I539976

(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 I539976 B**

(45)公告日： 中華民國 105 (2016) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：100133154 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 09 月 15 日

(51)Int. Cl.： ***A61K9/48*** ***(2006.01)***

(30)優先權：2010/10/21 南韓 10-2010-0103053

(71)申請人：樂天精密化學股份有限公司 (南韓) LOTTE FINE CHEMICAL CO., LTD. (KR)
南韓

(72)發明人：孫晋洌 SON, JIN RYUL (KR) ；白鉉號 BAEK, HYON HO (KR) ；朴恩姬 PARK, EUN HEE (KR) ；李性完 LEE, SUNG WAN (KR) ；宋敏圭 SONG, MIN GYU (KR) ；車玆鉉 CHA, JA HYUN (KR) ；車在煜 CHA, JAE UK (KR) ；高媛和 KO, WON HWA (KR)

(74)代理人：吳豐任；戴俊彥

(56)參考文獻：

EP 1752140A1 US 5733575A

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 21 頁

(54)名稱

腸溶硬膠囊之組合物與使用此組合物所得之腸溶硬膠囊

COMPOSITION FOR ENTERIC HARD CAPSULES, AND ENTERIC HARD CAPSULE PREPARED USING THE COMPOSITION

(57)摘要

一種用於腸溶硬膠囊之組合物，與使用此組合物所得之腸溶硬膠囊。用於腸溶硬膠囊之組合物包括至少有三個羥基之多元醇。使用此組合物所得之腸溶硬膠囊在儲存期間，會延遲鹽份自腸溶硬膠囊中析出。

A composition for enteric hard capsules, and an enteric hard capsule prepared using the composition. The composition for enteric hard capsules may include polyol having at least three hydroxyl groups. During the storage of the enteric hard capsule prepared using the composition, the separation of salt from the capsule is delayed.

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：100133154

※申請日：100.9.15　※IPC分類：A61K 9/48 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

腸溶硬膠囊之組合物與使用此組合物所得之腸溶硬膠囊
/COMPOSITION FOR ENTERIC HARD CAPSULES, AND ENTERIC HARD CAPSULE PREPARED USING THE COMPOSITION

二、中文發明摘要：

一種用於腸溶硬膠囊之組合物，與使用此組合物所得之腸溶硬膠囊。用於腸溶硬膠囊之組合物包括至少有三個羥基之多元醇。使用此組合物所得之腸溶硬膠囊在儲存期間，會延遲鹽份自腸溶硬膠囊中析出。

三、英文發明摘要：

A composition for enteric hard capsules, and an enteric hard capsule prepared using the composition. The composition for enteric hard capsules may include polyol having at least three hydroxyl groups. During the storage of the enteric hard capsule prepared using the composition, the separation of salt from the capsule is delayed.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(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】

本發明涉及一種用於腸溶硬膠囊之組合物，與使用此組合物所得之腸溶硬膠囊。更具體地說，本發明關於一種包括至少有三個羥基之多元醇而用於腸溶硬膠囊之組合物，與使用此組合物所得之腸溶硬膠囊。

【先前技術】

作為醫藥製劑與保健製劑的膠囊，通常使用明膠，羥丙基甲基纖維素（HPMC）與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）作為基礎材料而製得。

明膠膠囊有很大的工業生產量和強大價格競爭力。然而，如果膠囊含有 10 wt%或更少的水分時，明膠膠囊可能會失去可塑性，並可能在抗衝擊性上顯示嚴重的劣化。而對狂牛病的顧慮也限制了明膠膠囊的用途。由於此等原因，以植物為基礎而製備時不含明膠的羥丙基甲基纖維素膠囊已受到關注。

然而，傳統的羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯膠囊的透明度低，例如，在 10wt%或以下低水分含量時是脆弱的。此外，當被儲存在嚴重的高溫條件下時，因為包括過量的中和劑（例如鹼），羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯膠囊可能會失去內部的水分而慢慢變硬。此外，中和劑可能會在相對較

短的一段時間內，大部分在 30 天內就會與硬化的膠囊分離，而被稱為鹽分的分離（separation of salt）。

【發明內容】

本發明提供了一種用於腸溶硬膠囊之組合物，包括有至少三個羥基之多元醇。

本發明又提供了使用此組合物所得之腸溶硬膠囊。

根據本發明的一方面，提供了一種用於腸溶硬膠囊之組合物，此組合物包括：約 50 重量份至約 90 重量份之羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP），約 10 重量份至約 50 重量份的羥丙基甲基纖維素（HPMC），約 5.5 至約 8.5 重量份的鹼劑，約 2 至約 15 重量份至少有三個羥基的多元醇，其中羥丙基甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯，鹼劑和多元醇的量是根據 100 份的羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的總重量來計算。

羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯可能包括約 20wt% 重量至約 24% 重量的甲氧基，約 6% 重量至約 10% 重量的羥丙氧基，約 21% 重量至約 26 wt% 重量的鄰苯二甲基，並可有約 48 cSt 到約 66cSt 的動黏度（kinetic viscosity）。

鹼劑可包括選自由氨水，氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鈣所組成之群組之至少一者，與至少兩者之混合物。

具有至少三個羥基的多元醇可包括選自由甘油，山梨醇，三乙醇胺，蔗糖和糖苷所組成之群組之至少一者。

組合物可進一步包括大約0.05重量份至約0.5重量份的乳化劑，根據100份羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的總重量而計。

乳化劑可包括選自由十二烷基硫酸鈉（SLS）與糖酯（SE）所組成的群組之至少一者，和至少兩者之混合物。

組合物可進一步包括水，其中水之重量（Ww）對羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯總重量（Wm）之比率（Ww/Wm），大約可以是3/1至17/3。

依據本發明的另一方面，提供了一個使用經由任何上述一種組合物所製備的腸溶硬膠囊。

【實施方式】

下文中，依據本發明的實施例，將詳細描述腸溶硬膠囊的組合物。

根據本發明目前的實施例，腸溶硬膠囊的組合物可包括：約50重量份至約90重量份（例如，大約60重量份到80重量份）的羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）；大約10重量份到50重量份（例如，約20重量份至40重量份）的羥丙基甲基纖維素（HPMC），約5.5重量份至約8.5重量份（例如，約6.0重量份至約7.0重量份）的鹼劑，約2重量份至約15重量份（例如，約5重量份至約10重量份）而至少有三個羥基的醇（以下簡稱“多元醇”），其中，羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯，羥丙基甲基纖維素，鹼劑和

多元醇的量，是根據100份羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的總重量來計算。

羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯在胃液的pH值（pH值約1.2）至少2至4小時不會崩解，但在小腸液的pH值（pH值約 6.8）下，10分鐘內迅速崩解。羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯可包括，含20 wt%至24 wt%的甲氧基，6 wt%至10wt%的羥丙氧基和21wt%至26 wt%重量的鄰苯二甲基。甲氧基，羥丙氧基和鄰苯二甲基的量，是個別根據羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的總重量來計算的。羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯可具有約48cSt（centistokes）到約66cSt的動黏度。整份本說明明中，術語“動粘度”與“粘度”表示使用Anton-Paar MCR 301所測量（升溫速率：2℃/分鐘，主軸（Spindle）編號：CC 27 8009，轉速（剪切速率）：1/秒;得自Anton-Paar），特別是術語“羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的動黏度”表示如上所述，測得羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯20wt%水溶液的黏度。當作為腸溶硬膠囊用的組合物包含具有此等物理特性用的羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯時，使用此組合物所製得的腸溶硬膠囊可能有適當的強度，良好的透明度和可塑性。當包含羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的組合物用作製備腸溶硬膠囊時，可使用較少量的鹼劑。在腸溶硬膠囊的儲存期間，這可以延遲鹽，其包括鹼性成分，例如，鈉、鉀和鈣離子，從膠囊膜分離。然而，本發明方面是不限於此。羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯可

能有不同於前述之其他的物理性質。當羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的量，以100份羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯總重量而計，約在0重量份至約90重量份之間時，水性組合物具有適合形成適當膠囊厚度的黏度，而由此水性組合物所製得之膠囊可具有良好的腸道特點。

羥丙基甲基纖維素可以改善脆弱腸溶膠囊膜的彈性和腸溶膠囊成形性，得以調整水性組合物的膠化開始溫度（gelation start temperature）之溫度範圍到，例如，約20℃至70℃左右，而適用於商業化生產。羥丙基甲基纖維素可包括約4 wt%至約12 wt%，例如，約4w%至約7.5w%之羥丙氧基，和約19wt%至30w t%，例如，約27wt%至約30wt%之甲氧基。甲氧基和羥丙氧基的量，是個別根據羥丙基甲基纖維素的總重量來計算的。2wt%羥丙基甲基纖維素水溶液的粘度可從大約3 cps（centipoises）至約50 cps，例如，從大約3 cps約15 cps。當羥丙基甲基纖維素的量以100份羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯總重量來計算時，在約10重量份到50重量份的範圍內時，膠囊具有良好的成形性，所製得之膠囊可具有良好的彈性和良好的腸道特點。

鹼劑可使得羥丙基甲基纖維素溶解，其可為鹼性物質，例如氨水，氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鈣，或是至少兩者的混合物。鹼劑可影響膠化起始溫度。本文中所使用的術語

“膠化起始溫度”代表，黏度測量過程中，開始持續加熱時，水性組合物的黏度隨著溫度增加而下降的溫度。鹼劑的量，可從約0.5 wt%至5 wt%，例如，約1%至約2.5%時，是根據水性組合物的總重量而計。當鹼劑量的範圍，以100份羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯總重量來計算，是在約5.5重量份到8.5重量份的範圍內時，羥丙基甲基纖維素可以很容易地溶解，而含有鹼劑的水性組合物可以有適當的pH值，而所得的膠囊可具有良好的腸溶解特性，並延遲鹽從膠囊膜析出。

多元醇可提高膠囊的膜強度，增進膠囊的保濕性特點，以防止硬化，因此，延遲鹽，例如鹼劑從膠囊膜析出。也就是說，多元醇可作為延遲鹽從膠囊膜析出的增塑劑。多元醇可包括選自由甘油，山梨醇，三乙醇胺，蔗糖和糖苷所組成之群組之至少一者。當多元醇量的範圍，以100份羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯總重量來計算，是在約2重量份到15重量份的範圍內時，所得的膠囊可具有良好塑性，柔軟，而有適當水分保存特性的膜，並可有良好的透明性和強度。因此在長期儲存下，可以不會有鹽從膠囊中析出。

在一些實施例中，作為腸溶硬膠囊的組合物還可能進一步包括，根據100份羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯和羥丙基甲基纖維素的總重量計，大約0.05重量份至約0.5重量份（例如，約0.1重量份至約0.2重量份）之乳化劑。乳化劑

可以改善膠囊成形性。乳化劑可包括十二烷基硫酸鈉（SLS），糖酯（SE）及其混合物。特別是，十二烷基硫酸鈉可大大提高膠囊成形性。當乳化劑的量在根據100份羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯和羥丙基甲基纖維素的總重量計，大約0.05重量份至約0.5重量份的範圍內時，組合物可具有良好的膠囊成形性，所得的膠囊，在服用時對於胃腸道的症狀，也可具有良好的品質和良好的安全性。

作為腸溶硬膠囊的組合物還可能進一步包括水。在這個例子中，羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯，羥丙基甲基纖維素，鹼劑與多元醇其中之至少一者存在而且溶解於水中。其中水之重量（Ww），對羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯總重量（Wm）之比率（Ww/Wm），大約可以是3/1至17/3。

另據本發明的其他方面，提供了一種使用上文所述的組合物而製備的腸溶硬膠囊。

下文中，將詳細描述依據本發明之實施例，使用組合物製備腸溶硬膠囊的方法。根據目前之實施例，本方法可包括以下步驟：

第一步是準備一種用於腸溶硬膠囊的組合物，在室溫下（例如，溫度約 20℃至30℃左右）將羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素、鹼劑、多元醇或類似者，加入水中。本文中所使用的術語“組合物”表示一種羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素、鹼劑與多元

醇其中之至少一者，至少部分溶解於水中及或部分膠化之組合物。如前所製備的組合物可具有約4.5～6.5的pH值，黏度則從約1000 cps到約3000 cps，例如，從1500 cps至約2500 cps。組合物的膠化起始溫度可能依據所混合羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素、鹼性劑、多元醇比例的不同而有所不同。例如，組合物的膠化起始溫度可以調整到約40℃至60℃左右。

組合物可能進一步包括二氧化鈦和其他著色劑，如礦物顏料，天然色素，或焦油色素之至少一者。

第二步是加熱組合物至第一溫度（即膠化溫度），其高於膠化起始溫度。第一溫度可高於膠化起始溫度約1℃至20℃左右，例如，約5℃至10℃左右。

第三步是要冷卻加熱過的組合物至第二溫度（即浸入溫度），其低於水性組合物的膠化起始溫度。第二溫度可低於膠化起始溫度約15℃至40℃左右，例如，約20℃至35℃左右。

第四步是讓加熱到高於膠化起始溫度的第三溫度之模塑針，浸入到組合物中。第三溫度可高於膠化起始溫度約10℃至40℃左右。

第五步是將模塑針自組合物中移除，獲得塗有薄膜的模塑針。

第六步驟是維持薄膜在高於膠化起始溫度的第四溫度一段第一時間，使得薄膜固定在模塑針上。第四溫度可從約

60℃至 80℃左右。第一時間，可從約 1 分鐘到 15 分鐘左右，例如，約 8 分鐘。

第七個步驟是在第五溫度下經過第二時間乾燥固定的薄膜，而獲得膠囊殼。第五溫度可從約 20℃至 40℃左右。第二時間，可從約 30 分鐘到 60 分鐘左右。

下文中，將參照下面的例子詳細描述一個或是多個實施例。這些例子僅作說明用途，而不欲限制本發明適用的範圍。

範例

實施例 1-實施例 9 與比較例 1-比較例 7

（成分的準備）

羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素、氫氧化鈉、增塑劑、乳化劑和水以表 1 所示的適當比率加以混合，而製備用於腸溶硬膠囊的組合物。組合物的溫度維持在 20℃。

表 1

實施例	組合物（重量比率）*1												
	HPMCP		HPMC			鹼劑			增塑劑				乳化劑
	HP	HP	HPMC	HPMC	HPM	Na	Ca(O	KO	甘	山	PG	PE	SLS

104 年 8 月 18 日修正替換頁

	-50*2	-55*3	2906*4	2910*5	C2208*6	OH	H)2	H	油	梨醇	*7	G*8	
實施例1	80	0	20	0	0	7.0	0	0	5	0	0	0	0.1
實施例2	80	0	20	0	0	7.0	0	0	10	0	0	0	0.1
實施例3	80	0	20	0	0	7.0	0	0	15	0	0	0	0.1
實施例4	80	0	20	0	0	7.0	0	0	2	0	0	0	0.1
實施例5	80	0	0	0	20	0	4.5	0	7	0	0	0	0.1
實施例6	80	0	0	20	0	0	0	8.5	12	0	0	0	0.1
實施例7	80	0	20	0	0	7.0	0	0	0	5	0	0	0.1
實施例8	80	0	20	0	0	7.0	0	0	0	10	0	0	0.1
實施例9	0	80	20	0	0	8.5	0	0	10	0	0	0	0
比較例	8	0	20	0	0	7.	0	0	0	0	5	0	0.1

1	0					0							
比較例 2	80	0	20	0	0	7.0	0	0	0	0	10	0	0.1
比較例 3	80	0	20	0	0	7.0	0	0	0	0	0	5	0.1
比較例 4	80	0	20	0	0	7.0	0	0	0	0	0	10	0.1
比較例 5	80	0	20	0	0	7.0	0	0	1	0	0	0	0.1
比較例 6	0	80	20	0	0	8.5	0	0	0	0	0	0	0.1
比較例 7	0	80	20	0	0	8.5	0	0	0.5	0	0	0	0.1

*1：組合物中，水的量是羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯和羥丙基甲基纖維素總重量的 4 倍以上。

*2：羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的 HP-50（含 22.3 wt%的甲氧基，8.5 wt%的羥丙氧基，25.21 wt%的鄰苯二甲基，動黏度為 54.3 cSt），Samsung Fine Chemicals Co., Ltd 所生產。

*3：羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的 HP-55（含 19.8w%的甲氧基，7.1 wt%的羥丙氧基，33.15w%的鄰苯二甲基，動黏度為 42.97 cSt），Samsung Fine Chemicals Co., Ltd 所生

產。

* 4：AnyCoat- C BN4，Samsung Fine Chemicals Co., Ltd 所生產。

* 5：AnyCoat- C AN4 的，Samsung Fine Chemicals Co., Ltd 所生產。

* 6：AnyCoat- C CN4，Samsung Fine Chemicals Co., Ltd 所生產。

* 7：丙二醇。

* 8：聚乙二醇。

（腸溶膠囊的製備）

腸溶膠囊使用列於表 2 的條件，按上述方法準備的組合物而製備。

首先，各組合物加熱到膠化溫度。然後，組合物冷卻到低於膠化起始溫度的溫度（浸入溫度）。然後，然後，將溫度（模塑針溫度）預熱至高於相應組合物的膠化起始溫度的模具針（Technophar Equipment & Service Ltd.，針號，＃0）浸在組合物中（即膠化前的組合物），使模具針塗有水性組合物。在這步驟中，塗在模具針上的組合物至少部分膠化。然後，將模具針從組合物中移出。隨後，模具針維持在 70℃的溫度約 5 分鐘，並在溫度 30℃下乾燥約 45 分鐘。

表 2

	膠化形成條件 *1			
	膠化起始溫度(℃)	膠化溫度(℃)	浸入溫度(℃)	模塑針溫度(℃)
實施例1	46	65	26	80
實施例2	46	65	26	80
實施例3	46	65	26	80
實施例4	46	65	26	80
實施例5	52	70	26	80
實施例6	50	70	28	82
實施例7	46	65	26	80
實施例8	46	65	26	80
實施例9	47	64	28	82
比較例1	46	65	26	80
比較例2	46	65	26	80
比較例3	46	65	26	80
比較例4	46	65	26	80
比較例5	46	65	26	80
比較例6	45	65	28	82
比較例7	45	65	28	82

*1: 在實施例 1-9 中，膠囊使用熱針法（hot-pin）製備，其

為一種熱膠化（thermal gelation）。

實施例 1 之評估

根據實施例 1-9 和比較例 1-7 所準備的膠囊進行如下的特性評估。結果見表 3。

衝擊測試

每個實例所得之二十枚膠囊，從 10 公分的高度自由落下 70 克的重量進行衝擊。然後，計算二十枚經測試膠囊中，破裂膠囊的數目。受試膠囊水分含量約 8 ±0.5%。

鹽分離測試

每個實例所得之五枚膠囊放在小瓶中，每個小瓶都維持開啟，在溫度約 40℃，相對濕度 75%左右下，被安置在一個壽命測試儀 Life Tester 中（JEIO TECH，TH-G-180L）。然後，每天一次觀察膠囊的外觀，持續超過四個月。記錄從測試開始當天至鹽開始從膠囊分離的日期。

透明度

將每個乾燥的膠囊對著螢光燈，膠囊的濁度由目測評判為以下三個類別之一。

◎：清楚

○：略不清楚（如果膠囊表面上似乎略顯粗糙，或者看到不

溶性雜質）

△：朦朧

實例 2 之評估

崩解測試是根據韓國藥典第九章（第 9 版）。根據實施例 1-9 和比較例 1-7 所準備的膠囊，浸在 pH 值為 1.2 的測試溶液中，這是類似胃液的 pH 值，與 pH 值為 6.8 的測試溶液中，這是類似小腸液的 pH 值，來測量崩解時間。結果見表 3。

表 3

	衝擊測試	鹽開始分離時間(日)	透明度	崩解測試	
				崩解時間	
				pH 1.2	pH 6.8
實施例1	0	未發生	◎	> 120	3.20
實施例2	0	未發生	◎	> 120	3.35
實施例3	0	未發生	◎	> 120	3.48
實施例4	0	65	◎	> 120	3.16
實施例5	0	未發生	◎	> 120	3.28
實施例6	0	未發生	◎	> 120	3.11
實施例7	4	未發生	○	> 120	3.24
實施例8	4	未發生	○	> 120	3.79

實施例9	4	未發生	○	> 120	3.88
比較例1	0	30	◎	> 120	3.04
比較例2	0	35	◎	> 120	2.99
比較例3	0	28	◎	> 120	3.15
比較例4	0	41	◎	> 120	3.33
比較例5	0	26	◎	> 120	3.45
比較例6	4	20	○	> 120	3.16
比較例7	5	21	○	> 120	3.40

參考表3，實施例1-9膠囊中的鹽分離，與比較例1-7相比，有進一步延遲。就抗衝擊性和透明度而言，實施例1-9的膠囊也優於或類似於比較例1-7者。根據實施例1-9和比較例1-7所準備的膠囊在胃液條件下，至少2個小時不會崩解，但在小腸液的條件下在4分鐘以內就會崩解。這表明，實施例1-9和比較例1-7的膠囊都有腸道特徵。

根據本發明一個或多個實施例，可以使用此組合物製得機械強度高，透明度高，在儲存期間延遲鹽分離之腸溶硬膠囊。

雖然本發明已例示和描述，特別是參考附件的圖和模範的實施例，本發明一般技藝人士理解，還可能有不偏離本發明以下請求範圍所定義的各種變化形式和細節。

以上所述僅為本發明之較佳實施例，凡依本發明申請專利範圍

所做之均等變化與修飾，皆應屬本發明之涵蓋範圍。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

104 年 11 月 2 日修正替換頁

七、申請專利範圍：

1. 一種用於腸溶硬膠囊劑之組合物，包括：

50 重量份至 90 重量份之羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）；

10 重量份至 50 重量份之羥丙基甲基纖維素（HPMC）；

5.5 重量份至 8.5 重量份之一鹼劑；以及

2 重量份至 15 重量份之一種至少有三個羥基之多元醇，其中，羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯，羥丙基甲基纖維素，鹼劑和多元醇的量，是根據 100 份羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯和羥丙基甲基纖維素的總重量計算，其中該多元醇作為延遲鹽從該腸溶硬膠囊劑組合物所製得的一膠囊析出的一增塑劑，其中具有至少三個羥基之該多元醇包括選自由甘油，山梨醇，三乙醇胺，蔗糖和糖苷所組成之群組之至少一者。

2. 如請求項 1 的用於腸溶硬膠囊劑之組合物，其中該羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯包括 20 wt%重量至 24%重量的甲氧基，6%重量至 10%重量的羥丙氧基，21%重量至 26%重量的鄰苯二甲基，其動黏度 48 cSt 到 66cSt。

3. 如請求項 1 的用於腸溶硬膠囊劑之組合物，其中該鹼劑包括選自由氨水、氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化鈣所組成之群組之至少一者，與至少兩者之混合物。

4. 如請求項 1 的用於腸溶硬膠囊劑之組合物，進一步包括：

0.05 重量份至 0.5 重量份的乳化劑，根據 100 份羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯的總重量而計。

5. 如請求項 4 的用於腸溶硬膠囊劑之組合物，其中該乳化劑包括選自由十二烷基硫酸鈉（SLS）與糖酯（SE）所組成的群組之至少一者，和至少兩者之混合物。

6. 如請求項 1 的用於腸溶硬膠囊劑之組合物，進一步包括：

水，其中水之重量（Ww）對羥丙基甲基纖維素與羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯總重量(Wm)之比率(Ww/Wm)為 3/1 至 17/3。

7. 一種腸溶硬膠囊劑，其使用請求項 1 至 6 中的任何一項之組合物所製得。

八、圖式：

無