

發明專利說明書 200528140

(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：93138648

※申請日期：93.12.20

※IPC 分類：A61K 9/16, 47/36

一、發明名稱：(中文/英文)

用於醫藥組合物的顆粒的生產方法

Process For Producing Particles For Pharmaceutical Compositions

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

坦瑞兒公司 / TEMREL INC.

代表人：(中文/英文) Z. B. 加爾卡 / GALKA, Z. B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國 IM1 1ED 人島·道格拉斯馬特兒街 9 號

9 Myrtle Street, Douglas, Isle of Man, IM1 1ED, UK

國籍：(中文/英文) 英國/UK

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1) 克里斯多夫·斯皮爾斯 / SPEIRS, CHRISTOPHER

2) 彼得·摩伊爾 / MOIR, PETER

3) 查理·威廉斯 / WILLIAMS, RICHARD

4) 麥克·克拉克 / CLARK, MICHAEL

國籍：(中文/英文) 1.-3.英國/UK；4.澳洲/Australia

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. 英國；2003/12/23；GB0329851.0

2. 英國；2003/12/23；GB0329854.4

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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】

本發明係關於生產顆粒，特別是用於醫藥組合物之顆粒，之方法。尤其，本發明係關於利用水來控制顆粒大小。

【先前技術】

US-A-5834021 (Speirs; 1998 年 11 月 10 日公開)揭示一種非-崩解性固體腸溶性組合物，該組合物包括溶於賦形劑基質之 5 重量%之腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鹽(prednisolone metasulphobenzoate, Pred-MSB)，該賦形劑基質包括 40 重量%之微晶纖維素、35 重量%之乳糖及 20 重量%之交聯羧甲纖維素鈉(croscarmellose sodium)。該組合物係以小球之型式存在，直徑約為 1000 至 1400 微米。此小球係藉由將 Pred-MSB 與纖維素、乳糖及交聯羧甲纖維素鈉利用乾式混合而成。於該混合物中加入水，然後攪拌 10 分鐘以形成可擠壓之膏狀物。該膏狀物從直徑 25 毫米之碗狀物，以約 100 毫米/分鐘之流速，通過直徑 1 毫米、長度約 5 毫米之管子擠出在 8 英吋(20 公分)盤中以 1000 rpm、旋轉 10 至 15 分鐘，使其球型化俾提供該小球。將所得之小球置於流體化床中，以 50°C 乾燥 30 分鐘。然後將該小球以 Eudragit™ S100 (購自 Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, Germany)包衣包覆，理論上重量增加 11.6%，以及該顆粒充填至尺寸 1 之硬式明膠膠囊中(每個膠囊充填 15.7 毫克)。將經充填之膠囊以 Eudragit™ L100 (亦購自 Röhm Pharma GmbH)包衣包覆，理論上重量增加 10.2%。

經包覆之膠囊可在口服治療發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)時，產生延緩且持續釋出效果。

相似之 IBD 治療係詳述於英國專利申請書第 0215656.0 及 0215657.8 號 (Speirs ; 未公開) 。 US-A-5834021、GB0215656.0 及 GB0215657.8 之內容係以參考資料合併於本文。

該小球之直徑通常介於約 500 至 2500 微米，較佳為 800 至 1700 微米，更佳為 800 至 1500 微米且又更佳為 1000 至 1500 微米。然而，應了解該小球可具有介於前述範圍中之任何直徑，而且一膠囊中可能含有具有各種直徑範圍之小球。傾向於這種尺寸之小球的一個理由係該小球可充分地由，例如腸包衣，包覆。這些經腸包衣包覆的小球於腸內可呈現出所需之釋放側繪。較小的小球傾向於較不具球形且較為瘦長，甚至其尺寸可能低於能保有足以分布在腸道之數量而均質充填入膠囊時所需之大小。較佳之尺寸範圍已由生物閃爍造影術(bioscintigraphy)證明，其結果顯示，200 左右的小球大小最適合遍佈於整個腸道。

US-A-5834021 揭示之方法可產生一定範圍之小球尺寸。這些小球必須經過篩選，才能收集到所需尺寸之小球。實際上延緩且持續釋放之膠囊中所使用之小球太大或太小時通常會丟棄而造成明顯的浪費。此等浪費顯然非吾人所願。因此，有必要改善生產方法，以製造具有有利於分布之尺寸的顆粒，亦即有較多的顆粒位在所需之直徑範圍內，繼而減少浪費量。

本發明人發現上述方法中所使用之水量即使有些微變異，例如， ± 5 重量%，仍會導致顆粒之尺寸及顆粒尺寸分布上之顯著改變。隨著這個想法，本發明人推論顆粒尺寸以及，更重要的是，顆粒尺寸之分布係有賴於用水量。因此，本發明人體認到水量可用以控制顆粒尺寸及分布。藉由此一方法，可產生具有不同尺寸範圍之顆粒。

【發明內容】

根據本發明的第一項觀點，其提供在生產用於醫藥組合物之顆粒之方法中，係利用水來控制顆粒尺寸，該方法包括：

將水與至少包括流變性能修飾劑(rheology modifying agent)之組成分混合，以產生膏狀物；

至少擠壓出部分膏狀物以形成擠出物(extrudate)；

至少將部份擠出物球型化以形成球型化之顆粒，以及
至少將部分球型之化顆粒乾燥。

「膏狀物」係包含濕式粒狀物。

【實施方式】

本發明之顆粒係典型的小球或粒狀物。較佳之具體實施例中，該組合物進一步包括糖類及纖維素。

不欲受限於任何特定之理論，水量影響顆粒尺寸係歸因於顆粒基質的水合作用狀態。一但水量通過特定點，基質會太濕而形成大的團塊。顯然流變性能修飾劑會吸收大量水分。在此方法的飽和點之後，水量顯然非常重要。

本發明的一個優點係可產生較多之直徑在所需範圍內

之顆粒，通常為 800 至 1500 微米。為了達到於腸道特定區進行釋放，可利用不同形式或厚度之緩釋包覆材料，以處理 / 包覆不同多樣性之此大小之較佳小球。在 PCT/GB03/02911 中已揭示這些小球之包覆多樣性的例子，其內容以參考資料合併於本文。

此等經包覆之多樣性小球可符合一些臨床目的。例如，其可連續性遞送藥物以治療大面積之腸道，此處若藥物突然釋出時可經吸收或代謝。此外，其亦可越過腸道某些區段，而連續性地遞送藥物，以增加與吸收性黏膜組織之接觸，因而允許大量的吸收；反之若在其中一個區段釋出，則該藥物將會被分解。再者，高濃度的藥物對腸道黏膜組織具有毒性，惟該小球可使藥物在低濃度的狀態下連續性的獲得，而可以在沒有毒性或降低毒性的狀態下吸收。

通常水的用量係介於組成分之約 180 重量%至約 190 重量%間，而較佳之用量為組成分之約 185 重量%。本發明人發現該方法中藉由吸收來形成基質，其所利用之水量非常大。此等大量的用水量，可用以區別本發明與發明人所知曉之其他所有顆粒化之方法。

通常約 80%至約 98%的顆粒，典型地約 90%至 98%的顆粒，具有約 800 至約 1500 微米範圍間之直徑。雖然所得的顆粒其直徑係在所需範圍內之數量大於由 US-A-5834021 所揭示之方法製得者，乾的顆粒可能須經過篩選，以得到直徑介於約 800 至約 1500 微米範圍之顆粒，以及去除直徑未落於前述範圍內之顆粒。

當使用約 5 重量%以下之水量時，通常會顯著減少顆粒之尺寸。反之，若使用 5 重量%以上之水量，則會增加顆粒之尺寸，因此 100%的顆粒其直徑均遠大於 1500 微米，若欲將該顆粒以腸包衣包覆且將活性物質釋出至腸道中時，該顆粒係無效用的。

當使用較少之水量時，會減少顆粒尺寸的分布，繼而有較少的顆粒其直徑係介於所欲之 800 至 1500 微米範圍間，且平均顆粒尺寸便降低。當使用較多之水量時，會增加顆粒尺寸的分布，直到所有小球之直徑均超過 1500 微米。因此，本發明之較佳具體實施例可增加可利用之顆粒的數量，且降低浪費量。

依據本發明所生產之顆粒特別可應用於遞送高分子量之化合物，例如蛋白質或胜肽類，其中四級結構之完整性對該化合物之功效及安全非常重要。此等小球的特定優點係相對於大部分醫藥製程，可於溫和的條件下製備口服之醫藥組合物，同時於腸道中提供所欲之化合物的側繪。

自本發明組合物之配方獲得利益之高分子量化合物之實例係紅血球生成素(erythropoietin)，一種醣化之蛋白激素以及造血生長因子 (haematopoietic growth factor)，經認為紅血球生成素對於慢性腎衰竭病癥中之貧血的管理相當有用，而且已研究將其用於治療發炎性腸道疾病以及其他的正常紅血球-正常血色素貧血疾病。紅血球生成素的傳統給予方式為皮下或靜脈注射，然 RU-A-2152206 已揭示紅血球生成素的錠劑型式。

可自本發明獲利之其他種類的高分子量化合物包括干擾素、TNF 拮抗劑以及免疫系統之特定蛋白質與多肽的同功劑(agonists)與拮抗劑、激素，例如人類生長激素與細胞激素(cytokines)及細胞激素拮抗劑。其他可使用之高分子量化合物包含疫苗。

根據本發明所生產之顆粒亦可用於遞送抗-感染性化合物，例如甲硝唑(metronidazole)。此等小球在腸腔與腸壁中可達到高濃度之抗-感染性化合物，而使得此等抗-感染劑散佈於腸道中適當且廣泛的區域。此外，包含抗-發炎劑之小球亦可於腸壁中達到高濃度之藥劑。

其投予可自本發明獲利之其他化合物及化合物種類包含止痛劑與退燒劑；抗菌劑與抗原生蟲劑，例如甲硝唑(metronidazole)、阿苯達唑(albendazole)、甲苯咪唑(mebendazole)、吡喹酮(praziquantel)以及其他硝基咪唑(nitroimidazole)類抗生素以及可對抗厭氧細菌之抗生素活性物質；澄清血黴素(clarithromycin)與其他大環內酯類(macrolide)抗生素；慶大黴素(gentamycin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、利福布丁(rifabutin)以及其他此種可對抗感染性有機體(通常與腸道失調有關或造成腸道失調)之抗生素活性物質，；抗真菌劑；抗發炎劑，例如水楊酸鹽類，例如 5-胺基水楊酸(5-aminosalicylic acid)、4-胺基水楊酸及其衍生物，例如安息香疊氮化合物(balsalazide)、類固醇類(steroids)，特別是腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鹽；益生菌(probiotics)與益生素(prebiotics)已顯示出可對發炎

性腸道疾病及刺激性腸道症候群之症狀產生影響而自與抗生素相關之腹瀉中恢復。類似地，已知藥理學活性藥物可影響刺激性腸道症候群之症狀，特別是藉由影響腸道局部神經傳導，例如影響血清素激活系統(serotonergic system)以及那些於類鴉片受體(opiate receptors)位置活化者。 α -澱粉酶及對撲熱息痛(paracetamol)亦可利用本發明之組合物投予。

可自本發明得利之其他化合物包含具有毒性作用之特定化合物，該毒性限制其本身在臨床上之利用性，特別係會在胃腸道之特定區域產生局部毒殺性者。此等化合物中所包含之實例為抗生素、雙膦酸類(bisphosphonates)以及抗發炎性藥物。特定實例為二甲雙胍(metformin)，由於其對胃腸道具有不良影響故許多病人對於此種藥物並無耐受性。本發明可用於降低該化合物於毒性特定部位之濃度，繼而在減少有害情況下，投予有效之治療劑量。

可有效治療發炎性腸道疾病或腸道感染性問題之抗生素當吸收時經常係具有毒性，而可應用本發明將該抗生素投予至其於腸道中之作用位置，達到足夠之局部濃度而將身體攝取量減至最低。本發明的其中一個特定應用係毒性抗生素，例如慶大黴素，特別是易對此等藥物之毒性作用敏感之病人，例如患有腎功能不全之病人。患有慢性腸道失調之病人，例如克隆氏症(Crohn's disease)以及憩室炎(pouchitis)，需要連續性地投予特定抗生素(例如甲硝唑)一段非常長的時間，遂可自本發明獲得益處。

其他可能的活性物質包含抗癌或細胞毒殺性(cytotoxic)劑，例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、順鉑(cisplatin)與其他鉑類藥物以及長春花新鹼(vincristine)與其他長春花鹼類(vinca alkaloids)藥物；免疫調節物，例如甲氧喋呤(methotrexate)、硫唑嘌呤(azathioprine)及環孢子(cyclosporin)；以及抗-寄生蟲藥物，例如阿苯達唑。

亦可使用該活性化合物之藥理學上可接受的鹽類及衍生物。

較適合本發明使用之化合物係腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鹽、5-胺基水楊酸、甲硝唑、澄清血黴素、二甲雙胍、撲熱息痛、 α -澱粉酶及紅血球生成素。以腎上腺皮質酮小球為例，此等顆粒應可用於治療發炎性腸道疾病，例如，以延緩且持續釋放之口服藥劑之形式。

該治療性活性化合物較佳係以治療上的有效量存在，通常係組成分之 0 重量%以上至約 90 重量%，較佳係 0 重量%以上至 40 重量%。此活性物之最終量係取決於該活性物之效力。因此，具有相對較高效力之活性物，例如紅血球生成素，其存在量為 0 重量%以上至約 1 重量%。此外，具有相對較低效力之活性物，例如腎上腺皮質酮或甲硝唑，其存在量為約 5 重量%至約 20 重量%間。

第一種較佳之組合物實質上係由腎上腺皮質酮或其藥理學上可接受的鹽類(例如腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鈉鹽)或其衍生物、流變性能修飾劑、糖以及纖維素所組成。

第二種較佳之組合物實質上係由甲硝唑或其藥理學上

可接受之鹽類或衍生物、流變性能修飾劑、糖以及纖維素所組成。

第三種較佳之組合物實質上係由紅血球生成素或其藥理學上可接受之鹽或衍生物、流變性能修飾劑、糖以及纖維素所組成。

該流變性能修飾劑係藉由水合作用加以膨潤以形成具有黏性及彈性特質之類膠基質(gel-like matrix)。當小球乾燥後，並未出現顯著的萎縮。因此，發明人們推論，一旦移除水分後，特定之結構已然成形，此種結構係該小球具有釋放特性的原因。該流變性能修飾劑一般係一種親水性膠狀劑(hydrophilic gelling agent)，例如澱粉或羥丙基-甲基纖維素。

該流變性能修飾劑可為，例如，交聚維酮(crospovidone)甘醇酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)或交聯羧甲纖維素鈉，亦即 Ac-Di-SolTM (FMC Biopolymer, 1735 Market Street, Philadelphia, PA 19103, USA)。交聯羧甲纖維素鈉通常係作為超級崩解劑，亦即，一種促進化合物溶解之化合物。因此，令人驚訝且無法預期的是，超級崩解劑會形成類膠基質。該流變性能修飾劑之存在量至少為該組成分之 5 重量%，較佳為至少 10 重量%以及更佳為約 10 至約 40 重量%間，例如，該組成分之 20 重量%。

該糖類較佳為乳糖單水合物(lactose monohydrate)。該糖類之存在量較佳為該組成分之約 30 至約 50 重量%間，例如 35 重量%。

該纖維素較佳為微晶纖維素。該纖維素之存在量較佳為組成分之約 35 至約 45 重量%，例如 30 重量%。

相較於其他已知之小球製造方法，球型化儀器(spheroniser)之速度係非常緩慢的。為了本發明之目的，球型化轉盤之轉速通常介於約 125 rpm 至 1800 rpm，較佳為 200 rpm 至 1000 rpm 以及，若所使用之旋轉的速度係在此範圍之外，則球型化儀器通常無法將該小球製作出來。此外，就已知之方法知識而言，使用較小的球型化轉盤時，想當然爾需要較快的轉速。然而，本發明中，該失敗係真實的且較小的轉盤需要較快的轉速。就發明人的知識而言，此觀察結果在製造小球時係獨特的。

控制用水量時可在最大產量下得到最理想之顆粒尺寸分佈。該顆粒係為了特定目的而製造，例如，用於病症之藥物治療，例如發炎性腸道疾病(IBD)。

將所得之顆粒以腸包衣，例如 EudragitTM S 包覆，其係一種甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之陰離子共聚物，其中游離縮基與酯基之比例約為 1：2 且平均分子量為 135,000。將各種經包覆之顆粒裝入膠囊或壓縮為錠劑。該膠囊或錠劑可以另一種腸包衣，例如 EudragitTM L，加以包覆，其與 Eudragit S 不同之處在於游離縮基與酯基的比例約為 1：1。EudragitTM L 與 EudragitTM S 二者均不溶於胃液(約 pH 6)，但僅 EudragitTM L 可立即溶於 pH 值約 7 以下之腸液中。此方式中，活性化合物之釋放係延遲至結腸部位且持續增加該活性物之效力。咸信，隨著包衣變得較具

通透性時，至少部份可達到持續性之釋放。

現今認為該類膠基質係自由該顆粒中之纖維素性成分 (cellulosic components) 經由再水合作用而形成。較佳之具體實施例中，該纖維素性成分係微晶狀纖維素以及交聯羧甲纖維素鈉 (一種纖維素衍生物)。在進行再水合作用時，該小球會膨潤以及隨著時間以持續的方式釋出活性成份。該小球在進行再水合作用時亦會變得「黏黏的」且會黏到腸壁。結果，膨潤之小球黏到腸中之目標位置，因而增加活性物之功效。此外，腸中的酸鹼值會自腸腔的中心開始向腸壁增加。此處該小球係經過一種 pH 相關性之釋放包衣物質包覆，當該小球接近腸壁時，活性物之釋放速率增加。本發明較佳具體實施例之特徵，亦可增加該活性物之效力。

該結果亦指出當用水量接近理想的用量時，該顆粒之總產量 (乾燥後) 亦增加。

本發明之第二項觀點中，提供一種生產用於醫藥組合物之顆粒的方法，該方法包括下列步驟：

將水與至少包括流變性能修飾劑之組成分混合，以產生膏狀物；

至少擠壓出部分膏狀物以形成擠出物；

至少將部份擠出物球型化以形成球型化之顆粒，以及至少將部分球型之化顆粒乾燥。

較佳地，用水量係介於組成分重量之約 180 至約 190 重量%間且，球型化步驟中應使用 70 公分之轉盤，轉盤之轉速不應在約 30 rpm。

第二項觀點之方法可具有上述所界定之方法中的任何或全部之較佳特徵，其係以任何適當之組合呈現。

【實施例】

實施例 1 — 5 重量%之腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鹽

腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鹽小球係藉由製造一種含有 5 重量%之腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鈉鹽、40 重量%之微晶纖維素(Avicel™ PH 101)、35 重量%之乳糖單水合物(D80 200 Mesh)以及 20 重量%之交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol™)之乾混合物予以製備。加入純水(該乾混合物之 185 重量%)，將所得之混合物混合 10 分鐘，以形成可擠出之膏狀物，然後進行擠壓及球型化。之後將該小球於流動層造粒機上予以乾燥，並加以篩選以確保顆粒之大小係介於 800 至 1500 微米間。

第 1 圖係描畫由實施例 1 產生之小球。此等小球大多數係介於 800 至 1500 微米之所需範圍內。

實施例 2 — 5 重量%之腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鈉鹽

利用實施例 1 所述之步驟產生小球，但僅使用 180 重量%之水量取代該 185 重量%之水量。該小球之產量(乾燥後)為 91%。

第 2 圖係描畫由實施例 2 產生之小球。此相片清楚地顯示出當用水量減少時，小球之大小會顯著降低。

實施例 3 — 5 重量%之腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鈉鹽

利用實施例 1 所述之步驟產生小球，但以 190 重量%之水量取代該 185 重量%之水量。

第 3 圖係描畫由實施例 3 產生之小球。該相片清楚地顯示出當用水量較多時，小球之大小會顯著增加。

實施例 4 — 5 重量%之腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鈉鹽

利用於實施例 1 所述之步驟產生小球，但使用 182.5 重量%之水量取代該 185 重量%之水量。該小球之產量(乾燥後)為 96.5%。

實施例 5 — 5 重量%之腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鈉鹽

利用實施例 1 所述之步驟產生小球，但使用 177.5 重量%之水量取代該 185 重量%之水量。該小球之產量(乾燥後)為 85%。

實施例 6 — 20 重量%之甲硝唑

製備一批由 0.50 公斤之甲硝唑、1.00 公斤之微晶纖維素(MCC)、0.50 公斤之乳糖以及 0.50 公斤之交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-SolTM)所組成之乾混合物。對該乾混合物而言，最適宜之用水量界定為 5.10 公斤。將最適用水量的 90% (4.59 公斤)添加至該乾混合物中以及將部份所得之混合物如實施例 1 所述進行處理。處理後，保留少量之所得的小球作為樣本，而將剩餘之小球送回到剩餘之混合物部分中。另外將最適用水量的 5% (0.26 公斤)與該混合物混合，以及將部份之新的混合物如實施例 1 所述進行處理。將此程序再重複三次，故小球生產程序的結果係得到具有 90 重量%、95 重量%、100 重量%、105 重量%或 110 重量%之最適用水量之混合物。該 5 種小球生產程序之結果顯示於表 1。

配方		結果			
材料	用量 (公斤)	混合物	擠出物	小球	過程
MCC	1.00	a)加入 90%的水量。	看起來正常。	較正常者為小。保留之樣本。	正常。
Ac-Di-Sol*	0.50	b)進一步加入 5%的水量。	看起來正常。	較正常者為小。可見到差異。保留之樣本。	正常。
甲硝唑	0.50	c)進一步加入 5%的水量。	正常。	佳，比先前所製得者稍微大一些。保留之樣本。	正常。
乳糖	0.50	d)進一步加入 5%的水量。溼式混合結合。黏結成團。	較正常的組成部分要長。	較正常之小球長。保留之樣本。	些微較黏。
水量	5.10 (100%)	e)進一步加入 5%的水量。更多團塊，更黏。更加的具有黏性。	非常長的組成部分。	非常大，而且不均勻。	黏到設備上。

* 交聯羧甲纖維素鈉

表 1

該結果指出不僅可製造含有除了腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鈉鹽外之活性成份的小球，亦可藉由控制用水量來控制甲硝唑小球的大小。就此關聯而言，該結果進一步指出，每一次用水量的增加，均會增加所產生之小球的平均大小。

實施例 7 — 40 重量%之甲硝唑(不含乳糖)

製備一批由 1.00 公斤之甲硝唑、1.00 公斤之 MCC 以及 0.50 公斤之交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-SolTM)所組成之乾混合物。實施例 7 的乾混合物與實施例 6 者相似，除了實

施例 6 之混合物中的乳糖另外以甲硝唑取代外。對於乾混合物而言，最適用水量亦界定為 5.10 公斤。將約 84% 之最適用水量(4.3 公斤)加至乾混合物中，且將部份所得之混合物以實施例 1 所述之方式處理。處理後，保留少量之所得的小球作為樣本，而將剩餘之小球送回到剩餘之混合物部分中。另外將約 10% 之最適用水量(0.5 公斤)與該混合物混合且如實施例 1 所述處理部份之新的混合物。處理後，保留少量之所得的小球作為樣本，而將剩餘之小球送回到剩餘之混合物部分中。另外將約 6% 之最適用水量(100%)(0.3 公斤)，與該混合物混合，且如實施例 1 所述處理部份之新的混合物。該三種小球生產程序之結果顯示於表 2 中。

配 方		結 果			
材料	用量 (公斤)	混合物	擠出物	小球	過程
MCC	1.00	a)加入 4.3 公斤的水量。	看起來正常。	較正常者為小。 保留之樣本。	正常。
Ac-Di-Sol*	0.50	b) 進一步加入 0.5 公斤的水量。	看起來正常。	較正常者稍微小一些。 保留之樣本。	正常。
甲硝唑	1.00	c)進一步加入 0.3 公斤的水量。	正常。	佳， 正常大小。	正常。 保留乾燥之批次。
水量	5.10				

* 交聯羧甲纖維素鈉

表 2

該結果指出不僅可製造含有除了腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鈉鹽外之活性成份的小球，亦可藉由控制存在之水量來控制甲硝唑小球的大小。如實施例 6 所示，該結果更進一步指出每次增加水量，則所生產之小球的平均大小

均會增加。

實施例 8 — 20 重量%之撲熱息痛

製備一批由 1.00 公斤之撲熱息痛、2.00 公斤之 MCC、1.00 公斤之乳糖以及 1.00 公斤之交聯羧甲纖維素鈉 (Ac-Di-Sol™) 所組成之乾混合物。對於該乾混合物而言，最適用水量係界定為 9.50 公斤。將 100% 之最適用水量 (9.50 公斤) 加至該乾混合物中以及將部份所得之混合物以實施例 1 所述之方式處理。處理後，保留少量之所得的小球作為樣本，以及將剩餘之小球送回到剩餘之混合物部分中。另外將 5% 之最適用水量 (約 0.48 公斤) 與該混合物混合且如實施例 1 所述處理部份之新的混合物。處理後，保留少量之所得的小球，而將剩餘之小球送回到剩餘之混合物部分中。另外將 5% 之最適用水量 (約 0.48 公斤，最適用水量約 10.5 公斤) 與該混合物混合且如實施例 1 所述處理部份之更新的混合物。該三種小球生產程序之結果顯示於表 3 中。

材料		結果			
材料	用量 (公斤)	混合物	擠出物	小球	過程
MCC	2.00	a) 加入 100% 的水量。	看起來正常。	介於正常的大小。保留之樣本。	正常。
Ac-Di-Sol*	1.00	b) 進一步加入 5% 的水量。	看起來正常。	較正常者些微大一些。保留之樣本。	正常。
撲熱息痛	1.00	c) 再進一步加入 5% 的水量。	正常。	較大之小球。保留之樣本。	正常。
乳糖	1.00				
水量	9.50 (100%)				

*交聯羧甲纖維素鈉

表 3

該結果指出不僅可製造含有除了腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鈉鹽或甲硝唑外之活性成份的小球，亦可藉由控制存在之水量來控制撲熱息痛小球的大小。如實施例 6 及 7 所示，該結果更進一步指出每次增加水量，則所生產之小球的平均大小均會增加。

應了解本發明並未受限於上述作為參考之較佳具體實施例的詳細說明，且在無悖離由下述申請專利範圍所界定之本發明之精神與範疇下，可以進行多種修飾與變化。

【圖式簡單說明】

本發明較佳之具體實施例將僅藉由參照隨附之圖示為例，加以詳述。此等圖示中：

第 1 圖為實施例 1 所生產之未經包覆之小球之相片；

第 2 圖為實施例 2 所生產之未經包覆之小球之相片；

以及

第 3 圖為實施例 3 所生產之未經包覆之小球之相片。

五、中文發明摘要：

在將水與含有流變性能修飾劑(rheology modifying agent)、可能還有糖類及纖維素之組合物混合以製造膏狀物之方法中，係利用水來控制顆粒大小。此種膏狀物可經由擠壓而形成顆粒，繼而球型化且乾燥之。利用水來控制顆粒大小的一個好處是可以增加具有所欲直徑範圍(例如，約介於 800 至約 1500 微米之間)之顆粒數目。

六、英文發明摘要：

Water is used to control particle size in a process comprising mixing water with a composition comprising a rheology modifying agent and possibly sugar and cellulose to produce a paste. The paste is extruded to form particles which are then spheronised and dried. One advantage of using water to control particle size is that the number of particles having a diameter within a required range, e.g. between from about 800 to about 1500 μm , may be increased.

十、申請專利範圍：

1. 一種用於醫藥組合物之顆粒之生產方法，該方法包括下列步驟：

將水與至少包括流變性能修飾劑(rheology modifying agent)之組成分混合，以產生膏狀物；

至少擠壓出部分膏狀物以形成擠出物(extrudate)；

至少將部份擠出物球型化以形成球型化之顆粒；以及

至少將部分球型之化顆粒乾燥。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中用水量係介於該組成分之 180 重量%至 190 重量%。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中用水量係該組成分之 185 重量%。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之方法，其中 80% 至 98%之顆粒其直徑範圍介於 800 至 1500 微米。

5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中 95%至 98%之顆粒其直徑範圍介於 800 至 1500 微米。

6. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中用水量超過 5 重量%，則會使顆粒大小增加，因此實際上所有顆粒之直徑超過 1500 微米。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該乾燥之顆粒係經過篩選，以得到直徑範圍在 800 至 1500 微米間之顆粒。

8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該組合物復包括選自下列之治療活性化合物：胜肽類、多肽類、蛋白質、干擾素類、TNF 拮抗劑、蛋白質與胜肽同功劑以及免疫系統拮抗劑、激素、細胞激素以及細胞激素同功劑與拮抗劑、止痛劑、退燒劑、抗菌劑與抗原蟲劑、抗感染劑、抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、抗瘧疾劑、抗感染劑，類固醇類、益生菌(probiotics)與益生素(prebiotics)、類鴉片同功劑及拮抗劑、雙膦酸類(bisphosphonates)、抗癌與細胞毒性劑、免疫調節劑、抗寄生蟲劑以及各活性化合物之藥理學上可接受之鹽類以及衍生物。

9. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該組合物復包括選自下列之治療活性化合物：紅血球生成素、人類生長激素、甲硝唑(metronidazole)、阿苯達唑(albendazole)、甲苯咪唑(mebendazole)、吡喹酮(praziquantel)、澄清血黴素(clarithromycin)、慶大黴素(gentamycin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、利福布丁(rifabutin)、5-胺基水楊酸、4-胺基水楊酸、安息香疊氮化合物(balsalazide)、腎上腺皮質酮間位磺基苯甲酸鹽、 α -澱粉酶、撲熱息痛(paracetamol)、二甲雙胍(metformin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、順鉑

(cisplatin)、長春花新鹼(vincristine)、甲氨喋呤(methotrexate)、硫唑嘌呤(azathioprine)及環孢子(cyclosporin)或其藥理學上可接受之鹽類或衍生物。

10.如申請專利範圍第8或9項之方法，其中該治療活性化合物係腎上腺皮質酮或其藥理學上可接受之鹽或衍生物。

11.如申請專利範圍第8或9項之方法，其中該治療活性化合物係甲硝唑或其藥理學上可接受之鹽或衍生物。

12.如申請專利範圍第8或9項之方法，其中該治療活性化合物係紅血球生成素或其藥理學上可接受之鹽或衍生物。

13.如申請專利範圍第8或9項中任一項之方法，其中該治療活性化合物係以治療有效量存在於該組合物中。

14.如申請專利範圍第8或9項中任一項之方法，其中該治療活性化合物之存在量係佔該組成分之0重量%以上至90重量%。

15.如申請專利範圍第14項之方法，其中該治療活性化合物之存在量係佔該組成分之0重量%以上至40重量%。

16.如申請專利範圍第15項之方法，其中該治療活性化合物

物之存在量係佔該組成分之 5 重量%至 20 重量%。

17.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該治療活性化合物之存在量係佔該組成分之 0 重量%以上至 1 重量%。

18.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該流變性能修飾劑包括交聯羧甲纖維素鈉。

19.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該流變性能修飾劑係 Ac-Di-SolTM。

20.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該流變性能修飾劑之存在量係佔該組成分之至少 5 重量%。

21.如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該流變性能修飾劑之存在量係佔該組成分之至少 10 重量%。

22.如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該流變性能修飾劑之存在量係佔該組成分之 10 至 40 重量%。

23.如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該流變性能修飾劑之存在量係佔該組成分之 20 重量%。

24.如申請專利範圍第 1、8 或 9 項之方法，其中該組成分

復包括糖類。

25.如申請專利範圍第 24 項之方法，其中該糖類係乳糖單水合物。

26.如申請專利範圍第 24 項之方法，其中該糖類之存在量係佔該組成分之 30 至 50 重量%。

27.如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該糖類之存在量係佔該組成分之 35 重量%。

28.如申請專利範圍第 1、8 或 9 項之方法，其中該組成分復包括纖維素。

29.如申請專利範圍第 24 項之方法，其中該組成分復包括纖維素。

30.如申請專利範圍第 28 項之方法，其中該纖維素係微晶纖維素。

31.如申請專利範圍第 28 項之方法，其中該纖維素之存在量係佔該組成分之 35 至 45 重量%。

32.如申請專利範圍第 28 項之方法，其中該纖維素之存在

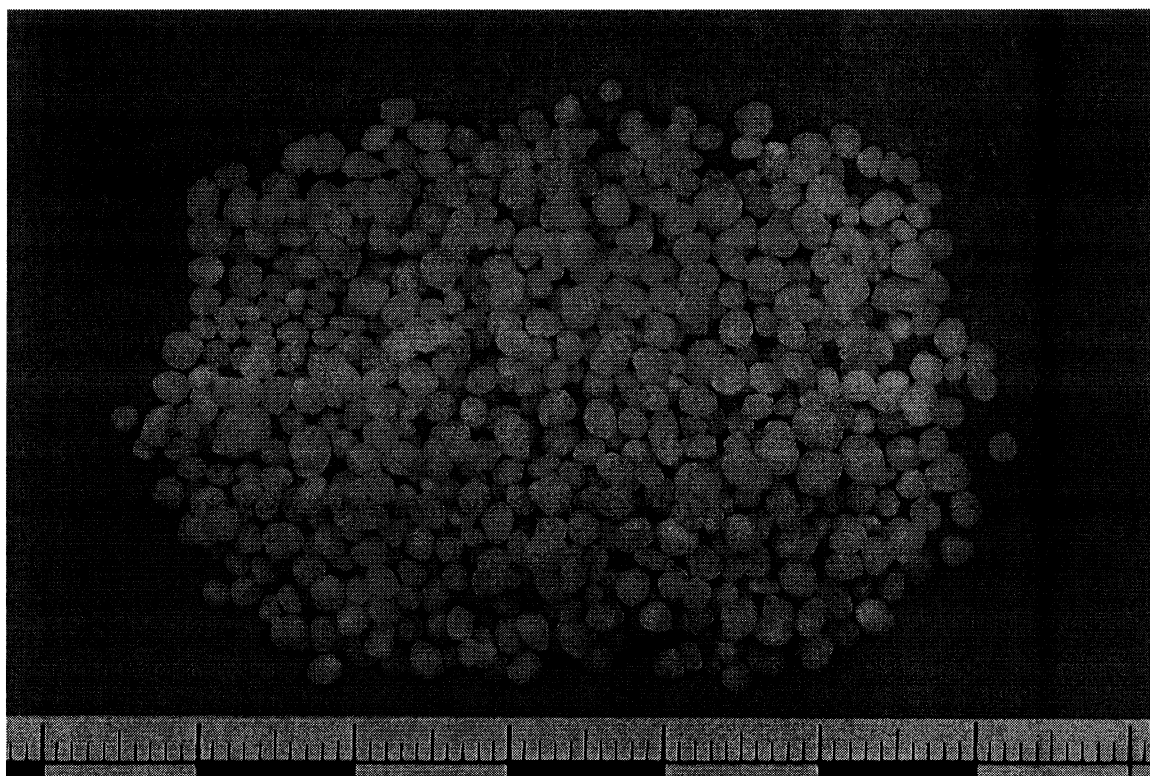
量係佔該組成分之 30 重量%。

33.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該組合物實質上係由腎上腺皮質酮或其藥理學上可接受的鹽或衍生物、流變性能修飾劑、糖以及纖維素所組成。

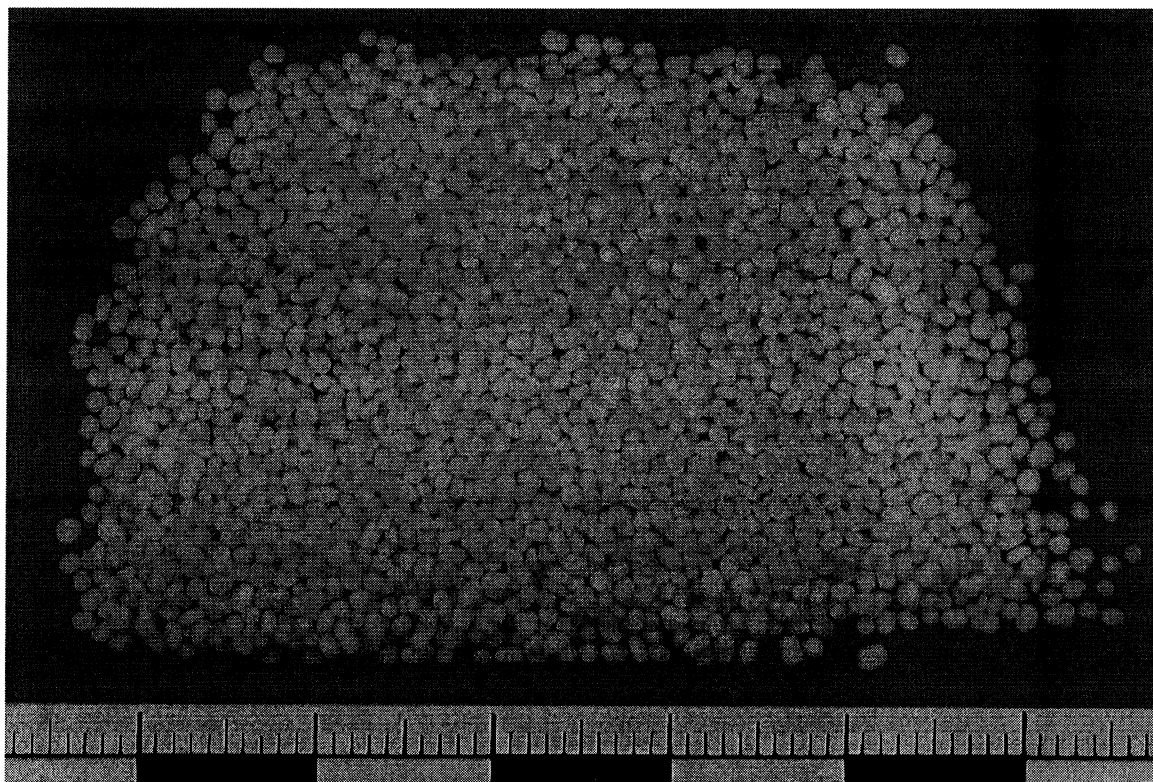
34.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該組合物實質上係由甲硝唑或其藥理學上可接受的鹽或衍生物、流變性能修飾劑、糖以及纖維素所組成。

35.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該組合物實質上係由紅血球生成素或其藥理學上可接受的鹽或衍生物、流變性能修飾劑、糖以及纖維素所組成。

36.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該用水量係該組成分重量之 180 至 190 重量%以及，該球型化步驟係使用 70 公分之轉盤，且該轉盤並不會以 33 rpm 之轉速旋轉。



第 1 圖



第 2 圖

200528140



第 3 圖

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：