

公告本

申請日期	86. 2. 21
案 號	86102101
類 別	A 61 k 9/00

A4
C4

4733.93

Int. Cl. 6
(以各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	含 β -內醯胺抗生素之錠劑及其製法
	英 文	β -LACTAM ANTIBIOTIC-CONTAINING TABLET AND PRODUCTION THEREOF
二、發明人	姓 名	山口久己
	國 籍	日本
	住、居所	豐能郡豐能町新光風台5-19-19
三、申請人	姓 名 (名稱)	藤澤藥品工業股份有限公司 (藤澤藥品工業株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	大阪府中央區道修町三丁目4番7號
	代 表 人 姓 名	藤山朗

裝

訂

線

4733/3

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

，☒有 ☐無主張優先權

1996年2月29日特願平8-42743(主張優先權)

1996年11月29日特願平8-320264(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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（一）

技術領域

本發明係關於含 β -內醯胺抗生素之錠劑及其製法。更特殊地，係關於經口直接服用該錠劑或例如對於吞嚥困難之老年人，可將該錠劑投入呈於杯內的水中自行崩解製成分散液劑來服用，及其製法。

背景技術

特別於歐洲及美洲。 β -內醯胺抗生素如塞福辛(cefixime)及塞福汀納(cefdinir)一般係以大如200mg至400mg效能之單劑來投藥，就呈膠囊或錠劑之單位劑型而言其體積相當大。例如當製備400mg效能之膠囊時，膠囊大小將達到約0號，所以不僅患者有困難吞嚥該膠囊，一般成人患者在服用時亦會產生排斥感。此種膠囊的確難以服用。此種情況亦發生在錠劑，400mg效能之錠劑通常每錠重700至1000mg且因而體積龐大。

在服用如此大劑型之藥劑時會導致患者於服用時產生無謂的壓迫感之問題。故而實有需要改良其投藥方式。

故而，本案發明者試圖提供一種具改良投藥性的劑型，儘量減少錠劑大小藉以促使領受者服用錠劑且提供一種劑型，其可經由簡單地投入杯內水中等而迅速自行崩解導致分散液劑型式來服用。例如，故而使此種劑型可投藥給難以吞嚥此等劑型之年長者或小孩。在此所使用之"迅速自行崩解"的表達意指將製劑投入含有液體如水之杯中時，該錠劑一般於3分鐘內，較佳於1分鐘內同時崩解，使得此等製劑於服用時無需長時等待可以分散

五、發明說明(>)

液型式口服。

藉由併入一泡騰劑例如包括碳酸氫鈉及酒石酸的組合物，的確很容易生成可極快速自行崩解的錠劑。然而，當此等錠劑經口服用時，其於口腔冒出氣泡，使得患者感到不適或無謂的焦慮感。為了在潮濕環境下得以保有良好上架壽命，需要使用防潮包裝材料，而增加製造成本。故而，於開發本發明所欲提供的劑型時，欲找出無泡騰劑輔助而可快速自行崩解之配方乃為一困難問題。

為了製造含 β -內醯胺抗生素的錠劑，其可以錠劑型式輕易攝取亦可經由自行崩解以分散液型式來攝取，於歐洲專利EP 0281200 B(對應之日本專利申請公開案S63-301820)描述一種技術，其包含以 β -內醯胺抗生素重量為基準，加入24至70重量%之微晶纖維素或微細纖維素(microfine cellulose)為第一崩解劑且以相同基準加入2至20重量%之低取代羥丙基纖維素等為第二崩解劑。

然而以大份量使用之該第一崩解劑會增加錠劑體積。此外，就濕式粒化作用中結合劑成份的比例係低如抗生素重量的0至0.1重量%，基本上為零。此乃因為使用結合劑使得錠劑的自行崩解性質變得極差。在無使用結合劑以製造錠劑的方法中，採用一種特殊方法以確保產物的完整性，其包含將抗生素分散物質(bulk substances)與微晶纖維素相混合且於施加極大力道下藉助水，而未使用任何醇，來混捏該混合物。結果，不可避免地形成大塊物且將之於潮濕狀態下磨製且而後乾燥，繼而進一

五、發明說明()

步磨粉以提供錠化所用顆粒。問題在於此等步驟效率極差。

其間，含有羥胺苄青黴素（一種 β -內醯胺抗生素）之錠劑，通常係來自Brocades Pharma公司（荷蘭）之商標名Flemoxin Solutab 500來販售，其專利所有權人業已獲准歐洲專利該等錠劑各含有500mg效能（約570mg）之羥胺苄青黴素且重約970mg，因此體積極大且不完全適於經口投藥。

多數 β -內醯胺抗生素會苦。由該此等抗生素錠劑所製得的水性分散液劑以口服用時會有苦味，不過當以錠劑來服用時，滋味不至如此苦。為了要掩蓋苦味，故需要併入增甜劑，較佳為合成性增甜劑因其可於低添加量下作用且故而適於錠小型化。然而，當併入市售合成性增甜劑時，會產生問題，亦即由於合成性增甜劑會溶於水且變得黏稠，而使錠劑自行崩解性質不佳。

發明揭示

為了要開發一種改良錠劑自行崩解速率且同時使錠劑小型化的方法，本案發明者考量所用崩解劑的種類，其添加量，結合劑添加量，合成性增甜劑粒子大小且研究將這些物質併入錠劑的方法，結果本案發明者發明出含 β -內醯胺抗生素的錠劑，其體積小，顯示良好自行崩解性質且可以傳統方法製備。

進而，本案發明者發現當使用乙醇，異丙醇或乙醇水溶液或異丙醇水溶液來進行粒化時，錠劑顯示良好分散且可獲得自行崩解。

五、發明說明（4）

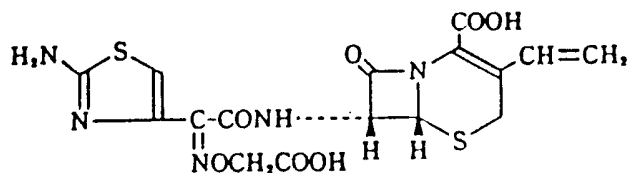
本發明之含 β -內醯胺抗生素錠劑於每錠中包含 60 至 85 重量 % 之 β -內醯胺抗生素，1 至 10 重量 % 低取代羥丙基纖維素及 / 或交聯之聚乙烯吡咯啉酮以為崩解劑，及 0.5 至 2 重量 % 之結合劑。

較佳地，本發明之含 β -內醯胺抗生素錠劑進而於每錠中包含 0.5 至 15 重量 % 之合成性增甜劑及 / 或粒化之合成性增甜劑。

本發明之含 β -內醯胺抗生素錠劑之製造方法其特徵在於上述特定之 β -內醯胺，崩解劑及結合劑，視需要與一或多種賦形劑等以特定個別比例使用乙醇，異丙醇，或乙醇或異丙醇水溶液來粒化，粒化產物被混合以如上特定比例之合成性增甜劑及 / 或粒化合成性增甜劑，視需要混合一或多種添加劑，且將所生混合物壓縮。

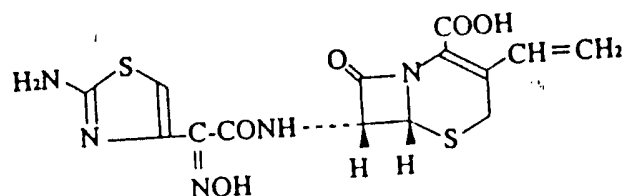
於本發明實務中所用之 β -內醯胺抗生素為可於口服施用時產生有益效果者且包括例如由下結構式各代表之塞福辛及塞福汀納，以及氯頭孢菌素，塞福舍汀 (cefroxadine)，氨羥苄頭孢菌素，頭孢菌素 III，頭孢菌素 IV，頭孢菌素 VI，羥氨苄氧黴素，青黴素等。

塞福辛 (Cefixime)



五、發明說明(5)

塞福汀納(Cefdinir)



各錠劑含有比例 60 至 85 重量 %，較佳 65 至 80 重量 % 之 β -內醯胺抗生素。

關於本發明所用崩解劑種類及其添加量之研究結果發現當與鹽類型崩解劑如 ECG 505 (商標名；羧甲基纖維素鈣)，Ac-Di-Sol (商標名；交聯之羧甲基纖維素鈉) 及 Primojel (商標名；澱粉乙醇酸鈉)，非離子型崩解劑如低取代羥丙基纖維素 (L-HPC) 及交聯聚乙烯吡咯啉酮相比較時，即使其 (即本發明所用崩解劑) 以小比例添加時，可產生極好的崩解效果。低取代之羥丙基纖維素為衍生自由 2-羥丙氧基部份取代，取代程度不高於 25%，較佳為 7 至 16% 之纖維素。

一般，低取代度羥丙基纖維素及交聯之聚乙烯吡咯啉酮係獨立地併入錠劑，不過兩者亦可結合使用。

此種崩解劑以每錠為基礎係以 1 至 10 重量 %，較佳 3 至 8 重量 % 之比例來使用。

本發明錠劑進一步包括結合劑為必要之構成物。添加結合劑對於錠劑的自行崩解性質具有負面效果，故而就自行崩解之觀點乃不宜者。然而，未加入任何結合劑來製造錠劑具有上述不便。

五、發明說明（b）

本案發明者已對於錠劑之自行崩解性質不致產生負面影響之結合劑的種類以及其添加量進行研究。可舉出的較佳結合劑例如，聚乙烯吡咯啉酮，經丙基纖維素，較佳地為低黏度型（L-型）經丙基纖維素，經丙基甲基纖維素，甲基纖維素，澱粉，預明膠化澱粉，部份預明膠化澱粉，阿拉伯膠，糊精，聚三葡萄糖等。於此等結合劑中，聚乙烯吡咯啉酮，經丙基纖維素及經丙基甲基纖維素為更佳者，且聚乙烯吡咯啉酮為最佳者，當此等結合劑以每錠劑為基礎係以份量0.5至2重量%，較佳為0.8至1.5重量%來使用時，可以傳統方法製造可迅速自行崩解的錠劑。

由於 β -內醯胺抗生素，例如塞福辛及塞福汀納，具有強烈苦味，當錠劑係以例如自行崩解於水中呈分散液型式服用（但並非總必需如此服用錠劑），則需要加入合成性增甜劑。

關於合成性增甜劑的添加量，可依合成性增甜劑的種類及活性成份 β -內醯胺抗生素而異，通常增甜劑係以0.5至15重量%，較佳為1至10重量%的比例來併入錠劑。

市售之合成性增甜劑產物通常平均粒度很小，例如小於 $150\mu\text{m}$ ，而不小於 $150\mu\text{m}$ 之粒子至多佔總體之4%。此等產物的併入明顯地減少錠崩解的速率。為了改良崩解速率，先前技術係採用併入大量賦形劑如結晶纖維素的方法。然而，如該方法併用大量此等賦形劑，會導致增加錠劑尺寸，故而使此等錠劑難以服用。本案發明者發現當合成性增甜劑的粒度增加或加入合成性增甜劑及

五、發明說明(2)

輕質無水矽酸，水合二氧化矽等的粒化混合物時，可以改進崩解率，即防止遲滯。

結果，本發明可使錠劑小型化，使其可以此型式易於服用，且當其被擲入杯內水中時，可迅速自行崩解，使其得以以分散液劑型來投藥。

當此等合成性增甜劑如糖精，其鹽（如糖精鈣，糖精鈉），環己烷胺基磺酸或其鹽（如環己烷胺基磺酸鈉，環己烷胺基磺酸鈣，環己烷胺基磺酸銨）被使用時，該增甜劑平均粒度，需不少於 $150\mu m$ ，較佳為粒度需不少於 $150\mu m$ 。就可以少量來產生令人滿意之苦味掩飾效果之增甜劑有例如天冬醯苯丙胺酸甲酯，其並不總需要平均粒度不少於 $150\mu m$ ，因為錠劑之崩解力鮮受影響。

合成性增甜劑可以平均粒度不少於 $150\mu m$ 之結晶粒型式併入或以可符合粒度需求的粒化產物（其由小平均粒度之粉末經濕式粒化所得，或由此等粉末以色料及／或微晶纖維素或類似賦形劑經濕式粒化或乾式粒化所得）之型式併入。

除了合成性增甜劑，還含有輕質無水矽酸或水合二氧化矽的粒化產物可經由將合成性增甜劑與 1 至 30 重量 %（相對於合成性增甜劑的重量）之輕質無水矽酸或水合二氧化矽混合且以傳統方法，若有需要使用一結合劑及／或一或多種常用之其他添加劑來粒化混合物。現已發現當使用含有合成性增甜劑及輕質無水矽酸或水合二氧化矽之粒狀產物時（粒度並不重要），結果為即使平均粒度低

五、發明說明(8)

於 $150 \mu m$ 也從未不利地影響自行崩解性質。關於製造本發明錠劑所用的其他成份可為製造固體製劑之傳統使用的同樣成份或添加劑。故而，除了上述合成性增甜劑或粒化合成性增甜劑以外，除非自行崩解性質不利地被影響，否則可以併用賦形劑如微晶纖維素，乳糖，甘露醇，澱粉等，流動力增進劑如輕質無水矽酸，水合二氧化矽等，潤滑劑如硬脂酸鎂，硬脂酸，滑石等，矯味劑及其他物劑。當 β -內醯胺抗生素具有大粒度時，其可於使用前加以研磨。然而，於此例中，需要濕式或乾式粒化以改良於壓縮步驟中粉末的流動性。

於製造本發明錠劑的較佳方法中，上述特定崩解劑及結合劑，視需要與其他成份，被加至 β -內醯胺抗生素中，混合物以傳統方法粒化，而後進一步加入上述合成性增甜劑及／或粒化的合成性增甜劑，視需要以及一或多種其他成份（如流動力增進劑，潤滑劑，矯味劑等），且所生混合物接受錠化。

於上述製法中，當於粒化步驟中使用水來粒化時，通常可以獲得具有良好自行崩解性質之錠劑。於此關連下，本案發明者進一步發現當使用乙醇，異丙醇，或水及乙醇混合物或水及異丙醇混合物來粒化時，可以獲得具良好自行崩解性質且具極佳崩解力容允其於水中形成分散液之錠劑。適於使用之乙醇或異丙醇水溶液的濃度為 3 至 99%（體積／體積），較佳為 10 至 60%（體積／體積）。

工業可利用性

本發明如此所得含 β -內醯胺抗生素之錠劑尺寸小。

五、發明說明(9)

例如，含有400mg效能(約449mg)之塞福辛之錠劑重量可不超出650mg且含有300mg效能(約307mg)之塞福汀納之錠劑重量不超出450mg。其可輕易地以錠劑型式經口服用。當其由例如抱怨吞嚥錠劑有所困難之年長者，以水溶分散液形式服用時，錠劑可迅速崩解且分散於水中。

更者，在粒化步驟中使用乙醇，異丙醇或乙醇水溶液或異醇水溶液來粒化時可能獲得於水中仍具良好分散力之錠劑。

測試例1(崩解劑效果)

根據如下表1所示之配方，塞福辛分散物質，微晶纖維素，一種崩解劑，輕質無水矽酸及硬脂酸鎂，以個別特定比例使用來加以混合，且將混合物於單孔製錠機壓縮製成直徑11mm之錠劑。

如上方法所製之錠劑使用日本藥典崩解測試器，但未使用任何研磨盤，以每筐分鐘(per minute of basket)30轉加速及減速，於1000ml水(20±1°C)來測量崩解時間。如此所得之崩解時間數據係示於表2。

表 1

塞福辛分散物質	448.9 (400mg 效能)
微晶纖維素	38.9
崩解劑	38.9
輕質無水矽酸	1.2
硬脂酸鎂	5.9

總計	533.8mg
----	---------

4733/93

A7

B7

五、發明說明(10)

表 2

崩解劑	崩解時間(分鐘) n = 6
羧甲基纖維素鈣	1.2-1.3
澱粉乙醇酸鈉	1.0-1.2
交聯羧甲基纖維素鈉	0.8-1.1
低取代羥丙基纖維素	0.3-0.4
交聯聚乙烯吡咯啉酮	0.3-0.4

如表2中顯見地，根據本發明含有低取代羥丙基纖維素或交聯聚乙烯吡咯啉酮之此等錠劑崩解極迅速。

測試例2(結合劑研究)

如下表3所示配方，將以針式研磨機微粒化的塞福辛分散物質，微晶纖維素及一種結合劑，共同與50%(體積比)乙醇以高速剪切混合機粒化，繼而於40℃下流動空氣中乾燥17小時且透過500 μ m篩過篩選取大小。篩出之顆粒與低取代羥丙基纖維素，輕質無水矽酸及硬脂酸鎂以個別特定比例混合，繼而以單孔製錠機壓縮，產生具有特定重量且直徑11mm之錠劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

4733/93

A7

B7

五、發明說明 (11)

由如上方法所製得錠劑係以測試例 1 相同條件下評估崩解時間。如此所得崩解時間數據係示於表 4。

表 3

塞福辛	448.9 (400mg 效能)
微晶纖維素	38.9
結合劑	4.9 (14.6)
低取代羥丙基纖維素	38.9
輕質無水矽酸	1.2
硬脂酸鎂	5.9

總計 538.7mg (548.4mg)

表 4

結合劑	添加量 % (重量以 mg 表示)	崩解時間 (分鐘) n = 6
聚乙烯吡咯啉酮	0.9 (4.9)	0.6-0.8
聚乙烯吡咯啉酮	2.7 (14.6)	2.1-2.1
羥丙基纖維素 (L 型)	0.9 (4.9)	1.4-2.0
羥丙基甲基纖維素	0.9 (4.9)	1.0-1.5

五、發明說明 (12)

如同由表 4 中所顯見地，使用聚乙炔吡咯啉酮，經丙基纖維素 (L 型) 或經丙基甲基纖維素為結合劑之錠劑可迅速崩解。

測試劑 3 (合成性增甜劑粒度研究)

根據表 5 所示配方，將以針型研磨機微粒化塞福辛分散物質，微晶纖維素，低取代經丙基纖維素及聚乙炔吡咯啉酮，共同以 50% (體積) 乙醇，於高速剪切混合機中粒化，繼而於 40℃ 下以流動空氣乾燥 17 小時且以 500 μm 篩過篩選取粒度大小。所篩出的顆粒與輕質無水矽酸，硬脂酸鎂，草莓粉末風味劑及市售糖精鈣，稍後於實例 1 所述製備之大粒度糖精鈣或稍後於實例 2 所述製備之糖精鈣及輕質無水矽酸之粒化混合物，以個別特定比例混合，繼而以單孔製錠機壓縮以生成具有特定重量及直徑 11mm 之錠劑。

如上方法製得之錠劑以如測試 1 之相同條件下評估崩解時間。如此所得之崩解時間數據示於表 6。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

4733/3

A7

B7

五、發明說明(以)

表 5

塞福辛	448.9 (400mg 效能)
微晶纖維素	38.9
低取代羥丙基纖維素	38.9
聚乙烯吡咯啉酮	4.9
輕質無水矽酸	1.2
硬脂酸鎂	5.9
草莓粉末風味劑	7.5
糖精鈣或粒化糖精鈣	20.0

總計 566.2mg

表 6

合成性增甜劑	平均崩解時間(分鐘) n = 6
糖精鈣 (平均粒度 < 150 μ m)	3.0
糖精鈣 (粒度 150-840 μ m)	0.6
經粒化糖精鈣-輕質無水矽 酸混合物 (粒度 75-500 μ m)	1.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

如表 6 所顯見地，使用粒度不少於 $150\mu\text{m}$ 之糖精鈣或糖精鈣與輕質無水矽酸的粒化混合物所製得之錠劑其崩解時間係正面地短於使用平均粒度小於 $150\mu\text{m}$ 之市售糖精鈣。

測試例 4 (粒化溶液之組成對錠劑崩解力的影響)

使用 2200ml 部份之水或乙醇水溶液來粒化 4566g 以針式研磨機將微粒化之塞福辛分散物質，405g 微晶纖維素及 50.6g 聚乙烯吡咯啉酮之混合物於高速剪切混合機中粒化且於 40°C 流動空氣下乾燥 17 小時後，使用 $500\mu\text{m}$ 篩來篩選大小。將篩出的顆粒與 50.6g 輕質無水矽酸，101.2g 硬脂酸鎂，75.9g 草莓粉末加味劑及 202.6g 糖精鈣 (粒度 = $150-840\mu\text{m}$) 混合，繼而於旋轉製錠機中壓縮以生成各重 579mg 之錠劑。

如上方法所製得之錠劑以如下所述方法評估其崩解時間及以分散液型式使用之崩解力。

崩解時間

崩解時間評估係在 1000ml 水 ($20\pm 1^{\circ}\text{C}$) 使用日本藥典崩解測試器，但未使用任何研磨盤，以每筐分鐘 30 轉來加速及減速來進行該評估。

所製備分散液經靜置後之崩解力

將一錠劑擲入置於 50ml 燒杯內的 20ml 水中且整體容以靜置 5 分鐘以自行崩解。而後，將燒杯溫和搖動以攪拌且繼而容以靜置 1 分鐘，而後觀察其外表。

五、發明說明 (15)

表 7

	崩解時間 (秒)	靜置後崩解力
使用 50% 乙醇粒化	39	a
使用 10% 乙醇粒化	84	a
使用水粒化	62	b
Flemoxin Solutab 500 (市售產物)	46	b

a：顏色完全均勻，實質無任何沈澱

b：懸浮液及少量沈澱

使用乙醇製得顆粒所衍生之錠劑，較使用水製得顆粒所衍生之錠劑，於靜置後仍具較佳分散力。

測試例 5 (崩解測試)

測試製劑 A：稍後實例 1 所製得錠劑

B：稍後實例 7 所製得錠劑

C：稍後實例 8 所製得錠劑

測試方法

崩解時間評估係於蒸餾水中在 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 下以每筐分鐘 4 轉加速及減速，使用前述日本藥典 (第 12 版) 崩解測試

五、發明說明 (16)

下所述裝置來進行。

測試結果：

A：1.13分鐘

B：1.30分鐘

C：1.02分鐘

崩解測試結果顯示本發明測試製劑 A 至 C 各顯示良好崩解力。

實例

實例 1

將水加至糖精鈣且混合物以傳統方法粒化，繼而乾燥，過篩且選取大小，使糖精鈣顆粒粒度不少於 $150\mu\text{m}$ 。

根據如下配方，將微粒化塞福辛分散物質，微晶纖維素，低取代羥丙基纖維素 (L-HPC) 及聚乙烯吡咯啉酮稱重且混合一起，而後加入水，且將混合物粒化。將粒化產物於 40°C 下流動空氣中乾燥 17 小時，且而後使用 $500\mu\text{m}$ 篩來選取大小。篩出的顆粒混合硬脂酸鎂，輕質無水矽酸，草莓風味劑及上述依如下配方所得之粒化糖精鈣，繼而以單孔製錠機壓縮，生成具特定重量的錠劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(17)

表 8

微粒化塞福辛分散物質	448.9mg (400mg 效能)
微晶纖維素 (Avicel™ PH101; Asahi Chemical Industry)	38.9mg
L-HPC (LH-21; Shin-Etsu Chemical)	38.9mg
聚乙烯吡咯啉酮 (Kollidon™ 30; BASF)	4.9mg
輕質無水矽酸 (Aerosil™ ; Tomita Seiyaku)	1.2mg
硬脂酸鎂	5.9mg
糖精鈣 (粒度不少於 150 μ m)	20.0mg
草莓風味劑	7.5mg

總計 566.2mg

實例 2

將糖精鈣及輕質無水矽酸以 20:1 之比例混合且而後加入水。將所生混合物以傳統方法粒化，繼而乾燥且選取大小，生成糖精鈣及輕質無水矽酸之粒化混合物 (75-500 μ m 粒度)。

而後，依實例 1 步驟製造錠劑，惟使用 21mg 如上粒化混合物取代 20mg 糖精鈣 (實例 1，表 8)。

實例 3

將糖精鈣及水合二氧化矽以 20:1 比例混合且而後加

五、發明說明(18)

入水。所生混合物以傳統方法粒化，繼而乾燥且選取大小生成糖精鈣及水合二氧化矽的粒狀混合物(75-500 μ m 粒度)。

而後，依實例1的步驟製造錠劑，惟使用21mg之上述粒化混合物取代20mg糖精鈣(實例1，表8)。

實例4

如實例1相同方式製造含400mg效能之塞福辛之錠劑，惟以等量交聯聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon™ CL, BASF)來取代實例1(表8)之L-HPC。

實例5

如實例1相同方式製造含400mg效能之塞福辛之錠劑，惟以等量羥丙基纖維素(HPC-L; Nippon Soda)取代實例1(表8)之聚乙烯吡咯啉酮。

實例6

各含有400mg(效能)之塞福辛之錠劑以實例1相同方式製造，惟實例1(表8)之聚乙烯吡咯啉酮係以等份量羥丙基甲基纖維素(TC-5R™; Shin-Etsu Chemical)所取代。

實例7

如實例1(表8)所示相同配方，將微粒化塞福辛分散物質，微晶纖維素，L-HPC及聚乙烯吡咯啉酮稱重且混合，加入50%乙醇水溶液且將混合物粒化。將粒化產物於40℃下流動空氣中乾燥17小時，且而後使用500 μ m篩選取大小。篩出的顆粒與硬脂酸鎂，輕質無水矽酸，草莓風味劑

五、發明說明 (19)

及實例 1 製得之粒化糖精鈣 (粒度不小於 $150 \mu m$) 且將所生混合物以單孔製錠機壓縮，生成如實例 1 (表 8) 相同組成之錠劑。

實例 8

如下所示配方，以實例 7 相同方式製造含塞福汀納之錠劑。

表 9

微粒化塞福汀納分散物質	306.8mg (300mg 效能)
微晶纖維素 (Avicel PH101)	29.2mg
L-HPC (LH-21)	29.2mg
聚乙烯吡咯啉酮 (Kollidon 30)	3.7mg
輕質無水矽酸	0.9mg
硬脂酸鎂	4.4mg
糖精鈣 (粒度不少於 $150 \mu m$)	15.0mg
草莓風味劑	5.6mg
總計	394.8mg

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

4733/93

A5
B5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

含 β -內醯胺抗生素之錠劑及其製法)

本發明提供一種含 β -內醯胺抗生素之錠劑，基於其小型尺寸故而可以輕易地以錠劑型式吞嚥，或於具有某些吞嚥困難之年長者之例中，可以將錠劑投入杯子內水中容易地自行崩解而形成分散液型式來經口服用，以及製造此等錠劑的方法。本發明之錠劑，以每錠為基準，包含60-85重量%之 β -內醯胺抗生素，1-10重量%之低取代羥丙基纖維素及／或交聯聚乙烯吡咯啉酮作為崩解劑，及0.5-2重量%之結合劑。錠化用欲壓縮的顆粒係使用水或乙醇水溶液等來製備。

英文發明摘要(發明之名稱： β -LACTAM ANTIBIOTIC-CONTAINING
TABLET AND PRODUCTION THEREOF)

This invention provides β -lactam antibiotic-containing tablets capable of being orally taken either as such owing to their being small-sized, hence still easily swallowable, or, in the case of administration to the aged encountering some difficulty in swallowing, in the form of dispersions resulting from easy self-disintegration upon being dropped into water in a glass as well as a method of producing the same. The tablets of this invention comprise, on the per-tablet basis, 60-85% by weight of a β -lactam antibiotic, 1-10% by weight of low-substituted hydroxypropylcellulose and/or crosslinked polyvinylpyrrolidone as a disintegrator, and 0.5-2% by weight of a binder. Granules to be compressed for tableting are prepared using water or an aqueous solution of ethanol or the like.

4733/93

A8
B8
C8
D8

修正

本 年 月 日
補充 90. 4. -9

六、申請專利範圍

第 86102101 號「含 β - 內醯胺抗生素之錠劑及其製法」
專利案

(90 年 4 月 9 日修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種含 β - 內醯胺抗生素之錠劑，於每錠中其包含 60 至 85 重量 % 之 β - 內醯胺抗生素，1 至 10 重量 % 之低取代羥丙基纖維素及 / 或交聯聚乙炔吡咯啉酮作為崩解劑及 0.5 至 2 重量 % 之結合劑，其中錠劑可任意含纖維素產物為稀釋劑或崩解助劑，該低取代羥丙基纖維素為從纖維素以 2 - 羥丙氧基部分取代之衍生物，其取代度不高於 25 %，且其中 β - 內醯胺抗生素為塞福辛 (cefixime) 或塞福汀納 (cefdinir)。
2. 如申請專利範圍第 1 項之錠劑，其中結合劑為聚乙炔吡咯啉酮，羥丙基纖維素或羥丙基甲基纖維素。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之錠劑，其進一步包含 0.5 至 15 重量 % 之合成性增甜劑及 / 或粒化合成性增甜劑。
4. 如申請專利範圍第 3 項之錠劑，其中合成性增甜劑或粒狀合成性增甜劑具有平均粒度不小於 $150 \mu m$ 。
5. 如申請專利範圍第 4 項之錠劑，其中合成性增甜劑或粒狀合成性增甜劑具有粒度不小於 $150 \mu m$ 。
6. 如申請專利範圍第 3 項之錠劑，其中粒狀合成性增甜劑包含一合成性增甜劑，輕質無水矽酸及 / 或水

六、申請專利範圍

合二氧化矽。

- 7.如申請專利範圍第 1 項之錠劑，其包含 400mg 效能的塞福辛，該錠劑重量不超過 650mg。
- 8.如申請專利範圍第 1 項之錠劑，其包含 300mg 效能的塞福汀納，錠劑重量不超過 450mg。
- 9.一種製造含 β - 內醯胺抗生素錠劑的方法，其包含將合成性增甜劑及／或粒化合成性增甜劑，視需要與一或多種其他添加劑，與得自申請專利範圍第 1 項特定之 β - 內醯胺抗生素，崩解劑及結合劑之粒化產物，視需要與一或多種賦形劑，藉使用乙醇，異丙醇或乙醇水溶液或異丙醇水溶液混合，且而後將所生混合物錠化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂