

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：**96139925**

※申請日期：**96.10.24**

※IPC 分類：**A61K^{47/38} (2006.01)**

A61K^{9/4} (2006.01)

A61K^{9/20} (2006.01)

A61K^{9/48} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

遮蔽苦味之經口固形組合物

ORAL SOLID COMPOSITION MASKING BITTERNESS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商SS製藥股份有限公司
SSP CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

羽鳥 成一郎
HATORI, SEIICHIRO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都中央區日本橋濱町2-12-4
12-4, NIHONBASHI-HAMACHO 2-CHOME, CHUO-KU, TOKYO
JAPAN

國籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 神戶 英芳
KANBE, HIDEYOSHI
2. 宮台 信男
MIYADAI, NOBUO
3. 小貫 洋一
ONUKE, YOICHI
4. 千葉 亮
CHIBA, RYO
5. 石川 真砂
ISHIKAWA, MASAGO
6. 岡田 實
OKADA, MINORU

國 籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN
2. 日本 JAPAN
3. 日本 JAPAN
4. 日本 JAPAN
5. 日本 JAPAN
6. 日本 JAPAN

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2006年12月22日；特願2006-345147

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種遮蔽呈苦味的藥物的苦味之經口固形組合物。

【先前技術】

當患者服用呈苦味的藥物時，散劑或顆粒劑因無法直接服用，故必須遮蔽其在口中之令人不快的味道。作為此種方法，已提出有添加阿斯巴甜(aspartame)等高甜度之甜味料的方法(專利文獻1)；以包藏化合物進行包藏之方法(專利文獻2)；以及以胃溶性高分子、腸溶性高分子、水不溶性高分子、蠟類等施行包覆的方法(專利文獻3及4)。已明確，於藥物係依普芬(ibuprofen)、無水咖啡因、氯菲安明(chlorpheniramine maleate)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、或者烯丙基異丙基乙醯脲(allyl isopropylacetyl urea)之情形時，將組合物中含有30重量%以上之藥物及水膨潤性物質(低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、或者交聯羧甲基纖維素鈉)者，於水或者含水醇中進行濕式造粒而獲得之經口用製劑，可不使藥物溶出下降，而遮蔽具有令人不快的味道的藥物之味道(專利文獻5、6)。

但是，於添加高甜度之甜味料之方法中，因藥物的特性，有時無法遮蔽苦味。進而，包藏之方法，亦存在藥物不從包藏化合物中再釋放，而使其生物學利用性下降的情況。包覆之方法中，可視苦味等之強弱，藉由增加包覆劑的量而進行遮蔽，但會產生包覆劑特有之服用時的粗糙

感，進而亦存在以下缺點：不僅由包覆劑導致藥物的溶出下降，並且，包覆劑的成本及包衣步驟均為高成本。使用水膨潤性物質之方法，對於依普芬、無水咖啡因、氯菲安明、雙氯芬酸鈉、或者除烯丙基異丙基乙醯脲以外的藥物並未顯示適合性及有效性。

[專利文獻1]日本專利特開平2-56416號公報

[專利文獻2]日本專利特開平3-236316號公報

[專利文獻3]日本專利特開昭57-58631號公報

[專利文獻4]日本專利特開平3-130214號公報

[專利文獻5]日本專利特開平9-208458號公報

[專利文獻6]日本專利特開2004-189758號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

因此，本發明之目的在於提供一種無上述問題，可防止呈苦味的藥物的苦味，且可藉由簡易的製造方法而廉價製造之經口固形製劑。

[解決問題之技術手段]

本發明者們對防止藥物之苦味的方法進行了各種研究，結果發現：藉由將包含呈苦味的藥物及親水性高分子之組合物於水之存在下進行造粒，繼而乾燥至水分量成為7.5質量%以下而獲得之固形組合物，不會呈現藥物之苦味，從而完成本發明。

即，本發明係關於一種經口固形製劑，其係藉由將包含(A)呈苦味的藥物及(B)親水性高分子之組合物於水之存在

下進行造粒，繼而乾燥至水分量成為7.5質量%以下而獲得。

又，本發明係關於一種經口固形製劑，其係藉由於(B)親水性高分子中加入水而形成含水親水性高分子，將其與(A)呈苦味的藥物混合，進行造粒，繼而乾燥至水分量成為7.5質量%以下而獲得。

[發明之效果]

本發明之經口固形組合物可防止服用時藥物的苦味。

【實施方式】

以下，就本發明加以詳細說明。於本發明中，所謂呈苦味的藥物，係指服用時在舌上感覺有苦味之藥物，至於具體例，可舉出：生藥萃取物(芍藥、甘草、桂皮、大棗、生薑、穿心排草、百香果、鉤藤、蛇麻草、人蔘等之萃取物)；中藥萃取物(葛根湯、驅風解毒湯、響聲破笛丸、小柴胡湯、小青龍湯、酸棗仁湯、十味敗毒湯等之萃取物)；生物萃取物(野桐、兒茶、熊葡萄、野薔薇、延胡索、黃柏、黃連、何首烏、桔梗、酵母、銀杏葉、蘆薈、茴香、薑黃、烏藥、莢朮、乾薑等之萃取物)；維生素B₁群(硫胺、硝酸硫胺、雙苯醯硫胺(Bisbentiamine)、奧托硫胺(octotiamine)、苯磷硫胺(benfotiamine)、二苯甲醯硫胺、二硫化硫胺、雙異丁硫胺、鹽酸世甲命(Dicethiamine Hydrochloride))，維生素B₂群(核黃素腺嘌呤雙核苷酸鈉、核黃素、磷酸核黃素鈉、丁酸核黃素等)，維生素B₆群(吡哆醇(pyridoxine)、吡哆醇(pyridoxol)、吡哆胺

(pyridoxamine)以及該等之鹽酸或磷酸鹽)，維生素B₁₂群(甲鈷胺明、氰基甲鈷胺明、甲基甲鈷胺明、腺嘌呤核苷甲鈷胺明、羥基甲鈷胺明)；胺基酸類(甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、苯丙胺酸、酪氨酸、色胺酸、胱胺酸、甲硫胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸、天冬胺酸、天冬胺酸、麩醯胺酸、麩醯胺、精胺酸、組胺酸、離胺酸、 γ -胺基丁酸、吡咯啉酮甲酸、 ϵ -胺基己酸、水解彈性蛋白(elastin)、水解膠原蛋白、水溶性膠原蛋白、酪蛋白、麩胱甘肽、小麥勝肽、大豆勝肽)；消化道用藥(鹽酸樂必寧、西咪替丁(cimetidine)、鹽酸哌侖西平(pirenzepine hydrochloride))；抗組胺藥(苯海拉明、鹽酸異丙吡(promethazine hydrochloride))；解熱鎮痛藥(阿司匹靈、乙醯胺基酚、乙氧苯甲醯胺(ethenzamide)、異丙基安替比林)；鎮咳去痰藥(鹽酸麻黃素、鹽酸甲基麻黃素、磷酸可待因、磷酸二氫可待因、氫溴酸右旋美索芬(dextromethorphan hydrobromide)、茶鹼、哌芬那辛(guaifenesin))等。

於本發明中，呈苦味之藥物的含量，相對於合計呈苦味之藥物與含水親水性高分子物質之總質量，較好的是1~99質量%、更好的是2~95%質量%。

本發明中，首先，於水之存在下將包含(A)呈苦味的藥物及(B)親水性高分子之組合物進行造粒，或者

於(B)親水性高分子中加入水而形成含水親水性高分子，將其與(A)呈苦味的藥物混合，進行造粒；較好的是

後一方法。

本發明中所使用之親水性高分子，其分子內含有親水基，可保持大於等於親水性高分子自身質量的水，在保持水之狀態下，其係固形或半固形之狀態，但不溶解於水因而為不溶性，親水性高分子自身必須不呈現令人不快的味道。至於此種親水性高分子，可舉出：低取代度羥丙基纖維素、結晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯酮、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素等；該等可使用1種或者將2種以上混合使用。該等之中，至於較好的親水性高分子，可舉出：自低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素中選擇之1種或2種以上。進而，至於尤其好的親水性高分子，可舉出低取代度羥丙基纖維素，其較好的是使用占親水性高分子總體的50質量%以上、尤其好的是65質量%以上。

於使用低取代度羥丙基纖維素作為用親水性高分子之情形時，就易於加工成具有優異之形狀及粒子徑之經口固形組合物之製造性方面而言，羥基丙氧基之含量較好的是5.0~16.0質量%、更好的是7.0~13.0、尤其好的是7.0~9.9質量%。至於此種低取代度羥丙基纖維素，可舉出信越化學(股)製造之LH-31(羥基丙氧基為10.0~12.9質量%)、LH-32(羥基丙氧基為7.0~9.9質量%)。進而，低取代度羥丙基纖維素之平均粒徑，較好的是約60 μm 以下、更好的是45 μm 以下、更好的是25 μm 以下。

親水性高分子物質之含量取決於呈苦味藥物之種類，但相對於呈苦味的藥物1質量份，通常使經口固形組合物含有0.05質量份以上之該親水性高分子物質、更好的是0.1重量份以上、尤其好的是0.3重量份以上。

於本發明中，所謂含水親水性高分子物質，係指使水保持於親水性高分子中者，其具有固形或半固形之性狀。含水親水性高分子物質中之水與親水性高分子的比例，視親水性高分子之種類或呈苦味藥物之種類或添加量而適時地變化，較好的是大致為水：親水性高分子=1~10:1之範圍、更好的是2~5:1。

於含水親水性高分子物質中，保持於親水性高分子中的水，可僅為水，亦可為添加有少量醇者。於添加醇之情形時，醇之含量，以質量比計，較好的是占所保持之水之總質量的50質量%以下、更好的是25質量%以下、最好的是15質量%以下。又，至於醇，通常使用乙醇。保持於親水性高分子中之水的溫度，較好的是2~40°C之範圍、更好的是5~30°C之範圍。

於本發明之經口固形組合物中，除可調配入呈苦味的藥物及含水親水性高分子物質以外，亦可適當根據其目的而調配入其他藥理活性成分或通常用於醫藥品或食品之成分。例如，至於藥理活性成分，可舉出：解熱鎮痛消炎藥、催眠鎮靜藥、睡意抑制劑、抗暈藥、小兒鎮痛藥、健胃藥、抗酸劑、消化藥、強心藥、心律不整用藥、降血壓藥、血管擴張藥、利尿藥、抗潰瘍藥、整腸藥、骨質疏鬆

症治療藥、鎮咳去痰藥、抗氣喘藥、抗菌劑、尿頻改善劑、滋養強壯劑、維生素劑等中所使用之藥理活性成分。又，至於可用於醫藥品或食品中之成分，可舉出：賦形劑（稀釋劑）、黏合劑、崩解劑、甜味劑、調味劑/香料、著色劑等。例如，至於賦形劑，可舉出：乳糖、精製白糖、葡萄糖、海藻糖等糖類；D-甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、赤蘚糖醇等糖醇等。至於黏合劑，可舉出：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、糊精、 α 化澱粉等。至於崩解劑，可舉出：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、米澱粉、小麥澱粉等澱粉類等。至於甜味料，可舉出：糖精鈉、阿斯巴甜、醋磺內酯鉀、蔗糖素 (sucralose)、甘草萃取物、甜菊萃取物、羅漢果萃取物。至於調味劑/香料，可舉出：橙子及檸檬等之柑橘系香料及咖啡系香料、乳系香料及胡椒薄荷油、綠薄荷油、香辛料油等之植物精油等。至於著色劑，可舉出：二氧化鈦、天然食用色素、適用於食品及藥品用途之染料等。

本發明之經口固形組合物，可藉由自呈苦味的藥物與含水親水性高分子物質之均勻混合物中除去水分而製備。此時，乾燥減量之測定，例如以 50°C 、10分鐘之條件下的乾燥減量計，較好的是除去水分直至水分成為7.5%以下、更好的是5%以下、尤其好的是2%以下。至於除去水分之方法，可舉出：藉由使用箱形乾燥機或流動層造粒乾燥機，且藉由加熱乾燥或減壓乾燥，而除去水分的方法。

呈苦味之藥物與含水親水性高分子物質之均勻混合物，

可於親水性高分子中添加水而製備含水親水性高分子物質之後，進而添加呈苦味之藥物，再均勻混合而製備；又，亦可將呈苦味之藥物與親水性高分子均勻混合後，進而緩慢地添加水，再均勻混合而製備。其中，較好的是前一方法。將呈苦味之藥物與親水性高分子簡單混合而成之組合物、或者將呈苦味的藥物與親水性高分子進行乾式造粒而成者，無法獲得充分之遮蔽苦味的效果。

又，呈苦味的藥物與含水親水性高分子物質之均勻混合物，可藉由攪拌造粒、流動層造粒、擠出造粒等通常用於醫藥品或食品等領域之濕式造粒法進行製備，若將攪拌造粒法與擠出造粒法加以組合，則可簡單地進行製備，故為較好。例如，加入呈苦味之藥物及親水性高分子，繼而根據需要加入其他添加物，以攪拌型混合機例如立式造粒機 (vertical granulator)(Powrex(股)製)等混合機加以混合後，以親水性高分子之1倍至10倍程度之量緩慢加入純化水再進行混練，製成呈苦味之藥物與含水親水性高分子物質之均勻混合物。以擠出造粒機，例如 Fine Granulator(Fuji Paudal(股)製)擠出造粒機，對該混合物進行造粒，而製成濕潤顆粒狀組合物，從而製造呈苦味之藥物與含水親水性高分子物質的均勻混合物。進而，亦可以篩子將該混合物製成目標粒度之顆粒，再以球形整粒機(Fuji Paudal(股)製)實施球形處理，而製成濕潤顆粒狀組合物。

自上述呈苦味之藥物與含水親水性高分子物質之均勻混合物中除去水分，最後使用篩子將其製成目標粒度之顆

粒。於本發明中，顆粒之粒度，可為散劑或細粒劑進而顆粒劑之粒度中之任意者，進而考慮到服用感覺或藥物之安定性等方面，亦可以糖類或高分子等對所獲得之乾燥顆粒劑包衣。於本發明中，於以篩分法測定粒子徑之情形時，乾燥而獲得之顆粒的平均粒徑較好的是25 μm 以上、更好的是50~1500 μm 、尤其好的是100~1000 μm 。於本發明中，顆粒之粒子徑可藉由改變擠出造粒器的篩徑而容易地進行調節。

如此製造之經口固形組合物，具有顆粒狀之形狀，且抑制呈苦味之藥物的苦味，進而流動性良好，因此，可將經口固形組合物之顆粒直接作為散劑、細粒劑、顆粒劑等使用，亦可填充入硬膠囊或軟膠囊中製成膠囊劑使用，亦可將固形組合物的顆粒進行打錠製成錠劑使用。進而，亦可以糖類或高分子等對該等膠囊劑或錠劑包衣。於製備該等製劑時，可適時調配入通常用於醫藥品或食品中之製劑添加物，例如：穩定劑、穩定化劑、界面活性劑、塑化劑、潤滑化劑、潤滑劑、還原劑、甜味劑、稀釋劑、吸附劑、矯味劑、黏合劑、抗氧化劑、光澤化劑、包衣劑、香料、劑皮、填充劑、消泡劑、清涼化劑、咀嚼劑、著色劑、調味劑、糖衣劑、發泡劑、賦形劑、崩解劑、助崩解劑、崩解延長劑、芳香劑、防濕劑、防腐劑、保存劑、流動化劑、抗靜電劑、增量劑、調味料、酸味料、甜味料、著色料/顯色劑、調味料、強化劑、膨脹劑、防腐劑、保存料/防黴劑、抗氧化劑/漂白劑、增黏穩定劑、苦味料、酶、

光澤劑、製造用劑等。此外，如此製造之本發明之經口固形組合物及含有其之製劑，係可防止藥物之苦味，故而易於服用者。

[實施例]

其次，例示實施例及比較例來更具體地說明本發明，但本發明並不限定於該等。

實施例 1

將包含甘草萃取物粉末(日本粉末藥品(股)製)100 g(換算成原生藥為700 g)、及含水親水性高分子物質3118 g[低取代度羥丙基纖維素((羥基丙氧基 10.0~12.9 質量%)LHPC : LH-31 : 信越化學(股)製)800 g與純化水2318 g]之混合物以立式造粒機VG-10(Powrex(股))均勻混合後，以濕式擠出造粒機(Twin Dome Gran)TDG-80(Fuji Paudal(股)製)之0.8 mm篩進行擠出造粒，使用球形整粒機(Fuji Paudal(股)製)施行球形處理。繼而，以流動層乾燥裝置FLO-5A/2(Freund產業(股)製)進行乾燥，製造平均粒徑約為0.65 mm之顆粒劑，以四邊鋁熱密封機，以使每包的質量達到300 mg之方式進行分包。該顆粒劑於50℃、10分鐘之條件下的乾燥減量為1.2%。

比較例 1

將甘草萃取物粉末(日本粉末藥品(股)製)10 g與低取代度羥丙基纖維素(LHPC : LH-31 : 信越化學(股)製)80 g均勻混合，以四邊鋁熱密封機，以每包的質量達到300 mg之方式進行分包。

實施例 2

將包含葛根湯乾燥萃取物粉末(日本粉末藥品(股)製)357.1 g(換算成原生藥為3.571 kg)、及含水親水性高分子物質1755 g(低取代度羥丙基纖維素(LHPC : LH-31 : 信越化學(股)製)200 g、羧甲基纖維素鈣(五德藥品(股)製)300 g及純化水1255 g)之混合物,以立式造粒機VG-10 (Powrex(股))均勻混合後,以濕式擠出造粒機TDG-80(Fuji Paudal(股)製)之0.6 mm篩進行擠出造粒。繼而,以流動層乾燥裝置FLO-5A/2(Freund產業(股)製)進行乾燥,製造平均粒徑約為0.5 mm之顆粒劑,以四邊鋁熱密封機,以每包的質量達到2 g之方式進行分包。該顆粒劑於50°C、10分鐘之條件下的乾燥減量為1.5%。

比較例 2

將葛根湯乾燥萃取物粉末(日本粉末藥品(股)製)50 g、低取代度羥丙基纖維素(LHPC : LH-31 : 信越化學(股)製)28 g、及羧甲基纖維素鈣(五德藥品(股)製)42 g均勻混合,以四邊鋁熱密封機,以每包之質量達到2 g之方式進行分包。

實施例 3

將包含熊葡萄乾燥萃取物(松浦藥業(股)製)250 g(換算成原生藥為2 kg)、及含水親水性高分子物質1235 g[低取代度羥丙基纖維素LHPC : LH-32 : 信越化學(股)製(羥基丙氧基為7.0~9.9質量%)]280 g、羧甲基纖維素鈣(五德藥品(股)製)70 g及純化水885 g]之混合物以立式造粒機VG-10

(Powrex(股))均勻混合後，以濕式擠出造粒機TDG-80(Fuji Paudal(股)製)之0.6 mm篩進行擠出造粒。繼而，以流動層乾燥裝置FLO-5A/2(Freund產業(股)製)進行乾燥，製造平均粒徑約為0.5 mm之顆粒劑，以四邊鋁熱密封機，以每包之質量達到1 g之方式進行分包。該顆粒劑於50°C、10分鐘之條件下的乾燥減量為0.9%。

比較例3

將熊葡萄乾燥萃取物(松浦藥業(股))50 g、低取代度羥丙基纖維素(LHPC：LH-32：信越化學(股)製)56 g、及羧甲基纖維素鈣(五德藥品(股))14 g均勻混合，以四邊鋁熱密封機，以每包的質量達到2 g之方式進行分包。

實施例4

將包含雙苯醯硫胺(田邊製藥(株)製)100 g、鹽酸吡哆醇(Daiichi fine chemical(股)製)100 g、核黃素(Mitsubishi Pharma(股)製)12 g、氰基甲鈷胺明(DSM Nutrition Japan(股)製)1.5 g、維生素E琥珀酸酯鈣(Eisai(股)製)103.58 g、菸鹼醯胺(DSM Nutrition Japan(股)製)60 g、及含水親水性高分子物質2032.92 g(低取代度羥丙基纖維素(LHPC：LH-31：信越化學(股)製)522.92 g及純化水1510 g)之混合物，以立式造粒機VG-10(Powrex(股))均勻混合後，以濕式擠出造粒機TDG-80(Fuji Paudal(股)製)之0.5 mm篩進行擠出造粒。繼而，以流動層乾燥裝置FLO-5A/2(Freund產業(股)製)進行乾燥，製造平均粒徑約為0.4 mm之顆粒劑，以四邊鋁熱密封機，以每包的質量達到300 mg之方式進行分

包。該顆粒劑於 50°C、10 分鐘之條件下的乾燥減量為 0.6%。

比較例 4

將雙苯醯硫胺(田邊製藥(股)製)10 g、鹽酸吡哆醇(Daiichi fine chemical(股)製)10 g、核黃素(Mitsubishi Pharma Corporation(股)製)1.2 g、氰基甲鈷胺明(DSM Nutrition Japan(股)製)0.15 g、維生素E琥珀酸酯鈣(Eisai(股)製)10.358 g、菸鹼醯胺(DSM Nutrition Japan(股)製)6 g、及低取代度羥丙基纖維素(LHPC: LH-31: 信越化學(股)製)52.292 g 均勻混合，以四邊鋁熱密封機，以每包之質量達到 300 mg 之方式進行分包。

實施例 5

將包含 L-纈胺酸(味之素(股)製)60 g、L-白胺酸(協和醱酵(股)製)90 g、L-異白胺酸(協和醱酵(股)製)60 g、L-麩醯胺(味之素(股)製)120 g、L-精胺酸(味之素(股)製)120 g、鹽酸 L-離胺酸(協和醱酵(股)製)120 g、以及含水親水性高分子物質 1705 g(低取代度羥丙基纖維素(LHPC: LH-31: 信越化學(股)製)430 g 及純化水 1275 g)之混合物，以立式造粒機 VG-10(Powrex(股))均勻混合後，以濕式擠出造粒機 TDG-80(Fuji Paudal(股)製)之 0.8 mm 篩進行擠出造粒，使用球形整粒機(Fuji Paudal(股)製)施行球形處理。繼而，以流動層乾燥裝置 FLO-5A/2(Freund 產業(股)製)進行乾燥，製造平均粒徑約為 0.6 mm 之顆粒劑，以四邊鋁熱密封機，以每包之質量達到 1 g 之方式進行分包。該顆粒劑於 50°C、

10分鐘之條件下的乾燥減量為0.9%。

比較例 5

將L-纈胺酸(味之素(股)製)6 g、L-白胺酸(協和醱酵(股)製)9 g、L-異白胺酸(協和醱酵(股)製)6 g、L-麩醯胺(味之素(股)製)12 g、L-精胺酸(味之素(股)製)12 g、鹽酸L-離胺酸(協和醱酵(股)製)12 g、及低取代度羥丙基纖維素(LHPC：LH-31：信越化學(股)製)43 g均勻混合，以四邊鋁熱密封機，以每包的質量達到1 g之方式進行分包。

實施例 6

將包含鹽酸樂必寧(loperamide)(ISFI製)10 g、及含水親水性高分子物質5000 g(低取代度羥丙基纖維素(LHPC：LH-32：信越化學(股)製)990 g及純化水4010 g)之混合物，以立式造粒機VG-10(Powrex(股))均勻混合後，以濕式擠出造粒機TDG-80(Fuji Paudal(股)製)之0.2 mm篩進行擠出造粒。繼而，以流動層乾燥裝置FLO-5A/2(Freund產業(股)製)進行乾燥，製造平均粒徑約為0.15 mm之細粒劑，以四邊鋁熱密封機，以每包的質量達到500 mg之方式進行分包。該顆粒劑於50°C、10分鐘之條件下的乾燥減量為0.5%。

比較例 6

將鹽酸樂必寧(ISFI製)1 g及低取代度羥丙基纖維素(LHPC：LH-32：信越化學(股)製)99 g均勻混合，以四邊鋁熱密封機，以每包的質量達到500 mg之方式進行分包。

實施例 7

將包含鹽酸苯海拉明(金剛化學(股)製)50 g、及含水親水性高分子物質3955 g(低取代度羥丙基纖維素(LHPC:LH-31:信越化學(股)製)950 g及純化水3005 g)之混合物,以立式造粒機VG-10(Powrex(股))均勻混合後,以濕式擠出造粒機TDG-80(Fuji Paudal(股)製)之0.6 mm篩進行擠出造粒。繼而,以流動層乾燥裝置FLO-5A/2(Freund產業(股)製)進行乾燥,製造平均粒徑約為0.5 mm之顆粒劑,以四邊鋁熱密封機,以每包的質量達到1 g之方式進行分包。該顆粒劑於50°C、10分鐘之條件下的乾燥減量為0.8%。

比較例 7

將鹽酸苯海拉明(金剛化學(股)製)5 g與低取代度羥丙基纖維素(LHPC:LH-31:信越化學(股)製)95 g均勻混合,以四邊鋁熱密封機,以每包的質量達到1 g之方式進行分包。

實施例 8

將包含乙醯胺基酚(山本化學工業(股)製)225 g、乙氧苯甲醯胺(SHIZUOKA COFFEIN工業所(股)製)285 g、含水親水性高分子物質1470 g(低取代度羥丙基纖維素(LHPC:LH-31:信越化學(股)製)390 g、純化水864 g、日本藥局方之乙醇(Wako chemical(股)製)216 g)之混合物,以立式造粒機VG-10(Powrex(股))均勻混合後,以濕式擠出造粒機TDG-80(Fuji Paudal(股)製)之0.6 mm篩進行擠出造粒。繼而,以流動層乾燥裝置FLO-5A/2(Freund產業(股)製)進行乾燥,製造平均粒徑約為0.5 mm之顆粒劑,以四邊鋁熱密

封機，以每包之質量達到1.2 g之方式進行分包。該顆粒劑於50°C、10分鐘之條件下的乾燥減量為0.4%。

比較例8

將乙醯胺基酚(山本化學工業(股)製)22.5 g、乙氧苯甲醯胺(SHIZUOKA COFFEIN工業所(股)製)28.5 g、及低取代度羥丙基纖維素(LHPC：LH-31：信越化學(股)製)39 g均勻混合，以四邊鋁熱密封機，以每包的質量達到1.2 g之方式進行分包。

實施例9

將包含氫溴酸右旋美索芬(Watanabe Chemical(股)製)40 g、茶鹼(白鳥製藥(股))200 g、氯化溶菌酶(Eisai(股))40 g、含水親水性高分子物質2790 g(低取代度羥丙基纖維素(LHPC：LH-31：信越化學(股)製)720 g、純化水2070 g)之混合物，以立式造粒機VG-10(Powrex(股))均勻混合後，以濕式擠出造粒機TDG-80(Fuji Paudal(股)製)之0.4 mm篩進行擠出造粒。繼而，以流動層乾燥裝置FLO-5A/2(Freund產業(股)製)進行乾燥，製造平均粒徑約為0.3 mm之顆粒劑，以四邊鋁熱密封機，以每包的質量達到500 mg之方式進行分包。該顆粒劑於50°C、10分鐘之條件下的乾燥減量為0.9%。

比較例9

將氫溴酸右旋美索芬(Watanabe Chemical(股)製)4 g、茶鹼(白鳥製藥(股))20 g、氯化溶菌酶(Eisai(股))4 g、及低取代度羥丙基纖維素(LHPC：LH-31：信越化學(股)製)72 g

均勻混合，以四方鋁熱密封機，以每包的質量達到500 mg之方式進行分包。

試驗例1：

以10名被試驗者進行官能試驗，其結果示於如下。服用方法為：分別將實施例1~9及比較例1~9之製劑各1包含於口中10秒鐘，之後吐出，對服用感覺進行比較。評價分為5個等級，對苦味(苦味非常強烈：5分，苦味稍強：4分，有苦味：3分，稍有苦味：2分，無苦味：1分)進行評價。其結果示於表1。

[表1]

10名被試驗者之評分之平均值

	苦味評分		苦味評分
實施例1	1.3	比較例1	3.2
實施例2	1.5	比較例2	4.6
實施例3	1.6	比較例3	4.7
實施例4	1.3	比較例4	4.3
實施例5	1.2	比較例5	4.0
實施例6	1.1	比較例6	4.6
實施例7	1.6	比較例7	4.9
實施例8	1.2	比較例8	4.6
實施例9	1.3	比較例9	4.5

由上表可知，本發明之製劑中之任一者的苦味，與比較製劑相比，獲得顯著抑制，從而服用感優異。

[產業上之可利用性]

自本發明之呈苦味藥物與自含水親水性高分子物質中除去水分的物質所形成之經口固形組合物，可防止服用時藥物的苦味。該經口固形組合物，為顆粒狀之形狀，且流動

性良好，因此不僅可將經口固形組合物的顆粒直接製成散劑、細粒劑、顆粒劑等，亦可容易地加工成膠囊劑或錠劑，可廣泛應用於醫藥品、食品等。進而，本發明之經口固形組合物，可遮蔽苦味，並且服用後可於短暫延遲時間後立即釋放藥物，因此，適用於多種速釋性製劑。因此，本發明之經口固形組合物，因易於服用，故係許多患者可長期服用，且可確實發揮各種藥物之效果的製劑。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種遮蔽呈苦味的藥物的苦味之經口固形組合物。該經口固形製劑，係藉由將包含(A)呈苦味的藥物及(B)親水性高分子之組合物於水之存在下進行造粒，繼而乾燥至水分量成為7.5質量%以下而獲得。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種經口固形製劑，其係藉由將(A)呈苦味的藥物及(B)含有親水性高分子之組合物於水之存在下進行造粒，繼而乾燥至水分量成為7.5質量%以下而獲得。
2. 一種經口固形製劑，其係藉由於(B)親水性高分子中加入水而製成含水親水性高分子，將其與(A)呈苦味的藥物混合，進行造粒，繼而乾燥至水分量成為7.5質量%以下而獲得。
3. 如請求項1或2之經口固形製劑，其包含相對於(A)呈苦味的藥物1質量份為0.05質量份以上之(B)親水性高分子。
4. 如請求項1或2之經口固形製劑，其中造粒時之水分量，相對於(B)親水性高分子1質量份，為1~10質量份。
5. 如請求項1或2之組合物，其係顆粒劑、細粒劑、膠囊劑或者錠劑。
6. 如請求項1或2之組合物，其中(B)親水性高分子係低取代度羥丙基纖維素。
7. 如請求項1或2之組合物，其中經乾燥而獲得之顆粒的平均粒徑為25 μm 以上。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)