



(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 I556823 B

(45) 公告日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 11 日

(21) 申請案號：100114368 (22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 26 日
 (51) Int. Cl. : *A61K31/715 (2006.01)* *A61P3/10 (2006.01)*
 (30) 優先權：2010/04/27 歐洲專利局 10161114.3
 (71) 申請人：拜耳智慧財產有限公司 (德國) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)
 德國
 (72) 發明人：施內魏斯 阿克塞爾 SCHNEEWEIS, AXEL (DE)；雷祈 托比亞斯 LAICH, TOBIAS
 (DE)
 (74) 代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文
 (56) 參考文獻：
 US 2006/0119261A1 US 2009/0129620A1
 WO 2009/071219A2
 審查人員：張子威
 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 10 頁

(54) 名稱

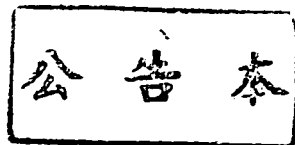
含阿卡波糖之口服崩解錠

ORALLY DISINTEGRATING TABLET CONTAINING ACARBOSE

(57) 摘要

本發明的一目的係提供一種用於葡糖苷酶抑制劑阿卡波糖的口服崩解錠(ODT)。以含 1~30% 阿卡波糖和 40~90% 水溶性載劑的口服崩解錠可達成此目的。為獲得所欲性質，其成分必需與一不溶性載劑預壓製和預拌和。

It was an object of the present invention to provide an orally disintegrating tablet (ODT) for the glycosidase inhibitor acarbose. The object is achieved with an orally disintegrating tablet containing 1~30% acarbose and 40~90% water-soluble carrier. In order to obtain the desired properties, the ingredients have to be precompacted and to be premixed with an insoluble carrier.



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：(00114368)

※申請日：(00.4.16)

※IPC 分類：

A61K 31/715 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含阿卡波糖之口崩解錠

A61P 3/10.

(2006.01)

ORALLY DISINTEGRATING TABLET CONTAINING
ACARBOSE

二、中文發明摘要：

本發明的一目的係提供一種用於葡糖苷酶抑制劑阿卡波糖的口服崩解錠(ODT)。以含 1~30% 阿卡波糖和 40~90% 水溶性載劑的口服分解錠可達成此目的。為獲得所欲性質，其成分必需與一不溶性載劑預壓製和預拌和。

三、英文發明摘要：

It was an object of the present invention to provide an orally disintegrating tablet (ODT) for the glycosidase inhibitor acarbose. The object is achieved with an orally disintegrating tablet containing 1~30% acarbose and 40~90% water-soluble carrier. In order to obtain the desired properties, the ingredients have to be precompacted and to be premixed with an insoluble carrier.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(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】

本發明的一目的係提供一種用於葡糖苷酶抑制劑阿卡波糖的口服崩解錠(ODT)。以含 1~30%阿卡波糖和 40~ 90%水溶性載劑的口服分解錠可達成此目的。為獲得所欲性質，其成分必需與一不溶性潤滑劑預壓製及與一水不溶性載劑預拌和。

【先前技術】

作為抗糖尿病之葡糖苷酶抑制劑的最適作用有賴於儘可能均勻分佈活性成分於吞服食物內的助益。藉由口服崩解錠之助可達到此均勻分佈的目的。該錠劑和活性成分溶解於口腔內，然後活性成分以溶液的狀態吞入而使該吞服食物於胃內形成易分佈於其中的溶液。

由於活性成分的物理性質形成形成難且緩慢溶解的錠劑，不易製備該阿卡波糖活性成分的口服崩解錠。當錠劑內含有大量(<50%)的水不溶性載劑時可獲得速溶性口服崩解錠。然而，由於該大部份的不溶性賦形劑於舌頭上被感覺成粗糙的異物感而使這些錠劑產生無法被接受的口感。

因此本發明的發展工作著重於具有低水溶比例的調配物。

藉由選擇適當的賦形劑及適當的製程(阿卡波糖的預壓製)可使調配物具有極佳的口感並且迅速被釋出。

【發明內容】

藉由下述及相關製程的配製方法可達到此目的。

本發明調配物係一種含有 1~30% 阿卡波糖和 40~90% 水溶性載劑的口服崩解錠。其崩解時間低於 60 秒，較佳為低於 45 秒，更佳為低於 30 秒，又更佳為低於 20 秒。該水溶性載劑係 Ludiflash[®] 產品。下列為 Ludiflash[®] 的組成：90% 甘露糖醇、5% 交聯聚維酮和 5% 的聚醋酸乙烯。同樣，可與混合物內的任選黏合劑：甘露糖醇、異麥芽糖醇、山梨糖醇、乳糖、澱粉、改性澱粉和麥芽糖糊精被用作為水溶性載劑。就其性質和速溶性而言，重要的是口服可崩解錠之整體濕度為介於 0~8%，較佳為介於 1~5%。該錠劑具有低於 1% 的磨擦力及介於 20~50N，較佳為介於 25~45N 的斷裂強度。製錠前，該阿卡波糖被製成 100 至 800 μm ，較佳為 100~600 μm 的平均粒度。

【實施方式】

實例

調配物 1

成分	數量(mg)
阿卡波糖	50 000
Ludiflash [®]	111 100
微晶纖維素	67 650
交聯聚維酮	12 500
檸檬酸	2500
蘋果香精	2500
綠色染料	1250

硬脂酸鎂	2500
重量	250 000

調配物 2

成分	數量(mg)
阿卡波糖	100 000
Ludiflash®	222 200
微晶纖維素	135 300
交聯聚維酮	25 000
檸檬酸	5000
蘋果香精	5000
綠色染料	2500
硬脂酸鎂	5000
重量	500 000

調配物 3

成分	數量(mg)
阿卡波糖	50 000
Ludiflash®	111 100
微晶纖維素	67 650
交聯聚維酮	12 500
檸檬酸	2500
蘋果香精	2500
綠色染料	1250
硬脂醯富馬酸鈉	2500
重量	250 000

調配物 4

成分	數量(mg)
阿卡波糖	100 000
Ludiflash®	222 200
微晶纖維素	135 300

交聯聚維酮	25 000
檸檬酸	5000
蘋果香精	5000
綠色染料	2500
硬脂醯富馬酸鈉	5000
重量	500 000

調配物 5

成分	數量(mg)
阿卡波糖	50 000
Ludiflash®	111 100
微晶纖維素	67 650
交聯羧甲基纖維素鈉	12 500
檸檬酸	2500
蘋果香精	2500
綠色染料	1250
硬脂酸鎂	2500
重量	250 000

調配物 6

成分	數量(mg)
阿卡波糖	100 000
Ludiflash®	222 200
微晶纖維素	135 300
交聯羧甲基纖維素鈉	25 000
檸檬酸	5000
綠色染料	5000
硬脂酸鎂	5000
重量	500 000

在第一製備步驟中，以潤滑劑顆粒化阿卡波糖；然後以諸如 Avicel 之微晶纖維素混合該粒化物質。較佳為

藉由乾造粒法進行粒化。就此目的而言，較佳為使用輾壓機之模式，其中粉末通過兩支旋轉輥間之定距窄縫計量，並僅藉由壓力壓實而形成平坦、延伸鏈之股，已知為條帶。這些條帶於其後步驟中必需被縮小尺寸而使其能直接被計量入製錠機內。該壓製的平均粒徑較佳為介於 100 和 800 μm 之間，較佳為介於 100~600 μm 之間。該壓製物最佳為至少 15% 具有 $>250 \mu\text{m}$ 的粒徑。

在進一步摻混賦形劑之後，從製錠機製備含有 1~30% 阿卡波糖、40~90% 水溶性載劑和 1~50% 水不溶性載劑的口服崩解錠。藉由預壓製該阿卡波糖及其後摻混該成分可減小用於分解阿卡波糖和賦形劑之間所需的接觸面積。因此，依此方法製備的錠劑具有低於 60 秒，較佳為低於 45 秒，更佳為低於 30 秒，又更佳為低於 20 秒的崩解時間。該口服崩解錠的整體濕度為介於 0 和 8%，較佳為介於 1 和 5% 之間。本發明亦係關於一種製備含阿卡波糖和賦形劑之口服崩解錠的方法，其步驟包括：

- (1) 預壓製阿卡波糖；
- (2) 混合水不溶性載劑，諸如微晶纖維素；
- (3) 混合水溶性載劑，且隨繼
- (4) 製成錠劑。

可視需要結合第 2 和 3 步驟。

所使用的阿卡波糖具有介於 0 和 5%，較佳為介於 1 和 4% 的水含量。阿卡波糖壓製物的平均粒徑較佳為

介於 1 和 200 μm 之間。該錠劑具有低於 1% 的磨擦力及具有介於 10~50 N，較佳為介於 15~45 N 之間的斷裂強度。該阿卡波糖壓製物最佳為至少 15% 具有 $>250 \mu\text{m}$ 的粒徑。

全部的調配物常以非純化阿卡波糖與水溶性填充料共同加工。使用純的形式時常會被製成硬質錠劑。在中間步驟中藉由以 Avicel 包裹，加入水溶性填充料亦可使錠劑迅速崩解。水溶性填充料的一項優點為使調配物具有較佳的口感，以及在錠劑的崩解時間上亦具有較佳的安定性。該錠劑的特徵為具有至少兩年，較佳為三年的安定性。

實例：含純化阿卡波糖及預壓製阿卡波糖錠劑之崩解時間的測定

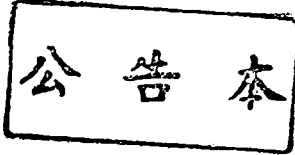
崩解時間(秒)	阿卡波糖，純	阿卡波糖，預壓製顆粒
起始	13	9
6 週，25°C	13	7
6 週，40°C	41	12
12 週，25°C	17	11
12 週，40°C	43	15

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無



七、申請專利範圍：

1. 一種口服崩解錠劑，其含有：
 - a) 1~30%預壓製阿卡波糖，其具有 100 至 800 μm 的平均粒徑以及具有介於 0 和 5%間的含水量 (moisture content)，且 15%之顆粒具有 $>250 \mu\text{m}$ 之粒徑，
 - b) 40~90%水溶性載劑，其係由下列組成：90%甘露糖醇、5%交聯聚維酮和 5%聚醋酸乙烯，和
 - c) 1~50%水不溶性載劑，其為微晶纖維素。
2. 如申請專利範圍第 1 項之錠劑，其含有具有 100 至 600 μm 之平均粒徑的預壓製阿卡波糖。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之錠劑，其具有低於 60 秒的崩解時間。
4. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之含阿卡波糖之口服崩解錠劑的方法，其包括下列步驟：
 - (a) 預壓製阿卡波糖，以得到具有 100 至 800 μm 的平均粒徑，且 15%之顆粒具有 $>250 \mu\text{m}$ 之粒徑；
 - (b) 混合水不溶性載劑；
 - (c) 混合水溶性載劑；

- (d) 製成錠劑，其特徵為使用具有介於 0 和 5% 間之含水量的阿卡波糖。
5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其特徵為使用具有 100 至 600 μm 之平均粒徑的阿卡波糖。
6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之口服崩解錠劑，其被用於治療糖尿病。