

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 95144335

A61K 31/44 (2006.01)

※ 申請日期： 95.11.30

※IPC 分類： A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含有氮氣地平之粒子及包含該粒子之口腔內崩解錠

AMLODIPINE-CONTAINED PARTICLE AND ORALLY DISINTEGRATING TABLET

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

大日本住友製藥股份有限公司

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

宮武健次郎 / MIYATAKE, KENJIRO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中央區道修町 2 丁目 6 番 8 號

6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國 籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 落合康 / OCHIAI, YASUSHI

2. 信藤友宏 / NOBUTO, TOMOHIRO

3. 小林浩久 / KOBAYASHI, HIROHISA

國 籍：(中文/英文)

1. 至 3. 日本國 / JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☒ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2005 年 8 月 1 日；特願 2005-223023（無主張優先權）

2. 日本國；2006 年 7 月 31 日；特願 2006-209050（無主張優先權）

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關含有含氮氯地平或其藥學上可接受之鹽(以下，除了測定氮氯地平量之特定量或氮氯地平·苯磺酸鹽(amlodipine besylate)等特定鹽時以外，將氮氯地平或其藥學上可接受之鹽總稱為氮氯地平)，抑制氮氯地平苦味之藥物粒子。又有關含有該粒子、具有具實用之硬度，在口腔內之崩解時間短、不會損壞生體可用率(bioavailability)、不會感覺到苦味/粗糙感等優越特性之服用感良好之氮氯地平口腔內崩解錠。

【先前技術】

為二氫吡啶(dihydropyridine)系鈣拮抗藥之氮氯地平具有充分且恆常性血管擴張作用及不易導至頻脈之性質，可實現降壓療法之中心功效。又，已知氮氯地平具有獨特之苦味。

近年逐漸進入高齡化社會，因生理諸機能降低或老人性痴呆症等導至食物攝取機能(咀嚼、吞嚥等)降低或障礙之高齡者增加。又，高齡者中亦有多數夜尿症病患存在，對於該等病患，以水服用錠劑時有服用困難或夜尿之顧慮等問題產生。另一方面，在忙碌之現代社會，從不用選擇服用時間及場所即可服用之利點著眼，尋求開發服用時不需要水之經口製劑。

因此，種種即使沒有水也可服用之經口製劑持續開發中，其中之一之口腔內崩解錠亦被積極開發。

但是，製造具苦味藥物之口腔內崩解錠時，在錠劑經口腔內之唾液水分崩解或溶解、服用之口腔內崩解錠之性質上，藥物之苦味被暴露在口腔內，導至服用困難。為了解決該等現象，對於在口腔內崩解錠等不需水即可服用之經口固體製劑，研究種種抑制藥物苦味之方法。

例如於日本專利 3350059 號公報，對於急速釋放且可隱藏味道之醫藥劑型揭示有在含有藥物、低取代度羥丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)及微結晶纖維素之中核中含有水溶性聚合物之內側包覆層、另在其上具有對於唾液為不溶性之聚合物之外側包覆層之劑型。

於日本專利公開 2005-23058 號公報揭示將含有苦味之藥物粒子、水難溶性高分子化合物、以及增塑劑之含有藥物之造粒粒子更以水難溶性高分子化合物及增塑劑之膜包覆，以製造包覆造粒藥物粒子之方法。

另一方面，日本專利公開 2000-7556 號公報揭示使用水難溶性高分子物質對平均粒徑 100 μ m 以下、具有不快味道之厚藥粒子進行造粒而成之造粒物，經打錠而成之可嚼錠的製造方法。

在日本專利公開 2000-60309 號公報揭示關於利用口腔內崩解錠減低不快味道之含有藥物粒子之製造方法，揭示有將與賦形劑混合之具有不快味道之藥物以乙基纖維素造粒或包覆形成之含有藥物之顆粒。

於上述 4 件專利文獻，對於製劑中含有藥物粒子之含量並未明示，對實施例記載之製劑加以計算，分別為 27

至 86%、31 至 50%、45 至 61%、33%，任何一種均以高比率含有含藥物之粒子。本案發明人等在使用含有氮氣地平之粒子時，發現該等含有氮氣地平之粒子之製劑中含量若多，則在製作通常使用之硬度之錠劑時有在口腔內崩解時間變長之問題。該等上述 4 件專利文獻之製劑，應用於氮氣地平時，在製造硬度及口腔內崩解性並存之口腔內崩解錠有困難。

含藥物粒子之粒徑於日本專利公開 2005-23058 號公報只在實施例記載為 210 至 290 μ m，於日本專利公開 2000-7556 號公報並無具體的記載。本案發明人等再次進行試驗時發現，在 210 至 290 μ m 左右之口腔內崩解錠有在服用時感覺到粗糙，導至服用困難之問題。

將日本專利公開 2005-60309 號公報之方法應用於氮氣地平時，本案發明人等發現在包覆操作中氮氣地平溶解於乙醇(ethanol)，導至在粒子表面有許多氮氣地平存在，成為不能將苦味隱藏之問題點。

因此，在製造含有將苦味隱藏之氮氣地平粒子之口腔內崩壞錠時，以往之技術有上述之問題點。

於該等文獻對於含有含氮氣地平粒子之口腔內崩解錠，將該口腔內崩解錠及含藥物粒子 5 錠份以注射筒正倒立法進行試驗時，於 37 $^{\circ}$ C、10mL 之水中，氮氣地平之溶出量在 30 秒為 800 μ g/mL 以下，該含氮氣地平粒子含有氮氣地平或其藥學上可接受之鹽，且該含氮氣地平粒子之平均粒徑為 50 至 200 μ m 之口腔內崩解錠則無具體之記載。

【發明內容】

本發明要解決之課題，係以提供在含有氮氣地平或其藥學上可接受之鹽之口腔內崩解錠具有實用之硬度，在口腔內之崩解時間短，服用時無苦味或粗糙等不快感，不會損壞生理可用率等特性之氮氣地平口腔內崩解錠為目的。

本案發明人等對於將具有苦味之氮氣地平應用於口腔內崩解錠進行研究，結果發現氮氣地平原藥之苦味顯著，經由香料、甜味劑等添加劑等官能性苦味隱藏方法，不能獲得充分之苦味隱藏效果。又，上述以外之方法雖已知有經由連續層形成載體，將原藥或含原藥之組成物包覆之方法，但是使用在有機溶劑系之連續層形成載體，原藥之溶解／分散液，對於作業員或周邊之環境有影響而不佳。另，如上述專利文獻 4 之實施例，若將以乙醇 90% 溶液噴霧應用於氮氣地平，則與同文獻實施例使用之難溶於乙醇之法莫替丁(famotidine)不同，易溶於乙醇之氮氣地平在噴霧中會浸出於乙基纖維素皮膜內，要抑制苦味有困難。

要抑制氮氣地平之苦味，以公知之製劑技術無法達成。

本案發明人等以該等情況為借鏡，進行深入研究結果發現下述[1]至[22]記載之口腔內崩解錠具有實用之硬度、在口腔內之崩解時間短、無苦味、粗糙等不快感、不會損壞生理可用率等優越性質。另發現該等含氮氣地平之粒子，較好對氮氣地平進行水系包覆而獲得。水系包覆為了將連續層形成載體分散進行包覆(coating)，通常使用界面活性劑。因此，經由水系包覆獲得之含氮氣地平粒子，

具有含有氮氣地平、連續層形成載體、以及界面活性劑之特徵。

亦即，本發明係有關以下者。

[1]為含有含氮氣地平粒子 2 至 25%(重量/重量)之口腔內崩解錠，該含氮氣地平之粒子為含有氮氣地平或其藥學上可接受之鹽及連續層形成載體之口腔內崩解錠。

[2]含氮氣地平之粒子為氮氣地平或其藥學上可接受之鹽之粒子以含有連續層形成載體之組成物包覆之粒子之[1]記載之口腔內崩解錠。

[3]含氮氣地平之粒子更含有界面活性劑之[1]或[2]記載之口腔內崩解錠。

[4]連續層形成載體為含有水不溶性高分子、腸溶性高分子或該等之混合物之[1]至[3]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[5]連續層形成載體含有腸溶性高分子之[1]至[3]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[6]含氮氣地平粒子中連續層形成載體之含量為 20 至 50%(重量/重量)之[1]至[5]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[7]含氮氣地平粒子之包覆層為單層之[2]至[6]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[8]含氮氣地平粒子之含量為 3 至 20%(重量/重量)之[1]至[7]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[9]含氮氣地平粒子之含量為 5 至 15%(重量/重量)

之[1]至[7]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[10]含氮氣地平粒子之平均粒徑為 50 至 200 μm 之[1]至[9]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[11]連續層形成載體之量為氮氣地平或其藥學上可接受之鹽量之 0.3 至 1.0 重量倍之[1]至[10]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[12]含氮氣地平粒子之平均粒徑在 175 μm 以下之[1]至[11]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[13]為含有含氮氣地平粒子之口腔內崩解錠，在將該口腔內崩解錠 5 錠以注射筒正倒立法進行試驗時，於 37 $^{\circ}\text{C}$ 、10mL 之水中，氮氣地平之溶出量於 30 秒為 800 μg / mL 以下，該含氮氣地平之粒子含有氮氣地平或其藥學上可接受之鹽，且該含氮氣地平粒子之平均粒徑為 50 至 200 μm 之口腔內崩解錠。

[14]於日本藥典攪煉法(「日本藥典說明書第十五修正版」(廣川書局出版)2006 P.B-587 至 P.B-610)，相當於氮氣地平 5mg 量之製劑在水 900mL、旋轉數 75rpm 條件下，於 30 分鐘顯示 70% 以上之溶出率之[1]至[13]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[15]含有含氮氣地平粒子、水溶性賦形劑以及粘合劑之[1]至[14]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[16]為含有含氮氣地平之粒子、水溶性賦形劑以及澱粉，實質上未含有澱粉以外之粘合劑之口腔內崩解錠之[1]至[15]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

[17]水溶性賦形劑為糖醇類之[15]或[16]記載之口腔內崩解錠。

[18]水溶性賦形劑為甘露糖醇(mannitol)或赤蘚醇(erythritol)之[17]記載之口腔內崩解錠。

[19]以下述(1)至(3)中任何一種方法獲得之[15]至[18]中任何一項記載之口腔內崩解錠：

(1)將含有含氮氣地平之粒子、水溶性賦形劑以及澱粉(starch)之組成物打錠。

(2)將含有含氮氣地平之粒子、水溶性賦形劑以及澱粉之混合物以 α 化澱粉溶液作為粘合劑造粒，將含有獲得之造粒物之組成物打錠。

(3)將含有水溶性賦形劑及澱粉之混合物以 α 化澱粉溶液作為粘合劑造粒獲得之造粒物及含氮氣地平之粒子之組成物打錠。

[20]含氮氣地平之粒子為經由以下任何一種方法獲得之[1]至[19]中任何一項記載之口腔內崩解錠：

(1)將含有氮氣地平或其藥學上可接受之鹽之組成物經由含有連續層形成載體之組成物包覆。

(2)將含有氮氣地平或其藥學上可接受之鹽及連續層形成載體之組成物噴霧乾燥。

[21]含氮氣地平之粒子為由以下任何一種方法獲得之[1]至[20]中任何一項記載之口腔內崩解錠：

(1)將含有氮氣地平或其藥學上可接受之鹽之組成物經由含有連續層形成載體及界面活性劑之組成物包覆。

(2)將含有氦氣地平或其藥學上可接受之鹽、連續層形成載體、以及界面活性劑之組成物噴霧乾燥。

[22]製劑中之空隙率為5至95%之[1]至[21]中任何一項記載之口腔內崩解錠。

經由本發明可提供具有無苦味感、具實用之硬度、口腔內崩解時間短、服用時無粗糙等異物感、確保生體可用率等優越特性之氦氣地平之口腔內崩解錠。不僅對於小兒或高齡者等吞嚥機能低之病患及腦中風後遺症等吞嚥困難之病患為易服用性，且對於腎機能障礙病患、洗腎病患等水分攝取受限制之病患，即使不同時攝取水亦可服用，對於過著忙碌社會生活之人們方便攜帶，在任何場合均可容易地服用氦氣地平。

以下，對於本發明作更詳細之說明。

『氦氣地平』之化學名為2-(2-胺基乙氧基甲基)-4-(2-氯苯基)-1,4-二氫-6-甲基吡啶-3,5-二羧酸3-乙基5-甲酯[2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethyl 5-methyl ester]，該化合物由於具有光學活性中心，存在有(S)-(-)體及(R)-(+)體，本發明可使用其中之任何一種或其混合物。較好使用(S)-(-)體及消旋體。

氦氣地平藥學上可接受之鹽可列舉鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、馬來酸(maleic acid)、富馬酸(fumaric acid)、乳酸、酒石酸、檸檬酸(citric acid)、葡糖酸(gluconic acid)、琥珀酸(succinic acid)、水楊酸

(salicylic acid)、甲磺酸(methanesulfonic acid)、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、甲苯磺酸(toluenesulfonic acid)等之鹽。較好者可列舉苯磺酸之鹽，亦即苯磺酸氫氯地平。

本發明之『口腔內崩解錠』為只以口腔內之唾液，在90秒以內，較好在60秒以內，更好在30秒以內崩解，可不攝取水即可在口腔內崩解、服用之錠劑。又，該『口腔內崩解錠』以具有在從錠劑之泡殼包裝(PTP(Press Through Package, Blister Package))取出時不會破裂、缺損程度之錠劑硬度者較佳。具體而言可列舉於7mm徑之錠劑硬度在25N以上，較好在30N以上，更好在35N以上，最好在40N以上之口腔內崩解錠。較好者可列舉於25℃、相對濕度在75%以下、1星期之條件下保存後之硬度在25N以上，較好在30N以上，更好在35N以上，最好在40N以上之口腔內崩解錠。

製造口腔內崩解錠之方法並無特別限制，可為任何一種方法。可列舉例如W000/047233(將藥物、澱粉、以及水溶性賦形劑以澱粉粘合液造粒、打錠)、日本專利公開平11-263723號(以水溶性高之糖及水溶性粘合劑之混合液將藥物造粒、乾燥後打錠、熟成)、W099/47124(將藥物、糖類、以及非晶質糖類打錠後加濕乾燥)、日本專利公開平08-291051號(將藥物、水溶性粘合劑、以及水溶性賦形劑之混合物低壓成形後加濕乾燥)、日本專利公開平05-271054號(將藥物與糖類之混合物在糖類之粒子表面

為濕的條件下打錠)、日本專利公開平 9-71523 號(崩解劑為低取代度羥丙基纖維素,賦形劑為結晶纖維素,將此與潤滑劑混合·打錠)揭示之製造方法等,可以含氮氯地平粒子替代該等文獻記載之藥物,以本發明之比率使用、製造。

又,使用之添加劑只要是醫藥上可接受者即可,列舉例如賦形劑、崩解劑、粘合劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、香料、流動化劑、著色劑、安定化劑等。賦形劑可列舉例如乳糖、白糖、蔗糖、果糖、果寡糖(fructooligo)、葡萄糖(glucose)、麥芽糖(maltose)、還原麥芽糖、粉糖、粉末飴、還原乳糖等糖類;D-甘露糖醇、赤蘚醇、D-山梨糖醇(D-sorbitol)、麥芽糖醇(maltitol)、木糖醇(xylitol)等糖醇類;玉米澱粉(corn starch)、馬鈴薯澱粉(potato starch)、米澱粉(rice starch)、部分 α 化澱粉等澱粉類等。崩解劑列舉例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、米澱粉、部分 α 化澱粉等澱粉類;羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素(carmellose)、羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、交聯聚維酮(crospovidone)、低取代度羥丙基纖維素等。粘合劑可列舉例如澱粉類、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、明膠(gelatin)、普魯蘭(pullulan)等。甜味劑可列舉例如阿斯巴甜(aspartame)、蔗糖素(sucralose)、糖精鈉(saccharin sodium salt)、甘草酸二鉀(glycyrrhizic acid dipotassium salt)、甜菊(stevia)、醋磺內酯鉀(acesulfame-K)、麥芽糖醇等。潤滑劑可列舉例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、富馬酸硬脂酸鈉、

硬脂酸(stearic acid)、滑石粉(talc)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、蔗糖脂肪酸酯等。流動化劑可列舉例如輕質無水矽酸、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石粉等。該等添加劑可以一種或將二種以上組合，適當適量添加。

較好例如以 W000/047233 記載之方法為基準，亦即可以下述(1)至(5)中之任何一種方法獲得。

(1)將含有含氮氯地平粒子、水溶性賦形劑及粘合劑之組成物打錠。

(2)將含有含氮氯地平粒子、水溶性賦形劑及澱粉之組成物打錠。

(3)將含有含氮氯地平粒子、水溶性賦形劑及澱粉劑之混合物以粘合劑造粒，將含有獲得之造粒物之組成物打錠。

(4)將含有含氮氯地平粒子、水溶性賦形劑及澱粉之混合物，以 α 化澱粉溶液作為粘合劑造粒，將含有獲得之造粒物之組成物打錠。

(5)將含有水溶性賦形劑及澱粉之混合物，以 α 化澱粉溶液作為粘合劑造粒獲得之造粒物及含氮氯地平粒子之組成物打錠。

水溶性賦形劑之量在本發明之口腔內崩解錠中通常為 10 至 90 重量%，較好為 30 至 87 重量%，更好為 40 至 85 重量%，最好為 50 至 83 重量%，又以 55 至 80 重量%特佳。粘合劑之量在本發明之口腔內崩解錠中通常為 0.2 至 40 重量%，較好為 0.3 至 30 重量%，更好為 0.4 至 20 重

量%，最好為 0.5 至 15 重量%，又以 0.5 至 12 重量% 特佳。

此處，『水溶性賦形劑』較好溶解度在 30mg/mL 以上，只要單獨未具有不快之味道，為醫藥上可接受者即可，可列舉例如糖類或糖醇類、具有甜味之胺基酸等。較佳之糖類可列舉乳糖、蔗糖、果寡糖、葡萄糖、巴拉金糖 (palatinose)、麥芽糖、還原麥芽糖、粉糖、粉末飴、果糖、異性化乳糖、蜂蜜糖等，糖醇可列舉 D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、麥芽糖醇、赤蘚醇、木糖醇等，具有甜味之胺基酸可列舉甘胺酸(glycine)、丙胺酸(alanine)、蘇胺酸(threonine)等。其中，以乳糖、赤蘚醇及 D-甘露糖醇較佳，又以 D-甘露糖醇最佳。

『澱粉』以玉蜀黍澱粉、馬鈴薯澱粉、米澱粉、小麥澱粉等天然物、由該等獲得者或將該等與水一同在常壓下或加壓下加溫，使部分 α 化後乾燥而得之部分 α 化澱粉等較佳。

於本發明之『粘合劑』，只要是溶解於醫藥上可接受之溶劑之溶液比只用溶劑更具粘合性，在將溶劑蒸發時在其他之固體間可形成交聯之物質，可邊將粒子複合化邊使其他粒子附著之醫藥上可接受者即可。該『粘合劑』可列舉例如澱粉、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、結晶纖維素、明膠、普魯蘭、阿拉伯樹膠(gum arabic)粉、低取代度羥丙基纖維素等，其中

以澱粉較佳。作為粘合劑使用之『澱粉』可列舉上述列舉之玉蜀黍澱粉、馬鈴薯澱粉、米澱粉、小麥澱粉等天然物、由該等獲得者或將該等與水一同在常壓下或加壓下加溫使部分 α 化之部分 α 化澱粉等。使用『澱粉』作為粘合劑時，以粘合液中之澱粉一部分或全部經 α 化之 α 化澱粉溶液較佳，該 α 化澱粉溶液係將上述『澱粉』在常溫狀態分散於水後，在溫度管理下邊攪拌邊昇溫，將澱粉一部分或全部 α 化而調製之。此時，粘合液之澱粉濃度較好為0.05至20%，更好為0.05%至15%，最好為0.1%至15%，又以0.1至10%最佳。又，粘合液中澱粉之 α 化度以使用20%至100%為宜，較好為40至100%，50至100%者更佳。由於 α 化澱粉若以原狀放置，則會回復為原本之澱粉，所以粘合液以在使用時調製較佳。

於本發明，『連續層形成載體』為加熱熔融後邊冷卻邊溶解／分散於溶劑等後加溫乾燥，必要時藉由成膜步驟，其物質單獨可形成薄膜狀連續層之固體。可列舉例如水溶性高分子、水不溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子及熱可塑性物質(蠟狀物質)等。又，為了使容易形成薄膜狀連續層並獲得連續層之柔軟性，可適當添加增塑劑。

含有連續層形成載體之組成物為形成上述連續層之組成物，由連續層形成載體與添加物(例如崩解劑、增塑劑、賦形劑等)形成。

『水溶性高分子』並無特別限制，可列舉例如阿拉伯樹膠粉、明膠、普魯蘭、糊精、羧甲基澱粉鈉、褐藻酸鈉

等天然高分子類、多糖類及該等之衍生物、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素等纖維素衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等水溶性乙烯衍生物等。

『水不溶性高分子』並無特別限制，可列舉乙基纖維素(例如其分散液，商品名：Aquacoat®，FMC 公司製造)、乙基甲基纖維素、乙基丙基纖維素、異丙基纖維素、丁基纖維素、苯甲基纖維素、氰基乙基纖維素等水不溶性纖維素醚類、丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯·甲基丙烯酸氯化三甲基銨乙酯共聚物(例如商品名：歐德拉奇德 RS、歐德拉奇德 RS30D、歐德拉奇德 RL、歐德拉奇德 RL30D，雷姆公司製造)、丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液(商品名：歐德拉奇德 NE30D，雷姆公司製造)等水不溶性丙烯酸系共聚物等。

『胃溶性高分子』並無特別限制，可列舉聚乙烯聚甲醛·二乙胺基乙酸酯(例如商品名：AEA「三共」、三共生技公司製造)等胺基聚甲醛類化合物、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E(例如商品名：歐德拉奇德 E，雷姆公司製造)、該等之混合物等。

『腸溶性高分子』並無特別限制，可列舉纖維素乙酸酯丙酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、羥甲基乙基纖維素苯二甲酸酯、羧甲基乙基纖維素、纖維素乙酸酯苯二甲酸酯等腸溶性纖維

素酯類、甲基丙烯酸共聚物 LD(例如商品名：歐德拉奇德 L30D-55，雷姆公司製造、商品名：波里奇德 PA30，三洋化成公司製造、商品名：可利可德 MAE30DP，武田 BASF 公司製造)甲基丙烯酸共聚物 L(例如商品名：歐德拉奇德 L，雷姆公司製造)、甲基丙烯酸共聚物 S(例如商品名：歐德拉奇德 S、歐德拉奇德 S100、歐德拉奇德 FS30D，雷姆公司製造)等腸溶性丙烯酸系共聚物等。

『熱可塑性物質』可列舉蠟(wax)狀物質，具體而言可列舉例如硬化蓖麻油、硬化椰子油、硬化油菜籽油、牛脂等硬化油、固體油脂類、石蠟、棕櫚蠟(carnauba wax)、蜜蠟、漂白蜜蠟、石蠟(paraffin)等蠟狀物質類、硬脂酸、月桂酸(lauric acid)、肉豆蔻酸(myristic acid)、棕櫚酸(palmitic acid)等高級脂肪酸類、乙醯基甘油脂肪酸酯、甘油酸脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、一硬脂酸甘油等脂肪酸酯類、鯨蠟醇(cetyl alcohol)、硬脂醇(stearyl alcohol)等高級醇類。

其中，於進行包覆時，以水不溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子、熱可塑性物質等在所有 pH 不會溶解或在特定 pH 範圍以外不會溶解之高分子較佳。其中，可列舉較好為水不溶性高分子、胃溶性高分子及腸溶性高分子，更好為水不溶性高分子及腸溶性高分子，最好為腸溶性高分子。為了容易控制含氮氣地平粒子之粒子，包覆時使用之液體，以在粘度不會上昇之水分散系可進行包覆操作之高分子較佳。較佳之水不溶性高分子可列舉乙基纖維

素(尤其是乙基纖維素水分散液(Aquacoat®(商品名)、固體分量：乙基纖維素 26.1%、鯨蠟醇 2.7%、月桂基硫酸鈉 1.2%，FMC 公司製造))、乙酸乙烯共聚物(例如商品名：可利可德 SR30D，BASF 日本公司製造)。又，較佳之胃溶性高分子可列舉胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E(例如商品名：歐德拉奇德 E，雷姆公司製造)。較佳之腸溶性高分子可列舉甲基丙烯酸共聚物 LD(例如商品名：歐德拉奇德 L30D-55，雷姆公司製造、商品名：波里奇德 PA30、波里奇德 PA30S，三洋化成公司製造、商品名：可利可德 MAE30DP，武田 BASF 公司製造)甲基丙烯酸聚合物 L(例如商品名：歐德拉奇德 L，雷姆公司製造)。

使用腸溶性分子時，為了改善溶出，以放入崩解劑較佳。崩解劑可為醫藥上可接受之添加劑，較好可列舉上述之崩解劑，其中可選擇玉米澱粉、羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉等。又，由於在微粒子原藥進行包覆，可使用將上述崩解劑微粉碎者等。

此時，改善溶出且充分確保苦味隱藏效果之崩解劑含量，相對於連續層形成載體之重量／重量為 10%至 50%，較好為 15%至 45%，更好為 15 至 40%，最好為 20 至 35%。

本發明使用之水不溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子，以添加適當之增塑劑較佳，增塑劑可列舉例如三醋精、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、乙醯化甘油一酸酯、丙二醇、聚山梨酸酯 80 等日本藥典及醫藥添加物規格

等公定書記載者。

進行噴霧乾燥時，可使用該等之連續層形成載體，其中，以不溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子較佳，由於可在脫有機溶劑系製造，以該等之乳膠水分散液更佳。乳膠水分散液中由於在添加氮氣地平時不易引起乳膠之凝集，以丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液(商品名：歐德拉奇德 NE30D，雷姆公司製造)、丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯·甲基丙烯酸氯化三甲基銨乙酯共聚物(例如商品名：歐德拉奇德 RS、歐德拉奇德 RS30D，雷姆公司製造)較佳。

以溶出控制可理想進行為目的，該等連續層形成載體可單獨使用 1 種類，亦可將數種類混合使用。以列舉例如水不溶性高分子及腸溶性高分子之混合、水不溶性高分子之間、腸溶性高分子之間之混合等者較佳。水不溶性高分子、腸溶性高分子或該等之混合物在連續層形成載體占有之比率可列舉重量／重量在 50% 以上，較好在 60% 以上，更好在 70% 以上，最好在 80%，以在 90% 以上最佳。

本說明書中之『平均粒徑』，為在粉體粒子之體積基準測定中之累積 50% 平均粒徑 D50(體積基準平均粒徑)之意。相關之平均粒徑以激光折射式粒度分布測定裝置(島津製作所製造，SALD3000)經由體積基準測定。又，對於粒度分布，同樣地經由激光折射式粒度分布測定裝置測定。

於本發明，包覆開始時氮氣地平原藥之平均粒徑上限，可列舉平均粒徑在 $150\ \mu\text{m}$ 以下，較好在 $100\ \mu\text{m}$ 以下，

更好在 $50\ \mu\text{m}$ 以下，最好在 $30\ \mu\text{m}$ 以下。若粒徑在上述值以上，則包覆後之粒徑變粗大，含在口中時有粗糙感。另一方面，氮氣地平原藥比 $0.3\ \mu\text{m}$ 小之粒子若多，則為了抑制苦味，所需之連續層形成載體之量增加，導至生體可用率降低。因此，粒徑在 $0.3\ \mu\text{m}$ 以下之粒子在 10% 以下為宜，粒徑在 $0.3\ \mu\text{m}$ 以下之粒子在 5% 以下較佳。於噴霧乾燥中，在連續層形成載體與氮氣地平之溶解／分散液中氮氣地平以分散狀態存在時，以氮氣地平原藥之平均粒徑在 $120\ \mu\text{m}$ 以下，較好在 $90\ \mu\text{m}$ 以下，更好在 $40\ \mu\text{m}$ 以下，又以在 $30\ \mu\text{m}$ 以下最佳。

本發明之含氮氣地平粒子，可由將氮氣地平原藥單獨或含有氮氣地平原藥及添加劑之含氮氣地平組成物經由連續層形成載體包覆、或由將氮氣地平原藥單獨或含有氮氣地平原藥及添加劑之連續層形成載體之溶液或分散液噴霧乾燥獲得。相關之添加劑只要是醫藥上可接受者即可，可列舉例如賦形劑、崩解劑、粘合劑、潤滑劑、流動化劑、甜味劑、香料、安定化劑、增塑劑、著色劑、矯味劑等。該等添加劑可以一種或將二種以上組合，適當、適量添加。尤其在包覆時，以含有流動化劑較佳。流動化劑可列舉例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、富馬酸硬脂醯鈉、硬脂酸、滑石粉、蔗糖脂肪酸酯、輕質無水矽酸、含水二氧化矽等。該等流動化劑於進行包覆時添加，以控制粒子而防止過剩造粒或改善流動性，相對於氮氣地平原藥 100 重量分，以在 0.01 重量分以上，較好在 0.05 重量分以上，更好在 0.1

重量分以上適當配合。其中，以輕質無水矽酸、含水二氧化矽較佳，此時，相對於氮氣地平原藥 100 重量分，以在 0.1 重量分以上，較好在 0.15 重量分以上，更好在 0.2 重量分以上適當配合。該等流動化劑可以一種或將二種以上組合、配合。含氮氣地平組成物可經由公知之製劑步驟獲得，於進行包覆時，由於從獲得含氮氣地平組成物之步驟至包覆為止可連續實施，因此以經由混合、造粒等步驟獲得較佳。尤其於造粒時以使用包覆時使用之液體進行造粒較佳。

本發明之『界面活性劑』為作用於與水不易親和之物質之界面，可促進在水中之均一狀態同時幫助溶入水中者，包括乳化劑或分散劑等，可列舉例如月桂基硫酸鈉、羧乙烯聚合物、甘油、甘油脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、二辛基鈉琥珀酸酯、鯨蠟醇、倍半油酸山梨糖醇酐、山梨糖醇酐脂肪酸酯、中鏈脂肪酸甘油三酸酯、三油酸山梨糖醇酐、羥丙基纖維素、丙二醇、丙二醇酸酯、聚環氧乙烷壬基苯基醚、聚山梨酸酯 20、聚山梨酸酯 40、聚山梨酸酯 60、聚山梨酸酯 80、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、一油酸山梨糖醇酐、甘油一硬脂酸酯、一月桂酸山梨糖醇酐、可經口投予之聚環氧乙烷聚環氧丙烷乙二醇(例如聚環氧乙烷(105)聚環氧丙烷(5)乙二醇、聚環氧乙烷(160)聚環氧丙烷(30)乙二醇等)等。

本發明之『包覆』為在原藥或含原藥之組成物表面附著連續層形成載體或含有連續層形成載體及界面活性劑之

溶液或分散液或熔融液，將表面全部或一部分包覆。包覆層為單層之意為並非以具有不同種類組成之包覆層進行複數層壓包覆者，而是實質上只以具有同種組成之包覆層包覆一層。用於包覆之裝置可列舉通常之流動層造粒機（包括轉動流動層造粒機、沃茲塔型流動層造粒機等），但是為了抑制步驟中粒子之粗大化，以配備從側面強制循環裝置之改良沃茲塔法之流動層造粒機（例如巴雷克公司製造之 SPC 等）或附有整粒解碎機構（網篩・渦輪方式或刀片・固定片方式、交叉渦捲、球體破碎機等）之複合型流動層造粒機（例如巴雷克公司製造，微粒子包覆・造粒裝置 SFP-01 等）、旋轉流動層造粒機（例如奈良機械製造公司製造，歐姆尼德克斯等）較佳。用於噴霧乾燥之裝置可使用通常之噴霧乾燥器（大川原製造公司製造、大川原化工機械公司製造、亞瑪德公司製造、尼羅公司製造等）。

本發明之含氮氣地平粒子之平均粒徑若超過 $200\ \mu\text{m}$ ，則雖然可稍微壓抑添加量或噴霧固體分量，但是在口腔內會感覺到粗糙或異物感。因此，平均粒徑可列舉以在 $200\ \mu\text{m}$ 以下較佳，更好在 $175\ \mu\text{m}$ 以下，最好在 $150\ \mu\text{m}$ 以下，以在 $120\ \mu\text{m}$ 以下最佳。另一方面，粒徑小之粒子若多，則含氮氣地平粒子之比表面積大，有時候不能充分抑制苦味。因此，平均粒徑以在 $50\ \mu\text{m}$ 以上較佳。若以粒度分布表現，以激光折射式粒度分布測定裝置（島津製造公司製造，SALD3000）測定時之粒度分布在 $275\ \mu\text{m}$ 以上者在 20% 以下，較好在 15% 以下，更好在 10% 以下；在 $275\ \mu\text{m}$ 至

50 μm 者在 50% 至 100%，較好在 65% 至 100%，更好在 80% 至 100%；在 50 μm 以下之粒子在 60% 以下，較好在 55% 以下，更好在 50% 以下者較佳。

本發明使用之連續層形成載體之添加量、噴霧量，在將本發明之含氮氣地平粒子作成口腔內崩解錠時，具體而言在製作具有上述平均粒徑之粒子時，相對於進行包覆時噴霧包覆液前之粉末組成物（由氮氣地平或其藥學上可接受之鹽及添加物（賦形劑、潤滑劑等）等組成）為 0.1 至 3.0 重量倍，較好為 0.1 至 1.5 重量倍、更好為 0.1 至 1.0 重量倍，最好為 0.3 至 1.0 重量倍、以 0.2 至 0.8 重量倍、0.3 至 0.7 重量倍、0.35 至 1.1 重量倍較好，以 0.4 重量倍至 0.9 重量倍或 0.5 至 0.9 重量倍最佳。

以噴霧乾燥製作時，相對於氮氣地平或其藥學上可接受之鹽之量為 0.1 至 3.0 重量倍，較好為 0.1 至 2.0 重量倍、更好為 0.2 至 1.5 重量倍，最好為 0.3 至 1.0 重量倍、以 0.5 至 1.0 重量倍最佳。

尤其於水不溶性高分子為 0.3 至 1.2 重量倍，較好為 0.35 至 1.1 重量倍，更好為 0.375 至 1.0 重量倍，最好為 0.4 至 1.0 重量倍，以 0.4 至 0.9 重量倍最佳。於使用腸溶性高分子時為 0.3 至 1.2 重量倍，較好為 0.35 至 1.1 重量倍，更好為 0.375 至 1.0 重量倍，以 0.4 至 1.0 重量倍較好，最好為 0.4 至 0.9 重量倍。使用胃溶性高分子時為 0.3 至 1.2 重量倍，較好為 0.35 至 1.1 重量倍，更好為 0.4 至 1.1 重量倍，最好為 0.4 至 1.0 重量倍，以 0.5 至

0.9 重量倍最佳。

於本發明使用之連續層形成載體之量為氮氣地平或其藥學上可接受之鹽之量之 0.1 至 3.0 重量倍為宜，較好為 0.3 至 1.2 重量倍，更好為 0.32 至 1.1 重量倍，最好為 0.34 至 1.0 重量倍。

本發明之連續層形成載體之量，若以相對於含氮氣地平粒子全量之量表示，可列舉連續層形成載體之重量／重量以 20 至 50% 為宜，較好為 22 至 45%，更好為 23 至 40%，最好為 25 至 35%。

口腔內崩解錠為不損壞生理可用率之製劑，例如將相當於氮氣地平 5mg 之製劑之溶出試驗以日本藥典之攪煉法在水 900mL、旋轉數 75rpm 之條件下進行時，可列舉於 30 分鐘顯示 70% 以上為宜，較好為 75% 以上，最好為 80% 以上之溶出率者。

於口腔內崩解錠中，根據該發明之含氮氣地平粒子之含量以重量／重量表示為 2% 至 35% 為宜，較好為 2% 至 25%，更好為 3% 至 20%，又更好為 4% 至 18%，再更好為 5 至 18%，最好為 5% 至 15%。使用腸溶性高分子時為 2% 至 35%，較好為 3% 至 20%，更好為 4% 至 18%，又更好為 5 至 18%，最好為 5% 至 15%。使用胃溶性高分子時為 2% 至 25%，較好為 2% 至 20%，更好為 4% 至 18%，又更好為 5 至 18%，最好為 5% 至 15%。含氮氣地平粒子之含量若太多，則口腔內崩解錠之物性，尤其是影響口腔內崩解時間或在打錠時含氮氣地平粒之皮膜層破損等，導

至苦味之抑制不充分。

又，連續層形成載體之含量若以相對於口腔內崩解錠全體之量表示，以重量／重量計可列舉 1% 至 20% 為宜，較好為 2% 至 15%，更好為 2% 至 10%，又更好為 2 至 8 %。

本發明之口腔內崩解錠必需具備在口腔內之崩解性及在製造過程／流通過程／醫療現場等操作上製劑之形狀可充分保持之硬度。空隙率若太小，則有錠劑成型時含氮氣地平粒子之連續層形成載體破損等無法抑制苦味之可能性，另一方面，空隙率若太大，則錠劑不能獲得充分之強度，不能保持醫藥品之品質。因此，錠劑之空隙率可列舉 5 至 95% 為宜，較好為 5 至 80%，更好為 5 至 70%，又更好為 5 至 60%，最好為 5 至 50%，尤其較好為 5 至 40%，最好為 5 至 20%。相關錠劑之空隙率可根據以下之公式計算求得。

$$\text{錠劑之空隙率}(\%) = (1 - W_t / \rho \times V) \times 100$$

ρ ：錠劑之密度(mg / mm^3)， V ：錠劑之體積(mm^3)，

W_t ：錠劑重量(mg)

本說明書之『注射筒正倒立法』為使用中村等模倣口腔內之簡單溶出試驗法(注射筒正倒立法)(中村康彥等「粒子設計及製劑技術」藥業時報社 1993)。根據該方法可測定藥物之溶出量，與感覺到藥物苦味之臨界值比較，可評估苦味之遮蔽(參考文獻：中村康彥等，粒子設計及製劑技術，121-128(1993))。本說明書之注射筒正倒立法以下述

之方法實施。

(對於含氮氣地平粒子之試驗)

在先端安裝開孔徑為 $0.22\mu\text{m}$ 至 $0.45\mu\text{m}$ ，尺寸 33mm 之過濾器(MILLEX(商標登記)GV)，為了防止液漏，在過濾器先端之液體出口準備以石臘薄膜(PARAFILM(商標登記)M)卷起、塞住之玻璃製 10mL 注射筒。在該 10mL 玻璃注射筒中將苯磺酸氮氣地平 34.7mg 相當量(經包覆或噴霧乾燥之增加量適當計算)之含氮氣地平粒子以不進入注射筒先端之液體出口之樣態放入，加入保持於 $37\pm 1^\circ\text{C}$ 之水或日本藥典崩解試驗第二液(「日本藥典說明書第 15 修正版」(廣川書店)2006，P.B-1012)10mL。與此同時安裝活塞，以 3 秒種一次之比例，於 30 秒鐘共計 10 次將注射筒正倒立，除去石臘薄膜，經由過濾器過濾，捨棄最先之濾液 5mL 後回收剩餘之濾液，測定氮氣地平之量。

氮氣地平量之測定可根據例如下述之方法進行。

正確量取回收之濾液 1mL，使用甲醇／水(4：1)混液正確作成 50mL 之試驗溶液。另外，精密秤取於 102°C 經 2 小時減壓乾燥之苯磺酸氮氣地平標準品約 13.9mg，加入本試驗之溶出使用之水或日本藥典崩解試驗第二液 8mL，進行超音波照射使溶解，再加入甲醇／水(4：1)混液正確作成 200mL 之標準溶液。將該標準溶液及試驗溶液以下述之條件經由 HPLC 法分析，以氮氣地平之累積面積 A_s 、 A_t 經由以下表示之式(1)求出經簡單溶出試驗(注射筒正倒立法)之溶出量。

經注射筒正倒立法之溶出量($\mu\text{g}/\text{mL}$)= $W_s \times A_t / A_s$
 $\times 250..(1)$

W_s ：苯磺酸氯氮地平標準品之量(mg)

～HPLC 條件～

檢出器：紫外線吸光光度計(測定波長：237nm)

管柱：於內徑 4.6mm、長 15cm 之不銹鋼管中填充 5 μm 之液體層析法使用之十八烷矽烷基化之矽膠。

管柱溫度：於 25℃ 附近之一定溫度

移動相 A：在將磷酸二氫鉀 4.1g 溶解於水 1000mL 之液體中加入將磷酸氫二鈉十二水合物 5.4g 溶解於水 500mL 之液體，調整 pH 為 6.0。於該液 1000mL 中加入甲醇 1000mL。

移動相 B：在將磷酸二氫鉀 4.1g 溶解於水 1000mL 之液體中加入將磷酸氫二鈉十二水合物 5.4g 溶解於水 500mL 之液體，調整 pH 為 6.0。於該液 50mL 中加入甲醇 950mL。

移動相之梯度：移動相 A：80% (注入後 0 至 10 分鐘)、80%→64% (注入後 10 至 15 分鐘)，移動相 B：20% (注入後 0 至 10 分鐘)、20%→36% (注入後 10 至 15 分鐘)

流量：每分鐘 1.0mL

(口腔內崩解錠之試驗)

在先端安裝開孔徑為 0.22 μm 至 0.45 μm ，尺寸 33mm 之過濾器(MILLEX(商標登記)GV)，為了防止液漏，在過濾器先端之液體出口準備以石蠟薄膜(PARAFILM(商標登記)M)卷起、塞住之玻璃製 10mL 注射筒。在該 10mL 玻璃注射筒中放入氯氮地平之口腔內崩解錠 5 錠，加入保持於 37±1

℃之水或日本藥典崩解試驗第二液 10mL。與此同時安裝活塞，以 3 秒種一次之比例，於 30 秒鐘共計 10 次將注射筒正倒立，除去石臘薄膜，經由過濾器過濾，捨棄最先之濾液 5mL 後回收剩餘之濾液，測定氮氣地平之量。

氮氣地平量之測定可根據例如下述之方法進行。

正確量取回收之濾液 1mL，使用溶出使用之水或日本藥典崩解試驗第二液，正確作成 50mL 之試驗溶液。另外，精密秤取於 102℃ 經 2 小時減壓乾燥之苯磺酸氮氣地平標準品 13.9mg，加入本試驗之溶出使用之水或日本藥典崩解試驗第二液 8mL，進行超音波照射使溶解，再加入甲醇／水(4：1)混液，正確作成 200mL 之標準溶液。將該標準溶液及試驗溶液經由與含氮氣地平之粒子進行試驗相同之 HPLC 法分析，以氮氣地平之累積面積 A_s 、 A_t ，經由上述(1)式求出經簡單溶出試驗(注射筒正倒立法)之溶出量。

1 次之正倒立為以通過放入液體部分之中心之水平軸為中心，以 180 度順時針與反時針交替旋轉，以 1 秒鐘進行 1 往返。

本發明之含氮氣地平粒子或使用含本發明氮氣地平粒子之口腔崩解錠，於上述『注射筒正倒立法』中氮氣地平之溶出量於 30 秒在 $800 \mu\text{g/mL}$ 以下可抑制苦味。另一方面，溶出量在該值以上之製劑，由於初期藥物釋出量多，在服用時不能達成充分之苦味抑制。更好可列舉上述『注射筒正倒立法』之藥物溶出量於 30 秒在 $700 \mu\text{g/mL}$ 以下，較好在 $650 \mu\text{g/mL}$ 以下，更好在 $600 \mu\text{g/mL}$ 以下之製劑。

【實施方式】

以下，列舉實施例及比較例對本發明作更詳細之說明，但是本發明並不只限於該等實施例。

[實施例 1]

(1-1)將具有平均粒徑 $21.2\ \mu\text{m}$ 粒度之藥物原料苯磺酸氨氯地平 600g 放入複合型流動層造粒機(微粒子包覆・造粒裝置 SEP-01，巴雷克(股)公司製造)，以含有表 1 組成之乙基纖維素分散液進行噴霧。噴霧時給氣維持在約 55°C ，排氣維持在約 25 至 35°C ，以接線噴霧，噴霧液流量 3 至 $5\text{g}/\text{分}$ 、風量 0.6 至 $0.7\text{m}^3/\text{分}$ 、滾筒旋轉速度 1000rpm 進行製造。經噴霧之含乙基纖維素分散液中 Aquacoat® 固體成分總量(未含三醋精)相對於苯磺酸氨氯地平，於 10% 時平均粒徑為 $21.3\ \mu\text{m}$ ，於 20% 時平均粒徑為 $53.8\ \mu\text{m}$ ，於 30% 時平均粒徑為 $112.2\ \mu\text{m}$ ，於 40% 時平均粒徑為 $132.3\ \mu\text{m}$ 。噴霧時之樣子相對於經噴霧之苯磺酸氨氯地平，固體成分總量在 30% 左右粒子變大，不會附著在容器，比較上流動性較佳。之後，為了包覆膜之成熟，於 40°C 乾燥 30 分鐘後，於 60°C 進行棚乾燥 1 日。

[表 1]

含乙基纖維素分散液之處方

成分	組成
Aquacoat®	931g
三醋精	69 g

※Aquacoat®((商品名)乙基纖維素水分散液，固體分量：乙基纖維素 26.1%、鯨蠟醇 2.7%、月桂基硫酸鈉

1.2%，FMC 公司製造)

(1-2)為了將由此獲得之含氮氣地平粒子成形為口腔內崩解錠，將含氮氣地平粒子以外之組成物以下述之條件造粒。

將 D-甘露糖醇 1080g、玉米澱粉 113g 之混合物，在複合型流動層造粒機(multiplex MP-01，巴雷克(股)公司製造)將預先一部分或全部 α 化之 1% 玉米澱粉水溶液作為粘合液，一邊維持風量 $30\text{m}^3/\text{h}$ 、噴霧氣壓 $1.2\text{kg}/\text{cm}^2$ 、噴霧速度 10 至 $13\text{g}/\text{分}$ 、排氣溫度 28 至 35°C ，邊以噴霧量 800g 進行造粒，然後在同一裝置內於給氣溫度 60°C 、風量 $30\text{m}^3/\text{h}$ 進行乾燥 6 分鐘，獲得 D-甘露糖醇：玉米澱粉為 9：1 之造粒物。

(1-3)將上述(1-1)獲得之噴霧固體成分量 40% 之含苯磺酸氮氣地平粒子，與上述 D-甘露糖醇：玉米澱粉為 9：1 之造粒物混合使成為表 2 之組成比，以打錠壓 $20\text{kgf}/\text{cm}^2$ 、錠劑直徑 7mm(平型)、 $120\text{mg}/\text{錠}$ 之條件獲得口腔內崩解錠。

[比較例 1]

將苯磺酸氮氣地平原藥，與上述(1-2)獲得之 D-甘露糖醇：玉米澱粉為 9：1 之造粒物混合使成為表 2 之組成比，以與上述(1-3)相同之條件打錠，獲得口腔內崩解錠。

[表 2]

各口腔內崩解錠之組成比(mg)

組成	實施例 1	比較例 1
D-甘露糖醇	99.3	101.8
玉米澱粉	11.0	11.3
含氮氯地平粒子	9.7 (苯磺酸氮氯地平 6.9mg 相當量)	6.9 (苯磺酸氮氯地平)

[試驗例 1]

對於上述獲得之實施例 1、比較例 1 之口腔內崩解錠，以 3 名被驗者進行味覺試驗，結果示於表 3。苦味評估以將錠劑含入口中至開始感覺到苦味之時間，以及各口腔內崩解錠在口腔內之崩解時間進行。亦即，從口含錠劑至開始感覺到苦味為止之時間，只要是錠劑在口腔內之崩解時間 + 5 秒以上，則口腔內崩解錠可在未感覺到苦味下服用。只要在該時間以下，於服用時可在未感覺到苦味下服用。試驗之結果從表 3 可明瞭，本發明之實施例 1 之口腔內崩解錠可未感覺到苦味地服用，顯示為氮氯地平之苦味充分減低之口腔內崩解錠。

[表 3]

味覺試驗・口腔內崩解試驗

試驗項目	實施例 1	比較例 1
開始感覺到苦味之時間	31 秒	5 秒
口腔內崩解時間	23 秒	20 秒

[比較例 2]

將具有平均粒徑 $21.2\ \mu\text{m}$ 粒度之藥物原料苯磺酸氨氯地平 500g，放入複合型流動層造粒機(微粒子包覆·造粒裝置 SFP-01，巴雷克(股)公司製造)，以含有表 1 組成之乙基纖維素分散液進行噴霧。噴霧時給氣維持在約 60 至 70℃，排氣維持在約 40℃，以接線噴霧，噴霧液流量 3.5g／分、風量 0.7m^3 ／分、滾筒旋轉速度 1000rpm 進行製造。經噴霧之含乙基纖維素分散液中 Aquacoat® 固體成分總量相對於苯磺酸氨氯地平為 10% 時平均粒徑為 $16.9\ \mu\text{m}$ ，於 20% 時平均粒徑為 $26.6\ \mu\text{m}$ ，於 30% 時平均粒徑為 $41.2\ \mu\text{m}$ ，於 40% 時平均粒徑為 $47.3\ \mu\text{m}$ 。之後，為了包覆膜之成熟，於 40℃ 乾燥 30 分鐘後於 60℃ 進行棚乾燥 1 日。

[試驗例 2](簡單溶出試驗)

對於上述獲得之相對於苯磺酸氨氯地平噴霧固體成分總量 40% 之實施例 1、比較例 2 之各含有包覆苯磺酸氨氯地平粒子及苯磺酸氨氯地平原藥，進行注射筒正倒立法，比較溶出量(表 4)。

由該結果可明瞭比較例 2 若與氨氯地平原藥相比，雖然是將苦味遮蔽之產品，但實施例 1 與該比較例 2 相比，其苦味遮蔽效果顯著地高。認為於實施例 1 及比較例 2，即使經噴霧之固體成分總量同為 40%，比較例 2 之平均粒徑為 $47.3\ \mu\text{m}$ ，實施例 1 之平均粒徑為 $132.3\ \mu\text{m}$ 之故。因此，在粒徑變小之條件下進行包覆時，顯示要充分抑制苦味需要多量之包覆量。

[表 4]

簡單溶出試驗(注射筒正倒立法)之結果

	實施例 1	比較例 2	原藥
溶出量($\mu\text{g/mL}$)	237	845	2500
平均粒徑(μm)	132.3	47.3	19.3

[試驗例 3](溶出試驗)

對於實施例 1 及比較例 1 獲得之口腔內崩解錠進行溶出試驗，研究以本發明之水不溶性物質包覆對於溶出舉動之影響。試驗條件根據攪煉法以 75rpm 進行，試驗液使用 37℃ 精製水 900mL。

試驗結果示於表 5。以精製水溶出 0.5 分鐘時，相對於比較例 1 之口腔內崩解錠之溶出率為 16.9%，利用本發明之實施例 1 之口腔內崩解錠之溶出率為 0.9%。由此明瞭使用本發明可抑制初期氮氯地平之溶出。另一方面，於 15 分鐘之溶出率，比較例 1 及實施例 1 均顯示 90% 以上之溶出舉動，確認經由利用本發明並無使生體可用率降低之溶出延遲現象。

因此，根據本發明製造之含氮氯地平粒子及其口腔內崩解錠，確認可充分抑制感覺到苦味之初期溶出，並且顯示未影響生體可用率之溶出時程。

[表 5]

於各時間之溶出率(%)		
時間(分)	實施例 1	比較例 1
0.5	0.9	16.9
15	99.1	97.7

[實施例 2]

將月桂基硫酸鈉 43.2g 充分溶解於精製水 1831.6g，於該溶液加入胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E 微粉碎物 (Eudragit EP0(雷姆公司製造))432.1g 並以氣體攪拌器分散之分散物，加入硬脂酸(植物性)64.8g，作為 Eudragit EP0 分散液。另外將滑石粉 151.2g 分散於精製水 800g，將其全量加入上述之 Eudragit EP0 分散液，充分混合，作為 Eudragit E 包覆液。

將藥物原料苯磺酸氨氯地平 400g 及輕質無水矽酸(愛洛齊 200)1.6g 在聚乙烯袋內充分混合，放入附有強制循環裝置之沃茲塔型流動層造粒機(改良沃茲塔型流動層造粒機，MP-01 SPC，巴雷克(股)公司製造)，以表 6 組成之 Eudragit E 包覆液進行噴霧。噴霧時給氣維持在約 65 至 75℃，排氣維持在約 28 至 32℃，以底部噴霧，噴霧液流量 10 至 12g/分、噴霧氣體流量 80L/分、噴霧氣體壓力 0.2MPa、給氣風量 0.45 至 0.60m³/分進行製造。經噴霧之 Eudragit EP0 固體成分量相對於苯磺酸氨氯地平為 60%(噴霧量約 1800g)、70%(噴霧量約 2100g)時，在流動層內進行乾燥/成膜步驟並進行取樣。含氨氯地平粒子之平均粒徑於 60% 為 61.9 μm，於 70% 為 62.9 μm。

[表 6]

Eudragit E 包覆液之處方

成分	組成
精製水	2631.6g
月桂基硫酸鈉	43.2g
Eudragit EPO	432.1g
硬脂酸	64.8g
滑石粉	151.2g

[實施例 3]

將檸檬酸三乙酯(將 citroplex No.2(SC-60))63.0 充分分散於精製水 371.0g，將甲基丙烯酸共聚物 LD(固體成分：甲基丙烯酸·丙烯酸乙酯共聚物 29.1%、聚山梨酸酯 80 0.7%、月桂基硫酸鈉 0.2%、波里奇德 PA30S(商品名))1400.0g 在該溶液中混合，作為甲基丙烯酸共聚物 LD 包覆液。

將藥物原料苯磺酸氨氯地平 400g 及輕質無水矽酸(愛洛齊 200)1.6g 在聚乙烯袋內充分混合，放入附有強制循環裝置之沃茲塔型流動層造粒機(改良沃茲塔型流動層造粒機，MP-01 SPC，巴雷克(股)公司製造)，以表 7 組成之甲基丙烯酸共聚物 LD 包覆液進行噴霧。噴霧時給氣維持在約 75℃，排氣維持在約 28 至 32℃，以底部噴霧，噴霧液流量 11 至 12g/分、噴霧氣體流量 70 至 80L/分、噴霧氣體壓力 0.2MPa、給氣風量 0.55 至 0.60m³/分進行製造。經噴霧之甲基丙烯酸共聚物 LD 固體成分量相對於苯磺酸氨氯地平為 40%(噴霧量約 700g)包覆之含氨氯地平粒子在

流動層內經過乾燥／成膜步驟進行取樣。該含氮氣地平粒子之平均粒徑為 $66.8\ \mu\text{m}$ 。

[表 7]

甲基丙烯酸共聚物 LD 包覆液之處方

成分	組成
精製水	371.0g
檸檬酸三乙酯	63.0g
甲基丙烯酸共聚物 LD	1400.0g

[實施例 4]

將三醋精 67.2g 充分分散於精製水 280.0g，將乙基纖維素水分散液(Aquacoat®(商品名)、固體成分量：乙基纖維素 26.1%、鯨蠟醇 2.7%、月桂基硫酸鈉 1.2%，FMC 公司製造)1120.0g 在該溶液中混合，作為乙基纖維素包覆液。

將藥物原料苯磺酸氮氣地平 400g 及輕質無水矽酸(愛洛齊 200)1.6g 在聚乙烯袋內充分混合，放入附有強制循環裝置之沃茲塔型流動層造粒機(改良沃茲塔型流動層造粒機，MP-01 SPC，巴雷克(股)公司製造)，以表 8 組成之乙基纖維素包覆液進行噴霧。噴霧時給氣維持在約 75°C ，排氣維持在約 28 至 35°C ，以底部噴霧，噴霧液流量 $13\text{g}/\text{分}$ 、噴霧氣體流量 $80\text{L}/\text{分}$ 、噴霧氣體壓力 0.2MPa 、給氣風量 0.50 至 $0.60\text{m}^3/\text{分}$ 進行製造。經噴霧之乙基纖維素固體成分量相對於苯磺酸氮氣地平以 100% (噴霧量約 1280g) 包覆之含氮氣地平粒子在流動層造粒機內經過乾燥／成膜步驟進行取樣。該含氮氣地平粒子之平均粒徑為 $86.6\ \mu\text{m}$ 。

[表 8]

乙基纖維素包覆液之處方

成分	組成
精製水	280.0g
三醋精	67.2g
Aquacoat®	1120.0g

[實施例 5]

將聚山梨酸酯 80(日本藥典聚山梨酸酯 80(HX))37.8g 充分分散於精製水 667.9g，接著將滑石粉(滑石林)88.2g、交聯甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol)63.0g 混合，將預先在甲基丙烯酸共聚物 LD(固體成分：甲基丙烯酸·丙烯酸乙酯共聚物 29.1%、聚山梨酸酯 80 0.7%、月桂基硫酸鈉 0.2%、波里奇德 PA30S(商品名))840.0g 中加入 1N 氫氧化鈉 84.1g 調製之混液混合，充分攪拌後以 250 μ m 開口徑之篩網過篩，作為表 9 所示處方之包覆液。

將藥物原料苯磺酸氨氯地平 400g 及輕質無水矽酸(愛洛齊 200)1.6g 在聚乙烯袋內充分混合，放入附有強制循環裝置之沃茲塔型流動層造粒機(改良沃茲塔型流動層造粒機，MP-01 SPC，巴雷克(股)公司製造)，以上述之包覆液進行噴霧。噴霧時給氣維持在約 75℃，排氣維持在約 30℃，以底部噴霧，噴霧液流量 12g/分、噴霧氣體流量 80L/分、噴霧氣體壓力 0.2MPa、給氣風量 0.50 至 0.57m³/分進行製造。經噴霧之甲基丙烯酸共聚物 LD 固體成分量相對於苯磺酸氨氯地平為 50%(噴霧量約 1410g)之時點，在流動層內進行乾燥/成膜步驟並取樣。該含氨氯地平粒子

之平均粒徑為 $80.4\ \mu\text{m}$ 。

[表 9]

包覆液之處方

成分	組成
精製水	667.9g
聚山梨酸酯	37.8g
滑石粉	88.2g
交聯羧甲基纖維素鈉	63.0g
甲基丙烯酸共聚物 LD	840.0g
1N 氫氧化鈉水溶液	84.1g

測定實施例 2、3、4、5 獲得之各含氮氣地平粒子之氮氣地平含量，以與實施例 1(1-3)相同的製法獲得每錠含有苯磺酸氮氣地平 6.9mg 之各口腔內崩解錠。

由此操作，對於從實施例 2、3、4、5 獲得之各種含氮氣地平粒子製作之口腔內崩解錠，進行試驗例 1((開始感覺到苦味之時間)-(口腔內崩解時間))、試驗例 2(簡單溶出試驗)、試驗例 3(溶出試驗)。各試驗結果及含氮氣地平粒子之平均粒徑示於表 10。又，於試驗例 3，試驗液使用 II 液，但是由實施例 5 獲得之含氮氣地平粒子製作之口腔內崩解錠，II 液會堵住過濾器導至不能過濾，可以表示使用水作為試驗液之值。

[表 10]

	實施例 2		實施例 3	實施例 4	實施例 5
包覆量(%)	60	70	40	100	50
試驗例 1(秒)	10	10	75	20	77
試驗例 2(%)	93	75	77	79	71
試驗例 3($\mu\text{g}/\text{ml}$)	609	471	441	541	611
含氯氣地平粒子之平均粒徑(μm)	61.9	62.9	66.9	86.6	80.4

[試驗例 4](生體可用率試驗)

製劑投予後之血中藥物濃度，以雄性小獵兔犬(體重：12 至 15kg)6 隻，絕食，以 2 群 $\times$ 2 群交叉進行評估。標準製劑(參照下述)及試驗製劑以氯氣地平 5mg/隻(1 錠/1 隻)進行下述之投予及測定。

標準製劑：

以表 11 中(1)所示之比例將苯磺酸氯氣地平、D-甘露糖醇、玉蜀黍澱粉(玉米澱粉(XX16)W)、低取代度羥丙基纖維素(L-HPC(LH-21))、阿斯巴甜(Aspartame)、輕質無水矽酸(愛洛齊 200)預先混合，並在流動層造粒機內混合，將由玉蜀黍澱粉及精製水調製之澱粉糊以(2)表示之比例進行噴霧・造粒。造粒物以 500 μm 篩過篩後以(3)表示之比例將香料及富馬酸硬脂鈉(PRUV)混合，製造打錠用顆粒。

將該打錠用顆粒以 120mg/1 錠，7mm 徑(有切割線)打錠，作為標準製劑。

[表 13]

	原料	1錠相當量[mg]
(1)	苯磺酸氨氯地平	6.93
	D-甘露糖醇	94.97
	玉蜀黍澱粉	7.0
	低取代度羥丙基纖維素	3.6
	阿斯巴甜	1.0
	黃色三氧化二鐵	微量
	輕質無水矽酸	0.6
(2)	玉蜀黍澱粉	3.5
	精製水	—
(3)	香料	0.1
	富馬酸硬脂鈉	2.4
合計		120

(1)將小獵兔犬以每群平均體重幾乎相同分成2群，每群3隻，交叉投予。洗淨在10日以上。

(2)將小獵兔犬從投予前18至24小時進行絕食，第1群每隻經口投予標準製劑1錠，第2群每隻經口投予試驗製劑1錠。

(3)製劑投予0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72小時後從前腕橈側皮靜脈各採血4mL。

(4)將血液於室溫放置30分鐘以上後經由離心分離，獲得血清。

血清中之藥物濃度為進行抽出處理後對於未變化體經由HPLC(螢光檢出)定量。

實施例3之口腔內崩解錠作為試驗製劑，對於標準製劑及試驗製劑實施上述之試驗。其結果如第1圖所示。

又，各製劑藥物動態參數之平均及與標準製劑之生物學同等性判定歸納於表12。各參數之對數值之平均值差之

- 90%信賴區間作為參數之信賴區，只要在 $\log(0.8)$ 至 $\log(1.25)$ ，即判定為生物學同等性。

[表 12]

	標準製劑		試驗製劑(實施例 3 口腔內崩解錠)	
	Cmax ng/mL	AUC _{0-72hr} ng·hr/mL	Cmax ng/mL	AUC _{0-72hr} ng·hr/mL
平均	16.48	573.35	15.58	548.06
SD	8.56	315.47	3.09	115.75
參數信賴區			Log(0.95) 至 log(1.14)	Log(1.06) 至 log(1.12)
判定			同等	同等

根據此明瞭將苦味遮蔽之實施例 3 之口腔內崩解錠，具有與標準製劑同等之生體可用率。

由以上明瞭根據本發明獲得之口腔內崩解錠，是具有實用之硬度，在口腔內之崩解時間短，可在不會感覺到粗糙及苦味感下服用，且不會損壞生體可用率等特徵之口腔內崩解錠。

[試驗例 5]含氦氯地平粒子量之錠劑硬度及對於口腔內崩解時間之影響

實施例 2 及實施例 3 製造之含氦氯地平粒子，除了將每錠含氦氯地平粒子之配合量加以變化，以打錠壓 0.5tf、1.0tf 打錠以外，以實施例 1(1-3)之方法製造口腔內崩解錠。

對於獲得之各試樣進行錠劑硬度(n=2)及口腔內崩解性(n=3)之評估。其結果示於表 13。

實施例 2(Eudragit EP0 固體成分量 60%(相對於苯磺酸氮氣地平))

實施例 3(甲基丙烯酸共聚物 LD 固體成分量 40%(相對於苯磺酸氮氣地平))

[表 13]

試樣	打錠壓 (tf)	評估項目	含氮氣地平粒子配合量(%)						
			10	20	25	35	40	50	60
實施例 2	0.5	硬度(N)	29	39	54	n. d.	65	n. d.	n. d.
		口腔內崩解時間(秒)	15	15	30		>60		
	1.0	硬度(N)	43	66	72	n. d.	73	n. d.	n. d.
		口腔內崩解時間(秒)	19	25	42		>60		
實施例 3	0.5	硬度(N)	22	25	30	41	42	60	74
		口腔內崩解時間(秒)	9	11	14	23	42	>60	>60
	1.0	硬度(N)	31	43	47	56	60	74	86
		口腔內崩解時間(秒)	10	12	16	30	50	>60	>60

n. d. 表示未測定。

從表 13 之結果明瞭口腔內崩解錠中含氮氣地平粒子之配合量，於使用實施例 2 之含氮氣地平粒子之製劑至少在 25% 以下，使用實施例 3 之含氮氣地平粒子之製劑在 35% 以下，可製造具有 30N 以上硬度及 30 秒以下之口腔內崩解時間之口腔內崩解錠。

(產業上利用之可能性)

根據本發明可提供在口腔內急速崩解，具有實用之硬度，在口腔內之崩解時間短，可在不會感覺到苦味或粗糙感下服用，不會損壞生理可用率等優越特性之氮氣地平口腔內崩解錠。經由此，不僅對高齡者成為易服用性，且對於忙碌之現代社會人可任意方便攜帶，不需攝取水、無痛苦感，在任何場合可容易服用氮氣地平。

【圖式簡單說明】

[第 1 圖] 第 1 圖為於試驗例 4 中分別投予標準製劑及試驗製劑之投予群，其血清中苯磺酸氨氯地平濃度推移之曲線圖。曲線中 $\bullet$ 表示標準製劑， $\square$ 表示試驗製劑。

五、中文發明摘要：

本發明為含有 2 至 25%(重量／重量)含氨氯地平 (amlodipine) 粒子之口腔內崩解錠，該含氨氯地平粒子為含有氨氯地平或其藥學上可接受之鹽及含有連續層形成載體之口腔內崩壞錠，具有具實用之硬度、在口腔內之崩解時間短、即使成形為口腔內崩解錠在服用時不會感覺到苦味或粗糙感等不快感、而且不會損壞生體可用率等特徵。

六、英文發明摘要：

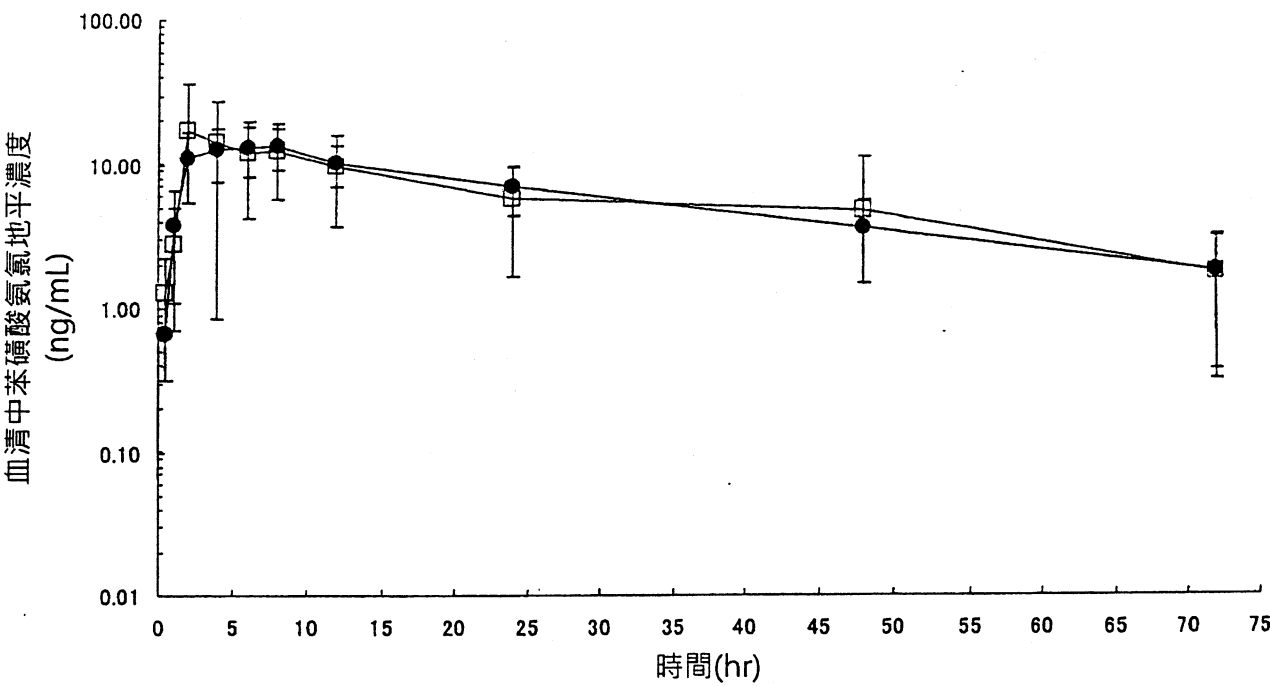
Provided is an orally disintegrating tablet containing 2~25% (weight/weight) of amlodipine-contained particles, wherein the amlodipine-contained particle contains amlodipine or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a continuous layer forming carrier. The orally disintegrating tablet has a practical hardness, short oral disintegration time, and can be taken in the form of orally disintegrating tablet without discomfortable feelings, such as bitter taste and coarse feeling, and obstruction of bioavailability.

十、申請專利範圍：

1. 一種口腔內崩解錠，係含有含氮氣地平粒子 2 至 25% (重量／重量)，該含氮氣地平粒子為含有氮氣地平或其藥學上可接受之鹽、及連續層形成載體。
2. 如申請專利範圍第 1 項之口腔內崩解錠，其中，
該含氮氣地平之粒子為氮氣地平或其藥學上可接受之鹽之粒子以含有連續層形成載體之組成物包覆之粒子者。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之口腔內崩解錠，其中，該含氮氣地平之粒子更含有界面活性劑。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之口腔內崩解錠，其中，該連續層形成載體為含有水不溶性高分子、腸溶性高分子、或該等之混合物者。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之口腔內崩解錠，其中，該連續層形成載體為含有腸溶性高分子者。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之口腔內崩解錠，其中，該含氮氣地平粒子中連續層形成載體之含量為 20 至 50% (重量／重量)。
7. 如申請專利範圍第 2 項至第 6 項中任一項之口腔內崩解錠，其中，該含氮氣地平粒子之包覆層為單層。
8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之口腔內崩解錠，其中，該含氮氣地平粒子之含量為 3 至 20% (重量／重量)。
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之口腔內崩解

錠，其中，該含氮氯地平粒子之含量為 5 至 15% (重量 / 重量)。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之口腔內崩解錠，其中，該含氮氯地平粒子之平均粒徑為 50 至 200 μm 。
11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之口腔內崩解錠，其中，該連續層形成載體之量為氮氯地平或其藥學上可接受之鹽之量之 0.3 至 1.0 重量倍。
12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之口腔內崩解錠，其中，該含氮氯地平粒子之平均粒徑在 175 μm 以下。
13. 一種口腔內崩解錠，係含有含氮氯地平之粒子，在將該口腔內崩解錠 5 錠以注射筒正倒立法進行試驗時，於 37°C、10mL 之水中，氮氯地平之溶出量於 30 秒時在 800 $\mu\text{g/mL}$ 以下，該含氮氯地平之粒子含有氮氯地平或其藥學上可接受之鹽，且該含氮氯地平之粒子之平均粒徑為 50 至 200 μm 。
14. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之口腔內崩解錠，其中，於日本藥典攪煉法中，相當於氮氯地平 5mg 量之製劑在水 900mL、旋轉數 75rpm 之條件下，於 30 分鐘時顯示 70% 以上之溶出率。



第1圖

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：第(1)圖。
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：
(該代表圖無元件符號及其所代表之意義)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表之化學式