



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：200936184

(43) 公開日：中華民國98(2009)年9月1日

(21) 申請案號：098106341

(22) 申請日：中華民國98(2009)年2月27日

(51) Int. Cl. : **A61K9/20 (2006.01)** **A61K31/4704 (2006.01)**
A61K31/4709 (2006.01) **A61K47/02 (2006.01)**
A61K47/38 (2006.01)

(30) 優先權主張：2008/02/29 日本 2008-050460

(71) 申請人：大塚製藥股份有限公司 OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

日本

(72) 發明人：岡崎英一 OKAZAKI, HIDEKAZU；鎌田直興 KAMADA, NAOKI；戶田正文 TODA, MASAFUMI；深美忠司 FUKAMI, TADASHI；小泉晴佳 KOIZUMI, HARUKA

(72) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 30 頁

(54) 名稱

口中可分解錠劑

AN ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(57) 摘要

本發明係有關包含西洛他唑(cilostazol)、甘露糖醇、除了甘露糖醇以外之醣類、無機物質、崩解劑以及有機賦形劑與滑動劑(glidant)之口中可分解錠劑，該錠劑對許多施用西洛他唑之患者(尤其是高齡患者以及患有吞嚥困難的患者)而言，可輕易地服用。



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：200936184

(43) 公開日：中華民國98(2009)年9月1日

(21) 申請案號：098106341

(22) 申請日：中華民國98(2009)年2月27日

(51) Int. Cl. : **A61K9/20 (2006.01)** **A61K31/4704 (2006.01)**
A61K31/4709 (2006.01) **A61K47/02 (2006.01)**
A61K47/38 (2006.01)

(30) 優先權主張：2008/02/29 日本 2008-050460

(71) 申請人：大塚製藥股份有限公司 OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

日本

(72) 發明人：岡崎英一 OKAZAKI, HIDEKAZU；鎌田直興 KAMADA, NAOKI；戶田正文 TODA, MASAFUMI；深美忠司 FUKAMI, TADASHI；小泉晴佳 KOIZUMI, HARUKA

(72) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 30 頁

(54) 名稱

口中可分解錠劑

AN ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(57) 摘要

本發明係有關包含西洛他唑(cilostazol)、甘露糖醇、除了甘露糖醇以外之醣類、無機物質、崩解劑以及有機賦形劑與滑動劑(glidant)之口中可分解錠劑，該錠劑對許多施用西洛他唑之患者(尤其是高齡患者以及患有吞嚥困難的患者)而言，可輕易地服用。

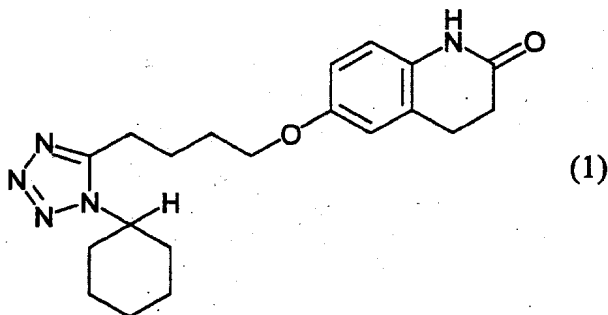
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關包含西洛他唑之口服錠劑，該錠劑可在口腔中分解。

【先前技術】

西洛他唑為下式(1)所示之 6-[4-(1-環己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氫-2-羥基喹啉，其不僅展現高度之血小板凝集抑制作用，亦展現磷酸二酯酶抑制作用、抗潰瘍活性、降血壓作用、消炎作用等，因而其於臨床上廣泛地使用作為因慢性動脈阻塞所引起之各種缺血性症狀的治療藥物。再者，亦已額外地核准西洛他唑作為預防腦梗塞(心因性腦梗塞除外)治療後復發的適效藥劑(參見 JP-A-56(1981)-49378)。稱為 Pletaal 錠劑 50[®]、Pletaal 錠劑 100[®]、Pletaal 粉末 20%(OTSUKA PHARMACEUTICAL 有限公司)的西洛他唑錠劑業已上市。



於使用西洛他唑之患者中，以高齡者佔絕大部分，這是因為西洛他唑所適用的疾病特性之故。一般而言，可預想到隨著年齡增加時，進食/吞嚥功能將會降低。此外，已知某些腦梗塞(自 2003 年起已核准作為西洛他唑的新適用疾病)患者在腦梗塞後會有輕微至中等程度的吞嚥困難。對

此等患者投予藥物時，在輕微至中等程度失調(吸入水、間歇性吸入)的情況下，該藥物實際上是配合某些構想而經口提供，舉例而言，與果凍、布丁或稀飯等一起提供，或使用濃稠液體代替水而投予。已知患有吸入水或間歇性吸入症狀的患者可吞嚥唾液，但該等患者卻難以飲水。

本發明人廣泛研究各種不需事先飲水即可服用之西洛他唑製劑調配物，並且發現調配有甘露糖醇之西洛他唑粉末調配物可為口中可分解調配物。(WO 2007/001086)。

然而，粉末調配物或顆粒調配物仍存在某些問題，例如，投藥時難以操控以及會黏附於口腔，因而此等調配物無法永遠滿足高齡患者或患有吞嚥失調的患者。為了解決此等問題，期望能開發出不需要水而可於任何時間輕易服用之西洛他唑之口中可分解錠劑。

JP-B-3841804、WO 2005/037254、以及 WO 2005/037319 揭露了包括特定比例之醣類、崩解劑與無機賦形劑的組成物，該等組成物係適用於製造口中可分解錠劑。此外，WO 2007/029376 揭露了此等組成物可進一步藉由添加潤滑劑、崩解劑、與黏結劑而加以改良，以製備更有利之口中可分解錠劑。然而，評估此等經揭示之口中可分解錠劑，其僅可使用有限之化合物作為活性成分。再者，包含於此等口中可分解錠劑之媒劑組成物中的各種賦形劑具有相當廣泛的選擇且其含量僅限定於特定範圍。因此仍不清楚是否可使用該等經揭示之組成物來製備有用的西洛他唑之口中可分解錠劑，或者是否可從廣大範圍之賦形劑中選擇出

適用於西洛他唑之口中可分解錠劑的賦形劑。因此，熟習此項技藝之人士需要進行相當大量的試驗才能得到有用的西洛他唑之口中可分解錠劑，故而無法預期可輕易地自廣大範圍中尋得適用於此種錠劑的組成物。尤其，相較於此等參考文獻中所揭示之實際例子，可理解欲製備西洛他唑之此種錠劑將更加困難，因為：(a)西洛他唑不溶於水；(b)由於西洛他唑的單一劑量單位高，因此需要製造具有高劑量之錠劑或是大的錠劑；以及(c)由於西洛他唑之難分解性，因此於投藥時在口腔中會有沙粒感或不適感。

【發明內容】

如上所述，期望可開發出不需要水即可輕易處理服用且於口腔中可快速分解之西洛他唑之口中可分解錠劑；尤其是對於許多施用西洛他唑之患者（特別是高齡患者與患有吞嚥困難之患者）而言易於處理之西洛他唑口中可分解錠劑。

為解決上述問題，本發明人經廣泛研究，發現可使用 WO 2007/029376 中所述之組成物來製備有用的西洛他唑之口中可分解錠劑；且可自 WO 2007/029376 中所述之賦形劑及其含量比例的範圍中選擇出一具體限定範圍而製備出具有更有利之口中分解性、調配性質以及製程步驟的西洛他唑之口中可分解錠劑。基於此新發現，因而完成了本發明。

本發明係有關下列發明。

本發明提供包括西洛他唑與粒化顆粒 (granulated particles) 之口中可分解錠劑，該粒化顆粒係藉由將無機

物質與崩解劑均勻分散至包含兩種或更多種醣類之複合顆粒(complex particles)中而製備，該口中可分解錠劑可於口腔中展現良好分散性並在投予時於口中呈現舒適感且亦具有充分之硬度。

再者，本發明提供包括西洛他唑、粒化顆粒與滑動劑(glidant)之口中可分解錠劑，該粒化顆粒係藉由將無機物質與崩解劑均勻分散至包含兩種或更多種醣類之複合顆粒中而製備。同時，本發明提供之口中可分解錠劑復包括有機賦形劑。

此外，本發明提供包括西洛他唑、粒化顆粒、滑動劑(glidant)與有機賦形劑之口中可分解錠劑，該粒化顆粒係藉由將無機物質與崩解劑均勻分散至包含兩種或更多種醣類之複合顆粒中而製備，以及該口中可分解錠劑可視需要進一步包括選自潤滑劑、甜味劑、調味料、香料、黏結劑以及著色劑所組成群組之一種或多種添加劑。

而且，本發明提供藉由下述方式所製備之口中可分解錠劑：

- (1) 將滑動劑充分混合於西洛他唑中，然後
- (2) 於該混合物中添加(i)粒化顆粒，該粒化顆粒係藉由將無機物質與崩解劑均勻分散至包含兩種或更多種醣類之複合顆粒中而製備；(ii)有機賦形劑；(iii)潤滑劑；以及(iv)甜味劑，
- (3) 混合所得之混合物，以及
- (4) 藉由外部潤滑壓縮法(external lubricating

compression)來模製該混合物。

口中可分解錠劑之較佳組成物包括：

(1) 西洛他唑，

(2) 藉由將無機物質與崩解劑均勻分散至醣類之複合顆粒中所製備之組成物，該醣類之複合顆粒係使用甘露糖醇與木糖醇經噴霧乾燥方法所形成，其中，(a)該醣類包括甘露糖醇與木糖醇之組合，且其含量為40至90重量份，(b)該無機賦形劑之含量為1至30重量份，(c)該崩解劑之含量為5至40重量份，惟成分(a)、(b)與(c)之總量為100重量份，且甘露糖醇與木糖醇之重量比為98:2至67:33，以及

(3) 選自下列所組成群組之至少一種成分：(i)選自澱粉以及纖維素所組成群組之一種或多種有機賦形劑，以及(ii)選自水合二氧化矽、輕質無水矽酸以及重質無水矽酸所組成群組之一種或多種滑動劑。

更佳地，於上述組成物中，作為有機賦形劑時，該澱粉為選自玉米澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、部分預糊化澱粉以及羥丙基澱粉所組成群組之一種或多種澱粉；該纖維素為選自結晶纖維素以及羧甲基纖維素所組成群組之一種或多種纖維素。最佳地，該澱粉為玉米澱粉，以及該纖維素為結晶纖維素。

此外，更佳之滑動劑為選自下列所組成群組之一者或

多者：水合二氧化矽、輕質無水矽酸以及重質無水矽酸，且最佳者為水合二氧化矽及/或輕質無水矽酸。

本發明提供口中可分解錠劑，其對於許多施用西洛他唑之患者(特別是高齡患者與患有吞嚥困難之患者)而言，可快速地於口腔中分解、在投予時於口中呈現舒適感且亦具有充分之硬度。本發明提供西洛他唑之口中可分解錠劑，其可快速地於口腔中分解並在投予時於口中呈現舒適感且亦展現與市售西洛他唑錠劑相同的溶解性質。

【實施方式】

[實施本發明之最佳模式]

口中可分解錠劑意指藉由將下述顆粒添加至西洛他唑中而製備之錠劑，該顆粒係藉由將無機物質與崩解劑均勻分散至包含兩種或更多種醣類之複合顆粒中而製備；尤其意指藉由將下述物質添加至西洛他唑中而製備之口中可分解錠劑：(i)藉由將無機物質與崩解劑均勻分散至包含兩種或更多種醣類之複合顆粒中所製備之顆粒；(ii)滑動劑；以及(iii)有機賦形劑。

舉例而言，西洛他唑可藉由 JP-A-56(1981)-49378 中所述之方法予以製備。

本文所使用之「藉由將無機物質與崩解劑均勻分散至包含兩種或更多種醣類之複合顆粒中而製備之粒化顆粒」(後文中稱為「粒化顆粒」)可藉由將甘露糖醇與除了甘露糖醇以外之醣類、崩解劑、無機物質分散於水中，然後再進行噴霧乾燥而製備。舉例而言，其為口中可分解錠劑之

組成物，可藉由 WO 2005/037254 或 WO 2005/037319 中所述之方法予以製備。包含於粒化顆粒中之「兩種或更多種醣類」為甘露糖醇與非甘露糖醇之醣類的組合。該醣類意指糖或糖醇。

除了甘露糖醇以外的醣類包含，舉例而言，選自下列所組成群組之一者或多者：木糖醇、山梨糖醇、赤藻糖醇、麥芽糖醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、麥芽糖、海藻糖、Palatinit®以及 Palatinose®等。較佳地，該醣類為甘露糖醇與木糖醇之組合。甘露糖醇與除了甘露糖醇以外的醣類之重量比為甘露糖醇：除了甘露糖醇以外的醣類 = 98：2 至 67：33，較佳為 97：3 至 87：13，更佳為 96：4 至 89：11。

包含於粒化顆粒中之「無機物質」較佳為醫藥上可接受之無機酸化合物，該無機酸化合物包括鋁、鎂以及鈣中之任何一者或多者。該無機物質包含選自下列之至少一種成分，例如：鎂鋁偏矽酸鹽、鎂鋁矽酸鹽、磷酸氫鈣、無水磷酸氫鈣、無水磷酸氫鈣顆粒、水滑石、矽酸鋁、磷酸鈣、碳酸鈣、矽酸鈣、矽酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂、氫氧化鋁-鎂、乾燥氫氧化鋁凝膠、碳酸鎂等。該無機物質更佳為選自鎂鋁偏矽酸鹽、鎂鋁矽酸鹽、磷酸氫鈣、無水磷酸氫鈣、無水磷酸氫鈣顆粒、水滑石、碳酸鈣、矽酸鈣、以及乾燥氫氧化鋁凝膠之至少一者。該無機物質又更佳為選自鎂鋁偏矽酸鹽、水滑石、無水磷酸氫鈣以及碳酸鈣之至少一者。無機物質之平均粒徑為 0.1 至 100 微米 (μm)，較

佳為 1 至 60 μm ，更佳為 1 至 40 μm 。為了獲得所欲之平均粒徑，可使用經習知方法研磨之無機物質。

包含於粒化顆粒中之「崩解劑」較佳為選自下列之至少一種成分：交聯聚維酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉、低取代之羥丙基纖維素、以及結晶纖維素；雖然可單獨使用其等之任一者，但較佳為使用其等之兩者或更多者的混合物。其中，更佳為使用交聯聚維酮與結晶纖維素。當使用交聯聚維酮與結晶纖維素時，交聯聚維酮與結晶纖維素之重量比為 5:8 至 15:22，較佳為 5:10 至 14:22，更佳為 6:12 至 13:21。為了使本發明組成物具有均勻分散性並避免於口腔中產生砂粒感，上述崩解劑之平均粒徑較佳為 0.1 至 100 μm ，更佳為 1 至 60 μm ，尤更佳為 1 至 40 μm 。所欲之平均粒徑可藉由使用經習知方法微粉化(micronize)之崩解劑而獲得。

關於各成分在粒化顆粒中之含量，對每 100 重量份(總量)之粒化顆粒而言，醣類之含量為 40 至 90 重量份，無機物質之含量為 1 至 30 重量份，崩解劑之含量為 5 至 40 重量份；且較佳地，醣類之含量為 50 至 80 重量份，無機物質之含量為 2 至 15 重量份，崩解劑之含量為 10 至 36 重量份。更佳地，對每 100 重量份(總量)之粒化顆粒而言，醣類之含量為 62 至 78 重量份，無機物質之含量為 3 至 8 重量份，崩解劑之含量為 18 至 34 重量份。粒化顆粒可藉由習知方法(諸如，噴霧乾燥方法、流體化床造粒法、攪拌造粒法以及濕式造粒法(例如，濕式擠壓造粒法))製備，亦可

藉由 WO 2007/029376 中所述之方法製備。此等粒化顆粒可自市面上購得，例如，市售之 F-MELT® (FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.)。

對每 100% (w/w) 之口中可分解錠劑而言，粒化顆粒之摻混量通常為約 10 至 60% (w/w)，較佳為約 20 至 40% (w/w)。

本文所使用之「滑動劑」包含水合二氧化矽、輕質無水矽酸、重質無水矽酸等；較佳為輕質無水矽酸、或水合二氧化矽；更佳為輕質無水矽酸。滑動劑可包括上述成分之一者或多者。對每 100% (w/w) 之口中可分解錠劑而言，滑動劑之摻混量為約 0.2 至 2% (w/w)，較佳為約 0.5 至 1.5% (w/w)。

摻混於本發明之固體調配物中的「有機賦形劑」包含，例如，纖維素以及澱粉。該纖維素包含，例如，結晶纖維素、羧甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素以及羥丙基甲基纖維素等。較佳地，該纖維素為結晶纖維素或羧甲基纖維素，且更佳為結晶纖維素。該澱粉包含玉米澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、麵粉澱粉、部分預糊化澱粉以及羥丙基澱粉等。較佳地，該澱粉為玉米澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、部分預糊化澱粉或羥丙基澱粉，且更佳為玉米澱粉。有機賦形劑可包括上述成分之一者或多者。較佳地，係使用結晶纖維素與玉米澱粉。對每 100% (w/w) 之口中可分解錠劑而言，有機賦形劑之摻混量為約

5 至 60% (w/w)，較佳為約 10 至 30% (w/w)。

本發明可包含多種慣常使用於製備錠劑之添加劑，只要該等添加劑不會對錠劑之可分散性以及成形性有負面影響即可。該等添加劑包含，例如，潤滑劑、甜味劑、調味料、香料、黏結劑以及著色劑。

潤滑劑包含，例如，硬脂酸、金屬硬脂酸鹽（例如，硬脂酸鎂以及硬脂酸鈣）、反丁烯二酸硬脂酯鈉 (stearyl fumarate sodium)、滑石、膠質氧化矽、蔗糖脂肪酸酯、氫化油、以及聚乙二醇。其中，較佳者為硬脂酸及金屬硬脂酸鹽，更佳者為硬脂酸鎂。對每 100% (w/w) 之口中可分解錠劑而言，潤滑劑之摻混量通常為約 0.01 至 1% (w/w)，較佳為 0.1 至 0.6% (w/w)。

甜味劑包含，例如，醋磺內酯鉀 (acesulfame potassium)、阿斯巴甜 (aspartame)、糖精 (saccharin) 或其鹽、甘草酸 (glycyrrhizinic acid) 或其鹽、甜菊 (stevia) 或其鹽、蔗糖素 (sucralose)、以及索馬甜 (thaumatin)。

調味料包含，例如，抗壞血酸或其鹽、甘胺酸、氯化鈉、氯化鎂、鹽酸、稀釋之鹽酸、檸檬酸或其鹽、檸檬酸酐、L-麩胺酸或其鹽、琥珀酸或其鹽、乙酸、酒石酸或其鹽、碳酸氫鈉、反丁烯二酸或其鹽、蘋果酸或其鹽、冰醋酸、肉苷酸二鈉 (disodium inosinate)、以及蜂蜜。

香料包含調味劑，例如，柳橙香精、橙油、焦糖、樟腦、肉桂油、綠薄荷油、草莓香精、巧克力香精、櫻桃香料、雲杉油、松香油、薄荷油、香草香料、苦味香精、水

果香料、胡椒薄荷香精、混合香料、薄荷香料、薄荷腦、檸檬粉、檸檬油、以及玫瑰油。

黏結劑包含，例如，阿拉伯膠、阿拉伯膠粉末、明膠、洋菜膠、糊精、聚三葡萄糖 (pullulan)、聚維酮 (povidone)、以及聚乙烯醇。

著色劑包含，例如，食用色素(諸如，食用色素紅色 3 號、食用色素黃色 5 號、以及食用色素藍色 1 號)、黃色氧化鐵、紅色氧化鐵、褐色氧化鐵、黑色氧化鐵、銅葉綠素、銅葉綠素鈉、核黃素、綠茶粉末。

此等添加劑成分之使用量通常可為任何量，且可單獨使用或混合使用。本發明口中可分解錠劑之例示性製程包含下述方法，該方法包括：(1)秤取西洛他唑以及調配物之其他材料，(2)於混合器(諸如，V 型摻合機)中混合該等成分以製備錠劑之混合粉末，以及(3)直接壓縮該粉末。

為了製備錠劑用混合粉末，可使用下述方法：使用攪拌造粒機之強力混合法；或使用碾磨機之混合與碾磨法。此外，亦可使用下述方法：使用乾式造粒機之壓實-造粒法；使用水、丙酮、乙醇、丙醇、或其混合物之濕式造粒法，其中，可視需要分散或溶解黏結劑；或經由將錠劑用混合粉末分成兩個或更多個群組而製備該錠劑用混合粉末之方法。於製備錠劑用混合粉末時，可視需要添加潤滑劑、甜味劑、調味料、香料、黏結劑、著色劑等。

較佳地，先充分地混合西洛他唑與滑動劑，然後再添加有機賦形劑、粒化顆粒、甜味劑以及潤滑劑，接著再充

分混合該混合物。

所得之錠劑用混合粉末係使用例如單一打錠機或旋轉式打錠機於 200 kg 至 600 kg/衝頭的壓力進行壓縮。當壓力低於上述範圍時，可能會使錠劑的硬度下降並因而無法達到可處理之足夠硬度。然而，當壓力高於上述範圍時，可能會不利地延遲錠劑的崩解。

就壓實-調配而言，可使用習知之打錠方法以及外部潤滑壓縮法。外部潤滑壓縮法可降低潤滑劑的用量、增進崩解速度、以及提高錠劑硬度。

關於該口中可分解錠劑之形狀，其可形成任何形狀(諸如，圓形、橢圓形、球形、長條形與圈形)以及層合錠劑(lamination layer tablet)、乾塗錠劑(dry-coated tablet)等。此外，該錠劑可使用習知用於調配物領域之塗佈方法加以塗佈。再者，於該錠劑上可附有雕刻標記(諸如，符號或字母)以及分裂線。

該口中可分解錠劑可於口腔中以唾液快速分解，因而可順利地服用藥物。典型地，使用錠劑硬度試驗儀測量時，其硬度為 30 N 或更高。於口腔中之分解時間通常在 90 秒以內，較佳在 60 秒以內，更佳在 40 秒以內。

本文所定義之任何添加劑(表示為單一形式或複數形式(plural form))，諸如，無機物質、崩解劑、醣類、滑動劑、有機賦形劑、澱粉、纖維素、添加劑、潤滑劑、甜味劑、調味料、香料、黏結劑以及著色劑，皆可包含一種成分、複數種成分、以及複數種成分之混合物。

[實施例]

後文中，本發明係藉由所示之實施例與參考例加以說明，但不應理解為本發明受限於該等實施例與參考例。

(實施例 1)

於 40 重量份之西洛他唑粉末中添加 39.2 重量份之粒化顆粒(F-MELT, FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)、20 重量份之羧甲基纖維素(NS-300, GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.)、0.2 重量份之薄荷腦(Takasago International Corporation)、0.2 重量份之阿斯巴甜(AJINOMOTO CO., INC.)以及 0.4 重量份之硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)。混合後，使用旋轉式打錠機(HT-API18SSII type, HATA IRON WORKS CO., LTD., 9 mmf, 平衡頭)壓縮模製該混合物，以提供具有錠劑硬度為 50 N 之 250 mg 錠劑。

(實施例 2)

於 40 重量份之西洛他唑粉末中添加 39.2 重量份之粒化顆粒(F-MELT, FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)、10 重量份之結晶纖維素(Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、10 重量份之玉米澱粉(Nisshoku corn starch (XX16)W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)、0.2 重量份之薄荷腦(Takasago International Corporation)、0.2 重量份之阿斯巴甜(AJINOMOTO CO., INC.)以及 0.4 重量份之硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)。混合後，使用旋轉式打錠機

(HT-AP18SSII type, HATA IRON WORKS CO., LTD., 9 mmf, 平衡頭)壓縮模製該混合物，以提供具有錠劑硬度為 50 N 之 250 mg 錠劑。

(實施例 3)

於 40 重量份之西洛他唑粉末中添加 39.2 重量份之粒化顆粒(F-MELT, FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)、20 重量份之米澱粉(Micropearl, Shimada Chemical Company)、0.2 重量份之薄荷腦(Takasago International Corporation)、0.2 重量份之阿斯巴甜(AJINOMOTO CO., INC.)以及 0.4 重量份之硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)。混合後，使用旋轉式打錠機(HT-AP18SSII type, HATA IRON WORKS CO., LTD., 9 mmf, 平衡頭)壓縮模製該混合物，以提供具有錠劑硬度為 50 N 之 250 mg 錠劑。

(實施例 4)

混合 40 重量份之西洛他唑粉末與 0.5 重量份之水合二氧化矽(Adsolider-102, Freund Corporation)。然後，添加 33.7 重量份之粒化顆粒(F-MELT, FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)、15 重量份之結晶纖維素(Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、10 重量份之玉米澱粉(Nisshoku corn starch (XX16)W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)、0.2 重量份之薄荷腦(Takasago International Corporation)、0.2 重量份之阿斯巴甜(AJINOMOTO CO., INC.)以及 0.4 重量份之硬脂酸鎂

(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)，並混合之。
使用旋轉式打錠機(HT-API18SSII type, HATA IRON WORKS CO., LTD., 9 mmf, 平衡頭)壓縮模製所得之混合物，以提供具有錠劑硬度為 50 N 之 250 mg 錠劑。

(實施例 5)

混合 40 重量份之西洛他唑粉末與 0.5 重量份之輕質無水矽酸(Adsolider-101, Freund Corporation)。然後，添加 33.7 重量份之粒化顆粒(F-MELT, FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)、15 重量份之結晶纖維素(Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、10 重量份之玉米澱粉(Nisshoku corn starch (XX16)W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)、0.2 重量份之薄荷腦(Takasago International Corporation)、0.2 重量份之阿斯巴甜(AJINOMOTO CO., INC.)以及 0.4 重量份之硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)，並混合之。
使用旋轉式打錠機(HT-API18SSII type, HATA IRON WORKS CO., LTD., 9 mmf, 平衡頭)壓縮模製所得之混合物，以提供具有錠劑硬度為 50 N 之 250 mg 錠劑。

(實施例 6)

混合 40 重量份之西洛他唑粉末與 0.5 重量份之輕質無水矽酸(AEROSIL 380, NIPPON AEROSIL CO., LTD.)。然後，添加 33.7 重量份之粒化顆粒(F-MELT, FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)、15 重量份之結晶纖維素(Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、10 重量

份之玉米澱粉(Nisshoku corn starch (XX16)W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)、0.2 重量份之薄荷腦(Takasago International Corporation)、0.2 重量份之阿斯巴甜(AJINOMOTO CO., INC.)以及 0.4 重量份之硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)，並混合之。使用旋轉式打錠機(HT-API18SSII type, HATA IRON WORKS CO., LTD., 9 mmf, 平衡頭)壓縮模製所得之混合物，以提供具有錠劑硬度為 50 N 之 250 mg 錠劑。

(實施例 7)

混合 40 重量份之西洛他唑粉末與 0.5 重量份之水合二氧化矽(Adsolider-102, Freund Corporation)。然後，添加 33.7 重量份之粒化顆粒(F-MELT, FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)、10 重量份之結晶纖維素(Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、15 重量份之玉米澱粉(Nisshoku corn starch (XX16)W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)、0.2 重量份之薄荷腦(Takasago International Corporation)、0.2 重量份之阿斯巴甜(AJINOMOTO CO., INC.)以及 0.4 重量份之硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)，並混合之。使用旋轉式打錠機(HT-API18SSII type, HATA IRON WORKS CO., LTD., 9 mmf, 平衡頭)壓縮模製所得之混合物，以提供具有錠劑硬度為 50 N 之 250 mg 錠劑。

(參考例 1)

將 192 g 之赤藻糖醇(Nikken Chemicals Co., Ltd)

與 100 g 之玉米澱粉(Nisshoku corn starch (XX16)W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)、8 g 之羥丙基纖維素(HPC-L, NIPPON SODA CO., LTD)以及 100 g 之西洛他唑粉末引入流體化之造粒乾燥機(Multiplex MP-1 model, POWREX CORPORATION)中，並噴灑純化水作為黏結液體以進行造粒。將顆粒直接乾燥以提供顆粒 A。於每 400 g 之顆粒 A 中添加 40 g 之 PVP-XL (ISP company)作為崩解劑以及添加 2 g 之硬脂酸鎂作為潤滑劑。使用連續打錠機(812HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.)壓縮模製該混合物，以提供含有 100 mg 西洛他唑之錠劑(錠劑之重量為 442 mg 且直徑為 12 mm)。

(參考例 2)

將 94 g 之玉米澱粉(Nisshoku corn starch (XX16)W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)、6 g 之羥丙基纖維素(HPC-L, NIPPON SODA CO., LTD)以及 100 g 之西洛他唑粉末引入流體化之造粒乾燥機(Multiplex MP-1 model, POWREX CORPORATION)中，並噴灑純化水作為黏結液體以進行造粒。將顆粒直接乾燥以提供顆粒 B。添加硬脂酸鎂作為潤滑劑，其添加比例為顆粒 B 之 0.5% (w/w)。使用連續打錠機(812HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.)壓縮模製該混合物，以提供含有 100 mg 西洛他唑之錠劑(錠劑之重量為 201 mg 且直徑為 9 mm)。

(試驗 1)

將實施例 1 至 7 之 100 mg 西洛他唑錠劑放入口腔中，

並使其於舌上分解。測量各錠劑完全分解所需之時間以作為口中分解時間，並相互比較之。亦測量實施例 1 至 7 之藥物分解時間 (pharmacopoeia disintegration time) 以及硬度。根據日本藥典第 15 版中之分解試驗，使用 Monsanto 硬度試驗儀 (Kayagaki Irika Kougyo) 測量硬度，並且將藥物分解時間測量為各錠劑完全分解所需之時間 (秒)。該分解試驗是在沒有盤子的情況下使用水作為試驗溶液而進行。

[表 1]

	口中分解時間 (秒)	藥物分解時間 (秒)	硬度 (N)
實施例 1	49	35	55
實施例 2	28	24	59
實施例 3	-	34	58
實施例 4	17	21	51
實施例 5	28	23	63
實施例 6	20	18	57
實施例 7	20	26	55
參考例 1	>60		
參考例 2	>180		

如表 1 所示，相較於參考例 1 及 2 之彼等錠劑，使用本發明實施例 1 至 7 之口中可分解錠劑的口中分解時間係大幅縮短。

於實施例 1 至 7 之各製程中，特別是實施例 4 至 7 之包含滑動劑的預打錠組成物(pre-tableted composition)係具有比實施例 1 至 3 之組成物更佳之流動性且可輕易地經壓縮模製。此外，亦對實施例 4 至 7 之錠劑進行投予時之口腔感覺試驗。該等錠劑於投予時之口腔感覺均為良好，但實施例 7 之感覺比實施例 4 之感覺更佳。

(實施例 8)

將 40 重量份之西洛他唑粉末與 1.2 重量份之輕質無水

矽酸(Adsolider-101, Freund Corporation)於高速直立式造粒機(VG-10, POWREX CORPORATION, 主槳: 400 rpm, 造粒槳: 1500 rpm)中混合攪拌 15 分鐘。於混合粉末中添加 15 重量份之玉米澱粉(Nisshoku corn starch (XX16)W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)，並將混合物於相同條件下攪拌 15 分鐘。於混合粉末中添加 35.12 重量份之粒化顆粒(F-MELT, FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)，並將混合物於相同條件下攪拌 15 分鐘。此外，再添加 8 重量份之結晶纖維素(Ceolus KG802, Asahi Kasei Chemicals Corporation)以及 0.2 重量份之阿斯巴甜(AJINOMOTO CO., INC.)，並於相同條件下攪拌 15 分鐘，以提供錠劑之粉末。接著，使用裝備有外部潤滑裝置(Kikusui Seisakusho Ltd.)之旋轉式打錠機，在須使 1.2 mg 之硬脂酸鎂黏附於錠劑上之條件下，製備出每錠重量為 250 mg 之錠劑。衝頭形狀為圓形，其直徑為 9 mm，且打錠壓力為 400 至 500 kg。

(實施例 9)

將 40 重量份之西洛他唑粉末與 1.2 重量份之輕質無水矽酸(Adsolider-101, Freund Corporation)於高速直立式造粒機(FM-VG-120P, POWREX CORPORATION, 主槳: 240 rpm, 造粒槳: 1500 rpm)中混合攪拌 15 分鐘。於混合粉末中添加 15 重量份之玉米澱粉(Nisshoku corn starch (XX16)W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)以及 8 重量份之結晶纖維素(Ceolus KG802, Asahi Kasei Chemicals Corporation)作為有機賦形劑，並添加 0.2 重量份之阿斯巴甜

(AJINOMOTO CO., INC.)作為其他添加劑，將混合物於相同條件下攪拌 15 分鐘。於混合粉末中添加 35.12 重量份之粒化顆粒(F-MELT, FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)，並將混合物於滾筒型混合器(Ishitobi Manufacture, 12rpm)中混合 10 分鐘。於混合粉末中添加 0.16 重量份之硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)，並於相同條件下攪拌 15 分鐘，以提供錠劑之粉末。接著，使用裝備有外部潤滑裝置(Kikusui Seisakusho Ltd.)之旋轉式打錠機，在須使 0.8 mg 之硬脂酸鎂黏附於錠劑之條件下，製備出每錠重量為 250 mg 之錠劑。衝頭形狀為圓形，其直徑為 9 mm，且打錠壓力為 400 至 500 kg。

(試驗 2)

測試實施例 8 與 9 所製備之錠劑的某些調配物性質，並將結果顯示於表 2 中。根據日本藥典第 15 版中之分解試驗，使用錠劑硬度試驗儀(Schleuniger)測量硬度，並且將藥物分解時間測量為各錠劑完全分解所需之時間(秒)。該分解試驗是在沒有盤子的情況下使用水作為試驗溶液而進行。以 6 片錠劑進行試驗，報告中係顯示其平均值。

此外，將錠劑經口投予至 6 位健康男性成人，並測量各錠劑於口腔中僅使用唾液完全分解所需之時間。結果以其平均值顯示於下文中。

[表 2]

	實施例 8	實施例 9
硬度(N)	53	53
藥物分解時間(秒)	22	22
口中分解時間(秒)	29	24

(試驗 3)

使用實施例 7 與 9 之錠劑以及市售含有 100 mg 西洛他唑之錠劑進行溶解試驗，並將其結果顯示於表 3 中。

溶解試驗係根據日本藥典第 15 版中之溶解試驗進行，其中該試驗溶液為 900 ml 之十二烷基硫酸鈉水溶液(3 g 於 1000 ml 中)，該方法為槳法，且旋轉速率為 50 rpm。各樣品之含量係藉由紫外光-可見光光譜儀(257 nm)分析。

該試驗係使用 3 錠實施例 7 之錠劑、6 錠實施例 9 之錠劑、以及 6 錠市售含有 100 mg 西洛他唑之錠劑進行。結果係以其平均值顯示於下文中。

[表 3]

溶解試驗

時間(分鐘)	釋放之西洛他唑(%)		
	實施例 7	實施例 9	100 mg 西洛他唑錠劑
0	0	0	0
10	39	43	44
20	54	61	62
30	62	70	70
45	70	78	78
60	75	82	82

根據實施例 9 所示之組成物與製程所製備之口中可分解錠劑與市售含有 100 mg 西洛他唑之錠劑具有相同之溶解特性。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98106341

※申請日： 98.2.27

※IPC 分類：

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

口中可分解錠劑

AN ORALLY DISINTEGRATING TABLET

二、中文發明摘要：

本發明係有關包含西洛他唑(cilostazol)、甘露糖醇、除了甘露糖醇以外之醣類、無機物質、崩解劑以及有機賦形劑與滑動劑(glidant)之口中可分解錠劑，該錠劑對許多施用西洛他唑之患者(尤其是高齡患者以及患有吞嚥困難的患者)而言，可輕易地服用。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to an orally disintegrating tablet comprising cilostazol, mannitol, saccharide other than mannitol, inorganic substance, and disintegrating agent, as well as organic excipient and glidant, which is possible to be taken with easy handling for many patients to whom cilostazol tablets are applied, especially aged patients and patients suffering from dysphagia.

七、申請專利範圍：

1. 一種口中可分解錠劑，包括西洛他唑(cilostazol)以及粒化顆粒，該粒化顆粒係藉由將無機物質與崩解劑均勻分散至包含兩種或更多種醣類之複合顆粒中而製備。
2. 如申請專利範圍第 1 項之口中可分解錠劑，其復包括滑動劑。
3. 如申請專利範圍第 2 項之口中可分解錠劑，其中，該滑動劑之含量為 0.2 至 2% (w/w)。
4. 如申請專利範圍第 3 項之口中可分解錠劑，其中，該滑動劑為選自水合二氧化矽、輕質無水矽酸以及重質無水矽酸所組成群組之一種或多種滑動劑。
5. 如申請專利範圍第 4 項之口中可分解錠劑，其中，該滑動劑為水合二氧化矽及/或輕質無水矽酸。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之口中可分解錠劑，其復包括有機賦形劑。
7. 如申請專利範圍第 6 項之口中可分解錠劑，其中，該有機賦形劑為選自澱粉以及纖維素所組成群組之一種或多種賦形劑。
8. 如申請專利範圍第 7 項之口中可分解錠劑，其中，該澱粉為選自玉米澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、部分預糊化澱粉以及羥丙基澱粉所組成群組之一種或多種澱粉。
9. 如申請專利範圍第 8 項之口中可分解錠劑，其中，該澱粉為玉米澱粉。
10. 如申請專利範圍第 7 項之口中可分解錠劑，其中，該纖

維素為選自結晶纖維素以及羧甲基纖維素所組成群組之一種或兩種纖維素。

11. 如申請專利範圍第 10 項之口中可分解錠劑，其中，該纖維素為結晶纖維素。
12. 如申請專利範圍第 7 項之口中可分解錠劑，其中，該有機賦形劑為結晶纖維素與玉米澱粉。
13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之口中可分解錠劑，其可視需要進一步包括選自潤滑劑、甜味劑、調味料、香料、黏結劑以及著色劑所組成群組之一種或多種添加劑。
14. 如申請專利範圍第 13 項之口中可分解錠劑，其中，該甜味劑為阿斯巴甜。
15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之口中可分解錠劑，其係藉由外部潤滑壓縮而調配。
16. 一種製備口中可分解錠劑之方法，包括：
 - (a) 混合西洛他唑與滑動劑，
 - (b) 於步驟(a)所製備之混合粉末中混合有機賦形劑、粒化顆粒與其他添加劑，以及
 - (c) 壓縮模製步驟(b)所製備之混合物。
17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中，於步驟(c)之該壓縮模製方法為外部潤滑壓縮。
18. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之口中可分解錠劑，其中，該粒化顆粒係藉由將無機物質與崩解劑均勻分散至包含兩種或更多種醣類之複合顆粒中而製備，且

該複合顆粒中之該醣類為甘露糖醇與選自下列所組成群組之一種或多種醣類的組合：木糖醇、山梨糖醇、赤藻糖醇、麥芽糖醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、麥芽糖、海藻糖、Palatinit[®]以及 Palatinose[®]。

19. 如申請專利範圍第 18 項之口中可分解錠劑，其中，

(a)該醣類之含量為 40 至 90 重量份，(b)該無機物質之含量為 1 至 30 重量份，(c)該崩解劑之含量為 5 至 40 重量份，且成分(a)、(b)與(c)之總量為 100 重量份，以及

該醣類(a)包含甘露糖醇以及除了甘露糖醇以外的醣(類)，且該甘露糖醇與該除了甘露糖醇以外的醣(類)之重量比為 98：2 至 67：33。

20. 如申請專利範圍第 19 項之口中可分解錠劑，其中，該醣類為甘露糖醇與木糖醇。

四、指定代表圖：本案無圖式。

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無化學式。