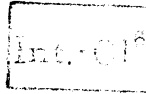


公告本

申請日期	87.5.25
案 號	87108023
類 別	A61K9/20

A4
C4



(以上各欄由本局填註)

580397

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	固體製劑
	英 文	SOLID PREPARATION
二、發明 人	姓 名	1. 清水寿弘 2. 菅谷真佐江
	國 籍	日本國
	住、居所	1. 日本國兵庫縣伊丹市北野6丁目5番1-608號 2. 日本國大阪府池田市上池田2丁目4番33-105號
三、申請人	姓 名 (名稱)	武田藥品工業股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪市中心區道修町4丁目1番1號
	代 表 人 姓 名	武田國男

裝

訂

線

(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 1997年 5月 27日 特 願 平 9-136724 (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(3)

狀血管擴張劑、周邊血管擴張劑、抗高脂血症劑、利膽藥、抗生素、化學治療劑、抗糖尿病劑、骨質疏鬆症用藥、骨骼肌鬆弛劑、止眩藥、荷爾蒙、生物鹼麻醉劑、磺胺類藥物、抗痛風藥、抗凝血藥、抗惡性腫瘤劑、老年痴呆症用藥等。

滋養及健康促進劑之實例包含維他命如維他命A、維他命D、維他命E(d- α -生育酚乙酸酯等)、維他命B1(二苯甲醯基噻胺、福塞帝胺(fursultiamine)鹽酸鹽等)、維他命B2(核黃素丁酸酯等)、維他命B6(吡哆醇(pyridoxine)鹽酸鹽等)、維他命C(抗壞血酸、L-抗壞血酸鈉等)、維他命B12(羥鈷胺乙酸鹽等)等；礦物質如鈣、鎂及鐵；蛋白質、胺基酸、寡糖、粗製藥等。

解熱-鎮痛-消炎劑之實例包含阿斯匹靈、捕熱息痛(acetaminophen)、乙柳醯胺(ethenzamide)、異丁苯丙酸(ibuprofen)、鹽酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride)、丙二酸dl-氯吩胺(dl-chlorpheniramine maleate)、二氫可待因磷酸鹽、那可丁(noscapine)、甲基麻黃鹼鹽酸鹽(methylephedrine hydrochloride)、鹽酸降麻黃素、咖啡因、無水咖啡因、鋸肽酶(serratioperptidase)、溶酶氯(lysogyme chloride)、甲苯滅酸(tolfenamic acid)、甲滅酸(mefenamic acid)、雙氯滅痛(diclofenac sodium)、氟滅酸(flufenamic acid)、水楊醯胺、胺基吡啶、酮普芬(ketoprafen)、消炎痛(indomethacin)、布可隆(bucolome)、戊他唑辛(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

pentazocine)等。

抗精神病藥之實例包含氯丙嗪(chlorpromazine)、利血平(reserpine)等。

抗焦慮藥之實例包含艾帕卓(alprazolam)、利眠寧(chlordiazepoxide)、安定(diazepam)等。

抗抑鬱劑之實例包含丙咪嗪(imipramine)、馬普泰寧(marprotiline)、安非他命等。

催眠-鎮靜劑之實例包含斯他卓(estazolam)、硝基安定(nitrazepam)、安定、百拉平(perlapine)、苯并巴比妥鈉等。

解痙藥包含東莨菪鹼(scopolamine)氫溴酸鹽、二苯海拉明鹽酸鹽(diphen hydramine hydrochloride)、罌粟鹼(papaverine)鹽酸鹽等。

中樞神經作用藥之實例包含胞二磷膽鹼(citicoline)、羅特寧(rotirenine)等。

大腦代謝改良劑之實例包含凡波定(vinpocetine)、氯酯醒(meclofenoxate)鹽酸鹽等。

抗癲癇藥之實例包含苯妥英(phenytoin)、氨甲鹽氮草(carbamazepine)等。

擬交感神經作用劑之實例包含異丙腎上腺素鹽酸鹽等。

胃腸功能調節劑之實例包含胃消化藥、如澱粉酶、含胰胃蛋白酶、東莨菪(scopolia)萃取物、纖維素酶AP3、脂肪酶AP、肉桂油等；腸功能調節藥如伯帕寧(perperine

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

強心劑之實例包含咖啡因、地高辛(digoxin)等。

抗心律不整劑之實例包含普魯卡因醯胺鹽酸鹽、心得安(propranolol)、心得靜(pindolol)等。

利尿劑之實例包含異山梨醇酯、利尿磺胺(furosemide)等。

降血壓劑之實例包含迪拉利(delapril)鹽酸鹽、蓋托比(captopril)、溴化比煙季鎂(hexamethonium bromide)、肼苯嗪啉(hydralazine)鹽酸鹽、拉比妥(labetalol)鹽酸鹽、美利平(manidipine)鹽酸鹽、肯迪沙坦西雷妥(candesartan cilexetil)、甲基多巴(methyldopa)、羅沙錠(losartan)、巴沙錠(valsartan)、伊普沙錠(eprosartan)、艾貝沙錠(irbesartan)、泰沙錠(tasosartan)、得沙錠(telmisartan)、普米沙錠(pomisartan)、瑞比沙錠(ripisartan)、弗沙錠(forsartan)等。

血管收縮劑之實例包含去甲莪麻黃鹼鹽酸鹽等。

冠狀血管擴張劑之實例包含乙胺香豆素鹽酸鹽、莫斯多明(molsidomine)、異博停(verapamil)鹽酸鹽等。

周邊血管擴張劑之實例包含肉桂苯哌嗪等。

抗高血脂症劑之實例包含賽巴沙汀鈉(cerivastatin sodium)、辛巴斯達汀(simvastatin)、帕巴斯達汀(pravastatin)鈉等。

利膽劑之實例包含去氫膽酸、催佈酮(trepibutone)等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

抗生素之實例包含頭孢菌素類(cephem)抗生素，如頭孢氨苄(cefalexin)、銑氨苄青黴素(amoxicillin)、哞氨苄青黴素(pivmecillinam)鹽酸鹽、西弗田(cefotiam)二鹽酸鹽、西弗平(cefazopran)鹽酸鹽、西吩肟(cefmenoxime)鹽酸鹽、西沙啉(cefsluodin)鈉等；合成抗菌劑如氨苄青黴素、環青黴素(cyclacillin)、磺苄青黴素(sullenicillin)鈉、萘啶酸(nalidixic acid)、安諾沙辛(enoxacin)等；單菌類(monolactam)抗生素如卡莫南(carumonam)鈉；片寧(penem)抗生素類、卡巴片寧(carbapenem)抗生素類等。

化學治療劑之實例包含磺胺美噻唑(sulfamethiazole)鹽酸鹽、噻唑嘰等。

抗糖尿病劑包含甲苯磺丁脲(tolbutamide)、柏格利糖(voglibose)、皮格汰唑(pioglitazone)鹽酸鹽、卓格汰唑(troglitazone)、5-[[4-[2-(甲基-2-吡啶基胺基)乙氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑啉二酮(BRL-49653)、阿卡糖、麥格醇(miglitol)、伊米甜(emiglitate)等。

骨質疏鬆症用藥之實例包含依普弗雷蒙(ipriflavone)等。

骨骼肌鬆弛劑之實例包含美卡摩(methocarbamol)等。止眩藥之實例包含敏克靜(meclizine)鹽酸鹽、暈海寧(dimenhydrinate)等。

荷爾蒙實例包含萊斯因寧(riothyroinine)鈉、地塞米松鈉磷酸鹽、去氫潑尼松、歐仙多隆(oxendolone)、里

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

波雷寧(leupororelin)乙酸鹽等。

生物鹼麻醉劑之實例包含鴉片、嗎啡鹽酸鹽、吐根(ipecac)、羥基可待因酮(oxycodone)鹽酸鹽、鴉片生物鹼鹽酸鹽、古柯鹼鹽酸鹽等。

磺胺類藥物之實例可包含例如胺苯磺胺、磺胺美噻唑等。

抗痛風藥之實例包含異噁呤醇、秋水仙素等。

抗凝血藥之實例包含雙香豆素等。

抗惡性腫瘤劑之實例包含5-氟尿嘧啶、尿嘧啶、絲製黴素等。

老年痴呆症用藥之實例包含艾得本龍(idelenone)、賓波賽汀(vinpocetine)等。

醫藥活性成分可經習知方法被覆，以遮掩該醫藥活性成分之味道及臭味，或使其可於腸中溶解或持續釋出，可予以使用之塗覆材料包含例如腸包衣聚合物如乙酸酞酸纖維素、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物S、酞酸羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素、羧甲基乙基纖維素等；胃包衣聚合物如聚乙烷基乙縮醛二乙基胺基乙酸酯、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物等；水溶性聚合物如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等；水不溶性聚合物如乙基纖維素、甲基丙烯酸胺基烷酯聚合物RS、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等；蠟等。

上述醫藥活性成分之用量為，例如，每100重量份固

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

體製劑使用0.01至70重量份，較佳為0.02至50重量份，更佳為0.05至30重量份。

上述醫藥活性成分中，較佳係使用滋養及健康促進劑、解熱-鎮痛-消炎劑、催眠-鎮靜劑、中樞神經作用藥、腸胃功能調節劑、抗潰瘍劑、鎮咳-祛痰劑、抗過敏劑、抗心律不整劑、利尿劑、降血壓劑、血管收縮劑、冠狀血管擴張劑、抗高脂血症劑、抗糖尿病劑、骨質疏鬆症用藥、骨骼肌鬆弛劑、止眩藥。

本發明中所用之醫藥活性成分特佳為藍帕唑(lansoprazole)、柏格利糖(voglibose)及肯迪沙坦西雷妥(candesartan cilexetil)。

本發明中，水溶性糖醇意指當將1克水溶性糖醇加入水中時，所需水量少於30毫升，且於20℃，每5分鐘劇烈振盪30秒時，於約30分鐘內溶解之水溶性糖醇。

至於水溶性糖醇係使用山梨糖醇、麥芽糖醇、還原澱粉醇、木糖醇、還原巴拉丁糖(paratinose)或赤藻糖醇，亦可使用既定比例之兩種或多種此等水溶性糖醇之混合物。

水溶性糖醇較佳為木糖醇或赤藻糖醇，特佳為赤藻糖醇，至於赤藻糖醇可使用以葡萄糖作為起始材料，經酵母菌醱酵製得，且具有至多50篩目之粒徑者，此種赤藻糖醇可以市售產品如由Nikken化學股份有限公司(日本)等製造之產品型式購得。

水溶性糖醇之用量為，例如，每100重量份固體製劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

使用 5 至 97 重量份，較佳係 10 至 90 重量份，若水溶性糖醇的量遠多於此範圍，製劑無法獲得足夠的強度，相反地，若所用之水溶性糖醇量過少，則無法獲得足夠之口內崩解度或溶解度，此二者（過多或過少）皆不好。

本發明中所用之低取代的羥丙基纖維素之羥丙氧基含量範圍為 7.0 至 9.9 重量百分比。

具有羥丙氧基含量為 7.0 至 9.9 重量百分比之低取代羥丙基纖維素的實例包含 LH-22、LH-32 及其混合物，彼等可如市售產品例如由 Shin-Etsu 化學股份有限公司（日本）製造之成品般獲得。

具有羥丙氧基含量為 7.0 至 9.9 重量百分比之低取代羥丙基纖維素的用量，相對於每 100 重量份固體製劑，係使用 3 至 50 重量份，較佳係 5 至 40 重量份，若所用之低取代羥丙基纖維素的量遠高於此範圍，則無法獲得充分的口內崩解度或溶解度，相反地，若所用之低取代羥丙基纖維素的量過小，則無法獲得具足夠強度之製劑，此二種情形皆不佳。

因此，固體製劑之口中崩解性及溶解性可藉由使用羥丙氧基含量為 7.0 至 9.9 重量 % 之低取代的羥丙基纖維素予以改良。

本發明固體製劑作為可於口中崩解或溶解，而不需水或與水一起給藥之製劑特別有效。

本發明固體製劑之劑型包含錠劑、顆粒、細顆粒等，更佳為錠劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(11)

在不損及口中崩解性或溶解性或是製劑強度的情形下，本發明固體製劑又可含有在製造一般劑型之製劑時慣用之各種添加劑，此等添加劑之用量係製造一般劑型之製劑時之慣用量。

此等添加劑包含例如粘結劑、酸、發泡劑、人造甜味劑、風味劑、潤滑劑、著色劑、安定劑、崩解劑等。

粘結劑之實例包含羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、結晶纖維素、預膠凝化澱粉、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯膠粉末、明膠、支鏈澱粉等，使用結晶纖維素作為粘結劑時提供展現更為優異之製劑強度，同時兼具優異的口中崩解性與溶解性的固體製劑，此等結晶纖維素包含所謂之微晶纖維素，結晶纖維素之實例包含 CEOLUS KG801、艾維沙 (avicel) PH101、艾維沙 PH102、艾維沙 PH301、艾維沙 PH302、艾維沙 RC-A591NF (結晶纖維素羧甲基纖維素鈉) 等，其中較佳係使用 CEOLUS KG801，亦即所謂之高壓縮性結晶纖維素，兩種或更多種結晶纖維素可用既定比例，以混合物的型式使用，此等結晶纖維素可由例如，市售產品如 Asahi 化學股份有限公司 (日本) 製造之產品獲得，結晶纖維素的用量為，例如，每 100 重量份固體製劑使用約 3 至 50 重量份，較佳約 5 至 40 重量份，更佳約 5 至 20 重量份。

酸之實例包含檸檬酸、酒石酸、蘋果酸等。

發泡劑之實例包含碳酸氫鈉等。

人造甜味劑之實例包含糖精鈉、甘草苷酸二鉀、阿斯巴甜、甜菊、索馬甜 (thaumatin) 等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(12)

風味劑之實例包含檸檬、萊姆、柳橙、薄荷醇等。

潤滑劑之實例包含硬脂酸鎂、蔗糖脂肪酸脂、聚乙二醇、滑石、硬脂酸等，使用聚乙二醇作為潤滑劑時提供可抑制醫藥活性成分隨時間消逝而分解之安定固體製劑，在此情形下，聚乙二醇之用量為每100重量份固體製劑使用0.01至10重量份，較佳0.1至5重量份。

著色劑之實例包含各種食用著色劑（如食用黃色5號、食用紅色2號、食用藍色2號等）、食用鋁色澱、紅色氧化鐵等。

定安劑之實例包含醫藥活性成分為鹼性時之鹼性物質，及醫藥活性成分為酸性時之酸性物質。

崩解劑之實例包含彼等所謂的強力崩解劑，例如交聯聚乙炔吡咯烷酮[crospovidone, ISP公司(美國), BASF(德國)製]、交聯羧甲基纖維素鈉[FMC-Asahi化學股份有限公司(日本)]、羧甲基纖維素鈣[Gotoku化學(藥品)(日本)]；羥丙基纖維素；羧甲基澱粉鈉[Matsutani化學股份有限公司(日本)]；玉米澱粉等，較佳為交聯聚乙炔吡咯烷酮，二種或多種此等崩解劑可以既定比例之混合物使用。

任何所謂的1-乙炔基-2-吡咯烷酮均聚物的交聯均聚物皆可使用作為交聯聚乙炔吡咯烷酮，且通常係使用分子量至少1,000,000之交聯聚乙炔吡咯烷酮，市面上可如產品購得之交聯聚乙炔吡咯烷酮之特定實例包含交聯性聚乙炔吡咯烷酮、KollidonCL[BASF(德國)製]、Polyplasdone XL、Polyplasdone XL-10、INF-10[ISP公司(美國製)]、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(13)

聚乙基聚吡咯烷酮、PVPP及1-乙基-2-吡咯烷酮均聚物。

崩解劑之用量為，例如，每100重量份固體製劑使用0.1至20重量份，較佳1至10重量份。

當醫藥活性成分係對酸不穩定者如藍帕唑、歐帕唑、瑞比帕唑、潘帕唑等時，較好是混以鹼性無機鹽，以達安定固體製劑中之醫藥活性成分之目的，鹼性無機鹽之實例包含鈉、鉀、鎂及/或鈣之鹼性無機鹽，兩種或更多此類鹼性無機鹽可以既定比例之混合物使用。

鈉之鹼性無機鹽之實例包含碳酸鈉、碳酸氫鈉等。

鉀之鹼性無機鹽之實例包含碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸鉀鈉等。

鎂之鹼性無機鹽之實例包含重碳酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂、偏矽酸鋁酸鎂、矽酸鋁酸鎂、矽酸鎂、鋁酸鎂、合成水滑石 $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$ 及鋁鎂氫氧化物 $[2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ 、較佳為重碳酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂等。

鈣之鹼性無機鹽之實例包含沈澱之碳酸鈣、氫氧化鈣等。

鹼性無機鹽較佳為鎂之鹼性無機鹽，更佳為重碳酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂。

鹼性無機鹽的用量係依鹼性無機鹽的種類予以適當選擇，例如，依醫藥活性成分計，約0.3至200重量百分比，較佳約1至100重量百分比，更佳約10至50重量百分比，特

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(14)

佳約20至40重量百分比。

本發明固體製劑可依醫藥領域中之習用方法製得，此等方法包含，例如，包括摻合醫藥活性成分，水溶性糖醇及具7.0至9.9重量百分比之羥丙氧基含量的低取化羥丙基纖維素（必要時，於此摻合步驟前先加水），及模製，必要時，接著乾燥之方法，在此，本發明固體製劑不需用水即可製得。

摻合步驟可用任何習知之摻合技術如混合、捏合、造粒等進行，摻合步驟可藉由例如使用下列裝置：如垂直造粒機GV10[Powrex公司(U.S.A.)製]、萬用捏合機[Universal Kneader;由Hata Iron Works股份有限公司(日本)製造]及流化床造粒機LAB-1及FD-3S[由Powrex公司(U.S.A.)製造]。

當固體製劑為錠劑時，模製程序可，例如，使用單一撞擊(single-punch)製錠機[Kikusui Seisakueho(日本)]或旋轉式製錠機[Kikusui Seisakueho(日本)]於0.5至3噸/平方公分的壓力下製錠而進行。

乾燥程序可用任何技藝中慣用的技術如抽真空，流化床乾燥法等進行。

如此獲得之本發明製劑在口腔中展現快速的崩解能力或溶解能力，且亦為具有適宜強度的製劑。

本發明固體製劑之口中溶解時間（健康的男性或女性成人以口中的唾液使固體製劑完全崩解的時間）通常約5至50秒，較佳約5至約40秒，更佳約5至約30秒。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(15)

本發明固體製劑之強度(以錠劑硬度測試機測定)通常約2至約20公斤,較佳約4至約15公斤。

本發明固體製劑可安全地經口給藥至哺乳類如小鼠、大鼠、兔子、貓、狗、牛、馬、猴子、人類等。

雖然劑量係依醫藥活性成分、受體、疾病等之種類而異,劑量可依使得醫藥活性成分之量為有效量者予以選擇。

例如,當使用藍帕唑作為醫藥活性成分時,本發明固體製劑係用於治療及預防消化性潰瘍[如胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合術後潰瘍、卓林格-艾利森(Zollinger-Ellison)癥候群等]、胃炎、迴流食道炎等;幽門螺桿菌(*H. pylori*)之根除;抑制因消化性潰瘍、急性壓力性潰瘍及出血性胃炎引起之胃腸道出血;抑制侵入性壓力(如因腦血管疾病、頭部受傷、多種器官衰竭、廣範圍燒傷等需要在大範圍手術後進行加強照護或加強醫療者造成的壓力)引起的胃腸道出血;治療及預防因非固醇性消炎劑造成之潰瘍;治療及預防因手術後壓力造成的胃酸過多及潰瘍;麻醉前給藥等,其劑量以藍帕唑而言,係每一成人(體重:60公斤)使用0.5至1500毫克/天,較佳為5至150毫克/天。

當使用格柏利糖(voglibose)作為醫藥活性成分時,本發明固體製劑係用於治療或預防肥胖、肥胖症、高脂血症、糖尿病等,其劑量以格柏利糖而言,為每成人(體重:60公斤)使用0.01至30毫克/天,較佳為0.1至3毫克/天,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(16)

此固體製劑可一天給藥一次，或一天內分2至3次給藥。

再者，當使用肯迪沙坦西雷妥作為醫藥活性成分時，本發明固體製劑係用於治療及預防高血壓、心血管疾病、大腦中風、腎疾等，且其劑量以肯迪沙坦西雷妥而言，為每一成人（體重：60公斤）使用1至50毫克/天，較佳2至30毫克/天。

〔實施本發明之最佳態樣〕

下述實施例及比較例係用以進一步說明本發明，但非用以限制本發明。

於實施例與比較實施例中製得錠劑之物理性質係依下述試驗方法予以測定。

(1) 硬度試驗

以錠劑硬度測試機進行測定〔由富山產業股份有限公司（日本）製造〕，試驗進行10次，以平均值示之。

(2) 口中崩解時間

測定僅以口腔中之唾液完全崩解或溶解本發明製劑所需之時間。

實施例 1

將0.8克柏格利糖，636.8克赤藻糖醇〔Nikken化學股份有限公司（日本）製〕及160.0克低取代之羥丙基纖維素LH-32〔羥丙氧基含量8.8重量%，Shin-Etsu化學股份有限公司（日本）製〕饋入流化床造粒機（Powrex公司（美國）製，LAB-1〕，於噴佈蒸餾水的同時，進行造粒，乾燥該等顆粒，接著添加2.4克硬脂酸鎂，使用具有斜角邊緣，直徑10毫米之凸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(17)

模旋轉式製錠機，以1.5噸/平方公分的製錠壓力製錠，得到各重400毫克的錠劑。

如此獲得之各錠劑的硬度及口腔崩解時間各為6.1公斤及27秒。

實施例2

將32.0克肯迪沙坦西雷妥，862.8克赤藻糖醇[Nikken化學股份有限公司(日本)製]，240.0克低取代之羥丙基纖維素LH-32[羥丙氧基含量8.8重量%，Shin-Etsu化學股份有限公司(日本)製]，1.6克聚乙二醇[三洋化成工業股份有限公司(日本)製]及60.0克之交聯聚乙烯吡咯烷酮饋入流化床造粒機(Powrex公司(美國)製，LAB-1]，於噴佈蒸餾水的同時，進行造粒，乾燥該等顆粒，接著添加3.6克硬脂酸鎂，使用具有斜角邊緣，直徑10毫米之凸模旋轉式製錠機，以1.0噸/平方公分的製錠壓力製錠，得到各重300毫克的錠劑。

如此獲得之各錠劑的硬度及口腔崩解時間各為6.1公斤及21秒。

實施例3

將32.0克肯迪沙坦西雷妥，922.8克赤藻糖醇[Nikken化學股份有限公司(日本)製]，240.0克低取代之羥丙基纖維素LH-32[羥丙氧基含量8.8重量%，Shin-Etsu化學股份有限公司(日本)製]及1.6克聚乙二醇[三洋化成工業股份有限公司(日本)製]饋入流化床造粒機(Powrex公司(美國)製，FD-3SN]，於噴佈蒸餾水的同時，進行造粒，乾燥該等顆

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(18)

粒，接著添加3.6克硬脂酸鎂，使用具有斜角邊緣，直徑10毫米之凸模旋轉式製錠機，以1.0噸/平方公分的製錠壓力製錠，得到各重300毫克的錠劑。

如此獲得之各錠劑的硬度及口腔崩解時間為7.1公斤及22秒。

實施例4

將32.0克肯迪沙坦西雷妥，924.4克赤藻糖醇[Nikken化學股份有限公司(日本)製]及240.0克低取代之羥丙基纖維素LH-32[羥丙氧基含量8.8重量%，Shin-Etsu化學股份有限公司(日本)製]饋入流化床造粒機(Powrex公司(美國)製，FD-3SN)，於噴佈蒸餾水的同時，進行造粒，乾燥該等顆粒，接著添加3.6克硬脂酸鎂，使用具有斜角邊緣，直徑10毫米之凸模旋轉式製錠機，以1.0噸/平方公分的製錠壓力製錠，得到各重300毫克的錠劑。

如此獲得之各錠劑的硬度及口腔崩解時間各為8.5公斤及22秒。

實施例5

(1) 具有芯之粉末的製法

在離心流化塗佈造粒機[Powrex公司(美國)製MP-10]中饋入300克Nonpareil 105(粒徑100至200微米)，在注入氣體溫度與負載溫度分別控制於85℃及約28℃時，以切向噴佈法，每分鐘20克的噴佈速率，藉由噴佈預先製備之含下述組成物的整體液體(bulk liquid)而被覆Nonpareil，當已噴佈指定量的整體液體後，停止該噴佈操作，接著在造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(19)

粒機中乾燥7分鐘，所得顆粒通過#60號圓形篩(250微米)及#100號圓形篩(150微米)，得750克具有芯之粉末。

〔整體液體〕

藍帕唑	300克
碳酸鎂	100克
低取代羥丙基纖維素 LH-32	50克
羥丙基纖維素 (SSL 型)	100克
水	1650克

(2) 具有芯之膜底包衣粉末之製法

在離心流化塗佈造粒機[Powrex公司(美國)製, MP-10]中饋入680克上述具有芯之粉末，在注入氣體溫度與負載溫度分別控制於70℃及約36℃時，以切向噴佈法，每分鐘10克之噴佈速率，噴佈預先製備之含下述組成物的底包衣液，得650克之具有芯之膜底包衣粉末。

〔底包衣液〕

羥丙基甲基纖維素	32克
〔型號2910，粘度3厘斯(censtistokes)〕	
滑石	8克
水	760克

(3) 具有芯之腸包衣粉末之製法

在離心流化塗佈造粒機[Powrex公司(美國)製, MP-10]中饋入450克上述具有芯之膜底包衣粉末，在注入氣體溫度與負載溫度分別控制於65℃及約36℃時，以切向噴佈法，每分鐘17克之噴佈速率，噴佈預先製備之含下述組成物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(20)

的腸膜包衣液，經包衣之粉末於真空中，40℃乾燥16小時，通過#42號圓形篩(355微米)及#80號圓形篩(177微米)，得950克具有芯之腸包衣粉末。

[腸膜包衣液]

Eudragit L30D-55	1078.3克
Eudragit NE30D	138.5克
檸檬酸三乙酯	46.0克
單硬脂酸甘油酯	23.1克
滑石	16.0克
聚山梨酸酯80	9.0毫克
黃色氧化鐵	0.5克
水	2038.5克

(4) 顆粒狀粉末之製法

將1321.2克赤藻糖醇[Nikken化學股份有限公司(日本)製]，360.0克低取代之羥丙基纖維素LH-32[羥丙氧基含量8.8重量%，Shin-Etsu化學股份有限公司(日本)製]，18.0克無水檸檬酸及1.8克阿斯巴甜饋入流化床造粒機[Powrex公司(美國)製，LAB-1]，於噴佈由溶解3.6克聚乙二醇(PEG-6000)於896.4毫升蒸餾水中製備的溶液之同時，進行造粒，顆粒經乾燥，得顆粒狀粉末，將90.0克交聯聚乙炔吡咯烷酮及5.4克硬脂酸鎂添加至該顆粒狀粉末，於袋中混合，得混合粉末。

(5) 可於口中崩解或溶解的粉末之製法

使用具有斜角邊緣，直徑11毫米之凸模自動繪圖儀，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(21)

以 1.0 噸 / 平方公分的製錠壓力對 200.0 克上述具有芯之腸包衣粉末及 300 克上述混合粉末製錠，得各重 500 毫克之錠劑。

如此獲得之各錠劑的硬度及口中崩解時間各為 4.2 公斤及 27 秒。

實施例 6

將 0.8 克柏格利糖，895.6 克赤藻糖醇 [Nikken 化學股份有限公司 (日本) 製]，240.0 克低取代之羥丙基纖維素 LH-32 [羥丙氧基含量 8.8 重量%，Shin-Etsu 化學股份有限公司 (日本) 製] 及 60.0 克之交聯聚乙烯吡咯烷酮一起饋入流化床造粒機 (Powrex 公司 (美國) 製 LAB-1)，在噴佈蒸餾水的同時，進行造粒，乾燥該等顆粒，接著添加 3.6 克硬脂酸鎂，使用具有斜角邊緣，直徑 10 毫米之凸模旋轉式製錠機，以 1.0 噸 / 平方公分的製錠壓力製錠，得到各重 300 毫克的錠劑。

如此獲得之各錠劑的硬度及口腔崩解時間各為 7.0 公斤及 17 秒。

實施例 7

將 0.8 克柏格利糖，871.6 克赤藻糖醇 [Nikken 化學股份有限公司 (日本) 製]，240.0 克低取代之羥丙基纖維素 LH-32 [羥丙氧基含量 8.8 重量%，Shin-Etsu 化學股份有限公司 (日本) 製]，24.0 克之交聯聚乙烯吡咯烷酮及 60.0 克 CEOLUS KG 801 [Asahi 化學股份有限公司 (日本) 製] 饋入流化床造粒機 (Powrex 公司 (美國) 製，LAB-1) 在噴佈蒸餾水的同時，進行造粒，乾燥該等顆粒，接著添加 3.6 克硬脂酸鎂，使用具

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(22)

有斜角邊緣，直徑10毫米之凸模旋轉式製錠機，以1.0噸/平方公分的製錠壓力製錠，得到各重300毫克的錠劑。

如此獲得之各錠劑的硬度及口腔崩解時間各為10.4公斤及24秒。

比較例1

以實施例1之相同方法製造錠劑，但以低取代羥丙基纖維素LH-31[羥丙氧基含量為11.0重量%，由Shin-Etsu化學股份有限公司(日本)製造]替代低取代羥丙基纖維素LH-32。

如此獲得之各錠劑的硬度及口腔崩解時間各為8.4公斤及77秒。

比較例2

以實施例1之相同方法製造錠劑，但以低取代羥丙基纖維素LH-30[羥丙氧基含量為14.6重量%，由Shin-Etsu化學股份有限公司(日本)製造]替代低取代羥丙基纖維素LH-32。

如此獲得之各錠劑的硬度及口腔崩解時間各為6.8公斤及51秒。

[產業利用性]

本發明固體製劑具有優良的可崩解性及可溶解性，且可使用作為可於口中崩解或溶解，可不需用水，於任何場所或任何時間給藥至老年人或小孩的製劑，而用以治療或預防各種疾病。

此外，此固體製劑亦具有適當的製劑強度，且具有優異的長期貯存安定性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 固體製劑)

一種固體製劑，包括 (i) 醫藥活性成分，(ii) 一種或多種水溶性糖醇，該水溶性糖醇係選自由山梨糖醇、麥芽糖醇、還原澱粉糖、木糖醇、還原巴拉金糖 (palatinose) 及赤藻糖醇所成組群者，及 (iii) 羥丙氧基含量為 7.0 至 9.9 重量 % 之低取代羥丙基纖維素；該固體製劑展現優異的口中崩解性及溶解性，且亦展現合宜的強度。

(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： SOLID PREPARATION)

A solid preparation which comprises (i) a pharmaceutically active ingredient, (ii) one or more water-soluble sugar alcohol selected from the group consisting of sorbitol, maltitol, reduced starch saccharide, xylitol, reduced palatinose and erythritol, and (iii) low-substituted hydroxypropylcellulose having hydroxypropoxyl group contents of 7.0 to 9.9 percent by weight; which exhibits excellent buccal disintegration and dissolution and also appropriate strength.

訂

線

五、發明說明(1)

[技術領域]

本發明係有關一種固體製劑，特別是有關一種具有即使無水亦可於口腔中快速崩解或溶解之特徵之能於口中崩解或溶解的製劑。

[背景技藝]

業界對於能於口中溶解或崩解，且若必要時，可於任何場所，任何時間，甚至於不需要水容易投予老人及小孩之醫藥製劑之發展一直有所需求，揭示此等製劑之先前技藝參考文獻之實例示於下文。

JP-AH9(1997)-48726揭示快速口中溶解型製劑，該製劑包括藥物及以在潮濕下可模製之方式潤濕且在模製及乾燥後可維持形狀之物質，此物質之例，如糖類、糖醇類及水溶性聚合物。

JP-AH5(1993)-271054(EP-A553777)揭示一種包括有藥理活性成分及糖之快速口中溶解型錠劑的製法。

JP-AH9(1997)-71523揭示在口腔中快速崩解之錠劑，包括藥物、結晶纖維素、低取代羥丙基纖維素及潤滑劑。

然而，此等先前技藝參考文獻無一者揭示包括下述之固體製劑：(1)醫藥活性成分，(2)一種或多種選自下列組群之水溶性糖醇：山梨糖醇、麥芽糖醇、還原澱粉糖、木糖醇、還原巴拉金糖(palatinose)及赤藻糖醇，及(3)具有羥丙氧基含量為7.0至9.9重量百分比之低取代羥丙基纖維素。

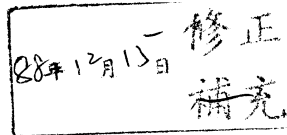
業界對於發展具有優異的口中崩解性及溶解性且亦具

(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)

有適宜強度(硬度)的固體製劑，使該固體製劑在製造步驟或經銷階段不會崩解或遭受損壞，一直有所需求。

[發明之揭示]

本發明有關一種固體製劑，包括(1)醫藥活性成分，(2)一種或多種選自下列組群之水溶性糖醇：山梨糖醇、麥芽糖醇、還原澱粉糖、木糖醇、還原巴拉金糖及赤藻糖醇(後文述稱為水溶性糖醇)，及(3)具有羥丙氧基含量為7.0至9.9重量百分比之低取代羥丙基纖維素。

本發明又有關羥丙氧基含量為7.0至9.9重量百分比之低取代羥丙基纖維素在能於口中崩解或溶解之醫藥製劑的製造上之用途。

本發明另有關以使用羥丙氧基含量為7.0至9.9重量百分比之低取代羥丙基纖維素為特徵之固體醫藥製劑之口中崩解性或溶解性的改良方法。

使用於本發明之醫藥活性成分可以呈任何型式，例如固體、粉末或顆粒、結晶態、油狀或溶液型。

至於醫藥活性成分，可述及者例如一種或多種選自下列組群之成分：滋養及健康促進劑、解熱-鎮痛-消炎劑、抗精神病藥、抗焦慮藥、抗抑鬱劑、催眠-鎮靜劑、解痙藥、中樞神經作用藥、大腦代謝改良劑、抗癲癇藥、擬交感神經作用劑、胃腸功能調節劑、制酸劑、抗潰瘍劑、鎮咳-祛痰劑、止吐藥、呼吸刺激劑、支氣管擴張劑、抗過敏劑、齒頰藥(dental buccal drug)、抗組胺胺藥、強心劑、抗心律不整劑、利尿劑、降血壓劑、血管收縮劑、冠

(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)

)鹽酸鹽、抗乳酸菌、雙歧乳桿菌等。

制酸劑之實例包含碳酸鎂、碳酸氫鈉、偏矽酸鎂鋁、水滑石(hydrotalcite)、沈澱碳酸鈣氧化鎂等。

抗潰瘍劑之實例包含藍帕唑(lansoprazole)、歐帕唑(omeprazole)、瑞比帕唑(rabeprazole)、潘帕唑(pantoprazole)、菲墨啞(famotidine)、辛美啞(cimetidine)、雷尼啞(ranitidine)鹽酸鹽等。

鎮咳-祛痰劑之實例包含咳平(chloperastine)鹽酸鹽、美沙芬(detromethorphan)氫溴酸鹽、茶碱(theophylline)、癒創木酚磺酸鉀、谷芬辛(guaifenesin)、可待因磷酸鹽等。

止吐藥之實例包含二菲尼醇(diphenidol)鹽酸鹽。胃復安(metoclopramide)等。

呼吸刺激劑之實例包含酒石酸烯丙左嗎南(levallorphan tatarate)等。

支氣管擴張劑之實例包含茶碱、舒喘寧(salbutamol)硫酸鹽等。

抗過敏劑之實例包含安利沙(amlexanox)、若秋得(seratrodast)等。

齒頰藥之實例包含氧四環黴素、去炎松(triamcinolone acetonide)、氯己啞(chlorhexidine)鹽酸鹽、利多卡因(lidocaine)等。

抗組織胺之實例包含二苯海拉明鹽酸鹽、異丙嗪、異噻潘(isothipendyl)鹽酸鹽、丙二酸dl-氯吩胺等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

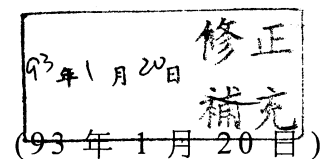
裝

訂

線

第 87108023 號專利申請案

申請專利範圍修正本



1. 一種固體製劑，包括(i)醫藥活性成分，(ii)一種或多種水溶性糖醇，該水溶性糖醇係選自由山梨糖醇、麥芽糖醇、還原澱粉醣、木糖醇、還原巴拉金糖(palatinose)及赤藻糖醇所成組群者，及(iii)經丙氧基含量為 7.0 至 9.9 重量百分比之低取代經丙基纖維素，其中水溶性糖醇係於每 100 重量份固體製劑中，以 5 至 97 重量份的量併入者；及其中具有經丙氧基含量為 7.0 至 9.9 重量百分比之低取代經丙基纖維素，係於每 100 重量份固體製劑中，以 3 至 50 重量份的量併入者。
2. 如申請專利範圍第 1 項之固體製劑，其中水溶性糖醇為赤藻糖醇。
3. 如申請專利範圍第 1 項之固體製劑，其中該醫藥活性成分係選自下列組群之成分：滋養及健康促進劑、解熱-鎮痛-消炎劑、抗精神病藥、抗焦慮藥、抗抑鬱劑、催眠-鎮靜劑、解痙藥、中樞神經作用藥、大腦代謝改良劑、抗癲癇藥、擬交感神經作用劑、胃腸功能調節劑、制酸劑、抗潰瘍劑、鎮咳-祛痰劑、止吐藥、呼吸刺激劑、支氣管擴張劑、抗過敏劑、齒頰藥(dental buccal drug)、抗組織胺藥、強心劑、抗心律不整劑、利尿劑、降血壓劑、血管收縮劑、冠狀血管擴張劑、周邊血管擴張劑、抗高脂血症劑、利膽藥、抗生素、化學治療劑、抗糖尿病劑、骨質疏鬆症用藥、骨骼肌鬆弛劑、止眩藥、荷爾蒙、生物鹼麻醉劑、磺胺類藥物、抗痛風藥、抗凝血藥、抗惡性腫瘤劑、老

年痴呆症用藥者。

4. 如申請專利範圍第 1 項之固體製劑，係可於口中崩解或溶解者。
5. 如申請專利範圍第 1 項之固體製劑，該製劑為錠劑。
6. 如申請專利範圍第 1 項之固體製劑，其中醫藥活性成分為藍帕唑(Lansoprazole)。
7. 如申請專利範圍第 1 項之固體製劑，其中醫藥活性成分為柏格利糖(voglibose)。
8. 如申請專利範圍第 1 項之固體製劑，其中醫藥活性成分為肯迪沙坦西雷妥(candesartan cilexetil)。