

修正  
 本年 月 日  
 補充 87.10.13

公 告 本

394685

申請日期	86.01.23.
案 號	86100707
類 別	A61K31/19, 47/30



394685

A4  
C4

(87年10月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書  
 新 型

一、發明 名稱	中 文	用於非固醇類鎮痛劑快速釋出之醫藥組合物及其製法
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE IN RAPID RELEASE OF NON-STEROIDAL ANALGESICS AND THEIR PROCESSES FOR PREPARATION
二、發明 創作人	姓 名	1.喬格布瑞登拜奇 2.僑爾格羅森伯格
	國 籍	1-2 德國
三、申請人	住、居所	1.德國曼漢市哈斯-莎奇-街11號 2.德國艾勒史泰德市布拉奇街29號
	姓 名 (名稱)	德商巴地斯顏料化工廠
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國來恩河勞域沙芬市
	代 表 人 姓 名	安德瑞斯·拜伯拜奇 維拉·史塔克

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正  
 本年 月 日  
 補充 87.10.13

公 告 本

394685

申請日期	86.01.23.
案 號	86100707
類 別	A61K31/19, 47/30



394685

A4  
C4

(87年10月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書  
 新 型

一、發明 名稱	中 文	用於非固醇類鎮痛劑快速釋出之醫藥組合物及其製法
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE IN RAPID RELEASE OF NON-STEROIDAL ANALGESICS AND THEIR PROCESSES FOR PREPARATION
二、發明 創作人	姓 名	1. 喬格布瑞登拜奇 2. 僑爾格羅森伯格
	國 籍	1-2 德國
三、申請人	住、居所	1. 德國曼漢市哈斯-莎奇-街11號 2. 德國艾勒史泰德市布拉奇街29號
	姓 名 (名稱)	德商巴地斯顏料化工廠
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國來恩河勞域沙芬市
	代 表 人 姓 名	安德瑞斯·拜伯拜奇 維拉·史塔克

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期：1996.1.23 案號：196 02 206.1 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 )

本發明係關於一種利用熔體擠押法製成之具有退熱和抗發炎效果之非固醇類鎮痛製劑，其中除了一或多種活性成份外，還包含下列物質之混合物：

- a) 40-99.5重量%，菲肯奇(Fikentscher) K值為30之N-乙烯吡咯烷酮的均聚物，
  - b) 0.25-59.75重量%之N-乙烯吡咯烷酮的水溶性共聚物，及
  - c) 0.25-10重量%之一或多種生理上可接受的鈉或鉀鹽，
- 其中所述及的量係根據成份a)，b)和c)之總量而定，然後接著成型。

本發明也係關於製造該種製劑之方法。

為了達到快速開始解除疼痛之效果，因此鎮痛劑能夠快速釋出活性成份特別重要。

在水中溶解度低之活性成份的例子中，像是具有鎮痛活性的有機酸，通常不容易達到快速釋出適當劑量。(請參考，Deutsche Apotheker Zeitung, 第32號，第54頁)。

EP-A 607 467中提供在形成藥丸的過程期間，利用將水溶液狀的鹼性鹽添加至已與輔助物質預先混合的活性成份中，以促進衣普若芬(ibuprofen)快速釋出。接著以傳統方式將藥丸壓縮成藥片。然而，此步驟相當複雜，因此從經濟觀點來看，較不受人喜愛。

最近的研究已顯示利用相對應的離胺基酸鹽可以達到使衣普若芬快速釋出(G. Geisslinger等人，Drug. Invest. SC4)，238-242，1993)。

更已知以一種非常經濟的方式，利用擠押含有活性成份

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 2 )

之聚合物熔體，接著繼續成型，可以製造出藥劑的型態。

EP-B 240 904敘述了此種利用擠押含有活性成份之聚合物熔體，製造出固態藥物型態之方法，其中所使用的該聚合物為N-乙炔吡咯烷酮之均質或共聚物。

不過，此種方法之基本問題為一方面該基質在製造溫度下形成十分具有熱塑性的聚合物，或經由添加增塑劑而更易於處理；但另一方面會導致生成在普通的儲存情況下呈安定態的藥物型態，並因而沒有冷流發生。

當有意製造能快速釋出之藥物型態時，此問題最難解決。分子量非常低的聚合物正常情況下會快速溶解於消化液，特別適於此目的。然而，這些分子量非常低的聚合物容易引起最終藥物型態的冷流。高分子量聚合物一般不會產生快速的釋出，而因為玻璃轉變溫度(DIN 52324)非常高，因此若沒有增塑劑，很少可以被擠押出來。

當以熔體擠押作用製造出透明的藥物型態時，產生了另一個問題。

本發明之目的係發現藉由熔體擠押作用，然後接著成型的簡單方法可以製造出透明、釋出快速並且儲存期限長之非固醇類鎮痛製劑。

我們已發現藉由最初定義之製劑可以達到此目的。

根據本發明適合的活性成份為具有退熱和抗發炎效果，並且也可用於徵狀性抗風濕治療上之非固醇類鎮痛製劑。

此外，適合之活性成份有水楊酸之衍生物，例如乙醯水楊酸，和其它有機酸衍生物及吡唑衍生物，及其生理上有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 ( 3 )

耐受性之鹽。因此，適合之活性成份有芳基乙酸衍生物，例如代克羅芬納(diclofenac)、多膻汀(tolmetin)或若美比瑞(zomepirac)；以及芳基丙酸衍生物，例如依普若芬，具有對映性純的S(+)-依普若芬(ibuprofen)和被此對映體包圍而強化之消旋物，以及如依普若芬之D, L-離胺基酸鹽，納普若辛(naproxen)、菲諾普芬(fenoprofen)、弗樂比普芬(flurbiprofen)或基托普芬(ketoprofen)；或其它的吲哚和茛苳并乙酸衍生物，例如吲哚美沙辛(indomethacin)或蘇林達(sulindac)。適合之吡唑衍生物實施例有芬納若(phenazone)、氨基-芬納若(amino-phenazone)、美達米若(metamizole)、丙基芬納若(propyphenazone)、苯基普達若(phenylbutazone)或氧基-芬普達若(oxy-phenbutazone)。

較佳之活性成份有依普若芬、乙醯水楊酸和基托普芬、蘇林達、吲哚美沙辛、弗樂比普芬。

使用活性成份之混合物也有可能。含有咖啡因或可代因之鎮痛劑的混合物也適用。

根據本發明之製劑，其成份包括：a)具有菲肯奇K值為30之N-乙炔吡咯烷酮的均聚物。該均聚物在水中的溶解度佳，意味著在20°C時至少0.5克，最好至少2克之聚合物，可能如膠態溶液般，會溶於100克水中。該均聚物之製備普遍皆知。

適合之成份b)為可溶於水的N-乙炔吡咯烷酮的共聚物。特別適合的共聚物有該些數量為10-50%帶有乙醯乙酸鹽之共聚物，而該些經由60重量%之N-乙炔吡咯烷酮和40重量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 4 )

%之聚乙烯乙酸鹽共同聚合而成的共聚物則更佳。

適合之成份c)為生理上可耐受之鈉和/或鉀鹽，及其水合物形態，例如醋酸鈉、醋酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、氫氧化鉀、氯化鈉或氯化鉀、檸檬酸鈉，其中以含有醋酸鈉的較佳，像醋酸鈉三水化合物尤佳。

由於成份a)，b)和c)的數量比率係根據本發明來選擇，因此製劑包含了

- a) 40-99.5重量%，最好為45-95%重量之成份a)，
  - b) 0.25-59.75重量%，最好為0.5-50重量%之成份b)，和
  - c) 0.25-10重量%，最好為0.5-7重量%之成份c)，
- 之混合物。

上述的量係以a)，b)和c)的總量而定。

特佳之藥物型態，除了該醫藥物質外，還包含

- a) 60-85%重量%之成份a)
  - b) 5-35%重量%之成份b)
  - c) 0.5-5重量%之成份c)
- 之混合物。

成份a)，b)和c)在藥物型態中的總量比例最好是佔60至85重量%。另外，該藥物型態最好包含一或多種15至40重量%之活性成份。

該藥物型態在一般數量中另外也包含0至5重量%之其它傳統的輔助物質。

在該聚合粘合劑熔解之前或之後，可以利用傳統方法使活性成份和含有聚合黏合劑之成份，經由適當的醫藥添加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 5 )

劑而產生混合。於擠押機中混合較佳，並且最好是雙螺紋擠押機或是具有混合分室之單螺紋擠押機。

熔體不含溶劑。此意味著不添加水和有機溶劑。

在從50至180°C，最好是60至150°C的溫度下，經由擠押作用後，然後接著使該不起泡的塑膠擠押物成型，例如成爲藥片型；舉例來說EP-A 240 906中揭示，藉由將該擠押物通過兩個反向運轉之滾筒間，並且由滾筒表面互相反向降低之設計來決定藥片形狀而製造出藥片。冷切也適合。

熱切的方法較佳。此方法包含在擠押機上從沖模設備射出擠押物後，立即藉由例如旋轉刀片或其它適合的設備，將該擠押物切成適當的片狀，其長度大約等於該擠押物的直徑。在空氣或氣流中經冷切至該種程度的藥片，在與其它藥片或小瓶壁接觸前，表面均勻無黏性，但另一方面，該藥片仍然具有足夠的塑性，可以藉由例如與旋風分離器下流的壁之撞擊作用而成爲圓形。其結果爲以簡單的方式，生成直徑從0.5至4，最好是0.8至2釐米之極圓或透鏡狀的藥片。較佳之較小藥片主要適合於包裝成膠囊，但也能接著與添加的其它輔助性物質一起被壓縮成藥片。

利用傳統塗被來改良外觀和/或味道(糖衣藥片)，也可以製備固態藥物型態。

根據本發明具有退熱和抗發炎效果之非固醇類鎮痛製劑爲透明狀，儲存時安定並且可以迅速釋出。「迅速釋出」指的是在30分鐘後，以USP XXII漿式法測量至少70%的活

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 6 )

性成份釋出。

令人驚訝的是，雖然使用相當高分子量的聚合物，甚至藥物型態重達1000毫克，仍然可以迅速的釋出。大藥片的優點為也可用來做為不會被吞入的錠劑。較年長的病人或吞嚥困難的病人通常較難吞下較大藥片，因此能快速釋出的錠劑非常利於使用。

而尤其令人驚訝的是，可能發現有一種可供每種型態大小(1000，850或650毫克巨丸)之成份a和b的混合物，可達到比不同組合物或特別僅是單一聚合物之混合物釋出較多之最大釋出量。

該釋出比率也超過如文獻(M. Najib, M. Suleilman, A. Malakh, 32 (1986) 229-236)所敘述，經由溶劑方法製造之固態溶液的釋出比率。

### 實施例

每個實施例中所指的組合物皆經過預先混合後，倒入雙螺紋擠押機之餵料部位(Werner & Pfleiderer, ZSK 30)。發生熔體擠押作用，其產物產量為3至4公斤/小時。為利每次試驗之進行，記錄該擠押機單獨區域(部位)內的溫度，及加熱沖模條片的溫度。藉由EP-B 240 906敘述之輪壓方法，係擠押機製造出重量為1000，850或650毫克之藥片。

### 擠押情況：

部位 1:	43°C
部位 2:	57°C
部位 3:	120°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 7 )

部位 4:	100°C
部位 5:	100°C
頭部:	100°C
沖模:	100°C
輪壓溫度:	18°C

以 USP XXII 漿式法測量活性成份之釋出。利用此體外試驗法來確定含有活性成份物品，例如藥片之溶解速率。

爲了此目的，於 37°C 下在一個圓底瓶內使 900 毫升酸鹼度爲 7.2 的磷酸緩衝液達到平衡。將適當量之藥物型態秤重。30 分鐘後，每個案例以 150 rpm 的漿式速度，利用紫外線分光鏡進行 USP XXII 不變試驗以決定藥片中的活性成份。

## 實施例 1

藥片重 850 毫克

組合物:

依普若芬	26.0 重量%
克林佟 (Kollidon® K 30 <sup>1</sup> )	56.5 重量%
克林佟 (Kollidon® VA 64 <sup>2</sup> )	15.0 重量%
醋酸鈉 × 3 H <sub>2</sub> O	2.0 重量%
細顆粒砂土	0.5 重量%
於 30 分鐘後釋出:	88.0 重量%

## 實施例 2

藥片重 650 毫克

組合物:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 8 )

依普若芬	33.0重量%
克林佟(Kollidon® K 30)	44.2重量%
克林佟(Kollidon® VA 64)	20.0重量%
醋酸鈉 × 3 H <sub>2</sub> O	2.0重量%
細顆粒砂土	0.8重量%
於30分鐘後釋出:	90.0重量%

1) PVP均聚物，菲肯奇 K值為30

2) 共聚物，由重量比60%的N-乙炔吡咯烷酮和重量比40%的乙炔乙酸生成，K值為30。

## 實施例3

藥片重850毫克

組合物:

依普若芬	23.5重量%
克林佟(Kollidon® K 30)	59.0重量%
克林佟(Kollidon® VA 64)	15.0重量%
醋酸鈉 × 3 H <sub>2</sub> O	2.0重量%
細顆粒砂土	0.5重量%

確定該藥片在狗體內的生物活性:

6隻狗，每隻單獨施予1藥片，

經1週洗淨後交叉研究

利用UV-偵測之HPLC確定血漿中的活性成份含量。

爲了比較，在相同條件下施予含有342毫克之市售依普若芬D，L-離胺基酸鹽產品(相當於200毫克的依普若芬)。

其結果列於下表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(9)

表：在狗體內的藥物動力學

時間[小時]	血漿量[微克/毫升] $\times 10^3$	
	實施例3的藥片	衣普若芬離胺基酸鹽
0.25	14.98	6.37
0.5	35.12	13.45
0.75	42.19	25.83
1.0	51.06	35.27
1.5	55.16	46.07
2.0	49.13	47.82
2.5	43.23	40.65
3.0	38.12	39.66
4.0	34.63	32.42
6.0	23.49	35.72
8.0	14.40	14.46
24.0	0.71	0.90

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 用於非固醇類鎮痛劑快速釋出之醫藥)  
組合物及其製法

本發明係有關一種具有退熱和抗發炎效果之非固醇類鎮痛製劑，其係利用熔體擠押法及成型法製成，其中除了一或多種活性成份外，還包含下列物質之混合物：

- a) 40-99.5 重量%，菲肯奇(Fikentscher) K值為30之N-乙炔吡咯烷酮的均聚物，
  - b) 0.25-59.75 重量%之N-乙炔吡咯烷酮的水溶性共聚物，及
  - c) 0.25-10 重量%之一或多種生理上可接受的鈉或鉀鹽，
- 其中所述及的量係根據成份 a)， b) 和 c) 之總量而定。

英文發明摘要(發明之名稱： PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR )  
USE IN RAPID RELEASE OF NON-STEROIDAL  
ANALGESICS AND THEIR PROCESSES FOR  
PREPARATION

Preparations of non-steroidal analgesics with antipyretic and antiinflammatory effect are obtainable by extrusion and shaping of a melt, comprising, besides one or more active ingredients, a mixture of

- a) 40-99.5% by weight of a homopolymer of N-vinylpyrrolidone with a Fikentscher K value of 30,
- b) 0.25-59.75% by weight of a water-soluble copolymer of N-vinylpyrrolidone, and
- c) 0.25-10% by weight of one or more physiologically acceptable salts of sodium or potassium,

where the stated amounts are based on the total of components a), b) and c).

四、中文發明摘要(發明之名稱： 用於非固醇類鎮痛劑快速釋出之醫藥)  
組合物及其製法

本發明係有關一種具有退熱和抗發炎效果之非固醇類鎮痛製劑，其係利用熔體擠押法及成型法製成，其中除了一或多種活性成份外，還包含下列物質之混合物：

- a) 40-99.5 重量%，菲肯奇(Fikentscher) K值為30之N-乙炔吡咯烷酮的均聚物，
  - b) 0.25-59.75 重量%之N-乙炔吡咯烷酮的水溶性共聚物，及
  - c) 0.25-10 重量%之一或多種生理上可接受的鈉或鉀鹽，
- 其中所述及的量係根據成份 a)， b) 和 c) 之總量而定。

英文發明摘要(發明之名稱： PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR )  
USE IN RAPID RELEASE OF NON-STEROIDAL  
ANALGESICS AND THEIR PROCESSES FOR  
PREPARATION

Preparations of non-steroidal analgesics with antipyretic and antiinflammatory effect are obtainable by extrusion and shaping of a melt, comprising, besides one or more active ingredients, a mixture of

- a) 40-99.5% by weight of a homopolymer of N-vinylpyrrolidone with a Fikentscher K value of 30,
- b) 0.25-59.75% by weight of a water-soluble copolymer of N-vinylpyrrolidone, and
- c) 0.25-10% by weight of one or more physiologically acceptable salts of sodium or potassium,

where the stated amounts are based on the total of components a), b) and c).

## 六、申請專利範圍

1. 一種快速釋出具有退熱和抗發炎效果的非固醇類鎮痛劑之醫藥組合物，其除了一或多種活性成份外，還包含下列物質之混合物：
  - a) 40-99.5 重量%，菲肯奇(Fikentscher) K值為30之N-乙烯吡咯烷酮的均聚物，
  - b) 0.25-59.75 重量%之N-乙烯吡咯烷酮的水溶性共聚物，及
  - c) 0.25-10 重量%之一或多種生理上可接受的鈉或鉀鹽，
 其中所述及的量係根據成份 a)， b) 和 c) 之總量而定。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中包含15-40 重量%之一或多種活性成份，以及60-85 重量%之成份 a)， b) 和 c) 之混合物。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中包含由60 重量%N-乙烯吡咯烷酮和40 重量%之乙酸乙烯酯之共聚作用而得到之成份 b)。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中包含醋酸鈉作為成份 c)。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中包含衣普若芬(ibuprofen)做為活性成份。
6. 一種製備根據申請專利範圍第1或2項醫藥組合物之方法，其中包括擠押熔體，該熔體含有一或多種活性成份和下列物質之混合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

1. 一種快速釋出具有退熱和抗發炎效果的非固醇類鎮痛劑之醫藥組合物，其除了一或多種活性成份外，還包含下列物質之混合物：
  - a) 40-99.5 重量%，菲肯奇(Fikentscher) K值為30之N-乙烯吡咯烷酮的均聚物，
  - b) 0.25-59.75 重量%之N-乙烯吡咯烷酮的水溶性共聚物，及
  - c) 0.25-10 重量%之一或多種生理上可接受的鈉或鉀鹽，
 其中所述及的量係根據成份 a)， b) 和 c) 之總量而定。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中包含15-40 重量%之一或多種活性成份，以及60-85 重量%之成份 a)， b) 和 c) 之混合物。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中包含由60 重量%N-乙烯吡咯烷酮和40 重量%之乙酸乙烯酯之共聚作用而得到之成份 b)。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中包含醋酸鈉作為成份 c)。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中包含衣普若芬(ibuprofen)做為活性成份。
6. 一種製備根據申請專利範圍第1或2項醫藥組合物之方法，其中包括擠押熔體，該熔體含有一或多種活性成份和下列物質之混合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正

補充

本 87.10.13 日

394685

A8  
B8  
C8  
D8

## 六、申請專利範圍

- a) 40-99.5 重量%，菲肯奇 (Fikentscher) K 值為 30 之 N-乙炔吡咯烷酮的均聚物，
  - b) 0.25-59.75 重量% 之 N-乙炔吡咯烷酮的水溶性共聚物，及
  - c) 0.25-10 重量% 之一或多種生理上可接受的鈉或鉀鹽，
- 其中所述及的量係根據成份 a)，b) 和 c) 之總量而定，並且在熔體仍具塑性時成型。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正

補充

本 87.10.13 日

394685

A8  
B8  
C8  
D8

## 六、申請專利範圍

- a) 40-99.5 重量%，菲肯奇 (Fikentscher) K 值為 30 之 N-乙炔吡咯烷酮的均聚物，
  - b) 0.25-59.75 重量% 之 N-乙炔吡咯烷酮的水溶性共聚物，及
  - c) 0.25-10 重量% 之一或多種生理上可接受的鈉或鉀鹽，
- 其中所述及的量係根據成份 a)，b) 和 c) 之總量而定，並且在熔體仍具塑性時成型。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂