



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I478731 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：099126758

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 11 日

(51)Int. Cl. : A61K9/14 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K47/30 (2006.01)

(30)優先權：2009/08/12 法國

0955641

(71)申請人：戴伯瑞蓋斯合夥製藥 (法國) DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA (FR)

法國

(72)發明人：魯龐 克里斯多夫 LEBON, CHRISTOPHE (FR)；薩伯里 巴斯卡 SUPLIE, PASCAL (FR)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 4101650A

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 25 頁

(54)名稱

浮動性微細顆粒

FLOATING MICROGRANULES

(57)摘要

本發明關於一種浮動性顆粒，其包含有一活性成份承載在上面之固體核心及能產生氣體排出之鹼性試劑所組成的化合物，其特徵為該浮動性顆粒不含能產生氣體排出之酸試劑。

The present invention relates to a floating granule comprising a solid core, on which an active ingredient is supported and also comprising a compound which is capable of generating a gas discharge which is constituted by an alkaline agent, characterised in that it does not comprise an acid agent which is capable of generating a gas discharge.

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：099126758

※申請日：099 年 08 月 11 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文／英文)

浮動性微細顆粒

Floating microgranules

A61k 9/14 (2006.01)

A61k 47/38 (2006.01)

A61k 47/30 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明關於一種浮動性顆粒，其包含有一活性成份承載在上面之固體核心及能產生氣體排出之由鹼性試劑所組成的化合物，其特徵為該浮動性顆粒不含能產生氣體排出之酸試劑。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a floating granule comprising a solid core, on which an active ingredient is supported and also comprising a compound which is capable of generating a gas discharge which is constituted by an alkaline agent, characterised in that it does not comprise an acid agent which is capable of generating a gas discharge.

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

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於浮動性微細顆粒及其製法。

【先前技術】

在所有投藥途徑中，口服途徑仍是具選擇性的途徑，所以最常用於治療領域中。

在此方面，已廣泛研究胃腸道的之生理學，以便使調節藥物之藥物代謝動力學的吸收及排除現象達到最佳化。

因此，胃腸道已根據不同參數（運輸、pH、表面積、受體或特定轉運蛋白之存在）模擬及研究。根據這些參數之固有的物理化學特徵，內含於藥物形式之活性成份在消化道中係以極精確的量被吸收。

依此，根據所欲效果會有不同的口服形式：緩慢釋藥形式、延遲釋藥形式、允許控制活性成份釋出之時間和位置的生物黏附形式。

有一參數仍難以控制：即胃排空；其將遭受極大的變異性，而舉對所欲之治療效果的良好再現性是有害的。對在消化道內以極高量被吸收的藥物而言，此問題很顯著且會導致生物利用率之損失。

爲了克服此問題，已朝向意圖增加在胃裡面所消磨之時間的劑型（galenic）的解決方法：因而開發不同的浮動形式。

國際申請案 WO 01/10417 號揭示一種在胃裡浮動之片

劑形式的醫學組成物，其係由含有活性成份與一或多種賦形劑的活性相及含有氣體產生系統（ CO_2 ）與親水性聚合物或多孔性無機化合物的非活性相所組成。較佳地，該產生系統包含鹼金屬碳酸鹽或鹼土金屬碳酸鹽或鹼金屬碳酸氫鹽與酸呈緊密混合物的形式，且該酸係特別選自單-及多元羧酸。此緊密混合物係形成泡騰對（effervescent pair）。

國際申請案 WO 01/80822 號係關於泡騰顆粒及其製備方法。那些顆粒係由泡騰對及其熱熔性可擠壓黏合劑所組成。泡騰對係為酸試劑與鹼性試劑之組合，其在水存在下將生成氣體。依此，WO 01/80822 號所揭示之調合物包含酸試劑/鹼性試劑之組合。

國際申請案 WO 02/085336 號係關於口服型可分散片劑，其包含至少一種活性成份、賦形劑混合物、由酸試劑、鹼性試劑及可熱擠壓黏合劑之混合物所組成的泡騰顆粒。這些片劑在口腔中與唾液接觸後會在少於 60 秒內崩解。

Goole 之文獻（International Journal of Pharmaceutics, 334, 2007, 35-41）描述具有延長釋藥之填充或包衣形式浮動性迷你片劑。這些迷你片劑有系統地包含最小量的活性成份、黏合劑及泡騰混合物（酒石酸、碳酸氫鈉及碳酸鈣）。

Sheth 及 Tossounian（US 4 424 235 號）揭示具有延長釋藥之浮動性明膠膠囊，其係以纖維素衍生物在液體存在下的膨脹為基礎。

如此看來，上文陳述之大多數的組成物共通地都係關於包含用於泡騰之酸/鹼混合物的片劑。

然而，在浮動形式的發展中，片劑形式之選擇並非最佳，因其為單片形式，所以在胃排空期間會遭受到“全部或零”的現象，而此舉將進一步大幅增加變異性。

由於片劑之固有形式及重量，頃發現，片劑在獲得藥物形式之良好浮力上也有問題。在此情況下，變得更需要使用大量的泡騰劑以獲得所欲之浮力。

上述系統必須使用能發生泡騰的酸試劑/鹼性試劑對，此舉更進一步地增加片劑之重量及尺寸，因而最終將抑制所欲之浮力。依此，上述 Google 之文獻開發具有 3 公釐直徑但使用酸/鹼對用於泡騰的迷你片劑。

從穩定性及特別是高相對濕度之條件下來看，在同一藥物形式內之酸試劑與鹼性試劑的相接近也會產生問題。此係假定已使用適當的包裝（鋁或 PVDC、或具有脫水劑之瓶子）。

【發明內容】

本發明之目標係提供可解決所有上述缺失的方案。

所以，此目標係提供一種口服劑型，其可增進活性成份之治療效果的生物利用率及再現性，且該活性成份具有窄吸收範圍或在消化道中可高度吸收。

本發明之另一目標係提供具有延長釋藥之浮動性多微粒形式，其在減低變異性及依此之減低再現性上特別有效

益，且可避免諸如膠囊或片劑之單片形式所觀察到的缺失。

本發明之另一目標係提供可保護胃壁及減少局部不耐性風險的浮動性多微粒形式。

所以，本發明提供特別開發之組成物，以獲得具有充分含量之活性成份且同時維持充分小尺寸以便獲得令人滿意之浮力的藥物形式。

所以，本發明關於一種浮動性顆粒，其包含有一活性成份承載在上面之固體核心，該顆粒之特徵是其亦包含能產生氣體排出之由鹼性試劑所組成但不含任何酸試劑的化合物。

因此，本發明關於一種浮動性顆粒，其包含有一活性成份承載在上面之固體核心，該顆粒之特徵是只包含鹼性試劑作為能產生氣體排出之化合物。此能產生氣體排出之該化合物不含任何酸試劑。

因此，本發明關於一種浮動性顆粒，其包含有一活性成份承載在上面之固體核心，該顆粒之特徵是包含鹼性試劑且不含酸試劑。

根據本發明之浮動性顆粒的特徵是其包含至少一種沉積在固體核心或載體上的活性成份，及其包含能產生氣體排出之由鹼性試劑所組成的化合物。

所以，根據本發明之浮動性顆粒不使用經常用於先前技藝之酸試劑/鹼性試劑的混合物。根據本發明，浮力係在該顆粒於藥物形式內擴散時藉由與胃酸液體反應而獲得

根據本發明之浮動性顆粒能在胃中浮動充分長的時間，且其多層調合物將進一步地確保活性成份延長擴散。

根據本發明，上述之鹼性試劑也可被承載於固體載體上。依此，根據本發明之此類浮動性顆粒包含至少一種活性成份及能產生氣體排出之鹼性試劑承載於固體核心上。

根據本發明，上述之鹼性試劑也可直接作為載體。依此，根據本發明之此類浮動性顆粒包含至少一種活性成份承載於由鹼性試劑所組成之固體核心上。

根據本發明，該鹼性試劑係用作為固體核心，且該活性成份承載於該固體核心上，或該鹼性試劑係摻入於組成該顆粒之膜層中，換句話說，該鹼性試劑係沉積在具有該（等）活性成份的固體載體上或存在於沉積在由該（等）活性成份所形成之一膜層上方之膜層中。

所以，本發明之浮動性顆粒的特徵為不含任何能產生氣體排出之酸試劑。“酸試劑”一詞係表示能產生氣體排出之游離酸、酸酐或酸鹽形式的任何無機或有機酸。所以，本發明之浮動性顆粒不含任何能產生氣體排出之羧酸（也就是說，沒有單-或多元羧酸）。

較佳地，本發明之浮動性顆粒不含足以讓氣體排出之數量的酸試劑。

因此，本發明之浮動性顆粒的特徵為，較佳地不含在室溫下具有 pH 小於或等於 4.5 的任何酸。

較佳地，本發明之浮動性顆粒不含酒石酸（tartaric

acid, tartaric acid)、檸檬酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、己二酸、琥珀酸、乳酸、乙醇酸、阿發羥基酸、抗壞血酸、胺基酸或這些酸之鹽類及衍生物。

根據本發明之浮動性顆粒具有多層結構，其中該活性成份係沉積在載體上且其他賦形劑依序地沉積在該核心周圍。

根據本發明之浮動性顆粒的特徵為，在能產生氣體排出之鹼性試劑與酸化合物之間並無直接的接觸。當然，若本發明之顆粒含有酸化合物（作為活性成份或賦形劑），則該等顆粒在該酸與鹼性試劑之間含有中間膜（或層）以避免彼等反應。此類中間膜的存在能確保獲得穩定顆粒。該膜係作用為增加穩定性的保護膜。

因此本發明之顆粒的特徵為，存在著增加該等顆粒之穩定性的“屏障”層。這些“屏障”層係用於防止在該等顆粒之不同組份間的任何反應。彼等屏障層也在該等顆粒與胃介質接觸之前防止泡騰現象。

根據本發明之浮動性顆粒的一具體實施例，鹼性試劑係沉積在固體載體上：在此例子中，活性成份粒子及鹼性試劑粒子係同樣地分佈在載體上。根據本發明之浮動性顆粒的另一具體實施例，鹼性試劑係形成和由活性成份所形成之層無關的另一膜層。

因此，鹼性試劑可在不同等級下摻入顆粒中，也可直接用作為顆粒的載體。

“顆粒”一詞係表示由乾燥固體細粒所組成之製劑，每

個細粒可形成具有充分固性之粉末粒子的聚集體以允許進行各種操作。

從物理觀點來看，該等顆粒係為結晶或無定形之不同粉末的粒子聚集體。

本發明之顆粒特別打算用於經口服途徑之投藥，更特別地係以未加工狀態吞服。

本發明之顆粒具有核心/外部形式之特徵結構，該核心與形成外部之化合物並非相同類型。

依此，這些顆粒具有多層結構。活性成份係沉積於核心上，因而沉積在該核心（或載體）周圍而形成膜層（或外部）。

該等顆粒的核心也可視為固著活性成份粒子的載體。

該核心係由固體粒子所組成，且由核心所承載之活性成份也可為固體形式。

因此，本發明係以開發一種新穎之多微粒口服形式為基礎。

本發明之顆粒具有一活性成份層。

根據所欲之最終藥理參數，第一層可利用普遍使用之不同的塗覆聚合物及不同之添加劑（增塑劑、增溶劑、潤滑劑、抗黏著劑，等）而以其他聚合物層覆蓋。

本發明之浮動性顆粒包含較佳地選自不溶性載體之固體核心，且更特別地係選自由下列所組成之群組：多元醇、膠類、氧化矽衍生物、鈣或鉀之衍生物、無機化合物諸如磷酸二鈣及磷酸三鈣、蔗糖、纖維素衍生物，特別是單

晶纖維素，乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素、澱粉、葡萄糖酸鹽、矽酸鹽、糖結晶、及彼等之混合物。

如上文所示，根據特定之具體實施例，固體核心可由鹼性試劑組成。所以，根據本發明之顆粒的特定群組係由上文定義之浮動性顆粒組成，其中該（等）活性成份係沉積於碳酸氫鈉（組成顆粒之核心且能產生氣體排出之鹼性試劑）上。

顆粒之固體核心也可由化合物之混合物組成，特別是不溶性載體之混合物。依此，此混合物特別地包括由蔗糖與澱粉或衍生自氧化矽或鈣之無機化合物所形成的混合物。

固體核心也可由可溶性載體組成，包括某些固體等級之 PEG（特別是 PEG 4000 或 PEG 6000）。

“氧化矽衍生物”一詞係表示自鹼性矽酸鹽，特別是 Aerosil®，或滑石、膨潤土或高嶺土中獲得的氧化矽及沉澱氧化矽。

“鈣衍生物”一詞係表示衍生自氫氧化鈣、用於醫藥作為稀釋劑之不溶於水的產物、或電荷控制劑（charging agent）及研磨劑的結晶狀賦形劑。

“鉀衍生物”一詞特別係表示碳酸氫鉀及氯化鉀。

組成本發明顆粒之核心的不溶性載體也可包括鎂衍生物（特別是碳酸鹽或氧化物）。

在根據本發明之浮動性顆粒中，鹼性試劑較佳地係選自由下列所組成之群組：碳酸鹽類及碳酸氫鹽類，且特別

地係選自由下列所組成之群組：碳酸氫鈉、碳酸鈉、甘氨酸鈉碳酸鹽、碳酸氫鉀、碳酸鎂、碳酸鈣及彼等之混合物。

本發明之顆粒也可包含黏合劑。黏合劑之功能係將粒子結合在一起，換句話說，係增進顆粒的內聚力。依此，黏合劑可確保活性成份及核心在該等顆粒內有良好內聚力。

依此，黏合劑係如活性成份一樣，沉積在顆粒核心之周圍。

黏合劑可包括大多數之提供黏稠溶液的親水性賦形劑：阿拉伯樹膠及黃蓍膠、甲基纖維素及羧甲基纖維素、明膠澱粉、麥芽糊精、於酒精溶液中之PEG 4000及PEG 6000、於水溶液或酒精溶液中之聚烯吡酮（polyvidone）、及蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇之溶液。

本發明顆粒之黏合劑較佳地係選自由下列所組成之群組：澱粉、蔗糖、阿拉伯樹膠、聚乙炔吡咯烷酮（PVP或聚烯吡酮）、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、蟲膠、羥丙基纖維素（HPC）、纖維素、多元醇、多二元醇化的甘油酯（Gelucire®）或聚乙二醇甘油酯（macrogol）（特別是硬脂鹽聚乙二醇甘油酯）、及丙烯酸衍生物、以及彼等之混合物。

多元醇特別地可包括甘露醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、或木糖醇。

根據特定之具體實施例，黏合劑較佳地係選自由下列

所組成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、蟲膠、多元醇、多二元醇化的甘油酯（Gelucire®）或聚乙二醇甘油酯（特別是硬脂醯聚乙二醇甘油酯）及彼等之混合物。

爲了特定之特性，也可行的是使用選自上述群組之黏合劑；舉例之，使用 pH 依賴型賦形劑（諸如 EUDRAGIT® L100 或蟲膠）作爲黏合劑可能有利。同時也可行的是，基於疏水性質而較佳選擇使用多二元醇化的甘油酯（Gelucire®）。

包衣顆粒係由以一或多層不同賦形劑之混合物包覆的顆粒所組成。

依此，根據本發明之較佳包衣顆粒包含由塗覆劑所組成的額外層。

根據特定之具體實施例，本發明之顆粒較佳地不含任何酸性塗覆劑。

本發明之顆粒也可包含由塗覆劑所組成之塗層，此塗覆劑係選自由下列所組成之群組：蠟衍生物、增塑劑（成膜劑）、蟲膠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、纖維素衍生物諸如 HPMC 或 HPC、蔗糖、脂肪酸甘油酯及甲基丙烯酸系聚合物。

“蠟衍生物”一詞係表示由脂肪酸酯及醇類所組成之天然或合成產物，彼等在常溫下通常爲固體，且在醫藥製劑中係以不同比例使用。

本發明之浮動性顆粒也可以添加一或多種賦形劑的塗覆膜包覆，這些賦形劑係例如潤滑劑、著色劑、增甜劑、

增塑劑或抗黏著劑。

本發明之顆粒也可包含腸塗層，特別是由甲基丙烯酸系聚合物（特別是 Eudragit® L）、蟲膠或 HPMCP（羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯-hypromellose phthalate）所組成者。所以，此類顆粒係為耐胃酸的。

腸塗層之存在可影響活性成份之生物利用率，特別地係防止活性成份在酸介質中降解。

本發明之浮動性顆粒也可包含用於延長釋藥之塗層。

此類顆粒可讓活性成份有改良或延遲的釋藥（經改良釋藥之顆粒）。

此種塗層可經由塗覆劑而獲得，特別是由甲基丙烯酸酯與丙烯酸酯之共聚物 Eudragit® S100、Eudragit® RS、Eudragit® RL、Eudragit® RS、Eudragit® 30D、Eudragit® RL30D、蟲膠、纖維素衍生物（特別是乙基纖維素）、蠟（特別是 Gelucir®）及丙烯酸系衍生物所組成之塗覆劑。

為了改良釋藥而存在的此塗層可特別影響活性成份之表觀半衰期。

根據本發明之浮動性顆粒也可包含潤滑劑及/或調味劑及/或增甜劑及/或著色劑。

用於本發明內文之潤滑劑特別地可包括滑石、硬脂酸鎂、氧化矽衍生物（特別是 Aerosil®）或蠟。

用於本發明內文之調味劑可包括常用於食品添加劑的調味劑。

用於本發明內文之增甜劑特別地係那些在 directive

94/35/EC of 30th June 1994中所述之關於用在食品中的增甜劑 (modified by the directive 2006/25/CE of 5th Junly 2006) 。依此，可特別參考阿斯巴甜糖 E951、山梨糖醇 E420、甘露醇 E421、乙醯磺胺酸鉀 E950、糖精 E954、甜菊或索馬甜。

用於本發明內文之著色劑特別地係那些 directive 94/45/EC of 26th July 1995中所述之關於用在食品中的著色劑 (modified by the directive 2006/33/CE of 20th March 2006) 。依此，可特別參考著色劑 E100至 E180。

本發明之浮動性顆粒也可包含用於治療性醫藥及其相關聯的任何活性成份。較佳地，用於本發明之浮動性顆粒製劑的活性成份為具有窄吸收範圍之活性成份或在消化道中可被高度吸收的活性成份。

較佳地，該等活性成份並沒有酸化合物。

用於本發明之浮動性顆粒製劑的活性成份可特別地包括利尿磺胺 (furosemide)、胺甲磺回胺 (tiapride)、阿夫唑嗪 (alfuzosin)、甲巯丙脯酸 (captopril)、GHB或甲福明 (metformin)。較佳地，該活性成份並不是壓平樂 (atenolol)。

然而，也可提及的是具有較不特定吸收之活性成份，包括 (但不限於) 抗病毒物質、抗抑鬱劑、細胞抑制劑、低膽固醇血症藥劑、鎮痛劑、抗發炎止痛劑、利尿劑及任何其他治療劑種類。

本文所說明之劑型在獸醫、保健食品、化妝品及農業

領域中也具有利益。

較佳之活性成份可包括鎮痛劑及止痛劑。止痛劑可讓患者的疼痛消除。止痛劑種類可特別地包括中樞神經嗎啡止痛劑（嗎啡衍生物）、中樞神經非嗎啡止痛劑、周圍神經止痛劑及其他諸如苯並二氮呋類。

較佳地，本發明顆粒的活性成份係選自由下列所組成之群組：利心平（nifedipine）、嗎啡硫酸鹽、羥基可待酮（oxycodone）、珈瑪-羥基丁酸或其鹽類之一者、似普羅啡（buprenorphine）、莫待芬寧（modafinil）、右旋丙氧吩（dextropropoxyphene）、美沙冬（methadone）、反胺苯環醇（tramadol）、環丁甲羥氫嗎啡（nalbuphine）、四氫大麻酚（tetrahydrocannabinol）及苯並二氮呋類。

根據較佳具體實施例，本發明之浮動性顆粒包含以該顆粒總重量計為0.5至60重量%，較佳地15至50重量%，之活性成份。

較佳地，本發明之浮動性顆粒包含以該顆粒總重量計為15至70重量%，較佳地25至50重量%，之鹼性試劑。

較佳地，本發明之浮動性顆粒的特徵為，該固體核心佔該顆粒總重量之20至80重量%。

根據特別佳之具體實施例，本發明之浮動性顆粒具有小於3公釐之直徑。

小於3公釐之尺寸可確保在胃液中有良好浮力。由於此減小的尺寸，及因而減低的重量，使本發明之浮動性顆粒可輕易地在胃液中浮動。彼等不需要含有大量能產生氣

體排出之化合物。同時應強調的是，已知悉具有此減小尺寸之顆粒存在著在胃裡的滯留時間非常短之缺點。然而，由於本發明之浮動性顆粒的特殊結構及化學改性（存在有‘隔離’層），因此不會有此類缺點。

依此，本發明之浮動性顆粒也可稱為“浮動性微細顆粒”。

本發明也關於一種製備如上文定義之浮動性顆粒的方法，其特徵為該方法包含藉由使活性成份變成粉末而施加到固體粒子載體上的步驟。

該方法也包含添加鹼性試劑之步驟。

根據特定之具體實施例，鹼性試劑係直接添加到具有活性成份的混合物中，再變成粉末而施加在載體上。所以，此方法包含藉由使活性成份及鹼性試劑變成粉末而施加到固體粒子載體上。

根據特定之具體實施例，鹼性試劑係用作為固體載體。依此，此方法包含藉由使活性成份變成粉末而施加到組成固體粒子載體之鹼性試劑上。

本發明方法在變成粉末的步驟之後，也可包含包覆顆粒之步驟，此步驟特別地是藉由塗覆劑進行膜包覆而以薄膜方式沉積在該顆粒上，隨意地也可繼之進行與潤滑劑及/或調味劑及/或增甜劑及/或著色劑混合的步驟。

本發明顆粒之結構係與進行能獲得具有核心/外部之顆粒的特定方法相關聯。

用於製備本發明之顆粒的方法中，上述變成粉末之步

驟也可包含將黏合劑之酒精溶液或含水酒精溶液或水溶液霧化的步驟。

霧化步驟及變成粉末之步驟較佳地係同時或交替地進行。

較佳地，上述之變成粉末的步驟係在伴隨將溶液形式之黏合劑霧化的步驟下進行。

將這些步驟組合可確保在顆粒之核心上的活性成份之內聚力。

因此，欲使本發明之方法有利地實現包含將活性成份（其可與或不與鹼性試劑混合）以粉末方式施加到上述之粒子載體（或顆粒之核心）上，並依順序交替地將溶液形式之黏合劑霧化。

本發明之方法在變成粉末的步驟之後，也可包含一或多個包覆顆粒之步驟，特別地是藉由膜包覆將該（等）塗覆劑以薄膜方式沉積在顆粒上。

本發明方法之較佳具體實施例牽涉一種方法，其包含在包覆步驟之後，將潤滑劑及/或調味劑及/或增甜劑及/或著色劑混合的步驟，也可行的是將這些物質製備成顆粒形式，以便於在最後與活性粒子混合。

然而，潤滑劑、調味劑、增甜劑及著色劑也可在上述之變成粉末步驟之前添加。

【實施方式】

下示之實施例係關於本發明之浮動性顆粒的特定實施

例。

實施例 1：以利尿磺胺為（furosemide）基礎之浮動性
顆粒

乾燥原料	mg	%
利尿磺胺	60.000	18.13
Neutrals size 550-750	100.000	30.211
PVP K30	20.000	6.04
Gelucire 50/02	30.000	9.06
碳酸鈣	30.000	9.06
碳酸氫鈉	60.000	18.13
Aquacoat EC30D	25.000	7.55
癸二酸二丁酯	6.000	1.81
溶劑		
96°酒精	適量	
純水	適量	
理論質量		
乾燥理論質量	331.000	100.00
理論含量(mg/g)	181.27	

上述之顆粒係藉由下列之操作方法獲得。

首先，進行搭配以黏合劑 PVP 之酒精溶液的間歇性霧化，將活性成份利尿磺胺變成粉末至中性載體上的組合步驟。

然後，藉由添加鹼性試劑（碳酸鈣及碳酸氫鈉）及用於隔離之蠟形式化合物（Gelucire®）而對先前獲得之顆粒進行第一次塗覆。

最後，以含有增塑劑（癸二酸二丁酯）及塗覆劑

Aquacoat® EC30D之水性懸浮液對顆粒進行第二次塗覆。

實施例 2：以利心平（nifedipine）為基礎之浮動性顆粒

乾燥原料	mg	%
利心平	30.000	11.26
碳酸氫鈉	150.00	56.29
HPMC 603	40.00	15.01
橙黃 S 顏料	3.320	1.24
Eudragit® FS30D	33.200	12.46
檸檬酸三乙酯	3.320	1.24
滑石	6.640	2.50
溶劑		
96°酒精	適量	
純水	適量	
理論質量	適量	
乾燥理論質量	266.480	100.00
理論含量(mg/g)	112.57	

上述之顆粒係藉由下列之操作方法獲得。

首先，製備含有活性成份（MOR 920）及黏合劑（HPMC）之水性懸浮液。

隨後，將此懸浮液霧化到由碳酸氫鈉（鹼性試劑）所組成之載體上，然後將該等顆粒在流化空氣床中乾燥。

隨後，以含有增塑劑（檸檬酸三乙酯）、滑石、塗覆劑 Eudragit® FS30D 及著色劑之水性懸浮液對早先獲得之顆粒進行塗覆 LP。

實施例 3：以甲福明（metformin）為基礎之浮動性顆粒

乾燥原料	mg	%
甲福明	500.000	42.55
Pearlitol 400 DC	100.00	8.51
GLDB	150.000	12.77
乙基纖維素 / Eudragit® E100	100.000	8.51
碳酸氫鈉	300.000	25.53
Precirol® ATO 5	25.000	2.13
溶劑		
96° 酒精	適量	
理論質量	適量	
乾燥理論質量	1,175.000	100.00
理論含量(mg/g)	425.53	

上述之顆粒係藉由下列之操作方法獲得。

首先，進行搭配以黏合劑（蟲膠 - GLDB）之酒精溶液的間歇性霧化，將活性成份甲福明變成粉末至甘露醇載體（Pearlitol 400DC, Roquette）上的組合步驟。

然後將該等顆粒在流化空氣床中乾燥。

隨後，藉由沉積鹼性試劑（碳酸氫鈉）並藉由將含有塗覆劑 Eudragit® E100（其具有乙基纖維素）及最後化合物 Precirol® ATO 5（Gattefosse）的酒精懸浮液霧化而對早先獲得之顆粒進行塗覆。

七、申請專利範圍：

1. 一種浮動性顆粒，其包含：i)有一活性成份承載在上面之固體核心，及ii)能產生氣體排出之鹼性試劑，該顆粒之特徵在於該活性成份係選自利尿磺胺（furosemide）、胺甲磺回胺（tiapride）、阿夫唑嗪（alfuzosin）、甲巯丙脯酸（captopril）、GHB、甲福明（metformin）、利心平（nifedipine）、似普羅啡（buprenorphine）、莫待芬寧（modafinil）、美沙冬（methadone）、環丁甲羥氫嗎啡（nalbuphine）、四氫大麻酚（tetrahydrocannabinol），及該鹼性試劑係選自由碳酸鹽類及碳酸氫鹽類所組成之群組，其中，當該活性成份是酸化合物時，該鹼性試劑與該活性成份係由中間層隔開，及其中該鹼性試劑可組成該固體核心或可存在於由該固體核心所支撐的複數層中之一層。

2. 如申請專利範圍第1或2項中任一項之浮動性顆粒，其中該鹼性試劑係選自由下列所組成之群組：碳酸氫鈉、碳酸鈉、甘胺酸鈉碳酸鹽、碳酸氫鉀、碳酸鎂及碳酸鈣。

3. 如申請專利範圍第1或2項之浮動性顆粒，其中該固體核心係選自不溶性載體，而該不溶性載體係選自由下列所組成之群組：多元醇、膠類、氧化矽類、鈣或鉀之化合物、無機化合物（選自磷酸二鈣及磷酸三鈣）、蔗糖、纖維素衍生物（選自單晶纖維素，乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素）、澱粉、葡萄糖酸鹽、矽酸鹽、糖結晶、及彼等

之混合物。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之浮動性顆粒，其中該鹼性試劑組成該固體核心，且有一活性成份承載在該固體核心上。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之浮動性顆粒，其中該顆粒包含黏合劑，而該黏合劑係選自由下列所組成之群組：麥芽糊精、澱粉、蔗糖、阿拉伯樹膠、聚乙烯吡咯烷酮、羥丙基甲基纖維素、蟲膠、羥丙基纖維素、纖維素、多元醇、或彼等之混合物。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之浮動性顆粒，其中該顆粒係由塗覆劑包覆，該塗覆劑係選自由下列所組成之群組：蟲膠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、纖維素衍生物（選自 HPMC 或 HPC）、蔗糖、脂肪酸甘油酯及彼等之混合物。

7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之浮動性顆粒，其中該顆粒包含以該顆粒總重量計為 0.5 至 60 重量 % 之活性成份。

8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之浮動性顆粒，其中該顆粒包含以該顆粒總重量計為 15 至 70 重量 % 之鹼性試劑。

9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之浮動性顆粒，其中該固體核心佔該顆粒總重量之 20 至 80 重量 %。

10. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之浮動性顆粒，其具有小於 3 公釐之直徑。

11. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之浮動性顆粒的方法，其特徵為該方法包含藉由使該活性成

份變成粉末而將該活性成份施加到該固體核心上的步驟，及添加該鹼性試劑之步驟。

12. 一種製備如申請專利範圍第 5 項之浮動性顆粒的方法，其特徵為該方法包含藉由使該活性成份變成粉末而將該活性成份施加到組成該固體核心之該鹼性試劑上的步驟，如此使該活性成份承載在該固體核心上。