

|      |                              |
|------|------------------------------|
| 申請日期 | 88.11.20                     |
| 案 號  | 88120315                     |
| 類 別  | A61K 21/54, 9/14, 9/60, 9/36 |

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書  
~~新 型~~

|            |               |                                         |
|------------|---------------|-----------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | $\beta$ -內醯胺組合物                         |
|            | 英 文           | "BETA-LACTAM COMPOSITIONS"              |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | 1.何威格 傑尼威<br>2.約翰尼斯 瑞尼伯格                |
|            | 國 籍           | 1-2.均奧地利                                |
|            | 住、居所          | 1.奧地利亞伯桑市福里威格路12號<br>2.奧地利瓦格市普洛葛洛麥威格路6號 |
|            |               |                                         |
| 三、申請人      | 姓 名<br>(名稱)   | 奧地利商拜歐開勵公司                              |
|            | 國 籍           | 奧地利                                     |
|            | 住、居所<br>(事務所) | 奧地利坎德市A-6250號                           |
|            | 代 表 人<br>姓 名  | 1.漢斯 魯道夫 豪斯<br>2.雪樂 伯得摩                 |

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：

大類：

IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

奧地利

1998年11月26日

1989/98

☐有 ☒無主張優先權

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)

本發明是有關 $\beta$ -內醯胺組合物，尤其是關於頭孢氨呋肟艾司提(cefuroxime axetil)，其係頭孢氨呋肟之1-乙醯氧乙基酯，且是熟知的第二代頭孢菌素抗生素，如可用於治療微生物感染，如述於The Merck Index, 12th edition, p. 324及325, no. 2002。在頭孢氨呋肟艾司提中活體內之活性組份是頭孢氨呋肟，因為於活體內在環系4位置處之羧酸酯會分裂，令羧酸自由釋出而形成化合物一頭孢氨呋肟。

呈結晶或無晶形之頭孢氨呋肟艾司提，可採口服，如呈膜衣，錠劑型式，或呈乾粉型式，其可如此地投予，或加上水性液體，或以水性液體重組之，如水，呈懸液劑/糖漿劑型式。然而，呈結晶或無晶形之頭孢氨呋肟艾司提可能會進行凝膠化作用，如可形成凝膠狀團，此在與水性液體如水或唾液接觸之下，如可在藥學調和之頭孢氨呋肟艾司提粒子之表面形成凝膠。如在藥學調和之頭孢氨呋肟艾司提粒子表面上所形成之凝膠化作用，可造成頭孢氨呋肟艾司提不良的溶解作用，因而使胃腸道對頭孢氨呋肟艾司提之吸附作用減少。

目前令人驚訝地發現，頭孢氨呋肟艾司提之凝膠化，如在與水性液體接觸下，可在藥學調和之頭孢氨呋肟艾司提粒子表面形成凝膠，可實質地予以避免，即當頭孢氨呋肟艾司提既非結晶形也非無晶形，但以非凝膠型式與水性液體接觸。

雖不欲為任何理論所縛，咸信以非凝膠型與水性液體接觸，本發明之頭孢氨呋肟艾司提可以分子分散相型式納入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(2)

聚合物中，其係一種頭孢氨呋肟艾司提於聚合物中之固態溶液；及/或於吸附劑上之表面固體(分子)分散相型式。

依據本發明之非凝膠型式，如藥學調和之頭孢氨呋肟艾司提，一旦與水性液體接觸，並不會在頭孢氨呋肟粒子表面上形成凝膠，且如此中所用的，包括頭孢氨呋肟艾司提之藥學調和型式，如固體劑型，其中含有頭孢氨呋肟艾司提為活性組份，並加上藥學上可接受之賦形劑，活性組份在37°C之水性介質中，如氫氯酸之酸性或經緩衝之介質，其解離速率高於，等於或不低於

-5%，此在pH 1左右，且據開始解離試驗10至15分鐘之後；及/或

-20%，此在pH<0，據開始解離試驗25-30分鐘後，相較於pH 4左右，活性組份之解離速率。

呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提與水性液體接觸，包括呈藥學調和型式之頭孢氨呋肟艾司提，其具有的解離速率實質上是與pH無關的，如在pH<0，pH 1及pH 4時。

決定該解離速率之適當方法包括，如傳統示於USP(美國藥典)試驗<711>中之方法，其中決定頭孢氨呋肟艾司提劑型之解離速率，在USP-2裝置內之條件要至少迫切如下：900毫升的水性介質，37°C，加上55 rpm之漿轉速；若決定至少6種樣品之平均解離速率，其中含相同量之頭孢氨呋肟艾司提，及實質上相同量之相同賦形劑；在適當的pH值下，如約pH 4，pH 1及pH<0。可通過較迫切條件之劑型，如較少量之水性介質，較低溫度，較低的漿速，也包

### 五、發明說明(3)

括在上述定義中。可用於決定pH 4時之適合的水性介質包括如醋酸鹽緩衝溶液(pH 4)，此依據USP；而pH 1及pH<0者有氫鹵酸一具適合pH值之酸性水溶液。在明確時間點處偵測頭孢氨呋肟艾司提之解離速率，可依傳統的方法進行，如利用UV，HPLC等。

在一方面本發明提出與水性液體(如水)接觸下，呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，如可在聚合物中呈固態溶液型式；頭孢氨呋肟艾司提與聚合物之重量比例是1:0.1至1:0.8，如1:0.15至1:0.8，如1:0.15至1:0.6如1:0.35至1:0.6；如1:0.35至1:0.55，如1:0.35至1:0.45；或在吸附劑上呈表面固體分散相型式，如頭孢氨呋肟艾司提：吸附劑之重量比例為1:0.1至1:1.5，如1:0.3至1:1.3，較好呈在聚合物中之固態溶液型式。

呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，如呈在聚合物中之固態溶液型式，或呈表面固態分散相，可如下獲得：

呈自由型式之頭孢氨呋肟艾司提溶液或懸浮液，如呈結晶型或無晶型(如溶劑化物或非溶劑化物型式)，及聚合物及/或吸附劑溶液，可在水存在下於有機溶劑中形成。

聚合物包括可在依頭孢氨呋肟艾司提於非凝膠型式下與水性液體接觸之定義下，可在此聚合物中形成頭孢氨呋肟艾司提固態溶液的一種以上的聚合物，較好是使用可溶於溶劑(系統)之聚合物。聚合物包括較好是藥學上可接受之聚合物，如均-及共-聚物，如下列之均及共聚物聚乙炔吡咯啉酮，如可以商品名Kollidon®買到者，如普維酮之均

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

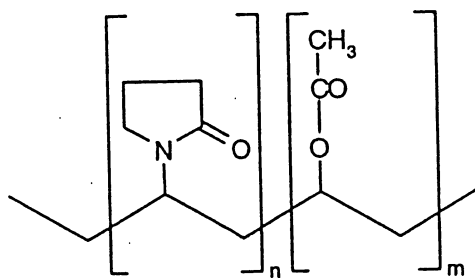
訂

線

## 五、發明說明(4)

聚物，交聯的普維酮如克斯普維酮(crospovidone)，波利巴頓(polyplasdone)；及聚乙烯吡咯啉酮共聚物；聚乙二醇，聚氧乙烯，纖維素。

纖維素包括烷基纖維素，如甲基-，乙基-，丙基纖維素；羥烷基纖維素，如羥甲基纖維素，羥乙基纖維素，羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，及經修飾攜有羧基為取代基之纖維素，如羧甲基纖維素。較好是商品名為 Kollidon®之聚乙烯吡咯啉酮，如普維酮，交聯的普維酮如克斯普維酮或波利巴頓，聚乙烯吡咯啉酮共聚物，纖維素如烷基纖維素，羥烷基纖維素，羥甲基丙基纖維素；如乙基及丙基纖維素，羥甲基纖維素，羥乙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，經化學修飾攜有羧基為取代基之纖維素，聚氧乙烯，克羅普維酮及波利巴頓，及聚乙烯吡咯啉酮之共聚物。較好是聚乙烯吡咯啉酮之共聚物，如乙烯吡咯啉酮-乙烯醋酸共聚物，如含有N-乙烯-2-吡咯啉酮及醋酸乙烯酯，在60：40任意比例下，具有下式單位



如具有商品名 Kollidon®(如 VA64)或 Plasdone®(如 S-630)者。

頭孢氨呋肟艾司提與聚合間適合的重量比例包括1：0.1

## 五、發明說明(5)

至1:0.8,如1:0.15至1:0.8,如1:0.15至1:0.6,如1:0.35至1:0.6如1:0.35至1:0.55,如1:0.35至1:0.45。

適合的吸附劑包括藥學上可接受的一種以上,其依據與水性液體接下,呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提定義為可與頭孢氨呋肟艾司提形成表面固態分散相者,如可與其他物質結合在其表面且形成固態(分子)分散相者,如二氧化矽,如膠體-Aerosil®,(Aerosil® 200),較好是膠態之二氧化矽。而吸附劑本身較好是生物學上不活性的。頭孢氨呋肟艾司提:吸附劑之適合的重量比例包括有如1:0.1至1:1.5,如1:0.3至1:1.3。

頭孢氨呋肟艾司提之非凝膠型式可含有聚合物及吸附劑。頭孢氨呋肟艾司提:聚合物加上吸附劑之較佳重量比例包括1:0.3至1:1.8,如1:0.3至1:0.9。

又另一方面本發明提出與水性液體接觸下,呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提,其包括在聚合物中呈固態溶液型式之頭孢氨呋肟艾司提,並組合以在吸附劑上呈固態分散相型式之頭孢氨呋肟艾司提;頭孢氨呋肟艾司提:吸附劑之重量比例1:0.1至1:1.5,如1:0.3至1:1.3。

適合的有機溶劑包括一種以上有機溶劑,如溶劑系統,其中頭孢氨呋肟艾司提及聚合物是可溶的吸附劑則較好是不溶的,或僅略溶如膠態可溶,則在有機溶劑中可有水之存在。較佳的有機溶劑包括單一有機溶劑或其混合物(如有水之存在),如酮類(丙酮),醇(乙醇);及鹵化烴(如二氯甲烷)。較佳之有機溶劑為酮類,水之存在可高達有機

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(6)

溶劑的約30% v/v。

混合物一旦(略)加熱，則可得頭孢氨呋肟艾司提及聚合物及/或吸附劑在有水存在之有機溶劑中之溶液或懸浮液。

在與水性液體接觸下，頭孢氨呋肟艾司提非凝膠型式可由移去溶劑而得，即自含有頭孢氨呋肟艾司提及聚合物及/或吸附劑在有水存在之有機溶劑中之溶液或懸浮液中，經由溶劑之移去，如溶劑蒸發如旋轉蒸發，噴灑乾燥，噴灑製粒如流化床製粒；較好是利用噴灑乾燥或噴灑製粒方法。與水性液體接觸下非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，可用於產製顆粒，此顆粒可再用於產製藥學調和物，如錠劑或散劑(如乾粉劑)，以使含有頭孢氨呋肟艾司提為主成份之調和物可供口服。

在另一方面，本發明提出與水性液體接觸下產製非凝膠型頭孢氨呋肟艾司提之方法，此方法包括：將頭孢氨呋肟艾司提及聚合物，二者比例為1：0.1至1：0.8重量比例；或吸附劑，二者比例為1：0.1至1：1.5重量比例；或聚合物力上吸附劑，而頭孢氨呋肟：聚合物+吸附劑之重量比例為1：0.3至1：1.3；溶解或懸浮在有水存在之溶劑中，如酮類(如丙酮)；或醇(乙醇)，如有酮及/或醇為唯一有機溶劑之存在下，並移去溶劑。

與水性液體接觸下呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，可用於產製醫藥組合物。醫藥組合物之產生可利用與水性液體接觸下呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提之傳統方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 7 )

法，或依據此中所述之方法。

在另一方面，本發明提出醫藥組合物，如呈錠劑，糖錠，(乾)散劑型式之固體口服劑型，其中含有充作主成份之與水性液體接觸下呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，其中活性作用物基本上組成為頭孢氨呋肟艾司提，其含量相當於50-1000毫克的頭孢氨呋肟，如50-800毫克，如100-600，125，250，500毫克等，並組合以傳統的藥學上可接受之賦形劑，此賦形劑為適於製備口服醫藥組合物者。

頃發現，依據本發明之醫藥組合物，即含有依據本發明與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，並組合以醫藥上可接受賦形劑之劑型，可符合USP 23(溶解作用)及USP 24(限制條件；且推測自2000年起是強制的)的要求，即該劑型可在15分鐘內達到頭孢氨呋肟艾司提標記劑量之至少60%(Q-值)溶解，及/或在45分鐘內可達到頭孢氨呋肟艾司提標記劑量之至少75%(Q-值)溶解；當頭孢氨呋肟艾司提之劑型依USP試驗<711>所述，在USP-2裝置中測試，則其條件至少要如下述般迫切：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，轉速在55 rpm。

在另一方面，本發明提出一種固體藥學劑型，含有藥學有效劑量之頭孢氨呋肟艾司提，與水性液體接觸會呈非凝膠型，為主成份並組合以藥學上可接受之賦形劑，其中該劑型在15分鐘內可達成頭孢氨呋肟艾司提標記劑量至少60%(Q-值)溶解，及在45分鐘內頭孢氨呋肟艾司提經標

## 五、發明說明(8)

記劑量至少75%(Q-值)溶解；當頭孢氨呋肟艾司提劑型如USP試驗<711>所述在USP-2裝置中測試時，其條件至少要如下述般迫切：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，槳轉速55 rpm。

頃發現，與水性液體接觸下呈非凝膠型式之本發明的頭孢氨呋肟艾司提，可以顆粒型式獲得，其中除了含有頭孢氨呋肟艾司提藥學上可接受之賦形劑外，還含有可製備顆粒用之組份。

在本發明另一方面是提出一種顆粒劑，含有頭孢氨呋肟艾司提及聚合物及/或吸附劑，其中頭孢氨呋肟艾司提與水性液體接觸呈非凝膠型式，如其中頭孢氨呋肟艾司提是呈在聚合物中之固態溶液及/或在吸附劑上之表面固體分散相；

及含有一種以上的藥學上可接受之賦形劑；

如表面活性劑，如載劑，潤滑劑；

例如可含有頭孢氨呋肟艾司提是25-95 wt%，聚合物0-75 wt%(如5-75 wt%)，吸附劑0-60 wt%(如5-50 wt%)，界面活性劑0-5 wt%(如0.3-1.5 wt%)，載劑0-50 wt%(如5-50 wt%)及/或潤滑劑0-5 wt%(如0.1-5 wt%)。

依據本發明之顆粒劑含有附聚的或聚集的顆粒一組份一物質粒子。依據本發明之顆粒劑，可呈散劑，粒狀，顆粒等型式。

依據本發明之顆粒劑，可依傳統方法獲得，或如下獲得：如自依據本發明之溶液或懸液，其中含有與水性液體接觸

## 五、發明說明(9)

下呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提；

如在產製非凝膠型式頭孢氨呋肟艾司提過程中，如上述地預製備；

或始自含有頭孢氨呋肟艾司提及聚合物及/或吸附劑於有水存在之有機溶劑中之溶液或懸液；

含有一種以藥學上可接受之賦形劑，如組份，

再移去溶劑。

自該溶液或懸液中移去溶劑，可依傳統方法，或是在高溫下(如於真空中)混合/攪拌頭孢氨呋肟艾司提，聚合物及/或吸附劑及藥學賦形劑之溶液或懸液；

在溶劑移去下，

如利用旋轉蒸發器，噴灑乾燥，噴灑製粒，如流化床製粒，較好是噴灑乾燥，噴灑製粒。

於使用載劑之例子中，如合適使用之流化床製粒，則含有聚合物及/或吸附劑，及一種以上藥學上可接受賦形劑之頭孢氨呋肟艾司提溶液，可噴灑至預製備之固體載劑床上，此床上可含有一種以上進一步的藥學上可接受之賦形劑，如固體型式，如潤滑劑。噴灑乾燥及旋轉蒸發可依傳統方法來進行。

在依據本發明之顆粒劑中之較佳的藥學上可接受賦形劑包括下列一種以上，

- 界面活性劑，其可影響化學實體之表面力量，可降低液體之表面張力，其可造成固體在液體中更易沾濕及/或更易乳化，其中包括離子性或非離子性界面活性劑，沾

## 五、發明說明 ( 10 )

濕劑，tenside；如脂肪酸醇之磺酸鹽及硫酸鹽，如硫酸十二酯鈉；Texapon®包括不同型式之洗滌原料，如脂肪酸醇之硫酸鹽或醚硫酸鹽(如硫酸十二酯鈉及銨)，如硫酸十二酯鈉及銨之混合物，較好是硫酸十二酯鈉；

- 載劑，如可充作核心之惰性物質，如在流化床製粒作用中，可充作活性成份之核心，如傳統的核心，如糖包括糖醇(如甘露糖醇)，其包括甘露醇-顆粒，如Pearlitol®，Pearlitol®SD 200；
- 潤滑劑，如滑石，硬脂酸鎂。

於移去溶劑後，可得到含有一種以上藥學上可接受載劑之與水性液體接觸之呈非明膠型式之頭孢氨呋肟艾司提顆粒。依據本發明之顆粒可含有下列，按顆粒重量%計：

頭孢氨呋肟艾司提25-95%，如30-85%

聚合物0-75%，若存在時有5-75%(如10-60%，如15-60%)若以噴灑製粒法獲得則較好是15-60%，且若以噴灑乾燥法獲得則較好是25-45%；

吸附劑：0-60%，如0-50%，若存在時是5-50%；

界面活性劑：0-5%，如0-2.5%，如0.3-1.5%；

載劑：0-50%，如0-40%，如0-30%，若存在時是5-50%；

潤滑劑：0-5%，如0-2.5%，如0-1.0%，若存在時0.1-1.0%，如0.1-0.5%，但含有至少一種藥學上可接受之賦形劑。

在另一方面，本發明提出產製顆粒劑之方法，其中與水性液體接觸下頭孢氨呋肟艾司提可呈非凝膠型式，此方法包括自含有下列之懸浮液或溶液中移去溶劑

## 五、發明說明 ( 11 )

- 頭孢氨呋肟艾司提及聚合物及/或吸收劑，其中頭孢氨呋肟艾司提與水性液體接觸下呈非凝膠型式；或
- 頭孢氨呋肟艾司提與水性液體接觸時呈非凝膠型式；如預製備的，如上述；

及

- 一種以上藥學上可接受之賦形劑；

於有機溶劑中，並有水之存在。

可獲得含有一種以上藥學上可接受賦形劑之非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提顆粒劑，其適合於產製醫學組合物以供口服，且於進一步處理後可用於產製供口服之乾散劑，可如此投予或用於製成懸液劑/糖漿劑。

依據本發明之乾粉末，可以傳統方法獲得，或如下：

依據本發明之顆粒劑，於進一步處理後，包括經過篩處理，輾磨；

可與一種以上藥學上可接受之賦形劑混合，如佐劑，如其可用於產製供口服用之乾粉末。混合可依傳統方法進行。供口服之乾粉末可呈具欲求粒子大小之散劑，顆粒，微粒型式。所得之混合物，如終粉末/微粒/顆粒混合物，或中間的粉末/微粒/顆粒混合物，可進一步處理如製粒，壓縮，打破，輾磨，過篩，依傳統方法可得任何欲求粒大小。

可用於產製口服用乾粉末之藥學上可接受賦形劑，包括：

- 糖，如經化學修飾之糖，如果糖，葡萄糖，糖，糖醇，
- 甜化劑，如營養的及人工的阿斯巴甜；
- 充填劑包括經修飾之澱粉，如澱粉1500(預凝膠化之澱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 12 )

粉)；

- 稠厚劑，如瓜爾粉；
- 黏合劑，如聚乙烯吡咯啉酮，纖維素；
- 芳香劑，保藏劑，界面活性劑，染料；

較好是糖及/或甜味劑及/或充填劑及/或稠厚劑及/或保藏劑。

在另一方面，本發明提出可供口服，且有欲求粒子大小之乾粉末，如呈散劑，微粒，顆粒劑型式，其適於如此使用或可加上水性液體(如水)，並適合製成懸浮液/糖漿劑，其中含有有效劑量之頭孢氨呋肟艾司提為主成份，其一旦與水性液體接觸可呈非明凝型式，其可以水性液體(如水)重組，以得懸液劑/糖漿劑，如呈劑型其中含有欲求量之頭孢氨呋肟艾司提於欲求體積中；

及藥學上可接受之賦形劑，其適於產製乾粉末，如糖及/或甜味劑及/或充填劑及/或稠厚劑及/或保藏劑。

依據本發明之乾粉末可以藥學劑型型式提供，如於容器內，如發泡性顆粒，瓶，如含有相當於欲求量頭孢氨呋肟於單位劑型中之頭孢氨呋肟艾司提於單位劑型中。欲求量之頭孢氨呋肟包括相當於：50-1000毫克頭孢氨呋肟之量，如50-800毫克，如100-800毫克，如100-600毫克，如125毫克，如250毫克，如500毫克每單位劑型。

在本發明另一方面，提出含有乾粉末於容器中(如瓶，發泡顆粒)之劑型，其中每單位劑型中含有相當於欲求量頭孢氨呋肟之頭孢氨呋肟艾司提。

## 五、發明說明 ( 13 )

於容器中之乾粉末，如所含之頭孢氨苄艾司提相當於欲求量之頭孢氨苄，可以懸液劑/糖漿劑型式投予。在發泡性顆粒中之乾粉末，如含有的本發明的頭孢氨苄艾司提相當於欲求量之頭孢氨苄，如在單位劑型中含有50-1000毫克，如50-800毫克，如100-800毫克，如100-600毫克，如125毫克，如250毫克，如500毫克，可以如此方式投予，或加上水性液體(如水)，或呈在水性液體(如水)中之懸浮液型式，如發泡性顆粒可含有單位劑型，且其中並有指示說明，應使用若干的水性液體於重組才可得到懸液劑/糖漿劑。

乾粉末可貯於瓶子內，如可作記號顯示出所需添加之水性液體(如水)量多少，以得在一定體積下欲求量之頭孢氨苄，如相當於50-1000毫克頭孢氨苄之頭孢氨苄艾司提含量，如50-800毫克，如100-800毫克，如100-600毫克，如125毫克，如250毫克，如500毫克每欲求體積下，如每3-10毫升，如每5毫升之水性液體下。

在另一方面，本發明提出含有本發明乾粉末於發泡性顆粒中，呈單位劑型之醫藥劑型，其中含有的頭孢氨苄艾司提相當於50-1000毫克量之頭孢氨苄，如50-800毫克，如100-800毫克，如100-600毫克，如125毫克，如250毫克如500毫克。

在另一方面本發明提出一種在瓶內含有本發明乾粉末之藥學劑型，該瓶上有作記號顯示需填加至瓶內所必要之水性液體含量，以獲得相當於頭孢氨苄欲求量之頭孢氨苄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 14 )

艾司提劑量，如 50-100 毫克，如 50-800 毫克，如 100-800 毫克，如 100-600 毫克，如 125 毫克，如 250 毫克，如 500 毫克；每一定之懸浮液/糖漿劑體積下，如每 3-10 毫升，如每 5 毫升懸浮液/糖漿劑。

依據本發明之乾粉末，可在 15 分鐘內達成頭孢氨苄艾司提標記劑量至少 60%(Q-值)之溶解，及/或在 45 分鐘內達成頭孢氨苄艾司提經標記劑量至少 75%(Q-值)之溶解；此係當頭孢氨苄艾司提劑型依 USP 試驗 <711> 所示的在 USP-2 裝置中測試，其所在條件之迫切減少如下：900 毫升 0.07 N 氫氯酸，37°C，及槳轉速 55 rpm。

依本發明之乾粉末可以水性液體重組之，如水。

在另一方面本發明提出可供口服之糖漿劑/懸液劑，其中含有依據本發明，可以水性液體重組之乾粉末。

在本發明一個較佳的具體實例中，本發明之乾粉末含有果糖及葡萄糖或其混合物，如此之量在一旦以水性液體(如水)重組乾粉末時，其中頭孢氨苄艾司提之量相當於欲求量之頭孢氨苄艾司提，如 50-1000 毫克，如 50-800 毫克，如 100-800 毫克，如 100-600 毫克，如 125 毫克，如 250 毫克，如 500 毫克，每欲求體積計，如 3-10 毫升，如 5 毫升之水性液體，可獲得懸液劑/糖漿劑其中葡萄糖及/或果糖及高度濃縮，飽和(如過度飽和)溶液。

在另一方面本發明提出與水性液體接觸可呈非凝膠型式之頭孢氨苄艾司提，其呈乾粉末型式，含有藥劑量之果糖及/或葡萄糖，而一旦為水性液體(如水)所重組時，且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 15 )

其中頭孢氨呋肟艾司提之量相當於欲求之頭孢氨呋肟劑量，並於欲求體積中，可得到懸液劑/糖漿劑其中葡萄糖及/或果糖為高度濃縮，如飽和或過度飽和的溶液，如在3-10毫升之高度濃縮溶液中，與水性液體接觸呈非凝膠型之頭孢氨呋肟艾司提之劑量相當於50-1000毫克之頭孢氨呋肟；且提出一種口服懸液劑/糖漿劑，其中含有效劑量之與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，其中葡萄糖及/或果糖為高度濃縮，如飽和或過度飽和溶液。

依據本發明之頭孢氨呋肟艾司提顆粒，可進一步用於產製錠劑，如產製錠劑核心。

本發明另一方面是提出錠劑，錠劑核心，膜衣錠等，其中膜衣含有成膜之聚合物，增塑劑，潤滑劑，以供口服，其中含有充作主成份之與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，及藥學上可接受之賦形劑如佐劑，其可用於錠劑/製錠過程，如崩散劑及/或黏合劑及/或潤滑劑及/或界面活性劑及/或充填劑及/或流動助劑；

其中該錠劑，膜衣錠在15分鐘內可達成頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少60%(Q-值)溶解及/或在45分鐘內可達成頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少75%(Q-值)溶解，此係當頭孢氨呋肟艾司提劑量如USP試驗<711>中所示在USP-2裝置中測試，且其條件至少如下列般迫切：900毫升，0.07 N氫氯酸，37°C，槳轉速55 rpm。

依據本發明之錠劑，錠劑核心，可依傳統方法或如下述

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 16 )

般獲得：

依據本發明之顆粒劑可混合以一種以上藥學上可接受之賦形劑，如可用於錠劑/製錠過程中之佐劑；且顆粒劑或與藥學上可接受賦形劑之混合物可壓縮製錠，如錠劑核心，利用傳統方法，並在壓製前視所需包括壓縮步驟。

在錠劑/製錠步驟中較佳之藥學上可接受賦形劑包括如

- 崩散劑，其可促進活性化合物之釋出，如澱粉，包括經修飾之澱粉，交聯的，如羥基乙酸澱粉鈉，克羅卡米洛鈉(croscarmellose sodium)，聚乙烯吡咯啉酮，包括經修飾的聚乙烯吡咯啉酮，如交聯的，如波利巴頓，克羅普酮；纖維素，如羧甲基纖維素鈉及鈣，經修飾之纖維素如交聯的，如 AcDiSol；甲醛-酪蛋白化合物，如 Esma-Spreng®，去脂大豆萃取物；較佳之交聯的羧甲基纖維素鈉，如 AcDiSol，聚乙烯吡咯啉酮，如交聯的，如波利巴頓及克羅普酮；甲醛-酪蛋白化合物，如 Esma-Spreng®；如交聯的羧甲基纖維素鈉，甲醛-酪蛋白化合物，如甲醛-酪蛋白化合物；
- 黏合劑，如微晶體纖維素，如 Avicel®；
- 充填劑，如晶狀纖維素，糖如甘露醇，如 Pearlitol®；
- 潤滑劑，包括滑石，硬脂酸鎂如滑石
- 流動助劑，包括二氧化矽，如 Aerosil®；
- 界面活性劑，如上述用於產製本發明之顆粒劑，包括較佳之硫酸十二酯鈉，如與硫酸十二酯銨之混合物，

## 五、發明說明 ( 17 )

如 Texapon® ;

較佳的是如崩散劑及/或黏合劑及/或潤滑劑及/或界面活性劑及/或流動助劑及/或黏合劑及/或界面活性劑及/或充填劑。

在依據本發明之較佳方法中，製錠過程中可進一步含有藥學上可接受之賦形劑及/或頭孢氨呋肟艾司提中間混合物於壓縮前之處理步驟，如經篩打破，製粒，壓縮，如依據本發明之顆粒可進一步處理，如過篩，輾磨，也可製粒，如在有一種以上藥學上可接受之賦形劑之混合物中壓縮，其可用於錠劑/製錠步驟，所得的混合物可經過篩分散之，並與一種以上藥學上可接受之賦形劑混合，如其可用於錠劑/製錠步驟。所得之最終混合物可壓製成錠劑/錠劑核，如依已知之傳統方法。

在另一方面本發明提出產製錠劑，錠劑核心之方法，如膜衣錠，其中的膜衣包括成膜聚合物，潤滑劑，增塑劑，染料及/或芳香劑；包括有效劑量之與水性液體接觸可呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提充作活性成份，及藥學上可接受之賦形劑一種以上，其可用於錠劑/製錠過程，如佐劑，此方法包括壓縮含有下列之顆粒，即與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，並組合以一種以上藥學上可接受之賦形劑，其可用於錠劑/製錠步驟，如佐劑有：崩散劑及/或黏合劑及/或潤滑劑及/或界面活性劑及/或充填劑及/或流動助劑；如一種以上的黏合劑及/或界面活性劑及/或充填劑，如膜方劑，依傳統方法進行，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 18 )

並包括壓縮之前藥學上可接受賦形劑及/或頭孢氨苄艾司提中間混合物進一步的處理步驟，如壓縮，過篩分散，製粒等。

依據本發明之錠/錠核可以膜衣塗佈之，如依據傳統方法以一種以上的成膜組份塗佈，如成膜組成物，如溶解或懸浮在溶劑(如水)，有機溶劑或水及有機溶劑之混合物中，較好是水，並依傳統方法進行。

依據本發明較佳的膜衣組成物包括如：

- 成膜聚合物，如適合的纖維素，如羥烷纖維素，如羥甲基丙基纖維素，甲基纖維素，如Methocel®，聚乙烯吡咯啉酮，如Kollidons®如Kollidon®VA64；聚異丁烯酸酯，如Eudragit®；聚乙醇醇；
- 增塑劑，如聚乙二醇；
- 潤滑劑，如滑石；
- 染料，色素，如TiO<sub>2</sub>，芳香劑，保藏劑；

較好是成膜聚合物及/或增塑劑及/或潤滑劑及/或染料，色素及/或芳香劑。

依據本發明之膜衣，包括具有短暫的瓦解時間之膜衣，如EP 223365中所述的，即於頭孢氨苄艾司提一旦口服時可用來蔗掩其苦味之膜衣，膜衣之厚度是當以瓦解試驗偵測時使瓦解時間少於40秒者，其中錠劑是置於0.07 N氫氯酸，37°C之燒杯中，而瓦解之偵測是錠劑核心經由瓦解之膜衣被肉眼可先前所經過的時間，且膜衣在此瓦解試驗中瓦解後會立即崩散。EP 223365內容中關於膜衣的部份包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 19 )

括，如 EP 223365 中所申請專利之膜衣，及以薄膜塗佈之錠劑之產製，已列為本案參考。

依據本發明較好是使用瓦解時間在 40 秒以上之傳統膜衣為較佳。

由於頭孢氨苄肪，如一般商品化的，可進行凝膠化作用，因此自胃腸道吸附頭孢氨苄肪艾司提將會減少，直到本發明含有頭孢氨苄肪艾司提之錠劑，其通常具極短瓦解時間(如依 EP 223365，在明確條件下少於 40 秒之瓦解時間)之非傳統膜衣。瓦解時間少於 40 秒之也速崩散的膜衣，具有一旦與水汽接觸即容易被破壞之缺點，且膜衣喪失其保護作用。目前令人驚訝地發現，與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨苄肪艾司提錠劑可具有傳統的瓦解時間在 40 秒以上之膜衣(此依 EP 223365 中所定義之瓦解試驗來偵測)不管傳統的衣劑，可保持 USP 23 之溶解速率(如 USP 24)。頭孢氨苄肪艾司提錠劑，具有 40 秒以上瓦解時間之膜衣，如 40 秒至 10 分鐘，40 秒至 3 分鐘，當以 EP 223365 之瓦解試驗來決定且有 USP 23(如 USP 24)之溶解速率者是新穎的。

在另一方面，本發明提出一種膜衣錠，其中含有有效劑量之頭孢氨苄肪艾司提為主成份，及膜衣，其中膜衣之瓦解時間為 40 秒以上，如 40 秒至 10 分鐘，依瓦解試驗而偵測之，其中錠劑置於 0.07 M 氫氯酸，37°C 之燒杯中，而瓦解之偵測是錠心可為肉眼經由已瓦解之膜衣被目視得知前之經過時間；其中該膜衣錠可達成在 15 分鐘內頭孢氨苄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 20 )

肱艾司提已標記劑量至少60%(Q-值)之溶解及/或在45鐘內頭孢氯呋肱艾司提已標記劑量至少75%(Q-值)之溶解；頭孢氯呋肱艾司提膜衣錠依USP試驗<711>所述，在USP-2裝置中於至少如下之迫切條件下測試：900毫升的0.07 N氫氯酸，37°C，漿轉速為55 rpm，包括較具迫切性之條件，如更少量之0.07 N鹽酸，更低的溫度，更低的漿轉速。

在另一方面本發明提出膜衣在製成膜衣錠之用法，其中含有有效劑量之頭孢氯呋肱艾司提為主成份，且可在15分鐘內達成頭孢氯呋肱艾司提經標記劑量至少60%(Q-值)之溶解，及/或在45分鐘內頭孢氯呋肱艾司提經標記劑量至少75%(Q-值)之溶解，所在之條件至少如下列般迫切：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，漿轉速為55 rpm，包括更為迫切的條件如較少量之0.07 N氫氯酸，較低溫度，較低的漿轉速；此當頭孢氯呋肱艾司提之膜衣錠如USP試驗<711>中所述在USP-2裝置中測試；包括膜衣瓦解時間在40秒以上，如40秒在10分鐘，此係以瓦解試驗來偵測，其中膜衣錠置於0.07 N氫氯酸，37°C之燒杯中，瓦解之偵測為錠心經由已瓦解之膜衣為肉眼可目視前經過之時間。

具傳統膜衣之錠劑，通常由膜衣保護免受水汽之害。因此依據本發明之膜衣錠，其瓦解時間如上述在40秒以上，因此在醫藥組合物之包裝中勿需予以密封以防水汽侵害，而瓦解時間在40秒以下之錠劑一旦與水汽接觸會被容易地破壞，因此在包裝上必須密封防水之。含有頭孢氯呋肱艾司提之醫藥組合物，其包裝中並無防水汽之密封者

## 五、發明說明 ( 21 )

是新穎的。

在另一方面本發明提出醫學組合物之包裝，如容器，如瓶子，其中含有頭孢氨呋肟艾司提為主成份，呈膜衣錠型式，包括有效劑量之頭孢氨呋肟艾司提，其中的包裝無防水汽之封條且膜衣錠無防水汽之密封包裝。

依據本發明之膜衣錠可含有頭孢氨呋肟艾司提，劑量相當於50-1000毫克的頭孢氨呋肟，為主成份，較好是相當於500毫克，250毫克或125毫克。

已知商品上呈錠劑型式及呈乾粉末型之頭孢氨呋肟艾司提，二者含有等量之頭孢氨呋肟艾司提，依據USP無實質上相同的溶解速率，即膜衣錠及乾粉估不論含有等量之頭孢氨呋肟艾司提是不可直接互換的，如含有頭孢氨呋肟艾司提之量相當於125毫克頭孢氨呋肟之錠劑無法與含有頭孢氨呋肟艾司提之量相當於125毫克頭孢氨呋肟之乾粉劑直接取代，因為不同的溶解速率之故，即不同的生物利用率。已知含有頭孢氨呋肟艾司提之乾粉無法滿足USP 23中對溶解之要求，但其中活性成份之溶解速率是異於USP 23之要求的。

目前令人驚訝地發現，膜衣錠及乾粉末，二者含相同量之頭孢氨呋肟艾司提，與水性液體接觸均呈非凝膠型式，二者依USP知的具有實質上相同的溶解速率，且因此可直接互換。

在另一方面本發明提出頭孢氨呋肟艾司提於製造其膜衣錠上之用法，其具有依據USP 23之溶解速率且可用於產製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(22)

乾粉，具有依USP 23之溶解速率，其中膜衣錠含有如乾粉末般相同的有效劑量之頭孢氨呋肟艾司提，即乾粉及膜衣錠為頭孢氨呋肟生物相當之口服型式。

已知，任何粒子狀活性治療劑(如藥物)之吸收及生物利用率，於口服時受許多因素的影響。此種因素包括胃腸道/胃內食物之存在。若藥物之生物利用率用於胃腸道/胃內食物之存在而在某定點上受影響，則此藥物可稱為呈現出"食物效應"。長久來已知商品化之口服型式頭孢氨呋肟艾司提，如在錠劑中之無晶型式及呈口服乾粉型式，及晶型的頭孢氨呋肟艾司提可呈現出食物效應，即於食物消耗後口服至哺乳動物時，頭孢氨呋肟艾司提之生物利用率更佳於在禁食狀態下之哺乳動物。因此，建議在食物消耗後才投予商品化之頭孢氨呋肟艾司提。由於在禁食狀態(約pH 1以下)及食物存在(約pH 4)之胃中有不同的pH值狀況，因此頭孢氨呋肟艾司提之食物效應是可能的。目前發現，目前上市之醫學組成物，其中頭孢氨呋肟艾司提呈係呈無晶形，其中頭孢氨呋肟艾司提自組成物中之溶解速率是和pH值有關的，如在37°C時調和物中釋出頭孢氨呋肟艾司提之速率在pH 1時是相當低的，此與pH 4下之溶解比較而言，而令人驚訝的是，依據本發明在藥學組成物中對頭孢氨呋肟艾司提之釋出是實際上與pH值無關的。如圖1-3所示。

圖1示出頭孢氨呋肟艾司提在500毫克膜衣錠中之溶解速率之pH值依賴性，其係以Zinnat®之商品名上市，且在pH 1，pH<0及pH 4之37°C下，頭孢氨呋肟艾司提在明確時間

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(23)

內經標記劑量之%溶解度(按分計)。由圖1中可證知，商品化之膜衣型頭孢氨呋肟艾司提，其在水性介質如酸性，如氫氯酸，酸緩衝的介質中之溶解速率

- 較pH 1左右時還低的5%，如pH 1下由溶解速率開始10-15分鐘；及/或
- 較pH<0時還低於20%，此據溶解速率開始25-30分鐘後，低於pH 4左右時頭孢氨呋肟艾司提之溶解速率。

圖2示出頭孢氨呋肟艾司提是在依據本發明之500毫克膜衣錠中溶解速率之pH依賴性，即含有與水性液體接觸下呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提(如依本發明實例13所製備的)，在pH 1，pH<0及pH 4，37°C於明確時期內(按分計)頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量之溶解%。自圖2中可證知，依據本發明呈膜衣型式之頭孢氨呋肟艾司提，在37°C，水性介質中之溶解速率，如酸性(如氫氯酸)一酸緩衝的介質中，

係等於或不低於

- pH1左右時5%，如pH 1，於開始溶解試驗10-15分鐘後；及/或
- pH<0時20%，於開始溶解試驗25-30分鐘後，pH 4左右時，如pH 4，之頭孢氨呋肟艾司提之溶解速率。

圖3示出頭孢氨呋肟艾司提溶解速率之pH依賴性

- 為依據本發明之500毫克膜衣錠，即含有與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，依本發明實例13所製備；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 24 )

- 為依據本發明實例19所製備之500毫克膜衣錠，含有無晶型之頭孢氨呋肟艾司提，如商品化的，替代以呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提，即以傳統混合步驟(先前技藝)替代製粒步驟A。

在  $\text{pH} < 0$ ， $37^{\circ}\text{C}$  下，頭孢氨呋肟艾司提在一定時間下(按分計)經標記劑量之溶解%。

由圖3中可證知無晶型頭孢氨呋肟艾司提之溶解速率與水性液體接觸下，異於非凝膠型式頭孢氨呋肟艾司提之溶解速率。

如圖1至3所示之頭孢氨呋肟艾司提之溶解速率，較好可以示於USP試驗<711>所決定，其詳述於上。

由於胃中在有食物存在下之 $\text{pH}$ 值可升高至約 $\text{pH} 4$ ，此與禁食狀態下 $\text{pH} 1$ 以下比較而言，咸信頭孢氨呋肟艾司提之食物效應是由於無晶型頭孢氨呋肟艾司提呈商品化型式下之 $\text{pH}$ 依賴性溶解速率之故。另一方面令人驚訝地發現，依據本發明呈非凝膠型頭孢氨呋肟艾司提之溶解速率，即呈錠劑或顆粒型式，實際上是與 $\text{pH}$ 值無關的。因此，依據本發明呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提錠劑或顆粒劑，可在哺乳動物不論是已進食或禁食狀況下投予，如本發明之頭孢氨呋肟艾司提並不會有不利的食物效應。

使用頭孢氨呋肟艾司提製成口服劑型且不呈現不利之食品效應是新穎的。

在另一方面，本發明提出頭孢氨呋肟艾司提在製成口服劑型上之用法，如供口服之錠劑或乾粉末或懸液劑/糖漿

## 五、發明說明 ( 25 )

劑，其不會呈現不利的食物效應可用於治療微生物，如細菌在哺乳動物之感染，且其中該劑型可達成在15分鐘內頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少60%(Q-值)溶解，及/或在45分鐘內頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少75%(Q-值)溶解；此當頭孢氨呋肟艾司提之劑型如USP試驗<711>所示般在USP-2裝置內測試，且其條件至少如下列般迫切：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，槳轉速為55 rpm，也包括更迫切的條件，如較少量之緩衝溶液，較低溫度，較低之槳轉速，且該哺乳動物是人類。

在另一方面本發明提出頭孢氨呋肟艾司提之口服劑型，其呈錠劑型式，如膜衣(傳統的膜衣)，可投予至正禁食狀態下之哺乳動物，且不呈現有害之食物效應，此型中含有有效劑量之頭孢氨呋肟艾司提及藥學上可接受之賦形劑，如崩散劑及/或黏合劑及/或充填劑及/或潤滑劑及/或流動助劑及/或界面活性劑，該劑型可達成在15分鐘內頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少60%(Q-值)溶解及/或在45分鐘內頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少75%(Q-值)溶解；此當頭孢氨呋肟艾司提之劑型如USP試驗<711>中所示般在USP-2裝置中測試，其條件至少如下列般迫切：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，槳轉速為55 rpm，包括更迫切之條件，如較少量之緩衝溶液，較低溫度，較低的槳轉速，其中該哺乳動物是人類。

在另一方面，本發明提出含有頭孢氨呋肟艾司提為主成份之口服劑型，其呈乾粉末型式或呈懸浮液/糖漿劑型

## 五、發明說明 ( 26 )

式，且可投予至禁食狀態下之哺乳動物且不呈現不利之食物效應，此劑型中含有有效劑量之頭孢氨呋肟艾司提及一種以上藥學上可接受之賦形劑，糖及/或甜味劑及/或充填劑及/或稠厚劑及/或保藏劑，該乾粉末可達成在15分鐘內頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少60%(Q-值)溶解，此當頭孢氨呋肟艾司提之劑量如USP試驗<711>所示般在USP-2裝置中測驗，且所在之條件至少如下列般迫切：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，槳轉速為55 rpm，也包括更迫切的條件，如更少量之0.07 N氫氯酸，較低的溫度，較低的槳轉速，且該哺乳動物是人類。

本發明在另一方面提出產製顆粒劑之方法，其中主成份之頭孢氨呋肟艾司提呈活化型式存在，如此與水性介質接觸下也不再形成凝膠之傾向，其特徵在於在加入聚合物或不溶性吸附劑下進行製粒作用。

以下實例說明本發明。

### 實例 1-13

A 步驟. 製備顆粒劑其中含有與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提及其他組份，如表1及2所示

表1及表2之頭孢氨呋肟艾司提劑量(按毫克/每錠劑)顯示頭孢氨呋肟之相當劑量，其係活體內之活性劑量因為在活體內可分裂出環系4位置處之羧基酯，羧酸游離化，且可形成化合物頭孢氨呋肟。

## 五、發明說明 ( 27 )

表 1

| 組份  |                  | 實例No./實例中之劑量，毫克/錠 |     |     |     |       |     |       |     |
|-----|------------------|-------------------|-----|-----|-----|-------|-----|-------|-----|
| No. |                  | 1                 | 2   | 3   | 4   | 5     | 6   | 7     | 8   |
| I   | 相當於頭孢呋肟之頭孢氯呋肟艾司提 | 250               | 125 | 500 | 500 | 250   | 250 | 250   | 250 |
| II  | Kollidon® VA 64  | 122.5             | -   | 70  | -   | 121.5 | 76  | 121.5 | -   |
| III | 硫酸十二酯鈉           | 3                 | 1.5 | 6   | 6   | 3     | 2.5 | 3     | -   |
| IV  | Aerosil®         | -                 | 60  | -   | 66  | -     | -   | 250   | 100 |
| V   | Kollidon®        | -                 | -   | -   | -   | -     | -   | -     | 100 |
| VI  | 甘露醇，如Pearlitol®  | 150               | 76  | 86  | 90  | 100   | -   | -     | -   |
| VII | 滑石               | -                 | -   | -   | -   | 1.5   | -   | -     | -   |

表 2

| 組份  |                  | 實例No./實例劑量，毫克/錠 |     |     |     |     |       |      |
|-----|------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|-------|------|
| No. |                  | 9               | 10  | 11  | 12  | 13  | 14    | 15   |
| I   | 相當於頭孢呋肟之頭孢氯呋肟艾司提 | 125             | 500 | 500 | 500 | 500 | 250   | 125  |
| II  | Kollidon® VA 64  | -               | 243 | 243 | 243 | 243 | 121.5 | 60.8 |
| III | 硫酸十二酯鈉           | -               | 6   | 6   | 6   | 6   | 3     | 1.5  |
| IV  | Aerosil®         | -               | -   | -   | -   |     | -     |      |
| V   | Kollidon®        | 150             | -   | -   | -   |     | -     |      |
| VI  | 甘露醇，如Pearlitol®  | -               | 200 | 200 | 200 | -   | -     |      |
| VII | 滑石               | -               | 2   | -   | -   |     | -     |      |

實例 1-5 及 10-12 之一般步驟

如表 1 及 2 所示之固體組份 VI 及 VII (若存在於相當的實例則依表 1 及表 2) 於流化床製粒機之流體，以如表 1 及表 2 所示之組份 I-IV 之溶液/懸浮液處理(噴灑)(若存在於相當的實例，則依表 1 及表 2)。至於溶劑，於實例 1 至 5 使用丙

## 五、發明說明 ( 28 )

酮，於實例10至12使用丙酮：水(約7：1)之混合物。所得之乾顆粒過篩處理(如210微米，250微米，500微米，630微米)或輾磨。

### 實例6及13-15之一般步驟

如表1及2所示之組份I、II及III之溶液(若存在於相當的實例則依表1及表2)在噴灑乾燥中製粒。至於溶劑，於實例6中使用丙酮，於實例13-15使用丙酮：水(約7：1)之混合物。可得乾的顆粒劑。

### 實例7之一般步驟

示於表2之組份IV以示於表2之組份I，II及III於部份丙酮中之溶液潤濕，所得之混合物在混合下製粒，並將所得的混合物乾燥。所得的乾顆粒過篩(500微米)且過篩處理後輾磨之。

### 實例8及9之一般步驟

由表2所示之組份I、IV及V之溶液/懸浮液(若存在於相當的實例，則依表2)，將其中的溶劑在旋轉蒸發器中蒸餾除去。於實例8使用乙醇，實例9使用二氯甲烷為溶劑。所得之乾顆粒過篩處理再輾磨。

B. 產製製錠用混合物，其中包括有顆粒劑，此劑中含有與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提及如表4及表5所示之其他組份

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 29 )

表 4

| 組份   |                 | 實例No./實例中之劑量，毫克/錠 |     |     |     |     |     |    |     |
|------|-----------------|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| No.  |                 | 1                 | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7  | 8   |
| VIII | Ac-Di-Sol       | 37.5              | 20  | -   | 140 | 30  | 20  | 40 | -   |
| IX   | 克羅維酮，波利巴頓       | 37.5              | 20  | 125 | -   | 30  | 20  | 40 | 65  |
| X    | 滑石              | 12.5              | 6   | 10  | 8   | 10  | 10  | 10 | 8   |
| XI   | Aerosil®        | 21                | 11  | 16  | 11  | 15  | 15  | 15 | 9.5 |
| XII  | 硫酸十二酯鈉          | 7                 | 4   | 9   | 8   | 5   | 7   | 7  | 8.5 |
| XIII | 硬脂酸鎂            | 5                 | 2.5 | 8   | 8   | 4.5 | 4.5 | 5  | 5   |
| XIV  | 羧甲基纖維素鈣         | -                 | -   | 25  | -   | -   | -   | -  | -   |
| XV   | 微晶體纖維素          | -                 | -   | 30  | 48  | 60  | 30  | 60 | 24  |
| XVI  | Esma-Spreng®    | -                 | -   | -   | -   | -   | -   | -  | -   |
| XVII | 甘露醇，如Pearlitol® | -                 | -   | -   | -   | -   | -   | -  | -   |

表 5

| 組份   |                 | 實例No./實例劑量，毫克/錠 |     |    |    |     |    |      |  |
|------|-----------------|-----------------|-----|----|----|-----|----|------|--|
| No.  |                 | 9               | 10  | 11 | 12 | 13  | 14 | 15   |  |
| VII  | Ac-Di-Sol       | 25              | -   | 80 | 80 | 150 | 76 | 38   |  |
| IX   | 克羅維酮，波利巴頓       | 13              | 80  | 80 | 80 | 40  | 20 | 10   |  |
| X    | 滑石              | 6               | 40  | 30 | 30 | 14  | 7  | 3.5  |  |
| XI   | Aerosil®        | 10              | 40  | 33 | 33 | 36  | 18 | 9    |  |
| XII  | 硫酸十二酯鈉          | 3.5             | 14  | 14 | 14 | 12  | 6  | 1.5  |  |
| XIII | 硬脂酸鎂            | 2.5             | 20  | 15 | 15 | 8   | 4  | 2    |  |
| XIV  | 羧甲基纖維素鈣         | -               | -   | -  | -  | -   | -  | -    |  |
| XV   | 微晶體纖維素          | -               | 121 | -  | -  | 30  | 15 | 7.5  |  |
| XVI  | Esma-Spreng®    | -               | 80  | 80 | 80 | -   | -  | -    |  |
| XVII | 甘露醇，如Pearlitol® | -               | -   | -  | -  | 90  | 45 | 22.5 |  |

實例 1 至 4，7 至 9 之一般步驟

於 A 步驟中所得之顆粒，與示於表 4 及表 5 之組份 VIII 至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 30 )

XIII混合(若存在於相當實例則依表4及表5)，且所得之混合物壓縮成錠。

### 實例5及實例6之一般步驟

A步驟中所得之顆粒與組份XV混合並壓縮，所得的混合物過篩處理，再與組份VIII，IX，X，XI，XII及XIII混合。所得之混合物壓縮製錠。組份VIII，IX，X，XI，XII，XIII及XV示於表4(若存在於相當實例中則依據表4)。

### 實例10之一般步驟

於A步驟中所得之顆粒與組份XV混合，並加上30毫克/錠的組份XI。所得的混合物壓縮且過篩(1.00毫米)，所得之顆粒再與組份X，10毫克/錠之組份XI及組份XIII，XII，IX及XVI混合。所得之混合物壓製成錠。

組份IX，XI，XII，XIII，XV及XVI示於表5中。

### 實例11及12之一般步驟

於A步驟中所得之顆粒與組份XVI及30毫克/錠的組份XI混合。所得的混合物壓縮，再經630微米過篩理，所得的顆粒與組份VIII，3毫克/錠之組份XI及組份X，XIII，XII，IX及XVI混合。混合物再壓縮製成錠。

組份VIII，IX，X，XI，XII，XIII及XVI示於表5中。

### 實例13之一般步驟

於A步驟中所得的顆粒混合以110毫克/錠組份VIII，30毫克/錠組份XI及5毫克/錠組份XIII。所得之混合物壓縮，再經630微米過篩，所得之顆粒再混合以40毫克/錠的組份VIII，6毫克/錠之組份XI，3毫克/錠的組份XIII，並加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 31 )

上組份 X, XII, IX, XV 及 XVII。所得的混合物再壓製成錠。  
組份 VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XV 及 XVII 示於表 5 中。

### 實例 14 及 15 之一般步驟

55 毫克/錠(27.5 毫克/錠)之組份 VIII, 15 毫克/錠(7.5 毫克/錠)組份 XV 及 2.5 毫克/錠(1.2 毫克/錠)組份 XIII 與 A 步驟之顆粒混合。所得之混合物壓縮再過 630 微米之篩。所得之顆粒與 21 毫克/錠(10.5 毫克/錠)的組份 VIII, 3 毫克/錠(1.5 毫克/錠)組份 XI 及 1.5 毫克組份 XIII 及組份 IX, X, XI, XII, XV 及 XVII 混合。所得的混合物壓製成錠。

組份 VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XV 及 XVII 如表 5 中所示。

C. 自步驟 B 產製之錠劑產製膜衣錠，其中包括表 6 及表 7 中所示之衣劑組份

表 6

| 組份    |                      | 實例No./實例中之劑量，毫克/錠 |    |      |      |    |    |    |    |
|-------|----------------------|-------------------|----|------|------|----|----|----|----|
| No.   |                      | 1                 | 2  | 3    | 4    | 5  | 6  | 7  | 8  |
| XVIII | 羥丙基甲基纖維素，如 Methocel® | 65                | 65 | 59.6 | 59.5 | 65 | 65 | 65 | 65 |
| XIX   | 聚乙二醇®, 6000          | 10                | 10 | 9.2  | 9.2  | 10 | 10 | 10 | 10 |
| XX    | TiO <sub>2</sub>     | 20                | 20 | 18.3 | 18.3 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| XXI   | 滑石                   | 5                 | 5  | 4.6  | 4.6  | 5  | 5  | 5  | 5  |
| XXII  | Kollidon® VA64       | -                 | -  | 8.3  | 8.3  | -  | -  | -  | -  |

## 五、發明說明 ( 32 )

表 7

| 組份    |                         | 實例No./實例劑量，毫克/錠 |      |      |      |      |      |      |
|-------|-------------------------|-----------------|------|------|------|------|------|------|
| No.   |                         | 9               | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15   |
| XVIII | 羥丙基甲基纖維素，如<br>Methocel® | 59.1            | 36.8 | 53.6 | 53.6 | 53.6 | 52.2 | 54.5 |
| XIX   | 聚乙二醇®，6000              | 9.1             | -    | -    | -    | -    | 4.3  | -    |
| XX    | TiO <sub>2</sub>        | 18.2            | 31.6 | 19.6 | 19.6 | 19.6 | 17.4 | 18.2 |
| XXI   | 滑石                      | 4.5             | 31.6 | 26.8 | 26.8 | 26.8 | 26.1 | 27.3 |
| XXII  | Kollidon® VA64          | 9.1             | -    | -    | -    | -    | -    | -    |

實例 1 至 15 之一般步驟

如表 6 及表 7 中所示之組份 XVIII 至 XXII (若存在，在相當實例中則依表 6 及表 7) 溶解或懸浮，分別在水中，且於步驟 B 中所得之錠劑以所得之懸液膜衣之。膜衣錠再乾燥。

衣劑之厚度是如此，使膜衣劑之瓦解時間 (衣 EP 233365 中所述及上述的決定) 平均是 1 至 2 分鐘，如 1.5 分左右。依實例 1 至 15 所得之錠劑中溶解活性組份符合 USP 23 之要求 (USP 24 也包括在內，其在 2000 年將強制執行)。

實例 16 至 19

產製口服乾燥粉末，其中含有與水性液體接觸會呈非凝膠型式之頭孢氨苄，適合懸液劑/糖漿劑之產製

一般步驟

依實例 1A 步驟或實例 2A 步驟或實例 13A 步驟所得之顆粒，或任一者或經 630 微米篩壓縮及處理後，與表 8 所示之組份 XXIII 至 XXX 混合 (若存在，則在相當實例中，依據表 8) 至均值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 33 )

可得呈乾粉末型式之混合物，其可用於頭孢氨呋肟艾司提之口服。

所得之均勻混合物再

- 以水處理形成口服液劑/糖漿劑，如此5毫升重組懸液中所含之頭孢氨呋肟艾司提劑量可相當於125，250或500毫克的頭孢氨呋肟；
- 或是充填至瓶中，其中有標記顯示可在5毫升口服懸液劑/糖漿劑中含有125，250或500毫克頭孢氨呋肟所需之水性液劑劑量；或
- 充填至發泡顆粒中，如此使一個發泡顆粒劑中含有頭孢氨呋肟艾司提相當於125，250或500毫克的頭孢氨呋肟。

表 8

| No.    | 組份                 | 實例No/實例劑量，毫克/錠      |                     |                      |
|--------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
|        |                    | 16<br>17            | 18                  |                      |
|        | 依實例1，2或13 A步驟所得之顆粒 | 289.8 <sup>1)</sup> | 579.6 <sup>2)</sup> | 1208.1 <sup>3)</sup> |
| XXIII  | 葡萄糖                | 700                 | 1500                | 500                  |
| XXIV   | 果糖                 | 1200                | 1500                | 3500                 |
| XXV    | 阿斯巴甜               | 15                  | 15                  | 10                   |
| XXVI   | 草莓香料               | 40                  | 40                  | 40                   |
| XXVII  | 焦糖香料               | 40                  | 40                  | 50                   |
| XXVIII | 蔗糖                 | 2000                | 1000                | 2200                 |
| XXIX   | 瓜爾粉                | 15                  | 15                  | -                    |
| XXX    | 澱粉® 1500           | 400                 | 400                 | -                    |

1)：相當於125毫克的頭孢氨呋肟

2)：相當於250毫克的頭孢氨呋肟

3)：相當於500毫克的頭孢氨呋肟

四、中文發明摘要（發明之名稱： $\beta$ -內醯胺組合物）

本發明是有關頭孢氨呋肟艾司提(Cefuroxime axetil)，其呈非明膠型式並與水性液體接觸下，如呈固體溶液型式於聚合物中，或呈固體分散相型式於載體上，如可用於產製醫藥組合物其中含有頭孢氨呋肟艾司提為活性組份，且頭孢氨呋肟艾司提可用於製成口服劑型，其並不會呈現出有害的食物作用。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

英文發明摘要（發明之名稱："BETA-LACTAM COMPOSITIONS"）

Cefuroxime axetil in a non-gelatinous form on contact with an aqueous liquid, e.g. in the form of a solid solution in a polymer or in the form of a solid dispersion on a carrier, e.g. useful for the production of pharmaceutical compositions comprising cefuroxime axetil as an active ingredient and the use of cefuroxime axetil in the manufacture of an oral dosage form which does not exhibit an adverse food effect.

ZINNAT

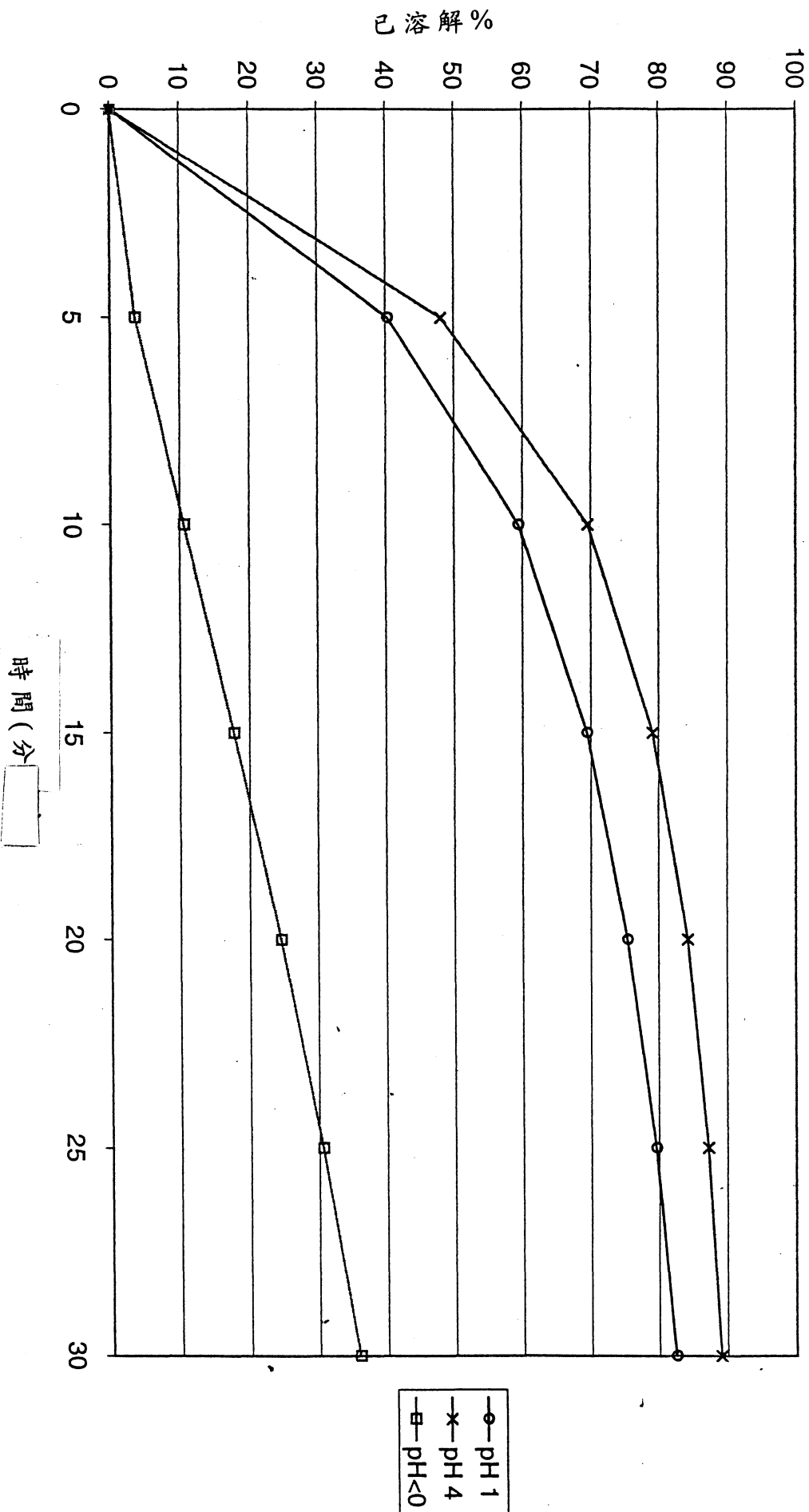


圖 1

膜衣錠 - 本發明

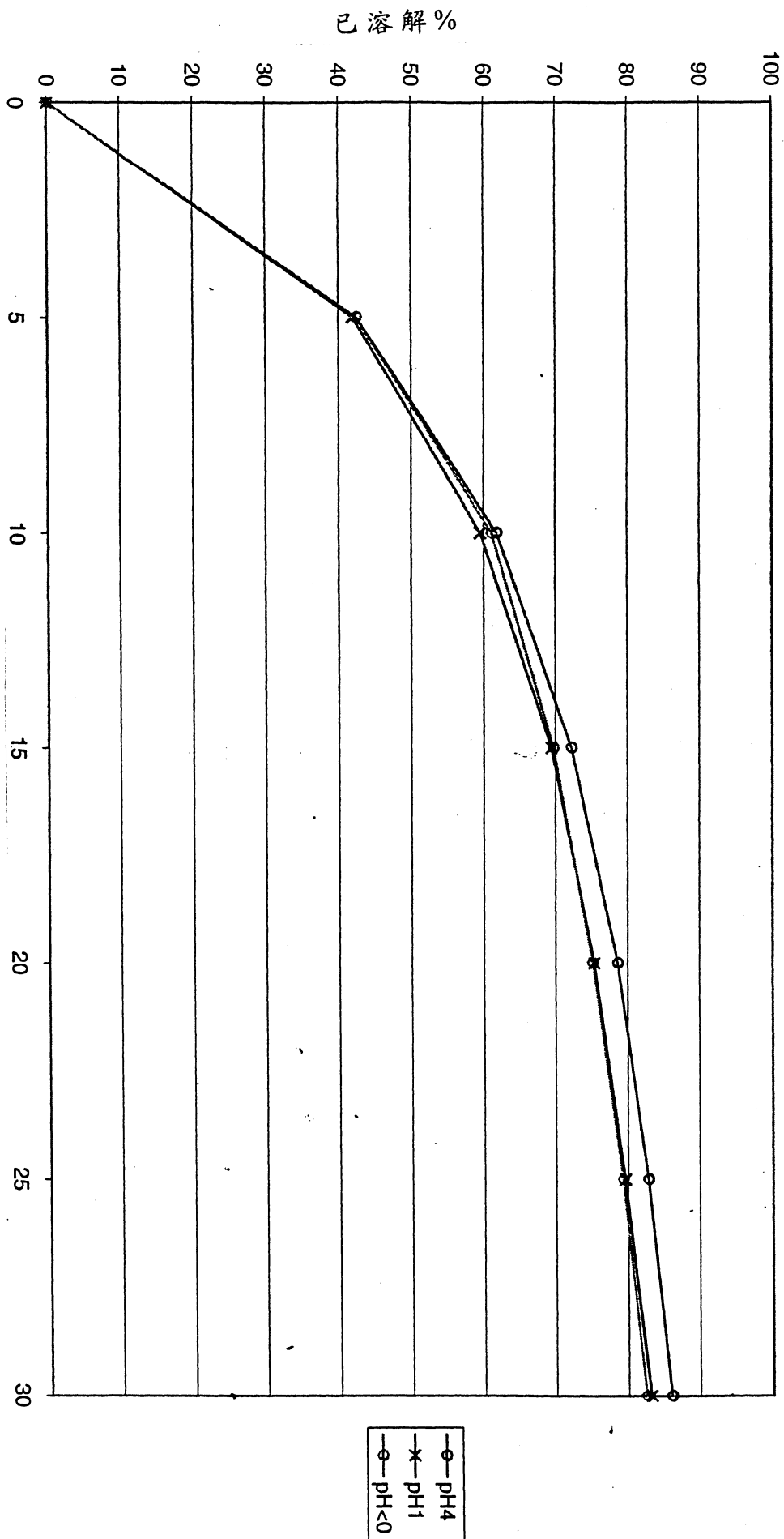


圖 2

比較 (pH<0)

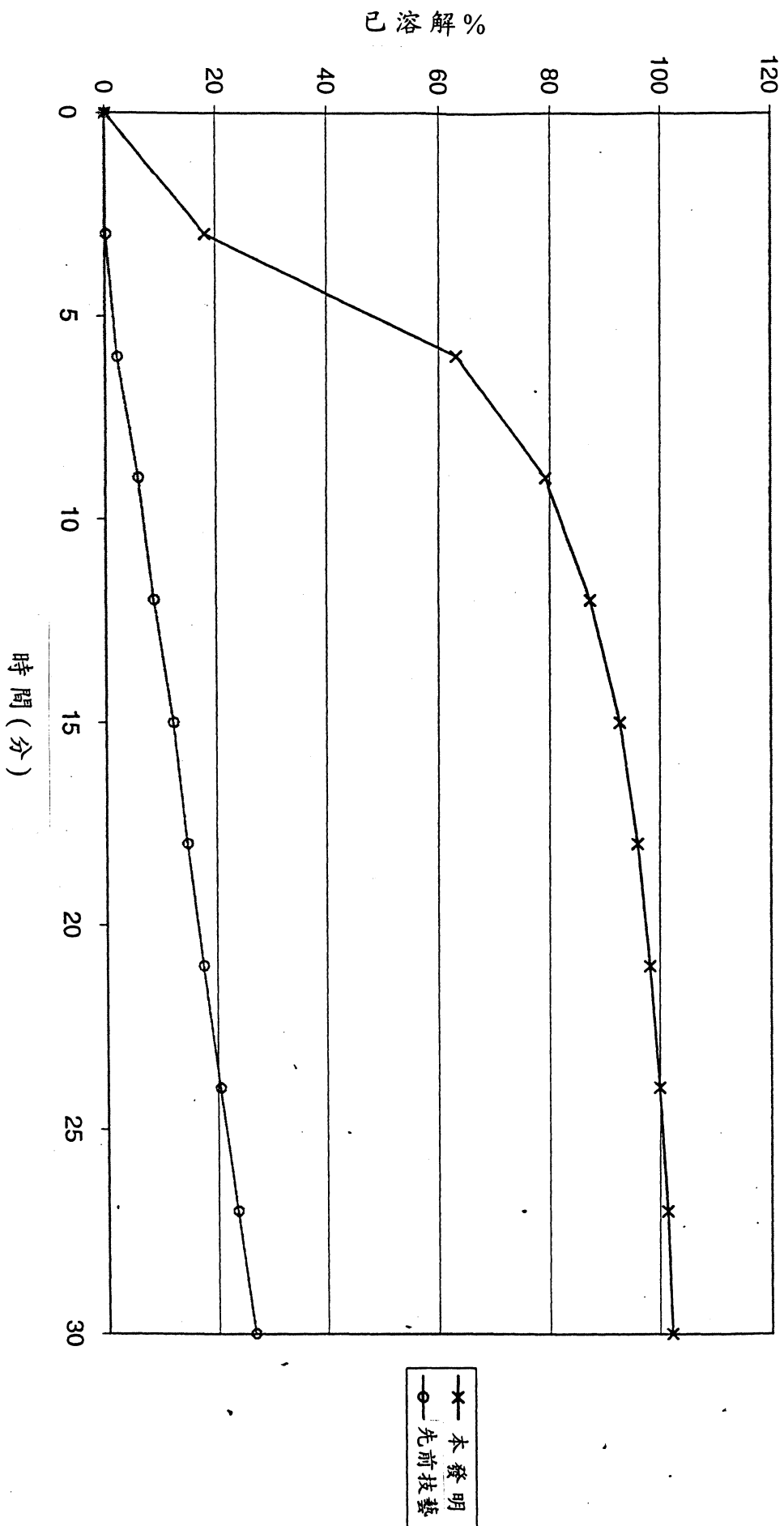


圖 3

## 五、發明說明 ( 34 )

## 實例 19

比較

組份如實例 13，A，B 及 C 步驟所示，相同劑量表 2，4 及 6 所列。

將頭孢氨呋肟艾司提(無晶形)，Kollidon VA64，甘露醇，Esma-Spreng®及 6 毫克硫酸十二酯鈉混合。混合物壓縮，並經 1.00 毫米過篩處理。所得之顆粒與波利巴頓，Ac-Di-Sol，微晶體纖維素，滑石，硬脂酸鎂及其餘的硫酸十二酯鈉混合再壓製。

錠劑如實例 13C 所述地膜衣之。

膜衣錠之溶解速率示於圖 3。

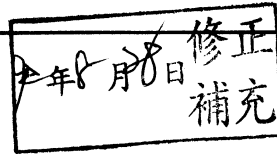
圖式簡單說明

圖 1 顯示市場上可以 Zinnat®之商品名購得之頭孢氨呋肟艾司提在 500 毫克膜衣錠中之溶解速率之 pH 值依賴性。

圖 2 顯示根據本發明之頭孢氨呋肟艾司提在 500 毫克膜衣錠中之溶解速率之 pH 值依賴性。

圖 3 顯示實例 13(根據本發明)及實例 19(習知技藝)之頭孢氨呋肟艾司提在 500 毫克膜衣錠中之溶解速率之 pH 值依賴性。

## 六 申請專利範圍



1. 一種與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提 (Cefuroxime axetil)，特徵在於該頭孢氨呋肟艾司提係呈於由 N-乙基-2-吡咯烷酮及醋酸乙烯酯所構成之共聚物之聚合物中之固態溶液形式，及/或該頭孢氨呋肟艾司提係呈附於吸附劑上之固體分散相形式。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之頭孢氨呋肟艾司提，其係呈於由 N-乙基-2-吡咯烷酮及醋酸乙烯酯所構成之共聚物之聚合物中之固態溶液形式。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之頭孢氨呋肟艾司提，其中頭孢氨呋肟艾司提：聚合物之重量比係 1：0.15 至 1：0.6。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之頭孢氨呋肟艾司提，其係呈附於吸附劑上之固體分散相形式。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之頭孢氨呋肟艾司提，其包含呈於由 N-乙基-2-吡咯烷酮及醋酸乙烯酯所構成之共聚物之聚合物中之固態溶液形式之頭孢氨呋肟艾司提，以及呈附於吸附劑上之固體分散相形式之頭孢氨呋肟艾司提。
6. 一種醫藥組合物，其包含醫藥有效量之頭孢氨呋肟艾司提作為活性成份，該頭孢氨呋肟艾司提係呈於由 N-乙基-2-吡咯烷酮及醋酸乙烯酯所構成之共聚物之聚合物中之固態溶液形式，及/或該頭孢氨呋肟艾司提係呈附於吸附劑上之固體分散相形式，以及醫藥上可接受之賦形劑。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其係顆粒劑，其包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑，以及呈於由 N-乙基-2-吡咯烷酮及醋酸乙烯酯所構成之共聚物之聚合物中之固

## 六、申請專利範圍

態溶液形式之頭孢氨呋肟艾司提及/或呈附於吸附劑上之固體分散相形式之頭孢氨呋肟艾司提。

8. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其係呈醫藥劑型，其中，當其中之頭孢氨呋肟艾司提劑型係如USP試驗<711>中所述於USP-2裝置中、並在至少如下之迫切條件下進行測試時：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，漿轉速在55 rpm，該劑型在15分鐘內可達成頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少60% (Q-值)之溶解度，及/或在45分鐘內頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少75% (Q-值)之溶解度。
9. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈口服用乾粉之形式。
10. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係一種糖漿劑/懸液劑，其可以水性液體重組。
11. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中該懸液劑/糖漿劑係口服的，且包含為高度濃縮溶液形式之葡萄糖及/或果糖。
12. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其係一種錠劑。
13. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中該錠劑係經膜衣包覆。
14. 根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物，其中該膜衣錠包含一膜衣，該膜衣之瓦解時間經瓦解測試係40秒及更多，於該測試中，該錠劑係置於0.07 N氫氯酸37°C之燒杯中，瓦解之偵測是錠核經由瓦解之膜衣成為肉眼可

## 六、申請專利範圍

目視前經過之時間；其中，當其中之頭孢氨呋肟艾司提劑型係如USP試驗<711>中所述於USP-2裝置中、並在至少如下之迫切條件下進行測試時：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，槳轉速在55 rpm，該膜衣錠在15分鐘內可達成頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少60% (Q-值)之溶解度，及/或在45分鐘內頭孢氨呋肟艾司提經標記劑量至少75% (Q-值)之溶解度。

15. 一種製造根據申請專利範圍第12至14項中任一項之醫藥組合物之方法，其包含將呈於由N-乙烯基-2-吡咯烷酮及醋酸乙烯酯所構成之共聚物之聚合物中之固態溶液形式，及/或呈附於吸附劑上之固體分散相形式之頭孢氨呋肟艾司提(其中該頭孢氨呋肟艾司提與水性液體接觸係呈非凝膠型式)與一或多種醫藥上可接受之賦形劑一起壓錠，及，若需要，以膜衣包覆。
16. 一種製造與水性液體接觸呈非凝膠型式之頭孢氨呋肟艾司提之方法，其包含溶解或懸浮頭孢氨呋肟艾司提以及一種可與頭孢氨呋肟艾司提一起形成非凝膠之固體、由N-乙烯基-2-吡咯烷酮及醋酸乙烯酯之共聚物所構成之聚合物，及/或一種於有機溶劑中可與頭孢氨呋肟艾司提形成表面固態分散相之載劑，再移去該溶劑。
17. 一種製造其中頭孢氨呋肟艾司提與水性液體接觸呈非凝膠型式之顆粒劑之方法，其包含自含有下列成份之懸浮液或溶液中移去溶劑，
  - 頭孢氨呋肟艾司提及一種可與頭孢氨呋肟艾司提一

## 六、申請專利範圍

起形成非凝膠之固體、由N-乙烯基-2-吡咯烷酮及醋酸乙烯酯之共聚物所構成之聚合物；及

- 一或多種醫藥上可接受之賦形劑；

於有機溶劑中進行，若需要，可於水之存在下進行。

18. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其可投藥至禁食狀態下之哺乳動物，且不會呈現不利之食物效應。
19. 根據申請專利範圍第9或10項之醫藥組合物，其可投藥至禁食狀態下之哺乳動物，且不會呈現不利之食物效應。
20. 根據申請專利範圍第18項之醫藥組合物，其係呈口服劑型，其中，當其中之頭孢氨苄肪艾司提劑型係如USP試驗<711>中所述於USP-2裝置中、並在至少如下之迫切條件下進行測試時：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，槳轉速在55 rpm，該劑型可達成在15分鐘內頭孢氨苄肪艾司提經標記劑量至少60% (Q-值) 溶解度，及/或在45分鐘內頭孢氨苄肪艾司提經標記劑量至少75% (Q-值) 溶解度。
21. 根據申請專利範圍第19項之醫藥組合物，其係呈口服劑型，其中，當其中之頭孢氨苄肪艾司提劑型係如USP試驗<711>中所述於USP-2裝置中、並在至少如下之迫切條件下進行測試時：900毫升0.07 N氫氯酸，37°C，槳轉速在55 rpm，該劑型可達成在15分鐘內頭孢氨苄肪艾司提經標記劑量至少60% (Q-值) 溶解度，及/或在45分鐘內頭孢氨苄肪艾司提經標記劑量至少75% (Q-值) 溶解度。