

公告本

申請日期	86.10.15
案 號	86115101
類 別	Ab/K ^{9/20} , 4 ^{7/20}

A4
C4

528605

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 新型 名稱	中 文	含有陰離子交換樹脂的錠劑
	英 文	ANION EXCHANGE RESIN-CONTAINING TABLETS
二、發明人 創作	姓 名	1. 後藤武 2. 目野龍也
	國 籍	日本國
	住、居所	1.2 日本國茨城縣つくば(筑波)市觀音台1丁目25番11號 久光製藥株式会社 筑波研究所內
三、申請人	姓 名 (名稱)	久光製藥股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國佐賀縣鳥栖市田代大官町408番地
	代 表 人 姓 名	中富博隆

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

日 本 國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☒有 ☐無主張優先權

1996年10月15日 特願平8-293328 (主張優先權)

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

五、發明說明(1)

技術領域

本發明係有關錠劑和塗被錠劑，其含有一陰離子交換樹脂，特別是下文提及的通式(I)非交聯陰離子交換樹脂，

且彼等可用為膽固醇壓抑劑。更正確而言，本發明係有關具有高安定性的塗被錠劑，其中將活性成分的含量增加以期使彼等可以容易服用且使要服用的錠劑數目得以減少。

此外，本發明也有關製造該等錠劑和塗被錠劑之方法。

背景技藝

為傳統膽固醇壓抑劑的交聯型消膽胺(Cholestyramine)具有一項難題，亦即其給藥量太大(8至16克1天)且必須以懸浮液方式給用。所以，到目前為止有許多研究係為了製成含陰離子交換樹脂的錠劑和塗被錠劑。例如，有一種方法係用聚乙二醇熔融體和硬脂醇在沒有溶劑存在中塗被具有8至14%水含量的固體消膽胺樹脂錠劑而得塗被錠劑，其在口中不會膨脹(參看日本專利申請公開第3-236326號)。

有關咪唑型陰離子交換樹脂錠劑(參看日本專利申請公開第60-209523號)，已知者有在預定量的水存在中製造彼種錠劑之方法(參看日本專利申請公開第2-286621號)；一種經由用羥丙基纖維素或類似者在預定量的水存在中塗被剛製好的錠劑以製造塗被錠劑之方法(參看日本專利申請第4-320155號(審查前公開者為公開第6-157325號))

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

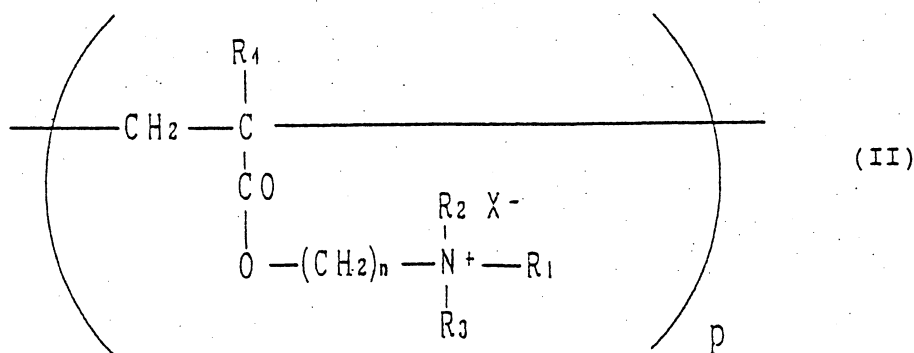
五、發明說明(2)

)；及一種在預定量的水和二氧化矽存在中製造彼等錠劑之方法(參看日本專利申請公開第7-97330號)。

此外，也是已知者為製備具有良好防濕安定性的塗被陰離子交換樹脂錠劑之方法，其包括在水存在中將陰離子交換樹脂製錠而得未塗被錠劑接著用纖維素系物質或類似者塗被彼等，由該等未經塗被錠劑中的陰離子交換樹脂所具吸濕性之降低以減低每一非塗被錠劑直徑受周圍濕度之變化(參看日本專利申請公開第7-97330號和第6-157325號)。這些已知方法都是塗被含有預定水量的非塗被錠劑之核心以藉此減少每一非塗被錠劑所具直徑相對於周圍濕度之變化。

不過，傳統方法都需要將預定量的水添加到要製錠的吸濕性陰離子樹脂。

在另一方面，我們，本案發明人，已報導過一種通式(II)之非交聯陰離子交換樹脂



(其中 R_1 表具有 7 至 10 個碳原子的芳烷基，或具有 1 至 20 個碳原子的烷基； R_2 和 R_3 係相同或不同之各獨立表具有 1 至 4 個碳原子的低碳數烷基； R_4 表氫原子或具有 1 至 4 個碳原子的低碳數烷基； X 表生理可接受的相對離子； n 表 1 至 3 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(3)

整數；P表10至10,000之平均聚合度)，係非常有效之膽固醇壓抑劑（參看W093/13781）。由於是一種非交聯的線型聚合物，因此不像交聯聚合物例如消膽胺者，此種陰離子交換樹脂不會膨脹而增加體積之故，沒有如腹部膨脹和便秘等不好的副作用。此外，該陰離子交換樹脂每單位重量而言具有大值的膽酸有效吸收量。因此之故，該陰離子交換樹脂非常有用。

不過，這種樹脂可溶於水中且具高度苦味，並具有高度吸濕性和潮解性。所以，該包含通式(II)化合物的新穎，非交聯膽固醇壓抑劑的困難點在於，若以在混合步驟要水的傳統方法製錠時，因其流動性和製錠性非常地差，所以會形成具有不良強度和安定性的錠劑。即使該含有通式(II)化合物的膽固醇抑制劑係在沒有水的情況中製錠，所得錠劑仍具有問題，亦即彼等因通式(II)化合物本身內稟的強烈苦味而使其非常的苦。通式(II)化合物的劑量雖說係依其所服用的情況而變異，但仍為相當大，其通常為0.1至9克/天，較佳者為0.1至5克/天。含有通式(II)化合物且含有大量載劑以減少該化合物所具苦味之錠劑所具問題在於一次服用的錠數必須很多。

為了製成具有極高使用性的含通式(II)化合物之實用醫藥品，需要將該化合物調配成高度安定性，沒有強烈苦味的製劑，同時在其中加入最可能少量的載劑。

在慮及上述諸問題之下，本案發明人已發現包含通式(II)之膽固醇壓抑性非交聯陰離子交換樹脂，與儘少量二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

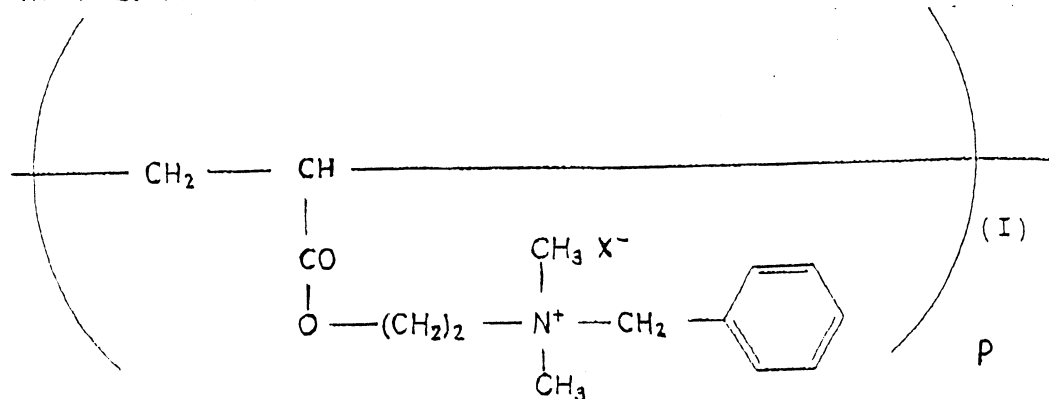
氧化矽和微晶纖維素的混合物可以在不含水的情況下以工業規模形成錠劑，如此形成的未經塗被錠劑之錠核可以用包含纖維素系物質的塗被材料予以塗被而得塗被錠劑，且彼等塗被錠劑可以克服技藝中的諸問題(參看日本專利申請第8-235718)。

該通式(II)之非交聯陰離子交換樹脂係低於10,000的平均聚合度。由於更進一步研究的結果，本案發明人更發現下文所提通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂(平均聚合度大於10,000)作為膽固醇壓抑劑時具有優良的藥效。

本案發明人再發現該通式(I)之樹脂的調劑也伴隨著與通式(II)，平均聚合度為10至10,000之樹脂的調劑相同問題。尤其平均聚合度大於10,000的通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂具有高度吸濕性，所以已知的需要預定量水分的製錠方法皆不能直接應用。

發明揭示

在慮及上述諸問題之下，本案發明人經勤勉地研究後，結果發現一種包含下式(I)之非交聯陰離子交換樹脂



(其中X表生理可接受的相對離子；P表平均聚合度且大於10,000；)

五、發明說明(5)

與儘少量二氧化矽及結晶纖維素之混合物可以用工業規模，不必加入水分而製成錠劑，而所得非塗被錠劑的錠核可以用包含纖維素的塗被劑予以塗被，並發現該等非經塗被和經塗被錠劑皆沒有上文所述諸問題。此外，本案發明人更進一步發現，經由將具有高度吸濕性的非塗被錠劑用包含纖維素的彼等塗被劑予以塗被時，經塗被錠劑不僅可控制通式(I)化合物所具苦味，而且可以防止非塗被錠劑所具吸濕性而不會增加內含水份。所以這些錠劑在長期貯存中具有安定性。

本發明提供含有陰離子交換樹脂之錠劑，係經由將含通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂與儘少量二氧化矽及結晶纖維素但不含水分之混合物予以製錠而形成者，本發明也提出一種製造含有陰離子交換樹脂的錠劑之方法，其包括將儘少量二氧化矽和結晶纖維素添加到通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂中但不加水而得一種混合物，接著將該混合物製錠。

本發明更提出經塗被且含有非交聯陰離子交換樹脂的錠劑，係經由將含有通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂與儘少量二氧化矽及結晶纖維素但不加水之混合物予以製錠；接著將所得未經塗被錠劑用包含纖維素物質的塗被材料予以塗被而製成者；並提出一種製造彼等經塗被錠劑之方法。

本發明製劑的特徵在於彼等含有最少量的載劑，或謂在於彼等含有最高可能量的活性成分。本發明製劑可於任

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明(6)

何連續生產線以工業規模製成。

根據本發明要製成錠劑的混合物中若不含二氧化矽和結晶纖維素中的任何一者，則不僅其可製錠性會變差而且所形成的錠劑所具重量之起伏會變大，所形成的錠劑之表面會龜裂且其邊緣會有缺口，導致可接受品質的錠劑之產率大大地降低（參看本申請案的實施例4及5）。

實施本發明的最佳方式

下文詳細說明用於本發明的通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂。

於本發明所用通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂中的相對離子X未經特別界定，只要其為生理可接受的相對離子即可。不過，較佳者為鹵素離子，硫酸根和磷酸根；更佳者為鹵素離子如氯，溴，氟和碘諸離子。

用於本發明中的通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂之平均聚合度P係大於10,000者，較佳者為從大於10,000至50,000，更佳者為，從大於10,000至30,000，甚至更佳者為從大於10,000至大於15,000。更具體而言，該平均聚合度P較佳者為10,001至50,000，更佳者為10,001至30,000，甚至更佳者為10,001至15,000。

本發明所用通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂的一個較佳例子為具有平均聚合度P為10,001至30,000，更佳者10,001至15,000的聚(氯化丙烯鹽氧基乙基-N,N-二甲基-N-苄基銨)。

為了得到平均聚合度P，可以實施普通所用方式，較

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

佳者實施下述方式：

首先，用GPC系統裝置(SHIMAZU SEISAKUSHO K.K.)，以RI(差示折射率偵檢)作為偵檢器及用TOSOH G6000PWXL-G3000 PW×L管柱，在

管柱溫度：40℃

移動相：50mM-NaCl溶液

流速：1毫升/分

之條件下測量分子量然後將所測得之分子量除以基本構造單位(即單體的分子量)

本發明所用通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂可用任何通用方法製造，其中包括製備對應的單體並將其聚合。更具體而言，先製備對應的單體之四級銨塩並在聚合反應起始劑如自由基聚合反應起始劑存在下聚合到足夠的程度。若該聚合反應是在溫和條件下完成時，所得聚合物可能具有小的平均聚合度，P。所以，有需要將聚合反應實施到足夠的程度。

現在說明本發明的製劑。本發明未塗被銨劑中所含通式(I)化合物的量可為相對於每一未經塗被銨劑的總量之50至95重量%，較佳者為70至90重量%，更佳者為75至90重量%。

本發明所用二氧化矽和結晶纖維素皆未特別界定，只要彼等為口服給藥所允許者即可。不過，從商業觀點來看，較佳者為前已被用於傳統口服醫藥品之中者。

二氧化矽係用來將製銨的混合物充分流動化者。例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(8)

，可以使用者有膠體二氧化矽水合物(如，白碳)，二氧化矽(如，氧化矽凝膠，矽酸酐)等。較佳者為無水細粒狀二氧化矽或輕質矽酸酐。用於本發明中的二氧化矽為20克/升至70克/升，較佳者20克/升至50克/升之視比重者。

較佳者為具有小視比重的輕質矽酸酐。要添加的二氧化矽之量可為相對於非塗被錠劑總重量之0.01至5重量%，較佳為0.1至3重量%，更佳者為0.1至1重量%。

結晶纖維素較佳者為微晶纖維素且可具有平均粒度5至50微米，較佳者10至50微米，更佳者10至30微米。其添加量可為相對於非塗被錠劑總重量的0.1至30重量%，較佳者1至30重量%，更佳者10至30重量%。

有關要添加在本發明欲製錠的混合物中之二氧化矽，特別是輕質矽酸酐，其量的增加及其視比重(體密度)的減少皆可導致粉末狀混合物所具流動性之增加，但常常會使混合物的可製錠性(製成緊密錠劑)變壞。因此之故，若二氧化矽在混合物中的添加量為相對於式(I)化合物的5份或更多時，混合物的製錠性即不佳而導致所形成的錠劑有很多龜裂。

另一方面，有關加到本發明要製錠的混合物中之結晶纖維素，其量的增加和其平均粒度的降低都會導致粉末狀混合物可製錠性(製成緊密錠劑)之提升，但常會降低混合物的流動性。尤其，若結晶纖維素在混合物中的添加量係相對於通式(I)化合物的30份以上時，則所形成的錠劑所具重量會大幅地起伏。由於沒有明顯的理由要求在混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

像

五、發明說明(9)

添這種大於30份以上量的結晶纖維素，因此若需要添加大量的載劑時，最好是添加任何不貴的載劑例如乳糖。

更詳細地討論之，本發明提供含有陰離子交換樹脂之錠劑，其係經由將包含通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂，與儘少量輕質矽酸酐其具有20克/升至70克/升，較佳者20克/升至50克/升的小視比重，及平均粒度為10微米至50微米，較佳者10微米至30微米的結晶纖維素，但不加水之混合物予以製成錠而形成者，並提供一種製造彼等錠劑之方法。

再細言之，本發明提供含有陰離子交換樹脂的錠劑，其係經由將包含通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂，及儘少量具有20克/升至50克/升，較佳者20克/升至40克/升的小視比重之二氧化矽及具有10微米至50微米，較佳者10微米至30微米的平均粒度之結晶纖維素，但不加水之混合物予以製錠而形成者，其中該陰離子交換樹脂的含量相對於錠劑總重量為50至95重量%，較佳者70至90重量%；並提供一種製造彼等錠劑之方法。

本發明更提供經塗被，含有非交聯的陰離子交換樹脂的錠劑，其係經由用包含纖維素系物質的塗被材料塗被未經塗被的錠劑所製造成者；並提供一種製造該種塗被錠劑之方法。

本發明之非塗被錠劑-其可為經塗被錠劑的核心-可含有除了上述二氧化矽和結晶纖維以外的通常可用於形成錠劑的任何其他習用添加劑，只要在不干擾本發明目的之範

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

圍內即可。例如，本發明之錠劑可以視情況含有任何載劑，例如雙醣和單醣如乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露糖醇和山梨糖醇；及澱粉例如馬鈴薯澱粉，小麥澱粉，玉米澱粉和稻米澱粉；潤滑劑，例如，無機物質如磷酸鈣和硫酸鈣，高級脂肪酸及其金屬塩（如，硬脂酸，硬脂酸鎂），高級醇，滑石，和合成矽酸鋁；崩解劑如澱粉，羧甲基纖維素的鈉塩或鉀塩，甲基纖維素，羧甲基澱粉及海藻酸鈉；以及黏合劑例如澱粉，蔗糖，明膠，阿拉伯膠，甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉，聚乙烯基吡咯酮和聚甲基吡咯酮。

本發明之非塗被錠劑-其可為塗被錠劑的核心-可經由將構成成分混合後，將所得混合物製錠而製成。將諸成份添加以得混合物之次序沒有特別地限定。不過，較佳者係先將結晶纖維素和二氧化矽混合，然後較佳者逐漸地加入通式(I)化合物，並予以混合在一起。此後，可加入選用成分並與所得混合物混合好。

製錠壓力沒有特別地限定，不過較佳者為不大於2噸。

要在本發明中用來塗被非塗被錠劑的塗被材料中所含的纖維素系物質沒有特別地限定，只要其為pH-無關且為水溶性者即可。具體而言，例如，可以使用者為羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，和甲基纖維素。較佳者為羥丙基甲基纖維素。

這些纖維素系物質可以單獨地使用，不過若需要時，也可以與少量的蠟，氧化鈦，滑石，低取代度的羥丙基纖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表

五、發明說明 (11)

維素，聚乙二醇，檸檬酸三乙酯或類似者一起使用。從塗被膜所具強度及經濟方面的觀點來看，較佳者係在塗被材料中添加聚乙二醇 (Macrogol)。

有關纖維素系物質在塗被液體中的濃度，若其太高時，則塗被膜中所含纖維素系物質的量會太過於高。因此之故，塗被液體具有太高的纖維素系物質濃度是不利的。較佳者，該纖維素系物質的濃度要小於20重量%，更佳者為6至15重量%。在塗被液體中有加入聚乙二醇 (Macrogol) 的情況中，其相對於纖維素系物質的濃度較佳者為1至50重量%左右，更佳者5至40重量%左右。

此外也可以使用酸可溶的薄膜形成物質來塗被該非塗被錠劑。例如，可以採用者為能夠溶解在胃酸中的塗被材料，例如甲基丙烯酸二乙胺塩，聚乙烯基乙縮醛二乙胺基乙酸塩 (AEA)，甲基丙烯酸二甲胺基乙基酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (市場商品為EUDRAGIT者 (甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲胺基乙基酯共聚物))，纖維素乙酸酯 N,N-二-正丁基羥丙基醚 (CABP)，等。

塗被方法未經特殊限定，但較佳者為噴塗膜法。

要施加在非塗被錠劑上面的塗膜材料量較佳者為使得塗膜為相對於非塗被錠劑 (錠核) 之1至10重量%。為了遮蔽非塗被錠劑所具苦味性，可用1重量%或更高的塗膜來塗被錠劑。不過，即使將錠劑塗被成具有10重量%以上的膜，並不能產生更多的優點。最有利者，該塗膜為約3重量%。在塗被彼等之前，最好先測量非塗被錠劑 (錠核) 的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

後

五、發明說明(12)

水含量，且該塗被操作要繼續到經塗被錠劑的水含量增加不再能察辨出為止。

實施例

本發明依實施例予以更詳細說明。惟只要不超越其範圍及旨意本發明不為這些實施例所限制而可涵蓋任何其他變更和修改。

實施例 1:

(1) 混合步驟:

各構成成分之混合，係使用下述混合裝置。

混合裝置：V-型混合機，FMV100(POWREX)

(1-1) 混合方法:

依下述混合物配方稱取1000克結晶纖維素及50克輕質矽酸酐，放入混合機內，混合5分鐘。

將平均聚合度12,000之聚(氯化丙烯鹽氧基乙基-N,N-二甲基-N-苄基銨)(通式(I)化合物中X為氯離子者-後文簡稱"化合物1")的總量分成四份，以五分鐘間隔次序加入混合中之混合物內。

其次，稱取50克硬脂酸鎂，加入混合物內並再混合一分鐘。

(1-2) 混合物配方(10公斤):

化合物 1 8900 克

結晶纖維素 1000 克

(市面商品為 Avicel PH-F20 者(平均粒度為 17 微米))

硬脂酸鎂 50 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

輕質矽酸 50克

(視比重(體密度): 30克/升)

(2) 製錠步驟:

混合物形成錠時係使用下列製錠裝置:

製錠裝置: 旋轉製錠機, HT-AP15SS (Hata Ironworks CO.)

(2-1) 製錠條件

迴轉數: 35rpm

錠厚度: 5毫米

錠硬度: 7以上

製錠之垂直壓力: 2噸以下

進料系統: 使用強制進料機

(3) 塗被步驟:

塗被非塗被錠劑時, 係使用下列塗被裝置:

塗被裝置: Dria Coater 650 (POWREX)

(3-1) 塗被方法:

步驟(2)所製非塗被錠劑7公斤放入塗被淺盤內, 其係保持被錠粒吸收的蒸氣溫度為80℃而不旋轉該盤(迴轉數: 0rpm), 直到從盤中排出的蒸氣溫度變成定值為止。於此階段中, 排放蒸氣溫度經確定為50℃或更高。從盤中取出20錠樣品並予以稱重。然後, 將其研磨並測量其水份。其後, 將下述組成之塗被液體在該盤以7rpm迴轉時, 以12克/分的噴佈速率噴佈在錠粒上面。30分鐘之後, 將盤的迴轉數改成15rpm, 並繼續以約18克/分的噴佈速率進行噴佈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明(14)

。於噴佈過程中在規則間隔取出20錠樣品，測量其重量及水份。當所採取經塗被錠劑之水份不再增加且塗被錠劑之重量達到非塗被錠劑重量的103%時，即停止噴佈。其後，仍以5rpm旋轉盤子約60分鐘以乾燥塗被錠劑。

(3-2)塗被液體配方：

經丙基甲基纖維素 2910	400克
Macrogol 6000	120克
經離子交換之水	4600克

實施例 2

(1)混合步驟：

構成成分之混合，係使用下述混合裝置。

混合裝置：V-型混合機，FMV100(POWREX)

(1-1)混合方法：

依下述混合物配方稱取2000克結晶纖維素及50克輕質矽酸酐，放入混合機內，混合5分鐘。

將化合物1的總量分成四份，以5分鐘間隔次序加入混合中之混合物內。

其次，稱取50克硬脂酸鎂，加入混合物內並再混合一分鐘。

(1-2)混合物配方(10公斤)

化合物 1	7900克
結晶纖維素	1000克

(市面商品為 Aricel PH-310者(平均粒度：40微米))

硬脂酸鎂	50克
------	-----

五、發明說明(15)

輕質矽酸 50克

(視比重(體密度): 50克/升)

(2)製錠步驟, 塗被步驟:

依實施例1中的相同方式, 將混合物製錠並塗被。

實施例3

(1)混合步驟:

構成成分之混合, 係使用下述混合裝置。

混合裝置: V-型混合機, FMV100(POWREX)

(1-1)混合方法:

依下述混合物配方稱取2000克結晶纖維素550克乳糖及50克輕質矽酸酐, 放入混合機內, 混合5分鐘。

將化合物1的總量分成四份, 以5分鐘間隔, 次序加入混合中之混合物內。

其次, 稱取50克硬脂酸鎂, 加入混合物內並再混合一分鐘。

(1-2)混合物配方(10公斤)

化合物1 8350克

結晶纖維素 1000克

(市面商品為 Aricel PH-F20者(平均粒度: 17微米))

乳糖 550克

硬脂酸鎂 50克

輕質矽酸 50克

(視比重(體密度): 50克/升)

(2)製錠步驟, 塗被步驟:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(16)

依實施例1中的相同方式，將混合物製錠並塗被。

實施例4

(1)混合步驟，製錠步驟：

依實施例1的相同方式，將諸構成成分混合並製錠。

(2)塗被步驟：

(2-1)塗被方法：

依實施例1中的相同方式，以下述配方之塗被液體塗被非塗被錠劑後，將其乾燥，其次於仍裝著經乾燥的塗被錠劑於其中之塗被盤內加入5克的巴西棕櫚蠟，並將該盤以5rpm再旋轉5分鐘。

(2-2)塗被液體配方：

經丙基甲基纖維素2910	400克
Macrogol 6000	120克
氧化鈦	28克
經離子交換之水	4000克

(2-3)潤滑劑：

粉末狀巴西棕櫚蠟	5克
----------	----

實施例5

依實施例1-(1)及(2)相同方式製成非塗被錠劑，不同處在於使用平均聚合度為13,000之聚(氯化丙烯鹽氧基乙基-N,N-二甲基-N-苄基銨)(通式(I)中X為氯離子者)。接著，依實施例1-(3)相同方式塗被而得塗被錠劑。

實施例6

依實施例1-(1)及(2)相同方式製成非塗被錠劑，不同

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

處在於使用平均聚合度為15,000之聚(氯化丙烯醯氧基乙基-N,N-二甲基-N-苄基銨)(通式(I)中X為氯離子者)。接著，依實施例1-(3)相同方式塗被而得塗被錠劑。

比較例 1

(1) 混合步驟：

構成成分之混合，係使用下述混合裝置。

混合裝置：V-型混合機，FMV100(POWREX)

(1-1) 混合方法：

依下述混合物配方稱取1000克結晶纖維素及50克輕質矽酸酐，放入混合機內，混合5分鐘。

將化合物1的總量分成四份，以5分鐘間隔，次序加入混合中之混合物內。

其次，稱取50克硬脂酸鎂，加入混合物內並再混合一分鐘。

由於化合物1與水難以混合，因此在混合的系統上噴佈890克的水。

(2-1) 混合物配方(10公斤)

化合物 1	8010 克
-------	--------

水	890 克
---	-------

結晶纖維素	1000 克
-------	--------

(市面商品為 Aricel PH-F20 者(平均粒度：17微米))

硬脂酸鎂	50 克
------	------

輕質矽酸	50 克
------	------

(視比重(體密度)：30克/升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(18)

比較例 2

(1) 混合步驟：

構成成分之混合，係使用下述混合裝置。

混合裝置：V-型混合機，FMV100(POWREX)

(1-1) 混合方法：

依下述混合物配方，稱取1000克結晶纖維素和50克輕質矽酸酐，放入混合機內，混合5分鐘。

將化合物1的總量分成四部份，以5分鐘間隔次序加入混合中之混合物內。

其次，稱取50克硬脂酸鎂，加入混合物內並再混合一分鐘。

(1-2) 混合物配方(10公斤)

化合物1 8900克

結晶纖維素 1000克

(市面商品為 Aricel PH-301者(平均粒度：40微米))

硬脂酸鎂 50克

輕質矽酸 50克

(視比重(體密度)：30克/升)

(2) 製錠步驟，塗被步驟：

依實施例1相同方式，將混合物製錠並塗被。

比較例 3：

(1) 混合步驟：

構成成分之混合，係使用下述混合裝置。

混合裝置：V-型混合機，FMV100(POWREX)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(19)

(1-1) 混合方法：

依下述混合物配方，稱取2000克結晶纖維素及50克輕質矽酸酐，放入混合機內，混合5分鐘。

將化合物1的總量分成四份，以5分鐘間隔，次序加入混合中之混合物內。

其次，稱取50克硬脂酸鎂，加入混合物內並再混合一分鐘。

(1-2) 混合物配方(10公斤)

化合物1 8900克

結晶纖維素 1000克

(市面商品為 Aricel PH-302者(平均粒度：120微米))

硬脂酸鎂 50克

輕質矽酸 50克

(視比重(體密度)：30克/升)

(2) 製錠步驟，塗被步驟：

依實施例1相同方式，將混合物製錠並塗被。

比較例4

(1) 混合步驟：

構成成分之混合，係使用下述混合裝置。

混合裝置：V-型混合機，FMV100(POWREX)

(1-1) 混合方法：

依下述混合物配方，稱取50克輕質矽酸酐並放入混合機內。

將化合物1的總量分成四份，以5分鐘間隔，次序加入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(20)

混合中之混合物內。

其次，稱取50克硬脂酸鎂，加入混合物內並再混合一分鐘。

(1-2) 混合物配方(10公斤)

化合物 1 9900 克

硬脂酸鎂 50 克

輕質矽酸 50 克

(視比重(體密度): 30 克/升)

(2) 製錠步驟，塗被步驟：

依實施例 1 相同方式，將混合物製錠並塗被。

比較例 5

(1) 混合步驟：

構成成分之混合，係使用下述混合裝置。

混合裝置：V-型混合機，FMV100(POWREX)

(1-1) 混合方法：

依下述混合物配方稱取1000克結晶纖維素並放入混合機內。

將化合物 1 的總量分成四份，以5分鐘間隔次序加入混合中之混合物內。

其次，稱取50克硬脂酸鎂，加入混合物內並再混合一分鐘。

(1-2) 混合物配方(10公斤)

化合物 1 7900 克

結晶纖維素 1000 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(21)

(市面商品為 Aricel PH-F20者(平均粒度：17微米))

硬脂酸鎂 50克

(2)製錠步驟，塗被步驟：

依實施例1相同方式，將混合物製錠並塗被。

比較例6

(1)混合步驟：

構成成分之混合，係使用下述混合裝置。

混合裝置：V-型混合機，FMV100(POWREX)

(1-1)混合方法：

依下述混合物配方稱取9950克化合物1及50克硬脂酸鎂，放入混合機內，並混合一分鐘。

(1-2)混合物配方(10公斤)：

化合物1 9950克

硬脂酸鎂 50克

(2)製錠步驟，塗被步驟：

依實施例1相同方式，將混合物製錠並塗被。

比較例7

依實施例1相同方式製備非塗被錠劑，但在比例中不予以塗被。

試驗例1

對上面所製備樣品檢驗彼等的粉末流動性及可壓性(可製錠性)。如表1所示，非塗被錠劑所具重量的起伏情形顯示出粉末流動性，而對應於經由將粉末混合物以2噸或較低的壓力壓製成的非塗被錠劑之經塗被錠劑所發生的缺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (22)

口和龜裂之頻率則代表其可壓性。由於非塗被錠劑具有高度吸濕性，因此其重量會在磨耗試驗中增加。試驗後的錠劑所具外觀顯示出彼等的可壓製性。

試驗數據皆示於表 1 之中。

表 1

	非塗被錠劑的 重量起伏情形	缺 口 龜 裂	可 製 錠 性
實 施 例 1	小	無	A
實 施 例 2	小	無	A
實 施 例 3	小	無	A
比 較 例 1	不 能 製 錠	-	-
比 較 例 2	小	表 面 龜 裂	C
比 較 例 3	小	表 面 龜 裂 邊 緣 缺 口	C
比 較 例 4	小	表 面 龜 裂 邊 緣 缺 口	C
比 較 例 5	中 等	無	B
比 較 例 6	大	表 面 龜 裂 邊 緣 缺 口	D

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(23)

於比較例1中，諸成分係與水一起混合，諸成分因其所具潮解性和蛛網狀現象而不能充分地混合，且不能製錠。

於諸成分不與水混合之所有實施例和比較例中，都可以將混合物製錠且可塗被非塗被錠劑。不過，只有在實施例1，實施例2和實施例3中沒有粉末流動性和可壓製性方面的問題。

於比較例4中，沒有用到結晶纖維素；於比較例5中，沒有用到輕質矽酸酐；而於比較例6中，這兩種都沒有用到。在沒有結晶纖維素的情況中，混合物的製錠性（可壓製性）極端地差，且經塗被錠粒的表面有龜裂現象。於沒有輕質矽酸酐的情況中，混合物的粉末流動性不佳，且錠劑所具重量的起伏情形增加。於沒有這兩者－結晶纖維素和輕質矽酸酐－的情況中，錠劑所具重量的起伏大大地增加，且錠劑係龜裂且有缺口者，或亦即，該混合物的製錠性不佳。

於比較例2中，使用平均粒度為40微米的結晶纖維素；而於比較例3中，使用平均粒度為120微米的結晶纖維素。於這兩例中，都使用視比重（體密度）為30克/升的輕質矽酸酐。即使在使用大平均粒度的結晶纖維素之情況中，若其中有加入小視比重（體密度）的輕質矽酸酐時，其混合物也可以製成錠（參看實施例2）。不過，如該等比較例所顯示者，若在混合物中加入大視比重（體密度）之輕質矽酸酐時，則如所知者，其錠粒會龜裂或有缺口且混合物的製錠

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(24)

性不良。

如使用小視比重(體密度)的輕質矽酸酐和小平均粒度的結晶纖維素之實施例1中所示者，所形成的錠劑具有高化學品(活性成分)含量。因此，本發明錠劑的優點在於可將錠劑的劑量減少。此外，本發明錠劑所用的混合物調配物可以在將其混合的步驟之後，不需額外的造粒步驟，即可直接在連續式製造工廠中予以穩定地製錠。

試驗例2

本發明錠劑在其含水量大於7%時即變形，此外，在吸收更多的水之後，彼等會潮解。錠劑的安定性可經由將彼等塗被而予以確保。為了評估其安定性，將實施例1，實施例4和比較例7的錠粒保持在60℃、90℃相對濕度下20分鐘，並檢查彼等形狀有無變化。此外，也將彼等放入口中30秒鐘以檢驗其苦味性。試驗數據如表2。

表 2

	變形	苦味
實施例 1	無	無
實施例 4	無	無
比較例 7	有	有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(25)

該數據指出經塗被錠劑具有高安定性而且經塗被錠劑也因為其苦味被掩蔽而容易服用。

另外也對實施例5及6中所得錠劑施以與試驗例1及2相同試驗，都產生相同良好結果。

本發明通式(I)非交聯陰離子交換樹脂展現出優良的醫藥效用且可用為供口服給藥用的膽固醇壓抑劑。根據本發明製錠方法，可將具有良好醫藥效用的通式(I)經口服用膽固醇抑制劑形成容易服用的醫藥品。

工業應用性

本發明提供一種口服給藥之陰離子交換樹脂的膽固醇壓抑錠劑，其優越於其他習用者為劑量可減少且容易服用。此外，本發明製錠方法具有大優點在於其不需要任何附帶的造粒步驟。本發明錠劑可用包含纖維素系物質的塗被材料予以塗被，且所得塗被錠劑因不具苦味而較易於服用。

本發明方法有利之處在於可應用於工業工廠中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

佳為經纖維素系物質塗被過者。該等錠劑都容易服用，因其不含苦味。由於該等錠劑可包含大量的活性成分，因此錠劑的劑量可減少。包含該等構成成分的混合物可以直接在不用水之情況中製成錠劑。

英文發明摘要(發明之名稱：)

containing water. The non-coated tablets are preferably coated with cellulosic substances. The tablets are easy to take, as being not bitter. The dose of the tablets can be decreased, since the tablets can contain a large amount of the active ingredient. The mixture comprising the constituent components can be directly tabletted in the absence of water.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

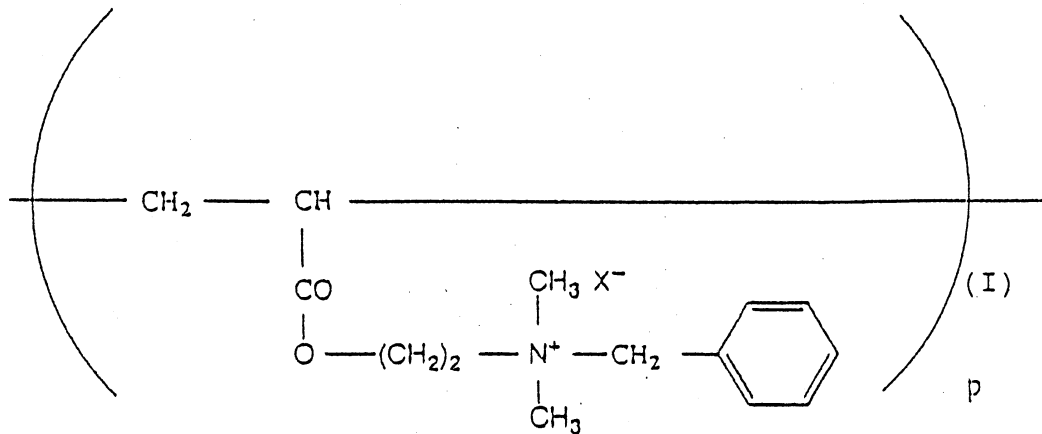
訂

線

附
件
二

四、中文發明摘要(發明之名稱：含有陰離子交換樹脂的錠劑)

本發明揭示經口服給藥的膽固醇壓抑性塗被錠劑或非塗被錠劑，其包含一種通式(I)陰離子交換樹脂

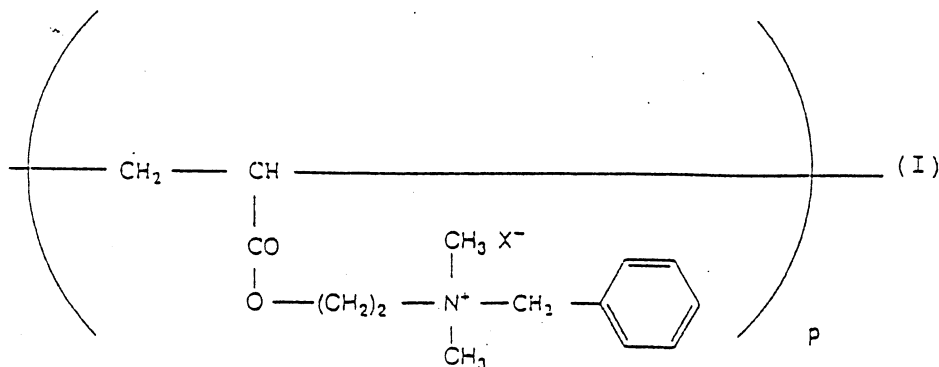


(其中 X 表生理可接受的相對離子；P 表平均聚合度，且大於 10,000；)

與二氧化矽及結晶纖維素，但不包含水。該非塗被錠劑較

英文發明摘要(發明之名稱：ANION EXCHANGE RESIN-CONTAINING TABLETS)

Disclosed are cholesterol-depressant, coated or non-coated tablets for oral administration, which comprise an anion exchange resin of formula (I):



wherein X represents a physiologically-acceptable counter ion; and p represents an average degree of polymerization, and is larger than 10,000, silicon dioxide and crystalline cellulose, but not

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

附件
乙

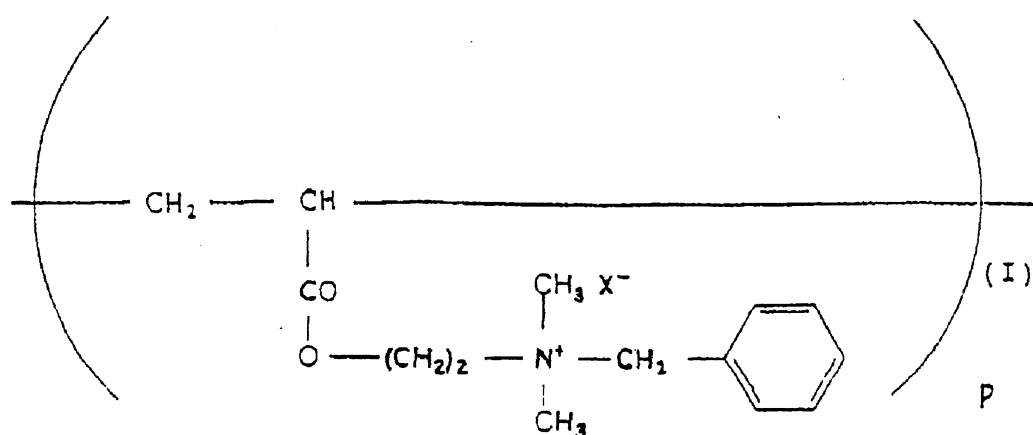
第 86115101 號專利申請案

申請專利範圍修正本

修正
71年12月16日
補充

(91 年 12 月 16 日)

1. 一種含有陰離子交換樹脂之錠劑，其係經由將通式(I)之非交聯陰離子交換樹脂



(式中 X 表一個生理可接受的相對離子；p 表平均聚合度且大於 10,000；)

與 0.1 至 5 重量%之二氧化矽及 1 至 30 重量%之結晶纖維素，於不含水之情況中混合，接著將所得混合物製錠而形成者。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之錠劑，其中所添加的該二氧化矽具有 20 克/升至 70 克/升之視比重，且所添加的該結晶纖維素具有 10 至 50 微米之平均粒度。
3. 一種含有陰離子交換樹脂的塗被錠劑，其係經由將根據申請專利範圍第 1 或 2 項所述非塗被錠劑核心用 1 至 10 重量%之包含纖維素的塗被劑予以塗被而形成者。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之塗被錠劑，其中該纖維素為羥丙基甲基纖維素。