

(2)

即快速的引導病人入睡的功能，同時能延長藥物的釋放時間，使藥效作用時間延長至約 6 至 8 小時，以便延長病人的睡眠時間，使病人不至於半夜清醒，而完全發揮查樂普倫的優異功效。

現在市面上產品為一種將查樂普倫與其他常用的賦型劑例如微晶纖維素、預凝膠化澱粉、二氧化矽、硫酸月桂酯鈉、以及其他色素混合的配方所製造出來的膠囊產品。口服後，此膠囊劑快速的釋放出查樂普倫產生藥效。此種產品的開始藥效時間短，而藥效作用時間也短，因此只適用於誘導病人入睡，但對於需要延長及維持較長時間睡眠的病人的效果則不顯著。

美國專利 US 6716415 提出一種經鼻吸入安眠藥（諸如查樂普倫）的氣溶膠劑，US 6638535 則揭示一種據稱可改善安眠藥（包括查樂普倫）釋出的藥學組成物。惟這兩種劑型所產生之藥效作用時間仍然不足，即使是 US 6638535 中的組成物亦僅達 5 小時之藥效。

美國專利 US 6485746 揭示一種速效性安眠藥（包括查樂普倫）的控釋型藥學組成物。其係以至少一種釋放阻滯劑（release retardant）與查樂普倫組合，來達成類似脈衝型（雙峰）的延長釋藥效果。其中所謂的釋放阻滯劑係選自羥丙甲基纖維素、乙基纖維素、聚（丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯）、甲基丙烯酸共聚物、羥丙基纖維素、Carbomer（羧基乙烯基聚合物）、聚乙二醇、聚乙基吡咯烷酮、明膠、玉米澱粉等一般製藥常用之賦形劑。惟該

(3)

專利案中完全沒有述及或教示以速放熱融配方及腸溶熱融配方所組合而成之兩段式給藥調和物。

【發明內容】

為解決前述有關安眠藥諸如查樂普倫之藥效延長問題，本發明提供一種含有安眠藥（尤其是查樂普倫）的兩段式給藥調和物，其包括速放熱融配方及腸溶熱融配方的組合。該兩種配方係在熱融狀態時分別充填於膠囊中，在室溫下該兩種配方將硬化成固體。該調和物經口服後，其中的速放熱融配方將在胃液的酸性環境中釋放出藥物，腸溶熱融配方則在胃液中不會釋放出藥物，直到該腸溶熱融配方進入腸道後才被鹼性的腸液溶解，並釋放出藥物。

速放熱融配方含有藥物及熱融成份，例如維生素 E TPGS、聚乙二醇 1500（PEG 1500）、Gelucire 50/13（即甘油酯與脂肪酸聚乙二醇酯之混合物）、蠟、及類似物。以維生素 E TPGS 為例，其在室溫下為水溶性固體，熔點為約 40℃。在胃液中，此速放熱融配方迅速被溶解而釋放出藥物。腸溶熱融配方包含藥物、熱融成份以及腸溶成份，腸溶成份包括藻朊酸鈉、Eudragit（即甲基丙烯酸二甲胺基乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物）及類似物。以藻朊酸鈉為例，其在胃液中將形成水不溶性的藻朊酸膜，此保護膜將阻止藥物釋放，直至此產品進入腸道後藻朊酸被鹼性的腸液溶解，才產生第二段的藥物釋放。

本發明之含有安眠藥的兩段式給藥調和物，可製備如

(4)

下：

(1) 在熱融狀態下，製備安眠藥與熱融成份的混合物，冷卻後獲得速放熱融配方，

(2) 在熱融狀態下，製備安眠藥與熱融成份及腸溶成份的混合物，冷卻後獲得腸溶熱融配方，

(3) 將速放熱融配方或腸溶熱融配方加熱熔融成液體後，充填入劑型中，

(4) 待劑型中之速放熱融配方或腸溶熱融配方冷卻後，將另一腸溶熱融配方或速放熱融配方加熱熔融成液體，並充填入劑型中之該先前已冷卻之速放熱融配方或腸溶熱融配方之上，

(5) 待劑型中之較後充填之腸溶熱融配方或速放熱融配方冷卻後，即獲得該調和物；
或

(6) 在步驟(1)或(2)中所製得之速放熱融配方或腸溶熱融配方，可不經冷卻而直接以熔融液體狀態充填入劑型中，隨後另一腸溶熱融配方或速放熱融配方製得時，亦可不經冷卻而直接以熔融液體狀態充填入劑型中之該先前已冷卻之速放熱融配方或腸溶熱融配方之上。

速放熱融配方及腸溶熱融配方於加溫情況下均為流動性液體或懸浮液。以膠囊劑型之調和物為例，將此流動性液體或懸浮液分別定量地充填入一硬膠囊中，首先充填入腸溶熱融配方於膠囊底部，將此配方冷卻，之後充填入速放熱融配方於腸溶熱融配方之上，加上膠囊蓋，將此複合配方

(5)

冷卻後即成膠囊調和物產品。也可以先充填速放熱融配方，再充填腸溶熱融配方。

下文以實施例方式進一步說明本發明。

【實施方式】

實施例 1

調和物 1 及其製法

腸溶熱融配方：

成份	重量百分比
查樂普倫	6%
Gelucire 50/13	54%
藻朊酸鈉	40%

速放熱融配方：

成份	重量百分比
查樂普倫	4%
維生素 E TPGS	96%

調和物 1 之製法

步驟 1-腸溶熱融配方之製備：

1.將 27 克 Gelucire 50/13 及 20 克藻朊酸鈉於一適當容器中混合。混合時，將溫度保持在 70℃。

2.充分混合該兩種成份直到成均勻狀態。

3.將 3 克查樂普倫加入該容器中，並予混合至均勻。

(6)

4.稱出 100 毫克之該均勻懸浮液，並於 70°C 下將其充填於一硬明膠膠囊底部。

5.將該配方靜置冷卻至室溫。

步驟 2-速放熱融配方之製備：

6.將 48 克維生素 E TPGS 置於一適當容器中，加熱融解，維持溫度於 60°C。

7.將 2 克查樂普倫加入同一容器中。將溫度維持於 60°C，攪拌均勻將查樂普倫溶解，形成一均勻溶液。

8.稱出 100 毫克之該均勻懸浮液，並於 60°C 下將其充填於同一硬明膠膠囊中之腸溶熱融配方之上，加上膠囊蓋。

9.將此複合配方靜置冷卻至室溫後，即成膠囊調和物 1。

每粒膠囊中含有 10 毫克的查樂普倫。

實施例 2

調和物 2 及其製法

腸溶熱融配方：

成份	重量百分比
查樂普倫	6%
PEG 1500	84%
Eudragit	10%

(7)

速放熱融配方：

成份	重量百分比
查樂普倫	4%
維生素 E TPGS	96%

調和物 2 之製法

步驟 1-腸溶熱融配方之製備：

- 1.將 42 克 PEG 1500 及 5 克 Eudragit 於一適當容器中混合。混合時，將溫度保持在 70°C。
- 2.充分混合該兩種成份直到成均勻狀態。
- 3.將 3 克查樂普倫加入該容器中，並予混合至均勻。
- 4.稱出 100 毫克之該均勻懸浮液，並於 70°C 下將其充填於一硬明膠膠囊底部。
- 5.將該配方靜置冷卻至室溫。

步驟 2-速放熱融配方之製備：

- 6.將 48 克維生素 E TPGS 置於一適當容器中，加熱融解，維持溫度於 60°C。
- 7.將 2 克查樂普倫加入同一容器中。將溫度維持於 60°C，攪拌均勻將查樂普倫溶解，形成一均勻溶液。
- 8.稱出 100 毫克之該均勻懸浮液，並於 60°C 下將其充填於同一硬明膠膠囊中之腸溶熱融配方之上，加上膠囊蓋。
- 9.將此複合配方靜置冷卻至室溫後，即成膠囊調和物

(8)

2。

每粒膠囊中含有 10 毫克的查樂普倫。

實施例 3

調和物 3 及其製法

腸溶熱融配方：

成份	重量百分比
查樂普倫	3.3%
Gelucire 50/13	44.7%
藻朊酸鈉	40.7%
PEG 1500	11.3%

速放熱融配方：

成份	重量百分比
查樂普倫	3.3%
PEG 1500	96.7%

調和物 3 之製法

步驟 1-腸溶熱融配方之製備：

1.將 44.7 克 Gelucire 50/13 及 11.3 克 PEG 1500 於一適當容器中混合。混合時，將溫度保持在 75℃。

2.將 40.7 克藻朊酸鈉加入同一容器中，充分混合所有成份直到成均勻狀態。

3.將 3.3 克查樂普倫加入同一容器中，並與其他成份

(9)

混合至均勻。

4.稱出 150 毫克之該均勻懸浮液，並於 75°C 下將其充填於一硬明膠膠囊底部。

5.將該配方靜置冷卻至室溫。

步驟 2-速放熱融配方之製備：

6.將 96.7 克 PEG 1500 置於一適當容器中，加熱融解，維持溫度於 45°C。

7.將 3.3 克查樂普倫加入同一容器中。將溫度維持於 45°C，攪拌均勻將查樂普倫溶解，形成一均勻溶液。

8.稱出 150 毫克之該均勻懸浮液，並於 45°C 下將其充填於同一硬明膠膠囊中之腸溶熱融配方之上，加上膠囊蓋。

9.將此複合配方靜置冷卻至室溫後，即成膠囊調和物 3。

每粒膠囊中含有 10 毫克的查樂普倫。

分析試驗-調和物 3 之溶解數據圖

以美國藥典 XXIII，Method I 評估該查樂普倫調和物 3 之藥物釋放情況。在 50rpm 下之籃狀裝置中，於維持在 37°C 下之 900 毫升 0.1N 鹽酸溶液（模擬胃液，pH 1.0）中 2 小時。2 小時後，將酸性介質傾析掉。將經 37°C 下預熱之模擬腸液加入各容器中，再持續此溶解試驗 4 小時。在預定之時間間隔收集樣品。利用備有 UV 偵測器之

(10)

HPLC 分析所收集樣品中之查樂普倫濃度。

如圖 1 中所示，對調和物 3 而言，初期觀察到查樂普倫的快速釋出。然後，在溶解介質轉換為模擬腸液之後，觀察到第二段長期釋出之情況。

實施例 4

人體藥物動力學實驗

以實施例 3 的調和物 3 進行一項人體藥物動力學實驗。此為一交叉性實驗，測試者為健康志願者，測試藥物為 3 項，即 2 粒 Sonata（共含 10 毫克的查樂普倫）、1 粒實施例 3 的調和物 3（含 10 毫克的查樂普倫）、以及 2 粒實施例 3 的調和物 3（共含 20 毫克的查樂普倫）。每位志願者在預定的時間下被抽血，並以 LC/MS/MS 系統測定查樂普倫在血液中的濃度，以比較查樂普倫在不同調和物中的藥物動力學數據，此實驗的數據結果示於表 1 中。

(11)

表 1 查樂普倫的藥物動力學數據

藥物動力學數據	2 粒 Sonata (10 毫克)	1 粒調和物 3 (10 毫克)	2 粒調和物 3 (20 毫克)
T_{max} (小時)	0.81+0.29	1.17+0.76	1.17+0.76
$T_{1/2}$ (小時)	1.49+0.15	2.61+0.42	1.61+0.18
C_{max} (奈克/毫升)	56.3+14.6	33.3+6.8	98.8+0.3
AUC (奈克·小時/毫升)	98.7+8.1	101.1+20.4	208.1+22.3

T_{max} (小時) : 達到藥物在血液中最高濃度的時間

$T_{1/2}$ (小時) : 藥物在血液中的半衰期

C_{max} (奈克/毫升) : 藥物在血液中的最高濃度

AUC (奈克·小時/毫升) : 藥物在血液中濃度與時間區
曲線的總面積

【圖式簡單說明】

圖 1 為本發明實施例 3 之調和物 3 的查樂普倫溶解數據圖。

圖 2 為本發明調和物 3 與市售 Sonata 之查樂普倫血漿濃度對時間的關係圖。

五、中文發明摘要

發明之名稱：安眠藥之兩段式給藥調和物

本發明係關於一種安眠藥的兩段式給藥調和物，該兩段式給藥調合物為一速放熱融配方及腸溶熱融配方的組合。將速放熱融配方及腸溶熱融配方按所需比率共同充填於一膠囊中一次服用。服用後，速放熱融配方產生第一段給藥，藥物在胃部被迅速的釋放並被快速的吸收。腸溶熱融配方在酸性的胃液中釋放出少量或不會釋放出藥物，直到進入腸道後，此配方被鹼性腸液溶解後才產生第二段的藥物釋放，並在腸道中被吸收。此種兩段式給藥的調和物能夠延長安眠藥的治療時間，充分發揮安眠藥的迅速藥效，並同時延長其藥效。因此可完全發揮安眠藥治療失眠症之優異功效，尤其適用於安眠藥查樂普倫(Zaleplon)。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

圖 1

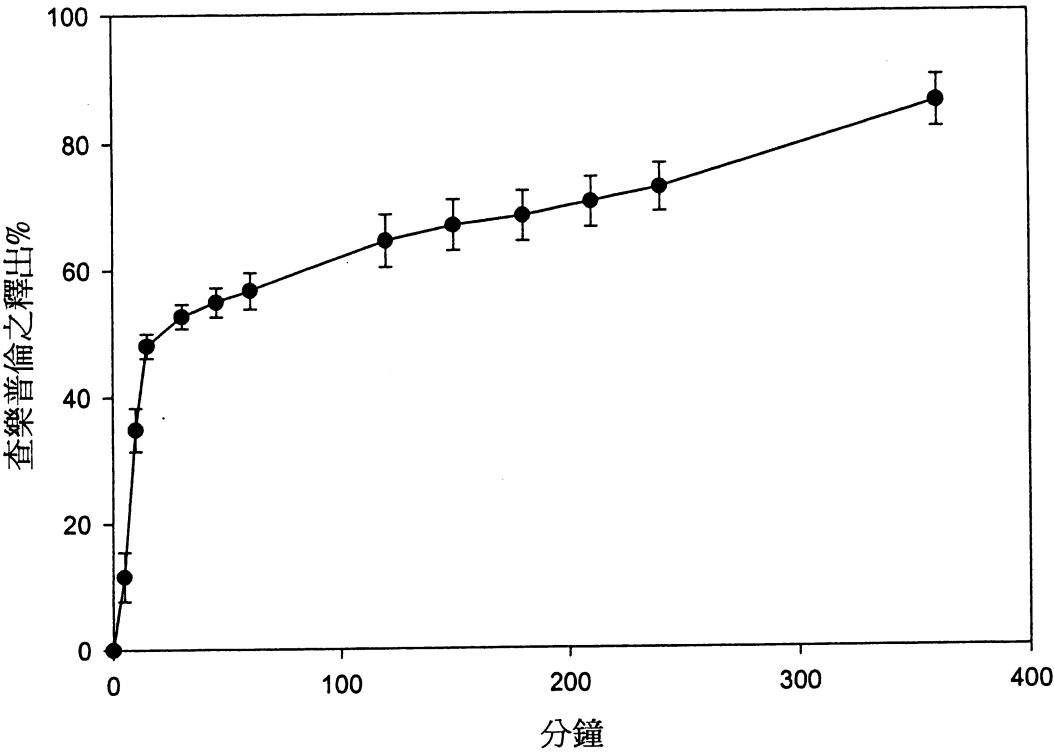
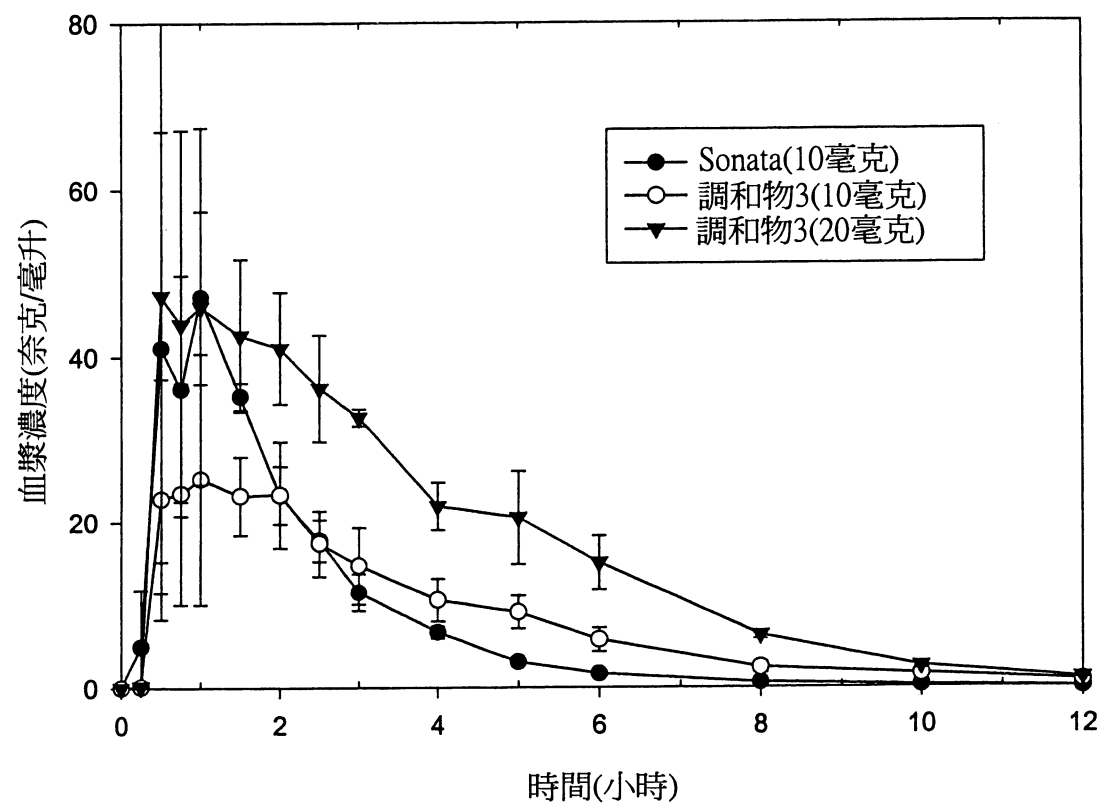


圖2



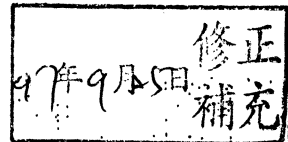
七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第(2)圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)



發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：094131869

※案 由：10000

事務所或申請人案件編號：
(可免填)

※申請日期：94年9月15日

※IPC 分類：A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

安眠藥之兩段式給藥調和物

Controlled release of hypnotic agents

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文) ID：28924399

友霖生技醫藥股份有限公司/Orient Pharma Co., Ltd.

代表人：(中文/英文) 蔡正弘/Tsai, Jing Hong

住居所或營業所地址：(中文/英文)

雲林縣斗南鎮順安街 256 號 1 樓/1F., No.256, Shun-an St., Dounan Town,
Yunlin County 63041, Taiwan

國 籍：(中文/英文) 中華民國/Taiwan

電話/傳真/手機：02-2755-4881#736/02-27024324

E-MAIL：vicky@mail.oep.com.tw

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中文/英文) 姜欽治/Chiang, Chin-Chih

國 籍：(中文/英文) 中華民國/Taiwan

2. 姓 名：(中文/英文) 張廷璋/Chang, Ting-Wei

國 籍：(中文/英文) 中華民國/Taiwan

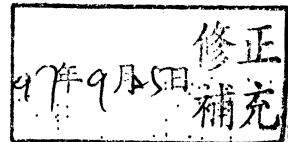
四、聲明事項：

本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請；日申請案號數；順序註記】

1. 美國；2005/07/20；11/186,348；☒ 有主張優先權

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)



發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：094131869

※案 由：10000

事務所或申請人案件編號：
(可免填)

※申請日期：94年9月15日

※IPC 分類：A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

安眠藥之兩段式給藥調和物

Controlled release of hypnotic agents

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文) ID：28924399

友霖生技醫藥股份有限公司/Orient Pharma Co., Ltd.

代表人：(中文/英文) 蔡正弘/Tsai, Jing Hong

住居所或營業所地址：(中文/英文)

雲林縣斗南鎮順安街 256 號 1 樓/1F., No.256, Shun-an St., Dounan Town,
Yunlin County 63041, Taiwan

國 籍：(中文/英文) 中華民國/Taiwan

電話/傳真/手機：02-2755-4881#736/02-27024324

E-MAIL：vicky@mail.oep.com.tw

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中文/英文) 姜欽治/Chiang, Chin-Chih

國 籍：(中文/英文) 中華民國/Taiwan

2. 姓 名：(中文/英文) 張廷璋/Chang, Ting-Wei

國 籍：(中文/英文) 中華民國/Taiwan

四、聲明事項：

本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

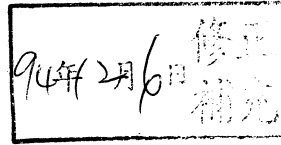
【格式請依：受理國家(地區)；申請；日申請案號數；順序註記】

1. 美國；2005/07/20；11/186,348；☒ 有主張優先權

(1) 第 94131869 號專利申請案中文說明書修正頁
民國 94 年 12 月 6 日修正

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】



本發明係關於一種安眠藥的兩段式給藥調和物，該兩段式給藥調合物為一速放熱融配方及腸溶熱融配方的組合。本發明亦關於該調和物之製法，及包含安眠藥查樂普倫（Zaleplon）之該調和物。

【先前技術】

安眠藥是常用於治療失眠症的有效藥物。大部份的市售安眠藥為速放（即釋）口服劑型，惟其藥效開始及作用期間常無法令人滿意。以安眠藥查樂普倫為例，其係一種用來治療失眠症的藥物，其化學名為 N-[3-(3-氰基吡唑並[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基乙醯胺 (N-[3-(3-cyanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)phenyl]-N-ethylacetamide)，實驗式為 $C_{17}H_{15}N_5O$ ，分子量為 305.34（請參見美國專利 US 4,626,538）。查樂普倫以口服膠囊的劑型上市（商品名 Sonata），口服劑量為 5 毫克以及 10 毫克。藥物動力學資料顯示，口服查樂普倫後達到藥物在血液中的最高濃度的時間為 1 小時，因此病人能很快的入睡，同時其在血液中的半衰期亦為 1 小時，因此藥物在血液中的濃度很快的消失，而沒有隔日頭疼的副作用。但因其藥效時間短，藥效作用時間約為 4 小時，因此有些病人可能很快的會甦醒過來。本發明即為開發一種兩段式給藥的調和物，希望保持一般安眠藥諸如查樂普倫的優點，

煩請查閱說明書，本案修正後是否變更原實質內容

十、申請專利範圍

附件一：

第 94131869 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 97 年 3 月 12 日修正

1. 一種安眠藥查樂普倫 (Zaleplon) 的兩段式給藥膠囊，其包含一速放熱融配方及腸溶熱融配方的組合，該速放熱融配方包含查樂普倫及熱融成份，該腸溶熱融配方包含查樂普倫、熱融成份以及腸溶成份，

其中該熱融成份係選自聚乙二醇 1500 (PEG 1500)、Gelucire 50/13、及蠟，且其中該腸溶成份係藻朮酸鈉。

2. 一種申請專利範圍第 1 項之膠囊的製法，其包括下列步驟：

(1) 在熱融狀態下，製備查樂普倫與熱融成份的混合物，冷卻後獲得速放熱融配方，

(2) 在熱融狀態下，製備查樂普倫與熱融成份及腸溶成份的混合物，冷卻後獲得腸溶熱融配方，

(3) 將速放熱融配方或腸溶熱融配方分別加熱熔融成液體後，充填入膠囊中，

(4) 待膠囊中之速放熱融配方或腸溶熱融配方冷卻後，將另一腸溶熱融配方或速放熱融配方加熱熔融成液體，並充填入膠囊中之該先前已冷卻之速放熱融配方或腸溶熱融配方之上，

(5) 待膠囊中之較後充填之腸溶熱融配方或速放熱融配方冷卻後，即獲得該調和物；

或

(6) 在步驟(1)或(2)中所製得之速放熱融配方或腸溶熱融配方，可不經冷卻而直接以熔融液體狀態充填入劑型中，隨後另一腸溶熱融配方或速放熱融配方製得時，亦可不經冷卻而直接以熔融液體狀態充填入膠囊中之該先前已冷卻之速放熱融配方或腸溶熱融配方之上。