



(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 201912150 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：107123960

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 11 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/48 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K47/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/07/11

日本

2017-135666

2018/03/06

日本

2018-039184

(71)申請人：日商快力膠囊股份有限公司(日本) QUALICAPS CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：大崎芳朗 OSAKI, YOSHIRO (JP)；麻生慎 ASO, MAKOTO (JP)；白井利光 USUI,

TOSHIMITSU (JP)；本田護 HONDA, MAMORU (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：66 項 圖式數：8 共 148 頁

(54)名稱

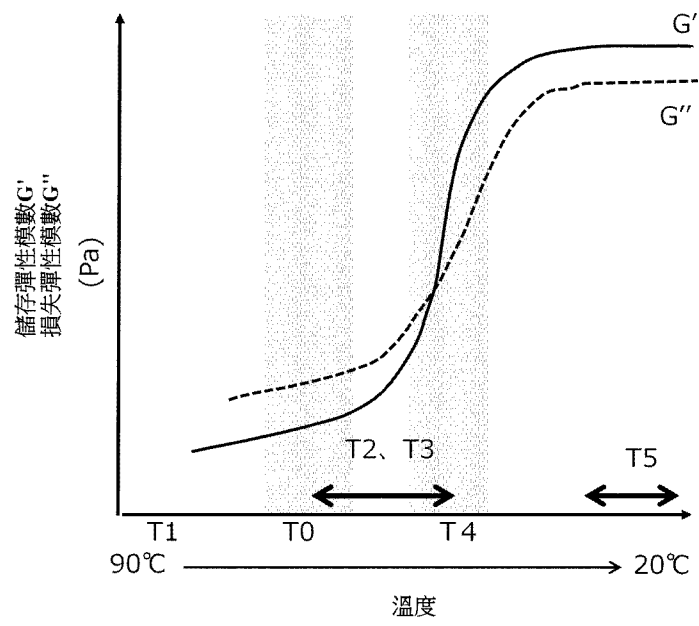
腸溶性硬質膠囊

(57)摘要

本揭示發明係以提供一種可藉由冷凝膠法成型且由具有腸溶性特性之硬質膠囊皮膜所構成的硬質膠囊為課題。

解決手段為提供一種腸溶性硬質膠囊，其為由皮膜所構成的腸溶性硬質膠囊，該皮膜包含第 1 成分及第 2 成分，且進一步包含第 3 成分、第 4 成分，及第 5 成分中至少一成分，其中第 1 成分為黏度值為 100mPa·s~100,000mPa·s 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，第 2 成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物，第 3 成分為腸溶性纖維素化合物，及第 4 成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，第 5 成分為選自聚乙醇醇、塑化劑，及界面活性劑的至少 1 種。

指定代表圖：



【圖 1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

腸溶性硬質膠囊

【技術領域】

【0001】本說明書中係揭示一種腸溶性硬質膠囊、腸溶性硬質膠囊調製液、腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，及腸溶性硬質膠囊的調製方法。

【先前技術】

【0002】「腸溶性」係指供口服投予之製劑的劑形之一，一般而言意指在胃內不易溶解之製劑上的特性。此外，前述製劑具有轉移至腸後即容易溶解之特性。腸溶性製劑在強酸性環境下的胃內不會釋放藥物活性成分，該製劑移動至腸內後才會釋放藥物活性成分。因此，腸溶性製劑係主要為了下述目的而使用：保護藥物活性成分免於胃酸或胃內酵素之侵害，或利用製劑從胃移動至小腸的時間而持續地釋放藥物活性成分。

【0003】於醫藥製劑領域，「腸溶性」在日本(第17次藥典，6.10溶出試驗法，4.3腸溶製劑一項)、美國(US Pharmacopeia Monograph<711>Dissolution 7, Delayed-Release Dosage Forms一項)、歐洲(European Pharmacopeia, 2.9.3, Delayed-release dosage forms一項)之Pharmacopeia中幾乎有同樣的定義。尤其是關於要求在37℃、酸性(約pH

1.2，鹽酸稀釋液)環境下2小時可謂實質上不溶之程度的耐酸性而言，日本、歐洲及美國係相互一致。此外，就腸內的溶出特性亦無特別的時間上的規定。根據釋放目標部位為小腸、結腸、大腸，或者藥物釋放特性為快速釋放性或緩釋性等所要求的溶出特性係各有不同。

【0004】當製劑劑形為錠劑時，透過以所謂的腸溶性聚合物塗覆錠劑，即調製成滿足上述要求的「腸溶性」製劑(非專利文獻1、Chapter9及10)。

【0005】又，當製劑劑形為硬質膠囊時，自昔至今即有人著手進行：藉由對填充有內容物的硬質膠囊實施與錠劑相同之腸溶性聚合物的塗覆的方法(塗覆法)，來調製腸溶性硬質膠囊製劑；或者視情況而定，藉由浸漬法對從浸漬槽脫模前的非腸溶空膠囊實施腸溶塗覆的方法(專利文獻1~6、非專利文獻2及3)。

【0006】再者，另有人嘗試使硬質膠囊皮膜本身成腸溶性。作為此類習知技術有：

(1)替代或併用耐酸性腸溶性聚合物，而使用如結蘭膠之可賦予耐酸性的凝膠化劑，來改善凝膠化性、皮膜性能同時維持耐酸性(專利文獻7~10)；

(2)使用溶媒基底浸漬溶液來替代水基底溶液(專利文獻11)；

(3)以水不溶性之耐酸性腸溶聚合物為主成分，且部分使用向來為水溶性且皮膜形成能力高的明膠或水溶性纖維素等聚合物(專利文獻12,13)；

(4)為了獲得包含水不溶性之腸溶性聚合物的水溶性衍生物，而將腸溶性聚合物幾乎所有的酸基(尤為羧基)鹽化(salifying)，或以鹼性中和劑將非鹽化聚合物至少部分地中和並溶解於水中，或者利用非鹽化之乳膠分散液(專利文獻12~20)；及

(5)使用射出成形等不需要聚合物之溶解化的替代技術(專利文獻21~25、非專利文獻4)等。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0007】

[專利文獻1] 美國專利第2196768號說明書

[專利文獻2] 美國專利第630966號說明書

[專利文獻3] 美國專利第7094425號說明書

[專利文獻4] 美國專利第3927195號說明書

[專利文獻4] 日本特開2003-325642

[專利文獻6] 日本特表2013-500293號公報

[專利文獻7] 日本特開2006-16372號公報

[專利文獻8] 日本特開2010-202550號公報

[專利文獻9] 日本特開2009-196961號公報

[專利文獻10] 國際公開第2011/036601號

[專利文獻11] 美國專利第4365060號說明書

[專利文獻12] 美國專利第3826666號說明書

[專利文獻13] 美國專利第4138013號說明書

[專利文獻14] 美國專利第2718667號說明書

[專利文獻15] 日本特開2013-504565號公報

[專利文獻16] 日本特表2013-540149號公報

[專利文獻17] 日本特表2015-518005號公報

[專利文獻18] 日本特表2013-540806號公報

[專利文獻19] 日本特表2015-515962號公報

[專利文獻20] 日本特開昭55-136061號公報

[專利文獻21] 日本特開昭47-3547號公報

[專利文獻22] 日本特開昭53-52619號公報

[專利文獻23] 日本特表2006-52819號公報

[專利文獻24] 日本特表2011-503048號公報

[專利文獻25] 日本特表2004-522746號公報

[非專利文獻]

【0008】

[非專利文獻1] Aqueous Polymeric Coating For Pharmaceutical Dosage Forms, 4th edition, CRC Press, 2017, Chapter 4、Chapter 9、Chapter 10(Table 10.5)

[非專利文獻2] International Journal of Pharmaceutics; 231 (2002), p.83-95

[非專利文獻3] Drug Dev. Ind. Pharm.; 27(2011) p.1131-1140

[非專利文獻4] International Journal of Pharmaceutics; 440 (2013), p.264-272

[非專利文獻5] 2008年三重縣工業研究所研究報告No. 33 (2009), p.59-64

[非專利文獻6] Drug Targeting Technology, CRC press, 2001、PartI-1(pp.1-29)

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0009】然而，一般而言，根據塗覆法之腸溶性硬質膠囊製劑的調製，在塗覆表面前，需先填充內容物並將蓋部(cap)與主體(body)嵌合，再將嵌合部密封，從而調製程序甚為繁雜。又，調製程序繁雜所衍生的作業負擔，並非由硬質膠囊的製造者，而是由填充內容物的廠商方來承擔。如此，便會損及作成製劑形態之硬質膠囊的便利性。預先塗覆於空膠囊時，膠囊皮膜與塗覆皮膜分別需要不同的乾燥時間，或是為了提高膠囊皮膜與塗覆皮膜的密接性，而進一步需要塗覆底層，使得膠囊製造步驟本身變得更加複雜。

由此而言，便期望硬質膠囊的皮膜本身為腸溶性。

【0010】硬質膠囊通常係以浸漬(dipping)法調製。具體而言，浸漬法係將膠囊皮膜聚合物材料溶解而調成水溶液，並將成型梢(一般為不鏽鋼製成型梢)浸漬於該聚合物水溶液中，將該成型梢由浸漬液中往上提，將成型梢倒轉，然後使附著於成型梢表面的前述聚合物水溶液乾燥，而使厚度100 μ m左右的皮膜形成。接著，將乾燥之膠囊皮膜由成型梢取下，切成預設長度後，填充內容物，組裝蓋部與主體，對硬質膠囊的表面進行印字，再將硬質膠囊包

裝。

【0011】又，在浸漬法中，為了獲得該浸漬用的水性調製液，較佳的是作為硬質膠囊皮膜之主成分的聚合物為水溶性，或大部分為水溶液，或是一部分形成含有極微細之膠體或者固體粒子的分散液。又，較佳具有冷凝膠化或者熱凝膠化能力，亦即將浸漬於調製液中的成型梢往上提時，隨著溫度的劇烈上升或者下降，聚合物凝膠化而劇烈地增加黏度之性質。再者，浸漬用調製液要求：可抑制成型梢上提後的液體滴落，且藉由持續的水分蒸發所引起之固體成分的乾燥固化，而最終成為作為硬質膠囊具有充分硬度與韌性之皮膜。

【0012】然而，一般的塗覆用之腸溶性聚合物(腸溶性基劑)的物性並非適於採浸漬法之硬質膠囊的調製。作為錠劑之塗覆用而於市面販售的腸溶性聚合物，在所謂的錠劑的固形物表面雖可發揮作為皮膜之機能，但不具有可作為皮膜單質而自行支撐的皮膜形成特性及強度。因此，縱以腸溶性聚合物形成皮膜，該皮膜也無法單獨作為硬質膠囊而利用。

【0013】此外，習知技術包含以下問題：

上述(1)之習知技術，雖可改善硬質膠囊皮膜的成型性，惟耐酸性不足。再者，使用凝膠化劑使聚合物凝膠化時，尤其是在需要作為凝膠化助劑之陽離子的冷凝膠法中，有因包含聚合物之水溶液的pH，或陽離子與腸溶性聚合物之離子基的相互作用，而損及聚合物水溶液或者分散

液的穩定性、凝膠化劑的凝膠化性能的問題。

【0014】其次，上述(2)之習知技術中，需有因應在調製過程中揮發的有機溶媒等所引起的作業環境汙染、火災爆炸之對策，而且需回收廢棄溶媒。再者，有溶媒可能殘留於最終製品等問題。

【0015】上述(3)之習知技術，將明膠作為水溶性聚合物或凝膠化劑使用時，常因與耐酸性腸溶性聚合物的相溶性不足而使膠囊皮膜產生混濁。再者，屬動物性蛋白的明膠有狂牛症汙染的危險性。

【0016】其次，上述(4)之習知技術，為取得浸漬用之調製液，而將腸溶性聚合物的酸基鹽化，或將腸溶性聚合物幾乎完全中和(或者鹽化)。然而，此等處理會對成形的硬質膠囊皮膜本身造成不佳的水感受性。再者，有因包含聚合物之水溶液的pH，或陽離子與腸溶性聚合物之離子基的相互作用，而損及聚合物水溶液或者分散液的穩定性、凝膠化劑的凝膠化性能的問題。又，由於含有過量的中和劑(例如鹼劑)，將施加前述處理之以腸溶性聚合物為主成分的硬質膠囊在高溫之嚴峻條件下保存時，會發生中和劑成分從膠囊中緩緩地脫離，即所謂的鹽析(salting out)，而有可能外觀上發生變黃。

【0017】將腸溶性聚合物未完全中和溶解地作為微細的分散液使用時，尤其是僅使用腸溶性纖維素化合物作為腸溶性聚合物時，為了充分縮小其粒徑，亦需要將過半數的羧基中和，而有皮膜中之殘留鹽的量可能高達1~10質量

%之濃度的課題。再者，僅將腸溶性纖維素化合物作為腸溶性聚合物使用時，大多利用其熱凝膠特性，關於適用於採冷凝膠法之成形的浸漬用調製液尚未為人所知悉。

【0018】接著，上述(5)之習知技術中，自始即無法使用採浸漬法的一般製造裝置。而且，射出成型由於係利用聚合物的熱塑性來成型膠囊，在成型過程中有經 100°C 左右的加熱處理所引起之聚合物本身熱變性的疑慮。又，就射出成型，在加熱下成型膠囊的外形後，冷卻至室溫時，會對皮膜施加由熱收縮所引起的過大壓力，而有成型後的膠囊發生破裂的疑慮。此外，目前一般流通之硬質膠囊的皮膜為 $100\mu\text{m}$ 左右的厚度，藉由膠囊填充機填充有內容物。相對於此，就射出成型，則需有以下因應方式：混入多到犧牲皮膜之耐酸性的塑化劑來防止破裂，或作成厚達數百 μm 左右的皮膜來維持機械強度等。因此，大量的添加劑與內容藥物的相互作用可能會造成問題。又，藉由射出成型所成型之硬質膠囊的皮膜，相較於市面流通的硬質膠囊，而不得不使皮膜增厚，因此，便不易調製可維持與一般使用的膠囊填充機之互換性的腸溶性硬質膠囊。

【0019】本發明係以提供一種可藉由冷凝膠法成型且由具有腸溶性特性之硬質膠囊皮膜所構成的硬質膠囊為課題。

[解決課題之手段]

【0020】本案發明人致力重複多次研究的結果發現，

由包含黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物與腸溶性甲基丙烯酸共聚物，且包含腸溶性纖維素化合物、水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，及選自由聚乙稀醇共聚物、塑化劑及界面活性劑所成群組中至少一成分的皮膜所構成的硬質膠囊係具有腸溶性特性。並進一步發現，包含前述成分之腸溶性硬質膠囊調製液可藉由冷凝膠法來調製硬質膠囊。

【0021】本揭示發明係基於所述見解而完成者，包含以下形態：

項1.一種腸溶性硬質膠囊，其為由皮膜所構成的腸溶性硬質膠囊，該皮膜包含第1成分及第2成分，且進一步包含第3成分、第4成分，及第5成分中至少一成分，其中，

第1成分為黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，

第2成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物，

第3成分為腸溶性纖維素化合物，

第4成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，及

第5成分為選自由聚乙稀醇、塑化劑，及界面活性劑所成群組的至少1種。

項2.如項1之腸溶性硬質膠囊，其中前述非離子性水溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素，及羥丙基纖維素所成群組中至少一種。

項3.如項1或2之腸溶性硬質膠囊，其中前述腸溶性甲基丙烯酸共聚物為選自由甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯及

丙烯酸甲酯之共聚物，或甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯之共聚物所成群組中至少一種。

項 4.如項 1~3 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述腸溶性甲基丙烯酸共聚物為由 40~60 質量 % 之甲基丙烯酸與 60~40 質量 % 之丙烯酸乙酯所構成的共聚物。

項 5.如項 1~4 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述腸溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯，及纖維素乙酸酯酞酸酯所成群組中至少一種。

項 6.如項 1~5 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物為甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸乙酯之共聚物。

項 7.如項 1~6 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之第 1 成分、第 2 成分、第 3 成分、第 4 成分，及第 5 成分的質量總和設為 100 質量 %，並將第 1 成分的比例設為 α 質量 %、第 2 成分的比例設為 β 質量 %、第 3 成分的比例設為 γ 質量 %、第 4 成分的比例設為 σ %，及第 5 成分的比例設為 ϕ 時，為 $0.5 \leq (\beta + \gamma + \sigma) / (\alpha + \beta + \gamma + \sigma + \phi) \leq 0.9$ ，且為 $0.4 \leq (\beta + \gamma) / (\beta + \gamma + \sigma)$ 。

項 8.如項 1~7 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之第 1 成分、第 2 成分、第 3 成分、第 4 成分，及第 5 成分的質量總和設為 100 質量 %，並將第 1 成分的比例設為 α 質量 %、第 2 成分的比例設為 β 質量 %、第 3 成分的比例設為 γ 質量 %、第 4 成分的比例設為 σ %，及第 5 成分的比

例設為 ϕ 時，為 $0.05 \leq \alpha/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi) \leq 0.5$ 。

項 9.如項 1~8 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之第 1 成分、第 2 成分、第 3 成分、第 4 成分，及第 5 成分的質量總和設為 100 質量%，並將第 2 成分的比例設為 β 質量%，及第 3 成分的比例設為 γ 質量%時，為 $0.1 \leq \beta/(\beta+\gamma) \leq 1$ 。

項 10.如項 9 之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之第 1 成分、第 2 成分、第 3 成分、第 4 成分，及第 5 成分的質量總和設為 100 質量%時，將第 1 成分的比例設為 α 質量%、第 2 成分的比例設為 β 質量%、第 4 成分的比例設為 σ %，及第 5 成分的比例設為 ϕ 時，為 $\gamma=0$ ，且為 $0.3 \leq \beta/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi) \leq 0.7$ 。

項 11.如項 1~10 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述第 2 成分的至少一部分係以其藥學上或作為食品添加物可容許之鹽而含有，及/或第 3 成分的至少一部分係以其藥學上或作為食品添加物可容許之鹽而含有。

項 12.如項 11 之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之前述第 2 成分及第 3 成分中形成鹽之羧基與未形成鹽之羧基的莫耳數的合計設為 100 莫耳%時，形成鹽之羧基的含量為 2~50 莫耳%。

項 13.如項 1~12 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述皮膜的厚度為 50~250 μm 。

項 14.如項 13 之腸溶性硬質膠囊，其中前述皮膜在 25 $^{\circ}\text{C}$ 且相對濕度 60% 下的彈性模數為 1 GPa~5 GPa。

項 15.如項 13 或 14 之腸溶性硬質膠囊，其中前述皮膜在 25℃ 且相對濕度 22% 下的斷裂拉伸率為 2%~30%。

項 16.如項 1~15 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述腸溶性硬質膠囊之皮膜包含海島構造，且島相實質上由第 1 成分所構成。

項 17.如項 16 之腸溶性硬質膠囊，其中前述島相的短徑為 0.1 μ m 以上且未達 30 μ m。

項 18.如項 1~17 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中在使用具有 pH1.2 之溶液的溶出試驗中，2 小時後之前述腸溶性硬質膠囊的溶出率為 25% 以下。

項 19.如項 18 之腸溶性硬質膠囊，其中前述溶出試驗中之腸溶性硬質膠囊的溶出率為 10% 以下。

項 20.一種腸溶性硬質膠囊調製液，其為包含第 i 成分、第 ii 成分、藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑，及溶媒，且進一步包含第 iii 成分、第 iv 成分及第 v 成分中至少一成分的腸溶性硬質膠囊調製液，其中，

第 i 成分為黏度值為 100mPa·s~100,000mPa·s 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，

第 ii 成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物，

第 iii 成分為腸溶性纖維素化合物，

第 iv 成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，及

第 v 成分為選自由聚乙稀醇、塑化劑，及界面活性劑所成群組中至少一種。

項 21.如項 20 之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述第 i

成分係以固體粒子形態分散。

項 22.如項 20 或 21 之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述第 ii 成分的一部分及/或第 iii 成分的一部分係藉由前述鹼性中和劑經部分中和。

項 23.如項 22 之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述部分中和的中和度，相對於第 ii 及第 iii 成分之完全中和所需之莫耳數為 2~50%。

項 24.如項 20~23 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述第 ii 成分係以膠體粒子形態分散。

項 25.如項 20~24 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述非離子性水溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素，及羥丙基纖維素所成群組中至少一種。

項 26.如項 20~25 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述腸溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯，及纖維素乙酸酯酞酸酯所成群組中至少一種。

項 27.如項 20~26 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述腸溶性甲基丙烯酸共聚物為選自由甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物，或甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯之共聚物所成群組中至少一種。

項 28.如項 20~27 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性纖維素化合物的一部分或全部，以第 iv 成分之水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物取代。

項 29.如項 20~28 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物為甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸乙酯之共聚物。

項 30.如項 28 或 29 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述第 iv 成分係以膠體粒子形態分散。

項 31.如項 20~30 項中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性硬質膠囊調製液所含之第 i 成分、第 ii 成分、第 iii 成分、第 iv 成分，及第 v 成分的質量總和設為 100 質量%，並將第 i 成分的比例設為 α' 質量%、第 ii 成分的比例設為 β' 質量%、第 iii 成分的比例設為 γ' 質量%、第 iv 成分的比例設為 σ' 質量%，及第 v 成分的比例設為 ϕ' 質量%時，為 $0.5 \leq (\beta' + \gamma' + \sigma') / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi') \leq 0.9$ ，且為 $0.4 \leq (\beta' + \gamma') / (\beta' + \gamma' + \sigma')$ 。

項 32.如項 20~31 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性硬質膠囊調製液所含之第 i 成分、第 ii 成分及、第 iii 成分、第 iv 成分，及第 v 成分的質量總和設為 100 質量%，並將第 i 成分的比例設為 α' 質量%、第 ii 成分的比例設為 β' 質量%、第 iii 成分的比例設為 γ' 質量%、第 iv 成分的比例設為 σ' 質量%，及第 v 成分的比例設為 ϕ' 質量%時，為 $0.05 \leq \alpha' / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi') \leq 0.5$ 。

項 33.如項 20~32 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性硬質膠囊調製液所含之第 i 成分、第 ii 成分、第 iii 成分、第 iv 成分，及第 v 成分的質量總和設為 100 質量%時，將第 ii 成分的比例設為 β' 質量%、第 iii 成分的比

例設為 γ' 質量%時，為 $0.1 \leq \beta' / (\beta' + \gamma') \leq 1$ 。

項34.如項33之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性硬質膠囊調製液所含之第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的質量總和設為100質量%時，將第i成分的比例設為 α' 質量%、第ii成分的比例設為 β' 質量%、第iv成分的比例設為 σ' 質量%，及第v成分的比例設為 ϕ' 質量%時，為 $\gamma'=0$ ，且為 $0.3 \leq \beta' / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi') \leq 0.7$ 。

項35.如項34之腸溶性硬質膠囊調製液，其中藉由前述鹼性中和劑所達之第ii成分的中和度為2~20%。

項36.如項20~35中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述鹼性中和劑為選自由氫氧化鈉、氫氧化鉀，及氫氧化鈣所成群組中至少一種。

項37.如項20~35中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述鹼性中和劑為選自由氨及碳酸銨所成群組中至少一種。

項38.如項31~37中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將腸溶性硬質膠囊調製液設為100質量%時，前述第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的合計量為10~30質量%。

項39.如項20~38中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其黏度為100~10,000mPa·s。

項40.一種調製方法，其為在溶媒中存在有藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑的條件下，將第i成

分與第ii成分混合而成之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中第i成分為黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，第ii成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物。

項41.如項40之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述非離子性水溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素，及羥丙基纖維素所成群組中至少一種。

項42.如項40或41中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述腸溶性甲基丙烯酸共聚物為選自由甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物，或甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯之共聚物所成群組中至少一種。

項43.如項40~42中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述鹼性中和劑為選自由氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣所成群組中至少一種。

項44.如項40~42中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述鹼性中和劑為選自由氨及碳酸銨所成群組中至少一種。

項45.如項40~44中任一項之調製方法，其為依任意順序包含以下步驟之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法：

步驟A：準備第iii成分的中和液之步驟；

步驟B：對包含前述第iii成分的中和液添加第i成分，而準備第i成分的部分溶解液之步驟；及

步驟C：將前述第ii成分的分散液，與中和液或者部

分溶解液混合之步驟；其中，第iii成分為腸溶性纖維素化合物。

項46.如項45之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述腸溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯，及纖維素乙酸酯酞酸酯所成群組中至少一種。

項47.如項45或46之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述步驟A為調製中和液之步驟，該中和液係藉由藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑，將前述第iii成分至少部分地中和而使其溶解於溶媒者，其中和度為50%以上或完全中和。

項48.如項45~47中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述步驟B為調製部分溶解液之步驟，該部分溶解液係使前述第i成分部分溶解於包含前述第iii成分的中和液，或前述第iii成分的中和液與前述第ii成分的分散液之混合液而成者；調製部分溶解液之步驟為調製分散液之步驟，該分散液係將第i成分，在第i成分之霧點T0以上的第1溫度T1下添加於包含第iii成分的中和液，或第iii成分的中和液與第ii成分的分散液之混合液，並在低於前述霧點的第2溫度T2下使第i成分部分溶解而成者。

項49.如項45~48中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其係包含將前述步驟A、B，或者C中所準備之溶液與第iv成分之水不溶性(甲基)丙烯酸酯共聚物混合之步驟D。

項 50.如項 49之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物為甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸乙酯之共聚物。

項 51.如項 45~50中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其係進一步包含將前述步驟 B、C或D中所得之溶液保持在低於前述第 i成分之霧點的第 3溫度 T3之步驟 E。

項 52.一種調製方法，其為如項 40之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其係依任意順序包含：

步驟 A'：準備第 ii成分的部分中和液之步驟；

步驟 B'：準備第 i成分的部分溶解液之步驟；及

步驟 C'：將第 iv成分的分散液，與步驟 A或者B中所準備之溶液混合之步驟；

其中，第 iv成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物。

項 53.如項 52之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物為甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸乙酯之共聚物。

項 54.如項 52或 53之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述步驟 A'為調製中和液之步驟，該中和液係藉由藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑，將前述第 ii成分至少部分地中和而使其溶解於溶媒者，其中和度為 2~20%。

項 55.如項 52~54中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的

調製方法，其中，

前述步驟B'為調製部分溶解液之步驟，該部分溶解液係使前述第i成分部分溶解於包含前述第ii成分的中和液而成者；

前述調製部分溶解液之步驟為調製分散液之步驟，該分散液係將第i成分，在第i成分之霧點T0以上的第1溫度T1下添加於包含第ii成分的中和液，或第ii成分的中和液與前述第iv成分的分散液之混合液，並在低於前述霧點的第2溫度T2下使第i成分部分溶解而成者。

項56.如項55之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其係進一步包含將前述步驟B'或C'中所得之溶液保持在低於前述第i成分之霧點的第3溫度T3之步驟E'。

項57.如項51或56之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述第3溫度之範圍T3為40°C~60°C。

項58.如項48~51及55~57中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述第1溫度T1之範圍為60°C~90°C。

項59.如項48~51及55~57中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述第2溫度T2之範圍為30°C~60°C。

項60.如項40~59中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述腸溶性硬質膠囊調製液的黏度為100~10,000mPa·s。

項61.一種腸溶性硬質膠囊的調製方法，其係包含下述步驟：

第1步驟，係將具有低於前述腸溶性硬質膠囊調製液

之溫度的表面溫度之模梢浸漬於如項 20~39 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，或藉由如項 40~60 中任一項之調製方法所得之腸溶性硬質膠囊調製液中；及

第 2 步驟，係由前述腸溶性硬質膠囊調製液中將模梢往上提，而使附著於模梢之腸溶性硬質膠囊調製液乾燥。

項 62. 如項 61 之腸溶性硬質膠囊的調製方法，其中前述腸溶性硬質膠囊調製液之溫度為 40~60℃。

項 63. 如項 62 或 61 或 62 之腸溶性硬質膠囊的調製方法，其中浸漬於前述調製液前之模梢的表面溫度為 5~40℃。

項 64. 如項 61~63 中任一項之腸溶性硬質膠囊的調製方法，其中將附著於模梢之腸溶性硬質膠囊調製液乾燥的溫度為未達 40℃。

項 65. 一種腸溶性硬質膠囊製劑，其特徵為對如項 1~19 中任一項之腸溶性硬質膠囊，使用密封液進行密封，該密封液係由選自由腸溶性甲基丙烯酸共聚物及腸溶性纖維素化合物所成群組中至少一種之腸溶性聚合物之至少經部分中和的稀釋水溶液，或者溶解於水/乙醇或水/異丙醇溶劑的液體所構成。

項 66. 一種硬質膠囊製劑，其特徵為將如項 1~19 中任一項之腸溶性硬質膠囊內含於可在酸性條件下溶解之硬質膠囊的內部。

[發明之效果]

【0022】 本發明可提供一種可藉由冷凝膠法成型且由

具有腸溶性特性之硬質膠囊皮膜所構成的硬質膠囊。又，根據本發明，無需使用凝膠化劑即可調製腸溶性膠囊。再者，該硬質膠囊可使用向來所使用的膠囊填充機來填充內容物。

【圖式簡單說明】

【0023】

圖1為表示腸溶性硬質膠囊調製液在降溫過程中的動態黏彈性行為之示意圖的圖。T0表示霧點或溶解開始溫度。T1、T2及T3分別表示說明書之第1溫度、第2溫度及第3溫度。T4表示黏度開始劇烈上升的溫度。T5表示室溫(20°C ~25°C)。

圖2為表示作為實施例2-2所調製之膠囊皮膜之橫剖面的掃描型電子顯微鏡影像的圖。

圖3為表示作為實施例2-2所調製之膠囊調製液(55°C)之光學顯微鏡影像的圖。

圖4為表示作為實施例2-2所調製之膠囊調製液在降溫時之動態黏彈性行為的圖。縱軸的例如1.00E+2表示100，1.00E+3表示1000。

圖5為拉伸試驗中典型之拉伸應力-拉伸率(應變，%)曲線的實例、與彈性模數(楊氏模數)、斷裂拉伸率的說明。縱軸的彈性模數表示在低應力之彈性區域的斜率。縱軸的例如1.00E-02表示0.01，1.00E-1表示0.1。又，橫軸的斷裂拉伸率為試片發生斷裂時的拉伸率(應變)，%。

圖6為表示作為實施例6-2所調製之膠囊皮膜之橫剖面的掃描型電子顯微鏡影像的圖。

圖7為表示作為實施例6-2所調製之膠囊調製液(55℃)之光學顯微鏡影像的圖。

圖8為表示內部使用本揭示發明之腸溶性硬質膠囊之雙重膠囊的溶出特性的圖。

【實施方式】

[實施發明之形態]

【0024】

1. 用語及材料的說明

首先，就本說明書及申請專利範圍等所使用的用語及材料加以說明。本揭示發明相關之用語及材料，除非特別記載，否則係依循本項之說明。

【0025】本揭示發明中所稱「硬質膠囊」，係指供填充內容物於製造之膠囊皮膜的空的膠囊。一般而言，硬質膠囊係由蓋部與主體部所構成，亦稱硬膠囊或兩片式膠囊。本揭示發明中的「硬質膠囊」可賦予與市售之習知硬質膠囊相同或類似的形狀，以便對人類或動物之對象口服投予。

【0026】此外，本揭示發明之「硬質膠囊」不包含：在2片薄膜之間填充內容物，並將薄膜彼此接著所製造而成的軟膠囊、將內容物與皮膜溶液一起朝凝固液滴下所製造而成的無縫膠囊，及藉由基材的析出或乳膠化使內部吸

收有效成分所調製而成的微膠囊。

又，於本揭示發明中，係將空的硬質膠囊單稱為硬質膠囊或者膠囊，並將填充有內容物者稱為「硬質膠囊製劑」。

【0027】於本揭示發明中，「腸溶性硬質膠囊」係指膠囊本體的皮膜本身具有符合下述條件之「腸溶性」之特性的硬質膠囊。

亦即，「腸溶性」係指至少滿足下述(i)之條件之特性。

【0028】(i)在第17次修訂日本藥典(以下有單稱「第17次藥典」)之溶出試驗中，將受試對象浸漬於 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的第1液中2小時時之內容物的溶出率為25%以下，較佳為10%以下。較佳的是第1液的pH約為1.2。第1液可藉由例如對氯化鈉2.0g添加鹽酸7.0ml及水而調成1000ml來調製。

【0029】所稱「腸溶性」，較佳為除上述(i)之條件外，亦滿足下述(ii)之條件：(ii)在前述溶出試驗，將受試對象浸漬於 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的第2液中時可溶出內容物。較佳的是第2液的pH約為6.8。第2液可藉由例如對1容量的磷酸鹽緩衝液添加1容量的水來調製，其中該磷酸鹽緩衝液係將磷酸二氫鉀3.40g及無水磷酸氫二鈉3.55g溶於水中而調成1000mL。

於此，量測第2液中之內容物的溶出率的時間不予限制。例如，到達腸子後，要求較迅速地溶出時，將受試對

象浸漬於第2液後30分鐘後的溶出率為50%，較佳為70%以上，更佳為80%以上。又，例如將受試對象浸漬於第2液後45分鐘後的溶出率為75%以上，較佳為80%，更佳為90%以上。再者，例如將受試對象浸漬於第2液後1小時後的溶出率為75%以上，較佳為80%，更佳為90%以上。

【0030】溶出試驗可依循第17次藥典所訂定之溶出試驗法(第17次藥典，6.10-1.2槳式法(槳葉旋轉數50旋轉/分鐘)，及使用對應同圖6.10-2a之沉降片)來測試。

使用於溶出試驗的內容物係其本身可於試驗溶液中迅速溶解的內容物，只要是可藉由周知方法來定量者則不予限制。可舉出如乙醯胺酚。

【0031】「非離子性水溶性纖維素化合物」(以下有單稱「水溶性纖維素化合物」)係指分子內不具有離子性基，而是具有-OH、=O等非離子性親水基而成為水溶性的纖維素化合物(聚合物)，意指纖維素之葡萄糖環的羥基的一部分經醚化而成的水溶性纖維素醚。

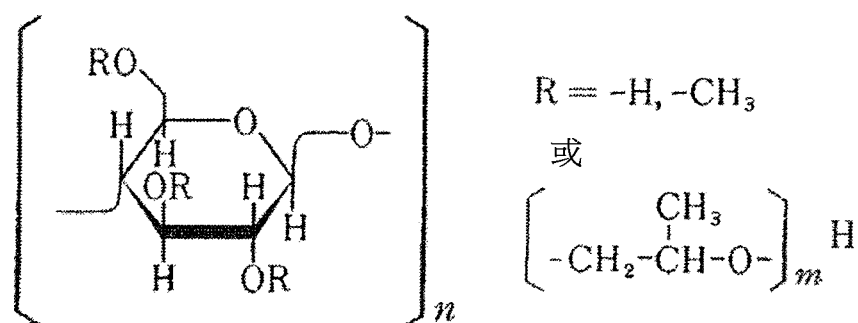
【0032】具體而言，可舉出由烷基或羥烷基的至少1個基取代纖維素之羥基的氫原子的水溶性纖維素醚。此處作為上述烷基或羥烷基所稱之「烷基」，可舉出碳數1~6，較佳為1~4之直鏈或分支狀低級烷基，具體而言可舉出甲基、乙基、丁基及丙基。作為非離子性水溶性纖維素化合物，具體而言可舉出甲基纖維素(MC)等低級烷基纖維素；羥乙基纖維素(HEC)及羥丙基纖維素(HPC)等羥基低級烷基纖維素；以及羥乙基甲基纖維素、羥乙基乙基纖維

素及羥丙基甲基纖維素(於本說明書中亦有稱為羥丙甲纖維素或者HPMC)等羥基低級烷基烷基纖維素等。能以商業方式取得，且尤其適合作為醫藥品、食品用途者為甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基纖維素。水溶性纖維素醚的取代度不特別限制，可使用日本藥典所規定的羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素等。例如羥丙基甲基纖維素之甲氧基的取代度較佳為16.5~30.0質量%，更佳為19.0~30.0質量%，特佳為28.0~30.0質量%；羥丙氧基的取代度較佳為4.0~32.0質量%，更佳為4.0~12.0質量%，特佳為7.0~12.0質量%。又，甲基纖維素之甲氧基的取代度較佳為26.0~33.0質量%，更佳為28.0~31.0質量%。此外，此等的取代度能以依循第17次藥典之羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素的取代度之量測方法的方法來量測。

【0033】其中，下述式所示之羥丙基甲基纖維素，由皮膜成形性及在低水分下的機械強度優良而言，為最佳之纖維素化合物。

【0034】

【化1】



【0035】本揭示發明中所使用的羥丙基甲基纖維素係包含第17次藥典所訂定之取代度類型(取代度等級)2910,2906,2208的羥丙甲纖維素。

【0036】

【表1】

取代度 類型	甲氧基(%)		羥丙氧基 (%)	
	下限	上限	下限	上限
1828	16.5	20.0	23.0	32.0
2208	19.0	24.0	4.0	12.0
2906	27.0	30.0	4.0	7.5
2910	28.0	30.0	7.0	12.0

又，本揭示發明之羥丙基甲基纖維素係包含具有下述分子量的羥丙甲纖維素，其在日本經認可作為食品添加劑使用。

< 分子量 >

未取代結構單元：162.14

取代結構單元：約180(取代度1.19)、約210(取代度2.37)

聚合物：約13,000(n=約70)~約200,000(n=約1000)。

【0037】能以商業方式取得的甲基纖維素及羥丙基甲基纖維素，可舉出信越化學公司之日本藥典METOLOSE(註冊商標)系列、食品添加物用METOLOSE系列、Lotte(舊Samsung)精密化學公司之AnyCoat-C或者AnyAddy(註冊商標)系列、陶氏化學(DOW Chemical)公司

之 METHOCEL(註冊商標)系列、Ashland公司之 Benecel(註冊商標)系列等。

【0038】本揭示發明中作為對象物的羥丙基纖維素亦包含在日本經認可作為食品添加劑或醫藥品添加劑使用，且分子量具有約30,000(n =約100)~約1,000,000(n =約2,500)的 HPC(16th JECFA. Hydroxypropyl Cellulose (Revised Specification).FNP52 Add 12, 2004)。能以商業方式取得的高「黏度值」之羥丙基纖維素，可舉出 Ashland公司之 Klucel(註冊商標)系列、日本曹達公司之 NISSO HPC。就 HPC，在例如 Ashland公司之 Klucel(註冊商標)系列中，係相當於顯示黏度類型為 G,M,H者。

【0039】此等非離子性水溶性纖維素化合物通常係以微細粉碎成約0.1~約100 μ m之尺度範圍的固體粒子供給。又，較佳為「非鹽化」。所稱「非鹽化」，係指除了在纖維素化合物的製造過程中以不可避免地混入或者殘留之雜質存在的微量鹽化物外，纖維素化合物之游離酸殘基的大部分未經鹽化之意。

【0040】於本揭示發明中，較佳使用2質量%水溶液在20℃下的「黏度值」為100mPa·s以上的非離子性水溶性纖維素化合物。以下，有將此黏度的值單純表示為「黏度值」。就「黏度值」的量測法，在第15次藥典以後，係依循基於國際調和案所策定的甲基纖維素及羥丙甲纖維素一項來量測。亦即，「黏度值」係指水溶性纖維素的2質量%水溶液在20℃ $\pm$ 0.1℃下之黏度的值(mPa·s)。「黏度

值」的量測，若為未達「黏度值」 $600\text{mPa}\cdot\text{s}$ 時，係採用一般試驗法2.53黏度量測法之第1法(烏伯羅德法)；若「黏度值」為 $600\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以上時，則採用一般試驗法2.53黏度量測法之第2法、2.1.2單一圓筒型旋轉黏度計(布魯克非型黏度計)。

【0041】此外，「黏度值」亦可採用化合物廠商所標示的顯示黏度(亦有稱黏度等級值)。就顯示黏度及顯示黏度的幅度而言，例如就信越化學工業之METOLOSE(商標)系列，若顯示黏度為未達 $600\text{mPa}\cdot\text{s}$ ，係取顯示黏度的80~120%；顯示黏度為 $600\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以上時，則取顯示黏度的75~140%。關於本揭示發明之下限值 $100\text{mPa}\cdot\text{s}$ ，只要不損及本揭示發明的意旨，則可將顯示黏度直接作為「黏度值」使用。

【0042】又，就陶氏化學(DOW Chemical)公司之METHOCEL(註冊商標)系列，對於 20°C 、2質量%濃度之水溶液的黏度值，已採用ASTM、D1347,或D2363之烏伯羅德法；而就顯示黏度(黏度等級)與數量平均分子量及重量平均分子量的關係，為上述與藥典值幾乎具有互換性的值。只要不損及本揭示發明的意旨，任何顯示黏度皆可直接作為「黏度值」使用。

【0043】於本揭示發明中，較佳之「黏度值」的下限值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}$ ，更佳為 $200\text{mPa}\cdot\text{s}$ ，再更佳為 $400\text{mPa}\cdot\text{s}$ 。就其上限值，較佳之「黏度值」為 $100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ ，係實際上可取得的纖維素化合物之上限值。此外，對應「黏度

值」100~200,000mPa·s的數量平均分子量(g/Mol)約為30,000~300,000。重量平均分子量(g/Mol)約為100,000~1,000,000(取自信越化學公司METOLOSE(註冊商標)系列、陶氏化學公司METOCEL(註冊商標)系列之型錄值)。

【0044】固體狀態之非離子性水溶性纖維素化合物係一般具有1~100 μ m尺度之粒徑的固體粒子。又該化合物係以具有下限臨界共溶溫度(LCST, Low Critical Solution Temperature), 亦即T0為特徵。LCST係指在降溫過程中水溫低於T0時則開始溶解, 在升溫過程中, 水溫高於T0時, 溶液中的高分子會發生凝膠化或者相分離的溫度。

【0045】若使水溶性纖維素化合物在室溫附近完全溶解於溶媒(水等), 則該溶液呈透明。在將該溶液再次升溫的過程中, 由於會以該水溶液變混濁的形式觀察到於T0之凝膠化或者與溶媒之相分離, 因而稱為霧點。此外, 使未溶解之水溶性纖維素粒子(通常粒徑為1~100 μ m)溶解於水中時, 首先, 在霧點T0以上使其分散後, 降低水溫使其溶解, 則粒子會從表面緩緩地開始溶解, 其非完全溶解, 而是維持固體微粒子的分散狀態。進一步降溫而降低至室溫附近, 則可獲得完全的溶解液。若將此溶液再次升溫, 在霧點附近會發生凝膠化或者與溶媒之相分離, 如此, 水溶性纖維素化合物便無法回復至原本未溶解之固體微粒子的分散液。總而言之, MC與HPMC, 會形成水分子進入纖維素高分子網路中而成的凝膠, 就HPC而言會相分離成纖維素高分子之固體相與水相。下限臨界共溶溫度(以下亦稱

「溶解溫度」)與霧點分別為著眼於降溫過程或者升溫過程之稱呼，根據降溫或者升溫過程之歷程，雖然有時會伴有些微的偏差，但約略一致。以下的說明中，係視為相等。

【0046】非離子性水溶性纖維素化合物的霧點亦取決於水溶液的pH等，通常處於40~70℃之範圍(高分子論文集，Vol.38(1981)，p.133-137，J. Polym. Sci. C，Vol.36(1971)，p.491-508)。例如，就代表性非離子性水溶性纖維素化合物之HPMC而言為60℃左右，就MC而言為40℃左右，就HPC而言為40℃左右。

【0047】「腸溶性纖維素化合物」係指耐酸性之纖維素化合物(聚合物)。具體而言，係指纖維素之羥基的氫原子經包含羧基之酞酸、乙酸、琥珀酸等醚化的化合物。作為腸溶性纖維素化合物，可舉出例如羥丙基甲基纖維素酞酸酯(HPMCP)、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、纖維素乙酸酯酞酸酯(CAP)。

【0048】HPMCP亦稱羥丙甲纖維素酞酸酯，係以無水乙酸鈉為觸媒，使酞酸酐與HPMC(羥丙甲纖維素)反應等，並進一步導入羧苯甲醯基(-COC₆H₄COOH)而成者。羧苯甲醯基係包含羧基，其本身為疏水性且顯示耐酸性；相對於此，在弱酸性至中性區域，則羧苯甲醯基會解離而溶解。從而，根據羧苯甲醯基的鍵結量，溶解pH，在約該值以上即開始溶解的閾值之pH可能會變化。

【0049】作為製品的實例，可由信越化學工業及Lotte

精密化學獲取溶解pH不同的HP-55(取代度類型200731)、HP-50(取代度類型220824)此2種，及聚合度高於HP-55，且薄膜強度優異的HP-55S。此外，HP50及HP55的溶解pH各為約pH5.0與pH5.5。

【0050】HPMCAS亦稱羥丙甲纖維素乙酸酯琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯，係使乙酸酐、琥珀酸酐與HPMC(羥丙甲纖維素)反應等，並進一步導入乙醯基(-COCH₃)與琥珀醯(succinoyl，亦稱「succinyl」或「丁二醯」)基(-COC₂H₄COOH)而成者。琥珀醯基中的-COOH基(羧基)，對於腸溶性機能的展現甚為重要。HPMCAS的取代基的含量不特別限制，甲氧基較佳為12~28質量%，更佳為20~26質量%；羥丙氧基較佳為4~23質量%，更佳為5~10質量%；又，乙醯基較佳為2~16質量%，更佳為5~14質量%；琥珀醯基為2~20質量%，更佳為4~18質量%。

【0051】作為製品的實例，例如可由信越化學工業以AQOAT(註冊商標)系列製品取得。同系列有AS-L、AS-M及AS-H，根據琥珀醯基及乙醯基的取代度有3種取代度等級。按等級(L、M或H)之順序，琥珀醯基、接著羧基含量愈高，另一方面，控制為乙醯基含量愈低，並設定為溶解pH愈高。此外，AS-L、M，及H的溶解pH各為約pH5.0、pH5.5與pH6.0。

【0052】又，亦可由陶氏化學公司，以AFFINISOL(註冊商標)系列製品之一，或由Ashland公司，以

AquaSolve(註冊商標)系列之一取得各種取代度之製品。

【0053】CAP亦稱 Cellacefate(英國藥典)、乙酸酞酸纖維素(日本藥典)、cellulosi acetate phthalate(歐洲藥典)，及 Cellacefate(美國藥典)。其係以無水乙酸鈉等為觸媒，使酞酸酐與纖維素乙酸酯(乙醯化纖維素)反應，再導入羧基(-COOH)而得。商業上可由FMC公司之 Aquateric(註冊商標)系列製品，或 Eastman chemical 取得。

【0054】此等腸溶性纖維素化合物，於非中和狀態下對水呈不溶性，而透過以鹼性中和劑至少部分地予以中和則變得可溶。所稱非中和狀態，係指游離酸殘基(例如存在於分子中之酞酸、琥珀酸及乙酸部分的羧酸殘基)未經中和之意。於本揭示發明中，腸溶性纖維素化合物較佳使用非中和者。

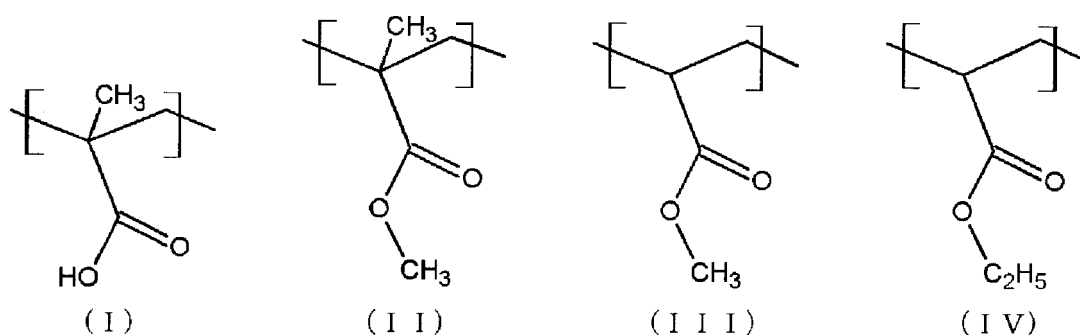
【0055】「甲基丙烯酸共聚物」亦稱「甲基丙烯酸酯共聚物」。甲基丙烯酸共聚物為骨架中包含甲基丙烯酸單體單元的聚合物。

【0056】更佳的是，甲基丙烯酸共聚物係由陰離子性基之甲基丙烯酸單體單元，與中性之丙烯酸或甲基丙烯酸之烷基酯單體單元所構成。作為可與丙烯酸或甲基丙烯酸形成酯鍵之烷基，可舉出碳數1~4之烷基，較佳為碳數1~3之烷基。作為丙烯酸或甲基丙烯酸之烷基酯，更具體而言，可舉出選自由甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯，及丙烯酸丁酯所成群組中至少一種。

【0057】 甲基丙烯酸共聚物較佳為腸溶性。更佳的是，作為腸溶性甲基丙烯酸共聚物，可舉出下述甲基丙烯酸(式(I))與甲基丙烯酸甲酯(式(II))及丙烯酸甲酯(式(III))之共聚物(共聚物)，或甲基丙烯酸(式(I))與丙烯酸乙酯(式(IV))之共聚物(共聚物)。(非專利文獻1、Chapter 9)

【0058】

【化2】



【0059】 將形成共聚物之單體的總數(總單元數或者總基數)設為100時，較佳含有至少5%，較佳為5~70%，尤以含有8~60%，更佳為30~60%的甲基丙烯酸單體單元。此外，可使用各單體單元的分子量容易地將各單體單元的比率換算成質量%。

【0060】 較佳之甲基丙烯酸共聚物，為由40~60質量%的甲基丙烯酸(分子量86.04)，與60~40質量%的甲基丙烯酸甲酯(分子量100.05)，或者60~40質量%的丙烯酸乙酯(分子量100.05)所構成的聚合物(例如EUDRAGIT(註冊商標)L100或EUDRAGIT(註冊商標)L100-55等)。特佳為EUDRAGIT(註冊商標)L100-55，其為由50質量%的甲基丙烯酸與50質量%的丙烯酸乙酯所構成的共聚物。

EUDRAGIT(註冊商標)L30D-55 為含有約 30 質量 % 的 EUDRAGIT(註冊商標)L100-55 的水性分散液。此等甲基丙烯酸共聚物係設定為在 pH 約 5.5 以上會溶解。

【0061】就其他較佳實例，係由 5~15 質量 % 的甲基丙烯酸、10~30 質量 % 的甲基丙烯酸甲酯與 50~70 質量 % 的丙烯酸甲酯(分子量 86.04)所構成的聚合物。更具體而言，係 EUDRAGIT(註冊商標)FS，其為由 10 質量 % 的甲基丙烯酸、25 質量 % 的甲基丙烯酸甲酯，及 65 質量 % 的丙烯酸甲酯所構成的共聚物。EUDRAGIT(註冊商標)FS30D 為含有約 30 質量 % 的 EUDRAGIT(註冊商標)FS 的分散液。此甲基丙烯酸共聚物係設定為在 pH 約 7 以上會溶解，有時在意圖傳遞至處於更高 pH 之環境的大腸時使用。

【0062】上述腸溶性甲基丙烯酸共聚物，一般而言係藉由乳化聚合程序，從單體層次在水溶液中經過共聚合過程，而先行製造包含極小之膠體狀粒子的水性乳膠。從而，即使未經由固體聚合物成分藉由鹼性中和劑之中和所進行的溶解步驟，亦可獲得平均粒徑未達 1 μ m 之極微細之膠體粒子的水性分散液。

【0063】作為與 EUDRAGIT 系列(Evonik 公司)L30D-55 同等之水分散液、同等之經商品化的甲基丙烯酸共聚物，亦可舉出 Kollicoat 系列(BASF 公司)MAE30D/DP、POLYQUID 系列(三洋化成公司)PA-30，惟未必限定於此等。此外，此等的水分散液(水性乳膠)，一般而言含有未達 0.3% 的殘留單體，及用於其製造過程及穩定化之微量的

聚山梨醇酯80及月桂基硫酸鈉，惟其可容許作為對本揭示發明之硬質膠囊皮膜及硬質膠囊調製液之不可避免含有之雜質。

【0064】「(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物」係指實質上為中性的(甲基)丙烯酸共聚物，主要由甲基丙烯酸或者丙烯酸之烷基酯中性單體單元所構成。作為可與丙烯酸或甲基丙烯酸形成酯鍵之烷基，可舉出碳數1~4之烷基，較佳為碳數1~3之烷基。作為丙烯酸或甲基丙烯酸之烷基酯，更具體而言，可舉出選自由甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯，及丙烯酸丁酯所成群組中至少一種。為了達到實質上為中性，中性單體的比例例如為超過95質量%、超過98質量%、超過99質量%，或為100質量%。惟，未完全排除聚合物中之離子性基的存在，亦可包含離子性基，尤為陰離子性基的含量為未達5質量%，較佳為2質量%未達，較佳為未達1質量%的甲基丙烯酸共聚物。

【0065】(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物較佳為非水溶性。

【0066】更佳的是，宜為由20~40質量%的甲基丙烯酸甲酯(分子量100.05)、60~80質量%的丙烯酸乙酯(分子量100.05)所構成的共聚物(EUDRAGIT(註冊商標)NE或EUDRAGIT(註冊商標)NM之類型)。其中，宜為EUDRAGIT(註冊商標)NE，其為由70質量%的丙烯酸乙酯與30質量%的甲基丙烯酸甲酯所構成的共聚物。在任何情況下，均可

包含未達5質量%的甲基丙烯酸(分子量86.04)，較佳為未達2質量%，較佳為未達1質量%。

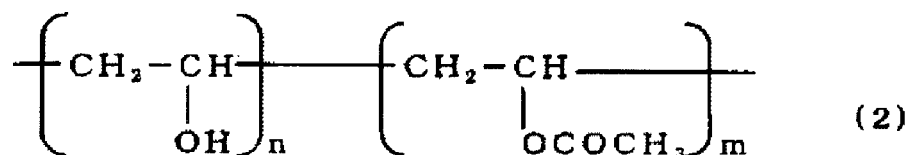
【0067】此等水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，其玻璃轉移溫度為未達100℃，或者造膜溫度(Minimum Film-forming Temperature, MFT)為未達50℃，尤其在使包含腸溶性甲基丙烯酸共聚物之膠體粒子的分散液乾燥而形成皮膜時，有促進粒子間的熔合，而得到透明且不易破裂的乾燥皮膜之效果。又，水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，在適宜的添加量下，有不會損及耐酸性之優點。

【0068】上述水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物亦可藉由乳化聚合程序，從單體層次在水溶液中經過共聚合過程，而先行製造包含極小之膠體狀粒子的水性乳膠。從而，即使未經由固體聚合物成分藉由鹼性中和劑之中和所進行的溶解步驟，亦可獲得平均粒徑未達1 μ m之極微細之膠體粒子的水性分散液。

【0069】「聚乙烯醇」(PVA)為將聚乙酸乙烯酯皂化而得的聚合物，一般有皂化度為97%以上之下述式(1)所示之完全皂化物，與皂化度為78~96%之下述式(2)所示之部分皂化物。於本揭示發明中，上述完全皂化物及部分皂化物皆可使用。雖不特別限制，惟較佳使用皂化度 $n/(n+m)$ 為78~90%，尤為87~90%左右的部分皂化物。

【0070】

【化3】



(式中，n及m係指任意之整數)

【0071】PVA的平均聚合度(n)只要是可發揮薄膜形成能力的範圍即可，不特別限制，一般為400~3300，尤以1000~3000左右為佳。此外，若由上述平均聚合度與皂化度來算出所述PVA的重量平均分子量，則為約18000~約200000，不特別限制。藉由PVA的添加，可維持腸溶性，並可對膠囊皮膜賦予合宜的機械強度(彈性模數與耐破裂性)。

【0072】此外，於本揭示發明中，亦可併用PVA及PVA共聚物。作為PVA共聚物，可舉出使聚合性乙烯基單體與前述之PVA共聚合而得的PVA共聚物。

【0073】就PVA共聚物而言，較佳為以前述之部分皂化PVA為骨架，將丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯共聚合而成的高分子共聚物。作為商業上可取得的PVA共聚物，可例示POVACOAT(註冊商標)系列(日新化成股份有限公司)。

【0074】本揭示發明之腸溶性硬質膠囊皮膜中亦可進一步包含藥學上及作為食品添加物可容許之塑化劑、界面

活性劑(乳化劑)、基劑(非離子性水溶性纖維素化合物除外)、黏合劑(PVA除外)、塗覆劑等。又，亦可包含用以控制溶解性，尤為在中性pH區域之溶出特性的緩釋劑、增溶劑、助溶劑等。作為醫藥品添加物可容許之上述添加物，可使用根據前述用途記載於例如醫藥品添加物辭典，2016年版(日本醫藥品添加劑協會編纂，藥事日報社)者，惟非限定於此等。此外，此等添加物有時亦重複分類為多項用途。

【0075】塑化劑未必限定於上述醫藥品添加物辭典所示之具體物質，可使用於醫藥品或食品組成物，只要是可添加於膠囊皮膜而賦予柔軟性者則不特別限制，合宜之物質係一般而言分子量(Mw)為100~20,000，且1分子中具有1個或多個親水基，例如羥基、酯基或胺基者。可舉出例如己二酸二辛酯、己二酸聚酯、環氧化大豆油、環氧六氫酞酸二酯、高嶺土、檸檬酸三乙酯、甘油、甘油脂肪酸酯、芝麻油、二甲基聚矽氧烷・二氧化矽混合物、D-山梨糖醇、中鏈脂肪酸三酸甘油酯、源於玉米澱粉之糖醇液、三乙酸甘油酯、濃甘油、蓖麻油、植物固醇、酞酸二乙酯、酞酸二辛酯、酞酸二丁酯、丁基酞醯基丁基甘醇酸酯、丙二醇、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚山梨醇酯80、聚乙二醇肉豆蔻酸異丙酯、棉實油・大豆油混合物、單硬脂酸甘油酯、亞油酸異丙酯、各種分子量之聚乙二醇(Macrogol 400、600、1500、4000、6000)等。基於相溶性優異、可賦予高光澤性之觀點，尤以聚乙二醇為宜。聚乙

二醇的重量平均分子量不特別限制，基於可賦予高光澤之觀點，較佳為200～35000。

【0076】界面活性劑(或亦稱乳化劑)係作為助溶劑、懸浮劑、乳化劑、分散劑、增溶劑、穩定劑等使用。具體而言，可舉出氯化苺烷銨、氯化本索寧聚氧乙烯(40)單硬脂酸酯(聚氧乙烯40硬脂酸酯*)、山梨醇酐倍半油酸酯(倍半油酸山梨醇酐酯*)、聚氧乙烯(20)山梨醇酐單油酸酯(聚山梨醇酯80*)、甘油單硬脂酸酯(單硬脂酸甘油酯*)、月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯月桂基醚(聚桂醇*)等(*：日本藥典中之表記)。此外，尚可舉出烷基苯磺酸鈉、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇單油酸酯、聚乙二醇二油酸酯、丙二醇脂肪酸酯(丙二醇單硬脂酸酯)、聚氧乙烯硬化蓖麻油、單硬脂酸聚氧乙烯甘油酯、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯壬基苯基醚等。

【0077】本揭示發明之腸溶性硬質膠囊皮膜中，亦可進一步至多含有5質量%左右的潤滑劑、螯合劑、著色劑、遮光劑、黏合劑等。作為螯合劑，可舉出乙二胺四乙酸、乙酸、硼酸、檸檬酸、葡萄糖酸、乳酸、磷酸、酒石酸或此等之鹽、偏磷酸酯、二羥乙基甘胺酸、卵磷脂、 β -環糊精或此等之組合。

【0078】作為潤滑劑，只要是可使用於醫藥品或食品組成物者則不特別限制。可舉出例如硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、富馬酸硬脂酸鈉、棕櫚蠟、澱粉、蔗糖脂肪酸酯、輕質矽酸酐、聚乙二醇、滑石、氫化植物油等。

作為螯合劑，可舉出乙二胺四乙酸、乙酸、硼酸、檸檬酸、葡萄糖酸、乳酸、磷酸、酒石酸或此等之鹽、偏磷酸酯、二羥乙基甘胺酸、卵磷脂、 β -環糊精或此等之組合。

【0079】就著色劑、遮光劑而言，只要是可使用於醫藥品或食品組成物者則不特別限制。作為著色劑，可舉出例如兒茶單寧酸粉末、薑黃萃取液、氯化甲基玫瑰苯胺、黃色氧化鐵、黃色三氧化二鐵、Opaspray K-1-24904、柳橙香精、褐色氧化鐵、碳黑、焦糖、胭脂紅、胡蘿蔔素液、 β -胡蘿蔔素、感光素201號、甘草萃取物、金箔、山白竹萃取物、黑色氧化鐵、輕質矽酸酐、血竭、氧化鋅、氧化鈦、三氧化二鐵、雙偶氮黃、食用藍色1號及其鋁色澱、食用藍色2號及其鋁色澱、食用黃色4號及其鋁色澱、食用黃色5號及其鋁色澱、食用綠色3號及其鋁色澱、食用紅色2號及其鋁色澱、食用紅色3號及其鋁色澱、食用紅色102號及其鋁色澱、食用紅色104號及其鋁色澱、食用紅色105號及其鋁色澱、食用紅色106號及其鋁色澱、氫氧化鈉、滑石、銅葉綠素鈉、銅葉綠素、青稞綠茶萃取物粉末、青稞綠茶萃取物、酚紅、螢光素鈉、d-龍腦、孔雀石綠、肉豆蔻酸辛基十二酯、亞甲藍、藥用炭、丁酸核黃素、核黃素、綠茶粉末、磷酸錳銨、磷酸核黃素鈉、玫瑰油、薑黃色素、葉綠素、胭脂紅酸色素、食用紅色40號及其鋁色澱、水溶性胭脂樹紅、鐵葉綠素鈉、鹽藻胡蘿蔔素、辣椒色素、胡蘿蔔素、降胭脂木酯鉀、降胭脂木酯

鈉、棕櫚油胡蘿蔔素、甜菜紅色素、葡萄果皮色素、黑加侖色素、紅麴色素、紅花紅色素、紅花黃色素、萬壽菊色素、核黃素磷酸酯鈉、茜草色素、藥用牛舌草色素、鋁、甘藷胡蘿蔔素、蝦色素、磷蝦色素、柳橙色素、可可亞色素、可可亞炭末色素、牡蠣色素、蟹色素、刺槐豆色素、魚鱗箔、銀、臭梧桐色素、梔子藍色素、梔子紅色素、梔子黃色素、薯蓣色素、葉綠素、高粱色素、骨炭色素、華箬竹色素、雪亞果色素、紫草色素、紫檀色素、植物炭末色素、蘇木色素、螺旋藻色素、洋蔥色素、酸豆色素、玉米色素、番茄色素、花生色素、紅酵母色素、長山核桃色素、紅麴黃色素、紅木粉末色素、雨生紅球藻色素、紫芋色素、紫玉米色素、紫山芋色素、油煙色素、蟲膠色素、蘆丁、槐樹萃取物、蕎麥萃取物、墨水樹色素、紫甘藍色素、紅米色素、小紅蘿蔔色素、紅豆色素、甜茶萃取物、烏賊墨汁色素、鶯籐色素、接骨木色素、橄欖茶、越橘色素、鵝莓色素、小紅莓色素、鮭莓色素、草莓色素、黑櫻桃色素、櫻桃色素、Cinbruberry色素、懸鉤子色素、鳳梨果汁、酸越橘色素、葡萄果汁色素、黑加侖色素、黑莓色素、李子色素、藍莓色素、莓果汁、波森莓色素、山桑子色素、桑椹色素、莫利洛黑櫻桃色素、樹莓色素、紅加侖色素、檸檬果汁、羅甘莓色素、綠球藻末、可可豆、番紅花色素、紫蘇色素、菊苣色素、紫菜色素、木槿色素、麥芽萃取物、紅椒粉末、紅甜菜汁、胡蘿蔔汁等。

【0080】作為遮光劑，可舉出例如氧化鈦、鈣化合

物、三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、黑色氧化鐵、食用藍色1號鋁色澱、食用藍色2號鋁色澱、食用黃色4號鋁色澱、食用黃色5號鋁色澱、食用綠色3號鋁色澱、食用紅色2號鋁色澱、食用紅色3號鋁色澱、食用紅色102號鋁色澱、食用紅色104號鋁色澱、食用紅色105號鋁色澱、食用紅色106號鋁色澱、食用紅色40號鋁色澱。

【0081】在醫藥用硬質膠囊中，為了防止內容物因紫外線等所引起的劣化，作為遮光劑，尤其有時會添加氧化鈦及或者鈣化合物。含鈣化合物可舉出碳酸鈣、碳酸氫鈣等無機鈣鹽、氫氧化鈣、氧化鈣、白雲石或羥磷灰石等鈣錯合物、其他包含鈣元素之化合物。

【0082】

2. 腸溶性硬質膠囊

本揭示發明之第1形態係有關於腸溶性硬質膠囊。

【0083】具體而言，其為由皮膜所構成的腸溶性硬質膠囊，該皮膜包含第1成分及第2成分，且進一步包含第3成分、第4成分，及第5成分中至少一成分，其中第1成分為黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，第2成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物，第3成分為腸溶性纖維素化合物，第4成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，及第5成分為選自由聚乙烯醇、塑化劑，及界面活性劑所成群組的至少1種。其中，第2成分與第3成分可賦予腸溶性機能；第1成分主要幫助皮膜形成，其形成為無支持體而自支撐的膠囊形狀；第4

成分、第5成分則主要使用於維持腸溶性機能，同時使自支撐之膠囊皮膜獲得作為硬質膠囊之合宜的機械強度。

【0084】本揭示發明中作為第1成分使用之非離子性水溶性纖維素化合物的黏度值取 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的理由如下。

【0085】以往，就與pH無關，且重視無延遲之溶解性的口服投予之羥丙甲纖維素硬質膠囊，作為水溶性纖維素的顯示黏度(黏度等級)值，係使用 $3\sim 15\text{mPa}\cdot\text{s}$ 者(日本特開平08-208458號公報、日本特開2001-506692號公報、日本特開2010-270039號公報、日本特開2011-500871號公報)。就此等而言，皮膜中的幾乎100%(有時包含0~5質量%左右的凝膠化劑、凝膠化助劑、遮光劑、著色料等及0~10質量%左右的殘留水分)為水溶性纖維素，尤為HPMC。在以乙醯胺酚為指標的溶出試驗中，其溶出速度幾乎與pH無關，而是取決於水溶性纖維素的分子量，從而為黏度值；一般而言，在pH1.2試驗液、6.8試驗液及純水中，內部的乙醯胺酚會在30分鐘以內100%溶出。另外，就黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以上者，有發生溶出延遲的傾向，就速溶性膠囊皮膜材料而言，至目前為止幾乎未予使用。

【0086】於本揭示發明中，與以往相比，研判藉由對黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以上之極高黏度，亦即極高分子量之非離子性水溶性纖維素化合物添加少量腸溶性聚合物，可實現適合硬質膠囊之特性。此外，不受理論所侷限，研判非離子性水溶性纖維素化合物對於一般而言較為脆弱的腸溶

性聚合物可發揮作為填料之機能。再者，由於分子量極高，在pH1.2的試驗液(第1液)中，可適度地抑制水分侵入所引起的膨潤，而不會損及主成分之腸溶性聚合物所具有的耐酸性機能。

【0087】此外，在pH6.8試驗液中，由於腸溶性聚合物會促進迅速溶解，因此，即使含有黏度值為100mPa·s以上的水溶性纖維素，也不易發生溶解延遲。

【0088】本揭示發明中第2成分之腸溶性甲基丙烯酸共聚物係為了獲取本揭示發明之腸溶性硬質膠囊而需要的構成。就腸溶性基劑原本的性質，腸溶性甲基丙烯酸共聚物有以下優點：與腸溶性纖維素化合物相比，在長時間保存下極為穩定(非專利文獻6，尤為Figure3)，而且水蒸氣的穿透率較低，亦即皮膜的防濕性優異(非專利文獻6，尤為Table2)。

【0089】然而，因其聚合物骨架之故，而有容易形成偏硬且脆的皮膜之傾向。為了補償此缺點，可混合腸溶性纖維素化合物(第3成分)。第3成分可確保充分的腸溶性，同時可達到作為硬質膠囊皮膜之較佳的機械強度。同時，藥學上可容許之腸溶性聚合物的選項當中，除第2成分外，亦摻混第3成分，由此可更彈性地控制pH相關性。亦即，可控制pH為4~5左右之中間pH區域的溶出特性。此外，作為本揭示發明又一形態，可將腸溶性纖維素化合物的一部分或全部以第4成分之水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物取代。第4成分不會使耐酸性性能劣化，可改善

機械強度，尤為耐破裂性。又，其有別於第3成分，要獲得完全溶解或者微細粒子化的分散液時，由於不需要中和，而能夠抑制皮膜中之殘留鹽的濃度。

【0090】除前述第1成分、第2成分、第3成分及第4成分外，作為第5成分，尚可添加選自由PVA、塑化劑，及界面活性劑所成群組中至少一種。第5成分除了可獲得賦予適度的硬度與耐破裂性之效果外，還可維持皮膜的透明性而較佳。TriEthyl Citrate(TEC)、Polyethylene Glycol(PEG)、PropyleneGlycol(PG)等一部分的塑化劑及界面活性劑，在腸溶性聚合物的分散液中，亦有用於縮小粒徑而使其呈穩定。PVA有提高皮膜的硬度之效果。

【0091】第1形態之腸溶性硬質膠囊，在將前述皮膜所含之第1成分、第2成分、第3成分、第4成分及第5成分的質量總和設為100質量%，並將第1成分的比例設為 α 質量%、第2成分的比例設為 β 質量%，及第3成分的比例設為 γ 質量%、第4成分的比例設為 σ %，及第5成分的比例設為 ϕ 時，腸溶性聚合物(第2成分與第3成分)及第4成分之合計的比例、 $(\beta+\gamma+\sigma)/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi)$ 較佳為0.5以上。 $(\beta+\gamma+\sigma)/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi)$ 之值更佳為0.55以上，再更佳為0.6以上。同時， $(\beta+\gamma)/(\beta+\gamma+\sigma)$ 較佳為0.4以上，更佳為0.5以上。藉此，可發揮作為腸溶性硬質膠囊之充分的耐酸性。

【0092】此外，為了維持膠囊皮膜之適度的硬度與耐破裂性， $(\beta+\gamma+\sigma)/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi)$ 的上限係取0.9以下，較佳為0.8以下。

【0093】就第1成分之非離子性水溶性纖維素化合物的比例，較佳為 $0.05 \leq \alpha/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi) \leq 0.5$ 。未達0.05時，有容易破裂的傾向；多於0.5時，則有引起在pH=1.2下的耐酸性，或者在pH=6.8(中性)下的溶解性劣化的傾向。更佳為 $0.07 \leq \alpha/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi) \leq 0.4$ 。此外，黏度值超過約1,000mPa·s時， α 超過30質量%的話，縱為pH=6.8的緩衝液仍有溶解延遲的傾向。轉移至腸內而要求迅速的溶解時，較佳使用黏度值100~1000mPa·s的水溶性纖維素化合物。或者，使用黏度值1,000~10,000mPa·s的水溶性纖維素化合物時，較佳將其比率 α 設為未達30質量%，更佳設為未達20質量%。此外，轉移至腸內而要求緩釋性(溶解約需60分鐘以上)時，較佳使用黏度值10,000mPa·s以上的水溶性纖維素。

【0094】就腸溶性聚合物之第2成分及第3成分的比例，腸溶性甲基丙烯酸共聚物較佳為 $\beta/(\beta+\gamma)$ は0.1以上，更佳為0.2以上，再更佳為0.4以上。上限亦可為1以下，亦即 $\gamma=0$ 。這是因為，就腸溶性聚合物本身的性質，比起腸溶性纖維素化合物，腸溶性甲基丙烯酸共聚物較為化學穩定，在長時間高濕度下的保存，幾乎不會因羧基的分解而生成游離羧酸之故。又，腸溶性甲基丙烯酸共聚物亦有水蒸氣的穿透率較低，亦即皮膜的防濕性優異之優點。

【0095】作為更佳之形態，要減少第3成分的比例 γ 時，較佳將第3成分之腸溶性纖維素化合物的一部分或全部取代為第4成分之水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚

物，更佳使 $\gamma=0$ 。水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物有不會使耐酸性劣化，可改善皮膜的機械強度，尤為耐破裂性之效果。當 $\gamma=0$ 時， $\beta/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi)$ ，亦即 $\beta/(\alpha+\beta+\sigma+\phi)$ 較佳為0.3以上，更佳為0.4以上。此外，由於腸溶性甲基丙烯酸共聚物為易使膠囊皮膜脆化的材料，因此 $\beta/(\alpha+\beta+\sigma+\phi)$ 的上限較佳為0.7以下，更佳為0.65以下。此外，就 $(\beta+\gamma+\sigma)/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi)$ ，亦即 $(\beta+\sigma)/(\alpha+\beta+\sigma+\phi)$ ，係如前述較佳為0.5以上0.9以下。再者，為了維持適度的耐破裂性，宜將 $\sigma/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi)$ ，亦即 $\sigma/(\alpha+\beta+\sigma+\phi)$ 取0.2以上。

【0096】第5成分的比例 $\phi/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi)$ ，在上述任一種成分比率的情況下，皆較佳取0.15以下，更佳取0.1以下。過量含有第5成分的話，會得到尤其在高濕度下會過軟而非適合作為硬質膠囊的皮膜；而且，根據第5成分的水溶性，有時耐酸性不足。

【0097】此外，於本揭示發明中，亦可使用黏度值100mPa·s以上之不同的黏度值或者取代度類型之多種非離子性水溶性纖維素化合物的混合物，可將黏度值為100mPa·s以上之此等非離子性水溶性纖維素全體的量視為第1成分，並將其比例設為 α 質量%。以下，對於第2、第3、第4成分亦同，使用多種腸溶性甲基丙烯酸共聚物時，係將其總量視為第2成分，並將其比例設為 β 質量%；使用多種腸溶性纖維素化合物時，係將其全體量視為第3成分，並將其比例設為 γ 質量%；使用多種水不溶性(甲基)丙

烯酸烷基酯共聚物時，係將其全體量視為第4成分，並將其比例設為 σ 質量%。對於第5成分，同時使用選自由PVA、塑化劑，及界面活性劑所成群組的至少2種時亦將其全體量視為第5成分，並將其比例設為 ϕ 質量%。

【0098】此外，除前述第1成分、第2成分、第3成分、第4成分及第5成分外尚可包含潤滑劑、螯合劑、著色劑、遮光劑及殘留水分。將前述皮膜所含之第1成分、第2成分、第3成分、第4成分及第5成分的質量總和設為X，將潤滑劑、螯合劑、著色劑、遮光劑之質量合計設為 ε 時， ε/X 可取0.2以下之範圍，更佳為0.1以下，再更佳為0.05以下之範圍。

【0099】本揭示發明之膠囊皮膜中，可容許由腸溶性甲基丙烯酸共聚物及/或者腸溶性纖維素化合物所構成之腸溶性聚合物經至少部分中和所形成的鹽的存在，及隨之而生的其他皮膜成分之中和物的存在。作為前述鹽，可舉出選自由鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽，及銨鹽所成群組中至少一種鹽。較佳的是，作為該鹽，可舉出選自由鈉(Na)鹽及鉀(K)鹽所成群組中至少一種鹽。特佳者為Na鹽。

【0100】具體而言，腸溶性纖維素化合物的羧基可經Na等金屬離子中和，而以 $-\text{COONa}$ 等基團穩定地存在固體皮膜中。此等經中和之酸(羧酸等)殘基的比例，例如將腸溶性聚合物所含之中和前之羧基殘基的莫耳數(基團數)設為100%時，較佳為50%以下，更佳為30%以下，再更佳為20%以下。茲將其稱為中和度(中和度的詳細定義係於後述

之形態2說明)。過量的鹽的存在，易使皮膜破裂，或者可能引起鹽析所致之皮膜的劣化、水過度滲透所致之崩解而不佳。此外，適度的鹽的存在則有助於包含腸溶性聚合物的膠囊皮膜之藉由水的滲透、膨潤。膠囊皮膜的膨潤有使蓋部與主體之間隙密合，而更完全地防止溶出之效果。為此，中和度較佳為2%，更佳為5%以上。

【0101】換言之，將前述皮膜所含之前述第2成分中形成鹽之羧基與未形成鹽之羧基的莫耳數的合計設為100莫耳%時，形成鹽之羧基的含量為2莫耳%以上，較佳為5莫耳%以上。又，前述形成鹽之羧基的含量為50莫耳%以下，較佳為20莫耳%以下，更佳為15莫耳%以下。尤其是 $\gamma=0$ 時，可取20莫耳%以下。

【0102】換言之，膠囊皮膜所含之鹽為Na鹽時，換算成其氫氧化物(NaOH質量)，相對於皮膜重量，較佳為0.1質量%以上，更佳為0.2質量%。此外，較佳為5質量%以下，更佳為2質量%以下，再更佳為1質量%以下。尤其是 $\gamma=0$ 時，可取2質量%以下。

【0103】本揭示發明之膠囊皮膜中，為了維持耐破裂性，宜含有2~10質量%的殘留含有水分。適量的含有水分幾乎不會對膠囊的溶解性造成影響，而發揮作為塑化劑之機能。含水量亦取決於膠囊保存時的環境濕度，而在相對濕度20~60%左右之範圍，大致與環境濕度成正比地可逆地變化。於本揭示發明中，膠囊皮膜的含有水分值係採用在室溫下，於固定的相對濕度43%保存(調濕)數日後的飽

和值。

【0104】調濕後的含水量可如下根據乾燥減量法來量測。

【0105】

＜根據乾燥減量法之膠囊皮膜中之含水量的量測方法＞

在加入碳酸鉀飽和鹽而呈恆濕狀態的環境下對乾燥器放入試料(硬質膠囊或薄膜)並予以密閉，在25℃下進行調濕1週。此外，調濕係使用以下的飽和鹽(水溶液)。亦即，可在乙酸鉀飽和鹽、碳酸鉀飽和鹽、硝酸鉍飽和鹽的存在下，分別營造出相對濕度約22%、43%、60%的環境。量測調濕後之試料的質量(濕質量)後，接著將該試料以105℃加熱乾燥2小時，再度量測試料的質量(乾燥質量)。由乾燥前之質量(濕質量)與乾燥後之質量(乾燥質量)的差，依下式算出以105℃加熱乾燥2小時所減少之水分量的比例(含水率)，以其為含水量(質量%)。

【0106】

[數1]

$$\text{含水率 (\%)} = \frac{(\text{試料的濕質量}) - (\text{試料的乾燥質量})}{\text{試料的濕質量}} \times 100$$

【0107】就室溫、43%相對濕度下的含水量，上述含水率較佳為至少2%以上，更佳為3%以上，再更佳為4%以上。若未達2%，則容易破裂。此外，含水量過高的話，長時間保存時，有時會與內部填充的藥物發生反應，因

此，較佳為10%以下，更佳取8%以下，再更佳取6%以下。

【0108】本揭示發明之腸溶性硬質膠囊較佳與企圖口服投予至人類或動物之對象的市售之習知硬質膠囊具有相同或類似的形狀及機械強度(硬度與耐破裂性)。供參考之市售之硬質膠囊為明膠或者HPMC(羥丙甲纖維素)膠囊。從而，該膠囊之皮膜的厚度為50 μm 以上，較佳為60 μm 以上，更佳為70 μm 以上。此外，上限為250 μm 以下，較佳為200 μm 以下，更佳為150 μm 以下。尤其是70~150 μm 之範圍係適於以市售之填充機直接使用。就所述厚度，需具有與市售之硬質膠囊皮膜之同等的機械強度。機械強度可使用調製成長條狀的皮膜，根據一般應用於高分子薄膜的「拉伸強度試驗」來評定(非專利文獻1、Chapter 4)。

【0109】評定硬質膠囊之皮膜的機械強度時，重要的是使受試皮膜的厚度一致來進行比較。因此，取決於硬質膠囊的各成分組成之皮膜的機械強度，可使用與硬質膠囊調製液的各成分組成為同一成分組成的調製液，藉由澆鑄法製作薄膜，並使用該澆鑄薄膜來評定。

【0110】澆鑄薄膜係在保持於室溫的玻璃面上或PET薄膜上設置金屬性的塗佈器，澆注50 $^{\circ}\text{C}$ ~60 $^{\circ}\text{C}$ 的調製液並使其以一定速度移動來製作100 μm 的均勻薄膜。其後，以室溫~30 $^{\circ}\text{C}$ 進行10小時左右的乾燥。

【0111】為了獲得100 μm 之膜厚均勻的薄膜，亦可適當分別使用間隙為0.4mm~1.5mm的塗佈器。

【0112】將製作之薄膜切成例如 $5\text{mm}\times 75\text{mm}$ 的啞鈴形狀(JIS K-7161-2-1BA所規定者)後，可使用例如小型桌上試驗機(島津製作所EZ-LX)來進行拉伸試驗。具體而言，係將薄膜的兩端固定於保持器上(間隙長 60mm)，以拉伸速度 10mm/min 拉伸，而顯示薄膜的拉伸率與薄膜內所產生的應力(拉伸應力)-拉伸率(應變)曲線。圖5表示代表性的拉伸率-拉伸應力試驗結果。可由圖中之低應力時的彈性變形區域的斜率，求出作為硬度之指標的彈性模數，將斷裂點的拉伸率求得為斷裂拉伸率(%)(非專利文獻1、Chapter4)。

【0113】前述機械強度係以可在一般的使用條件(溫度 $5\sim 30^{\circ}\text{C}$ 左右、相對濕度 $20\sim 60\%$ 左右)的環境下維持為佳。例如，可對製作之薄膜，在 25°C 且相對濕度 22% (使用乙酸鉀飽和鹽)之條件的調濕下進行調濕1週以上後，實施拉伸試驗來評定機械強度。拉伸試驗較佳在 25°C 且相對濕度 22% 的溫濕度環境下進行。或者，對製作之薄膜，在 25°C 且相對濕度 60% (使用硝酸銨飽和鹽)之條件的調濕下進行調濕1週以上後，實施拉伸試驗來評定機械強度。拉伸試驗較佳在與調濕條件相同的溫濕度環境下進行。

【0114】作為硬度之指標的彈性模數(楊氏模數)較佳為 $1\sim 5\text{GPa}$ ，更佳為 $2\sim 4\text{GPa}$ 。依拉伸試驗所評定之作為耐破裂性之指標的斷裂拉伸率較佳為 $2\sim 30\%$ 左右，更佳為 $3\sim 30\%$ 左右。一般而言，本揭示發明之腸溶性硬質膠囊皮膚的硬度與耐破裂性大多於此範圍處於互償關係。若為塗

覆皮膜或軟膠囊皮膜，則更為柔軟，斷裂拉伸率通常較大。例如，如斷裂拉伸率超過30%之皮膜，一般而言過於柔軟，大多不適合作為自支撐之硬質膠囊皮膜。此外，斷裂拉伸率若低於2%，在一般的操作處理中亦容易顯著發生破裂。

【0115】諸如前述，以數%左右存在於膠囊皮膜中的水分可能影響一般作為塑化劑的機械強度，尤為破裂性。在相對濕度較低的使用・保存條件下，有含水量減少，例如為2~3%左右則容易破裂，亦即斷裂拉伸率降低的傾向。此外，在高濕度側，則有含水量增加、彈性模數降低的傾向。結果，在低濕度側有斷裂拉伸率的問題，在高濕度側則有彈性模數的問題；而於本揭示發明中，尤其可獲得在較低濕度之22%相對濕度、溫度25℃的環境下進行調濕及拉伸試驗，斷裂拉伸率為2~30%的皮膜。又，可獲得在較高濕度之60%相對濕度、溫度25℃的環境下進行調濕及拉伸試驗，其彈性模數為1~5GPa的皮膜。結果，本揭示發明之腸溶性硬質膠囊的硬度，可獲得在室內條件下大部分的相對濕度、溫度範圍為1~5Gpa範圍的彈性模數，及3~30%的斷裂拉伸率。更佳的是彈性模數採2~5GPa、斷裂拉伸率採3~10%的範圍。

【0116】第1形態之腸溶性硬質膠囊皮膜係呈現以非離子性水溶性纖維素化合物為主成分的相分散於實質上由其他成分所構成的相之構造。茲將該構造，以非離子性水溶性纖維素化合物為主成分的相視為「島」相、實質上由

其他成分所構成的相視為「海」相，而稱為海島構造。島相實質上由第1成分所構成。此處所稱「實質上」，係指島相中可包含其他成分，尤為第3成分之腸溶性纖維素聚合物之意；另一方面則意指海相中可包含一部分溶解之第1成分之意。又，海相中亦包含第2成分之甲基丙烯酸共聚物、塑化劑、界面活性劑(乳化劑)、潤滑劑、結合劑、遮光劑、顏料、色素、潤滑劑等。「海島構造」係如後述之實施例所示，可透過以掃描型電子顯微鏡觀察硬質膠囊皮膜的橫剖面來確認。此種「海島構造」由於需經過分散平衡狀態，其為在溶液狀態下的一種，因此，茲推斷不易藉由利用皮膜成分聚合物之熱塑性的射出成形或擠出成型來形成。又，第1成分在後述之膠囊調製液的調製步驟中，係暴露於室溫附近的低溫，經完全溶解時，亦可推斷不會形成島相。

【0117】各島相的大小係取決於用於硬質膠囊的調製之非離子性水溶性纖維素化合物之固體粒子的大小。硬質膠囊皮膜中的島相其短徑較佳為 $0.1\mu\text{m}$ 以上且未達 $30\mu\text{m}$ 。更佳的是，島相其短徑為 $0.2\mu\text{m}$ 以上且未達 $20\mu\text{m}$ 。

【0118】

3. 腸溶性硬質膠囊調製液及其調製方法

本揭示發明之第2形態係有關於調製上述2.之腸溶性硬質膠囊用之調製液。本揭示發明之硬質腸溶性膠囊係由將本形態調製液乾燥而去除溶媒後所得的皮膜所構成。

【0119】具體而言，其為包含第i成分與第ii成分，及

鹼性中和劑與溶媒，且進一步包含第iii成分、第iv成分及第v成分中至少一成分的腸溶性硬質膠囊調製液，其中第i成分為黏度值，較佳在20℃下的2%水溶液的「黏度值」為100mPa·s~100,000mPa·s之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，第ii成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物，第iii成分為腸溶性纖維素，第iv成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，及第v成分為選自由聚乙醇共聚物、塑化劑，及界面活性劑所成群組中至少一種。

【0120】於此，用於調製液之溶媒係以水為主成分，尤以純水為佳。惟，在由非離子性水溶性纖維素化合物、腸溶性纖維素化合物，及/或腸溶性甲基丙烯酸共聚物的固體粉末獲得分散液的溶解過程中，可使用水；與選自乙醇及無水乙醇的至少一種的混合溶媒。在本揭示發明之調製液的調製，或者浸漬步驟中，由於此乙醇大部分會蒸發，因此，就浸漬中的調製液而言，實際上水分的含量為80質量%，更佳為90質量%以上。可使用除了不可避免含有之雜質外，實質上為100%的純水。

【0121】於本形態中，係分別單獨使用第ii成分之腸溶性甲基丙烯酸共聚物，與第iii成分之腸溶性纖維素化合物，或予以一起調成腸溶性聚合物來使用。此等腸溶性聚合物由於其溶解性係取決於溶媒的pH，因此對中性的水實質上為不溶，較佳在鹼性中和劑的存在下使其溶解，或至少使其部分地溶解而調成粒徑約10μm，較佳為約1μm以下之微小粒子的分散液來使用。由此，粒徑較大的話，有時

會對膠囊皮膜的表面之凹凸或膠囊皮膜的強度造成不佳之影響。

【0122】以下，包含至少一部分經中和溶解的情形而予以稱為「中和液」或者「部分中和液」。亦可為此「中和液」中以分散狀態含有未溶解之微小粒子的懸浮液。作為該鹼性中和劑，只要是藥學上或作為食品添加物可容許之化合物，則不特別限制。作為該鹼性中和劑，可舉出選自由鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽，及銨鹽所成群組中至少一種。較佳為選自由鈉鹽及銨鹽所成群組中至少一種。更佳的是，作為該鹼性中和劑，可舉出選自由氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氨及碳酸銨所成群組中至少一種。再更佳的是，鹼性中和劑為氫氧化鈉，視情況而定為選自由氨及碳酸銨所成群組中至少一種。

【0123】當鹼性中和劑為氨時，皮膜形成後，係以使氨揮發而盡可能地去除皮膜中的鹽為佳。使用氨作為鹼性中和劑時，使用HPMCAS作為腸溶性纖維素化合物，較容易使氨揮發而較佳。

【0124】此外，於本揭示發明中，為替代腸溶性纖維素化合物，亦可將預先經鹼性中和劑中和之腸溶性纖維素化合物中和物作成固形粉末後予以溶解或分散於溶媒來使用。惟，較佳使用使未經中和之腸溶性纖維素化合物分散於溶媒後，添加可將至少其一部分中和的量之鹼性中和劑，使腸溶性纖維素化合物溶解或分散於溶媒而成的溶解液或部分溶解液。

【0125】腸溶性聚合物(第ii成分或者第iii成分)的中和溶解所需之鹼性中和劑的量可如下定義。

【0126】為了完全中和腸溶性聚合物，係相對於腸溶性聚合物所含之羧基的1莫耳，以源於鹼性中和劑之陽離子為等價以上的方式進行添加來達成。此外，源於鹼性中和劑之陽離子為二價以上時，則以1/價數來替換。茲將以源於鹼性中和劑之陽離子與腸溶性聚合物所含之羧基略為等價量的方式溶解於溶媒的情形稱為完全中和。等價之陽離子的莫耳數，亦即「當量(等莫耳量)」為例如可藉由100%中和將腸溶性甲基丙烯酸共聚物所含之中和前之羧基殘基的莫耳數(基數)封鎖的量之陽離子的莫耳數。

【0127】具體而言，能以為了中和目標之腸溶性聚合物1g所需之KOH(分子量56.10)的質量，即(KOH)mg/g來規定(KOH當量)。又，中和度係以實際添加之鹼性中和劑的質量相對於完全中和所需之鹼性中和劑之當量的比例來定義。鹼性中和劑為氫氧化鈉NaOH(分子量40.00)，及氫氧化鈣Ca(OH)₂(分子量74.09)、氨NH₃(分子量17.03)、碳酸銨(NH₄)₂CO₃(分子量96.09)時的當量能以下式

【0128】

[數2]

$$(\text{KOH當量}) = \frac{(\text{KOH當量}) - (\text{鹼性中和劑的分子量} / \text{價數})}{(\text{KOH分子量})}$$

換算而得。

【0129】一般而言，完全中和所需之鹼性中和劑的當量，視廠商而言，作為羧基的取代度之容許範圍，可具有 $\pm 10\sim 20\%$ 左右的幅度而表示。更正確的中和當量可藉由一般的滴定法來決定。

【0130】例如，當第ii成分為Evonik公司製Eudragit, L30D55、L100-55及L100時，其KOH當量為301.2mg/g；當鹼性中和劑為氫氧化鈉時，為214.8mg/g。又，若為氨時，為91.4mg/g。當第ii成分為Evonik公司製Eudragit, FS30D時，其KOH當量為56.7mg/g；當鹼性中和劑為氫氧化鈉時，為40.4mg/g；若為氨時則為17.2mg/g。

【0131】例如，當第iii成分為信越化學製HP50及HP55時，其KOH當量分別為79.0~101.6mg/g及101.6~131.7mg/g。此外，當鹼性中和劑為氫氧化鈉時，則分別為56.3~72.4mg/g、72.4~93.9mg/g。又，若為氨時，則分別為24.0~30.8mg/g、30.8~40.0mg/g。

【0132】當第iii成分為信越化學公司製HPMCAS、AQUAT AS-H、AS-M，或者AS-L時，其KOH當量分別為22.2~44.4、55.5~77.7、77.7~99.9mg/g。此外，當鹼性中和劑為氫氧化鈉時，則分別為15.8~31.7mg/g、39.6~55.4mg/g、55.4~71.2mg/g。又，若為氨時，則分別為6.7~13.5mg/g、16.8~23.6mg/g、23.6~30.3。

【0133】中和度係以相對於相當於中和當量之鹼性中和劑的量，實際所添加之鹼性中和劑的質量比來定義。中和度係同時與羧酸殘基之莫耳數中被封鎖之殘基的莫耳數

相等：

[數3]

$$\text{中和度 (\%)} = \frac{(\text{添加之鹼性中和劑的質量})}{\{(\text{中和當量、質量}) \times \text{腸溶性聚合物的質量}\}} \times 100 \quad。$$

【0134】例如，相對於腸溶性甲基丙烯酸共聚物 L30D55、 $\Gamma(g)$ ，使用 E(g) 的 NaOH 時，其中和度為 $E/(0.2418 \times \Gamma) \times 100(\%)$ 。或者，相對於此，使用 E(g) 的 NaOH 時，其中和度為 $E/(0.065 \times \Gamma) \times 100(\%)$ 。此外，適用 HP50 對 NaOH 之中和當量 56.3~72.4 的中央值 65mg/g。

【0135】再者，於本揭示發明中，混合使用腸溶性甲基丙烯酸共聚物 L30D55、 $\Gamma1(g)$ 與腸溶性纖維素化合物 HP50、 $\Gamma2(g)$ ，並使用 E(g) 的 NaOH 來進行中和時，相對於腸溶性聚合物全體的中和度可計算為 $E/(0.2418 \times \Gamma1 + 0.065 \times \Gamma2) \times 100(\%)$ 。或者，對使用 E(g) 的 NaOH 將腸溶性纖維素化合物 HP50、 $\Gamma2(g)$ 中和而得的溶液添加腸溶性甲基丙烯酸共聚物 L30D55、 $\Gamma1(g)$ 的膠體分散液時，對腸溶性聚合物全體之中和度亦同樣地定義。

【0136】第 iii 成分之腸溶性纖維素化合物，係將原本含於原料紙漿之較大的纖維素塊(個體粒子)，藉由採水解或酵素的化學分解控制其分子量，並藉由機械研磨等機械手法予以粉碎而得到 10~100 μm 尺度的個體粒子。為了將其進一步微細化而形成約 10 μm 以下之微粒子的分散液，或者為了完全溶解，就腸溶性纖維素化合物的中和度而

言，使其完全溶解或為部分溶解，均需使分散液所含之微粒子的尺寸為約 $10\mu\text{m}$ 以下，因此較佳為50%以上。上限為100%，超過100%而過度地中和，會發生殘留於乾燥後之皮膜的鹽之鹽析等而不佳。

【0137】此外，若為第ii成分之腸溶性甲基丙烯酸聚合物時，可藉由乳化聚合程序，從單體層次在水溶液中經過共聚合過程，而直接獲得生成有其粒徑大於 $0.01\mu\text{m}$ 左右且未達 $1\mu\text{m}$ 之極小的膠體狀粒子的酸性分散液(水性乳膠)。此時，即使未經由採固鹼性中和劑之中和所進行的溶解步驟，也能以平均粒徑未達 $1\mu\text{m}$ 之極微細的膠體粒子的分散液提供。具體而言，可舉出前述之Evonik公司之L30D55等。L30D55之膠體分散液的pH約為2.5。

【0138】此外，在溶液中以乳化聚合合成後加以乾燥，經固形微粒子化的腸溶性甲基丙烯酸共聚物粉末(具體而言有Evonik公司L10055等)，亦可使其再分散於水中，以鹼性中和劑部分地中和而得到經微粒子化的水分散液。此時，中和度縱為2~20%左右也能充分獲得經微粒子化的水分散液。

【0139】於本揭示發明中，吾人發現，對於包含原本個別單獨則不具有冷凝膠化能力的第i成分之非離子性水溶性纖維素化合物、第ii成分之腸溶性甲基丙烯酸共聚物，及第iii成分之腸溶性纖維素化合物的腸溶性硬質膠囊調製液，藉由在鹼性中和劑的存在下將前述3成分混合，則可對腸溶性硬質膠囊調製液賦予冷凝膠化能力。尤其發

現，在適量之鹼性中和劑的存在下之第*i*成分之高黏度的非離子性水溶性纖維素化合物與第*ii*成分之腸溶性甲基丙烯酸共聚物的相互作用極為重要。就本揭示發明之腸溶性硬質膠囊調製液而言，較佳的是，如圖1所示，由低於第*i*成分之非離子性水溶性纖維素化合物之霧點T0(霧點或溶解開始溫度)的溫度使其降溫時，較佳為在低於第2溫度T2或第3溫度T3的第4溫度T4(黏度開始劇烈上升的溫度)下，儲存及損失彈性模數急遽增加，而在室溫附近形成凝膠狀態，亦即儲存彈性模數 $G' > \text{損失彈性模數 } G''$ 的腸溶性硬質膠囊調製液。

【0140】本揭示發明之膠囊調製液在冷卻過程中之T4附近的劇烈的黏度上升，在第*ii*成分之腸溶性甲基丙烯酸共聚物分散液或第*iii*成分之腸溶性纖維素化合物的中和液中一般不會發生。從而，T4附近的劇烈的黏度上升，茲推斷主要是由第*i*成分之部分溶解之非離子性水溶性纖維素化合物的結構黏性所引起。尤其是，因本揭示發明中所使用之高黏度(即高分子量)的非離子性水溶性纖維素化合物的作用，而明顯有在冷卻過程中，在約30~50℃的溫度區域T4黏度劇烈地增加一位數以上之傾向。為了利用此種降溫時的劇烈黏度上升，前述調製液所含之第*i*成分的比例較佳為 $0.05 \leq \alpha' / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi') \leq 0.5$ 。若未達0.05，有黏度上升變緩慢的傾向；多於0.5的話，則有黏度過高而不易藉由後述之浸漬法來成型的傾向。更佳為 $0.07 \leq \alpha' / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi') \leq 0.4$ 。

【0141】為了具有至少在室溫附近形成凝膠狀態，亦即儲存彈性模數 $G' > \text{損失彈性模數 } G''$ 的凝膠化特性，重要的是較高濃度之第ii成分與第i成分的相互作用， $\beta' / (\beta' + \gamma')$ 係大於0，較佳為0.1以上，更佳為0.2以上，再更佳為0.4以上。上限可為1以下，例如 $\gamma' = 0$ 。再者，第i成分與第ii成分之固體成分相對於溶媒的濃度較佳為10質量%以上。

【0142】就此種凝膠化特性，由於以噴塗等塗覆，會因凝膠化物而使噴塗用之噴嘴等發生堵塞而被視為不佳者，因此，一般不會進行：選擇性地組合高濃度且為高黏度值之非離子性水溶性纖維素化合物與腸溶性甲基丙烯酸共聚物(非專利文獻5)。

【0143】再者，於本揭示發明中，要減少第iii成分的比例 γ' 時，將第iii成分的一部分或者全部以第iv成分之水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物取代，則不會使耐酸性劣化，可進一步減少所需之腸溶性聚合物的量，甚而鹼性中和劑的總量而較佳。水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物分散液可藉由乳化聚合程序，直接製造膠體的水分散液。從而，使用水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物分散液，無需使用供可溶於水用的有機溶劑而較佳。

【0144】作為腸溶性聚合物，係包含腸溶性纖維素化合物與腸溶性甲基丙烯酸共聚物，腸溶性聚合物分散溶液，例如在腸溶性纖維素化合物的溶解時，即使完全中和或使用與其相近的量之鹼性中和劑，作為腸溶性甲基丙烯

酸共聚物，只要使用不需要中和之藉由乳化聚合的膠體分散液，相對於此等腸溶性聚合物之總量，仍可極力減少鹼性中和劑的用量，以全體而言，可形成極少一部分的腸溶性聚合物經中和溶解(部分中和)之微細粒子的分散液。如此亦有無需使用氨等揮發性鹼性中和劑，可降低乾燥後之膠囊皮膜中之殘留鹽量的優點。尤其是當 $\beta' / (\beta' + \gamma')$ 為0.2以上時，以包含腸溶性纖維素化合物與腸溶性甲基丙烯酸共聚物的腸溶性聚合物分全體而言，中和度可成為50%以下而較佳。當 $\beta' / (\beta' + \gamma')$ 為0.4以上時，以腸溶性聚合物分全體而言，中和度可成為30%以下而更佳。

【0145】甚而，當 $\gamma' = 0$ ，亦即腸溶性聚合物僅為腸溶性甲基丙烯酸共聚物時，中和度可成為20%以下而更佳。惟，此時，由後述之膠囊調製液的調製方法中的限制，中和度的下限亦較佳為2%以上，更佳為5%以上。此外，在溶媒中完全不存在鹼性中和劑的狀態下直接混合第i成分與第ii成分，則會立即發生凝膠化而引起凝縮，故需留意如後述之調製方法相關的注意事項。

【0146】再者，除前述第i成分、第ii成分、第iii成分及第iv成分外，亦添加作為第v成分之選自由PVA、塑化劑，及界面活性劑所成群組中至少一種，可用來調整膠囊調製液的黏度。或者，可用來穩定膠囊調製液的膠體或者固體微粒子的分散狀態。

【0147】將腸溶性硬質膠囊調製液所含之第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的質量總和設

為100質量%時之第i成分的比例設為 α' 質量%、第ii成分的比例設為 β' 質量%、第iii成分的比例設為 γ' 質量%、第iv成分的比例設為 σ' 質量%，及第v成分的比例設為 ϕ' 質量%時(下同)，其比例約略直接與該調製液經乾燥所得之硬質膠囊皮膜中之各成分的比例相等。從而，可適用作為膠囊皮膜之較佳的成分比率。於此，各成分之質量為固體成分之質量。

【0148】亦即，腸溶性聚合物(第ii成分與第iii成分)及第iv成分的合計的比例、 $(\beta' + \gamma' + \sigma') / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi')$ 較佳為0.5以上。 $(\beta' + \gamma' + \sigma') / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi')$ 的值更佳為0.55以上，再更佳為0.6以上。同時， $(\beta' + \gamma') / (\beta' + \gamma' + \sigma')$ 較佳為0.4以上，更佳為0.5以上。藉此，可發揮足以作為腸溶性硬質膠囊的耐酸性。此外，為了維持膠囊皮膜之適度的硬度與耐破裂性， $(\beta' + \gamma' + \sigma') / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi')$ 的上限值係取0.9，較佳為0.8。

【0149】作為更佳之形態，與皮膜成分相同，有將第iii成分之腸溶性纖維素化合物全部搭配第iv成分之水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物之組成。亦即，當 γ' 為0%時，為 $\beta' / (\alpha' + \beta' + \sigma' + \phi')$ 取0.3以上，更佳為0.4以上之組成。上限值較佳為0.7以下，更佳為0.65以下。

【0150】當 γ' 為0%時，關於 $(\beta' + \gamma' + \sigma') / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi')$ ，亦即 $(\beta' + \sigma') / (\alpha' + \beta' + \sigma' + \phi')$ ，係如前述，較佳取0.5以上0.9以下。再者，較佳將 $\sigma' / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi')$ ，亦即 $\sigma' / (\alpha' + \beta' + \sigma' + \phi')$ 取0.2以上。

【0151】第v成分的比例 $\phi' / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi')$ ，在上述任一種情況下，較佳取0.15以下，更佳取0.1以下。

【0152】除前述第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分外尚可包含潤滑劑、螯合劑、著色劑，及遮光劑等。將前述皮膜所含之第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的質量總和設為X'、塑化劑、潤滑劑、螯合劑、著色劑，及遮光劑等之質量合計設為 ε' 時， ε'/X' 可取0.2以下之範圍，更佳為0.1以下之範圍。

【0153】又，腸陽性硬質膠囊調製液所含之前述第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的固體含量，只要可調製硬質膠囊調製液，則不予限制。較佳的是，將腸溶性硬質膠囊調製液設為100質量%時，前述第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的固體成分合計量為10~30質量%。更佳為13~25質量%。包含潤滑劑、螯合劑、著色劑、遮光劑等時，將腸溶性硬質膠囊調製液設為100質量%時，此等的合計為6質量%以下，較佳為3質量%以下，更佳為2質量%以下，再更佳為1質量%以下。

【0154】一般而言，此等除第i~v成分以外所溶解或者分散的固體成分，在膠囊皮膜中幾乎保持原本的成分比而存在。此外，諸如前述，於皮膜中可能殘留一部分之溶媒中的水分。

【0155】本揭示發明之第3形態係有關於第2形態之腸

溶性硬質膠囊調製液的調製方法。

【0156】具體而言，第3形態為一種調製方法，其為在溶媒中存在有鹼性中和劑的條件下，將第i成分與第ii成分混合而成之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中第i成分為黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，第ii成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物。就腸溶性甲基丙烯酸共聚物而言，較佳使用膠體分散液。

【0157】諸如前述，為了發生在降溫過程中劇烈的黏度上升與在室溫附近的冷凝膠化，重要的是併用第i成分之黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，與第ii成分之腸溶性甲基丙烯酸共聚物；惟，將兩者直接混合時，有時會發生凝聚，而無法獲得穩定的分散液，從而必需在溶媒中存在有鹼性中和劑的條件下加以混合。因此，當腸溶性聚合物僅為第ii成分時，對第ii成分的中和度較佳為2%以上，更佳為5%以上。上限為20%以下，更佳為15%以下。大幅超過20%的話，則有損及冷凝膠化性能的傾向。

【0158】包含第ii成分與第iii成分此兩者時，通常不易區分第ii成分與第iii成分個別的中和度；例如，由第ii成分與第iii成分所構成之腸溶性聚合物相對於全體的中和度較佳為10%以上，更佳為20%以上。上限較佳為50%以下，更佳為30%以下。

【0159】第3形態係分為包含作為腸溶性聚合物之第

iii成分之腸溶性纖維素化合物的形態(第3-1形態)，與不含該第iii成分的形態(第3-2形態)。

【0160】第3-1形態係有關於一種腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，該腸溶性硬質膠囊調製液包含皮膜成分及溶媒，該皮膜成分包含第i成分、第ii成分，及第iii成分，該腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法包含下述步驟：

步驟A：準備第iii成分的中和液之步驟；步驟B：對包含第iii成分的中和液添加第i成分，而準備第i成分的部分溶解液之步驟；及步驟C：將第ii成分的分散液，與步驟A或者步驟B中所準備之溶液混合之步驟。

【0161】就各步驟，可對溶媒添加各成分，亦可對在前步驟所調製之已包含其他成分的溶液添加或混合該成分。各步驟間的轉移溫度，或者在各步驟所調製之溶液混合時的溫度調節可依循以下要件來適宜設定。

【0162】於步驟A中，第iii成分的中和液可使用第iii成分的中和物的溶解物，惟亦可將未中和之第iii成分分散於溶媒後再添加鹼性中和劑來調製。較佳的是，步驟A為調製中和液之步驟，該中和液係將未中和之第iii成分分散於溶媒後再添加上述之藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑，至少部分地予以中和而使其溶解於溶媒者。

【0163】具體而言，係對溶媒以外之總成分之合計量的5倍量左右的純水等溶媒投入未中和之第iii成分，以無法形成團塊之方式使其均勻分散。其後，投入鹼性中和劑，使第iii成分溶解。為了完全中和第iii成分，係如前

述，可透過以下方式來達成：以相對於第iii成分所含之羧基1莫耳，使源於鹼性中和劑之陽離子成等價以上的方式來添加。

【0164】一般市售之腸溶性纖維素化合物係以大體積的紙漿團塊為起點，藉由採水解或酵素的化學分解來控制分子量，並藉由機械研磨等機械手法加以粉碎而形成10~100 μm 尺度的固體粒子。為了將其微細化成小於約1 μm 的粒徑，或為了予以溶解，僅將第iii成分中和時的中和度較佳取等價量的50%以上。就中和度而言，係將未完全中和的狀態稱為部分中和。亦即，步驟A中的中和液較佳為中和度50%以上，或者可為完全中和液。此外，若含有超過當量的過量鹼性中和劑時，會發生鹽析等問題而不佳；相對於所含之羧基1莫耳，較佳取未達等價量的陽離子。

【0165】完全中和之腸溶性纖維素溶液的pH較佳成為腸溶性纖維素化合物之解離點附近的pH。具體而言，較佳為pH4.5~7.0，更佳以腸溶性纖維素化合物之解離點附近的pH5.0~6.5為佳。pH未達4.5，腸溶性纖維素化合物有時無法溶解；pH超過7.0的話，則過量的陽離子會使後續添加之甲基丙烯酸共聚物被中和。此外，腸溶性纖維素化合物之解離點，例如為HPMCP時，係在中和滴定中羧苯甲醯基之羧基電離，HPMCP溶解而將溶液中中和的pH。又，若為HPMCAS時，係指在中和滴定中，琥珀醯基與乙醯基之羧基電離，HPMCAS溶解而將溶液中中和的pH。HPMCP或HMCAS之解離點附近的pH為pH5~7。

【0166】步驟B，具體而言為調製部分溶解液之步驟，該部分溶解液係使第i成分部分溶解於包含第iii成分的中和液，或第iii成分的中和液與第ii成分的分散液之混合液而成者；調製前述部分溶解液之步驟為調製分散液之步驟，該分散液係將第i成分，在第i成分之霧點T0以上的第1溫度T1下添加於包含第iii成分的中和液，或第iii成分的中和液與第ii成分的分散液之混合液，並在低於前述霧點的第2溫度T2下使第i成分部分溶解而成者。

【0167】於本形態3-1中，第1溫度T1只要為霧點T0以上，且為低於溶媒之沸點的溫度則不予限制。例如，可採60℃~90℃之範圍內。較佳的是，當非離子性水溶性纖維素化合物為HPMC或MC時，溫度T1可採70℃~90℃範圍內。非離子性水溶性纖維素化合物為HPC時，溫度T1較佳為60℃~80℃之範圍內。之所以在霧點以上使其分散，是為了在均勻地分散前，防止團塊的形成。

【0168】於本形態3-1中，第2溫度T2較佳為高於室溫(20℃~25℃)且低於霧點T0的溫度。例如，較佳採30℃~60℃之範圍內。非離子性水溶性纖維素化合物為HPMC或MC時，溫度T2可採30℃~60℃範圍內。非離子性水溶性纖維素化合物為HPC時，溫度T2較佳為30℃~40℃之範圍內。

【0169】於本形態3-1中，非離子性水溶性纖維素化合物在T0以上的溫度下未溶解而呈分散之分散液的黏度極低，約未達100mPa·s。非離子性水溶性纖維素化合物的溶解一開始，黏度便會緩緩地增加而達到高於100mPa·s的黏

度，因此，可知在降溫過程中通過T0。在約T0起10℃以內之範圍，可獲得未溶解之水溶性纖維素的固體粒子穩定地存在的分散液。再者，一降溫時，黏度持續急遽增加達1~2位數而成為1000mPa·s以上，進而，一接近室溫附近，可大約維持高黏度，同時水溶性纖維素化合物的固體粒子幾乎全部溶解。非離子性水溶性纖維素化合物幾乎完全溶解於溶媒，便無法維持膠囊被膜的海島構造。又，由於調成膠囊調製液黏度會變得過高，因此，溫度T2較佳為T0以下且不低於T4。具體而言，較佳使其不低於30℃，更佳採35℃以上。又，T2較佳為60℃以下，更佳為55℃以下。

【0170】據以上所述，藉由將第i成分之非離子性水溶性纖維素化合物在霧點T0以上的溫度T1下懸浮於第iii成分的中和液中，再降溫至第2溫度T2，可調製第i成分部分溶解而成的分散液。

【0171】於本揭示發明之調製液及本揭示發明之調製液的調製步驟C中，由於第ii成分之甲基丙烯酸共聚物係以水分散液與包含腸溶性纖維素化合物的中和溶液混合，因此，就腸溶性纖維素化合物及甲基丙烯酸共聚物組合而成的腸溶性聚合物全體，可形成部分中和狀態。從而，在第i成分與第ii成分的混合時，係以鹼性中和劑既已存在於溶媒中為佳。由於甲基丙烯酸共聚物，尤為L30D55的KOH當量分別為301.2mg/g而極大，即使在步驟A中腸溶性纖維素化合物已完全中和，只要適度地含有甲基丙烯酸共聚物，仍可使對腸溶性纖維素化合物與甲基丙烯酸共聚物

組合而成之腸溶性基劑全體之中和度為50%以下，並進一步為30%以下。如此，在溶出試驗中，對於抑制膠囊皮膜在pH4~5之中間區域的溶解係屬有效。

【0172】本形態3-1可包含將步驟A、B，或者C中準備之溶液與第iv成分之水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物混合之步驟D。再者，亦可進一步包含將步驟B、C或D中所得之溶液保持在低於前述第i成分之霧點的第3溫度T3之步驟E。又，第3溫度T3為T2以上且低於霧點T0；較佳為10℃以上之不低的溫度。亦有時為T2=T3。藉此，可穩定地保持第i成分的部分溶解狀態。例如，可採30℃~65℃之範圍內。在非離子性水溶性纖維素化合物為HPMC，其中為取代度類型為2910及2906時之情形下，溫度T3可採40℃~65℃之範圍內。較佳的是，溫度T3可採45℃~60℃範圍內，更佳為可採50~60℃之範圍內。藉此，在與因冷凝膠化而使黏度開始急遽上升的溫度T4之間，可確保約10℃以上的溫度差，在穩定地保持調製液上為較佳者。非離子性水溶性纖維素化合物為MC或者HPC時，溫度T3可採30℃~50℃之範圍。

【0173】本揭示發明之第3-1形態係進一步包含第3-1a之形態，及第3-1b之形態此2種形態。

【0174】(1)第3-1a之形態係有關於一種腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，該腸溶性硬質膠囊調製液包含皮膜成分及溶媒，該皮膜成分包含第i成分、第ii成分，及第iii成分，該腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法包含下述步

驟：步驟 a1：準備第 iii 成分的中和液之步驟；步驟 b1：使第 i 成分部分溶解於第 iii 成分的中和液之步驟；及步驟 c1：將第 ii 成分的分散液，與步驟 b1 中所得之溶液混合之步驟。

上述第 3-1 形態中之第 iii 成分的中和液、霧點 T0、溫度 T1、溫度 T2 及溫度 T3 的說明係援用於此。

步驟 a1 為準備第 iii 成分的中和液之步驟，步驟 a1 係依據上述第 3 形態中的步驟 A。

【0175】於步驟 b1 中，係調製分散液，該分散液係使第 i 成分在其霧點 T0 以上的第 1 溫度 T1 下分散於步驟 a1 中所調製之液體後降溫，並在低於霧點的第 2 溫度 T2 下使其部分溶解而成者。亦即，藉由將第 i 成分在霧點 T0 以上的溫度下分散於步驟 a1 中所調製之液體，再降溫至第 2 溫度 T2，可調製第 i 成分部分溶解而成的分散液。

【0176】於步驟 c1 中，係將包含步驟 b1 中所得之第 iii 成分的第 i 成分的部分溶解液與第 ii 成分的分散液混合。就混合方法，只要可將第 iii 成分的中和液與第 ii 成分的分散液混合，則不予限制。

又，就本形態，在步驟 c1 之後，亦可進一步包含對步驟 c1 中所得之溶液添加水不溶性(甲基)烷基酯共聚物之步驟 d1；甚而，在步驟 b1、c1，或 d1 之後，亦可進一步包含將溶液保持在低於第 i 成分之霧點的第 3 溫度 T3 之步驟 e1。

【0177】(2)第 3-1b 之形態係有關於一種腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，該腸溶性硬質膠囊調製液包含皮膜

成分及溶媒，該皮膜成分包含第i成分、第ii成分，及第iii成分，該腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法包含下述步驟：步驟a2：準備第iii成分的中和液之步驟；步驟c2：將第ii成分的分散液混合於第iii成分的中和液之步驟；及步驟b2：使第i成分部分溶解於步驟c2中所得之溶液之步驟。

【0178】上述第3-1形態中之第ii成分的中和液、霧點T0、溫度T1、溫度T2及溫度T3的說明係援用於此。

【0179】步驟a2為準備第iii成分的中和液之步驟，步驟a2係依據上述第3形態中的步驟A。

【0180】於步驟c2中，係將第iii成分的中和液與第ii成分的分散液混合。就混合方法，只要可將第iii成分的中和液與第ii成分的分散液混合，則不予限制。

【0181】於步驟b2中，係調製分散液，該分散液係使第i成分在其霧點T0以上的第1溫度T1下分散於步驟c2中所調製之液體後降溫，並在低於霧點的第2溫度T2下使其部分溶解而成者。亦即，藉由將第i成分在霧點T0以上的溫度下懸浮於步驟c2中所調製之液體，再降溫至第2溫度T2，可調製第i成分部分溶解而成的分散液。

【0182】又，就本形態，在步驟b2之後，亦可進一步包含對步驟b2中所得之溶液添加水不溶性(甲基)烷基酯共聚物分散液之步驟d2；甚而，在步驟b2、c2，或d2之後，亦可進一步包含保持在低於溶液第i成分之霧點的第3溫度T3之步驟e2。此外，第v成分之選自由聚乙烯醇、塑化

劑，及界面活性劑所成群組中至少一種較佳在步驟B中，將溶液溫度提升至溫度T1後，在步驟E中直到保持在溫度T3為止的過程中添加。

【0183】本揭示發明之第3-2形態係有關於一種腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，該腸溶性硬質膠囊調製液包含皮膜成分及溶媒，該皮膜成分包含第i成分、第ii成分，及第iv成分，該腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法包含下述步驟：

步驟A'：準備第ii成分的部分中和液之步驟；

步驟B'：準備第i成分的部分溶解液之步驟；及

步驟C'：將第iv成分的分散液，與步驟A'或者B'中所準備之溶液混合之步驟。本膠囊調製液的調製方法尤其適用於 $\gamma'=0$ ，亦即腸溶性聚合物僅為腸溶性甲基丙烯酸共聚物的情形。

【0184】第iv成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物的分散液。

【0185】此外，以下，上述第3-1形態中之霧點T0、溫度T1、溫度T2及溫度T3的說明係援用於此。

【0186】關於第ii成分之甲基丙烯酸共聚物，原本較佳使用可省略藉由中和之加成性分散步驟的膠體分散液。然而，為了防止與第i成分或者第i成分的部分溶解分散液混合所引起的不佳之凝聚、沉澱，而使膠囊調製液的分散狀態呈穩定，較佳在最低限度之鹼性中和劑的存在下進行與第i成分的混合。

【0187】因此，於步驟A'中，係事先對第ii成分添加藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑，而調製第ii成分的部分中和液；惟其中和度較低，較佳為2~20%。更佳為5~15%。

其後，於步驟B'中，係調製對包含鹼性中和劑與第ii成分的溶液添加第i成分並使其部分溶解而成的部分溶解液。其為調製分散液之步驟，該分散液係將第i成分，在第i成分之霧點T0以上的第1溫度T1下添加於包含第ii成分的中和液，或第ii成分的中和液與第iv成分的分散液之混合液，並在低於前述霧點的第2溫度T2下使第i成分部分溶解而成者。

【0188】再者，於本形態3-2中，亦可進一步包含將步驟B'或C'中所得之溶液保持在低於第i成分之霧點的第3溫度T3之步驟E'。又，第3溫度T3較佳為高於T2且不比霧點T0低10℃以上的溫度。藉此，可穩定地保持第i成分的分溶解狀態。例如，可採30℃~605℃之範圍內。在非離子性水溶性纖維素化合物為HPMC，其中為取代度類型為2910及2906時之情形下，溫度T3可採40℃~65℃之範圍內。較佳的是，溫度T3可採45℃~60℃範圍內，更佳為可採50~60℃之範圍內。藉此，在與因冷凝膠化而使黏度開始急遽上升的溫度T4之間，可確保約10℃以上的溫度差，在穩定地保持調製液上為較佳者。非離子性水溶性纖維素化合物為MC或者HPC時，溫度T3可採30℃~40℃之範圍。

【0189】於本揭示發明之調製液及本揭示發明之調製

液的調製步驟C'中，第iv成分之(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物與第i成分、第ii成分任一者均幾乎無相互作用，就水分散液而言，可接續步驟A'或者步驟B'之任一步驟，或者在各步驟之後分批添加。就本形態，在步驟C'之後，亦可進一步包含將步驟C'中所得之溶液保持在低於第i成分之霧點的第3溫度T3之步驟E'。

【0190】此外，第v成分之選自由聚乙烯醇、塑化劑，及界面活性劑所成群組中至少一種較佳在步驟B'中，將溶液溫度提升至溫度T1後，在步驟E'中直到保持在溫度T3為止的過程中添加。

【0191】再者，在本形態3中之調製的所有步驟中，係以持續進行攪拌為佳。例如，以圓筒狀容器實施調製步驟時，較佳使螺旋槳狀的攪拌葉片以1~數百rpm旋轉來進行攪拌。

【0192】

4. 腸溶性硬質膠囊的調製方法

本揭示發明之第4形態係有關於腸溶性硬質膠囊的調製方法。根據本揭示發明，可使用調製其他硬質膠囊的膠囊調製機，來調製腸溶性硬質膠囊。本揭示發明之腸溶性硬質膠囊係以藉由浸漬法，其中的「冷梢浸漬法」所形成為特徵。「冷梢浸漬法」係以浸漬時之成型梢的表面溫度低於膠囊調製液的溫度為特徵。

【0193】腸溶性硬質膠囊的調製(成型)方法，只要包含使用本揭示發明之腸溶性硬質膠囊調製液來調製膠囊之

步驟，則不特別限制。腸溶性硬質膠囊，一般而言係藉由使作為膠囊之模板的模梢(膠囊成型用梢)浸漬於腸溶性硬質膠囊調製液中，並使往上提時逐漸附著而至的皮膜硬化、乾燥來得到期望的膠囊形狀與厚度(浸漬法)。具體而言，腸溶性硬質膠囊的調製方法，係藉由以下步驟來進行製造：根據上述之方法調製腸溶性硬質膠囊調製液，或購入腸溶性硬質膠囊調製液等而準備之步驟；及將模梢浸漬於所述腸溶性硬質膠囊調製液後，將其往上提，使模梢上下倒轉，而將附著於模梢之溶液乾燥之調製步驟。

【0194】更具體而言，本揭示發明中所使用之腸溶性硬質膠囊可經由下述之成型步驟來製造：

(1)將模梢浸漬於腸溶性硬質膠囊調製液之步驟(浸漬步驟)；

(2)由腸溶性硬質膠囊調製液調製液(浸漬液)中將模梢往上提，而將附著於模梢外表面之腸溶性硬質膠囊調製液乾燥之步驟(乾燥步驟)；

(3)將乾燥之膠囊薄膜(皮膜)由膠囊成型用梢中脫離之步驟(脫離步驟)。

【0195】於此，腸溶性硬質膠囊調製液，在浸漬模梢時，係保持在低於非離子性水溶性纖維素化合物之霧點的溫度且高於室溫(20℃~25℃)的溫度T5。T5較佳為不比霧點T0低10℃以上的溫度，更佳為高於T2的溫度。亦可使T3與T5相同。藉此，可穩定地保持第i成分的部分溶解狀態。例如，當水溶性纖維素化合物為HPMC或MC時，T5較

佳採 $30^{\circ}\text{C} \sim 65^{\circ}\text{C}$ 之範圍內，更佳為 $35 \sim 60^{\circ}\text{C}$ ，再更佳為 $40 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 。非離子性水溶性纖維素化合物為 HPC 時，溫度 T5 較佳為 $30^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ 之範圍內。

【0196】膠囊調製液之浸漬時的黏度，在其保持溫度 T5 下，較佳採 $100\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以上，更佳採 $500\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以上，再更佳採 $1000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以上。

【0197】又，膠囊調製液之浸漬時的黏度，在其保持溫度 T5 下，較佳採 $10000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以下，更佳採 $5000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以下，再更佳採 $3000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以下。

【0198】膠囊調製液的黏度可使用單一圓筒型旋轉黏度計(布魯克非型黏度計、B 型黏度計)來量測。例如，黏度可藉由在 1L 燒杯中調製膠囊調製液(液量為 600ml)後，對維持於 T5 的膠囊調製液置入 M3 轉子(量測範圍 $0 \sim 10,000\text{mPa}\cdot\text{s}$)，以轉子旋轉數、12 r.p.m.、量測時間 50 秒來量測。

【0199】相對於此，浸漬時之模梢的表面溫度 T6 較佳為低於腸溶性硬質膠囊調製液的液溫 T5，而且低於因冷凝膠化而發生劇烈黏度增加的溫度 T4 之溫度。例如為 $20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 之範圍，更佳為 $20 \sim 28^{\circ}\text{C}$ 之範圍。

乾燥步驟(2)不特別限制，係在室溫($20 \sim 30^{\circ}\text{C}$)下進行。一般而言，係藉由吹送室溫之空氣來進行。

【0200】如此所調製的膠囊皮膜經切斷調整成既定的長度後，在將主體部與蓋部以一對嵌合而成的狀態或未嵌合的狀態下，作為腸溶性硬質膠囊而提供。

【0201】腸溶性硬質膠囊的皮膜厚度一般採50~250 μm 之範圍。尤其是膠囊之側壁部分的厚度，就目前市售的膠囊，一般採75~150 μm ，更佳為80~120 μm 。就腸溶性硬質膠囊的尺寸，有00號、0號、1號、2號、3號、4號、5號等；於本揭示發明中均可調製任一尺寸之腸溶性硬質膠囊。

【0202】

5. 腸溶性硬質膠囊製劑

本揭示發明之腸溶性硬質膠囊中可填充一般食品、保健機能食品(機能性標示食品、營養機能食品、特定保健用食品)、準醫藥品、醫藥品等填充物。作為填充物，可舉出例如源於植物(包含單細胞綠藻類)之成分(生的植物、一部分乾燥之微生物，或完全乾燥之植物、植物加工品、植物萃取物等)、微生物(細菌、酵母、眼蟲等)或源於前述微生物之成分(生的微生物、一部分乾燥之微生物，或完全乾燥之微生物、微生物加工品、微生物萃取物等)、滋補保健劑、解熱鎮痛消炎劑、精神作用藥物、抗焦慮劑、抗憂鬱劑、催眠鎮靜劑、解痙藥、中樞神經作用劑、腦代謝改善劑、腦循環改善劑、抗癲癇藥、交感神經興奮劑、胃腸劑、制酸劑、抗潰瘍劑、鎮咳祛痰劑、止吐劑、呼吸促進劑、支氣管擴張藥、抗過敏劑、牙科口腔用劑、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、冠狀血管擴張劑、末梢血管擴張劑、高脂血症用劑、利膽藥、抗生素、化學療法劑、糖尿病用劑、骨質

疏鬆症用劑、抗風濕劑、骨骼肌鬆弛劑、解痙藥、激素劑、生物鹼系麻藥、磺胺劑、痛風治療劑、抗凝劑、抗惡性腫瘤劑等有效成分，或包含前述有效成分的組成物。此外，此等填充物不特別限制，可廣泛舉出周知者。此等成分可單獨或作成與其他成分之合劑使用。填充物可為固體、粉末、顆粒、粉碎物、液體、凝膠等任一種形態。又，此等成分係依據投予對象者的狀態、年齡等，合宜地填充習知所設定的適當量。

【0203】滋補保健劑包含例如維生素A、維生素D、維生素E(乙酸d- α -生育酚等)、維生素B1(苯甲醯噻胺、呋喃硫胺鹽酸鹽等)、維生素B2(丁酸核黃素等)、維生素B6(鹽酸吡哆醇等)、維生素C(抗壞血酸、L-抗壞血酸鈉等)、維生素B12(乙酸羥鈷胺素、氰鈷胺素等)之維生素、鈣、鎂、鐵等礦物質、蛋白質、胺基酸、寡糖、生藥等。

【0204】作為解熱鎮痛消炎劑，可舉出例如阿斯匹靈、乙醯胺酚、乙氧基苯醯胺、普羅芬、鹽酸二苯胺明、d1-馬來酸氯芬尼拉明、磷酸二氫可待因、樂咳平、鹽酸甲基麻黃鹼、鹽酸苯丙醇胺、咖啡因、無水咖啡因、蠶醇素、鹽酸溶菌酵素、鄰甲氯滅酸、甲芬那酸、雙氯芬酸鈉、氟芬那酸、水楊醯胺、胺基比林、可多普洛菲、吲哚美辛、布可隆、戊唑星等。惟非限定於此等。

【0205】尤其是，透過施用腸溶性硬質膠囊而有用性較高者，在胃中溶解時，有對胃具有副作用之虞。或者，尚有對酸呈不穩定，無法在胃內溶解而需要由腸內吸收的

情形。亦即，可能因胃酸而使有效成分之效能變差的製劑，藉由本揭示發明之腸溶性硬質膠囊製劑，可保護有效成分免於胃酸侵害，有效地使其通過胃並傳遞至腸內，而特別有用。

【0206】例如，阿斯匹靈以例如裸顆粒大量投予時，周知有引起類胃潰瘍症狀的副作用，為可望應用於腸溶性硬質膠囊的代表性藥物之一。

【0207】此外，作為對酸呈不穩定之藥效成分的實例，可舉出作為質子泵抑制劑(PPI)廣為人知的奧美拉唑、蘭索拉唑、蘭索拉唑鈉、埃索美拉唑鎂水合物等。PPI會由血流搭載到達壁細胞，在壁細胞的分泌細管中接觸高濃度的氫離子而經活化。然，PPI為在酸性環境下極不穩定的藥劑，在到達壁細胞前暴露於酸中，便無法發揮充分的效果。因此，為了發揮PPI之較強的酸分泌抑制力，一般係予以製成腸溶性製劑。

【0208】所稱血清素・去甲腎上腺素再吸收抑制劑的抗憂鬱藥之一的度洛西汀亦仍不耐酸，故為較佳予以腸溶製劑化的原料藥之實例。

【0209】本揭示發明之腸溶性硬質膠囊中，作為一般食品、保健機能食品(機能性標示食品、營養機能食品、特定保健用食品)，可填充褐藻糖膠、血質鐵、多酚類、胜肽類或胺基酸類(例如蜂王乳、鳥胺酸、瓜胺酸、胺基乙醯丙酸、黑醋，或屬疏水性胺基酸之甲硫胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸等)、蛋白質類(乳鐵蛋白等乳蛋

白、膠原蛋白、胎盤等)、糖蛋白質類、酵素發酵食品類(納豆激酶等)、輔酶類(輔酶Q10等)、維生素類(β 胡蘿蔔素等)、礦物質類、生微生物類(眼蟲、綠藻、酵母、乳酸菌、雙叉乳酸桿菌等)、植物萃取物(生藥、草藥類，例如薑黃萃取物、胡蘿蔔萃取物、梅子萃取物、銀杏葉萃取物、藍莓萃取物、甜茶萃取物等)、蜂巢蠟膠等天然有機物，或此等之任意組合。惟非限定於此等。

【0210】所述內容物對腸溶性硬質膠囊內填充，可使用其本身周知之膠囊填充機，例如全自動膠囊填充機(型式名：LIQFILsuper80/150，Qualicaps(股)公司製)、膠囊填充・密封機(型式名：LIQFILsuperFS，Qualicaps(股)公司製)等來實施。如此所得之硬質膠囊的主體部與蓋部，係在將內容物填充於主體部後，藉由將蓋部被覆於該主體部並使兩者嵌合而使主體部與蓋部接合。其次，視需求藉由將經填充之膠囊使用將接縫永久密封用之適切的技術，可防止不當開封。典型上，可使用密封或接合(下稱密封，sealing)技術，於此，此等技術為膠囊領域之本業者所熟知者。作為具體實例，可取以蓋部之端緣部為中心的一定寬度，對主體部的表面與蓋部的表面，朝主體部與蓋部的圓周方向塗佈聚合物溶液之密封劑(以下亦稱密封調製液)1次~多次，較佳為1~2次，而將嵌合部封存而製成腸溶性硬質膠囊製劑。聚合物溶液可採用膠囊皮膜所使用之腸溶性聚合物的稀釋水溶液，或者溶解於水/乙醇或水/異丙醇溶劑的液體。又，使用稀釋水溶液或者溶解於水/乙

醇或水/異丙醇溶劑的液體時，亦能以如前述之鹼性中和劑部分地中和溶解而使用。

【0211】密封調製液所含之聚合物較佳由與應用該密封之腸溶性硬質膠囊皮膜所含者相同的腸溶性聚合物或者非離子性水溶性纖維素化合物所構成。如此，與膠囊皮膜之密接性優良，而且可防止不需要之添加劑成分含於該膠囊製劑中。又，此時，非離子性水溶性纖維素化合物的黏度值亦可為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}$ 。

【0212】膠囊封存時，密封調製液一般可在室溫或者加熱下使用。基於防止硬質膠囊的漏液之觀點，係以使用處於較佳為約 $23\sim 45^{\circ}\text{C}$ ，更佳為約 $23\sim 35^{\circ}\text{C}$ ，最佳為約 $25\sim 35^{\circ}\text{C}$ 之溫度範圍內的密封調製液為宜。此外，密封調製液的溫度調節能以平板加熱器、溫水加熱器等其本身周知之方法來實施；惟，以例如將循環式溫水加熱器或者前述一體型膠囊填充密封機之密封盤皿單元改造成循環式溫水加熱器型者等來調節，由於可微小地調節溫度幅度而較佳。

【0213】如此所得之本揭示發明之腸溶性硬質膠囊製劑，對人類或動物的體內投予及使其攝取時，在胃內顯示耐酸性，只要設計成轉移至腸內後膠囊皮膜會溶解而釋放內容物。因此，適合作為填充有在胃內釋放而較為不佳之醫藥品或食品的製劑。

【0214】於本揭示發明中，為強化腸溶性機能，且為了控制進一步的藥物傳遞控制機能，或者控制氣體或水分

的穿透性，膠囊皮膜亦能以追加的1層或更多的聚合物層由外部進行塗覆。

【0215】除非特別記載，否則機能性聚合物層係指含有機能性聚合物的層，該機能性聚合物可對塗覆之膠囊皮膜賦予特定的機械或化學特性。機能性聚合物為藥學上為了塗覆固體投藥形態而向來使用的腸溶性聚合物及/或結腸釋放性聚合物(即為了在受試體之結腸區域使塗覆之投藥形態崩解而使用的聚合物)等。

【0216】

6. 硬質膠囊製劑

作為使用本揭示發明之腸溶性硬質膠囊的新穎應用例，可舉出硬質膠囊製劑，其特徵為將本揭示發明之腸溶性硬質膠囊內含於可在酸性條件下溶解之硬質膠囊的內部。作為可在酸性條件下溶解之硬質膠囊，可舉出明膠膠囊及羥丙甲纖維素膠囊，或者普魯蘭多糖膠囊，惟非限定於此等。尤其是羥丙甲纖維素硬質膠囊，可使用水溶性纖維素之顯示黏度(黏度等級)值為3~15mPa·s者(日本特開平08-208458號公報、2001-506692號公報、日本特開2010-270039號公報、日本特開2011-500871號公報)。此等之中，皮膜中的幾乎100%(有時包含0~5質量%左右的凝膠化劑、凝膠化助劑、遮光劑、著色料等，及0~10質量%左右的殘留水分)為水溶性纖維素，尤為HPMC。對本揭示發明之腸溶性硬質膠囊預先填充有效成分B，並將藥效成分A及該經填充之腸溶性硬質膠囊填充於可在酸性條件下溶解

之硬質膠囊的內部。此種二重膠囊製劑可選擇性地傳遞不同的藥效成分至多個部位，例如在胃中釋放有效成分 A，到達腸內後則釋放藥效成分 B。有效成分 A 及有效成分 B 可舉出上述 5. 之有效成分。

[實施例]

【0217】

I. 使用材料

實施例、參考例、比較例所用材料如下：

1. 非離子性水溶性纖維素化合物

甲基纖維素(MC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)係使用信越化學工業(股)之 METOLOSE(註冊商標)系列或者 TC-5(註冊商標)系列，羥丙基纖維素(HPC)係使用日本曹達(股)之 NISSO HPC 系列。具體的製品名稱與取代度類型、「黏度值」、(顯示黏度或者黏度等級)如表 2 所示。

【0218】

【表 2】

	製品名	取代度 類型	顯示黏度 (mPa·s)	於以下各例中之表記 (依據廠商製品編號 表記)
MC	SM	-	25 100 4000	SM** ** 為顯示黏度
HPMC	60SH	2910	50 4000 10000	60SH** ** 為顯示黏度
HPMC	65SH	2906	50 400 1500 4000	65SH** ** 為顯示黏度
HPMC	90SH	2208	100 4000	90SH**SR ** 為顯示黏度
HPMC	TC-5	2910	4.5 6 15	M、R、S分別對應顯 示黏度4.5、6、15
HPC	HPC H	—	1000～ 4000	HPC-H

【 0219】

2. 腸溶性聚合物

(1) 羥丙基纖維素酞酸酯(HPMCP)

使用信越化學工業(股)HPMCP(註冊商標)系列之 HP50 等級(以下表記為「HP50」)。

【 0220】(2)使用羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)信越化學工業(股)AQOAT(註冊商標)系列之 MF 或者 MG 等級(以下表記為「HPMCAS-MF」)。

此等非鹽化腸溶性纖維素化合物藉由鹼性中和劑的中和，係透過使用由廠商所建議之 NaOH 當量範圍的該中心值，而呈現幾乎完全中和狀態。使完全中和之鹼性中和

劑，相對於此等當量，成為未達 $100\pm 1\%$ 的誤差範圍內。此時溶液的pH為5~7左右。

具體而言，對於HP50，為0.065g/g；對於HMPCAS-MF或者HMPCAS-MG，為0.048g/g；對於L30D55，為0.215g/g；對於FS30D，則為0.0404g/g。尤其是HP50，由於粒徑較大且皮膜粗糙不光滑，因此盡可能完全中和而使用。此外，HMPCAS-MF由於粒徑較小，只要中和度為50%以上，更佳為80%以上，則可獲得近乎透明的溶解液。

又，同樣地，對氨之中和當量，對於HP50，為0.0274g/g；對於HMPCAS-MF或者HMPCAS-MG，為0.0202g/g；對於L30D55，為0.0914g/g；對於FS30D，則為0.0172g/g。若為氨時，由於在調製液及膠囊調製過程會揮發，而以高於當量過量地添加。

【0221】

(3)甲基丙烯酸共聚物

使用Evonik Industries AG公司EUDRAGIT(註冊商標)系列之L30D55及FS30D。其均為固體含量30質量%的水分散液。又，對於L30D55經乾燥微粉末化之L10055，係使其分散於純水中並攪拌後，以使NaOH(10%水溶液)成為既定的中和度的方式添加。藉此，雖比L30D55之膠體粒子略為粗大，但可獲得經微粒子化的水分散液。

【0222】

(4)(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物

使用 Evonik Industries AG 公司 Eudragit(註冊商標)系列之 NE30D。以固體成分含量 30 質量 % 的水分散液提供。

【0223】

3. 聚乙烯醇及塑化劑

使用日本合成化學工業股份有限公司之 Gohsenol(註冊商標)系列 EG48P。皂化度為 86.5~89.0%，推定聚合度為 2500。PEG35000(聚乙二醇)係購入自 Sigma-Aldrich 公司。PG(丙二醇)係購入自和光純藥公司。

【0224】

4. 其他

氫氧化鈉(粒狀，試劑特級)及氨水(28%，試劑特級)係購入自和光純藥工業股份有限公司。氧化鈦(TIPAQUE A-100)係購入自石原產業股份有限公司。

【0225】

II. 量測及試驗方法

1. 膠囊的溶出試驗

於本揭示發明中，原則上係應用第 17 次修訂日本藥典之溶出試驗。惟，由於日本藥典並未規定空的硬質膠囊本身的溶解性，因此，於本揭示發明中，係藉由評定速溶性之乙醯胺酚的溶出，來評定膠囊本身的溶解性(溶出特性)。按每 1 顆膠囊填充乙醯胺酚 40 mg、乳糖 140 mg、甘醇酸澱粉鈉 20 mg(下稱「乙醯胺酚混合粉末」)，對所得腸溶性硬膠囊製劑依循日本藥典所規定的溶出試驗法(第 17 次藥典，6.10-1.2 漿式法(漿葉旋轉數 50 旋轉/分鐘)，及使

用對應同圖 6.10-2a 之沉降片)進行試驗，量測乙醯胺酚的溶出率的時間變化。溶出試驗係使用 Distek 公司製浴槽型溶出試驗器 Model 2100。將同容量的乙醯胺酚另外全部溶解於溶出試驗器浴槽內之溶液時在 244 nm 下的吸光度設為 100 %，由隨著乙醯胺酚從膠囊溶出而上升的溶出試驗器浴槽內之溶液在 244 nm 下的吸光度求出溶出率。就 n 數，係取 $n=1\sim6$ 。此外，此處作為第 1 液及第 2 液，係使用下述之水溶液。浴槽內溶液的溫度均採 37℃。

【0226】第 1 液：對氯化鈉 2.0 g 添加鹽酸 7.0 mL 及水予以溶解並調整至 1000 mL (pH 約 1.2，以下有稱為酸性溶液)。

第 2 液：對磷酸二氫鉀 3.40g 及無水磷酸氫二鈉 3.55g 溶於水中而調成 1000 mL 的磷酸鹽緩衝液 1 容量添加 1 容量的水來調製 (pH 約 6.8，以下有稱為中性溶液)。

【0227】

2. 膠囊調製液的動態黏彈性的量測

膠囊調製液的動態黏彈性係使用 AntonPaar 公司製流變儀 (MCR102) 來量測。量測係使用雙重圓筒管量測治具 (型號 CC27/T200/SS) 與溫度控制系統 C-PTD200。液量取約 19 mL。又，為防量測中的水分蒸發，而對圓筒管中之試樣液的最表面滴下 1 mL 左右的棉實油。溫度相依性係以 1℃/分使其由 60℃ 降低至 20℃，同時一邊使應變的旋轉角由 1 線性地降低至 0.1% 一邊進行量測。角頻率 ω (rad/sec) 為 2π /秒。就動態黏彈性，係量測儲存彈性模數 G' (Pa)、損失

彈性模數 G'' (Pa)、複數黏度 $|\eta^*| = |G^*|/\omega = \sqrt{(G'{}^2 + G''{}^2)}/\omega$ (Pa·s)，及黏度 $\eta'' = G''/\omega$ (Pa·s) 的值。

【0228】

3. 膠囊調製液的黏度

膠囊調製液 (55 °C) 的黏度係使用布魯克非黏度計 (TVB-10M (東機產業)) 來量測。量測係使用 M3 轉子 (量測範圍 0~10,000 mPa·s)。轉子旋轉數為 12 r.p.m.，以 1L 燒杯調製膠囊調製液 (液量為 600 ml) 後，於該燒杯中置入轉子以量測時間 50 秒進行量測。

【0229】

4. 皮膜構造的觀察

皮膜構造的觀察係使用掃描型電子顯微鏡 (SEM) 及顯微拉曼。

(1) SEM

掃描型電子顯微鏡係使用 Carl Zeiss 公司製 Ultra55。

為觀察膠囊被膜的剖面，而將調製之膠囊皮膜環切成圓形小片，並包埋於環氧樹脂後，以切片機薄切而製成觀察用之切片 (約 300~400 μm 見方，厚度 2~3 μm)。對切片以 PtPd 實施蒸鍍處理。電子束係以加速電壓 3kV 照射來掃描切片。

【0230】

(2) 顯微拉曼

顯微拉曼裝置係使用 Thermo Fisher Scientific 製

Nicolet Almega XR。激發波長係採532nm，解析度採約10/cm(10卡鎖)、照射直徑採 $1\mu\text{m}\phi$ (100倍物鏡， $25\mu\text{m}$ 梢孔：可獲得平面方向 $1\mu\text{m}\phi\times$ 深度方向(=切片厚度) $2\mu\text{m}$ 之圓柱狀內部的資訊)、激發功率採100%(10mW以下@試料位置)、曝光時間 $\times$ 累積次數採10sec $\times$ 2次。

將切成圓片的膠囊小片包埋於環氧樹脂後，以切片機薄切而作成厚度 $2\mu\text{m}$ 的切片。將切片載置於金屬板上，進行觀察。

【0231】

5. 調製液的觀察

調製液的觀察係使用具有載臺之溫度調節機能的光學顯微鏡(OLYMPUS公司製BX53)來進行。接目透鏡使用10倍、物鏡使用10倍者，進行穿透觀察。將 55°C 的調製液朝同樣在 55°C 的載臺上預加熱的載玻片上滴下，進一步以同樣預加熱至 55°C 地蓋玻片覆蓋於其上。

【0232】

6. 皮膜中的殘留鹽濃度

膠囊皮膜中的鹽(鈉)依以下程序經乾式灰化處理後，以原子吸收光譜法(AAS)進行定量。在白金坩堝中精秤試料，添加濃硫酸後以 650°C 的電爐加熱至有機物消失為止。將殘餘灰分溶於稀鹽酸，適宜予以稀釋並以原子吸收光譜儀(VARIAN公司製SpectrAA-220)定量。

【0233】

7. 水分含量(含水率)

＜根據乾燥減量法之膠囊皮膜中之含水率的量測方法＞

在加入碳酸鉀飽和鹽而呈恆濕狀態的環境下對乾燥器放入試料(硬質膠囊或薄膜)並予以密閉，在25℃下進行調濕1週。此外，調濕係使用以下的飽和鹽(水溶液)。亦即，在乙酸鉀飽和鹽、碳酸鉀飽和鹽、硝酸鉍飽和鹽的存在下，分別營造出相對濕度約22%、43%、60%的環境。量測調濕後之試料的質量(濕質量)後，接著將該試料以105℃加熱乾燥2小時，再度量測試料的質量(乾燥質量)。由乾燥前之質量(濕質量)與乾燥後之質量(乾燥質量)的差，依下式算出以105℃加熱乾燥2小時所減少之水分量的比例(含水率)，以其為含水量(質量%)。

[數4]

$$\text{含水率 (\%)} = \frac{(\text{試料的濕質量}) - (\text{試料的乾燥質量})}{\text{試料的濕質量}} \times 100$$

【0234】

8. 膠囊皮膜的機械強度(彈性模數與斷裂拉伸率的量測)

評定硬質膠囊之皮膜的機械強度時，重要的是使受試皮膜的厚度一致來進行比較。因此，取決於硬質膠囊的各成分組成之皮膜的機械強度，係使用與硬質膠囊調製液的各成分組成為同一成分組成的調製液，來替代藉由浸漬法所成形的硬質膠囊，再藉由澆鑄法製作薄膜，並使用該澆鑄薄膜來評定。該薄膜其厚度的均勻性、評定的再現性優良，而且可充分反映出作為膠囊皮膜的機械強度。

【0235】澆鑄薄膜係在保持於室溫的玻璃面上或PET薄膜上設置金屬性的塗佈器，澆注 $50^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 的調製液並使其以一定速度移動來製作 $100\mu\text{m}$ 的均勻薄膜。其後，以室溫 $\sim 30^{\circ}\text{C}$ 進行10小時左右的乾燥。

為了獲得 $100\mu\text{m}$ 之膜厚均勻的薄膜，係適當分別使用間隙為 $0.4\text{mm} \sim 1.5\text{mm}$ 的塗佈器。

【0236】將製作之薄膜切成 $5\text{mm} \times 75\text{mm}$ 的啞鈴形狀(JIS K-7161-2-1BA所規定者)後，使用小型桌上試驗機(島津製作所EZ-LX)來進行拉伸試驗。將薄膜的兩端固定於保持器上(間隙長 60mm)，以拉伸速度 $10\text{mm}/\text{min}$ 拉伸，求出薄膜的拉伸率與薄膜內所產生的應力(拉伸應力)-拉伸率(應變)曲線。由圖5中之低應力時的彈性變形區域的斜率，求出作為硬度之指標的彈性模數，以斷裂點的拉伸率作為斷裂拉伸率(%)(非專利文獻1、Chapter4)。

【0237】首先，使用與前述之含水量的量測相同的飽和鹽，在 25°C 且相對濕度22%，或60%之各條件的調濕下調濕1週以上後，實施拉伸試驗來評定機械強度。拉伸試驗係在與各調濕條件相同的溫濕度下進行。在相對濕度22%的低相對濕度下，尤其有斷裂拉伸率降低之課題；在相對濕度60%的高相對濕度下，則有彈性模數降低之課題。在相對濕度43%下的彈性模數及斷裂拉伸率略為22%與60%之值的中間值。

【0238】

III. 調製液的調製方法

依循以下程序來調製膠囊調製液。操作均是一邊攪拌溶液一邊進行。以下，茲將第i~v成分的固體成分稱為聚合物固體成分。又，就總溶液質量，係添加於溶媒之純水的聚合物固體成分、鹼性中和劑、其他的固體成分(塑化劑、遮光劑等)合計質量。聚合物固含量濃度係指前述聚合物固體成分合計質量對總溶液質量的比率(質量%)。

【0239】

III-1. 調製液的調製方法(相當於形態3-1)

a. 考量隨後添加之甲基丙烯酸共聚物的水分散液(固含量濃度30質量%)，及遮光劑之氧化鈦(濃度22質量%)的分散液的水分量，而準備如聚合物固含量濃度最終成為既定濃度(20%左右)的量之室溫的純水。

b. 於室溫下，將腸溶性纖維素化合物投入至純水中，使其均勻分散以防形成團塊。其後投入鹼性中和劑，使腸溶性纖維素溶解。就鹼性中和劑，除非特別合先敘明，否則在以下各例中，係使用恰好完全中和腸溶性纖維素化合物所需的分量(當量)。

c. 使此溶液升溫至83℃後，投入非離子性水溶性纖維素化合物，使其均勻分散以防形成團塊而調製成懸浮液。

d. 降低非離子性水溶性纖維素化合物的分散液的溫度，降溫至溶解溫度(霧點)以下的溫度T2，使非離子性水溶性纖維素化合物部分溶解而調製成分散液。部分溶解溫度T2係於30~55℃之間適宜調整。

e. 將d.中所調製之分散液保持在調製液溫度T3(若為MC時為30~50℃；若為HPMC時為45~60℃；若為HPC時則為30~40℃)。結果，根據布魯克非黏度計的黏度約為1,000~3,000 mPa·s之範圍。此外，進行溫純水的追加、藉由蒸發之微調，俾使最終的聚合物固含量濃度，其黏度達此範圍。

f. 甲基丙烯酸共聚物的分散液係於b.之中和後，或者e.之非離子性水溶性纖維素化合物的部分溶解液完成後的任一階段添加。再者，要放入氧化鈦時，係預先作成水分散液後，於c.之操作之前投入。此外，在上述所有步驟中，均使用螺旋槳攪拌葉片，以100~1,000 rpm進行攪拌。

【0240】於此，在d.中，非離子性水溶性纖維素化合物是否開始溶解，能以分散液之黏度的變化為指標來判斷。具體而言，迄此黏度大致與水相同之分散液的黏度以開始溶解為契機而劇烈地增加。又，呈白濁之分散液，隨著一部分粒子的溶解，形成乳白色的半透明溶液。從而，預先以非離子性水溶性纖維素化合物單獨的分散液，藉由動態黏彈性評定量測黏彈性劇烈上升的溫度，或者呈半透明的約略之溫度T4，使T2、T3比T4更為前方(高溫側)。

【0241】

III-2.調製液的調製方法(相當於形態3-2)

a. 考量隨後添加之甲基丙烯酸共聚物的水分散液(固含量濃度30質量%)、(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物分散液(固含量濃度30質量%)及遮光劑之氧化鈦的分散液(濃度22

質量%)的水分量，而準備如聚合物固含量濃度成為既定濃度(20%左右)的量之室溫的純水。

b. 於室溫下，將甲基丙烯酸共聚物分散液投入至既定量的上述純水中，其後投入作為鹼性中和劑之氫氧化鈉(NaOH)，調製成部分中和液。就NaOH，除非特別合先敘明，否則在以下各例中，係使用相當於部分中和甲基丙烯酸共聚物之羧基的約8%的分量。

c. 使此部分中和溶液升溫至83℃後，投入氧化鈦分散液並以三一馬達充分攪拌後，投入非離子性水溶性纖維素化合物，使其均勻分散以防形成團塊而調製成懸浮液，並進行脫泡。其後，進而投入PVA或塑化劑使其溶解。

d. 在NaOH的存在下，降低非離子性水溶性纖維素化合物、甲基丙烯酸共聚物混合而成之分散液(進一步包含氧化鈦與PVA之溶液)的溫度，降溫至非離子性水溶性聚合物之溶解溫度(霧點)以下的溫度T2，而調製成非離子性水溶性纖維素化合物經部分溶解而成的分散溶液。T2係於30~55℃之間適宜調整。e.一邊將d.中所調製之分散液保持在調製液溫度T3(若為MC時為35~40℃；若為HPMC時則為30~65℃)，一邊投入NE30D分散液。結果，根據布魯克非黏度計的黏度約為1,000~3,000 mPa·s之範圍。此外，進行溫純水的追加、藉由蒸發之微調，俾使最終的總固含量濃度，其黏度達此範圍。又，在上述所有步驟中，均使用螺旋槳葉，以100~1,000 rpm進行攪拌。

【0242】於此，在d.中，非離子性水溶性纖維素化合

物是否開始溶解，能以分散液之黏度的變化為指標來判斷。具體而言，迄此黏度大致與水相同之分散液的黏度以開始溶解為契機而劇烈地增加。又，呈白濁之分散液，隨著一部分粒子的溶解，形成乳白色的半透明溶液。從而，預先以非離子性水溶性纖維素化合物單獨的分散液，藉由動態黏彈性評定量測黏彈性劇烈上升的溫度，或者呈半透明的約略之溫度 T_4 ，使 T_2 、 T_3 比 T_4 更為前方(高溫側)。

【0243】

IV. 膠囊的成型方法

使用上述 III. 中所調製之膠囊調製液，藉由冷梢浸漬法來調製硬質膠囊。保持溫度 T_5 係設為大致與 T_3 相同，使放置於室溫(25℃左右)的模梢(大小2號)浸漬於大致維持一定溫度的膠囊調製液中數秒後，於大氣中予以往上提。使附著有膠囊調製液的成型梢上下倒轉，於室內環境溫度下乾燥2~10小時以上。筒狀之膠囊側面的膜厚係適宜調整模梢的浸漬時間、上提速度而成為約100 μm 。其後，由模梢抽拉膠囊部分，並將筒狀部分的長度切成既定的長度。分別就蓋部及主體進行以上之操作。

【0244】此外，以下，調製液成分之組成的 α' 、 β' 、 γ' 、 σ' 、 ϕ' 、 δ' 、 ε' 係直接與皮膜成分之組成 α 、 β 、 γ 、 σ 、 ϕ 、 δ 、 ε 同樣地使用。

【0245】

V. 調製例

V-1. 調製例(調製方法之形態3-1)

在以下的實施例 1~5、比較例中，係依循調製例 III-1(調製方法之形態 3-1)調製膠囊調製液，並根據成型方法 IV 進行成型。將第 i 成分(第 1 成分)、第 ii 成分(第 2 成分)，及第 iii 成分(第 3 成分)的固體成分質量合計(聚合物固體成分質量合計)設為 100 質量 % 時各者之質量 % 設為 α 、 β 、 γ 。將鹼性中和劑(NaOH)、氧化鈦(遮光劑)相對於上述聚合物固體成分質量合計的質量比分別設為 $\delta(\%)$ 、 $\varepsilon(\%)$ 。又，將溶媒之純水與第 i~iii 成分之固體成分的合計質量中的第 i~iii 成分之固體成分的質量比設為聚合物固含量濃度(%)。表 3~7 表示各者的具體組成。又，於此等表中，中和度(相對於第 iii 成分)係指調製方法之步驟 A 中的第 iii 成分之中和溶解的中和度。基本上，於步驟 A 之第 iii 成分的中和度為 100% 而達完全中和。僅有鹼性中和劑為氨之實施例 2-10 的情形，考量揮發性而添加過量的氨；而最終之皮膚內的殘留分，係推定遠少於 100%。

【0246】此外中和度(對腸溶性聚合物)係指對第 ii 成分與第 iii 成分之腸溶性聚合物全體的中和度。作為第 ii 成分，係使用腸溶性甲基丙烯酸共聚物的分散液，在調液步驟中，由於在步驟 A 之第 iii 成分的中和過程中僅添加鹼性中和劑，故始終為調製液全體對腸溶性聚合物之表觀上的中和度。混合後之第 ii 成分與第 iii 成分各者以何種比例中和仍舊不明，而為了獲得極微細的分散液，則在第 iii 成分的中和，需完全中和，而藉由與第 iii 成分之水分散液的混合，可使對腸溶性聚合物全體的中和度為未達 50%。藉

此，可預防膠囊皮膜中過量之殘留鹽所引起的弊害。

【0247】

1. 實施例 1

作為非離子性水溶性纖維素化合物，係使用「黏度值」100 mPa·s以上的甲基纖維素(MC)，並使用表3所示之實施例1-1~1-7之組成的膠囊調製液以上述III-1.之程序來調製膠囊。各膠囊調製液，在成型槽浸漬時的溫度T5下均為呈白濁(懸浮)之分散液。又，另外確認在投入氧化鈦前亦呈白濁或呈半透明的分散液。

【0248】進而，根據上述IV.之方法作成大小2號之硬質膠囊。

【0249】接著，針對所得各膠囊，依循上述II.1.進行第1液及第2液之溶出試驗。將各膠囊浸漬於第1液後2小時後的溶出率均未達10%，顯示出對酸性溶液之難溶性。另一方面，將各膠囊浸漬於第2液後30分鐘後的溶出率，任何膠囊均為70%以上。其顯示任何膠囊對中性溶液皆為易溶性。

【0250】此外，實施例1-3之硬質膠囊其溶解試驗中的溶解特性雖良好，但對全腸溶性聚合物的中和度卻高達50%以上，非僅對中性試驗溶液之溶解性，尤其是對純水之溶解性亦提高。又，亦有保存時皮膜變黃之疑慮。

【0251】

【表 3】

	第I成分		第2成分		第3成分		鹼性中和劑		中和度 (%)		其他		聚合物 固含量 濃度 (%)	pH 1.2 2小時後 溶出率 (%)	pH 6.8	
	MC	α (%)	甲基丙 烯酸 共聚物	β (%)	腸溶性 纖維素 化合物	γ (%)	物質 名稱	δ (%)	相對於 第3 成分	相對於 腸溶性 聚合物	物質 名稱	ε (%)			時間 (分鐘)	溶出率 (%)
實施例I-1	SM4000	26.10	L30D55	36.95	HP50	36.95	NaOH	2.40	99.9	23.2	氧化鈦	3.2	22.7	<1.0	30	100
實施例I-2	SM4000	27.65	L30D55	20.67	HP50	51.68	NaOH	3.36	100.0	43.1	無	0	21.3	2.7	30	100
實施例I-3	SM100	37.98	L30D55	10.34	HP50	51.68	NaOH	3.36	100.0	60.2	無	0	21.3	9.2	30	100
實施例I-4	SM100	36.88	L30D55	31.56	HP50	31.56	NaOH	2.05	99.9	23.2	氧化鈦	3.2	20.0	3.2	30	100
實施例I-5	SM4000	29.14	L30D55	35.43	HPMCAS -MF	35.43	NaOH	1.24	72.9	13.3	無	0	19.8	4.7	30	94
實施例I-6	SM4000	49.18	L30D55	25.41	HP50	25.41	NaOH	1.65	99.9	23.2	無	0	19.7	6.2	45	83.3
實施例I-7	SM4000	49.28	L30D55	25.36	HPMCAS -MF HP50	12.68 12.68	NaOH	1.43	100.0	20.8	無	0	18.7	6.8	30	70.3

【 0252】**2. 實施例 2**

作為非離子性水溶性纖維素化合物，係使用「黏度值」100 mPa·s以上的羥丙基甲基纖維素(HPMC)，並使用表4所示之實施例2-1~2-10之組成的膠囊調製液以上述III-1.之程序來調製膠囊。實施例2中的膠囊調製液，在成型稍浸漬時的溫度55℃下均為呈白濁之分散液。

【 0253】進而，根據上述IV.之方法作成大小2號之硬質膠囊。

【 0254】接著，針對所得各膠囊，依循上述II.1.進行第1液及第2液之溶出試驗。將由實施例2-1~2-3及2-5~2-10之膠囊調製液所調製的膠囊浸漬於第1液後2小時後的溶出率均未達10%。由實施例2-4之膠囊調製液所調製的膠囊的溶出率為16.4%。另一方面，由實施例2-1~2-4、2-6及2-10之膠囊調製液所調製的膠囊在第2液中的溶出率，於30分鐘以內為70%以上。一般而言，在較佳為到達腸內後迅速崩解的情況下，宜為實施例2-1~2-4、2-10之特性。此外，欲使其進一步到達腸道下部時，並緩緩地釋放藥物時，可適宜選擇實施例2-7~2-9之特性。

【 0255】其次，切出由實施例2-2之膠囊調製液所調製的膠囊之皮膜的橫剖面，以掃描型電子顯微鏡觀察的結果，如圖2所示，觀察到由細長的島相與海相所構成的構造。藉由顯微拉曼分析來分析各相之成分的結果，圖中存在有粗糙粒子的層為海相，粗糙粒子為氧化鈦之凝聚體。

由於粒徑粗大，或呈現凝聚，推斷無法侵入至未溶解之 HPMC 的島部分。以原子吸收光譜儀測得之膠囊皮膜中之殘留鈉的組成係與膠凍溶液中的 NaOH 濃度量約略相同。由此推斷，其與 NaOH 的幾乎全部量反應，且與第 2 成分第 3 成分任一者反應，形成鹽 (-COONa) 而攝入至皮膜中。將該膠囊在 60℃、乾燥烘箱內保存 3 日，未看出黃變等變化。而且，溶出試驗結果亦幾無變化。研判由於腸溶性纖維素化合物與甲基丙烯酸共聚物對腸溶性聚合物全體的部分中和量極低，為未達 50%，而未看出鹽對皮膜所造成的弊害。又，由拉曼分析法，可確認調製液中之各聚合物成分的組成幾乎可保持在膠囊皮膜中。

【0256】其次，朝實施例 2-2 中所使用之調製液的溫度經保持於 55℃ 之載臺上的載玻片上滴下，進一步以 55℃ 預加熱之蓋玻片封入後，以光學顯微鏡觀察時的穿透像係示於圖 3。圖中偏白部分為部分溶解之 HPMC 的固體粒子。周邊的偏黑區域為以腸溶性聚合物為主成分的水溶液，由於含有氧化鈦而看起來偏黑。

【0257】進而，圖 4 示出將實施例 2-2 中所使用之調製液由溫度 T1 降低至室溫時之儲存彈性模數 G' (Pa)、損失彈性模數 G'' (Pa) 的變化。於 40℃ ~ 35℃ 之間，儲存彈性模數 G' (Pa) 高於損失彈性模數 G'' (Pa)，表示為適於藉由冷凝膠法之硬質膠囊的調製的調製液。

【0258】

【表 4】

	第1成分		第2成分		第3成分		鹼性中和劑			中和度(%)		其他		聚合物 固含量 濃度 (%)	pH 1.2 2小時後 溶出率 (%)	pH 6.8	
	HPMC	α (%)	甲基丙 烯酸 共聚物	β (%)	腸溶性 纖維素 化合物	γ (%)	物質 名稱	δ (%)	相對於 第3 成分	相對於 腸溶性 聚合物	物質 名稱	ε (%)	時間 (分鐘)			溶出率 (%)	
實施例2-1	65SH4000	26.10	L30D55	36.95	HP50	36.95	NaOH	2.41	100.3	23.3	氧化鈦	3.2	20.8	<1.0	30	99.4	
實施例2-2	65SH400	36.88	L30D55	31.56	HP50	31.56	NaOH	2.05	99.9	23.2	氧化鈦	3.2	19.0	4.3	30	99.4	
實施例2-3	65SH400	36.44	L30D55	21.19	HP50	42.37	NaOH	2.75	99.9	37.6	氧化鈦	3.2	18.9	4.5	30	100	
實施例2-4	65SH400	47.58	L30D55	26.21	HP50	26.21	NaOH	1.71	100.4	23.3	氧化鈦	3.1	15.3	16.4	30	74.8	
實施例2-5	65SH400	26.85	L30D55	52.24	HP50	20.91	NaOH	1.36	100.1	10.8	氧化鈦	3.1	19.6	<1.0	-	-	
實施例2-6	60SH4000	26.10	L30D55	36.95	HP50	36.95	NaOH	2.41	100.3	23.3	氧化鈦	3.2	20.8	<1.0	30	100	
實施例2-7	60SH4000	36.88	L30D55	31.56	HP50	31.56	NaOH	2.05	99.9	23.2	氧化鈦	3.2	19.0	<1.0	60	46.2	
實施例2-8	60SH10000	38.96	L30D55	30.52	HPMCAS -MF HP50	15.26 15.26	NaOH	1.72	99.7	20.8	無	0	16.7	4.6	60	61.6	
實施例2-9	60SH4000	26.10	FS30D	36.95	HP50	36.95	NaOH	2.41	100.3	61.9	氧化鈦	3.2	20.8	9.5	60	98.8	
實施例2-10	65SH400	38.14	L30D55	30.93	HP50	30.93	氨	1.55	182.9	42.2	氧化鈦	3.1	18.5	7.5	30	80.1	

表4中，「-」表示未量測。

【0259】

3. 實施例3

作為非離子性水溶性纖維素化合物，係使用「黏度值」100 mPa·s以上的羥丙基纖維素(HPC)，並使用表5所示之實施例3-1之組成的膠囊調製液以上述III-1.之程序來調製膠囊。實施例3中的膠囊調製液，在成型梢浸漬時的溫度55℃下為呈白濁之分散液。

進而，根據上述IV.之方法作成大小2號之硬質膠囊。

【0260】接著，針對所得各膠囊，依循上述II.1.進行第1液及第2液之溶出試驗。將由實施例3-1之膠囊調製液所調製的膠囊浸漬於第1液後2小時後的溶出率為1.4%。又，在第2液中的溶出率，30分鐘為100%。由實施例3-1的調製液所調製的膠囊顯示出對中性溶液為易溶性。

【0261】

【表 5】

	第1成分		第2成分		第3成分		鹼性中和劑		中和度 (%)		其他		聚合物 固含量 濃度 (%)	pH 1.2 2小時後 溶出率 (%)	pH 6.8	
	HPC	α (%)	甲基丙 烯酸 共聚物	β (%)	腸溶性 纖維素 化合物	γ (%)	物質 名稱	δ (%)	相對於 第3 成分	相對於 腸溶性 聚合物	物質 名稱	ε (%)			時間 (分鐘)	溶出率 (%)
實施例3-1	HPC-H	26.10	L30D55	36.95	HP50	37	NaOH	2.41	100.3	23.3	氧化鈦	3.2	20.8	1.4	30	100

【 0262】

4. 實施例4及比較例4

作為非離子性水溶性纖維素化合物，係使用各種「黏度值」的羥丙基甲基纖維素(HPMC)，並使用表6所示之實施例4-1~4-3及比較例4-1~4-4之組成的膠囊調製液以上述III-1.之程序來調製膠囊。

針對各膠囊調製液，以前述之裝置及程序量測採布魯克非黏度計所得之黏度，及採流變儀之降溫時的動態黏彈性行為。待評定之特性為以下3點：i.圖C中之調製液保持(浸漬)溫度 $T3=T5=$ 約 55°C 下的黏度是否處於較佳範圍；ii.於冷卻時，是否有因圖C在 $T4=$ 約 $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 之範圍的結構黏性或者開始冷凝膠化所引起的劇烈黏度增加；而且，iii.最終在室溫附近($20\sim 30^{\circ}\text{C}$)的乾燥溫度下是否為 $G' > G''$ 而凝膠化。表6表示膠囊調製液的組成、 $T5$ 下的調製液黏度(布魯克非黏度計)、降溫時的動態黏彈性量測結果，亦即在室溫附近有無凝膠化(以流變儀量測，若為 $G' > G''$ 則判斷為凝膠化)、在約 $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 有無劇烈的黏度增加。當HPMC的「黏度值」為 $100\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以上時(實施例4-1、4-2、4-3)，滿足調製液的黏度為 $1,000\sim 3,000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 左右，而且在 $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 黏度劇烈增加，亦即在室溫附近之凝膠化的要件。此外，當HPMC的「黏度值」未達 $100\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 時(比較例4-1、4-2、4-3)，顯示在約 $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 黏度緩慢增加，且在室溫附近未看出凝膠化。

【0263】從而，作為使用於假定應用在冷梢浸漬法的膠囊調製液之非離子性水溶性纖維素化合物的「黏度值」，顯示較佳為100 mPa·s以上。

【0264】

【表 6】

	第i成分		第ii成分		第iii成分		鹼性中和劑		中和度 (%)		聚合物 固含量 濃度 (%)	調製液 黏度 (mPa·s)	於室溫 附近之 凝膠化 若為 G'>G'' 則為 O	於 30~ 50℃ 黏度 遽增
	HPMC	α (%)	甲基丙 烯酸 共聚物	β (%)	腸溶性 纖維素 化合物	γ (%)	物質 名稱	δ (%)	相對於 第iii 成分	相對於 腸溶性 聚合物				
實施例4-1	65SH400	38.8	L30D55	30.6	HP50	30.6	NaOH	1.99	100.1	23.2	19.6	1910	O	O
實施例4-2	60SH4000	38.8	L30D55	30.6	HP50	30.6	NaOH	1.99	100.1	23.2	19.6	3110	O	O
實施例4-3	65SH4000	38.8	L30D55	30.6	HP50	30.6	NaOH	1.99	100.1	23.2	19.6	2690	O	O
比較例4-1	TC-5R (表示黏度 6)	38.8	L30D55	30.6	HP50	30.6	NaOH	1.99	100.1	23.2	19.6	180	x	x
比較例4-2	TC-5S (表示黏度 15)	38.8	L30D55	30.6	HP50	30.6	NaOH	1.99	100.1	23.2	19.6	303	x	x
比較例4-3	60SH50	38.8	L30D55	30.6	HP50	30.6	NaOH	1.99	100.1	23.2	19.6	2430	x	x
比較例4-4	65SH50	38.8	L30D55	30.6	HP50	30.6	NaOH	1.99	100.1	23.2	19.6	3500	x	x

【 0265】

5. 實施例5及參考例1

為了確認第i成分、第ii成分及經中和之第iii成分對本揭示發明之形態3-1的調製液的調製方法及冷梢浸漬法的調製液為必要者，而抽出任一成分，作成單純以純水替代其相應質量的各種溶液，並確認作為膠囊調製液之適性。表7表示調製液的組成(所有情況均不含氧化鈦)、在流變儀中降溫時的動態黏彈性量測結果，亦即在室溫附近有無凝膠化(以流變儀量測，若為 $G' > G''$ 則判斷為凝膠化，而以「○」表示；縱為 $G' < G''$ ，或表觀上為 $G' > G''$ ，當 G' 極小而實際上無法固化時則以「x」表示)及在約30~50℃有無劇烈的黏度增加。又，作為「自支撐乾燥皮膜形成」，係評定是否可藉由澆鑄法而獲得自支撐之皮膜。就此評定，與其他的支持材無關，係表示是否可形成自支撐皮膜，甚而是否具有適合作為空的硬質膠囊皮膜之機械強度。此時，為獲得100 μm 左右之厚度的澆鑄薄膜，不僅單純以水取代特性成分，亦有時在保持聚合物成分間的比率的情況下適宜調整聚合物固含量濃度。表7中，可形成自支撐之皮膜者係以○表示。在澆鑄法中即使稍微調整聚合物固含量濃度，由供塗佈調製液之基板剝除時過脆或過軟，而不易以可自支撐之皮膜剝離者係以x表示。

【 0266】針對包含所有作為第i成分之HPMC、作為第ii成分之Eudragit(L30D55)的分散液、作為第iii成分之HP50(以NaOH中和)此3種成分的本揭示發明之膠囊調製液

(實施例 5)，與欠缺任一成分之參考例 1-1~1-8 的溶液，比較降溫時的動態黏彈性行為。包含所有成分的實施例 5，與實施例 2-2 中排除氧化鈦時幾乎為相同條件。以由實施例 2-2 排除氧化鈦者為基準，排除之成分單純係以同質量的水取代，以其作為參考例 1-1~1-8。

【0267】若為單獨第 i 成分部分溶解而成的分散液時(參考例 1-1)及僅包含第 i 成分分散液與第 iii 成分中和液時(參考例 1-4)，可看出劇烈的黏度增加，而最終在室溫附近成為 $G' < G''$ ，而未凝膠化。

【0268】就第 iii 成分(及 NaOH)單獨的溶液(參考例 1-2)、第 ii 成分單獨的分散液(參考例 1-3)、僅包含第 iii 成分中和液與第 ii 成分分散液時(參考例 1-5)，在整個溫度區域幾乎完全顯示液體行為， G' 、 G'' 皆極小，由 55℃ 至室溫，為約未達 100 mPa·s。

【0269】僅包含第 i 成分與第 ii 成分分散液(不含中和劑)時(參考例 1-6)，將兩成分混合後隨即發生明顯的凝聚，而非適合作為膠囊調製液。包含第 i 成分、第 ii 成分、第 iii 成分，但將第 ii 成分及第 iii 成分全部量以中和劑完全中和時(參考例 1-7)，可看出黏度劇烈增加，但其溫度低於 30℃，在室溫附近未發生凝膠化($G' > G''$)。由此研判，就用來調製腸溶性硬質膠囊的膠囊調製液而言，重要的是備齊所有第 i 成分、第 ii 成分，及經中和之第 iii 成分。尤其是在第 i 成分與第 ii 成分的混合時，用於第 iii 成分的中和之鹼性中和劑，對防止分散液的凝聚係屬有效。此外，若腸溶

性聚合物全體經中和(從而，非僅為第iii成分，連第ii成分亦完全中和)，則會喪失較佳之冷凝膠化特性。又，就第i成分與第ii成分(部分中和)(參考例1-8)，雖可進行混合與皮膜形成，但僅可形成極脆弱的膜，而不易達到自支撐之乾燥皮膜化。由於第iii成分的存在，可實現適合作為自支撐之硬質膠囊的機械強度。

【0270】

【表 7】

	內容	第i成分		第ii成分		第iii成分		鹼性中和劑		中和度(%)		聚合物固含量濃度(%)	於室溫附近之凝膠化	於30~50℃黏度遽增	自行形成乾燥皮膜
		HPMC	α (%)	甲基丙烯酸共聚物	β (%)	腸溶性纖維素化合物	γ (%)	物質名稱	δ (%)	相對於第iii成分	相對於腸溶性聚合物				
實施例5	全部成分	65SH400	38.81	L30D55	30.60	HP50	30.60	NaOH	1.99	100.1	23.2	19.61	○	○	○
參考例1-1	第i成分分散液	65SH400	38.81	水取代	30.60	水取代	30.60	無	0	0.0	0.0	/	×	○	○
參考例1-2	第iii成分中和溶液	水取代	38.81	水取代	30.60	HP50	30.60	NaOH	1.99	100.1	100.1	/	×	×	○
參考例1-3	第ii成分分散液	水取代	38.81	L30D55	30.60	水取代	30.60	NaOH	0	0.0	0.0	/	×	×	×
參考例1-4	第i成分+第iii成分中和液	65SH400	38.81	水取代	30.60	HP50	30.60	NaOH	1.99	100.1	100.1	/	×	○	○
參考例1-5	第ii成分分散液+第iii成分中和溶液	水取代	38.81	L30D55	30.60	HP50	30.60	NaOH	1.99	100.1	23.2	/	×	×	○
參考例1-6	第i成分+第ii成分分散液(無中和劑)	65SH400	38.81	水取代	30.60	水取代	30.60	NaOH	0	0.0	0.0	/	混合後、立即凝聚		
參考例1-7	第i成分+第ii、iii成分完全中和溶解	65SH400	38.81	L30D55	30.60	HP50	30.60	NaOH	8.57	430.9	100.0	19.6	×	○	×
參考例1-8	第i成分+第ii成分分散液(部分中和)	65SH400	38.81	L30D55	30.60	水取代	30.60	NaOH	1.99	/	30.2	/	○	○	×

【0271】

V-2. 調製例(調製方法之形態3-2)

以下之實施例6~7中，係依循調製例III-2(調製方法之形態3-2)調製膠囊調製液，並根據成型方法IV進行成型。將第i成分(第1成分)、第ii成分(第2成分)、第iv成分(第4成分)，及第v成分(第5成分)的固體成分質量合計(聚合物固體成分質量合計)設為100質量%時各者的質量%係設為 α 、 γ 、 σ 、 ϕ 。將鹼性中和劑、氧化鈦(遮光劑)相對於上述聚合物固體成分質量合計的質量比分別設為 $\delta(\%)$ 、 $\varepsilon(\%)$ 。又，將溶媒之純水與第i、ii、iv、v成分之固體成分的合計質量中的第i、ii、iv、v成分之固體成分的質量比設為聚合物固含量濃度(%)。表8~9中，中和度為在調製之步驟A'中，添加於L30D55分散液之鹼性中和劑對L30D55固體成分質量的中和度。此處之鹼性中和劑係以防止因第i成分與第ii成分的混合而隨即發生凝聚為目的而添加者，並非以藉由第ii成分本身的溶解所引起之微粒子化為目的，其中和度可設得極低，為8%左右。

【0272】此外，實施例6-8，為替代L30D55之膠體分散液，將經乾燥而固體粉末化之L10055，在步驟A'中亦使用以8%左右的中和度經中和溶解的微粒子的分散液。

【0273】

1. 實施例6

作為非離子性水溶性纖維素化合物，係使用「黏度值」100 mPa·s以上的羥丙基甲基纖維素(HPMC)，並使用

表 8 所示之實施例 6-1~6-10 之組成的膠囊調製液以上述 III-2. 之程序來調製膠囊調製液。各膠囊調製液，在成型梢浸漬時的溫度 T5 下均為呈白濁之分散液。又，另外確認在氧化鈦投入前，均為白濁(懸浮)或者半透明的分散液。

【 0274 】

【表 8】

	第1成分		第2成分		第4成分		第5成分		鹼性中和劑		中和度	其他		聚合物 固含量 濃度 (%)	pH 1.2	pH 6.8		
	HPMC	α (%)	甲基丙 烯酸 共聚物	β (%)	甲基 丙烯酸 烷基酯 共聚物	σ (%)	PVA 或 塑化劑	Φ (%)	物質 名稱	δ (%)		相對於 第2 成分	物質 名稱			ε (%)	2小時後 溶出率 (%)	時間 (分鐘)
實施例6-1	60SH10000	16.7	L30D55	62.5	NE30D	20.8	無	0	NaOH	1.04	7.7	氧化 鈦	3.1	22.1	<1.0	45	100	
實施例6-2	90SH4000SR	8.4	L30D55	62.5	NE30D	20.8	EG48P	8.3	NaOH	1.04	7.7	氧化 鈦	3.1	17.8	2.2	45	100	
實施例6-3	90SH100SR	8.4	L30D55	62.5	NE30D	20.8	EG48P	8.3	NaOH	1.04	7.7	氧化 鈦	3.1	19.2	2	45	100	
實施例6-4	90SH100000SR	5	L30D55	62.5	NE30D	20.8	EG48P	11.7	NaOH	1.04	7.7	氧化 鈦	3.1	19.2	10.1	45	100	
實施例6-5	60SH10000	3.1	L30D55	62.5	NE30D	20.9	PEG	10.4	NaOH	1.04	7.7	氧化 鈦	3.1	25.0	0.1	45	100	
	90SH100000SR	3.1	L30D55	41.5	NE30D	20.8	EG48P	8.45	NaOH	0.76	7.8	氧化 鈦	3.1	17.8	2.2	45	100	
實施例6-6	90SH4000SR	8.45	L30D55 FS30D	20.8	NE30D	20.8	EG48P	8.45	NaOH	0.70	7.8	氧化 鈦	3.1	17.8	2.2	45	100	
實施例6-7	SM100	37.7	L30D55	41.5	NE30D	20.8	無	0	NaOH	0.70	7.8	氧化 鈦	3.1	18.3	2.1	45	99.0	
實施例6-8	60SH10000	16.7	L100S5	62.5	NE30D	20.8	無	0	NaOH	1.04	7.7	氧化 鈦	3.1	22.1	<1.0	30	98.4	
實施例6-9	60SH10000	17.0	L30D55	41.5	NE30D	41.5	無	0	NaOH	0.70	7.8	氧化 鈦	3.1	23.9	<1.0	45	90.1	
實施例6-10	65SH400	37.7	L30D55	41.5	無	0	PG	20.8	NaOH	0.70	7.8	氧化 鈦	3.1	15.4	3.2	40	97.2	

【0275】接著，針對所得各膠囊，依循上述II.1.進行第1液及第2液之溶出試驗。將各膠囊浸漬於第1液後2小時後的溶出率，除了包含10質量%以上的第5成分之PVA的實施例6-4之10.1%的情形以外，均未達10%，顯示對酸性溶液之難溶性。另一方面，將各膠囊浸漬於第2液後45分鐘後的溶出率，就任一膠囊均為90%以上。任一膠囊均顯示對中性溶液為易溶性。

【0276】圖6及圖7分別表示實施例6-2中之膠囊調製液的光學顯微鏡影像，及膠囊皮膜之剖面的掃描型電子顯微鏡影像。確認膠囊調製液為第i成分之HPMC的微細固體粒子分散而成的分散液。又，確認乾燥後的膠囊皮膜具有包含以HPMC為主成分之島相的海島構造。又，由拉曼分析法，可確認調製液中之各聚合物成分的組成幾乎保持在膠囊皮膜中。

【0277】

2. 實施例7及參考例2

為了確認備齊第i成分，及第ii成分、第iv成分及鹼性中和劑，對本揭示發明之冷梢浸漬法的調製液為必需者，而在調製方法之形態3-2中，抽出任一成分，作成單純以純水替代其相應質量的各種溶液，並確認作為膠囊調製液之適性。表9表示調製液的組成(所有情況均不含氧化鈦)、在流變儀中降溫時的動態黏彈性量測結果，亦即在室溫附近有無凝膠化，及在約30~50℃有無劇烈的黏度增加。又，亦示出是否可「形成自支撐乾燥皮膜」。

【0278】

【表 9】

	內容	第i成分		第ii成分		第iv成分		第v成分		鹼性中和劑		中和度 (%)	聚合物 固含量 濃度 (%)	於室溫 附近之 凝膠化	於 30~ 50℃ 黏度 遽增	自行 形成 乾燥 皮膜
		HPMC	α (%)	甲基丙 烯酸 共聚物	β (%)	腸溶性 纖維素 化合物	σ (%)	PVA 或 塑化劑	ϕ (%)	物質 名稱	δ (%)					
實施例7	全部成分	90SH4000SR	9.6	L30D55	60.6	NE30D	20.2	EG48P	9.6	NaOH	1.0	7.8	18.3	○	○	○
參考例2-1	第i成分分散液	90SH4000SR	9.6	水取代	60.6	水取代	20.2	水取代	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	○	○
參考例2-2	第ii成分分散液	水取代	9.6	L30D55	60.6	水取代	20.2	水取代	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	×
參考例2-3	第iv成分分散液	水取代	9.6	水取代	60.6	NE30D	20.2	水取代	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	○
參考例2-4	第v成分分散液	水取代	9.6	水取代	60.6	水取代	20.2	EG48P	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	○
參考例2-5	第ii成分分散液 +第iv成分分散液	水取代	9.6	L30D55	60.6	NE30D	20.2	水取代	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	○
參考例2-6	第iii成分分散液 +第v成分	水取代	9.6	L30D55	60.6	水取代	20.2	EG48P	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	○
參考例2-7	第iv成分分散液 +第v成分	水取代	9.6	水取代	60.6	NE30D	20.2	EG48P	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	○
參考例2-8	第ii成分分散液 +第iv成分分散液 +第v成分	水取代	9.6	L30D55	60.6	NE30D	20.2	EG48P	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	○
參考例2-9	第i成分 +第iv成分分散液	90SH4000SR	9.6	水取代	60.6	NE30D	20.2	水取代	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	○
參考例2-10	第i成分 +第v成分	90SH4000SR	9.6	水取代	60.6	水取代	20.2	EG48P	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	○
參考例2-11	第i成分 +第iv成分分散液 +第v成分	90SH4000SR	9.6	水取代	60.6	NE30D	20.2	EG48P	9.6	NaOH	0.0	0.0		×	×	○
參考例2-12	第i成分 +第ii成分分散液 (無中和劑)	90SH4000SR	9.6	L30D55	60.6	水取代	20.2	水取代	9.6	NaOH	0.0	0.0		混合後、立即凝聚		
參考例2-13	第i成分 +第ii成分完全中和溶解	90SH4000SR	9.6	L30D55	60.6	水取代	20.2	水取代	9.6	NaOH	13.0	99.9				
參考例2-14	第i成分 +第ii成分分散液(部分中和)	90SH4000SR	9.6	L30D55	60.6	水取代	20.2	水取代	9.6	NaOH	1.0	7.8		○	○	×
參考例2-15	第i成分 +第ii成分分散液(部分中和) +第iv成分	90SH4000SR	9.6	L30D55	60.6	NE30D	20.2	水取代	9.6	NaOH	1.0	7.8		○	○	○
參考例2-16	全部成分 (第ii成分完全中和溶解)	90SH4000SR	9.6	L30D55	60.6	NE30D	20.2	EG48P	9.6	NaOH	13.0	99.9		×	×	○

【0279】就包含所有作為第i成分、第ii成分之Eudragit、L30D55的分散液、作為第iv成分此2種組合及鹼性中和劑的本揭示發明之膠囊調製液(實施例7)，與欠缺任一成分之參考例2-1~2-16的溶液，比較降溫時的動態黏彈性行為。包含所有成分的實施例7，與實施例6-2中排除氧化鈦時為相同條件。以由實施例6-2排除氧化鈦者為基準，排除之成分係單純以同質量水取代，以其作為參考例2-1~2-16。

【0280】第i成分部分溶解而成的分散液(參考例2-1)，在30~50℃下顯示黏度上升，而在室溫附近未顯示凝膠化($G' > G''$)。第ii成分分散液(參考例2-2)、第iv成分分散液(參考例2-3)、第v成分溶液(參考例2-4)分別為單獨，在整個溫度區域幾乎完全顯示液態行為， G' 、 G'' 均極小，由55℃至室溫，約未達100 mPa·s。亦即，其未顯示在降溫過程中適當的黏度上升或在室溫附近的冷凝膠化能力。再者，除第i成分以外的其他2成分(參考例2-5,2-6,2-7)或者3成分(參考例2-8)的混合液、第i成分與第iv成分的混合液(參考例2-9)、第i成分與第v成分的混合液(參考例2-10)、第i成分、第iv成分與第v成分的混合液(參考例2-11)，均未顯示在降溫過程中適當的黏度上升與冷凝膠化能力。

【0281】僅包含第i成分與無鹼性中和劑(中和度0%)之第ii成分分散液時(參考例2-12)，將兩成分混合後隨即發生明顯的凝聚，而非適合作為膠囊調製液。此現象未受

第iv成分或第v成分之存在的影響。包含第i成分與第ii成分，但將第ii成分以中和劑完全中和時(參考例2-13、參考例2-16)，於降溫時雖可看出黏度些微增加，但全體仍為極低之黏度(約100mPa·s以下)，保持 $G' < G''$ ，而喪失了較佳之冷凝膠化特性。僅在將第i成分與中和度7.8%的第ii成分時(參考例2-14,2-15)，可獲得適度的冷凝膠化特性。由此研判，就用來調製腸溶性硬質膠囊的膠囊調製液，重要的是備齊所有第i成分、第ii成分及可部分中和第ii成分的鹼性中和劑。尤其是當腸溶性聚合物僅為腸溶性甲基丙烯酸共聚物時，中和度高於約25%的話，則為 $G' < G''$ ，而有喪失冷凝膠特性的傾向。

【0282】理所當然者，若無腸溶性聚合物之第ii成分的存在則無法確保乾燥後之皮膜的腸溶性。又，縱使存在第i成分、第ii成分與適量的鹼性中和劑(參考例2-14)，乾燥後的皮膜仍極脆，包含第iv成分之NE30D時(參考例2-15)可實現自支撐之皮膜化。此外，將第iv成分全部以第v成分取代時，在pH 1.2、2小時後的溶出會變大，而有損及腸溶性的傾向。透過第v成分與第iv成分組合使用，不會損及腸溶性，可改善皮膜的機械特性，尤為耐破裂性。

【0283】此外，依據參考例2-12,13、14，當第i成分採HPMC、第ii成分採FS30D時，或第i成分採MC或者HPC、第ii成分採L30D55時，若中和度為零，則皆因第i成分與第ii成分(膠體分散液)的混合而隨即發生凝聚，若中和度為100%，則可確認未顯示冷凝膠性能。亦即，為了

獲得膠囊調製液的冷凝膠性能，在2~20%範圍內的中和度適宜調節為必需者。

【 0284】

3. 實施例 8

將包含所有第1~4成分，或者第1~5成分之腸溶性硬質膠囊的實例分別以實施例8-1及8-2示於表10。依循調製例III-1(調製方法之形態3-1)調製膠囊調製液，並根據成型方法IV進行成型。將第i成分(第1成分)、第ii成分(第2成分)、第iii成分(第3成分)、第iv成分(第4成分)，及第v成分(第5成分)的固體成分質量合計(聚合物固體成分質量合計)設為100質量%時各者之質量%設為 α 、 β 、 γ 、 σ 、 ϕ 。將鹼性中和劑(NaOH)、氧化鈦(遮光劑)相對於上述聚合物固體成分質量合計的質量比分別設為 $\delta(\%)$ 、 $\varepsilon(\%)$ 。又，將溶媒之純水與第i~iii成分之固體成分的合計質量中的第i~v成分之固體成分的質量比設為聚合物固含量濃度(%)。表10表示各者的具體組成。又，於此等表中，中和度(相對於第iii成分)係指調製方法之步驟A中的第iii成分之中和溶解的中和度。基本上，於步驟A之第iii成分的中和度為100%而達完全中和。僅有鹼性中和劑為氨之實施例8-1的情形，考量揮發性而添加過量的氨；而最終之皮膜內的殘留分，係推定遠少於100%。

在任何情況下，均具有足以作為腸溶性硬質膠囊的溶解特性及機械強度。

【 0285】

【表 10】

	第1成分		第2成分		第3成分		第4成分		第5成分		鹼性中和劑		中和度(%)		其他		聚合物 固含量 濃度 (%)	pH 1.2	pH 6.8		
	HPMC	α (%)	甲基丙 烯酸 共聚物	β (%)	腸溶性 纖維素 化合物	γ (%)	甲基 丙烯酸 烷基酯 共聚物	σ (%)	PVA 或 塑化劑	ϕ (%)	物質 名稱	δ (%)	相對於 第3 成分	相對於 腸溶性 聚合物	物質 名稱	ε (%)			2小時後 溶出率 (%)	時間 (分鐘)	溶出率 (%)
實施例8-1	60SH 10000	17.5	L30D55	10.3	HPMCAS -MG	51.5	NE30D	20.6	無	0	氨	2.84	273.0	143.3	氧化 鈦	3.1	18.8	2	60	90.4	
實施例8-2	60SH 10000	15	L30D55	26.2	HP50	26.2	NE30D	26.2	EG48P	6.4	NaOH	1.71	100.4	23.3	氧化 鈦	3.1	21.4	3	30	100	

【 0286】**VI. 實施例 1~8 之膠囊皮膜的機械強度**

實施例 1~7 之經硬質膠囊化之皮膜的硬度，係具有足以保持穩定作為空的硬質膠囊皮膜之形狀的機械強度。

【 0287】 此等實施例當中，就實施例 1-1, 1-4, 1-6、2-1、2-2、2-3、2-4、2-6、6-1、6-2、6-4、6-6，作成同配方之澆鑄薄膜並進行拉伸試驗時，其彈性模數，在相對濕度 60% 下可確認為 2~5 GPa 之範圍。又，就拉伸率，在低濕度側的 22% 相對濕度條件下亦為 3~10% 之範圍，可確認具有不會發生在一般的操作處理下大幅變形或破裂等問題的機械強度。第 4 成分有增大膠囊皮膜的斷裂拉伸率而改善耐破裂性之效果。又，第 5 成分之 PVA 有改善：尤其在相對濕度低於 50% 之範圍的膠囊皮膜的硬度與斷裂拉伸率，亦即耐破裂性之效果。此外，就第 5 成分之塑化劑 (PEG35000 或 PG) 超過 10 質量 % 的實施例 6-5 與 6-10，斷裂拉伸率變大而使耐破裂性獲改善，但在相對濕度 60% 之高濕度下的硬度 (彈性模數) 低於 2 GPa。

【 0288】**VII. 實施例 1~8 之帶式密封的效果**

在實施例 1~8 中的溶出試驗，應用帶式密封 (例如將密封液以 5 mm 左右的寬度塗佈於大小 2 號膠囊之主體部中嵌合蓋部與主體的部位成帶狀後加以乾燥；該密封液係由 HPMCAS-MF 經溶於水與乙醇 2:8 之比率的溶媒之溶液所構成) 時，與未應用時相比，對溶出率幾無影響。本揭示發

明之腸溶性硬質膠囊有在第1液中些微膨潤之性質，研判此係因蓋部與主體的間隙經有效地填滿所致。惟，就浸漬於第1液後2小時後的溶出率顯示10%左右的膠囊，藉由應用帶式密封，有時亦可看出溶出率降低1~2%左右；需要更確實地抑制溶出時，研判應用帶式密封係屬有效。

【0289】

VII. 實施例9

準備對實施例1-1之本揭示發明之腸溶性硬質膠囊(大小2號)填充乙醯胺酚混合粉末而成的膠囊製劑，以此為內部膠囊。對羥丙甲纖維素膠囊(Quali-V(註冊商標)，大小00號)填充咖啡因100 mg與前述內部膠囊，而準備具有雙重膠囊構造的膠囊製劑。在第1液中進行2小時溶出試驗後，在第2液中進行溶出試驗。將咖啡因及乙醯胺酚之溶出率的時間變化示於圖8。在第1液中僅有無pH相關性的羥丙甲纖維素膠囊溶解，且僅有內容物之咖啡因於短時間幾乎100%溶出，而內側之本揭示發明之腸溶性硬質膠囊未溶解，乙醯胺酚的溶出幾近為零。轉移至第2液中後，便開始迅速溶解，顯示乙醯胺酚在約30分鐘即100%溶出。



201912150

【發明摘要】

【中文發明名稱】

腸溶性硬質膠囊

【中文】

本揭示發明係以提供一種可藉由冷凝膠法成型且由具有腸溶性特性之硬質膠囊皮膜所構成的硬質膠囊為課題。

解決手段為提供一種腸溶性硬質膠囊，其為由皮膜所構成的腸溶性硬質膠囊，該皮膜包含第1成分及第2成分，且進一步包含第3成分、第4成分，及第5成分中至少一成分，其中第1成分為黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，第2成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物，第3成分為腸溶性纖維素化合物，及第4成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，第5成分為選自聚乙二醇醇、塑化劑，及界面活性劑的至少1種。

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種腸溶性硬質膠囊，其為由皮膜所構成的腸溶性硬質膠囊，該皮膜包含第1成分及第2成分，且進一步包含第3成分、第4成分，及第5成分中至少一成分，其中，

第1成分為黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，

第2成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物，

第3成分為腸溶性纖維素化合物，

第4成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，及

第5成分為選自由聚乙稀醇、塑化劑，及界面活性劑所成群組的至少一種。

【第2項】

如請求項1之腸溶性硬質膠囊，其中前述非離子性水溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素，及羥丙基纖維素所成群組中至少一種。

【第3項】

如請求項1或2之腸溶性硬質膠囊，其中前述腸溶性甲基丙烯酸共聚物為選自由甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物，或甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯之共聚物所成群組中至少一種。

【第4項】

如請求項1~3中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述腸溶性甲基丙烯酸共聚物為由40~60質量%之甲基丙烯酸

與 60~40 質量 % 之丙烯酸乙酯所構成的共聚物。

【第 5 項】

如請求項 1~4 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述腸溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯，及纖維素乙酸酯酞酸酯所成群組中至少一種。

【第 6 項】

如請求項 1~5 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物為甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸乙酯之共聚物。

【第 7 項】

如請求項 1~6 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之第 1 成分、第 2 成分、第 3 成分、第 4 成分，及第 5 成分的質量總和設為 100 質量%，並將第 1 成分的比例設為 α 質量%、第 2 成分的比例設為 β 質量%、第 3 成分的比例設為 γ 質量%、第 4 成分的比例設為 σ %，及第 5 成分的比例設為 ϕ 時，為 $0.5 \leq (\beta + \gamma + \sigma) / (\alpha + \beta + \gamma + \sigma + \phi) \leq 0.9$ ，且為 $0.4 \leq (\beta + \gamma) / (\beta + \gamma + \sigma)$ 。

【第 8 項】

如請求項 1~7 中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之第 1 成分、第 2 成分、第 3 成分、第 4 成分，及第 5 成分的質量總和設為 100 質量%，並將第 1 成分的比例設為 α 質量%、第 2 成分的比例設為 β 質量%、第 3 成分的比例設為 γ 質量%、第 4 成分的比例設為 σ %，及第 5 成分的比

例設為 ϕ 時，為 $0.05 \leq \alpha/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi) \leq 0.5$ 。

【第9項】

如請求項1~8中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之第1成分、第2成分、第3成分、第4成分，及第5成分的質量總和設為100質量%，並將第2成分的比例設為 β 質量%，及第3成分的比例設為 γ 質量%時，為 $0.1 \leq \beta/(\beta+\gamma) \leq 1$ 。

【第10項】

如請求項9之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之第1成分、第2成分、第3成分、第4成分，及第5成分的質量總和設為100質量%時，將第1成分的比例設為 α 質量%、第2成分的比例設為 β 質量%、第4成分的比例設為 σ %，及第5成分的比例設為 ϕ 時，為 $\gamma=0$ ，且為 $0.3 \leq \beta/(\alpha+\beta+\gamma+\sigma+\phi) \leq 0.7$ 。

【第11項】

如請求項1~10中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述第2成分的至少一部分係以其藥學上或作為食品添加物可容許之鹽而含有，及/或第3成分的至少一部分係以其藥學上或作為食品添加物可容許之鹽而含有。

【第12項】

如請求項11之腸溶性硬質膠囊，其中將前述皮膜所含之前述第2成分及第3成分中形成鹽之羧基與未形成鹽之羧基的莫耳數的合計設為100莫耳%時，形成鹽之羧基的含量為2~50莫耳%。

【第13項】

如請求項1~12中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述皮膜的厚度為50~250 μm 。

【第14項】

如請求項13之腸溶性硬質膠囊，其中前述皮膜在25℃且相對濕度60%下的彈性模數為1GPa~5GPa。

【第15項】

如請求項13或14之腸溶性硬質膠囊，其中前述皮膜在25℃且相對濕度22%下的斷裂拉伸率為2%~30%。

【第16項】

如請求項1~15中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中前述腸溶性硬質膠囊之皮膜包含海島構造，且島相實質上由第1成分所構成。

【第17項】

如請求項16之腸溶性硬質膠囊，其中前述島相的短徑為0.1 μm 以上且未達30 μm 。

【第18項】

如請求項1~17中任一項之腸溶性硬質膠囊，其中在使用具有pH1.2之溶液的溶出試驗中，2小時後之前述腸溶性硬質膠囊的溶出率為25%以下。

【第19項】

如請求項18之腸溶性硬質膠囊，其中前述溶出試驗中之腸溶性硬質膠囊的溶出率為10%以下。

【第20項】

一種腸溶性硬質膠囊調製液，其為包含第 i 成分、第 ii 成分、藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑，及溶媒，且進一步包含第 iii 成分、第 iv 成分及第 v 成分中至少一成分的腸溶性硬質膠囊調製液，其中，

第 i 成分為黏度值為 $100\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 100,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，

第 ii 成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物，

第 iii 成分為腸溶性纖維素化合物，

第 iv 成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，及

第 v 成分為選自由聚乙稀醇、塑化劑，及界面活性劑所成群組中至少一種。

【第 21 項】

如請求項 20 之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述第 i 成分係以固體粒子被分散。

【第 22 項】

如請求項 20 或 21 之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述第 ii 成分的一部分及/或第 iii 成分的一部分係藉由前述鹼性中和劑經部分中和。

【第 23 項】

如請求項 22 之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述部分中和的中和度，相對於第 ii 及第 iii 成分之完全中和所需之莫耳數為 2~50%。

【第 24 項】

如請求項 20~23 中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，

其中前述第ii成分係以膠體粒子被分散。

【第25項】

如請求項20~24中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述非離子性水溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素，及羥丙基纖維素所成群組中至少一種。

【第26項】

如請求項20~25中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述腸溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯，及纖維素乙酸酯酞酸酯所成群組中至少一種。

【第27項】

如請求項20~26中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述腸溶性甲基丙烯酸共聚物為選自由甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物，或甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯之共聚物所成群組中至少一種。

【第28項】

如請求項20~27中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性纖維素化合物的一部分或全部，以第iv成分之水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物取代。

【第29項】

如請求項20~28中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物為甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸乙酯之共聚物。

【第30項】

如請求項28或29中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述第iv成分係以膠體粒子被分散。

【第31項】

如請求項20~30項中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性硬質膠囊調製液所含之第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的質量總和設為100質量%，並將第i成分的比例設為 α' 質量%、第ii成分的比例設為 β' 質量%、第iii成分的比例設為 γ' 質量%、第iv成分的比例設為 σ' 質量%，及第v成分的比例設為 ϕ' 質量%時，為 $0.5 \leq (\beta' + \gamma' + \sigma') / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi') \leq 0.9$ ，且為 $0.4 \leq (\beta' + \gamma') / (\beta' + \gamma' + \sigma')$ 。

【第32項】

如請求項20~31中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性硬質膠囊調製液所含之第i成分、第ii成分及、第iii成分、第iv成分，及第v成分的質量總和設為100質量%，並將第i成分的比例設為 α' 質量%、第ii成分的比例設為 β' 質量%、第iii成分的比例設為 γ' 質量%、第iv成分的比例設為 σ' 質量%，及第v成分的比例設為 ϕ' 質量%時，為 $0.05 \leq \alpha' / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi') \leq 0.5$ 。

【第33項】

如請求項20~32中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性硬質膠囊調製液所含之第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的質量總和設為100

質量%時，將第ii成分的比例設為 β' 質量%、第iii成分的比例設為 γ' 質量%時，為 $0.1 \leq \beta' / (\beta' + \gamma') \leq 1$ 。

【第34項】

如請求項33之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將前述腸溶性硬質膠囊調製液所含之第i成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的質量總和設為100質量%時，將第i成分的比例設為 α' 質量%、第ii成分的比例設為 β' 質量%、第iv成分的比例設為 σ' 質量%，及第v成分的比例設為 ϕ' 質量%時，為 $\gamma'=0$ ，且為 $0.3 \leq \beta' / (\alpha' + \beta' + \gamma' + \sigma' + \phi') \leq 0.7$ 。

【第35項】

如請求項34之腸溶性硬質膠囊調製液，其中藉由前述鹼性中和劑所達之第ii成分的中和度為2~20%。

【第36項】

如請求項20~35中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述鹼性中和劑為選自由氫氧化鈉、氫氧化鉀，及氫氧化鈣所成群組中至少一種。

【第37項】

如請求項20~35中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中前述鹼性中和劑為選自由氨及碳酸銨所成群組中至少一種。

【第38項】

如請求項31~37中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其中將腸溶性硬質膠囊調製液設為100質量%時，前述第i

成分、第ii成分、第iii成分、第iv成分，及第v成分的合計量為10~30質量%。

【第39項】

如請求項20~38中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，其黏度為100~10,000mPa·s。

【第40項】

一種調製方法，其為在溶媒中存在有藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑的條件下，將第i成分與第ii成分混合而成之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中第i成分為黏度值為100mPa·s~100,000mPa·s之範圍的非離子性水溶性纖維素化合物，第ii成分為腸溶性甲基丙烯酸共聚物。

【第41項】

如請求項40之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述非離子性水溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素，及羥丙基纖維素所成群組中至少一種。

【第42項】

如請求項40或41中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述腸溶性甲基丙烯酸共聚物為選自由甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸甲酯之共聚物，或甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯之共聚物所成群組中至少一種。

【第43項】

如請求項40~42中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的

調製方法，其中前述鹼性中和劑為選自由氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣所成群組中至少一種。

【第44項】

如請求項40~42中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述鹼性中和劑為選自由氨及碳酸銨所成群組中至少一種。

【第45項】

如請求項40~44中任一項之調製方法，其為依任意順序包含以下步驟之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法：

步驟A：準備第iii成分的中和液之步驟；

步驟B：對包含前述第iii成分的中和液添加第i成分，而準備第i成分的部分溶解液之步驟；及

步驟C：將前述第ii成分的分散液，與中和液或者部分溶解液混合之步驟；其中，第iii成分為腸溶性纖維素化合物。

【第46項】

如請求項45之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述腸溶性纖維素化合物為選自由羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯，及纖維素乙酸酯酞酸酯所成群組中至少一種。

【第47項】

如請求項45或46之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述步驟A為調製中和液之步驟，該中和液係藉由藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑，將前述

第iii成分至少部分地中和而使其溶解於溶媒者，其中和度為50%以上或完全被中和。

【第48項】

如請求項45~47中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述步驟B為調製部分溶解液之步驟，該部分溶解液係使前述第i成分部分溶解於包含前述第iii成分的中和液，或前述第iii成分的中和液與前述第ii成分的分散液之混合液而成者；調製部分溶解液之步驟為調製分散液之步驟，該分散液係將第i成分，在第i成分之霧點T0以上的第1溫度T1下添加於包含第iii成分的中和液，或第iii成分的中和液與第ii成分的分散液之混合液，並在低於前述霧點的第2溫度T2下使第i成分部分溶解而成者。

【第49項】

如請求項45~48中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其係包含將前述步驟A、B，或者C中所準備之溶液與第iv成分之水不溶性(甲基)丙烯酸酯共聚物混合之步驟D。

【第50項】

如請求項49之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物為甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸乙酯之共聚物。

【第51項】

如請求項45~50中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其係進一步包含將前述步驟B、C或D中所得之

溶液保持在低於前述第i成分之霧點的第3溫度T3之步驟E。

【第52項】

一種調製方法，其為如請求項40之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其係依任意順序包含：

步驟A'：準備第ii成分的部分中和液之步驟；

步驟B'：準備第i成分的部分溶解液之步驟；及

步驟C'：將第iv成分的分散液，與步驟A或者B中所準備之溶液混合之步驟；

其中，第iv成分為水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物。

【第53項】

如請求項52之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述水不溶性(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物為甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸乙酯之共聚物。

【第54項】

如請求項52或53之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述步驟A'為調製中和液之步驟，該中和液係藉由藥學上或作為食品添加物可容許之鹼性中和劑，將前述第ii成分至少部分地中和而使其溶解於溶媒者，其中和度為2~20%。

【第55項】

如請求項52~54中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中，

前述步驟B'為調製部分溶解液之步驟，該部分溶解液係使前述第i成分部分溶解於包含前述第ii成分的中和液而成者；

前述調製部分溶解液之步驟為調製分散液之步驟，該分散液係將第i成分，在第i成分之霧點T0以上的第1溫度T1下添加於包含第ii成分的中和液，或第ii成分的中和液與前述第iv成分的分散液之混合液，並在低於前述霧點的第2溫度T2下使第i成分部分溶解而成者。

【第56項】

如請求項55之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其係進一步包含將前述步驟B'或C'中所得之溶液保持在低於前述第i成分之霧點的第3溫度T3之步驟E'。

【第57項】

如請求項51或56之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述第3溫度之範圍T3為40°C ~60°C。

【第58項】

如請求項48~51及55~57中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述第1溫度T1之範圍為60°C ~90°C。

【第59項】

如請求項48~51及55~57中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述第2溫度T2之範圍為30°C ~60°C。

【第60項】

如請求項40~59中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液的調製方法，其中前述腸溶性硬質膠囊調製液的黏度為

100~10,000mPa·s。

【第61項】

一種腸溶性硬質膠囊的調製方法，其係包含下述步驟：

第1步驟，係將具有低於前述腸溶性硬質膠囊調製液之溫度的表面溫度之模梢浸漬於如請求項20~39中任一項之腸溶性硬質膠囊調製液，或藉由如請求項40~60中任一項之調製方法所得之腸溶性硬質膠囊調製液中；及

第2步驟，係由前述腸溶性硬質膠囊調製液中將模梢往上提，而使附著於模梢之腸溶性硬質膠囊調製液乾燥。

【第62項】

如請求項61之腸溶性硬質膠囊的調製方法，其中前述腸溶性硬質膠囊調製液之溫度為40~60℃。

【第63項】

如請求項62或61或62之腸溶性硬質膠囊的調製方法，其中浸漬於前述調製液前之模梢的表面溫度為5~40℃。

【第64項】

如請求項61~63中任一項之腸溶性硬質膠囊的調製方法，其中將附著於模梢之腸溶性硬質膠囊調製液乾燥的溫度為未達40℃。

【第65項】

一種腸溶性硬質膠囊製劑，其特徵為對如請求項1~19中任一項之腸溶性硬質膠囊，以密封液來密封，該密封液係由選自由腸溶性甲基丙烯酸共聚物及腸溶性纖維素化合

物所成群組中至少一種之腸溶性聚合物之至少經部分中和的稀釋水溶液，或者溶解於水/乙醇或水/異丙醇溶劑的液體所構成。

【第66項】

一種硬質膠囊製劑，其特徵為將如請求項1~19中任一項之腸溶性硬質膠囊內含於可在酸性條件下溶解之硬質膠囊的內部。

