



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201416072 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：102125548

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 17 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/137 (2006.01)*

A61K31/198 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/20 日本

2012-161444

(71)申請人：大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：石井和寬 ISHII, KAZUHIRO (JP)；鈴木美和子 SUZUKI, MIWAKO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 16 頁

(54)名稱

經安定化的內服用固形製劑

(57)摘要

本發明係提供一種內服用固形製劑，其特徵係同時摻混鹽酸氨溴索(Ambroxol HCl)、L-羧甲司坦(L-Carbocisteine)以及乙醯胺酚(Acetaminophen)，且使該等藥物共存，可顯著地抑制因 L-羧甲司坦引起之鹽酸氨溴索之經時性分解，且可使二成分之藥效充分發揮，係具高製品價值之內服用固形製劑。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201416072 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：102125548

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 17 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/137 (2006.01)*

A61K31/198 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/20 日本

2012-161444

(71)申請人：大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：石井和寬 ISHII, KAZUHIRO (JP)；鈴木美和子 SUZUKI, MIWAKO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 16 頁

(54)名稱

經安定化的內服用固形製劑

(57)摘要

本發明係提供一種內服用固形製劑，其特徵係同時摻混鹽酸氨溴索(Ambroxol HCl)、L-羧甲司坦(L-Carbocisteine)以及乙醯胺酚(Acetaminophen)，且使該等藥物共存，可顯著地抑制因 L-羧甲司坦引起之鹽酸氨溴索之經時性分解，且可使二成分之藥效充分發揮，係具高製品價值之內服用固形製劑。

發明摘要

※申請案號：102125548

※申請日：102 年 07 月 17 日

※IPC 分類：

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經安定化的內服用固形製劑

【中文】

本發明係提供一種內服用固形製劑，其特徵係同時摻混鹽酸氨溴索（Ambroxol HCl）、L-羧甲司坦（L-Carbocysteine）以及乙醯胺酚（Acetaminophen），且使該等藥物共存，可顯著地抑制因 L-羧甲司坦引起之鹽酸氨溴索之經時性分解，且可使二成分之藥效充分發揮，係具高製品價值之內服用固形製劑。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經安定化的內服用固形製劑

【技術領域】

本發明係有關提高鹽酸氨溴索之安定性之內服用固形製劑。

【先前技術】

在一般用醫藥品（OTC）之領域中，如何有效地去除感冒的諸症狀是醫藥開發相當重要的課題。感冒症候群中，特別是謀求痰的咳出（去痰），因可減輕患者的負擔而極為重要。

鹽酸氨溴索（Ambroxol HCl）具有潤滑呼吸道黏膜以及溶解黏液之作用，係廣為周知可作為具有優異去痰作用化合物之藥物。另外，已知 L-羧甲司坦（L-Carbocysteine）具有調整呼吸道黏液以及使黏膜正常化作用，係廣為周知可作為具有優異去痰作用化合物之藥物。由於該等藥物具有相異的去痰作用，合併使用相當有效。先前即已知組合使用作為使去痰作用增強之鹽酸氨溴索與 L-羧甲司坦，與具有促進黏液分泌作用之生藥，可使痰容易咳出（去痰）（專利文件 1）。

本發明團隊將泛用於感冒藥及鎮咳藥之抗組織胺劑、

鎮咳劑等，同時與作為去痰劑之鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦作為有效成分進行摻混，進而摻混泛用於內服用固形製劑之添加劑而製造製劑後，發現鹽酸氨溴索之含量出現經時性的降低此一令人驚訝的現象。進而深入研究後意外發現鹽酸氨溴索與同為去痰劑之 L-羧甲司坦，存在配伍禁忌（incompatibility）。

先前技術文件

專利文件

專利文件 1：特開平 08-337532 號

【發明內容】

〔發明欲解決之課題〕

本發明係提供一種即使同時摻混鹽酸氨溴索與 L-羧甲司坦，亦可顯著地抑制鹽酸氨溴索之經時性分解之內服用固形製劑。進而，本發明之另一目的係提供不局限於同時摻混鹽酸氨溴索與 L-羧甲司坦且為共存之狀態，仍使鹽酸氨溴索安定化之內服用固形製劑之製造方法。

〔解決課題之手段〕

本發明團隊進行專心檢討後結果，發現即使為了達成上述目的，同時摻混鹽酸氨溴索與 L-羧甲司坦，且使其共存之內服用固形製劑，藉由於其中摻混乙醯胺酚，意外地可顯著謀求鹽酸氨溴索之安定化。

亦即，本發明係：

(1) 一種內服用固形製劑，其特徵係同時摻混鹽酸氨溴索 (Ambroxol HCl)、L-羧甲司坦 (L-Carbocysteine) 以及乙醯胺酚 (Acetaminophen)，且使該等藥物共存。

(2) 如 (1) 之內服用固形製劑，其中鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦以及乙醯胺酚之合計量佔 55 質量%。

(3) 如 (1) 之內服用固形製劑，其中製劑中鹽酸氨溴索與 L-羧甲司坦之質量比係 1 : 10 ~ 1 : 40。

(4) 如 (1) 之內服用固形製劑，其中製劑中鹽酸氨溴索與乙醯胺酚之質量比係 1 : 5 ~ 1 : 50。

(5) 如 (1) 之內服用固形製劑，其單次服用劑量之用量係 1g 以下。

(6) 一種內服用固形製劑之製造方法，其特徵係含有鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦以及乙醯胺酚之內服用固形製劑中，將同時摻混鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦以及乙醯胺酚且使其共存之混合物，進行造粒而製造。

(7) 一種乙醯胺酚之使用，其係用於製造含有鹽酸氨溴索以及 L-羧甲司坦，且鹽酸氨溴索經安定化的內服用固形製劑。

(8) 一種乙醯胺酚之使用，其係用於使含有鹽酸氨溴索以及 L-羧甲司坦之內服用固形製劑中之鹽酸氨溴索安定化。

(9) 一種乙醯胺酚之使用，其係用於使含有鹽酸氨溴索以及 L-羧甲司坦之內服用固形製劑之單次服用劑量之用量降低。

〔發明的效果〕

根據本發明，可顯著地抑制鹽酸氨溴索之經時性分解，可獲得高製品價值之內服用固形製劑。

本發明之內服用固形製劑，無需一般於摻混存在配伍禁忌之各成分時，經選擇之分別造粒法及被膜被覆操作等繁雜的製造步驟，可以簡便的方法製造具備了鹽酸氨溴索安定性之內服用固形製劑。

本發明中「同時摻混，且使該等藥物共同存在」係指包含鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦以及乙醯胺酚此3種藥物，並使該等藥物在無物理性／或化學性地被隔離，而呈現混合存在之狀態。然而，並未排除摻混鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦以及乙醯胺酚以外之成分，且若相對於3種藥物之合計量未達45質量％之量時，容許有其他成分共同存在。

另外，由於本發明無需爲了使存在配伍禁忌之成分安定地進行摻混，而必須採用之分別造粒法及被膜被覆操作等，無需使用該等操作所必須之賦形劑。因此，本發明之製劑，可使製劑小型化。即便是兼具有藉由鹽酸氨溴索以及L-羧甲司坦之去痰作用，以及藉由乙醯胺酚之解熱鎮痛作用之一般用醫藥品（OTC）製劑，亦可提供將單次服用劑量之用量抑制至1g以下之內服用固形製劑。

本發明內服用固形製劑中鹽酸氨溴索之含量，若爲可表現其藥效之量，並無特別限制，一般以0.5～10質量％爲佳，較佳係1.0～3.0質量％。

本發明內服用固形製劑中 L-羧甲司坦之含量，若為可表現其藥效之量，並無特別限制，一般以 10~70 質量%為佳，特別以 20~60 質量%為佳。另外，鹽酸氨溴索與 L-羧甲司坦之摻混比（質量比）係 1：10~1：40，以 1：15~1：35 為佳。

本發明內服用固形製劑中乙醯胺酚之含量，若為可表現其藥效之量，並無特別限制，一般以 10~85 質量%為佳，以 20~60 質量%為佳。另外，鹽酸氨溴索與乙醯胺酚之摻混比（質量比）一般為 1：5~1：50，自提高鹽酸氨溴索之安定性之觀點而言，特別以 1：10~1：35 為佳。另外，相對於 1 質量份之 L-羧甲司坦，以含有 0.2 質量份以上之乙醯胺酚為佳，但自提高鹽酸氨溴索之安定性之觀點而言，以含有 0.6 質量份以上最佳。本發明之內服用固形製劑中鹽酸氨溴索、羧甲司坦以及乙醯胺酚之合計量以 30 質量%以上為佳，較佳係 50~95 質量%。

另外，本發明之內服用固形製劑中，除了鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦以及乙醯胺酚之外，亦可於不損及本發明效果之質、量的範圍內，摻混一般使用之其他有效成分（例如磷酸二氫可待因等鎮咳劑、氯菲安明、馬來酸羅托沙敏等抗組織胺劑、鹽酸甲基麻黃鹼等支氣管擴張劑、咖啡因無水物等中樞興奮劑等）、賦形劑、崩解劑、結合劑等。

並未特別限制本發明之內服用固形製劑之劑型，包含粉劑、細粒劑、顆粒劑、丸劑、錠劑（包含膜衣錠、糖衣

錠、積層錠)、膠囊劑等劑型。亦可分別因應需要，以適當量摻混有效成分、賦形劑、結合劑、崩解劑、膜衣劑、滑澤劑、抗氧化劑、香料以及著色劑等慣用的製劑添加劑。

本發明之內服用固形製劑可利用常用方法製造，且該方法並無特別的限制。造粒方法亦無特別的限制，可因應其劑形，利用任一種慣用的方法例如攪拌造粒、流動層造粒、壓出造粒、轉動流動造粒、乾式造粒等方法進行造粒而製造。該等方法可使用一般的製劑機器並以一般的方法進行製劑化。可如前述進行造粒後，再對造粒物進行被覆。另外，該造粒物可適當地摻混前述之有效成分及賦形劑等慣用之製劑添加劑，另外，亦可將利用該方式獲得之混合物進行打錠而製作為錠劑。亦可使用造粒物，利用市售之層積錠劑機製作為2層以上之多層錠之錠劑。

【實施方式】

以下列舉實施例、比較例以及試驗例，更詳細說明本發明。

〔實施例〕

(對照例 1)

混合 1.6 質量%之鹽酸氨溴索、0.3 質量%之氯菲安明、0.4 質量%之核黃素、31.8 質量%之乙醯胺酚、39.3 質量%之結晶纖維素、12.4 質量%之右旋甘露糖醇、5.3

質量%之馬鈴薯澱粉、6.4 質量%之羥丙基纖維素、1.7 質量%之輕質無水矽酸、0.8 質量%之乳糖，獲得固形組成物，再於該固形組成物中添加純水並進行造粒，獲得每包 943.9mg 之顆粒劑。

（對照例 2）

將對照例 1 中之 31.8 質量%之乙醯胺酚，以結晶纖維素取代後進行造粒，獲得每包 943.9mg 之顆粒劑。

（實施例 1）

混合 1.6 質量%之鹽酸氨溴索、26.5 質量%之 L-羧甲司坦、0.3 質量%之氯菲安明、0.4 質量%之核黃素、31.8 質量%之乙醯胺酚、12.8 質量%之結晶纖維素、12.4 質量%之右旋甘露糖醇、5.3 質量%之馬鈴薯澱粉、6.4 質量%之羥丙基纖維素、1.7 質量%之輕質無水矽酸、0.8 質量%之乳糖，獲得固形組成物，再於該固形組成物中添加純水並進行造粒，獲得每包 943.9mg 之顆粒劑。

（比較例 1）

將實施例 1 中之 31.8 質量%之乙醯胺酚，以結晶纖維素取代後進行造粒，獲得每包 943.9mg 之顆粒劑。

試驗例 1

將對照例 1、2 所製造之製劑於 25℃ 60% RH 保存 2

天後，再於 65℃ 保存 1 星期，利用 HPLC 法評價鹽酸氨溴索之殘存率。結果示於表 1。數值後均為 %。

表 1

	鹽酸氨溴索
	65℃保存1星期
對照例1	99.5
對照例2	99.3

試驗例 2

將實施例 1 以及比較例 1 所製造之製劑於 25℃ 60% RH 保存 2 天後，再於 65℃ 保存 1 星期以及 2 星期，利用 HPLC 法評價鹽酸氨溴索之殘存率。數值後均為 %。

表 2

	鹽酸氨溴索	
	65℃保存 1 星期	65℃保存 2 星期
實施例 1	100.9	94.4
比較例 1	96.7	90.2

自表 1～2 可明確得知，鹽酸氨溴索因與 L-羧甲司坦共存而使安定性降低。可得知因與 L-羧甲司坦共存而降低之鹽酸氨溴索之殘存率，可藉由摻混乙醯胺酚而獲得改善。

（對照例 3）

混合 1.6 質量%之鹽酸氨溴索、81.6 質量%之乳糖、

9.1 質量％之結晶纖維素、6.1 質量％之羥丙基纖維素、1.6 質量％之輕質無水矽酸，獲得固形組成物，再於該固形組成物中添加純水並進行造粒，獲得每包 980.0mg 之顆粒劑。

（實施例 2）

混合 1.6 質量％之鹽酸氨溴索、51.0 質量％之 L-羧甲司坦、30.6 質量％之乙醯胺酚、9.1 質量％之結晶纖維素、6.1 質量％之羥丙基纖維素、1.6 質量％之輕質無水矽酸，獲得固形組成物，再於該固形組成物中添加純水並進行造粒，獲得每包 980.0mg 之顆粒劑。

（比較例 2）

將實施例 2 中之 30.6 質量％之乙醯胺酚，以乳糖取代後進行造粒，獲得每包 980.0mg 之顆粒劑。

試驗例 3

將對照例 3 所製造之製劑於 25℃ 60% RH 保存 2 天後，再於 65℃ 保存 2 星期，利用 HPLC 法評價鹽酸氨溴索之殘存率。結果示於表 3。數值後均為％。

表 3

	鹽酸氨溴索
	65°C 保存 2 星期
對照例 3	95.9

試驗例 4

將實施例 2 以及比較例 2 所製造之製劑於 25°C 60% RH 保存 2 天後，再於 65°C 保存 1 星期以及 2 星期，利用 HPLC 法評價鹽酸氨溴索之殘存率。數值後均為 %。

表 4

	鹽酸氨溴索	
	65°C 保存 1 星期	65°C 保存 2 星期
實施例 2	97.1	96.5
比較例 2	94.5	90.0

自表 3～4 可明確得知，鹽酸氨溴索因與 L-羧甲司坦共存而使安定性降低。可得知因與 L-羧甲司坦共存而降低之鹽酸氨溴索之殘存率，可藉由摻混乙醯胺酚而獲得改善。

〔產業上之可利用性〕

根據本發明，可提供一種即使同時摻混鹽酸氨溴索與 L-羧甲司坦，亦可顯著地抑制鹽酸氨溴索之經時性分解之內服用固形製劑。另外，由於亦可提供單次服用量較少之內服用固形製劑，可提高患者之遵循醫囑（compliance）表現。

申請專利範圍

1.一種內服用固形製劑，其特徵係同時摻混鹽酸氨溴索（Ambroxol HCl）、L-羧甲司坦（L-Carbocisteine）以及乙醯胺酚（Acetaminophen），且使該等藥物共存。

2.如請求項 1 之內服用固形製劑，其中鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦以及乙醯胺酚之合計量佔 55 質量％。

3.如請求項 1 之內服用固形製劑，其中製劑中鹽酸氨溴索與 L-羧甲司坦之質量比係 1：10～1：40。

4.如請求項 1 之內服用固形製劑，其中製劑中鹽酸氨溴索與乙醯胺酚之質量比係 1：5～1：50。

5.如請求項 1 之內服用固形製劑，其單次服用劑量之用量係 1g 以下。

6.一種內服用固形製劑之製造方法，其特徵係含有鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦以及乙醯胺酚之內服用固形製劑中，將同時摻混鹽酸氨溴索、L-羧甲司坦以及乙醯胺酚且使其共存之混合物，進行造粒而製造。

7.一種乙醯胺酚之使用，其係用於製造含有鹽酸氨溴索以及 L-羧甲司坦，且鹽酸氨溴索經安定化的內服用固形製劑。

8.一種乙醯胺酚之使用，其係用於使含有鹽酸氨溴索以及 L-羧甲司坦之內服用固形製劑中之鹽酸氨溴索安定化。

9.一種乙醯胺酚之使用，其係用於使含有鹽酸氨溴索以及 L-羧甲司坦之內服用固形製劑之單次服用劑量之用

量降低。