



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201216962 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100134919

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/426 (2006.01)*

A61K47/38 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/30 日本

2010-221000

(71)申請人：鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：佐久間聰 SAKUMA, SATOSHI (JP)；上田廣 UEDA, HIROSHI (JP)；真下全

MASHIMO, AKIRA (JP)；村里博志 MURAZATO, HIROSHI (JP)

(74)代理人：何金塗

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：7 共 58 頁

(54)名稱

難溶性藥物之溶解性改善製劑

FORMULATION FOR SOLUBILITY ENHANCEMENT OF POORLY SOLUBLE DRUGS

(57)摘要

本發明提供一種用以提高難溶性藥物的經口吸收性之溶解性改善製劑，其特徵為包含：(A)1)含有分子內具有酸性基之難溶性藥物、2)鹼劑及 3)界面活性劑，且實質上不含崩散劑(disintegrator)之造粒物；以及(B)僅存在於該造粒物外部之崩散劑。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201216962 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100134919

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/426 (2006.01)*

A61K47/38 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/30 日本

2010-221000

(71)申請人：鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：佐久間聰 SAKUMA, SATOSHI (JP)；上田廣 UEDA, HIROSHI (JP)；真下全

MASHIMO, AKIRA (JP)；村里博志 MURAZATO, HIROSHI (JP)

(74)代理人：何金塗

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：7 共 58 頁

(54)名稱

難溶性藥物之溶解性改善製劑

FORMULATION FOR SOLUBILITY ENHANCEMENT OF POORLY SOLUBLE DRUGS

(57)摘要

本發明提供一種用以提高難溶性藥物的經口吸收性之溶解性改善製劑，其特徵為包含：(A)1)含有分子內具有酸性基之難溶性藥物、2)鹼劑及 3)界面活性劑，且實質上不含崩散劑(disintegrator)之造粒物；以及(B)僅存在於該造粒物外部之崩散劑。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用以提高難溶性藥物之經口吸收性之溶解性改善製劑、其製造方法及溶解性改善方法。

【先前技術】

將分子內具有極性基之難溶性藥物經口投與時，在消化管內pH條件下，因低溶解性而有降低經口吸收性之情形。尤其是多數分子內具有酸性基之化合物，pH越低，則溶解性越減少，而成為難溶性，故在經口投與之情形，在胃內自製劑中無法效率良好的溶離，又即使一旦溶離，也會有馬上析出之情況，使得經口吸收性效果低成為問題。

在改善難溶性藥物之經口吸收性之方法之一，周知有形成固體分散體之方法。但是，固體分散體，因係將經微細化的難溶性藥物載持於基劑而製造，故難溶性藥物在固體分散體中係以非晶質狀態存在，粒子表面能量高，物理性穩定性不良(非專利文獻1)。又，在固體分散體之情形，在僅是先前之交聯羧甲基纖維素鈣或低取代度羥丙基纖維素等之崩散劑，並無法顯示充分的崩散性(專利文獻1)。

由以上可知，作為改善難溶性藥物之經口吸收性之方法，期待形成固體分散體以外方法之開發。

作為改善難溶性藥物之溶解性之其他方法，已進行各種研討。例如，難溶性藥物係在分子內具有酸性基之化合物之情形，有關於：(1)藉由使難溶性藥物製成鹽來

改善溶解性之製劑(專利文獻2)、及(2)藉由調配鹼劑(alkali agent)，將難溶性藥物鄰近設為鹼性環境，來改善溶解性之製劑(專利文獻3至5、非專利文獻2)等之報告被發表。

但是，在專利文獻2中，有記載即使藉由將難溶性藥物製成鹽，來改善對pH7之水之溶解性，但是在經口投與後，於胃之酸性pH條件下，而可產生藥物之析出。

專利文獻3之製劑，係在含有難溶性藥物之造粒物，自外部添加鹼劑來製造，又，非專利文獻2之製劑，因係藉由將含有難溶性藥物、鹼劑的混合物直接打錠，故相較於藉由僅侷限於含有難溶性藥物之造粒物內調配鹼劑，而將僅造粒物內成為鹼環境之情形，則有必要將製劑全體設在鹼環境，而要製成難溶性特高的藥物之製劑，就需調配多量之鹼劑，並不合適。

又，專利文獻4及5之製劑，因係將難溶性藥物、鹼劑及崩散劑予以總括的造粒，故藉由在崩散時使造粒物本身崩散，而自難溶性藥物鄰近使鹼劑分散，會有使適於難溶性藥物溶解的環境喪失之可能性。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開98/29137號小冊

[專利文獻2]國際公開2006/100281號小冊

[專利文獻3]國際公開2009/048940號小冊

[專利文獻4]國際公開2007/061415號小冊

[專利文獻5]日本國申請案公開平3-240729號

[非專利文獻]

[非專利文獻1]「經口投與製劑之設計與評價」、178頁、(1995年)

[非專利文獻2]藥劑學、69卷、5號、329至335頁、(2009年)

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

本發明之目的，係提供一種可改善難溶性藥物之溶解性，結果亦可改善經口吸收性之製劑。

[解決課題之手段]

本發明人等，發現藉由在含有分子內具有極性基(酸性基或鹼性基)之難溶性藥物、pH調整劑(鹼劑或酸)、及界面活性劑的造粒物中，混合崩散劑，而可獲得改善該難溶性藥物之溶解性的製劑，並完成以下之發明(以下稱為「本發明之溶解性改善製劑」)。

(1)一種固形製劑，其特徵為包含：

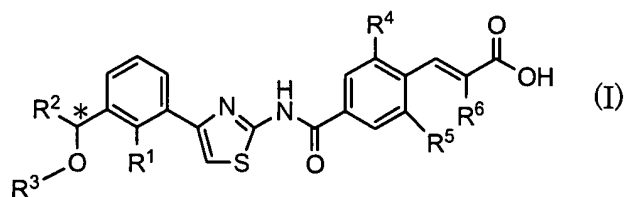
- (A)1)含有分子內具有酸性基之難溶性藥物、2)鹼劑及3)界面活性劑，且實質上不含崩散劑之造粒物；以及
- (B)僅存在於該造粒物外部之崩散劑。

(2)如上述(1)記載之固形製劑，其中酸性基係選自由羧基、磺酸基、亞磺酸基、膦酸基及苯酚性羥基所構成群組中之一種以上。

(3)如上述(2)記載之固形製劑，其中酸性基為羧基。

(4)如上述(3)記載之固形製劑，其中該難溶性藥物為式(I)所示之光學活性的化合物、其製藥上可容許的鹽或該

等之溶劑合物，



(式中，R¹為鹵素原子或C1-C3烷氧基；R²為C1-C8烷基；R³為C1-C8烷基；R⁴及R⁵係各自獨立地氟原子或氯原子；R⁶為C1-C3烷基或C1-C3烷氧基；*表示所附加之碳原子為不對稱碳)。

- (5)如上述(4)記載之固形製劑，其中該難溶性藥物為(S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己氧基乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸、其製藥上可容許的鹽、或該等之溶劑合物。
- (6)如上述(3)記載之固形製劑，其中該難溶性藥物為非類固醇性抗炎藥或膽汁酸。
- (7)如上述(3)記載之固形製劑，其中該難溶性藥物為選自由吲哚美辛(indomethacin)、伊布洛芬(ibuprofen)、邁菲那密酸(mefenamic acid)、及熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid)所構成群組中之一種以上。
- (8)如上述(1)至(7)中任一項記載之固形製劑，其中鹼劑係分子內含有選自由鎂、鈣及鋁所構成群組中之一個以上原子的一個以上之化合物。
- (9)如上述(8)記載之固形製劑，其中鹼劑係選自由氧化鎂、氫氧化鎂、氫氧化鋁鎂、合成水滑石、碳酸鈣、碳酸鎂、及矽酸鈣所構成群組中之一種以上。
- (10)如上述(9)記載之固形製劑，其中鹼劑係氧化鎂及/或

氫氧化鎂。

(11)如上述(10)記載之固形製劑，其中相對於該造粒物而言，作為鹼劑含有0.5～30重量%氧化鎂及/或0.5～30重量%氫氧化鎂。

(12)如上述(1)至(11)中任一項記載之固形製劑，其中界面活性劑為離子性界面活性劑。

(13)如上述(12)記載之固形製劑，其中離子性界面活性劑為硫酸酯鹽。

(14)如上述(13)記載之固形製劑，其中硫酸酯鹽為月桂基硫酸鈉。

(15)如上述(14)記載之固形製劑，其中相對於該造粒物而言，其含有0.2～50重量%月桂基硫酸鈉。

(16)如上述(1)至(15)中任一項記載之固形製劑，其中崩散劑係選自由纖維素衍生物、聚乙烯吡咯啉酮衍生物及澱粉衍生物所構成群組中之一種以上。

(17)如上述(16)記載之固形製劑，其中崩散劑係選自由低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣(carmellose calcium)、聯聚維酮(crospovidone)及羧甲基澱粉鈉所構成群組中之一種以上。

(18)如上述(17)記載之固形製劑，其中相對於該固形製劑而言，含有0.2～30重量%羧甲基纖維素鈣。

(19)如上述(18)記載之固形製劑，其中相對於該固形製劑而言，含有3～7重量%羧甲基纖維素鈣。

(20)如上述(1)至(19)中任一項記載之固形製劑，其中該造粒物含有羥丙基纖維素。

- (21)如上述(20)記載之固形製劑，其中相對於該造粒物而言，含有0.1~20重量%羥丙基纖維素。
- (22)如上述(1)至(4)、(6)至(18)、(20)、及(21)中任一項記載之固形製劑，其中相對於該造粒物而言，含有0.5~30重量%氧化鎂、0.5~30重量%氫氧化鎂、0.2~50重量%月桂基硫酸鈉及0.1~20重量%羥丙基纖維素，以及相對於該固形製劑而言，作為崩散劑含有0.2~30重量%羧甲基纖維素鈣。
- (23)如上述(22)記載之固形製劑，其中該難溶性藥物係(S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己氧基乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲鹽基}苯基)-2-甲基丙烯酸、其製藥上可容許的鹽、或該等之溶劑合物。
- (24)如上述(22)或(23)記載之固形製劑，其中相對於該固形製劑而言，含有3~7重量%羧甲基纖維素鈣。
- (25)如上述(1)至(24)中任一項記載之固形製劑，其中該難溶性藥物在pH7以下之任一種溶劑之37℃中，溶解度為1mg/ml以下之藥物。
- (26)如上述(1)至(25)中任一項記載之固形製劑，其中該難溶性藥物係在pH4、37℃中，溶解度為1mg/ml以下之藥物。
- (27)如上述(1)至(26)中任一項記載之固形製劑，其中該難溶性藥物係在pH7、37℃中，溶解度為1mg/ml以下之藥物。
- (28)一種固形製劑，其特徵為包含：
- (A)1)含有分子內具有鹼性基之難溶性藥物、2)酸及3)

界面活性劑，且實質上不含崩散劑之造粒物；以及
(B)僅存在於該造粒物外部之崩散劑。

(29)如上述(1)至(28)中任一項記載之固形製劑，其係錠劑或膠囊劑。

(30)如上述(1)至(29)中任一項記載之固形製劑，其為錠劑。

(31)一種如上述(1)至(27)、(29)及(30)中任一項記載之固形製劑之製造方法，其包含：

(A)1)將分子內具有酸性基之難溶性藥物、2)鹼劑及3)界面活性劑予以混合，進行造粒之步驟；以及

(B)將該(A)步驟所得之造粒物及崩散劑予以混合之步驟。

(32)一種分子內具有酸性基之難溶性藥物之溶解性之改善方法，其包含：

(A)1)將分子內具有酸性基之難溶性藥物、2)鹼劑及3)界面活性劑予以混合，進行造粒之步驟；以及

(B)將該(A)步驟所得之造粒物及崩散劑予以混合之步驟。

(33)一種造粒物，其含有(S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己基氧乙基)-2-甲基氧苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸、界面活性劑、及鹼劑。

(34)如上述(33)記載之造粒物，其中界面活性劑為離子性界面活性劑。

(35)如上述(34)記載之造粒物，其中離子性界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

- (36)如上述(33)至(35)中任一項記載之造粒物，其中鹼劑係氧化鎂、氫氧化鎂、或該等之混合物。
- (37)一種固形製劑，其含有上述(33)至(36)中任一項記載之造粒物。
- (38)如上述(1)至(30)及(37)中任一項記載之固形製劑，其係根據日本藥局方第14改正版，溶離試驗法第2法(攪拌合法)，在使用日本藥局方崩散試驗法第2液之溶離試驗中，該溶離試驗開始60分鐘後之溶離率為20%以上者。
- (39)如上述(1)至(30)及(37)中任一項記載之固形製劑，其中該溶離試驗開始60分鐘後之溶離率，相較於藥物原粉末或含有該藥物原粉末之混合粉末之該溶離率為4倍以上者。

[發明效果]

本發明之溶解性改善製劑，即使在難溶性藥物原來難溶的pH條件下亦顯示高溶解性。因此，本發明之溶解性改善製劑，因其溶解性難以受到消化管內pH條件所影響，故可期待在自胃至小腸上部的廣泛範圍，顯示高度經口吸收性。

【實施方式】

[實施發明之形態]

茲就本說明書中之用語加以說明。

「難溶性」係指針對溶劑、尤其是水、緩衝液、或消化管內液之溶解度為1mg/ml以下、更佳為100 μ g/ml以下、再佳為10 μ g/ml以下、特佳為1 μ g/ml以下、最佳為

0.1 μ g/ml以下狀態之意。較佳是在對pH7以下之任一種溶劑為難溶性者，更佳為在pH4至7之任一種溶劑為難溶性、再佳為在pH4及/或pH7之溶劑為難溶性者。但，在分子內具有鹼性基化合物之情形，較佳是對pH7以上之任一種溶劑為難溶性、更佳為對pH7至9之任一種溶劑為難溶性者，再佳為對pH7及/或pH9之溶劑為難溶性。用以測定溶解度之溶劑並無特別限定，不過在pH4之溶劑方面，有例如乙酸緩衝液、檸檬酸緩衝液等。在pH5之溶劑方面，有例如乙酸緩衝液、檸檬酸緩衝液、磷酸緩衝液等。在pH7之溶劑方面，有例如水、磷酸緩衝液等。在pH9之溶劑方面，有例如碳酸緩衝液等。溶解度之測定溫度即使在任意之情形，較佳為20至40℃、更佳為37℃。

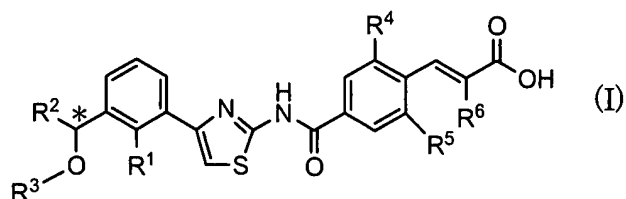
「難溶性藥物」方面，可使用例如滋養強壯保健藥、解熱鎮痛消炎藥(例如非類固醇性抗炎藥)、影響精神藥(psychotropic drug)、抗焦慮藥、抗憂鬱藥、安眠鎮靜藥、抗痙攣劑、中樞神經系統作用藥、腦部代謝改善劑、腦部循環改善劑、抗癲癇劑、交感神經興奮劑、胃腸藥、制酸劑、抗潰瘍劑、鎮咳祛痰劑、鎮吐劑、呼吸刺激劑、支氣管擴張劑、抗過敏劑、牙科口腔用藥、抗組織胺劑、強心劑、心律不整用劑、利尿劑、降血壓劑、血管收縮劑、冠狀血管擴張藥、末梢血管擴張藥、高脂血症用劑、血小板生成調節劑、利膽劑、抗生素、化學治療劑、糖尿病用劑、骨質疏鬆症用藥、抗風濕藥、骨骼肌鬆弛劑、抗痙攣劑、賀爾蒙劑、生物鹼系麻醉藥、磺胺劑、痛風治療藥、抗凝血劑、抗惡性腫瘤劑、膽汁

酸等之一種或二種以上之成分。

「分子內具有酸性基之難溶性藥物」係指分子內具有酸性基之化合物、其製藥上可容許的鹽、或該等之溶劑合物之意，較佳為分子內具有酸性基之化合物。酸性基較佳為選自由羧基、磺酸基、亞磺酸基、膦酸基、及苯酚性羥基所構成群組中之一種以上，再佳為羧基、磺酸基或苯酚性羥基、最佳為羧基。又，較佳為分子內不具鹼性基之物。

「分子內具有鹼性基之難溶性藥物」係指分子內具有鹼性基之化合物、其製藥上可容許的鹽、或該等之溶劑合物之意，而較佳為分子內具有鹼性基之化合物。鹼性基較佳為選自由胺基、甲脒基、胍基(guanidino)、銨基、環狀胺基、及核酸鹼所構成群組中之一種以上。又，較佳為分子內不具有酸性基之物。

分子內具有酸性基之難溶性藥物方面，較佳為國際公開2009/017098號記載之式(I)所示之光學活性化合物、其製藥上可容許的鹽或該等之溶劑合物等：



(式中， R^1 表示鹵素原子或C1-C3烷氧基； R^2 表示C1-C8烷基； R^3 表示C1-C8烷基； R^4 及 R^5 係各自獨立之氟原子或氯原子； R^6 表示C1-C3烷基或C1-C3烷氧基；*表示所附加之碳原子為不對稱碳)。

式(I)所示之化合物之 R^1 至 R^6 之適當取代基群以(Ia)

至 (In) 表示。較佳為該等可能的組合之化合物。

R1 較佳為 (Ia) 鹵素原子或 C1-C3 烷氧基，進一步更佳為 (Ib) 氟原子或甲氧基，最佳為 (Ic) 甲基氧。

R2 較佳為 (Id) C1-C8 烷基，再佳為 (Ie) C1-C6 烷基。

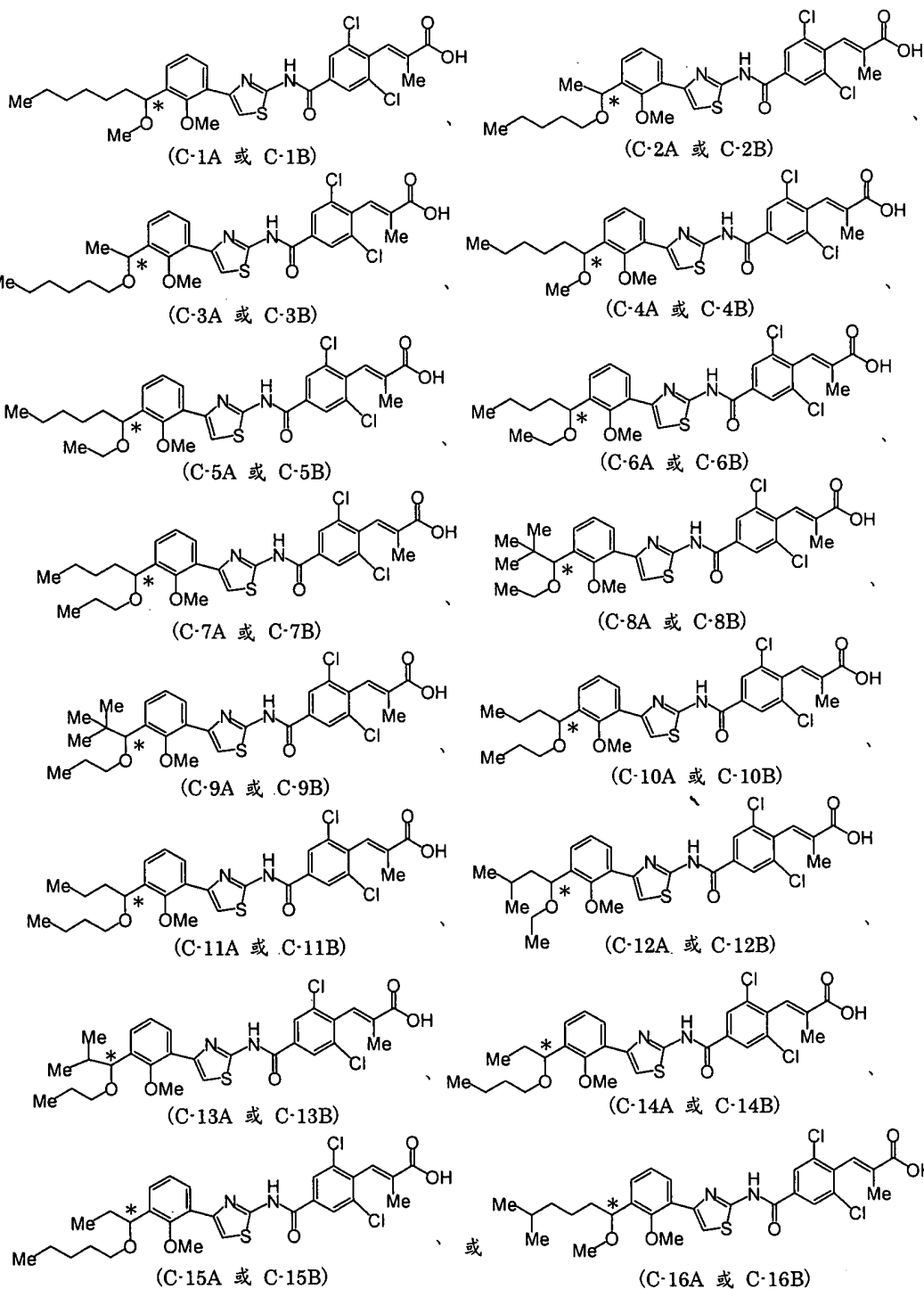
R3 較佳為 (If) C1-C8 烷基，再佳為 (Ig) C1-C6 烷基。

較佳為 R4 及 R5 均相同，且 (Ih) 氟原子或氯原子，再佳為 (Ii) 氯原子。

R6 較佳為 (Ij) C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基，再佳為 (Ik) C1-C3 烷基，最佳為 (Il) 甲基。

光學異構物之旋光度 (optical rotation) 較佳為 (Im)(+) 或 (-)、再佳為 (In)(-)。

作為式 (I) 所示之光學活性化合物，較佳為下述光學活性之化合物。



(式中，Me表示甲基；*表示所附加之碳原子為不對稱碳)再佳為(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己基氧乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸，最佳為(S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己基氧乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸(國際

公開 2009/017098 號記載之「化合物 C-3B」)。化合物 C-3B 相對於 pH 為 7 以下之溶劑之溶解度為 0.0004 μ g/ml 以下，即使在難溶性藥物中，亦為難溶性非常高的藥物。

又，其他適當的分子內具有酸性基之難溶性藥物方面，可例舉非類固醇性抗炎藥或膽汁酸等。可例舉例如吲哚美辛(indomethacin)、艾巴普芬(ketoprofen)、氟畢普芬(flurbiprofen)、羅奇索普羅芬(loxoprofen)、克妥洛(ketorolac)、聯苯乙酸(felbinac)、二克氯芬(diclofenac)、水楊酸、水楊酸二醇、乙醯水楊酸、氟芬那密酸(flufenamic acid)、邁菲那密酸(mefenamic acid)、阿西美辛(acemetacin)、耳克氯吩(alclofenac)、伊布洛芬(ibuprofen)、蘇靈大(sulindac)、托曼汀(tolmetin)、氯苯紫利(lobenzarit)、青黴胺(penicillamine)、歐莎普洛晉(oxaprozin)、代弗奈沙爾(diflunisal)、芬比芬(fenbufen)、芬太士(fentiazac)、那普羅西(naproxene)、普拉諾普洛菲(pranoprofen)、提阿普洛菲(tiaprofen)、蘇普洛菲(suprofen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、艾特多雷克(etodolac)、薩德菲(zaltofen)、貼米撒旦(telmisartan)、熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid)或其製藥上可容許的鹽等，較佳為吲哚美辛、伊布洛芬、邁菲那密酸、或熊去氧膽酸。

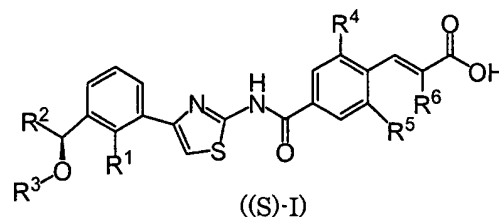
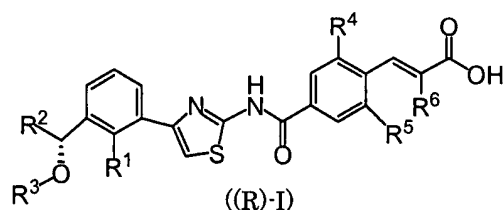
分子內具有鹼性基之難溶性藥物方面，可例舉鹽酸麥普替啉(maprotiline)、鹽酸罌粟鹼(papaverine)、去甲腎上腺素(norepinephrine)、氯化小蘗鹼(berberine)、鹽酸西查細特(cetraxate)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、甲硝唑(metronidazole)、二氮平(diazepam)、西咪替丁

(cimetidine)、啡莫替定(famotidine)、鹽酸溴克辛(bromhexine)、鹽酸二芬朵(difenidol)、咖啡因、毛地黃、鹽酸維拉帕米(verapamil)、紅黴素、克拉黴素(clarithromycin)、吉他黴素(kitasamycin)、角沙黴素(josamycin)、羅辛舒羅黴素(roxithromycin)、麥迪黴素(midecamycin)等。

「鹵素原子」係指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子之意。較佳為氟原子、氯原子、及溴原子。

「烷基」包含碳原子數1至8之直鏈或分枝鏈之一價烴基。可例舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、正庚基、正辛基等。較佳可例舉C1-C6烷基。再佳可例舉C1-C4烷基。「烷氧基」方面，可例舉甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、正己氧基、異己氧基、2-己氧基、3-己氧基、正庚氧基、正辛氧基等。較佳為C1-C6烷氧基。再佳為C1-C4烷氧基。

上述化學式中、*表示所附加之碳原子為不對稱碳。
*所附加之化合物，係*所附加之碳原子之絕對配置為R配置或S配置。例如式(I)所示之光學活性化合物包含R配置之光學異構物((R)-I)或S配置之光學異構物((S)-I)。



「難溶性藥物」，在本發明製劑中較佳為結晶。難溶性藥物之結晶狀態可以固體NMR或粉末X線繞射法來確認。

相對於本發明之造粒物而言，「難溶性藥物」之含量較佳為0.1至20重量%、更佳為1至10重量%、再佳為2至6重量%。

「鹼劑」只要是溶解或懸浮5重量%於水之狀態之pH較佳為9以上，則並無特別限定，可為二種以上混合物。又，對水之溶解速度慢者為理想。可例舉例如分子內含有選自由鎂、鈣、及鋁所構成群組中之一種以上之原子。較佳為選自由氧化鎂、氫氧化鎂、氫氧化鋁鎂、合成水滑石、碳酸鈣、碳酸鎂、或矽酸鈣所構成群組中之一種以上，再佳為氧化鎂、氫氧化鎂、或該等之混合物。

藉由在僅含有分子內具有酸性基之難溶性藥物的造粒物內調配鹼劑，而可淨使造粒物內成為鹼環境。結果，相較於使製劑全體成為鹼環境之情形，可以少量鹼劑之調配，且有效的使難溶性藥物之鄰近成為鹼環境。

相對於本發明之造粒物而言，各鹼劑之含量各自較佳為0.5至30重量%、更佳為2至25重量%。

相對於本發明之造粒物而言，氧化鎂之含量較佳為0.5至30重量%、更佳為2至25重量%、再佳為2.5至10重量%。氫氧化鎂之含量方面，相對於本發明之造粒物而言，較佳為0.5至30重量%、更佳為2至25重量%、再佳為5至20重量%。氫氧化鋁鎂之含量方面，相對於本發明之造粒物而言，較佳為0.5至30重量%、更佳為2至25重量%

、再佳為7.5至20重量%。相對於本發明之造粒物而言，合成水滑石之含量較佳為0.5至30重量%、更佳為2至25重量%、再佳為5至20重量%。

較該等含量更多時，因難溶性藥物而使穩定性降低，又，添加劑、尤其是有使崩散劑之作用經時間變化而降低之可能性，若過少時，則在造粒物中無法充分使難溶性藥物鄰近成為鹼環境，恐有無法改善難溶性藥物之溶解性之虞。

「酸」只要是溶解或懸浮5重量%於水之狀態的pH較佳為5以下，則並無特別限定，可為二種以上之混合物。可例舉例如檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、琥珀酸等。

藉由將僅含有分子內具有鹼性基之難溶性藥物的造粒物內來調配酸，而可淨使造粒物內成為酸性環境。結果，相較於使製劑全體成為酸性環境之情形，可以少量酸之調配，且有效的使難溶性藥物鄰近成為酸性環境。

「界面活性劑」，只要是可使用於製劑學上之物則佳，亦可為2種以上之混合物。界面活性劑係藉由改善難溶性藥物之濕潤性，而可改善該難溶性藥物之溶解性。雖可使用離子性界面活性劑、非離子性界面活性劑之任一種，而以離子性界面活性劑更適當。離子性界面活性劑較佳為選自由硫酸酯鹽、羧酸鹽、及磺酸鹽所構成群組中之一種以上，再佳為硫酸酯鹽，最佳為月桂基硫酸鈉。非離子性界面活性劑較佳為糖脂肪酸酯及/或聚氧烷二醇，再佳為蔗糖脂肪酸酯及/或聚氧伸乙基聚氧丙二醇。

相對於本發明之造粒物而言，界面活性劑之含量較佳為0.2至50重量%、更佳為1至40重量%。

相對於本發明之造粒物而言，月桂基硫酸鈉之含量較佳為0.2至50重量%、更佳為1至40重量%、再佳為2.5至30重量%。

若較該等含量更多時，則因黏度上升而有降低造粒性之可能性，若少時，在造粒物中，無法充分改善難溶性藥物之濕潤性，恐有無法改善難溶性藥物之溶解性之虞。

「結合劑」(binder)方面，只要是可使用於製劑學上之物則佳，亦可為二種以上之混合物。具體言之，可例舉纖維素衍生物、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基澱粉、羧甲基澱粉鈉等，較佳為纖維素衍生物及/或聚乙烯吡咯啉酮。

纖維素衍生物方面，可例舉羥丙基甲基纖維素、反丁烯二酸·硬脂酸·聚乙烯縮醛二乙基氨基乙酸酯·羥丙基甲基纖維素混合物、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、羥乙基甲基纖維素、羥乙基纖維素等，較佳為羥丙基纖維素。

相對於本發明之造粒物而言，結合劑之含量為0.1至20重量%、較佳為0.5至10重量%。

相對於本發明之造粒物而言，羥丙基纖維素之含量較佳為0.1至20重量%、更佳為0.5至10重量%、再佳為1至5重量%。

界面活性劑在使用對水之溶解度高的離子性界面活性劑(例如月桂基硫酸鈉)之情形，作為結合劑係使用纖維素衍生物，並使離子性界面活性劑之溶解速度減慢為理想。

「賦形劑」方面，只要可使用於製劑學上之物則佳，亦可為二種以上之混合物。具體言之，可使用水溶性賦形劑、水不溶性賦形劑之任一種。更具體言之，作為水溶性賦形劑可例舉葡萄糖、果糖、乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、赤蘚糖醇、氫化麥芽糖、海藻糖(trehalose)、山梨糖醇等；作為水不溶性賦形劑，可例舉玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、米澱粉(rice starch)、結晶纖維素、矽酸酐、含水二氧化矽等。較佳為選自由D-甘露糖醇、玉米澱粉、及結晶纖維素所構成群組中之一種以上。

相對於本發明之溶解性改善製劑而言，水溶性賦形劑之含量較佳為9重量%以上、更佳為15重量%以上、再佳為35重量%以上、最佳為50重量%以上，且為95重量%以下、較佳為90重量%以下。

「潤滑劑」方面，只要是可使用於製劑學上之物則佳，亦可為二種以上之混合物。具體言之，可例舉蔗糖脂肪酸酯、滑石、含水二氧化矽、硬脂酸金屬鹽等。較佳為硬脂酸鎂及/或滑石。

相對於本發明之溶解性改善製劑而言，潤滑劑之含量較佳為0.1至10重量%、更佳為0.5至2.5重量%。

「崩散劑」方面，只要是可使用於製劑學上之物則佳，亦可為二種以上之混合物，較佳為不含實質上可使

用作為鹼劑或界面活性劑之物(例：碳酸氫鈉)。具體言之，崩散劑方面，可例舉纖維素衍生物、玉米澱粉、糊化(α 化)澱粉、澱粉衍生物、聚乙烯吡咯啉酮衍生物、瓊脂粉末等。較佳為纖維素衍生物、聚乙烯吡咯啉酮衍生物、或澱粉衍生物。纖維素衍生物方面，可例舉低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉等，較佳為低取代度羥丙基纖維素或羧甲基纖維素鈣。聚乙烯吡咯啉酮衍生物方面，可例舉聯聚維酮等，較佳為聯聚維酮。澱粉衍生物方面，可例舉羧甲基澱粉鈉等，較佳為羧甲基澱粉鈉。

相對於本發明之溶解性改善製劑而言，崩散劑之含量較佳為0.2至30重量%、更佳為1至20重量%。

相對於本發明之溶解性改善製劑而言，低取代度羥丙基纖維素之含量較佳為0.2至30重量%、更佳為2.5至20重量%、再佳為5至15重量%。相對於本發明之溶解性改善製劑而言，羧甲基纖維素鈣之含量較佳為0.2至30重量%、更佳為1至20重量%、再佳為2至10重量%。相對於本發明之溶解性改善製劑而言，羧甲基澱粉鈉之含量較佳為0.2至30重量%、更佳為1至20重量%、再佳為3至10重量%、最佳為3至7重量%。相對於本發明之溶解性改善製劑而言，聯聚維酮之含量較佳為0.2至30重量%、更佳為1至20重量%、再佳為2至10重量%。

若較該等含量多時，帶進崩散劑鄰近之內部的水量成為不充分，而有降低崩散性之可能性，若少時，則恐有無法充分顯示崩散作用之虞。

「造粒物」係指以造粒所製造之物，其製法並無特別限定。可例示例如粉末、微粒、顆粒、散劑等。

「固形製劑」，只要是固形之製劑則並無特別限定，較佳為內用藥。劑形方面，在例如日本藥局方記載之製劑總則中，可例舉錠劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、丸劑等，而較佳為錠劑或膠囊劑、再佳為錠劑。

本發明之造粒物，其特徵為含有難溶性藥物、鹼劑或酸、及界面活性劑。可依照需要，另外含有結合劑、賦形劑、潤滑劑等，不過實質上不含崩散劑。在此，「實質上不含崩散劑」係指完全不含崩散劑，或只含有無法顯示崩散劑原來具有的崩散作用程度的調配量。較佳為，崩散劑之含量對本發明之造粒物，約小於0.5重量%，較佳為小於約0.05重量%、再佳為小於0.005重量%、特佳為完全不含崩散劑。在使崩散劑在造粒物內含有一定量以上之情形，在經口投與製劑後，藉由於崩散時使造粒物之結構顯著崩散，並自難溶性藥物鄰近，使鹼劑及界面活性劑分散，而失去了適於難溶性藥物之溶解的環境。在劑形方面，較佳為在日本藥局方記載之製劑總則中，製成顆粒劑或散劑。難溶性藥物在本發明之造粒物中較佳為以結晶狀態存在。難溶性藥物之結晶狀態，可藉由固體NMR或粉末X線繞射法來確認。

本發明之造粒物，可依照周知方法製造。具體言之，係在難溶性藥物、鹼劑或酸、及界面活性劑中，可依照需要，混合結合劑、賦形劑、潤滑劑等，並藉由濕式造粒法、例如擠壓造粒法、流動層造粒法、攪拌造粒法

、噴霧造粒法、振動造粒(oscillating granulating)法、裂解(cracking)造粒法等，較佳為藉由以攪拌造粒法造粒來製造。藉由混合難溶性藥物、鹼劑、界面活性劑、結合劑、及賦形劑，進行造粒，來製造之物較適當。造粒，較佳係添加結合劑之水溶液，較佳為1至20重量%之含結合劑水溶液、再佳為5至15重量%之含結合劑水溶液來進行。造粒後較佳是進行乾燥並整粒。

本發明之溶解性改善製劑，其特徵係含有本發明之造粒物及崩散劑的固形製劑，其特徵為崩散劑係存在於造粒物之外部，在內部則實質上不存在。該溶解性改善製劑，係藉由在本發明之造粒物混合崩散劑來製造。

本發明之溶解性改善製劑，較佳是使鹼劑或酸僅含於該造粒物內，故可使鹼劑或酸之調配量成為比較少量。又，相較於使鹼劑或酸僅存在於外部之情形，可改善難溶性藥物之溶解性。在本發明之溶解性改善製劑，藉由使崩散劑實質上僅含於造粒物之外部，而可進一步改善難溶性藥物之溶解性。本發明之溶解性改善製劑可依照需要，其他亦可含有結合劑、賦形劑、潤滑劑等。劑形方面，可例舉在日本藥局方記載之製劑總則中之錠劑、膠囊劑、散劑(powders)、顆粒劑、丸劑等。較佳為錠劑或膠囊劑，再佳為錠劑。

本發明之溶解性改善製劑，可依照周知之手段製造。具體言之，在本發明之造粒物中，係混合崩散劑及可依照需要的結合劑、賦形劑、潤滑劑等，可藉由例如打錠、膠囊填充、或造粒等來製造。打錠可使用進行外部

潤滑打錠的裝置、單發打錠機、旋轉式打錠機等來進行。造粒可使用濕式造粒法，例如擠壓造粒法、流動層造粒法、攪拌造粒法、噴霧造粒法、振動造粒法、裂解造粒法等來進行。在本發明之造粒物中，將崩散劑及潤滑劑進行外部添加，再者可依照需要藉由混合成形劑，並予打錠來製造較適當。此時，打錠壓較佳為3至20kN、再佳為4至15kN。又，錠劑徑較佳為6至10mm。

在本發明之分子內具有酸性基之難溶性藥物之溶解性改善製劑中，為了進一步改善難溶性藥物之溶解性，則將鹼劑、界面活性劑及結合劑之相對於該造粒物之含量、以及崩散劑之相對於該固形製劑之含量，較佳為設定如下。例如相對於該造粒物而言，使一種以上之鹼劑含有0.5至30重量%、使界面活性劑含有0.2至50重量%、及/或使結合劑含有0.1至20重量%，且相對於該固形製劑而言，含有崩散劑0.2至30重量%。更佳為，相對於該造粒物而言，含有氧化鎂0.5至30重量%、含有氫氧化鎂0.5至30重量%、含有月桂基硫酸鈉0.2至50重量%、及/或含有羥丙基纖維素0.1至20重量%，相對於該固形製劑而言，含有羧甲基纖維素鈣0.2至30重量%作為崩散劑。再佳為設定如下述。相對於該造粒物而言，含有氧化鎂2.5至10重量%、含有氫氧化鎂5至20重量%、含有月桂基硫酸鈉2.5至30重量%、及/或含有羥丙基纖維素1至5重量%，相對於該固形製劑而言，含有羧甲基纖維素鈣3至7重量%作為崩散劑。

本發明之溶解性改善製劑亦可進行塗布。塗布可以

周知之手段進行。塗布劑方面，可例舉聚乙醇醇、乙基纖維素、羧甲基乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、PVA共聚物、丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液、甲基丙烯酸氨基烷酯共聚物、Opadry(商標名)、巴西棕櫚蠟、羧乙烯聚合物、乾燥甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸二甲基胺乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物、硬脂醇、蟲膠(shellac)、鯨蠟醇(cetanol)、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、反丁烯二酸·硬脂酸·聚乙烯縮醛二乙基氨基乙酸酯·羥丙基甲基纖維素混合物、聚乙烯縮醛二乙基氨基乙酸酯、聚乙醇醇、甲基丙烯酸共聚物、2-甲基-5-乙烯吡啶甲基丙烯酸酯·甲基丙烯酸共聚物等。較佳為羥丙基甲基纖維素。

上述塗布劑亦可含有一種以上之著色劑。著色劑方面，可例舉食用紅色3號、食用黃色5號、食用藍色1號等之食用色素、氧化鈦、三氧化二鐵(iron sesquioxide)、褐氧化鐵(brown iron oxide)、黑氧化鐵、銅葉綠素(copper chlorophyll)、葉氯酸鈉銅(sodium copper-chlorophyllin)、黃素(riboflavin)、抹茶粉末(powdered tea)等。較佳為氧化鈦及/或三氧化二鐵。著色劑亦可具有遮光效果。某種難溶性藥物，在特定之波長區域，例如在300至500nm，藉由與鹼劑(例如氧化鎂)之反應，而有分解之情形，不過預先調配著色劑，較佳為三氧化二鐵，而可抑制其分解。

本發明之溶解性改善製劑，係藉由設定難溶性藥物鄰近成為適於溶解的環境，而可改善溶解性。本發明之分子內具有酸性基之難溶性藥物之溶解性改善製劑，尤其是在酸性pH條件下，顯示高溶解度。溶解度之測定方法可例舉例如日本藥局方第14改正版，溶離試驗法第2法(攪拌合(paddle)法)所致溶離試驗等。使用於溶離試驗之溶劑，較佳為日本藥局方崩散試驗法第2液。本發明之溶解性改善製劑，在溶離試驗開始後60分鐘後之溶離率，較佳為20%以上、再佳為30%以上、最佳為35%以上。又，本發明之溶解性改善製劑，溶離試驗開始後60分鐘後之溶離率，相較於難溶性藥物或含有該難溶性藥物之混合粉末，較佳為4倍以上、再佳為10倍以上、最佳為20倍以上。例如將(S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己基氧乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸製成難溶性藥物之溶解性改善製劑，相較於含有該難溶性藥物之混合粉末，溶離試驗開始後60分鐘後之溶離率可有100倍以上之改善。

因此，本發明之溶解性改善製劑，由於難溶性藥物之溶解度難以受到消化管內pH條件之影響，故即使在胃及小腸上部之任一部位均可改善溶解性，結果，作為可顯著改善難溶性藥物之經口吸收性的製劑極為有用。

[實施例]

茲例舉實施例與比較例，詳細說明本發明如下，但該等並非限定本發明者。

溶離試驗係依照日本藥局方第14改正版溶離試驗法

第2法(攪拌合法)，使用日本藥局方崩散試驗法第2液900ml，於37℃、每分50次旋轉之條件下進行。又，藥物濃度係以HPLC法來測定。

試驗例1 藥物之溶解度評價

添加溶劑於藥物，在進行超音波照射處理後，於37℃攪拌3小時。在3小時後，檢體以0.45 μ m過濾器過濾，將濾液中藥物濃度以HPLC法測定。此外，溶劑使用100mM之檸檬酸緩衝液(pH4)、100mM之磷酸緩衝液(pH7)、及100mM碳酸緩衝液(pH9)。結果如表1所示。

由上述，可確認國際公開2009/017098號記載之(S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己基氧乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸(化合物C-3B)難溶於酸性及中性溶劑，及吲哚美酒難溶於酸性溶劑。

[表1]

藥物	溶解度(μ g/ml)		
	pH4	pH7	pH9
化合物C-3B	≤ 0.0004	≤ 0.0004	7.7
吲哚美酒	0.5	25	n.d.

(注：“n.d.”係指未測定之意)

試驗例2 製劑構成之研討

比較例1至3之處方如表2所示。難溶性藥物使用化合物C-3B、鹼劑使用氧化鎂(關東化學公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉(Nacalai tesque公司製)；崩散劑使用羧甲基纖維素鈣(Nichirin化學公司製)；賦形劑使用D-甘露糖醇(甘露醇S、東和化成公司製)及玉米澱粉(corn starch、日本食品化工公司製)；以及結合劑使用羥丙基纖維素(HPCSL、日本曹達公司製)。

比較例 1

將化合物 C-3B、D-甘露糖醇、玉米澱粉、月桂基硫酸鈉、氧化鎂、羥丙基纖維素、及羧甲基纖維素鈣在袋內混合，所得之混合粉末放置於研鉢上，一面滴下適量之水，一面以研杵(pestle)捏合(knead)，進行攪拌造粒。造粒後，以通氣式乾燥機，於 60℃ 進行 30 分鐘乾燥，藉由 30 網目之金屬網篩選(screening)，將所得之造粒物填充於 2 號明膠膠囊。

比較例 2

將化合物 C-3B、D-甘露糖醇、玉米澱粉、月桂基硫酸鈉、羥丙基纖維素、及羧甲基纖維素鈣在袋內混合，所得之混合粉末放置於研鉢上，一面滴下適量之水，一面以研杵捏合，進行攪拌造粒。在所得之造粒物中，進一步添加氧化鎂，在袋內混合，在研鉢上進行二次造粒。造粒後，以通氣式乾燥機，在 60℃ 進行 30 分鐘乾燥，以 30 網目之金屬網進行篩選，將所得之造粒物填充於 2 號明膠膠囊。

比較例 3

將化合物 C-3B、D-甘露糖醇、玉米澱粉、月桂基硫酸鈉、氧化鎂、及羧甲基纖維素鈣在袋內混合，所得之混合粉末填充於 2 號明膠膠囊。

[表 2]

		比較例1	比較例2	比較例3
難溶性藥物	化合物C-3B	10.0	10.0	10.0
賦形劑	D-甘露糖醇	52.0	52.0	50.0
賦形劑	玉米澱粉	20.0	20.0	20.0
界面活性劑	月桂基硫酸鈉	50.0	50.0	50.0
鹼劑	氧化鎂	50.0	50.0	50.0
結合劑	羥丙基纖維素	4.0	4.0	-
崩散劑	羧甲基纖維素鈣	14.0	14.0	-
全量(mg)		200.0	200.0	180.0

溶離試驗之結果如第1圖所示。就膠囊填充物的比較結果，在含有難溶性藥物、鹼劑、及界面活性劑之混合粉末(比較例3)之情形，試驗開始60分鐘後之溶離率為0.1%以下，相對於無法確認大部分難溶性藥物之溶離，而是將全部之製劑成分予以總括造粒的造粒物(比較例1)之情形，試驗開始60分鐘後之溶離率為44%，相較於比較例3之情形，顯著改善難溶性藥物之溶解性。一方面，在含有難溶性藥物及界面活性劑之造粒物中，添加鹼劑，進行二次造粒的造粒物(比較例2)之情形，試驗開始60分鐘後之溶離率為8%，相較於比較例1之情形，難溶性藥物之溶解性改善度低。

由以上可知，為了改善難溶性藥物之溶解性，係如比較例1之造粒物般，使鹼劑及界面活性劑存在於藥物鄰近之方法極具效果。

試驗例3 崩散劑添加方法之研討

實施例1及比較例4之處方如表3所示。難溶性藥物使用化合物C-3B；鹼劑使用合成水滑石(alcamac、協和化學公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉(Nacclaitesque公司製)；崩散劑使用低取代度羥丙基纖維素(L-HPC31、信越化學公司製)；賦形劑使用D-甘露糖醇(甘露醇S、東和化成公司製)及玉米澱粉(玉米澱粉、日本食品化工公司製)；以及結合劑使用羥丙基纖維素(HPCSL、日本曹達公司製)。

實施例1

將化合物C-3B、D-甘露糖醇、玉米澱粉、月桂基硫

酸鈉、及合成水滑石在袋內混合。所得之混合粉末放置於研鉢上，將10重量%羥丙基纖維素水溶液一面滴下，一面以研杵捏合，進行攪拌造粒。造粒後，以通氣式乾燥機在60℃進行30分鐘乾燥，進行以20網目之金屬網的篩選。在所得之造粒物中，進一步添加低取代度羥丙基纖維素，在袋內混合，使用ABM100S型靜態壓縮機(東京衝機製造所製)，以5至15kN之打錠壓進行打錠，來製造直徑7mm之200mg之錠劑。

比較例4

將化合物C-3B、D-甘露糖醇、玉米澱粉、月桂基硫酸鈉、合成水滑石、及低取代度羥丙基纖維素在袋內混合。所得混合粉末放置於研鉢上，將10重量%羥丙基纖維素水溶液一邊滴下，一邊以研杵捏合進行攪拌造粒。造粒後，以通氣式乾燥機，在60℃進行30分鐘乾燥，以20網目之金屬網進行篩選。藉由將所得之造粒物使用ABM100S型靜態壓縮機(東京衝機製造所製)，以5至15kN之打錠壓進行打錠，來製造直徑為7mm之200mg之錠劑。

[表3]

			實施例1	比較例4
造粒物	難溶性藥物	化合物C-3B	10.0	10.0
	賦形劑	D-甘露糖醇	52.0	52.0
	賦形劑	玉米澱粉	20.0	20.0
	界面活性劑	月桂基硫酸鈉	50.0	50.0
	鹼劑	合成水滑石	50.0	50.0
	結合劑	羥丙基纖維素	4.0	4.0
	崩散劑	低取代度羥丙基纖維素	-	14.0
外部添加	崩散劑	低取代度羥丙基纖維素	14.0	-
全量(mg)			200.0	200.0

溶離試驗之結果如第2圖所示。在含有難溶性藥物之造粒物中進行崩散劑之外部添加的實施例1之本發明製劑，試驗開始60分鐘後之溶離率為63%，相較於將難溶性藥物與崩散劑總括造粒的比較例4(試驗開始60分鐘後之溶離率為40%)，改善了難溶性藥物之溶解性。

試驗例4 鹼劑之研討

實施例2至6之處方如表4所示。難溶性藥物使用化合物C-3B；鹼劑使用合成水滑石(Alcamac、協和化學公司製)、氫氧化鋁鎂(Sanalmin、協和化學公司製)、氫氧化鎂(Kyowasuimag、協和化學公司製)、氧化鎂(關東化學公司製)或矽酸鈣(Fluorite RE、Tokuyama公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉(Emal O、花王公司製)；崩散劑使用低取代度羥丙基纖維素(L-HPC31、信越化學公司製)；賦形劑使用D-甘露糖醇(甘露醇S、東和化成公司製)及玉米澱粉(corn starch、日本食品化工公司製)；結合劑使用羥丙基纖維素(HPCSL、日本曹達公司製)；以及潤滑劑使用硬脂酸鎂(太平化學公司製)。

實施例2至6

將化合物C-3B、D-甘露糖醇、玉米澱粉、月桂基硫酸鈉、及各鹼劑在袋內混合。所得之混合粉末放置於研鉢上，一邊滴下10重量%羥丙基纖維素水溶液，一邊以研杵捏合，進行攪拌造粒。造粒後以通氣式乾燥機，在60℃進行30分鐘乾燥，以20網目之金屬網進行篩選。在所得之造粒物中，進一步藉由添加低取代度羥丙基纖維素及硬脂酸鎂，在袋內混合，使用ABM100S型靜態壓縮

機(東京衝機製造所製)，以10kN之打錠壓，進行打錠，來製造直徑為7mm之200mg之錠劑。

[表 4]

			實施例2	實施例3	實施例4	實施例5	實施例6
造粒物	難溶性藥物	化合物C-3B	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	賦形劑	D-甘露糖醇	50.0	41.4	48.0	59.2	18.0
	賦形劑	玉米澱粉	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
	結合劑	羥丙基纖維素	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	界面活性劑	月桂基硫酸鈉	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
	鹼劑	合成水滑石	18.0	-	-	-	-
	鹼劑	氫氧化鋁鎂	-	26.6	-	-	-
	鹼劑	氫氧化鎂	-	-	20.0	-	-
	鹼劑	氧化鎂	-	-	-	8.8	-
	鹼劑	矽酸鈣	-	-	-	-	50.0
外部添加	崩散劑	低取代度羥丙基纖維素	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
	潤滑劑	硬脂酸鎂	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
全量(mg)			200.0	200.0	200.0	200.0	200.0

實施例4至6之溶離試驗結果如第3圖所示。均顯示良好的溶離率。

試驗例4 鹼劑之依存性劑量(dose dependency)

實施例7至10及比較例5之處方如表5所示。難溶性藥物使用化合物C-3B、鹼劑使用氧化鎂(關東化學公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉(ema10、花王公司製)；崩散劑使用低取代度羥丙基纖維素(L-HPC31、信越化學公司製)；賦形劑使用D-甘露糖醇(甘露醇S、東和化成公司製)及玉米澱粉(corn starch、日本食品化工公司製)；結合劑使用羥丙基纖維素(HPCSL、日本曹達公司製)；以及潤滑劑使用硬脂酸鎂(太平化學公司製)。

實施例7至10、比較例5

將化合物C-3B、D-甘露糖醇、玉米澱粉、月桂基硫

酸鈉、及各鹼劑在袋內混合。所得之混合粉末放置於研鉢上，一邊滴下10重量%羥丙基纖維素水溶液，一邊在研鉢上以研杵捏合進行攪拌造粒。造粒後以通氣式乾燥機，在60℃進行30分鐘乾燥，以20網目之金屬網進行篩選。在所得之造粒物中，進一步添加低取代度羥丙基纖維素及硬脂酸鎂，在袋內混合，使用ABM100S型靜態壓縮機(東京衝機製造所製)，以10kN之打錠壓進行打錠，來製造直徑為7mm之200mg之錠劑。

[表 5]

			實施例7	實施例8	實施例9	實施例10	比較例5
造粒物	難溶性藥物	化合物C-3B	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	賦形劑	D-甘露糖醇	50.0	60.0	70.0	80.0	100.0
	賦形劑	玉米澱粉	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	結合劑	羥丙基纖維素	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	界面活性劑	月桂基硫酸鈉	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
	鹼劑	氧化鎂	50.0	40.0	30.0	20.0	-
外部添加	崩散劑	低取代度羥丙基纖維素	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
	潤滑劑	硬脂酸鎂	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
全量(mg)			200.0	200.0	200.0	200.0	200.0

溶離試驗之結果如第4圖所示。可知難溶性藥物之溶離率係仰賴於為鹼劑之氧化鎂之調配量。

試驗例5 界面活性劑之研討

實施例11至14之處方如表6所示。難溶性藥物使用化合物C-3B、鹼劑使用、氫氧化鎂(Kyowasuimag、協和化學公司製)；氧化鎂(氧化鎂G、協和化學公司製)；及矽酸鈣(Fluorite RE、Tokuyama公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉(Emal O、花王公司製)；蔗糖脂肪酸酯(Surfhops J-1616、三菱化學)、聚氧乙烯聚氧丙二醇

(PEP101、三洋化成)、或聚氧乙烯(160)聚氧丙(30)二醇(Pronon #181P、日本油脂)、崩散劑使用羧甲基纖維素鈣(Nichirin化學公司製);賦形劑使用D-甘露糖醇(甘露醇S、東和化成公司製);結合劑使用羥丙基纖維素(HPCSL、日本曹達公司製);以及潤滑劑使用硬脂酸鎂(太平化學公司製)。

實施例 11 至 14

將化合物 C-3B、D-甘露糖醇、矽酸鈣、氫氧化鎂、氧化鎂、及各界面活性劑在袋內混合。所得之混合粉末放置於研鉢上，一邊滴下 10 重量%羥丙基纖維素水溶液，一邊以研杵捏合進行攪拌造粒。造粒後，以通氣式乾燥機，在 60℃ 進行 30 分鐘乾燥，以 20 網目之金屬網進行篩選。藉由在所得之造粒物中，進一步添加羧甲基纖維素鈣及硬脂酸鎂，在袋內混合，使用 ABM100S 型靜態壓縮機(東京衝機製造所製)，以 10kN 之打錠壓進行打錠來製造直徑為 7mm 之 200mg 之錠劑。

[表 6]

			實施例11	實施例12	實施例13	實施例14
造粒物	難溶性藥物	化合物C-3B	10.0	10.0	10.0	10.0
	賦形劑	D-甘露糖醇	39.2	39.2	39.2	39.2
	結合劑	羥丙基纖維素	6.0	6.0	6.0	6.0
	界面活性劑	月桂基硫酸鈉	-	-	-	50.0
	界面活性劑	蔗糖脂肪酸酯	50.0	-	-	-
	界面活性劑	聚氧乙烯聚氧丙二醇	-	50.0	-	-
	界面活性劑	聚氧乙烯(160)聚氧丙(30)二醇	-	-	50.0	-
	鹼劑	氫氧化鎂	20.0	20.0	20.0	20.0
	鹼劑	氧化鎂	8.8	8.8	8.8	8.8
	鹼劑	矽酸鈣	50.0	50.0	50.0	50.0
外部添加	崩散劑	羥甲基纖維素鈣	14.0	14.0	14.0	14.0
	潤滑劑	硬脂酸鎂	2.0	2.0	2.0	2.0
全量(mg)			200.0	200.0	200.0	200.0

實施例 13、14 之溶離試驗結果如第 5 圖所示。均顯示良好的溶離率。

試驗例 6 界面活性劑之依存性劑量

實施例 15 至 19 及比較例 6 之處方如表 7 所示。難溶性藥物使用化合物 C-3B、鹼劑使用氫氧化鎂 (Kyowasuimag、協和化學公司製)、氧化鎂 (氧化鎂 G、協和化學公司製) 及矽酸鈣 (FluoriteRE、Tokuyama 公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉 (Emal O、花王公司製)；崩散劑使用羧甲基纖維素鈣 (Nichirin 化學公司製)；賦形劑使用 D-甘露糖醇 (甘露醇 S、東和化成公司製)；結合劑使用羥丙基纖維素 (HPCSL、日本曹達公司製)；以及潤滑劑使用硬脂酸鎂 (太平化學公司製)。

實施例 15 至 19、比較例 6

將化合物 C-3B、D-甘露糖醇、矽酸鈣、氫氧化鎂、氧化鎂、及月桂基硫酸鈉在袋內混合，在所得之混合粉末中，一邊滴下 10 重量 % 羥丙基纖維素水溶液，一邊放置於研鉢上，以研杵捏合，進行攪拌造粒。造粒完成後以通氣式乾燥機，在 60℃ 進行 30 分鐘乾燥，以 20 網目之金屬網進行篩選。藉由在所得之造粒物中，進一步添加羧甲基纖維素鈣及硬脂酸鎂，在袋內混合，使用 ABM100S 型靜態壓縮機 (東京衝機製造所製)，以 10kN 之打錠壓進行打錠，來製造直徑為 7mm 之 200mg 之錠劑。

[表 7]

			實施例15	實施例16	實施例17	實施例18	實施例19	比較例6
造粒物	難溶性藥物	化合物 C-3B	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	賦形劑	D-甘露糖醇	79.2	99.2	109.2	114.2	119.2	129.2
	結合劑	羥丙基纖維素	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	界面活性劑	月桂基硫酸鈉	50.0	30.0	20.0	15.0	10.0	-
	鹼劑	氫氧化鎂	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	鹼劑	氧化鎂	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8
	鹼劑	矽酸鈣	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
外部添加	崩散劑	羥甲基纖維素鈣	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
	潤滑劑	硬脂酸鎂	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
全量(mg)			200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0

溶離試驗之結果如第6圖所示。可知難溶性藥物之溶離率，係仰賴於屬界面活性劑的月桂基硫酸鈉之調配量。
試驗例7 狗之經口吸收性評價

實施例20之處方如表8所示。此外，難溶性藥物使用國際公開2009/017098號記載之(S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己基氧乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸(化合物C-3B)、鹼劑使用氫氧化鎂(Kyowasuimag、協和化學公司製)及氧化鎂(氧化鎂G、協和化學公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉(Emal O、花王公司製)；崩散劑使用羧甲基纖維素鈣(Nichirin化學公司製)；賦形劑使用D-甘露糖醇(甘露醇S、東和化成公司製)及結晶纖維素(Ceolus PH102、旭化成公司製)；結合劑使用羥丙基纖維素(HPCSL、日本曹達公司製)；潤滑劑使用硬脂酸鎂(太平化學公司製)及滑石(富士滑石)、塗布劑使用羥丙基甲基纖維素(HPMC RW、信越化學公司製)；塗布之添加劑使用檸檬酸三乙酯(森村商事)以及塗布之著色劑使用氧化鈦(Freund產業公司製)。

實施例 20

將化合物 C-3B、月桂基硫酸鎂、氫氧化鎂、氧化鎂、D-甘露糖醇、及結晶纖維素裝入 10 型高速混合器，添加 7.7 重量 % 羥丙基纖維素水溶液作為造粒液，在攪拌機 (agitator) 旋轉速率為 200rpm、切碎機 (chopper) 旋轉速率為 2000rpm、液速度為 80g/分之下條件下，進行攪拌造粒。造粒完成後，以 WSG2&5 型流動層造粒機，於 70℃ 予以乾燥，藉由 P-3 型動力研磨機 (power mill)，使用 24 網目之格 (basket)，在旋轉速率為 3000rpm 之條件下進行整粒 (refining)。在所得之造粒物中，進一步混合羧甲基纖維素鈣及硬脂酸鎂，藉由 RTM-S30K-2S 型打錠機，以 10kN 之打錠壓進行打錠。在所得之錠劑中，藉由使用含有羥丙基纖維素、氧化鈦、檸檬酸三乙酯、及滑石的塗布液，以 HCT48 型高速塗布機 (high coater)，在液噴灑壓為 0.15MPa、送風量為 400Pa 之條件下，進行塗布，來製造直徑為 7.5mm 之塗布錠。溶離試驗之結果，則溶離試驗開始 60 分鐘後之溶離率為 61%。

[表 8]

		實施例 20
造粒物	化合物 C-3B	10.00
	月桂基硫酸鈉	20.00
	氫氧化鎂	20.00
	氧化鎂	8.80
	羥丙基纖維素	3.00
	D-甘露糖醇	88.20
	結晶纖維素	40.00
外部添加	羥甲基纖維素鈣	8.00
	硬脂酸鎂	2.00
塗布	羥丙基甲基纖維素	15.60
	氧化鈦	4.80
	檸檬酸三乙酯	1.80
	滑石	1.80
全量 (mg)		224.00

比較例 7

藉由將 10mg 化合物 C-3B 及 50mg 羥丙基纖維素混合，並懸浮於 10ml 之水，而獲得懸浮液。

就實施例 20 所得之錠劑及比較例 7 所得之懸浮液，評價狗之經口吸收性。使雄米格魯 (beagle) 犬預先絕食 24 小時後，經口投與一錠檢體。在投與前及投與後之一定時間後，自前肢 (anterior limb) 靜脈進行採血，血漿中藥物濃度使用 LC/MS/MS 測定，求得最大血漿中藥物濃度 (Cmax)、最高血漿中藥物濃度達到時間 (Tmax)，藉由梯形 (trapezoidal) 法，計算自投與時至 24 小時後為止之血漿中藥物濃度-時間曲線下面積 (AUC)。

就化合物 C-3B 之血漿中藥物濃度變化之結果如第 7 圖所示，及就 Tmax、Cmax 及 AUC 值之結果如表 9 所示。相較於比較例 7 之懸浮液，含有難溶性藥物、界面活性劑、及鹼劑之造粒物以及含有崩散劑之實施例 20 之錠劑，改善了約 8 倍的經口吸收性。

[表 9]

	實施例 20	比較例 7
Tmax(時間)	3.3±0.5	2.3±0.5
Cmax(ng/ml)	1100±200	170±70
AUC(ng·時間/ml)	13000±3000	1700±900

試驗例 8 溶解性改善製劑之製造

實施例 20 至 23 之處方如表 10 所示。此外，難溶性藥物使用國際公開 2009/017098 號記載之 (S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己基氧乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸 (化合物 C-3B)；鹼劑使用氫

氧化鎂(Kyowasuimag、協和化學公司製)及氧化鎂(氧化鎂G、協和化學公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉(Emal O、花王公司製)；崩散劑使用羧甲基纖維素鈣(Nichirin化學公司製)；賦形劑使用D-甘露糖醇(甘露醇S、東和化成公司製)及結晶纖維素(Ceolus PH102、旭化成公司製)；結合劑使用羥丙基纖維素(HPCSL、日本曹達公司製)；潤滑劑使用硬脂酸鎂(太平化學公司製)及滑石(富士滑石)、塗布劑使用羥丙基甲基纖維素(HPMC RW、信越化學公司製)；塗布之添加劑使用檸檬酸三乙酯(森村商事)、以及塗布之著色劑使用氧化鈦(Freund產業公司製)及三氧化二鐵(癸巳化成公司製)。

實施例 21 至 23

將化合物 C-3B、月桂基硫酸鎂、氫氧化鎂、氧化鎂、D-甘露糖醇、及結晶纖維素裝入10型高速混合器，添加7.7重量%羥丙基纖維素水溶液作為造粒液，在攪拌機旋轉速率為200rpm、切碎機旋轉速率為2000rpm、液速度為80g/分之條件下進行造粒。造粒完成後，藉由以WSG2&5型流動層造粒機，在70℃進行乾燥，並以P-3型動力研磨機，而使用24網目之格(basket)，在旋轉速率為3000rpm之條件下進行整粒。在所得之造粒物中，進一步混合羧甲基纖維素鈣及硬脂酸鎂，用RTM-S30K-2S型打錠機，以10kN之打錠壓進行打錠。在所得之錠劑中，使用羥丙基纖維素、氧化鈦、三氧化二鐵、檸檬酸三乙酯、及滑石之塗布液，以HCT48型高速塗布機，在液噴灑壓為0.15MPa、送風量為400Pa之條件下，進行塗布，來

製造直徑 6mm(實施例 21 及 實施例 23)或直徑為 10mm(實施例 22)之塗布錠。溶離試驗之結果，溶離試驗開始 60 分鐘後之溶離率為 52%(實施例 21)、62%(實施例 22)、及 38%(實施例 23)。

[表 10]

		實施例20	實施例21	實施例22	實施例23
造粒物	化合物C-3B	10.00	2.00	25.00	0.25
	月桂基硫酸鈉	20.00	10.00	50.00	0.50
	氫氧化鎂	20.00	10.00	50.00	1.25
	氧化鎂	8.80	4.40	22.00	0.55
	羥丙基纖維素	3.00	1.50	7.50	0.1875
	D-甘露糖醇	88.20	47.10	220.50	6.6375
	結晶纖維素	40.00	20.00	100.00	2.50
外部添加	羥甲基纖維素鈣	8.00	4.00	20.00	4.00
	硬脂酸鎂	2.00	1.00	5.00	1.00
	D-甘露糖醇	-	-	-	83.125
塗布	羥丙基甲基纖維素	15.60	9.75	29.30	3.25
	氧化鈦	4.80	3.00	9.00	0.95
	三氧化二鐵	-	-	-	0.05
	檸檬酸三乙酯	1.80	1.125	3.40	0.375
	滑石	1.80	1.125	3.40	0.375
全量(mg)		224.00	115.00	545.00	105.00

就實施例 20 至 22 所得之錠劑，藉由與試驗例 7 相同之方法，評價狗經口吸收性。就 Tmax、Cmax 及 AUC 值之結果如表 11 所示。可知任一錠劑均具有難溶性藥物之溶解性改善能力。

[表 11]

	實施例20	實施例22
Tmax(時間)	3.3±0.5	2.8±1.1
Cmax(ng/ml)	1100±200	2600±600
AUC(ng·時間/ml)	13000±3000	30000±9000

試驗例 9 吲哚美洛之溶解性改善製劑

實施例 24、比較例 8、及比較例 9 之處方如表 12 所示

。此外，難溶性藥物使用吲哚美酒(金剛化學公司製)；鹼劑使用氧化鎂(協和化學公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉(Emal O、花王公司製)；崩散劑使用羧甲基澱粉鈉(EXPLOTAB、木村產業公司製)；賦形劑使用D-甘露糖醇(Roquette公司製)及結晶纖維素(CeolusPH102、旭化成公司製)；結合劑使用羥丙基纖維素(HPCSL、日本曹達公司製)；以及潤滑劑使用硬脂酸鎂(太平化學公司製)。

實施例 24

將吲哚美酒、D-甘露糖醇、結晶纖維素、羥丙基纖維素、月桂基硫酸鈉、蔗糖脂肪酸酯及氧化鎂混合，在所得之混合粉末中，一邊滴下水，一邊在研鉢上以研杵捏合進行造粒。造粒完成後，以VOS-301SD型真空乾燥機(EYELA公司製)，在50℃乾燥90分鐘，以30網目之金屬網進行篩選。在所得之造粒物中，進一步添加羧甲基澱粉鈉及硬脂酸鎂，在袋內混合，使用ABM100S型靜態壓縮機(東京衝機製造所製)，以4kN之打錠壓進行打錠，來製造直徑為7mm之200mg之錠劑。

比較例 8

將吲哚美酒、D-甘露糖醇、結晶纖維素、羥丙基纖維素、月桂基硫酸鈉、蔗糖脂肪酸酯、氧化鎂、及羧甲基澱粉鈉混合，在所得之混合粉末中，一邊滴下水，一邊在研鉢上，以研杵捏合進行造粒。造粒完成後，以VOS-301SD型真空乾燥機(EYELA公司製)，在50℃乾燥90分鐘，以30網目之金屬網，進行篩選。在所得之造粒物

中，進一步添加硬脂酸鎂，在袋內混合，使用 ABM100S 型靜態壓縮機(東京衝機製造所製)，以 4kN 之打錠壓進行打錠，來製造直徑為 7mm 之 200mg 之錠劑。

比較例 9

藉由將吲哚美酒、D-甘露糖醇、結晶纖維素、羥丙基纖維素、月桂基硫酸鈉、蔗糖脂肪酸酯、氧化鎂、羧甲基澱粉鈉、及硬脂酸鎂在研鉢上混合，而製造混合粉末。

[表 12]

		實施例24	比較例8	比較例9 (混合粉末)
難溶性藥物	吲哚美酒	25.0	25.0	25.0
鹼劑	氧化鎂	40.0	40.0	40.0
界面活性劑	月桂基硫酸鈉	40.0	40.0	40.0
賦形劑	D-甘露糖醇	37.0	37.0	37.0
賦形劑	結晶纖維素	50.0	50.0	50.0
結合劑	羥丙基纖維素	3.0	3.0	3.0
崩散劑	羥甲基澱粉鈉	12.0 (外部添加)	12.0	12.0
潤滑劑	硬脂酸鎂	1.0	1.0	1.0
全量(mg)		200.0	200.0	200.0

溶離試驗係將日本藥局方，崩散試驗法之第2液替換以乙酸緩衝液(pH4)來進行。溶離試驗之結果，實施例24及比較例9之製劑試驗開始60分鐘後，溶離率各自為42%及10%。可知雖然吲哚美酒原來對酸為難溶，不過藉由製成本發明之溶解性改善錠，而在酸性溶液中可改善溶解性。

試驗例10 伊布洛芬、邁菲那密酸、及熊去氧膽酸之溶解性改善製劑

實施例25至27及比較例10至12之處方如表13所示。

此外，難溶性藥物使用伊布洛芬(和光純藥公司製)、邁菲那密酸(和光純藥公司製)或熊去氧膽酸(和光純藥公司製)；鹼劑使用氫氧化鎂(協和化學公司製)及氧化鎂(協和化學公司製)；界面活性劑使用月桂基硫酸鈉(花王公司製)；崩散劑使用聯聚維酮(BASF公司製)或羧甲基纖維素鈣(Nichirin化學公司製)；賦形劑使用D-甘露糖醇(Roquette公司製)及結晶纖維素(旭化成公司製)；結合劑使用羥丙基纖維素(HPCSL、日本曹達公司製)；以及潤滑劑使用硬脂酸鎂(太平化學公司製)。

實施例 25 至 27

將難溶性各藥物、氫氧化鎂、氧化鎂、月桂基硫酸鈉、及D-甘露糖醇混合，在所得之混合粉末中，一邊滴下7.5重量%之羥丙基纖維素水溶液，一邊使用IMC-1855型超小型攪拌造粒裝置(井元製作所製)，進行造粒。造粒完成後，以通氣乾燥機(佐竹化學機械工業公司製)，在60℃進行30分鐘乾燥，以24網目之金屬網進行篩選。在所得之造粒物中，進一步添加各崩散劑及硬脂酸鎂，在袋內混合，使用ABM100S型靜態壓縮機(東京衝機製造所製)進行打錠，來製造錠劑。

比較例 10 至 12

藉由將各難溶性藥物、各崩散劑、氫氧化鎂、氧化鎂、月桂基硫酸鈉、D-甘露糖醇、結晶纖維素、羥丙基纖維素、及硬脂酸鎂在研鉢上混合，來製造混合粉末。

[表 13]

		實施例25	實施例26	實施例27
		比較例10	比較例11	比較例12
難溶性藥物	伊布洛芬	100.0	-	-
難溶性藥物	邁菲那密酸	-	125.0	-
難溶性藥物	熊去氧膽酸	-	-	50.0
鹼劑	氫氧化鎂	20.0	10.0	20.0
鹼劑	氧化鎂	8.8	4.4	8.8
界面活性劑	月桂基硫酸鈉	10.0	10.0	15.0
賦形劑	D-甘露糖醇	44.7	34.1	16.7
賦形劑	結晶纖維素	50.0	50.0	30.0
結合劑	羥丙基纖維素	4.0	4.0	2.0
崩散劑	聯聚維酮	10.0	-	-
崩散劑	羥甲基纖維素鈣	-	10.0	6.0
潤滑劑	硬脂酸鎂	2.5	2.5	1.5
全量(mg)		250.0	250.0	150.0

溶離試驗係將日本藥局方崩散試驗法之第2液替換以50mM之磷酸緩衝液(pH5)進行。溶離試驗之結果，試驗開始60分鐘後之溶離率係如表14。雖然伊布洛芬、邁菲那密酸、及熊去氧膽酸原來對酸為難溶，不過藉由製成本發明之溶解性改善錠，而在酸性溶液中可改善溶解性。

[表 14]

難溶性藥物	伊布洛芬		邁菲那密酸		熊去氧膽酸	
	實施例25	比較例10	實施例26	比較例11	實施例27	比較例12
溶離率(%)	44.0	7.0	37.7	5.0	55.0	7.5

[產業上可利用性]

本發明之溶解性改善製劑，因難溶性，故可改善經口吸收性低的藥物之溶解性，並可減輕對消化器內pH條件之溶解性之影響，因此作為改善經口吸收性的難溶性藥物之製劑非常有用。

【圖式簡單說明】

第1圖表示在比較例1至3製劑中化合物C-3B之溶離

行為。縱軸表示藥物之溶離率(%)、橫軸表示溶離試驗開始後之時間(分鐘)。

第2圖表示表示實施例1製劑、比較例4製劑中化合物C-3B之溶離行為。縱軸表示藥物之溶離率(%)、橫軸表示溶離試驗開始後之時間(分鐘)。

第3圖表示實施例4至6製劑中化合物C-3B之溶離行為。縱軸表示藥物之溶離率(%)、橫軸表示溶離試驗開始後之時間(分鐘)。

第4圖表示化合物C-3B之溶離試驗開始後，60分鐘後溶離率對氧化鎂調配量之依存性劑量。縱軸表示溶離試驗開始後，60分鐘後藥物之溶離率(%)、橫軸表示氧化鎂調配量(mg)。

第5圖表示實施例13及14之製劑中化合物C-3B之溶離行為。縱軸表示藥物之溶離率(%)、橫軸表示溶離試驗開始後之時間(分鐘)。

第6圖表示化合物C-3B之溶離試驗開始後，60分鐘後溶離率對月桂基硫酸鈉調配量之依存性劑量。縱軸表示溶離試驗開始後，60分鐘後藥物之溶離率(%)、橫軸表示月桂基硫酸鈉調配量(mg)。

第7圖表示米格魯(beagle)犬之實施例20製劑、比較例7製劑之經口投與所致化合物C-3B之血漿中藥物濃度變化。縱軸表示血漿中藥物濃度(ng/ml)、橫軸表示試驗開始後之時間(小時)。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

PD1118172(11)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100134919

※申請日：100.9.28

※IPC 分類：

A61k³¹/426

C2006.011

一、發明名稱：(中文/英文)

難溶性藥物之溶解性改善製劑

A61p⁴⁷/38

C2006.011

FORMULATION FOR SOLUBILITY ENHANCEMENT OF POORLY
SOLUBLE DRUGS

○ 二、中文發明摘要：

本發明提供一種用以提高難溶性藥物的經口吸收性之溶解性改善製劑，其特徵為包含：

(A) 1) 含有分子內具有酸性基之難溶性藥物、2) 鹼劑及 3) 界面活性劑，且實質上不含崩散劑(disintegrator)之造粒物；以及

(B) 僅存在於該造粒物外部之崩散劑。

○ 三、英文發明摘要：

The present invention provides a solubility enhancement preparation of hardly soluble drug by oral absorption, which is characterized by comprising:

(A) a granulated substance comprising 1) hardly soluble drug that has acidic group in the molecule, 2) alkali agent, and 3) surfactant, and substantially without disintegrator; and

(B) a disintegrator that only exists outside the granulated substance.

七、申請專利範圍：

1. 一種固形製劑，其特徵為包含：

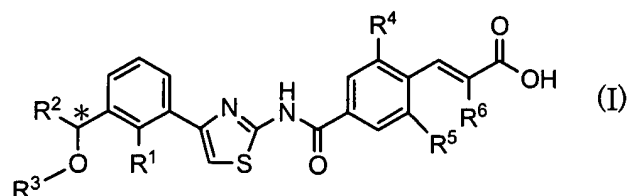
(A) 1) 含有分子內具有酸性基之難溶性藥物、2) 鹼劑及 3) 界面活性劑，且實質上不含崩散劑之造粒物；以及

(B) 僅存在於該造粒物外部之崩散劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之固形製劑，其中酸性基係選自由羧基、磺酸基、亞磺酸基、膦酸基及苯酚性羥基所構成群組中之一種以上。

3. 如申請專利範圍第 2 項之固形製劑，其中酸性基為羧基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之固形製劑，其中該難溶性藥物為式 (I) 所示之光學活性的化合物、其製藥上可容許的鹽或該等之溶劑合物，



(式中， R^1 為鹵素原子或 C1-C3 烷氧基； R^2 為 C1-C8 烷基； R^3 為 C1-C8 烷基； R^4 及 R^5 係各自獨立地氟原子或氯原子； R^6 為 C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基；* 表示所附加之碳原子為不對稱碳)。

5. 如申請專利範圍第 4 項之固形製劑，其中該難溶性藥物為 (S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己氧基乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸、其製藥上可容許的鹽、或該等之溶劑合物。

- 6.如申請專利範圍第3項之固形製劑，其中該難溶性藥物為非類固醇性抗炎藥或膽汁酸。
- 7.如申請專利範圍第3項之固形製劑，其中該難溶性藥物為選自由吲哚美辛(indomethacin)、伊布洛芬(ibuprofen)、邁菲那密酸(mefenamic acid)、及熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid)所構成群組中之一種以上。
- 8.如申請專利範圍第1至7項中任一項之固形製劑，其中鹼劑係分子內含有選自由鎂、鈣及鋁所構成群組中之一個以上原子的一個以上之化合物。
- 9.如申請專利範圍第8項之固形製劑，其中鹼劑係選自由氧化鎂、氫氧化鎂、氫氧化鋁鎂、合成水滑石、碳酸鈣、碳酸鎂、及矽酸鈣所構成群組中之一種以上。
- 10.如申請專利範圍第9項之固形製劑，其中鹼劑係氧化鎂及/或氫氧化鎂。
- 11.如申請專利範圍第10項之固形製劑，其中相對於該造粒物而言，作為鹼劑含有0.5~30重量%氧化鎂及/或0.5~30重量%氫氧化鎂。
- 12.如申請專利範圍第1至11項中任一項之固形製劑，其中界面活性劑為離子性界面活性劑。
- 13.如申請專利範圍第12項之固形製劑，其中離子性界面活性劑為硫酸酯鹽。
- 14.如申請專利範圍第13項之固形製劑，其中硫酸酯鹽為月桂基硫酸鈉。
- 15.如申請專利範圍第14項之固形製劑，其中相對於該造粒物而言，其含有0.2~50重量%月桂基硫酸鈉。

- 16.如申請專利範圍第1至15項中任一項之固形製劑，其中崩散劑係選自由纖維素衍生物、聚乙烯吡咯啉酮衍生物及澱粉衍生物所構成群組中之一種以上。
- 17.如申請專利範圍第16項之固形製劑，其中崩散劑係選自由低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣(carmellose calcium)、聯聚維酮(crospovidone)及羧甲基澱粉鈉所構成群組中之一種以上。
- 18.如申請專利範圍第17項之固形製劑，其中相對於該固形製劑而言，含有0.2~30重量%羧甲基纖維素鈣。
- 19.如申請專利範圍第18項之固形製劑，其中相對於該固形製劑而言，含有3~7重量%羧甲基纖維素鈣。
- 20.如申請專利範圍第1至19項中任一項之固形製劑，其中該造粒物含有羥丙基纖維素。
- 21.如申請專利範圍第20項之固形製劑，其中相對於該造粒物而言，含有0.1~20重量%羥丙基纖維素。
- 22.如申請專利範圍第1至4、6至18、20、及21項中任一項之固形製劑，其中相對於該造粒物而言，含有0.5~30重量%氧化鎂、0.5~30重量%氫氧化鎂、0.2~50重量%月桂基硫酸鈉及0.1~20重量%羥丙基纖維素，以及相對於該固形製劑而言，作為崩散劑含有0.2~30重量%羧甲基纖維素鈣。
- 23.如申請專利範圍第22項之固形製劑，其中該難溶性藥物係(S)-(E)-3-(2,6-二氯-4-{4-[3-(1-己氧基乙基)-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基胺甲醯基}苯基)-2-甲基丙烯酸、其製藥上可容許的鹽、或該等之溶劑合物。

- 24.如申請專利範圍第22或23項之固形製劑，其中相對於該固形製劑而言，含有3~7重量%羧甲基纖維素鈣。
- 25.如申請專利範圍第1至24項中任一項之固形製劑，其中該難溶性藥物在pH7以下之任一種溶劑之37℃中，溶解度為1mg/ml以下之藥物。
- 26.如申請專利範圍第1至25項中任一項之固形製劑，其中該難溶性藥物係在pH4~5、37℃中，溶解度為1mg/ml以下之藥物。
- 27.如申請專利範圍第1至26項中任一項之固形製劑，其中該難溶性藥物係在pH7、37℃中，溶解度為1mg/ml以下之藥物。
- 28.一種固形製劑，其特徵為包含：
- (A)1)含有分子內具有鹼性基之難溶性藥物、2)酸及3)界面活性劑，且實質上不含崩散劑之造粒物；以及
- (B)僅存在於該造粒物外部之崩散劑。
- 29.如申請專利範圍第1至28項中任一項之固形製劑，其係錠劑或膠囊劑。
- 30.如申請專利範圍第1至29項中任一項之固形製劑，其為錠劑。
- 31.一種如申請專利範圍第1至27、29及30項中任一項之固形製劑之製造方法，其包含：
- (A)1)將分子內具有酸性基之難溶性藥物、2)鹼劑及3)界面活性劑予以混合，進行造粒之步驟；以及
- (B)將該(A)步驟所得之造粒物及崩散劑予以混合之步驟。

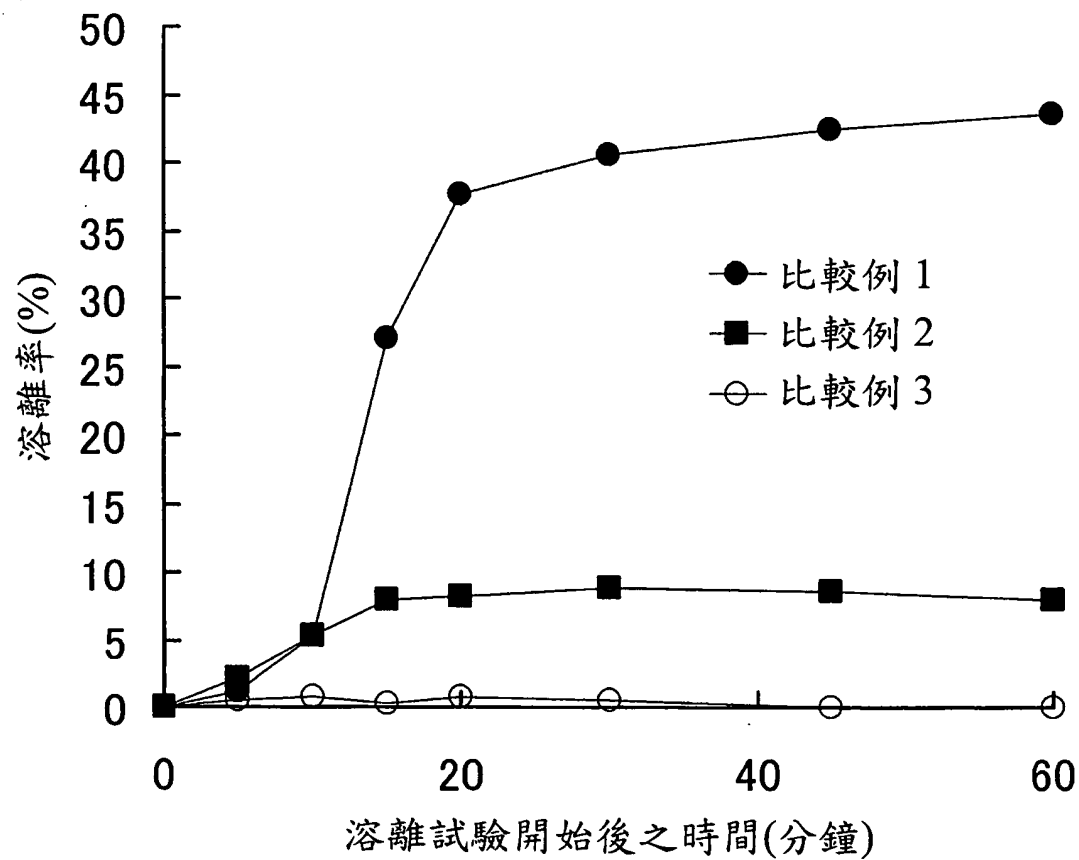
32.一種分子內具有酸性基之難溶性藥物之溶解性之改善方法，其包含：

(A)1)將分子內具有酸性基之難溶性藥物、2)鹼劑及3)界面活性劑予以混合，進行造粒之步驟；以及

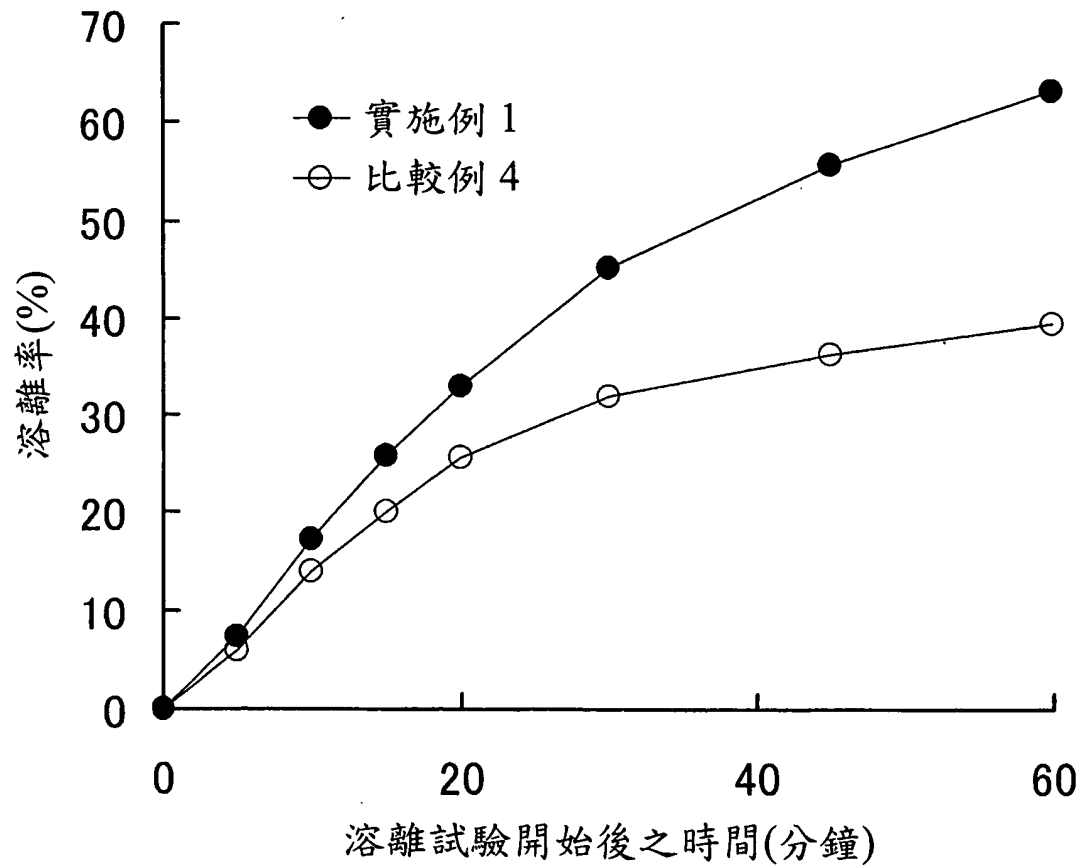
(B)將該(A)步驟所得之造粒物及崩散劑予以混合之步驟。

八、圖式：

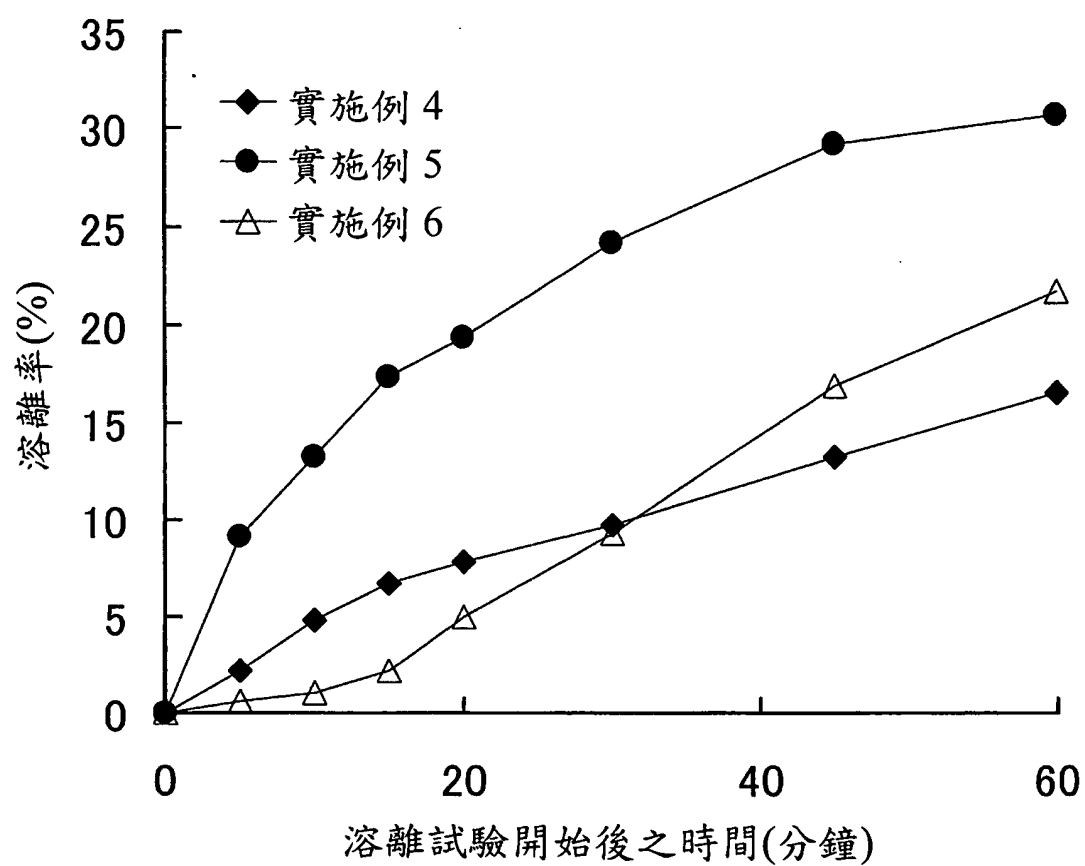
第 1 圖



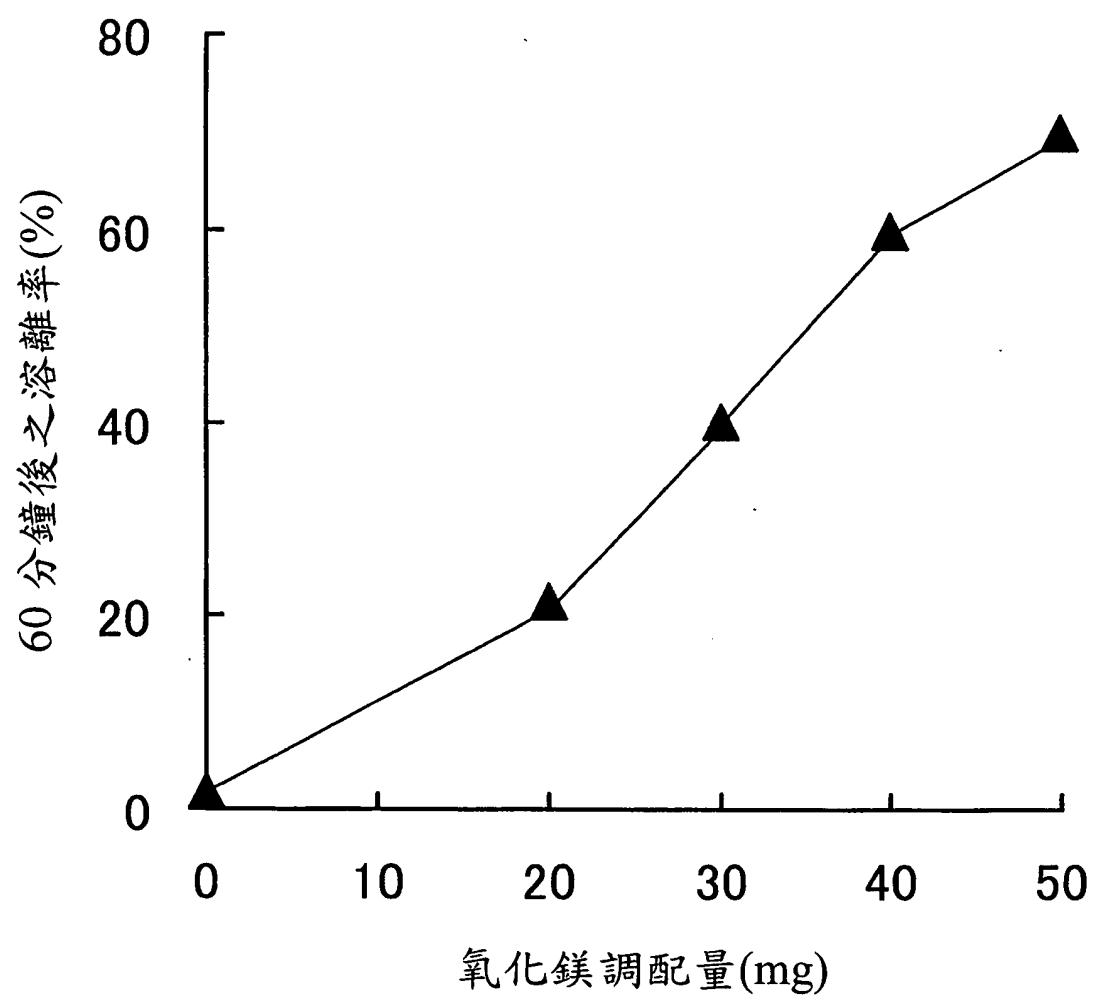
第 2 圖



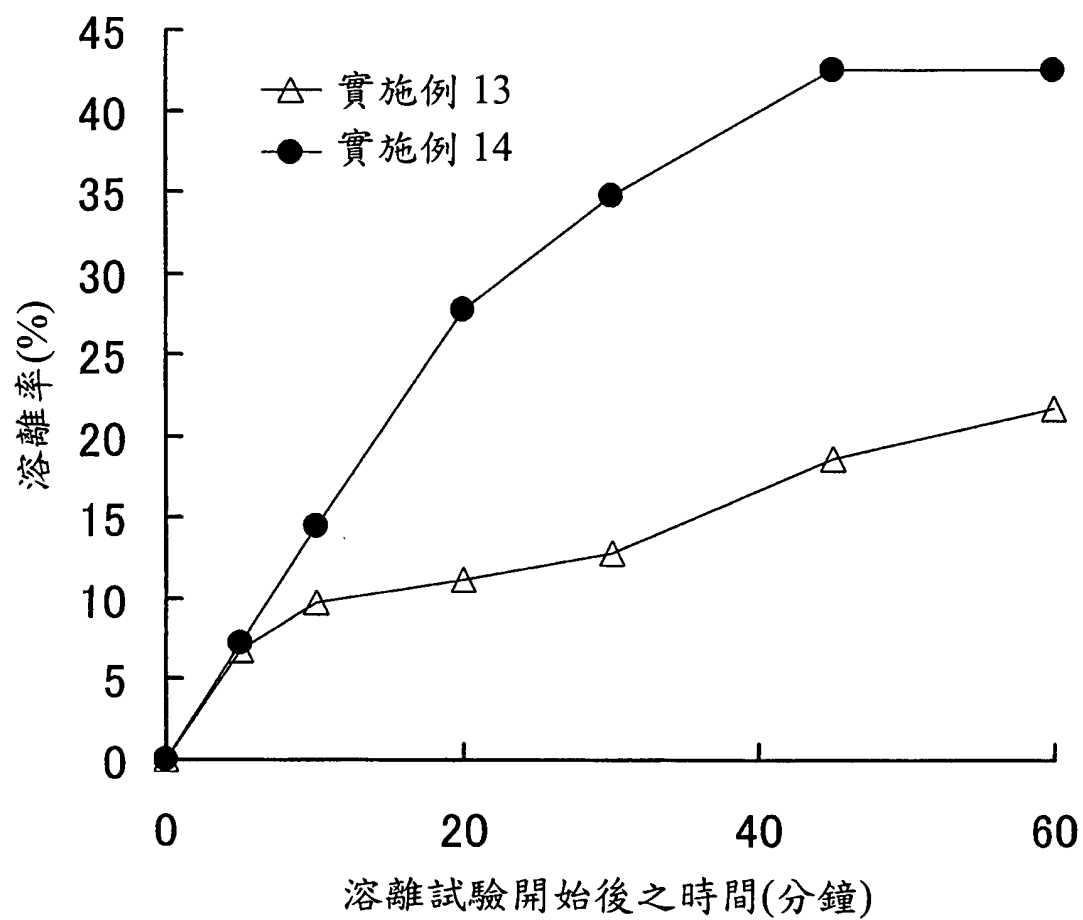
第 3 圖



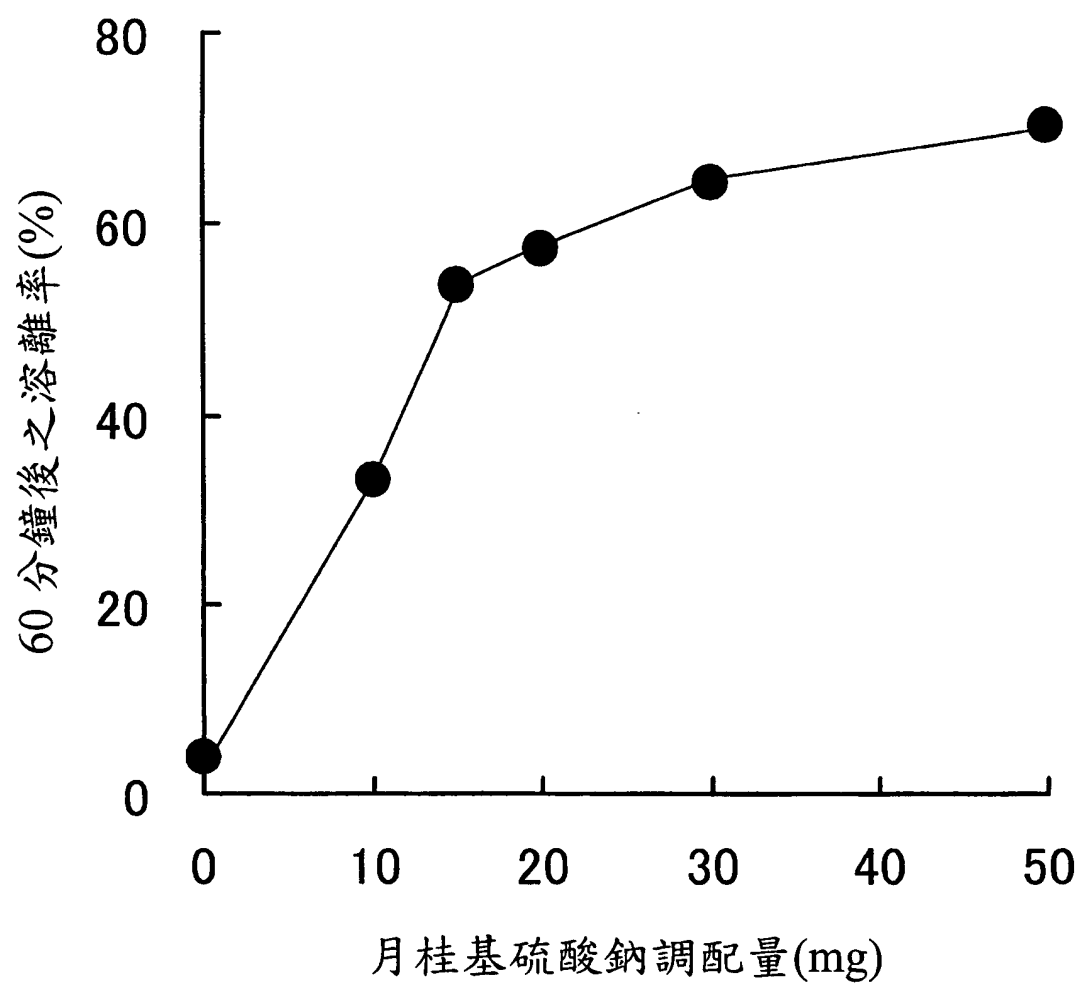
第 4 圖



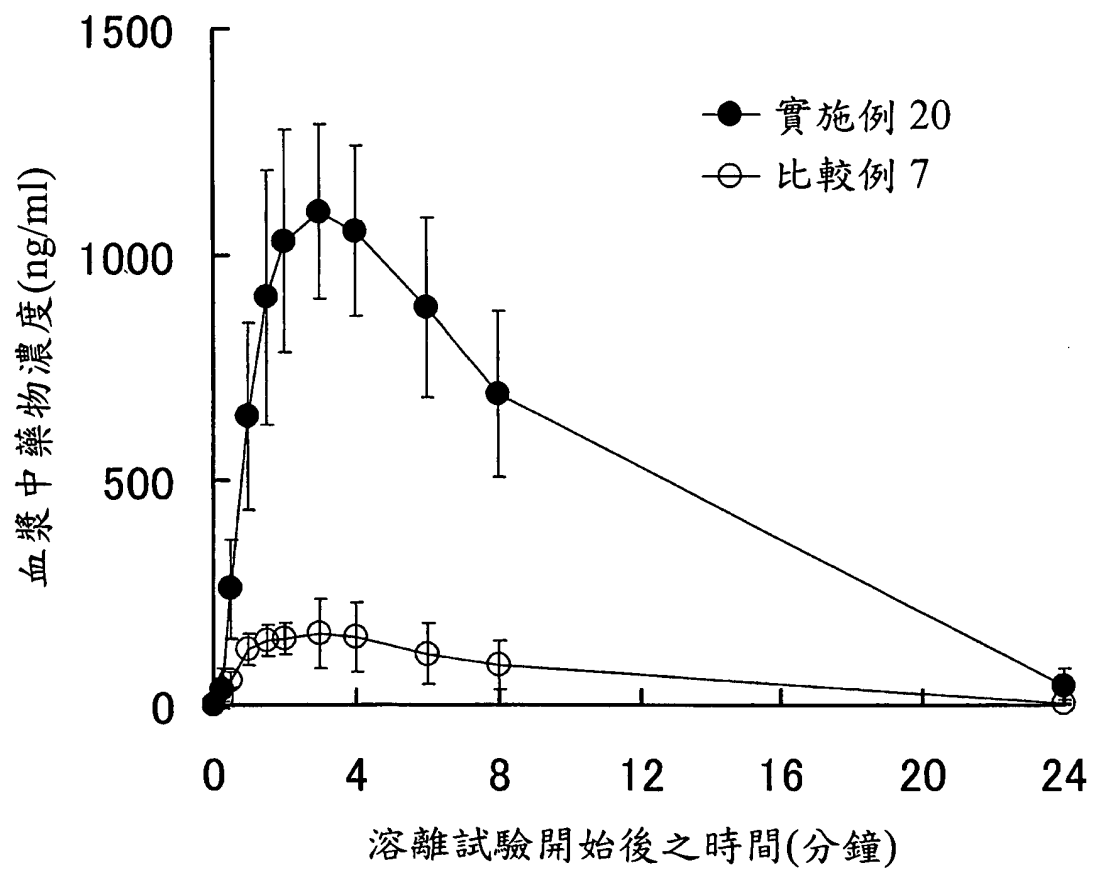
第 5 圖



第 6 圖



第 7 圖



四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。