

I306763

第 92119864 號專利申請案

公告本

(此處由本局於收文時黏貼條碼)

中文說明書修正本(含申請專利範圍) 民國 95 年 5 月 19 日修正

95 5 19

749519

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92119864

A61K 47/30 (2006.01)

※申請日期：92 年 07 月 21 日

※IPC 分類：

A61K 31/135 (2006.01)

壹、發明名稱：

(中) 催眠用壓縮成形製劑
(英)

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 愛詩愛詩製藥股份有限公司
(英)

代表人：(中) 1. 萱生統
(英)

地址：(中) 日本國東京都中央區日本橋浜町二丁目二番四號
(英)

國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 3 人)

1. 姓名：(中) 岡田實
(英)

地址：(中) 日本國千葉縣印西市木下東四一七一二〇
(英)

2. 姓名：(中) 菅田晴夫
(英)

地址：(中) 日本國千葉縣八街市八街葉二一三〇三
(英)

3. 姓名：(中) 神戶英芳
(英)

地址：(中) 日本國千葉縣市川市真間二一三一八
(英)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

I306763

第 92119864 號專利申請案

公告本

(此處由本局於收文時黏貼條碼)

中文說明書修正本(含申請專利範圍) 民國 95 年 5 月 19 日修正

95 5 19

749519

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92119864

A61K 47/30 (2006.01)

※申請日期：92 年 07 月 21 日

※IPC 分類：

A61K 31/135 (2006.01)

壹、發明名稱：

(中) 催眠用壓縮成形製劑
(英)

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 愛詩愛詩製藥股份有限公司
(英)

代表人：(中) 1. 萱生統
(英)

地址：(中) 日本國東京都中央區日本橋浜町二丁目二番四號
(英)

國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 3 人)

1. 姓名：(中) 岡田實
(英)

地址：(中) 日本國千葉縣印西市木下東四一七一二〇
(英)

2. 姓名：(中) 菅田晴夫
(英)

地址：(中) 日本國千葉縣八街市八街葉二一三〇三
(英)

3. 姓名：(中) 神戶英芳
(英)

地址：(中) 日本國千葉縣市川市真間二一二一一八
(英)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/09/09 ; 2002-263041 有主張優先權
2. 日本 ; 2002/09/18 ; 2002-272093 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關催眠用壓縮成形製劑，更詳細者係有關含有苯海拉明或其酸附加鹽做為催眠、鎮靜作用之藥效成份、無變色、且安定、掩蓋服用時之苦味、可確實快速顯現藥效之催眠用壓縮成形製劑。

【先前技術】

苯海拉明或其酸附加鹽係具有抗組織胺作用與中樞作用，先行技術係做為鼻炎、皮膚病、感冒藥、鎮咳祛痰藥之有效成份被利用之，惟，易產生昏睡之副作用缺點。

如：鹽酸苯海拉明、檸檬酸苯海拉明其具有與緩和之催眠劑幾乎同時之催眠作用為公知者。且，較快速由血液消失，亦無習慣性，因此在歐美，以日本之一般用醫藥品無須處方籤之催眠藥以成人一次量50mg的投用量被利用之。

而，藉由鹽酸苯海拉明之鎮靜作用後，其產生睡意之血漿中濃度為50ng/ml以上，此高於抗組織胺作用之血漿中濃度。又，口服50mg 鹽酸苯海拉明時其血漿中濃度之時間推移平均值於服用後2~4 小時稍提高為50ng/ml者（Carruthers等：Clin, Pharmacol. Ther.; 23（4）；375~382, 1978）。因此，做為口服之催眠劑使用時，依服用條件之不同，其製劑崩解，溶出延緩後，將無法充份取得催眠效果。

(2)

又，苯海拉明或其酸附加鹽之味道為強烈刺激苦感，服用時有不快感之性質。惟，先行藉由含油脂，不溶性高分子之被膜，基質而延緩溶出性以掩蓋味道之方法中，發揮做為抗組織胺藥之效果時雖未造成障礙，而做為催眠藥則恐無法充份顯現效果。又，配合甜味劑、矯味劑以掩蓋味道之方法中，其遮掩不全下使苦味殘留於舌頭之缺點存在。

又，苯海拉明或含其酸附加鹽之製劑係藉由所配合賦形劑等製劑添加物後出現變色、濕氣重之條件下呈濕潤或固定相互製劑。且，藉由苯海拉明或其酸附加鹽自體之光出現變色，因此，即使未降低含量，此時，商品價值盡失之缺點存在。

【發明內容】

因此，被期待提供一種以含有苯海拉明或其酸附加鹽做為睡眠、鎮靜作用之藥效成份，且，無變色、安定下可掩蓋服用時之苦味，明確快速出現效果之製劑。

本發明者為解決該課題，進行精密研討後結果發現與不同膨潤性之複數高分子組合苯海拉明或其酸附加鹽後，藉由壓縮成形後不影響其溶解性，可抑制苯海拉明之變色、苦味者、取得明確出現良好催眠等效果之催眠用壓縮成形製劑，進而完成本發明。

亦即，本發明係提供一種以含有苯海拉明或其酸附加鹽、低膨潤性高分子及高膨潤性高分子做為具睡眠、鎮靜

(3)

作用之藥效成份者為其特徵之催眠用壓縮成形製劑。

本發明又提供一種使用苯海拉明或其酸附加鹽為製造改善睡眠之催眠用壓縮成形製劑。

【實施方式】

〔發明實施之形態〕

本發明催眠用壓縮成形製劑（以下稱「本發明製劑」）係組合苯海拉明或其酸附加鹽，與低膨潤性高分子及高膨潤性高分子後，製成壓縮成形用粉粒體，經由壓縮成形步驟所調製者。

本發明製劑中，做為具有睡眠、鎮靜作用藥效成份所使用之苯海拉明可直接以鹽基形態，亦可為酸附加鹽者。惟，鹽基形態為液狀者，如：務必於輕質無水矽酸等粉體中保持鹽基做成粉粒體後使用之，因此，實際製造本發明製劑時，以酸附加鹽使用為宜。做為此苯海拉明之酸附加鹽例者如：鹽酸苯海拉明、水楊酸苯海拉明、檸檬酸苯海拉明、單寧酸苯海拉明、月桂基硫酸苯海拉明、硫酸苯海拉明例者。又，做為理想酸附加鹽例者如：鹽酸苯海拉明、及檸檬酸苯海拉明例者，特別理想之酸附加鹽例為鹽酸苯海拉明例者。

此等苯海拉明或其酸附加鹽之原粉末平均粒徑並未特別限定，一般以30 μm 以上、500 μm 以下者宜，特別以50~300 μm 為更佳者。平均粒徑之調整於必要時，可使原粉末藉由粉碎或過篩等常法進行之，其方法並未限定。如

(4)

:粉碎可利用錘磨機、快速研磨機、滾輥研磨機、針磨機、球磨機、振盪球磨機、振盪研磨機、注射研磨機等粉碎器進行之，過篩可利用過篩連續式振動網篩機、氣流式網篩機進行之。

本發明中含苯海拉明或其酸附加鹽（以下稱「苯海拉明等」）之比例依其劑型、服用量等而不同，通常約為5~30質量%者宜。又，1個本發明製劑所含苯海拉明等配合量並未限定，一般，苯海拉明等1次投用量為50mg，因此1個為12.5~50mg之範圍下以50mg之整數份做為1即可。

另外，本發明製劑所使用之低膨潤性高分子為不溶於水，且，膨潤性小者，與苯海拉明等配合後，壓縮成形後務必為不變色之低反應性者。做為此低膨潤性高分子之具體例者如：結晶纖維素、乙基纖維素、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS等例，此等可單獨1種、或混合2種以上使用之。其中最理想之具體例為結晶纖維素者。此等低膨潤性高分子以1質量份苯海拉明等之1質量份以上進行使用者宜，而更佳者為2質量份以上之使用。此低膨潤性高分子針對本發明製劑之總質量其添加量依所含苯海拉明等之量，製劑總質量不同而異，一般約為3~90質量%者宜，更佳者為5~80質量%。

本發明製劑所使用之高膨潤性高分子為不溶於水，且，膨潤性大者，而與苯海拉明等之配合下，壓縮成形後務必呈不變色之低反應性者。做為此高膨潤性高分子之具體例者如：交叉羧甲基纖維素鈉、低取代度羥丙基纖維素、

(5)

交聯聚維酮 (crospovidone) 等例，此等可以單獨1種或混合2種使用之。最理想之具體例者如：交叉羧甲基纖維素鈉之例者。此高膨潤性高分子針對本發明製劑總質量之添加量依其苯海拉明等含量，製劑總質量不同而異，一般約為0.1~5質量%者宜，更佳者為0.5~3質量%。

本發明中務必使用此等低膨潤性高分子與高膨潤性高分子之組合者，而，此時該配合比係使高膨潤性高分子為低膨潤性高分子之0.01質量倍以上者宜，較佳者為0.2質量倍以上。

本發明製劑於必要時可於該苯海拉明時，低膨潤性高分子及高膨潤性高分子中添加公知之醫藥用添加劑，如：賦形劑、結合劑、崩散劑、潤滑劑、安定劑、界面活性劑、溶解補助劑、還原劑、緩衝劑、吸附劑、流動化劑、防止靜電劑、塗層劑、可塑劑、防止附著劑、遮光劑、光澤化劑、抗氧化劑、甘味劑、矯味劑、清涼化劑、著色劑、著香劑、香料、芳香劑等添加後，進行調製壓縮成形用之粉粒體，依常法藉由壓縮成形進行製造之。

做為本發明所使用之醫藥用添加劑者以配合至少1種或2種以上選自配合苯海拉明等進行壓縮成形後未變色之水溶性高分子、輕質無水矽酸、糖類、糖醇、澱粉、滑石、硬脂酸鎂者宜。

其中，做為配合苯海拉明等壓縮成形後未變色之水溶性高分子者如：羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙二醇等例。又，做為澱粉例者如： α 化澱粉、玉米澱粉、馬

(6)

鈴薯澱粉、小麥澱粉、米澱粉等，而做為糖類、糖醇者如：乳糖、甘露糖醇、木糖醇、糊精、山梨糖醇等例。此等水溶性高分子、澱粉、糖類、糖醇之添加量依其壓縮成形製劑之大小、壓縮成形用粉體之製造方法而異，並未特別限定其量，一般約為總質量之0~80質量%者。

又，該醫藥用添加劑中之輕質無水矽酸可增加壓縮成形用粉粒體之流動性同時亦具有防止壓縮成形製劑之濕潤、結合作用者。此輕質無水矽酸之平均粒徑愈小愈佳，以使用平均粒徑為4~5nm之輕質無水矽酸者宜。其添加量為壓縮成形製劑總質量之1~10質量%者宜。

針對壓縮成形製劑總質量更期待添加0.1~5質量%之滑石及硬脂酸鎂兩者或任意一方者。

壓縮成形用粉粒體可直接混合該成份粉末，或使用其部份或全部做為造粒粉末之使用。以此粉粒體做成造粒粉末時，可利用一般所利用之造粒法，如：含水、有機溶媒之溶液、或利用分散液之噴霧造粒法、攪拌造粒法、流動造粒法、轉動造粒法、轉動流動造粒法等濕式造粒法、使用粉粒狀之結合劑的密壓造粒法等乾式造粒法。

該混合粉末或造粒粉末係經由壓縮成形步驟做成本發明製劑者。做為具體之壓縮成形步驟者如：利用旋轉式打錠機、單發式打錠機等打錠機之方法，或利用油壓加壓機之方法例者，又以打錠機之使用為宜，特別是使用旋轉式打錠機所生產之效率較佳最為理想。又，壓縮成形之壓力依其壓縮成形製劑大小、形狀及醫藥用添加劑之種類、量

(7)

不同而異，如：直徑為9mm之壓縮成形製劑時以 $300\text{kg}/\text{cm}^2$ 以上為宜，更以 $500\sim 1500\text{kg}/\text{cm}^2$ 為較佳者。

該取得本發明製劑之劑型為錠劑，其形狀為圓形錠、異形錠等，未特別限定。另外，此錠劑亦可予與切線。

又，本發明製劑亦可藉由平面塗層法、流動層塗層法、轉動塗層法、乾式塗層法、此等方法之組合等做成更快速溶解性之塗層製劑、糖衣製劑者。此時，水溶性或胃溶性之被膜劑於水、有機溶媒中溶解或分散，進行噴霧塗層者，或將此等被膜劑直接散佈後，進行加熱、加壓之乾式塗層者。於被膜劑更可添加可塑劑、防止附著劑、遮光劑、增量劑等。

以上說明之本發明製劑最佳實施形態係於1個製劑中含有 $12.5\sim 50\text{mg}$ 之鹽酸苯海拉明，做為低膨潤性高分子之結晶纖維素為1份鹽酸苯海拉明之2份以上，做為高膨潤性高分子之交叉羧甲基纖維素鈉為本發明製劑總質量之 $0.1\sim 5$ 質量%，輕質無水矽酸為本發明製劑總質量之 $1\sim 10$ 質量%，做為水溶性高分子之羥丙基纖維素為本發明製劑總質量之 $1\sim 5$ 質量%，更有乳糖為本發明製劑總質量之 $20\sim 80$ 質量%，滑石及硬脂酸鎂為本發明製劑總質量之 $0.1\sim 5$ 質量%進行配合後取得之壓縮成形用粉體進行使用之，1個製劑之質量呈 $100\sim 750\text{mg}$ 以打錠機， $500\sim 1500\text{kg}/\text{cm}^2$ 之壓力下進行壓縮成形之製劑者。

[作用]

(8)

該取得本發明製劑係具有苯海拉明等，低膨潤性高分子及高膨潤性高分子者，因此，為不變色、安定、且服用時可掩蓋苦味、確實快速出現催眠等效果之製劑。此製劑可用於不眠症、緊張、興奮感、不安感等之鎮靜、伴隨此等症狀之頭重、疲勞倦怠感之緩和、消除不安等。

[實施例]

以下列舉實施例，進行本發明更具體之說明，惟，本發明未受限於此等實施例。

[實施例 1]

壓縮成形製劑 (1) :

混合 100g 之鹽酸苯海拉明 (平均粒徑 220 μm)，100g 之結晶纖維素，728g 之乳糖，20g 之交叉羧甲基纖維素鈉，48g 輕質無水矽酸後，加入 240g 之 10% 羥丙基纖維素之乙醇溶液進行混煉、造粒及乾燥後，以 20 號網篩進行過篩。於 1009.4g 該顆粒中混合 9.8g 硬脂酸鎂及 9.8g 滑石後，以旋轉式打錠機，約 900kg/cm² 之壓力下將取得壓縮成形用顆粒進行壓縮成形後，取得 1 錠之直徑為 9mm，厚度 4.2mm，質量為 260mg 之壓縮成形製劑。

[實施例 2]

壓縮成形製劑 (2) :

變更實施例 1 之結晶纖維素為 200g，乳糖為 628g 之外

(9)

，同法取得1錠之直徑為9mm，厚度4.2mm，質量為260mg之壓縮成形製劑。

[實施例3]

壓縮成形製劑(3)：

變更實施例1之結晶纖維素為400g，乳糖為428g之外，同時取得1錠之直徑為9mm，厚度4.2mm，質量260mg之壓縮成形製劑。

[實施例4]

壓縮成形製劑(4)：

變更實施例1之結晶纖維素為600g，乳糖為228g之外，同時取得1錠之直徑為9mm，厚度4.2mm，質量為260mg之壓縮成形製劑者。

[實施例5]

壓縮成形製劑(5)：

變更實施例1之結晶纖維素為800g，乳糖為28g，除外，同時取得1錠之直徑為9mm，厚度4.2mm，質量260mg之壓縮成形製劑。

[實施例6]

壓縮成形製劑(6)：

混合125g之鹽酸苯海拉明(平均粒徑220 μm)，380g

(10)

結晶纖維素，385g乳糖，20g 交叉羧甲基纖維素鈉，50g 輕質無水矽酸後，加入200g之10% 羥丙基纖維素之乙醇溶液進行混煉、造粒、乾燥後，以20號網篩進行過篩。於960.4g之該顆粒中混合9.8g硬脂酸鎂及9.8g滑石後，以旋轉式打錠機，約 $900\text{kg}/\text{cm}^2$ 之壓力下進行取得壓縮成形用顆粒之壓縮成形後，取得1錠之直徑為5.5mm，厚度4.2mm，質量為100mg之壓縮成形製劑。

[實施例7]

壓縮成形製劑(7)：

混合37.5之鹽酸苯海拉明(平均粒徑 $220\ \mu\text{m}$)，375g結晶纖維素，652.5g乳糖，24g 交叉羧甲基纖維素鈉，60g 輕質無水矽酸後，加入270g 10% 羥丙基纖維素之乙醇溶液進行混煉、造粒及乾燥後，以20號網篩進行過篩。於1152.5g之該顆粒中混合11.8g硬脂酸鎂及11.8g滑石後，以旋轉式打錠機，約 $900\text{kg}/\text{cm}^2$ 之壓力下進行所取得壓縮成形用顆粒之壓縮成形之後，取得1錠之直徑為10mm，厚度4.3mm，質量為400mg之壓縮成形製劑。

[實施例8]

壓縮成形製劑(8)：

混合500g之鹽酸苯海拉明(平均粒徑 $220\ \mu\text{m}$)，500g之結晶纖維素，77g乳糖，20g 交叉羧甲基纖維素鈉，55g 輕質無水矽酸後，加入240g 10% 羥丙基纖維素之乙

(11)

醇溶液進行混煉、造粒及乾燥後，以20號網篩進行過篩。於此1152.5g顆粒中混合11.8g硬脂酸鎂，11.8g滑石後，以旋轉式打錠機，約 $900\text{kg}/\text{cm}^2$ 之壓力下進行取得壓縮成形用顆粒之壓縮成形後，取得1錠之直徑為6mm，厚度4mm，質量為120mg之壓縮成形製劑。

[實施例9]

壓縮成形製劑(9)：

混合150g之鹽酸苯海拉明(平均粒徑 $220\ \mu\text{m}$)，465g之結晶纖維素，450g乳糖，24g交叉羧甲基纖維素鈉，60g輕質無水矽酸後，加入270g之10%羥丙基纖維素之乙醇溶液進行混煉、造粒及乾燥，以20號網篩進行過篩。於此1152.5g顆粒中混合11.8g硬脂酸鎂，11.8g滑石後，以旋轉式打錠機，約 $900\text{kg}/\text{cm}^2$ 之壓力下進行取得壓縮成形用顆粒之壓縮成形後，取得1錠之直徑為10mm，厚度4.3mm，質量為400mg之壓縮成形製劑。

[比較例1]

比較壓縮成形製劑(1)：

實施例1之結晶纖維素去除，乳糖變更為828g，之外，同法取得1錠之直徑為9mm，厚度4.2mm，質量為260mg之壓縮成形製劑。

[比較例2]

(12)

比較壓縮成形製劑 (2) :

變更實施例1之結晶纖維素為40g，乳糖為788g，之外，同法取得1錠之直徑為9mm，厚度4.2mm，質量為260mg之壓縮成形製劑。

[比較例3]

比較壓縮成形製劑 (3) :

變更實施例1之結晶纖維素為60g，乳糖為768g，之外，同法取得1錠之直徑為9mm，厚度4.2mm，質量為260mg之壓縮成形製劑。

[比較例4]

壓縮成形製劑 (4) :

去除實施例1之交叉羧甲基纖維素鈉，變更結晶纖維素為200g，乳糖為648g，之外，同法取得1錠之直徑為9mm，厚度4.2mm，質量260mg之壓縮成形製劑。

[實施例10]

壓縮成形製劑 (10) :

混合100g之鹽酸苯海拉明（平均粒徑220 μm），440g之結晶纖維素，410g之乳糖及10g之交叉羧甲基纖維素鈉，以20號網篩進行過篩。於940.8g之該顆粒中混合19.6g輕質無水矽酸，9.8g硬脂酸鎂，9.8g之滑石後，以旋轉式打錠機，約900kg/cm²之壓力下進行取得混合物之壓縮成

(13)

形，取得1錠之直徑為9mm，厚度4.1mm，質量250mg之壓縮成形製劑。

[實施例11]

壓縮成形製劑(11)：

混合200g之鹽酸苯海拉明(平均粒徑220 μm)，400g結晶纖維素，200g乳糖，192g玉米澱粉後，加入160g之5% 羥丙基纖維素之乙醇溶液進行混煉、造粒及乾燥後，以20號網篩進行過篩。於980g該顆粒中混合882g結晶纖維素，19.6g交叉羧甲基纖維素鈉，39.2g輕質無水矽酸，19.6g硬脂酸鎂，及19.6g滑石，以旋轉式打錠機，約900kg/cm²之壓力下，進行取得壓縮成形用顆粒之壓縮成形，取得1錠之直徑為9mm，厚度4.0mm，質量為250mg之壓縮成形製劑。

[實施例12]

壓成形製劑(12)：

混合200g之鹽酸苯海拉明(平均粒徑220 μm)，640g之結晶纖維素，1016g之乳糖，40g交叉羧甲基纖維素鈉，96g輕質無水矽酸後，加入480g之10%羥丙基纖維素之乙醇溶液進行混煉、造粒、及乾燥後，以20號網篩進行過篩。於1999.2g該顆粒中混合19.6g之硬脂酸鎂及19.6g之滑石，以旋轉式打錠機，約900kg/cm²之壓力下，進行取得壓縮成形用顆粒之壓縮成形後，取得1錠之直徑為9mm

(14)

，厚度 4.2mm，質量 260mg 之壓縮成形製劑。

[實施例 13]

壓縮成形製劑 (13) :

於實施例 12 取得之壓縮成形製劑 6000 錠中，針對裸錠於乾燥狀態下，進行噴塗含有 150g 之羥丙基纖維素，10g 聚乙二醇，22g 氧化鈦，及 18g 滑石之 10% 水系塗層液，做成 5mg/每錠者。

[比較例 5]

比較壓縮成形製劑 (5) :

變更實施例 1 之乳糖為精製白糖，此外，同法取得 1 錠之直徑為 9mm，厚度 4.2mm，質量 260mg 之壓縮成形製劑。

。

[比較例 6]

比較壓縮成形製劑 (6) :

變更實施例 1 之乳糖為葡萄糖糖，此外，同法取得 1 錠之直徑為 9mm，厚度 4.2mm，質量 260mg 之壓縮成形製劑。

[比較例 7]

比較壓縮成形製劑 (7) :

變更實施例 1 之羥丙基纖維素為聚乙烯吡咯烷酮，之外，同法取得 1 錠之直徑為 9mm，厚度 4.2mm，質量 260mg

(15)

之壓縮成形製劑。

[比較例 8]

比較壓縮成形製劑 (8) :

變更實施例 1 之交叉羧甲基纖維素鈉為羧甲基纖維素鈣，之外，同法取得 1 錠之直徑為 9 mm，厚度 4.2 mm，質量 260 mg 之壓縮成形製劑。

[試驗例 1]

味覺試驗：

分別各取 1 個該實施例及比較例取得之壓縮成形製劑於口中 10 秒內不咀嚼後吞下。針對此時之道味，依 10 名健康成人進行以下評定基準評定該苦味。10 人平均結果示於表 1。針對鹽酸苯海拉明配合低膨潤性高分子 1 質量份以上之壓縮成形製劑中證明服用時未出現強烈苦味。

<味覺評定基準> <點數>

無苦味 : 0 點

稍有苦味 : 1 點

有苦味 : 2 點

(16)

[表 1]

	味覺 (平均)		味覺 (平均)		味覺 (平均)
實施例 1	0.6	實施例 8	0.5	比較例 2	1.6
實施例 2	0.3	實施例 9	0.3	比較例 3	1.3
實施例 3	0.3	實施例 10	0.2	比較例 4	0.2
實施例 4	0.1	實施例 11	0.1	比較例 5	0.5
實施例 5	0.1	實施例 12	0.2	比較例 6	0.6
實施例 6	0.4	實施例 13	0.1	比較例 7	0.5
實施例 7	0.1	比較例 1	1.8	比較例 8	0.7

[試驗例 2]

崩解試驗：

該實施例及比較例取得之壓縮成形製劑依第 14 修訂版日本藥局方之崩解試驗法為基準，利用 NT-2HS 型崩解試驗機（富山產業（股份）製），無圓盤之條件下，以 37℃ 純水進行測定之。又，6 個壓縮成形製劑之崩解時間範圍示於表 1。配合高膨潤性高分子之壓縮成形製劑呈立即崩解狀。

(18)

[表 3]

	6個月*	1年**		6個月*	1年**		6個月*	1年**
實施例1	○	○	實施例8	○	○	比較例2	○	○
實施例2	○	○	實施例9	○	○	比較例3	○	○
實施例3	○	○	實施例10	○	○	比較例4	○	○
實施例4	○	○	實施例11	○	○	比較例5	△	△
實施例5	○	○	實施例12	○	○	比較例6	×	×
實施例6	○	○	實施例13	○	○	比較例7	×	×
實施例7	○	○	比較例1	○	○	比較例8	△	△

* 40°C CRH 75%

** 25°C

[實施例 14]

壓縮成形製劑 (14) :

使用 200g 鹽酸苯海拉明 (平均粒徑 220 μm) , 640g 結晶纖維素 , 1016g 乳糖 , 40g 交叉羧甲基纖維素鈉 , 96g 輕質無水矽酸 , 48g 羥丙基纖維素 , 20g 硬脂酸鎂 , 及 20g 滑石 , 依常法製造打錠用顆粒 , 以約 900 kg/cm^2 之壓力下進行製錠 , 取得 1 錠之直徑為 9mm , 厚度 4.2mm , 重量 260mg 之壓縮成形製劑。

[實施例 15]

壓縮成形製劑 (15) :

以 200g 鹽酸苯海拉明 (平均粒徑 403 μm) 取代實施例 14 之 200g 鹽酸苯海拉明 (平均粒徑 220 μm) 使用之外

(19)

，與實施例 14 同法取得 1 錠之直徑為 9mm，厚度 4.2mm，重量 260mg 之壓縮成形製劑。

[比較例 9]

比較壓縮成形製劑 (9)：

使用 640g 結晶纖維素，1216g 乳糖，40g 交叉羧甲基纖維素鈉，96g 輕質無水矽酸，48g 羥丙基纖維素，20g 硬脂酸鎂，及 20g 滑石，依常法製造打錠用顆粒，以約 $900\text{kg}/\text{cm}^2$ 之壓力進行製錠，取得 1 錠之直徑為 9mm，厚度為 4.2mm，重量 260mg 之壓縮成形製劑。

[試驗例 3]

催眠試驗：

以 8 名輕度不眠傾向之成人為對象，每天就寢前 30 分鐘服用 2 錠實施例 14 及 15 以及比較例 9 取得之壓縮成形製劑連服 7 天後，針對其入睡、睡眠狀態之藥劑效果進行試驗之。入睡試驗結果示於表 4、睡眠狀態之試驗結果示於表 5。本發明壓縮成形製劑優於比較壓縮成形製劑之入睡及睡眠狀態。

[表 4]

入睡	良好	尚可	未變	稍差	不良
實施例 14	3	3	1	1	0
實施例 15	2	4	1	1	0
比較例 9	0	0	7	1	0

(20)

[表 5]

睡眠狀態	良好	尚可	未變	稍差	不良
實施例 14	2	4	2	0	0
實施例 15	1	5	2	0	0
比較例 9	0	1	6	1	0

[實施例 16]

壓縮成形製劑 (16) :

以 200g 鹽酸苯海拉明 (平均粒徑 54.3 μm) 取代 200g 實施例 14 之鹽酸苯海拉明 (平均粒徑 220 μm) 使用之外，與實施例 14 同法取得 1 錠之直徑為 9mm，厚度 4.2mm，重量為 260mg 之壓縮成形製劑。

[試驗例 4]

味覺試驗：

分別各取 1 個該實施例 14~16 取得之壓縮成形製劑於口中保持 10 秒鐘不咀嚼後吞下。針對此時之味覺，以 10 名健康成人依試驗例 1 之相同基準下進行評定苦味。10 人平均結果如表 6 所示。本發明壓縮成形製劑未出現苦味，為理想者。

(21)

[表 6]

	味覺(平均)
實施例 14	0.3
實施例 15	0.2
實施例 16	0.6

〔發明效果〕

以含苯海拉明等做為催眠、鎮靜作用之藥效成份的本發明催眠用壓縮成形製劑藉由配合低膨潤性高分子及高膨潤性高分子後，呈未變色、服用時掩蓋苦味、易於服用之催眠用壓縮成形製劑者。且，組合此等低膨潤性高分子及高膨潤性高分子之壓縮成形製劑本身易於崩解，可於血中出現做為催眠、鎮靜作用藥效成份之滿足量的苯海拉明等。

因此，苯海拉明等具有睡眠、鎮靜作用可有效做為藥劑使用，對於不眠症、緊張、興奮感、不安感等之鎮靜、伴隨此等症狀之頭重、疲勞倦怠感之緩和、不安感之解除等可提供明確快速出現效果之催眠用壓縮成形製劑。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：催眠用壓縮成形製劑

本發明係提供一種以含有苯海拉明(diphenhydramine)或其酸附加鹽做為睡眠、鎮靜作用之藥效成份，同時不會變色，且穩定，服用時苦味被掩蓋，可快速顯現藥效之理想製劑者。

其特徵係含有具睡眠、鎮靜作用藥效成份之苯海拉明或其酸附加鹽、低膨潤性高分子及高膨潤性高分子之催眠用壓縮成形製劑。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

97年9月5日修正替換頁

拾、申請專利範圍

第 92119864 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 97 年 9 月 5 日修正

1. 一種使用於改善睡眠之催眠的壓縮成形醫藥製劑，其特徵係以含有作為具睡眠、鎮靜作用藥效成份之苯海拉明或其酸附加鹽、3~90 質量%的 1 種或 2 種以上選自結晶纖維素、乙基纖維素、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS 的低膨潤性高分子、及 0.1~5 質量%的 1 種或 2 種以上選自交聯羧甲基纖維素鈉 (croscarmellose sodium)、低取代度羥丙基纖維素、交聯聚維酮 (crospovidone) 的高膨潤性高分子；將彼等組合後製成壓縮成形用粉粒體，藉由經壓縮成形步驟而調製者。

2. 如申請專利範圍第 1 項之使用於改善睡眠之催眠的壓縮成形醫藥製劑，其中該高膨潤性高分子之配合量為低膨潤性高分子配合量之 0.01~1.67 質量倍者。

3. 如申請專利範圍第 1 項之使用於改善睡眠之催眠的壓縮成形醫藥製劑，其中該製劑更含有 1 種或 2 種以上選自水溶性高分子、輕質無水矽酸、乳糖、糖醇、澱粉、滑石及硬脂酸鎂者。

4. 如申請專利範圍第 1 項之使用於改善睡眠之催眠的壓縮成形醫藥製劑，其中該苯海拉明或其酸附加鹽之 1 次投用量為 50mg 者。

柒、(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無