

85年12月7日 修正

申請日期	84. 6. 15.
案 號	84106118
類 別	A61K 9/22

A4  
C4

(85年12月修正頁)

460300

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	控制釋出球粒，含彼之醫藥組合物及其製法
	英 文	CONTROLLED RELEASE BEADS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SAME
二、發明 人	姓 名	1. 漢斯·亞威德森 2. 拉斯·史都伯德
	國 籍	1. 瑞典      2. 挪威
	住、居所	1. 瑞典馬瑞佛德市史洛特布萊克斯瓦根32號 2. 瑞典賽得特來市林加坦6號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞典商亞斯托股份有限公司
	國 籍	瑞典
	住、居所 (事務所)	瑞典賽得特來S-15185
	代 表 人 名 姓	克萊斯·威赫姆森

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

460300

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

瑞典 國(地區) 申請專利，申請日期：1994.7.8 案號：9402422-1，有 無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

### 發明範疇

本發明關於控制釋出球粒及含核心之新穎製劑，該核心周圍有一含藥物之層膜，如含活性物質(即實際上不溶性之活性物質，較佳為速尿)之層膜。本發明亦關於該製劑之用途及製法。

### 發明背景

本發明提供一種新穎之醫藥多單位劑量製劑，其具有良好的特性，能耐受機械壓力，即擠壓過程中所產生之壓力。當操作具有經修飾或控制釋放性質之多單位劑量系統時，該等良好機械特性是有利的。

具有經修飾或控制釋出性質之多單位劑量系統有一個常見的問題，即其對機械壓力(如擠壓之壓力)之敏感性造成釋出控制膜損壞和破裂(Bechard and Leroux 1992)或核心斷裂(Magnatiand Celik 1994)。

多單位劑量系統可填充入膠囊或小藥囊中，因此需要充份之機械性質以承受加工過程。將多單位擠壓成為錠片可能更好，但會使此系統經歷極大之機械壓力。

根據本發明，上述機械適當性之問題之解決方式為使用可承受機械壓力之惰性和不可溶性玻璃或砂粒核心或可溶性核心(如糖球)，及併用一含活性物質之親水性聚合物塑化層，視需要加一層不含活性物質之聚合物，置於核心和控制釋放膜之間。

### 先前技藝

在AAPs會議，USA，醫藥研究(增訂)，1993，之摘要

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(2)

PDD 7397中描述，藥丸之包膜為藥丸核心提供一種物理性之保護，該藥丸核心必須保持完整且具有適當的機械性質，以避免在錠片壓縮期間斷裂。然而，對乙基纖維素錠片而言，發現斷裂的比例是介於18和42%之間。

藥物發展和工業製藥，18(8)，1927-1944 (1992)描述一種薄膜，其係由經24% DBS塑化之乙基纖維素假乳膠懸浮液製得，其適合用於自大小為250840毫米之小藥丸中控制地釋放氣苯吡胺順丁烯二酸鹽。然而，該等薄膜不具有能忍受壓縮力量而不崩解之適當機械性質，因此，壓縮藥丸之控制釋放性質在此過程中喪失掉。

在"藥丸之壓縮研究"，L. Maganti和M. Celik，製藥學國際期列，95 (1993) 29-42中描述藥丸之壓縮性質，該藥丸即由微結晶纖維素、磷酸二鈣、乳糖和丙醇HCl所製得之核心，其結論為藥丸表現彈性變形及易碎斷裂時，造成壓縮張力較低。

在"藥丸之壓縮研究"，L. Maganti和M. Celik，製藥學國際期刊，103 (1994) 55-67中描述，添加一種包膜物質會改變未包膜藥丸之變形性質。再者，研究顯示包膜藥丸在壓縮後失去其緩釋性質。

美國專利第4,713,248號描述一種控制釋放多單位製劑，其含有包覆著一層以水為基底之薄膜的活性物質，該薄膜包括一種水可分散性成膜劑和賦予該包膜可壓縮性之聚合物質的均質組合。

EP 361 874描述一種製備核心之方法，係以低取代度之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(3)

羥丙基纖維素的分散液噴灑核心顆粒，若需要，可同時施予灑用粉。該分散液或灑用粉中可加入活性成份。所得到之顆粒表現增加之顆粒強度和改良之分解性質。

EP 277 874和EP 475 536描述一種以噴灑粉末以包膜核心之技術，該粉末含有活性藥物和低取代度之羥丙基纖維素。如EP 361 874所描述，該核心有增加之硬度和較佳之分解性質。

EP 277 127描述一種包覆有控制藥物釋放之薄膜的控制釋放球粒。醫藥活性化合物是溶解於溶劑中及施予至多孔性低於15%的不溶性核心物質上。

先前技藝中均未描述一種控制釋放多單位系統或球粒，其包括可溶性核心，或不可溶核心，其多孔性低於15%且包覆有一層醫藥上實為不溶性(USP XXIII)之活性物質分散於或均質地混合有親水性聚合物，由此表現優異的機械性質。

發明綱要

吾人意外地發現上述問題可由本發明之新穎醫藥製劑得到解決。本發明提供一種新穎的控制釋放多單位劑量製劑，其具有臨床和醫藥上之優點，及具有優異的壓縮性質而能承受溶解形態的改變，因此，而在壓縮過程中不改變生物可利用性和臨床功效。

當製備本發明醫藥製劑時，吾人意外地發現，於一層膜中加入親水性聚合物連同特定比例之活性物質，且球粒中活性物質對核心之比例介於一特定範圍內，可具有良好之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明(4)

機械性質，當暴露於機械壓力(如充填入膠囊或小藥囊中之期間或壓縮期間)時，能避免破裂，特別是釋放控制膜之破裂。

根據本發明，活性物質是分散於親水性聚合物之溶液中，及施予至核心上。藉使用塗上粉層，即同時噴灑親水性聚合物水溶液和呈藥粉形式之活性物質至核心上，可得到本發明之主成份。亦可使用溶於溶劑中之活性成份溶液，藉此將活性物質溶液施予至核心上。然後再施予一釋放控制膜以得到控制釋放性質。此膜亦可含有額外之聚合物，即可作為醫藥目的之包膜物質。

根據本發明之塗層技術，可得到表現充分可塑性和彈性之多單位系統，其可在壓縮期間避免釋放控制膜之破裂或損壞，即相對於未壓縮之包膜藥丸而言，經壓縮包膜藥丸之釋放形態性質未見顯著改變。上述核心聚合物塗層和含聚合物質之控制釋放膜的組合，對改良多單位的壓縮性質亦是有利的。

該製劑係由大量細小惰性和不可溶顆粒、塗有一層活性化合物(如速尿)之核心分散於親水性聚合物中所組成。

核心之大小為0.1-2毫米，較佳為0.1-0.5毫米，及最佳為0.1-0.3毫米，且係由不可溶之惰性物質所組成，該物質不溶於水或生理液體中，如玻璃顆粒或砂粒(二氧化矽)或可溶性核心，如糖球。本發明所用之核心物質亦可由不溶性惰性塑膠物質所組成，即由聚氧乙烯、聚苯乙烯製成之球狀或近球狀核心球粒，或任何其他製成球粒或藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(5)

丸之醫藥上可接受的不溶性合成聚合物質。

核心物質必須具有標準大小和形狀，較佳為球形，其必須具有夠高之密度以進行液化過程。

將醫藥活性化合物施予至核心物質上之方法較佳為於液化床中以沃斯特(wurster)或頂部噴灑技術由化合物於聚合溶液中之分散液噴灑。為能由顆粒分散液進行噴灑程序，活性化合物之顆粒大小必須很小，通常是小於100微米，更佳是小於30微米。

以此方式，活性化合物和聚合物一同在不可溶核心上形成一層壓縮層。所得到之顆粒，即控制釋放球粒，當填入膠囊時，大小為0.2-3.0微米，較佳為0.2-1.5微米，最佳為0.2-0.9微米，製錠時為0.3-1.5微米。

親水性聚合物提供球粒塑性，甚至可作為接合劑。親水性聚合物如聚乙烯基吡咯啶酮、聚烷二醇(如聚乙二醇)、明膠、聚乙烯基醇、澱粉及其衍生物、纖維素衍生物(如羥甲丙基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、甲基纖維素、丙基纖維素、羥乙基纖維素、羧乙基纖維素、羧甲羥乙基纖維素或任何其他醫藥上可接受之親水性聚合物。

可藉粉末塗層技術，以分散於親水性聚合物中之活性物質包覆核心顆粒，即活性物質係呈乾燥粉末形式施予至核心上。同時，聚合物係以溶液形式噴灑至核心上，如此，溶劑(較佳為水)被蒸發，而聚合物連同活性物質被施予至核心上，即形成均質分散物。

對錠片而言，活性物質對親水性聚合物之比例為由約10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(6)

: 1 至約 1:2, 較佳由約 5:1 至約 1:1, 最佳為由約 2:1 至約 1:1, 對填充至膠囊而言, 較佳為由約 10:1 至約 5:1。

活性物質對惰性非可溶核心顆粒之比例為由約 5:1 至約 1:2, 較佳為由約 2:1 至約 1:2。

較佳的活性物質有速尿(furosemid)、卡巴馬西平(carbamazepin)、因補普芬(ibuprofen)、耐普辛(naproxen)、普賓耐喜(probenecid)、因度美他辛(indometacin)、凱度普芬(ketoprofen)、螺內脂(spironolactone)、芬羅地平(felodipin)、耐芬地平(nifedipin)、地吡達莫(dipyridamole)、平地羅(pindolol)、耐特才平(nitrazepam)或得美芬(dextromethorphan), 特別佳者為速尿。

上述方法亦可用於其他醫藥物質, 只要其能分散於含溶解親水性聚合物之液體中, 親水性聚合物之水溶液為特別佳者。在噴灑至核心上之前, 將活性物質溶解於含溶解聚合物之液體中, 亦是可能的。

球粒包覆有一層聚合膜, 以修飾和控制藥物釋放。聚合膜可根據不同釋放形態來釋放藥物, 釋放形態如 pH 依賴性、有腸道包膜、pH 不依賴性、有或無延滯時間。最重要的用途為 pH 1-8 範圍內之 pH 不依賴性控制釋放。適當之聚合物質的例子有乙基纖維素、羥丙甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲基酞酸酯(如 HP 55)、纖維素乙酸酞酸酯、纖維素乙酸偏苯三甲酸酯、Eudragit®RL、Eudragit®RS。乙基纖維素可單獨使用或與如水溶性聚合物(如羥丙甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(7)

纖維素)合併使用，以調整包覆層之穿透性。丙烯酸和甲丙烯酸酯之共聚體或本文中所述及之其他成膜劑都可與水溶性聚合物合併使用。其他可併入薄膜層中之醫藥上可接受的聚合物有聚乙烯吡咯啉酮、聚烷二醇(如聚乙二醇)和纖維素衍生物，如羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、甲基纖維素、丙基纖維素、羥乙基纖維素、羧乙基纖維素、羧甲羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲乙基纖維素、甲羥丙基纖維素。乙基纖維素有不同黏度等級。不同黏度等級種類均可適用。即使乙基纖維素之水中分散液亦適用。

Eudragit<sup>®</sup>是以丙烯酸樹脂為基礎之數種薄膜包覆物質之商標名，由Röhm Pharma所生產。如Eudragit<sup>®</sup>RL和RS為由丙烯酸酯和甲丙烯酸酯合成之共聚物，其四級銨基含量低。銨基對其餘中性(甲)丙烯酸酯之莫耳比例，對Eudragit<sup>®</sup>RL而言為1:20及對Eudragit<sup>®</sup>RS而言為1:40，致穿透性質有所不同。其他可用之Eudragit<sup>®</sup>為Eudragit<sup>®</sup>L、Eudragit<sup>®</sup>S和Eudragit<sup>®</sup>E。

可加入色素及/或塑化劑至聚合溶液中，以改良薄膜之技術性質或修飾釋放性質。可用之塑化劑有檸檬酸酯、乙醯化單甘油酯和甘油三乙酸酯。

熟習是項技術者所知悉之聚合物(如Aquacoat<sup>®</sup>、Surelease<sup>®</sup>、Eudragit<sup>®</sup>E30D、Eudragit<sup>®</sup>L30D)的有機溶液或水中分散液，亦可用於獲得可修飾和控制活性物質釋放之薄膜。

使用本發明醫藥製劑有數項優點。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(8)

上述包膜球粒或多單位有利於獲得填充入膠囊或小藥囊中之包膜球粒。本發明特別之優點在於當球粒是壓縮成錠片時。藉使用本發明之醫藥製劑，可能可將包膜球粒壓縮成錠片而不改變溶解形態，一般而言，在壓縮過程中，機械壓力會造成溶解形態之改變。一種本文中所述塗層方法和本文中所述控制釋放薄膜配方(包括成膜劑和聚合物質之組合，最有利於獲得良好之壓縮性質，而在壓縮過程中，可不改變溶解形態，因而不改變生物可利用性和臨床功效。

使用有機溶劑會造成環境污染、爆炸危險及毒害，除非使用昂貴之循環利用程序。基於環境觀點，本發明是特別有利的，因其可用活性化合物於親水性聚合物水溶液中之分散液，將活性物質(如速尿等)或其他水不溶性物質塗層於核心物質上，因此，不需使用有機液體中之溶液。

藉使用粉末塗層，即同時噴灑親水性聚合物之水溶液和呈乾燥粉末形式之活性物質至核心物質上，亦可得到環境上之優點。

本發明配方之另一優點為併用親水性聚合物和活性藥劑。這使得控制未包膜和包膜球粒之溶解形態，如控制速尿在pH值低於約4時之溶解形態，更為可能。

當想要治療劑有控制且穩定的釋放時，本發明製劑是特別有利的。本發明另一方面即有關一種控制治療活性物質(如速尿)釋放之方法。如此提供了彈性及良好的機械性質，以避免釋放控制膜之破裂或損壞。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(9)

醫藥製劑

上述包括多單位劑量系統及釋放控制膜之配方可以傳統方法製備，如以頂部噴灑之液化床或沃斯特技術或粉末塗層技術，或任何其他熟習是項技術者所熟知之技術。

當藥丸被壓縮成錠片時，藥丸係與傳統賦形劑摻合，以得到良好之填充、接合、潤滑和分散性質。賦形劑之例子有微結晶纖維素、乳糖、噴霧乾燥之乳糖、磷酸二鈣、預糊化之澱粉、澱粉和其衍生物(如澱粉甘醇酸鈉)、麥芽糖糊精、山梨糖醇、麥芽糖醇、纖維素及其衍生物、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯啶酮、可壓縮之糖、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂基反丁烯二酸鈉、滑石、二氧化矽膠體或任何其他可用於製錠之傳統賦形劑，其乃熟習是項技術者所易得知者。

組成錠片之賦形劑，即填充劑和接合劑，可用作為直接壓縮賦形劑，或可被顆粒化成為具良好壓縮性質之顆粒。可加入或不加入分散劑。通常會加潤滑劑。最後粒化成為顆粒之填充劑和接合劑的量可在錠片總重之25至75%之範圍內。欲得到更佳的壓縮性質，則必須在錠片總重之40和75%間。

本發明醫藥製劑可以口服投藥。最有興趣的物質(如速尿)為該等對心血管疾病(如高血壓、充血性心臟衰竭和水腫，特別是治療高血壓)有優異功效之藥物。

亦可使用其他活性物質，如利尿劑、抗癲癇劑、抗炎劑、止痛劑等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(10)

下列實例更詳細地描述本發明。

實例 1核心:

二氧化矽(0.1-0.3 毫米)	1000 克
水, 經純化	2000 克
速尿(90% < 25 微米)	1000 克
聚乙烯基吡咯啉酮, K-30	500 克

聚合層:

乙基纖維素	60.3 克
羥丙甲基纖維素	13.3 克
三乙基檸檬酸酯	6.0 克
乙醇	1446.5 克

實例 2-4核心:

二氧化矽(0.1-0.3 毫米)	800 克
水, 經純化	1480 克
速尿(90% < 10 微米)	800 克
聚乙烯基吡咯啉酮, K-30	400 克

聚合層:實例 2

乙基纖維素	292 克
羥丙基纖維素	108 克
乙醇	3500 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(11)

實例3

乙基纖維素	266克
羥丙基纖維素	134克
乙醇	3500克

實例4

乙基纖維素	240克
羥丙基纖維素	160克
乙醇	3500克

在液化床粒化機中，將分散於聚乙烯基吡咯啉酮(K-30)水溶液中之速尿噴灑至二氧化矽核心上。將800克如此製成之球粒包覆一種聚合溶液，其含有實例1中之乙基纖維素和羥丙基纖維素和三乙基檸檬酸酯、實例2-4中之乙基纖維素和羥丙基纖維素，係藉噴灑上述物質於乙醇中之溶液來包覆。

配方實例5-7

將根據實例1所製成之藥丸壓縮成錠片，其含有30-60毫克之速尿。小球粒與含如微結晶纖維素(如 Avicel®)之添加劑混合而製成錠片，該添加劑可改良製錠性質及促進錠片分解成個別球粒。

一錠片之組成(毫克)實例5

包膜藥丸(實例1)	171.8
微結晶纖維素(Avicel® PH 200)	171.8
澱粉甘醇酸鈉	13.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(12)

硬脂酸鎂 0.4

實例 6

包膜藥丸(實例 1) 171.8

微結晶纖維素(Avicel® PH 102) 171.8

硬脂基反丁烯二酸鈉 0.3

實例 7

包膜藥丸(實例 1) 171.8

微結晶纖維素(Avicel® PH 102) 171.8

澱粉甘醇酸鈉 13.7

硬脂基反丁烯二酸鈉 0.3

實例 1 所述之多單位藥丸和等量微結晶纖維素混合，再與 4% 澱粉甘醇酸鈉混合(實例 5 和實例 7)。硬脂酸鎂(實例 5)或硬脂基反丁烯二酸鈉(實例 6 和實例 7)摻合，再將此混合物於單一打錠壓縮機中壓縮成錠片，壓縮壓力為 8 kN(± 1 kN)及 4 kN(± 1 kN)，壓縮速度為 35 rpm。使用直徑為 1.13 公分之平面打錠。

實例 5 錠片的鑑定

此錠片在 37°C 下，在 1000 毫升純水中，在 30 秒內分解成多單位藥丸。

根據 USP Paddle 方法，在 1000 毫升緩衝液 pH 6.8 中，在 8 kN 下壓縮且含 60 毫克速尿之錠片，其活體外溶解情況示於表 1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(13)

參考1核心:

二氧化矽(0.15-0.25毫米)	1000克
水, 經純化	1950克
速尿(90% < 25微米)	1000克
聚乙烯基吡咯啉酮, K-90	50克

聚合層:參考1

乙基纖維素分散液, 30%(Aquacoat®)	170克
乙醯基三丁基檸檬酸酯	13克

在液化床粒化機中, 將分散於聚乙烯基吡咯啉酮(K-90)水溶液中之速尿噴灑至二氧化矽核心上。將800克如此製成之球粒包覆一層聚合乙基纖維素之水中分散液(Aquacoat®), 其中另含有塑化劑乙醯基三丁基檸檬酸酯。在包覆程序之後, 將包膜藥丸加熱至70°C, 歷時17小時。

如實例5所描述, 將所述之球粒進一步與等量微結晶纖維素混合, 再與4%澱粉甘醇酸鈉及0.1%硬脂酸鎂混合, 於單一打錠壓縮機中壓縮成錠片, 壓縮壓力為8kN(±1kN), 壓縮速度為35rpm。使用直徑為1.13公分之平面打錠。錠片含有60毫克速尿。

表1說明乙基纖維素包膜球粒之活體外釋放形態。

表1

由速尿錠片中溶解速尿, 錠片為60毫克, 根據實例5和參考1所製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 14 )

在pH 6.8 (n=3)，在所示小時數之後，所釋出速尿之百分比：						
	0.5小時	1小時	2小時	3小時	5小時	10小時
實例5	18%	33%	52%	65%	79%	>90%
參考1	41%	60%	>80%			

(n=2)

如表1所示，當根據實例5將藥丸壓縮成錠片時，即使經壓縮成錠片，亦顯示延緩或延長釋放之形態，而根據實例1所製備之藥丸釋放速尿之速度相當快。在實例5和參考1中，乙基纖維素和塑化劑相對於藥丸之量為8重量%。

實例8

根據實例1所製得之藥丸被填充入硬明膠膠囊中。

實例9和10核心：

二氧化矽(0.1-0.3毫米)	1000克
水，經純化	1900克
速尿(90%<25微米)	1000克
聚乙烯基吡咯啉酮，K-90	100克

聚合層：實例9

乙基纖維素分散液，30%(Aquacoat)	128克
乙醯基三丁基檸檬酸酯	10克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(15)

實例 10

乙基纖維素分散液，30%(Aquacoat) 170克

乙醯基三丁基檸檬酸酯 13克

在液化床粒化機中，將分散於聚乙烯基吡咯啉酮(K-90)水溶液中之速尿噴灑至二氧化矽核心上。將800克如此製成之球粒包覆一層聚合乙基纖維素之水中分散液(Aquacoat®)，其中另含有塑化劑乙醯基三丁基檸檬酸酯。在包覆程序之後，將包膜藥丸加熱至70°C，歷時17小時。

最後將藥丸填充入硬明膠膠囊中。各膠囊含有60毫克速尿。

根據USP Paddle方法，在1000毫升緩衝液pH 6.8中，此膠囊之活體外溶解情況示於表2中。

表 2

由速尿膠囊中溶解速尿，膠囊為60毫克，根據實例9和10所製備。

在pH 6.8 (n=6)，在所示小時數之後，所釋出速尿之百分比：							
	0.5小時	1小時	2小時	3小時	5小時	10小時	13.3小時
實例9	31%	48%	67%	75%	>90%	-	-
實例10	10%	19%	33%	44%	60%	70%	>80%

配方實例 11-24

根據上述實例2-4所製得之藥丸被壓縮成錠片，其中含有60毫克之速尿。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 16 )

一錠片之組成(毫克)實例 11

包膜藥丸(實例2)	221
微結晶纖維素(Avicel sp. 粗級)	331
澱粉甘醇酸鈉	22
硬脂酸鎂	0.28

實例 12

包膜藥丸(實例2)	221
微結晶纖維素(Avicel PH 302)	331
澱粉甘醇酸鈉	22
硬脂酸鎂	0.28

實例 13

包膜藥丸(實例2)	221
微結晶纖維素(Avicel sp. 粗級)	331
硬脂基反丁烯二酸鈉	0.20

實例 14

包膜藥丸(實例2)	221
微結晶纖維素(Avicel sp. 粗級)	331
錯普凡酮(Crospovidone)	22
硬脂基反丁烯二酸鈉	0.20

實例2所述之多單位藥丸和60%微結晶纖維素混合，再與4%澱粉甘醇酸鈉(實例11和實例12)或錯普凡酮(實例14)混合。硬脂酸鎂(實例11和12)或硬脂基反丁烯二酸鈉(實例13和實例14)摻合，再將此混合物於單一打錠壓縮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(17)

機中壓縮成錠片，壓縮壓力為8kN(±0.4kN)，壓縮速度為30rpm。使用直徑為1.13公分之平面打錠。

實例15

包膜藥丸(實例3)	221毫克
微結晶纖維素(Avicel sp. 粗級)	221毫克
澱粉甘醇酸鈉	18毫克
硬脂酸鎂	0.22毫克

實例16

包膜藥丸(實例3)	221毫克
微結晶纖維素(Avicel PH 302)	221毫克
澱粉甘醇酸鈉	18毫克
硬脂酸鎂	0.22毫克

實例17

包膜藥丸(實例3)	221毫克
微結晶纖維素(Avicel sp. 粗級)	331毫克
硬脂酸鎂	0.28毫克
澱粉甘醇酸鈉	22毫克

實例18

包膜藥丸(實例3)	221毫克
微結晶纖維素(Avicel sp. 粗級)	221毫克
硬脂基反丁烯二酸鈉	0.18毫克

實例19

包膜藥丸(實例3)	221毫克
微結晶纖維素(Avicel sp. 粗級)	221毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(18)

錯普凡酮(Crospovidone)	18毫克
硬脂基反丁烯二酸鈉	0.18毫克

實例3所述之多單位藥丸和50或60%微結晶纖維素混合，再與4%澱粉甘醇酸鈉(實例15-17)或錯普凡酮(實例19)或硬脂酸鎂(實例15-17)或硬脂基反丁烯二酸鈉(實例18和實例19)摻合，再將此混合物於單一打錠壓縮機中壓縮成錠片，壓縮壓力為12kN(±0.6kN)及16kN(±0.8kN)，壓縮速度為30rpm。使用直徑為1.13公分之平面打錠。

實例20

包膜藥丸(實例4)	223毫克
微結晶纖維素(Avicel sp.粗級)	334毫克
澱粉甘醇酸鈉	22毫克
硬脂酸鎂	0.28毫克

實例21

包膜藥丸(實例4)	223毫克
微結晶纖維素(Avicel PH 302)	334毫克
澱粉甘醇酸鈉	22毫克
硬脂酸鎂	0.28毫克

實例22

包膜藥丸(實例4)	223毫克
微結晶纖維素(Avicel sp.粗級)	334毫克
硬脂基反丁烯二酸鈉	0.20毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(19)

實例23

包膜藥丸(實例4)	223毫克
微結晶纖維素(Avicel sp. 粗級)	334毫克
錯普凡酮(Crospovidone)	22毫克
硬脂基反丁烯二酸鈉	0.28毫克

實例4所述之多單位藥丸和60%微結晶纖維素混合，再與4%澱粉甘醇酸鈉(實例20和21)或錯普凡酮(實例23)混合。硬脂酸鎂(實例20和21)或硬脂基反丁烯二酸鈉(實例22和23)摻合，再將此混合物於單一打錠壓縮機中壓縮成錠片，壓縮壓力為8kN(±0.4kN)及16kN(±0.8kN)，壓縮速度為30rpm。使用直徑為1.13公分之平面打錠。

根據配方實例11-21所製得之錠片的鑑定

在37°C下，在1000毫升純水中，此錠片在3分鐘內分解成多單位藥丸。

根據USP Paddle方法，在1000毫升緩衝液pH 6.8中，在8、12和16kN下壓縮且含60毫克速尿之錠片，其活體外溶解情況示於表3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(20)

表3

pH 6.8 (n=3)之速尿百分比

實例	壓縮 壓力 (kN)	在pH 6.8下速尿溶解百分比 (分)							
		30	60	120	180	300	600	840	1200
2	-	1	2	4	8	19	56	80	96
11	8	1	2	5	10	24	69	91	100
12	8	1	2	5	9	23	67	90	98.4
3	-	13	22	56	88	100			
15	12	12	21	50	82	100			
16	12	9	18	46	79	100			
17	16	8	17	49	84	100			
4	-	14	34	83	100				
20	8	11	36	90	100				
20	16	12	39	97	100				
21	8	11	38	98	100				

## 實例24

## 核心：

二氧化矽(0.1-0.3毫米) 800克

水，經純化 1400克

耐普辛(Naproxen) 800克

聚乙烯基吡咯啉酮，k-30 400克

## 聚合層：

乙基纖維素 266克

羥丙基纖維素 134克

## 五、發明說明(21)

乙醇 3500克

## 一錠片之組成(毫克)

包膜藥丸(實例24) 247

微結晶纖維素(Avicel sp. 粗級) 370

澱粉甘醇酸鈉 25

硬脂酸鎂 0.31

實例24所述之多單位藥丸和60%微結晶纖維素混合，再與4%澱粉甘醇酸鈉混合。硬脂酸鎂經摻合，再將此混合物於單一打錠壓縮機中壓縮成錠片，壓縮壓力為8kN(±0.4kN)，壓縮速度為30rpm。使用直徑為1.13公分之平面打錠。

根據USP Paddle方法，在1000毫升緩衝液pH 7.4中，在8kN下壓縮且含60毫克耐普辛之錠片的活體外溶解狀況示於表4中。

表4

pH 7.4 (n=3)之耐普辛百分比

實例	壓縮 壓力	在pH 7.4溶解之耐普辛百分比				
		30	60	120	180	300
藥丸	-	10	30	76	96	99
錠片	8	9	32	79	98	100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(22)

結論

藉使用本文中所描述之主成份，得到壓縮成錠片或填充入膠囊或小藥囊之多單位系統的可再現及可控制製法。再者，此新穎配方主要成份提供優異之多單位系統，能承受機械壓力和提供足夠彈性和可塑性，以避免釋放控制膜之破碎或分裂。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

外

四、中文發明摘要(發明之名稱:

控制釋出球粒, 含彼之醫藥組合物及其製法)

修訂 85年12月7日  
編完

本發明關於含核心之控制釋出球粒, 及其製法和其於醫藥製劑上之用途, 該核心周圍有一含藥物之層膜, 如含速尿(furosemid)之層膜。此控制釋出球粒具有優異之機械和釋放性質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:

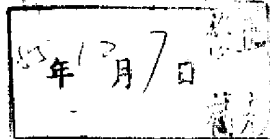
CONTROLLED RELEASE BEADS,  
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS  
CONTAINING THE SAME AND PROCESS  
FOR THE PREPARATION OF THE SAME

Controlled release beads containing a core around which is a drug-containing layer e.g. a layer containing furosemid and a process for their preparation and their use in a pharmaceutical preparation. The controlled release beads have excellent mechanical and release characteristics.

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



## 六、申請專利範圍

1. 一種大小為0.2-3.0毫米之控制釋放球粒，其包括不可溶或可溶性惰性物質之核心，大小為0.1-2毫米，視情況加一層親水性聚合物之第一內層，該核心或該加一層親水性聚合物之第一內層的核心加有一層分散於親水性聚合物中之活性物質，活性物質對親水性聚合物之比例在10:1至1:1之範圍內，及活性物質對惰性不可溶或可溶性核心之比例在2:1至1:2之範圍內，該活性物質視需要加一層親水性聚合物之外層及控制活性物質釋放之外膜，其中該球粒具有優異之機械特性和釋放性質。
2. 根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒，其中該活性物質對親水性聚合物之比例在2:1至1:2之範圍內。
3. 根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒，其中該核心之大小為0.1-0.3毫米。
4. 根據申請專利範圍第3項之控制釋放球粒，其中該核心加有一層分散於親水性聚合物中之活性物質，其再加有一層控制釋放之外膜。
5. 根據申請專利範圍第4項之控制釋放球粒，其中該親水性聚合物是聚乙烯基吡咯啉酮。
6. 根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒，其中該球粒之大小為0.2-1.5毫米。
7. 根據申請專利範圍第4項之控制釋放球粒，其中該活性物質為速尿。
8. 一種製備根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒之方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

## 六、申請專利範圍

法，其中該醫藥活性化合物為顆粒大小低於100微米之活性物質，分散於親水性聚合物之溶液中，噴灑至不溶性惰性核心上，或該核心視情況加有一層親水性聚合物之第一內層，得到一層活性物質，然後將控制釋放之外膜噴灑至前一層上，視情況可在控制釋放層噴上之前，噴灑一層親水性聚合物之外層。

9. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中該親水性聚合物是聚乙烯基吡咯啉酮。
10. 一種用於治療高血壓、水腫和充血性心臟衰竭之醫藥製劑，其包括根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒，視情況含有醫藥上可接受之賦形劑。
11. 根據申請專利範圍第10項之醫藥製劑，其中該活性物質為速尿。
12. 根據申請專利範圍第10或11項之醫藥製劑，其中活性物質之含量在20-100毫克之範圍。
13. 根據申請專利範圍第12項之醫藥製劑，其中活性物質之含量在30-60毫克之範圍。
14. 根據申請專利範圍第12項之醫藥製劑，其係呈錠片形式，具有優異之壓縮性質。
15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥製劑，其中活性物質對親水性聚合物之比例在5:1至1:1之範圍，及活性物質對惰性不可溶核心顆粒之比例在2:1至1:2之範圍。
16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥製劑，其中活性物質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

對親水性聚合物之比例在2:1至1:1之範圍，及活性物質對惰性不可溶核心顆粒之比例在2:1至1:2之範圍。

17. 根據申請專利範圍第12項之醫藥製劑，其係呈膠囊形式。
18. 根據申請專利範圍第17項之醫藥製劑，其中活性物質對親水性聚合物之比例在10:1至5:1之範圍，及活性物質對惰性不可溶核心顆粒之比例在2:1至1:2之範圍。
19. 根據申請專利範圍第10項之醫藥製劑，其係以口服投藥。
20. 一種製備根據申請專利範圍第14項之醫藥製劑之方法，其中該核心藉與添加劑混合而壓縮成錠片
21. 根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒，其係用於製備治療心血管疾病(如高血壓、充血性心臟衰竭和水腫)之藥品。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

85年12月7日 修正

申請日期	84. 6. 15.
案 號	84106118
類 別	A61K 9/22

A4  
C4

(85年12月修正頁)

460300

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	控制釋出球粒，含彼之醫藥組合物及其製法
	英 文	CONTROLLED RELEASE BEADS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SAME
二、發明 人	姓 名	1. 漢斯·亞威德森 2. 拉斯·史都伯德
	國 籍	1. 瑞典      2. 挪威
	住、居所	1. 瑞典馬瑞佛德市史洛特布萊克斯瓦根32號 2. 瑞典賽得特來市林加坦6號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞典商亞斯托股份有限公司
	國 籍	瑞典
	住、居所 (事務所)	瑞典賽得特來S-15185
	代 表 人 名 姓	克萊斯·威赫姆森

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

四、中文發明摘要(發明之名稱:

控制釋出球粒, 含彼之醫藥組合物及其製法)

修訂 85年12月7日  
編完

本發明關於含核心之控制釋出球粒, 及其製法和其於醫藥製劑上之用途, 該核心周圍有一含藥物之層膜, 如含速尿(furosemid)之層膜。此控制釋出球粒具有優異之機械和釋放性質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:

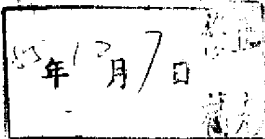
CONTROLLED RELEASE BEADS,  
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS  
CONTAINING THE SAME AND PROCESS  
FOR THE PREPARATION OF THE SAME

Controlled release beads containing a core around which is a drug-containing layer e.g. a layer containing furosemid and a process for their preparation and their use in a pharmaceutical preparation. The controlled release beads have excellent mechanical and release characteristics.

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



## 六、申請專利範圍

1. 一種大小為0.2-3.0毫米之控制釋放球粒，其包括不可溶或可溶性惰性物質之核心，大小為0.1-2毫米，視情況加一層親水性聚合物之第一內層，該核心或該加一層親水性聚合物之第一內層的核心加有一層分散於親水性聚合物中之活性物質，活性物質對親水性聚合物之比例在10:1至1:1之範圍內，及活性物質對惰性不可溶或可溶性核心之比例在2:1至1:2之範圍內，該活性物質視需要加一層親水性聚合物之外層及控制活性物質釋放之外膜，其中該球粒具有優異之機械特性和釋放性質。
2. 根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒，其中該活性物質對親水性聚合物之比例在2:1至1:2之範圍內。
3. 根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒，其中該核心之大小為0.1-0.3毫米。
4. 根據申請專利範圍第3項之控制釋放球粒，其中該核心加有一層分散於親水性聚合物中之活性物質，其再加有一層控制釋放之外膜。
5. 根據申請專利範圍第4項之控制釋放球粒，其中該親水性聚合物是聚乙烯基吡咯啉酮。
6. 根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒，其中該球粒之大小為0.2-1.5毫米。
7. 根據申請專利範圍第4項之控制釋放球粒，其中該活性物質為速尿。
8. 一種製備根據申請專利範圍第1項之控制釋放球粒之方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂