



(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 201021832 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098132501

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/38 (2006.01)* *A61K31/551 (2006.01)*

(30)優先權：2008/09/30 美國 61/101,356

(71)申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)
日本

(72)發明人：大場慎介 OBA, SHINSUKE (JP)；保地毅彥 YASUJI, TAKEHIKO (JP)；箱守正志
HAKOMORI, TADASHI (JP)；迫和博 SAKO, KAZUHIRO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 36 頁

(54)名稱

經口投藥用之醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION

(57)摘要

本發明係揭示含有 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基]-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，以及具有於 2%水溶液 20°C 時之黏度約 6mPa·S 以上且未達約 150mPa·S，或於 5%水溶液 25°C 時之黏度約 75mPa·S 以上且約 400mPa·S 以下的黏度之羥基丙基纖維素所形成之經口投藥用之醫藥組成物，以及其製造方法。



(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 201021832 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098132501

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/38 (2006.01)* *A61K31/551 (2006.01)*

(30)優先權：2008/09/30 美國 61/101,356

(71)申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：大場慎介 OBA, SHINSUKE (JP)；保地毅彥 YASUJI, TAKEHIKO (JP)；箱守正志 HAKOMORI, TADASHI (JP)；迫和博 SAKO, KAZUHIRO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 36 頁

(54)名稱

經口投藥用之醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION

(57)摘要

本發明係揭示含有 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基]-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，以及具有於 2% 水溶液 20°C 時之黏度約 6mPa·S 以上且未達約 150mPa·S，或於 5% 水溶液 25°C 時之黏度約 75mPa·S 以上且約 400mPa·S 以下的黏度之羥基丙基纖維素所形成之經口投藥用之醫藥組成物，以及其製造方法。

六、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關含有二氮雜草衍生物之經口投藥用之醫藥組成物。更詳細者本發明係關於含有 3-羥基-N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，藉由摻合作為結合劑之特定的羥基丙基纖維素，可維持崩解性，且於壓縮成形時減低研杵沾黏性等打錠障礙之經口投藥用之醫藥組成物，以及該醫藥組成物之製造方法。

另外本發明係有關對 3-羥基-N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，作為結合劑進行摻合之用於製造維持崩解性，且減低研杵沾黏性之經口投藥用醫藥組成物之特定的羥基丙基纖維素之使用。

【先前技術】

二氮雜草衍生物之 3-羥基-N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，係 Astella 製藥所研發之化合物，可特異性地抑制活性化血液凝固第 X a 因子而具有強力的抗凝血作用，目前正檢討有關抗凝血劑，或作為因血栓或栓塞所引起疾病之預防・治療劑之開發（專利文件 1）。

醫藥品製劑係經由單位操作之「粉碎・混合・造粒・

乾燥・打錠・表面處理」等步驟進行製造，而提供予醫療現場。該醫藥品為一般製劑時，亦會被要求具有良好的崩解性・溶解性等特性。然而要將該特性賦予醫藥品製劑時，前述之製造步驟，特別係於打錠步驟時會引起打錠障礙（沾黏・黏合），而使製劑部分產生所謂缺角之成形障礙。可以推測以大規模生產進行製造時，如此的打錠障礙會造成機械停止，造成生產本身的困難。而於錠劑表面刻印識別碼時，會因打錠障礙而引起刻印脫落，造成很大的問題。進而於實際生產時發生像這樣的研杵沾黏後，必須暫時中斷生產，進行去除研杵表面附著物之作業，當在生產中發生多次此類的問題時，會繼續發展成生產效率降低，及因不良錠增加而導致品質降低（收率降低）等各種問題。

一般而言該等打錠障礙係藉由將滑石及硬脂酸鎂等滑澤劑增量等而可獲得解決，但增量滑澤劑會使製劑本身的成形性降低，由於其伴隨著會引起硬度降低及磨損度降低之情況，因此本方法係希望極力避免前述狀況而解決問題。另外，雖可藉由對打錠步驟時所使用之白杵表面施以磨光而預防打錠障礙，但由於磨光效果並非永久性的，會因磨耗而發生打錠障礙，並非根本的解決辦法。

已揭示有以改善研杵沾黏為目的，於研杵沾黏性藥物原末中，摻合含有可塑劑之經以覆膜用組成物進行覆膜之顆粒，進行打錠而成之醫藥製劑（專利文件 2）。

另外亦揭示有以提供具融點為 70~150℃ 的生理活性

成分，且盡可能地防止沾黏而可進行打錠之錠劑用組成物以及打錠方法為目的，特徵為摻合平均粒子徑 $1 \sim 100 \mu m$ 之結晶性粉末的錠劑用組成物（專利文件 3）。

然而，任一份文獻所記載之技術雖為可改善製造醫藥品製劑時之黏著性，但卻非用於作為醫藥品製劑之可維持良好的崩解性，且改善壓縮成形時之研杵沾黏性之技術。目前正希望可進而開發針對 3-羥基-N¹-（4-甲氧苯甲醯基）-N²-〔4-（4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基）苯甲醯基〕-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，可維持崩解性，且可改善研杵（金屬）沾黏性之技術以及醫藥組成物，及該組成物製造方法之技術。

〔專利文件 1〕國際公開第 WO2001/074791 號冊（日本專利第 3788349 號說明書）

〔專利文件 2〕特開 2007-169273 號公報

〔專利文件 3〕特開平 10-59842 號公報

【發明內容】

〔發明欲解決之課題〕

於製劑化檢討中，明確得知 3-羥基-N¹-（4-甲氧苯甲醯基）-N²-〔4-（4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基）苯甲醯基〕-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽具研杵（金屬）沾黏性。

本發明係以提供可維持具研杵沾黏性之化合物 3-羥基-N¹-（4-甲氧苯甲醯基）-N²-〔4-（4-甲基-1,4-二氮雜

草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽之崩解性，且減低研杵沾黏性等打錠障礙而成之經口投藥用醫藥組成物，及該組成物之製造方法作為課題。

另外本發明亦以提供與 3-羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽進行摻合，用於製造可維持崩解性，且可減低研杵沾黏性等打錠障礙而成之經口投藥用之醫藥組成物，將特定的羥基丙基纖維素作為結合劑之使用，作為課題。

[解決課題之手段]

於相關狀況下，本發明之發明者們，針對含有 3-羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的醫藥組成物進行專心檢討後，得知以往的技術於壓縮成形時，會發生對臼及杵沾黏的打錠障礙 (沾黏・黏合)。另外依所添加的成分，雖可改善杵沾黏性等打錠障礙，但可得知錠劑的崩解性變差，及產生其所伴隨之延遲藥物溶出。本發明之發明者們為解決前述課題而進行專心檢討後，發現藉由選擇・使用特定的水溶性高分子，可減低壓縮成形時杵沾黏等打錠障礙，進而可保持錠劑良好的崩解性，本發明遂至完成。

亦即，本發明係提供

[1] 一種經口投藥用之醫藥組成物，其特徵係含有

3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-〔4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基〕-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，以及具有於2%水溶液20℃時之黏度約6mPa·S以上且未達約150mPa·S，或於5%水溶液25℃時之黏度約75mPa·S以上且約400mPa·S以下的黏度之羥基丙基纖維素所形成，

〔2〕如〔1〕之經口投藥用之醫藥組成物，其中該羥基丙基纖維素之黏度於2%水溶液20℃時之黏度約6mPa·S以上且約10mPa·S以下，

〔3〕如〔1〕或〔2〕之經口投藥用之醫藥組成物，其中羥基丙基纖維素之量相對於3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-〔4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基〕-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約2~約720w/w%，

〔4〕如〔1〕~〔3〕中任一項之經口投藥用之醫藥組成物，其中羥基丙基纖維素之量相對於3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-〔4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基〕-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約4~約360w/w%，

〔5〕如〔1〕~〔4〕中任一項之經口投藥用之醫藥組成物，其中羥基丙基纖維素之量相對於3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-〔4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基〕-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約7~約25w/w%，

〔 6 〕 如 〔 1 〕 ~ 〔 5 〕 中之經口投藥用之醫藥組成物，其中組成物可於 5 分鐘之內崩解，

〔 7 〕 一種經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其特徵係將 3-羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，摻合具有於 2% 水溶液 20℃ 時之黏度約 6mPa · S 以上且未達約 150mPa · S，或於 5% 水溶液 25℃ 時之黏度約 75mPa · S 以上且約 400mPa · S 以下的黏度之羥基丙基纖維素，

〔 8 〕 如 〔 7 〕 之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中該羥基丙基纖維素之黏度，於 2% 水溶液 20℃ 時之黏度為約 6mPa · S 以上且約 10mPa · S 以下，

〔 9 〕 如 〔 7 〕 或 〔 8 〕 之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中羥基丙基纖維素之量相對於 3-羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約 2 ~ 約 720w/w%，

〔 10 〕 如 〔 7 〕 ~ 〔 9 〕 中任一項之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中羥基丙基纖維素之量相對於 3-羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約 4 ~ 約 360w/w%，

〔 11 〕 如 〔 7 〕 ~ 〔 10 〕 中任一項之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中羥基丙基纖維素之量相對於 3-

羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約 7~約 25w/w%，

[12] 如 [7] ~ [11] 中任一項之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中組成物可於 5 分鐘之內崩解，

[13] 一種羥基丙基纖維素之使用，其特徵係將具有 2% 水溶液 20℃ 時之黏度約 6mPa · S 以上且未達約 150mPa · S，或於 5% 水溶液 25℃ 時之黏度約 75mPa · S 以上且約 400mPa · S 以下的黏度之羥基丙基纖維素，與 3-羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽進行摻合，作為結合劑，用於製造維持崩解性且於壓縮成形時可減低研杵沾黏性所成之經口投藥用之醫藥組成物。

[發明的效果]

根據本發明可提供 (1) 可維持藥物良好的崩解性，(2) 可減低壓縮成形時研杵沾黏性等打錠障礙之醫藥品製劑。

以下說明本發明之經口投藥用醫藥組成物。

於本說明書中，「研杵沾黏」係指打錠中於研杵之打錠面沾黏有藥物及打錠末，當繼續進行打錠時因沾黏於研杵上的附著物，而使錠劑的刻印有所缺損，且因打錠末變多而使素錠表面的光澤消失，於素錠表面形成凹凸之現象

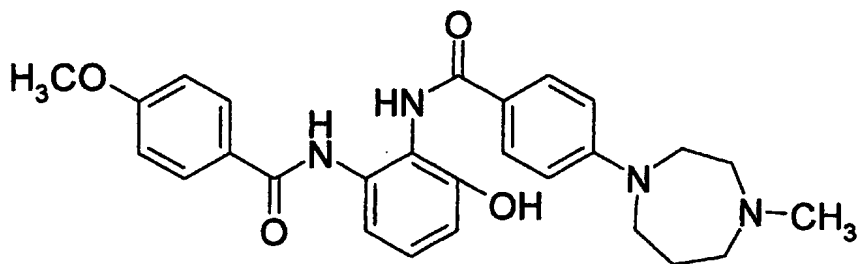
。本說明書中研杵沾黏性之評價係於打錠機實施打錠後，以目視觀察研杵表面，其他的方法則可藉由顯微鏡進行觀察，依研杵表面是否出現霧狀而評價研杵沾黏性。

本說明書中崩解性之評價係使用 6 錠硬度為 50N 以上之錠劑，以日本藥典之一般試驗法為準。具體而言係以水作為試驗液，將放入 1 錠錠劑之試驗器置於受軸，再放入燒杯中，調節使其進行 1 分鐘內 29~32 次來回，振幅 53~57mm 之滑順的上下運動。當試驗器降至最低點時，需使下方的網面距離燒杯底部為 25mm，而裝在燒杯之試驗液量，於試驗器降至最低點時，需使試驗器的上方與試驗液上方液體的表面一致。將試驗液溫度保持於 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並測定至錠劑崩解之時間，以 6 錠之平均值作為崩解時間。

於本說明書中，「良好的崩解性」係指例如以一般試驗法測定的崩解時間為 5 分鐘以內，其他的方法則為 4 分鐘以內。

本發明所使用之藥物 3-羥基 -N¹-(4-甲氧苯甲醯基) -N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺 (以下有時略稱作化合物 A)，可表示為下述構造式，而含有化合物 A 之二氮雜草衍生物則揭示於專利第 3788349 號說明書。

【化1】



化合物 A 不僅有不具鹽的型態，其他的型態還有形成附加酸的鹽或形成與鹼的鹽，另一種型態則為形成附加酸的鹽。相關的鹽具體而言可舉出與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸，蟻酸、醋酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸等有機酸，天冬胺酸、穀胺基酸等酸性胺基酸之附加酸的鹽，及與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼、甲基胺、乙基胺、乙醇胺等有機鹼、離胺酸、鳥胺酸等鹼性胺酸之鹽及銨鹽等，其他的型態則有馬來酸鹽。

本發明所使用之前述之藥物係特異性地抑制活性化血液凝固第 X 因子，具有強力的抗凝血作用。因此適用於抗凝血劑，或作為因血栓或栓塞所引起疾病之預防・治療劑。

化合物 A 對人類之臨床投藥量，可考慮適用的患者其症狀、體重、年齡及性別等而適當地加以決定，一般成人每日例如為 0.1mg 以上且 500mg 以下，其他的方式可為 0.3mg 以上且 200mg 以下，進而可使用的方式為 1mg 以上且 120mg 以下，每日 1 次或分作數次進行經口投藥。由於

投藥量依各種條件而變動，故有時會出現低於前述投藥量範圍即足夠的情形。

化合物 A 的摻合量若為在每單位投藥製劑中含有有效量即可，例如每一製劑可為例如 0.1 重量% 以上且 55 重量% 以下，其他的方式可為 0.5 重量% 以上且 45 重量% 以下。

羥基丙基纖維素（以下有時會記載作 HPC）係使纖維素與環氧丙烷進行反應所得之羥基醚，依分子聚合度不同黏度會有所不同。

針對本發明所使用之 HPC，若其為製藥學上所容許且可減低研杵沾黏等打錠障礙，於可保持錠劑良好的崩解性之範圍則無特別限制，例如，於 2% 水溶液 20℃ 時之黏度約 6mPa·S 以上且未達約 150mPa·S，或於 5% 水溶液 25℃ 時之黏度約 75mPa·S 以上且約 400mPa·S 以下的黏度，其他方式為於 2% 水溶液 20℃ 時之黏度約 6mPa·S 以上且未達約 10mPa·S，或於 5% 水溶液 25℃ 時之黏度約 75mPa·S 以上且約 400mPa·S 以下的黏度。

該聚合物例如於 2% 水溶液 20℃ 時之黏度為約 6mPa·S 以上且未達約 10mPa·S 者以 HPC-L（日本曹達）之名販售，5% 水溶液 25℃ 時之黏度約 75mPa·S 以上且約 150mPa·S 以下者以 KLUCEL LF（Hercules 公司）之名販售，5% 水溶液 25℃ 時之黏度約 150mPa·S 以上且約 400mPa·S 以下者以 KLUCEL JF（Hercules 公司）之商品名販售。

本發明中，可使其溶解或懸濁於水等溶媒中，或可與藥品一同以物理性混合而添加。

關於摻合量若其為製藥學上所容許且可減低研杵沾黏等打錠障礙，於可保持錠劑良好的崩解性之範圍則無特別限制，例如對藥物之量為約 2w/w% 以上且約 720w/w% 以下，其他的方式為約 4w/w% 以上且約 360w/w% 以下，進而可為約 7w/w% 以上且約 25w/w% 以下。相對於製劑全體之量為例如約 2w/w% 以上且約 10w/w% 以下，其他的方式為約 3w/w% 以上且約 7.5w/w% 以下，進而可為約 3w/w% 以上且約 5w/w% 以下。

本發明之經口投藥用醫藥組成物中，可根據需求進而適當地使用各種醫藥添加劑，並將其製劑化。相關的醫藥添加劑若為製藥學上所容許者則無特別限制。例如可使用賦形劑、結合劑、崩解劑、酸味料、發泡劑、人工甘味料、香料、滑澤劑、著色劑、安定化劑、緩衝劑、抗氧化劑、界面活性劑等。

結合劑可舉出例如羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙二醇、甲基纖維素、阿拉伯膠等。

賦形劑可舉出例如乳糖、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、甘露醇、輕質無水矽酸、碳酸鎂、碳酸鈣、精製白糖、葡萄糖等。

崩解劑可舉出例如交聯羧甲基纖維素鈉、低取代度羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉、交聯聚維酮、部分 α 化澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉

、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉等。其他的方式可舉出交聯羧甲基纖維素鈉、低取代度羥基丙基纖維素、羧甲基澱粉鈉以及交聯聚維酮。

酸味料可舉出例如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸等。

發泡劑可舉出例如小蘇打等。

人工甘味料可舉出例如糖精鈉、甘草酸二鉀、阿斯巴甜、甜菊、索馬甜等。

香料可舉出例如檸檬、檸檬萊姆、柑橘、薄荷醇等。

滑澤劑可舉出例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石、硬脂酸等。

著色劑可舉出為黃色三氧化二鐵、紅色三氧化二鐵、食用黃色 4 號、5 號、食用紅色 3 號、102 號、食用藍色 3 號等。

緩衝劑可舉出例如檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、抗壞血酸或其鹽類，麩胺酸、麩胺醯胺、甘胺酸、天冬胺酸、丙胺酸、精胺酸或其鹽類，氧化鎂、氧化鋅、氫氧化鎂、磷酸、硼酸或其鹽類等。

抗氧化劑可舉出例如抗壞血酸、二丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯等。

界面活性劑可舉出例如聚山梨酯 80、月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯氫化蓖麻油等。

該等醫藥添加劑可以 1 種或組合 2 種以上適當地進行添加。而其摻合量係相對於製劑全體之量為 1 重量%以上且未達 100 重量%，其他方式為 20 重量%以上且未達 100

重量%，更進一步的使用方式為 40 重量% 以上且未達 100 重量%。對於結合劑，只要是添加可達成本發明之 HPC 所期望的效果範圍之內的量，即未加以排除。

本發明之醫藥組成物可製作為各種醫藥品製劑。醫藥品製劑可舉出例如散劑、顆粒劑、糖漿劑、膠囊劑、錠劑、口腔內崩解錠等。

使用於散劑、顆粒劑、糖漿劑、膠囊劑等之粉體，因具有優異的流動性之優點，及可調節用量而極為適用。

以下說明本發明之醫藥組成物之製造方法，但本發明並未限定於此。

本發明之醫藥組成物可藉由例如破碎、混合、造粒、打錠、覆膜等周知之方法而製造。

進行破碎的方法若為一般製藥學上可進行破碎的方法，則未特別限制其裝置、方法。破碎裝置可舉出粗碎機、球磨機、噴射研磨機等。破碎條件若經適當的選擇則無特別限定。

進行混合的方法若為一般製藥學上可使各成分均勻地混合之方法，則未特別限制其裝置、方法。混合裝置可舉出 V 形混合機、緞帶型混合機、容器攪拌機、高速混合攪拌機等。混合條件若經適當的選擇則無特別限定。

將藥物進行造粒的方法可採用一般的造粒法，例如可使用流動層造粒法、攪拌造粒法、高速攪拌造粒法、轉動型流動層造粒法、擠壓造粒法、破碎造粒法、乾式造粒法等，其他的方式有流動層造粒法、攪拌造粒法、高速攪拌

造粒法、轉動型流動層造粒法，可使用任一種可進行造粒之方法。

例如使用流動層造粒法，可於使藥物及賦形劑等添加劑一同流動時，以噴槍將含有羥基丙基纖維素之液體進行必須量的噴霧即可。含有羥基丙基纖維素之液體係藉由將羥基丙基纖維素溶解或分散於水、乙醇、甲醇等溶媒中而調製。另外亦可適當地混合該等溶媒而使用。

HPC 溶液之濃度，其固體成分濃度為 1% 以上且 20% 以下，其他的方式為 5% 以上且 15% 以下。

適當的結合液噴霧速度，只要是不會使一般粉狀的凝集塊與未處理狀態的粉末形成不均勻狀之速度，則無特別限制。另外由於會因製造方法或進行製造的規模而有所差異，例如以流動層造粒法進行 1kg 規模之製造時，噴霧速度為 1g/min 以上且 20g/min 以下，另一方式為 5g/min 以上且 20g/min 以下，其他的方式為 8g/min 以上且 12g/min 以下。

進行造粒時較佳的品溫為 20°C 以上且 40°C 以下，其他的方式則為 25°C 以上且 35°C 以下。

造粒物可施以乾燥、熱處理等，較佳的溫度為例如品溫為 30°C 以上且 50°C 以下，其他的方式則為 40°C 以上且 45°C 以下。

打錠方法若為一般製藥學上製造壓縮成形物之方法則無特別限定，例如可舉出將藥物、羥基丙基纖維素與適當的添加劑進行混合後，進行壓縮成形而獲得錠劑之直接打

錠法、於造粒後與滑澤劑等混合後進行打錠之方法等。

打錠裝置若為一般製藥學上製造壓縮成形物（以錠劑為佳）之方法，對於裝置則無特別限定，例如可舉出旋轉式打錠機、單發打錠機等。

亦可於進行打錠後於錠劑表面進行覆膜。

覆膜方法若為一般製藥學上進行覆膜之方法則無特別限定，例如可舉出盤覆膜法（pancoating）、浸漬覆膜法等。

覆膜劑若為一般製藥學上進行覆膜之添加劑則無特別限定，例如可舉出羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素對苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基丙烯酸共聚物 S、甲基纖維素、乙基纖維素、硬脂酸、硬脂醇、聚乙二醇（Macrogol）、丙二醇、甘油三乙酸酯、甘油、氧化鈦、滑石、巴西棕櫚蠟等。可以 1 種或組合 2 種以上適當的添加作為覆膜劑。

覆膜率若使用一般覆膜率則無特別限定，例如可相對於素錠為 1 重量% 以上且 5 重量% 以下，其他的方式則可為 2 重量% 以上且 4 重量% 以下。

本發明之羥基丙基纖維素使用，係摻合於化合物 A 或其於製藥學上所容許之鹽，作為結合劑，用於製造維持崩解性且於壓縮成形時可減低研杵沾黏性所成之經口投藥用之醫藥組成物，係使用黏度約 $6\text{m} \cdot \text{Pa} \cdot \text{S}$ 以上且未達約 $150\text{m} \cdot \text{Pa} \cdot \text{S}$ ，或具有於 5% 水溶液 25°C 時之黏度約

75mPa·S 以上且約 400mPa·S 以下的黏度之羥基丙基纖維素，針對其實施方式引用本發明之醫藥組成物的說明。

【實施方式】

〔實施例〕

以下本發明之實施例係以比較例為基礎更進一步地說明本發明，但本發明並非限定於該等例子。另外，化合物 A 馬來酸鹽係使用根據國際公開第 WO2001/074791 號冊（專利第 3788349 號說明書）記載所製造者。

實施例 1

將 2.7 份之於 2% 水溶液 20°C 時具黏度約 6mPa·S 以上且約 10mPa·S 以下之羥基丙基纖維素（日本曹達公司製，製品名：HPC-L，以下無特別載明者係相同物品），溶解於 31.05 份純水中，調製為結合液。其次，將 12.45 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品，與 62.25 份之 D-甘露醇（Rocket 公司製，製品名：Pearlitol 50C，以下相同），置入流動層造粒機（POWREX 公司製，GPCG-5/15，以下相同），將結合液以噴霧速度為 100g/min 進行噴霧，並進行造粒。完成結合液噴霧後，將造粒品進行乾燥，而得本發明之醫藥組成物（造粒物）。再將 77.4 份本發明之醫藥組成物（造粒物），與 9 份微結晶纖維素（旭化成製，製品名：Ceolus PH-102，以下相同），及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉（FMC 製，製品名：Ac-Di-Sol，以下相同

) 與 0.9 份之硬脂酸鎂 (Merck 公司製, 以下相同) 置入容器旋轉式混合機 (壽工業製, Container mixer-LM-20, 以下相同), 進行混合後再使用旋轉式打錠機 (畑鐵工所製, HT-X-SS-20, 以下相同), 得本發明之醫藥組成物 (錠劑) (研杵 6mm ϕ , 打錠壓 6kN/研杵, 錠劑重量 90mg)。

實施例 2

將 2.7 份之羥基丙基纖維素, 溶解於 31.05 份純水中, 調製為結合液。其次, 將 37.35 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品, 與 37.35 份之 D-甘露醇, 置入流動層造粒機, 將結合液以噴霧速度為 100g/min 進行噴霧, 並使品溫在 28 $^{\circ}$ C 進行造粒。完成結合液噴霧後, 將造粒品進行乾燥, 而得本發明之醫藥組成物 (造粒物)。再將 77.4 份本發明之醫藥組成物 (造粒物), 與 9 份微結晶纖維素, 及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂置入容器旋轉式混合機, 進行混合後再使用旋轉式打錠機, 得本發明之醫藥組成物 (錠劑) (研杵 6mm ϕ , 打錠壓 6kN/研杵, 錠劑重量 90mg)。

實施例 3

將 5.4 份之羥基丙基纖維素, 溶解於 62.1 份純水中, 調製為結合液。其次, 將 74.7 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品, 與 74.7 份之 D-甘露醇, 置入流動層造粒機, 將結

合液以噴霧速度為 $100\text{g}/\text{min}$ 進行噴霧，並進行造粒。完成結合液噴霧後，將造粒品進行乾燥，而得本發明之醫藥組成物（造粒物）。再將 154.8 份本發明之醫藥組成物（造粒物），與 18 份微結晶纖維素，及 5.4 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 1.8 份之硬脂酸鎂置入容器旋轉式混合機，進行混合後再使用旋轉式打錠機，得本發明之醫藥組成物（錠劑）（研杵 $8\text{mm}\phi$ ，打錠壓 $8\text{kN}/\text{研杵}$ ，錠劑重量 180mg ）。

實施例 4

將 10.8 份之羥基丙基纖維素，溶解於 124.2 份純水中，調製為結合液。其次，將 149.4 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品，與 149.4 份之 D-甘露醇，置入流動層造粒機，將結合液以噴霧速度為 $100\text{g}/\text{min}$ 進行噴霧，並進行造粒。完成結合液噴霧後，將造粒品進行乾燥，而得本發明之醫藥組成物（造粒物）。再將 309.6 份本發明之醫藥組成物（造粒物），與 36 份微結晶纖維素，及 10.8 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 3.6 份之硬脂酸鎂置入容器旋轉式混合機，進行混合後再使用旋轉式打錠機，得本發明之醫藥組成物（錠劑）（研杵 $10\text{mm}\phi$ ，打錠壓 $10\text{kN}/\text{研杵}$ ，錠劑重量 360mg ）。

實施例 5

將 4.5 份之羥基丙基纖維素，溶解於 51.75 份純水中

，調製為結合液。其次，將 37.35 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品，與 35.55 份之 D-甘露醇，置入流動層造粒機（Freund 產業/大河原製作所製・FLO-1），將結合液以噴霧速度為 10g/min 進行噴霧，並進行造粒。完成結合液噴霧後，將造粒品進行乾燥而得本發明之醫藥組成物（造粒物）。再將 77.4 份本發明之醫藥組成物（造粒物），與 9 份微結晶纖維素，及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂以研鉢/研棒混合後，使用壓縮試驗機（島津製，萬能試驗機，以下相同），得本發明之醫藥組成物（錠劑）（研杵 6mm ϕ ，打錠壓 6kN/研杵，錠劑重量 90mg）。

實施例 6

於實施例 5 所得之 77.4 份本發明之醫藥組成物（造粒物），添加 2.4 份之羥基丙基纖維素，9 份微結晶纖維素及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂，以研鉢/研棒混合後，使用壓縮試驗機得本發明之醫藥組成物（錠劑）（研杵 6mm ϕ ，打錠壓 6kN/研杵，錠劑重量 92mg）。

實施例 7

於實施例 5 所得之 77.4 份本發明之醫藥組成物（造粒物），添加 5.0 份之羥基丙基纖維素，9 份微結晶纖維素及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂，

以研鉢 / 研棒混合後，使用壓縮試驗機得本發明之醫藥組成物（錠劑）（研杵 6mm ϕ ，打錠壓 6kN/研杵，錠劑重量 95mg）。

實施例 8

將 2.7 份於 5% 水溶液 25°C 時之黏度 75mPa \cdot S 以上且 150mPa \cdot S 以下之羥基丙基纖維素（HERCULES 公司製，製品名：KLUCEL LF），溶解於 31.05 份純水中，調製為結合液。其次，將 37.35 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品，與 37.35 份之 D-甘露醇，置入流動層造粒機（Freund 產業 / 大河原製作所製 \cdot FLO-1），將結合液以噴霧速度為 10g/min 進行噴霧，並進行造粒。完成結合液噴霧後，將造粒品進行乾燥而得本發明之醫藥組成物（造粒物）。再將 77.4 份本發明之醫藥組成物（造粒物），與 9 份微結晶纖維素，及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂以容器旋轉混合機進行混合後，使用旋轉式打錠機，得本發明之醫藥組成物（錠劑）（研杵 6mm ϕ ，打錠壓 6kN/研杵，錠劑重量 90mg）。

實施例 9

將 2.7 份於 5% 水溶液 25°C 時之黏度 150mPa \cdot S 以上且 400mPa \cdot S 以下之羥基丙基纖維素（HERCULES 公司製，製品名：KLUCEL JF），溶解於 31.05 份純水中，調製為結合液。其次，將 37.35 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品

，與 37.35 份之 D-甘露醇，置入流動層造粒機（Freund 產業 / 大河原製作所製・FLO-1），將結合液以噴霧速度為 5g/min 進行噴霧，並進行造粒。完成結合液噴霧後，將造粒品進行乾燥而得本發明之醫藥組成物（造粒物）。再將 77.4 份本發明之醫藥組成物（造粒物），與 9 份微結晶纖維素，及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂以容器旋轉混合機進行混合後，使用旋轉式打錠機，得本發明之醫藥組成物（錠劑）（研杵 6mm ϕ ，打錠壓 6kN/研杵，錠劑重量 90mg）。

實施例 1~7 之配方示於表 1。

表 1

實施例	1	2	3	4	5	6	7
羥基丙基纖維素含有率(%)	3	3	3	3	5	7.5	10
羥基丙基纖維素相對於藥物之比例(%)	22	7	7	7	12	18	25
化合物A	12.45	37.35	74.7	149.4	37.35	37.35	37.35
D-甘露醇	62.25	37.35	74.7	149.4	35.55	35.55	35.55
羥基丙基纖維素	2.7	2.7	5.4	10.8	4.5	6.9	9.5
微結晶纖維素	9	9.0	18	36	9.0	9.0	9.0
交聯羧甲基纖維素鈉	2.7	2.7	5.4	10.8	2.7	2.7	2.7
硬脂酸鎂	0.9	0.9	1.8	3.6	0.9	0.9	0.9
合計(mg)	90.0	90.0	180.0	360.0	90.0	92.0	95.0

實施例 8~9 之配方示於表 2。

表 2

實施例	8	9
羥基丙基纖維素含有率(%)	3	3
羥基丙基纖維素相對於藥物之比例(%)	7	7
化合物 A	37.35	37.35
D-甘露醇	37.35	37.35
羥基丙基纖維素	2.7	2.7
微結晶纖維素	9.0	9.0
交聯羧甲基纖維素鈉	2.7	2.7
硬脂酸鎂	0.9	0.9
合計(mg)	90.0	90.0

比較例 1

將 2.7 份之聚乙烯吡咯烷酮 (BASF 公司製, 製品名 Kollidon K30), 溶解於 31.05 份純水中, 調製為結合液。其次, 將 37.35 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品, 與 37.35 份之 D-甘露醇, 置入流動層造粒機 (Freund 產業 / 大河原製作所製・FLO-1), 將結合液以噴霧速度為 10g/min 進行噴霧, 並進行造粒。完成結合液噴霧後, 將造粒品進行乾燥而得比較例之醫藥組成物 (造粒物)。再將 77.4 份之比較例醫藥組成物 (造粒物), 與 9 份微結晶纖維素, 及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂以容器旋轉混合機進行混合後, 使用旋轉式打錠機, 得比較例之醫藥組成物 (錠劑) (研杵 6mm ϕ , 打錠壓 6kN/研杵, 錠劑重量 90mg)。

比較例 2

將 2.7 份於 2% 水溶液 20°C 時之黏度約 3.0mPa·S 以上且約 5.9mPa·S 以下之羥基丙基纖維素（日本曹達製，製品名：HPC-SL，以下相同），溶解於 31.05 份純水中，調製為結合液。其次，將 37.35 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品，與 37.35 份之 D-甘露醇，置入流動層造粒機（Freund 產業/大河原製作所製·FLO-1），將結合液以噴霧速度為 10g/min 進行噴霧，並進行造粒。完成結合液噴霧後，將造粒品進行乾燥而得比較例之醫藥組成物（造粒物）。再將 77.4 份比較例之醫藥組成物（造粒物），與 9 份微結晶纖維素，及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂以容器旋轉混合機進行混合後，使用旋轉式打錠機，得比較例之醫藥組成物（錠劑）（研杵 6mm φ，打錠壓 6kN/研杵，錠劑重量 90mg）。

比較例 3

將 2.7 份之羥基丙基甲基纖維素 2910（信越化學製，製品名：TC-5R），溶解於 31.05 份純水中，調製為結合液。其次，將 37.35 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品，與 37.35 份之 D-甘露醇，置入流動層造粒機（Freund 產業/大河原製作所製·FLO-1），將結合液以噴霧速度為 10g/min 進行噴霧，並進行造粒。完成結合液噴霧後，將造粒品進行乾燥而得比較例之醫藥組成物（造粒物）。再將 77.4 份比較例之醫藥組成物（造粒物），與 9 份微結晶纖維素，及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬

脂酸鎂以容器旋轉混合機進行混合後，使用旋轉式打錠機，得比較例之醫藥組成物（錠劑）（研杵 6mm ϕ ，打錠壓 6kN/研杵，錠劑重量 90mg）。

比較例 4

將 2.7 份之羥基丙基纖維素（HPC-SL），溶解於 31.05 份純水中，調製為結合液。其次，將 37.35 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品，與 37.35 份之 D-甘露醇，置入流動層造粒機（Freund 產業/大河原製作所製・FLO-1），將結合液以噴霧速度為 100g/min 進行噴霧，並進行造粒。完成結合液噴霧後，將造粒品進行乾燥而得比較例之醫藥組成物（造粒物）。再將 77.4 份比較例之醫藥組成物（造粒物），與 9 份微結晶纖維素，及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂以容器旋轉混合機進行混合後，使用旋轉式打錠機，藉由於事前對研杵表面施以鏡面磨光，得比較例之醫藥組成物（錠劑）（研杵 6mm ϕ ，打錠壓 6kN/研杵，錠劑重量 90mg）。

比較例 5

將 37.35 份之化合物 A 馬來酸鹽破碎品，與 40.05 份之 D-甘露醇，與 9 份微結晶纖維素，及 2.7 份之交聯羧甲基纖維素鈉與 0.9 份之硬脂酸鎂以容器旋轉混合機進行混合後，使用旋轉式打錠機，得比較例之醫藥組成物（錠劑）（研杵 6mm ϕ ，打錠壓 6kN/研杵，錠劑重量 90mg）。

比較例 1~5 之配方示於表 3。

表 3

比較例	1	2	3	4	5
化合物 A	37.35	37.35	37.35	37.35	37.35
D-甘露醇	37.35	37.35	37.35	37.35	40.05
Kollidon K30	2.7	—	—	—	—
HPC-SL	—	2.7	—	2.7	—
TC-5R	—	—	2.7	—	—
微結晶纖維素	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
交聯羧甲基纖維素鈉	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
硬脂酸鎂	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
合計(mg)	90	90	90	90	90

試驗例 1 [研杵沾黏性評價]

評價本發明之醫藥組成物（錠劑）以及比較例之醫藥組成物（錠劑）有無研杵沾黏性。評價係於以旋轉式打錠機（畑鐵工所製，HT-X-SS-20，以下相同），以示於表 4 或表 5 之實施例 1~4、8、9 的造粒物，以及以比較例 1~5 的造粒物之條件進行打錠後，目視觀察研杵表面，進而以顯微鏡（KEYENCE，電子顯微鏡）進行觀察。研杵表面出現霧狀時評價為有研杵沾黏，而沒有出現霧狀時評價為沒有研杵沾黏。評價結果示於表 4 及表 5。

表 4

實施例	1	2	3	4	8	9
打錠數/研杵	20000錠	20000錠	5000錠	5000錠	2000錠	2000錠
研杵沾黏	無	無	無	無	無	無

表 5

實施例	1	2	3	4	5
打錠數/研杵	250 錠	500 錠	500 錠	500 錠	100 錠
研杵沾黏	有	有	無	有	有

試驗例 2〔崩解性評價〕

評價本發明之醫藥組成物（錠劑）以及比較例之醫藥組成物（錠劑）之崩解性、及錠劑硬度。崩解性評價係分別使用實施例 1~9 以及比較例 1~5 的錠劑各 6 錠，以日本藥典之一般試驗法為準而進行。具體而言係以水作為試驗液，將放入 1 錠錠劑之試驗器置於受軸，再放入燒杯中，調節使其進行 1 分鐘內 29~32 次來回，振幅 53~57mm 之滑順的上下運動。當試驗器降至最低點時，需使下方的網面距離燒杯底部為 25mm，而裝在燒杯之試驗液量，於試驗器降至最低點時，需使試驗器的上方與試驗液上方液體的表面一致。將試驗液溫度保持於 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並測定至錠劑崩解之時間，以 6 錠之平均值作為崩解時間。另外錠劑硬度記載 10 錠之平均值。

表 6

實施例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
崩解時間 (平均值)	2分4 秒	2分 12秒	1分 23秒	1分 30秒	2分 53秒	3分 24秒	3分 58秒	3分 55秒	3分 41秒
硬度 (平均值)	86N	115N	140N	159N	—	—	—	118N	121N

表 7

比較例	1	2	3	4	5
崩解時間(平均值)	5分11秒	2分23秒	6分42秒	2分27秒	38秒
硬度(平均值)	127N	113N	107N	116N	96N

自表 4~7 可明確得知藉由使用具有特定黏度的羥基丙基纖維素作為結合劑，可使本發明之醫藥組成物具有 4 分鐘以內的良好崩解性，且可減低壓縮成形時之研杵沾黏等打錠障礙。

〔產業上的可利用性〕

本發明係有關含有 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-〔4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基〕-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，以及羥基丙基甲基纖維素所成之經口投藥用之醫藥組成物，以及有關為製造該醫藥組成物之羥基丙基甲基纖維素之使用。

本發明可減低於壓縮成形時研杵沾黏性等打錠障礙，及維持崩解性。

以上將本發明以特定的方式進行了說明，但本發明的範圍係包含相關業者當然的變形及改良。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98132501

※申請日：98年09月25日

※IPC分類：A61k^{47/38} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

經口投藥用之醫藥組成物

Pharmaceutical composition for oral administration

A61k^{31/551} (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係揭示含有 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基]-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，以及具有於 2% 水溶液 20℃ 時之黏度約 6mPa·S 以上且未達約 150mPa·S，或於 5% 水溶液 25℃ 時之黏度約 75mPa·S 以上且約 400mPa·S 以下的黏度之羥基丙基纖維素所形成之經口投藥用之醫藥組成物，以及其製造方法。

三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍

1. 一種經口投藥用之醫藥組成物，其特徵係含有 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基]-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，以及具有於 2% 水溶液 20°C 時之黏度約 6mPa·S 以上且未達約 150mPa·S，或於 5% 水溶液 25°C 時之黏度約 75mPa·S 以上且約 400mPa·S 以下的黏度之羥基丙基纖維素所形成。

2. 如申請專利範圍第 1 項之經口投藥用之醫藥組成物，其中該羥基丙基纖維素之黏度於 2% 水溶液 20°C 時之黏度約 6mPa·S 以上且約 10mPa·S 以下。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之經口投藥用之醫藥組成物，其中羥基丙基纖維素之量相對於 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基]-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約 2~約 720w/w%。

4. 如申請專利範圍第 1~3 項中任一項之經口投藥用之醫藥組成物，其中羥基丙基纖維素之量相對於 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基]-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約 4~約 360w/w%。

5. 如申請專利範圍第 1~4 項中任一項之經口投藥用之醫藥組成物，其中羥基丙基纖維素之量相對於 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-

基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約 7~約 25w/w%。

6. 如申請專利範圍第 1~5 項中任一項之經口投藥用之醫藥組成物，其中組成物可於 5 分鐘之內崩解。

7. 一種經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其特徵係將 3-羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽，摻合具有於 2% 水溶液 20℃ 時之黏度約 6mPa · S 以上且未達約 150mPa · S，或於 5% 水溶液 25℃ 時之黏度約 75mPa · S 以上且約 400mPa · S 以下的黏度之羥基丙基纖維素。

8. 如申請專利範圍第 7 項之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中該羥基丙基纖維素之黏度，於 2% 水溶液 20℃ 時之黏度為約 6mPa · S 以上且約 10mPa · S 以下。

9. 如申請專利範圍第 7 或 8 項之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中羥基丙基纖維素之量相對於 3-羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約 2~約 720w/w%。

10. 如申請專利範圍第 7~9 項中任一項之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中羥基丙基纖維素之量相對於 3-羥基 -N¹- (4-甲氧苯甲醯基) -N²- [4- (4-甲基 -1,4-二氮雜草 -1-基) 苯甲醯基] -1,2-苯二胺或其於製藥學

上所容許之鹽的量，為約 4~約 360w/w%。

11. 如申請專利範圍第 7~10 項中任一項之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中羥基丙基纖維素之量相對於 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基]-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽的量，為約 7~約 25w/w%。

12. 如申請專利範圍第 7~11 項中任一項之經口投藥用之醫藥組成物之製造方法，其中組成物可於 5 分鐘之內崩解。

13. 一種羥基丙基纖維素之使用，其特徵係將具有 2% 水溶液 20℃ 時之黏度約 6mPa·S 以上且未達約 150mPa·S，或於 5% 水溶液 25℃ 時之黏度約 75mPa·S 以上且約 400mPa·S 以下的黏度之羥基丙基纖維素，與 3-羥基-N¹-(4-甲氧苯甲醯基)-N²-[4-(4-甲基-1,4-二氮雜草-1-基)苯甲醯基]-1,2-苯二胺或其於製藥學上所容許之鹽進行摻合，作為結合劑，用於製造維持崩解性且於壓縮成形時可減低研杵沾黏性所成之經口投藥用之醫藥組成物。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無