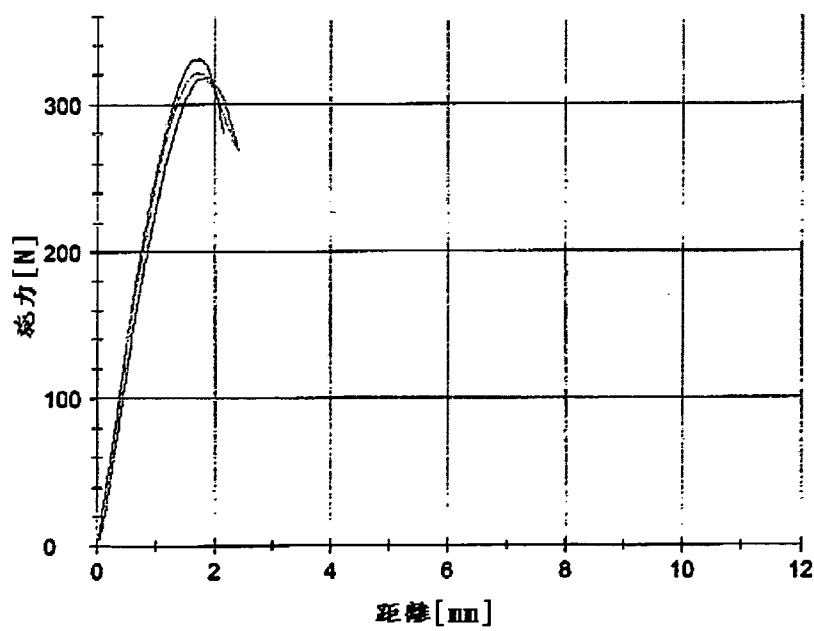


13/17

圖 13A



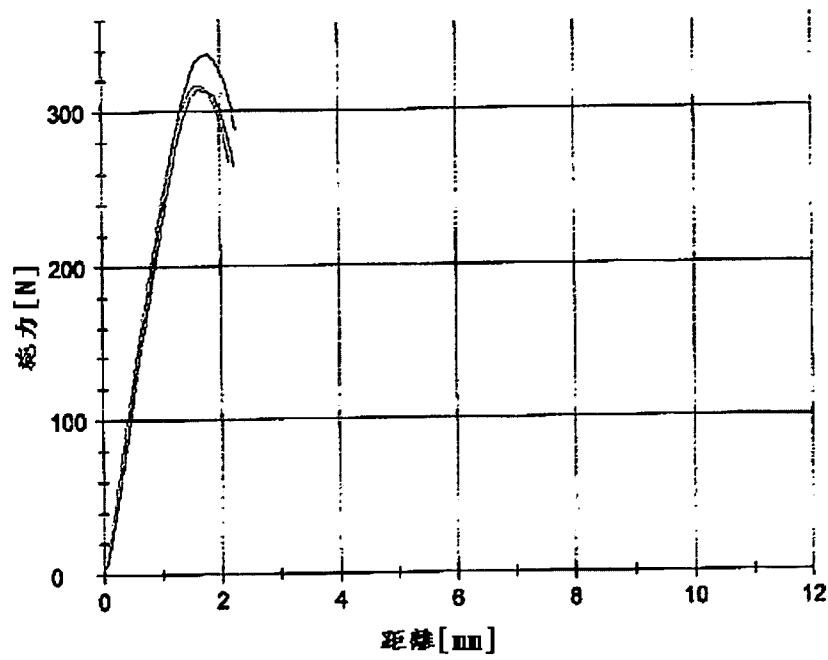
I-10



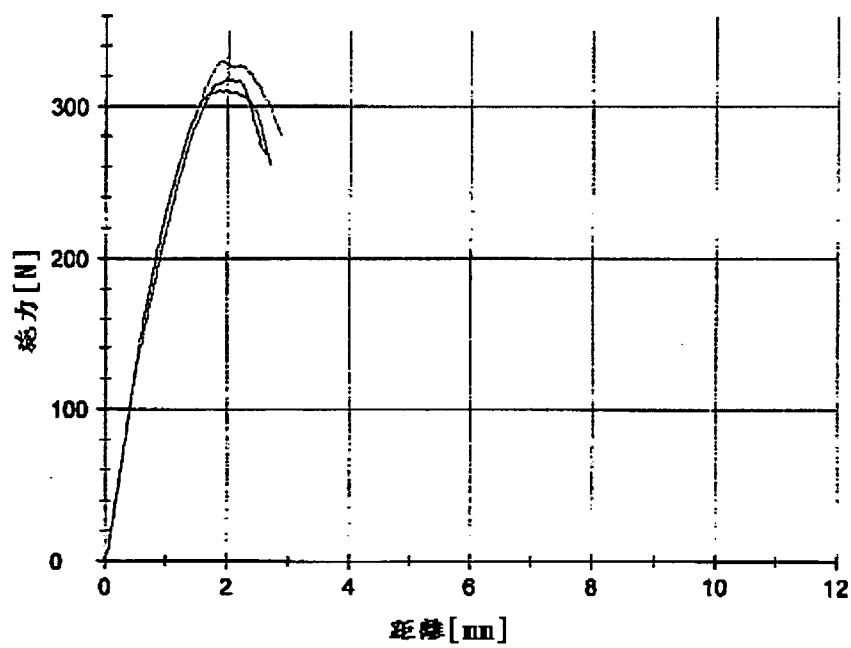
I-11

14/17

圖 13B



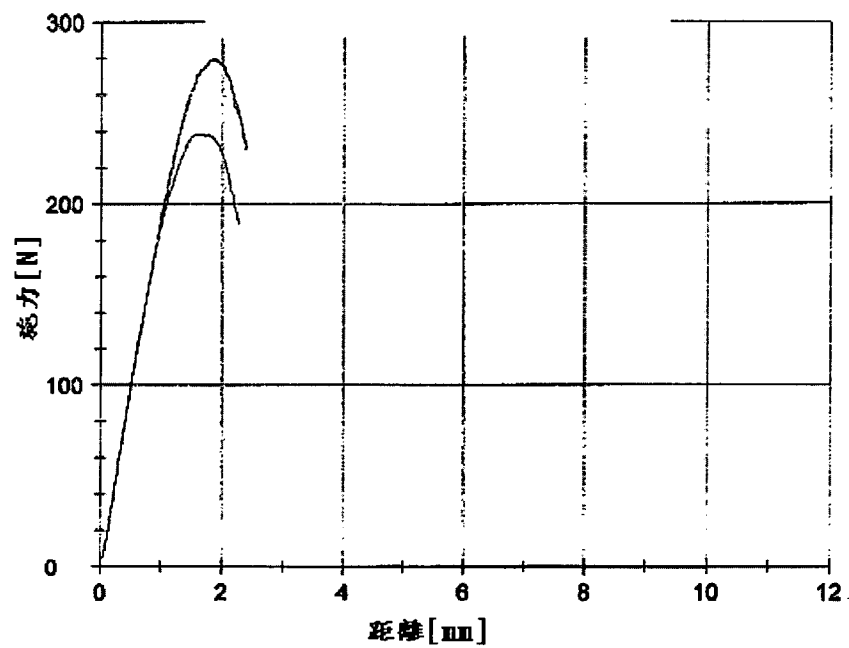
I-12



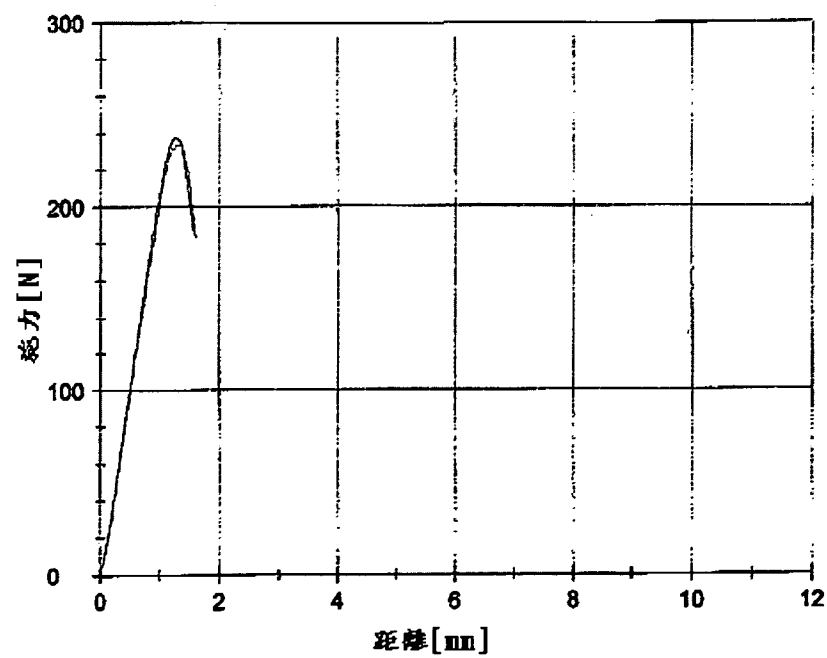
I-13

15/17

圖 13C



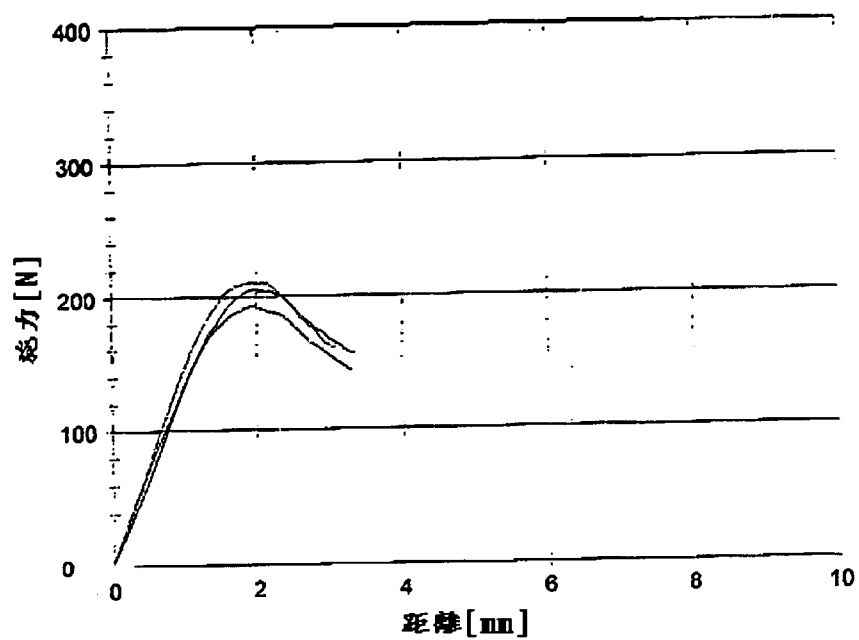
1-14



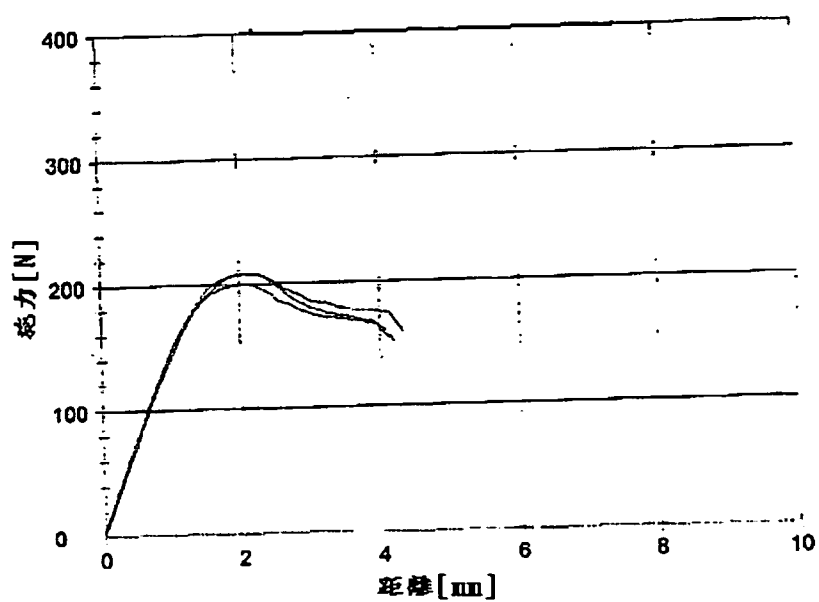
1-15

16/17

圖 13D



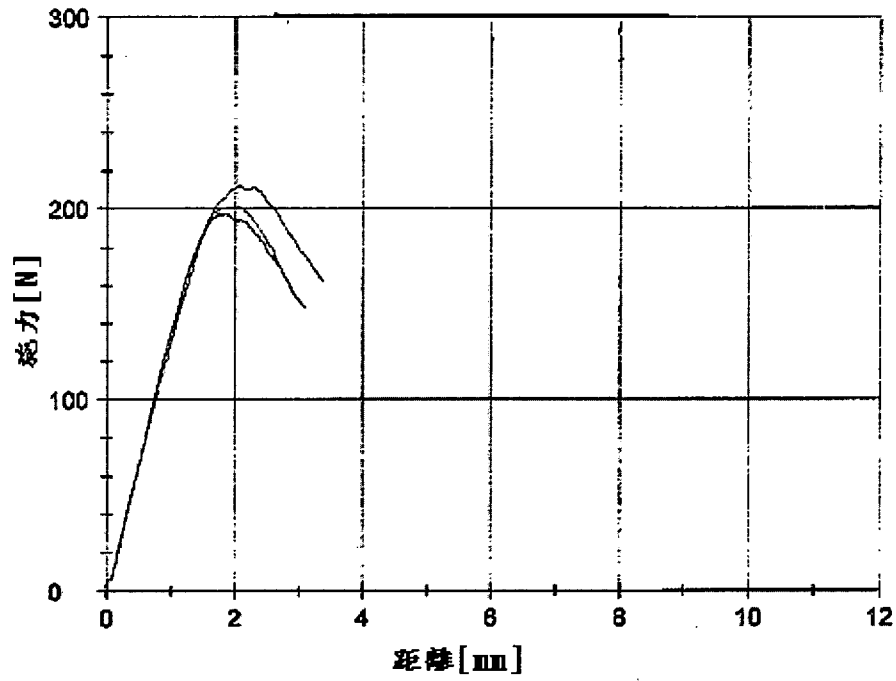
I-16



I-17

17/17

圖 13E



C-6