

# I289062

(由本局填寫)

|           |
|-----------|
| 承辦人代碼：    |
| 大 類：      |
| I P C 分類： |

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

日本 2000年09月22日 特願2000-288234 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

## 五、發明說明( 1 )

## 技術領域

本發明係有關於一種含有水難溶性成分作為有效成分之崩解性良好之之口服製劑。詳細言之，係有關於口服投與用製劑，特別是錠劑，其在以水難溶性成分作為有效成分之口服製劑中，有效成分之含量即使改變，亦顯示出同等之溶離形式。進一步詳細言之，係有關於口服投與用製劑，特別是錠劑，其在以水難溶性成分作為有效成分之口服製劑中，有效成分之含量即使在數毫克~數十毫克的範圍，例如5毫克~20毫克或者5毫克~40毫克的範圍改變，亦顯示出快速溶解性，同時，在同一組成比中還顯示出同等之溶離形式。

## 背景技術

企盼得到者，係規定目的為含量不同之製劑在以同一用量服用時，應可保證生物學上之同等性的醫藥審第64號(平成12年2月14日公佈)「不同含量之口服固型製劑之生物學上同等性試驗指導方針」，所表示之內容；以及在不同含量之製劑中，對應於胃、腸及口腔內的各pH值之pH 1.2、3.0~5.0及6.8的緩衝液、水、生理食鹽水等各試驗液，與其同等之溶離形式。

關於對水溶解性良好之藥劑，具有同等之溶離情形的不同含量製劑，其製造基於其水溶性之故，係相當容易的。相對於此，以水難溶性成分作為有效成分之藥劑，若欲製造出不同含量、卻具有同等之溶離形式的藥劑時，基於其有效成分與水之親和性低的緣故，就會困難許多。

## 五、發明說明( 2 )

## 發明之揭示

本發明之目的，係提供一口服製劑，其係以水難溶性成分作為有效成分，不論該有效成分之含量為何皆顯示出快速溶解性，同時，在具有同等之溶離形式的口服用製劑，特別是有效成分的含量增大時，其皆可顯示出與低含量製劑的複數錠相同之溶離情形，從而可在期望之濃度釋放水難溶性之有效成分。

本發明者們，為解決前述問題進行了深入的檢討，而完成了以下的製劑化流程：

(1) 將第一崩解劑及水溶性賦型劑之混合物以及水難溶性有效成分，使用水溶性高分子結合劑製作成固體成形體(例如造粒物)，將此混合於第二崩解劑而製劑化；

(2) 將水難溶性有效成分、第一崩解劑、水溶性賦型劑之混合物，使用水溶性高分子結合劑製作成固體成形體，將第二崩解劑混合於其中而製劑化；

(3) 將第一崩解劑及糖醇之混合物以及水難溶性有效成分，使用水溶性高分子結合劑，製作成固體成形體而製劑化；

(4) 將水難溶性有效成分、第一崩解劑、及糖醇之混合物，使用水溶性高分子結合劑，製作成固體成形體而製劑化；

由此，製劑可顯示良好之崩解劑，且可在期望之濃度釋放水難溶性的有效成分，不論有效成分之含量多寡，皆顯示快速之溶解性，同時，因為具有同樣之溶離形式，達成

## 五、發明說明(4)

顆粒一者係經由 SCF 技術或者經由複雜沈澱程序所製造。電紡紗可提供一種直接、可計量之程序，以用於生產具有較大伸長率之毫微顆粒。

美國專利案號 5,985,309 係在揭示一種可經肺釋放之含蛋白質及肽類之大型多孔生物可降解之微球體。

設計一種簡單的醫藥組成物，其可於高分子載體基質中經由結合毫微顆粒之強化生物利用率以及毫微纖維之物理化學特徵而提供上述劑型之所有正向的特質，其中藥物毫微顆粒係均質地包埋，使得一種，如快速溶解、立即、延遲、修飾釋放之方便劑型可經由簡單的選擇適當聚合物而製備得，而無須改變該等程序。

## 發明概要

本發明之目的為一種用於在可作為黏度增強劑以及可形成纖維試劑之高分子量聚合載體的存在下，電紡紗醫藥上可接受之活性試劑，或試劑之方法。製作電紡紗醫藥組成物之方法係可從溶液或熔體進行。

本發明亦指導一種醫藥組成物，其係包含一種整合醫藥上可接受之聚合載體與醫藥上可接受之活性試劑之電紡紗纖維。

本發明亦指導一種電紡紗醫藥組成物之用途，其係包含一種醫藥上可接受之活性試劑，以及直接可用於口服、經肺給藥、或溶解至液體基質以給藥，如懸浮劑或溶液或非經腸道/經肌肉內或腔內注射之醫藥上可接受之聚合載體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 五、發明說明( 4 )

(7) 一種崩解性良好之口服製劑，其係將含有水難溶性之有效成分及水溶性高分子結合劑的懸浮水溶液，散布於糖醇及第一崩解劑之混合物中，而由其造粒所得到之造粒物所構成者。

(8) 在(7)中記載之崩解性良好之口服製劑，其係錠劑形態之口服製劑。

(9) 一種崩解性良好之口服製劑，其係在糖醇及第一崩解劑構成之內層上，透過水溶性高分子結合劑層，由設計有水難溶性有效成分含有層構成之有效成分含有積層體所構成者。

(10) 一種崩解性良好之口服製劑，其係將水溶性高分子結合劑之水溶液，散布於水難溶性之有效成分、糖醇及第一崩解劑之混合物中，而由其造粒所得到之造粒物所構成者。

(11) 在(10)中記載之崩解性良好之口服製劑，其係錠劑形態之口服製劑。

(12) 一種崩解性良好之口服製劑，其係透過水溶性高分子結合劑，由水難溶性之藥物、糖醇及第一崩解劑，相互結合而成之含有有效成分之造粒物所構成者。

(13) 由(1)至(12)中任一者所記載之崩解性良好之口服製劑，其係水難溶性有效成分為pH1.0、3.0至5.0或6.8，且具有約0.1毫克/毫升以下溶解度之難溶性化合物。

(14) 由(1)至(12)中任一者所記載之崩解性良好之口服製劑，其水難溶性有效成分之平均粒徑為約0.5~5  $\mu\text{m}$ 。

## 五、發明說明 ( 5 )

(15) 由(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)所記載之崩解性良好之口服製劑，其水溶性賦型劑為糖或糖醇；

(16) 由(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)所記載之崩解性良好之口服製劑，其水溶性賦型劑為糖醇；

(17) 由(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)所記載之崩解性良好之口服製劑，其水溶性賦型劑為糖或糖醇；

(18) 由(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)所記載之崩解性良好之口服製劑，其水溶性賦型劑係由乳糖、蔗糖、果寡糖、巴拉金糖、葡萄糖、麥芽糖、還原麥芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還原乳糖、蜂蜜糖、D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、麥芽糖醇、赤蘚醇或木糖醇中，選擇1種或2種以上者；

(19) 由(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)所記載之崩解性良好之口服製劑，其水溶性賦型劑係由D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、麥芽糖醇、赤蘚醇或木糖醇中，選擇1種或2種以上者；

(20) 由(7)、(8)、(9)、(10)、(11)或(12)所記載之崩解性良好之口服製劑，其糖醇係由D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、赤蘚醇或木糖醇中，選擇1種或2種以上者；

(21) 由(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)所記載之崩解性良好之口服製劑，其係含有由D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、赤蘚醇或木糖醇中，選擇1種或2種以上之水溶性賦型劑，進一步，並含有由乳糖、蔗糖、果寡糖、巴拉金糖、葡萄糖、麥芽糖、還原麥芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還

## 五、發明說明 ( 6 )

原乳糖、蜂蜜糖中，選擇1種或2種以上之水溶性賦型劑；

(22) 由(7)、(8)、(9)、(10)、(11)或(12)所記載之崩解性良好之口服製劑，其係含有由D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、赤蘚醇或木糖醇中，選擇1種或2種以上之水溶性賦型劑，進一步，並含有由乳糖、蔗糖、果寡糖、巴拉金糖、葡萄糖、麥芽糖、還原麥芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還原乳糖、蜂蜜糖中，選擇1種或2種以上之水溶性賦型劑；

(23) 由(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)所記載之崩解性良好之口服製劑，其水溶性賦型劑之平均粒徑，係約 $10\mu\text{m}$ 至 $150\mu\text{m}$ ；

(24) 由(7)、(8)、(9)、(10)、(11)或(12)所記載之崩解性良好之口服製劑，其水溶性賦型劑之平均粒徑，係約 $10\mu\text{m}$ 至 $150\mu\text{m}$ ；

(25) 由(1)至(12)中任一者所記載之崩解性良好之口服製劑，其第一崩解劑係玉米澱粉、結晶纖維素、低取代度羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交叉羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉或交叉普微敦(Povidone)；

(26) 由(1)至(12)中任一者所記載之崩解性良好之口服製劑，其水溶性高分子結合劑係羥基丙基纖維素、羥基丙甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、洋菜瓊脂、澱粉、糊精、或明膠。

(27) 由(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)所記載之崩解性良

## 五、發明說明( 7 )

好之口服製劑，其第二崩解劑係乳糖、無水磷酸氫鈣、磷酸鈣、結晶纖維素、低取代度羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交叉羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉或交叉普微敦(Povidone)之1種或2種以上；

(28) 由(2)、(5)、(8)、或(11)所記載之崩解性良好之口服製劑，其打錠硬度係約50至200N；

(29) 由(1)或(2)所記載之崩解性良好之口服製劑，其中，係將含有水難溶性之有效成分及水溶性高分子結合劑的懸浮水溶液，散布於賦型劑及第一崩解劑之混合物中，而相對於該由其造粒所得到之造粒物，第二崩解劑之配合量係20~1200w/w%(重量比)；

(30) 由(4)或(5)所記載之崩解性良好之口服製劑，其中，係將水溶性高分子結合劑之水溶液，散布於水難溶性之有效成分及賦型劑及第一崩解劑之混合物中，而相對於該由其造粒所得到之造粒物，第二崩解劑之配合量係20~1200w/w%(重量比)；

(31) 由(1)、(2)、(3)、(4)、(5)或(6)所記載之崩解性良好之口服製劑，其水溶性賦型劑相對於水難溶性之有效成分，係以約250~2000重量%(w/w%，以下同)之範圍進行配合；

(32) 由(7)、(8)、(9)、(10)、(11)或(12)所記載之崩解性良好之口服製劑，其糖醇相對於水難溶性之有效成分，係以約250~2000重量%(w/w%，以下同)之範圍進行配合；

## 五、發明說明（ 9 ）

劑型加工期間適合與藥物後混合。

雖然應用本法將醫藥上可接受之藥物併入以用於局部給藥為有用的，但其主要方向是在於口服、靜脈內、肌肉內或吸入用法。

本文所使用之醫藥上可接受之試劑、活性物或藥物意指具有供哺乳動物，較佳為人類使用之藥理活性之活性試劑。該等藥理活性可為預防或用於疾病狀態之治療。該等用法並非意指包括將農業上或殺昆蟲用途應用至植物或土壤上。電紡紗纖維作為織造布或非織造布以直接應用於傷口塗飾之局部處理或衣類中亦非本發明之範圍。然而，將纖維使用於醫藥組成物而局部給藥則認為是在本發明之範圍中。

本文所使用之術語“活性試劑”、“藥物部份”或“藥物”均可互換使用。

活性試劑之水溶性係如美國藥典所定義。因此，符合該典所定義之非常易溶、易溶、可溶及微溶之活性試劑係包含在本發明中。有助於該等藥物之電紡紗聚合組成物據信為不溶或微溶。

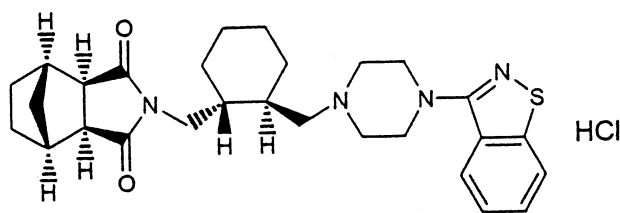
可從許多已知種類的藥物中選出適當的藥物，包括，例如止痛藥、抗發炎藥、驅腸蟲藥、抗心律不整藥、抗生素（包括盤尼西林）、抗凝血藥、抗憂鬱藥、抗糖尿病藥、抗癲癇藥、抗組織胺藥、抗高血壓藥、抗毒蕈鹼藥、抗微生物藥、抗腫瘤藥、免疫抑制藥、抗甲狀腺藥、抗病毒藥、抗焦慮鎮靜藥（安眠藥和精神抑制藥）、收斂劑、貝他-

## 五、發明說明( 9 )

性之有效成分構成之粉體上，再使該各成分相互結合而得到；

(41) 由(1)至(40)中任一者所記載之崩解性良好之口服製劑等，其水難溶性有效成分係N-[4-[4-(1, 2-苯并異噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R, 3R)-2, 3-四甲撐-丁基]-(1'R, 2'S, 3'R, 4'S)-2, 3-二環[2, 2, 1]庚烷二羧基亞胺・鹽酸鹽。

「水難溶性有效成分」，其包含之難溶性化合物，係對水具低溶解度，特別是對應於胃、腸及口腔內的各pH值之pH 1.0、3.0~5.0及6.8任何一者之pH值，其溶解度皆係約0.1毫克/毫升以下。具體的化合物，其例如有下述式(N-[4-[4-(1, 2-苯并異噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R, 3R)-2, 3-四甲撐-丁基]-(1'R, 2'S, 3'R, 4'S)-2, 3-二環[2, 2, 1]庚烷二羧基亞胺・鹽酸鹽)(以下，略稱為化合物1，可參照特許第2800953號)所表示者。此化合物1已知具有針對精神病作用，其作為分裂病等之治療藥係非常有效。



又，這些水難溶性有效成分，其係以微粉碎者為理想，而平均粒徑例如有約0.5~5  $\mu\text{m}$ 之範圍。

「水溶性高分子結合劑」，例如有羥基丙基纖維素、羥基丙甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇(部分鹼化

## 五、發明說明 ( 10 )

物)、聚三葡萄糖(Pullulan)、澱粉、糊精、明膠等。理想者有羥基丙基纖維素、羥基丙甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇(部分鹼化物)。該水溶性高分子結合劑，可使用這些的1種或同時地使用2種以上。

「第一崩解劑」，例如有玉米澱粉、結晶纖維素、低取代度羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交叉羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉或交叉普微敦(Povidone)等。該第一崩解劑，可使用這些的1種或同時地使用2種以上。該第一崩解劑之平均粒徑，舉例來說，可為具有約5~約75  $\mu\text{m}$ 之範圍者，理想則為約5~約75  $\mu\text{m}$ 之範圍之平均粒徑，且超過75  $\mu\text{m}$ 之粒子係全體5%以下者。

「第二崩解劑」，例如有乳糖、無水磷酸氫鈣、磷酸鈣、結晶纖維素、偏矽酸鋁酸鎂、合成氫化滑石(hydrotalcite)、合成矽酸鋁、低取代度羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交叉羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉或交叉普微敦(Povidone)。理想者，則例如有乳糖、無水磷酸氫鈣、磷酸鈣、結晶纖維素、低取代度羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交叉羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉或交叉普微敦(Povidone)。該第二崩解劑，可使用這些的1種或同時地使用2種以上。

第二崩解劑之平均粒徑，舉例來說，可為約5~約500  $\mu\text{m}$ 之範圍者，理想則為約30~約350  $\mu\text{m}$ 之範圍者。

## 五、發明說明( 11 )

「水溶性賦形劑」例如有糖醇、糖等。具體言之，可為乳糖、蔗糖、果寡糖、巴拉金糖、葡萄糖、麥芽糖、還原麥芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還原乳糖、蜂蜜糖等糖、D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、麥芽糖醇、赤蘚醇、木糖醇等之糖醇。該水溶性賦形劑，可使用這些的1種或同時地使用2種以上。

水難溶性之有效成分含量若大幅變動時(舉例來說，即使在5毫克~40毫克的範圍間變動)，皆顯示其快速溶解性，同時，亦顯示出同等之溶離形式，而在口服用製劑之製造上可使用之理想的水溶性賦形劑，有D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、赤蘚醇、木糖醇等之糖醇。此時，舉例來說，亦可同時含有乳糖、蔗糖、果寡糖、巴拉金糖、葡萄糖、麥芽糖、還原麥芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還原乳糖、蜂蜜糖等糖。

本發明之口服製劑，若經口投與時，其特徵為該水難溶性之有效成分在含量上並無影響，而能夠顯示快速溶解性，同時，以同樣的溶離形式釋放有效成分，從而達成期望之血中濃度。本發明之口服製劑，包含各種的劑型，例如有丸劑、顆粒劑、細粒劑、錠劑、膠囊劑等。

本發明之口服製劑之製作，會因為期望之劑型而有所不同，但每種皆可依據習知方法而製成期望之劑型。具體言之，可以下述之方法製造。

## 製造方法1

## (1) 水溶性高分子結合劑水溶液之製備：

## 五、發明說明 ( 12 )

將水溶性高分子結合劑溶解於純水中。此時之溫度，舉例來說，可選擇約20℃至90℃之範圍，理想者，可選擇約20℃至70℃之範圍。水溶性高分子結合劑之量，其相對於純水量，例如可選擇約1~20重量%，理想為約2~8重量%之範圍者。

(2) 水溶性高分子結合劑及含有水難溶性有效成分之懸浮水溶液之製備：

將水難溶性有效成分，分散懸浮於上述(1)製備之水溶性高分子結合劑之水溶液中。此水溶液之製備，舉例來說，可選擇約20℃至90℃之範圍，理想者，可選擇約20℃至40℃之範圍。

水溶性高分子結合劑之配合量，相對於水難溶性有效成分，例如可選擇約3~約200重量%，理想為約6~約80重量%之範圍者。

水難溶性有效成分，以微粉碎者為理想，具體的平均粒徑，舉例來說，可為約0.5~5  $\mu\text{m}$ 之範圍。

(3) 含有有效成分之懸浮水溶液及第一崩解劑之混合、造粒：

在裝載有水溶性賦型劑與第一崩解劑之流動層造粒機中，將含有上述(2)步驟製備之水溶性高分子結合劑及水難溶性有效成分之懸浮水溶液，散布於其中以進行造粒。

此造粒步驟，舉例來說，可選擇約50℃至90℃之範圍，理想者，可選擇約60℃至80℃之範圍的給氣溫度。造粒時間，舉例來說，可選擇約30分至180分之範圍，理想者，可

## 五、發明說明 ( 13 )

選擇約40分至150分之範圍。

造粒裝置，舉例來說，有分類成流動層造粒(Fluid Bed Granulation)、以及迴轉造粒(Roto Granulation)，理想者則有流動層造粒機(Fluid Bed Granulator)、以及迴轉流動層造粒機(Roto Fluid Bed Granulator)等。

水溶性賦型劑，相對於水難溶性有效成分，舉例來說，其配合量可為約200~約2000重量%之範圍，理想為約250~約1200重量%之範圍。

第一崩解劑之配合量，相對於水難溶性有效成分，可選擇約5~約300重量%之範圍，理想為約30~約150重量%之範圍。

(4) 造粒物之乾燥：

將含有上述水難溶性有效成分及第一崩解劑之造粒物，以減壓或常壓使其乾燥。此乾燥，以紅外線水分計所測定之乾燥減量值，舉例來說，約3重量%以內，理想為2重量%以內。

(5) 乾燥造粒物及第二崩解劑之混合：

將含有上述(4)乾燥之水難溶性有效成分及第一崩解劑之造粒物，再與第二崩解劑進行混合。混合裝置，例如該分類為攪拌混合機[騰博](Diffusionmixers [Tumble])者。其例如有騰博混合器(Tumble Blender)、V混合器(V Blenders)、雙錐(Double Cone)、賓騰博(Bin Tumble)等。衝擊式磨碎機，例如有慣性撞擊磨碎機(Hammer Conventional)等。

## 五、發明說明 ( 14 )

第二崩解劑之配合量，係將含有水難溶性之有效成分及水溶性高分子結合劑的懸浮水溶液，散布於第一崩解劑及水溶性賦型劑中，而相對於該由其造粒所得到之造粒物，舉例來說，可在20~1200w/w%(重量比)範圍內進行選擇。

## (6)潤滑劑之配合：

上述造粒物及第二崩解劑之混合物，其可直接打錠作成錠劑，但以配合潤滑劑進行打錠者為佳。

此潤滑劑之配合，可將潤滑劑加入上述(5)之混合物中即可。混合裝置，例如可分類為攪拌混合機[騰博](Diffusionmixers [Tumble])者。具體言之，例如有騰博混合器(Tumble Blender)、V混合器(V Blenders)、雙錐(Double Cone)、賓騰博(Bin Tumble)等。

潤滑劑，例如有硬脂酸鎂、滑石、硬化油、硬脂酸、硬脂酸鈣、二十二烷酸甘油、硬脂酸鈉等。

該潤滑劑之配合量，基於錠劑全重量，例如可為0.3~3重量%之範圍，理想為約0.5~1.5重量%之範圍。

## (7) 打錠：

將上述混合物依據習知之方法，製作錠劑。

打錠裝置，係使用分類為錠劑壓印(Tablet Press)之打錠機為理想。

打錠硬度，例如可選擇約50~200N之範圍。

## (8) 薄膜包衣：

上述錠劑，可依據需要製作薄膜包衣。包衣裝置，例如有分類為包衣平板之裝置，理想者例如有通氣式包衣系統

## 五、發明說明 ( 15 )

(Perforated Coating System)之裝置。

包衣劑，例如有組合羥基丙甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮等之基劑，以及聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、聚乙二醇等之可塑劑。又，亦可根據需要，添加氧化鈦、甘露糖醇等之添加劑。

(9) 乾燥：

將上述得到之錠劑進行乾燥。乾燥可在減壓或常壓下進行，該以紅外線水分計測定之乾燥減量值，其例如可為約3重量%以內，理想則為2重量%以內者。

製造方法2

(1) 水溶性高分子結合劑水溶液之製備：

將水溶性高分子結合劑溶解於純水中。此時之溫度，舉例來說，可選擇約20℃至90℃之範圍，理想者，可選擇約20℃至70℃之範圍。水溶性高分子結合劑之量，其相對於純水量，例如可選擇約1~20重量%，理想為約2~8重量%之範圍者。

(2) 含有有效成分造粒物之製備：

在裝載有水難溶性有效成分、水溶性賦型劑與第一崩解劑之流動層造粒機中，將以上述(1)步驟製備之水溶性高分子結合劑，散布於其中以進行造粒。

此造粒步驟，舉例來說，可選擇約50℃至90℃之範圍，理想者，可選擇約60℃至80℃之範圍的給氣溫度。造粒時間，舉例來說，可選擇約30分至180分之範圍，理想者，可選擇約40分至150分之範圍。

## 五、發明說明 ( 16 )

造粒裝置，舉例來說，有分類成流動層造粒(Fluid Bed Granulation)、以及迴轉造粒(Roto Granulation)，理想者則有流動層造粒機(Fluid Bed Granulator)、以及迴轉流動層造粒機(Roto Fluid Bed Granulator)等。

水溶性賦型劑，相對於水難溶性有效成分，舉例來說，其配合量可為約200~約2000重量%之範圍，理想為約250~約1200重量%之範圍。

水難溶性有效成分較佳為被微粉碎者，具體而言，其平均粒徑可為例如約0.5~5  $\mu\text{m}$ 之範圍內。

第一崩解劑之配合量，相對於水難溶性有效成分，例如可選擇約5~約300重量%之範圍，理想為約30~約150重量%之範圍。

(3) 造粒物之乾燥：

將上述造粒物，以減壓或常壓使其乾燥。此乾燥，以紅外線水分計所測定之乾燥減量值，舉例來說，約3重量%以內，理想為2重量%以內。

(4) 乾燥造粒物及第二崩解劑之混合：

將含有上述(3)乾燥之造粒物，再與第二崩解劑進行混合。混合裝置，例如該分類為攪拌混合機[騰博](Diffusionmixers [Tumble])者。若有需要，可在該混合機混合之後，以分類為衝擊式磨碎機(Impact Mills)之磨碎機加以磨碎。攪拌混合機[騰博](Diffusionmixers [Tumble])，其例如有騰博混合器(Tumble Blender)、V混合器(V Blenders)、雙錐(Double Cone)、賓騰博(Bin

## 五、發明說明 ( 17 )

Tumble) 等。衝擊式磨碎機，例如有慣性撞擊磨碎機 (Hammer Conventional) 等。

第二崩解劑之配合量，係將含有水難溶性之有效成分及水溶性高分子結合劑的懸浮水溶液，散布於水溶性賦型劑中，而相對於該由其造粒所得到之造粒物，舉例來說，可在20~1200w/w%範圍內進行選擇。

## (5) 潤滑劑之配合：

上述造粒物及第二崩解劑之混合物，其可直接打錠作成錠劑，但以配合潤滑劑進行打錠者為佳。

此潤滑劑之配合，可將潤滑劑加入上述(4)之混合物中即可。混合裝置，例如該分類為攪拌混合機 [騰博] (Diffusion mixers [Tumble]) 者。具體言之，例如有騰博混合器 (Tumble Blender)、V混合器 (V Blenders)、雙錐 (Double Cone)、賓騰博 (Bin Tumble) 等。

潤滑劑，例如有硬脂酸鎂、滑石、硬化油、硬脂酸、硬脂酸鈣、二十二烷酸甘油、硬脂酸鈉等。該潤滑劑之配合量，基於錠劑全重量，例如可為0.3~3重量%之範圍，理想為約0.5~1.5重量%之範圍。

## (6) 打錠：

將上述混合物依據習知之方法，製作錠劑。

打錠裝置，係使用分類為錠劑壓印 (Tablet Press) 之打錠機為理想。打錠硬度，例如可選擇約50~200N之範圍。

## (7) 薄膜包衣：

上述錠劑，可依據需要製作薄膜包衣。包衣裝置，例如

## 五、發明說明 ( 18 )

有分類為包衣平板之裝置，理想者例如有通氣式包衣系統 (Perforated Coating System) 之裝置。

包衣劑，例如有組合羥基丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮等之基劑，以及聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、檸檬酸三乙基、甘油、甘油脂肪酸酯、聚乙二醇等之可塑劑。又，亦可根據需要，添加氧化鈦、甘露糖醇等之添加劑。

## (8) 乾燥：

將上述得到之錠劑進行乾燥。乾燥可在減壓或常壓下進行，該以紅外線水分計測定之乾燥減量值，其例如可為約3重量%以內，理想則為2重量%以內者。

## 製造方法3

## (1) 水溶性高分子結合劑水溶液之製備：

將水溶性高分子結合劑溶解於純水中。此時之溫度，舉例來說，可選擇約20℃至90℃之範圍，理想者，可選擇約20℃至70℃之範圍。水溶性高分子結合劑之量，其相對於純水量，例如可選擇約1~20重量%，理想為約2~8重量%之範圍者。

## (2) 水溶性高分子結合劑及含有水難溶性有效成分之懸浮水溶液之製備：

將水難溶性有效成分，分散懸浮於上述(1)製備之水溶性高分子結合劑之水溶液中。此懸浮液之製備，舉例來說，可選擇約20℃至90℃之範圍，理想者，可選擇約20℃至40℃之範圍。

水溶性高分子結合劑之配合量，相對於水難溶性有效成

## 五、發明說明 ( 19 )

分，例如可選擇約3~約200重量%，理想為約6~約80重量%之範圍者。

水難溶性有效成分，以微粉碎者為理想，具體的平均粒徑，舉例來說，可為約0.5~5  $\mu\text{m}$ 之範圍。

(3) 含有有效成分之懸浮水溶液及糖醇以及第一崩解劑之混合、造粒：

在裝載有糖醇與第一崩解劑之流動層造粒機中，將含有上述(2)步驟製備之水溶性高分子結合劑及水難溶性有效成分之懸浮水溶液，散布於其中以進行造粒。

此造粒步驟，舉例來說，可選擇約50°C至90°C之範圍，理想者，可選擇約60°C至80°C之範圍的給氣溫度。造粒時間，舉例來說，可選擇約30分至180分之範圍，理想者，可選擇約40分至150分之範圍。

造粒裝置，舉例來說，有分類成流動層造粒(Fluid Bed Granulation)、以及迴轉造粒(Roto Granulation)，理想者則有流動層造粒機(Fluid Bed Granulator)、以及迴轉流動層造粒機(Roto Fluid Bed Granulator)等。

糖醇，相對於水難溶性有效成分，舉例來說，其配合量可為約200~約2000重量%之範圍，理想為約250~約1200重量%之範圍。

第一崩解劑之配合量，相對於水難溶性有效成分，可選擇約5~約300重量%之範圍，理想為約30~約150重量%之範圍。

(4) 造粒物之乾燥：

## 五、發明說明 ( 20 )

將含有上述水難溶性有效成分及第一崩解劑之造粒物，以減壓或常壓使其乾燥。此乾燥，以紅外線水分計所測定之乾燥減量值，舉例來說，約3重量%以內，理想為2重量%以內。

## (5) 潤滑劑之配合：

上述造粒物，其可直接打錠作成錠劑，但以配合潤滑劑進行打錠者為佳。

此潤滑劑之配合，可將潤滑劑加入上述造粒物中即可。混合裝置，例如該分類為攪拌混合機[騰博](Diffusionmixers [Tumble])者。具體言之，例如有騰博混合器(Tumble Blender)、V混合器(V Blenders)、雙錐(Double Cone)、賓騰博(Bin Tumble)等。

潤滑劑，例如有硬脂酸鎂、滑石、硬化油、硬脂酸、硬脂酸鈣、二十二烷酸甘油、硬脂酸鈉等。

該潤滑劑之配合量，基於錠劑全重量，例如可為0.3~3重量%之範圍，理想為約0.5~1.5重量%之範圍。

## (6) 打錠：

將上述混合物依據習知之方法，製作錠劑。

打錠裝置，係使用分類為錠劑壓印(Tablet Press)之打錠機為理想。

打錠硬度，例如可選擇約50~200N之範圍。

## (7) 薄膜包衣：

上述錠劑，可依據需要製作薄膜包衣。包衣裝置，例如有分類為包衣平板之裝置，理想者例如有通氣式包衣系統

## 五、發明說明 ( 22 )

得。將 10 毫升(在下文記為“mL”或“ml”)的 POLYOX 溶液加至存於 0.5 毫升丙酮中之 0.12 克(在下文記為“g”)乙鹽水楊酸(西格馬)溶液中。將該等內含物徹底混合並將 1 毫升丙酮加入以獲得澄清溶液。將此溶液轉移至底部有 0.03 毫米(在下文記為“mm”)毛細出口以及二入口，其一為供給正氦氣(He)壓力，而另一為引入電極之 25 毫升玻璃容器中。將電極連接至高電壓電源供應器(D-ES30P/M692 型，加馬高電壓研究公司，佛羅里達)之正端。將高電壓電源供應器之接地連接至覆以鋁箔之轉鼓。入口氦氣壓力為 2.5 psi 並將+14.5 千伏電壓供應至該溶液。於轉鼓為 50-60 rpm 的轉速下收集乾纖維。從轉鼓將該纖維剝離。

進一步的電紡紗過程係述於 J.銅子的論文，關於“電紡紗過程及電紡紗纖維的應用”，八月，1994 年，阿克隆大學，其係完整併入本文作為參考文獻。

### 實施例 2

#### 25% 茛丁美酮組成物之電紡紗

經由溫和搖動，於 MilliQ™ 水中製備得 30% 聚環氧乙烷儲存溶液。將此 30% 溶液 5 毫升加至溶解 0.5 克茛丁美酮(SB 公司)之 6 毫升乙腈中。溫和攪拌此內含物並將另 5 毫升乙腈以少份量方式加入直至獲得澄清溶液為止。將 0.1 毫升 Tween™ 80(西格馬)加至該溶液中。使用實施例 1 中所述之相同條件對此溶液進行電紡紗。將纖維收集並自轉鼓移除。

## 五、發明說明 ( 22 )

選擇約40分至150分之範圍。

造粒裝置，舉例來說，有分類成流動層造粒(Fluid Bed Granulation)、以及迴轉造粒(Roto Granulation)等造粒裝置，理想者則有流動層造粒機(Fluid Bed Granulator)、以及迴轉流動層造粒機(Roto Fluid Bed Granulator)等。

糖醇之配合量，相對於水難溶性有效成分，舉例來說，可為約200~約2000重量%之範圍，理想為約250~約1200重量%之範圍。

水難溶性有效成分之配合量，以微粉碎者為理想，具體言之，其平均粒徑，例如可為約0.5~5  $\mu\text{m}$ 之範圍。

第一崩解劑之配合量，相對於水難溶性有效成分，例如可選擇約5~約300重量%之範圍，理想為約30~約150重量%之範圍。

(3) 造粒物之乾燥：

將上述造粒物，以減壓或常壓使其乾燥。此乾燥，以紅外線水分計所測定之乾燥減量值，舉例來說，約3重量%以內，理想為2重量%以內。

(4) 潤滑劑之配合：

上述造粒物，其可直接打錠作成錠劑，但以配合潤滑劑進行打錠者為佳。

此潤滑劑之配合，可將潤滑劑加入上述造粒物中加以混合。混合裝置，例如該分類為攪拌混合機[騰博](Diffusionmixers [Tumble])者。具體言之，例如有騰博混合器(Tumble Blender)、V混合器(V Blenders)、雙

## 五、發明說明 ( 23 )

錐(Double Cone)、賓騰博(Bin Tumble)等。

潤滑劑，例如有硬脂酸鎂、滑石、硬化油、硬脂酸、硬脂酸鈣、二十二烷酸甘油、硬脂酸鈉等。該潤滑劑之配合量，基於錠劑全重量，例如可為0.3~3重量%之範圍，理想為約0.5~1.5重量%之範圍。

(5) 打錠：

將上述混合物依據習知之方法，製作錠劑。

打錠裝置，係使用分類為錠劑壓印(Tablet Press)之打錠機為理想。打錠硬度，例如可選擇約50~200N之範圍。

(6) 薄膜包衣：

上述錠劑，可依據需要製作薄膜包衣。包衣裝置，例如有分類為包衣平板之裝置，理想者例如有通氣式包衣系統(Perforated Coating System)之裝置。

包衣劑，例如有組合羥基丙甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮等之基劑，以及聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、檸檬酸三乙基、甘油、甘油脂肪酸酯、聚乙二醇等之可塑劑。又，亦可根據需要，添加氧化鈦、甘露糖醇等之添加劑。

(7) 乾燥：

將上述得到之錠劑進行乾燥。乾燥可在減壓或常壓下進行，該以紅外線水分計測定之乾燥減量值，其例如可為約3重量%以內，理想則為2重量%以內者。

實施例

以下，茲舉出本發明之實施例，但本實施例僅係用於說

## 五、發明說明 ( 24 )

明本發明，本發明並不限於這些實施例。

實施例1.

A. 化合物1之含量10mg之薄膜包衣(FC)錠(10mg錠)之處方。

依次製作下述組成之顆粒、裸錠及FC錠(但，含量係以每1錠所換算之量表示)。

(a)顆粒之處方

表1

| 成分        | 含量(毫克) |
|-----------|--------|
| 化合物1      | 10     |
| 乳糖        | 50     |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 6      |
| 聚乙烯醇      | 1.2    |

(b)裸錠之處方

表2

| 成分       | 含量(毫克) |
|----------|--------|
| 上述(a)之顆粒 | 67.2   |
| 無水磷酸氫鈣   | 35     |
| 結晶纖維素    | 17     |
| 硬脂酸鎂     | 0.8    |

(c)FC錠之處方

## 五、發明說明(25)

表3

| 成分       | 含量(毫克) |
|----------|--------|
| 上述(b)之裸錠 | 120    |
| 羥基丙甲基纖維素 | 1.95   |
| 氧化鈦      | 0.6    |
| 濃甘油      | 0.45   |
| 巴西棕櫚蠟    | 微量     |

## B. 製造方法

## (1) 結合液之製備

將水溶性高分子結合劑之聚乙烯醇(12克)，溶解於純水(228克)中，再將化合物1(100克)分散懸浮於所製備之水溶性高分子溶液中，而將其作成結合液。

## (2) 造粒：

將水溶性賦型劑之乳糖(500克)及第一崩解劑之交叉羧甲基纖維素鈉(60克)，裝載於流動層造粒機(多普列什MP-01/寶列克製)中，使用上述(1)製備之結合液，以下述條件進行噴霧造粒，而得到具有處方(a)之顆粒。

## 造粒條件

給氣溫度：70℃

風量：50 立方公尺/小時

噴霧速度：10 克/分

噴霧嘴徑：1.2 公厘

噴霧壓力：1.0 公斤/平方公分

## 五、發明說明 ( 26 )

噴槍位置：下段

(3) 顆粒及第二崩解劑之混合

將作為第二崩解劑之結晶纖維素(136克)及無水磷酸氫鈣(280克)，加入上述(2)製作之造粒物537.6克中，使用小型V型混合機(筒井理化學器械)進行混合(40 rpm，5分)。其次用費茲研磨器(Fitz Mill, 細川微米公司製)，進行混合(2350 rpm，knife，16 mesh)。混合結束後，配合潤滑劑之硬脂酸鎂6.4克，進行混合(40 rpm，5分鐘)。

(4) 打錠

使用Cleanpress Correct12HUK(菊水製作所)，將上述(3)製作之打錠用顆粒，進行打錠，而得到具有處方(b)之裸錠。

(5) 包衣：

將上述(4)製作之裸錠，使用海柯達-HCT30N(福洛因特產業)，以羥基丙甲基纖維素、氧化鈦、濃甘油及巴西棕櫚蠟所構成之包衣劑，根據下述條件進行包衣步驟，使其皮膜量成為3毫克，而得到具有處方(c)之FC錠。

FC 條件

給氣溫度：70℃

風量：0.6 立方公尺/分鐘

平板迴轉數：15 rpm

噴霧壓：0.15Mpa

液速：5 克/分鐘

噴槍距離：11 公分

## 五、發明說明 ( 27 )

## C. 溶離試驗

依據日本藥局方溶離試驗法第2法，將以上述之製造方法製作之薄膜包衣錠，各1錠、2錠、4錠，進行下述條件之溶離試驗。

試驗溶液：稀釋馬奎班緩衝液(diluted McIlvaine buffer, pH 4.0)

葉片迴轉數：50 rpm

試驗液：900 毫升

其溶離試驗結果，表示如以下。

表4

FC錠(10毫克錠)1錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0分 | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 |
|-------|----|----|-----|-----|-----|-----|
| 1     | 0  | 71 | 86  | 92  | 95  | 97  |

表5

FC錠(10毫克錠)2錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0分 | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 |
|-------|----|----|-----|-----|-----|-----|
| 1     | 0  | 65 | 83  | 88  | 94  | 96  |

表6

FC錠(10毫克錠)4錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0分 | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 |
|-------|----|----|-----|-----|-----|-----|
| 1     | 0  | 73 | 83  | 86  | 90  | 92  |

## D. 化合物1之溶解度之測定

根據日本藥局方記載之方法，測定以下述之條件處理30分鐘之化合物1的溶解濃度( $\mu\text{g/ml}$ )。

## 五、發明說明 ( 28 )

## (1)溶解度測定條件：

溶劑：稀釋馬奎班緩衝液(diluted McIlvaine buffer)

pH值：3.0、3.5、4.0、4.5、5.0

方法：HPLC

溫度：22~23℃

## (2)結果

表 7

| pH 值              | 3.0 | 4.0 | 5.0 |
|-------------------|-----|-----|-----|
| 溶解濃度( $\mu$ g/ml) | >20 | 8.2 | 0.7 |

如上述表7所示，依據日本藥局方記載之溶解度測定方法，確認化合物1之30分鐘之溶解度極低，溶解速度亦很緩慢。相對於此，實施例1所製作之本發明之製劑，在1錠、2錠及4錠之溶離試驗中，不論何者，其15分鐘之溶離率皆超過85%，溶解性顯著提昇，而且，其溶解形式顯示有快速溶解性。

又，製劑之溶離形式的同等性之評價，若根據前述醫藥審第64號「不同含量之口服固型製劑之生物學上同等性試驗指導方針」，該顯示快速溶解性之製劑，其溶離形式之同等性的評價，係以15分鐘之溶離率是否85%以上，或者，相對於基準製劑之溶離率，該試驗製劑之溶離率是否在 $\pm 10\%$ 以內來進行。

在以下之實施例中，進行不同含量之化合物1的各種製劑(20毫克錠、40毫克錠)之溶離試驗，比較以實施例1之10毫克製劑2錠或4錠之溶離試驗結果中，其15分鐘之溶離率，

## 五、發明說明(29)

而藉由其是否呈現 $\pm 10\%$ 以內或 $85\%$ 以上，來評價溶離形式之同等性。

## 實施例2~5

A.化合物1之含量20毫克的FC錠(20毫克錠)之處方

與實施例1相同地，製造下述組成之顆粒、裸錠及FC錠。

(a)顆粒之處方

表8

| 成分        | 含量(毫克) |      |      |      |
|-----------|--------|------|------|------|
|           | 實施例編號  |      |      |      |
|           | 2      | 3    | 4    | 5    |
| 化合物1      | 20     | 20   | 20   | 20   |
| 乳糖        | 40     | 39.4 | 38.8 | 37.6 |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 6      | 6    | 6    | 6    |
| 聚乙烯醇      | 1.2    | 1.8  | 2.4  | 3.6  |

(b)裸錠之處方

表9

| 成分     | 含量(毫克) |      |      |      |
|--------|--------|------|------|------|
|        | 實施例編號  |      |      |      |
|        | 2      | 3    | 4    | 5    |
| (a)之顆粒 | 67.2   | 67.2 | 67.2 | 67.2 |
| 無水磷酸氫鈣 | 35     | 35   | 35   | 35   |
| 結晶纖維素  | 17     | 17   | 17   | 17   |
| 硬脂酸鎂   | 0.8    | 0.8  | 0.8  | 0.8  |

(c)FC錠之處方

## 五、發明說明 ( 30 )

表 10

| 成分       | 含量(毫克) |      |      |      |
|----------|--------|------|------|------|
|          | 實施例編號  |      |      |      |
|          | 2      | 3    | 4    | 5    |
| (b)之裸錠   | 120    | 120  | 120  | 120  |
| 羥基丙甲基纖維素 | 1.95   | 1.95 | 1.95 | 1.95 |
| 氧化鈦      | 0.6    | 0.6  | 0.6  | 0.6  |
| 濃甘油      | 0.45   | 0.45 | 0.45 | 0.45 |
| 巴西棕櫚蠟    | 微量     | 微量   | 微量   | 微量   |

## B. 製造方法

根據上述表 8、表 9 及表 10 之處方，再依據實施例 1-B，依次製作顆粒、裸錠及 FC 錠，而各自得到具有上述表 10 記載之處方的 FC 錠(20 毫克錠)。

## C. 溶離試驗

關於上述 FC 錠(20 毫克錠)，與實施例 1-C 相同，進行溶離試驗。其結果並示於表 11。

表 11

FC 錠(20 毫克錠)1 錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0 分 | 5 分 | 10 分 | 15 分 | 30 分 | 45 分 |
|-------|-----|-----|------|------|------|------|
| 2     | 0   | 64  | 75   | 81   | 90   | 94   |
| 3     | 0   | 61  | 78   | 86   | 96   | 98   |
| 4     | 0   | 61  | 76   | 82   | 89   | 93   |
| 5     | 0   | 59  | 78   | 84   | 90   | 92   |

如上述實施例 2~5 之錠劑，將水溶性高分子相對於水難溶性有效成分之比例，加以變更而進行檢討之結果，不論何種配合比例皆顯示其快速溶解性，且當水難溶性有效成分

## 五、發明說明 ( 31 )

與水溶性高分子結合劑之配合比例，以6~18%比例進行配合時具有最大之效果。

又，若將這些製劑在15分鐘的溶離率，與前述實施例1之10毫克錠2錠者相比，不論何者皆在 $\pm 10\%$ 以內，且與前述指導方針之溶離形式具有一致之同等性基準，從而確認了不論何種製劑皆顯示同等的溶離形式。

## 實施例6~10

## A. 化合物1之含量20毫克之FC錠(20毫克)之處方

與實施例1相同地，製造下述組成之顆粒、裸錠及FC錠。

## (a) 顆粒之處方

表12

| 成分        | 含量(毫克) |      |      |      |      |
|-----------|--------|------|------|------|------|
|           | 實施例編號  |      |      |      |      |
|           | 6      | 7    | 8    | 9    | 10   |
| 化合物1      | 20     | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 乳糖        | 37.6   | 37.6 | 37.6 | 37.6 | 37.6 |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 6      | 6    | 6    | 6    | 6    |
| 羥基丙甲基纖維素  | 2.4    | 2.4  | 2.4  | 2.4  | 2.4  |

## b) 裸錠之處方

表13

| 成分 | 含量(毫克) |   |   |   |    |
|----|--------|---|---|---|----|
|    | 實施例編號  |   |   |   |    |
|    | 6      | 7 | 8 | 9 | 10 |

## 五、發明說明( 32 )

|        |      |      |      |      |      |
|--------|------|------|------|------|------|
| (a)之顆粒 | 67.2 | 67.2 | 67.2 | 67.2 | 67.2 |
| 乳糖     | 52   |      | 35   | 17   |      |
| 結晶纖維素  |      | 52   | 17   |      | 17   |
| 無水磷酸氫鈣 |      |      |      | 35   | 35   |
| 硬脂酸鎂   | 0.8  | 0.8  | 0.8  | 0.8  | 0.8  |

(c)FC錠之處方

表 14

| 成分       | 含量(毫克) |      |      |      |      |
|----------|--------|------|------|------|------|
|          | 實施例編號  |      |      |      |      |
|          | 6      | 7    | 8    | 9    | 10   |
| (b)之裸錠   | 120    | 120  | 120  | 120  | 120  |
| 羥基丙甲基纖維素 | 1.95   | 1.95 | 1.95 | 1.95 | 1.95 |
| 氧化鈦      | 0.6    | 0.6  | 0.6  | 0.6  | 0.6  |
| 濃甘油      | 0.45   | 0.45 | 0.45 | 0.45 | 0.45 |
| 巴西棕櫚蠟    | 微量     | 微量   | 微量   | 微量   | 微量   |

## B. 製造方法

根據上述表 12、表 13 及表 14 之處方，再依據實施例 1-B，依次製作顆粒、裸錠及 FC 錠，而各自得到具有上述表 14 記載之處方的 FC 錠(20 毫克錠)。

## C. 溶離試驗

關於上述 FC 錠(20 毫克錠)，與實施例 1-C 相同，進行溶離試驗。其結果並示於表 15。

表 15

FC 錠(20 毫克錠)1 錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0 分 | 5 分 | 10 分 | 15 分 | 30 分 | 45 分 |
|-------|-----|-----|------|------|------|------|
| 6     | 0   | 54  | 77   | 85   | 91   | 92   |

## 五、發明說明 ( 33 )

|    |   |    |    |    |    |    |
|----|---|----|----|----|----|----|
| 7  | 0 | 29 | 67 | 84 | 90 | 93 |
| 8  | 0 | 46 | 75 | 83 | 88 | 90 |
| 9  | 0 | 64 | 76 | 80 | 85 | 89 |
| 10 | 0 | 63 | 75 | 80 | 84 | 86 |

如上述實施例6~10之錠劑，將第二崩解劑之種類及配合比例，加以變更而製作之本發明之製劑，其不論何者，皆顯示其快速溶解性，並且，若將這些製劑在15分鐘的溶離率，與前述實施例1之10毫克錠2錠者相比，不論何者皆在 $\pm 10\%$ 以內，而顯示同等的溶離形式。

實施例11~14

A. 化合物1之含量20毫克之FC錠(20毫克)之處方

與實施例1相同地，製造下述組成之顆粒、裸錠及FC錠。

(a) 顆粒之處方

表16

| 成分        | 含量(毫克) |      |      |      |
|-----------|--------|------|------|------|
|           | 實施例編號  |      |      |      |
|           | 11     | 12   | 13   | 14   |
| 化合物1      | 20     | 20   | 20   | 20   |
| 乳糖        | 37.6   | 37.6 | 37.6 | 37.6 |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 6      | 6    | 6    | 6    |
| 羥基丙基纖維素   | 2.4    | 2.4  | 2.4  | 2.4  |

(b) 裸錠之處方

## 五、發明說明( 34 )

表 17

| 成分     | 含量(毫克) |      |      |      |
|--------|--------|------|------|------|
|        | 實施例編號  |      |      |      |
|        | 11     | 12   | 13   | 14   |
| (a)之顆粒 | 67.2   | 67.2 | 67.2 | 67.2 |
| 乳糖     | 52     |      | 35   | 17   |
| 結晶纖維素  |        | 52   | 17   |      |
| 無水磷酸氫鈣 |        |      |      | 35   |
| 硬脂酸鎂   | 0.8    | 0.8  | 0.8  | 0.8  |

(c)FC錠之處方

表 18

| 成分       | 含量(毫克) |      |      |      |
|----------|--------|------|------|------|
|          | 實施例編號  |      |      |      |
|          | 11     | 12   | 13   | 14   |
| (b)之裸錠   | 120    | 120  | 120  | 120  |
| 羥基丙甲基纖維素 | 1.95   | 1.95 | 1.95 | 1.95 |
| 氧化鈦      | 0.6    | 0.6  | 0.6  | 0.6  |
| 濃甘油      | 0.45   | 0.45 | 0.45 | 0.45 |
| 巴西棕櫚蠟    | 微量     | 微量   | 微量   | 微量   |

## B. 製造方法

根據上述表 16、表 17 及表 18 之處方，再依據實施例 1-B，依次製作顆粒、裸錠及 FC 錠，而各自得到具有上述表 18 記載之處方的 FC 錠(20 毫克錠)。

## C. 溶離試驗

關於上述 FC 錠(20 毫克錠)，與實施例 1-C 相同，進行溶離試驗。其結果並示於表 19。

## 五、發明說明 ( 35 )

表 19

FC錠(20毫克錠)1錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0分 | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 |
|-------|----|----|-----|-----|-----|-----|
| 11    | 0  | 51 | 76  | 84  | 91  | 93  |
| 12    | 0  | 41 | 78  | 86  | 93  | 96  |
| 13    | 0  | 48 | 74  | 82  | 89  | 92  |
| 14    | 0  | 54 | 72  | 78  | 85  | 88  |

如上述實施例11~14之錠劑，將顆粒之水溶性賦形劑或第二崩解劑之種類及配合比例，加以變更而製作之本發明之製劑，其不論何者，皆顯示其快速溶解性，並且，若將這些製劑在15分鐘的溶離率，與前述實施例1之10毫克錠2錠者相比，不論何者皆在±10%以內，而顯示同等的溶離形式。

實施例15~18

A. 化合物1之含量20毫克之FC錠(20毫克)之處方

與實施例1相同地，製造下述組成之顆粒、裸錠及FC錠。

(a) 顆粒之處方

表 20

| 成分        | 含量(毫克) |      |      |      |
|-----------|--------|------|------|------|
|           | 實施例編號  |      |      |      |
|           | 15     | 16   | 17   | 18   |
| 化合物 1     | 20     | 20   | 20   | 20   |
| 乳糖        | 37.6   | 37.6 | 37.6 | 37.6 |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 6      | 6    | 6    | 6    |
| 普微敦       | 2.4    | 2.4  | 2.4  | 2.4  |

## 五、發明說明 ( 36 )

|                         |  |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|--|
| (Povidone, 聚乙<br>烯吡咯烷酮) |  |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|--|

(b)裸錠之處方

表 21

| 成分     | 含量(毫克) |      |      |      |
|--------|--------|------|------|------|
|        | 實施例編號  |      |      |      |
|        | 15     | 16   | 17   | 18   |
| (a)之顆粒 | 67.2   | 67.2 | 67.2 | 67.2 |
| 乳糖     | 52     | 35   | 17   | 35   |
| 結晶纖維素  |        | 17   | 35   |      |
| 無水磷酸氫鈣 |        |      |      | 17   |
| 硬脂酸鎂   | 0.8    | 0.8  | 0.8  | 0.8  |

(c)FC錠之處方

表 22

| 成分       | 含量(毫克) |      |      |      |
|----------|--------|------|------|------|
|          | 實施例編號  |      |      |      |
|          | 15     | 16   | 17   | 18   |
| (b)之裸錠   | 120    | 120  | 120  | 120  |
| 羥基丙甲基纖維素 | 1.95   | 1.95 | 1.95 | 1.95 |
| 氧化鈦      | 0.6    | 0.6  | 0.6  | 0.6  |
| 濃甘油      | 0.45   | 0.45 | 0.45 | 0.45 |
| 巴西棕櫚蠟    | 微量     | 微量   | 微量   | 微量   |

## B. 製造方法

根據上述表 20、表 21 及表 22 之處方，再依據實施例 1-B，依次製作顆粒、裸錠及 FC 錠，而各自得到具有上述表 22 記載之處方的 FC 錠(20 毫克錠)。

## 五、發明說明 ( 37 )

## C. 溶離試驗

關於上述FC錠(20毫克錠)，與實施例1-C相同，進行溶離試驗。其結果並示於表23。

表23

FC錠(20毫克錠)1錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0分 | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 |
|-------|----|----|-----|-----|-----|-----|
| 15    | 0  | 53 | 75  | 84  | 92  | 94  |
| 16    | 0  | 45 | 74  | 81  | 89  | 92  |
| 17    | 0  | 40 | 72  | 80  | 88  | 91  |
| 18    | 0  | 58 | 76  | 83  | 92  | 94  |

如上述實施例15~18之錠劑，將顆粒之水溶性賦形劑或第二崩解劑之種類及配合比例，加以變更而製作之本發明之製劑，其不論何者，皆顯示其快速溶解性，並且，若將這些製劑在15分鐘的溶離率，與前述實施例1之10毫克錠2錠者相比，不論何者皆在 $\pm 10\%$ 以內，而顯示同等的溶離形式。

## 實施例19

## A. 化合物1之含量20毫克之FC錠(20毫克)之處方

與實施例1相同地，製造下述組成之顆粒、裸錠及FC錠。

## (a) 顆粒之處方

表24

| 成分    | 含量(毫克) |
|-------|--------|
|       | 實施例編號  |
|       | 19     |
| 化合物 1 | 20     |

## 五、發明說明 ( 38 )

|           |    |
|-----------|----|
| D-甘露糖醇    | 94 |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 8  |
| 羥基丙甲基纖維素  | 5  |

## (b)裸錠之處方

表25

| 成分     | 含量(毫克) |
|--------|--------|
|        | 實施例編號  |
|        | 19     |
| (a)之顆粒 | 127    |
| 乳糖     | 31     |
| 硬脂酸鎂   | 2      |

## (c)FC錠之處方

表26

| 成分       | 含量(毫克) |
|----------|--------|
|          | 實施例編號  |
|          | 19     |
| (a)之裸粒   | 160    |
| 羥基丙甲基纖維素 | 1.95   |
| 氧化鈦      | 0.6    |
| 聚乙二醇     | 0.45   |
| 巴西棕櫚蠟    | 微量     |

## B. 製造方法

根據上述表24、表25及表26之處方，再依據實施例1-B，依次製作顆粒、裸錠及FC錠，而各自得到具有上述表26記載之處方的FC錠(20毫克錠)。

## C. 溶離試驗

## 五、發明說明 ( 39 )

關於上述FC錠(20毫克錠)，與實施例1-C相同，進行溶離試驗。其結果並示於表27。

表27

FC錠(20毫克錠)1錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 |
|-------|----|-----|-----|-----|-----|
| 19    | 0  | 89  | 92  | 95  | 97  |

如上述實施例19之錠劑，將顆粒之水溶性賦形劑或第二崩解劑之種類及配合比例，加以變更而製作之本發明之製劑，其不論何者，皆顯示其快速溶解性，並且，若將這些製劑在15分鐘的溶離率，與前述實施例1之10毫克錠2錠者相比，不論何者皆在 $\pm 10\%$ 以內，而顯示同等的溶離形式。

## 實施例20~23

## A. 化合物1之含量40毫克之FC錠(40毫克)之處方

與實施例1相同地，製造下述組成之顆粒、裸錠及FC錠。

## (a) 顆粒之處方

表28

| 成分        | 含量(毫克) |     |     |     |
|-----------|--------|-----|-----|-----|
|           | 實施例編號  |     |     |     |
|           | 20     | 21  | 22  | 23  |
| 化合物1      | 40     | 40  | 40  | 40  |
| D-甘露糖醇    | 188    | 188 | 132 | 132 |
| 玉米澱粉      | —      | —   | 56  | 56  |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 16     | 16  | 12  | 12  |

## 五、發明說明 ( 40 )

|          |   |    |   |   |
|----------|---|----|---|---|
| 羥基丙甲基纖維素 | 8 | 12 | 8 | 8 |
|----------|---|----|---|---|

(b)裸錠之處方

表 29

| 成分     | 含量(毫克) |     |     |     |
|--------|--------|-----|-----|-----|
|        | 實施例編號  |     |     |     |
|        | 20     | 21  | 22  | 23  |
| (a)之顆粒 | 252    | 256 | 248 | 248 |
| 乳糖     | 80     | 60  | 150 | —   |
| 結晶纖維素  | —      | —   | —   | 150 |
| 硬脂酸鎂   | 4      | 4   | 2   | 2   |

(c)FC錠之處方

表 30

| 成分       | 含量(毫克) |     |     |     |
|----------|--------|-----|-----|-----|
|          | 實施例編號  |     |     |     |
|          | 20     | 21  | 22  | 23  |
| (b)之裸錠   | 336    | 320 | 400 | 400 |
| 羥基丙甲基纖維素 | 2.6    | 2.6 | —   | —   |
| 氧化鈦      | 0.8    | 0.8 | —   | —   |
| 聚乙二醇     | 0.6    | 0.6 | —   | —   |
| 巴西棕櫚蠟    | 微量     | 微量  | —   | —   |

## B. 製造方法

根據上述表 28、表 29 及表 30 之處方，再依據實施例 1-B，依次製作顆粒、裸錠及 FC 錠，而各自得到具有上述表 29 及 30 記載之處方的裸錠或 FC 錠(40 毫克錠)。

## C. 溶離試驗

## 五、發明說明 ( 41 )

關於上述裸錠(實施例編號22及23)以及FC錠(實施例編號20及21)，與實施例1-C相同，進行溶離試驗。其結果並示於表31。

表31

裸錠或FC錠1錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0 分 | 10 分 | 15 分 | 30 分 | 45 分 |
|-------|-----|------|------|------|------|
| 20    | 0   | 82   | 90   | 94   | 96   |
| 21    | 0   | 83   | 92   | 97   | 97   |
| 22    | 0   | 85   | 94   | 97   | 98   |
| 23    | 0   | 83   | 86   | 87   | 87   |

如上述實施例20~23之錠劑，將顆粒之處方或第二崩解劑之種類及配合比例，加以變更而製作之40毫克錠的本發明之製劑，其不論何者，皆顯示其快速溶解性，並且，若將這些製劑在15分鐘的溶離率，與前述實施例1之10毫克錠4錠者相比，不論何者皆在 $\pm 10\%$ 以內，而顯示同等的溶離形式。

## 實施例24~27

## A. 化合物1之含量40毫克之裸錠(40毫克)之處方

與實施例1相同地，製造下述組成之顆粒、裸錠及FC錠。

## 顆粒之處方

表32

| 成分    | 含量(毫克) |    |    |    |
|-------|--------|----|----|----|
|       | 實施例編號  |    |    |    |
|       | 24     | 25 | 26 | 27 |
| 化合物 1 | 40     | 40 | 40 | 40 |

## 五、發明說明 ( 42 )

|               |     |     |      |     |
|---------------|-----|-----|------|-----|
| D-甘露糖醇        | 132 | 255 | 188  | 325 |
| 玉米澱粉          | 56  | 70  | —    | —   |
| 交叉羧甲基纖維素<br>鈉 | 12  | 20  | 12.5 | 20  |
| 羥基丙甲基纖維素      | 8   | 12  | 7.5  | 12  |
| 硬脂酸鎂          | 2   | 3   | 2    | 3   |

## B. 製造方法

將上述表32之實施例24之組合物，根據下述之製造方法製作裸錠。實施例25、26、27之組合物，亦根據下述之方法進行。

## (1) 結合液之製作

將水溶性高分子結合劑之羥基丙甲基纖維素(12克)，溶解於純水(228克)中後，將其作為結合液。

## (2) 造粒

將化合物1(60克)及水溶性賦型劑之D-甘露糖醇(198克)及第一崩解劑之交叉羧甲基纖維素鈉(18克)、玉米澱粉(84克)，裝載於流動層造粒機(多普列什MP-01/寶列克製)中，使用上述(1)製備之結合液，以下述條件進行噴霧造粒，而得到實施例24之顆粒。

## 造粒條件

給氣溫度：70℃

風量：50 立方公尺/小時

噴霧速度：10 克/分

噴霧嘴徑：1.2 公厘

噴霧壓力：0.15 MPa/平方公分

噴槍位置：下段

## 五、發明說明(43)

## (3)配合

在上述(2)得到之顆粒中，配合使用潤滑劑之硬脂酸鎂3克(其裝載可根據獲得量而補正)(40 rpm，5分鐘)。

## (4)打錠：

使用Cleanpress Correct12HUK(菊水製作所)，將上述(3)製作之打錠用顆粒，進行打錠，而得到具有表32所示處方之裸錠。

## C.溶離試驗

關於上述裸錠(40毫克錠)，與實施例1-C相同，進行溶離試驗。其結果並示於表33。

表33

裸錠(40毫克)1錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 |
|-------|----|-----|-----|-----|-----|
| 24    | 0  | 74  | 87  | 91  | 98  |
| 25    | 0  | 90  | 98  | 99  | 100 |
| 26    | 0  | 87  | 95  | 97  | 98  |
| 27    | 0  | 84  | 94  | 97  | 98  |

如上述實施例24~27之錠劑，將顆粒之處方及配合比例，加以變更而製作之40毫克錠的本發明之製劑，其不論何者，皆顯示其快速溶解性，並且，若將這些製劑在15分鐘的溶離率，與前述實施例1之10毫克錠4錠者相比，不論何者皆在±10%以內或85%以上，而顯示同等的溶離形式。

## 實施例28

A.化合物1之含量40毫克之顆粒、裸錠及FC錠(40毫克)之處方

## 五、發明說明(44)

與實施例1相同地，製造下述組成之顆粒、裸錠及FC錠。

## (a)顆粒之處方

表34

| 成分        | 含量(毫克) |
|-----------|--------|
|           | 實施例編號  |
|           | 28     |
| 化合物 1     | 40     |
| D-甘露糖醇    | 188    |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 16     |
| 羥基丙甲基纖維素  | 10     |

## (b)裸錠之處方

表35

| 成分     | 含量(毫克) |
|--------|--------|
|        | 實施例編號  |
|        | 28     |
| (a)之顆粒 | 254    |
| 乳糖     | 62     |
| 硬脂酸鎂   | 4      |

## (c)FC錠之處方

表36

| 成分       | 含量(毫克) |
|----------|--------|
|          | 實施例編號  |
|          | 28     |
| (b)之顆粒   | 320    |
| 羥基丙甲基纖維素 | 2.6    |
| 氧化鈦      | 0.8    |

## 五、發明說明(45)

|       |     |
|-------|-----|
| 聚乙二醇  | 0.6 |
| 巴西棕櫚蠟 | 微量  |

## B. 製造方法

## (1) 結合液之製作

將水溶性高分子結合劑之羥基丙甲基纖維素(30克)，溶解於純水(570克)中後，將其作為結合液。

## (2) 造粒

將化合物A(120克)及D-甘露糖醇(564克)及第一崩解劑之交叉羧甲基纖維素鈉(48克)，裝載於流動層造粒機(多普列什MP-01/寶列克製)中，使用上述(1)製備之結合液，以下述條件進行噴霧造粒，而得到處方(a)之顆粒。

## 造粒條件

給氣溫度：60°C

風量：50 立方公尺/小時

噴霧速度：10 克/分

噴霧嘴徑：1.2 公厘

噴霧壓力：0.12 MPa/平方公分

噴槍位置：中段

## (3) 顆粒及第二崩解劑之混合：

將第二崩解劑之乳糖(176.7克)，加入上述(2)製作之造粒物723.9克中，使用小型V型混合機(筒井理化學器械)，並進行混合(40 rpm，15分鐘)。然後，使用費茲研磨機(細川Micron)進行混合(2350 rpm，knife，16 mesh)。混合結束後，配合使用潤滑劑之硬脂酸鎂11.4克(其裝載可根據獲得量而補正)，再進行混合(40 rpm，5分鐘)。

## (4) 打錠

## 五、發明說明 ( 46 )

使用 Cleanpress Correct12HUK(菊水製作所)，將上述(3)製作之打錠用顆粒，進行打錠，而得到具有處方(b)所示處方之裸錠。

## (5) 包衣：

將上述(4)製作之裸錠，使用海柯達-HCT30N(福洛因特產業)，以羥基丙甲基纖維素、氧化鈦、聚乙二醇及巴西棕櫚蠟所構成之包衣劑，根據下述條件進行包衣步驟，使其皮膜量成為4毫克，而得到具有處方(c)之FC錠。

## FC 條件

給氣溫度：80℃

風量：0.6 立方公尺/分鐘

平板迴轉數：25 rpm

噴霧壓：0.15Mpa

液速：5 克/分鐘

噴槍距離：11 公分

## C. 溶離試驗

關於上述FC錠(40毫克錠)，與實施例1-C相同，進行溶離試驗。其結果並示於表37。

## 溶離試驗結果

表37

| 實施例編號 | 10 分 | 15 分 | 30 分 | 45 分 |
|-------|------|------|------|------|
| 28    | 81   | 90   | 94   | 96   |

## 比較例1

標準的處方及製造方法之溶離性1

將以標準的處方及製造方法所得到製劑的溶離性，當作

## 五、發明說明 ( 47 )

用於評價之比較例，而評價以傳統技術製造之錠劑的溶離性。

## A.FC錠(20毫克錠)之製造

根據下述處方，將水難溶性有效成分、代表性的水溶性賦型劑之乳糖、崩解劑的玉米澱粉，裝載至流動層造粒機，以水溶性高分子溶液進行噴霧造粒，將硬脂酸鎂配合於所得到之造粒物中後，打錠以製作裸錠，然後，施以薄膜包衣，而製造FC錠(20毫克錠)。

## (a)裸錠之處方

表38

| 成分        | 含量(毫克) |
|-----------|--------|
| 化合物 1     | 20     |
| 乳糖        | 70.0   |
| 玉米澱粉      | 22.0   |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 6      |
| 聚乙烯醇      | 1.2    |
| 硬脂酸鎂      | 0.8    |

## (b)FC錠之處方

表39

| 成分       | 含量(毫克) |
|----------|--------|
| (a)之裸錠   | 120    |
| 羥基丙甲基纖維素 | 1.95   |
| 氧化鈦      | 0.6    |
| 濃甘油      | 0.45   |
| 巴西棕櫚蠟    | 微量     |

## 五、發明說明( 48 )

## B. 溶離試驗

關於上述比較例1之FC錠(20毫克錠)，與實施例1-C相同，進行溶離試驗。其結果並示於表40。

表40

FC錠(20毫克錠)1錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0分 | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 |
|-------|----|----|-----|-----|-----|-----|
| 1     | 0  | 35 | 56  | 68  | 71  | 86  |

由上述溶離試驗，很明顯地，依據傳統技術得到之比較例1之FC錠(20毫克錠)，其溶離率在15分鐘內，並不到68%，而即使30分鐘亦只有71%，相較於本發明之實施例2~19的FC錠(20毫克錠)，除了其溶解性顯著不佳以外，其15分鐘之溶離率，相較於實施例1之10毫克錠2錠的15分鐘之溶離率，係降低20%以上，且溶離形式亦明顯不同。

## 比較例2

標準的處方及製造方法之溶離性2

比較例2，係與比較例1相同地，評價傳統技術所製造之FC錠(20毫克錠)之溶離性。

## A.FC錠(20毫克錠)之製造

根據下述處方，與前述實施例1相同地，將水難溶性有效成分、代表性的崩解劑的結晶纖維素、無水磷酸氫鈣，加以混合，再以硬脂酸鎂配合於混合物中之後，打錠以製作裸錠，然後，施以薄膜包衣，而製造FC錠(20毫克錠)。

## 五、發明說明 ( 49 )

表 41

| 成分     | 含量(毫克) |
|--------|--------|
| 化合物 1  | 20     |
| 結晶纖維素  | 70.0   |
| 無水磷酸氫鈣 | 23.2   |
| 硬脂酸鎂   | 0.8    |

## (b)FC錠之處方

表 42

| 成分       | 含量(毫克) |
|----------|--------|
| (a)之裸錠   | 120    |
| 羥基丙甲基纖維素 | 1.95   |
| 氧化鈦      | 0.6    |
| 濃甘油      | 0.45   |
| 巴西棕櫚蠟    | 微量     |

## B. 溶離試驗

關於上述比較例 2 之 FC 錠 (20 毫克錠)，與實施例 1-C 相同，進行溶離試驗。其結果並示於表 43。

表 43

FC 錠 (20 毫克錠) 1 錠之溶離試驗 (溶離率：%)

| 實施例編號 | 0 分 | 5 分 | 10 分 | 15 分 | 30 分 | 45 分 |
|-------|-----|-----|------|------|------|------|
| 2     | 0   | 42  | 57   | 63   | 70   | 75   |

由上述溶離試驗，很明顯地，依據傳統技術得到之比較例 2 之 FC 錠 (20 毫克錠)，其溶離率在 15 分鐘內，並不到 63%，而即使 30 分鐘亦只有 70%，相較於本發明之實施例 2~19 的 FC 錠 (20 毫克錠)，除了其溶解性顯著不佳以外，其

## 五、發明說明 ( 50 )

15分鐘之溶離率，相較於實施例1之10毫克錠2錠的15分鐘之溶離率，係降低25%以上，且溶離形式亦明顯不同。

比較例3

標準的處方及製造方法之溶離性3

比較例3，係評價傳統技術所製造之FC錠(40毫克錠)之溶離性。

A.FC錠(40毫克錠)之製造

根據下述處方，將代表性的水溶性賦形劑之甘露糖醇，裝載於流動層造粒機中，將水難溶性有效成分分散懸浮於水溶性高分子結合劑溶液中，於結合液中噴霧造粒，再以硬脂酸鎂配合於所得到之造粒物中之後，打錠以製作裸錠，然後，施以薄膜包衣，而製造FC錠(40毫克錠)。

(a)裸錠之處方

表44

| 成分        | 含量(毫克) |
|-----------|--------|
| 化合物 1     | 40     |
| 甘露糖醇      | 77.0   |
| 交叉羧甲基纖維素鈉 | 12     |
| 聚乙烯醇      | 4.8    |
| 硬脂酸鎂      | 0.9    |

(b)FC錠之處方

表45

| 成分       | 含量(毫克) |
|----------|--------|
| (a)之裸錠   | 134.7  |
| 羥基丙甲基纖維素 | 1.95   |

## 五、發明說明(52)

有效成分含量不同的各種製劑，就可以根據不同的病患，  
選擇最適合其之藥劑，從而提供了臨床上極為有用之藥  
劑。

## 四、中文發明摘要 (發明之名稱: 崩解性良好之口服製劑)

本發明係提供一種含有崩解性良好之水難溶性有效成分之口服製劑，其係使用水溶性高分子結合劑，製作水難溶性有效成分及第一崩解劑以及水溶性賦型劑及固體成形體(例如造粒物)，將此固體成形體與第二崩解劑相混合而得到之混合物所構成者，或者，由水難溶性有效成分及崩解劑以及糖醇，而使用水溶性高分子結合劑製作之固體成形體所構成者。該製劑若為經口投與時，其在消化道內之有效成分的溶解性優良，同時在不同含量的有效成分之製劑間，具有同等的溶離形式，從而可根據個別的病患而選擇最適當之藥劑，在臨床上係極為有用的。

## 英文發明摘要 (發明之名稱: PREPARATION WITH A GOOD DISINTEGRATING PROPERTY)

A pharmaceutical preparation of a slightly-water-soluble active ingredient suitable for oral administration with a good disintegrating property, which comprises

a mixture of a solid shaped composition and a second disintegrant, said solid shaped composition being prepared by forming a shaped composition (e.g., granules) from a slightly-water-soluble active ingredient, a first disintegrant and a water-soluble excipient by using a water-soluble high molecular binder, followed by mixing said solid shaped composition with the second disintegrant, or

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

(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：

)

a solid shaped composition which is prepared by forming a shaped composition from a slightly-water-soluble active ingredient, a disintegrant and a sugar alcohol by using a water-soluble high molecular binder.

Said preparations show an excellent dissolution of the active ingredient in the intestine tract when administered orally, and further show a similar dissolution pattern even though the content of the active ingredient is different. Therefore, said preparations can permit to select a most suitable medicament for individual patent, and hence, these preparations are clinically quite useful.

訂

線

|      |           |
|------|-----------|
| 申請日期 | 90. 9. 19 |
| 案 號  | 090123036 |
| 類 別  | A61K 9/20 |

|                    |          |          |
|--------------------|----------|----------|
| 95. 1. -2<br>年 月 日 | 修正<br>補充 | A4<br>C4 |
|--------------------|----------|----------|

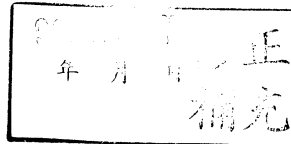
中文說明書替換頁(95年元月)

(以上各欄由本局填註)

# 發 明 專 利 說 明 書

|            |               |                                                                                           |
|------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 崩解性良好之口服製劑                                                                                |
|            | 英 文           | PREPARATION WITH A GOOD DISINTEGRATING PROPERTY                                           |
| 二、發明人      | 姓 名           | 富士原 和之<br>KAZUYUKI FUJIHARA                                                               |
|            | 國 籍           | 日本                                                                                        |
|            | 住、居所          | 日本國大阪府高槻市玉川1-9-1-511                                                                      |
| 三、申請人      | 姓 名<br>(名 稱)  | 日商大日本住友製藥股份有限公司<br>DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.                                    |
|            | 國 籍           | 日本                                                                                        |
|            | 住、居所<br>(事務所) | 日本國大阪市中央區道修町2丁目6番8號<br>6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 541-8524 JAPAN |
|            | 代 表 人<br>姓 名  | 宮武 健次郎<br>MIYATAKE, KENJIRO                                                               |

## 六、申請專利範圍



1. 一種崩解性良好之口服製劑，其係由下列成分所組成：

(1) N-[4-[4-(1,2- 苯并異噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亞甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-二環[2,2,1]庚烷二羧基亞胺或其於藥學上可利用之鹽作為有效成分；

(2) 相對於有效成分之重量為200至2000重量%之D-甘露糖醇作為水溶性賦型劑；

(3) 相對於有效成分之重量為6至80重量%之選自羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮及聚乙烯醇之一至多種作為水溶性高分子結合劑；及

(4) 相對於有效成分之重量為5至300重量%之選自玉米澱粉、結晶性纖維素、低取代度羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交叉羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉及交叉普微敦(Povidone)之一或多種作為第一崩解劑。

2. 如申請專利範圍第1項之崩解性良好之口服製劑，其中該水溶性高分子結合劑之添加量為該口服製劑重量之1至5重量%。

3. 如申請專利範圍第1或2項之崩解性良好之口服製劑，其中該第一崩解劑之含量相對於有效成分之重量為30至150重量%。

## 六、申請專利範圍

4. 如申請專利範圍第1或2項之崩解性良好之口服製劑，其中該有效成分為N-[4-[4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亞甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-二環[2,2,1]庚烷二羧基亞胺鹽酸鹽。
5. 如申請專利範圍第1或2項之崩解性良好之口服製劑，其中作為有效成分之N-[4-[4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亞甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-二環[2,2,1]庚烷二羧基亞胺或其於藥學上可利用之鹽之含量為5至40mg，而作為水溶性賦型劑之D-甘露糖醇含量相對於有效成分之重量為250至1200重量%。
6. 如申請專利範圍第1或2項之崩解性良好之口服製劑，其中作為有效成分之N-[4-[4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亞甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-二環[2,2,1]庚烷二羧基亞胺或其於藥學上可利用之鹽之含量為5至40mg，其為該口服製劑總重量之8至16重量%。
7. 一種崩解性良好之口服製劑，其係由下列成分所組成：
  - (1)N-[4-[4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亞甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-二環[2,2,1]庚烷二羧基亞胺或其於藥學上可利用之鹽作為有效成分；

## 六、申請專利範圍

- (2) 相對於有效成分之重量為200至2000重量%之D-甘露糖醇及乳糖之組合物作為水溶性賦型劑；
  - (3) 相對於有效成分之重量為6至80重量%之選自羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮及聚乙烯醇之一至多種作為水溶性高分子結合劑；及
  - (4) 相對於有效成分之重量為5至300重量%之選自玉米澱粉、結晶性纖維素、低取代度羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交叉羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉及交叉普微敦之一或多種作為第一崩解劑。
8. 一種崩解性良好之口服製劑，其係由下列成分所組成：
- (1) N-[4-[4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亞甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-二環[2,2,1]庚烷二羧基亞胺·鹽酸鹽作為有效成分；
  - (2) 相對於有效成分之重量為200至2000重量%之D-甘露糖醇及乳糖之組合物作為水溶性賦型劑；
  - (3) 相對於有效成分之重量為6至80重量%之選自羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮及聚乙烯醇之一至多種作為水溶性高分子結合劑；及
  - (4) 相對於有效成分之重量為30至150重量%之選自

## 六、申請專利範圍

玉米澱粉、交叉羧甲基纖維素鈉及交叉普微敦之一或多種作為第一崩解劑。

9. 一種崩解性良好之口服製劑，其係由下列成分所組成：

- (1) N-[4-[4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亞甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-二環[2,2,1]庚烷二羧基亞胺·鹽酸鹽作為有效成分；
- (2) 相對於有效成分之重量為200至2000重量%之D-甘露糖醇作為水溶性賦型劑；
- (3) 相對於有效成分之重量為6至80重量%之選自羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮及聚乙烯醇之一至多種作為水溶性高分子結合劑；及
- (4) 相對於有效成分之重量為30至150重量%之選自玉米澱粉、交叉羧甲基纖維素鈉及交叉普微敦之一或多種作為第一崩解劑。