200906451

又時黏貼條碼

769616

發明專利說明書

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：97111616　　A61K 9/70 (2006.01)

※申請日期：97年03月28日　　※IPC分類：A61J 3/07 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 經口投予劑及其製造方法

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：（中）琳得科股份有限公司
（英）LINTEC CORPORATION
代表人：（中）1.大內昭彥
（英）1.OUCHI, AKIHIKO
地　址：（中）日本國東京都板橋區本町二三番二三號
（英）23-23, Honcho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan 173-0001
國籍：（中英）日本　JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

1.姓　名：（中）杉浦裕作
（英）SUGIURA, YUSAKU
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

2.姓　名：（中）柳本海佐
（英）YANAGIMOTO, KAISUKE
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

3.姓　名：（中）鈴木榮次
（英）SUZUKI, EIJI
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

200906451

又時黏貼條碼

769616

發明專利說明書

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：97111616　　A61K 9/70 (2006.01)

※申請日期：97年03月28日　　※IPC分類：A61J 3/07 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 經口投予劑及其製造方法

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：(中) 琳得科股份有限公司
(英) LINTEC CORPORATION
代表人：(中) 1.大內昭彥
(英) 1.OUCHI, AKIHIKO
地　址：(中) 日本國東京都板橋區本町二三番二三號
(英) 23-23, Honcho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan 173-0001
國籍：(中英) 日本　JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

1.姓　名：(中) 杉浦裕作
(英) SUGIURA, YUSAKU
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

2.姓　名：(中) 柳本海佐
(英) YANAGIMOTO, KAISUKE
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

3.姓　名：(中) 鈴木榮次
(英) SUZUKI, EIJI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.日本　　；2007/03/30；2007-091803 ☑有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經口投予劑及其製造方法。

【先前技術】

作爲經口投予劑之一般劑形係可使用錠劑或膠囊劑等之固體製劑。然而，因爲此等固體製劑係難以直接吞服，所以通常必須與大量的水同時服用，另外，即使與大量的水同時服用，有時仍亦難以服用。因此，有時服藥順從性降低。另外，有時誤使固體製劑，堵住氣管時、或固體製劑黏貼於食道，該部份形成食道腫瘤。

尤其對於高齡者或幼兒，因爲有時不能吞服固體製劑，所以期望能改善如此固體製劑之吞服困難，提升該服用之容易性或安全性之果凍般半固體劑形。然而，果凍般之半固體製劑因含大量水份，所以有降低藥物(尤其容易水解之藥物)安定性等之問題點。

因此，揭示可提升藥物之安定性，加工劑形成薄膜狀(薄片狀)(例如參考專利文獻1)。若加工成薄膜狀時，因爲可壓低製劑中之含水量，所以可提升藥物，尤其容易水解藥物之安定性，同時操作容易，將可達成減輕包裝成本。

[專利文獻1]國際公開 WO2002/087622號公報(參考申請專利範圍第1、2項及圖1)

【發明內容】

發明所欲解決之課題

然而，薄膜狀製劑時，於服用時附著於口腔黏膜，尤其上顎之口腔黏膜，附著時，難自口腔黏膜剝離。

本發明係有鑑於相關實情，提供服用時不易附著於口腔黏膜，即使附著仍容易剝離之薄膜狀經口投予劑及其製造方法者。

課題之解決手段

本發明之第1種型態係至少具有藥物含有層之薄膜狀經口投予劑，關於上述經口投予劑之至少一個表面形成凸處爲特徵之經口投予劑。因爲形成凸處，所以凸處上面與口腔黏膜直接接觸，所以經口投予劑與口腔黏膜之接觸面積變小。因此，服用時即使經口投予劑附著於口腔黏膜，仍容易剝離。

上述經口投予劑係具備凝膠形成層作爲上述經口投予劑之最外層，於上述凝膠形成層之表面形成凸處爲宜。經口投予劑之凝膠化緩慢時，經口投予劑雖然容易附著於口腔黏膜，但因形成凸處，經口投予劑整體表面積變大，該結果係經口投予劑之凝膠化快，經口投予劑難附著於口腔黏膜。

此時，上述凸處係至少1種選自錐體狀、柱體狀、半球狀及錐體台狀之形狀爲宜。另外，上述凸處之高度係於10～5000μm之間爲宜，該凸處係於經口投予劑之至少一面，形成複數個爲宜。

本發明之經口投予劑係上述藥物含有層係由藥劑及基劑所形成。此時，上述藥物含有層之厚度係以0.1～1000μm爲宜，上述凝膠形成層係以含有水膨潤性凝膠形成劑及薄膜形成劑爲宜。另外，含上述凝膠形成層凸處之厚度係以20～6000μm爲宜。

另外，本發明之第2型態係關於具有於表面上形成凹處之製程薄膜上，塗佈凝膠形成層之塗佈液，使乾燥之步驟、及於上述凝膠形成層上，塗佈藥物含有層之塗佈液，使乾燥，形成以藥物含有層/凝膠形成層/製程薄膜之順序所層合之層合物之步驟、及準備2個上述層合物，使上述藥物含有層彼此相黏合而壓著之步驟、及除去上述製程薄膜，切成所定形狀，製作經口投予劑之步驟之經口投予劑之製造方法。

本發明之第3型態係關於具有於表面上形成凹處之第1製程薄膜上，塗佈第1凝膠形成層之塗佈液，使乾燥而形成第1凝膠形成層之步驟、及於上述第1凝膠形成層上，印刷藥物含有層之塗佈液，使乾燥，形成比上述第1凝膠形成層小之藥物含有層之步驟、及於表面上形成凹處之第2製程薄膜上，塗佈第2凝膠形成層之塗佈液，使乾燥而形成第2凝膠形成層之步驟、及黏合上述第1及第2凝膠形成層之彼此周緣部份而製作經口投予劑之步驟之經口投予劑之製造方法。

發明之功效

因爲本發明之第1型態中之經口投予劑，即使爲薄膜狀製劑，仍難以附著於口腔黏膜，並且，附著時容易剝離，所以可達成服藥順從性佳之優異效果。

依據本發明之第2型態及第3型態，提供難以附著於口腔內膜，並且，即使附著時仍容易剝離之服藥順從性佳之經口投予劑。

用以實施發明之最佳型態

以下係參考圖1說明本發明之經口投予劑。

本發明之經口投予劑1係至少具有藥物含有層11之薄膜狀經口投予劑。藥物含有層11係可於本發明之經口投予劑1僅設置1層，亦可設置多數層。此時，各層亦可含有相異之藥劑。於本發明之經口投予劑1設置多數層藥物含有層11時，可使藥物含有層11彼此直接層合，亦可介由黏合層層合。另外，將此多數藥物含有層，以與層合方向垂直方向相連接，可形成作爲一層藥物含有層，此時亦可介由黏合層分別連接多數藥物含有層。

以藥物含有層11之上面及下面之至少一面設置凝膠形成層爲宜。尤其適宜地係作爲經口投予劑1之最外層之上面及下面分別設置水膨潤性凝膠形成層12及13。經口投予劑之最外層所設置之水膨潤性凝膠形成層係於患者口腔內，藉由唾液等之水份膨潤而凝膠化，經口投予劑係變化成具有容易吞服大小、形狀、彈力、黏度等之劑形。因此，服用者可容易服用經口投予劑。另外，因爲服用時，降低

經口投予劑堵塞服用者氣管之危險性，所以即使服用者爲老人或乳幼兒時，仍可安全服用。唾液少而不能充分凝膠化水膨潤性凝膠形成層之患者時，與少量水同時服用，或投予前預先浸泡於水，可發揮相同的效果。此時所需的水與服用錠劑、膠囊劑等之固體製劑時所需的水相比較，量非常地少。另外，經口投予劑之最外層所設置之水膨潤性凝膠形成層係由服用者口腔內之唾液等之水份膨潤而凝膠化，可遮蔽藥物含有層所含有藥物之味道(例如苦味、澀味)、臭味等。

凝膠形成層12及13之表面中至少一面形成凸處。製劑之凝膠化緩慢時，雖然製劑容易附著於口腔黏膜，但因形成凸處，製劑表面積變大，製劑之凝膠化變快，製劑難附著於口腔黏膜。另外，因爲形成凸處，經口投予劑之表面與口腔黏膜之直接接觸面積變小，所以即使服用時經口投予劑附著於口腔黏膜，仍容易剝離。此時，於經口投予劑1之最外層之凝膠形成層12及13之兩表面上設置凸處爲宜。因爲即使任一面爲上方而服用時，經口投予劑變得難以附著於上顎之口腔黏膜，假設即使附著，仍容易剝離。

凸處之形狀係只要減少與口腔黏膜之接觸面積者即可，任何皆可，可爲面接觸者，亦可爲點接觸者。例如作爲凸處形狀，可舉例如錐體狀、柱體狀、半球狀等、或錐體台狀。在此，錐體狀係包含底面爲圓或橢圓之圓錐體、及角錐體，另外，亦包含略圓錐體或略角錐體等。柱體狀亦包含略柱體等，例如亦包含柱體上面爲彎曲面者等。半球

狀係不僅半球，亦包含形成彎曲面者，另外，切取部份半球之形狀等。錐體台狀係包含角錐台或底面爲圓或橢圓之圓錐台，另外，不僅略錐體台狀者、或以與底面水平的面切取錐體者，亦包含以不與底面水平的面切取錐體者。

凸處若僅設置1個時，則含凸處以外部份之經口投予劑1之表面全體可能與口腔黏膜接觸，此時，未於經口投予劑1之表面形成唾液等之流路。如此一來，因爲水分不被供給，所以經口投予劑1將難以凝膠化，該結係因爲難以自上顎之口腔黏膜剝離，所以凸處係於形成面整體形成多數個爲宜。例如多數個凸處係設置成直線狀，亦可設置成構成許多圓點模樣。如此地設置多數個凸處，因爲凸處間不直接接觸口腔黏膜，作爲唾液之流路運作，所以可確保凝膠化所需水份，促進凝膠化的結果，即使附著於口腔黏膜，可更容易剝離經口投予劑。尤其適合的是以所定之微細(例如微米級)圖案形成多數個凸處。如圖2～圖5所示之適合之凸處形成例。形成此等圖2～圖5所示形狀之凸處，於各凸處上面可與口腔黏膜接觸。此時，因爲與口腔黏膜接觸面比平坦薄片狀製劑小，而且可確保唾液等之流路，所以即使例如附著口腔黏膜，仍容易剝離，另外，因表面積增大，所以凝膠化時間縮短，將難以附著於口腔黏膜。

圖2(a)及(b)係用以說明有關第1實施型態之凸處形狀者，圖2(a)係表示有關第1實施型態之形成多數個凸處之凝膠形成層12之部份擴大圖，(b)係表示其斷面圖。第1之

凸處形狀係底面爲正方形之角錐台形狀，於角錐台的上面接觸口腔黏膜。圖2(a)及(b)所示之有關第1實施型態之凸處時，各凸處之大小係例如底面正方形之一邊爲450μm，上面正方形之一邊爲184μm，底面與上面間的高度爲30μm。

此有關第1實施型態之凸處係可分布於凝膠形成層12之整體表面，有規則地形成圖案，並且，亦可隨機形成。例如，圖中舉例之凸處之形成圖案係棋盤狀，各凸處之間隔爲100μm。

圖3(a)及(b)係用以說明有關第2實施型態之凸處形狀者，圖3(a)係有關第2實施型態之形成2個以上凸處之凝膠形成層12之部份擴大圖，(b)係表示其斷面圖。此有關第2實施型態之凸處亦爲底面爲正方形之角錐台形狀，其上面接觸口腔黏膜。圖3(a)及(b)所示之有關第2實施型態之凸處時，各凸處之大小係例如底面正方形之一邊爲600μm，上面之正方形一邊爲100μm，底面與上面間的高度爲66μm。

此有關第2實施型態之凸處係可分布於凝膠形成層之整體表面，有規則地形成圖案，並且，亦可隨機形成。例如，圖中舉例之凸處之形成圖案係棋盤狀，各凸處之間隔爲75μm。

圖4(a)及(b)係用以說明有關第3實施型態之凸處形狀者，圖4(a)係有關第3實施型態之形成2個以上凸處之凝膠形成層12之部份擴大圖，(b)係表示其斷面圖。有關第3實

施型態之凸處係圓錐台，其上面接觸口腔黏膜。圖4(a)及(b)所示之有關第3實施型態之凸處時，大小係例如直徑爲1750μm，上面之直徑爲1000μm，高度爲183μm。此凸處係可分布於凝膠形成層之整體表面，有規則地形成圖案，並且，亦可隨機形成。例如，圖中舉例之凸處之形成圖案係配置成格子狀所形成。

另外，亦可如圖5所示之有關第4實施型態之凸處，形成2種以上(如圖5中舉例之3種類)形狀之凸處於凝膠形成層12之表面。圖5中，圖4(a)及(b)所示之有關第3實施型態之凸處、底面爲長方形角錐台形狀之凸處、及底面爲菱形角錐台形狀之凸處所形成。各個大小係例如底面爲長方形時係底面爲1500μm×1150μm，上面爲750μm×150μm，高度爲183μm，底面爲菱形時係底面爲1680μm×1680μm，上面爲1150μm×1150μm，高度爲23μm。如此地各凸處之高度可爲相異，亦可爲相同。另外，如圖5所示，形成2種以上形狀凸處時，可分別規則地配置以形成，另外，亦可隨機配置形成。

凸處的形狀係該高度於10～5000μm 之間爲宜，以20～1000μm 之間尤佳。因爲高於5000μm 時，難以形成凸處，另一方面，低於10μm 時，表面整體附著口腔黏膜。另外，凸處數量係以每100mm^2，形成1～10000個爲宜。另外，凸處上面爲平面時，薄膜狀經口投予劑之凸處之最上面面積之合計係相對於形成凸處之面整體面積，以0.01～30%爲宜，以0.1～20%尤佳。若於此等範圍內，可得到服

藥順從性佳之所需經口投予劑。

藥物含有層11之厚度雖於可經口投予之厚度範圍內，因應藥物含量等而可適當調節，但以0.1～1000μm 爲宜，以10～200μm 尤佳。藥物含有層11之厚度若未滿0.1μm 時，藥物含量於層整體發生不均勻。另一方面，藥物含有層11之厚度比1000μm 厚時，薄膜過厚而難以服用。

凝膠形成層12及13係以含有凸處之厚度爲20～6000μm 爲宜，以30～2000μm 尤佳。凝膠形成層12及13之厚度若未滿20μm 時，經口投予劑1難以變化成具有容易吞服的大小、形狀、彈力、黏度等之劑形。另一方面，凝膠形成層12及13之厚度若比6000μm 厚時，薄膜過厚而難以服用。

藥物含有層11雖可僅由藥劑所形成者，但以含有用以保持藥劑成所需狀態之基劑爲宜。可使藥物含有層11含有投予量可爲微量之藥物(例如1次投予量爲1mg 以下)至需要大量之藥物(例如1次投予量爲300mg 以上)之種類廣泛之藥物。另外，爲賦予適度柔軟性於藥物含有層11，亦可添加可塑劑。

凝膠形成層12及13係水膨潤性者，亦即，至少具有因水而膨脹，可形成凝膠之水膨潤性凝膠形成劑。但是，僅此水膨潤凝形成劑，難以製作薄膜狀製劑時，以添加薄膜形成劑爲宜。另外，爲賦予適度柔軟性於凝膠形成層，亦可添加可塑劑。

另外，藥物含有層11及凝膠形成層12及13中係可分別

添加遮蔽劑、著色劑及防腐劑等。另外，製作僅由藥物含有層所形成之經口投予劑時，作爲藥物含有層11之基劑，以使用亦可作爲水膨潤性凝膠形成劑運作者爲宜，因應添加目的而可適當選擇。

以下係詳細地說明構成上述藥物含有層11及凝膠形成層12及13之各材料。

(藥劑)

作爲藥劑，爲可投予患者等之藥物，只要可經口投予之藥物即可，無特別的限制。作爲可經口投予之藥物，例如作用於中樞神經作用之藥物，安米妥鈉(sodium amytal)、舒樂安定(Estazolam)、阿若南(Triazolam)、硝西泮(Nitrazepam)、戊巴比妥(Pentobarbitone)等之催眠藥；鹽酸阿密替林(amitriptyline hydrochloride)、鹽酸米帕明(imipramine hydrochloride)、噁唑侖(Oxazolam)、氯二氮平(Chlordiazepoxide)、氯丙嗪(Chlorpromazine)、二氮平(diazepam)、舒必朗(sulpiride)、氟辰定醇(haloperidol)等之精神作用藥；苯海索(trihexyphenidyl)、Levodopa(左旋多巴)等之抗巴金森氏症藥；阿斯匹靈、異丙安替比林(Isopropylantipyrine)、美洒辛(indomethacin)、雙氯芬酸鈉(Diclofenac sodium)、甲芬那酸(Mefenamic acid)、鏈球菌激酶(streptokinase)、鏈道酶(Streptodornase)、蠶酵素(Serrapeptase)、鏈黴蛋白酶(pronase)、甘草素二鉀、甘草素二鈉等之鎮痛藥及抗炎症藥；ATP、長春乙酯

(Vinpocetine)等之中樞神經代謝賦活藥；作用呼吸器官之藥物，卡玻西典(Carbocisteine)、鹽酸溴己新(Bromhexine Hydrochloride)等之去痰藥；鹽酸氮卓斯汀(Azelastine hydrochloride)、奧沙米特(Oxatomide)、茶鹼(theophylline)、硫酸特布他林(Terbutaline Sulfate)、肉桂氨茴酸(tranilast)、鹽酸丙卡特羅(Procaterol Hydrochloride)、富馬酸酮替芬(Ketotifen Fumarat)等之抗氣喘藥；作爲作用於循環系器官之藥物之氨基非林(Aminophylline)、毛地黃毒甘(Digitoxin)、Digoxin(地高辛)等之強心藥；阿義馬林(ajmaline)、disopyramide、鹽酸普魯卡因醯胺(Procainamide Hydrochloride)、鹽酸美西律(Mexiletine Hydrochloride)等之抗心律不整藥；亞硝酸戊酯、鹽酸阿普洛爾(Alprenolol Hydrochloride)、二硝酸異山梨醇(Isosorbide Dinitrate)、喜革脈(Nicorandil)、奧昔非君(Oxyfedrine)、雙嘧達莫(Dipyridamole)、鹽酸地拉(Dilazep Dihydrochloride)、鹽酸地爾硫(Diltiazem Hydrochloride)、硝酸甘油、Nifedipine(硝苯地平)、鹽酸維拉帕米(Verapamil Hydrochloride)等之抗狹心症藥；胰激肽原酶(Kallidinogenase)等之末梢血管擴張藥；阿替洛爾(Atenolol)、卡托普利(Captopril)、鹽酸可樂定(Clonidine Hydrochloride)、美托洛爾酒石酸鹽(metoprolol tartrate)、安體舒通(Spironolactone)、氨苯蝶啶(Triamterene)、三氯噻嗪(Trichlormethiazide)、尼卡地平(Nicardipine)、鹽酸肼屈嗪(hydralazine hydrochloride)、氫氯苯塞(Hydrochlorothiazide)、鹽酸哌唑(Prazosin hydrochloride)、呋喃苯胺酸(furosemid)、鹽

酸普萘洛爾(Propranolol hydrochloride)、馬來酸依那普利(Enalapril maleate)、甲基多巴(Methyldopa)、鹽酸拉貝洛爾(Labetalol hydrochloride)、利血平(Reserpine)等之抗高血壓藥；安妥明(clofibrate)、葡聚糖硫酸酯、利可脈(Nicomol)、百脂喜妥(Niceritrol)等之抗動脈硬化劑藥；作爲血液及造血作用藥，卡絡磺鈉(Carbazochrome sodium sulfonate)、傳明酸(Tranexamic Acid)等之止血酸；鹽酸噻氯匹定(Ticlopidine hydrochloride)、華法林鈉(Warfarin potassium)等之抗血栓症藥；硫酸鐵等之貧血治療藥；作爲作用於消化器系之藥物，藍甘菊(azulene)、尿囊素鋁(Aldioxa)、西咪替丁(Cimetidine)、鹽酸雷尼替丁(Ranitidine Hydrochloride)、法莫替丁(Famotidine)、替普瑞酮(Teprenone)、瑞巴匹特(Rebamipide)等之抗潰瘍藥；多潘立酮(Domperidone)、美托拉麥(Metoclopramide)等之制吐劑；番瀉葉苷(Sennoside)等之瀉藥；消化酵素製劑；甘草酸(glycyrrhizin)、肝臟萃取物製劑等之肝病治療藥；作爲作用於代謝性疾病之藥物，格列本脲(Glibenclamide)、氯磺丙脲(Chlorpropamide)、甲苯磺丁脲(Tolbutamide)等之抗糖尿病藥；安樂普利諾(Allopurinol)、秋水仙素(colchicine)等之痛風治療藥；作爲眼科領域之藥物，乙醯唑胺(acetazolamide)；作爲耳鼻科領域之藥物，鹽酸地芬尼多(Difenidol hydrochloride)、甲磺酸倍他司汀(Betahistine mesilate)等之抗暈眩藥；作爲化學療法藥及抗生素，異菸鹼醯肼(Isoniazid)、鹽酸乙胺丁醇(Ethambutol hydrochloride)、

氧氟沙星(Ofloxacin)、硬脂酸紅黴素(Erythromycin Stearate)、半合成頭孢菌素(Cefaclor)、諾弗酒辛(Norfloxacin)、弗斯黴素鈣(Fosfomycin Calcium)、鹽酸米諾環素(Minocycline Hydrochloride)、立汎黴素(Rifampicin)、羅他黴素(rokitamycin)等；作爲抗惡性腫瘤藥，環磷醯胺(Cyclophosphamide)、替加氟(Tegafur)等；作爲免疫抑制藥，硫唑嘌呤(Azathioprine)等；作爲激素類及內分泌治療藥，黃體激素、唾腺激素、甲巯咪唑(thiamazole)、潑尼松龍(Prednisolone)、倍他米松(Betamethasone)、三碘甲狀腺氨酸(liothyronine)、左旋甲狀腺激素(levothyroxine)等；作爲生物體內活性物質(自泌素(autacoid))，富馬酸氯馬斯汀(Clemastine Fumarate)、右旋馬來酸氯菲安明(D－Chlorpheniramine maleate)、鹽酸二苯安明(Diphenhydramine hydrochloride)、鹽酸異丙嗪(Promethazine Hydrochloride)等之抗組織胺藥；阿法骨化醇(Alfacalcidol)、可巴麥(Cobamamide)、菸酸生育酚酯(tocopherol nicotinate)、甲鈷胺(Mecobalamin)等之維生素等，配合治療目的，可使用1種或2種以上。

藥物含有層中藥物含量並無特別的限制，雖可因應藥物種類而適當調節，但通常爲藥物含有層之80重量%以下，以40重量%以下爲宜，以30重量%以下更好。藥物含量若超過80重量%時，經口投予劑之薄膜強度降低。另外，藥物含有層中藥物含量之下限值係因應藥物含有層所含藥物種類所適當設定，通常爲0.001重量%程度。

(基劑)

與藥物同時包含於藥物含有層之基劑、並無特別限制，可因應添加目的而適當選擇。作爲包含於藥物含有層之基劑之具體例，可舉例如結晶纖維素、羧甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、乙酸纖維素、纖維素乙酸苯甲酸酯(cellulose acetate phthalate)、羥丙基甲基纖維素苯甲酸酯、羥丙基甲基乙酸琥珀酸酯、羧甲基乙基纖維素等之纖維素及其衍生物或此等之藥學上所容許的鹽(例如鈉鹽)；α－澱粉、氧化澱粉、羧甲基澱粉鈉、羥丙基澱粉、糊精、葡聚糖等之澱粉及此等之衍生物；白糖、麥芽糖、乳糖、葡萄糖、果糖、普路蘭、三仙膠、環狀糊精等之糖類；木糖醇、甘露醇、山梨糖醇等之糖醇類；甲基丙烯酸二甲基胺基乙基・甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸・丙烯酸乙基共聚物、甲基丙烯酸・甲基丙烯酸甲基共聚物、甲基丙烯酸乙酯・甲基丙烯酸三甲基氯化銨共聚物、甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯・甲基丙烯酸氯化甲酯共聚物、甲基丙烯酸·丙烯酸氯化乙酯共聚物等之丙烯酸衍生物；蟲膠；聚乙烯基縮醛二乙基胺基乙酸酯；乙酸乙烯；聚乙烯醇；聚乙烯吡咯烷酮；阿拉伯膠、西黃蓍膠等之天然橡膠類；甲殼質、殼聚糖等之聚葡萄胺糖(Polyglucosamine)類；明膠、酪蛋白、大豆蛋白等之蛋白質;氧化鈦；磷酸一氫鈣；碳酸鈣；滑石；硬脂酸鹽；矽酸鋁酸鎂；矽酸鎂；矽酸酐；乙酸乙烯－乙烯吡咯烷酮共

聚物等，此等可單獨或組合2種以上使用。

此等基劑中，以可食性高分子爲宜。可食性高分子係可爲合成高分子及天然高分子中任一種，該種類並非特別限制者。

作爲可食性高分子，以胃溶性高分子或腸溶性高分子爲宜。可食性高分子中，作爲適合者，可舉例如纖維素及/或纖維素衍生物，作爲更適合者，可舉例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素苯甲酸酯等。尤其，因羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯之薄膜形成性優異，所以有效。

藥物含有層中之可食性高分子之含量係成爲可形成層的量，該量係因應可食性高分子種類等而可適當調節，但藥物含有層通常爲20重量%以上，以60重量%以上爲宜，以70重量%以上尤佳。可食性高分子若未滿20重量%時，藥物含有層之形成將不足。另外，藥物含有層中可食性高分子之含量之上限值係100重量%減去藥物含有層所含藥物之最小含量的值，因應藥物的種類等而適當設定。

(可塑劑)

作爲可塑劑，可舉例如丙二醇、聚乙二醇、甘油及山梨糖醇、甘油三乙酸酯、鄰苯二甲酸二乙酯及檸檬酸三乙酯、月桂酸、蔗糖等，可使用此等之1種或2種以上。

然而，爲防止藥物含有層11之破裂或缺損，使藥物含有層含有許多可塑劑時，自經口投予劑之端部發生滲出。

因此，爲防止滲出，以含有 K 值爲70以上之聚乙烯吡咯烷酮作爲基劑爲宜。在此，所謂 K 值係高分子之溶液之固有黏度，亦稱爲 Fikentscher 之 K 值者。因爲 K 值爲70以上之聚乙烯吡咯烷酮係擔任賦形劑、安定劑、結合劑之角色，所以有效。含有此 K 值爲70以上之聚乙烯吡咯烷酮，即使藥物含有層所含之可塑劑量少，仍可防止藥物含有層之破裂或缺損，同時亦壓低水份含量，提升藥物含有層所含藥物之安定性。

可僅含有 K 值爲70以上之聚乙烯吡咯烷酮作爲藥物含有層基劑，但亦可再含有其他上述基劑，另外，此時亦可更含有 K 值未滿70之聚乙烯吡咯烷酮。以併用薄膜成形性優異之羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素苯甲酸酯爲宜。

藥物含有層11所含基劑之總含有量係成爲可形成藥物含有層11的量，該量雖因應基劑種類等而可適當調節，但藥物含有層11之30重量%以上，以60重量%以上爲宜，以70重量%以上尤佳。基劑之總含量未滿30重量%以上時，不足以形成藥物含有層11。另外，基劑總含量之上限值係100重量%減去藥物含有層11所含藥物之最小含量的值(藥物含有層11含有可塑劑時，100重量%減去藥物含有層11所含藥物及可塑劑之最小含量的值)，可因應藥物的種類、可塑劑的種類等而適當設定。例如藥物之最小含量爲藥物含有層11之0.01重量%時，基劑總含量之上限值係藥物含有層11之99.99重量%。另外，藥物及可塑劑之最小含量

係分別爲藥物含有層11之0.01重量%及2重量%時，基劑總含量之上限值係藥物含有層11之97.99重量%。

此時，藥物含有層11所含可塑劑的量係因應藥物含有層11所含 K 值爲70以上之聚乙烯吡咯烷酮的量等而可適當調節，但藥物含有層11通常爲2～25重量%，以4～21重量%爲宜，以6～17重量%尤佳。可塑劑含量若超過25重量%時，使藥物含有層11自經口投予劑1之端部發生滲出，另一方面，若未滿2重量%時，不能充分的發揮作爲可塑劑之作用。

藥物含有層11含有可塑劑時，藥物含有層11所含 K 值爲70以上之聚乙烯吡咯烷酮的量爲藥物含有層11之30重量%以上，若藥物含有層11所含可塑劑量爲藥物含有層11之2～25重量%時，可有效地防止藥物含有層11破裂或缺損，同時可有效地防止藥物含有層11自經口投予劑1之端部發生滲出。

藥物含有層11含有可塑劑時，藥物含有層11所含藥物的量雖可因應藥物的種類而適當調節，爲藥物含有層11之70重量%以下，以40重量%以下爲宜，進而以30重量%以下尤佳。藥物含有量若超過70重量%時，薄膜強度降低。另外，藥物含有量之下限值係因應藥物含有層11所含藥物之種類而適當設定，通常爲0.01重量%程度。

(水膨潤性凝膠形成劑)

水膨潤性凝膠形成劑係只要藉由水份膨潤而形成凝膠

即可，該種類並非特別限定者。作爲水份膨潤性凝膠形成劑之具體例，可舉例如羧乙烯基聚合物、澱粉及其衍生物、瓊脂、褐藻酸、阿拉伯半乳糖(arabinogalactan)、半乳糖甘露聚糖(galactanmannan)、羧甲基纖維素等之纖維素及其衍生物、苔岩(carragaheen)、葡聚糖、西黃蓍膠、明膠、果膠、玻尿酸、結蘭膠、膠原蛋白、酪蛋白、三仙膠、葡糖甘露聚糖(glucomannan)等。此等凝膠形成劑亦爲經交聯化者，亦可爲未經交聯化者，但以交聯化羧乙烯基聚合物爲宜，以交聯化聚丙烯酸尤佳。使用交聯化羧乙烯基聚合物，尤其交聯化聚丙烯酸，不對薄膜形成劑之薄膜形成能力造成不良影響，可顯示膨潤時適合之凝膠強度。另外，使用 K 值爲70以上之聚乙烯吡咯烷酮作爲基劑時，因爲交聯化聚丙烯酸與聚乙烯吡咯烷酮相互作用，顯示良好的凝膠強度。

交聯化係可因應所交聯分子之種類，依交聯劑而進行。上述之水膨潤性凝膠形成劑中，羧乙烯基聚合物、或褐藻酸、果膠、羧基纖維素、葡糖甘露聚糖等係例如可由多價金屬化合物而交聯。作爲如此多價金屬化合物之具體例，可舉例如氯化鈣、氯化鎂、氯化鋁、硫酸鋁、鉀明礬、氯化鐵明礬、銨明礬、硫酸鐵、氫氧化鋁、矽酸鋁、磷酸鋁、檸檬酸鐵、氧化鎂、氧化鈣、氧化鋅、硫酸鋅等。此時中，K 值爲70以上之聚乙烯吡咯烷酮作爲基劑時，若使用三價金屬化合物時，聚丙烯酸之交聯度高，交聯化聚丙烯酸與 K 值爲70以上之聚乙烯吡咯烷酮發生相互作用時

，可形成凝膠強度大之凝膠。

(薄膜形成劑)

只要具有薄膜形成能者即可，其種類並非受到侷限者。作爲薄膜形成劑之具體例，可舉例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯、聚乙酸乙烯苯二甲酸酯、羥烷基纖維素(例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素)、烷基纖維素(例如甲基纖維素、乙基纖維素)、羧烷基纖維素(例如羧甲基纖維素)、(甲基)丙烯酸及其酯、三仙膠、鹿角菜膠、褐藻酸等。

薄膜形成劑係以水溶性爲宜。薄膜形成劑爲水溶性時，容易滲入水份於水膨潤性之凝膠形成層，於口腔內快速地產生凝膠形成層之膨潤及凝膠形成。

作爲水溶性之薄膜形成劑，可舉例如聚乙烯醇；羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素等之羥烷基纖維素；聚乙烯吡咯烷酮；三仙膠；鹿角菜膠；褐藻酸等。此等中，以亦可擔任遮蔽劑之角色之聚乙烯醇等爲宜。

凝膠形成層12及13所含之薄膜形成劑的量係可因應薄膜形成劑的種類等而可適當調節，但以凝膠形成層12及13之30～85重量%爲宜。

(遮蔽劑)

作爲遮蔽劑，可舉例如檸檬酸、酒石酸、富馬酸等之賦予酸味者、糖精、阿斯巴甜、甜菊苷、甘草酸、白糖、

果糖、甘露糖醇等之甘味劑、薄荷醇、肉桂油、胡椒薄荷(peppermint)、綠薄荷(spearmint)等之清涼化劑、天然或合成之香料等，可選擇此等中之1種或2種使用。

(著色劑)

可舉例如食用色澱著色劑等之著色劑。

(防腐劑)

可舉例如羥苯甲酸甲酯、羥苯甲酸丙酯等之防腐劑。

然而，凝膠形成層以含水份膨潤時，因凝膠強度較高時容易服用，所以使含有多價金屬化合物作爲交聯劑爲宜係如上所述。然而，使用以多價金屬離子所交聯之水膨潤性凝膠形成劑，製作凝膠形成層時，塗佈液之黏度上升而難以塗佈。因此，非凝膠形成層，而是使藥物含有層含有使產生多價金屬離子用之多價金屬化合物，而且使凝膠形成層含有由多價金屬離子所交聯之凝膠形成劑，可製作凝膠形成層具有充分強度之經口投予劑。作爲此時之多價金屬化合物係可使用上述之多價金屬化合物。

使藥物含有層含有多價金屬化合物時，藥物含有層所含有之基劑雖可使用上述基劑，但以使用不具有可與多價金屬化合物所產生之多價金屬離子反應之離子性官能基之基劑爲宜。此乃因藥物含有層所含之基劑係具有可與多價金屬離子反應之離子性官能基時，水膨潤性之凝膠形成層係於患者口腔內由唾液等之水份膨潤時，由多價金屬化合

物產生之多價金屬離子被利用於藥物含有層所含有基劑之交聯，凝膠形成層所含有之水膨潤性凝膠形成劑之交聯有不足之虞。

作爲可與多價金屬離子反應之離子性官能基，可舉例如羧基、磺酸基、磷酸基、酚性羥基等。作爲不具有可與上述基劑中之多價金屬離子之離子性官能基之基劑，可舉例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、纖維素及其烷基酯、澱粉及其衍生物、聚乙酸乙烯、聚乙二醇、糖類、(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物、醋酸乙烯－乙烯吡咯烷酮共聚物等。

使藥物含有層含有多價金屬化合物時，藥物含有層11所含有基劑之總量係成爲可形成藥物含有層11的量，該量雖可因應基劑之種類等而適當調節，但通常爲藥物含有層11之30質量%以上，以60質量%以上爲宜，以65質量%以上尤佳。基劑之總含量若未滿30質量%時，將不足以形成藥物含有層11。另外，基劑總含量之上限值係可因應藥物含有量而適當設定。

使藥物含有層含有多價金屬化合物時，藥物含有層11所含有之藥物的量並無特別限定，雖可因應藥物的種類等而適當調節，但通常爲藥物含有層11之70質量%以下，以40質量%以下爲宜，以35質量%以下尤佳。另外，藥物含有量若超過70質量%時，經口投予劑1之薄膜強度降低。另外，藥物含量之下限值係因應藥物含有層11所含有之藥物的種類而適當設定，通常爲0.01質量%程度。

若爲上述含量，凝膠形成層藉由水份膨潤時，因爲可

藉由多價金屬離子使藥物含有層所含有之水膨潤性凝膠形成劑交聯，所以不需預先含有充分交聯之水膨潤性凝膠形成劑於凝膠形成層。因此，製作凝膠形成層時，不會塗佈液之黏度上升而難以塗佈，而且，可得到充分強度的凝膠。

水膨潤性凝膠形成層12及13所含有之可藉由多價金屬離子所交聯之水膨潤性凝膠形成劑，雖非特別限定者，但可舉例如聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、羧乙烯基聚合物、褐藻酸、果膠、羧甲基纖維素、葡糖甘露聚糖等，可選擇此等中之1種或2種以上使用。

水膨潤性之凝膠形成層12及13中亦可含有不能由多價金屬離子所交聯之水膨潤性凝膠形成劑。作爲不能由多價金屬離子所交聯之水膨潤性凝膠形成劑，可舉例如澱粉及其衍生物、瓊脂、鹿角菜膠、結蘭膠、明膠、膠原蛋白、羥丙基纖維素、三仙膠等，可選擇此等中之1種或2種以上使用。

水膨潤性凝膠形成層12及13所含有之可由多價金屬離子所交聯之水膨潤性凝膠形成劑的量係可因應水膨潤性凝膠形成劑的種類等而可適當調整，但通常爲凝膠形成層之5～90質量%，以10～80質量%爲宜，以15～70質量%尤佳。

藥物含有層11所含有之多價金屬化合物的量係因應凝膠形成層12及13所含有之可由多價金屬離子所交聯之水膨潤性凝膠形成劑的量而可適當調製，通常相對於1質量份

之可由多價金屬離子所交聯之水膨潤性凝膠形成劑，爲0.01～10質量份，以0.03～8質量份爲宜，以0.05～5質量份尤佳。多價金屬化合物的量若未滿0.01質量份時，凝膠形成層於患者口腔內，由唾液等之水份膨潤時，自多價金屬化合物產生的多價金屬離子的量不足，不能充分地交聯凝膠形成層所含之水膨潤性凝膠形成劑，另一方面，多價金屬離子的量若超過10質量份時，發生藥物含有層11所含之藥物量減少，多價金屬化合物本身的味道(苦味)之知覺，因多價金屬化合物的吸濕作用而藥物含有層11可塑化、藥物含有層11之安定性降低等。

另外，凝膠形成層與藥物含有層之間設有中間層，亦可使此中間層含有多價金屬化合物。此時，中間層爲保持多價金屬化合物，可含有與藥物含有層相同之基劑。水膨潤性之凝膠形成層12及13係分別直接層合於中間層之狀態，設置於經口投予劑1之最外層，凝膠形成層12及13於患者口腔中由唾液等之水份膨潤而凝膠化時，中間層所含之多價金屬化合物電離，產生多價金屬離子，由此多價金屬離子，凝膠形成層12及13所含之水膨潤性凝膠形成劑被交聯。因此，即使不預先含有充分經交聯之水膨潤性凝膠形成劑於凝膠形成層12及13，仍可形成充分強度之凝膠。

另外，亦可於水膨潤性之凝膠形成層12及13之表面被覆，使用多價金屬化合物。多價金屬化合物係與經口投予劑1之藥物含有層11所含有之多價金屬化合物相同。另外，雖亦可於經口投予劑1，使藥物含有層11含有多價金屬

化合物，但不一定必須使藥物含有層11含有多價金屬化合物。

於經口投予劑1，凝膠形成層12及13於患者的口腔內，由唾液等之水份膨潤而凝膠化時，水膨潤性之凝膠形成層12及13之表面所被覆之多價金屬化合物電離，產生多價金屬離子，由此多價金屬離子，水膨潤性凝膠形成層12及13所含之水膨潤性凝膠形成劑被交聯。因此，即使不預先含有充分經交聯之水膨潤性凝膠形成劑於水膨潤性之凝膠形成層12及13，仍可形成強度充分大之凝膠。

水膨潤性之凝膠形成層12及13之表面所被覆之多價金屬化合物之厚度雖可於經口投予之範圍內而適當調節，但以1～500μm爲宜，以5～500μm尤佳。多價金屬化合物之厚度若未滿1μm時，不能得到均勻的膜厚，並且變得不能含有可得到充分凝膠強度的量之多價金屬化合物，另一方面，多價金屬化合物之厚度若超過500μm時，服用時僅唾液等少量的水，不能形成充分的凝膠，變得難以服用。

然而，凝膠形成層於患者的口腔內，由唾液等之水份膨潤而凝膠化時，由到達藥物含有層之水份溶解藥物含有層所含有之藥物，自經口投予劑溶出。如此地於患者口腔內，藥物自經口投予劑溶出時，即使使含有上述之遮蔽劑，仍不足以遮蔽藥物的味道、臭味等者。因此，自水份保護藥物含有層所含有之藥物，防止藥物自經口投予劑溶出，藥物含有層中含有作爲基劑之水難溶性高分子者爲宜。如此地含有水難溶性高分子，提升藥物的味道、臭味等之

遮蔽效果。

此時，凝膠形成層含水分而膨潤時，爲更提高凝膠強度，凝膠形成層與藥物含有層之間，以設置由聚乙烯吡咯烷酮所形成之中間層爲宜。因爲凝膠形成層所含有之水膨潤性凝膠形成劑與中間層所含有之聚乙烯吡咯烷酮相互作用，可形成強度更高之凝膠。

藥物含有層11所含之水難溶性高分子並非特別限定者，例如聚乙烯醇、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸鹽、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、乙酸纖維素、纖維素乙酸苯二甲酸酯、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、(甲基)丙烯酸二甲基胺基乙基・(甲基)丙烯酸共聚物、(甲基)丙烯酸・丙烯酸乙酯共聚物、(甲基)丙烯酸・(甲基)丙烯酸甲酯共聚物、(甲基)丙烯酸乙酯・(甲基)丙烯酸三甲基氯化銨共聚物、(甲基)丙烯酸二甲基胺基乙酯・(甲基)丙烯酸氯化甲酯共聚物、(甲基)丙烯酸・丙烯酸氯化乙酯共聚物、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙酸乙烯、蟲膠等，可選擇此等中之1種或2種以上使用。以單獨使用聚乙烯醇或組合聚乙烯醇與其他水難溶性高分子使用爲宜。因爲聚乙烯醇具有如上述之遮蔽藥物的味道、臭味等之遮蔽效果，所以使藥物含有層11含有聚乙烯醇，可有效地防止藥物自經口投予劑1溶出，並且可有效地遮蔽藥物含有層11所含藥物的味道、臭味等。

藥物含有層11所含之水難溶性高分子的量係通常爲藥物含有層11之10質量%以上，以15質量%以上爲宜，以20

質量%以上尤佳。藥物含有層11所含之水難溶性高分子的量若於上述範圍時，可有效地防止藥物自經口投予劑1溶出。另外，藥物含有層11所含之水難溶性高分子的量之上限值係100質量%減去藥物之最小含量的值。例如藥物之最小含量係藥物含有層11之0.01質量%時，水難溶性高分子含量之上限值係藥物含有層11之99.99質量%。

藥物含有層11雖可僅含有水難溶性高分子作爲基劑，但可同時含有水難溶性高分子及水溶解性高分子。作爲水溶解性高分子，可舉例如聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯－乙烯吡咯烷酮共聚物、聚乙烯醇、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、普路蘭、三仙膠、阿拉伯膠、澱粉、明膠、糊精、葡聚糖等。藥物含有層11所含有之水溶解性高分子的量係通常爲藥物含有層11之50質量%以下，以30質量%以下爲宜，以20質量%以下尤佳。另外，水溶解性高分子含量之下限值爲0。

使藥物含有層11含有水溶解性高分子時，中間層係如上述之含有聚乙烯吡咯烷酮之層。中間層亦可僅含有聚乙烯吡咯烷酮，亦可含有可保持所需狀態之聚乙烯吡咯烷酮於中間層之基劑。中間層所含有之聚乙烯吡咯烷酮的量係通常爲中間層之10質量%以上，以20質量%以上爲宜，以40質量%以上尤佳，中間層所含有之聚乙烯吡咯烷酮之K值若爲30以上時，雖可形成強度充分強之凝膠，但以K值爲90以上爲宜。

中間層之厚度爲1～80μm，以10～50μm爲宜。於此

範圍時，可經口投予。

於上述本發明之各經口投予劑中任一種，可於層間設置與中間層不同之其他黏著劑層。黏著劑層所含有之黏著劑係只要藥學上所容許之黏著劑即可，並非特別限定者。作爲藉由使用含溶劑之狀態顯示黏著性之黏著劑，可舉例如羧乙烯基聚合物、聚丙烯酸鈉等之聚丙烯酸或其藥學上所容許之非毒性鹽、丙烯酸共聚物或其藥學上所容許之鹽、羧甲基纖維素及鈉鹽等之親水性纖維素衍生物、普路蘭、共聚維酮(povidone)、刺梧桐膠、果膠、三仙膠、西黃著膠、褐藻膠、阿拉伯膠、酸性多醣類或其衍生物或其藥學上所容許的鹽等，可選擇此等之1種或2種以上使用。另外，作爲藉由加熱顯示黏著性(亦即可熱融著)之黏著劑，可舉例如乙酸乙烯、聚乙烯吡咯烷酮等之均聚物、乙酸乙烯及乙烯吡咯烷酮之共聚物等，可選擇此等之1種或2種以上使用。

黏著劑層之厚度雖可於可經口投予之範圍內適當調整，但以1～50μm 爲宜，以10～30μm 尤佳。因爲黏著劑層之厚度未滿1μm 時，有導致黏著不良之虞，另一方面，黏著劑層之厚度若超過50μm 時，服用經口投予劑時，有妨礙藉由唾液等膨潤之虞，同時黏著劑層所含黏著劑爲水不溶性者時，將有導致服用感惡化之虞。

以下係說明關於經口投予劑1之製作方法。

首先，調製凝膠形成層12、13及藥物含有層11之塗佈液。接著，塗佈凝膠形成層之塗佈液於製程薄膜，使乾燥

。此製程薄膜係形成凹處，可設置所需之凸處於經口投予劑1之凝膠形成層12之表面，塗佈塗佈液於此製程薄膜，製作於表面上形成所需凸處之凝膠形成層。例如，若使用表面具有與圖2所示之凹凸相反的凹凸的浮雕模樣之製程薄膜時，可簡易地形成毫米級之凸處。再製作1個此凝膠形成層後，於各凝膠形成層12(與形成凸處的面相對側之表面上)，塗佈藥物含有層11之塗佈液，使乾燥。形成藥物含有層11。將2個所得之以"藥物含有層/凝膠形成層/製程薄膜"順序層合之層合體，黏合彼此藥物含有層而壓著後，剝離除去製程薄膜，切成所定形狀，製作經口投予劑1。如此操作所得之經口投予劑係於其兩面形成凸處。另外，亦可不除去製程薄膜，作爲經口投予劑之保持基材，保留至投予時。

以上，雖敍述有關於經口投予劑1之兩面形成凸處，但僅於經口投予劑之任一表面形成凸處時，作爲未形成凸處之製程薄膜，可使用平坦的製程薄膜。

上述之具有凹處之製程薄膜係可於塑膠，例如於聚對苯二甲酸乙二醇酯或聚二甲酸乙二醇酯等之聚酯、聚丙烯或聚甲基戊烯等之鏈烯烴、聚碳酸酯等之熱可塑性樹脂所形成之基材，藉由以浮雕加工等之方法形成凹處而可製作。另外，因應需要，亦可於基材薄膜之至少單面上，施以剝離處理。

由上述之具有凹處之製程薄膜，於經口投予劑1形成凸處，但例如壓縮成形、或由凸處之部份塗佈，亦可以所

定圖案形成凸處。

於水膨潤性之凝膠形成層12及13之表面，進行被覆多價金屬化合物時，可藉由將添加可產生多價金屬離子之多價金屬化合物之溶液(溶劑係例如精製水、乙醇等)，塗佈、噴霧等於用以形成凸處用之具有凹凸處之製程薄膜後，使乾燥，於上方塗佈、噴霧等用以形成水膨潤性之凝膠形成層用之塗佈液後，使乾燥，形成水膨潤性之凝膠形成層12及13，或將添加可產生多價金屬離子之多價金屬化合物之溶液，塗佈、噴霧等於水膨潤性凝膠形成層12及13表面後，使乾燥而進行。該溶液係可含水溶性高分子，作爲水溶性高分子，可舉例如上述所舉例之薄膜形成劑、上述所舉例之藥物含有層之基劑。

使用圖6說明有關本發明之第2種實施型態之經口投予劑。如圖6所示之經口投予劑2係具有第1凝膠形成層21及第2凝膠形成層22、及具有比此第1凝膠形成層21及第2凝膠形成層22小之藥物含有層23，於凝膠形成層間包夾藥物含有層，使凝膠形成層之周緣部份彼此黏合，構成藥物含有層23爲第1凝膠形成層21及第2凝膠形成層22所包住者。此時，亦於各凝膠形成層之表面24，設有凸處，構成以減少口腔黏膜與經口投予劑2之接觸面積。凸處係以形成如圖2～圖5所示之圖案形狀爲宜。

此經口投予劑2係亦以與上述經口投予劑1相同的材料所組成爲宜，另外，亦可設有中間層或黏著層。

本發明之第2經口投予劑2之製作方法，首先，調製第

1凝膠形成層21、第2凝膠形成層22及藥物含有層23之塗佈液，接著，塗佈第1凝膠形成層21之塗佈液於設有可形成所需凸處之凹處之第1製程薄膜上，使乾燥，製作表面形成凸處之第1凝膠形成層。之後，例如藉由利用篩網印刷等之已知方法進行印刷，使藥物含有層23之塗佈液，於第1凝膠形成層21上，形成比第1凝膠形成層21小，使乾燥，形成藥物含有層23。另一方面，塗佈第2凝膠形成層22之塗佈液於設有可形成所需凸處之凹處之第2製程薄膜上，使乾燥，製作表面形成凸處之第2凝膠形成層。接著，使第1凝膠形成層21及第2凝膠形成層22之周緣部份彼此黏合，製作經口投予劑2。另外，作爲黏合周緣部份之方法係可舉例如(i)以水沾濕第1凝膠形成層21之周緣部份而使凝膠化，壓著第2凝膠形成層22於凝膠化周緣部份，由乾燥而黏合之方法、(ii)由直接熱融著第1凝膠形成層21及第2凝膠形成層22之彼此周緣部份而黏合之方法、或(iii)於第1凝膠形成層21及第2凝膠形成層22中任一方或兩方形成黏著層，由該黏著層黏合之方法。

以上，雖敍述有關於經口投予劑2之兩面形成凸處，但僅於經口投予劑之任一表面形成凸處時，作爲上述第1或第2之製程薄膜，可使用平坦的製程薄膜。

作爲本發明之第3種實施態之經口投予劑係將薄膜狀之經口投予劑1本身反覆凹凸折，形成凸處之經口投予劑。此時，因爲反覆凹凸折之曲折處與口腔黏膜接觸，所以接觸面積非常小，即使附著，仍容易剝離。

【實施方式】

[實施例1]

以下由實施例更具體地說明本發明，但本發明之範圍並非侷限於此等實施例者。

(1)調製凝膠形成層形成用塗佈液：

取用300g之精製水，於其中添加0.3g之作爲交聯劑之氯化鈣(商品名氯化鈣 H(富田製藥公司製))，攪拌使溶解。接著，一邊攪拌一邊緩慢添加11.3g之作爲水膨潤性凝膠形成劑之聚丙烯酸(商品名 Carbopol 974P(Noveon 公司製))，攪拌使溶解。於此溶液中，一邊攪拌一邊緩慢添加33.8g之作爲薄膜形成劑之聚乙烯醇(商品名 GOHSENOL EG－05T(日本合成化學公司製))，使用水浴，加溫成70℃，攪拌約1.5小時，使完全溶解。之後，使溶液恢復成室溫，添加4g之作爲可塑劑之濃甘油(商品名日本藥局方濃甘油(旭電化工業公司製))，攪拌5分鐘，調製凝膠形成層形成用塗佈液。

(2)調製藥物含有層形成用塗佈液：

取用53.7g之精製水，於其中添加2.5g之作爲藥劑之Famotidine(胃潰瘍藥)及0.6g之作爲基劑之氧化鈦(商品名 TI PAQUE CR－50(石原產業公司製))，使用勻化器，使充分分散。接著，再一邊攪拌一邊添加13.8g之作爲基劑之

聚乙烯吡咯烷酮(商品名 Plasdone(聚維酮)K－90(ISP JAPAN 公司製))，攪拌約30分鐘，使完全溶解。接著，使溶液恢復成室溫，添加4g之作爲可塑劑之濃甘油(商品名日本藥局方濃甘油(旭電化工業公司製))，攪拌5分鐘，調製藥物含有層形成用塗佈液。

(3)形成凝膠形成層：

將上述凝膠形成層形成用塗佈液，充分地去泡後，使用高頻加熱裝置，以所定方法展延塗佈於經浮雕加工之聚對苯二甲酸乙二醇酯(PET)製之製程薄膜(形成相反的凹處圖案以可形成如圖2所示之凸處圖案)上，以80℃乾燥5分鐘，使形成水膨潤性之凝膠形成層。所得之凝膠形成層(含凸處)之厚度爲38μm。

(4)形成藥物含有層：

將藥物含有層形成用塗佈液，充分地去泡後，使用高頻加熱裝置，調整間隙以使乾燥後之塗佈量爲50g/m^2(厚度爲50μm)，展延塗佈於凝膠形成層上，以80℃乾燥5分鐘，使形成藥物含有層。如此製造2薄片之於製程薄膜上依順序層合凝膠形成層及藥物含有層者。

於100℃，1kgf/cm^2，1秒鐘之條件下，使如上述所製造之2個依序層合凝膠形成層及藥物含有層之薄片之藥物含有層彼此熱融著。接著，自凝膠形成層剝離除去經浮雕加工之PET製之製程薄膜，使用15mmφ之打孔模型打孔

，製造依順序層合凝膠形成層、藥物含有層及凝膠形成層，於最外層之凝膠形成層的表面，形成由製程薄膜之浮雕形狀所轉印而成之凸處之經口投予劑。

[實施例2]

實施例1中，除了使用形成如圖3所示之凸處於凝膠形成層之整體表面之經浮雕加工之製程薄膜以外，以與實施例1相同步驟，製作經口投予劑。所得凝膠形成層(含凸處)之厚度爲80μm。

[實施例3]

實施例1中，除了使用形成如圖5所示之凸處於經口投予劑之凝膠形成層之整體表面之經浮雕加工之製程薄膜以外，以與實施例1相同步驟，製作經口投予劑。所得凝膠形成層(含凸處)之厚度爲205μm。

(比較例1)

實施例1中，除了使用未經浮雕加工之平坦 PET 製之製程薄膜以外，以與實施例1相同步驟，製作經口投予劑。

<評估經口投予劑對口腔黏膜之附著性>

將各實施例及比較例製作之經口投予劑，分別對5名試驗者，使無水服用，故意使容易附著上顎，關於經口投

予劑對上顎之附著性，依據下述5個階段之評估基準進行評估。結果如表1所示。

1：經口投予劑之單面整體附著於上顎，不容易剝離。

2：經口投予劑之單面部份附著於上顎，不容易剝離附著部份。

3：雖然經口投予劑之單面部份附著於上顎，但以舌頭可容易剝離附著部份，可以服用。

4：雖然經口投予劑之單面部份附著於上顎，但立即剝離，可以服用。

5：經口投予劑未附著於上顎，可迅速服用。

[表1]

	浮雕形狀	試驗者1	試驗者2	試驗者3	試驗者4	試驗者5	平均值
實施例1	圖2	4	3	3	4	3	3.4
實施例2	圖3	5	5	5	4	5	4.6
實施例3	圖5	5	4	5	5	5	4.8
比較例1	平坦	1	1	2	2	2	1.6

由表1之結果可知，形成凸處之實施例1～3之經口投予劑係對口腔黏膜之附著性少，即使沒水仍可容易服用。另一方面，可知比較例1之經口投予劑完全附著於口腔黏膜，難以服用。

【圖式簡單說明】

[圖 1]本發明之經口投予劑之斷面模式圖。

[圖 2]本發明之經口投予劑之表面所設置之有關第 1 實施型態之凸部結構圖。

[圖 3]本發明之經口投予劑之表面所設置之有關第 2 實施型態之凸部結構圖。

[圖 4]本發明之經口投予劑之表面所設置之有關第 3 實施型態之凸部結構圖。

[圖 5]本發明之經口投予劑之表面所設置之有關第 4 實施型態之凸部結構圖。

[圖 6]本發明之第 2 經口投予劑之斷面模式圖。

【主要元件符號說明】

1：經口投予劑

2：經口投予劑

11：藥物含有層

12：凝膠形成層

13：凝膠形成層

21：第 1 凝膠形成層

22：第 2 凝膠形成層

23：藥物含有層

24：凝膠形成層之表面

五、中文發明摘要

發明之名稱：經口投予劑及其製造方法

提供服用時不易附著於口腔黏膜，即使附著仍容易剝離之薄膜狀經口投予劑。

爲至少具有藥物保持層 11 之薄膜狀經口投予劑 1，該經口投予劑 1 之至少一個表面形成凸處。此凸處係至少 1 種選自錐體狀、柱體狀、半球狀及錐體台狀之形狀。藥物含有層係由藥劑及基劑所形成。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

十、申請專利範圍

1.一種經口投予劑，爲至少具有藥物含有層之薄膜狀經口投予劑，其特徵係該經口投予劑之至少一個表面形成凸處。

2.如申請專利範圍第1項之經口投予劑，其中具備凝膠形成層作爲該經口投予劑之最外層，於該凝膠形成層之表面形成凸處。

3.如申請專利範圍第1項或第2項之經口投予劑，其中該凸處係至少1種選自錐體狀、柱體狀、半球狀及錐體台狀之形狀。

4.如申請專利範圍第1項或第2項之經口投予劑，其中該凸處之高度係於10～5000μm之間。

5.如申請專利範圍第1項或第2項之經口投予劑，其中該凸處係於經口投予劑之至少一面，形成複數個。

6.如申請專利範圍第1項或第2項之經口投予劑，其中該藥物含有層係由藥劑及基劑所形成。

7.如申請專利範圍第1項或第2項之經口投予劑，其中該藥物含有層之厚度係0.1～1000μm。

8.如申請專利範圍第2項之經口投予劑，其中該凝膠形成層係具有水膨潤性凝膠形成劑及薄膜形成劑。

9.如申請專利範圍第2項或第8項之經口投予劑，其中含該凝膠形成層凸處之厚度係20～6000μm。

10.一種經口投予劑之製造方法，其特徵係具有

於表面上形成凹處之製程薄膜(process film)上，塗佈

凝膠形成層之塗佈液，使乾燥之步驟、及

於該凝膠形成層上，塗佈藥物含有層之塗佈液，使乾燥，形成以藥物含有層/凝膠形成層/製程薄膜之順序所層合之層合物之步驟、及

準備2個該層合物，使該藥物含有層彼此相黏合而壓著之步驟、及

除去該製程薄膜，切成所定形狀，製作經口投予劑之步驟。

11.一種經口投予劑之製造方法，其特徵係具有

於表面上形成凹處之第1製程薄膜上，塗佈第1凝膠形成層之塗佈液，使乾燥而形成第1凝膠形成層之步驟、及

於該第1凝膠形成層上，印刷藥物含有層之塗佈液，使乾燥，形成比第1凝膠形成層小之藥物含有層之步驟、及

於表面上形成凹處之第2製程薄膜上，塗佈第2凝膠形成層之塗佈液，使乾燥而形成第2凝膠形成層之步驟、及

黏合第1及第2凝膠形成層之彼此周緣部份而製作經口投予劑之步驟。

圖1

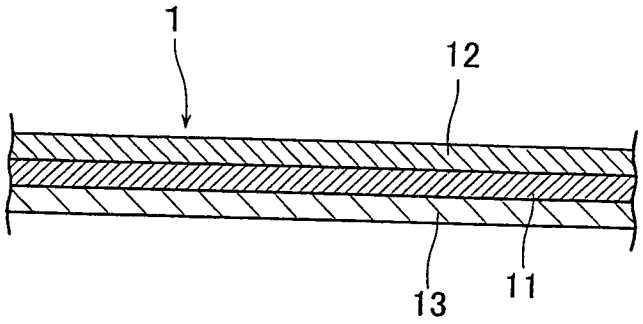
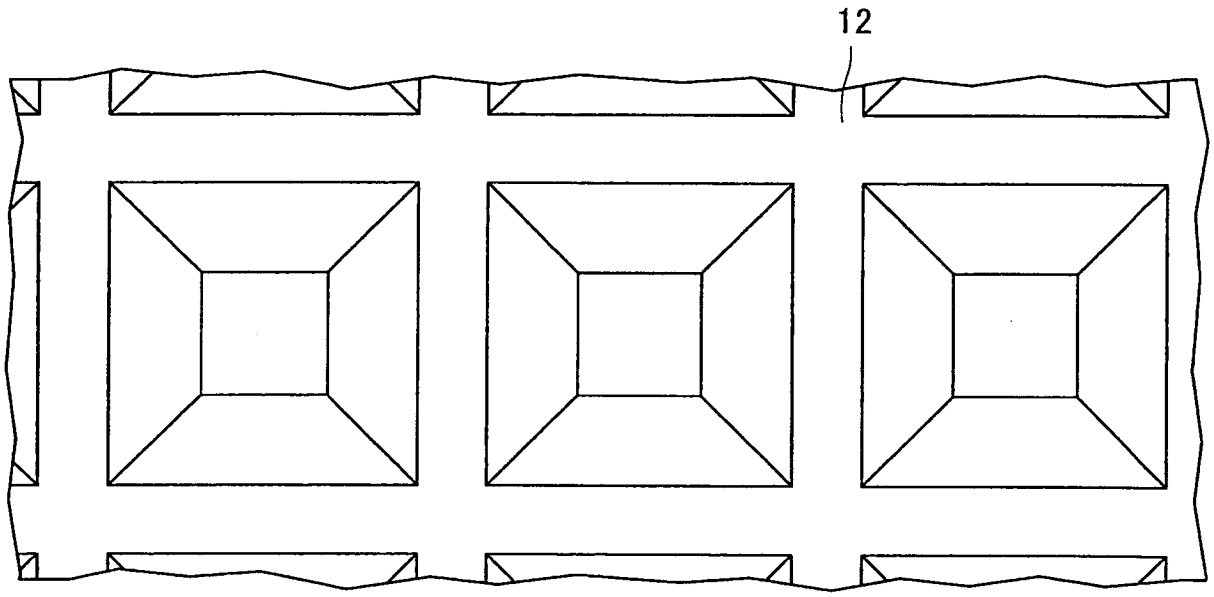


圖2

(a)



(b)

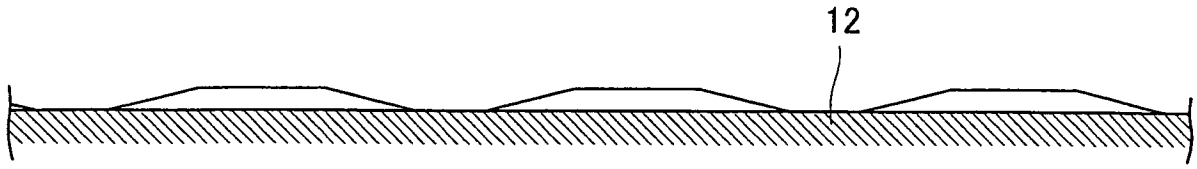
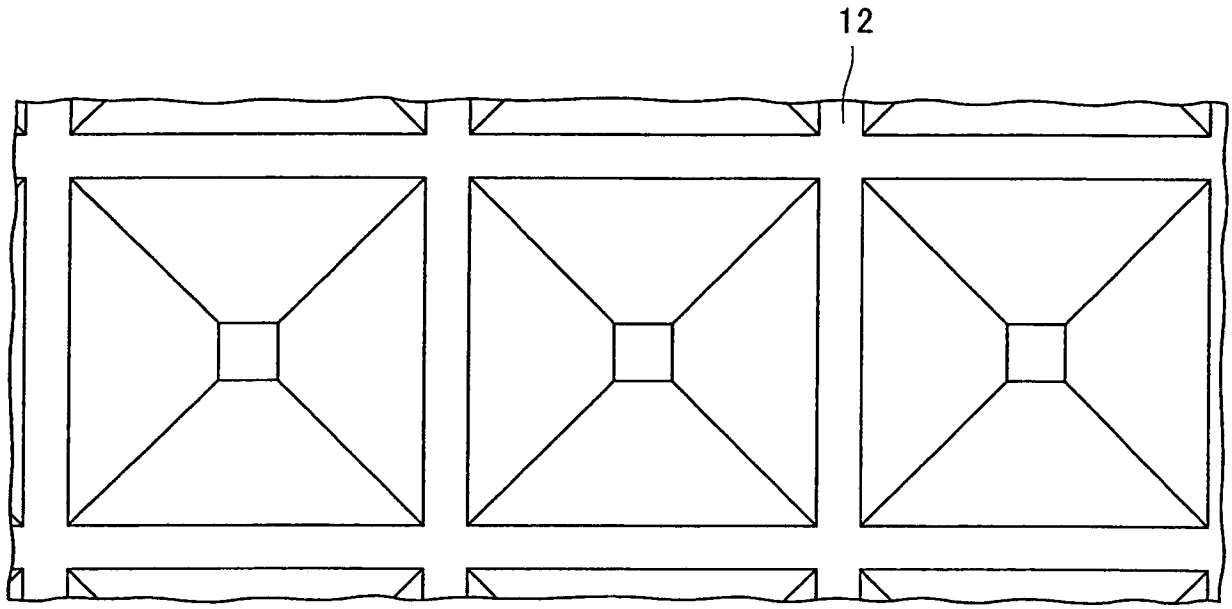


圖3

(a)



(b)

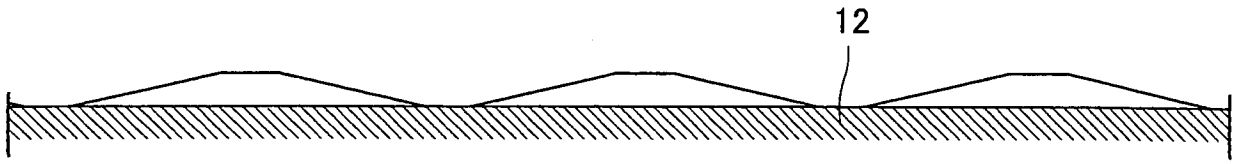
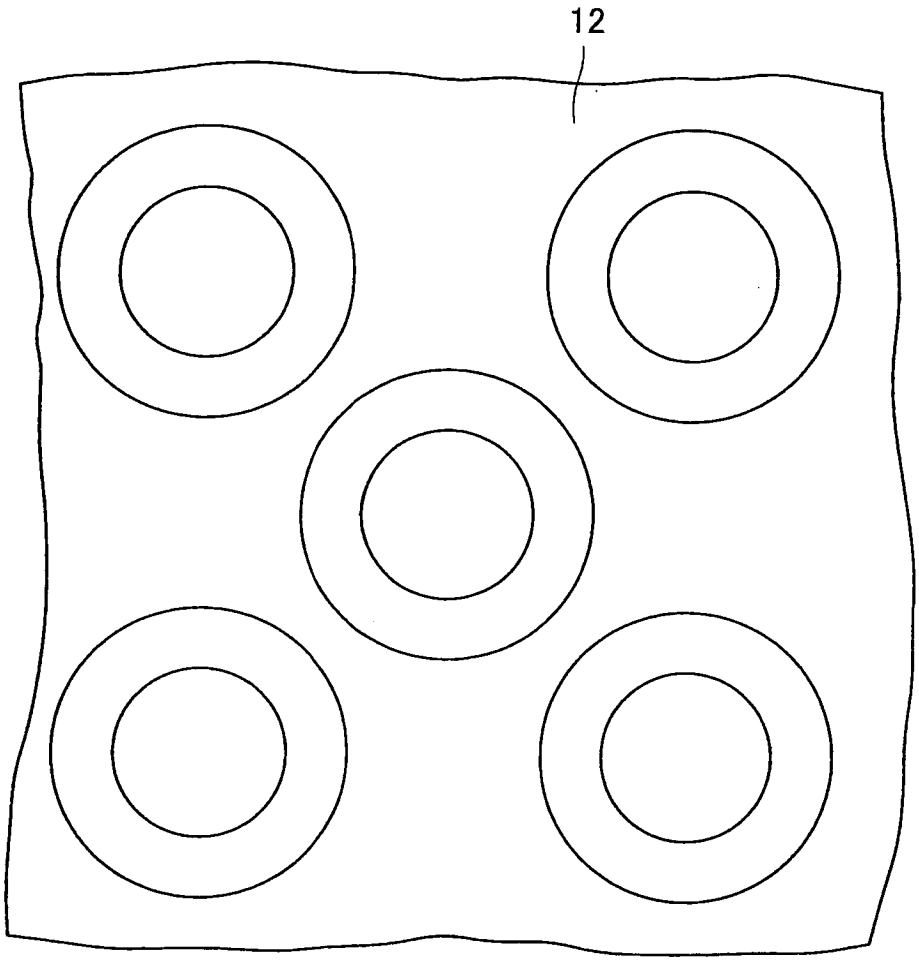


圖4

(a)



(b)

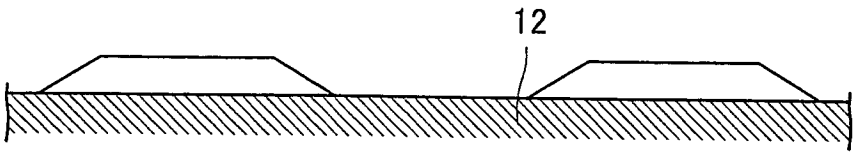


圖5

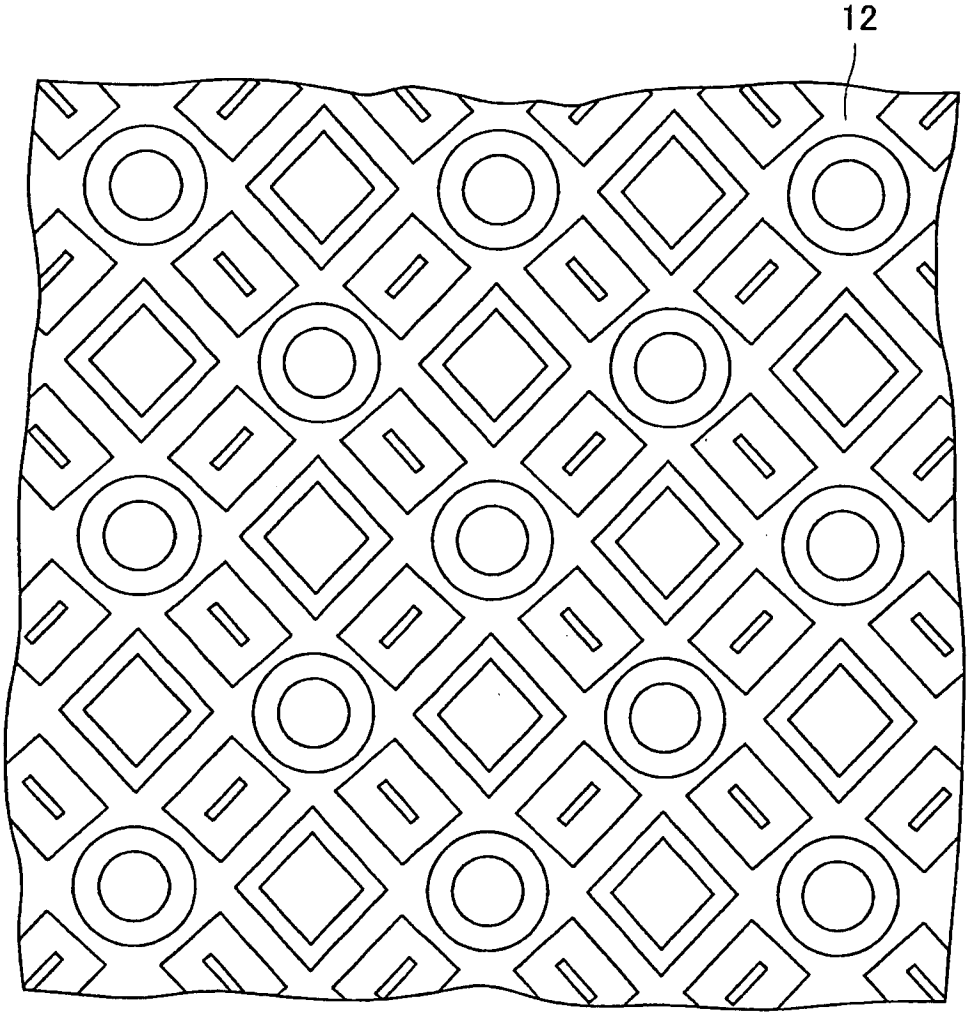
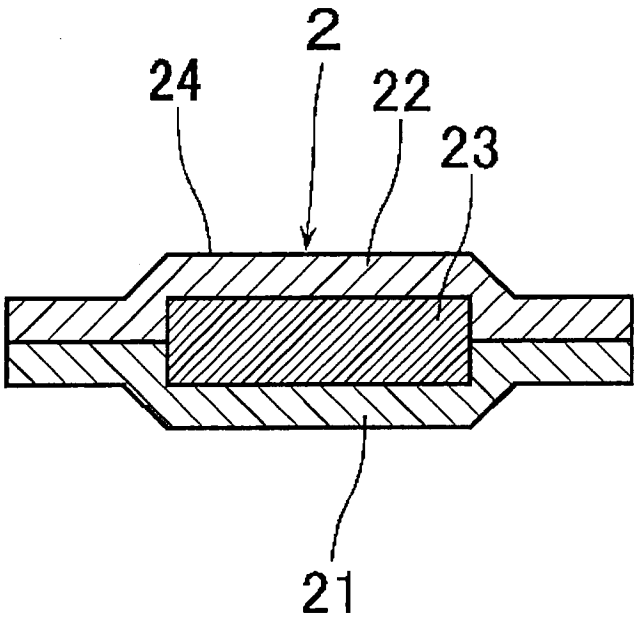


圖6



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：

1：經口投予劑

11：藥物含有層

12：凝膠形成層

13：凝膠形成層

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