



(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 I488659 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：101118538

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K9/36 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61K31/4412 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/25 日本

2011-116884

(71)申請人：大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：岡本拓己 OKAMOTO, TAKUMI (JP)；吉澤隆 YOSHIZAWA, TAKASHI (JP)；大
西敬人 OHNISHI, YOSHITO (JP)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

CN 1558753A

CN 101711765A

US 2002/0015728A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 27 頁

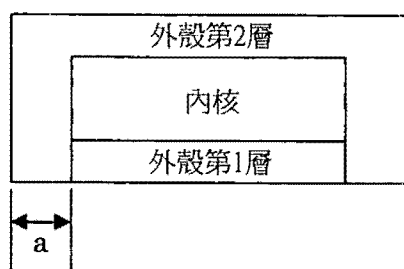
(54)名稱

含有替加氟、吉美嘧啶、奧替拉西鉀之有核錠劑

(57)摘要

本發明係提供一種由內核與外殼構成之有核錠劑，且該內核含有(a)替加氟、(b)吉美嘧啶及(c)奧替拉西鉀作為有效成分。

a . . . 厚度



第1圖

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：101118538

※申請日：101.5.24

※IPC 分類：

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/442 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含有替加氟、吉美嘧啶、奧替拉西鉀之有核錠劑

二、中文發明摘要：

● 本發明係提供一種由內核與外殼構成之有核錠劑，且該內核含有(a)替加氟、(b)吉美嘧啶及(c)奧替拉西鉀作為有效成分。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

1a...厚度

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】

發明領域

本發明係關於含有替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀之經口投藥用有核錠劑。

【先前技術】

發明背景

替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀複合劑係一種抗腫瘤劑，其透過將氟尿嘧啶(5-FU)前驅藥的替加氟與5-FU分解抑制劑的吉美嘧啶及磷酸化抑制劑的奧替拉西鉀組合，而具有一邊提高抗腫瘤效果一邊減輕消化器官毒性這樣的特徵者，作為可經口投藥之癌化學治療劑廣泛地使用於臨床現場(專利文獻1)。

現在，替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀複合劑係以替加氟：吉美嘧啶：奧替拉西鉀之莫耳比為1：0.4：1的含量，膠囊劑以「TS-1複合膠囊」的名稱及顆粒劑以「TS-1複合顆粒」的名稱在市面上販售(專利文獻2)。惟，膠囊劑及顆粒劑對吞嚥功能降低的老年人而言有難以吞嚥的狀況，因此在臨床現場需求即便係吞嚥困難者亦容易服用，且於口腔內可迅速地崩解的口腔內崩解錠。

另一方面，一般來說顯現抗腫瘤效果的活性成分多係藥理活性高到可分類為劇藥者，替加氟亦係其中一種，需要充分地注意其之處理。要是抗癌劑之活性成分呈裸露的狀態，抑或是因製劑損壞/缺損而呈飛散的狀態，則不單是

醫藥從業人員連服用的患者及服藥照護者亦有受到藥物曝露的可能性。一般來說，為減輕藥物曝露，使用將藥劑封入由明膠等構成的膠囊內，或是以糖、高分子等來被覆而將藥劑作成錠劑等等手法。惟，由於此等手法使製劑的崩解延遲，因而無法期待在口腔內迅速的崩解。

又，若欲使口腔內崩解錠的崩解性提升，則多半隨之變為強度低的製劑。這樣的狀況時，因耐受不住製造與流通的過程及藉自動分包機進行的調劑，而在製劑產生損壞/缺損，而有對醫療從業人員等之藥劑曝露風險增加的憂慮；該自動分包機通常係使藥劑從1m左右的高度落下來分包。

針對組合有替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀之製劑，例如，在專利文獻3中有在加溼條件下亦穩定且可經口投藥的替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀複合製劑的揭示。惟，該複合製劑係以提升作為製劑的穩定性為目的而作者，並非考慮到吞嚥困難患者等之服用性者。又，為改善錠劑之崩解性等機能，而將崩解劑等配合添加到被視為穩定的糖類，此事會導致有效成分不穩定化。進一步，在專利文獻4中，有針對組合有替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀之口腔內崩解錠劑的揭示。惟，儘管該藥物為高活性抗癌劑，該專利卻未對醫療從業人員、看護者等之藥物曝露提出對策。

先前技術文獻

【專利文獻】

專利文獻1 日本專利2614164號公報

專利文獻2 國際公開2009/084216小冊子

專利文獻3 日本特開2010-235539號公報

專利文獻4 中國專利公開CN1660105A號公報。

【發明內容】

發明概要

發明欲解決之課題

如上所述，至現在為止在已知的替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀複合製劑來說，仍期望充分地降低藥物曝露風險，帶有充分的錠劑強度且於服用之際亦不會招致服藥順從性降低的製劑。

本發明的目的係在於提供實現了藥物曝露風險之降低，迅速的崩解性及充分錠劑強度之替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀複合的有核錠劑。具體來說，本發明的目的係在於透過成形性佳且崩解性良好之外殼，與含有有效成分之內核的組合，來提供帶有充分的機械強度同時降低藥物曝露的風險，且在口腔內亦迅速地崩解的有核錠劑。

用以解決課題之手段

本發明人為了解決上述課題，嘗試了各種可經口投藥之替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀複合錠劑的製造。

其結果發現藉由作成含有替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀之內核，與由特定添加劑構成之成形性佳且崩解性良好之外殼之組合的有核錠劑，帶有充分的機械強度同時降低藥物曝露的風險，且在口腔內亦迅速地崩解的製劑，而完成了本發明。

即，本發明係提供以下之有核錠劑者。

(1)一種有核錠劑，係由內核與外殼構成，且該內核含有(a)替加氟、(b)吉美嘧啶及(c)奧替拉西鉀作為有效成分。

(2)如記載於第(1)項之有核錠劑，其係以1：0.4：1之莫耳比含有(a)替加氟、(b)吉美嘧啶及(c)奧替拉西鉀。

(3)如記載於第(1)或(2)項之有核錠劑，其中由(a)替加氟、(b)吉美嘧啶及(c)奧替拉西鉀構成之有效成分係佔內核成分的50質量%~100質量%。

(4)如記載於第(1)至(3)項中任一項之有核錠劑，其中由(a)替加氟、(b)吉美嘧啶及(c)奧替拉西鉀構成之有效成分佔內核成分的70質量%~99質量%。

(5)如記載於第(1)至(4)項中任一項之有核錠劑，其中有核錠劑中之有效成分(a)~(c)的總含量為10~60質量%。

(6)如記載於第(1)至(5)項中任一項之有核錠劑，其中外殼含有乳糖、結晶纖維素及羥丙基纖維素中之1種、2種或3種物質。

(7)如記載於第(6)項之有核錠劑，其中外殼含有乳糖及結晶纖維素中之1種或2種物質。

(8)如記載於第(7)項之有核錠劑，其中外殼含有乳糖及結晶纖維素。

(9)如記載於第(6)、(7)或(8)項之有核錠劑，其係進一步於外殼中含有崩解劑。

(10)如記載於第(9)項之有核錠劑，其中崩解劑係選自於由交聯聚維酮(crospovidone)、羧甲基纖維素

(carmellose)、玉米澱粉、低取代度羥丙基纖維素及部分 α 化澱粉所構成之群組。

(11)如記載於第(10)項之有核錠劑，其中崩解劑係交聯聚維酮及/或部分 α 化澱粉。

(12)如記載於第(1)~(11)項中任一項之有核錠劑，其中外殼含有30~65質量%的乳糖。

(13)如記載於第(1)~(12)項中任一項之有核錠劑，其中外殼含有30~50質量%的結晶纖維素。

(14)如記載於第(1)~(13)項中任一項之有核錠劑，其中外殼含有2.5~15質量%的交聯聚維酮。

(15)如記載於第(1)~(14)項中任一項之有核錠劑，其中外殼含有2~7.5質量%的部分 α 化澱粉。

(16)如記載於第(1)至(16)項中任一項之有核錠劑，其所具有之外殼係有核錠劑之磨損度(累積旋轉數100轉)在0.3%以下且在從高度1m落下之試驗中實質上不會發生損壞缺損者，且該有核錠劑依據日本藥典一般試驗法之崩解試驗法所得的崩解時間係於120秒以下。

發明效果

依據本發明，作為有核錠劑係透過將藥物封在內核而有效成分變得不存在錠劑之表面，因此可大大地降低醫療從業人員等曝露在藥物的危險性；又，可實現適度的錠劑強度與迅速的崩解。進一步，由於透過區分為內核與外殼，而與促進有效成分分解之添加劑的接觸變少，因此可抑制分解。

圖式簡單說明

第1圖顯示關於有核錠劑之截面的示意圖。

【實施方式】

用以實施發明之形態

在本發明中，可適宜地選擇替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀的莫耳比，以分別係1：0.4：1的複合劑為佳。在本發明有核錠劑中有效成分的替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀的量係依劑型、投藥計劃等而改變，未特別地限定適宜選擇即可，以在有核錠劑中令3有效成分的總含量為10~60質量%左右為佳，以令為20~50質量%為較佳，而以令為25~35質量%為特佳。

本發明較佳的有核錠劑，其具有之外殼係有核錠劑磨損度(累積旋轉數100轉)為0.3%以下般者，更佳的係，其具有之外殼係有核錠劑磨損度為0.1%以下之有核錠劑。於此處，所謂「磨損度」係通常於製劑之技術領域中所使用的意味，即為了瞭解所成型之錠劑是否耐受得住在塗覆、印刷、包裝等後續步驟或者是市場與流通中的振動及衝擊，以依據使用旋轉滾筒之磨損度試驗機所致之錠劑重量的減少量來進行評價的參數，係錠劑強度的指標。具體來說，準據日本藥典第15修訂版之參考訊息「錠劑的磨損度試驗法」，將附有電動機之滾筒(內徑 $287\pm 4\text{mm}$)之旋轉數調節為，例如1分鐘內24~26轉，測定一定旋轉後的錠劑重量，並計算減少量相對於其開始時之錠劑重量的百分率，令其為磨損度。在本說明書中，係以累積旋轉數達100轉的狀況

時的磨損度來表示，並以25rpm旋轉4分鐘後的錠劑重量進行計算。將累積旋轉數100轉之磨損度係0.3%以下的狀況定義為錠劑強度高。反之，將較0.3%為大者定義為錠劑強度低。在本發明中所含有之有效成分也有係抗癌劑的情事，由於即便係為了將曝露風險抑制得較一般的藥劑更低亦有必要提高錠劑強度的緣故，因此宜將磨損度設定得較通常之製劑還低。

本發明較佳的有核錠劑，其具有的外殼係有核錠劑在從高度1m落下之試驗中實質上不會發生損壞缺損者，更佳的係，其具有的外殼係有核錠劑從高度2m落下之試驗中實質上不會發生損壞缺損之有核錠劑。於此處，所謂「落下試驗」係為了瞭解是否耐受得住在製造與流通或由自動分包機進行的調劑中的振動及衝擊，通常於製劑之技術領域中所使用的試驗。具體來說，使錠劑從1m~2m的高度自然落下至不鏽鋼板，確認錠劑的損壞缺損及在試驗前後的質量減少率。又，在本發明中所謂「實質上不發生損壞缺損」係意味著對5個錠劑進行落下之試驗的狀況時，完全不發生損壞缺損且在5個錠劑中之質量減少率係小於0.1%的程度。

本發明較佳的有核錠劑係有核錠劑整體的崩解時間係120秒以內。具體來說，按照日本藥典第15修訂版 一般試驗法 崩解試驗法來實施崩解試驗時，其崩解時間係120秒以內的有核錠劑。此崩解時間，較佳係95秒以內，更佳係80秒以內。在作成具口腔內速崩性之有核錠劑的狀況時，實際在口腔內的溶解/崩解時間，因為加上在口腔內的摩

擦、由舌頭所致之運動，會有相等於前述崩解試驗法中的崩解時間或者是變得比前述崩解試驗法中的崩解時間還快的狀況。還有，簡單地總結前述崩解試驗法，則係如以下。將試驗器安裝於軸承置入燒杯中，並調節為以1分鐘內29~32往返、振幅53~57mm順暢地進行上下運動。當試驗器最下降的時候，使得下方的網面距燒杯底部25mm，置入燒杯之水量係使得當試驗器最下降的時候，試驗器的上面係一致於液體表面。將液體之溫度保持在 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在試驗器的玻璃管中置入樣本一錠，使用水為試驗液，置入補助盤進行上下運動。測定至玻璃管內變得不再認為有樣本的殘留物為止的時間，令為崩解時間。

在口腔內錠劑的崩解，高度依存於唾液程度少量的水分和舌頭與上顎間些微的擦力。因此通常在錠劑所使用之各樣的崩解試驗(日本藥典第14修訂版 一般試驗法 崩解試驗法)，未反映實際在口腔內的崩解。為此，作為口腔內崩解錠試驗器，ODT-101(富山產業製)或TRICORPTESTER(岡田精工製)被開發並販售，藉由使用此等口腔內崩解錠試驗器，並考慮到其與以人類實施之官能評價試驗數據間的相關性，即可無個體差異、再現性良好並簡便地測定(參考文獻：Narazaki R., Harada T., et al. Chem. Pharm. Bull., 52, 704-707(2004))。本發明有核錠劑藉由口腔內崩解錠試驗器ODT-101測定的崩解時間係以20秒以內為佳，以16秒以內為較佳，以14秒以內為特佳。

本發明較佳的有核錠劑，依據日本藥典一般試驗法溶

離試驗法第2法(50min^{-1} ，試驗液 水900mL)測定之溶離率(CDHP，15分鐘之值)係90%以上，以95%以上為更佳，以97%以上為特佳。

本發明特佳的有核錠劑，其具有之外殼係有核錠劑之磨損度(累積旋轉數100轉)為0.3%以下者，且依據日本藥典一般試驗法崩解試驗法所得之崩解時間係120秒以下的有核錠劑；更佳的是，其具有之外殼係有核錠劑之磨損度(累積旋轉數100轉)係0.2%以下者，且依據日本藥典一般試驗法崩解試驗法所得之崩解時間係95秒以下之有核錠劑；

更佳的係，其具有之外殼係有核錠劑的磨損度(累積旋轉數100轉)係0.2%以下且在自高度1m落下之試驗中實質上不發生損壞缺損者，而依據日本藥典一般試驗法崩解試驗法所得之崩解時間係95秒以下之有核錠劑；更佳的係，其具有之外殼係有核錠劑之磨損度(累積旋轉數100轉)為0.2%以下，且在自高度2m落下之試驗中實質上不發生損壞缺損者，而依據日本藥典一般試驗法崩解試驗法所得之崩解時間係95秒以下之有核錠劑；

更佳的係，其具有之外殼係有核錠劑之磨損度(累積旋轉數100轉)為0.2%以下，且在自高度2m落下之試驗中實質上不發生損壞缺損者，而依據日本藥典一般試驗法崩解試驗法所得之崩解時間係95秒以下，依據口腔內崩解錠試驗器ODT-101測定的崩解時間為20秒以內，依據日本藥典一般試驗法溶離試驗法第2法(50min^{-1} ，試驗液 水900mL)測定之溶離率(CDHP，15分鐘之值)係90%以上的有核錠劑；特

佳的係，其具有之外殼係有核錠劑之磨損度(累積旋轉數100轉)為0.2%以下且在自高度2m落下之試驗中實質上不發生損壞缺損者，而依據日本藥典一般試驗法崩解試驗法所得的崩解時間係95秒以下，依據口腔內崩解錠試驗器ODT-101測定的崩解時間係16秒以內，並且依據日本藥典一般試驗法溶離試驗法第2法(50min⁻¹，試驗液 水900mL)測定的溶離率(CDHP, 15分鐘之值)係95%以上的有核錠劑。

又，「硬度」係評價錠劑強度的1個指標，可準據USP記載的方法TABLET BREAKING FORCE進行測定。即，在平行的2個壓板間以一定的速度(20N/秒以下或是3.5mm/秒以下)，為圓形錠的狀況時在直徑方向予以加壓，測量當錠劑破裂時的荷重。作為本發明有核錠劑之硬度，有鑑於與崩解性間的平衡，以30N~60N為佳，較佳係35N~55N。

為了提升錠劑強度，作為於本發明有核錠劑之外殼中含有的添加劑，可舉例如：結晶纖維素、乳糖、羥丙基纖維素等，較佳係結晶纖維素、乳糖或是其等之混合物，更佳係結晶纖維素與乳糖的混合物。進一步，為了提高崩解性、溶離性，以含有崩解劑，例如：交聯聚維酮(crospovidone)、部分 α 化澱粉、羧甲基纖維素(carmellose)、玉米澱粉(cornstarch)、低取代度羥丙基纖維素等為佳，較佳係交聯聚維酮及/或部分 α 化澱粉。

在本發明中，於外殼成分所使用之乳糖的量，以使用30~65質量%為佳，較佳係40~60質量%，特佳係45~55質量%。當乳糖的量較30質量%小時，有崩解性變差的傾向，而

較65質量%大時，有磨損度變大的傾向。結晶纖維素的量，以使用30~50質量%為佳，較佳係35~45質量%。當結晶纖維素的量較30質量%小時，磨損度有變大的傾向，而較50質量%大時，有崩解性變差且口感變差的傾向。又，針對乳糖與結晶纖維素量的比，若考慮錠劑的硬度、崩解性、服用感覺的平衡，則較佳係以質量比計，令乳糖的量與結晶纖維素的量為1：0.5~1.5，以1：0.8~1.3為特佳。交聯聚維酮的量以使用2.5~15質量%為佳，較佳係2.5~7.5質量%。部分 α 化澱粉的量，以2~7.5質量%，較佳係2.5~5質量%來使用為佳。

針對本發明有核錠劑的內核，僅由替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀構成之有效成分來構成亦係可能的。有效成分的摻合量，可佔內核成分之50質量%~100質量%，較佳係佔70質量%~99質量%。進一步，為了賦予適度的錠劑強度與崩解性，可適量添加醫藥上所容許的黏結劑及/或崩解劑。作為這般的黏結劑係醫藥製劑上可使用的黏結劑即可，未特別限制，例如：可舉澱粉糊液、甲基纖維素、羥丙基纖維素(HPC-SSL、HPC-SL、HPC-L等)、羥丙基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉(羧甲基纖維素鈉(carmellose sodium))、阿拉伯膠、明膠、洋菜、黃蓍膠、褐藻酸鈉、支鏈澱粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇等，亦可組合使用此等一種或二種以上，較佳係羥丙基纖維素。黏結劑的含量相對於替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀的合計量可添加0.1~2.0質量%，而以令為0.4~1.0質量%為較佳。

又，作為崩解劑，可舉例如：羧甲基纖維素(carmellose)、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、低取代度羥丙基纖維素、交聯聚維酮等，亦可組合使用此等一種或二種以上，較佳係交聯聚維酮。崩解劑的含量相對於替加氟、吉美嘧啶及奧替拉西鉀之合計量以3~15質量%為佳。

進一步，可於內核少量添加崩解助劑，作為崩解助劑可舉，例如：羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、低取代度羥丙基纖維素、羧基甲基澱粉鈉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、羥丙澱粉、交聯聚維酮、月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、山梨醇酐單油酸酯、丙二醇單硬脂酸酯、聚乙二醇單月桂酸酯等，亦可組合使用此等一種或二種以上。

於本發明之有核錠劑中，除如上所述之添加劑以外，在不妨礙本發明效果的範圍內，亦可含一般可使用之各種製劑添加物。作為製劑添加物，一般可使用者即可無特別限制，例如，可舉：潤滑劑、著色劑、調味劑及矯味藥等。作為潤滑劑，可舉：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂富馬酸鈉、滑石及蔗糖脂肪酸酯等。作為著色劑，可舉：食用色素黃色5號、食用色素紅色2號、食用色素藍色2號、食用色澱色素、氧化鐵黃及氧化鈦等。作為調味劑，可舉：橙、檸檬各種香料等。作為矯味藥，可舉：L-薄荷醇、樟腦、薄荷等。

本發明之有核錠劑係可使用，例如：打錠機LIBRA2 DC(菊水製作所製作)、AP-MS-C型有核打錠機(畑鐵鋼所製)等有核打錠機，進一步係可使用AUTOGRAPH AG-E50k(島津製作所製)等進行製造。即，其一般的製法大致係由4階段構成，可藉由(i)將一部分外殼成分供給至臼內、(ii)將預先打錠好的內核供給至臼、(iii)將剩餘的外殼成分供給至臼，及(iv)透過臼內、上下杵間的加壓成形來製造。又，亦可使用記載於國際公開2003-28706號小冊子，J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng. 14(4)，12-21(2005)等之方法及旋轉式壓縮成型機(三和化學研究所製)的打錠機來製造，由於可以高生產力且容易地成型具內核與外殼2重構造之錠劑的緣故亦以該製造方法為佳。即，本發明之有核錠劑，可容易地透過下述壓縮成型手段製造：其在臼之上下兩個方向具有杵且至少上杵係由中心杵與環繞該中心杵外周之外杵的2重構造所構成，且該中心杵與外杵兩者除了可滑動還可壓縮操作。如此一來，本發明的有核錠劑，由於係可藉1台打錠機來一次地製造，沒有實施習知般複雜的技術與步驟，而可有效率地製造。因此，沒有如習知有核錠劑般核位置的偏移，且可將外殼作得非常薄。特別是可令外殼的厚度為1mm以下。此外殼的薄層化亦對有核錠劑崩解性的改善有所貢獻。

本發明有核錠劑的形狀，係容易掌握或是服用時沒有不適感的形狀即可，其之形狀未被特別限定，與一般的醫藥品相同以令為圓形或者是橢圓形的製劑為佳。還有其之

大小，係可插入口腔內且不會伴隨咀嚼困難左右之大小即可。例如，係圓形錠的話在25mm ϕ 以下左右即可，設計為4~25mm ϕ ，較佳係6~16mm ϕ ，更佳係7~12mm ϕ 即可。製劑的高度係10mm以下左右即可，設計為1~10mm，較佳係1.5~7mm，更佳係2~5mm即可。

內核之形狀係依存於所使用之杵的杵前端形狀者，但依據前述有核錠劑之形狀為標準。內核之大小，在許多情況下係依存於有核錠劑整體的大小，為了順利地進行內核的成型步驟，過小者係非所欲的。又，為了改善有核錠劑的崩解性，在對外殼之成型沒有障礙的範圍內，相對於外殼使內核大為佳。因此內核，係圓形錠的話24mm ϕ 以下左右即可，設計為3~24mm ϕ ，較佳5~15mm ϕ ，更佳係6~11mm ϕ 即可。此外，內核亦可因應需要區分為複數的部分。

外殼的厚度係因應內核的大小，設定為摩損性低且有核錠劑的形狀可透過外殼來保持的厚度即可，設定為0.2~2mm之範圍內係適當的。為了提高在口腔內中之速崩解性，不宜把外殼部分的錠劑強度增加到所需以上。為此，外殼的厚度係在不產生摩損性的問題，即，可保持有核錠劑之形狀的範圍內，盡可能地作得薄為佳，設定為0.5~1.5mm係實際的且理想的。

作為本發明有核錠劑，以內核係3~24mm ϕ 、外殼的厚度係0.2~2mm、製劑的高度係1~10mm的有核錠劑為佳，以內核係5~15mm ϕ 、外殼的厚度係0.5~1.5mm、製劑的高度係1.5~7mm的有核錠劑為較佳，而以內核係6~11mm ϕ 、外

殼的厚度係0.5~1.5mm、製劑的高度係2~5mm之有核錠劑為特佳。

實施例

於以下舉參考例、實施例及試驗例來進一步詳細地說明本發明，但本發明並不被限定於此等者。還有，於該實施例中所使用之替加氟及吉美嘧啶係大鵬藥品工業公司製，而奧替拉西鉀係住友化學工業公司製。又，羥丙基纖維素(HPC)係日本曹達公司製，部分 α 化澱粉及結晶纖維素係旭化成化學品公司製，硬脂酸鎂係太平化學公司製，交聯聚維酮係BASF公司製。

參考例1(內核成分的調製1)

使用流體床造粒機MULTIPLEX MP-01(Powrex公司製)，於66.1g替加氟、19.15g吉美嘧啶、64.75g奧替拉西鉀及150g乳糖(Borculo Domo Ingredients公司製)的混合物中，將200.0g水予以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

參考例2(內核成分的調製2)

以與參考例1相同的方法，於66.1g替加氟、19.15g吉美嘧啶、64.75g奧替拉西鉀及150g乳糖(Borculo Domo Ingredients公司製)的混合物中，將已將1.0g HPC溶解於199.0g水所得之液予以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

參考例3(內核成分的調製3)

以與參考例1相同的方法，於132.2g替加氟、38.3g吉美嘧啶及129.5g奧替拉西鉀的混合物中，將200g水予以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

參考例4(內核成分的調製4)

以與參考例1相同的方法，於132.2g替加氟、38.3g吉美嘧啶及129.5g奧替拉西鉀的混合物中，將已將0.3g HPC溶解於199.7g水所得之液予以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

參考例5(內核成分的調製5)

以與參考例1相同的方法，於132.2g替加氟、38.3g吉美嘧啶及129.5g奧替拉西鉀的混合物中，將已將1.5g HPC溶解於198.5g水所得之液予以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

參考例6(內核成分的調製6)

以與參考例1相同的方法，於132.2g替加氟、38.3g吉美嘧啶及129.5g奧替拉西鉀的混合物中，將已將3.0g HPC溶解於197.0g水所得之液予以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

參考例7(內核成分的調製7)

以與參考例1相同的方法，於132.2g替加氟、38.3g吉美嘧啶及129.5g奧替拉西鉀的混合物中，將已將4.5g HPC溶解於195.5g水所得之液予以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

參考例8(內核成分的調製8)

以與參考例1相同的方法，於132.2g替加氟、38.3g吉美嘧啶及129.5g奧替拉西鉀的混合物中，將已將6.0g HPC溶解於194.0g水所得之液予以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

參考例9(內核成分的調製9)

以與參考例1相同的方法，於200g替加氟、58g吉美嘧啶、196g奧替拉西鉀及14g部分 α 化澱粉(旭化成化學品公司製)的混合物中，將已將4g HPC溶解於396g水所得之液予

以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

參考例10(內核成分的調製10)

以與參考例1相同的方法，於200g替加氟、58g吉美啉及196g奧替拉西鉀的混合物中，將已將4g HPC溶解於396g水所得之液予以噴霧進行造粒，來調製內核成分。

實施例1

使用AUTOGRAPH AG-E50k(島津製作所製)，令混合有59.88mg乳糖(MEGGLE Excipients & Technology公司製)、60mg結晶纖維素及0.12mg硬脂酸鎂者為外殼，將在參考例5的造粒物57mg(替加氟25mg)中添加有2.84mg部分 α 化澱粉及0.28mg硬脂酸鎂之混合物當作內核，依序填充30mg外殼第1層、60.12mg內核，進一步60mg外殼第2層，以5kN之打錠壓力來調製錠劑外徑8mm的有核錠劑。關於所獲得之有核錠劑截面的示意圖係顯示於第1圖。所獲得之有核錠劑的內核徑係6mm，外殼的厚度(a)係1mm。

實施例2

使用AUTOGRAPH AG-E50k(島津製作所製)，與實施例1相同地，將以53.76mg乳糖(MEGGLE Excipients & Technology公司製)、60mg結晶纖維素、6mg交聯聚維酮及0.24mg硬脂酸鎂的比例所混合者當作外殼，將於參考例5之造粒物57mg(替加氟25mg)中添加有2.84mg部分 α 化澱粉及0.28mg硬脂酸鎂之混合物當作內核，以120mg外殼、60.12mg內核、5kN之打錠壓力來調製含有25mg替加氟的有核錠劑。所獲得之有核錠劑的外徑係8mm，內核徑係6mm，

且外殼的厚度係1mm。

實施例3

使用 AUTOGRAPH AG-E50k(島津製作所製)，使用參考例1~4及6~10的內核成分以外，係以與實施例1相同的調製法來調製所希望的有核錠劑。

實施例4

使用國際公開2003-28706號小冊子記載的旋轉式壓縮成型機(三和化學研究所製)，將以於表1所示之比例混合成者當作外殼，將於參考例10的造粒物57.25mg(替加氟量25mg)添加有1.5mg交聯聚維酮、1.5mg部分 α 化澱粉、1.5mg矯味藥、0.25mg硬脂酸鎂的混合物當作內核成分，依序填充外殼第1層、62mg內核、進一步外殼第2層(外殼第1層的量：外殼第2層的量=35：85)，以4kN的打錠壓力來調製錠劑外徑8mm的有核錠劑1~4。

試驗例1

針對於實施例4所獲得的有核錠劑1~4，實施硬度、磨損度、口腔內崩解試驗及溶離試驗。將結果顯示於表1。結果，針對外殼成分，確認到就34~64質量%的直打用乳糖、30~50質量%的結晶纖維素及5~15質量%的交聯聚維酮而言，係在硬度、磨損度、口腔內崩解性及溶離性的觀點上係優異的有核錠劑。

<試驗條件>

硬度：錠劑硬度計 TABLET TESTER 8M，Shleuniger
製

磨損度：錠劑磨損度試驗器，100轉(25rpm，4分鐘)

崩解試驗：日本藥典一般試驗法崩解試驗法，試驗液：
水

口腔內崩解試驗：口腔內崩解試驗器ODT-101，富山
化學製，錘φ20mm20g，旋轉數75rpm，試驗液：水

溶離試驗：日本藥典一般試驗法溶離試驗法第2法
(50min⁻¹)，試驗液：水900mL

[表 1]

外殼成分	有核錠劑1	有核錠劑2	有核錠劑3	有核錠劑4
乳糖(DMV-Fonterra Excipients公司製)(mg)	76.75	52.75	58.75	40.75
結晶纖維素(mg)	36	60	48	60
交聯聚維酮(mg)	6	6	12	18
硬脂酸鎂(mg)	0.25	0.25	0.25	0.25
矯味藥、香料、色素	適量	適量	適量	適量
合計(mg)	120	120	120	120
硬度(N) n=3	41，41 ，41	52，56 ，57	51，52 ，54	53，57 ，58
磨損度(%)100轉	0.04	0.01	0.00	0.00
崩解試驗(s)	77.8	68.5	78.1	71.6
口腔內崩解試驗器(s)	13.3	13.1	15.1	14.5
溶離(%)CDHP 15分鐘之值	97.0	95.8	96.9	94.5

實施例5

使用與實施例4相同的旋轉式壓縮成型機(三和化學研究所製)，將以於表2所示之比例混合者當作外殼，以與實施例4相同的調製法來調製內核成分，依序填充外殼第1層、60mg內核、進一步外殼第2層(外殼第1層的量：外殼第2層的量=35：85)，以4kN的打錠壓力來調製錠劑外徑8mm之有核錠劑5~8。

試驗例2

針對於實施例5所獲得的有核錠劑5~8，實施硬度、磨

損度、口腔內崩解試驗及溶離試驗。將結果顯示於表2。結果，確認到就39~59質量%的直打用乳糖、30~50質量%的結晶纖維素、2.5~7.5質量%的交聯聚維酮及2.5~7.5質量%的部分 α 化澱粉而言，係在硬度、磨損度、口腔內崩解性及溶離性的觀點來看係優異的有核錠劑。

<試驗條件>

硬度：錠劑硬度計 TABLET TESTER 8M，Schleuniger製

磨損度：錠劑磨損度試驗器 PTF30ERA，PharmaTest Apparatebau製 100轉(25rpm，4分鐘)

崩解試驗：日本藥典一般試驗法崩解試驗法，試驗液：水

口腔內崩解試驗：口腔內崩解試驗器 ODT-101，富山化學製，錘 ϕ 20mm20g，旋轉數75rpm，試驗液：水

溶離試驗：日本藥典一般試驗法溶離試驗法第2法(50min⁻¹)，試驗液：水900mL

[表2]

外殼成分	有核錠劑5	有核錠劑6	有核錠劑7	有核錠劑8
乳糖(DMV-Fonterra Excipients公司製)(mg)	58.75	70.75	46.75	46.75
結晶纖維素(mg)	48	36	60	60
交聯聚維酮(mg)	6	9	9	3
部分 α 化澱粉(mg)	6	3	3	9
硬脂酸鎂(mg)	0.25	0.25	0.25	0.25
矯味藥、香料、色素	適量	適量	適量	適量
合計(mg)	120	120	120	120
硬度(N) n=3	40，40，43	41，42，44	41，43，44	35，35，37
磨損度(%)100轉	0.0	0.12	0.06	0.13
崩解試驗(s)	70.6	91.8	73.6	66.9
口腔內崩解試驗器(s)	13.3	15.4	11.3	14.8
溶離(%)CDHP 15分鐘之值	97.0	97.3	92.3	99.9

實施例6

使用與實施例4相同的旋轉式壓縮成型機(三和化學研究所製)，將以於表3所示之比例混合者當作外殼，將於參考例10的造粒物45.8mg(替加氟量20mg)中添加有2mg交聯聚維酮、0.4mg部分 α 化澱粉、1.2mg矯味藥、0.2mg硬脂酸鎂之混合物當作內核成分，依序填充外殼第1層、49.6mg內核、進一步外殼第2層(外殼第1層的量：外殼第2層的量=30：66)，以4kN的打錠壓力來調製錠劑外徑8mm的有核錠劑9~12。

試驗例3

針對於實施例6所獲得的有核錠劑9~12，實施硬度、磨損度、口腔內崩解試驗及溶離試驗。將結果顯示於表3。結果，確認到就39~59質量%的直打用乳糖、30~50質量%的結晶纖維素、2.5~7.5質量%的交聯聚維酮及2.5~7.5質量%的部分 α 化澱粉而言，係在硬度、磨損度、口腔內崩解性及溶離性的觀點來看係優異的有核錠劑。

[表3]

外殼成分	有核錠劑9	有核錠劑10	有核錠劑11	有核錠劑12
乳糖(DMV-Fonterra 公司製)(mg)	47	56.6	37.4	37.4
結晶纖維素(mg)	38.4	28.8	48	48
交聯聚維酮(mg)	4.8	7.2	7.2	2.4
部分 α 化澱粉(mg)	4.8	2.4	2.4	7.2
硬脂酸鎂(mg)	0.2	0.2	0.2	0.2
矯味藥、香料、色素	適量	適量	適量	適量
合計(mg)	96	96	96	96

試驗例4

針對於實施例5所獲得的有核錠劑6~8及市面上販售的

口腔內崩解錠(A公司、B公司、C公司、D公司、E公司)，
實施錠劑落下試驗，使自高度1m自然落下於不鏽鋼板。將
結果顯示於表4及表5。結果，確認到與市面販售的口腔內
崩解錠相比，有核錠劑5~8係在損壞缺損及質量減少率均優
異的有核錠劑。

<試驗條件>

錠劑落下試驗：不鏽鋼板，高度1m(5個)

[表4]

		有核錠劑6	有核錠劑7	有核錠劑8
落下距離1m	5錠中缺損數	0	0	0
	質量減少率(%)	0.054	0.055	0.065
落下距離2m	5錠中缺損數	0	0	0
	質量減少率(%)	0.054	0.077	0.076

[表5]

比較例

		A	B	C	D	E
落下距離1m	5錠中缺損數	0	0	1	0	3
	質量減少率(%)	0.12	0.1	10.13	0.1	0.13
落下距離2m	5錠中缺損數	0	1	4	0	4
	質量減少率(%)	0.12	0.13	33.77	0.12	0.48

【圖式簡單說明】

第1圖顯示關於有核錠劑之截面的示意圖。

【主要元件符號說明】

a…厚度

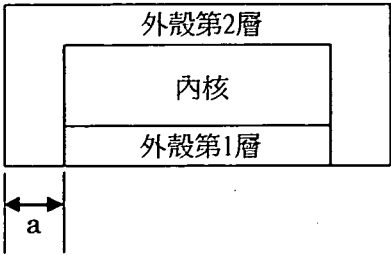
七、申請專利範圍：

1. 一種口腔內崩解錠，其係由內核與外殼構成的有核錠劑，且該內核含有(a)替加氟、(b)吉美嘧啶及(c)奧替拉西鉀作為有效成分，
其中，由(a)替加氟、(b)吉美嘧啶及(c)奧替拉西鉀構成之有效成分佔內核成分的70質量%~99質量%，且外殼含有30~50質量%的結晶纖維素。
2. 如申請專利範圍第1項之口腔內崩解錠，其係以1:0.4:1之莫耳比含有(a)替加氟、(b)吉美嘧啶及(c)奧替拉西鉀。
3. 如申請專利範圍第1或2項之口腔內崩解錠，其中有核錠劑中之有效成分(a)~(c)的總含量為10~60質量%。
4. 如申請專利範圍第1或2項之口腔內崩解錠，其中外殼含有乳糖、結晶纖維素及羥丙基纖維素中之1種、2種或3種物質。
5. 如申請專利範圍第4項之口腔內崩解錠，其中外殼含有乳糖及結晶纖維素中之1種或2種物質。
6. 如申請專利範圍第5項之口腔內崩解錠，其中外殼含有乳糖及結晶纖維素。
7. 如申請專利範圍第4項之口腔內崩解錠，其係進一步於外殼中含有崩解劑。
8. 如申請專利範圍第7項之口腔內崩解錠，其中崩解劑係選自於由交聯聚維酮(crospovidone)、羧甲基纖維素(carmellose)、玉米澱粉、低取代度羥丙基纖維素及部分

α 化澱粉所構成之群組。

9. 如申請專利範圍第8項之口腔內崩解錠，其中崩解劑係交聯聚維酮及/或部分 α 化澱粉。
10. 如申請專利範圍第1或2項之口腔內崩解錠，其中外殼含有30~65質量%的乳糖。
11. 如申請專利範圍第1或2項之口腔內崩解錠，其中外殼含有2.5~15質量%的交聯聚維酮。
12. 如申請專利範圍第1或2項之口腔內崩解錠，其中外殼含有2~7.5質量%的部分 α 化澱粉。
13. 如申請專利範圍第1或2項之口腔內崩解錠，其所具有之外殼係有核錠劑之磨損度(累積旋轉數100轉)在0.3%以下者，且該有核錠劑依據日本藥典一般試驗法之崩解試驗法所得的崩解時間係於120秒以下。
14. 如申請專利範圍第1或2項之口腔內崩解錠，其所具有之外殼係有核錠劑之磨損度(累積旋轉數100轉)在0.2%以下且在從高度1m落下之試驗中實質上不會發生損壞缺損者，且該有核錠劑依據日本藥典一般試驗法之崩解試驗法所得的崩解時間係於95秒以下。

八、圖式：



第1圖