

申請日期： 87.8.21	案號： 87113822
類別： A61K 47/38	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	快速崩解之甲基纖維素錠劑
	英文	RAPIDLY DISINTEGRATING METHYLCELLULOSE TABLETS
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 布魯斯 戴吉 2. 那瑞西 I. 瑪沙 3. 皮亞西瑞 那亞克
	姓名 (英文)	1. BRUCE DAGGY 2. NARESH I. METHA 3. PRIYASHRI NAYAK
	國籍	1. 美國 2. 美國 3. 印度
	住、居所	1. 美國新澤西州松溪市羅特瑞吉路7號 2. 美國新澤西州雷吉伍德市艾文路8號 3. 美國新澤西州蘭道夫市中心園林路46號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商史密斯克林貝契姆公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國賓夕凡尼亞州費城富蘭克林廣場一號
	代表人 姓名 (中文)	1. 史都特·爾·蘇特
	代表人 姓名 (英文)	1. STUART. R. SUTER



本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
美國 US	1997/08/22	60/056,899	有
美國 US	1998/04/14	60/081,644	有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼



五、發明說明 (1)

發明範疇

本發明係關於一種製備符合USP崩解標準含壓縮甲基纖維素錠劑之方法。

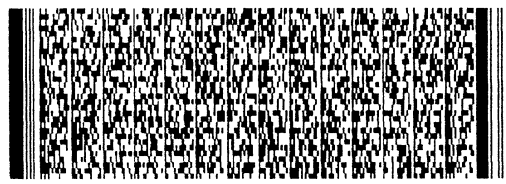
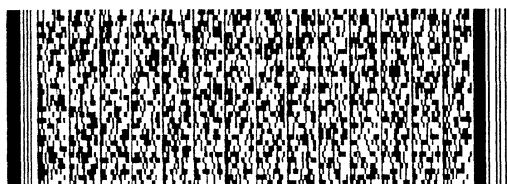
發明背景

纖維素醚如甲基纖維素及羧基甲基纖維素之歷史，證實這些物質在作為增量通便劑具有功效。其作用機制包含增加糞便的水份含量及體積含量，並且潤滑糞便藉此解除便秘。

纖維素醚已被施用作為增量通便劑，以包括錠劑、懸浮液及散裝粉末之劑量型式；後者以不含糖或含高量糖於組合物中。

於水中作為懸浮液所施用的纖維素醚可含高濃度的蔗糖或其他糖類及香料。在此配方中，糖類與纖維素醚競爭可獲得的水份，藉此預防纖維素醚充份水解而形成膠體。使用懸浮液配方的優點在於纖維素醚可充份地分散，避免在腸道中形成任何大的塊狀物。然而，這些懸浮液為有黏性的，半膠體狀的，且在視覺上不吸引消費者。另一缺點為懸浮液有不可口美味的感覺，乃由於口中黏滑的感覺及此種懸浮液的高甜度。因此，這些劑量型式並未得到廣大的消費者接受度。

纖維素醚的散裝粉末通常具有單獨顆粒結塊及膠化情形，因此當其通過消化道時仍保持不溶解。該產品不溶解意指此將預防粉末的水和及膠化，而無法提供功效。再者，散裝粉末的施用在某些病患會引起抽筋，噁心及嘔吐。



五、發明說明 (2)

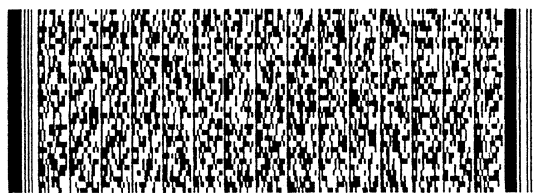
因此，散裝粉末並非纖維素醚的較佳劑量型式。

然而，可口及視覺上吸引人的散裝粉末可由添加水或其他水溶液於水溶性纖維素醚的乾燥粉末混合物及分散劑/甜味成份(典型為蔗糖)而達成。此項技術已揭示於1984年9月26日公告的南非專利84,1044號中。這些組合物的陷阱在於每劑量含約400卡的營養價值，主要由於其高糖含量。此高熱量值無法為一般消費者或患血糖障礙(包括糖尿病)者所接受。老年人一般為患有便秘且為較常使用通便劑者之人口階層，也通常患有血糖障礙。而糖類的大量攝取會使血糖障礙惡化。

纖維素醚以糖包以外殼被視為含有高量糖的粉末之替代品。此配方具有1)較少的糖如天然的糖，或糖類的結合例如蔗糖、葡萄糖、果糖或玉米糖漿固體；2)較低的熱量值；及3)立即可分散於冷的水溶液中。

Citrucel® Orange Flavor，含有甲基纖維素作為活性成份的巨量形成通便劑，於1986年時首先被引進市場。此產品在19克的成人劑量中含15克的蔗糖，相當於有2克的甲基纖維素。為減少此產品的糖份含量，低熱量值的天然香料配方，及僅含1克的蔗糖被發展且於1988年被引進。另外對於此產品的專利保護焦點在於製造無糖且實際上無熱量的粉末。此產品具有無糖的甜味劑，分散劑，其他的賦型劑及香料，於1991年以無糖Citrucel® Orange Flavor上市。

然而在此項技藝仍需要發展一種迅速崩解的固體劑量



五、發明說明 (3)

型式之增量劑，較佳為甲基纖維素，例如其便於服用及傳輸，無糖，易於投予具有血糖障礙或糖尿病的消費者。

發明摘要

本發明係關於一種製備可立即分散且符合美國藥典崩解標準的甲基纖維素錠劑之改良方法。此甲基纖維素壓製成錠劑，其包含適當的稀釋劑，以較佳的w/w比例。此錠劑較佳可在活體外於 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下，於0.1N氫氯酸及水中迅速崩解。

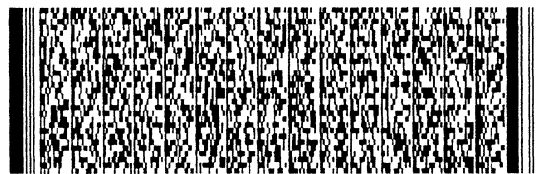
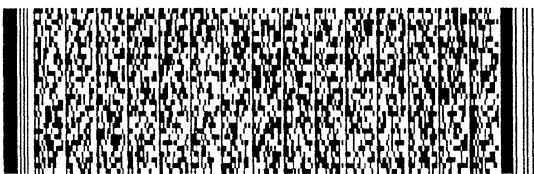
發明的詳細敘述

一般相信打錠的纖維醚在消化道中不會立即溶解，因為此纖維素醚為高度易溼的。錠劑的外部會形成似膠體的水合物，防止錠劑破裂並大大地延緩錠劑內部的水合作用。本發明克服了此項技藝所公認的問題，並包含了新穎組合物之製備及製備甲基纖維素的快速崩解錠劑。較佳者為所有用於製備本發明錠劑的賦型劑為無糖。

錠劑以新穎的方法製備，包括高剪力溼化造粒方法，隨後以流動床乾燥，研磨，與其他原料混合及壓縮。

本發明係為甲基纖維素錠劑包括甲基纖維素，至少一種稀釋劑或充填劑，及其他為此技藝熟習者清楚瞭解合適的賦型劑。在一些例子中當可瞭解稀釋劑/充填劑及崩解劑可能為相同。

本發明的錠劑配方較其他甲基纖維素劑型為佳，乃因其投藥之便利及快速的崩解。此與配方為100%重量計甲基纖維素於0.5克膜衣錠的甲基纖維素錠劑相反，其發現在



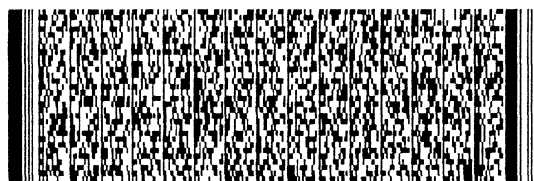
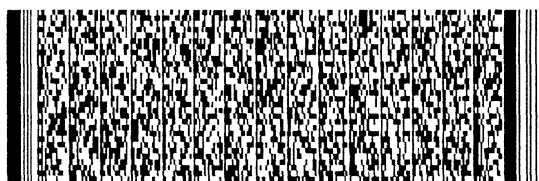
五、發明說明 (4)

傳統的崩解裝置中，甚至在2小時後於0.1N HCl溶液不會崩解。目前的錠劑於0.1N HCl中應在約20至約30分鐘崩解，較佳為從約10至約19分鐘，更佳為少於10分鐘；於水中，錠劑應在約25至約30分鐘崩解，較佳為從約15至約24分鐘，更佳為少於15分鐘。

頃發現，低分子量(mw)的甲基纖維素在作為通便劑時較無效果，因此較不欲使用於快速崩解錠劑配方。高分子量的甲基纖維素因此在本發明中較令人合意且為必需的。此纖維必需具有足夠的黏度而膠化，且於腸道中保留水份以分散及軟化糞便作為通使用途。

在標準狀況下藉由使用甲基纖維素測試方法，如USP XXII第894頁的甲基纖維素的明顯黏度方法，或醫藥賦型劑操作手冊，APhA內所討論，此處所用較佳的甲基纖維素應具有黏度大於1000厘泊(cps)，較佳為大於2000厘泊，更佳為大於3000厘泊，及最佳為大於4000厘泊。較此處所敘述更高分子量的甲基纖維素亦令人合意，然而，市售此等級的甲基纖維素有限定的特徵。目前市售甲基纖維素的上限約為6000 cps，包含在本發明的範圍內。目前可獲得用於此的甲基纖維素產品為Methocel A4M，由密西根州中部的道爾化學公司(Dow Chemical Company)製造的Dow Methocel A4M，具有黏度約3000至約5,600 cps，在想要的目標黏度的75至140%之內。

用於此配方中較佳可吞食的稀釋劑或充填劑，包括(但非限定為)不同等級的微晶纖維素，如Avicel PH101，



五、發明說明 (7)

4.68:0.88-0.95。

月桂硫酸鈉:Explotab®:Starch 1500®:波威酮 29K
/32:硬脂酸鎂包括:0.36-0.38:3.66-7.07:24.05-25.89:
4.35-4.68:0.88-0.95。

不希望限定為上述的賦型劑，而下列選擇性的物質可用於此：

對於硬脂酸鎂可選擇的潤滑劑包括(但非限為)硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、Cab-O-Sil、Syloid、硬脂酸及滑石。

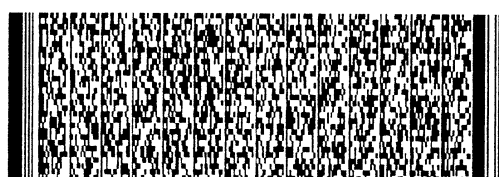
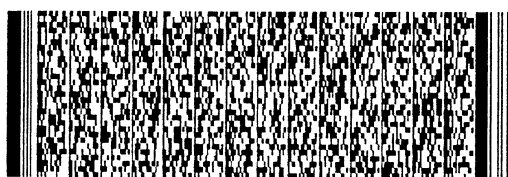
對於PVP之選擇包括(但非限為)羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、阿拉伯膠、明膠、西黃蓍膠、預糊化的澱粉及澱粉。

對於Explotab可選擇的崩解劑包括(但非限為)羧基甲基纖維素鈉、Ac-di-sol®、羧基甲基纖維素、矽酸鎂鋁、藻酸鹽、洋菜、瓜耳膠、西黃蓍膠、刺槐豆、梧桐樹膠、果膠及cros波威酮。

對於月桂硫酸鈉可選擇的溼潤劑包括(但非限為)月桂硫酸鎂。

如上所載，所有的配方可添加或不加糖而製備，而無糖配方亦較易施予確實需此製備而患有血糖障礙或糖尿病的消費者。

存在於每劑量的甲基纖維素量及每日服用的通便劑劑量部份依年齡、性別、病人大小、病人特別問題的嚴重性、診療醫師的建議，及病人特殊口味及習慣而定。因此，本發明的錠劑以單一劑量投藥為有利，其可含高達500至



五、發明說明 (8)

1000 毫克的甲基纖維素錠劑，或多數的較小劑量含低至每錠劑250毫克。對於通便效果，最佳為每錠含約500毫克甲基纖維素，而病人每次服用1至2錠。1000毫克的劑量應可適當地提供最佳的通便效果。

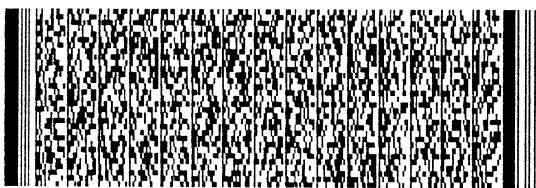
較佳的壓縮錠劑外層並未包覆，若欲包覆，其可以任何熟習技藝者知道合適的包衣塗覆。合適的包覆劑係用於即釋之目的，且溶於胃液中。此包覆劑為熟習此項技藝者習知，包括(但非限定為)羥基丙基甲基纖維素或甲基纖維素，或溶於水20%重量計的橘色Opadry II。

接下來將看到的實施例中，係用於此的原料內外顆粒混合的不同組合。所有實例皆在本發明的範圍內。通常，高黏度的甲基纖維素如Methocel A4M，先製成顆粒，再與黏合劑如波威酮、溼潤劑如月桂硫酸鈉，及合適的著色劑形成內顆粒混合物，然後再製粒。這些顆粒成份再與另外的溼潤劑及崩離劑混合，最後再和潤滑劑調合。最後的顆粒混合物再經調和並壓縮成本發明的錠劑。

本發明的另一觀點為藉由增加糞便水含量或提供糞便的潤滑效果於需要該效果的哺乳動物中而解除便秘，該方法包括投予該哺乳動物有效量的高黏度甲基纖維素，其與適當的稀釋劑壓縮成錠劑。

製備方法

下列的實施例係例示說明本發明，但非限制其範圍。所有的部分及比例皆以重量計，除非另有說明。敘述於下列表中配方的崩解時間係使用傳統的崩解裝置測得。



五、發明說明 (9)

實例 1

表 1

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克 / 錠	(% 重量計)
----	-------	---------

原料		
----	--	--

A 相

Methocel A4M	0.5000	69.35
--------------	--------	-------

Avicel PH101®	0.0370	5.13
---------------	--------	------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.21
-------	--------	------

Povidone 29K/32	0.0480	6.66
-----------------	--------	------

染色 / 著色劑	0.0010	0.14
----------	--------	------

去離子水	適量	適量
------	----	----

B 相

A 相	0.5875	81.48
-----	--------	-------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.21
-------	--------	------

Avicel PH200®	0.1245	17.27
---------------	--------	-------

硬脂酸鎂	0.0075	1.04
------	--------	------

總計	0.7210	100.00
----	--------	--------



五、發明說明 (10)

製備甲基纖維素的快速崩解錠劑之方法，係使用定量的原料如上述表1所提，及使用下列步驟進行：

1. 波威酮 K29/32 (PVP) 溶液之製備

稱重定量的PVP，並加至定量的水中，攪拌直到PVP完全溶解。

2. 相A之製備

稱重精確量的Methocel A4M，月桂硫酸鈉、Avicel PH101及著色劑，如任何合適的FD&C鋁紅色染料，再轉移至Key Hi剪力製粒機，並以推進速度135 rpm及10%的切碎速度混合約10分鐘。在製粒機中以速率約大於200毫升/分噴灑至混合物上。在PVP溶液的添加完成後，停止切碎機，而在製粒機中繼續進行混合，至抗阻值約130-135瓦特且時間到達此瓦特值。自潮溼的製料中將樣品移走，並記錄乾燥時損失量(%LOD)。溼的顆粒在通氣流動床乾燥機中部分乾燥至%LOD讀值約為1.0-3.0%。流動床乾燥機的空氣溫度維持在約90-95℃，而樣品在出口空氣溫度約32-52℃時發現為乾的。乾的顆粒經12號篩網在菲茲磨碎機(Fitz Mill)中以高速磨碎，並稱重乾燥過的顆粒及計算百分比產率。測量乾顆粒的水份含量，並將顆粒樣品移走及分析粒子大小分佈，體積及密度，流動指數及溼度值。將顆粒稱重並基於所剩顆粒的重量計算相B的原料。

3. 最後調合之製備。

對上述相A製造定量經磨碎的顆粒，及定量的月桂硫酸鈉及Avicel PH200加入V型調合機中混合約10分鐘。隨



五、發明說明 (11)

後加入硬脂酸鎂並混合另外的3分鐘左右，自V型調合機不同部份取出樣品並分析調合的均勻度。最後調合的樣品分析其粒子大小分佈，體積及密度，流動指數及溼度值。之後再稱重顆粒。

4. 甲基纖維素錠劑之壓縮

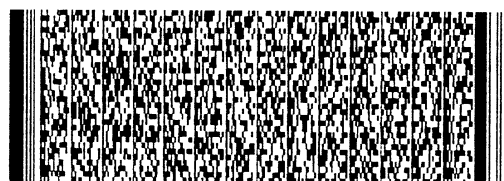
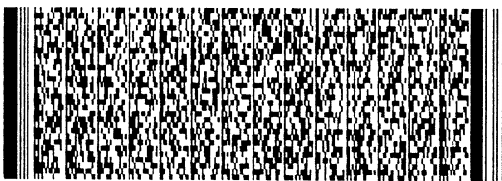
最後調合物移至Stokes單孔"F"壓錠之漏斗並以合適的加工壓製成膜衣錠。

目標錠劑所欲之硬度介於10和25，較佳為8至12 SCU；每錠劑較佳的目標重量少於750毫克；估計的破碎度低於2.0%，較佳為低於1.0%，目標崩解時間在水及酸中在30分鐘以下（較短的崩解時間為少於10分鐘，更佳為在0.1N HCl中少於8分鐘及在水中少於15分鐘，更佳為約8分鐘）。錠劑包裝於拉鏈密封(Ziplock)的袋中，再測試重量變化、硬度、在酸及水中的崩解、易碎性、溼度(%LOD)、厚度、黏度及含量均勻度。

表1的配方中，使用自動崩解裝置測定，具有平均崩解時間於 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下在0.1N HCl中少於4分鐘及在水中少於7分鐘。而表1的配方中使用傳統崩解裝置得到平均崩解時間在酸中少於5分鐘及在水中少於9分鐘。

實例2

一種配方含Avicel PH 101®及Explotab®，如下列表2所示之內外顆粒，使用自動崩解裝置測定，具有在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下於0.1N HCl中平均崩解時間少於1分鐘。



五、發明說明 (12)

表 2

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克 / 錠	(% 重量計)
原料		

A 相

Methocel A4M	0.5000	60.31
Avicel PH 101®	0.0370	4.46
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.46
Explotab®	0.0300	3.62
去離子水	適量	適量

B 相

A 相	0.6055	73.03
月桂硫酸鈉	0.0017	0.21
澱粉羥基乙酸鈉	0.0253	3.05
Avicel PH 101®	0.1880	22.67
硬脂酸鎂	<u>0.0086</u>	<u>1.04</u>
總計	0.8291	100.00

實例 3

一種配方含內顆粒的 Avicel PH 101®，外顆粒的



五、發明說明 (13)

Avicel PH 102®及Explotab®, 如下列表3所示之內外顆粒, 使用自動崩解裝置測定, 具有在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下於0.1N HCl中平均崩解時間少於3分鐘。

表3

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
----	-----	--------

原料	克/錠	(%重量計)
----	-----	--------

A相

Methocel A4M	0.5000	59.24
Avicel PH 101®	0.0370	4.38
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.38
Explotab®	0.0300	3.56
染料/著色劑	0.0040	0.47
去離子水	適量	適量

B相

A相	0.6095	72.21
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
澱粉羥基乙酸鈉	0.0220	2.61
Avicel PH 102®	0.2035	24.11
硬脂酸鎂	0.0075	0.89
總計	0.8440	100.00



五、發明說明 (14)

實例4

一種配方含內顆粒的Avicel PH 101[®]，外顆粒的Avicel PH 102[®]及Explotab[®]，如下列表4所示之內外顆粒，使用自動崩解裝置測定，具有在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下於0.1N HCl中平均崩解時間少於2分鐘。

表4

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
原料		

A相

Methocel A4M	0.5000	59.52
Avicel PH 101 [®]	0.0370	4.41
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.41
Explotab [®]	0.0300	3.57
去離子水	適量	適量

B相

A相	0.6055	72.08
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
澱粉羥基乙酸鈉	0.0220	2.62
Avicel PH 102 [®]	0.2035	24.23
硬脂酸鎂	<u>0.0075</u>	<u>0.89</u>
總計	0.8400	100.00



五、發明說明 (15)

上述實例4的另一實施態樣，即表4中的配方覆著包衣，並測試其崩解時間。使用的包覆溶液為20%重量計溶於水的Opadry II, Orange。包衣錠劑的平均崩解時間，使用自動崩解裝置測定，在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下於0.1N HCl中少於1分鐘。

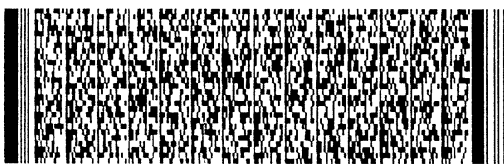
實例5

一種配方含內顆粒的Avicel PH 101®，外顆粒的Avicel PH 102®及Explotab®，如下列表5所示之內外顆粒，使用自動崩解裝置測定，具有在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下於0.1N HCl中平均崩解時間少於1分鐘。

表5

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
原料		
<u>A相</u>		
Methocel A4M	0.5000	60.24
Avicel PH 101®	0.0370	4.46
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.46
Explotab®	0.0300	3.62
去離子水	適量	適量



五、發明說明 (16)

B 相

A 相	0.6055	72.95
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
澱粉羥基乙酸鈉	0.0110	1.33
Avicel PH 102®	0.2045	24.64
硬脂酸鎂	<u>0.0075</u>	<u>0.90</u>
總計	0.8300	100.00

實例6

一種配方含內顆粒的Avicel PH 101®，外顆粒的Avicel PH 102®及不含Explotab®，如下列表6所示之，使用自動崩解裝置測定，具有平均崩解時間在0.1N HCl中少於3分鐘及在37±0.5℃下少於2分鐘。使用傳統裝置測得的崩解時間，在酸中約為1分鐘，在水中少於2分鐘。

表6

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
原料		

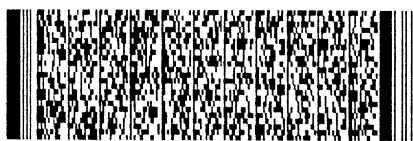
A 相

五、發明說明 (17)

Methocel A4M	0.5000	67.94
Avicel PH 101®	0.0370	5.03
月桂硫酸鈉	0.0015	0.20
Povidone 29K/32	0.0370	5.03
染料/著色劑	0.0010	0.14
去離子水	適量	適量
<u>B相</u>		
A相	0.5765	78.34
月桂硫酸鈉	0.0011	0.15
Avicel PH 102®	0.1527	20.75
硬脂酸鎂	<u>0.0056</u>	<u>0.76</u>
總計	0.7359	100.00

實例7

一種配方含內顆粒玉米澱粉，外顆粒的Starch 1500及不含Explotab®，如下列表7所示，使用自動崩解裝置測定，具有平均崩解時間在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下於0.1N HCl中少於16分鐘。



五、發明說明 (18)

表 7

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
原料		

A 相

Methocel A4M	0.5000	63.29
玉米澱粉	0.0370	4.68
月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
Povidone 29K/32	0.0370	4.68
染料/著色劑	0.0010	0.13
去離子水	適量	適量

B 相

A 相	0.5765	72.97
月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
Starch 1500®	0.2045	25.89
硬脂酸鎂	0.0075	0.95
總計	0.7900	100.00

實例 8

一種配方含內顆粒玉米澱粉，外顆粒的 Starch 1500



五、發明說明 (19)

及內顆粒的Explotab[®]，如下列表8所示，使用自動崩解裝置測定，具有平均崩解時間在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下於0.1N HCl中少於14分鐘。

表8

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
----	-----	--------

原料		
----	--	--

A相

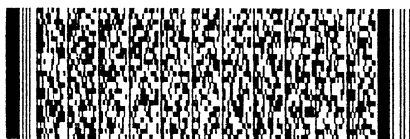
Methocel A4M	0.5000	61.00
玉米澱粉	0.0370	4.51
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.51
Explotab [®]	0.0300	3.66
染料/著色劑	0.0010	0.12
去離子水	適量	適量

B相

A相	0.6065	73.98
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Starch 1500 [®]	0.2045	24.93
硬脂酸鎂	0.0075	0.91
總計	0.8200	100.00

實例9

一種配方含內顆粒玉米澱粉，外顆粒的Starch 1500



五、發明說明 (20)

及內外顆粒的Explotab®，如下列表9所示，使用自動崩解裝置測定，具有平均崩解時間在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下於0.1N HCl中少於13分鐘。

表9

可吞食的甲基纖維素錠劑

配 方	克 / 錠	(% 重量計)
原 料		

A 相

Methocel A4M	0.5000	59.88
玉米澱粉	0.0370	4.43
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.43
Explotab®	0.0300	3.59
染料 / 著色劑	0.0010	0.12
去離子水	適量	適量

B 相

A 相	0.6065	72.63
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Starch 1500®	0.2045	24.49
Explotab®	0.0150	1.80
硬脂酸鎂	0.0075	0.90
總 計	0.8350	100.00



五、發明說明 (21)

實例10

一種配方含內顆粒玉米澱粉，外顆粒的Starch 1500及內外顆粒的Explotab® (較實例9，表9中的量高)，如下列表10所示，使用自動崩解裝置測定，具有平均崩解時間在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下於0.1N HCl中少於11分鐘及在水中少於18分鐘。

表10

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方 原料	克/錠	(%重量計)
----------	-----	--------

A相

Methocel A4M	0.5000	58.82
玉米澱粉	0.0370	4.35
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.35
Explotab®	0.0300	3.53
染料/著色劑	0.0010	0.12
去離子水	適量	適量

B相

A相	0.6065	71.35
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Starch 1500®	0.2045	24.05
Explotab®	0.0300	3.54
硬脂酸鎂	0.0075	0.88
總計	0.8500	100.00



五、發明說明 (22)

實例11

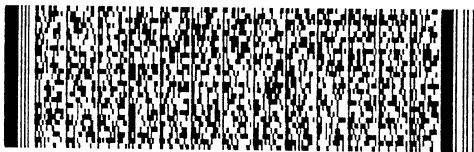
不同的配方含內顆粒Avicel PH 101®及不同量的外顆粒Avicel PH 102® (如下列實例11, 12及13所示)製造用來觀察在錠劑的崩解時間上的效果。

下列表11中的配方, 使用自動崩解裝置測定, 具有平均崩解時間在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下於0.1N HCl中少於1分鐘及在水中少於2分鐘。在傳統的崩解裝置中得到在酸及水中少於1分鐘。

表11

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方 原料	克/錠	(%重量計)
<u>A相</u>		
Methocel A4M	0.5000	62.42
Avicel PH 101®	0.0370	4.62
月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
Povidone 29K/32	0.0480	5.99
染料/著色劑	0.0010	0.12
去離子水	適量	適量
<u>B相</u>		
A相	0.5875	73.34
月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
Avicel PH 102®	0.2045	25.53
硬脂酸鎂	<u>0.0075</u>	<u>0.94</u>
總計	0.8010	100.00



五、發明說明 (23)

實例12

下列表12中的配方，使用自動崩解裝置測定，具有平均崩解時間在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下於0.1N HCl中少於5分鐘及在水中少於7分鐘。在傳統的崩解裝置中得到在酸中少於5分鐘及在水中少於8分鐘。

表12

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方 原料	克/錠	(%重量計)
<u>A相</u>		
Methocel A4M	0.5000	69.35
Avicel PH 101®	0.0370	5.13
月桂硫酸鈉	0.0015	0.21
Povidone 29K/32	0.0480	6.66
染料/著色劑	0.0010	0.14
去離子水	適量	適量
<u>B相</u>		
A相	0.5875	81.48
月桂硫酸鈉	0.0015	0.21
Avicel PH 102®	0.1245	17.27
硬脂酸鎂	0.0075	1.04
總計	0.7210	100.00



五、發明說明 (24)

實例13

下列表13中的配方，使用自動崩解裝置測定，具有平均崩解時間在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下於0.1N HCl中少於10分鐘及在水中少於14分鐘。在傳統的崩解裝置中得到在酸中少於14分鐘及在水中少於22分鐘。

表13

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方 原料	克/錠	(%重量計)
----------	-----	--------

A相

Methocel A4M	0.5000	76.10
Avicel PH 101®	0.0370	5.63
月桂硫酸鈉	0.0015	0.23
Povidone 29K/32	0.0480	7.31
染料/著色劑	0.0010	0.15
去離子水	適量	適量

B相

A相	0.5875	89.42
月桂硫酸鈉	0.0015	0.23
Avicel PH 102®	0.0605	9.21
硬脂酸鎂	0.0075	1.14
總計	0.6570	100.00



五、發明說明 (25)

實例14

下列表14中的配方，使用自動崩解裝置測定，具有平均崩解時間在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下於0.1N HCl中少於7分鐘及在水中少於9分鐘。在傳統的崩解裝置中得到在酸中少於8分鐘及在水中少於13分鐘。

表14

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
原料		

A相

Methocel A4M	0.5000	62.42
Avicel PH 101®	0.0370	4.62
月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
Povidone 29K/32	0.0480	5.99
染料/著色劑	0.0010	0.12
去離子水	適量	適量

B相

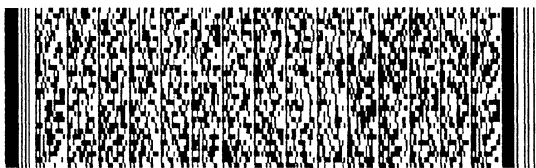
A相	0.5875	73.34
月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
Avicel PH 200®	0.2045	25.53
硬脂酸鎂	0.0075	0.94
總計	0.8010	100.00



五、發明說明 (26)

本說明書所引用的所有刊物，包括但非限定為專利及專利申請案，不論個別的刊物特定及個別指出或全文陳述，在此均併入參考。

以上所述完全揭示本發明，包括其中的較佳實施態樣。特別揭示於此的實施態樣其修飾及改良亦在下列申請專利範圍的範圍中。不需更多的苦心勞力，咸信熟習此項技藝者，利用前面的敘述可利用本發明至最完全的程度。因此，此處的實例係僅用以例式說明而非以任何方式限定本發明的範圍。本發明的實施態樣於申請專利範圍所排除的所有數及權利界定如後。



附頁

表 1

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
----	-----	--------

原料	克/錠	(%重量計)
----	-----	--------

A 相

Methocel A4M	0.5000	69.35
--------------	--------	-------

Avicel PH101®	0.0370	5.13
---------------	--------	------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.21
-------	--------	------

Povidone 29K/32	0.0480	6.66
-----------------	--------	------

染色/著色劑	0.0010	0.14
--------	--------	------

去離子水	適量	適量
------	----	----

B 相

A 相	0.5875	81.48
-----	--------	-------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.21
-------	--------	------

Avicel PH200®	0.1245	17.27
---------------	--------	-------

硬脂酸鎂	0.0075	1.04
------	--------	------

總計	0.7210	100.00
----	--------	--------

附頁

表 2

可吞食的甲基纖維素錠劑

配 方	克 / 錠	(% 重 量 計)
原 料		

A 相

Methocel A4M	0.5000	60.31
Avicel PH 101®	0.0370	4.46
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.46
Explotab®	0.0300	3.62
去離子水	適量	適量

B 相

A 相	0.6055	73.03
月桂硫酸鈉	0.0017	0.21
澱粉羥基乙酸鈉	0.0253	3.05
Avicel PH 101®	0.1880	22.67
硬脂酸鎂	<u>0.0086</u>	<u>1.04</u>
總 計	0.8291	100.00

附頁

表 3

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克 / 錠	(% 重量計)
----	-------	---------

原料	克 / 錠	(% 重量計)
----	-------	---------

A 相

Methocel A4M	0.5000	59.24
Avicel PH 101®	0.0370	4.38
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.38
Explotab®	0.0300	3.56
染料 / 著色劑	0.0040	0.47
去離子水	適量	適量

B 相

A 相	0.6095	72.21
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
澱粉羥基乙酸鈉	0.0220	2.61
Avicel PH 102®	0.2035	24.11
硬脂酸鎂	<u>0.0075</u>	<u>0.89</u>
總計	0.8440	100.00

附頁

表 4

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
----	-----	--------

原料

A 相

Methocel A4M	0.5000	59.52
Avicel PH 101®	0.0370	4.41
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.41
Explotab®	0.0300	3.57
去離子水	適量	適量

B 相

A 相	0.6055	72.08
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
澱粉羥基乙酸鈉	0.0220	2.62
Avicel PH 102®	0.2035	24.23
硬脂酸鎂	<u>0.0075</u>	<u>0.89</u>
總計	0.8400	100.00

附頁

表 5

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克 / 錠	(% 重量計)
----	-------	---------

原料

A 相

Methocel A4M	0.5000	60.24
Avicel PH 101®	0.0370	4.46
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.46
Explotab®	0.0300	3.62
去離子水	適量	適量

B 相

A 相	0.6055	72.95
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
澱粉羥基乙酸鈉	0.0110	1.33
Avicel PH 102®	0.2045	24.64
硬脂酸鎂	<u>0.0075</u>	<u>0.90</u>
總計	0.8300	100.00

附頁

表 6

可吞食的甲基纖維素錠劑

配 方	克 / 錠	(% 重 量 計)
-----	-------	-----------

原 料	克 / 錠	(% 重 量 計)
-----	-------	-----------

A 相

Methocel A4M	0.5000	67.94
--------------	--------	-------

Avicel PH 101®	0.0370	5.03
----------------	--------	------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.20
-------	--------	------

Povidone 29K/32	0.0370	5.03
-----------------	--------	------

染料 / 著色劑	0.0010	0.14
----------	--------	------

去離子水	適量	適量
------	----	----

B 相

A 相	0.5765	78.34
-----	--------	-------

月桂硫酸鈉	0.0011	0.15
-------	--------	------

Avicel PH 102®	0.1527	20.75
----------------	--------	-------

硬脂酸鎂	0.0056	0.76
------	--------	------

總 計	0.7359	100.00
-----	--------	--------

附頁

表 7

可吞食的甲基纖維素錠劑

配 方	克 / 錠	(% 重 量 計)
-----	-------	-----------

原 料	克 / 錠	(% 重 量 計)
-----	-------	-----------

A 相

Methocel A4M	0.5000	63.29
--------------	--------	-------

玉 米 澱 粉	0.0370	4.68
---------	--------	------

月 桂 硫 酸 鈉	0.0015	0.19
-----------	--------	------

Povidone 29K/32	0.0370	4.68
-----------------	--------	------

染 料 / 著 色 劑	0.0010	0.13
-------------	--------	------

去 離 子 水	適 量	適 量
---------	-----	-----

B 相

A 相	0.5765	72.97
-----	--------	-------

月 桂 硫 酸 鈉	0.0015	0.19
-----------	--------	------

Starch 1500®	0.2045	25.89
--------------	--------	-------

硬 脂 酸 鎂	0.0075	0.95
---------	--------	------

總 計	0.7900	100.00
-----	--------	--------

附頁

表 8

可吞食的甲基纖維素錠劑

配 方	克 / 錠	(% 重量計)
原 料		

A 相

Methocel A4M	0.5000	61.00
玉米澱粉	0.0370	4.51
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.51
Explotab®	0.0300	3.66
染料 / 著色劑	0.0010	0.12
去離子水	適量	適量

B 相

A 相	0.6065	73.98
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Starch 1500®	0.2045	24.93
硬脂酸鎂	0.0075	0.91
總 計	0.8200	100.00

附頁

表 9

可吞食的甲基纖維素錠劑

配 方	克 / 錠	(% 重量計)
原 料		

A 相

Methocel A4M	0.5000	59.88
玉 米 澱 粉	0.0370	4.43
月 桂 硫 酸 鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.43
Explotab®	0.0300	3.59
染料 / 著 色 劑	0.0010	0.12
去 離 子 水	適 量	適 量

B 相

A 相	0.6065	72.63
月 桂 硫 酸 鈉	0.0015	0.18
Starch 1500®	0.2045	24.49
Explotab®	0.0150	1.80
硬 脂 酸 鎂	<u>0.0075</u>	<u>0.90</u>
總 計	0.8350	100.00

附頁

表 10

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
----	-----	--------

原料	克/錠	(%重量計)
----	-----	--------

A 相

Methocel A4M	0.5000	58.82
玉米澱粉	0.0370	4.35
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Povidone 29K/32	0.0370	4.35
Explotab®	0.0300	3.53
染料/著色劑	0.0010	0.12
去離子水	適量	適量

B 相

A 相	0.6065	71.35
月桂硫酸鈉	0.0015	0.18
Starch 1500®	0.2045	24.05
Explotab®	0.0300	3.54
硬脂酸鎂	<u>0.0075</u>	<u>0.88</u>
總計	0.8500	100.00

附頁

表 11

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克/錠	(%重量計)
----	-----	--------

原料		
----	--	--

A 相

Methocel A4M	0.5000	62.42
--------------	--------	-------

Avicel PH 101®	0.0370	4.62
----------------	--------	------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
-------	--------	------

Povidone 29K/32	0.0480	5.99
-----------------	--------	------

染料/著色劑	0.0010	0.12
--------	--------	------

去離子水	適量	適量
------	----	----

B 相

A 相	0.5875	73.34
-----	--------	-------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
-------	--------	------

Avicel PH 102®	0.2045	25.53
----------------	--------	-------

硬脂酸鎂	0.0075	0.94
------	--------	------

總計	0.8010	100.00
----	--------	--------

附頁

表 12

可吞食的甲基纖維素錠劑

配 方	克 / 錠	(% 重 量 計)
-----	-------	-----------

原 料	克 / 錠	(% 重 量 計)
-----	-------	-----------

A 相

Methocel A4M	0.5000	69.35
--------------	--------	-------

Avicel PH 101®	0.0370	5.13
----------------	--------	------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.21
-------	--------	------

Povidone 29K/32	0.0480	6.66
-----------------	--------	------

染料 / 著色劑	0.0010	0.14
----------	--------	------

去離子水	適量	適量
------	----	----

B 相

A 相	0.5875	81.48
-----	--------	-------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.21
-------	--------	------

Avicel PH 102®	0.1245	17.27
----------------	--------	-------

硬脂酸鎂	0.0075	1.04
------	--------	------

總 計	0.7210	100.00
-----	--------	--------

附頁

表 13

可吞食的甲基纖維素錠劑

配 方	克 / 錠	(% 重 量 計)
-----	-------	-----------

原 料		
-----	--	--

A 相

Methocel A4M	0.5000	76.10
--------------	--------	-------

Avicel PH 101®	0.0370	5.63
----------------	--------	------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.23
-------	--------	------

Povidone 29K/32	0.0480	7.31
-----------------	--------	------

染料 / 著色劑	0.0010	0.15
----------	--------	------

去離子水	適量	適量
------	----	----

B 相

A 相	0.5875	89.42
-----	--------	-------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.23
-------	--------	------

Avicel PH 102®	0.0605	9.21
----------------	--------	------

硬脂酸鎂	0.0075	1.14
------	--------	------

總 計	0.6570	100.00
-----	--------	--------

附頁

表 14

可吞食的甲基纖維素錠劑

配方	克 / 錠	(% 重量計)
----	-------	---------

原料	克 / 錠	(% 重量計)
----	-------	---------

A 相

Methocel A4M	0.5000	62.42
--------------	--------	-------

Avicel PH 101®	0.0370	4.62
----------------	--------	------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
-------	--------	------

Povidone 29K/32	0.0480	5.99
-----------------	--------	------

染料 / 著色劑	0.0010	0.12
----------	--------	------

去離子水	適量	適量
------	----	----

B 相

A 相	0.5875	73.34
-----	--------	-------

月桂硫酸鈉	0.0015	0.19
-------	--------	------

Avicel PH 200®	0.2045	25.53
----------------	--------	-------

硬脂酸鎂	0.0075	0.94
------	--------	------

總計	0.8010	100.00
----	--------	--------

四、中文發明摘要 (發明之名稱：快速崩解之甲基纖維素錠劑)

本發明係關於一種新穎醫藥組合物及製備可吞食的甲基纖維素錠劑之方法，該錠劑在0.1N氫氯酸及水中迅速崩解並符合USP崩解標準。

英文發明摘要 (發明之名稱：RAPIDLY DISINTEGRATING METHYLCELLULOSE TABLETS)

The present invention relates to a novel pharmaceutical composition and process for preparing swallowable methylcellulose tablets that disintegrate rapidly and meet USP disintegration standards in 0.1N hydrochloric acid as well as water.



五、發明說明 (5)

Avicel PH102，及Avicel PH200；玉米澱粉；或Starch 1500。

較佳稀釋劑為微晶纖維素。微晶纖維素較佳之大小為約50至180微米，更佳為約50。Avicel PH101具有平均粒子大小約50；Avicel PH102具有平均粒子大小約100；及Avicel PH200具有平均粒子大小約190微米。較佳的微晶纖維素為Avicel PH101。

令人注意的是，甲基纖維素對稀釋劑的比例視所選的稀釋劑而定，且由熟習技藝者自行精確地決定需要的比例。

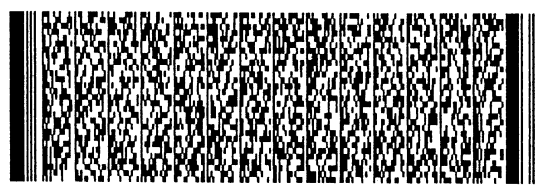
儘管如此，特定的稀釋劑(in % w/w)其合適的比例敘述如下(以重量百分比計)：

甲基纖維素：微晶纖維素為自約2:1至約14:1。對Avicel PH101較佳為自約2.2-13.5:1，對Avicel PH102為自約2.4-8.3:1；及對Avicel PH200為自約2.4-4:1。

甲基纖維素：玉米澱粉為自約7.5至約15，較佳為自約13.5:1及

甲基纖維素：Starch 1500為自約2.0至約5.0:1，較佳為自約2.4:1。

除上述的稀釋劑或充填劑，另外的成份包括(但非限定為)溼潤劑、(超級)崩解劑、黏合劑、染劑或著色劑及潤滑劑，較佳為使用於製備錠劑，該錠劑可立即溼潤且甲基纖維素在USP標準試驗中可快速崩解於0.1N氫氯酸及水中。



五、發明說明 (6)

較佳的溼化劑為月桂硫酸鈉。

較佳的潤滑劑為硬脂酸鎂。

較佳的黏合劑為聚乙烯吡咯啉酮或PVP，如波威酮 (Povidone) 29K/32。

較佳的崩解劑為澱粉羥基乙酸鈉，如Explotab®。

不同的賦型劑及稀釋劑可一起調配及在此併用。對不同配方所建議的%w/w比例表示如下：

甲基纖維素：月桂硫酸鈉(SLS)為自約60至約170:1，較佳為自約155:1至170:1；

甲基纖維素：波威酮(較佳為PVP 29K/32)為自約8至約22:1，較佳為自約10.4:1至16.7:1；

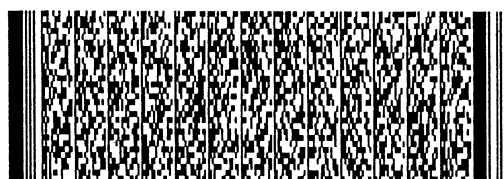
甲基纖維素：硬脂酸鎂自約50至約150:1，較佳為自約58-132:1；

月桂硫酸鈉:Explotab:Avicel PH 101®:波威酮 29K/32:硬脂酸鎂包括:0.35-0.46:3.05-6.17:4.38-27.13:4.38-6.66:0.76-1.14。

月桂硫酸鈉:Explotab:Avicel PH 102®:波威酮 29K/32:硬脂酸鎂包括:0.35-0.46:4.9-6.17:9.21-25.53:4.38-6.66:0.76-1.14。

月桂硫酸鈉:Avicel PH 200®:波威酮 29K/32:硬脂酸鎂包括:0.38-0.42:19.27-25.53:5.99-6.66:0.94-1.04。

月桂硫酸鈉:Explotab®:玉米澱粉:波威酮 29K/32:硬脂酸鎂包括:0.36-0.38:3.66-7.07:4.35-4.68:4.35-



六、申請專利範圍

年 月 日

修正
補充

1. 一種經口服投藥之快速崩解錠劑，該錠劑包含內部顆粒成份及外部顆粒成份，其中內部顆粒成份包括具有黏度大於1000厘泊之甲基纖維素，及選自由微晶性纖維素、玉米澱粉、預糊化澱粉及其混合物所成組群之稀釋劑，及視需要選用之內顆粒崩解劑；而外部顆粒成份包括溼潤劑及潤滑劑，及視需要選用之外顆粒崩解劑。

2. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其進一步包括外顆粒崩解劑。

3. 根據申請專利範圍第2項之錠劑，其中崩解劑為澱粉羥基乙酸鈉。

4. 根據申請專利範圍第3項之錠劑，其中澱粉羥基乙酸鈉存在量為約3至約7重量%。

5. 根據申請專利範圍第1或2項之錠劑，其進一步包括溼潤劑。

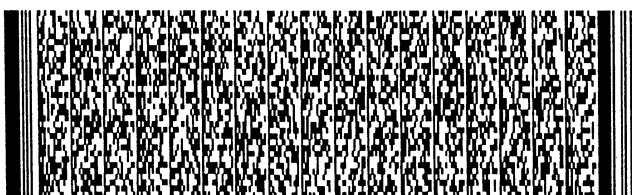
6. 根據申請專利範圍第5項之錠劑，其中溼潤劑為月桂硫酸鈉。

7. 根據申請專利範圍第1或2項之錠劑，其進一步包括潤滑劑。

8. 根據申請專利範圍第7項之錠劑，其中潤滑劑為硬脂酸鎂。

9. 根據申請專利範圍第1或2項之錠劑，其進一步包括黏合劑。

10. 根據申請專利範圍第9項之錠劑，其中黏合劑為PVP。



六、申請專利範圍

11. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其中甲基纖維素具黏度大於2000厘泊。

12. 根據申請專利範圍第11項之錠劑，其中甲基纖維素具黏度大於3000厘泊。

13. 根據申請專利範圍第12項之錠劑，其中甲基纖維素具黏度大於4000厘泊。

14. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其中稀釋劑為微晶性纖維素，並以甲基纖維素對微晶性纖維素之比例為約2.1至約14:1存在。

15. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其中稀釋劑為玉米澱粉，並以甲基纖維素對玉米澱粉之比例為7.5至約15:1存在。

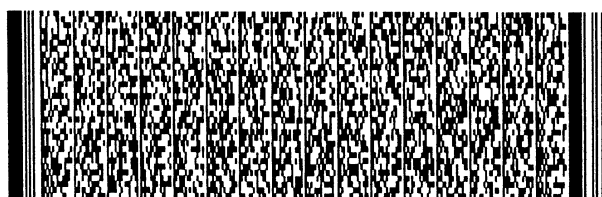
16. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其中稀釋劑為Starch1500，並以甲基纖維素對澱粉之比例為約2.0至約5.0:1存在。

17. 根據申請專利範圍第1或14項之錠劑，其中微晶性纖維素具有粒子大小為約50至180微米。

18. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其中甲基纖維素存在量為約450至550毫克。

19. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其中甲基纖維素存在量為約200至300毫克。

20. 一種經口服投藥之快速崩解錠劑，該錠劑包含內部顆粒成份，其包括具黏度大於3000厘泊之甲基纖維素；微晶性纖維素、澱粉羥基乙酸鈉及波威酮，以及外部顆粒成



六、申請專利範圍

份包括月桂硫酸鈉及硬脂酸鎂。

21. 一種製備錠劑配方之方法，此方法包括：

a) 將大於3000厘泊之高黏度甲基纖維素，選自由微晶性纖維素、玉米澱粉、預糊化澱粉及其混合物所成組群之稀釋劑，及視需要選用之崩解劑，一起調合而形成內部顆粒混合物；及

b) 加入PVP水溶液至步驟(a)之混合物中，或者以PVP水溶液噴灑步驟(a)之混合物；及製備顆粒；及

c) 將溼潤劑、潤滑劑及視需要選用之崩解劑或其混合物之外部顆粒混合物摻合在一起；及

d) 將步驟(b)之顆粒與步驟(c)之外部顆粒混合物壓實。

22. 根據申請專利範圍第21項之方法，其中外部顆粒混合物包括微晶性纖維素、月桂硫酸鈉、澱粉羥基乙酸鈉及硬脂酸鎂。

23. 根據申請專利範圍第21項之方法，其中外部顆粒混合物包括澱粉，月桂硫酸鈉、澱粉羥基乙酸鈉及硬脂酸鎂。

24. 一種製造醫藥錠劑之方法，該方法包括混合：

(a) 包括大於3000厘泊之高黏度甲基纖維素；選自由微晶纖維素、玉米澱粉、預糊化澱粉及其混合物所成組群之稀釋劑；及視需要選用之內顆粒崩解劑及/或濕潤劑；及

(b) 外顆粒崩解劑及濕潤劑，及視需要選用之外顆粒



六、申請專利範圍

粒潤滑劑；及

(c) 壓縮成錠劑。

25. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其包含另外之賦形劑及稀釋劑，其比例為：

月桂硫酸鈉：澱粉羥基乙酸鈉：微晶性纖維素：波威酮 29K/32：硬脂酸鎂係包括：0.35-0.46：3.05-6.17：4.38-27.13：4.38-6.66：0.76-1.14；或

月桂硫酸鈉：澱粉羥基乙酸鈉：微晶性纖維素：波威酮 29K/32：硬脂酸鎂係包括：0.35-0.46：4.9-6.17：9.21-25.53：4.38-6.66：0.76-1.14；或

月桂硫酸鈉：微晶性纖維素：波威酮 29K/32：硬脂酸鎂係包括：0.38-0.42：19.27-25.53：5.99-6.66：0.94-1.04；或

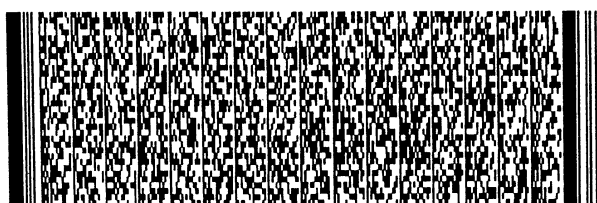
月桂硫酸鈉：澱粉羥基乙酸鈉：玉米澱粉：波威酮 29K/32：硬脂酸鎂係包括：0.36-0.38：3.66-7.07：4.35-4.68：4.35-4.68：0.88-0.95；或

月桂硫酸鈉：澱粉羥基乙酸鈉：預糊化澱粉：波威酮 29K/32：硬脂酸鎂係包括：0.36-0.38：3.66-7.07：24.05-25.89：4.35-4.68：0.88-0.95。

26. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其中外部顆粒成份包括微晶性纖維素、月桂硫酸鈉及硬脂酸鎂。

27. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其中外部顆粒成份包括澱粉、月桂硫酸鈉、澱粉羥基乙酸鈉及硬脂酸鎂。

28. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其包括內顆粒崩解



六、申請專利範圍

劑。

29. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其進一步包括內顆粒黏合劑。

30. 根據申請專利範圍第29項之錠劑，其中黏合劑為聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、阿拉伯膠、明膠、西黃蓍膠、預糊化澱粉及澱粉。

31. 根據申請專利範圍第30項之錠劑，其中黏合劑為PVP。

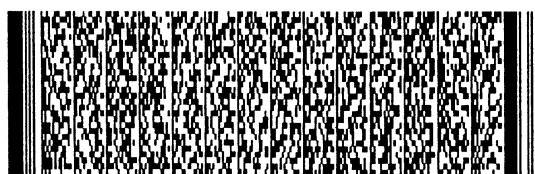
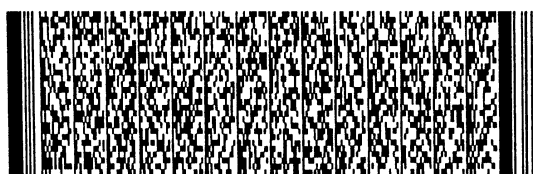
32. 根據申請專利範圍第1項之錠劑，其中視需要選用之崩解劑為澱粉羥基乙酸鈉、羧基甲基纖維素鈉、croscarmellose、羧基甲基纖維素鈉(croscarmellose)、羧基甲基纖維素、矽酸鎂鋁、藻酸鹽、洋菜、瓜耳膠、西黃蓍膠、刺槐豆、梧桐樹膠、果膠及croscarmellose。

33. 一種用以治療人類便秘之醫藥組合物，其包括有效量之迅速崩解口服錠劑形式之醫藥組合物，該錠劑包括內部顆粒成份，其包括具有黏度大於1000厘泊之甲基纖維素，及選自由微晶性纖維素、玉米澱粉、預糊化澱粉及其混合物所成組群之稀釋劑；及外部顆粒成份，其包括濕潤劑及潤滑劑，及視需要選用之外顆粒崩解劑。

34. 根據申請專利範圍第21項之方法，其中外部顆粒混合物進一步包括澱粉羥基乙酸鈉。

35. 根據申請專利範圍第34項之方法，其中澱粉羥基乙酸鈉存在量為約3至7%重量計。

36. 根據申請專利範圍第21項之方法，其中步驟(a)之稀



六、申請專利範圍

釋劑為微晶性纖維素。

37. 根據申請專利範圍第21項之方法，其中步驟(a)之稀釋劑為微晶性纖維素，並以甲基纖維素對微晶性纖維素之比例為約2.1至約14:1存在。

38. 根據申請專利範圍第21項之方法，其中步驟(a)之稀釋劑為玉米澱粉，並以甲基纖維素對玉米澱粉之比例為約7.5至約15:1存在。

39. 根據申請專利範圍第21項之方法，其中步驟(a)之稀釋劑為預糊化澱粉，並以甲基纖維素對澱粉之比例為約2.0至約5.0:1存在。

40. 根據申請專利範圍第26項之錠劑，其進一步包括澱粉羥基乙酸鈉作為外部顆粒成分。

