

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：

1. 日本國；2003年12月09日；特願2003-410961（主張優先權）

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

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】

本發明係有關含有藥物之粒子及包含該粒子之固形製劑。具體而言，係有關可減低具有不快味道之藥物在口腔內之不快味道之含有藥物的粒子及包含該粒子之固形製劑，係實質上感覺不到該藥物之不快味道，而且在消化道內之溶出性佳之製劑。

【先前技術】

醫藥品所含之藥物以在服用時伴隨如苦味、澀味、辣味等不快感之成分居多。藥物伴隨該等不快之味道時，病患在服用含有該藥物之醫藥品時非常困難。因此，在製劑中將藥物本體之不快味道遮蔽是製劑上之大課題。為了解決該課題，亦即，為了在服用時將藥物之不快味道遮蔽，以往使用添加甜味料或香料之方法，但是，為了充分將苦味遮蔽需要增加甜味料之量。又，雖然亦有用水不溶性高分子基劑，例如乙基纖維素等，將藥物本體或含有藥物之顆粒等包覆之方法，但是，該方法若要加強抑制具有不快味道藥物之味道，則包覆量要增加，其結果會影響在消化道內移行時藥物之釋出量，有不能將藥物充分釋出之問題。

例如，就口腔內速崩解錠而言，期待能生產在口腔內之崩解性及在消化道內之溶出性優越之錠劑。但是，對含有呈現不快味道之藥物之口腔內速崩解錠而言，在口腔內之迅速崩解性條件與減低在口腔內不快味道之條件相反；亦另一方面，減低在口腔內不快味道之條件與在消化道內

之優越溶出性條件也是相反，該等條件不容易同時解決。

本發明人等在進行種種研究過程中著重於預先將藥物與其他成分粒化及在粒化時使用水溶性高分子化合物。目前已知在製劑中配合將藥物造粒獲得之粒子(或顆粒)，例如，於特許文獻 1 中揭示「由含有藥物及糖類組成之口腔內速崩解錠，係由具有苦味之藥物及／或流動性差之藥物及製劑用載體組成、經由噴霧乾燥而成平均粒徑約 50 至約 $250 \mu\text{m}$ 且表觀比重約 0.5 至約 1.2 之含有藥物之粒子為特徵之口腔內速崩解錠」。此處之製劑用載體列舉有水不溶性高分子化合物、胃溶性高分子化合物、腸溶性高分子化合物、蠟狀物質及糖類，具體上揭示有使用不溶性高分子化合物之實施例。如是，該公報揭示經由使用含有如乙基纖維素之水不溶性高分子化合物之含有藥物之粒子形態可遮蔽苦味。於該同公報中亦揭示「於本發明，不具苦味之藥物只要改善流動性即可，此時除了上述之水不溶性高分子化合物、胃溶性高分子化合物、腸溶性高分子化合物等高分子物質或蠟狀物質等之外，亦可使用水溶性高分子化合物、糖類等作為上述載體。相關之載體，如水溶性高分子化合物可列舉羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等」。即使如此，亦暗示製造含有具苦味之藥物及水溶性高分子化合物之含有藥物之粒子時，不能遮蔽苦味。

又，例如，於特許文獻 2 揭示有「將(1)(a)藥物包含於水溶性高分子基材或蠟基材中之顆粒及／或(b)含有藥

物之顆粒經由水溶性高分子化合物或水不溶性高分子化合物薄膜包覆之顆粒與(2)賦形劑混合、(3)加入溶劑練合、(4)放入鑄型成形之錠劑」。其中，水溶性高分子化合物列舉有羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇。但是，該公報之顆粒係在水中或胃腸道中將藥物慢慢釋放之顆粒，其作用與本課題相反。

特許文獻3揭示有用於製造易服用性釋放控制型製劑之含有藥物之球形微粒子的製造方法，具體而言，揭示有「以在含有具有保持溶劑性質之賦形劑粉末及藥物粉末之混合物中添加黏合劑之溶液，以高速轉動造粒為特徵之含有該藥物、平均粒徑在 $200\mu\text{m}$ 以下之球形微粒子之製法」。該公報中，溶劑保持性賦形劑列舉有微結晶纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、低取代度羥丙基纖維素等纖維素類、各種澱粉類。但是，該公報對於遮蔽藥物所具有之苦味並無任何啟示，對於以下所述之本發明，亦即對於具有不快味道之藥物與甲基纖維素及甘露糖醇之組合亦無任何啟示。

特許文獻4揭示有「將難溶性藥劑與界面活性劑及／或水溶性高分子化合物一同溶解於有機溶劑或含水有機溶劑，然後用賦形劑包覆或與賦形劑一同造粒獲得成型物，然後與糖類混合，加入有機溶劑、水或含水有機溶劑練合後壓縮成型而成之口腔內速崩解性錠劑之製造方法」。但是，該公報係為改善難溶性藥劑之溶出性，對於遮蔽苦味

並無任何揭示。於實施例亦只揭示使用界面活性劑，對於使用水溶性高分子化合物並無揭示。對於如本發明具有不快味道之藥物、甲基纖維素及甘露糖醇之組合並無任何揭示。

[特許文獻 1] 國際公開 WO2002/002083 號公報

[特許文獻 2] 特開 2001-039861 號公報

[特許文獻 3] 國際公開 WO2000/024379 號公報

[特許文獻 4] 特開 2000-191518 號公報

[特許文獻 5] 美國特許第 4,870,074 號公報

[特許文獻 6] 國際公開 WO2004/066913 號公報

[特許文獻 7] 特開平 11-349475 號公報

[特許文獻 8] 美國特許第 6,413,541 號公報

[特許文獻 9] 特開昭 56-164122 號公報

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

如上所述，對於含有具不快味道之藥物的固形製劑，以往很難同時實現將具有不快味道藥物之不快味道遮蔽及其在消化道內之速溶性。

[解決課題之方法]

於該等狀況，本發明人等發現，即使在水溶性高分子化合物中使用通常作為緩放化基劑或包覆劑使用之甲基纖維素及特定之糖醇調製含有藥物之粒子時，可減低口腔內藥物之苦味，更可同時實現在服用含有該粒子之製劑時，在消化道內之速溶性及遮蔽不快味道，成功地解決上述課

之記載物的商業包裝，該記載之主旨係敘述該固形製劑可用於促進消化道運動機能，改善胃切除後之症狀及預防或治療胃食道逆流症(GERD)，記敘述後記載於包裝上或該包裝內之記載物。

【實施方式】

[實施本發明之最佳形態]

於本專利申請範圍及本說明書中，「平均粒徑」若無特別說明，則為使用例如欣巴德克(SYMPATEC)公司製造之雷射折回式粒度測定器[赫羅斯及羅德斯(HELOS&RODOS)]測定之值。

於本專利申請範圍及本說明書中，「藥物 1 重量份」係以通常藥劑所採用之「醫藥活性成分」之形態為基準。亦即，為鹽形態之藥物時，以其鹽之重量份為基準。但是藥物具有結晶水時為扣除該結晶水相當量之量為 1 重量份。

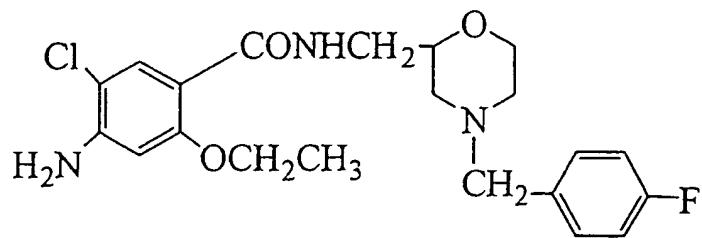
本發明含有藥物之粒子本質上係將下述成分：

- (1)具有不快味道之藥物、
- (2)甲基纖維素、及
- (3)甘露糖醇、

混合、粒化而成之可減低藥物不快味道之含有藥物之粒子，以下對於各成分加以說明。

(1)具有不快味道之藥物

本發明使用之「具有不快味道之藥物」係作為醫藥活性成分，提供治療或預防疾病之藥物，只要具有如苦味、澀味、辣味之不快味道者即可，並無特別之限制。相關之



上述化合物之消旋體(以下有時稱為「莫沙必利」)之檸檬酸鹽·2水合物已實用化於以改善伴隨慢性胃炎之消化器症狀為目的，含有檸檬酸莫沙必利(無水物)2.5毫克或5毫克(莫沙必利1.72毫克或3.44毫克)之錠劑在日本以「瓦斯莫汀(Gasmotin)」之商標名在販售。該錠劑由於莫沙必利為具有苦味之藥物，因此作成薄膜包覆錠之形態。

含有莫沙必利之其他固形製劑於特許文獻5實施例245揭示有含有檸檬酸莫沙必利、玉米澱粉、乳糖、結晶纖維素、羥丙基纖維素、輕質無水矽酸及硬脂酸鎂之固形製劑。

又，特許文獻6揭示有實質上不含輕質無水矽酸，含有莫沙必利或其鹽、而無薄膜包覆之固形製劑(但是，口腔內崩解錠除外)。

另一方面，關於含有檸檬酸莫沙必利之口腔內速崩解錠，於特許文獻7揭示有將含有非晶質乳糖之低壓成形的錠劑在相對濕度約60%至約90%之濕度下放置，而使非晶質乳糖轉換為結晶乳糖為特徵之檸檬酸莫沙必利口腔速崩解錠之製造方法。又，於特許文獻8揭示：(a)將至少一種對水之溶解度高之糖類及至少一種水溶性黏合劑在單獨水或由水及醇類所成之混合物中溶解之工程、(b)在上述工程(a)

於本發明發現在多種水溶性高分子化合物中，以將甲基纖維素與甘露糖醇併用可獲得期望之效果。換言之，公知之造粒所使用之其他水溶性高分子化合物，例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、普魯蘭(prulan)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等不能獲得所期望之效果，使用甲基纖維素則可達成所期望之效果(參照下述之比較例)。

甲基纖維素之配合量通常對於藥物 1 重量份為約 0.05 至約 10 重量份，較好約 0.15 至約 7 重量份，更好約 0.8 至約 5 重量份。

3. 甘露糖醇

本發明含有藥物之粒子的必須成分之一為甘露糖醇。在與甲基纖維素組合中，可獲得所期望之效果之糖或糖醇為上述之甘露糖醇。換言之，其他之糖或糖醇不能確認所期望之效果，經由使用甘露糖醇則可達到所期望之效果(參照下述之比較例)。甘露糖醇較好為 D-甘露糖醇。

甘露糖醇之配合量，對甲基纖維素 1 重量份為約 0.3 至約 50 重量份，較好約 0.5 至約 12 重量份，更好約 0.7 至約 7.5 重量份配合較佳。

含有藥物之粒子

該粒子為將上述(1)至(3)之各成分混合、粒化之粒子。具體而言，例如將上述(1)至(3)之各成分混合，加入水或含水溶劑、粒化而得之粒子。該方法包括將各成分混合後加入水或含水溶劑、粒化或將一部分甲基纖維素在水中溶解後加入混合物中粒化。該方法亦包括將各成分混合

後在不影響本發明效果之範圍內加入含有其他通常使用之黏合劑之水或含水溶劑、粒化。粒化之方法可採用根據例如攪拌造粒法(agitation granulation method)、押出造粒法(extrusion granulation method)、流動層造粒法 (fluidized bed granulation method)、乾式造粒法(dry granulation method)等慣用之造粒方法。

含有藥物之粒子的平均粒徑以約 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下較佳，例如約 5 至約 $500\text{ }\mu\text{m}$ ，較好約 10 至約 $400\text{ }\mu\text{m}$ ，更好約 10 至約 $300\text{ }\mu\text{m}$ 。其平均粒徑可根據考慮遮蔽不快味道之效果及同時亦考慮服用感或溶出性來決定適當粒子之大小。

於本發明，以對於具有不快味道之藥物 1 重量份配合甲基纖維素約 0.05 至約 10 重量份之含有藥物之粒子較佳。較好為對於具有不快味道之藥物 1 重量份配合甲基纖維素約 0.15 至約 7 重量份之含有藥物之粒子。更好為對於具有不快味道之藥物 1 重量份配合甲基纖維素約 0.8 至約 5 重量份之含有藥物之粒子。

又，以含有對於甲基纖維素 1 重量份配合甘露糖醇約 0.3 至約 50 重量份之藥物之粒子較佳。較好為含有對於甲基纖維素 1 重量份配合甘露糖醇約 0.5 至約 12 重量份之藥物之粒子。更好為含有對於甲基纖維素 1 重量份配合甘露糖醇約 0.7 至約 7.5 重量份之藥物之粒子。

本發明之「含有藥物之粒子」不是藥物之周圍完全被甲基纖維素包覆之狀態，而是藥物亦存在於其粒子表面。由此獲得之含有藥物之粒子可減低藥物本體所具有之不快

味道。

本發明含有藥物之粒子在該粒子內可配合矯味劑、流動化劑、安定化劑、界面活性劑、崩解劑、著色劑等。該等成分之具體例可使用以下固形製劑欄中所示者。

本發明之固形製劑

使用本發明之含有藥物之粒子可製造固形製劑。可適用之劑型列舉有例如錠劑狀製劑或粒狀製劑。錠劑狀製劑可列舉錠劑或丸劑，粒狀製劑可列舉顆粒劑、細粒劑或散劑。又，固形製劑可為口腔內速崩解製劑，包括錠劑(口腔內速崩解錠)或粒狀製劑(口腔內速崩解顆粒或口腔內速崩解散)。

本發明之固形製劑通常除了含有藥物之粒子外，只要不妨礙，可配合製造固形醫藥製劑所使用之藥理學上所容許之製劑化成分。該等「製劑化成分」即使配合亦不會不方便，而且需要配合時任何一種均可，可列舉例如賦形劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑等。

賦形劑之例可列舉例如乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、結晶纖維素、赤蘚醇、海藻糖、無水磷酸氫鈣、硫酸鈣等。黏合劑可列舉阿拉伯膠、澱粉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯醇、普魯蘭、明膠、乙基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮等。

潤滑劑可使用例如硬脂酸或硬脂酸鎂、硬脂酸鈣等硬脂酸金屬鹽、滑石粉、膠體二氧化矽、蔗糖脂肪酸酯、硬

化油、聚乙二醇等，崩解劑可使用低取代度羥丙基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯普維酮(crospovidon)、羧甲基澱粉鈉、部分 α 化澱粉等。

必要時可加入安定化劑(乙二胺四乙酸鈉(edetic acid sodium)、生育醇、L-抗壞血酸、L-半胱胺酸、亞硫酸鹽等)、流動化劑(輕質無水矽酸、矽酸鋁酸鎂等)、界面活性劑(月桂基硫酸鈉、聚山梨糖醇酐酯等)、防腐劑、著色劑(食用色素、三氧化二鐵、胭脂紅等)、香料(含有草莓之種種果實香料及酸乳、薄荷、薄荷醇等)、矯味劑等。

矯味劑可列舉紐甜(neotame)、索瑪汀(陶瑪汀(taumatin))、阿斯巴甜(aspartame)、甜菊(stevia)、糖精鈉(saccharin sodium)、谷胺酸鈉等，該等可單獨使用，亦可二種或數種併用。例如將矯味表現迅速者與矯味表現遲緩者併用。矯味表現迅速者可列舉紐甜、谷胺酸鈉、糖精鈉等，矯味表現遲緩者可列舉索瑪汀、甜菊等。

本發明之固形製劑可使用在製劑領域慣用之方法製造。例如在本發明含有藥物之粒子中將上述之諸成分均一混合後將該混合物以公知之方法製劑化。可製劑化成例如錠劑、丸劑、散劑、顆粒劑、細粒劑等適合經口投予之各種固形製劑。例如製造錠劑時，可加入含有藥物之粒子及賦形劑、崩解劑等予以混合，再加入黏合劑進行造粒作成顆粒後加入潤滑劑打錠作成錠劑。又，可將含有藥物之粒子及賦形劑、崩解劑等製劑化成分用混合機混合後打錠，亦可將製劑化成分之混合物造粒後將含有藥物之粒子混

合、打錠。

關於顆粒劑，可採用與錠劑幾乎相同之方法進行流動層造粒或進行攪拌造粒製造。散劑等亦可以同樣之方法製造。

於本發明，含有藥物之粒子亦適用於口腔內速崩解製劑。本發明之「口腔內速崩解製劑」為在服用製劑時不需攝取水，在口腔內經由唾液在 40 秒內崩解之製劑，通常在 40 秒內，較好在 35 秒內崩解。口腔內速崩解錠通常含有潤滑劑，可為在錠劑內部含有潤滑劑，亦可為在錠劑表面局部存在潤滑劑之形態。在局部存在於錠劑表面之形態時，具體而言可將本發明之含有藥物之粒子與其他製劑化成分，例如上述揭示之適當賦形劑或崩解劑等混合，經由在杵及臼附著有潤滑劑之打錠機將該混合物打錠製造。

「潤滑劑在杵及臼之附著」可以手動進行，亦可以機械進行。該等方法稱為「外部潤滑打錠法」。上述外部潤滑打錠法之可能方法或裝置可列舉例如特開 2001-205493 號公報及特開 2001-293599 號公報揭示之外部潤滑劑供給方法或裝置及外部潤滑劑回收方法。具體而言，為將含有藥物之粒子、賦形劑、崩解劑、必要時之其他製劑化成分之粉體進行打錠時，經由裝設有可預先將潤滑劑連續噴灑在杵及臼上，使潤滑劑之含量成為 0.01 至 0.5 重量%程度附著於已成形之錠劑，及將錠劑成形未利用之剩餘潤滑劑連續回收之外部潤滑劑供給裝置及外部潤滑劑回收裝置之打錠機連續成形為錠劑。

表 1

實施例 1 處方

	成分	配合量 (公克)	最終製品中之 濃度(重量%)
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利 · 2 水合物	264.5	2.6
	(檸檬酸莫沙必利)	(250)	(2.5)
	甲基纖維素	250	2.5
	D-甘露糖醇	750	7.5
口腔內速崩解錠	含有藥物之粒子	126.45	12.6
	D-甘露糖醇	793.55	79.4
	低取代度羥丙基纖維素	75	7.5
	索瑪汀	1	0.1
	谷胺酸鈉	1	0.1
	薄荷醇	1	0.1
	硬脂酸鎂	適量	0.2

(1) 含有藥物之粒子之製造

本發明之含有藥物之粒子係根據上述之處方製造。亦即，將構成含有藥物之粒子之各成分在攪拌造粒機(葩雷克公司製造，FM-VG-05)內用精製水 130 公克噴霧、造粒，接著用豎型乾燥機乾燥。獲得之粒子用 32 節孔(網目 500 μ m)之篩子過篩，獲得平均粒徑為約 250 μ m 之含有藥物之粒子。

(2) 口腔內速崩解錠之製造

將(1)獲得之含有藥物之粒子及 D-甘露糖醇、低取代度羟丙基纖維素、索瑪汀、谷胺酸鈉之各成分根據上述之處方在攪拌造粒機(葩雷克公司製造，FM-VG-05)內用精製水 140 公克噴霧、造粒，接著用豎型乾燥機乾燥。獲得之粒子用 22 篩孔(網目 $710 \mu\text{m}$)之篩子過篩。

將該等粒子與薄荷醇混合，接著將硬脂酸鎂以約 15 公克／小時之供給量邊用定速風量 10 公升／分鐘(正常)噴霧邊用打錠壓 100 至 120 Mpa/cm^2 打錠，製造 1 錠重量 200 毫克，直徑 8 毫米之錠劑。對於 1 錠總重量，硬脂酸鎂含量為約 0.2 重量%。

實施例 2 至 12

與實施例 1 同樣操作，根據下述表 2 之處方製造表 3 所示濃度之平均粒徑為約 $250 \mu\text{m}$ 之含有藥物之粒子及口腔內速崩解錠(200 毫克錠)。

表 2
處方(配合量)
(單位：公克)

	成分	實施例										
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利·2水合物 (檸檬酸莫沙必利)	264.5 (250)	264.5 (250)	264.5 (250)	264.5 (250)	264.5 (250)	264.5 (250)	264.5 (250)	105.8	105.8	105.8	52.9
口腔內速崩解錠	甲基纖維素 D-甘露糖醇 含有藥物之粒子 D-甘露糖醇 低取代度羟丙基纖維素 索瑪汀 谷胺酸鈉 薄荷醇 硬脂酸鋅	25 750 103.95 816.05 75 1 1 1 適量	50 750 113.95 813.55 75 1 1 1 適量	125 750 151.45 806.05 75 1 1 1 適量	500 750 201.45 768.55 75 1 1 1 適量	1000 750 176.45 818.55 75 1 1 1 適量	250 500 201.45 743.55 75 1 1 1 適量	250 500 176.45 618.55 75 1 1 1 適量	(100) (100) 301.45 693.55 75 1 1 1 適量	(100) (100) 226.45 618.55 75 1 1 1 適量	(100) (100) 301.45 693.55 75 1 1 1 適量	(50) 50 52.9

表 3

最終製品中之濃度 (重量%)

	成分	實施例										
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利・2水合物 (檸檬酸莫沙必利)	2.6 (2.5)										
甲基纖維素	0.25	0.5	1.25	5	10	2.5	2.5	20	2.5	2.5	2.5	2.5
D-甘露糖醇	7.5	7.5	7.5	7.5	5	12.5	7.5	17.5	25	62.5		
含有藥物之粒子	10.4	10.6	11.4	15.1	20.1	10.1	17.6	30.1	22.6	30.1	67.6	
D-甘露糖醇	81.6	81.4	80.6	76.9	71.9	81.9	74.4	61.9	69.4	61.9	24.4	
低取代度丙基纖維素	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	
素瑪汀	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
谷胺酸鈉	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
薄荷醇	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
硬脂酸鋅	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	

實施例 13 及 14

與實施例 1 同樣操作，製造表 4 記載之含有藥物之粒子及口腔內速崩解錠。但是，於實施例 14 之錠劑不用攪拌造粒機，而是用萬能混合攪拌機(塔魯棟製造，5DM)，又，精製水不用噴霧而是用注加。

表 4

實施例 13 及 14 處方

	成分	配合量(公克)		最終製品中之濃度 (重量%)	
		實施例		實施例	
		13	14	13	14
含有藥物之粒子	咖啡因	250	—	5	—
	磷酸可待因	—	4	—	1
	甲基纖維素	250	20	5	5
	D-甘露糖醇	750	76	15	19
	索瑪汀	5	0.2	0.1	0.05
	谷胺酸鈉	5	0.2	0.1	0.05
口腔內速崩解錠	含有藥物之粒子	252	100.4	25.2	25.1
	D-甘露糖醇	670	268	67	67
	低取代度羥丙基纖維素	75	30	7.5	7.5
	索瑪汀	—	0.2	—	0.05
	谷胺酸鈉	—	0.2	—	0.05
	薄荷醇	1	0.4	0.1	0.1
	硬脂酸鎂	適量	適量	0.2	0.2

比較例 1

與實施例 1 同樣操作，製造下述表 5 揭示平均粒徑約 $250 \mu\text{m}$ 之含有藥物之粒子及口腔內速崩解錠。又，該錠劑

在含有藥物之粒子中未配合 D-甘露糖醇，與本發明作區分。

[表 5]

表 5

比較例 1 處方

	成分	配合量 (公克)	最終製品中之濃度 (重量%)
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利 · 2 水合物	264.5	2.6
	(檸檬酸莫沙必利)	(250)	(2.5)
	甲基纖維素	250	2.5
	D-甘露糖醇	—	—
口腔內速崩解錠	含有藥物之粒子	51.45	5.1
	D-甘露糖醇	868.55	86.9
	低取代度羥丙基纖維素	75	7.5
	索瑪汀	1	0.1
	谷胺酸鈉	1	0.1
	薄荷醇	1	0.1
	硬脂酸鎂	適量	0.2

比較例 2

將下述表 6 記載之除了薄荷醇及硬脂酸鎂之外的各成分在攪拌造粒機(葩雷克公司製造，FM-VG-05)內用精製水 140 公克噴霧、造粒，接著用豎型乾燥機乾燥。獲得之粒子用 22 節孔(網目 $710 \mu\text{m}$)之篩子過篩。

將該等粒子與薄荷醇混合，接著將硬脂酸鎂以約 15

公克／小時之供給量邊用定速風量 10 公升／分鐘(正常)噴霧邊用打錠壓 100 至 $120 \text{ MPa}/\text{cm}^2$ 打錠，製造 1 錠重量 200 毫克，直徑 8 毫米之錠劑。對於 1 錠總重量，硬脂酸鎂含量為約 0.2 重量%。

又，該口腔內速崩解錠與實施例 1 之錠劑在組成上相同，但是未形成含有藥物之粒子為其不同點。

表 6

比較例 2 處方

成分	配合量 (公克)	最終製品中之濃度 (重量%)
檸檬酸莫沙必利·2水合物	26.45	2.6
(檸檬酸莫沙必利)	(25)	(2.5)
甲基纖維素	25	2.5
D-甘露糖醇	868.55	86.9
低取代度羥丙基纖維素	75	7.5
索瑪汀	1	0.1
谷胺酸鈉	1	0.1
薄荷醇	1	0.1
硬脂酸鎂	適量	0.2

實施例 15 至 24 及比較例 3 至 4

與實施例 1 同樣操作，製造下述表 7 記載之平均粒徑約 $100 \mu\text{m}$ 之含有藥物之粒子。又，比較例 3、4 不含甲基纖維素，此點與本申請專利之發明不同。

表 7

處方(配合量)

(單位：公克)

成分		實施例					比較例
		15	16	17	18	19	
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利·2水合物	211.6	211.6	211.6	211.6	211.6	211.6
	(檸檬酸莫沙必利)	(200)	(200)	(200)	(200)	(200)	(200)
	甲基纖維素	40	100	200	300	400	—
	D-甘露糖醇	748.4	688.4	588.4	488.4	388.4	788.4
成分		實施例					比較例
		20	21	22	23	24	
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利·2水合物	105.8	105.8	105.8	105.8	105.8	105.8
	(檸檬酸莫沙必利)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
	甲基纖維素	20	50	100	200	400	—
	D-甘露糖醇	874.2	844.2	794.2	694.2	494.2	894.2

比較例 5 至 9

與實施例 1 同樣操作，根據下述表 8 之處方製造表 9 揭示之含有藥物之粒子及口腔內速崩解錠。又，該等含有藥物之粒子與實施例 1 不同之處為實施例 1 之含有藥物之粒子中含有甲基纖維素、此比較例中則含有其他水溶性高分子及含有藥物之粒子平均粒徑為約 $150 \mu\text{m}$ 。

又，普魯蘭使用林原商事公司製造之普魯蘭 PI-20，聚乙烯醇(PVA)係使用信越化學工業公司製造之信越波巴魯。羥丙基纖維素使用日本曹達公司之 HPC L、羥丙基甲

基纖維素(HPMC)使用信越化學工業公司之 TC-5RW、聚乙烯
吡咯烷酮(PVP)使用 ISP 公司之波畢酮 K-30。

表 8

處方(配合量) (單位：公克)

成分	比較例				
	5	6	7	8	9
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利·2水合物	264.5	264.5	264.5	264.5
	(檸檬酸莫沙必利)	(250)	(250)	(250)	(250)
	普魯蘭	250	—	—	—
	聚乙烯醇	—	250	—	—
	羥丙基纖維素	—	—	250	—
	羥丙基甲基纖維素	—	—	—	250
	聚乙烯吡咯烷酮	—	—	—	250
口腔內速崩解錠	D-甘露糖醇	750	750	750	750
	含有藥物之粒子	126.45	126.45	126.45	126.45
	D-甘露糖醇	793.55	793.55	793.55	793.55
	低取代度羥丙基纖維素	75	75	75	75
	索瑪汀	1	1	1	1
	谷胺酸鈉	1	1	1	1
	薄荷醇	1	1	1	1
	硬脂酸鎂	適量	適量	適量	適量

表 9

最終製品中之濃度 (重量%)

成分	比較例				
	5	6	7	8	9
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利·2水合物	2.6	2.6	2.6	2.6
	(檸檬酸莫沙必利)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)
	普魯蘭	2.5	—	—	—
	聚乙烯醇	—	2.5	—	—
	羥丙基纖維素	—	—	2.5	—
	羥丙基甲基纖維素	—	—	—	2.5
	聚乙烯吡咯烷酮	—	—	—	2.5
口腔內速崩解錠	D-甘露糖醇	7.5	7.5	7.5	7.5
	含有藥物之粒子	12.6	12.6	12.6	12.6
	D-甘露糖醇	79.4	79.4	79.4	79.4
	低取代度羥丙基纖維素	7.5	7.5	7.5	7.5
	索瑪汀	0.1	0.1	0.1	0.1
	谷胺酸鈉	0.1	0.1	0.1	0.1
	薄荷醇	0.1	0.1	0.1	0.1
	硬脂酸鎂	0.2	0.2	0.2	0.2

實施例 25 及比較例 10 至 17

與實施例 1 同樣操作，根據下述表 10 之處方製造表 11 揭示之含有藥物之粒子及口腔內速崩解錠。該等含有藥物之粒子與實施例 1 之含有藥物之粒子之不同點為平均粒

徑為約 $150 \mu\text{m}$ ，各比較例含有藥物之粒子的不同點為將實施例 25 之含有藥物之粒子中所含之甘露糖醇改為其他之糖或糖醇。

又，木糖醇使用東和化成工業公司之木糖醇，海藻糖使用旭化成公司之海藻糖-P。赤蘚醇使用日研化學公司之赤蘚醇微粉，山梨糖醇使用東和化成工業公司之 D-山梨糖醇 DP-50，多糖醇(multitol)使用東和化成工業公司之阿瑪迪。乳糖使用 DMV 公司之 200M 乳糖，乳糖醇(lactitol)使用東和化成工業公司之蜜魯黑，蔗糖使用日新製糖公司之高級粉末蔗糖。

表 10

處方(配合量)

(單位：公克)

成分	實施例						比較例			
	25	10	11	12	13	14	15	16	17	
檸檬酸莫沙必利・2水合物 (檸檬酸莫沙必利)	264.5 (250)									
甲基纖維素	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
D-甘露糖醇	750	—	—	—	—	—	—	—	—	—
木糖醇	—	750	—	—	—	—	—	—	—	—
海藻糖	—	—	750	—	—	—	—	—	—	—
赤蘚醇	—	—	—	750	—	—	—	—	—	—
山梨糖醇	—	—	—	—	750	—	—	—	—	—
多糖醇	—	—	—	—	—	750	—	—	—	—
乳糖	—	—	—	—	—	—	750	—	—	—
乳糖醇	—	—	—	—	—	—	—	750	—	—
蔗糖	—	—	—	—	—	—	—	—	750	—
含有藥物之粒子	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45
D-甘露糖醇	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55
低取代度羥丙基纖維素	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
索瑪汀	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
谷胺酸鈉	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
薄荷醇	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
硬脂酸鋅	適量									

表 11

最終製品中之濃度

	成分	實施例						比較例				
		25	10	11	12	13	14	15	16	17		
檸檬酸莫沙必利・2水合物 (檸檬酸莫沙必利)	2.6 (2.5)	2.6	2.6									
甲基纖維素	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
D-甘露糖醇	7.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
木糖醇	—	7.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
海藻糖	—	—	7.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
赤鮮醇	—	—	—	7.5	—	—	—	—	—	—	—	—
山梨糖醇	—	—	—	—	7.5	—	—	—	—	—	—	—
多糖醇	—	—	—	—	—	7.5	—	—	—	—	—	—
乳糖	—	—	—	—	—	—	7.5	—	—	—	—	—
乳糖醇	—	—	—	—	—	—	—	7.5	—	—	—	—
蔗糖	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7.5	—	—
含有藥物之粒子	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6
D-甘露糖醇	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4
低取代度羥丙基纖維素	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
索瑪汀	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
谷胺酸鈉	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
薄荷醇	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
硬脂酸鋅	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

實施例 26 及 27

與實施例 1 同樣操作，製造表 12 揭示之含有藥物之粒子及口腔內速崩解錠。含有藥物之粒子不經過過篩，用碼垛機（細川蜜克龍，AP-S 型）粉碎。粒子之平均粒徑約 25 μm 。

表 12
實施例 26 及 27 處方

成分	配合量(公克)	最終製品中之濃度 (重量%)			
		實施例		實施例	
		26	27	26	27
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利 · 2 水合物	211.6	105.8	2.6	2.6
	(檸酸莫沙必利)	(200)	(100)	(2.5)	(2.5)
	甲基纖維素	200	200	2.5	5
	D-甘露糖醇	588.4	694.2	7.4	17.4
口崩腔解內錠速	含有藥物之粒子	125	250	12.5	25
	D-甘露糖醇	796	671	79.6	67.1
	低取代度羥丙基纖維素	75	75	7.5	7.5
	索瑪汀	1	1	0.1	0.1
	薄荷醇	1	1	0.1	0.1
	硬脂酸鎂	適量	適量	0.2	0.2

試驗例 1

調查各實施例及各比較例製造之含有藥物之粒子及錠劑之特性，獲得如表 13 至 15 之結果。又，對含有藥物之

粒子進行不快味道之遮蔽度，對錠劑進行崩解時間、拉伸強度、不快味道之遮蔽度、服用感及溶出試驗。又，第1圖為實施例1錠劑與比較例1錠劑之溶出試驗之經時變化。

表 13

		含有藥物 之粒子	錠劑						
實施例及 比較例	不快味道 之遮蔽度 ^{*1}		崩解時間(秒)		拉伸強度 ^{*4} (N/cm ²)	不快味 道之遮 蔽度 ^{*1}	服用感 ^{*5}	溶出 試驗 ^{*6}	
			日本藥典 ^{*2}	口腔內 ^{*3}					
實施例	1	◎	14	17	162	◎	-	○	
	2	△	13	15	118	○	-	○	
	3	△	13	17	128	○	-	○	
	4	○	15	20	175	◎	-	○	
	5	◎	13	18	133	◎	-	○	
	6	◎	13	27	159	◎	-	○	
	7	◎	14	22	146	◎	-	○	
	8	◎	13	16	164	◎	-	○	
	9	○	24	39	131	○	-	○	
	10	◎	17	23	143	◎	-	○	
	11	○	17	23	146	◎	-	○	
	12	△	17	25	141	○	-	○	
	13	△	20	34	177	○	-	○	
	14	△	19	36	154	○	-	○	
比較例	1	× ×	15	15	141	×	-	×	
	2		16	25	148	×	-	○	

*1：選擇健康成人男子3人作為評審小組，將本錠放在舌上，在閉口不咀嚼之狀態下調查錠劑崩解後不快味道之遮蔽度(與藥物比較)(3人中最差之記分)

◎：有明顯之遮蔽效果，完全感覺不到不快之味道

○：有遮蔽之效果，幾乎可完全遮蔽不快之味道，實

質上感覺不到不快之味道

△：有遮蔽之效果，幾乎感覺不到不快之味道

×：稍有遮蔽之效果，感覺到不快之味道

××：無遮蔽之效果，感覺到不快之味道

*2：日本藥典第14修正版揭示之崩解試驗(條件：無輔助盤)

*3：選擇健康成人男子3人作為評審小組，將本錠放在舌上，在閉口不咀嚼之狀態下，錠劑崩解之時間(3名中最長之時間)

*4：拉伸強度為使用修樂尼格(Schleuniger)硬度計，由求得之斷裂荷重經由下示(式中， π 為圓周率)算出

$$\text{拉伸強度} (\text{N}/\text{cm}^2) = 2 \times \text{斷裂荷重} (\text{N}) / [\pi \times \text{錠劑直徑} (\text{cm}) \times \text{錠劑厚度} (\text{cm})]$$

*5：服用感：

+：粗糙感

-：無粗糙感

*6：日本藥典第14修正版揭示之溶出試驗(37°C 、第2法、50轉／分、溶劑：水900毫升)，15分鐘後之溶出率實質上在85%以上者為○，未滿85%者為×。

表 14

		含有藥物之粒子
實施例及比較例		不快味道之遮蔽度 ^{*1}
實施例	15	△
	16	○
	17	◎
	18	◎
	19	◎
	20	△
	21	△
	22	○
	23	◎
	24	◎
比較例	3	× ×
	4	× ×

*1：選擇健康成人男子 3 人作為評審小組，將本錠放在舌上，在閉口不咀嚼之狀態下，錠劑崩解後不快味道之遮蔽度(與藥物比較)(3 人中最差之記分)

◎：有明顯之遮蔽效果，完全感覺不到不快之味道

○：有遮蔽之效果，幾乎可完全遮蔽不快之味道，實質上感覺不到不快之味道

△：有遮蔽之效果，幾乎感覺不到不快之味道

×：稍有遮蔽之效果，感覺到不快之味道

× ×：無遮蔽之效果，感覺到不快之味道

表 15

		含有藥物 之粒子	錠劑		
實施例及 比較例		不快味道 之遮蔽度 ^{*1}	不快味道之 遮蔽度 ^{*1}	服用感 ^{*5}	溶出 試驗 ^{*6}
實施 例	25	◎	◎	—	○
比較例	5	× ×	×	—	○
	6	× ×	×	—	○
	7	× ×	×	—	○
	8	× ×	×	—	○
	9	× ×	×	—	○
	10	×	×	—	○
	11	×	×	—	○
	12	× ×	×	—	○
	13	×	×	—	○
	14	×	×	—	○
	15	× ×	×	—	○
	16	× ×	×	—	○
	17	× ×	×	—	○
實施 例	26	◎	◎	—	○
	27	◎	◎	—	○

*1：選擇健康成人男子 3 人作為評審小組，將本錠放在舌上，在閉口不咀嚼之狀態下，錠劑崩解後不快味道之遮蔽度（與藥物比較）（3 人中最差之記分）

◎：有明顯之遮蔽效果，完全感覺不到不快之味道

○：有遮蔽之效果，幾乎可完全遮蔽不快之味道，實質上感覺不到不快之味道

△：有遮蔽之效果，幾乎感覺不到不快之味道

×：稍有遮蔽之效果，感覺到不快之味道

××：無遮蔽之效果，感覺到不快之味道

*2：服用感：

+：粗糙感

-：無粗糙感

*3：日本藥典第14修正版揭示之溶出試驗(37°C、第2法、50轉／分、溶劑：水900毫升)，15分鐘後之溶出率實質上在85%以上者為○，未滿85%者為×。

實施例28及29

根據下述表16揭示之處方製造口腔內速崩解粉(細粒)(實施例28)及口腔內速崩解錠(實施例29)。亦即，細粒為與實施例1同樣操作，製造平均粒徑約 $250\mu\text{m}$ 之含有藥物之粒子，將獲得之含有藥物之粒子及D-甘露糖醇、低取代度羥丙基纖維素、輕質無水矽酸之各成分使用攪拌造粒機(葩雷克公司製造，FM-VG-05)用精製水150公克噴霧、造粒，接著用豎型乾燥機乾燥。獲得之粒子用32篩孔(網目 $500\mu\text{m}$)之篩子過篩。

又，口腔內崩解顆粒為將與上述同樣操作獲得之含有藥物之粒子及D-甘露糖醇、低取代度羥丙基纖維素、輕質無水矽酸、羥丙基纖維素之各成分使用攪拌造粒機(葩雷克公司製造，FM-VG-05)用精製水100公克噴霧、造粒，接著

用桌上型顆粒製造機(筒井理化學公司製造，KAR-180型、篩徑1.0毫米)押出造粒，接著用豎型乾燥機乾燥。獲得之粒子用16篩孔(網目 $1000\mu\text{m}$)之篩子過篩。

表 16

實施例 28 及 29 處方

成分	配合量 (公克)	最終製品中之濃度(重量%)		
		實施例		
		28	29	
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利·2水合物	105.8	105.8	2.6
	(檸酸莫沙必利)	(100)	(100)	(2.5)
	甲基纖維素	200	200	2.5
	D-甘露糖醇	694.2	694.2	17.4
口崩腔解內錠速	含有藥物之粒子	250	250	25
	D-甘露糖醇	670	665	67
	低取代度羥丙基纖維素	75	75	7.5
	羥丙基纖維素	—	5	—
	輕質無水矽酸	5	5	0.5

試驗例 2

依照試驗例1之方法進行實施例28及29製劑之不快味道遮蔽度之試驗。結果如表17所示。

表 17

實施例		不快味道之遮蔽度 ^{*1}
實施例	28	◎
	29	◎

*1：選擇健康成人男子 3 人作為評審小組，將本錠放在舌上，在閉口不咀嚼之狀態下，錠劑崩解後不快味道之遮蔽度(與藥物比較)(3 人中最差之記分)

◎：有明顯之遮蔽效果，完全感覺不到不快之味道

○：有遮蔽之效果，幾乎可完全遮蔽不快之味道，實質上感覺不到不快之味道

△：有遮蔽之效果，幾乎感覺不到不快之味道

×：稍有遮蔽之效果，感覺到不快之味道

××：無遮蔽之效果，感覺到不快之味道

實施例 30

根據下述表 18 揭示之處方製造錠劑。亦即，與實施例 1 同樣操作，製造平均粒徑約 $250 \mu\text{m}$ 之含有藥物之粒子，將獲得之含有藥物之粒子及乳糖、低取代度羥丙基纖維素、輕質無水矽酸之各成分使用流動層造粒機(夫羅因德公司製造，FL0-5 型)將羥丙基纖維素溶解於精製水 380 公克之溶液噴霧、造粒、乾燥，獲得之粒子用 22 篩孔(網目 710 μm)之篩子過篩。加入硬脂酸鎂，用 V 型混合機(不二葩達公司製造，VM-5 型)混合，用打錠壓約 200 MPa/cm^2 打錠，製造 1 錠重量 200 毫克，直徑 8 毫米之錠劑。

表 18
實施例 30 處方

	成分	配合量 (公克)	最終製品中之濃度 (重量%)
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利·2水合物	105.8	2.6
	(檸檬酸莫沙必利)	(100)	(2.5)
	甲基纖維素	200	5
	D-甘露糖醇	694.2	17.4
裸錠	含有藥物之粒子	250	25
	乳糖	615	61.5
	低取代度羥丙基纖維素	100	10
	羥丙基纖維素	20	2
	輕質無水矽酸	5	0.5
	硬脂酸鎂	10	1

實施例 31 至 33

根據下述表 19 揭示之處方製造散劑(實施例 31)、散劑(細粒)(實施例 32)及顆粒劑(實施例 33)。亦即，各製劑均與實施例 1 同樣操作，製造平均粒徑約 $250 \mu\text{m}$ 之含有藥物之粒子。關於散劑(實施例 31)係將獲得之含有藥物之粒子、乳糖、輕質無水矽酸各成分用 V 型混合機(不二葩達公司製造，VM-10)混合，用 22 篩孔(網目 $710 \mu\text{m}$)之篩子過篩。

散劑(細粒)(實施例 32)係將獲得之含有藥物之粒子

及乳糖、輕質無水矽酸及羥丙基纖維素各成分使用攪拌造粒機(葩雷克公司製造，FM-VG-05)用精製水150公克噴霧、造粒，接著用豎型乾燥機乾燥。獲得之粒子用32篩孔(網目 $500\mu\text{m}$)之篩子過篩。

顆粒劑(實施例33)係將獲得之含有藥物之粒子、乳糖、輕質無水矽酸及羥丙基纖維素各成分使用攪拌造粒機(葩雷克公司製造，FM-VG-05)用精製水100公克噴霧、造粒，接著用桌上型顆粒製造機(筒井理化學公司製造，KAR-180型、篩徑1.0毫米)押出造粒，接著用豎型乾燥機乾燥。獲得之粒子用16篩孔(網目 $1000\mu\text{m}$)之篩子過篩。

表 19

實施例31至33 處方

成分	配合量(公克)			最終製品中之濃度 (重量)		
	實施例			實施例		
	31	32	33	31	32	33
含有藥物之粒子	檸檬酸莫沙必利·2水合物	105.8	105.8	105.8	2.6	2.6
	(檸酸莫沙必利)	(100)	(100)	(100)	(2.5)	(2.5)
	甲基纖維素	200	200	200	5	5
	D-甘露糖醇	694.2	694.2	694.2	17.4	17.4
製劑	含有藥物之粒子	250	250	250	25	25
	乳糖	745	715	725	74.5	71.5
	羥丙基纖維素	—	30	20	—	3
	輕質無水矽酸	5	5	5	0.5	0.5

試驗例 3

依照試驗例 1 之方法，進行實施例 30 至 33 製劑不快味道遮蔽度之試驗。結果如表 20 所示。

表 20

實施例	不快味道之遮蔽度 ^{*1}	
	維持 30 秒後	服用後
30	◎	◎
31	◎	◎
32	◎	◎
33	◎	◎

*1：選擇健康成人男子 3 人作為評審小組，將本製劑放在舌上，在閉口下維持 30 秒後口腔內不快味道之遮蔽度及經過 30 秒後在口中含 100 毫升之水，服用本製劑後口腔內不快味道之遮蔽度（與藥物比較）

◎：有明顯之遮蔽效果，完全感覺不到不快之味道

○：有遮蔽之效果，幾乎可完全遮蔽不快之味道，實質上感覺不到不快之味道

△：有遮蔽之效果，幾乎感覺不到不快之味道

×：稍有遮蔽之效果，感覺到不快之味道

××：無遮蔽之效果，感覺到不快之味道

[產業上利用之可能性]

本發明含有藥物之粒子可減低藥物之苦味，含有該粒子之製劑更可實現遮蔽其不快味道以及在消化道內之速溶性。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為實施例 1 及比較例 1 之各錠劑溶出試驗之結果。

五、中文發明摘要：

本發明係提供由下述之成分造粒而獲得可降低藥物不快味道之含有藥物的粒子：

- (1)具有不快味道之藥物、
- (2)甲基纖維素、及
- (3)甘露糖醇、

以及含有該粒子之固形製劑。根據本發明，可減低藥物之苦味，更可實現在服用含有該粒子之製劑時可遮蔽不快之味道以及在消化道內之速溶性。

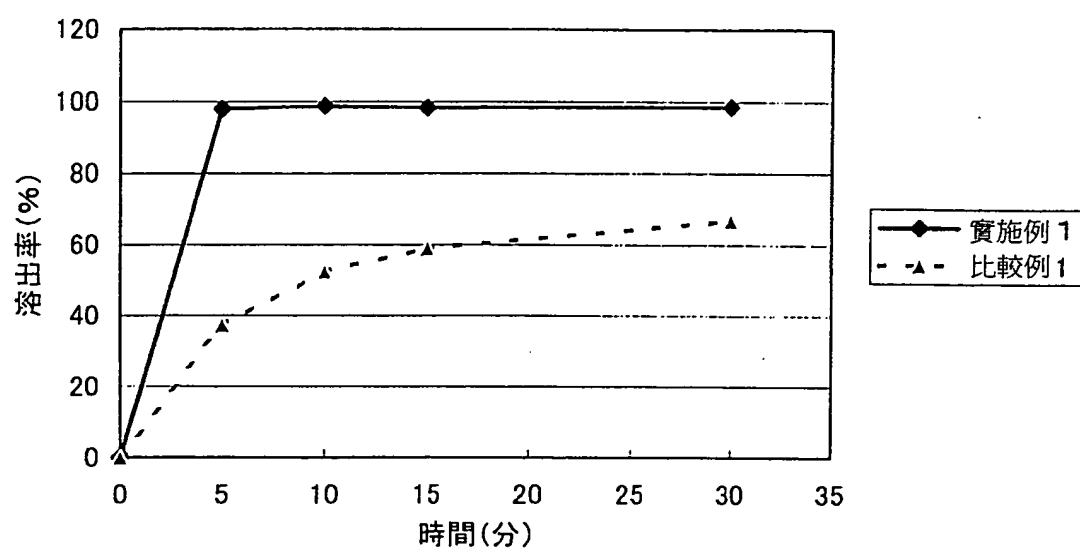
六、英文發明摘要：

The present invention provides drug-including particle produced by granulating the following ingredients:

- (1) unpalatable drug
- (2) methyl cellulose and
- (3) mannitol

and solid drug formulation comprising said particle, in which the unpalatable taste of said drug is reduced. According to the present invention, the bitter taste of the drug can be reduced. Furthermore, the invention enables the unpalatable taste to be masked on the oral administration of said particle formulation and also leads rapid dissolution in the gastrointestinal tract.

I335228



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：

95年3月2日 修正
補充

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：93/37885

※申請日期：93.12.8

※IPC分類：A61K 9/12(2006.01.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含有藥物之粒子及包含該粒子之固形製劑

DRUG-INCLUDING PARTICLE AND SOLID DRUG FORMULATION COMPRISING
SAID PARTICLE

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-fu, Japan

國籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共5人)

姓名：(中文/英文)

1. 藤原惠一 / FUJIWARA, KEIICHI
2. 十川清己 / SOGO, KIYOMI
3. 岡本志津雄 / OKAMOTO, SHIZUO
4. 柴森厚一郎 / SHIBAMORI, KOICHIRO
5. 下野法人 / SHIMONO, NORIHITO

國籍：(中文/英文)

1. 至 5. 日本國 / JAPAN

96年4月

題因而完成本發明。又，對於在口腔內速崩解之製劑，發現其具有在口腔內可早期崩解且可減低藥物在口腔內之苦味的效果。

本發明係提供下述各種形式之發明。

1. 將含有下述成分之組成物混合、粒化而成之可減低藥物不快味道之含有藥物之粒子：

- (1) 具有不快味道之藥物、
- (2) 甲基纖維素、及
- (3) 甘露糖醇。

2. 對於具有不快味道之藥物 1 重量份含有甲基纖維素約 0.05 至約 10 重量份比例之上述 1 揭示之含有藥物之粒子。

3. 對於具有不快味道之藥物 1 重量份含有甲基纖維素約 0.15 至約 7 重量份比例之上述 1 揭示之含有藥物之粒子。

4. 對於具有不快味道之藥物 1 重量份含有甲基纖維素約 0.8 至約 5 重量份比例之上述 1 揭示之含有藥物之粒子。

5. 對於甲基纖維素 1 重量份含有甘露糖醇約 0.3 至約 50 重量份比例之上述 1 至 4 任何一項揭示之含有藥物之粒子。

6. 對於甲基纖維素 1 重量份含有甘露糖醇約 0.5 至約 12 重量份比例之上述 1 至 4 任何一項揭示之含有藥物之粒子。

7. 對於甲基纖維素 1 重量份含有甘露糖醇約 0.7 至約

99年7月22日

第 93137885 號專利請案
(99 年 7 月 22 日)

7.5 重量份比例之上述 1 至 4 任何一項揭示之含有藥物之粒子。

8. 甘露糖醇係 D-甘露糖醇之上述 1 至 7 任何一項揭示之含有藥物之粒子。

9. 具有不快味道之藥物係 4-胺基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氯苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺或其生理學上所容許之鹽之上述 1 至 8 任何一項揭示之含有藥物之粒子。

10. 將含有(1)(\pm)-4-胺基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氯苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺之檸檬酸鹽 2 水合物、
(2)甲基纖維素、及
(3)D-甘露糖醇

之組成物混合、粒化成上述 1 揭示之含有藥物之粒子時，對於(\pm)-4-胺基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氯苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺之檸檬酸鹽 1 重量份含有甲基纖維素約 0.15 至約 7 重量份、對於甲基纖維素 1 重量份含有 D-甘露糖醇約 0.5 至約 12 重量份比例之含有藥物之粒子。

11. 含有上述 1 至 10 任何一項揭示之含有藥物之粒子及其他製劑化成分之固形製劑。

12. 固形製劑係錠劑狀製劑或粒狀製劑之上述 11 揭示之固形製劑。

13. 錠劑狀製劑係錠劑或丸劑之上述 12 揭示之固形製劑。

14. 粒狀製劑係顆粒劑、細粒劑或散劑之上述 12 揭示之固形製劑。

99年7月22日

15. 固形製劑係口腔內速崩解製劑之上述 11 至 14 任何一項揭示之固形製劑。

16. 口腔內速崩解製劑係錠劑之上述 15 揭示之固形製劑。

17. 口腔內速崩解製劑係粒狀製劑之上述 15 揭示之固形製劑。

18. 以具備以下特性為特徵之上述 15 至 17 任何一項揭示之口腔內速崩解製劑：

(i) 將本製劑置於健康正常成人之舌頭上，在閉口不經咀嚼狀態下於 40 秒內崩解、

(ii) 依日本藥典第 14 修正版揭示之溶出試驗(錠劑為第 2 法(50 回轉／分鐘)、粒狀製劑為第 1 法(50 回轉／分鐘)、溶劑：水 900 毫升)，15 分鐘後之溶出率實質上在 85% 以上、

(iii) 將本製劑含於口中時實質上不會感覺到不快之味道。

19. 一種用於製造上述 15 揭示之口腔內速崩解製劑之組成物，其係含有將具有不快味道之藥物、甲基纖維素及甘露糖醇之組成物混合、粒化而成之可減低不快味道之含有藥物之粒子、賦形劑及崩解劑之組成物。

20. 將含有(1)具有不快味道之藥物、(2)甲基纖維素、及(3)甘露糖醇之組成物混合，用水或含水溶劑使粒化為特徵之可減低藥物不快味道之含有藥物之粒子的製造方法。

21. 包含具有不快味道之藥物 4-胺基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氯苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺或其生理學上所容許之鹽之上述 11 揭示之固形製劑及關於該固形製劑

99年7月22日

第 93137885 號專利請案
(99 年 7 月 22 日)

藥物可列舉解熱鎮痛消炎劑、喹啉酮系抗菌劑、抗生素、抗癌劑、胃腸藥、止瀉劑、抗憂鬱劑、抗癲癇劑、降壓劑等。可列舉例如以下所示之檸檬酸莫沙必利(mosapride citrate)、硫酸奎寧(quinine sulfate)、硫酸嗎啡(morphine sulfate)、鹽酸嗎啡(morphine chloride)、咖啡因(caffeine)、乙氧苯醯胺(ethenzamide)、磷酸可待因(codeine phosphate)、磷酸二氫可待因(dihydrocodeine phosphate)、氯化黃連素(berberine chloride)、雷佛奴耳(acrinol)、索尼薩醯胺(xonisamide)、鹽酸羅培拉醯胺(lopelamide HCl)、加替沙星(gatifloxacin)、斯巴沙星(sparfloxacin)、阿拉普利(aracepril)、可拉仙黴素(clarythromycin)等。如上所述，本藥物可為非鹽游離物亦可為鹽之形態。更可為該等之水合物。

於本發明，具有不快味道之藥物以下式所示 4-氨基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺或其生理學上所容許之鹽較佳。該化合物(或其酸付加鹽或該等之水合物)為選擇性血清素(serotonin)4 接受體激動劑，顯示良好之消化道運動促進作用(特許文獻 5)。該化合物可根據例如特許文獻 5 揭示之方法或以該方法為基準製造。該化合物亦可作為逆流性食道炎、胃切除後症候群、其他之消化器症狀之治療藥使用。

[化 1]

99年7月22日

獲得之溶液中將至少一種賦形劑混合、造粒、乾燥後在低壓打錠之工程、(c)將上述工程(b)獲得之錠劑進行老化工程組成，於工程(b)將藥物在造粒前或打錠前混合為特徵之檸檬酸莫沙必利口腔內速崩解錠之製造方法。

但是，任何一個公報對於含有檸檬酸莫沙必利之粒子均無揭示。

該 4-胺基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺可為消旋體，亦可為光學活性體，以消旋體(亦即「莫沙必利」)較佳。又，莫沙必利可為游離體，亦可為其生理學上所容許之鹽。鹽較好為酸付加鹽。例如有機酸之付加鹽可列舉甲酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、己二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、甲礦酸鹽、馬來酸鹽等，無機酸付加鹽可列舉鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等。其中以檸檬酸鹽較佳。又，莫沙必利或其生理學上所容許之鹽可為溶劑化物，亦可為水合物及非水合物。較好為檸檬酸之水合物，又以檸檬酸鹽·2水合物更佳。

(2) 甲基纖維素

配合本發明含有藥物之粒子的「甲基纖維素」經由與甘露糖醇之特定組合可具有遮蔽不快味道之機能。如下述公報所揭示，甲基纖維素並不適用於遮蔽不快味道。亦即，例如於特許文獻 9 揭示有甲基纖維素不能遮蔽苦味(特許文獻 9 中參考處方 C)。又，於特許文獻 1，如上所述，對於具有苦味之藥物用水溶性高分子化合物造粒亦不能減低苦味。

1999年7月22日

由此獲得之本發明固形製劑在口腔內感覺不到源自藥物之不快味道，在消化道內之溶出性佳，依日本藥典第 14 修正版揭示之溶出試驗[37°C、溶劑：水 900 毫升、錠劑狀製劑採用第 2 法(50 回轉／分鐘)，粒狀製劑採用第 1 法(50 回轉／分鐘)]，15 分鐘後之溶出率實質上在約 85%以上。溶出試驗之溶出率係將採取之試驗液經由通常使用之定量法，例如吸光度測定法、液體層析法等求得。

將本發明之固形製劑與記述有關該製劑之資訊的記載物一同包裝、流通。記載物可放在包裝上，亦可放在包裝內作為說明書。「關於固形製劑之資訊」可列舉例如藥物為 (\pm) -4-胺基-5-氯-2-乙氧基-N-[4-(4-氯苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺或其生理學上所容許之鹽時，可用於促進消化道運動機能，改善胃切除後之症狀，及預防或治療胃食道逆流症(GERD)之資訊。

[實施例]

以下，列舉實施例對本發明作詳細之說明，但是本發明並不只限於該等實施例中。於以下之實施例，製造口腔內速崩解錠時，係使用裝置有外部潤滑劑供給功能及回收功能之外部潤滑噴霧系統(菊水製作所製造，ELS-P1)之回轉式打錠機(菊水製作所製造，可雷德 19K 型)製造，並連續收回噴霧時未利用之剩餘硬脂酸鎂。對於 1 錠全重量中之硬脂酸鎂含量可經由將所製造之錠劑使用原子發光分析法測定鎂含量而求得。

又，表 1 中，檸檬酸莫沙必利·2 水合物係 (\pm) 4-胺

99年7月22日

第 93137885 號專利請案
(99 年 7 月 22 日)

基-5-氯-2-乙氧基-N-[4-(4-氟苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯
醯胺檸檬酸鹽·2水合物，使用大日本製藥(株)之產品(平
均粒徑約 $3\mu\text{m}$)。

甲基纖維素係使用信越化學工業之甲基纖維素 SM-25
[黏度為 $25.3\text{mm}^2/\text{s}$ (20°C 下之 2%水溶液之黏度(日本藥局
方))], D-甘露糖醇係使用洛克特(ROQUETTE)公司之甘露糖
醇 60(平均粒徑 $60\mu\text{m}$)。

低取代度羥丙基纖維素係使用信越化學工業之 LH-21
(平均粒徑 $37\mu\text{m}$ 、鬆密度為 0.34g/mL 、壓緊密度為
 0.60g/mL ，羥丙基含量為 10.9 重量%)。

索瑪汀係使用三榮源 F·F·I 之山水特 T(Sun Sweet
T); 谷胺酸鈉係使用味之素公司之產品。

薄荷醇係使用三榮源 F·F·I 之山輝克斯薄荷醇 No.
25206; 硬脂酸鎂係使用太平化學產業之產品(平均粒徑
 $7.5\mu\text{m}$)。乳糖係使用 DMV 公司之 200M 乳糖；輕質無水矽
酸係使用日本阿 A 洛基魯公司之阿 A 洛基魯。

[實施例 1]

99年7月22日

十、申請專利範圍：

1. 一種含有藥物之粒子，其係將含有下述成分之組成物混合、粒化而成之可減低藥物不快味道之含有藥物之粒子：
 - (1)具有不快味道之藥物、
 - (2)甲基纖維素、及
 - (3)甘露糖醇；

其中，相對於具有不快味道之藥物 1 重量份以約 0.8 至約 10 重量份之比例含有甲基纖維素，相對於甲基纖維素 1 重量份以約 0.3 至約 12 重量份之比例含有甘露糖醇。
2. 如申請專利範圍第 1 項之含有藥物之粒子，其中，相對於具有不快味道之藥物 1 重量份以約 0.8 至約 5 重量份之比例含有甲基纖維素。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之含有藥物之粒子，其中，相對於甲基纖維素 1 重量份以約 0.5 至約 12 重量份之比例含有甘露糖醇。
4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之含有藥物之粒子，其中，相對於甲基纖維素 1 重量份以約 0.7 至約 7.5 重量份之比例含有甘露糖醇。
5. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之含有藥物之粒子，其中，該甘露糖醇係 D-甘露糖醇者。
6. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之含有藥物之粒子，其中，該具有不快味道之藥物係 4-氨基-5-氯-2-乙氧基

-N-[[4-(4-氟苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺或其生理學上所容許之鹽者。

7. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之含有藥物之粒子，係復含有黏合劑者。
8. 一種含有藥物之粒子，其特徵為：將含有(1)(±)-4-胺基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺之檸檬酸鹽 2 水合物
(2)甲基纖維素、及
(3)D-甘露糖醇
之組成物混合、粒化成如申請專利範圍第 1 項之含有藥物之粒子時，
對於(±)-4-胺基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-嗎啉基]甲基]苯醯胺之檸檬酸鹽 1 重量份係含有甲基纖維素約 0.8 至約 10 重量份、對於甲基纖維素 1 重量份係含有 D-甘露糖醇約 0.5 至約 12 重量份比例者。
9. 一種固形製劑，其特徵為：含有如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之含有藥物之粒子及其他製劑化成分。
10. 如申請專利範圍第 9 項之固形製劑，其中，該固形製劑係錠劑或丸劑者。
11. 如申請專利範圍第 9 項之固形製劑，其中，該固形製劑係顆粒劑、細粒劑或散劑者。
12. 如申請專利範圍第 9 項至第 11 項中任一項之固形製劑，其中，該固形製劑係口腔內速崩解製劑者。

13. 如申請專利範圍第 12 項之固形製劑，其中，該口腔內速崩解製劑係錠劑者。
14. 如申請專利範圍第 12 項之固形製劑，其中，該口腔內速崩解製劑係顆粒劑、細粒劑或散劑者。
15. 一種申請專利範圍第 12 項中記載之口腔內速崩解製劑，其特徵為具備以下特性：
- (i) 將本製劑置於健康正常成人之舌頭上，在閉口不經咀嚼狀態下於 40 秒內崩解、
- (ii) 依日本藥典第 14 修正版揭示之溶出試驗(錠劑為第 2 法(50 回轉／分鐘)、粒狀製劑為第 1 法(50 回轉／分鐘)、溶劑：水 900 毫升)，15 分鐘後之溶出率實質上在 85% 以上、
- (iii) 將本製劑含於口中時實質上不會感覺到不快之味道。
16. 一種用於製造如申請專利範圍第 12 項之口腔內速崩解製劑之組成物，其特徵為：含有將具有不快味道之藥物、甲基纖維素及甘露糖醇之組成物混合、粒化而成之可減低不快味道之含有藥物之粒子、賦形劑及崩解劑者。
17. 一種含有藥物之粒子的製造方法，其特徵為：將含有(1)具有不快味道之藥物、(2)相對於具有不快味道之藥物 1 重量份為約 0.8 至約 10 重量份之量之甲基纖維素、及(3)相對於甲基纖維素 1 重量份為約 0.3 至約 12 重量份之量之甘露糖醇之組成物混合，用水或含水溶劑使粒

化而製造可減低藥物不快味道之含有藥物之粒子。

18. 如申請專利範圍第 17 項之含有藥物之粒子的製造方法，其中，將含有(1)至(3)之成分的組成物與含有黏合劑之水或含水溶劑混合，使其粒化而製得可減低藥物不快味道之含有藥物之粒子。
19. 一種商業包裝品，係包括含有具有不快味道之藥物 4-胺基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氯苄基)-2-嗎啉基] 甲基] 苯醯胺或其生理學上所容許之鹽之如申請專利範圍第 9 項之固形製劑及關於該固形製劑之記載物的商業包裝品，該記載之主旨係敘述該固形製劑可用於促進消化道運動機能，改善胃切除後之症狀及預防或治療胃食道逆流症(GERD)，該敘述係記載於包裝品或該包裝品內之記載物。