

## 發明專利說明書

200302748

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92101714※IPC分類：A61M 31/00※申請日期：92年01月27日

## 壹、發明名稱：

(中文) 滲透性遞藥系統(英文) Osmotic delivery system貳、發明人(共9人)

## 發明人 1

姓名：(中文) 安妮·比羅特(英文) Billotte, Anne住居所地址：(中文) 美國加州聖地牙哥科學中心大道一〇七七  
〇號(英文) 10770 Science Center Drive, San Diego,  
CA 92121, U.S.A.參、申請人(共1人)

## 申請人 1

姓名或名稱：(中文) 輝瑞製品股份有限公司(英文) Pfizer Products Inc.住居所地址：(中文) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路(或營業所) (英文) Eastern Point Road, Groton, CT 06340,  
U.S.A.國籍：(中文) 美國(英文) U.S.A.代表人：(中文) 1. 傑·倫伯(英文) 1. Lumb, J. Trevor

發明人 2

姓名：(中文) 瑞貝卡·卡瑞爾

(英文) Carrier, Rebecca Lyn

住居所地址：(中文) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英文) Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340,  
USA發明人 3

姓名：(中文) 麥克·費吉昂

(英文) Fergione, Michael Bruce

住居所地址：(中文) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英文) Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340,  
U.S.A.發明人 4

姓名：(中文) 李·米勒

(英文) Miller, Lee Anthony

住居所地址：(中文) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英文) Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340,  
USA發明人 5

姓名：(中文) 麥克·洛伊

(英文) Roy, Michael Christopher

住居所地址：(中文) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英文) Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340,  
U.S.A.

發明人 6

姓名：(中文) 雪莉·珊布林  
(英文) Shamblin, Sheri Lynn  
住居所地址：(中文) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路  
(英文) Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340,  
U.S.A.

發明人 7

姓名：(中文) 肯尼斯·瓦特曼  
(英文) Waterman, Kenneth Craig  
住居所地址：(中文) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路  
(英文) Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340,  
U.S.A.

發明人 8

姓名：(中文) 布魯斯·麥當勞  
(英文) MacDonald, Bruce Clinton  
住居所地址：(中文) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路  
(英文) Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340,  
U.S.A.

發明人 9

姓名：(中文) 丹尼·法萊森  
(英文) Friesen, Dwayne Thomas  
住居所地址：(中文) 美國俄勒岡州本德研究路六四五五〇號  
(英文) 64550 Research Road, Bend, OR 97701,  
U.S.A.

## 捌、聲明事項

■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1.美國 ; 2002/02/01 ; 60/353,151

---

(1)

**玖、發明說明****【發明所屬之技術領域】**

本發明有關一種藥學滲透性遞藥系統，特別是，有關一種用以遞送低溶解度藥劑之簡單滲透性藥片。

**【先前技術】**

本技術中已習知長時間釋放藥物以時間進行受控制系統反應之口服治療系統之用途以及其優於諸如擴散性藥片及糖漿等習用劑量形式之優點。特別重要的是該滲透性系統。Theuwes 於 J. Pharm. Sci., 64(12), 1987-1991(1975)以及美國專利 3,845,770 ; 3,916,869 ; 4,077,407 ; 以及 4,160,020 中描述範例滲透性泵(亦稱為「簡易滲透性系統」)的首倡文獻。該滲透性系統遞藥裝置係以內/外滲透壓差為基礎(例如，外部流體穿過透水性壁之滲透壓梯度)。在該簡易滲透性系統中，該裝置呈藥片形式，其由一固態核心組成，外圍著透水性膜。含水體液連續經過該透水性膜進入該系統，並溶解核心內所含的固態活性物質。然後，產生足以將包含該藥物之溶液推過小孔的壓力之後，該藥物經由該膜中的小孔釋放出來。當存在該核心內的活性物質可以產生本身的充分高滲透壓，或是存在添加劑以提高滲透壓(即，滲透劑)時，該藥物以預定速率釋放，以達到所需療效。達到此效果的必要條件是水溶性藥物具有夠高之溶解度，如此通過透水性膜進入核心的水量才足以溶解該核心內大部分藥物。因此，該藥物以主要為可溶性形

(2)

式遞送。

至於不可溶或是於流體環境(例如，體液)中溶解度低之藥物，滲透控制遞藥以引發所需療效更為困難。因此，大致上認為該簡易滲透性系統不適用於不可溶或低溶解度藥物。

解決此問題的途徑之一係描述於美國專利第 4,615,698 號，其揭示使用一種可分解透水性壁圍繞該藥學核心。該藥物或藥物/滲透劑可以單獨存在或是與一種黏度引發劑併用。該黏度引發劑的作用係提高裝置中該藥物周圍之黏度，如此將藥物夾帶在離開之流體中。已列出數種不同非離子性水溶性化合物作為適用黏度引發劑。與前述滲透性裝置不同的是，當該藥物經由透水性壁之小孔遞送時，該壁會分解。此種系統的優點係可由該裝置幾乎完全遞送低溶解度藥物。不過，為了適當地發生作用，其外膜必須設計成不會破壞該核心內所產生之滲透壓。結果，找出該膜供特定應用使用之適當厚度與彈性，然後於製造該裝置期間維持此等性質有其困難。因此目前尚未實現使用此種技術之商品實例。

其他途徑包括兩格室系統(亦習知為「推拉」系統)。詳見美國專利第 4,111,202 號。在推拉系統中，該藥物或藥物調配物存在其中一個格室，而產生滲透壓用之水溶性或是水脹性輔助劑(例如鹽類、糖類、潤脹性聚合物與水凝膠)存在第二格室中。這兩個格室係藉由一個撓性間壁彼此隔開，而且外部藉由剛性透水性膜密封。進入第二格

(3)

室的流體造成第一格室的體積增加，然後其作用在膨脹撓性間壁上，並自該系統排出該藥物格室之內容物。推拉系統的製備技術很複雜。例如，由與透水性膜不同材料所組成之撓性間壁必須與該劑量形式結合。除此之外，就微溶性高劑量藥物而言(例如，劑量高於 200 mg)，推拉系統的體積可能相當大，因此造成攝取困難。

無間壁之微溶性藥物的推拉系統揭示於美國專利第 4,327,725 號。該系統之商品實例習知為 GITS(胃腸治療系統)，而且市售產物係如 Procardia™ XL 與 Glucotrol™ XL(二者均得自 Pfizer, Inc., New York, NY)。該核心係由兩層所組成：一層包含該藥物，而第二層包含一滲透性驅動構件。一層剛性透水性層包圍該核心，而且包含僅與該藥物層互通之通路。該滲透性驅動構件係一種潤脹性聚合物或水凝膠(例如，聚氧化乙烯)。流體吸入該系統導致第二層中之水凝膠膨脹，因此迫使該藥物層之內容物通過該通路。與習用經塗覆藥片相較，此等藥片之製備方法很複雜。不僅此種系統需要更複雜之雙層壓機製成藥片，而且對於欲壓在一起形成黏結核心之兩種調配物的性質有嚴格要求。除此之外，通路的配置對於成功地遞藥有關鍵性影響(例如，該小孔必須僅與包含藥物層相通)。此系統通常局限於活性藥物或是藥物與功能性添加劑組合物低於約 100 mg 之劑量。

遞送在滲透性藥片之微溶性藥物的另一途徑係在該藥片核心中增加一個氣體產生工具。美國專利 4,036,228 與

(4)

4,265,874 揭示一種單層核心，其包含一種溶解度有限藥物、一個氣體產生工具(即，泡騰聯結器)、一種滲透劑以及具有濕潤、溶解與發泡性質之界面活性劑(例如，月桂基硫酸鈉)。透過環繞該核心之透水性膜而吸入的流體使該氣體產生工具產生氣體，該氣體產生足以將藥物排出該膜中之小孔的壓力。已證實，長時間內提供充分壓力排出低溶解度藥物受到挑戰，因此該技術尚未商業化。

美國專利 4,627,850 與 5,869,097 揭示使用滲透性膜衣錠，該膜衣錠係以半滲透性膜塗覆膠囊所形成。此種方法很麻煩而且難以製造。此外，就低溶解度藥物而言，該系統需要一分離之格室，其中包含用以潤脹之滲透性聚合物，以排出該藥物。此種系統很複雜，而且無法益病人可服用之形式提供高劑量藥物。

已提出很多專利，其注意力集中在提高特定微溶性藥物在滲透性系統中之溶解度。例如，美國專利 4,610,686 與 4,732,915 揭示添加一種有機酸類，以提高哈洛裴立多(Haloperidol)之溶解度，美國專利 6,224,907B1 揭示添加一種鹼化劑作為盧卡翠恩(Leukatriene)受體拮抗劑之溶解度強化劑。此種途徑能否成功啟動元素滲透泵型系統係視欲遞送之藥物的鹼度與酸度以及所達到之溶解度而定。對許多藥物而言，溶解度策略仍然無法產生足以啟動元素滲透泵之溶解度，或者仍然會造成其他複雜問題。例如，增溶添加劑會使該藥物有更多材料，因而降低本技術可遞送之藥量。在其他實例中，增溶添加劑可能對該藥物安定性

(5)

造成不良影響。

美國專利第 4,857,336 號 (Re. 34,990) 揭示一種卡巴馬瀆平 (carbamazepine) 之口服滲透性系統，其僅有一個藥物格室。雖然卡巴馬瀆平 (carbamazepine) 於水中之溶解度低，但是主要問題在於貯存或是水進入該藥物時，卡巴馬瀆平 (carbamazepine) 的結晶生長 (即，完成)。根據此揭示，可以在該核心之藥物調配物中添加保護性膠體 (例如，羥丙基甲基纖維素)，以抑制卡巴馬瀆平 (carbamazepine) 的結晶生長。此調配物之改良揭示於美國專利 5,284,662，其使用兩種不同羥基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基纖維素與該結晶習性改良劑之混合物，而且 C6 糖與單醣或雙醣的比率為 1:9 至 9:1，以改善自該裝置遞送卡巴馬瀆平 (carbamazepine)。

亦已提出其他單層滲透性藥片。例如，Andrx Pharmaceuticals 已提出使用單層滲透性系統遞送高度水溶性或是低劑量藥物，如美國專利 5,654,005；5,736,159；5,837,379；6,099,859 以及 5,156,342 所揭示。Shire Laboratories 在美國專利 6,110,498 中揭示使用單一滲透性核心以遞送可溶性形式之藥物。

至於摘要專利文件並比較滲透性系統所使用之各種途徑的評論，詳見 Verma, R. K. 等人之 Drug Development and Industrial Pharmacy, 2617, 695-708(2000)，以及 Santus, G., 等人之 “Osmotix drug delivery: a review of the patent literature”, Journal of Controlled Release, 35, 1-21(1995)。

(6)

遞送高劑量非水溶性藥物時，需要提供呈有助於吞嚥的形狀之劑量形式。例如，提供呈膜衣錠或橢圓形之滲透性劑量形式。在雙層滲透性遞藥系統中，以標準雙層藥片壓機之製造方法需要該模與沖孔器具有膜衣錠或橢圓形，以製造所需藥片。如此使得必須寬度大於對稱形狀之「推」層填滿較低之模。由於填充作用係由高度控制，該推層的質量會大於對應之對稱形狀。此外，適用於低溶解度藥物之雙層滲透性藥片於使用時會潤脹，在塗層上產生明顯應變。此種使塗層裂開，而且可能使藥物以不受限制方式傾出的傾向以較對稱藥片形狀為佳。因此，雙層滲透性藥片一定製成標準藥片形狀(通常，標準圓形凹面，SRC)。因此，本發明目的亦在於提供一種適用於低溶解度藥物之滲透性遞藥系統，其可製成更容易吞嚥形狀。

雖然已嚐試各種不同途徑結合不可溶或低溶解度藥物與有效滲透性系統，但是仍然需要經改良系統，其提供更廣泛藥物等級之可預測調配物以及更便利之製造方法。特別是，仍然需要提供一種經改良系統，其可以在便利的整體劑量尺寸中遞送更高劑量低溶解度藥物。

#### 【發明內容】

本發明提出一種滲透性藥片，包含(a)一單層壓製核心，其包含：(i)未熟成藥物，每劑量溶解度低於約  $1 \text{ mL}^{-1}$ ，(ii)一種羥乙基纖維素，其重量平均分子量自約 300,000 至約 2,000,000(介於約 700,000 與 1,500,000 之間

(7)

為佳)，以及 (iii) 一種滲透劑，其中該羥乙基纖維素存在核心中，自約 2.0 重量%至約 20 重量%(自約 3%至約 15%為佳，自約 5%至約 10%更佳)，而該滲透劑自約 15 重量%至約 75 重量%(自約 20%至約 75%為佳，自約 40%至約 60%更佳，自約 40%至約 55%最佳)；(b)包圍該核心之透水性層；以及(c)在層(b)內之至少一個通路，其用以將藥物遞送至該藥片周圍之流體環境。較佳實例中，該藥片成形為表面積對體積比(水脹藥片之比值)大於  $0.6 \text{ 毫米}^{-1}$ ；大於  $1.0 \text{ 毫米}^{-1}$  為佳。該通路連接該核心以及位於該藥片帶狀區之流體環境為佳，下文將更詳細說明之。特佳形狀係橢圓形，其中該藥片之壓具軸比——即，界定該藥片形狀之長軸與短軸比——介於 1.3 與 3；介於 1.5 與 2.5 更佳。另一較佳實例中，該未熟成藥片之組合物與該滲透劑的重量平均延性自約 100 至約 200 Mpa，重量平均抗張強度自約 0.8 至約 2.0 Mpa，而重量平均脆裂指數低於 0.2。

根據本發明之滲透性劑量形式包含未熟成藥物與藥學可接受載體。以該核心重量為基準，該藥物佔該核心至少 30 重量%為佳。該載體概念上被視為包含亦以劑量形式使用之補助非藥物賦形劑。習用包含該載體之賦形劑尤其包含黏合劑、稀釋劑、增香劑、緩衝劑、色素、潤滑劑、增稠劑等等。某些賦形劑具有多重功能，例如可作為黏合劑與稀釋劑。本發明中必要之賦形劑包含滲透劑與高分子量羥乙基纖維素。本發明中某些較佳賦形劑包含生物利用率強化劑(包含控制或調整 pH 值之酸類)、環糊精(以  $\beta$ -環

(8)

糊精或磺丁基- $\beta$ -環糊精為佳)、分散助劑以及潤滑劑。該單層核心可選擇性包含例如一種生物利用率強化添加劑及/或其他藥學可接受賦形劑或稀釋劑。該未熟成藥物可為非結晶藥物、結晶藥物，或是包含非結晶或結晶藥物與賦形劑之藥物粒子。

#### 定義

本文所使用之「未熟成」一辭係界定為以下二者其中之一之藥劑：(i)一種非結晶藥物形式(例如，非晶相藥物或藥物-賦形劑固溶體)，或者(ii)一種結晶藥物形式(例如多晶形或水合物形式)，於不存在保護膠體或是結晶習性改良劑之下，其劑量形式中之平均粒子大小使其與濕氣接觸時(在一般貯存條件下貯存或是該裝置操作期間)，尺寸不會明顯增加。「結晶習性改良劑」或「保護膠體」係指呈與該藥物粒子分離相(粉末混合物)或是吸附在該粒子表面上，作用為避免結晶生長之賦形劑。「明顯粒子大小改變」係阻礙藥物在活體內性能的因素之一，其會影響藥物的溶解速率或是自劑量形式遞送之能力，顯示出導致生物利用率降低至少約 20%。

在 H. Weiss, Pharmazie, 32, 624-625(1997)中可以發現與藥學固體進行結晶生長(熟成)過程之實例。為了進行對照，「熟成」藥物之實例係無水卡巴馬瀆平(carbamazepine)，其與濕氣接觸時(當其形成二水合物時)生長長針狀體。在無水卡巴馬瀆平(carbamazepine)實例中

(9)

，在沒有安定膠體下之熟成會阻礙其活體內吸收以及其自滲透性裝置遞送二方面。

「溶解度有限」一辭係指與生理相關 pH 值下(例如，pH 值 1-8)，溶解度低於約 40 mg/mL 之藥劑。包含在溶解度有限之意義中的藥物係「低溶解度」(此處定義為溶解度低於 2 mg/mL)、「實質上非水溶性」(此處定義為，在生理相關 pH 值下，水溶性低於常 10  $\mu$ g/mL 之藥物)、「微溶性」(此處定義為溶解度約 10 微克/mL 至最高約 1 至 2 mg/mL 的藥物)，以及「適當水溶性」(此處定義為水溶性高至約 2 至 40 mg/mL 的藥物)。

「每劑量之溶解度有限」係指除以劑量之活性藥劑的溶解度低於約 1 mL<sup>-1</sup>。

「滲透劑」係指產生驅動力，使水自使用環境傳送到該滲透性裝置核心之任何用劑。

「藥物」一辭係指藥學活性成份，包含該成份之任何習用藥學形式，包括其藥學可接受鹽、該活性成份或鹽之溶劑化物(包括水合物)，或是該活性成份、鹽或溶劑化物的藥物前體，以及調配用以在人體或動物體內引發療效之任何藥學組成物。當該藥物溶解度夠高之情況下，該藥物亦可作為滲透劑，因而減少遞送既定數量藥物所需之賦形劑用量。

「生物利用率強化添加劑」一辭或是「生物利用率強化劑」一辭係指本技術中習知用以提高生物利用率之添加劑(例如，增溶劑、提高 GI 道中之藥物滲透性的添加劑、

(10)

酶抑制劑等等)。可藉由測定具有強化劑或無強化劑之調配物的藥物動力學確認生物利用率強化添加劑。該強化劑必須顯示其平均 AUC)在曲線下方區域)比無強化劑者增加至少 25%。

### 【實施方式】

本發明提供一種滲透性藥片，其可以在沒有隔離潤脹層或是格室助力之下遞送溶解度有限藥物，自該裝置推出該藥物。此外，本發明使得可以調配一種提供高劑量之溶解度有限藥物的劑量形式，其尺寸相當小以便服用，而且可形成可能吞嚥較高劑量之形狀。此種系統呈橢圓形為佳，其中有一個孔在該藥片一端。本發明滲透性藥片的最簡單形式中，包含一層藥學單層核心，周圍環繞透水性塗層，其具有通路以便自該核心遞送該藥物。

該藥學核心包含一種未熟成藥物，其每劑量溶解度有限(即，溶解度/劑量小於約  $1 \text{ mL}^{-1}$ )、一種滲透劑，以及水溶性聚合物羥乙基纖維素(HEC)，其重量平均分子量自約 300,000 至約 2,000,000；自約 700,000 至 1,500,000 更佳。

### 藥劑或藥物

本發明中可使用任何未熟成藥物形式；不過對於必須以高劑量遞送之溶解度有限藥物(即，在吸入該滲透性裝置內之流體中的水溶性低於約  $40 \text{ mg/mL}$  的藥物)特別有利

(11)

；對水溶性低於約 20 mg/mL 之藥物而言更佳。該流體環境主要係胃腸道，但是可包括治療用劑可用以治療人類或動物的其他生理環境。若該劑量夠低，目前的技術可以供應低溶解度藥物；不過，就高劑量而言，目前僅有少許技術可供利用。本發明者已發現，每劑量溶解度低於約 1 mL<sup>-1</sup>(低於 0.1 mL<sup>-1</sup> 為佳，低於 0.01 mL<sup>-1</sup> 更佳)而言，本發明提供有益之滲透性遞藥系統。需要與該藥物共同遞送生物利用率強化劑時，本發明可以遞送充分量之此等添加劑，如此使該藥物與生物利用率強化添加劑的總量高達約 750 mg(低於 650 mg 為佳)。

實際上，本發明中可使用溶解度/劑量低於約 1 mL<sup>-1</sup> 的任何藥劑。此外，該藥物可以其藥學可接受鹽形式以及其無水、水合以及溶劑化形式及/或以藥物前體形式使用。如上述，在滲透性裝置中，當該藥物(呈使用形式)與濕氣(例如貯存或操作時接觸的濕氣)接觸時不會熟成。該藥物亦可包含獨立或協成作用之活性劑的組合物，以提供一或多種治療效果。亦可能希望結合該藥物與改善該活性藥劑整體功效的生物利用率強化添加劑。適用之生物利用率強化添加劑包含增溶劑，其可提高生理環境中之藥物溶解度、可使生理環境內保持過飽和之材料、pH 值改良劑、緩衝劑、酶抑制劑、滲透性強化劑等等。

如前述，未熟成藥物定義為以下藥劑之一：(i)非結晶藥物，或是(ii)結晶藥物，其於不存在保護膠體或是結晶習性改良劑之下，曝於濕氣下時，粒子大小不會明顯增加

(12)

。明顯粒子大小改變使活體內之藥物生物利用率(由藥物動力圖中，該曲線(AUC)下方之區域所表示)降低約20%以上的因素之一。在 H. Weiss, Pharmazie, 32, 624-625(1997)中可以發現與藥學固體進行結晶生長(熟成)過程之實例。只要該藥劑之劑量形式中粒子大小不會明顯改變而使該藥物於活體內的性能受阻，其可為結晶、非結晶或是其混合物。

為進行對照，「熟成」藥物之實例係卡巴馬瀆平(carbamazepine)。於貯存或存在水時生長結晶之傾向通常是該化合物之化學性質與其粒子大小二者之性質。大致而言，結晶生長與粒子大小成反比(即，該粒子愈小，曝露在濕氣下的結晶生長可能性愈高)。該劑量形式內暫時發生過飽和狀況時，結晶生長特別麻煩。例如，將一種無水形式之藥物溶解，然後使該溶液過飽和成更安定水合物(例如，卡巴馬瀆平(carbamazepine)之無水結晶小粒子)。由於沒有保護膠體，該無水結晶溶解於水中，然後熟成成大型水合結晶(詳見例如美國專利第4,857,363號)。另一實例係，當該結晶大小小於約1 μm時。通常添加結晶習性改良劑(保護膠體)，其係藉由改變該藥物粒子的表面性質而產生作用。

與上述結晶熟成藥物不同的是，適於進行本發明之藥物形式之一係該藥物與賦形劑之均勻非結晶混合物，其中可使該組合物過飽和。由於該藥物形式不是結晶。維持過飽和之添加劑作用與保護膠體不同，因此在本發明範圍內

(13)

。此種藥物形式之實例描述於 U.S. Pub. No. 2002/009494 A1，該案全文係以提及的方式併入本文中。

藥物吸收性隨著結晶大小的改變通常視該藥物溶解度、劑量以及通過該 GI 壁的透水性而定。該藥物之適用結晶大小通常視存在該滲透性裝置中之通路尺寸，以及某種程度上視操作期間該劑量形式內沉降粒子之可能性而定。進行本發明之平均藥物粒子大小保持低於約 500  $\mu\text{m}$  為佳，低於約 300  $\mu\text{m}$  更佳，低於約 200  $\mu\text{m}$  最佳。如上述，若該藥物是結晶狀，則該粒子大小大於約 1  $\mu\text{m}$  為佳，以刷需要添加結晶習性改良劑。至於粒子大小對於藥物溶解作用以及口服藥物吸收性的效果詳細討論詳見 R. J. Hintz 與 K. C. Johnson, *Inter. j. Pharm.* 51, 9-17(1989)。

該未熟成藥物可呈任何固態形式(例如結晶、非晶相或其混合物)。該固態形式亦可包含一種賦形劑，作為該藥物粒子本身的一部分。可以藉由熟悉本技術者所習知之方法，諸如噴霧乾燥、擠製、冷凍乾燥或其他技術，製備藥物-賦形劑組合物。

至於欲在 extruding 流體排出該藥片時夾帶在該流體中之藥物，則必須避免因重力或其他力量所致之沉降作用。該絕對粒子密度(相對於該夾帶介質密度)以及粒子大小二者均可能影響夾帶作用，因此會影響 24 小時之後殘留在透水性塗層內之藥物殘留水準。因此，某些實例中，使用較小粒子大小為佳(例如，直徑小於約 20  $\mu\text{m}$ )，以改善性能。可以如同本技術中習知方式，使用諸如噴射碾磨及

(14)

快速沉澱等微粒化方法，使粒子大小變小。爲了進行本發明，已測出粒子大小——平均直徑——自低於 2  $\mu\text{m}$  至約 30  $\mu\text{m}$  可能獲得良好遞藥作用。

較佳藥物形式係以設計成使該藥物在使用環境下過飽和之方法與調配物所製備。更佳者係，設計成在使用環境中維持過飽和的時間充分以利吸收之藥物形式。例如，與一種腸型聚合物共同服用之藥物，其描述於 WO 0147495 A1、EP 1027886 A2、EP 1027885 A2 以及 U.S. Pub. No. 2002/009494 A1，此等專利全文係以提及的方式併入本文中。

熟悉本技術者將會瞭解本發明大體上適用於廣泛治療指標與藥物種類。較佳之藥物種類包含抗高血壓劑、抗焦慮劑、抗憂鬱劑、比比妥酸鹽、抗凝血劑、抗癲癇劑、降血糖劑、減輕充血劑、抗組織胺、鎮咳劑、抗腫瘤藥物、抗心律不整劑(諸如， $\beta$ 阻斷劑、鈣通道阻斷劑與狄葛辛(digoxin))、抗炎藥、抗精神病劑、認知加強劑、降膽固醇劑、減肥藥、自體免疫劑、治陽萎劑、抗菌與抗黴菌劑、安眠藥、抗帕金森氏症藥、抗阿茲罕默症藥、抗生素、抗病毒劑，以及 HIV 蛋白酶抑制劑。

本發明可遞送之上述與其他種類的藥物與治療用劑實例包含：尼非狄品(nifedipine)，一種選自 cGMP PDE<sub>v</sub> 抑制劑種類之適用治陽萎劑，其實例係席爾得納非爾(sildenafil)，包含其藥學可接受鹽類，諸如席爾得納非爾(sildenafil)檸檬酸鹽與席爾得納非爾(sildenafil)甲磺醯酸

(15)

鹽；瑟特拉林 (sertraline)，[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-4-基](1-乙基丙基)-胺，以及 3,5-二甲基-4-(3'-五氧)-2-(2',4',6'-三甲基苯氧基)吡啶；以及濟普拉西冬 (ziprasidone)，包含其藥學可接受鹽類。

存在核心中之活性藥劑數量通常自約 1 至約 80 重量%，自約 2 至約 60 重量%更佳。本發明特別適於遞送高劑量，介於 100 mgA 與 600 mgA 為佳。

#### 生物利用率強化添加劑

生物利用率強化添加劑包含本技術中習知用以提高生物利用率之添加劑，諸如增溶劑、提高 GI 道中之藥物滲透性的添加劑、酶抑制劑等等。適用之增溶添加劑包含環糊精及界面活性劑。用以提高溶解度之其他添加劑包含酸性或鹼性添加劑，其係將 GI 道之局部 pH 值改成使藥物溶解度大於在原有系統中溶解度之 pH 值，以溶解藥物。較佳添加劑係酸類，其功用可以改善活體內之藥物溶解度，並提高劑量形式內之滲透壓，因而減少或消除對於額外滲透劑的需求。較佳酸類包含抗壞血酸、2-苯羧酸、苯酸、延胡索酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸、蘋果酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、谷胺酸、甲苯磺酸以及酒石酸。與未成熟鹼性藥物併用之較佳子組係由酒石酸、己二酸、抗壞血酸、苯酸、檸檬酸、延胡索酸、谷胺酸、山梨酸與甲苯磺酸。生物利用率強化添加劑亦包含抑制酶類之材料，其中該酶類會藉由進行流出機制而使藥物降解或使吸收減緩。

(16)

另一組生物利用率強化添加劑包含可使藥物在 GI 道中過飽和之材料。此等添加劑包含揭示於專利 WO 0147495 A1、EP 1027886 A2 以及 EP 1027885 A2 之腸型聚合物，此等專利全文係以提及的方式併入本文中。此種種類當中之特佳聚合物包含醋酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素 (HMPCAS) 與醋酸苯二甲酸纖維素 (CAP)。

酸類與鹼類亦可用以調解使用期間該劑量形式核心內之 pH 值，因而降低藥物遞送對於使用環境的敏感性。特別是，已觀察到，就某些藥物而言，其分散性視該分散水之 pH 值而定。為使本發明劑量形式有效地作用，該藥物必須分散，使其夾帶在排出流體中。就此等分散性對於 pH 值敏感的藥物而言，已發現添加 5-25 重量%之可溶性酸或鹼(視該藥物之最佳分散性的 pH 值而定)可使藥物遞送作用實質上與外部環境 pH 值無關。適用於鹼性藥物的特佳酸類係酒石酸。較佳鹼類包括碳酸、重碳酸與氧化物之鹼金屬與鹼土金屬鹽、磷酸鈉(二價與一價)、三嗪鹼、胍以及 N-甲基還原葡糖胺。

由於本發明之滲透性藥片可以以較小劑量形式遞送大量活性材料(最高達 80%活性化合物以及性能改良賦形劑)，其特別適於遞送生物利用率強化添加劑，以改善活體內之藥物性能。

羥乙基纖維素

雖然本技術中已揭示數種用於滲透性藥片之聚合物，

(17)

但是本案申請人發現僅有此等聚合物的小設備提供適用之商業工具，以供在適於溶解度有限藥物之單層滲透性系統中遞藥。添加水溶性聚合物，使藥物粒子排出該通路(例如小孔)之前，保持懸浮在該劑量形式內。高黏度聚合物(即，分子量最高達約 2,000,000)適於避免沉降。不過，在較低壓力下，該聚合物與藥物一同自該通路擠出。在既定擠壓壓力下，擠壓速率通常隨著黏度提高而降低。本案申請人驚異地發現，與藥物粒子混合之高分子量羥乙基纖維素(HEC)與水形成高黏度溶液，但是其仍可以較小力道自該藥片擠出。相反地，重量平均分子量低(即，低於約 300,000)之其他聚合物與 HEC 類(詳見實施例 2 與 3)，由於藥物沉降之故，在該藥片核心內無法形成充分黏度之溶液以完成遞藥。不添加聚合物製備藥片時，藥物的沉降是一大問題，除非該一直攪動該藥片，使藥物粒子不會沉降在該核心內，不然其會造成遞藥作用不良。當該藥物粒子大及/或密度高，使得沉降速率提高時，沉降作用亦會產生問題。可以形成高黏度，但是仍然可以低壓力擠壓之溶液的 HEC 實例為 Natrosol™ 250H(高分子量羥乙基纖維素，得自 Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE；MW 等於約 1M，而且聚合度特於約 3,700)。與一種滲透劑結合時，Natrosol™ 250H 的濃度低至該核心的約 3 重量%時，提供有效遞藥作用(詳見實施例部分之實施例 1)。Natrosol™ 250H NF 是一種高黏度等級非離子纖維素，其可溶於熱水或冷水。使用 Brookfield

(18)

LVT(30 rpm)測得 25°C 之 Natrosol™ 250H 的 1% 溶液黏度介於約 1,500 與約 2,500 cps。使用 Natrasol™ 250G(其重量平均分子量為 300,000)時，聚合物濃度必須大於 9 重量%方能有效遞送藥物粒子。使用更低分子量 HEC 類(例如，Natrosol™ 250L)時，於最高達 20 重量%聚合物時無法達到有效遞藥作用(詳見實施例 4)。

實施例部分之實施例 2 與 3 中，比較針對一些常用於滲透性裝置之水溶性聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)，以及 Carbopol™(丙烯酸均聚物，得自 BF Goodrich, Cleveland, OH)比較遞藥作用之效率。與更常用水溶性聚合物不同的是，在標準試驗條件下，Natrosol™ 250H 在 24 小時內提供 90%遞藥作用。實施例 3 中，使用不同藥物比較高分子量 HEC 與聚(氧化乙烯)(Polyox WSR N-80 與凝結劑等級，二者均得自 Union Carbide Corp.)。該 HEC 提供獨特性質，以產生夾帶作用，而且容易萃取，使得更完全地自核心將藥物遞送至周圍流體。

本發明中使用之較佳羥乙基纖維質聚合物的重量平均分子量自約 300,000 至約 2,000,000，聚合度自約 1,500 至約 6,700；自 700,000 至 1,500,000(聚合度自 3,500 至 5,000)更佳。實施例 4 顯示低分子量與高分子量 HEC 之比較。使用分子量為 700,000 至 1,500,000 之羥乙基纖維質聚合物時，該核心中通常存在自約 2.0 重量%至約 20 重量%，自約 3%至約 15%為佳，自約 5%至約 10%更佳。使用

(19)

分子量為 300,000 至 700,000 範圍之 HEC 時，存在 9 與 20%之間的該聚合物。

該 HEC 亦可呈用以延緩凝膠形成之形式，因而得以更均勻溶解。此種 HEC 之實例係表面經改良之 HEC(HEC-R)，由 Hercules Corp. 所製。

#### 滲透劑

本發明之遞藥裝置核心包含一種滲透劑。該滲透劑提供驅動力，使水自使用環境轉移至該裝置核心。存在該核心之滲透劑濃度通常自約 15 重量%至約 75 重量%，自約 25%至約 75%為佳，自約 35%至約 60%更佳，自 40%至約 55%更佳。有各式各樣滲透劑可以提供自該滲透性裝置驅動該藥物所需之滲透壓。通常，自該裝置遞藥與所使用之特定滲透劑無甚關係。其顯示於實施例部分之實施例 6 中。已證實以下因素可用於選擇適用於本發明之滲透劑：

- (1)該滲透劑與任何滲透劑雜質和該藥物的可能反應；
- (2)該滲透劑對於使用環境中之藥物的溶解度之影響；
- (3)滲透劑溶解度對於遞藥速率之影響；以及
- (4)該滲透劑之機械性質。

該滲透劑不會明顯降低藥物於使用環境中之溶解度為佳。當該滲透劑是一種鹽類時，此點特別有爭議。在許多情況中，由於常見離子效應，鹽類可能會抑制呈鹽形式藥物之

(20)

溶解度。

由於該滲透劑通常是主要賦形劑，亦會考量該滲透劑的製成藥片性質。通常製成藥片性質包含流動性(通常係指直接壓製藥片)與機械性質。為進行本發明，已發現可以藉由匹配可膜滲透劑之延性、抗張強度與脆裂指數(BFI)以及該藥物之材料性質，對滲透劑做最佳選擇(Biestand 與 Smith，描述於 Powder Technology, 38, 145(1984))。就某些藥物而言，藥物本力的黏合力夠高，因此該滲透劑係供避免藥物結晶形成硬顆粒(顆粒化期間)，此種情況下，使用細微顆粒滲透劑為佳。當該藥物機械性質與該滲透劑以及任何其他賦形劑之機械性質結合時，所形成之整體摻合物性質決定以該摻合物形成藥片的能力。若該藥物、滲透劑以及其他賦形劑的粒子大小相當(在約 25%內)，該摻合物性質則為該組份的加權平均。就第一近似值而言，優先選用落在以下範圍之平均性質，以達到良好藥片(即，具有脆性低)：延性自約 100 至約 200 Mpa；抗張強度自約 0.8 至約 2.0 MPa；脆裂指數(BFI)低於約 0.2。如前述，此等性質係該藥物、滲透劑與其他賦形劑之摻合物，其中此等組份各者的粒子大小相當。在某些情況下，可能需要黏合劑以改善藥物的黏合性質。適用之黏合劑包括羥丙基纖維素，諸如 Klucel™ EXF(得自 Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE)，以及羥丙基甲基纖維素，諸如 Pharmacoat™ 603(得自 Shin-Etsu Chemical Company, Japan)。

(21)

有時可以使用不同溶解速率之滲透劑，以影響藥物開始自劑量形式遞送出來的快慢。例如，當劑量形式處於含水環境的前幾個小時內，諸如 Mannogem EZ 與 Pharmaburst(二者均得自 SPI Pharma, Lewes, Delaware)之非晶相糖可以提供更快速之遞送作用。

某些實例中，該滲透劑可以作為生物利用率強化添加劑。例如，某些酸類可以增加某些藥物在 GI 道中溶解度，並提供充分滲透壓以操作該裝置。由於使用滲透劑作為增溶劑(生物利用率強化添加劑)可使既定藥片尺寸之活性劑量最大，所以若此方法可行，其為較佳方法。實施例部分之實施例 8 中說明使用增溶鹼作為滲透劑之實例。

較佳滲透劑包含鹽類、酸類與糖類。較佳鹽類包括氯化鈉與氯化鉀。較佳酸類包含抗壞血酸、2-苯羧酸、苯酸、延胡索酸、檸檬酸、順式丁烯二酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、乙二胺四乙酸、谷胺酸、甲苯磺酸與酒石酸。特佳之酸類係酒石酸。較佳糖類包含甘露糖醇、蔗糖、山梨糖醇、木糖醇、乳糖、右旋糖與海藻糖。特佳糖類係山梨糖醇。此等滲透劑可單獨使用或是併用兩種以上滲透劑。

本文中以糖類作為滲透劑為佳。特佳之滲透劑係山梨糖醇。山梨糖醇可以作為直接壓製賦形劑(諸如 Neosorb 30/60 DC, 得自 Rouquette America, Inc., Keokuk, IA), 或是以適於粒化之較小粒子大小形式使用(諸如 Neosorb P110, 得自同一廠商)。

(22)

## 分散助劑

在發展此種劑量形式的過程當中，已發現就某些藥物而言，遞藥作用受到測試用之溶解介質影響。更明確地說，就某些藥物而言，該溶解介質之 pH 值會影響該劑量形式的性能。因此，已發現在劑量形式中添加特定添加劑能改善該藥物於某些溶解介質中之分散性。其實例包含分散助劑(通常為重量平均分子量低之極性聚合物，諸如聚羥乙烯製劑或聚(乙烯基醇類))、界面活性劑(諸如，十二烷基硫酸鈉)或是用以使藥片核心內之 pH 值與該溶解介質無關之用劑。後者的較佳實例係添加一種酸化劑，諸如酒石酸。使用酸化劑時，該酸的水準介於該核心組份的 5-25% 之為佳；介於該核心的 10-20% 更佳。其他較佳分散助劑係 Poloxamer，即聚氧化乙烯與聚氧化丙烯之嵌段共聚物，諸如“Handbook Of Pharmaceutical Excipients”，第 3 版，(American Pharmaceutical Association)2000，第 386-388 頁。用於本發明時，已發現該 Poloxamer 與藥物緊密接觸時最有效。可以藉由將該 Poloxamer 塗覆藥物結晶上，達到此種緊密接觸。使用 Poloxamer 時，其水準介於該核心的 1-20 重量% 為佳；介於該核心的 1-10 重量% 更佳。較佳 Poloxamer 係 Pluronic F127(Poloxamer 407，得自 BASF Corp.)。

## 其他選擇性賦形劑

該核心調配物可以選擇性包含一或多種藥學可接受賦

(23)

形劑、載體或稀釋劑。通常選擇賦形劑，在藥片壓製期間提供良好壓製外形。例如，藥片調配物中通常使用潤滑劑以避免該藥片與沖孔器沾黏在模內。適用之潤滑劑包括滑溜的固體，諸如滑石、硬脂酸鎂與硬脂酸鈣、硬脂酸、輕無水矽酸以及氫化植物油。較佳潤滑劑係硬脂酸鎂。

其他適用添加可包含諸如界面活性劑(例如，十六醇、一硬脂酸甘油酯以及月桂基硫酸鈉(SLS))、吸附載體(例如，高嶺土與皂土)、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味料(例如，檸檬酸、薄荷醇、甘胺酸或橘子粉)、安定劑(例如，檸檬酸、檸檬酸鈉或醋酸)、分散劑、黏合劑(例如，羥丙基纖維素)以及其混合物。通常，此等添加劑的水準約為該核心重量的10%以下；就某些此等添加劑而言，其通常約為該核心重量的1%以下。

#### 製造方法

以熟悉本技術者所習知的方法製備該藥學核心。例如，將該核心組份(即，在藥片壓機上製得之藥片部分，不包含塗層)大致混合在一起，壓成固體形式，並以一透水性塗層塗覆該核心外表，然後視需要提供通過該透水性塗層的遞藥工具。某些實例中，僅將該組份混合在一起，然後直接壓製。不過，某些調配物則必須以熟知本技術者所習知之任何技術粒化，然後壓製在固體形式。

該藥片核心通常係以標準藥片製造方法製備，諸如旋轉藥片製造方法，其係熟知本技術者所習知之方法。

(24)

## 藥片形狀

製備此劑量形式期間，意外地發現遞藥速率以及該劑量形式於溶解介質內 24 小時之後殘留的藥量(殘留藥物)受藥片形狀影響極大。特別是，已發現既定體積的表面會影響遞藥作用。更明確地說，已發現該藥片在含水環境中潤脹一小時之後，該藥片的表面積會決定此等因素。因此，雖然標準 SRC(標準半徑凹面)形對於適用之遞藥系統提供適當遞藥作用，當欲遞送之質量增加(以及對應之藥片體積變大)時，使用表面積對體積比較大的形狀更為有利。可以使用任何標準方法測量體積與表面積。例如，可使用液體替代法測定體積。例如，可將在溶解介質中潤脹之藥片放置在一裝水的有刻度量筒內。以加入藥片前後之液面變化測定該藥片體積。可測量每個軸之測徑器測量方法(或使用其他非接觸測量方法)，並使用適當數學方法計算表面積，評估該表面積。或者，可以使用其他表面積流體技術(例如，BET 測量方法)。以 SRC 藥片作為實例，由三個參數界定該藥片尺寸：D 代表直徑，cd 代表量杯高度，而 t 代表厚度。可由下式計算表面積：

$$\text{表面積} = 2\pi[(D/2)(t-2cd) + (D/2)^2 + cd^2]$$

就本發明而言，較佳表面積是對體積比值大於約 0.6 毫米<sup>-1</sup>；大於 1.0 毫米<sup>-1</sup>更佳。以三種特定形狀為佳：(1)

(25)

橢圓形，其特徵係沒有平坦表面，其中塗覆期間之變生作用可能是一大問題，而且尺寸比(該模與沖孔器)約 1.3 至 3；介於 1.5 與 2.5 更佳；(2)膜衣錠形狀，其尺寸比(該模與沖孔器)約 1.3 至 3；介於 1.5 與 2.5 更佳；以及(3)圓形藥片，其中該藥片表面相對並翻轉(即，向內彎曲)，而非標準藥片之向外彎曲。最佳形狀是橢圓形。此等較佳形狀各者均 *engineered* 包含單一小孔或通路。

本發明使用之較佳藥片形狀最於圖式中，圖 1 與 2 表示第一較佳形狀；圖 3 與 4 表示第二較佳形狀，而圖 5 與 6 表示第三較佳形狀。

參考圖 1 與 2，藥片 1 形狀大致呈橢圓形，而且其特徵係沒有平坦表面，其於塗覆時不利於變生作用。該藥片進一步特徵係 A 軸較長，B 軸較短，如圖 2 所示。A 軸與 B 軸決定該藥片為橢圓形或橢圓形(即，俯視時)，因此界定該藥片壓機中之藥片壓具軸。長軸與短軸之較佳尺寸比(該模與沖孔器)介於 1.3 與 3；介於 1.5 與 2.5 更佳。藥片 1 可以選擇性進一步具有帶狀區 2，其與圖 2 所示之橢圓形橫剖面垂直。帶狀區 2 的中線與長軸與短軸相交，而且該帶狀區環繞該藥片，並在其周圍延伸，將藥片基本上圍繞起來。藥片 1 進一步特徵係排出小孔 3，該藥片中僅有一個小孔為佳。如圖 1 所示般定位小孔 3 最佳，如此其理想地位於或接近(在 3 毫米內)帶狀區 2 之(想像)中線(未圖示)與長軸 A 兩個交叉點之一。理想狀態係，長軸 A 與小孔 3 之幾何中點一致及/或通過該幾何中點。例如，若

(26)

小孔 3 係圓孔，長軸 A 理論上會垂直通過小孔 3 中心。較佳情況係，僅使用一個小孔，其位置配置如上述。該小孔的直徑介於 500 與 1100  $\mu\text{m}$  為佳。

須注意圖 1 與 2 的藥片表示一較佳實例。另一實例係沒有圖 1 所示帶狀區之藥片，其側視圖係圖 7 所示之藥片 31，其中該小孔顯示於 33 處。

參考圖 3 與 4，藥片 11 大致上為膜衣錠形狀。由圖 4 俯視圖可以看出，其特徵係其為圓筒形，末端為半球形部分。或者，該藥片與圖 1 與 2 所揭示者類似。因此，該藥片進一步特徵係長軸 C 與短軸 D，其亦顯示於圖 4。長軸對短軸之尺寸比(該模與沖孔器)約 1.3 至 3；介於 1.5 與 2.5 更佳。藥片 11 進一步特徵係排出小孔 13。如圖 3 與 4 所示般定位小孔 13 最佳，如此其理想地位於或接近帶狀區 12 之中線與長軸 C 的交叉點。理想狀態係，長軸 C 與小孔 13 之幾何中點一致及/或通過該幾何中點。例如，若小孔 13 係圓孔，長軸 C 理論上會通過其中心。

參考圖 5 與 6，藥片 21 係圓形而且兩面，其中這兩面相對，如圖 6 所示。“Tableting Specification Manual”第 5 版(由 American Pharmaceutical Association, Washington D.C.出版，2001)將此種藥片形狀稱為「菱形」。雖然其俯視圖呈圓形，但是該藥片並非球形，而是如前述，其具有相對兩面 22 與 23，如圖 5 所示之橫剖面，每個面均向內形成弓形，而不是像標準藥片般向外彎曲。小孔 24 位於此等圓形面其中之一的幾何中心為佳，如圖

(27)

式所示。藥片的環繞邊緣 25 可視與與形狀 1 與 11 其中的帶狀區 (2 與 12) 相似。

#### 透水性塗層

壓製之後，該模排出該藥片核心自。然後，使用熟知本技術者所習知之標準製程，以透水性塗層塗刷該核心。該透水性塗層包含至少一個通路，經由此通路實質上自該裝置遞送該藥物。與主要經由塗層材料本身之滲透作用遞送 *opposed*，該藥物係經由該通路遞送。可以互換使用「通路」、「通孔」與「小孔」，而且其係指於使用期間在原位機械式鑽孔、雷射鑽孔，或於使用期間破裂而製得之開口或孔。該通路可延伸至核心內。不過，由於鑽至核心相當距離的鑽孔作用會導致功效損失(若為雷射鑽孔可能會降解)，該點之鑽入該核心的穿入深度小於該藥片直徑 10% 為佳，小於 5% 為佳。以雷射或機械鑽孔提供該通路為佳。可以熟悉本技術者所習知之任何習用膜塗覆方法塗覆該透水性塗層(例如，在一個淺盤內噴霧塗覆或流體化床塗覆)。相對於該核心重量，該透水性塗層數量通常自約 3 重量%至約 30 重量%，自約 6 重量%至約 15 重量%為佳。

該塗層之較佳形式係透水性聚合膜。可於使用前或使用期間形成該通路。該聚合膜之厚度通常介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 800  $\mu\text{m}$  間，在約 100  $\mu\text{m}$  至約 500  $\mu\text{m}$  範圍內為佳。該通路大小係由藥物之粒子大小、該裝置內之通路數量，以

(28)

及操作期間所需之藥物遞藥速率決定。代表性通路的直徑自約 25  $\mu\text{m}$  至約 2000  $\mu\text{m}$ ，自約 300  $\mu\text{m}$  至約 1200  $\mu\text{m}$  為佳，自約 400  $\mu\text{m}$  至約 1000  $\mu\text{m}$  更佳。該通路可於塗覆之後藉由機械式鑽孔或雷射鑽孔形成，或是藉由塗層在原位破裂所形成。在該塗覆中故意結合較小的脆弱部分，控制該塗層的破裂。亦可藉由侵蝕一水溶性材料之栓，或是使該核心中在凹痕上之塗層較薄部分破裂，於原位形成通路。不過，以藥片一端具有單一孔之橢圓形藥片為佳。

該塗層可為緻密微孔狀或「不對稱」塗層，其緻密區係由厚孔狀區所支撐，諸如美國專利 5,612,059 及 5,698,220 所揭示者，此二專利全文係以提及的方式併入本文中。當該塗層係緻密塗層時，該塗層係由一種透水性材料組成。當該塗層係孔狀塗層時，其係由透水性材料，或是不透水性材料所組成。

使用緻密塗層之滲透性裝置實例包含美國專利 3,995,631 與 3,845,770，此二專利全文係以提及的方式併入本文中。該緻密塗層可使諸如水之外部流體滲透，而且可由此等專利所提及之任何材料以及本技術中習知之其他透水性聚合物所組成。

該膜亦可為孔狀膜，如美國專利 5,654,005 與 5,458,887 所揭示，甚至可由防水性聚合物形成。美國專利 5,120,548 描述自非水溶性聚合物與可瀝濾水溶性添加之混合物形成塗層的其他適用方法，該案全文係以提及的方式併入本文中。亦可添加一種孔形成劑製得該孔狀膜，

(29)

如美國專利 4,612,008 所揭示。所有前文引述之參考文獻全文係以提及的方式併入本文中。

除此之外，只要此等塗層呈孔狀，甚至可由相當疏水性材料形成透汽性塗層，此等材料諸如聚乙烯或聚偏二氟乙烯，該材料於緻密時基本是是不透水的。

適於形成該塗層的材料包含各種等級之丙烯酸類、乙烯類、醚類、聚醯亞胺類、聚酯類以及纖維素衍生物，其於生理相關 pH 值下為透水性以及非水溶性，或者，藉由化學改變(諸如交聯作用)容易將此等材料製成非水溶性。

適於形成該塗層之適用聚合物(或交聯物質)的特定實例包含經塑化、未經塑化以及經強化醋酸纖維素(CA)、二醋酸纖維素、三醋酸纖維素、丙酸 CA、硝酸纖維素、醋酸丁酸纖維素(CAB)、乙基胺基甲酸纖維素、CAP、甲基胺基甲酸 CA、琥珀酸 CA、醋酸苯偏三酸纖維素(CAT)、二甲基胺基醋酸 CA、乙基碳酸 CA、氮醋酸 CA、乙基草酸 CA、甲基磺酸 CA、丁基磺酸 CA、對甲苯磺酸 CA、醋酸瓊脂、三醋酸直鏈澱粉、醋酸 $\beta$ -葡聚糖、三醋酸 $\beta$ -葡聚糖、乙醛二甲基醋酸酯、槐樹豆膠之三醋酸酯、羥基化乙烯-乙基醋酸酯、乙基纖維素(EC)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、PEG/OOG 共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羧甲基纖維素(CMC)、羧甲基乙基纖維素(CMEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、丙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、醋酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、聚(丙烯酸)類及酯

(30)

類，以及聚(甲基丙烯酸)類及酯類，以及其共聚物、澱粉、糊精、幾丁質、骨膠原、明膠、聚鏈烯類、聚醚類、聚颯類、聚苯乙烯類、聚乙烯基鹵化物、聚乙烯基酯類與醚類、天然蠟與合成蠟。

較佳塗層組成物包含纖維質聚合物，特別是纖維素醚類、纖維素酯類以及纖維素酯醚類，即具有酯與醚取代基之混合物的纖維素衍生物，諸如 HPMCP。

其他較佳塗層材料種類係聚(丙烯酸)類與酯類、聚(甲基丙烯酸)類與酯類，以及其共聚物。

更佳之塗層組成物包含醋酸纖維素。較佳醋酸纖維素係乙醯基含量介於 35% 與 45%，而且數量平均分子量 ( $MW_n$ ) 介於 30,000 與 70,000 者。更佳之塗層包含一種纖維質聚合物與 PEG。最佳塗層包含醋酸纖維素與 PEG。較佳 PEG 之重量平均分子量自約 2000 至約 5000；更佳者介於 3000 與 4000。

以習用方式進行塗覆處理，通常使將塗層材料溶解於溶劑中，然後藉由浸塗、流體化床塗覆、噴霧塗覆，或者以盤塗法為佳。較佳之塗覆溶液包含 5 至 15 重量百分比聚合物。適用於上述纖維質聚合物的代表性溶劑包含丙酮、醋酸甲酯、醋酸乙酯、醋酸異丙酯、醋酸正丁酯、甲基異丁酮、甲基丙酮、乙二醇一乙醚、醋酸乙二醇一乙酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、硝基乙烷、硝基丙烷、四氯乙烷、1,4-二噁烷、四氫呋喃、二甘醇二甲醚，以及其混合物。亦可使用水為底質膠乳或假膠乳分散液供塗覆

(31)

由於此等塗層避免使用有機溶劑以及可能造成之環境危害等製造優點，所使用此等塗層為佳。只要該聚合物在噴霧溫度下仍然保持可溶性，亦可於其中添加任何數量之孔形成劑與非溶劑（諸如水、甘油及乙醇）或增塑劑（諸如苯二甲酸二乙酯與三乙酸甘油酯）。孔形成劑與使用彼製造塗層係描述於美國專利 5,612,059，該案全文係以提及的方式併入本文中。通常，水溶性愈會高之添加劑（PEG）會提高該塗層的滲透性（因而提高遞藥速率），而非水溶性添加劑（諸如三乙酸甘油酯）會降低遞藥速率。

#### 小孔

發展此種劑量形式期間，已發現小孔（例如孔洞）的位置與數量可能對遞藥速率以及 24 小時後殘留在溶解介質中之殘留藥量有重大影響。特別是，本案申請人已發現，在藥片之帶狀區上鑽單一孔洞可提供較優良性能。至於橢圓形或膜衣錠形藥片，在藥片一端的帶狀區上形成該孔洞為佳（即，與長軸一致，如圖 1 所示）此種孔洞位置的較優良性能示於實施例 11。一般認為，在橢圓形或膜衣錠形藥片一端上的孔洞之優點係由於該形狀將最後幾個百分比之可擠出材料集中在排出孔洞所致。

#### 額外塗層

經常需要在該透水性塗層內部或外部提供額外塗層。

(32)

在透水性塗層下方之塗層可以透水為佳。此種塗層可用以改善該透水性塗層與藥片核心之黏著性，或是在該核心與透水性塗層之間提供一種化學物質及/或作為物理阻隔劑。阻隔塗層可於塗覆該透水性塗層期間，隔絕該核心與該塗覆溶劑，或是避免貯存期間之增塑劑(例如 PEG)移動。外部塗層可以美化，有助於標識產物與行銷，並改善口感與吞嚥性。此等塗層亦可能具有功能性。此等功能性塗層實例包含腸型塗層(即，設計成在胃腸道內特定區域中溶解之塗層)，以及遮光塗層(設計成阻絕光照射光敏性藥物)。亦可在該塗層表面添加其他產物標識圖型。其實例包含但不局限於印刷及壓紋標識資訊。該額外塗層亦可包含一種活性藥學，其可與該核心相同或不同。如此提供遞藥組合及/或達到特定藥物動力學(例如，脈動)。此種塗層可為與適當黏合劑塗覆在藥片核心上之薄膜。

此外，活性材料可以壓縮塗覆在該藥片表面上。許多情況中，可以藉由使用可壓縮膜塗層協助完成該壓縮塗層，該可壓縮膜塗層揭示於 2001 年 3 月 14 日提出申請之共待審美國臨時專利申請案 60/275889，該案全文係以提及的方式併入本文中。

## 包裝

可以很多方式包裝該滲透性藥片。通常，配送用之物件包含一個容器，其收納該滲透性藥片。熟悉本技術者已習知適用之容器，而且包含諸如瓶(塑膠與玻璃)、塑膠袋

(33)

、鋁箔包等材料。該容器亦可包含防干預組合體，避免輕易取得如 FreshPax™ 小包裝之 D 系列，得自 Multisorb Technologies Inc., Buffalo, NY, USA 或 Ageless™ 與 ZPTJ™ 小藥囊，得自 Mitsubishi Gas Corporation, Tokyo, JP)。該容器上面通常印有有描述該容器內容物之標籤與任何適當警告用語。

下列實施例說明本發明之滲透性系統。為了舉例說明本發明概念，使用特定藥學活性成份。不過，熟悉本技術者將會明白，該特定藥物不會限制本發明範圍，而且也不應如此認為。

#### 實施例

除非另有說明，否則原材料通常為市售來源，諸如 Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI)、Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH)、Acros Organics (Fairlawn, NJ)、Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England)、Tyger Scientific (Princeton NJ)，以及 AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England)，或者可使用熟悉本技術者所習知之標準製程製備。下文實施例中所使用之材料係由下列對應來源獲得：

Natrosol™ 250H 與 250HX	Hercules Incorporated,
(羥乙基纖維素)；與	Aqualon Division,
Klucel™ EXF、EF 與 HF	Wilmington, DE

(34)

( 羥 丙 基 纖 維 素 )

Neosorb™ P110 與 30/60 DC Rouquette America, Inc.,

( 山 梨 糖 醇 ) ; Keokuk, IA

Pearlitol™ 100SD

( 甘 露 糖 醇 ) ; 以 及

Xylisorb™ 90

( 木 糖 醇 )

Pharmacoat™ 603

Shin-Etsu Chemical Corp.,

( 羥 丙 基 甲 基 纖 維 素 )

日 本 東 京

硬 脂 酸 鎂

Mallinckrodt Inc.

Hazelwood, MO

醋 酸 纖 維 素 (398-10)

Eastman Chemicals,

39.8% 乙 醯 基 含 量 ; 落 球 黏 Kingsport, TN

度 為 10s

聚 乙 二 醇 (PEG)3350

Union Carbide Corp.(Dow

Chemical Co.之 子 公 司 ,

Midland, MI)

蔗 糖 , 超 細 顆 粒

Tate &amp; Lyle London, UK

氫 化 鈉

Mallinckrodt Baker Inc.

Phillisburg, NJ

抗 壞 血 酸 , 平 均 200 μm

Merck KGaA, 德 國

海 藻 糖

Sigma-Aldrich Co. St.

Louis, MO

Carbopol™ 974 PNF

Noveon Inc. Cleveland, OH

(35)

(聚(丙烯酸))

Xylitab™ 200

(木糖醇)

甘露糖醇，粉末狀

Danisco Ingredients USA,

Inc New Century, KS

EM Industries Inc.

Hawthorne, NY

使用美國專利 4,536,518 與 5,248,699 所述之一般製程製備氫氯化瑟特拉林 (sertraline)(氫氯化(1S-順式)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氫-N-甲基-1-萘胺)，此二專利全文係以提及的方式併入本文中。

使用美國專利 5,250,534 中所述之一般製程製備檸檬酸席爾得納非爾 (sildenafil)(檸檬酸 1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧絡-3-丙基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺醯]-4-甲基六氫吡啶)，該專利全文係以提及的方式併入本文中。

實施例中將氫氯化[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苄基]甲胺稱為「化合物 A」，其係使用 PCT 申請案 WO 0050380 所述之一般製程製備(實施例 56)。

除非另有說明，否則藥片核心係使用 Manesty™ F-壓機(單沖孔器製藥片機，得自 Manesty Corporation, Liverpool, UK)製備。此種藥片壓機之用途係描述於 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets，第 2 卷(H.A. Leberman, L. Lachman, J.B. Schwartz, Eds.)，Marcel Dekker, Inc. New York(1990)。

(36)

實施例 1 說明在滲透性核心調配物中使用高分子量羥乙基纖維素(HEC)，而且仍然遞送至少 80%藥物之濃度範圍。

#### 實施例 1

在 Turbula™ 摻合機(得自 Glen Mills Inc., Clifton, NJ)內混合將下表 I 所示之六種試驗摻合物各者，混合 20 分鐘(無硬脂酸鎂)，製備摻合物。

表 I

成份	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6
瑟特拉林 (sertraline)HCl	30.0g	30.0g	30.0g	30.0g	30.0g	30.0g
Klucel™ EXF	5.0g	5.0g	5.0g	5.0g	5.0g	5.0g
月桂基硫酸鈉	0.7g	0.7g	0.7g	0.7g	0.7g	0.7g
Natrasol™ 250H	0.0g	3.0g	6.0g	10.0g	15.0g	30.0g
Neosorb™ 30/60 DC	63.3g	60.3g	57.3g	53.3g	48.3g	33.3g
硬脂酸鎂	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g

然後，將該硬脂酸鎂添加於各樣本中，隨後再混合 5 分鐘。在 Manesty™ F-壓機上，使用 5/16”(0.79 cm)SRC 沖孔器與模組，製備藥片核心(即，未塗覆)，藥片核心重量平均為 299 mg。然後，以重量比率為 4.1/1.9/89.0/5.0 之醋酸纖維素、聚乙二醇 3350、丙酮與水的溶液塗覆藥

(37)

片核心。使用 Vector Hi-Coater LDCS 20(得自 Vector Corporation, Marion, IA)進行塗覆作用，製得之藥片總重為 328 mg。以 0.6 毫米之鑽頭對每個藥片機械式鑽孔，製得一個穿過該塗層的孔洞。

在一 Hanson SR8 溶解裝置(得自 Hanson Research Corp., Chatsworth, CA)中，使用 USP2 攪棒(37°C ; 50 RPM)進行溶解實驗。該溶解介質(每個樣本 900 mL)係一種 pH 值為 4.5 之醋酸鹽緩衝劑。溶解之後，使用 TEA/磷酸鹽緩衝劑(pH 值 6.6)，以 THF(38%)與甲醇(16%)分析樣本。使用具有 Waters Sy 毫米 etry C-18, 5 μm 塔(45°C ; 流速 1mL/分鐘 ; 注射體積 20 μL ; 257 nm 偵測)之 HP1100 系列 HPLC 分析樣本。此研究之結果示於下表 II(以溶解於溶解介質中之百分比作為時間函數做報告)：

表 II

試驗樣本	6 小時	8 小時	12 小時	24 小時
1-1(0%HEC)	7%	13%	23%	44%
1-2(3%HEC)	42%	55%	69%	84%
1-3(6%HEC)	53%	62%	71%	86%
1-4(10%HEC)	37%	54%	77%	88%
1-5(15%HEC)	40%	55%	72%	87%
1-6(30%HEC)	46%	62%	76%	89%

實施例 2 係滲透性核心調配物中使用高分子量羥乙基

(38)

纖維素與其他常用水溶性聚合物之比較。

### 實施例 2

使用下表 III 所列調配物，以一般製程製備藥片，研究不同聚合物對於遞藥作用之影響的試驗。

表 III

組份	2-1	2-2	2-3	2-4
檸檬酸瑟特拉林 (sertraline)	24.30 g	24.30 g	24.30 g	24.30 g
Xylisorb™ 90	18.42 g	18.42 g	0.0 g	18.42 g
甘露糖醇 Pearlitol™ 100SD	0.0 g	0.0 g	18.42 g	0.0 g
Carbopol™ 974 PNF	6.86 g	0.0 g	0.0 g	0.0 g
HPC Klucel™ HF	0.0 g	6.86 g	0.0 g	0.0 g
HPMC Pharmacoat™ 603	0.0 g	0.0 g	6.86 g	0.0 g
HEC Natrasol™ HX	0.0 g	0.0 g	0.0 g	6.86 g

以第一 Turbula™ 混合上述組份 15 分鐘，製備摻合物。然後以 250 μm 篩目之篩過篩該混合物，並再次摻合 15 分鐘。在上述各種混合物中添加 0.43 g 之硬脂酸鎂，再以 Turbula™ 混合該摻合物 5 分鐘。使用具有 7/16" (1.1 cm) SRC 壓具之 F-壓機製備藥片核心，獲得 587 mg/藥片 (等於每個藥片有 200 mg 之席爾得納非爾 (sildenafil) 游離鹼)。將 35 g 醋酸纖維素與 15 g 之 PEG 3350 溶解於 925 g 丙酮與 25 g 水中，製備塗層流體。在一 LDCS 20 塗覆

(39)

器(得自 Vector Corp.)塗覆藥片核心，其重量增加 6 至 8%。使用 500  $\mu\text{m}$  鑽頭在每個藥片上機械式鑽一個孔洞。溶解實驗(pH 值為 2)之結果示於下表 IV(以溶解於溶解介質中之百分比作為時間函數報告)。該 pH 值 2 介質係緩衝劑 0.089 N NaCl/0.01 N HCl。溶解實驗係每個藥片在 900 mL 溶液中，使用籃速為 100 rpm，溫度為 37 $^{\circ}\text{C}$  之 CSP Vankel™ 溶解裝置進行。以 292 nm 之紫外線吸收率進行分析。

表 IV

試樣	8 小時	12 小時	16 小時	24 小時
2-1(Carbapol)	18	19	20	23
2-2(HPC)	0	0	3	13
2-3(HPMC)	4	8	30	53
2-4(HEC)	67	76	79	84

實施例 3 進一步說明 HEC 與滲透性系統中常用之其他聚合物(聚氧化乙烯類)的差異。

### 實施例 3

使用 Turbula 摻合作用，使 125 g 氫氯化瑟特拉林(sertraline)、242.5 g 山梨糖醇(Neosorb 30/60 DC)、3.5 g 月桂基磺酸鈉與 25 g 之 Klucel EXF 在瓶中摻合 30 分鐘，製備一種摻合物。在樣本 1 中添加 1 g 之 Natrasol

(40)

250H HEC、3 g 之 Neosorb 30/60 DC 與 15.8 g 之上述摻合物。在樣本 2 中添加 1g 之 Polyox WSR 凝結劑等級 (Union Carbide Corp.)、3 g 之 Neosorb 30/60 DC 以及 15.8 g 之上述摻合物。在樣本 3 中添加 1g 之 Polyox WSR N80(Union Carbide Corp.)、3 g 之 Neosorb 30/60 DC 以及 15.8 g 之上述摻合物。在這三個瓶中，分別添加 0.2 g 之硬脂酸鎂，然後再 Turbula 摻合 5 分鐘。具有 5/16”(1.1 cm)SRC 壓具之 F-壓機製備每種樣本的藥片核心，獲得 300 mg 之藥片(硬度自 10-12 kP)。然後，以重量比率為 4.1/1.9/89.0/5.0 之醋酸纖維素/聚乙二醇 3350/丙酮/水的溶液塗覆此等藥片。使用 Vector Hi-Coater LDCS 20(得自 Vector Corporation, Marion, IA)進行塗覆作用，製得之藥片總重增加 6%。以 0.6 毫米之鑽頭對每個藥片機械式鑽孔，製得一個穿過該塗層的孔洞。

在一 Hanson SR8 溶解裝置(得自 Hanson Research Corp., Chatsworth, CA)中，使用 USP II 型分析，攪棒為 50 rpm，37°C 之 900 mL 50 毫米醋酸鈉緩衝劑(pH 值 4.5)進行溶解。如實施例 1 所述進行分析。其結果示於下表 V，將溶解百分比表示為時間函數。

表 V

試樣	8 小時	12 小時	24 小時
3-1(HEC)	60	70	83
3-2(Polyox 凝結劑)	42	59	71
3-1(Polyox N80)	10	30	72

(41)

實施例 4 說明高分子量 HEC 與低分子量 HEC 之重要性。

#### 實施例 4

使用下表 VI 所列出之調配物，以常用製程製備藥片，進行不同調配物對於遞藥速率之影響的試驗。

表 VI

組份	4-1	4-2	4-3
瑟特拉林 (sertraline) HCl	89.59 g	89.59 g	89.59 g
甘露糖醇 2080	24.79 g	27.11 g	29.26 g
右旋糖	24.79 g	26.94 g	29.26 g
HPMC 2910	10.58 g	10.58 g	10.58 g
月桂磺酸鈉	1.16 g	1.16 g	1.16 g
HEC 250H	8.93 g	8.93 g	0.0 g
HEC 250L	4.46 g	0.0 g	4.46 g

在 Turbula™ 摻合機 (得自 Glen Mills Inc., Clifton, NJ) 內混合將表 VI 所示之三種試驗摻合物各者，混合 20 分鐘，製備摻合物。在該試驗摻合物各者中添加 0.83 g 之硬脂酸鎂，然後各者再混合 5 分鐘。使用具有 1/4" (6.35 毫米) SRC 壓具之 F-壓機製備每種樣本的藥片核心，獲得平均重量為 165.3 mg 之藥片 (相當於 80 mgA)

(42)

。然後，以重量比率為 4.1/1.9/89.0/5.0 之醋酸纖維素/聚乙二醇 3350/丙酮/水的溶液塗覆此等藥片。使用 Vector Hi-Coater LDCS 20(得自 Vector Corporation, Marion, IA) 進行塗覆作用，製得之藥片總重增加 6%。以 0.6 毫米之鑽頭對每個藥片機械式鑽孔，製得一個穿過該塗層的孔洞。如實施例 1 所述進行分析。表 VII 所顯示之結果係將溶解百分比表示為時間函數。

表 VII

試樣	6 小時	8 小時	12 小時	24 小時
4-1	70	77	80	93
4-2(無 HEC-L)	58	70	79	92
4-1(無 HEC-H)	21	26	39	72

實施例 5 說明使用本發明之抗憂鬱劑與藥片在活體內(狗)之性能。

#### 實施例 5

使用下列製程製備 80 mg 瑟特拉林 (sertraline)HCl 藥片(以游離鹼為基底)：在一具有 10 L 碗之 Niro SP1 高切應變粒化機中裝入 600 g 氫氯化瑟特拉林 (sertraline)、200 g 之 Natrosol™ 250H、100 g 之 Klucel™ EXF、14 g 之月桂基磺酸鈉以及 1146 G 之山梨糖醇 (Neosorb™ P110)。在高切應變下添加異丙醇對水比率為 9:1 之混合物(460

(43)

g)，以進行該粒化作用。然後使用具有 0.030 英吋 (0.762 毫米) Conidur 磨光篩之 M5A 碾磨機，以 300 rpm 碾磨該顆粒。然後混合該材料與 20 g 硬脂酸鎂，並於 V-摻合物中摻合五分鐘。使用具有 5/16”(8 毫米) SRC 壓具之 Kilian™ T100 藥片壓機(得自 Kilian & Co., Inc., IMA Solid Dose Division, Horsham, PA)，將該粉末製成藥片，其藥片核心重 299 mg。使用 Vector HCT-30 EP HiCoater(得自 Vector Corporation, Marion, IA)塗覆該藥片。該塗覆溶液係 4.1/1.9/89.0/5.0(重量比率)之醋酸纖維素/聚乙二醇 3350/丙酮/水。進行塗覆作用，直到該藥片核心比起始重量增加 10%爲止。形成之藥片在一爐中以 40°C 盤式乾燥 16 小時。使用機械式鑽機在每個藥片面上鑽一個 900 μm 之孔洞。活體外溶解作用顯示，在 pH 值 4.5 之下，於 6 小時內遞送約 50%該藥物，而在 24 小時內遞送 90%。一次給三隻狗服用四片藥片之劑量。然後重複該方法數日。由排泄物收集藥片，並分析該核心中殘餘之殘留藥物。以排便次數爲基準記錄在狗體內的逗留時間。結果如下：9-17 小時，遞送 67.7± 0.6%(樣本大小=8)；20-27 小時，遞送 68.5± 0.6%(樣本大小=12)；30-40 小時，遞送 82± 1%(樣本大小=4)。以在 pH 值 6.8(模擬腸液)下之活體外溶解表現作爲比較，其於 9-17 小時遞送約 62%，20-27 小時遞送 72%，而 30-40 小時遞送 85%。

實施例 6 說明使用不同滲透劑但仍保持良好遞藥性能之彈性。

(44)

## 實施例 6

混合表 VIII 所列之材料，製備試驗材料，並使用實施例 2 所述之製程進行試驗。

表 VIII

成份	6-1	6-2	6-3	6-4	6-5
檸檬酸席爾得納非爾 (sildenafil)	24.3 g	24.3 g	24.3 g	24.3 g	24.3 g
Natrosol™ 250HX	3.43 g	3.43 g	3.43 g	3.43 g	3.43 g
Pharmacoat™ 603	3.43 g	3.43 g	3.43 g	3.43 g	3.43 g
Pearlitol™ (甘露糖醇)	18.42 g	0.0 g	0.0 g	0.0 g	0.0 g
Neosorb™ P100T (山梨糖醇)	0.0 g	18.42 g	0.0 g	0.0 g	0.0 g
Xylisorb™ 90 (木糖醇)	0.0 g	0.0 g	18.42 g	0.0 g	0.0 g
海藻糖	0.0 g	0.0 g	0.0 g	18.42 g	0.0 g
氯化鈉	0.0 g	0.0 g	0.0 g	0.0 g	18.42 g

在每個瓶中添加 0.43 g 之硬脂酸鎂，再 Turbula 摻合該混合物 5 分鐘。使用使用具有 7/16”(1.1 cm) SRC 壓具之 F-壓機製備藥片核心，獲得 587 mg/藥片 (等於每個藥片有 200 mg 之席爾得納非爾 (sildenafil) 游離鹼)。將 35

(45)

g 醋酸纖維素與 15 g 之 PEG 3350 溶解於 925 g 丙酮與 25 g 水中，製備塗層流體。在一 LDCS 20 塗覆器塗覆藥片核心，其重量增加 6 至 8% 之間。使用 500  $\mu\text{m}$  鑽頭在每個藥片上機械式鑽一個孔洞。溶解實驗 (pH 值為 2) 之結果示於下表 IX (以溶解於溶解介質中之百分比作為時間函數報告)。

表 IX

試樣	8 小時	12 小時	16 小時	24 小時
6-1 (甘露糖醇)	45%	64%	76%	82%
6-2 (山梨糖醇)	48%	63%	74%	87%
6-3 (木糖醇)	57%	71%	78%	88%
6-4 (海藻糖)	39%	56%	66%	79%
6-5 (NaCl)	48%	63%	69%	76%

實施例 7 說明使用一種可溶性酸作為生物利用率強化賦形劑 (以其預期之活體內表現為基礎) 以及作為滲透劑。

#### 實施例 7

藉由 Turbula 混合以下組份 20 分鐘，製備一種摻合物：24.3g 檸檬酸席爾得納非爾 (sildenafil)、2.14g Natrosol™ 205HX、2.14g 之 Pharmacoat™ 603、4.29g 之 Xylisorb™ 90，以及 16.71g 之抗壞血酸。於該混合物中添加 0.43g 之硬脂酸鎂，再 Turbula 摻合該混合物

(46)

5 分鐘。使用具有 7/16”(1.1 cm)SRC 壓具之 F-壓機製備藥片核心，獲得 587 mg/藥片(等於每個藥片有 200 mg 之席爾得納非爾(sildenafil)游離鹼)。將 35 g 醋酸纖維素與 15 g 之 PEG 3350 溶解於 925 g 丙酮與 25 g 水中，製備塗層流體。在一 LDCS 20 塗覆器塗覆藥片核心，其重量增加 6 至 8%之間。使用 500 μm 鑽頭在每個藥片上機械式鑽一個孔洞。溶解實驗(pH 值為 2)之結果示在第 8、12、16 與 24 小時的釋放量分別為 68%、77%、81%與 87%。

實施例 8 進一步說明本發明之多樣性。

#### 實施例 8

使用以下製程製備一種包含氫氮化[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苄基]甲胺之藥片(以 300mg，游離鹼為基準)。在一高切應變粒化單元(Niro SP1，10L 碗)中裝入 1015.2g 之藥物、375.7g 之蔗糖(超細顆粒)、375.7g 之甘露糖醇粉末、121.8g 之羥乙基纖維素(Natrosol™ 250HX)、20.3g 之月桂基磺酸鈉，以及 101.7g 之羥丙基纖維素(Klucel™ EF)。以葉輪速度為 300rpm 以及切碎器速度為 1000 rpm 乾式混合該組份五分鐘。在高切應變下(葉輪速度為 500rpm 以及切碎器速度為 1000 rpm)下，在 5 分鐘內添加比率為 9:1 之異丙醇/水混合物(410 mL)。添加液體之後，在高切應變下再混合該樣本 1 分鐘。然後，使用具有 0.030”(0.762 毫米)Conidur 磨光篩之 Fitzpatrick M5A 碾磨機，使用 300 rpm 之棒狀轉子，碾磨該顆粒。然後混合

(47)

該材料與 19.6g 之硬脂酸鎂，並在 8 夸特 V 形摻合器中摻合五分鐘。使用具有 7/16”(1.1 cm)SRC 壓具之 Kilian 旋轉藥片壓機，將該粉末製成藥片，該藥片核心重量為 675 mg(300 mg 藥物，以該游離鹼為基準)。使用 LDGS-20 Hi-Coater 塗覆所形成之藥片核心。該塗覆溶液為 4.1/1.9/89.0/5.0(重量比率)之醋酸纖維素/PEG 3350/丙酮/水。進行該塗覆作用，直到藥片核心比起始重量增加 6-8% 為止。形成之藥片在一爐中以 40°C 乾燥 16 小時。使用機械式鑽機在每個藥片面上鑽一個 900 μm 之孔洞。活體外溶解作用顯示，在 pH 值 4.5 之下，於 12 小時內遞送約 84% 該藥物，而在 24 小時內遞送 97%。

實施例 9 說明在調配物中添加一種酸之益處。

#### 實施例 9

藉混合 15.2g 藥物、5.6g 山梨糖醇、5.6g 酒石酸、1.8g 羥乙基纖維素(Natrosol 250 HX)、0.3g 月桂基硫酸鈉以及 1.5g 羥丙基纖維素(Klucel-EF)，製備氫氯化[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苄基]甲胺之藥片(以 300mg，游離鹼為基準)。使用 Turbula 混合機，在一琥珀色玻璃瓶中摻合該混合物 20 分鐘。將該摻合物裝入一個小型粒化單元，並在高切應變下，於 6.5 分鐘內添加比率為 9:1 之異丙醇/水混合物(7-8 mL)。該顆粒在一爐中以 40°C 盤式乾燥 16 小時。然後，使用具有 0.030”(0.762 毫米)Conidur 磨光篩之 Fitzpatrick L1A 碾磨機，以 300 rpm 碾磨該顆粒。

(48)

混合機混合該材料與 0.3 g 之硬脂酸鎂，並使用 Turbula 混合機在瓶內摻合五分鐘。使用具有 7/16”(1.1 cm) SRC 壓具之 Mansety F-壓機，將該粉末製成藥片，該藥片核心重量為 675 mg。使用 LDCS-20 Hi-Coater 塗覆該藥片。該塗覆溶液為 4.1/1.9/89.0/5.0(以重量計)之醋酸纖維素(398-10; Eastman Chemicals)/PEG 3350/丙酮/水。進行該塗覆作用，直到藥片核心比起始重量增加 6-8% 為止。形成之藥片在一爐中以 40°C 乾燥 16 小時。使用機械式鑽機在每個藥片面上鑽一個 900 μm 之孔洞。在模擬腸液(磷酸鉀緩衝劑)之活體外溶解作用顯示，在 pH 值 7.5 之下，包含酒石酸之調配物於 12 小時內遞送 61% 該藥物，而在 16 小時內遞送 68%。

反之，以實施例 9 方式製備之調配物(無酒石酸)在 12 小時內遞送 52%，在 16 小時內遞送 53%。

實施例 10 顯示膜衣錠形狀優於標準 SRC 藥片形狀之益處。

#### 實施例 10

將 49.5 克之 Neosorb P110、50 克之氫氯化[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苄基]甲胺以及 0.25 克之硬脂酸鎂進行瓶內摻合、過篩，然後 Turbula 混合。使用 Fitzpatrick IR220 Chilsonator 輥式壓緊該摻合物。以一碾鉢及碾杵碾磨形成裂片。混合 97.8 克經碾磨之材料與 11.6 克 Natrosol 250 H NF 以及 5.8 克之 Klucel EXF，並在瓶內

(49)

摻合、過篩以及 Turbula 混合。添加 1.2 克硬脂酸鎂，並 Turbula 混合 4 分鐘。以第一輥式壓緊作用將化合物 A 與山梨糖醇之 1:1(wt:wt)混合物壓在一起，製備藥片核心。在一瓶中混合 84%上述混合物與 10%Natrosol 250H NF 與 5% Klucel EXF，製備一種摻合物。該混合物 Turbula 摻合 20 分鐘。此時，添加 1%硬脂酸鎂，並再 Turbula 混合該摻合物 5 分鐘。使用具有 7/16”SRC 或 0.254x 0.748”膜衣錠壓具之 F-壓機製備藥片核心，製得 629 mg/藥片。以 4%(w:w)醋酸纖維素 398-10、2% PEG 3350、89%丙酮與 5%之溶液，使用 Vector LDCS20 Hicoater 塗覆核心，使該平均藥片核心重量增加 9-10%。在該 SRC 藥片面或該帶狀區中之膜衣錠端機械式鑽單一孔洞(0.9 毫米)。使用 50 rpm 之 USP Apparatus2，使用由 50 毫米醋酸鈉所組成，pH 值為 4.5 且為 37°C 之介質進行溶解作用。使用一 HPLC 分析溶液中之藥物濃度。就 SRC 形藥片而言，遞送 50%藥物之時間為  $10.4 \pm 2.2$  小時；就膜衣錠形狀而言，則為  $6.3 \pm 0.3$  小時。

實施例 11 顯示定位膜衣錠形狀之孔洞的益處。

#### 實施例 11

將 49.5 克之 Neosorb P110、50 克之氫氯化[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苄基]甲胺以及 0.25 克之硬脂酸鎂進行瓶內摻合、過篩，然後 Turbula 混合。使用 Fitzpatrick IR220 Chilsonator 輥式壓緊該摻合物。以一碾鉢及碾杵碾

(50)

磨形成裂片。混合 97.8 克經碾磨之材料與 11.6 克 Natrosol 250 H NF 以及 5.8 克之 Klucel EXF，並在瓶內摻合、過篩以及 Turbula 混合。添加 1.2 克硬脂酸鎂，並 Turbula 混合 4 分鐘。以第一輥式壓緊作用將化合物 A 與山梨糖醇之 1:1(wt:wt)混合物壓在一起，製備藥片核心。在一瓶中混合 84%上述混合物與 10%Natrosol 250H NF 與 5% Klucel EXF，製備一種摻合物。該混合物 Turbula 摻合 20 分鐘。此時，添加 1%硬脂酸鎂，並再 Turbula 混合該摻合物 5 分鐘。使用具有 0.254×0.748”膜衣錠壓具之 F-壓機製備藥片核心，製得 629 mg/藥片核心。以 4%(w:w)醋酸纖維素 398-10、2% PEG 3350、89%丙酮與 5%之溶液，使用 Vector LDCS20 Hicoater 塗覆核心，使該平均藥片核心重量增加 9-10%。在(1)該藥片之面上機械式鑽孔(0.9 毫米)；(2)該帶狀區中末端形 1 孔洞；或(3)在該帶狀區每個末端形成 1 孔洞。使用 50 rpm 之 USP Apparatus2，在 pH 值為 4.5 且為 37°C 之 50 毫米醋酸鈉中進行溶解作用。使用一 HPLC 分析溶液中之藥物濃度。使用 HPLC 效力分析儀，使用由 50 毫米醋酸鈉所組成，pH 值為 4.5 且為 37°C 之介質進行溶解作用。就藥片面中有一個孔洞之藥片而言，遞送 50%藥物之時間為  $8.2 \pm 0.2$  小時；就該藥片末端上有一個孔洞之藥片而言，則為  $6.3 \pm 0.3$  小時；就該藥片各端上具有一個孔洞之藥片而言，則為  $6.8 \pm 0.3$  小時。

實施例 12 顯示橢圓形藥片的益處。

(51)

## 實施例 12

混合 42%(w:w)之氫氯化[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苄基]甲胺、42%之 Neosorb 30/60 DC、10%之 Natrosol 350H 以及 5%之 Klucel EXF，經由 20 號篩網手動過篩，然後使用 Turbula 摻合機在瓶內摻合 20 分鐘，製備藥片核心。然後添加硬脂酸鎂(1%)，隨後再摻合 5 分鐘。使用 7/16”SRC(對照組)製得 629 mg/藥片，並使用 7/16”平面傾斜邊緣製得約 750 mg/藥片，製備核心。然後將該平面放置在車床上，並切成所需形狀，當該核心到達 629mg/藥片時停止。以 4%(w:w)醋酸纖維素 398-10、2% PEG 3350、89%丙酮與 5%之溶液，使用 Vector LDCS20 Hicoater 塗覆核心，使該平均藥片核心重量增加 9-10%。使用機械式鑽機在藥片面上鑽單一孔洞(0.9 毫米)。使用 50 rpm 之 USP Apparatus2，在 pH 值為 4.5 且為 37°C 之 50 毫米醋酸鈉中進行溶解作用。使用一 HPLC 分析溶液中之藥物濃度。使用 HPLC 效力分析儀，使用由 50 毫米醋酸鈉所組成，pH 值為 4.5 且為 37°C 之介質進行溶解作用。該 SRC 對照組遞送 50%藥物的時間是 9.4 小時，而凹入式 SRC 形狀則為 6.576 小時。

實施例 13 說明於該劑量形式中添加分散劑之優點。

## 實施例 13

先將 1.00g 之 Pluronic F127 NF 溶解於 15.0g 乙醇中

(52)

，製備塗覆分散劑之藥物。然後，將藥物氫氯化[2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苄基]甲胺(10.09g)與乙醇溶液形成淤漿。在一爐中，以 50°C 乾燥該材料 12 小時。經由 #40 篩網過篩該材料。在一個 150cc 之琥珀色瓶中混合 7.20g 上述材料與 0.75g Klucel EXF、0.90g HEC Natrosol 250 HX 以及 6.00g Neosorb 30/60DC，製備試驗摻合物。以 #16 篩網過篩試驗摻合物與對照摻合物二者，然後 Turbula 摻合 20 分鐘。在每個實例中，添加 0.15g 硬脂酸鎂，然後再摻合 5 分鐘。使用具有 0.313×0.625”膜衣錠壓具之 F-壓機製備藥片，製得 775mg/藥片。以 4%(w:w)醋酸纖維素 398-10、2% PEG 3350、89%丙酮與 5%之溶液，使用 Vector LDCS20 Hicoater 塗覆核心，使該平均藥片核心重量增加 9-10%。在該藥片末端之帶狀區處機械式鑽單一孔洞(0.9 毫米)。使用 50 rpm 之 USP Apparatus2，在 900 mL 之 37°C 模擬腸液(SIN, 50 毫米 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>，pH 值 6.8)中進行溶解作用。

使用 HPLC 分析溶液中之藥物濃度。使用 HPLC 效力分析儀，使用 pH 值為 4.5 且為 37°C，由磷酸鹽緩衝劑製得之模擬腸液(SIN)所組成之介質進行溶解作用。該 SRC 對照組遞送 50%藥物的時間是 10.4 小時，而分散劑試驗組則為 8.56 小時。

實施例 14 說明該劑量形式中結合重碳酸鈉之優點。

實施例 14

(53)

在一個 Procept MI-MI-Pro 之 1.7L 碗中混合 169.9g 氫氯化 [2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苄基]甲胺、82.9g 之 Neosorb P110(山梨糖醇，SPI Poyols)以及 7.5g 之 Klucel EXF(羥丙基纖維素，Aqualon)，製備濕式顆粒。以 400 rpm 之葉輪速度以及 1000 rpm 之切碎器速度乾式混合顆粒 4 分鐘。然後，以 600 rpm 之葉輪速度以及 1000 rpm 之切碎器速度，使用 56g 乙醇，而且液體添加速率為 20g/分鐘，將混合材料濕式粒化 4.5 分鐘。然後在一對流爐中，以 40°C 乾燥該粒化材料 16 小時。使用以 300 rpm 操作之 0.30 英吋 Conidur 磨光篩網的 Fitzpatrick L1A 碾磨該粒化材料。藉由摻合 37.6g 該粒化材料與下列額外顆粒組份，產生該重碳酸鈉調配物的最終組成物，此等額外顆粒組份係：12.5g 之 Neosorb 30/60 DC(山梨糖醇，SPI Pharma, Lewes, Del.)、10.5 g 酒石酸、5.0 g(Natrosol 250H(羥乙基纖維素，Aqualon)以及 3.5g 重碳酸鈉。所列組份係在 Turbula 混合機中，於瓶內摻合 15 分鐘。然後，添加硬脂酸鎂(0.88g)，隨後於該 Turbula 中再混合 2 分鐘。使用橢圓形(0.3125 × 0.6250 英吋，Thomas Engineering)之 Manesty 單站 F-壓機將核心壓製成重量為 775mg 之藥片核心，而且其厚度為 0.281 英吋。以 3.3%(w:w)醋酸纖維素 398-10、1.7% PEG 3350、90.0%丙酮與 5.0%之溶液，使用 Vector LDCS20 Hicoater 塗覆核心，使該平均藥片核心重量增加 7-9%。藉由機械鑽孔，在該橢圓形藥片一端(帶狀區)上形成遞送口之一(1.0 毫米)

(54)

。此外，以相同處理方法調配物無重碳酸鈉之對照調配物。

。該對照藥片核心係由以下組成物所組成：42.9g 之粒化材料、14.31g 之 Neosorb 30/60 DC(山梨糖醇，SPI PHarma)、7.0g 之酒石酸、4.9g 之 Natrosol 250H(羥乙基纖維素，Aqualon)，以及 0.88g 之硬脂酸鎂。使用 900 mL 模擬腸液 (SIN, 50 毫米  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 值 6.8) 進行 USP Apparatus 2 溶解作用。使用 HPLC 測定化合物 A 之溶解樣本濃度。溶解試驗 24 小時之後，自包含重碳酸鈉之藥片釋放 97% 藥物，而對照組藥片僅釋放 91% 藥物。

實施例 15 說明較佳藥片調配物之製備與方法。

#### 實施例 15

為製備 2000g 顆粒，首先製備 2000 mL 之 90% 異丙醇與 10% 水。將下列成份添加於 SP1 型高切應變粒化機之 10 L 碗中：427.3g 之山梨糖醇、1125.6g 之氫氯化 [2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苄基] 甲胺、134.9g 之 HEC 250HX，以及 112.5g 之 Klucel EXF。以 400 rpm 之葉輪速度以及 1000 rpm 之切碎器速度混合此等成份 5 分鐘。然後，將葉輪速度設定為 500 rpm，切碎器速度維持 1000 rpm，同時以 100g/分鐘之速率將異丙醇/水泵唧至該碗內。添加液體之後，即刻停止混合作用。該混合物在一爐中，以 40°C 進行 tary 乾燥 16 小時。使用具有前向刀片之 M5A 碾磨機 (300 rpm，具有 0.0315" Conidur 磨光板) 碾磨該乾燥顆粒約 4 分鐘。將該混合物添加於 4 夸特 V 形摻合機內

(55)

，並混合 15 分鐘。然後，將該混合物移送到一個 8 夸特 V 形摻合機，並添加 396.9g 之酒石酸。摻合該混合物 10 分鐘。此時，添加 21.0g 硬脂酸鎂，然後再摻合 5 分鐘。在一使用 0.265×0.490”(150 mgA；340mg 藥片重量)或 0.3175×0.635”(300 mgA；674 mg 藥片重量)膜衣錠壓具之 Kilian T-100 旋轉藥片壓機，製備藥片核心。將 53.2g 之 PEG 3350 溶解於 140g 水中，添加 114.8g 醋酸纖維素，然後邊攪拌邊添加 2492g 丙酮，製備塗覆溶液。使用 LDCS-20 淺盤塗覆器以約 20g/分鐘噴霧該溶液(出口溫度 28-30℃，氣流為 30cfm)，直到標的物比平均核心藥片重量增加 6-7%為止。分別塗覆兩種尺寸。然後，使用一個盤在一爐中以 40℃ 乾燥 16 小時。使用 0.9 毫米鑽機對乾燥藥片機械式鑽孔，或是以雷射鑽至相同尺寸。

#### 實施例 16

根據實施例 2 之一般製程，製得本發明範圍內之席爾得納非爾(sildenafil)的下列調配物，其顯示於表 X：

(56)

表 X：調配物

所有數值均為克數

組份	新穎調配物							
	1	2	3	4	5	6	7	8
檸檬酸席爾得 納非爾 (sildenafil)		24.3	24.3	24.3	24.3	24.3	24.3	24.3
Xylisorb 90	22.06	10.75	10.75	8.1	15.6	13.1	8.1	8.1
HPMC	1.09	1.09	1.09	2.15	2.15	2.15	2.15	2.15
HEC	2.14	2.14	2.14	5	5	5	5	5
硬脂酸鎂	0.43	0.43	0.43	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
檸檬酸席爾得 納非爾 (sildenafil)(微 粒化)		24.3						
甲磺醯席爾得 納非爾 (sildenafil)	24.3							
抗壞血酸		11.31	11.31	10.0				
門冬胺酸					2.5	5		
檸檬酸							10	
酒石酸								10

【圖式簡單說明】

(57)

此等圖式並非等比例繪製，其中顯示三種較佳藥片形狀之模式。每對連續的圖式(即，圖 1-2、圖 3-4 以及圖 5-6)說明一種較佳形狀。

圖 1 係小孔顯示在較佳位置之較佳橢圓形藥片的側視圖。

圖 2 係圖 1 之俯視圖。

圖 3 係小孔顯示在較佳位置之較佳膜衣錠形狀藥片的側視圖。

圖 4 係圖 3 膜衣錠形狀藥片的俯視圖。

圖 5 係較佳菱形藥片的側視圖，其正對兩面係向內延伸。

圖 6 係圖 5 中小孔顯示於較佳位置之菱形藥片的俯視圖。

圖 7 係圖 1 所示之橢圓形藥片的側視圖，但是其中該藥片沒有圖 1 所顯示之側面帶狀區 3。

#### 主要元件對照表

1 藥片

2 帶狀區

3 小孔

3 1 藥片

3 3 小孔

1 1 藥片

1 2 帶狀區

(58)

13 小孔

21 藥片

22/23 面

24 小孔

25 邊緣



**肆、中文發明摘要**

發明之名稱：滲透性遞藥系統

本發明說明一種滲透性藥片，其包含一單層壓製核心，被具有通路之透水層圍住。該單層核心包含(i)一種未成熟藥物，其每劑量溶解度低於約  $1 \text{ mL}^{-1}$ ，(ii)約 2.0 重量% 至約 20 重量%之羥乙基纖維素，其重量平均分子量自約 300,000 至約 2,000,000，以及(iii)一種滲透劑。

**伍、英文發明摘要**

發明之名稱：Osmotic delivery system

An osmotic pharmaceutical tablet is described which comprises a single-layer compressed core surrounded by a water permeable layer having a passageway. The single-layer core contains (i) a non-ripening drug having a solubility per dose less than about  $1 \text{ mL}^{-1}$ , (ii) about 2.0% to about 20% by weight of a hydroxyethylcellulose having a weight-average, molecular weight from about 300,000 to about 2,000,000, and (iii) an osmagent.

(1)

### 拾、申請專利範圍

1、一種滲透性藥片，包含

(a)一單層壓製核心，其包含

(i)一種未熟成藥物，其每劑量溶解度低於約  $1 \text{ mL}^{-1}$

(ii)一種羥乙基纖維素，其重量平均分子量自約 300,000 至約 2,000,000，以及

(iii)一種滲透劑，

其中，存在於該核心之羥乙基纖維素自約 2.0 重量%至約 20 重量%，該滲透劑之存在量為約 15 重量%至約 75 重量%；

(b)一透水性層，其環繞該核心；以及

(c)在層(b)內之至少一個通路，以將該藥物遞送至環繞該藥片之流體環境。

2、如申請專利範圍第 1 項之滲透性藥片，其中該羥乙基纖維素的重量平均分子量介於 700,000 與 1,500,000。

3、如申請專利範圍第 2 項之滲透性藥片，其中存在於該核心之羥乙基纖維素自約 3 重量%至約 15 重量%。

4、如申請專利範圍第 1 項之滲透性藥片，其中存在於該核心之滲透劑係一種糖。

5、如申請專利範圍第 4 項之滲透性藥片，其中該糖係山梨糖醇。

6、如申請專利範圍第 1 項之滲透性藥片，其中該未

(2)

熟成藥物與該滲透劑的組合物之平均延性自約 100 至約 200 Mpa。

7、如申請專利範圍第 1 項之滲透性藥片，其中該未熟成藥物與該滲透劑的組合物之平均抗張強度自約 0.8 至約 2.0 Mpa。

8、如申請專利範圍第 1 項之滲透性藥片，其中該未熟成藥物與該滲透劑的組合物之平均脆裂指數小於約 0.2。

9、如申請專利範圍第 1 項之滲透性藥片，其進一步包含一種 pH 值改良劑，存在量介於 5 與 25 重量%間。

10、如申請專利範圍第 9 項之滲透性藥片，其中與未熟成鹼性藥物併用時，該 pH 值改良劑係選自酒石酸、己二酸、抗壞血酸、苯酸、檸檬酸、延胡索酸、谷胺酸、蘋果酸、山梨酸與甲苯磺酸。

11、如申請專利範圍第 9 項之滲透性藥片，其中此種藥片的表面積對體積比大於  $0.6 \text{ 毫米}^{-1}$ 。

12、如申請專利範圍第 1 項之滲透性藥片，其中該藥片呈橢圓形，其長軸與短軸比介於 1.3 與 3 之間。

13、如申請專利範圍第 1 項之滲透性藥片，其中該藥片呈膜衣錠形，其長軸與短軸比介於 1.3 與 3 之間。

14、如申請專利範圍第 12 或 13 項之滲透性藥片，其進一步包含單一孔洞，該孔洞係在該藥片長軸與外側交叉處 3 毫米內形成。

15、如申請專利範圍第 1 項之滲透性藥片，其中該藥

(3)

片核心至少 30 重量%是該未熟成藥物。



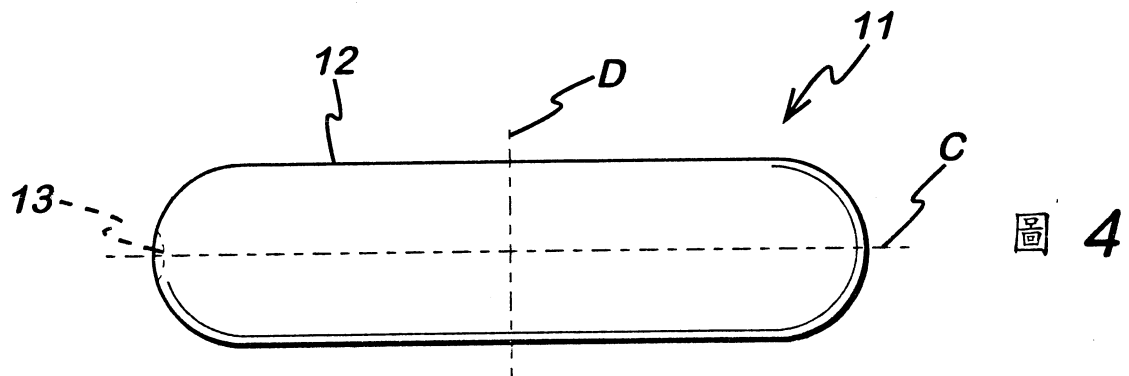
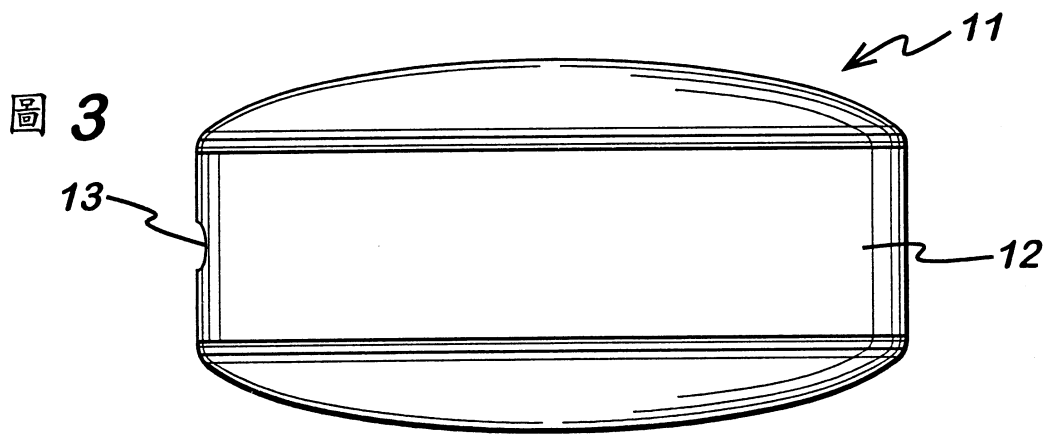
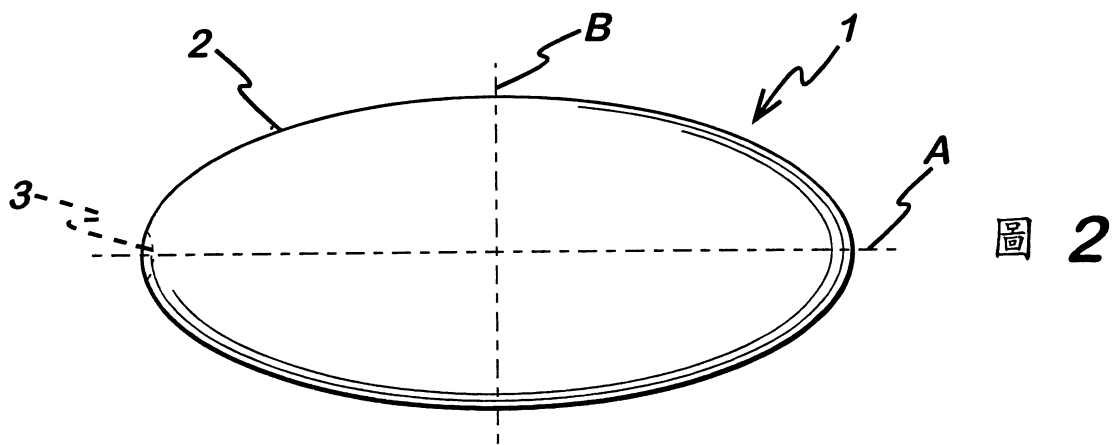
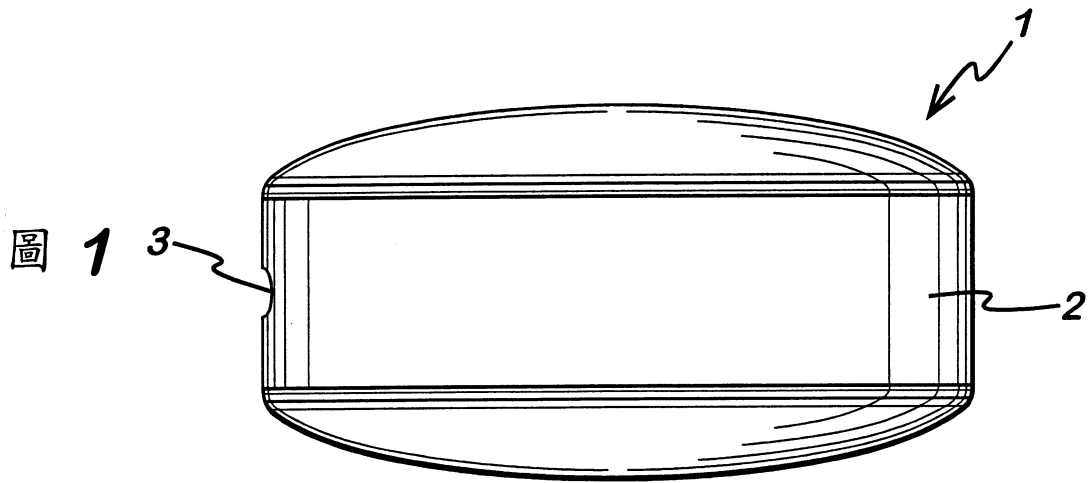


圖 5

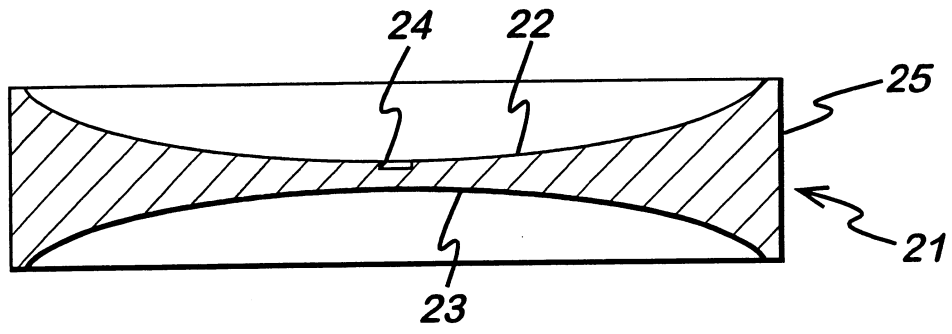


圖 6

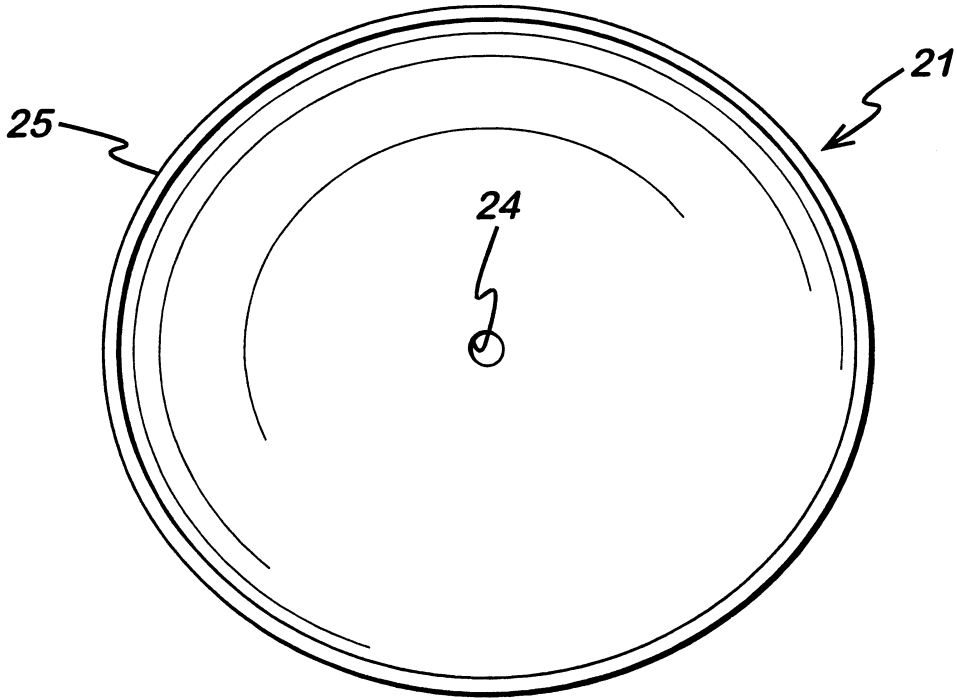


圖 7



陸、(一)、本案指定代表圖為：第 1 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

- 1 藥片
- 2 帶狀區
- 3 小孔

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的  
化學式：

無