

附件二

申請日期	87. 7. 27
案 號	91134035 (10881126613號)
類 別	A61K9/20

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

煩請委員明示本案分割
取請新案後是否變更原實質內

裝

訂

線

一、發明 新 名稱	中 文	可快速崩解之固態製劑
	英 文	RAPIDLY DISINTEGRABLE SOLID PREPARATION
二、發明人 創作	姓 名	1. 清水壽弘 2. 菅谷真佐江 3. 仲野慶則
	國 籍	日本國
三、申請人	住、居所	1. 日本國兵庫縣伊丹市北野6丁目5番1-608號 2. 日本國大阪府池田市宇保町1番8-406號 3. 日本國兵庫縣寶塚市平井4丁目7番12-302號
	姓 名 (名稱)	武田藥品工業股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區道修町4丁目1番1號
	代 表 人 姓 名	武田國男

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 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
日本
1998 年 7 月 28 日特願平 10-213049(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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

[技術領域]

本發明有關一種於唾液存在之口腔，少量水，或胃中具有快速崩解性之固態製劑，尤其有關一種可作為口服可崩解固態製劑之可快速崩解之固態製劑。

[背景技藝]

迄今極需發展一種對老人或孩童於無水下易於服用之可口服崩解之固態製劑。揭示此製劑之背景技藝如下。

JP-A-9-48726 號揭示一種可口服快速崩解之製劑，係於增濕條件下，以模塑方式使之濕化製得。其包括藥物及經模塑及乾燥後可保留形狀之材料。此等材料例舉糖、糖醇及水溶性聚合物。

JP-A-9-71523 號揭示一種含有藥物、結晶纖維素、低取代羥丙基纖維素及潤滑劑之錠劑，其於口腔中具有快速崩解性。

EP-A839526 號揭示一種含有藥理活性成分、赤蘚糖醇、結晶纖維素及崩解劑之固態醫藥製劑。

然而，此等背景技藝並未揭示本發明之(i)藥理活性成分，(ii)糖及(iii)具有 5 重量%或以上至低於 7 重量%之羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素。

[發明揭示]

迄今極需發展一種可快速崩解之固態製劑，係於唾液存在於口腔、少量水或胃中具有快速崩解性，且具有合宜強度(硬度)，而於製程及分配中不受損害，又不粗糙。

本發明有關：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

(1)一種可快速崩解之固態製劑，包括(i)藍索皮唑以外之藥理活性成分，(ii)醣類及(iii)具有5重量%或以上至低於7重量%之羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素；

(2)上述(1)之製劑，係口服可快速崩解之固態製劑；

(3)上述(1)或(2)之製劑，係錠劑；

(4)上述(1)之製劑，其中醣類為糖醇；

(5)上述(4)之製劑，其中糖醇為甘露糖醇或赤蘚糖醇；

(6)上述(1)之製劑，其中醣類對每100重量份固態製劑為5至97重量份；

(7)上述(1)之製劑，其中具有5重量%或以上至低於7重量%羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素，對每100重量份固態製劑使用3至50重量份；

(8)上述(1)之製劑，其中藥理活性成分不為藍索皮唑(lansoprazole)；

(9)上述(1)之製劑，其中藥理活性成分為弗里波(voglibose)；

(10)上述(1)之製劑，其中藥理活性成分為馬弟平(manidipine)鹽酸鹽；

(11)上述(1)之製劑，其中藥理活性成分為皮利隆(pioglitazone)鹽酸鹽；

(12)上述(1)之製劑，其中藥理活性成分為卡沙丹(candesartan cilexetil)；

(13)上述(3)之製劑，包括細粒；

(14)上述(13)之製劑，其中藥理活性成分包括於細粒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (3)

中；

(15)上述(14)之製劑，其中(i)糖及(ii)具有5重量%或以上至低於7重量%羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素均包括於細粒除外之固態製劑中；

(16)上述(15)之製劑，其中糖對每100重量份細粒除外之剩餘固態製劑為5至97重量份；

(17)上述(15)之製劑，其中具有5重量%或以上至低於7重量%羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素，對每100重量份細粒除外之剩餘固態製劑為3至50重量份；

(18)一種具有5重量%或以上至低於7重量%羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素之用途，係用以製造包括藥理活性成分及糖之可快速崩解之固態製劑；及

(19)一種改良包括藥理活性成分及糖之固態製劑之快速崩解性之方法，其特徵在：其中包含具有5重量%或以上至低於7重量%羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素；

1)藥理活性成分

本發明所用之藥理活性成分係呈任何狀態，例如固態、粉狀、晶狀、油狀及溶液狀態。此等藥理活性成分，例如選自下述之群中之一種或多種成分：營養劑及強心劑、解熱-止痛-消炎藥、精神治療劑、抗焦慮藥、抗抑鬱劑、安眠-鎮靜藥、鎮痙劑、中樞神經系統藥、腦代謝好轉劑、腦循環好轉劑、鎮痙劑、擬交感神經劑、腸胃劑、解酸劑、抗潰瘍劑、鎮咳祛痰劑、止吐劑、呼吸促進劑、支氣管擴張劑、抗過敏藥、齒頰藥、抗組織胺劑、強心劑、

(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)

心律不整防治藥、利尿劑、抗高血壓劑、血管緊縮劑、冠狀血管擴張劑、周邊血管擴張劑、抗低脂血劑、利膽劑、抗生素、化學治療藥、抗糖尿劑、骨質疏鬆劑、抗風濕劑、骨骼肌弛緩劑、抗眩暈劑、荷爾蒙、生物鹼麻醉劑、磺胺藥、痛風劑、血凝抑制劑、抗腫瘤劑、阿茲海默症藥，等。

營養劑及強心劑例如：維生素，如維生素 A、維生素 D、維生素 E(如，d- α -生育酚乙酸酯等)、維生素 B₁(如，二苯甲醯硫胺素、呋喃硫胺鹽酸鹽等)、維生素 B₂(如，核黃素丁酸酯等)、維生素 B₆(如，吡哆醇鹽酸鹽等)、維生素 C(如，抗壞血酸、L-抗壞血酸鈉等)及維生素 B₁₂(如，羥鈷胺乙酸酯、氰鈷胺等)；礦物質如鈣、鎂、鐵等；蛋白質、胺基酸、寡糖、生藥等。

解熱-止痛-消炎藥例如：阿斯匹林(aspirin)、捕熱息痛(acetaminophen)、乙柳醯胺(ethenzamide)、異丁苯乙酸(ibuprofen)、苯海拉明(diphenhydramine)鹽酸鹽、氯苯吡胺馬來酸鹽(de-chlorpheniramine maleate)、二氫可待因磷酸酯(dihydrocodeine phosphate)、那可汀(noscapine)、甲基麻黃鹼(methylephedrine)鹽酸鹽、苯基丙醇胺鹽酸鹽、咖啡因、無水咖啡因、鋸齒肽酶(serrapeptase)、溶菌酶氯化物、托納米酸(tolfenamic acid)、甲滅酸(mefenamic acid)、雙氯滅痛(sodium diclofenac)、氟滅酸(flufenamic acid)、水楊醯胺、胺基比林(aminopyrine)、酮普洛芬(ketoprofen)、消炎痛(indometacin)、布可龍(bucolome)、鎮痛新(pentazocine)等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (5)

精神抑制劑例如氯苯噻吡(chlorpromazine)、蛇根鹼(reserpine)等。

抗焦慮藥例如三氮二氮平(alprazolam)、氯二氮平(chlordiazepoxide)、二氮平(diazepam)等。

抗抑鬱劑例如伊米胺(imipramine)、麥普替林(maprotiline)鹽酸鹽、苯異丙胺(amphetamine)等。

安眠-鎮靜藥例如泰若蘭(estazolam)、耐妥眠(nitrazepam)、二氮平(diazepam)、甲哌吡二苯氮草(perlapine)、苯巴比妥(phenobarbital)等。

鎮痙劑例如：東莨菪鹼(scopolamine)氫溴酸鹽、苯海拉明(diphenhydramine)鹽酸鹽、罌粟鹼(papaverine)鹽酸鹽等。

中樞神經系統藥例如胞二磷膽鹼(citicoline)等。

腦代謝好轉劑例如氯酯醒(meclofenoxate)鹽酸鹽等。

腦循環好轉劑例如文波丁(vinpocetine)等。

鎮癇劑例如二苯乙內醯脲(phenytoin)、卡巴氮平(carbamazepine)等。

擬交感神經劑例如異丙去甲腎上腺素(isoproterenol)鹽酸鹽等。

腸胃劑例如健胃消化劑，如澱粉酶(diastase)、含糖胃蛋白酶、東莨菪(scopolia)浸膏、纖維素酶 AP3、脂酶 AP 及桂皮油；腸失調劑如小 鹼(berberine)氯化物、耐乳酸細菌、乳酸桿菌等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(6)

解酸劑例如碳酸鎂、碳酸氫鈉、鋁矽酸鎂、合成含水鋁鎂鹽基性碳酸鹽、沈澱碳酸鈣、氧化鎂等。

抗潰瘍劑例如藍索皮唑(lansoprazole)、歐米皮唑(omeprazole)、拉伯皮唑(rabeprazole)、泛托皮唑(pantoprazole)、哌莫替定(famotidine)、希美替定(cimetidine)、雷尼替定(ranitidine)鹽酸鹽等。

鎮咳祛痰劑例如咳平(chloperastine)鹽酸鹽、右旋美索芬(dextromethorphan)氫溴酸鹽、茶鹼(theophylline)、愈創木酚磺酸鉀(potassium guaiacolsulfonate)、呱芬那辛(guaiafenesin)、可待因(codeine)磷酸鹽等。

止吐劑例如二芬朵(difenidol)鹽酸鹽、美多普胺(metoclopramide)等。

呼吸促進劑例如左若費(levallorphan)酒石酸鹽等。

支氣管擴張劑例如茶鹼、舒喘寧(salbutamol)硫酸鹽等。

抗過敏藥例如亞列諾(amlexanox)、塞拉達(seratrodast)等。

齒頰藥例如羥四環素(oxytetracycline)、特安皮質醇(triamcinolone acetonide)、洗必太(chlorhexidine)鹽酸鹽、利度卡因(lidocaine)等。

抗組織胺劑例如：苯海拉明(diphenhydramine)鹽酸鹽、普美苯噻吡(promethazine)、氮異丙吡(isothipendyl)鹽酸鹽、氯苯吡胺馬來酸鹽(maleate)等。

強心劑例如：咖啡因、長葉毛地黃苷(digoxin)等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

心律不整治藥例如：普卡因醯胺(procainamide)、鹽酸鹽、心得安(propranolol)鹽酸鹽、吲哚心安(pindolol)等。

利尿劑例如異山梨醇酯(isosorbide)、弗西邁(furosemide)、噻里胺(thiazides)如 HCTZ 等。

抗高血壓劑例如戴拉萊(delapril)鹽酸鹽、卡托萊(captopril)、溴化六煙季銨(hexamethonium bromide)、胍鹽酸鹽、拉貝羅(labetalol)鹽酸鹽、馬弟平(manidipine)鹽酸鹽、卡沙丹(candesartan cilexetil)、甲基多巴(methyldopa)、落沙丹(losartan)、凡沙丹(valsartan)、普沙丹(eprosartan)、依沙丹(irbesartan)、索沙丹(tasosartan)、米沙丹(telmisartan)等。

血管緊縮劑例如苯腎上腺素(phenylephrine)鹽酸鹽等。

冠狀血管擴張劑例如卡落門(carbocromen)鹽酸鹽、嗎斯酮胺(molsidomine)、戊脈安(verapamil)鹽酸鹽等。

周邊血管擴張劑例如肉桂苯哌啶(cinnarizine)等。

抗低脂血劑例如西凡利(cerivastatin)、喜凡利(simvastatin)、雷凡利鈉(sodium pravastatin)等。

利膽劑例如脫氫膽酸、皮布通(trepibutone)等。

抗生素例如哌吩類(cephems)，如頭孢力欣(cefalexin)、頭孢可若(cefaclor)、安莫西林(amoxicillin)、皮米西林(pivmecillinam)鹽酸鹽、頭孢提己(cefotiam hexetyl)鹽酸鹽、頭孢卓西(cefadroxil)、頭孢西米(cefixime)、頭孢托內(cefditoren pivoxil)、頭孢特藍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

(cefteram pivoxyl)、西帕杜辛(cefprozime proxetil)、頭孢提己二鹽酸鹽、頭孢若藍(cefprozime)鹽酸鹽、頭孢諾辛(cefmenoxime)半鹽酸鹽、頭孢若丁鈉(sodium cefsulodin);合成之抗細菌劑如:胺苄青黴素(ampicillin)、西拉青黴素(ciclacillin)、絲賓西林鈉(sodium sulbenicillin)、萘利啶酸(nalidixic acid)及依若沙辛(enoxacin);單貝丹類如:卡如莫南鈉(sodium carumonam);配寧類(penems);卡巴配寧類等。

化學治療藥例如磺胺甲噁二唑(sulfamethizole)、磺胺甲噁二唑鹽酸鹽、胺噻砒(thiazosulfone)等。

抗糖尿劑例如甲苯磺醯丁脲(tolbutamide)、弗里波(voglibose)、皮利隆(pioglitazone)鹽酸鹽、優降糖(glibenclamide)、特利隆(troglitazone)、落利隆(rosiglitazone)順丁烯二酸酯、亞卡波(acarbose)、密利托(miglitol)、依米特(emigilate)等。

骨質疏鬆劑如意扶骨(ipriflavone)等。

骨骼肌弛緩劑例如:每弛卡摩(methocarbamol)等。

抗眩暈劑例如氯苯吡啶(meclizine)鹽酸鹽、氯茶鹼二苯安明(dimenhydrinate)等。

抗風濕劑例如胺甲葉酸(methotrexate)、布西胺(bucillamine)等。

荷爾蒙例如:去碘甲狀腺素鈉(sodium liothyronine)、迪皮質醇鈉(dexamethasone sodium)磷酸酯、培尼皮質醇(prednisolone)、歐豆隆(oxendolone)、留普林(leuprorelin)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(9)

乙酸酯等。

生物鹼麻醉劑例如：阿片(opium)、嗎啡(morphine)鹽酸鹽、吐根(ipecac)、羥可酮(oxycodone)鹽酸鹽、鴉片生物鹼鹽酸鹽、古柯鹼(cocaine)鹽酸鹽等。

磺胺藥例如磺胺因(sulfaroine)、磺胺二甲異噁啉(sulfisomidine)、磺胺甲噻二唑(sulfamethizole)等。

痛風劑(arthrifuges)例如異噁呤醇(allopurinol)、秋水仙鹼(colchicine)等。

血凝抑制劑例如雙香豆醇(dicoumarol)等。

抗腫瘤劑例如 5-氟尿嘧啶、尿嘧啶、絲裂黴素(mitomycin)等。

阿滋海默(Alzheimer's)症藥例如依德貝諾(idebenone)、溫波丁(vinpocetine)等。

於上述藥理活性成分中，較佳使用營養及強心劑、解熱-止痛-消炎藥、安眠-鎮靜藥、中樞神經系統藥、腸胃劑、抗潰瘍劑、鎮咳祛痰劑、抗過敏藥、心律不整治藥、利尿劑、抗高血壓劑、血管緊縮劑、冠狀血管擴張劑、抗低脂血劑、抗糖尿劑、骨質疏鬆劑、骨骼肌弛緩劑、抗眩暈劑等。

於本發明中，藥理活性成分較佳使用抗潰瘍劑如藍索皮唑；抗糖尿劑如弗里波及皮利隆鹽酸鹽；及抗高血壓劑如馬弟平鹽酸鹽及卡沙丹等。

二種以上藥理活性成分可任意成混合物，用於本發明可快速崩解之固態製劑。

五、發明說明(10)

藥理活性成分以醫療及食品領域常用之稀釋劑任意稀釋之。此外視情況處理以達矯飾藥理活性成分之苦味目的。

上述藥理活性成分之用量，例如每 100 重量份固態製劑，使用 0.01 至 70 重量份，較佳 0.02 至 50 重量份，更佳 0.05 至 30 重量份。

2) 糖

本發明所用之糖類，例如糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜及糖醇。此等糖類任意以合宜比率成混合物使用。

糖例如蔗糖、偶合糖、果糖-寡糖、巴提糖(palatinose)。

澱粉糖例如葡萄糖、麥芽糖、粉狀糖、澱粉糖漿、果糖及左旋糖等。

乳糖例如乳糖、異構乳糖(乳果糖)、還原乳糖(乳糖醇)等。

蜂蜜例如各種常食之蜂蜜。

糖醇例如山梨糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇、還原澱粉糖、木糖醇、還原巴提糖、赤蘚糖醇等。赤蘚糖醇任意使用以葡萄糖作起始物用酵母菌發酵製成，且粒子大小至多 50 篩目者。此赤蘚糖醇可由市售購得[例如：Nikken 藥品株式會社(日本)]。

上述糖類較佳為水溶性糖類。此等水溶性糖類指 1 克糖加至水中時，需要至多 30 毫升水，然後於 20℃ 時，每隔 5 分鐘強烈搖盪 30 秒，而於 30 分鐘內溶解之任何水溶性糖類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

於本發明中，糖較佳為糖醇，更佳為甘露糖醇或赤蘚糖醇。

為使製劑獲得充足之強度及充足之快速崩解性，若為未包括細粒之固態製劑，糖之用量為每 100 重量份固態製劑，用 5 至 97 重量份，較佳為 10 至 90 重量份。另一方面，若為包括細粒之固態製劑，糖之用量為每 100 重量份細粒除外之剩餘固態製劑，用 5 至 97 重量份，較佳為 10 至 90 重量份。

例如：若為未包括細粒之固態製劑，甘露糖醇或赤蘚糖醇之用量，對全部固態製劑，用 5 至 90 重量%，較佳 10 至 80 重量%，更佳 20 至 80 重量%，特佳 50 至 80 重量%。另一方面，若為包括細粒之固態製劑，甘露糖醇或赤蘚糖醇之用量，對細粒除外之剩餘固態製劑，用 5 至 90 重量%，較佳 10 至 80 重量%，更佳 20 至 80 重量%，特佳 50 至 80 重量%。

3) 具有 5 重量%或以上至低於 7 重量%羥丙氧基之低取代之羥丙基纖維素(L-HPC)

3-1) L-HPC 之製造

本發明所用之“具有 5 重量%或以上至低於 7 重量%羥丙氧基之低取代之羥丙基纖維素(後文任意稱為 L-HPC)”，可依周知之方法，例如 JP-B-57-53100 號所述之方法或其類似方法製得。

首先，含游離鹼之鹼性纖維素及環氧丙烷反應而獲得含游離鹼之粗製低取代羥丙基纖維素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

具體地，例如原料漿如木漿及棉枝浸入 10 至 50% 濃度之氫氧化鈉水溶液，經加壓獲得鹼性纖維素，其氫氧化鈉/纖維素之比率為 0.1 至 1.2(重量比)。其次，使所得之鹼性纖維素及環氧丙烷，於 20 至 90°C 攪拌 2 至 8 小時，獲得含游離鹼之粗製低取代羥丙基纖維素。環氧丙烷之用量，為使所要之低取代羥丙基纖維素中之羥丙氧基含量為 5 重量%或以上至低於 7 重量%。

含游離鹼之粗製低取代羥丙基纖維素，分散於含 5 至 80% 酸之水或熱水中，此酸需使全部量之鹼中和，及使一部分含游離鹼之粗製低取代羥丙基纖維素溶於其中。又則，加酸使剩餘之鹼中和。

經中和後，依一般方法，進行如排水、乾燥及研磨製程，獲得所要之低取代羥丙基纖維素。

3-2)L-HPC 性質

本發明所用之 L-HPC 粒徑為例如 5 至 60 μ m 之平均粒徑，較佳為 10 至 40 μ m 平均粒徑。

於上述範圍中，若用具有較大粒徑之 L-HPC(例如具有 26 至 40 μ m 平均粒徑之 L-HPC)，則可製得崩解性優異之醫藥製劑。另一方面，若用具有較小粒徑之 L-HPC(例如具有 10 至 25 μ m 平均粒徑之 L-HPC)，則可製得製劑強度優異之醫藥製劑。

於是，可依所要醫藥製劑之特性，合宜選擇 L-HPC 之粒徑。

為獲得充足之製劑強度及充足之快速崩解性，若為不

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

包括細粒之固態製劑，則本發明 L-HPC 之用量對每 100 重量份固態製劑，用 3 至 50 重量份，較佳為 5 至 40 重量份。另一方面，若為包括細粒之固態製劑，則本發明 L-HPC 之用量對每 100 重量份細粒除外之剩餘固態製劑，用 3 至 50 重量份，較佳為 5 至 40 重量份。

如上述，藉用 L-HPC，使含藥理活性成分及糖之固態製劑，能改良快速崩解性，尤其是口服快速崩解性。

4)劑型

本發明可快速崩解之固態製劑之劑型為例如錠劑、粒劑、細粒劑等，較佳為錠劑。於可快速崩解之錠劑如口服可崩解之錠劑及水中可崩解之錠劑中，較佳為口服可崩解之錠劑。

5)其他成分

除非快速崩解性(特別是口腔中之快速崩解性)或製劑強度受干擾，否則本發明可快速崩解之固態製劑，又可含有製造一般劑型製劑常用之各種添加劑。此等添加劑用量乃製造一般劑型之製劑常用之量。此等添加劑例如黏合劑、酸類、起泡劑、人造甜味劑、調味劑、潤滑劑、著色劑、安定劑、賦形劑、崩解劑等。

上述黏合劑例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、結晶纖維素、預膠凝澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、阿拉伯膠粉、明膠、支鏈澱粉等。二種或多種之此等黏合劑可以既定比率成混合物使用。用結晶纖維素作為黏合劑，提供展示更優異製劑強度同時於口腔中保留優異之快速崩解性之固態

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (14)

製劑。結晶纖維素亦包含微結晶纖維素。“結晶纖維素”包含部分 α -纖維素解聚合之精製結晶纖維素。結晶纖維素具體例舉 CEOLUS KG801、艾維塞(Avicel)pH101、艾維塞 pH102、艾維塞 pH301、艾維塞 pH302、艾維塞 RC-A591NF(結晶纖維素·羧甲基纖維素鈉)、艾維塞 RC-591(結晶纖維素·羧甲基纖維素鈉)。其中，較佳使用視為可高度模製結晶纖維素之 CEOLUS KG801。此等結晶纖維素以合宜比率成混合物任意使用。此等結晶纖維素可由市售購得(朝日藥品工業股份有限公司(日本)製造)。若為未包括細粒之固態製劑，結晶纖維素之用量為例如每 100 重量份固態製劑，用 1 至 50 重量份，較佳 2 至 40 重量份，更佳 2 至 20 重量份。同理，若為包括細粒之固態製劑，結晶纖維素之用量為例如每 100 重量份細粒除外之固態製劑，用 1 至 50 重量份，較佳 2 至 40 重量份，更佳 2 至 20 重量份。

酸類例如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸等。

起泡劑例如碳酸氫鈉等。

人造甜味劑例如糖精鈉、甘草二鉀、阿斯巴甜(aspartame)、史塔溫(stevia)、索馬甜(thaumatin)等。

調味劑例如檸檬、萊姆(lemon lime)、柳橙、薄荷(menthol)、草莓等。

潤滑劑例如硬脂酸鎂、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石、硬脂酸等。用聚乙二醇作潤滑劑，提供安定之固態製劑，其中藥理活性成分之經時分解受控制。於其時，若為不包括細粒之固態製劑，聚乙二醇之用量，為例如每 100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

重量份固態製劑，用 0.01 至 10 重量份，較佳 0.1 至 5 重量份。同理，若為包括細粒之固態製劑，聚乙二醇之用量，為每 100 重量份固態製劑，用 0.01 至 10 重量份，較佳 0.1 至 5 重量份。

著色劑例如各種食品著色劑，如食品黃色 5 號、食品紅色 2 號、食品藍色 2 號等；食品深紅色、氧化鐵紅等。

安定劑例如若為鹼性藥理活性成分，則用鹼性物質；若為酸性藥理活性成分，則用酸性物質。

賦形劑例如乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕矽酸酐、氧化鈦等。

崩解劑例如崩解劑稱作超級崩解劑，如交聯吡咯啉酮 [ISP Inc.(美國)，BASF(德國)製造]，交聯羧甲基纖維素鈉 [FMC-Asahi 藥品工業株式會社(日本)]，羧甲基纖維素鈣 [Gotoku 藥品(Yakuhin)，(日本)]；羥丙基纖維素；低取代羥丙基纖維素；羧甲基澱粉鈉 [Matsutani 藥品株式會社(日本)]；玉米澱粉等。其中，較佳使用交聯吡咯啉酮。此等二種或多種崩解劑任意以合宜比率成混合物使用。

交聯吡咯啉酮可使用任何交聯均聚物如 1-乙基-2-吡咯啉酮均聚物，通常使用分子量至少 1,000,000 之交聯吡咯啉酮。交聯吡咯啉酮可由市售，具體例舉交聯吡咯啉酮、科利酮 CL(Kollidone CL)[BASF(德國)製造]，聚拉酮 XL(Polyplasdone XL)，聚拉酮 XL-10，INF-10[ISP 公司製造(美國)]，聚乙烯聚吡咯啉酮，PVPP，1-乙基-2-吡咯啉酮均聚物等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

二種或多種此等崩解劑可以既定比率成混合物。例如，較佳使用(i)單獨之交聯吡咯啉酮，或(ii)交聯吡咯啉酮及另一種崩解劑。

若為不包括細粒之固態製劑，此崩解劑之用量，為每100重量份固態製劑，用例如0.1至20重量份，較佳為1至10重量份，更佳為3至7重量份。同理，若為包括細粒之固態製劑，此崩解劑之用量，為每100重量份細粒除外之剩餘固態製劑，用例如0.1至20重量份，較佳為1至10重量份，更佳為3至7重量份。

5-1)劑型所用之其他成分，尤其是酸不安定之藥理活性成分

若藥理活性成分為酸不安定者，如藍索皮唑、歐米皮唑(omeprazole)、拉伯皮唑(rabeprazole)、泛托皮唑等，較好併加鹼性無機鹽，以使固態製劑中之藥理活性成分安定。

“鹼性無機鹽”包含例如鈉、鉀、鎂及/或鈣之鹼性無機鹽，較佳為鎂及/或鈣之鹼性無機鹽。其中，較佳為鎂之鹼性無機鹽。

鈉之鹼性無機鹽包含例如碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸鈉、磷酸氫鈉等。

鉀之鹼性無機鹽包含例如碳酸鉀、碳酸氫鉀、磷酸鉀、磷酸氫鉀、碳酸鈉鉀等。

鎂之鹼性無機鹽包含例如重碳酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂、偏矽酸鎂鋁、矽酸鎂鋁、矽酸鎂、鋁酸鎂、合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

成水滑石 $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$ ，氫氧化鎂鋁 $[2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ 等。其中，較佳為重碳酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂等。

鈣之鹼性無機鹽包含例如沈澱之碳酸鈣、氫氧化鈣等。

“鹼性無機鹽”之較佳實例為鎂鹼性無機鹽，更佳之實例包含重碳酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂等。

鎂或鈣等之鹼性無機鹽，及成 1% 水溶液或懸浮液形式時，具有鹼性 pH (不小於 7)。

二種或多種此等鹼性無機鹽類 (較佳為鎂之鹼性無機鹽、鈣之鹼性無機鹽、等) 可以一定比率成混合物使用。鹼性無機鹽之用量，依鹼性無機鹽之種類適當選擇，例如對藥理活性成分，用 0.3 至 200 重量份，較佳 1 至 100 重量份，更佳 10 至 50 重量份，特佳 20 至 40 重量份。

6) 含細粒之劑型 (如，錠劑)

如前述，本發明可快速崩解之製劑，可以任何固態劑型如錠劑、粒劑、細粒劑等使用。若為錠劑，此錠劑可含有細粒。此細粒可含有藥理活性成分。此等劑型可依習知方法或其類似方法製備。

7) 含核心之細粒

細粒可含有核心物，此核心可與藥理活性成分一起或分開。此核心物例如：(1) 球狀顆粒產物，包括結晶纖維素及乳糖 [如，100 至 200 μm 且包括結晶纖維素 (3 份) 及乳糖 (7 份)] (Nonpareil 105 (商品名)，Freund 工業株式會社 (日本))

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (18)

製造)之球狀顆粒產物；150至250 μ m且包括結晶纖維素(3份)及乳糖(7份)(Nonpareil NP-7：3(商品名)，Freund工業株式會社(日本)製造)之球狀顆粒產物；150至250 μ m且包括結晶纖維素(5份)及乳糖(5份)(Nonpareil NP-5：5(商品名)，Freund工業株式會社(日本)製造)之球狀顆粒產物等]，(2)150至250 μ m且包括結晶纖維素[艾微塞(Avicel)SP(商品名)，朝日藥品工業株式會社(日本)製造之球狀顆粒產物等]等。

若使用核心物，此核心物任意以藥理活性成分等包覆，又予以包覆使之矯飾口味或氣味及/或依周知之方法賦與腸溶解性或持釋性。依此例，此核心物形成包括藥理活性成分之細粒。依此例，包覆劑例如腸衣聚合物(如，纖維素乙酸酐酸酯(CAP)、甲基丙烯酸酯共聚物L、甲基丙烯酸酯共聚物LD(優雷季(Eudragit)L30D-55(商品名；Rohm GmbH(德國)製造)、甲基丙烯酸酯共聚物S、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥甲基纖維素乙酸丁二酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯、KollICoat MAE30DP(商品名；BASF(德國)製造)、Polyquid PA-30(商品名；三洋化成(日本)製造)、羧甲基乙基纖維素、蟲膠、甲基丙烯酸酯共聚物[如，優雷季 NE30D(商品名)，優雷季 RL30D(商品名)，優雷季 RS30D(商品名)等]、檸檬酸三乙酯、聚乙二醇、乙醯化單甘油酯、甘油三乙酸酯、蓖麻油等)、胃溶性聚合物(如，聚乙烯乙縮醛二乙胺乙酸酯、胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物等)、水溶性聚合物(如，羥丙基纖維素、羥丙基甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)

纖維素等)、微溶性聚合物(如,乙基纖維素、胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS、丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物等)、蠟等。一種或多種包覆劑可成混合物使用。

7-1)細粒之製造

本發明之“細粒”可依周知之造粒法製造。

“造粒法”包含例如旋轉式造粒法(如離心旋轉造粒法等)、流體化床造粒法(如旋轉流體化床造粒法、流體化造粒法等)、攪拌式造粒法等。其中,較佳為流體化床造粒法,更佳為旋轉式流體化床造粒法。

“旋轉式造粒法”具體實例包含用“CF 儀器”(Freund 工業株式會社(日本)製造)之方法等。“旋轉式流體化床造粒法”具體實例包含用“SPIR-A-FLOW”,“multi plex”(Powerx 公司(日本)製造),“New Marumerizer”(Fuji Paudal 株式會社(日本)製造)等之方法。混合物之噴霧方法,可依顆粒種類合宜選擇,可為例如:頂部噴霧方法、底部噴霧方法、切線噴霧方法等任一方法。其中,以切線噴霧方法較佳。

本發明之“細粒”可用任何包含活性成分之其他成分等,依習知包覆方法或其類似方法予以包覆。例如若藥理活性成分為酸不安定生理活性物質,則為包括使含結晶纖維素及乳糖之核心物,以酸不安定之生理活性物質包覆之方法。

例如使用 JP-A-5-92918 號所述方法(包覆法),包括使含結晶纖維素及乳糖之核心物,以酸不安定之生理活性物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

質及若需要連同鹼性無機鹽、黏合劑、潤滑劑、賦形劑、水溶性聚合物等予以包覆(後文，可簡寫成“包覆層”)。

例如使用包括使核心物以酸不安定之生理活性物質及鹼性無機鹽包覆，然後以黏合劑、潤滑劑、賦形劑、水溶性聚合物、等予以包覆。

7-2)細粒之核心物性質

“核心物”之平均粒子直徑為 $250\mu\text{m}$ 或以下，較佳為 50 至 $250\mu\text{m}$ ，更佳為 100 至 $250\mu\text{m}$ ，特佳為 100 至 $200\mu\text{m}$ 。具有上述平均粒子直徑之“核心物”，包含所有通過#50號篩($300\mu\text{m}$)之粒子，全部之 $5\text{ w/w } \%$ 以下留在#60號篩($250\mu\text{m}$)之粒子，及全部之 $10\text{ w/w } \%$ 以下通過#282號篩($53\mu\text{m}$)之粒子。“核子物”之特定容積為 5 ml/g 以下，較佳為 3 ml/g 以下。

“核心物”實例包含：

(1)包括結晶纖維素及乳糖之球狀顆粒產物，(2) 150 至 $250\mu\text{m}$ 且包括結晶纖維素(艾維塞(Avicel)SP，朝日藥品株式會社(日本)製造)之球狀顆粒產物，(3) 50 至 $250\mu\text{m}$ 且包括乳糖(9份)及澱粉(1份)之攪拌顆粒產物，(4) $250\mu\text{m}$ 或以下且分類含微結晶纖維素之球狀顆粒之微粒子包括：如 JP-A-61-213201 號所述，(5)如蠟以噴霧或熔化造粒法形成球狀之加工產物，(6)如包括油成分之明膠珠粒之加工產物，(7)矽酸鈣，(8)澱粉，(9)多孔粒子如幾丁(chitin)、纖維素、殼聚糖、等，及(10)本體產物，如粒狀糖、結晶乳糖或氯化鈉，及其加工製劑。再則，此等核心物可依本身

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(21)

周知之研磨法或造粒法製造，及轉移製備具所要粒徑之粒子。

上述“含結晶纖維素及乳糖之球狀顆粒產物”包含例如(i)100至200 μ m且包括結晶纖維素(3份)及乳糖(7份)之球狀顆粒產物[如，Nonpareil 105(70至140)(粒徑100至200 μ m)，Freund工業株式會社(日本)製造]，(ii)150至250 μ m且包括結晶纖維素(3份)及乳糖(7份)之球狀顆粒產物[如，Nonpareil NP-7：3，Freund工業株式會社(日本)製造]，(iii)100至200 μ m且包括結晶纖維素(4.5份)及乳糖(5.5份)之球狀顆粒產物[如，Nonpareil 105T(70至140)(粒徑100至200 μ m)，Freund工業株式會社(日本)製造]，(iv)150至250 μ m且包括：結晶纖維素(5份)及乳糖(5份)之球狀顆粒產物[如，Nonpareil NP-5：5，Freund工業株式會社(日本)製造]，等。

為製造溶解度優異且能保留合宜強度之醫藥製劑，“核心物”包含例如較佳為球狀顆粒產物包括結晶纖維素及乳糖，更佳乃球狀顆粒產物包括結晶纖維素及乳糖，又含對全部固態製劑為50重量%以上之乳糖。其中，較佳核心物包括40至50重量%結晶纖維素及50至60重量%乳糖。

本發明所用之“核心物”，較好為包括結晶纖維素及乳糖之球狀顆粒產物，更佳為直徑100至200 μ m且包括結晶纖維素(4.5份)及乳糖(5.5份)之球狀顆粒產物。

“核心物”可含有生理活性物質如上述藥理活性成分。而且，“核心物”可不含生理活性物質，因生理活性物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(22)

質之釋出，可由含生理活性物質之包覆層控制。

“核心物”除了粉狀核心物以外，較好儘可能成均勻球狀，以減低包覆層之不規則性。

“包覆層”對“核心物”之比率，於能控制生理活性物質溶解及組成物粒子大小之範圍內選擇，例如對 100 重量份核心物通常為 50 至 400 重量份。

7-3) 細粒之包覆方法

包覆層可由複層構成。至少一層複層必須含有生理活性物質。可適當選擇各層組合如不含活性成分之包覆層、鹼包覆層及構成包覆層之腸衣層。

若“核心物”予以包覆，例如上述生理活性物質及水溶性聚合物可以其混合物使用。混合物可為溶液或分散液，且可用有機溶劑如水或乙醇或其混合物予以製備。

於混合物中，水溶性聚合物之濃度，依生理活性物質及添加劑之比率而不同，通常對全部固態製劑為 0.1 至 50 重量%，較佳 0.5 至 10 重量%，以保留生理活性物質對核心物之黏合強度，且保持混合物之黏度，而不減低操作性。

若包覆層包括複層，各層中生理活性物質之濃度，可藉選擇含量比率或水溶性聚合物之黏度，或以生理活性物質及其他添加劑之比率不同之混合物依序包覆而依序或漸漸改變。於上述情形，所包覆之混合物中水溶性聚合物之含量比率可於 0.1 至 50 重量%範圍之外，只要包覆層全部含有 0.1 至 50 重量%之水溶性聚合物即可。再則，為依周知方法形成失活性包覆，包覆層任意包括某些層，使得失

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(23)

活性層可阻斷含生理活性物質之各層。

而且，若二種或多種生理活性物質不能合宜相容，核心物可用各混合物一起或分別包覆。

上述包覆物料經乾燥後，通過篩子，獲得具有均勻大小之“組成物”。因通常依核心物形成組成物，可能獲得粗略球狀之細粒。篩子可使用例如#50號圓形篩(300 μ m)。由選擇通過#50號圓形篩者，獲得組成物。

本發明之“細粒”可依上述造粒法之相同方式製造，例如，包括以腸衣層包覆組成物，以防護生理活性物質，或賦與腸溶性之方法。若需要，以腸衣層包覆之組成物，可又以水溶性糖醇(較佳為甘露糖醇)包覆。於此情形，包括細粒之口服崩解錠劑之強度可獲改良。

“腸衣層”較佳具20至70 μ m(更佳30至50 μ m)厚度，且包覆含生理活性物質之組成物全部表面。於是，組成物之粒子直徑越小，腸衣層於全部細粒之重量%越高。於本發明之細粒中，“腸衣層”佔細粒全部之30至70重量%，較佳50至70重量%。

“腸衣層”可任意由複層(如，2或3層)構成。例如，使用包括組成物以具聚乙二醇之腸衣層包覆，然後，以具檸檬酸三乙酯之腸衣層包覆，接著以具聚乙二醇之腸衣層包覆。

8)可快速崩解之固態製劑之製造

本發明可快速崩解之固態製劑，可依醫藥製劑領域之習知方法或其類似方法製造。此方法例如，包括使藥理活

(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 ）

性成分、糖及具 5 重量%或以上至低於 7 重量%之羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素摻和，若需要則加水，模製然後視需要乾燥。然而，本發明可快速崩解之固態製劑，亦可不使用水製造。

8-1)可快速崩解錠劑之製造

為製造口服可崩解之錠劑，可依習知模塑方法或其類似方法，選自包含細粒之上述合適成分進行。

具包覆核心物之細粒之口服可崩解之錠劑，較佳之方法實例包括：

(i)使含結晶纖維素及乳糖之核心物，以生理活性物質及賦形劑包覆，接著以含水溶性聚合物之包覆層包覆，獲得組成物，

(ii)使所得組成物以具聚乙二醇之腸衣層包覆，然後，以具檸檬酸三乙酯之腸衣層包覆，接著以甘露糖醇包覆，獲得細粒，及

(iii)使所得細粒以添加劑摻和，接著予以模塑。

若固態製劑為錠劑，特別是口服可崩解之錠劑，所進行之模塑程序為例如使用單沖孔造錠機[Kikusui Seisakusho(日本)]或旋轉型造錠機[kikusui Seisakusho(日本)]，以壓力 0.5 至 3 ton/cm²，較佳 1 至 2 ton/cm² 進行造錠。

乾燥程序乃依使一般醫藥製劑乾燥之任何技術如真空乾燥、流體化床乾燥等進行。

摻和程序乃依任何習知摻和技術如混合、捏和、造粒

五、發明說明(25)

等進行。摻和程序用儀器垂直造粒機 VG10[Powrex 公司(日本)製造]，萬能捏合機[Hata Iron Works 株式會社(日本)製造]，流體化床造粒機 LAB-1 及 FD-3S[Powrex 公司(日本)製造]，離心流體化包覆造粒機 MP-10，MP-400[Powrex 公司(日本)製造]等進行。

於本說明書中，“包覆”除了指包覆於所要包覆之目的物(如，核心物)全部表面外，亦指部分包覆及黏附或吸附。

“球狀”除了指球形式以外，亦指具彎曲表面之形式，如具橢圓橫切面之形成，及茄子和滴液形狀之形式。

“平均粒徑”除非另有指明，否則指分佈於中間直徑之量(中間直徑：累積分佈 50%粒徑)。可由例如雷射繞射粒子分佈測量方法測定之。具體實例為用 Raiser 繞射分析儀，型：HEROS RODOS[商品名，Sympatec(德國)製造]。

依本發明，“細粒”具有約 400 μ m 以下之平均粒徑，而於口中無粗糙感覺。較佳，細粒之平均粒徑為 300 至 400 μ m。

除了上述“細粒”之平均粒徑以外，關於最大粒子大小，粒徑實質上為 425 μ m 以下，較佳實質上為 400 μ m 以下。較佳乃粒徑實質上為 300 至 425 μ m，更佳為 300 至 400 μ m。

於“粒徑實質上為 425 μ m 以下”及“粒徑實質上為 40 μ m 以下”中所用之“實質上”指粒子可包含少量(約 5 重量%以下)粒徑於上述範圍外之粒子，難免會包含夾雜粒子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(26)

“組成物”可含有醫藥物料常用之水溶性聚合物、上述黏合劑、潤滑劑、賦形劑等。此水溶性聚合物、黏合劑、潤滑劑及賦形劑之量，由製造一般劑型之製劑常用之量選擇之。

“水溶性聚合物”包含例如溶於乙醇之水溶性聚合物(即，乙醇溶性又水溶性聚合物)如纖維素衍生物(如，羥丙基纖維素，後文可稱作“HPC”)，聚乙烯吡咯啉酮等；不溶於乙醇之水溶性聚合物(即，乙醇不溶性又水溶性聚合物)如纖維素衍生物(如，羥丙基甲基纖維素，後文可稱作

“HPMC”，甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等)、聚丙烯酸鈉、聚乙醇醇、藻酸鈉、及阿拉伯膠等。

若用水溶性聚合物，藥物(生理活性物質)之溶解，可使用其與乙醇溶性又水溶性聚合物，及乙醇不溶性又水溶性聚合物組合使用，或使用其與某些黏度相異之水溶性聚合物組合而控制。

依本發明，“水溶性聚合物”較佳為纖維素衍生物，如HPC、HPMC及甲基纖維素，及聚乙醇醇。更佳為纖維素衍生物如HPC、HPMC。

“HPC”含有例如約53.4至77.5重量%，更佳約60至70重量%之羥丙氧基。於20℃，2重量%HPC水溶液之黏度，通常約1至150,000cps(厘泊)。上述之HPC，可使用日本藥典所定義之羥丙基纖維素。於後文，所有HPC之黏度為於20℃時，2重量%水溶液之值。

“HPMC”為與甲氧基及羥丙氧基連接之混合醚。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(27)

HPMC 之甲氧基含量為例如約 19 至 30 重量%。羥丙氧基之含量為例如約 4 至 12 重量%於 20℃ 時，2 重量% HPMC 水溶液之黏度，通常約 1 至 40,000 厘沱(censtrokes)。此 HPMC 可使用日本藥典所定義之羥丙基甲基纖維素 2208，日本藥典所定義之羥丙基甲基纖維素 2906，日本藥典所定義之羥丙基甲基纖維素 2910，等。羥丙基纖維素可單獨使用或二種或多種成混合物使用。

水溶性聚合物如 HPC 及/或 HPMC 之含量，對含生理活性物質之全部“組成物”，通常約 0.1 至 50 重量%，較佳約 1 至 30 重量%，以控制生理活性物質於含生理活性物質組成物中之溶解，及保留高含量生理活性物質。

依本發明，“細粒”可含有例如氧化鈦作矯味劑。

本發明“口服可崩解之錠劑”直徑，為約 5 至 20mm，較佳約 7 至 15mm，更佳約 8 至 13mm。

“口服可崩解之錠劑”於錠劑內可視不包括潤滑劑。

若本發明之“細粒”用於口服可崩解之錠劑除外之錠劑，則錠劑之直徑為約 5 至 10mm，較佳約 5 至 8mm。若本發明之細粒用作膠囊，則膠囊之大小較佳為 2 號膠囊或以下。

9)可快速崩解之固態製劑之性質

所得本發明可快速崩解之固態製劑，於口腔、水或胃中展示快速崩解性或溶解性，及合宜之製劑強度。再則，本發明可快速崩解之固態製劑，白堊口味經改良且不粗糙。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(28)

9-1)崩解時間

本發明可快速崩解之固態製劑之口服崩解時間(健康男性或女性成人由口頰唾液完全崩解之時間),通常為5至50秒,較佳為5至40秒,更佳為5至35秒。

本發明可快速崩解之固態製劑,於胃中之崩解時間(健康男性或女性成人完全崩解之時間),比一般製劑如一般錠劑之時間更短。

本發明可快速崩解之固態製劑,於水中之崩解時間,通常為5至40秒,較佳為5至30秒,更佳為5至25秒。

9-2)製劑之強度

本發明可快速崩解之固態製劑,強度(以錠劑硬度測試器測定)通常為2至20kg,較佳為4至15kg。

9-3)投予方式

本發明可快速崩解之固態製劑,特別用作口服崩解錠劑,可無水或與水一起投予。

投予方法,例舉(1)以少量水,或無水或以口腔唾液一起,但未予吞嚥,而溶解或崩解之投予方法,或(2)以水且吞嚥之投予方法。而且,錠劑可以水溶解或崩解而投予。

本發明“口服崩解錠劑”有利使用於(a)投予時不需水,(b)投予吞嚥錠劑有困難之病患,或(c)投予對一般錠劑恐會鯁喉之老人或孩童。

本發明快速崩解之固態製劑,可安全經口投予哺乳類,如小鼠、大鼠、兔、貓、狗、小牛、馬、猴、人等。

9-4)劑量及特定具體實例

五、發明說明 (29)

雖然，可快速崩解之固態製劑之劑量，依藥理活性成分、個體、病症種類等不同，但選擇劑量則以能使藥理活性成分之劑量為有效量者。

於上述(a)之情形，口服可崩解之錠劑較佳用作解熱劑、止痛劑、消炎劑、抗焦慮藥、鎮咳-祛痰劑、抗運動病劑、預防及治療暈車之藥物等。

於上述(b)之情形，可口服崩解之錠劑較佳用作預防及/或治療高血壓症、高血脂症、糖尿症、支氣管性氣喘症、腦血管症等。

9-4-1) 藍索皮唑

例如，若以藍索皮唑作藥理活性成分，則本發明可快速崩解之固態製劑乃用以治療及預防消化性潰瘍(如，胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合性潰瘍、若埃二氏症候群(Zollinger-Ellison syndrome)、胃炎、反射性食道炎等；幽門病除根；由消化性潰瘍、急迫性潰瘍及出血性胃炎引起之上部胃腸出血之制約；由侵襲性壓迫(如，大規模手術需接續增強照護或腦血管症、頭部損傷、許多器官衰竭、需加強醫護之廣範圍燒傷引起之壓迫)所引起之上部胃腸出血之制約；治療及預防由非類固醇消炎劑引起之潰瘍；治療及預防由術後壓迫引起之胃酸過多及潰瘍；麻醉前投予等。製劑之劑量，以藍索皮唑計之，每位成人(體重：60kg)為0.5至1500mg/天，較佳為5至150mg/天。

9-4-2) 弗里波

若以弗里波作藥理活性成分，則本發明可快速崩解之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (30)

固態製劑乃用以治療及預防肥胖症、脂肪過多症、脂血症、糖尿病症等。製劑之劑量，以弗里波計之，每位成人(體重：60kg)為 0.01 至 30mg/天，較佳 0.1 至 3mg/天。此可快速崩解之固態製劑，可一天乙次，或一天分成 2 至 3 次投予。

9-4-3)馬弟平·HCl

若以馬弟平鹽酸鹽作藥理活性成分，則本發明可快速崩解之固態製劑乃用以治療及預防循環系統疾病如高血壓、絕血性心臟疾病(如，心絞痛、心肌梗塞等)、大腦及周邊循環系失調症(如，大腦梗塞、短暫絕血性發作、腎動脈狹窄等)等。製劑之劑量，以馬弟平鹽酸鹽計之，每位成人(體重：60kg)為 1 至 200mg/天，較佳 10 至 20mg/天。可快速崩解之固態製劑，通常早餐後一天乙次投予。

9-4-4)皮利隆·HCl

若以皮利隆鹽酸鹽作藥理活性成分，則本發明可快速崩解之固態製劑，乃用作抗胰島素改良劑等，及治療和預防糖尿病。製劑之劑量，以皮利隆鹽酸鹽計之，每位成人(體重：60kg)為 7.5 至 60mg/天，較佳 15 至 45mg/天。可快速崩解之固態製劑可一天乙次，或一天分成 2 至 3 次投予。

9-4-5)卡沙丹

再則，若以卡沙丹作藥理活性成分，則本發明可快速崩解之固態製劑乃用以治療及預防高血壓、心臟病、大腦中風、腎疾病等。製劑之劑量，以卡沙丹計之，每位成人(體重：60kg)為 1 至 50mg/天，較佳 2 至 30mg/天。

[實施本發明之最佳模式]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (31)

茲由下述參考例、實施例及試驗例更詳述本發明。需瞭解的是，本發明並不限於此等實例。

除非另有指明，否則下述“%”指重量%。

而且，羥丙氧基之含量依日本藥典(如第13版)所述方法測定。錠劑之物理性質(硬度及崩解時間)由下述測試方法決定。

(1) 硬度試驗

以錠劑硬度測試器[Toyama Sangyo 株式會社(日本)製造]進行決定。此試驗進行10次，以平均值表示。

(2) 口服崩解時間

錠劑於口腔中僅以唾液完全崩解或溶解之時間予以決定。

[實例]

參考例 1

將木漿浸入49%氫氧化鈉水溶液中，然後壓制之，獲得包括24.1%NaOH、1.7%Na₂CO₃、42.9%纖維素、31.8%H₂O之鹼性纖維素。反應器中裝入100重量份鹼性纖維素。然後，進行氫氣代換。經代換後，5重量份環氧丙烷裝入反應器，於40℃攪拌1小時，於50℃攪拌1小時，及於70℃攪拌1小時，獲得103重量份反應物。

另一方面，捏和器中裝入2.5重量份65℃熱水及0.13重量份冰醋酸(40重量%對中和當量，初始中和酸)，分散入1重量份上述所得鹼性纖維素。然後，溫度調至30℃，以溶解一部分反應物，及0.20重量份冰醋酸(剩餘中和當

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (32)

量，完全中和酸)，獲得含有一部分溶解物及一部分沈積物之加工纖維產物。

所得產物以 80℃ 熱水洗滌、排水、乾燥、以高軋衝擊碾磨機碾磨，用 100 目篩子過篩，獲得羥丙氧基之含量 5.8 重量%及平均粒徑 17.8μm 之低取代羥丙基纖維素 LH-33 粉末。

參考例 2

依參考例 1 之相同方式，獲得低取代羥丙基纖維素 LH-23 粉末，具少量較大平均粒徑(羥丙基之含量 5.7 重量%，平均粒徑 30.8μm)。

實施例 1

(1)具核心物之粉末之製造

離心流體化包覆造粒器[Powrex 公司(日本)製造，MP-10]中，裝入 900g Nonpareil 105(商品名)(粒徑：100 至 200μm)。入口氣溫及出口氣溫分別控制於 70℃ 及 30℃，Nonpareil 以事先製備之下述組成物之噴液，依切線噴霧方法，用 22g/min 噴霧速率，予以噴霧包覆。然後，進行乾燥 10 分鐘。所得顆粒經 60 號圓篩(250μm)及 100 號圓篩(150μm)過篩，獲得 2186g 具核心物之粉末(150 至 250μm)。

噴液

藍 索 皮 唑	927	g
碳 酸 鎂	309	g
低 取 代 之 羥 丙 基 纖 維 素 LH-32	154.5	g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (33)

(羥丙基含量：8.8 重量%)

(平均粒徑：17.57 μ m)

羥丙基纖維素(SSL 型) 309 g

純水 3955 g

(2)具核心物之膜襯粉末之製造

離心流體化包覆造粒器[Powrex 公司(日本)製造，MP-10]中，裝入 2040g 具核心物之上述粉末。入口氣溫及出口氣溫分別控制於 75℃ 及 40℃ 時，事先製備之下述組成物之襯液，依切線噴霧方法，以 13g/min 噴霧速率噴霧，獲得 2145g 具核心物之膜襯粉末。

襯液

羥丙基甲基纖維素 264g

(2910 型，黏度：3 厘沱)

純水 5016g

(3)具核心物之腸衣粉末之製造

離心流體化包覆造粒器[Powrex 公司(日本)製造，MP-10]中，裝入 1710g 具核心物之上述膜襯粉末。入口氣溫及出口氣溫分別控制於 70℃ 及 40℃ 時，事先製備之下述組成物之腸膜衣液，依切線噴霧方法，以 19g/min 噴霧速率噴霧。然後，進行乾燥 7 分鐘。所得顆粒經 42 號圓篩(355 μ m)及 80 號圓篩(177 μ m)過篩，獲得 2393g 具核心物之粉末(177 至 355 μ m)。

腸膜衣液

優雷季 L30D-55 5016.4g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (34)

優雷季 NE30D	559.0g
檸檬酸三乙酯	333.7g
單硬脂酸甘油酯	106.5g
聚山梨酸酯 80	34.8g
氧化鐵紅	1.8g
純水	2547.1g

(4)具核心物之甘露糖醇外套腸衣粉末之製造

離心流體化包覆造粒器[Powrex 公司(日本)製造，MP-10]中，裝入具核心物之 600g 上述腸衣粉末。入口氣溫及出口氣溫分別控制於 65℃ 及 32℃，事先製備之下述組成物之膜衣液，依切線噴霧方法，以 11g/min 噴霧速率噴霧。然後，進行乾燥 7 分鐘，獲得具核心物之 617g 外套之腸衣粉末。

膜衣液

甘露糖醇	33g
純水	297g

(5)甘露糖醇顆粒化粉末之製造

於流體化床造粒器[Powrex 公司(日本)製造，LAB-1]中，裝入 800g 甘露糖醇[默克日本(Merck)株式會社製造]，及進行造粒，同時噴霧 315g 純水。使顆粒乾燥，獲得 727.3g 顆粒化粉末。

(6)混合粉末之製造

於 105g 具核心物之上述外套腸衣粉末中，加 97.3g 上述甘露糖醇-顆粒化粉末，15.0g 低取代之羥丙基纖維素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (35)

LH-33(羥丙氧基之含量：5.8 重量%，平均粒徑：17.8 μ m)，22.5g 結晶纖維素[CEOLUS KG-801(商品名)，朝日藥品工業株式會社(日本)製造]，7.5g 交聯吡咯啉酮(crospovidone)，1.5g 無水檸檬酸，0.45g 阿斯巴甜(aspartame)及 0.75g 硬脂酸鎂，均於袋中混合之，獲得混合粉末。

(7)可口服崩解之錠劑之製造

250g 上述混合粉末，以搗打器(15R，直徑 11mm)，用旋轉型造錠機，於造錠壓力 1.5ton/cm² 下，進行造錠，獲得錠劑，各重 500mg。

所得各錠劑之硬度及口服崩解時間，分別為 5.9kg 及 30 秒。

實施例 2

(1)具核心物之顆粒之製造

離心流體化包覆造粒器[Powrex 公司(日本)製造，MP-10(2 型)]中，裝入 900g Nonpareil 105(商品名)(粒徑 100 至 200 μ m)。入口氣溫及裝料溫度分別控制於 65℃ 及約 30℃，Nonpareil 以事先製備之下述組成物之散裝液體，依切線噴霧方法，以噴霧速率 22g/min 噴霧包覆之。若特定量 5661g 散裝液體已噴霧，則停止噴霧操作，然後，於造粒器中進行乾燥 8 分鐘。所得顆粒經 42 號圓篩(350 μ m)及 100 號圓篩(150 μ m)過篩，獲得 2074g 具核心物之顆粒。

散裝液體

藍索皮唑

1080g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (36)

碳酸鎂	360g
低取代之羥丙基纖維素 LH-32	180g
(羥丙氧基含量：8.8 重量%)	
羥丙基纖維素(SSL 型)	360g
純水	4680g

(2)具核心物之膜襯顆粒之製造

離心流體化包覆造粒器[Powrex 公司(日本)製造，MP-10(2 型)]中，裝入 2074g 具核心之上述顆粒。入口氣溫及裝料溫度分別控制於 78℃ 及約 40℃，事先製備之下述組成物之襯液，依切線噴霧方法，以噴霧速率 22g/min 噴霧。若特定量 1980g 襯液已噴霧，則停止噴霧操作，然後，於造粒器中，進行乾燥 9 分鐘。所得顆粒經 42 號圓篩(350 μ m)及 100 號圓篩(150 μ m)過篩，獲得 2555g 具核心之膜襯顆粒。

襯液

羥丙基甲基纖維素	252g
(2910 型，黏度：3 厘沱)	
氧化鈦(TiO ₂)	108g
滅菌滑石(商品名)	108g
[Matsumura Sangyo 株式會社(日本)製造]	
低取代之羥丙基纖維素 LH-32	180g
(羥丙氧基含量：8.8 重量%)	
甘露糖醇	252g
純水	3600g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (37)

(3)具核心物之腸衣顆粒之製造

離心流體化包覆造粒器[Powrex 公司(日本)製造，MP-10(2型)]中，裝入 1320g 具核心之上述膜襯顆粒。入口氣溫及裝料溫度分別控制於 80℃ 及約 42℃，事先製備之下述組成物之腸膜衣液(A)，依切線噴霧方法，以噴霧速率 22g/min 噴霧，則噴霧得特定量 1638g 腸膜衣液。

腸膜衣液(A)：

優雷季 L30D-55	1219.2 g
優雷季 NE30D	134.4 g
聚乙二醇 6000	40.8 g
單硬脂酸甘油酯	24.0 g
聚山梨酸酯 80	7.2 g
三氧化二鐵	0.24g
三氧化二鐵(黃色)	0.24g
無水檸檬酸	0.48g
純水	1693 g

接著，入口氣溫及裝料溫度分別控制於 76℃ 及約 42℃，事先製備之下述組成物之腸膜衣液(B)，依切線噴霧方法，以噴霧速率 22g/min 噴霧，則噴霧得特定量 6552g 腸膜衣液。

腸膜衣液(B)：

優雷季 L30D-55	4032 g
優雷季 NE30D	447.8 g
檸檬酸三乙酯	269.3 g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (38)

單硬脂酸甘油酯	86.4 g
聚山梨酸酯 80	25.9 g
三氧化二鐵	0.86 g
三氧化二鐵(黃)	0.86 g
無水檸檬酸	0.72 g
純水	2624 g

接著，入口溫度及裝料溫度分別控制於 80℃ 及約 42℃，事先製備之上述組成物之腸膜衣液(A)，依切線噴霧方法，以噴霧速率 22g/min 噴霧，則噴霧得特定量 819g 腸膜衣液。

(4)具核心物之腸衣及甘露糖醇衣顆粒之製造

接續(3)，入口氣溫及裝料溫度分別控制於 85℃ 及約 35℃，事先製備之下述組成物之膜衣液，依切線噴霧方法，以噴霧速率 22g/min，用離心流體化包覆造粒器[Powrex 公司(日本)製造，MP-10(2型)]噴霧，若特定量 882g 膜衣液噴霧後，停止噴霧操作，然後，於造粒器中，進行乾燥 10 分鐘。所得顆粒經 35 號圓篩(420 μ m)及 60 號圓篩(250 μ m)過篩，獲得 1964g 具核心物之腸衣及甘露糖醇衣顆粒。

所得顆粒之平均粒子直徑為 333.7 μ m。

膜衣液

甘露糖醇	180 g
純水	1080 g

(5)混合粉末之製造

270g 具核心物之上述腸衣及甘露糖醇衣顆粒中，加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (39)

204.0g 甘露糖醇、30g 低取代之羥丙基纖維素 LH-33(羥丙氧基含量：5.8 重量%)、30g 結晶纖維素[CEOLUS KG-801(商品名)，朝日藥品工業株式會社(日本)製造]、15g 交聯吡咯啉酮、3g 無水檸檬酸、9g 阿斯巴甜、6g 硬脂酸鎂及 3g 調味劑[STRAWBERRY DURAROME(商品名)，Nihon Filmenich 株式會社(日本)製造]，於袋中混合，獲得混合粉末。

(6)可口服崩解之錠劑之製造

570g 上述混合粉末，用 Autograph(商品名；壓縮力測定儀器)，以具斜角邊緣之穿孔機，13mm 直徑，造錠壓力 $1.5\text{ton}/\text{cm}^2$ ，進行造錠，獲得錠劑，各重 570mg。

所得各錠劑之硬度及口服崩解時間，分別為 2.6kg 及 20 秒。

所得錠劑之耐酸性為 3.5%。

實施例 3

流體化床造粒器[Powrex 公司(日本)製造，LAB-1]中，裝入 0.6g 弗里波(voglibose)、410.4g 赤蘚糖醇[Nikken 藥品株式會社(日本)製造]、120.0g 低取代之羥丙基纖維素 LH-33(羥丙氧基含量：5.8 重量%，平均粒徑：17.8 μm)、30.0g CEOLUS KG-801[朝日藥品工業株式會社(日本)製造]、30g 交聯吡咯啉酮、6.0g 無水檸檬酸及 1.2g 阿斯巴甜，進行造粒，同時噴霧純水。經乾燥後，併入 1.8g 硬脂酸鎂。所得粉末，以穿孔器(具斜角邊緣，直徑 10mm)，用旋轉型造錠機，以造錠壓力 $1.0\text{ton}/\text{cm}^2$ ，進行造錠，獲得錠劑，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (40)

各重 300mg。

所得各錠劑之硬度及口服崩解時間，分別為 10.7kg 及 26 秒。

實施例 4

流體化床造粒器[Powrex 公司(日本)製造, LAB-1]中，裝入 0.6g 弗里波、440.4g 赤蘚糖醇[Nikken 藥品株式會社(日本)製造]、120.0g 低取代之羥丙基纖維素 LH-33(羥丙氧基含量：5.8 重量%，平均粒徑：17.8 μ m)、30.0g 交聯吡咯啉酮、6.0g 無水檸檬酸及 1.2g 阿斯巴甜，進行造粒，同時噴霧純水。經乾燥後，併入 1.8g 硬脂酸鎂。所得粉末，以穿孔器(具斜角邊緣，直徑 10mm)，用旋轉型造錠機，以造錠壓力 1.0ton/cm²，進行造錠，獲得錠劑，各重 300mg。

所得各錠劑之硬度及口服崩解時間，分別為 7.1kg 及 20 秒。

實施例 5

流體化床造粒器[Powrex 公司(日本)製造, LAB-1]中，裝入 0.4g 弗里波、470.6g 赤蘚糖醇[Nikken 藥品株式會社(日本)製造]、120.0g 低取代之羥丙基纖維素 LH-33(羥丙氧基含量：5.7 重量%，平均粒徑：30.8 μ m)、6.0g 無水檸檬酸及 1.2 阿斯巴甜，進行造粒，同時噴霧純水。經乾燥後，併入 1.8g 硬脂酸鎂。所得粉末，以穿孔器(具斜角邊緣，直徑 10mm)，用旋轉型造錠機，以造錠壓力 1.25ton/cm²，進行造錠，獲得錠劑，各重 300mg。

所得各錠劑之硬度及口服崩解時間，分別為 4.5kg 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (41)

23 秒。

實施例 6

流體化床造粒器[Powrex 公司(日本)製造, LAB-1]中, 裝入 0.4g 弗里波、470.6g 甘露糖醇[默克日本株式會社製造]、120.0g 低取代之羥丙基纖維素 LH-23(羥丙氧基含量: 5.7 重量%, 平均粒徑: $30.8\mu\text{m}$)、6.0g 無水檸檬酸及 1.2g 阿斯巴甜, 進行造粒, 同時噴霧純水。經乾燥後, 併入 1.8g 硬脂酸鎂。所得粉末, 以穿孔器(具斜角邊緣, 直徑 10mm), 用旋轉型造錠機, 以造錠壓力 $1.25\text{ton}/\text{cm}^2$, 進行造錠, 獲得錠劑, 各重 300mg。

所得各錠劑之硬度及口服崩解時間, 分別為 4.3kg 及 27 秒。

實施例 7

流體化床造粒器[Powrex 公司(日本)製造, LAB-1]中, 裝入 40.0g 馬弟平鹽酸鹽、460.94g 赤蘚糖醇[Nikken 藥品株式會社(日本)製造]、60.0g 低取代羥丙基纖維素 LH-33(羥丙氧基含量: 5.8 重量%, 平均粒徑: $17.8\mu\text{m}$)、30.0g 交聯吡咯啉酮、6.0g 無水檸檬酸及 1.2g 阿斯巴甜, 進行造粒, 同時噴霧純水, 純水中溶解 0.06g 黃色氧化鐵。經乾燥後, 併加 1.8g 硬脂酸鎂。所得粉末, 以穿孔器(具斜角邊緣, 直徑 10mm), 用旋轉型造錠機, 以造錠壓力 $1.0\text{ton}/\text{cm}^2$, 進行造錠, 獲得錠劑, 各重 300mg。

所得各錠劑之硬度及口服崩解時間, 分別為 6.0kg 及 21 秒。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

100g 低取代之羥丙基纖維素，進行造粒，同時噴霧純水。經乾燥後，併加 1.5g 硬脂酸鎂。所得粉末，以穿孔器(具斜角邊緣，直徑 10mm)，用旋轉型造錠機，以造錠壓力 1.0ton/cm²，進行造錠，獲得錠劑，各重 300mg。

所得錠劑分別投予 4 位女性，評估溶解度及風味。
結果示於[表 2]。

[表 2]

低取代羥丙 基纖維素	受試 個體	評 估
L H-30	4/4	於口腔中未溶解
L H-31	4/4	於口腔中未溶解
L H-32	4/4	於口腔中感覺黏著，經溶解後，仍有白堊風味
L H-33	4/4	於口腔中快速溶解，有少許白堊風味

如[表 2]所示，關於包括 5.8 重量%羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素 LH-33，溶解度及白堊風味均改良，且無粗糙感覺。

[本發明之功效]

本發明可快速崩解之固態製劑，乃用以治療及預防各種疾病，特別是成可口服快速崩解之固態製劑，因製劑具優異之崩解性及溶解性，能於無水下投予老人或孩童，且於胃中之崩解性亦改良。

而且，此可快速崩解之固態製劑，因製劑具合宜之強度，而具優異之長期安定性。

再則，本發明可快速崩解之固態製劑，於溶解度及白堊風味均改良，且不粗糙。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要 (發明之名稱：可快速崩解之固態製劑)

一種可快速崩解之固態製劑，包括：(i)藍索皮唑以外之藥理活性成分，(ii)醣類及(iii)具有5重量%或以上至低於7重量%之羥丙氧基之低取代之羥丙基纖維。此可快速崩解之固態製劑具有快速崩解性，合宜強度且不粗糙。

(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：RAPIDLY DISINTEGRABLE SOLID PREPARATION)

A rapidly disintegrable solid preparation which comprises (i) a pharmacologically active ingredient excepts Lansoprazole, (ii) a saccharide and (iii) a low-substituted hydroxypropylcellulose having 5 % by weight or more to less than 7 % by weight of hydroxypropoxyl group. The rapidly disintegrable solid preparation has fast disintegrability, suitable strength and no roughness.

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

試驗例 1

低取代之羥丙基纖維素 LH-30(羥丙氧基含量：14.6 重量%，平均粒徑：17.26 μ m)、LH-31(羥丙氧基含量：11.0 重量%，平均粒徑：18.18 μ m)、LH-32(羥丙氧基含量：8.8 重量%，平均粒徑：17.57 μ m)及、LH-33(羥丙氧基含量：5.8 重量%，平均粒徑：17.8 μ m)，分別投予 4 位女性，評估溶解度及風味。

結果示於[表 1]。

[表 1]

低取代羥丙 基纖維素	受試 個體	評 估
LH-30	4/4	於口腔中難溶
LH-31	4/4	於口腔中溶解，白堊風味
LH-32	4/4	於口腔中溶解，白堊風味
LH-33	4/4	於口腔中溶解，無白堊風味

如[表 1]所示，關於包括 5.8 重量%羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素 LH-33，溶解度及白堊風味均改良，且無粗糙感覺。

試驗例 2

用低取代之羥丙基纖維素 LH-30(羥丙氧基含量：14.6 重量%，平均粒徑：17.26 μ m)，LH-31(羥丙氧基含量：11.0 重量%，平均粒徑：18.18 μ m)，LH-32(羥丙氧基含量：8.8 重量%，平均粒徑：17.57 μ m)及 LH-33(羥丙氧基含量：5.8 重量%，平均粒徑：17.8 μ m)，依下述方式製得錠劑。

流體化床造粒器[Powrex 公司(日本)製造，LAB-1]中，裝入 398.5g 赤蘚糖醇[Nikken 藥品株式會社(日本)製造]及

第 91134035 號專利申請案

85年1月6日修正
補充

申請專利範圍修正本

(95 年 2 月 15 日)

1. 一種可快速崩解之固態醫藥組成物，包括(i)藍索皮唑以外之藥理活性成分，(ii)選自糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜及糖醇之醣類及(iii)具 5 重量%或以上至低於 7 重量%之羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，係口服可快速崩解之固態醫藥組成物。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，係錠劑。
4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中醣類為糖醇。
5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中糖醇為甘露糖醇或赤蘚糖醇。
6. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中醣類對每 100 重量份固態醫藥組成物為 5 至 97 重量份。
7. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中具 5 重量%或以上至低於 7 重量%羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素，對每 100 重量份固態醫藥組成物使用 3 至 50 重量份。
8. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中藥理活性成分為弗里波(voglibose)。
9. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中藥理活性成分為馬弟平(manidipine)鹽酸鹽。

- 10.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中藥理活性成分為皮利隆(pioglitazone)鹽酸鹽。
- 11.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中藥理活性成分為卡沙丹(candesartan cilexetil)。
- 12.如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，係包括細粒者。
- 13.如申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物，其中藥理活性成分乃包括於固態醫藥組成物之細粒中。
- 14.如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中(i)選自糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜及糖醇之醣類及(ii)具 5 重量%或以上至低於 7 重量%之羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素係包括於細粒除外之固態醫藥組成物中。
- 15.如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中，醣類對每 100 重量份細粒除外之剩餘固態醫藥組成物為 5 至 97 重量份。
- 16.如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中具 5 重量%或以上至低於 7 重量%之羥丙氧基之低取代羥丙基纖維素，對每 100 重量份細粒除外之剩餘固態醫藥組成物為 3 至 50 重量份。