

# 公告本

修正  
本 年 月 日  
補充

|      |           |
|------|-----------|
| 申請日期 | 85.1.6    |
| 案 號  | 85100140  |
| 類 別  | A61K 9/00 |

A4  
C4

505529

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

|            |               |                                                                                                           |
|------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 具有改良可壓製性之醫藥賦形劑組成物及其製備                                                                                     |
|            | 英 文           | PHARMACEUTICAL EXCIPIENT COMPOSITION HAVING IMPROVED COMPRESSIBILITY AND THE PREPARATION THEREOF          |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | 1. 約翰 N. 史坦佛斯<br>2. 鮑伯 E. 施伍德<br>3. 愛得華 A. 航特                                                             |
|            | 國 籍           | 1. 英 國<br>2. 美 國<br>3. 美 國                                                                                |
| 三、申請人      | 住、居所          | 1. 英國 BA2 2AT 貝斯, 布魯姆費得路 170 號高樹<br>2. 美國, 紐約州 12501, 阿美尼亞, 郵政信箱 364 號 44 路<br>3. 美國, 紐約州 12527, 葛蘭罕 52 路 |
|            | 姓 名<br>(名稱)   | 愛得華孟戴爾公司                                                                                                  |
| 三、申請人      | 國 籍           | 美 國                                                                                                       |
|            | 住、居所<br>(事務所) | 美國, 紐約州 12563 派特森 22 路 2981 號                                                                             |
| 三、申請人      | 代 表 人<br>姓 名  | 弗. 維多. 達雷                                                                                                 |
|            |               |                                                                                                           |

(由本局填寫)

|          |
|----------|
| 承辦人代碼：   |
| 大類：      |
| I P C分類： |

A6  
B6

本案已向：

美 國 ( 地 區 ) 申 請 專 利 , 申 請 日 期 : ( 1 ) 1995.01.09 ( 1 ) 08/370,576 , ☐ 有 ☐ 無 主 張 優 先 權  
( 2 ) 1995.06.07 ( 2 ) 08/486,183

有 關 微 生 物 已 寄 存 於 : , 寄 存 日 期 : , 寄 存 號 碼 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明( )

### 發明背景

本發明相關於一種新穎的賦形劑以供醫藥製造之用途，特別是，包括一種或多種活性成份之固體劑量形式，如錠劑類。

為了製備包含一種或多種活性成份之固體劑量形式（例如藥品），必須使欲進行壓製成為劑量形式之材料保有特殊的物理特性，以使其本身順應那樣方式的處理。尤其是，欲進行壓製之材料必須為不流動性，必須為潤滑的，且重要地，必須保有足夠的凝聚性以確保固體劑量形式在壓製後仍維持完整。

在錠劑類的例子中，該錠劑為經由施予壓片機上欲進行壓片之材料上的壓力所形成。一壓片機包括一個可自底部安裝至一鑄模之下方穿孔器以及一個具有符合之形狀與尺寸的上方穿孔器，其可在壓片材料填充鑄模空槽後自頂部進入鑄模空槽。錠劑是經由施予下方及上方穿孔器上之壓力所形成。為了確保具有一致性的鑄模填充以及自材料來源，如進料斗，之持續性移動材料，材料自由地流動進入鑄模之能力是很重要的。材料的潤滑度在固體劑量形式的製備中具有關鍵性，因為被壓製之材料必須自穿孔器表面容易地被放出。

## 五、發明說明(二)

由於大多數藥品不具有或僅具有這些性質的一部分，為了將這些想要的特性賦予欲進行壓製成為一固體劑量形式之材料，錠劑調配之方法已被發展出來。典型地，欲進行壓製成為一固體劑量形式之材料包括一種或多種賦形劑，其賦予被調配成為劑量形式之藥品不流動性，潤滑，以及凝聚之特性。

潤滑劑類典型地被加入以防止進行壓片之材料黏著於穿孔器。常用的潤滑劑包括硬脂酸鎂與硬脂酸鈣。該潤滑劑類一般以少於 1% 重量百分比的份量被包含於最終的壓片產品內。

除了潤滑劑類外，固體劑量形式通常包含稀釋劑類。為了製造適於壓製之錠劑大小，稀釋劑類常常被加入以增加欲進行壓片之材料的整體重量。當藥品之用量為相當小時，這是往往需要的。

另一個在固體劑量形式中常用之賦形劑種類為黏合劑類。黏合劑類為賦予粉末狀材料凝聚性質之藥劑。常用的黏合劑類包括澱粉以及糖類，如蔗糖，葡萄糖，右旋糖，及乳糖。

## 五、發明說明(3)

崩散劑類往往被納入以確保最後製備之壓製性固體劑量形式在使用環境(例如胃腸道)中具有可接受之崩散速率。典型的崩散劑類包括澱粉衍生物及羧基甲基纖維素之鹽類。

有三種常用方法製備壓製前欲被納入固體劑量形式之材料：(1)乾式顆粒化作用，(2)直接一壓製；及(3)溼式顆粒化作用。

乾式顆粒化步驟可被應用於當成份之一，藥品或稀釋劑，具有足夠進行壓片之凝聚性質。該方法包括混合諸成份，乾壓該成份，乾篩，潤滑以及最後壓製該成份。

就直接壓製而言，欲被包括於固體劑量形式中之粉末狀材料直接進行壓製而未修飾材料本身之物理性質。

溼式顆粒化步驟包括於，如一雙層型混合器或雙圓錐型混合器中混合欲被納入固體劑量形式之粉末並稍後加入黏合劑之溶液至混合之粉末以達到一種粒化作用。其後，該潮溼的團塊於，例如一 6- 或 8- 篩孔之篩子進行篩選且稍後進行乾燥作用，例如藉由乾燥盤，使用流體一床乾燥器，噴霧一乾燥器，射頻乾燥器，微波爐，真空，或紅外線乾燥器。

## 五、發明說明(4)

直接壓製之用途受限於一些情況，其中藥品或活性成份具有醫藥上可接受錠劑之形成所需要的一種必要結晶結構與物理特性。另一方面，包括一種或多種賦形劑類在此技藝中已為熟知，其促使直接壓製方法可應用於不具有必要物理特性之藥品或活性成份。就其中藥品本身以相當高劑量（例如藥品本身包括錠劑總重之大部份）進行施用之固體劑量形式而言，為使成份進行直接壓製，藥品本身具有足夠的物理特性（如凝聚性）為必需的。

然而典型地，賦形劑類是被加至將優良流動與壓製特性賦予整體欲進行壓製之材料的配方。該特性典型地經由前一處理步驟，例如溼式顆粒化作用，乾壓，噴霧乾燥，球形化，或結晶化而賦給這些賦形劑類。

經處理之纖維素，微晶纖維素在製藥工業中已被廣泛地使用作為固體劑量形式之直接壓製載劑。微晶纖維素為商業上可購自 Edward Mendell Co., Inc. 之商標名 EMCOCCEL® 與購自 FMC Corp. 之商標名 Avicel®。與其它直接可壓製性賦形劑類相較之下，微晶纖維素通常被認為呈現優越的可壓製性與崩散性質。

直接壓製作為錠劑量產方法的另一項限制為錠劑的大

## 五、發明說明( 5 )

小。當活性成份之份量很高時，醫藥調劑者可選擇將該活性物與其它賦形劑類進行溼式顆粒化以獲得具有期望密實強度之可接受大小的錠劑。通常溼式顆粒化作用中所需之填充劑／黏合劑或賦形劑類份量會少於直接壓製所需的量，因為溼式顆粒化作用之方法貢獻錠劑一些程度的期望物理特性。因此，儘管直接壓製有一些優點（例如減少處理時間與花費），溼式顆粒化作用仍被廣泛地使用於固體劑量形式之製備工業中。許多嫻於此技藝者相較於直接壓製時較偏好溼式顆粒化作用，因為此方法具有較大可能性克服關於配方中不同成份之物理特性的任何問題，因此提供一種具有得到可接受固體劑量形式所需之必要流動與凝聚特性之材料。

相較於直接壓製方法，溼式顆粒化方法之流行乃基於至少三個優點。第一，溼式顆粒化作用提供材料較佳的潮溼特性以進行壓製，尤其是在疏水性藥品物質的例子中。親水性賦形劑之加入促使疏水性藥品之表面更為親水性，易於崩散及溶解。第二，該固體劑量形式之含量均等性通常會被改善。藉由溼式顆粒化方法，因此得到之所有顆粒應包含大約相同份量的藥品。因此，欲進行壓製之材料中不同成份的分離（由於如密度等不同的物理特性）則避免為之。就直接壓製方法而言，分離是一個潛在的問題。最後，包含欲進行壓製顆粒的粒子大小與形狀為經由溼式顆

## 五、發明說明( 6 )

粒化方法而更為合宜。這是由於事實上當乾燥固體一起進行溼式顆粒化時，黏合劑將粒子“膠黏”在一起，使得它們黏聚於更為球形化或較不呈球形之粒子中。

由於微晶纖維素之流行，醫藥調劑者期望將此賦形劑納入調配物，其在壓片之前進行溼式顆粒化作用。不幸地，目前可應用之微晶纖維素並不固守於溼式顆粒化作用中所需之填充劑／黏合劑少於直接壓製中之份量的典型原則。已知微晶纖維素在溼式顆粒化過程中曝露於溼氣會嚴重降低此賦形劑之可壓製性。微晶纖維素之失去可壓製性在配方造成最終產物於使用環境中將為相當大時會特別成問題。舉例來說，當一位醫藥調劑者想要製備高劑量藥品之固體口服劑量形式，且溼式顆粒化技術之應用被視為必需時，微晶纖維素之失去可壓製性造成大量的此材料可能被需要以獲得一可接受之壓製終產物。所需微晶纖維素的額外量增加了製備的成本，且更重要地增加尺寸，使得產物更加難以吞嚥。

當曝露於溼式顆粒化作用時，微晶纖維素之失去可壓製性長久以來被認為是此技藝中的一項問題，對此一直沒有滿意的解決。

曾嘗試要提供一種具有高壓製性，小尺寸（高視密度

## 五、發明說明 ( 7 )

), 及優良流動性同時能夠提供固體劑量形式滿意的崩散度之賦形劑, 其可被應用於溼式顆粒化作用以及乾式顆粒化作用與直接壓製方法以供固體劑量形式之製備。

舉例來說, 美國專利編號 4, 159, 345 (Takeo 等人) 描述一種賦形劑, 其包含一微晶纖維素之本質, 其具有 60 至 375 平均聚合程度且為經由選擇自棉絨類, 紙漿類及再生纖維類之纖維性物質的酸水解作用或鹼氧化降解作用而獲得。微晶纖維素被認為是一種白色纖維性粉末, 其具有 1.6 至 3.1 毫升/克之視比容, 35° 至 42° 之安置角度, 2% 至 80% 重量百分比之 200 - 網孔篩選殘餘物以及至少 1.4 毫升/克之出爐視比容。

在美國專利編號 4, 744, 987 (Mehra 等人) 中, 微粒性共一處理之微晶纖維素與碳酸鈣組成物被描述, 其中個別成份以 75:25 至 35:65 之重量比例存在。共一處理組成物被認為是經由形成微晶纖維素與碳酸鈣之良好一分散水性泥狀物而製備且其後泥狀物進行乾燥以得到一微粒性產物。這兩種成份之匯合被認為提供較低成本之賦形劑, 其具有類似於微晶纖維素之壓片特性且其將滿足具有維他命市場所想要之良好表現之經濟性賦形劑的需要。

歐洲專利申請案 EP 0609976A1 (受讓給 Asahi

## 五、發明說明(8)

Kasei Kabushiki Kaisha) 描述一種包含白色粉狀微晶纖維素之賦形劑，該微晶纖維素具有自 100 至 375，偏好自 190 至 210 之平均聚合程度，以及 280% 或更多，偏好自 290 至 370% 之乙酸可蓄量。該賦形劑被認為呈現高緊密度及高崩散速率且被認為經由熱－處理純化纖維素粒子之分散水溶液，其具有 40% 重量百分比或更少之固體含量，在 100℃ 或更高溫度下，接著經由乾燥，或經由將含有 23 重量百分比或更少之固體含量之純化纖維素粒子之分散水溶液施以薄片－形成處理並乾燥產生之薄片而製得。該賦形劑被認為擁有高壓製性，以及良好平衡之緊密度與崩散速率衡。

在工業中仍存在醫藥賦形劑之需要，該賦形劑不論是應用於直接壓製或溼式顆粒化步驟中均擁有極佳的可壓製性。

### 發明目的與概述

本發明之進一步目的為提供一種有利於不同應用且可在直接壓製或溼式顆粒化方法中被使用之賦形劑。

本發明之進一步目的為提供有利於直接壓製方法之賦形劑，其相對於微晶纖維素具有改善之可壓製性。

## 五、發明說明( 9 )

本發明之進一步目的為提供有利於溼式顆粒化方法之賦形劑，其相對於微晶纖維素具有改善之可壓製性。

本發明之進一步目的為提供一種不流動性賦形劑，當其使用於直接壓製時具有極佳之可壓製性，且其進而擁有醫藥上可接受之崩散性質。

本發明之進一步目的為提供一種改善之微晶纖維素賦形劑，其中微晶纖維素未以化學方式加以改變，且其相對於“現成的(off-the-shelf)”商業上可購得之微晶纖維素具有改善之可壓製性。

本發明之進一步目的為提供一種固體劑量形式，其包括一種或多種活性成份以及本發明之改良微晶纖維素賦形劑。

本發明之進一步目的為提供針對一種或多種藥品之口服固體劑量形式，其就量產而言為經濟的，其在貯存期間保持完整性，且當其曝露於如胃腸道液體時擁有極佳的崩散與溶解性質。

依據以上目的及其它對於嫻於此技藝者將為明顯的目

## 五、發明說明( )

的，本發明乃針對一種賦形劑，其包括共處理微晶纖維素與界面活性劑之微粒性黏聚物。偏好地，該界面活性劑為一種離子性界面活性劑且更加偏好地，該界面活性劑為一種陰離子性界面活性劑。

與微晶纖維素共處理的界面活性劑份量是根據，部分地，所選擇界面活性劑之類型而定。就本發明之目的而言，該份量通常被描述為有效量，即加強或增大微晶纖維素之壓製性的份量。一個特別偏好的界面活性劑為陰離子性界面活性劑硫酸月桂醯酯鈉（SLS）。

此界面活性劑是以微晶纖維素之自約 0.1% 至約 0.5% 重量百分比之份量存在。然而偏好界面活性劑是以自約 0.15% 至約 0.4% 重量百分比之份量，且更加偏好以自約 0.2% 至約 0.3% 重量百分比之份量存在。

微晶纖維素與界面活性劑彼此為密切混合，且黏聚物之界面活性劑部分在與微晶纖維素進行共處理之前為水溶液之形式。

本發明進而針對一種有利於製備乾式及溼式顆粒化調劑方法中使用之可壓製性賦形劑的水性泥狀物，其包括微晶纖維素與相對於微晶纖維素重量之自約 0.1% 至約 0.

## 五、發明說明 ( 11 )

5% 如 硫酸月桂鹽酯鈉之界面活性劑的混合物。水性泥狀物之固體含量為自約 0.5% 至約 25% 重量之百分比，偏好自約 15% 至 20% 重量百分比，且最偏好自約 17% 至約 19% 重量百分比。

本發明進而針對活性成份與賦形劑之混合物，該賦形劑包括共處理微晶纖維素及界面活性劑之微粒性黏聚物，該界面活性劑以自約 0.1% 至約 0.5% 基於微晶纖維素重量之百分比份量存在。微晶纖維素與界面活性劑彼此密切混合且活性成份對賦形劑之比例為自約 1:99 至約 99:1 重量比。

本發明進而針對上述活性成份與新穎賦形劑之粒化作用，其中活性成份與賦形劑被施予溼式顆粒化步驟。

本發明亦針對一種壓製性固體劑量形式，其包括上述之活性成份與新穎賦形劑，其中活性成份與新穎賦形劑經直接壓製成為固體劑量形式或被施予溼式顆粒化步驟且其後壓製成為固體劑量形式。壓製之固體劑量形式在活體外溶解試驗期間曝露於水溶液時可提供活性成份之合適立即釋出溶解樣態，並在認為生物利用性之使用環境中提供藥品釋出。在本發明之進一步具體事實中，固體劑量形式之溶解樣態被修飾以提供控制的或持續的釋出溶解樣態。

## 五、發明說明 ( 12 )

本發明進而針對一種維持及／或加強微晶纖維素之可壓製性的方法。該方法包括形成含有微晶纖維素與界面活性劑混合物之水性泥狀物，並乾燥該泥狀物以得到基於微晶纖維素之賦形劑粒子，其中界面活性劑已與微晶纖維素粒子進行整合。在本發明之此方面，該泥狀物包含自約 0.5% 至約 25% 重量百分比之微晶纖維素，以自約 15% 至約 20% 之份量為偏好的。進而，包含於泥狀物中之界面活性劑偏好為一種如 SLS 之陰離子性界面活性劑且以分佈自約 0.1% 至約 0.5% 之 MCC 重量之份量存在。

本文所描述之新穎賦形劑為不流動性，擁有極佳的崩散性質，且重要地，在特定之具體事實中保有改善之壓製性，相對於正常的“現成的 (off-the-shelf)”商業上可應用之微晶纖維素。此中所描述之新穎賦形劑的優點在使用溼式顆粒化技術所製備之醫藥調配物中特別易被了解。當使用於溼式顆粒化技術中時，該新穎賦形劑令人驚訝地提供一種可壓製性，與使用於溼式顆粒化作用中之正常的“現成的 (off-the-shelf)”商業上可購得之微晶纖維素之壓製性比較下，在偏好的具體事實中具有很大的改善，且甚至可比得上使用於直接壓製技術中之“現成的 (off-the-shelf)”微晶纖維素。在其它具體事實中，該新穎賦形劑令人驚訝地提供一種可壓製性，其本質上優於直

## 五、發明說明 ( 13 )

接壓製技術中所使用之正常“現成的 (off-the-shelf)”商業上可購得微晶纖維素的可壓製性。

專有名詞“環境液體”針對本發明之目的係欲包括，如水溶液或胃腸道液體。

藉由“持續性釋出”針對本發明之目的意指治療性活性藥劑以控制之速率自調配物中釋出，如此則該藥劑之治療上有利之血液水平（但低於毒性水平）被維持超過一段延長的時間，例如提供一種 12 小時或 24 小時劑量形式。

藉由“生物利用性”針對本發明之目的意指治療性活性藥劑為自持續性釋出調配物吸收且在身體中藥品活性之預定位置成為可利用的。

藉由“界面活性劑”針對本發明之目的意指材料為一種表面活性劑，其呈現潮溼，類似清潔劑或肥皂之性質，如一般此技藝中人士所了解的那些藥劑。

### 附圖簡述

以下附圖為本發明具體事實之敘述且不欲限制本發明

## 五、發明說明 ( 14 )

如申請專利範圍所包括之範疇。

圖 1 顯示根據本發明所製備之錠劑類與先前技藝之錠劑類間抗拉強度的比較。

圖 2 顯示根據本發明所製備包含與 SLS 共處理之 MCC 之錠劑類，包含與多庫酸 (docusate) 鈉共處理之 MCC 之錠劑類以及先前技藝所製備僅含有未修飾 MCC 之錠劑類間抗拉強度的比較。

圖 3 說明使用與聚花楸酸酯 40 共處理之 MCC 所製備之錠劑類，利用新穎 SLS 共處理之 MCC 所製備之錠劑類以及利用 MCC 單獨製備之錠劑類間抗拉強度的比較。

圖 4 說明使用與聚二甲基矽氧烷 (simethicone) 共處理之 MCC 所製備之錠劑類，使用共處理之 MCC-SLS 所製備之錠劑類以及先前技藝所製備僅含有未修飾 MCC 之錠劑類間抗拉強度的比較。

### 發明詳述

微晶纖維素為一種已知的錠劑稀釋劑，黏合劑及崩散劑。它超越其它賦形劑類的主要優點在於其可被直接壓製

## 五、發明說明 ( 15 )

成為自我一黏合錠劑類，其被放入水中時快速崩散。此廣泛使用之成份是經由將纖維素，其自纖維性植物材料利用稀釋之礦物酸溶液而以紙漿形式得到，進行部分解聚而製備。水解用作用之後，因此得到之水解纖維素經由過濾而進行純化且水性泥狀物進行噴霧乾燥以形成各種大小之多孔性粒子的無水，白色無臭，無味結晶粉末。製備微晶纖維素之另一個方法被揭示於美國專利編號 3, 141, 875 中。此參考資料揭示在煮沸溫度將纖維素施予氫氯酸之水解活性，如此則非晶形纖維性材料可被除去且結晶纖維素之聚集物被形成。該聚集物經由過濾加以收集，利用水與氨水進行清洗並藉由如攪合機之許多機械方法而崩散成為小片段，其通常被稱為纖維素晶粒。微晶纖維素為商業上有數種等級可利用，其分佈自 20 至 200 微米之平均粒子大小。

微晶纖維素為水一不溶解性，但該材料具有經毛細管作用將液體拉進錠劑之能力。其後錠劑一接觸即脹大且微晶纖維素因此作為一崩散劑。該材料具有足夠的自我一潤滑性質以致相較於其它賦形劑類能允許較低的潤滑劑水平。

典型地，微晶纖維素具有約 0.28 克／立方公分之視密度以及約 0.43 克／立方公分之堆積密度。Handbook

## 五、發明說明 ( 16 )

of Pharmaceutical Excipients, 第 53-55 頁。

使用於醫藥應用時，在溼式顆粒化作用與直接壓製調配物中微晶纖維素典型地被使用作為一種錠劑黏合劑／稀釋劑，其以調配物之 3 至 30% 或更多的量。然而，已知在醫藥產物中可使用更多或較少之微晶纖維素，其依據調配物之需要而定。

在本發明中可能被使用之界面活性劑類通常包括所有的醫藥上可接受界面活性劑類。然而偏好界面活性劑為一種離子性界面活性劑且，最偏好界面活性劑為一種陰離子性界面活性劑。合適的醫藥上可接受陰離子性界面活性劑類包括，舉例來說，那些含有羧鹽，磺酸鹽，及硫酸鹽離子者。那些含有羧鹽離子者有時被稱為皂類且通常為經由天然脂肪酸甘油酯類在鹼性溶液中之皂化作用而製備。最常與這些界面活性劑類聯合之陽離子為鈉，鉀，銨及三乙醇胺。脂肪酸之鏈長度為自 12 至 18 之範圍。雖然許多的硫酸烷基酯類可如界面活性劑類般利用，但一種特別偏好之界面活性劑為硫酸月桂鹽酯鈉。

在醫藥技藝中，硫酸月桂鹽酯鈉已被使用作為一種乳化劑，其份量高達約 0.1% 之調配物重量。如 SLS 之界面活性劑類已被包含於共處理之 MCC 組成物中是令人無法

## 五、發明說明 (17)

相信的。同樣令人無法相信的是界面活性劑類以這裡所描述之份量被使用來改善 MCC 之可壓製性，尤其是在溼式顆粒化作用中。

硫酸月桂鹽酯鈉為一種水溶性鹽，被製造成白色或奶油色粉末，結晶，或薄片且被使用作為溼潤劑及清潔劑。亦被稱為十二烷基硫酸鈉之 SLS 實際上為烷基硫酸鈉之混合物，其主要由硫酸月桂鹽酯鈉組成。硫酸月桂鹽酯鈉亦被稱為單十二烷基酯硫酸鈉鹽。進而，硫酸月桂鹽酯鈉可容易地自商業來源，例如 Sigma 或 Aldrich 得到固體形式為溶液形式。SLS 之溶解度約為 1 克每 10 毫升／水。

椰子油之脂肪酸，其主要由月桂酸組成，進行催化性氫化作用以形成相關之醇類。其後該醇類以硫酸進行酯化（硫酸化）且產生之二硫酸烷基酯混合物經由在控制之 pH 條件下與鹼進行反應而轉變成鈉鹽。

替代性陰離子性界面活性劑類包括多庫酸（docusate）鹽類，例如其鈉鹽。其它合適的陰離子性界面活性劑類包括，且不受限於，羧酸烷基酯類，鹽基乳鹽酯（lactylates），羧酸烷基醚酯類，N-鹽基肌胺酸酯類（sarcosinate），多價碳酸烷基酯類，N-鹽基穀胺酸類，脂肪酸，多肽縮合物類及硫酸酯類。

## 五、發明說明 ( 18 )

在本發明之其它方面，兩性（兩親性（amphipathic）／親雙性（amphiphilic）），非離子性界面活性劑類及／或陽離子性界面活性劑類被包括於本發明之共處理組成物中。這些替代性界面活性劑類可被納入以代替一些或甚至全部的偏好陰離子性界面活性劑。但偏好界面活性劑包括一種陰離子性界面活性劑。

合適的醫藥上可接受非－離子性界面活性劑類如，舉例來說，聚氧乙烯化合物，卵磷脂，乙氧基化醇類，乙氧基化酯類，乙氧基化醯胺類，聚氧丙烯化合物，丙氧基化醇類，乙氧基化／丙氧基化塊狀聚合物類，丙氧基化酯類，烷醇醯胺類，氧化胺類，多羥醇之脂肪酸酯類，乙二醇酯類，二亞乙二醇酯類，丙二醇酯類，丙三醇酯類，聚丙三醇脂肪酸酯類，SPAN' s（如花楸醯酯類），TWEEN' s（即蔗糖酯類），葡萄糖（右旋糖）酯類及聚二甲矽氧烷（simethicone）。

其它合適的醫藥上可接受界面活性劑類包括阿拉伯膠，氯化苯甲烴銨（benazlkonium），膽固醇，乳化蠟，硬脂酸甘油酯，羊毛脂醇類，卵磷脂，聚羥亞烴類（poloxamer），聚氧乙烯，及蓖麻油衍生物類。

## 五、發明說明 ( 19 )

關於此技藝者將進而認知本發明中使用之界面活性劑的名稱及／或製備方法並不決定產物的利用性。相反的，如先前所述，令人驚訝地發現到界面活性劑的物理特性為重要的，特別是那些如硫酸月桂醯酯鈉之陰離子類。尤其是已發現到當如 SLS 之陰離子性界面活性劑以本文所述之份量與微晶纖維素進行共處理時，產生本發明之改善微晶纖維素產物。

當本發明之新穎賦形劑使用陰離子性界面活性劑時，發現到產生之賦形劑產物令人驚訝地提供偏好具體事實中本質上改善之可壓製性，即令與直接壓製技術中使用之正常的“現成的 (off-the-shelf)”商業上可購得之微晶纖維素作比較。

在本發明之其它具體事實中，已發現到經溼式顆粒化之微晶纖維素之可壓製性可經由將 MCC 與如硫酸月桂醯酯鈉之陰離子性界面活性劑進行共處理而顯著改善。

由於微晶纖維素為本質上不溶於水，良好一分散之水性泥狀物中此成份之粒子大小是直接相關於其被投入該水溶液時之粒子大小。大多數的界面活性劑類，在另一方面，傾向於水溶性。硫酸月桂醯酯鈉，舉例來說，為容易溶於水中（1 克／10 毫升）且，因此，溶解於水性泥狀物中

## 五、發明說明 ( 20 )

。然而應被了解的是，本發明之共處理產物不完全受限於那些含有溶解之界面活性劑者。預期之組成物亦可自包含界面活性劑與 MCC 分散液的泥狀物進行製備。

於懸浮液中得到成份之均勻混合物後，該懸浮液進行乾燥以提供擁有加強壓製性之複數型基於微晶纖維素之賦形劑粒子。

在噴霧－乾燥方法中，微晶纖維素與界面活性劑之分散液利用足夠體積之熱空氣加以聚集以製造液體小滴之揮發及乾燥作用。微晶纖維素之高度分散泥狀物為可泵性且能被噴成霧狀。其被噴霧成熟過濾氣流，其供應用於揮發作用的熱並將乾燥之產物傳送至收集裝置。其後空氣因除去溼氣而消耗。產生之噴霧－乾燥粉末粒子大約為球形外形且大小相當一致，因此具有極佳的流動能力。共處理之產物包含微晶纖維素與界面活性劑彼此密切混合。共處理後賦形劑之兩種成份的確實關係目前並不了解；然而，為了敘述的目的該共處理之粒子於本文被描述為包括微晶纖維素與界面活性劑彼此密切混合之黏聚物。藉由“密切混合”，其意指界面活性劑多少已與微晶纖維素粒子進行整合，如經由部分包覆微晶粒子，而不是兩種成份之化學性交互作用。專有名詞“密切混合”因此為了本發明之目的被認為與“整合”或“結合”為同義的。共處理之粒子不

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( ㄅ )

需為均一或均質的。

在本發明中最偏好微晶纖維素與 SLS 進行共處理，導致這些成份之密切混合，而非匯合，如以一乾燥混合物之形式。在本發明之偏好具體事實中，微晶纖維素與界面活性劑之水性泥狀物以單一水性介質形式投入噴霧乾燥器中。然而，有可能分別將每個成份投入分開之水性介質中，其後進行匯合。其它嫻於此技藝者所熟知用於匯合微晶纖維素與界面活性劑之步驟被認為相等於上述之噴霧－乾燥技術，且進而被認為包括於附加之申請專利範圍中。

在本發明之特定偏好具體事實中，微晶纖維素與 SLS 之共處理為經由形成微晶纖維素之良好一分散水性泥狀物，其中 SLS 已被溶解，且其後泥狀物進行乾燥並形成複數型基於微晶纖維素賦形劑粒子而達成。典型地，微晶纖維素首先被加至水溶液以得到含有自約 0.5% 至約 25% 固體形式之微晶纖維素泥狀物或懸浮液。偏好地泥狀物或懸浮液包含自約 15% 至 20% 微晶纖維素且最偏好自約 17% 至約 19% 微晶纖維素。在此階段，往往期望以氫氧化銨，氫氧化鈉，及其混合物或類似物調整泥狀物之 pH 至約中性。懸浮液保持持續攪動達一段足夠時間以確定與 SLS 進行匯合前固體之均勻分佈。

## 五、發明說明 ( 22 )

在此時，SLS 以分佈自 0.1% 至約 0.5% 重量百分比，基於微晶纖維素重量，之份量被加至懸浮液，自約 0.15% 至約 0.4% 重量百分比之份量為偏好的，而自約 0.2% 至約 0.3% 重量百分比之份量為特別偏好的。SLS 可以固體或於溶液之形式被加至懸浮液。微晶纖維素因此良好一分散於泥狀物或懸浮液中且界面活性劑在乾燥之前被溶解於其中並形成新穎粒子。將被了解的是其它有利之界面活性劑類可以類似的量或甚至更大的量來使用，即高達 5% 重量百分比或更多。對於選擇之界面活性劑的可利用濃度範圍部分依據其分子量以及其起泡沫之程度，尤其是存在於將進行噴霧乾燥以形成想要粒子之攪動泥狀物中時。因此，在本發明的那些方面，其中 SLS 以外的界面活性劑類與微晶纖維素進行共處理，欲被了解的是界面活性劑將以加強 MCC 可壓製性而沒有任何泡沫之份量存在，泡沫將本質上抑制噴霧乾燥作用。

偏好懸浮液以此技藝中熟知之方式使用噴霧－乾燥技術進行乾燥。然而其它的乾燥技術，如急驟乾燥，環式乾燥，微米乾燥，盤式乾燥，真空乾燥，射頻乾燥，可能及微波乾燥，亦可被使用。懸浮液進行乾燥之正確方式並不被認為對於微晶纖維素 / SLS 粒子之證明溼式顆粒化作用後增強之可壓製性具有關鍵性。

## 五、發明說明( )

根據乾燥的份量及型式，微晶纖維素與 SLS 在懸浮液中之濃度，新穎可壓製性粒子將具有不同的粒子大小，密度，pH，溼氣含量等。

本發明之粒子共處理產物保有想要的表現性質，其在微晶纖維素與 SLS 匯合時並不存在，而在其它界面活性劑類以無水混合物形式進行匯合時為選擇性存在。相信經由這兩種材料之匯合而得到之有利結果是由於兩種材料彼此密切混合之事實。已發現到 MCC 與其它清潔劑一類似之材料，如聚二甲矽氧烷 (simethicone)，之密切混合，即使當其被溶解／分散於構成 MCC 泥狀物之水溶液中時，仍無法提供具有增強壓製性之 MCC。

本發明整合賦形劑之平均粒子大小分佈自約 10 微米至約 1000 微米。約 10 至 500 微米之粒子大小為偏好的，約 30 至 250 微米之粒子大小為更加偏好且約 40 至 200 微米之粒子大小最為偏好。一般此技藝中人士將認知的是，微晶纖維素 - SLS 懸浮液之乾燥導致所產生之新穎賦形劑的任意大小分佈。舉例來說，當噴霧乾燥技術被使用時，液滴大小，溫度，攪動，分散，空氣流動，噴霧器轉動速度等將影響最終的粒子大小。進而，根據最終用途而依據粒子大小範圍加以分類或機械性改變乾燥粒子是屬於本發明之範疇內。整合賦形劑之粒子大小嚴格地說並非

## 五、發明說明 ( 74 )

重要的，重要的參數為粒子之平均大小必須允許構成醫藥上可接受錠劑類之直接可壓製性賦形劑形成。

新穎賦形劑具有團塊（疏鬆）密度分佈自約 0.2 克／毫升至約 0.5 克／毫升，且最偏好自約 0.22 克／毫升至約 0.35 克／毫升。新穎賦形劑具有堆積密度分佈自約 0.3 克／毫升至約 0.70 克／毫升，且最偏好自約 0.35 克／毫升至約 0.60 克／毫升。粒子之 pH 最偏好約為中性，而顆粒具有自約 3.0 至約 8.5 之 pH 為可能的。賦形劑粒子之溼氣含量將廣泛地分佈自約 0.5% 至約 15% 重量百分比，偏好自約 2.5% 至約 6% 重量百分比，且最偏好自約 3.0% 至約 5% 重量百分比。

本發明之新穎賦形劑為不流動性及直接可壓製性。因此，該賦形劑可以想要的比例與活性劑及選擇之潤滑劑進行混合（乾式顆粒化作用），其後直接壓製成為固體劑量形式。在本發明之偏好具體事實中，其中界面活性劑為硫酸月桂醯酯鈉，包含共處理之微晶纖維素與 SLS 共同整合之新穎賦形劑表現具有改善可壓製性之增強微晶纖維素，相較於標準商業上可購得等級之微晶纖維素。

或者，全部或部分的賦形劑可與活性成份進行溼式顆粒化作用。代表性溼式顆粒化作用包括將新穎賦形劑粒子

## 五、發明說明 ( 75 )

裝載至合適的製粒機中，例如那些可得自 Baker-Perkins 者，且粒子與活性成份一起進行粒化，偏好使用水性粒化液體。粒化液體伴隨攪拌被加至混合物直到粉狀團塊具有溼雪之稠度，然後進行溼式篩濾通過想要篩孔之篩子，舉例來說，具有自約 12 至約 16 之篩孔。篩過之顆粒之後進行乾燥，其在進行最後的篩濾前使用如對流烘箱之標準乾燥裝置。額外對材料進行乾燥篩濾為可能的，例如使用約 40 至約 200 篩孔之篩子。流過 40 及 60 篩孔篩子之那些材料在最終錠劑調配物前可進一步加以研磨。因此得到之含有新穎賦形劑之顆粒此時已能夠進行壓片或者置於單位劑量形式中。

在特定偏好之具體事實中，全部量之新穎賦形劑的一部分與活性成份進行溼式顆粒化作用，其後新穎賦形劑之另外的部分被加至顆粒。然而在其它具體事實中，欲被加至賦形劑／活性成份顆粒之新穎賦形劑之其它部分可利用傳統微晶纖維素或其它嫻於此技藝者所常用之賦形劑類加以取代，其過程依據特殊調配物之需要而定。

由於本發明之新穎賦形劑，相較於微晶纖維素的量，其在溼式式顆粒化技術中必須被使用以得到可接受固體劑量形式，新穎賦形劑之份量為大大降低了。

## 五、發明說明 ( 26 )

在本發明之其它具體事實中，進一步的材料被加至微晶纖維素與 SLS 之泥狀物。該額外材料包括二氧化矽類，非一矽金屬氧化物類，澱粉類，澱粉衍生物，界面活性劑類，聚環氧烷類，纖維素醚類，纖維素酯類以及其混合物。這些添加物將以對嫻於此技藝者為顯而易見的需要份量加以納入。

然而在本發明之一偏好方面，其提供基於 MCC 之組成物，其不僅包含一種界面活性劑且同時來自約 0.1 至約 20% 重量百分比之二氧化矽。膠態二氧化矽為經由將如四氯化矽之矽化合物進行汽相水解（如在 1110℃）而製備之次微米烟矽石。產物本身為一種次微米，易碎，質輕，鬆散，藍白色，無臭且無味之非晶形粉末，其為商業上可購自許多來源，包括 Cabot Corporation（商標名 Cab-0-Sil）； Degussa，Inc.（商標名 Aerosil）；E. I. DuPont & Co.；及 W. R. Grace & Co.。膠態二氧化矽亦稱為膠態矽石，烟矽石，輕無水矽酸，矽酐，及特別是烟二氧化矽。許多商業等級之膠態二氧化矽為經由改變量產方法而製備。這些修飾作用並不影響矽石之含量，比重，折射率，顏色或非晶形式。然而，這些修飾作用已知會改變膠態二氧化矽產物之粒子大小，表面積，及團塊密度。

本發明所使用偏好等級之二氧化矽的表面積分佈自約

## 五、發明說明( 7 )

50 平方公尺／公克至約 500平方公尺／公克。本發明中使用的二氧化矽偏好等級之平均初級粒子直徑分佈自約 5 微毫米至約 50 微毫米。然而，在商業膠態二氧化矽產品中，這些粒子黏聚或聚集成不同程度。本發明中使用的二氧化矽偏好等級之團塊密度分佈自約 20 克／升至約 100 克／升。

商業上可購得之膠態二氧化矽產品具有，舉例來說，分佈自約  $50 \pm 15$  平方公尺／公克 (Aerosil 0X50) 至約  $400 \pm 20$  (Cab-0-Sil S-17) 或  $390 \pm 40$  平方公尺／公克 (Cab-0-Sil EH-5) 之 BET 表面積。商業上可購得之粒子大小分佈自 7 微毫米之表面粒子直徑 (如 Cab-0-Sil S-17 或 Cab-0-Sil S-17) 至 40 微毫米之平均初級粒子大小 (Aerosil 0X50)。這些產品之密度分佈自  $72.0 \pm 8$  克／升 (Cab-0-Sil S-17) 至  $36.8$  克／升 (如 Cab-0-Sil M-15)。這些產品在 4% 水性分散液中之 pH 分佈自 pH 3.5 至 4.5。這些商業上可購得產品被描述以供示範偏好等級二氧化矽的可接受性質之目的，且此描述不欲在任何方面限制本發明之範疇。因此，在本發明之具體事實中，其中微晶纖維素之整體可壓製性的改善 (不論是使用於溼式顆粒化作用或乾式顆粒化作用) 為重要的，且微晶纖維素產物將被施予溼式顆粒化作用，已發現到 MCC 與 SLS 之共處理能夠提

## 五、發明說明 ( 28 )

供可壓製性之改善。

除了一種或多種活性成份外，另外的醫藥上可接受賦形劑類（就製藥學而論）或其它嫻於此技藝者熟知之添加物類（供非一製藥之應用）可在終產物之製備前被加至新穎賦形劑。舉例來說，如果想要的話，任何一般接受之可溶性或不溶性惰性醫藥填充劑（稀釋劑）材料可被納入終產物中（如一種固體劑量形式）。偏好地，惰性醫藥填充劑包括單糖，雙糖，多羥醇，無機磷酸鹽類，硫酸鹽類或碳酸鹽類，及／或其混合物。合適之惰性醫藥填充劑類之實例包括蔗糖，右旋糖，乳糖，木糖醇，果糖，山梨醇，磷酸鈣，硫酸鈣，碳酸鈣，“現成的 (off-the-shelf)” 微晶纖維素，其混合物及類似物。

任何一般可接受醫藥潤滑劑之有效份量，其包括鈣皂或鎂皂類，可在藥劑被加入時或壓製成固體劑量形式前之任何時候選擇性地加至新穎賦形劑。該潤滑劑可包括，舉例來說，約 0.5 至 3% 固體劑量形式重量之任何份量的硬脂酸鎂。

完成之混合物，以足夠製造均一批次錠劑之份量，可在稍後於傳統製造規模之壓片機中以針對該機器之正常壓製力施予壓片，如約 1500 至 10,000 磅／平方英吋。

## 五、發明說明 ( 29 )

混合物不應被壓製到接下來曝露於胃液時其水合作用有困難之程度。

圓形錠劑類之平均錠劑大小偏好約為 50 毫克至 500 毫克而對於膠囊形狀之錠劑類約為 200 毫克至 2000 毫克。然而，根據本發明所製備之其它調配物可合適地成形以供其它用途或位置，例如其它身體腔洞，如齒骨膜袋，手術傷口，陰道。可預期的是，針對特定用途，如制酸劑錠劑類，陰道錠劑類及可能地植入物類，錠劑將為更大。

在本發明之特定具體事實中，錠劑是利用足夠份量之疏水性聚合物進行包覆使得調配物能夠提供藥劑之釋出而因此得到 12 或 24 小時之調配物。包括於錠劑包覆物中之疏水性聚合物，相較於選擇性利用持續釋出型賦形劑進行顆粒化之疏水性聚合性材料，可為相同的或不同的材料。在本發明之其它具體事實中，錠劑包覆物可包括腸包覆材料以加之於或代替疏水性聚合物包覆物。合適之腸聚合物類的實例包括苯二甲酸纖維素乙酯，苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素酯，苯二甲酸聚乙烯乙酯，異丁烯酸共聚物，蟲膠，丁二酸羥基丙基甲基纖維素酯，偏苯三酸纖維素乙酯，及前項之任何混合物。合適之商業上可利用腸材料之實例可購自商標名 Eudragit (TM) L100-555。

## 五、發明說明( 30 )

在進一步的具體事實中，除了或代替以上提到之包覆物，劑量形式可利用親水性包覆物加以包覆。可被用於該親水性包覆物之合適材料之實例為羥基丙基甲基纖維素（如 Opadry®，商業上可購自 Colorcon, West Point, Pennsylvania）。

該包覆物可以任何嫻於此技藝者熟知之醫藥上可接受方式加以應用。舉例來說，在一具體事實中，包覆之錠劑可進行乾燥，如在包覆盤中約 60 至 70℃ 下達約 3 至 4 小時。用於疏水性聚合物或腸包覆物之溶劑可為有機性，水性，或有機性與水性溶劑之混合物。該有機溶劑可為，如異丙醇，乙醇，及其類似物，含有或不含有水。

可選擇性應用至本發明壓製性固體劑量形式之包覆物類可包括自約 0.5% 至約 30% 最終固體劑量形式之重量。

在本發明之額外具體事實中，支持墊板被應用於根據本發明所量產之錠劑類。合適之支持墊板見述於，如美國專利編號 4,839,177，其在本文以參考資料方式納入。於該項專利中，支持墊板部分包覆錠劑，且由不溶於水性液體中之聚合性材料所組成。該支持墊板可，舉例來說，被設計成維持其在治療活性藥劑之輸送期間的不通透性特

## 五、發明說明 ( 31 )

質。支持墊板可，如經由壓製而包覆至部分的錠劑表面，藉著將包含支持墊板之聚合性材料噴霧包覆於全部或部分之錠劑表面上，或藉著將錠劑浸於聚合性材料之溶液中而施用於錠劑類。

經壓製施用時支持墊板可具有如約 2 釐米之厚度，而經噴霧一包覆或浸入一包覆時具有約 10 微米之厚度。一般來說，於疏水性聚合物或腸包覆物被施用至錠劑之本發明具體事實中，錠劑進行包覆以達自約 1% 至約 20% 之重量增加，且在特定具體事實中偏好為自約 5% 至約 10%。

有利於本發明之疏水性包覆物及支持墊板的材料包括丙烯酸之衍生物（如丙烯酸之酯類，異丁烯酸，及其共聚物類），纖維素及其衍生物（如乙基纖維素），聚乙烯醇，以及其類似物。

在本發明之特定具體事實中，錠劑核心包括額外劑量之藥劑，其包含於疏水性或腸包覆物中，或包含於包覆錠劑核心外層表面上之額外外覆中（沒有疏水性或腸包覆物）或以第二包覆層包覆於含有疏水性或腸包覆材料之基底包覆物的表面上。舉例來說，這在治療活性劑之負載劑量為需要時可能是期望的，以使調配物首次曝露於胃液時提供活性劑之治療性有效血液水平。包括於包覆層中之藥劑負

## 五、發明說明 ( 32 )

載劑量可為包括於調配物中之藥劑總量的，如自約 10% 至約 40%。

可與本文所述之新穎賦形劑一起被納入本發明之固體劑量形式中的活性劑類包括系統性活化治療劑類，局部活化治療劑類，消毒劑類，化學浸漬劑類，清潔劑類，除臭劑類，香料類，染劑類，動物驅除劑類，昆蟲驅除劑類，肥料類，殺蟲劑類，除草劑類，殺真菌劑類，以及植物生長誘發劑類，及其類似物。

許多不同的治療活性劑類可與本發明聯合使用。可使用於本發明組成物中的治療活性劑類（如藥劑類）包括水溶性與水不溶性藥物二者。該治療活性劑類之實例包括抗組織胺類（如乘暈寧（dimenhydrinate），苯海拉明（diphenhydramine），氯苯吡胺（chlorpheniramine）及馬來酸右氯苯吡丙胺（dexchlorpheniramine）酯），鎮痛劑類（如阿司匹靈，可待因，嗎啡，二氫嗎啡酮，14-羥基二氫待因酮（oxycodone）等），非-固醇類抗-發炎劑類（如甲氧萘丙酸（naproxyn），雙氯滅痛（diclofenac），消炎痛（indomethacin），異丁苯丙酸（ibuprofen），舒林酸（sulindac）），抗-催吐劑類（如滅吐靈（metoclopramide）），抗-癲癇藥類（如苯妥因（phenytoin），眠爾通（meprobamate）及硝基安定（

## 五、發明說明 ( 33 )

nitrazepam ) ) , 血管擴張劑類 ( 如硝苯吡啶 ( nifedipine ) , 罂粟鹼 ( papaverine ) , 硫氮革酮 ( diltiazem ) 及硝砒胺甲酯 ( nicardirine ) ) , 抗 - 咳嗽劑類及祛痰劑類 ( 如可待因磷酸鹽 ) , 抗 - 氣喘藥類 ( 如茶鹼 ( theophylline ) ) , 制酸劑類 , 抗 - 痙攣藥類 ( 如顛茄鹼 ( atropine ) , 東莨菪鹼 ( scopolamine ) ) , 抗糖尿病藥類 ( 如胰島素 ) , 利尿劑類 ( 如利尿酸 ( ethacrynic acid ) , 苧氟噻嗪 ( bendrofluazide ) ) , 抗 - 低血壓藥類 ( 如心得安 ( propranolol ) , 可樂寧 ( clonidine ) ) , 抗高血壓藥類 ( 如可樂寧 ( clonidine ) , 甲基多巴 ( methyldopa ) ) , 氣管擴張劑類 ( 如舒喘寧 ( albuterol ) ) , 類固醇 ( 如氫化可體松 , 氟脛脫氫皮質甾醇 ( triamcinolone ) , 潑尼松 ( prednisone ) ) , 抗生素類 ( 如四環黴素 ) , 抗痔瘡藥類 , 催眠劑類 , 精神病藥物類 , 抗痢疾藥類 , 黏液溶解劑類 , 鎮靜劑類 , 減充血劑類 , 輕瀉劑類 , 維他命類 , 誘發劑類 ( 包括食慾抑制劑類 , 如苯丙醇胺 ) 。以上所列者並無排他性。

許多不同的局部活性劑類可與這裡所述之新穎賦形劑聯合使用 , 且包括水溶性與水不溶性劑兩種。可被納入本發明之控制釋出型調配物之局部活性劑類意欲在如口腔之使用環境中發揮其效果 , 雖然在某些情況中活性劑亦可經由周圍黏膜吸收進入血液而具有系統性活性。

## 五、發明說明(34)

局部活性劑類包括抗真菌劑類(如兩性黴素(amphotericin) B, 克黴唑(clotrimazole), 製黴菌素(nystatin), 酮康唑(ketoconazole)等), 抗生素藥劑類(如盤尼西林類, 頭孢菌素類, 紅黴素, 四環黴素, 胺基糖苷類等), 抗病毒劑類(如無環鳥苷(acylovir), 碘苷(idoxuridine)等), 呼吸溶劑表面積黏劑(如葉綠素(chlorophyll)), 抗咳嗽劑類(如美沙芬(dextromethorphan) 氫氯化物), 抗一鱗蛀化合物(如氟之金屬鹽類, 一氟磷酸鈉, 氟化亞錫, 氟化胺類), 鎮痛劑類(如甲基柳酸鹽, 柳酸等), 局部麻醉劑類(如苯佐卡因(benzocaine)), 口腔抗菌劑類(洗必太(cholrhexidine)及其鹽類, 己基間苯二酚, 特快靈(dequalinium chloride), 氯化十六烷吡啶(cetylpyridinium)), 抗發炎劑類(如地塞米松(dexamethasone), 倍他米松(betamethasone), 潑尼松(prednisone), 去氫潑尼松(prednisolone), 氟脛脫氫皮質甾醇(triamcinolone), 氫化可體松等), 荷爾蒙藥物(雌三醇), 抗鼠疫藥類(如洗必太(chlorhexidine)及其鹽類, 癸雙辛胺啶(octenidine), 及瑞香草酚, 薄荷腦, 甲基柳酸鹽, 桉醇之混合物), 酸度降低劑類(如緩衝劑類, 例如磷酸一氫鉀, 碳酸鈣, 碳酸氫鈉, 氫氧化鈉及氫氧化鉀等), 以及牙齒脫敏劑(如硝酸鉀)。以

## 五、發明說明( 35 )

上所列者並無排他性。本發明之固體調配物亦可包括其它局部活性劑類，例如調味劑及增甜劑。一般而言，任何如 National Academy of Sciences 於 1274 年發表之 Chemicals Used in Food Processing，第 63-258 頁中所描述之調味劑或食物添加劑可被使用。通常，終產物可包括自約 0.1% 至約 5% 重量百分比之調味劑。

本發明之各表亦可包含著色劑類之有效份量（如二氧化錫，F. D. & C. 及 D. & C. 染料；參見 Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 5, 第 857-884 頁，其在本文以參考資料方式納入），穩定劑類，黏合劑類，氣味控制劑類，及防腐劑類。

選擇性地，新穎賦形劑可被使用於其它不經壓製之應用中。舉例來說，顆粒可與一活性成份混合且其後混合物進行填充至膠囊中。顆粒可進而被鑄成與錠劑典型相關之其它形狀。舉例來說，顆粒與活性成份一起進行鑄模以“適合”進行使用環境中之特殊區域（如一植入物）。所有這類用途將為嫻於此技藝者所期待且被認為包含於附錄申請專利範圍之範疇中。

偏好具體事實之詳述

## 五、發明說明(36)

以下實施例說明本發明之不同方面。其不被解釋成以任何方式限制該申請專利範圍。

實施例說明不同微晶纖維素／陰離子性界面活性劑組成物之製備。錠劑為使用個別組成物進行製備且每個錠劑組成物進行抗拉強度測試。

### 實施例 1-3

共處理 MCC-SLS 組成物之製備及其顆粒化作用

### 實施例 1

MCC-SLS 產物 - 0.25% w/w SLS

### A. 賦形劑粒子

在此實施例中，約 6.2 公克溼塊形式之微晶纖維素 (MCC) (Mendell Co., Inc. Patterson, NY) 與 5.2 公克的水在一混合槽中進行匯合以形成含有約 15% 固體之泥狀物。pH 值乃利用 3 毫升之氫氧化銨調整至約中性。該泥狀物在與 0.25% w/w 硫酸月桂醯酯鈉 (SLS) 粉末 (利用自 Spectrum Chemical Gardena, CA) 進行匯合前

## 五、發明說明 (37)

被允許進行混合約 15 分鐘。促使該材料形成密切匯合之後，泥狀物使用 Niro Production Minor (niro, Columbia, MD) 進行噴霧乾燥，入口溫度 - 215℃，出口溫度 - 125℃，霧化器轉動速度 22,300 rpm，以提供 MCC-SLS 具有 40 至 60 微米之平均粒子大小。

### B·賦形劑粒子之顆粒化作用

如步驟 1A 結果所得到之 MC-SLS 粒子於一 Baker-Perkins 之 10 公升高一透明度粒化器中進行顆粒化達 3 分鐘，其使用水作為粒化液體。得到之產物進行溼式篩濾通過 12 篩孔的篩子，於對流型烘箱中進行盤式乾燥達約 2 至 3 小時直到得到低於 5% 之溼氣含量，進行乾燥篩濾以得到自約 55 至約 70 微米之平均粒子大小。

### 實施例 2-5

#### MCC-SLS 產物

重覆進行實施例 1A 與 B 之方法，但使用 0.5% w/w 之硫酸月桂鹽酯鈉以形成實施例 2 中之產物；使用 0.1% w/w SLS 以形成實施例 3 之產物；使用 0.2% w/w SLS 以形成實施例 4 之產物；使用 0.3% SLS 以形

## 五、發明說明(38)

成實施例 5 之產物。

### 實施例 6

乾式混合 MCC 與 SLS (0.25% w/w) - 比較性

作為一對照組，EMCOCEL® 等級之 50 M 微晶纖維素 (Mendell Co., Inc.) 與 0.25% w/w SLS 粉末進行乾式混合。對混合不採用噴霧乾燥或其它處理。但重覆進行實施例 1B 之方法。

### 實施例 7

作為第二對照組，重覆進行實施例 1B 中所述之方法，但不加入 SLS。

### 實施例 8

在此實施例中，使用實施例 1-7 之結果所得到之每個產物進行製備多批次之壓製錠劑。錠劑為使用具有 3/8" 打孔器大小及約 245 毫克標的重量之 korsch 造粒機。顆粒化作用被包括於分別使用 6, 12, 18, 24 及 30 kN 壓製應力之五次個別的壓片流程中。得自每個流程之十片

## 五、發明說明 ( 39 )

錠劑進行稱重，測量直徑並以 Erweka TBH 30 錠劑硬度測試器檢驗厚度及硬度以決定經抗拉強度測量之微晶纖維素的可壓製性。實施例 1，3-7 產物之分析結果以抗拉強度對壓製應力之比較圖示說明於圖 1 中。使用實施例 2 產物所得到之結果進行測定以和實施例 3 產物 (0.1% SLS) 所得到之結果作比較。

如圖所示，經由 MCC 與 SLS 共處理可得到許多好處。使用比較性實施例 6 與 7 之產物所製備之錠劑示範了極差的抗拉強度。新穎賦形劑為極優的且在全部範圍之壓製應力示範大約相同的相關改善。進而，該圖亦說明利用 MCC 與 SLS 之單純無水混合物 (實施例 6 調配物) 無法示範可接受之抗拉強度。因此，這裡所描述之共處理 MCC-SLS 提供 MCC 顯著保留之可壓製性。

## 實施例 9-10

## 多庫酸 (docusate) 鈉

在這些實例中，重覆進行實施例 1A 中所述之共處理方法，但使用多庫酸 (docusate) 鈉 (Spectrum Chemical) 作為共處理劑。

五、發明說明 ( 40 )

| 實施例 | 多庫酸鈉 ( wt% ) |
|-----|--------------|
| 9   | 0 . 25       |
| 10  | 0 . 50       |

根據實施例 1B 所製備之產生顆粒為依據實施例 8 中所述之相同方法進行壓片並評估抗拉強度。發明性實施例 4 之產物 ( MCC-SLS 0 . 20% w / w ) 與實施例 7 之產物 ( MCC 單獨 ) 因比較之目的而被包括於圖 2 中。

參考圖 2，可見到含有多庫酸 ( docusate ) 鈉之共處理 MCC 亦可提供 MCC 保留之可壓製性。

實施例 11-14

聚花楸酸酯 40 ( Spectrum Chemical ) 作為共處理劑。

| 實施例 | 聚花楸酸酯 40 ( wt% ) |
|-----|------------------|
| 11  | 0 . 25           |
| 12  | 0 . 50           |
| 13  | 1 . 0            |
| 14  | 2 . 0            |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ( 41 )

根據實施例 1B 所製備之產生顆粒為依據實施例 8 中所述之相同方法進行壓片並評估抗拉強度。發明性實施例 4 之產物 (MCC-SLS 0.20% w / w) 與實施例 7 之產物 (MCC 單獨) 因比較之目的而被包括於圖 3 中。

參考圖 3，可見到經由與聚花楸酸酯 40 共處理所提供之可壓製性保留遠低於由硫酸月桂鹽酯鈉所提供者。事實上，與聚花楸酸酯 40 共處理之 MCC 示範了可壓製性質約相同於溼式顆粒化調配物中的現成 (off-the-shelf) MCC。

實施例 15-18

聚二甲矽氧烷 (simethicone)

在這些實例中，重覆進行實施例 1 中所述之共處理方法，但使用聚二甲矽氧烷 (simethicone) (Dow Corning, Midland, MI.) 作為共處理劑。

實施例                      聚二甲矽氧烷

( wt% )

15                              0.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ( 42 )

|    |       |
|----|-------|
| 16 | 1 . 0 |
| 17 | 2 . 0 |

根據實施例 1B 所製備之產生顆粒為依據實施例 8 中所述之相同方法進行壓片並評估抗拉強度。發明性實施例 4 之產物 (MCC-SLS 0.20% w / w) 與實施例 7 之產物 (現成的 (off-the-shelf) MCC) 因比較之目的而被包括於圖 4 中。

參考圖 4，可見到此界面活性劑提供 MCC 可壓製性之保留很少的改善，如果存在的話。因此，可見到僅加入任何量之任何潤滑劑並不足以允許 MCC 保留其在溼式顆粒化作用中的可壓製性。相反地，選擇性界面活性劑，存在於申請專利範圍內，提供相要的可壓製性質給予 MCC。

目前相信為本發明具體事實者已被記述下來，但嫻於此技藝者將了解到可對其作改變及修飾而不背離本發明之精神。其欲主張落在本發明之真正範疇內之全部該類改變及修飾。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

具有改良可壓製性之醫藥賦形劑組成物及其製備

一種具有改良可壓製性之基於微晶纖維素之賦形劑被揭示，無論其以直接壓製，乾式顆粒化作用或溼式顆粒化作用之配方加以利用。該賦形劑為微晶纖維素顆粒與一有效份量之界面活性劑的黏聚物，該界面活性劑在偏好之具體事實中為一種陰離子性界面活性劑，其以微晶纖維素之自約 0.1% 至約 0.5% 重量百分比之份量範圍存在，其中微晶纖維素與界面活性劑彼此間密切混合。該新穎賦形劑中使用之一種偏好的陰離子性界面活性劑為硫酸月桂酯鈉。

英文發明摘要 (發明之名稱：PHARMACEUTICAL EXCIPIENT COMPOSITION  
HAVING IMPROVED COMPRESSIBILITY AND  
THE PREPARATION THEREOF)

A microcrystalline cellulose-based excipient having improved compressibility, whether utilized in direct compression, dry granulation or wet granulation formulations, is disclosed. The excipient is an agglomerate of microcrystalline cellulose particles and an effective amount of a surfactant, which, in preferred embodiments is an anionic surfactant present in amounts ranging from about 0.1% to about 0.5%, by weight of the microcrystalline cellulose, wherein the microcrystalline cellulose and surfactant are in intimate association with each other. One preferred anionic surfactant utilized in the novel excipient is sodium lauryl sulfate.

## 六、申請專利範圍

1. 一種賦形劑組成物，其包括共處理之微晶纖維素與界面活性劑之微粒性黏聚物，該界面活性劑以佔微晶纖維素重量百分比 0.1% 至 0.5% 存在，該微晶纖維素與該界面活性劑彼此密切混合。

2. 一種適合與治療活性劑經由溼式製粒方法進行壓製成為固體劑量形式之增強的微晶纖維素賦形劑組成物，其包括具有自 0.1% 至 0.5% 陰離子界面活性劑之微晶纖維素粒子，其基於與該微晶纖維素粒子整合之微晶纖維素的重量比。

3. 一種組成物，其包括由共處理之微晶纖維素與自 0.1% 至 0.5% 基於該微晶纖維素重量之界面活性劑的微粒性黏聚物所組成之自 1% 至 99% 之賦形劑，該微晶纖維素與該界面活性劑彼此密切混合，以及自 99% 至 1% 之活性成份。

4. 一種組成物，其包括自 1% 至 99% 之包含由共處理之微晶纖維素與重量百分比自 0.1% 至 0.5% 之界面活性劑的微粒性黏聚物之賦形劑，該微晶纖維素與該界面活性劑彼此密切混合，以及自 99% 至 1% 之治療活性成份之壓製性混合物。

5. 一種有利於製備可壓製性醫藥賦形劑之水性泥狀物形式之組成物，其包括溼塊形式之微晶纖維素與基於該微晶纖維素重量之重量百分比自 0.1% 至 0.5% 之界面活性劑的混合物，該水性泥狀物之固體含量為重量百分比自 0.5% 至 25%。

## 六、申請專利範圍

6. 一種賦形劑組成物，其包括共處理之微晶纖維素、二氧化矽與界面活性劑之微粒性黏聚物，該二氧化矽與界面活性劑以有效於增大微晶纖維素可壓製性之微晶纖維素重量比存在，該微晶纖維素，該二氧化矽與該界面活性劑彼此密切混合。

7. 一種組成物，其包括由共處理之微晶纖維素與自0.1%至5.0%基於該微晶纖維素重量之界面活性劑及二氧化矽的微粒性黏聚物所組成之自1%至99%之賦形劑，該微晶纖維素、二氧化矽與該界面活性劑彼此密切混合，以及自99%至1%之活性成份。

8. 一種製備固體劑量形式之方法，其包括：

(a) 形成一種水性泥狀物，其含有溼塊形式之微晶纖維素與界面活性劑的混合物；

(b) 對該泥狀物進行乾燥以得到一種賦形劑，其包含與該界面活性劑密切混合之微晶纖維素之複數型黏聚粒子，該界面活性劑量為基於該微晶纖維素重量之自0.1至0.5%；

(c) 將活性成份與該賦形劑以自1:99至99:1之比例進行混合；及

(d) 將步驟(c)中得到之該混合物併入複數型之固體單位劑量。

9. 根據申請專利範圍第8項之方法，其進一步包括以噴霧乾燥對該泥狀物進行乾燥。

## 六、申請專利範圍

10. 根據申請專利範圍第8項之方法，其進一步包括將進一步份量之步驟(b)中所得之賦形劑加至該顆粒化作用，其後將混合物併入固體劑量形式中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

83F100140

16968

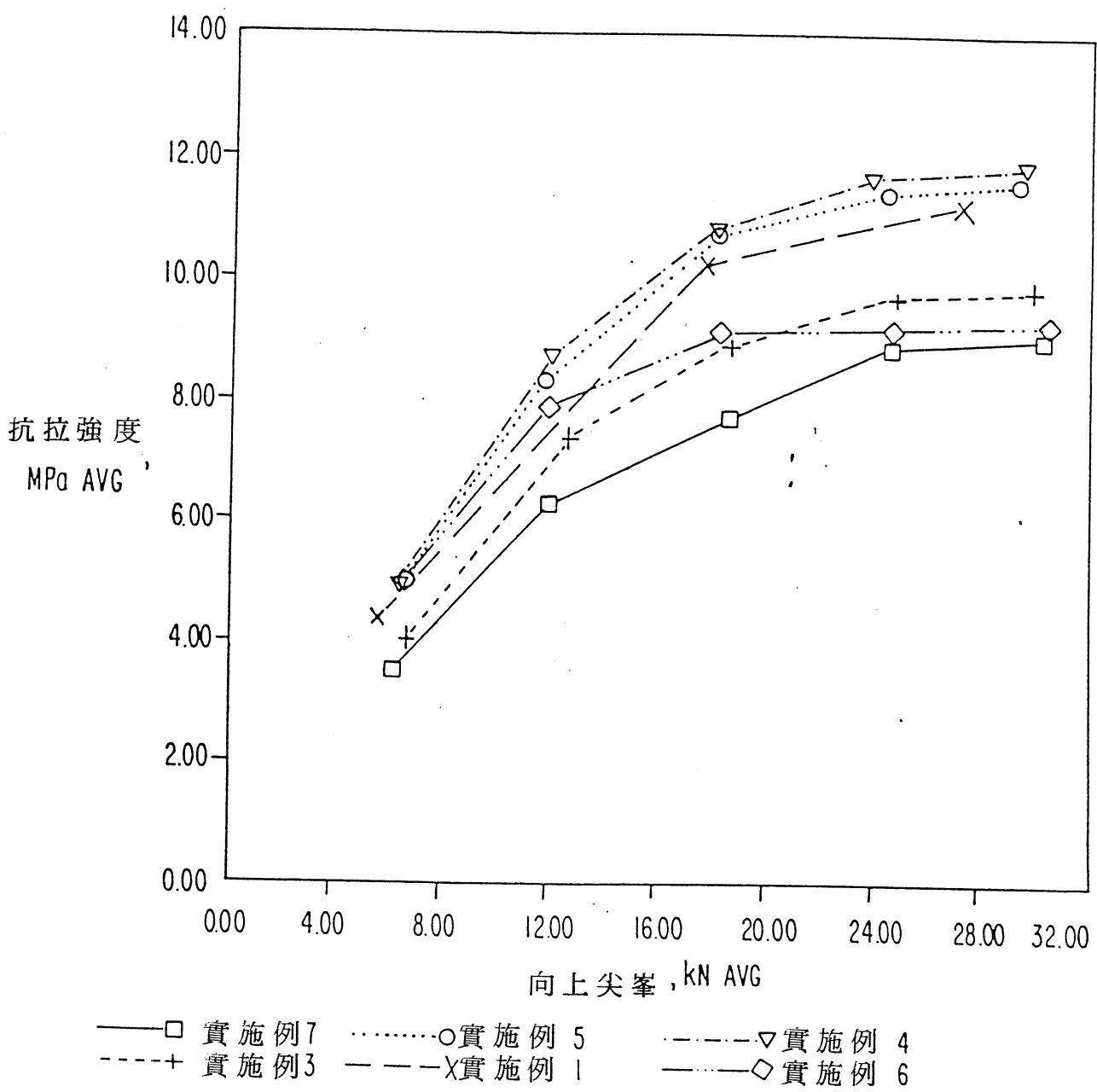


圖 2

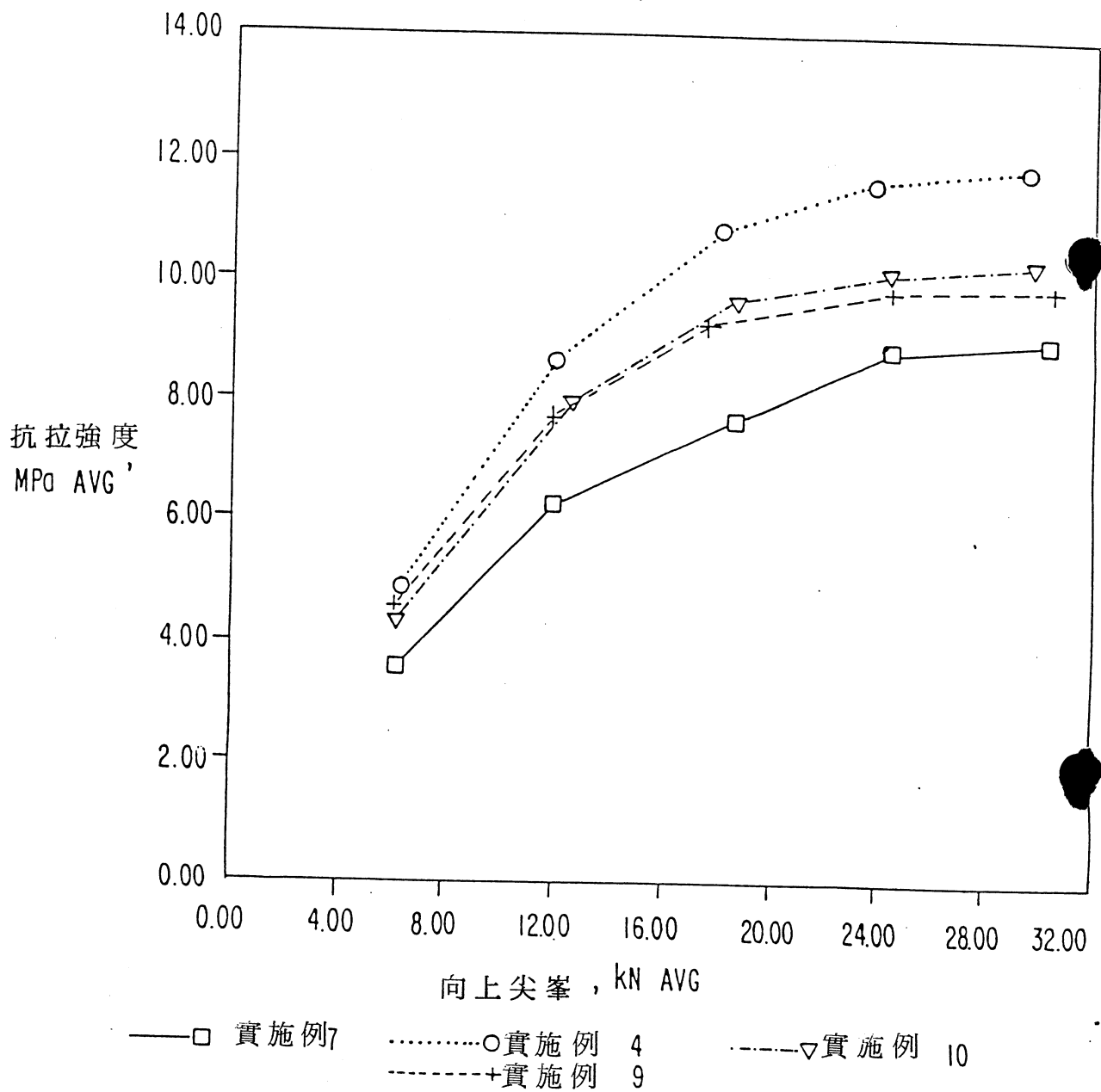


圖 3

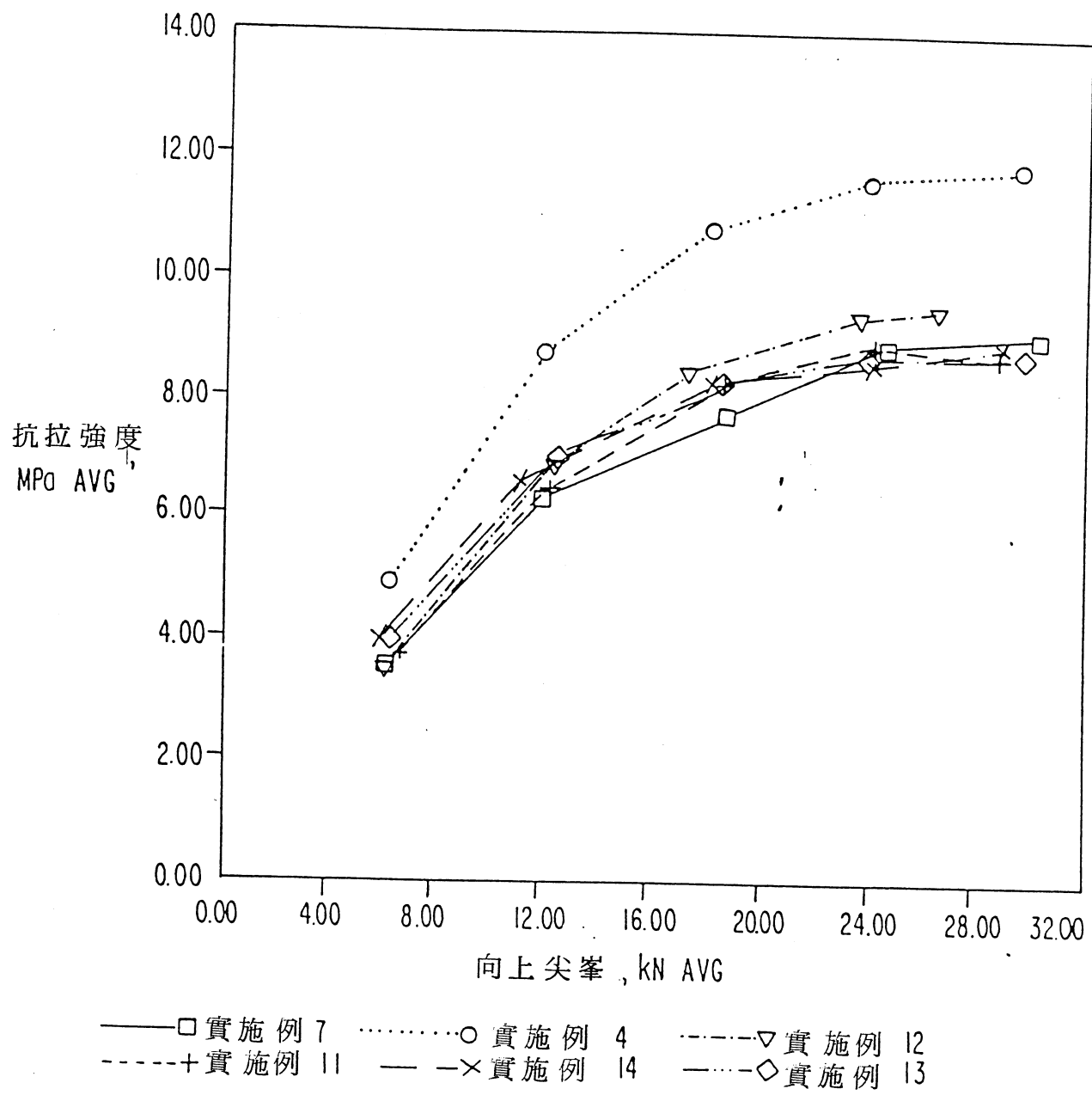


圖 4

