



(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 I498132 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：100110571

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 28 日

(51)Int. Cl. : A61K9/70 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K31/4353 (2006.01)

A61K31/426 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/29 印度

743/DEL/2010

(71)申請人：菲瑞茵公司 (荷蘭) FERRING B.V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：古塔 休維塔 GUPTA, SHWETA (IN)；阿呼賈 瓦然德 AHUJA, VARINDER

(IN)；剛吉卡 堤賈斯 GUNJIKAR, TEJAS (IN)；華納伯格 克利斯提那

WANNERBERGER, KRISTIN (CH)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

EP 1428526A1

EP 1514553A1

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 57 頁

(54)名稱

快速溶解之藥學組成物 (二)

A FAST DISSOLVING PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57)摘要

本發明係有關一種包含一攜帶藥學活性成份的開放式基質網狀物之藥學組成物，其中該開放式基質網狀物包含聚果糖。

The subject invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an open matrix network carrying a pharmaceutically active ingredient, wherein the open matrix network comprises levan.

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：100/10571

※申請日：100.2.28

※IPC 分類：

## 一、發明名稱：(中文/英文)

快速溶解之藥學組成物(二)

A FAST DISSOLVING PHARMACEUTICAL COMPOSITION

A61K9/70 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K31/4353 (2006.01)

A61K31/426 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

## 二、中文發明摘要：

本發明係有關一種包含一攜帶藥學活性成份的開放式基質網狀物之藥學組成物，其中該開放式基質網狀物包含聚果糖。

## 三、英文發明摘要：

The subject invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an open matrix network carrying a pharmaceutically active ingredient, wherein the open matrix network comprises levan.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

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

本發明係關於一種快速溶解之藥學組成物、其製造方法及其在治療及預防哺乳動物(特別是人類)之疾病上的用途。

### 【先前技術】

#### 發明背景

經設計以在口腔中釋放出活性成份之快速溶解的藥學劑形已熟知及可使用來輸送廣泛範圍的藥物(治療藥物載劑系統的關鍵回顧(*Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*), 21(6) : 433-475(2004) ; 西爵(Seager)H.(1998), *J. Phar. Pharmacol* 50 : 375-382 ; 班達利(Bandari)等人(2008年1月), 亞洲藥劑學期刊(*Asian Journal of Pharmaceutics*)2-11)。

在快速溶解的劑形中, 藥物可被物理地捕捉在由例如甘露醇及魚明膠(EP 1501534 ; EP 1165053)、改質澱粉(US 6509040)、與胺基酸組合的聚三葡萄糖(EP 1803446)、或與山梨糖醇組合的麥芽糖糊精(US 2004/0228919)組成之基質中。該藥物與載劑材料的溶液、懸浮液或分散液可被填入泡殼空腔中, 冷凍及之後冷凍乾燥。但是, 以此方式所製造的劑形大部分脆及易碎、具有受限的物理強度及無法抵擋任何壓力。此外, 因此製造的劑量單位難以包裝及拆封。

### 【發明內容】

#### 發明概要

本發明提供一種新型的快速溶解口服藥學組成物，其典型呈單位劑形，其典型為一種口服冷凍乾燥物(lyophilisate)(亦名為口服崩解錠劑)。本發明之快速溶解劑形一方面具有相當高的抗拉強度(即，在三點彎曲測試中折斷錠劑所需要之力量)，及另一方面具有快速崩解/溶解時間。尤其是，此相當高的抗拉強度准許容易地從其容器(典型為泡殼包裝)中移出該組成物而沒有崩解。本發明之單位劑形典型可以類似於習知壓錠之方式處理，僅有在與水性液體或與在口內的唾液接觸後發生崩解。

在一個具體實例中，本發明提供一種包含一攜帶藥學活性成份的開放式基質網狀物之藥學組成物，其中該開放式基質網狀物包含聚果糖。

在另一個具體實例中，本發明提供一種包含一攜帶藥學活性成份的基質之藥學組成物，該基質在與水溶液或與唾液接觸後快速崩解，該基質包含聚果糖。

本發明之藥學組成物獨特，其一方面具有相當高的抗拉強度，及另一方面，在水性媒質中或在唾液中快速溶解。

相當高的抗拉強度准許以類似於勻稱壓錠之方式處理該組成物，特別包括從容納它們的包裝(例如，泡殼包裝)中移出，沒有該劑形在手指間損傷的風險。儘管此抗拉強度，本發明之組成物當與水性媒質或與唾液接觸時快速崩解，特別是該組成物當口服取用時快速崩解。在食用後，於水性媒質中或於口腔中崩解(其在與唾液接觸後崩解)，典型在少於30秒內，及更典型在少於10秒內，有時少於9，8，

7, 6, 5, 4, 3, 2或甚至1秒。

因此，本發明進一步提供一種包含藥學活性成份的藥學組成物，其具有一允許消費者以類似於壓錠方式處理該組成物(典型呈單位劑形)之抗拉強度，本發明之藥學組成物典型具有抗拉強度範圍在約0.05至1.6牛頓/平方毫米間，及該組成物具有至少80%在少於30秒內於水性媒質中或於唾液中崩解的快速溶解速率，有時少於10秒及甚至少於9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2或1秒。

本發明之藥學組成物可藉由例如在冷凍乾燥方法中，從一在溶液中包含活性成份及基質形成劑之液體製劑中昇華該溶劑(例如，水)獲得。根據一個具體實例，將單位劑量的量之液體製劑引進凹洞中，然後進行昇華，因此獲得(在昇華後)一呈單位劑形的藥學組成物。該等凹洞可為開放式泡殼包裝的那些，及在昇華步驟後，因此該組成物在該凹洞中形成固體單位劑形，將密封膜或箔放置在該凹洞上以形成一密封的泡殼包裝。

本發明進一步提供一種用來製備藥學組成物的方法，其包括從一在溶劑中包含藥學活性成份及聚果糖之液體製劑中昇華該溶劑。

本發明亦提供一種用來製備藥學組成物的方法，其包括(a)製備一在溶劑中包含聚果糖及活性成份的溶液；(b)冷凍該溶液；(c)從該經冷凍的溶液中昇華該溶劑，其中如此獲得的藥學組成物呈快速分散劑形，其在與水溶液或與唾液接觸後，於少於30秒內崩解。

## 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明提供一種快速溶解的藥學組成物，其典型係可口分散(orodispersible)，其通常以單位劑形(典型為口服的冷凍乾燥物)製備及提供，其包含活性成份及一或多種賦形劑。該賦形劑之至少一種(正常為主基質形成劑)係多醣聚果糖。

下列係在此上述及下列的專利說明書及申請專利範圍中所使用之某些用語：

用語“活性成份”或“藥學活性成份”於本文中將可互換地使用。

用語“藥學組成物”及“組成物”於本文中可互換地使用，以指為本發明之藥學組成物。

用語“單位劑形”或“劑形”於本文中將使用來指出以一活性藥學成份(API)量所調配出之組成物，其劑量係用來以單一劑量給藥至目標個體。該單位劑形可依活性成份的本質、適應證、疾病階段及多種本身已知的其它因素而採用每日一次、兩次、三次或任何其它給藥次數。

應該了解，用語“攜帶”包括在活性成份與基質間之任何形式的交互作用，其允許該基質保持及/或包含一定量的活性成份及在基質崩解後將其釋放至水性媒質或唾液。

應該了解，用語“基質”指示出一種用於活性成份之固體載劑媒質。該基質包含一或多種賦形劑。形成該基質的賦形劑於本文中有時可指為“基質形成劑”及該等試劑每種指為“基質形成劑”。

應該了解，用語“開放式基質網狀物”包括具有遍及整體分散的隙縫之可溶於水或水可分散的載劑材料(基質形成試劑)之基質。該基質在與水溶液或與唾液接觸後快速崩解。

在一個具體實例中，聚果糖係在該組成物中的唯一基質形成劑。在另一個具體實例中，可於該組成物中存在一或多種二級基質形成劑。

有用作為二級基質形成劑的糖類、糖醇類、單糖類、雙糖類、三糖類、多醣類、蛋白質、胺基酸類、膠及其類似物之非為限制的實施例包括(沒有限制)甘露醇、海藻糖、蜜三糖、肌醇、聚三葡萄糖、蔗糖、乳糖、右旋糖、丁四醇、木糖醇、乳糖醇、麥芽糖醇、異麥芽酮糖醇(isomalt)、丙胺酸、精胺酸、酥胺酸、甘胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、組胺酸、纈胺酸、脯胺酸、離胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、核糖、葡萄糖、半乳糖、果糖、麥芽糖、麥芽三糖、關華豆膠、三仙膠、特拉加康斯樹膠、矽酸鎂鋁等等。

通常來說，該調配物之剩餘部分可為基質。因此，聚果糖基質的百分比可接近100%。根據本發明，有用的二級基質形成劑之量範圍可從約0至約90%。

在本發明的一個具體實例中，聚果糖係在該組成物中的主基質形成劑。在另一個具體實例中，該組成物進一步包含甘露醇或蜜三糖或海藻糖或其組合作為二級基質形成劑。

在一個具體實例中，聚果糖係基質形成劑，其含量係出自該組成物的整體重量之10-99.99%。在另一個具體實例中，所包含的聚果糖係出自該組成物的整體重量之

30-75%。在更另一個具體實例中，所包含的聚果糖係出自該組成物的整體重量之40-70%。在更另一個具體實例中，所包含的聚果糖係出自該組成物的整體重量之50-65%。

在其它具體實例中，使用甘露醇或海藻糖或蜜三糖或其組合作為二級基質形成劑，其含量係出自該組成物的整體重量之0-89.99%。在一個具體實例中，這些二級基質形成劑的含量係出自該組成物的整體重量之15-50%。在另一個具體實例中，這些二級基質形成劑的含量係出自該組成物的整體重量之25-50%。

因此，本發明之組成物可為一包含聚果糖作為主基質形成劑及甘露醇或海藻糖或蜜三糖(或其組合)作為二級基質形成劑，且菊糖構成10-99.99%(成份的全部%皆係w/w，其意謂著出自結合的組成物之全部構成物重量的所提及之成份重量)，及該二級基質形成劑構成0-89.99%，典型為25-50%。該活性成份的含量典型可(但不唯一)依活性成份的本質而最高為整體組成物的90%，典型在範圍約0.01-70%內。在一個具體實例中，所包含的活性成份係出自該組成物的整體重量之0.01-1%。在另一個具體實例中，所包含的活性成份係出自該組成物的整體重量之0.5-2%。在更另一個具體實例中，所包含的活性成份係出自該組成物的整體重量之5-30%。在其它具體實例中，所包含的活性成份係出自該組成物的整體重量之20-40%。在更其它具體實例中，所包含的活性成份係出自該組成物的整體重量之60-90%。

在一個具體實例中，本發明之組成物不包括魚明膠。

在另一個具體實例中，本發明之組成物不包括改質澱粉。  
在另一個具體實例中，本發明之組成物不包括與胺基酸組合的聚三葡萄糖。在另一個具體實例中，本發明之組成物不包括與山梨糖醇組合的麥芽糖糊精。

“崩解時間”及“溶解時間”於本文中可互換地使用，及應該了解其意謂著本發明之組成物在水溶液中或在口腔內由唾液溶解或崩解所需要的時間。

如於本文中所使用，應該了解“口服溶解時間”意謂著本發明之組成物溶解在口腔中所需要的時間。

如於本文中所使用，應該了解“迅速/快速崩解/溶解”包括本發明之組成物的至少80%(典型為該組成物的90%及更典型為100%)，於10秒內及有時甚至於9，8，7，6，5，4，3，2或1秒內在水性媒質中或在口腔的唾液中崩解。

如於本文中所使用，水性媒質的實施例有水或緩衝液(例如，磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸氫鈉)或人工唾液，如由摩加利亞(Morjaria)等人(2004年5月)描述在溶解技術(*Dissolution Technologies*)12-15中。

如於本文中所使用，唾液指為在哺乳動物(特別是人類)的口腔中之唾液。

如於本文中所使用，應該了解“抗拉強度”係折斷錠劑所需要的力量，其藉由三點彎曲測試測量，其中該錠劑接受彎曲應力(莫得(Mohd)等人。(2002)，藥物發展及工業製藥業(*Drug Development and Industrial Pharmacy*)28(7)：809-813)。

在一個具體實例中，本發明之藥學組成物具有抗拉強度在範圍約0.05-1.6牛頓/平方毫米內。在另一個具體實例中，本發明之藥學組成物具有抗拉強度在範圍約0.15-1.4牛頓/平方毫米內。在更另一個具體實例中，本發明之藥學組成物具有抗拉強度在範圍約0.3-0.85牛頓/平方毫米內。

已設想本發明之藥學組成物具有快速崩解/溶解速率，如此該組成物的至少80%在30秒內溶解於水性媒質中或於唾液中，典型在10秒內。在一個具體實例中，本發明之藥學組成物具有快速崩解/溶解速率，如此該組成物的至少90%於30秒內溶解在水性媒質中或在唾液中，典型在10秒內。

在一個具體實例中，本發明之藥學組成物具有抗拉強度在範圍約0.05-1.6牛頓/平方毫米內及一快速崩解/溶解速率，如此該組成物的至少80%於30秒內溶解在水性媒質中或在唾液中，典型在10秒內。

在另一個具體實例中，本發明提供一種包含藥學活性成份的藥學組成物，其具有抗拉強度範圍在約0.15至1.4牛頓/平方毫米間及一快速崩解/溶解速率，如此該組成物的至少80%在30秒內溶解於水性媒質中或於唾液中，典型在10秒內。

在另一個具體實例中，本發明提供一種包含藥學活性成份的藥學組成物，其具有抗拉強度範圍在約0.3至0.85牛頓/平方毫米間及一快速崩解/溶解速率，如此該組成物的至少80%於30秒內溶解在水性媒質中或在唾液中，典型在10

秒內。

在一個具體實例中，本發明之藥學組成物具有抗拉強度在範圍約0.05-1.6牛頓/平方毫米內及一快速崩解/溶解速率，如此該組成物的至少90%於30秒內溶解在水性媒質中或在唾液中，典型在10秒內。

在另一個具體實例中，本發明提供一種包含藥學活性成份的藥學組成物，其具有抗拉強度範圍在約0.15至1.4牛頓/平方毫米間及一快速崩解/溶解速率，如此該組成物的至少90%於30秒內溶解在水性媒質中或在唾液中，典型在10秒內。

在另一個具體實例中，本發明提供一種包含藥學活性成份的藥學組成物，其具有抗拉強度範圍在約0.3至0.85牛頓/平方毫米間及一快速崩解/溶解速率，如此該組成物的至少90%於30秒內溶解在水性媒質中或在唾液中，典型在10秒內。

該開放式基質網狀物能夠讓液體透過隙縫進入該劑形及滲透通過其內部。由水性媒質(諸如唾液、水等等)滲透而將該劑形的內部及外部二者之載劑材料曝露至該水性媒質或唾液的作用，藉此該載劑材料之網狀物快速崩解/溶解。

該開放式基質結構係多孔本質及可提高劑形之崩解(如與普通固體形狀的藥學劑形(諸如，(粒狀及壓緊的)錠劑、藥丸、膠囊、栓劑及陰道藥栓)比較)。快速崩解造成由該基質所攜帶的活性成份快速釋放。

在本發明中，該開放式基質網狀物之載劑材料係聚果

糖或其衍生物。

聚果糖 (levan)(亦名為 leaven、levulosan、polyfructosan, polyfructose及 polylevulan)係果糖  $C_6H_{12}O_6$  的聚合物。聚果糖係在果糖環間具有  $\beta$ -(2- $\rightarrow$ 6)連結之多醣，其中該數字描述在連結的果糖環中之碳原子及  $\beta$  描述立體化學關係。果聚糖亦已描述為聚果糖，其中在D-果呋喃糖苷單體單位間佔支配地位的糖苷鍵係  $\beta$ -(2- $\rightarrow$ 6)。果聚糖通常由微生物製得及在植物中不發生如為高分子量化合物。可在青草中發生某些具有分子量小於100,000道耳吞 (Daltons)的低分子量果聚糖。

如於本文中所使用，應該了解“聚果糖”包括來自任何來源的聚果糖，諸如(但不限於)印度麴菌 (*A. indicus*)、雜色麴菌 (*A. versicolor*)、次氧化醋菌 (*Acetobacter suboxydans*)、無色桿菌屬 (*Achromobacter* spp.)、放線菌屬 (*Actinomycenes* sp.)、黏放線菌 (*Actinomyces viscosus*)、產氣桿菌 (*Aerobacter aerogenes*)、產果聚糖氣桿菌 (*Aerobacter levanicum*)、薩氏麴菌 (*Aspergillus sydowi*)、圓褐固氮菌 (*Azotobacter chroococcum*)、多黏桿菌 (*Bacillus polymyxa*)、芽胞桿菌 (*Bacillus licheniformis*)、軟化芽胞桿菌 (*Bacillus macerans*)、巨桿菌 (*Bacillus megatherium*)、腸系膜桿菌 (*Bacillus mesentericus*)、枯草桿菌 (*Bacillus subtilis*)、馬鈴薯桿菌 (*Bacillus vulgatus*)、果聚糖棒桿菌 (*Corynebacterium laevaniformans*)、草生伊文氏桿菌 (*Erwinia herbicola*)、氧化葡萄桿菌 (*Gluconobacter oxydans*)、腸系膜狀白念珠球菌

(*Leuconostoc mesenteroides*)、黏液牙黴菌(*Odontomyces viscosus*)、玻璃植物桿菌(*Phytobacterium vitrosum*)、桃李植物單胞菌(*Phytomonas pruni*)、螢光假單胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、丁香假單胞菌(*Pseudomonas syringae*)、栖李假單胞菌(*Pseudomonas prunicola*)、齧齒羅氏菌(*Rothia dentocariosa*)、基利恩沙雷菌(*Serratia kiliensis*)、牛鏈球菌(*Streptococcus bovis*)、變種鏈球菌(*Streptococcus mutans*)、涎鏈球菌(*Streptococcus salivarius*)、野油菜黃原桿菌(*Xanthomonas campestris*)、桃黃原桿菌(*Xanthomonas pruni*)、運動發酵單孢菌(*Zymomonas mobilis*)等等。在特定的具體實例中，聚果糖係從發酵單孢菌屬及桿菌屬物種獲得。在更特定的具體實例中，聚果糖係從運動發酵單孢菌獲得。

亦應瞭解可使用聚果糖之衍生物(例如，如描述在WO 98/03184中)取代聚果糖。

該藥學活性成份可包括任何藥學成份，諸如藥物、化合物、胜肽、核苷酸等等。

可由本發明之開放式基質網狀物攜帶的藥物之非為限制的實施例有止痛劑、 $\alpha$ 阻斷劑、抗過敏劑、治氣喘藥、(過敏性鼻炎、慢性蕁麻疹)、抗發炎劑、制酸劑、驅蠕蟲藥、抗心律不整劑、抗關節炎藥、抗菌劑、抗焦慮藥、抗凝聚劑、抗抑鬱劑、治糖尿病劑、止腹瀉劑、抗利尿劑、抗癲癇藥、抗黴菌劑、治痛風藥、治高血壓藥、抗失禁劑、抗失眠藥、抗瘧疾藥、治偏頭痛藥、抗毒蕈鹼劑、抗腫瘤劑

及免疫抑制劑、抗原生動物藥、治風濕藥、抗鼻炎劑、抗痙攣藥(anti-spasmodic)、抗甲狀腺劑、抗病毒藥、抗焦慮劑、鎮靜劑、安眠藥及抗精神分裂病藥、 $\beta$ -阻斷劑、抗良性增生藥(BHP)、心肌收縮藥、皮質類固醇、咳嗽抑制劑、細胞毒素、解充血藥、糖尿病性胃滯留、利尿劑、酵素類、抗帕金森氏症藥、胃腸藥、組織胺受體拮抗劑、不育、子宮內膜組織異位形成、荷爾蒙替代療法、脂質調節劑、局部麻醉劑、神經肌肉劑、硝酸鹽及抗心絞痛劑、月經失調、動暈症、抗疼痛藥、止嘔劑、運動疾病、營養品、類鴉片止痛劑、口服疫苗、蛋白質、胜肽及重組藥物、防止化學療法引起及手術後噁心質子泵抑制劑、精神分裂症、性激素及避孕劑、癲癇發作/恐慌症、性功能障礙(男性及女性)、殺精劑(spermicides)、興奮藥排泄機能障礙、獸醫用藥等等。

這些藥物之特定非為限制的實施例有：

$\alpha$ 阻斷劑：坦索羅辛(tamsulosine)

止痛劑及抗發炎藥：阿斯匹靈、氧化鋁縮阿司匹靈、金諾芬(auranofin)、炎爽痛、撲炎痛(benorylate)、二氟苯水楊酸、艾特多雷克、芬布芬(fenbufen)、菲諾洛芬(fenoprofen)鈣、氟聯苯丙酸、伊布洛芬、吲哚美辛、苯酮苯丙酸、甲氧萘酸、甲滅酸、萘布救痛、甲氧萘丙酸、奧沙普泰(oxaprozin)、羥基保泰松、苯基保泰松、吡氧噻、舒林達酸、乙醯胺苯酚。

制酸劑：氫氧化鋁、碳酸鎂、三矽酸鎂、水滑石、二美矽酮(dimethicone)。

驅蟲藥(antihelmintics)：胺基甲酸甲酯(albendazole)、  
羥萘酸苳芬寧(bephenium hydroxynaphthoate)、肯苯達唑  
(cambendazole)、二氯芬(dichlorophen)、伊維菌素、苯并噻  
唑甲胺基甲酸、羥胺喹、苯亞砒咪胺酯、間酚噻啉雙羥萘  
酸鹽、吡喹酮、噻啉雙羥萘酸鹽、涕必靈。

抗過敏劑：地氯雷他定(des loratidine)、氯雷他定  
(loratidine)、蒙特魯卡斯特(Montelukast)、蒙特魯卡斯特  
鈉、西替利 (Cetirizin)、非索非那定(Fexofenadin)、依巴  
斯汀(Ebastine)。

抗心律不整劑：乙胺碘呋酮 HCl、丙吡胺  
(disopyramide)、醋酸氟卡胺(flecainide acetate)、奎尼啉硫  
酸鹽。

抗菌劑：苯乙苳胺盤尼西林、西諾沙星(cinoxacin)、環  
丙沙星(ciprofloxacin)HCl、克拉黴素、氯法齊明  
(clofazimine)、氯噻青黴素、地美環素(demeclocycline)、強  
力黴素(doxycycline)、紅黴素、乙硫異菸醯胺、亞胺盤尼、  
啉酮酸、硝基呋喃妥因、利福平(rifampicin)、螺旋黴素、  
苯甲醯磺胺、周效磺胺(sulphadoxine)、磺胺甲基噻啉  
(sulphamerazine)、乙醯磺胺、達淨磺胺、磺胺異 唑  
(sulphafurazole)、磺胺甲異 唑、磺胺吡啉、四環素、甲氧  
苳胺啉。

抗凝聚劑：雙香豆素、雙吡大莫、醋硝香豆素  
(nicoumalone)、苯茛滿二酮。

抗抑鬱劑：安莫散平、西拉引啉(ciclazindol)、麥普替

林(maprotiline)HCl、米安西林(mianserin)HCl、去甲替林(nortriptyline)HCl、妥唑酮HCl、三甲丙咪 順丁烯二酸鹽。

治糖尿病劑：乙醯苯磺醯環己脲、氯磺丙脲、優降糖、甲磺吡脲、吡磺環己脲、甲磺氮 脲、甲苯磺丁脲。

止腹瀉劑：阿托品硫酸鹽、磷酸可待因、地芬諾酯+阿托品(co-phenotrope)、地芬諾辛(difenoxin)、鹽酸樂必寧、蘇發梭辛(suphasolazine)、美沙拉 (mesalazine)、奧沙拉(olsalazine)、皮質類固醇、培尼皮質醇。

抗利尿劑：去氫加壓素、醋酸去氫加壓素。

抗癲癇藥：貝克拉胺(beclamide)、胺甲醯氮 、氯硝西泮(clonazepam)、乙妥英(ethotoin)、甲妥英(methoin)、甲琥胺(methsuximide)、甲苯比妥(methylphenobarbitone)、氧醯胺氮 、對甲雙酮(paramethadione)、苯乙醯脲、苯巴比妥(phenobarbitone)、苯妥英、苯琥胺(phensuximide)、普里米酮(primidone)、硫噻 (sulthiame)、丙戊酸。

抗黴菌劑：兩性黴素、硝酸布妥克那唑、克黴唑(clotrimazole)、氯苯甲氧咪唑硝酸鹽、氟康唑(fluconazole)、氟胞嘧啶、灰黃黴素、衣康唑(itraconazole)、克康那唑、雙氯苯咪唑、納他黴素(natamycin)、耐絲菌素、硝酸硫可吡唑、特比萘芬(terbinafine)HCl、特康唑(terconazole)、治可那唑、十一碳烯酸。

治痛風劑：別嘌呤醇、丙磺舒、苯磺唑酮(sulphinpyrazone)。

抗高血壓劑：氯氯地平(amlodipine)、貝尼地平

(benidipine)、達羅地平(darodipine)、地爾硫卓(diltiazem)HCl、氯甲苯噻、費洛第平(felodipine)、氯壓脈醋酸酯、吲哚拉明(indoramin)、伊拉第平(isradipine)、米諾地爾(minoxidil)、硝吡胺甲酯HCl、尼非第平、尼莫第平(nimodipine)、苯氧苄胺HCl、哌唑井HCl、利血平、特拉唑(terazosin)HCl。

抗失眠藥：佐沛眠(Zolpidem)。

治瘧疾藥：胺酚喹、氯喹、氯丙胍(chloroproguanil)HCl、鹵泛群(halofantrine)HCl、甲氟喹HCl、氯胍(proguanil)HCl、乙嘧啶、奎寧硫酸鹽。

治偏頭痛藥：利扎曲普坦(rizatriptan)、二氫麥角胺甲磺酸鹽、麥角胺酒石酸鹽、美西麥角(methysergide)順丁烯二酸鹽、苯噻啶(pizotifen)順丁烯二酸鹽、舒馬曲普坦(sumatriptan)琥珀酸鹽、咖啡因。

抗毒蕈鹼劑：奧昔布寧(oxybutinin)、托特羅定、阿托品、苯海索(benzhexol)HCl、二環己丙醇、二乙基胺丙酚噻HCl、東莨菪鹼溴丁烷、莨菪鹼、溴莨菪雷、鄰甲苯海拉明、羥苄利明(oxyphencylamine)HCl、托品醯胺。

抗腫瘤藥及免疫抑制劑：胺基苯乙哌啶酮、安吡啶(amsacrine)、咪唑硫嘌呤(azathioprene)、白消安、苯丁酸氮芥、環孢素、達卡巴仁(dacarbazine)、雌二醇氮芥、鬼臼乙叉、環己亞硝脲、苯丙胺酸氮芥、巰基嘌呤、胺基甲基葉酸、絲裂黴素、氯苯二氯乙烷、米托蒽醌(mitozantrone)、普魯卡胺HCl、檸檬酸它莫西芬、睪內酯(testolactone)。

抗原生動物藥：苳硝唑(benznidazole)、氯碘羥喹啉、癸氧喹酯(decoquinate)、二碘羥喹啉、糠二氯散(diloxanide furcated)、二硝托胺(dinitolmide)、富來頓(furazolidone)、甲硝噻唑、尼莫拉唑(nimorazole)、硝康脔、奧硝唑(ornidazole)、替硝唑(tinidazole)。

治風濕藥：伊布洛芬、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、炎爽痛、二氯胺苯乙酸鈉、二氯苯水楊酸、艾特多雷克、苯酮苯丙酸、吲哚美辛、甲滅酸、甲氧萘丙酸、吡氧噻、阿斯匹靈、撲炎痛、金諾芬、青黴胺。

治鼻炎藥、治蕁麻疹藥：西替利、非索非那定、依巴斯汀、氯雷他定、蒙特魯卡斯特。

抗痙攣藥：無水間苯三酚。

抗甲狀腺劑：卡比馬唑(carbimazole)、丙硫脲酮。

抗病毒藥：阿塞維爾、金剛烷胺鹽酸、泛昔洛韋(famciclovir)、齊多夫定(zidovadine)、地丹諾辛(didanosine)、扎西他濱(zalcitabine)、膦甲酸(foscarnet)鈉。

抗焦慮劑、鎮靜劑、安眠藥及抗精神分裂病藥：三氬二氬平、異戊巴比妥(amylobarbitone)、巴比妥、苯他西洋(bentazepam)、溴西洋(bromazepam)、溴哌利多(bromperidol)、伯替唑他(brotizolam)、正丁巴比妥(butobarbitone)、阿大靈、氯二氬平、氯曲米(chlorpheniramine)、氯美噻唑(chlormethiazole)、氯丙(chlorpromazine)、可洛巴寧(clobazam)、氯硝西洋(clonazepam)、氯噻西洋(clotiazepam)、氯氬平(clozapine)、

二氮平、氟哌利多(droperidol)、炔己蟻胺(ethinamate)、氟阿尼酮(fluanisone)、氟耐妥眠(flunitrazepam)、三氟丙(fluopromazine)、癸酸三氟噻吨(flupenthixol decanoate)、氟奮乃靜(fluphenazine)癸酸酯、氟胺安定、氟哌啶醇、氯羧安定、氯甲西泮(lormetazepam)、美氮平(medazepam)、胺甲丙二酯、安眠酮(methaqualone)、咪唑倫(midazolam)、耐妥眠、去甲羧基安定、戊巴比妥(pentobarbitone)、配非那靜脫羧腎上腺素、匹莫齊特(pimozide)、普氯苯噻肼、假麻黃鹼HCl、舒必利(sulpride)、羧基安定、甲硫噻、三唑倫、佐匹克隆。

$\beta$ -阻斷劑：阿西布特洛、阿普洛爾(alprenolol)、阿廷諾、拉倍他洛、美托普洛、那杜洛、奧普倫諾、丙哌洛、心得安(propanolol)。

心肌收縮劑：胺力農(amrinone)、洋地黃毒素、地谷新、依諾昔酮(enoximone)、毛花洋地黃苷(lanatoside)C、甲基地谷新(medigoxin)。

皮質類固醇：貝可皮質醇、貝皮質醇、亞丁皮質醇、可體松醋酸酯、去氧米松(desoxymethasone)、地塞米松、氟氫可體松醋酸酯、氟尼縮松(flunisolide)、氟考龍(fluocortolone)、丙酸氟替皮質醇、氫化可體松、甲基培尼皮質醇、培尼皮質醇、普賴松、特安皮質醇。

咳嗽抑制劑：磷酸可待因、右美沙芬(dexomethorphan)、呱芬那辛、福爾可定(pholcodine)、二乙醯嗎啡、美沙酮。

細胞毒素：異環磷酸胺、苯丁酸氮芥、苯丙胺酸氮芥、白消安、細胞毒素抗體、杜薩魯比辛、依畢魯比辛、普利卡黴素(plicamycin)、博萊霉素(bleomycin)、胺基甲基葉酸、阿糖胞苷、氟達拉賓(fludarabine)、吉西他濱(gencitabine)、氟尿嘧啶、巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、長春新鹼、長春鹼、長春地辛、鬼臼乙叉。

解充血藥：假麻黃鹼鹽酸。

利尿劑：乙醯唑醯胺、胺氯吡脒、苄氟噻(bendrofluazide)、丁苯氧酸、氯噻、氯噻酮(chlorthalidone)、利尿酸、呋塞米(frusemide)、甲苯噻唑磺胺、螺旋內酯、三胺喋呤。

酵素類：胰酶、胃液素、脂肪分解酶。

癲癇：加巴噴丁(gabapentin)

治帕金森氏症藥：甲磺酸溴麥角克普汀、馬來酸麥角乙脲(lysuride mesylate)、辛洁林、對-氟辛洁林(para-fluoroselegiline)、拉札貝胺(lazabemide)、拉撒吉林(rasagiline)、2-BUMP [N-(2-丁基)-N-甲基炔丙基胺]、M-2-PP [N-甲基-N-(2-戊基)-炔丙基胺]、MDL-72145 [ $\beta$ -(氟亞甲基)-3,4-二甲氧基-苯乙胺]、莫非吉蘭(mofegiline)、阿朴嗎啡、N-丙基降阿朴啡、卡麥角林(cabergoline)、麥角苄酯(metergoline)、那高利特(naxagolide)、帕格萊、吡貝地爾(piribedil)、羅匹尼洛(ropinirole)、特麥角脲(terguride)、喹高利特(quinagolide)。

胃腸藥：秘可舒、希美替定、希塞菩、氫苯哌酯HCl、

多普利杜、美多普胺、啡莫替定(famotidine)、樂必寧、美沙拉、尼哞泰汀、埃索美拉唑(esomeprazole)、美托哌丙(metopimazine)、泮托拉唑(pantoprazole)、安坦息吐HCl(ondansetron HCl)、格拉司瓊(granisetron)、托烷司瓊(tropisetron)、多拉司瓊、雷尼替定HCl、柳氮磺胺吡啶(sulphasalazine)、蘭索拉唑(lanzoprazole)。

組織胺受體拮抗劑：阿伐斯汀(acrivastine)、阿提咪唑、星納利淨(cinnarizine)、賽克利、賽浦希他啉HCl、乘暈寧、氟苯桂淨HCl、氯雷他定、美克洛(meclozine)HCl、奧沙米特(oxatomide)、丁苯派丁醇、屈普利汀。

荷爾蒙替代療法：去氫逆孕酮。

高血壓：伊那拉普利。

哺乳期：催產素、催產素同效劑。

脂質調節劑：倍脂利、對氯苯氧異丁酸乙酯、芬諾菲布、健菲布旨、丙丁酚。

局部麻醉藥：阿美索卡因、阿米洛卡因(amylocaine)、苯卡因、丁吶卡因(bucricaine)、佈匹卡因(bupivacaine)、布大卡因(butacaine)、布坦卡因(butanilicaine)、丁托西卡因(butoxycaine)、胺基苯甲酸丁酯、卡替卡因(carticaine)、氯普魯卡因、辛可卡因(cinchocaine)、氯丁卡因(clibucaine)、氯美卡因(clormecaine)、古柯、古柯鹼、環美卡因(cyclomethycaine)、二甲異喹(dimethisoquin)、狄帕洛東(diperodon)、達克卡因(dyclocaïne)、氯乙烷、對-哌啶基乙醯基胺基苯甲酸乙酯、依替卡因(etidocaine)、海克卡因

(hexylcaine)、異丁坦苯(isobutamben)、凱托卡因(ketocaine)、利多卡因(lignocaine)、甲比卡因、美普卡因(meperylaine)、麥替卡因(myrtecaine)、奧他卡因(octacaine)、奧昔卡因(oxethazaine)、奧布卡因(oxybuprocaine)、對乙氧卡因(parethoxycaine)、丙嗎卡因(pramoxine)、必洛卡因、普魯卡因、普羅普諾卡因(propranocaine)、普西卡因、丙美卡因(proxymetacaine)、羅哌卡因(ropivacaine)、托利卡因(tolycaine)、三卡因(tricaine)、三甲卡因(trimecaine)、伐多卡因(vadocaine)。

動暈症藥：苯海拉明。

神經-肌肉藥：吡啶斯狄明。

硝酸鹽及其它抗心絞痛劑：硝酸戊酯、三硝酸甘油酯、異山梨醇二硝酸酯、異山梨醇單硝酸酯、新戊四醇四硝酸酯。

營養品： $\beta$ 胡蘿蔔素、維他命(諸如，維他命A、維他命B2、維他命D、維他命E、維他命K)、礦物質。

類鴉片止痛劑：可待因、普帕西芬、二乙醯嗎啡、二氫可待因、美普他酚(meptazinol)、美沙酮、嗎啡、那布扶林、鎮痛新。

口服疫苗：為了防止或減低下列疾病的症狀，諸如流行性感冒、結核病、腦膜炎、肝炎、百日咳、小兒麻痺症、破傷風、白喉、瘧疾、霍亂、疱疹、傷寒、HIV、AIDS、麻疹、萊姆關節炎、旅行者腹瀉、肝炎A、B及C、中耳炎、登革熱、狂犬病、副流感、德國麻疹、黃熱病、痢疾、退伍軍人症、毒漿體原蟲病、Q熱、出血性發熱、阿根廷出血

性發熱、蛀牙、南美錐蟲病、由大腸桿菌造成的泌尿道感染、肺炎雙球菌感染症、腮腺炎、切昆貢亞熱(Chikungunya)、乾草熱、氣喘、類風濕性關節炎、癌、球蟲病、新城雞瘟、地方性肺炎、貓白血病、萎縮性鼻炎、丹毒、口蹄疫及豬肺炎；或為了防止或減低由下列所造成的疾病之症狀：弧菌物種、沙門氏菌物種、博德氏桿菌物種、嗜血桿菌物種、弓漿蟲(*Toxoplasmosis gondii*)、巨細胞病毒、衣原體物種、鏈球菌物種、諾瓦克(Norwalk)病毒、大腸桿菌(*Escherischia coli*)、幽門螺旋桿菌、輪狀病毒、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningiditis*)、腺病毒、EB病毒、日本腦炎病毒、肺胞囊蟲(*Pneumocystis carini*)、單純疱疹、梭狀芽孢桿菌物種、呼吸道融合瘤病毒、克雷白氏菌物種、志賀氏菌物種、繡色假單孢菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、小病毒、曲狀桿菌(*Campylobacter*)物種、立克次體物種、水痘帶狀疱疹、耶爾森氏菌(*Yersinia*)物種、羅氏河病毒、J.C.病毒、馬玫瑰球菌(*Rhodococcus equi*)、黏膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)及溶血性巴氏桿菌(*Pasteurella haemolytica*)。

排泄機能障礙：坦索羅辛、氯化錯司匹恩(trospium chloride)、托特羅定(olterodine)、奧昔布寧。

蛋白質、胜肽及重組藥物：重組激素及同功激素、重組細胞素、重組纖維蛋白溶酶原、TNF受體融合蛋白質、單株抗體、核酸類、反義寡核苷酸類、寡核苷酸類、糖蛋白類及黏附分子。

動物關節炎(veterinary arthiritis)：替泊沙林(tepoxalin)。

性激素及避孕劑：檸檬酸克樂米芬、丹納唑、去氧孕烯(desogestrel)、乙炔雌二醇、炔諾醇、雙醋炔諾醇、左諾杰垂、乙酸甲羥黃體酮、甲基乙炔氫偶素、甲基孕酮、降雄甾炔酮、庚酸降雄甾炔酮、諾杰垂、雌二醇、軛合的雌激素、去氫逆孕酮、孕酮、吡唑孕酮、己烯雌酚、孕酮、替勃龍(tibolone)。

精神分裂症：奧蘭氮平(olanzapine)、麥角溴菸鹼酯。

性功能障礙：卡麥角林(cabergolin)、催產素、塔大拉非(tadalafil)、絲登拿菲、伐地那非(vardenafil)。

殺精劑：壬苯聚醇9。

興奮藥：安非他命、右旋安非他命、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、芬氟拉明(fenfluramine)、氯苯咪唑、苯異妥英(pemoline)。

在特定非為限制的具體實例中，該活性成份係醋酸去氫加壓素。在此具體實例中，該劑形可使用於排泄延緩上或於失禁、原發性夜遺尿(PNE)、夜頻尿症或中樞性尿崩症之治療或防止上。在一個具體實例中，在該組成物中所包含的醋酸去氫加壓素之量係0.01-2.00 w/w%。在另一個具體實例中，在該組成物中所包含的醋酸去氫加壓素之量係0.04-1.00 w/w%。

在特定非為限制的具體實例中，該活性成份係氯雷他定。在此具體實例中，該劑形可例如使用來緩解過敏性鼻

炎及慢性自發性蕁麻疹的鼻或非鼻症狀。在一個具體實例中，在該組成物中所包含的氯雷他定之量係20-40 w/w%。在另一個具體實例中，在該組成物中所包含的氯雷他定之量係約25-40 w/w%。

在特定非為限制的具體實例中，該活性成份係啡莫替定。在此具體實例中，該劑形可例如使用來治療胃食道逆流疾病、十二指腸及胃潰瘍、病理上過度分泌症狀(例如，左-艾二氏症及多發性內分泌腺瘤)。在一個具體實例中，在該組成物中所包含的啡莫替定之量係50-90 w/w%。在另一個具體實例中，在該組成物中所包含的啡莫替定之量係60-90 w/w%。

在特定非為限制的具體實例中，該活性成份係蒙特魯卡斯特鈉。在此具體實例中，該劑形可例如使用於氣喘、過敏性鼻炎及運動引起的支氣管縮小之預防及慢性治療。在一個具體實例中，在該組成物中所包含的蒙特魯卡斯特鈉之量係5-40 w/w%。在另一個具體實例中，在該組成物中所包含的蒙特魯卡斯特鈉之量係5-30 w/w%。

在特定非為限制的具體實例中，該活性成份係安坦息吐。在此具體實例中，該劑形可例如使用來防止手術後噁心及/或嘔吐及亦使用來防止與癌化學療法及放射性治療相關的噁心及/或嘔吐。在一個具體實例中，在該組成物中所包含的安坦息吐之量係10-30 w/w%。在另一個具體實例中，在該組成物中所包含的安坦息吐之量係約20 w/w%。

本發明的藥學劑形在與流體(水性媒質或唾液)接觸後

崩解，因此釋放出活性成份。

典型來說，本發明之藥學劑形係一可口分散的藥學劑形，其在口中於30秒內崩解，典型係10秒或較短。

如於本文中所使用，應該了解，用語“可口分散”包括在口中於(至多)30秒內崩解或溶解的固體劑形。在進一步具體實例中，該可口分散的劑形於10，9，8，7，6，5，4，3，2內或甚至在1秒內分散於口中。

合適於本發明之劑形的給藥途徑係口服給藥，其包括口及舌下給藥。在特定的具體實例中，該劑形係舌下給藥。本發明之劑形亦可放置在舌上或對著臉頰或齒齦。

本發明之藥學劑形適應於將該活性成份提供至例如口腔。該活性可在給藥位置(例如，舌下黏膜)處透過黏膜而吸收，及/或其它方面，在口服給藥的情況中，從口腔(例如，透過口及/或齒齦黏膜)及/或從胃腸道用於全身性分佈。

該劑形之精確劑量及給藥方案將必需依欲達成的治療效應而定及可隨著特別的活性成份、給藥途徑及欲給藥該藥劑的各別患者之年齡及狀況而變化。有時，患者被告知可在單一給藥時取用單位劑形二次或任何其它數目，或有時在單一給藥時僅取用一部分，諸如該單位劑形的一半或四分之一。

本發明的劑形達成性能(抗拉強度、穩定性及快速崩解)平衡。其可藉由已知的冷凍乾燥技術製造。其可被貯存(及裝填)在泡殼中，但是由於其抗拉強度，亦可被貯存及/或包裝在瓶中或大批。本發明在單一加工步驟中達成這些結果

而不需要依靠包括粒化的多重步驟。

除了先前討論之成份外，該基質亦可包含其它賦形劑(助劑、輔助劑)，諸如(但不限於)充填劑、基質形成劑、凝膠劑(包括(但不限於)瓜爾膠及三仙膠)、結合劑、稀釋劑、潤滑劑、pH調整劑、保護劑、黏度促進劑、毛細作用劑、非泡騰式崩解劑、泡騰式崩解劑、界面活性劑、抗氧化劑、潤溼劑、著色劑、調味劑、味道遮蔽劑、增甜劑、防腐劑等等。

在一個具體實例中，本發明之組成物可藉由從一在溶劑中包含活性成份、聚果糖及選擇性二級基質形成劑的液體製劑中昇華該溶劑獲得。典型來說，將該液體製劑放置在模型中，例如，如此接著昇華，在該模型內形成一固體組成物(典型呈劑量單位)。該模型可為開放式泡殼包裝，藉此在該泡殼包裝的凹洞內形成該固體劑量單位，之後藉由密封膜或箔來密封。

在一個具體實例中，該方法包括將該製劑之單位劑量的量引進開放式泡殼包裝的凹洞中；然後昇華該製劑，以在該凹洞內獲得固體劑形。

該昇華可藉由冷凍乾燥該在溶劑中包含活性成份、聚果糖及選擇性二級基質形成劑的製劑進行。在一個具體實例中，該溶劑係水。

因此，本發明揭示出一種藉由冷凍乾燥一活性成份、聚果糖與選擇性二級基質形成劑之組合來製備快速分散劑形的方法。該快速分散劑形包括該活性成份與載劑聚果糖

及選擇性二級基質形成劑之網狀物，該網狀物已藉由從包含活性成份、聚果糖及其它選擇性基質形成劑之液體製劑中昇華該溶劑獲得。該製劑可為溶液、懸浮液或分散液。

典型來說，製備一在溶劑中包含活性成份、聚果糖及選擇性二級基質形成劑的初始製劑，接著昇華。該昇華可藉由冷凍乾燥該製劑進行。

在冷凍乾燥程序中，將該在溶劑中包含活性成份、聚果糖及任何其它選擇性基質形成劑之製劑(呈液體形式)填入模型中。每個模型典型包含限定量的此溶液(其含有限定量的活性成份)。然後，冷凍該在模型中的製劑，例如，藉由讓氣體冷卻媒質通過該模型上。在該製劑已經被冷凍後，由彼昇華溶劑。該昇華係在冷凍乾燥器中進行。結果，因此形成一攜帶活性成份的聚果糖之開放式基質網狀物(選擇性一起在溶液中包含其它基質形成劑)。

該製劑在冷凍乾燥方法期間被包含於模型中以產生任何想要的形狀之固體形式。在冷凍乾燥前，該模型可例如使用液態氮或固體二氧化碳來冷卻及冷凍(例如，在快速冷凍隧道中或在冷凍乾燥器的架子上)。在一個具體實例中，該冷凍速率係0.1至2°C/分鐘。在另一個具體實例中，該冷凍速率係0.5至1.5°C/分鐘。在更另一個具體實例中，該冷凍速率係10至260°C/分鐘。在另一個具體實例中，該冷凍速率係20至260°C/分鐘。在進一步具體實例中，該冷凍速率係20至160°C/分鐘。

在冷凍乾燥法後，若必要時，可將該經冷凍乾燥的組

成物從模型中移出，或貯存在其中直到晚後使用。典型來說，將每個模型設計成能因此製造出該組成物的單位劑形。因此獲得的組成物在與流體接觸後於至多30秒內快速分散及崩解，典型在少於10秒內。

該溶劑可為水，但是可選擇性包含共溶劑(諸如，醇，例如三級丁基醇)以改良該化學物質的溶解度。

該組成物可包含一pH調節劑，以將製備該劑形的溶液之pH調整在2至10的範圍內，典型從3.5至9.5或從4.5至8。可使用檸檬酸、氫氧化鈉及碳酸鈉作為pH調節劑，但是亦可使用其它，包括鹽酸及蘋果酸。非揮發性pH調整劑將無法藉由冷凍乾燥或其它昇華方法移除，如此可存在於最後產物中。

當使用主基質形成劑聚果糖沒有加入二級基質形成劑來製備本發明之快速溶解劑形時，可在冷凍乾燥方法期間使用退火方法(溫度偏移)以使劑形表面平滑。進行此退火步驟僅為了美感的目的及在所產生的劑形之溶解時間上或在抗拉強度上並無影響。當存在有二級基質形成劑時，不需要此平滑退火步驟。

該模型可在其中包含一系列圓柱狀或其它形狀的凹洞，每個尺寸皆與欲形成的劑形之想要的尺寸相應。

在一個具體實例中，該模型為在膜材料的薄片中之凹洞。該膜材料可包含多於一個凹洞。該膜材料可與在使用來包裝口服避孕劑錠及類似的藥劑形式之習知泡殼包裝中所使用者類似。例如，該膜材料可由熱塑性材料製得，其

中該等凹洞藉由熱成形或冷成形形成。可使用聚氯乙烯膜作為膜材料。亦可使用膜材料的積層物。

#### 實施例

本發明進一步在下列實施例中描述，其不想要以任何方式限制本發明之申請專利範圍的範圍。

#### A.在顯現於下列的實施例中所使用之材料

| 材料                         | 從下列獲得                                         |
|----------------------------|-----------------------------------------------|
| 聚果糖(發酵單孢菌(Zymomonas spp.)) | 韓國的瑞爾生科(RealBiotech)                          |
| 聚果糖(芽孢桿菌(Bacillus spp.))   | 美國的蒙大拿州多醣(Montana Polysaccharides)            |
| 檸檬酸                        | 印度的莫克(Merk)                                   |
| 甘露醇                        | 印度的莫克                                         |
| 醋酸去氧加壓素                    | 由多勝肽實驗室(PolypeptideLabs) A/S製造及由輝凌(Ferring)提供 |
| 氯雷他定                       | 超科技印度有限公司(Ultratech India Ltd)                |
| 啡莫替定                       | 印度的伊克忍製藥國際(Exim Pharma International)         |
| 蒙特魯卡斯特鈉                    | 印度的MSN製藥化學有限公司(MSN Pharma Chem Pvt. Ltd.)     |
| 安坦息吐基底                     | 印度的卡迪拉製藥有限公司(Cadila Pharma Ltd.)              |
| 瓜爾膠                        | 印度的莫克                                         |
| 硫酸月桂酯鈉(SLS)                | 印度的莫克                                         |
| 三仙膠                        | 印度的SD精細化學有限公司(SD Fine Chem Ltd.)              |
| 檸檬酸鈉                       | 印度的莫克                                         |
| 聚三葡萄糖                      | 日本的林原(Hyashibara)                             |
| 甘胺酸                        | 西格瑪亞得富(Sigma Aldrich)                         |
| 羥丙基甲基纖維素(HPMC)             | 日本信越化學公司(Shin-Etsu Chemical Co. Japan)        |
| 甲基纖維素                      | 日本信越化學公司                                      |
| 黃蓍樹膠                       | 印度的莫克                                         |
| 魚明膠                        | 印度的克羅達化學有限公司(Croda Chemicals Pvt. Ltd)        |
| 對羥苯甲酸甲酯鈉                   | 印度的阿塔實驗室有限公司(Alta Lab Pvt. Ltd.)              |
| 蜜三糖                        | 印度的羅巴化學有限公司(Loba Chemie Pvt. Ltd.)            |

|                  |                                              |
|------------------|----------------------------------------------|
| 海藻糖              | 印度的羅巴化學有限公司                                  |
| 對羥苯甲酸丙酯鈉         | 印度的普優莎保健<br>(Prayosha Healthcare)            |
| 羥基丙基 $\beta$ 環糊精 | 印度的剛沃化學有限公司<br>(Gangwal Chemicals Pvt. Ltd.) |
| 氫氧化鈉             | 印度的莫克                                        |
| 紐甜(Neotame)      | 美國的紐特甜(Nutrasweet)                           |
| 草莓調味料            | 美國的維吉尼亞戴爾(Virginia Dare)                     |
| 櫻桃調味料            | 美國的維吉尼亞戴爾                                    |

## B. 用來製備安慰劑調配物的方法

1) 在每分鐘200至500轉(rpm)之攪拌下，將聚果糖及其它賦形劑(若存在時)溶解於純水中。

2) 選擇性使用檸檬酸溶液或NaOH調整該溶液的pH。

3) 使用純水構成該溶液的最後體積。

4) 在200至500 rpm之攪拌下混合該溶液15分鐘。

5) 將該溶液注入(典型使用給料移液管)預先形成的泡殼薄片之每個空腔中。

6) 在溫度範圍-20至-110°C內冷凍該經填充的泡殼。

7) 在冷凍乾燥器中冷凍乾燥該泡殼。

8) 將該包含經乾燥的冷凍乾燥物之泡殼薄片放在泡殼包裝機器的衝孔載體網上，以將該泡殼薄片運輸通過該包裝機器之密封站。

9) 以蓋箔密封該泡殼及衝壓成最後泡殼。

## C1. 調配物

使用在上述方法部分“B”中所描述的方法製備下列調配物，其藉由在步驟6中以0.1-2°C/分鐘的速率冷凍該泡殼。

## 實施例-1

| 組分        | 量/單位     | w/w% |
|-----------|----------|------|
| 聚果糖(芽孢桿菌) | 25毫克     | 100  |
| 純水        | 適量至250微升 | -    |

## 實施例-2

| 組分         | 量/單位     | w/w% |
|------------|----------|------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 25毫克     | 100  |
| 純水         | 適量至250微升 | -    |

## 實施例-3

| 組分        | 量/單位     | w/w% |
|-----------|----------|------|
| 聚果糖(芽孢桿菌) | 37.5毫克   | 100  |
| 純水        | 適量至250微升 | -    |

## 實施例-4

| 組分         | 量/單位     | w/w% |
|------------|----------|------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 37.5毫克   | 100  |
| 純水         | 適量至250微升 | -    |

## 實施例-5

| 組分         | 量/單位     | w/w% |
|------------|----------|------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 18.75毫克  | 100  |
| 純水         | 適量至250微升 | -    |

## 實施例-6

| 組分         | 量/單位     | w/w% |
|------------|----------|------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 12.5毫克   | 100  |
| 純水         | 適量至250微升 | -    |

## 實施例-7

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 18.75毫克   | 99.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水          | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-8

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 18.75毫克   | 99.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 5.0 | 適量至pH 5.0 |
| 純水          | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-9

| 組分         | 量/單位      | w/w%      |
|------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 25毫克      | 99.99     |
| 0.1 N NaOH | 適量至pH 7.0 | 適量至pH 7.0 |
| 純水         | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-10

| 組分         | 量/單位      | w/w%      |
|------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 25毫克      | 99.99     |
| 0.1 N NaOH | 適量至pH 8.0 | 適量至pH 8.0 |
| 純水         | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-11

| 組分         | 量/單位      | w/w%      |
|------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 25毫克      | 99.99     |
| 0.1 N NaOH | 適量至pH 9.0 | 適量至pH 9.0 |
| 純水         | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-12

| 組分         | 量/單位     | w/w% |
|------------|----------|------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 18.75毫克  | 75   |
| 甘露醇        | 6.25毫克   | 25   |
| 純水         | 適量至250微升 | -    |

## 實施例-13

| 組分         | 量/單位     | w/w% |
|------------|----------|------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 12.5毫克   | 50   |
| 甘露醇        | 12.5毫克   | 50   |
| 純水         | 適量至250微升 | -    |

## C2.調配物

使用在此上述“B”中所描述的方法製備下列調配物，其藉由在步驟6中於 $\leq 4$ 分鐘內以 $20-160^{\circ}\text{C}$ /分鐘的速率冷凍該泡殼。

## 實施例-14

| 組分         | 量/單位     | w/w% |
|------------|----------|------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 25毫克     | 100  |
| 純水         | 適量至250微升 | -    |

## 實施例-15

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 25毫克      | 99.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水          | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-16

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 16.25毫克   | 64.99     |
| 甘露醇         | 8.75毫克    | 34.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.0 | 適量至pH 4.0 |
| 純水          | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-17

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 16.25毫克   | 64.99     |
| 甘露醇         | 8.75毫克    | 34.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水          | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-18

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 16.25毫克   | 64.99     |
| 甘露醇         | 8.75毫克    | 34.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 5.0 | 適量至pH 5.0 |
| 純水          | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-19

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 12.5毫克    | 49.99     |
| 甘露醇         | 12.5毫克    | 49.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水          | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-20

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 18.75毫克   | 74.99     |
| 甘露醇         | 6.25毫克    | 24.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水          | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-21

| 組分         | 量/單位     | w/w% |
|------------|----------|------|
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 18.75毫克  | 75.0 |
| 蜜三糖        | 6.25毫克   | 25.0 |
| 純水         | 適量至250微升 | -    |

## 實施例-22

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 18.75毫克   | 74.99     |
| 海藻糖         | 6.25毫克    | 24.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水          | 適量至250微升  | -         |

## D. 用來製備包含去氮加壓素的劑形之方法

1) 在200至500 rpm之攪拌下，將聚果糖及其它賦形劑(若存在時)溶解在純水中；

2) 將醋酸去氮加壓素溶解在純水中及將其加入至在步驟1中所製備的溶液。

3) 使用檸檬酸溶液(5 w/v%)調整該溶液的pH。

- 4)使用純水構成該溶液的最後體積。
- 5)在200至500 rpm之攪拌下混合該溶液另外5-15分鐘。
- 6)將該溶液注入(典型使用給料移液管)預先形成的泡殼薄片之空腔中。
- 7)在溫度範圍-20至-110°C內冷凍該經填充的泡殼。
- 8)在冷凍乾燥器中冷凍乾燥該泡殼。
- 9)將包含經乾燥的冷凍乾燥物之泡殼薄片放在泡殼包裝機器的衝孔載體網上，以將該泡殼薄片運輸通過該包裝機器之密封站。
- 10)以蓋箔密封該泡殼及衝壓成最後泡殼。

#### E. 去氫加壓素調配物

使用描述在上述“D”中的方法製備下列去氫加壓素冷凍乾燥物調配物，其藉由在步驟7中以0.1-2 °C/分鐘或20-160°C/分鐘的速率冷凍該泡殼。

#### 實施例-23

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 240微克     | 0.63      |
| 聚果糖(芽孢桿菌)       | 37.5毫克    | 99.36     |
| 檸檬酸(5 w/v%)     | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

#### 實施例-24

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 240微克     | 1.3       |
| 聚果糖(發酵單孢菌)      | 18.75毫克   | 98.7      |
| 檸檬酸(5 w/v%)     | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-25

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 240微克     | 1.3       |
| 聚果糖(發酵單孢菌)      | 18.75毫克   | 98.7      |
| 檸檬酸(5 w/v%)     | 適量至pH 5.0 | 適量至pH 5.0 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-26

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 240微克     | 0.95      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)      | 16.25毫克   | 64.4      |
| 甘露醇             | 8.75毫克    | 34.7      |
| 檸檬酸(5 w/v%)     | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-27

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 240微克     | 1.26      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)      | 18.75毫克   | 98.73     |
| 檸檬酸鈉緩衝液(2.5 mM) | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-28

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 240微克     | 1.26      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)      | 18.75毫克   | 98.73     |
| 檸檬酸鈉緩衝液(5.0 mM) | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-29

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 240微克     | 0.79      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)      | 19.5毫克    | 64.48     |
| 甘露醇             | 10.5毫克    | 34.72     |
| 檸檬酸鈉緩衝液(5.0 mM) | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-30

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 60微克      | 0.19      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)      | 19.5毫克    | 64.87     |
| 甘露醇             | 10.5毫克    | 34.93     |
| 檸檬酸(5 w/v%)     | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-31

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 25微克      | 0.08      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)      | 19.5毫克    | 64.94     |
| 甘露醇             | 10.5毫克    | 34.97     |
| 檸檬酸(5 w/v%)     | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-32

| 組分              | 量/單位      | w/w%      |
|-----------------|-----------|-----------|
| 醋酸去氫加壓素相等於去氫加壓素 | 10微克      | 0.03      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)      | 19.5毫克    | 64.97     |
| 甘露醇             | 10.5毫克    | 34.99     |
| 檸檬酸(5 w/v%)     | 適量至pH 4.5 | 適量至pH 4.5 |
| 純水              | 適量至250微升  | -         |

#### F. 用來製備包含氯雷他定的劑形之方法

- 1) 在攪拌下，將瓜爾膠分散在純水中。
- 2) 在攪拌下製備聚果糖及其它賦形劑於水中的溶液，及在200-500 rpm之攪拌下將此溶液加入在步驟1中獲得的關華豆膠溶液。
- 3) 在200-500 rpm連續攪拌下，將氯雷他定加入至在步驟2中獲得的溶液。
- 4) 均質化該氯雷他定懸浮液10-20分鐘，以形成均勻的懸浮液。
- 5) 使用檸檬酸溶液(5 w/v%)調整該懸浮液的pH。
- 6) 使用純水構成該懸浮液的最後體積。
- 7) 在200至500 rpm之攪拌下混合該懸浮液另外5-15分鐘。
- 8) 將所製備的懸浮液注入預先形成的泡殼薄片之每個空腔伴隨著中間攪拌該懸浮液，以維持均勻性。
- 9) 在溫度範圍-20至-110°C內冷凍該經填充的泡殼。
- 10) 在冷凍乾燥器中冷凍乾燥該泡殼。
- 11) 將包含經乾燥的冷凍乾燥物之泡殼薄片放在泡殼包裝機器的衝孔載體網上，以將該泡殼薄片運輸通過該包裝機器之密封站。
- 12) 以蓋箔密封該泡殼及衝壓成最後泡殼。

#### G. 氯雷他定調配物

使用在上述“F”中所描述的方法製備下列氯雷他定冷凍乾燥物調配物，其藉由在步驟9中以0.1-2°C/分鐘或20-160°C/分鐘的速率冷凍該泡殼。

## 實施例-33

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 氯雷他定        | 10毫克      | 28.5      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 25毫克      | 70.5      |
| 關華豆膠        | 0.437毫克   | 0.01      |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.3 | 適量至pH 4.3 |
| 純水          | 適量至350微升  | -         |

## 實施例-34

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 氯雷他定        | 10毫克      | 35.8      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 17.5毫克    | 62.6      |
| 關華豆膠        | 0.437毫克   | 0.01      |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.8 | 適量至pH 4.8 |
| 純水          | 適量至350微升  | -         |

## 實施例-35

| 組分          | 量/單位      | w/w%      |
|-------------|-----------|-----------|
| 氯雷他定        | 10毫克      | 35.7      |
| 聚果糖(發酵單孢菌)  | 17.5毫克    | 62.4      |
| 關華豆膠        | 0.437毫克   | 0.01      |
| SLS         | 0.087毫克   | 0.003     |
| 檸檬酸(5 w/v%) | 適量至pH 4.8 | 適量至pH 4.8 |
| 純水          | 適量至350微升  | -         |

## H. 用來製備包含啡莫替定的劑形之方法

- 1) 在攪拌下，將三仙膠或瓜爾膠分散在純水中。
- 2) 在200-500 rpm之攪拌下，將聚果糖溶解於在步驟1中所獲得的溶液。
- 3) 在200-500 rpm連續攪拌下，將啡莫替定加入至步驟2的溶液，直到形成適合的懸浮液。
- 4) 均質化在步驟3中獲得的啡莫替定懸浮液10分鐘，以形成均勻的懸浮液。
- 5) 使用0.1 N NaOH調整該懸浮液的pH。

6)使用純水構成該懸浮液的最後體積。

7)在200至500 rpm之攪拌下混合該懸浮液另外5-15分鐘。

8)將所製備的懸浮液注入預先形成的泡殼薄片之每個空腔伴隨著中間攪拌該懸浮液以維持均勻性。

9)在溫度範圍-20至-110°C內冷凍該經填充的泡殼。

10)在冷凍乾燥器中冷凍乾燥該泡殼。

11)將包含經乾燥的冷凍乾燥物之泡殼薄片放在泡殼包裝機器的衝孔載體網上，以將該泡殼薄片運輸通過該包裝機器之密封站。

12)以蓋箔密封該泡殼及衝壓成最後泡殼。

#### I. 啡莫替定調配物

使用上述在“H”中的方法製備下列啡莫替定可口分散的劑形，其藉由在步驟9中以0.1-2°C/分鐘或20-160°C/分鐘的速率冷凍該泡殼。

#### 實施例-36

| 組分         | 量/單位      | w/w%      |
|------------|-----------|-----------|
| 啡莫替定       | 20毫克      | 65.5      |
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 10.5毫克    | 34.4      |
| 三仙膠        | 0.023毫克   | 0.07      |
| 0.1 N NaOH | 適量至pH 8.0 | 適量至pH 8.0 |
| 純水         | 適量至250微升  | -         |

#### 實施例-37

| 組分         | 量/單位      | w/w%      |
|------------|-----------|-----------|
| 啡莫替定       | 20毫克      | 60.8      |
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 12.5毫克    | 38.0      |
| 三仙膠        | 0.37毫克    | 1.1       |
| 0.1 N NaOH | 適量至pH 8.0 | 適量至pH 8.0 |
| 純水         | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-38

| 組分         | 量/單位      | w/w%      |
|------------|-----------|-----------|
| 啡莫替定       | 20毫克      | 65.10     |
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 10.5毫克    | 34.18     |
| 三仙膠        | 0.219毫克   | 0.71      |
| 0.1 N NaOH | 適量至pH 8.0 | 適量至pH 8.0 |
| 純水         | 適量至250微升  | -         |

## 實施例-39

| 組分         | 量/單位      | w/w%      |
|------------|-----------|-----------|
| 啡莫替定       | 40毫克      | 88.03     |
| 聚果糖(發酵單孢菌) | 5毫克       | 11.00     |
| 瓜爾膠        | 0.437毫克   | 0.96      |
| 0.1 N NaOH | 適量至pH 8.0 | 適量至pH 8.0 |
| 純水         | 適量至250微升  | -         |

## J. 用來製備包含蒙特魯卡斯特鈉的劑形之方法

- 1) 在攪拌下，將蒙特魯卡斯特溶解在純水中。
- 2) 在200-500 rpm之攪拌下，將聚果糖及其它賦形劑(若存在時)溶解在步驟1的蒙特魯卡斯特溶液中。
- 3) 使用純水構成該溶液的最後體積。
- 4) 在200至500 rpm之攪拌下混合該溶液另外15分鐘。
- 5) 將該溶液注入預先形成的泡殼之每個空腔中。
- 6) 在溫度範圍-60至-80°C內冷凍該經填充的泡殼。
- 7) 在冷凍乾燥器中冷凍乾燥該泡殼。
- 8) 將包含經乾燥的冷凍乾燥物之泡殼薄片放在泡殼包裝機器的衝孔載體網上，以將該泡殼薄片運輸通過該包裝機器之密封站。
- 9) 以蓋箔密封該泡殼及衝壓成最後泡殼。

## K. 蒙特魯卡斯特鈉調配物

使用在上述“J”中所描述的方法製備下列蒙特魯卡斯  
特可口分散的劑形，其藉由在步驟6中以0.1-2℃/分鐘或  
20-160℃/分鐘之速率冷凍該泡殼。

#### 實施例-40

| 組分                   | 量/單位     | w/w%  |
|----------------------|----------|-------|
| 蒙特魯卡斯特鈉相等於<br>蒙特魯卡斯特 | 10毫克     | 28.57 |
| 聚果糖                  | 25毫克     | 71.42 |
| 純水                   | 適量至250微升 | -     |

#### 實施例-41

| 組分                   | 量/單位     | w/w%  |
|----------------------|----------|-------|
| 蒙特魯卡斯特鈉相等於<br>蒙特魯卡斯特 | 10毫克     | 28.57 |
| 聚果糖                  | 18.75毫克  | 53.57 |
| 甘露醇                  | 6.25毫克   | 17.85 |
| 純水                   | 適量至250微升 | -     |

#### 實施例-42

| 組分                   | 量/單位     | w/w%  |
|----------------------|----------|-------|
| 蒙特魯卡斯特鈉相等於<br>蒙特魯卡斯特 | 10毫克     | 27.93 |
| 聚果糖                  | 18.75毫克  | 52.37 |
| 甘露醇                  | 6.25毫克   | 17.45 |
| 紐甜                   | 0.3毫克    | 0.83  |
| 櫻桃調味料                | 0.5毫克    | 1.39  |
| 純水                   | 適量至250微升 | -     |

#### 實施例-43

| 組分                   | 量/單位     | w/w%  |
|----------------------|----------|-------|
| 蒙特魯卡斯特鈉相等於<br>蒙特魯卡斯特 | 10毫克     | 27.93 |
| 聚果糖                  | 18.75毫克  | 52.37 |
| 甘露醇                  | 13.5毫克   | 17.45 |
| 羥基丙基 $\beta$ -環糊精    | 11.3毫克   |       |
| 紐甜                   | 0.3毫克    | 0.83  |
| 櫻桃調味料                | 0.5毫克    | 1.39  |
| 純水                   | 適量至250微升 | -     |

## 實施例-44

| 組分                   | 量/單位     | w/w%  |
|----------------------|----------|-------|
| 蒙特魯卡斯特鈉相等於<br>蒙特魯卡斯特 | 10毫克     | 17.84 |
| 聚果糖                  | 18.75毫克  | 33.45 |
| 甘露醇                  | 14.0毫克   | 24.97 |
| 海藻糖                  | 12.5毫克   | 22.30 |
| 紐甜                   | 0.3毫克    | 0.53  |
| 櫻桃調味料                | 0.5毫克    | 0.89  |
| 純水                   | 適量至250微升 | -     |

## 實施例-45

| 組分                   | 量/單位     | w/w%  |
|----------------------|----------|-------|
| 蒙特魯卡斯特鈉相等於<br>蒙特魯卡斯特 | 4.0毫克    | 13.64 |
| 聚果糖                  | 18.75毫克  | 63.94 |
| 甘露醇                  | 6.25毫克   | 21.31 |
| 紐甜                   | 0.12毫克   | 0.41  |
| 櫻桃調味料                | 0.2毫克    | 0.68  |
| 純水                   | 適量至250微升 | -     |

## 實施例-46

| 組分                   | 量/單位     | w/w%  |
|----------------------|----------|-------|
| 蒙特魯卡斯特鈉相等於<br>蒙特魯卡斯特 | 4.0毫克    | 8.06  |
| 聚果糖                  | 18.75毫克  | 37.82 |
| 甘露醇                  | 14.0毫克   | 28.24 |
| 海藻糖                  | 12.5毫克   | 25.21 |
| 紐甜                   | 0.12毫克   | 0.24  |
| 櫻桃調味料                | 0.2毫克    | 0.41  |
| 純水                   | 適量至250微升 | -     |

## 實施例-47

| 組分                   | 量/單位     | w/w%  |
|----------------------|----------|-------|
| 蒙特魯卡斯特鈉相等於<br>蒙特魯卡斯特 | 5.0毫克    | 9.89  |
| 聚果糖                  | 18.75毫克  | 37.08 |
| 甘露醇                  | 14.0毫克   | 27.68 |
| 海藻糖                  | 12.5毫克   | 24.72 |
| 紐甜                   | 0.12毫克   | 0.23  |
| 櫻桃調味料                | 0.2毫克    | 0.39  |
| 純水                   | 適量至250微升 | -     |

L.用來製備包含安坦息吐的劑形之方法

- 1)在攪拌下，將聚果糖、甘露醇、對羥苯甲酸甲酯類、對羥苯甲酸丙酯類、pH調節劑、增甜劑及/或調味料溶解在純水中。
- 2)在200-500 rpm之攪拌下，將安坦息吐分散在於步驟1中所獲得的溶液中。
- 3)使用純水構成該溶液的最後體積。
- 4)在200至500 rpm之攪拌下混合該溶液另外15分鐘。
- 5)將該溶液注入預先形成的泡殼之每個空腔中。
- 6)在溫度範圍-60至-80℃內冷凍該經填充的泡殼。
- 7)在冷凍乾燥器中冷凍乾燥該泡殼。
- 8)將包含經乾燥的冷凍乾燥物之泡殼薄片放在泡殼包裝機器的衝孔載體網上，以將該泡殼薄片運輸通過該包裝機器之密封站。
- 9)以蓋箔密封該泡殼及衝壓成最後泡殼。

M.安坦息吐調配物

使用在上述“L”中所描述的方法製備下列安坦息吐可口分散的劑形，其藉由在步驟6中以0.1-2℃/分鐘或20-160℃/分鐘之速率冷凍該泡殼。

實施例-48

| 組分      | 量/單位     | w/w%  |
|---------|----------|-------|
| 安坦息吐    | 8.0毫克    | 20.64 |
| 聚果糖     | 24.0毫克   | 61.94 |
| 甘露醇     | 6.25毫克   | 16.12 |
| 對羥苯甲酸甲酯 | 0.133毫克  | 0.34  |
| 對羥苯甲酸丙酯 | 0.016毫克  | 0.04  |
| 紐甜      | 0.1毫克    | 0.26  |
| 草莓調味料   | 0.25毫克   | 0.64  |
| 純水      | 適量至250微升 | -     |

實施例-49

| 組分         | 量/單位      | w/w%      |
|------------|-----------|-----------|
| 安坦息吐       | 8.0毫克     | 20.72     |
| 聚果糖        | 24.0毫克    | 62.18     |
| 甘露醇        | 6.25毫克    | 16.19     |
| 紐甜         | 0.1毫克     | 0.26      |
| 草莓調味料      | 0.25毫克    | 0.65      |
| 0.1 N NaOH | 適量至pH 8.0 | 適量至pH 8.0 |
| 純水         | 適量至250微升  | -         |

N.比較例

實施例-50

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是使用聚三葡萄糖取代聚果糖及在步驟6中以20-260°C/分鐘的速率在≤4分鐘內冷凍該泡殼。

| 組分    | 量/單位     | w/w% |
|-------|----------|------|
| 聚三葡萄糖 | 25毫克     | 100  |
| 純水    | 適量至250微升 | -    |

實施例-51

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是採用HPMC取代聚果糖及在步驟6中以0.1-2°C/分鐘的速率冷凍該泡殼。

| 組分   | 量/單位     | w/w% |
|------|----------|------|
| HPMC | 25毫克     | 100  |
| 純水   | 適量至250微升 | -    |

實施例-52

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是採用HPMC取代聚果糖及在步驟6中以20-160°C/分鐘的速率在≤4分鐘內冷凍該泡殼。

| 組分   | 量/單位     | w/w% |
|------|----------|------|
| HPMC | 25毫克     | 100  |
| 純水   | 適量至250微升 | -    |

#### 實施例-53

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是採用甲基纖維素取代聚果糖及在步驟6中以0.1-2℃/分鐘之速率冷凍該泡殼。

| 組分    | 量/單位     | w/w% |
|-------|----------|------|
| 甲基纖維素 | 25毫克     | 100  |
| 純水    | 適量至250微升 | -    |

#### 實施例-54

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是採用甲基纖維素取代聚果糖及在步驟6中以20-160℃/分鐘的速率在≤4分鐘內冷凍該泡殼。

| 組分    | 量/單位     | w/w% |
|-------|----------|------|
| 甲基纖維素 | 25毫克     | 100  |
| 純水    | 適量至250微升 | -    |

#### 實施例-55

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是採用黃蓍樹膠取代聚果糖及在步驟6中以0.1-2℃/分鐘之速率冷凍該泡殼。

| 組分   | 量/單位     | w/w% |
|------|----------|------|
| 黃蓍樹膠 | 25毫克     | 100  |
| 純水   | 適量至250微升 | -    |

#### 實施例-56

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾

燥物，但是採用黃蓍樹膠取代聚果糖及在步驟6中以20-160℃/分鐘之速率在≤4分鐘內冷凍該泡殼。

| 組分   | 量/單位     | w/w% |
|------|----------|------|
| 黃蓍樹膠 | 25毫克     | 100  |
| 純水   | 適量至250微升 | -    |

#### 實施例-57

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是採用魚明膠取代聚果糖及在步驟6中以0.1-2℃/分鐘之速率冷凍該泡殼。

| 組分  | 量/單位     | w/w% |
|-----|----------|------|
| 魚明膠 | 25毫克     | 100  |
| 純水  | 適量至250微升 | -    |

所獲得的冷凍乾燥物非常易碎及會斷裂成較小塊。無法進行進一步分析。

#### 實施例-58

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是採用魚明膠取代聚果糖及在步驟6中以20-160℃/分鐘之速率在≤4分鐘內冷凍該泡殼。

| 組分  | 量/單位     | w/w% |
|-----|----------|------|
| 魚明膠 | 25毫克     | 100  |
| 純水  | 適量至250微升 | -    |

#### 實施例-59

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是採用魚明膠取代聚果糖及在步驟6中以0.1-2℃/分鐘之速率冷凍該泡殼。

| 組分  | 量/單位     | w/w% |
|-----|----------|------|
| 魚明膠 | 12.5毫克   | 50   |
| 甘露醇 | 12.5毫克   | 50   |
| 純水  | 適量至250微升 | -    |

#### 實施例-60

根據在此上述“B”中所描述的方法製備比較用冷凍乾燥物，但是採用魚明膠取代聚果糖及在步驟6中以20-160°C /分鐘之速率在≤4分鐘內冷凍該泡殼。

| 組分  | 量/單位     | w/w% |
|-----|----------|------|
| 魚明膠 | 12.5毫克   | 50   |
| 甘露醇 | 12.5毫克   | 50   |
| 純水  | 適量至250微升 | -    |

#### O.崩解測試

##### Oa.在培養皿中的崩解測試

此測試度量本發明之組成物在水性媒質中預計的崩解時間，其為在唾液中的崩解時間之指示。

根據在PCT申請案WO 2009002084第12頁第129段中所描述的方法測量全部冷凍乾燥物在溼濾紙上之崩解速率，其中在溫度約25±2 °C下進行測試。

##### Ob.安慰劑的口服溶解時間(ODT)之測量

根據在PCT申請案WO 2009002084第12頁第132段中所描述的方法測量安慰劑冷凍乾燥物在口腔中之溶解時間，其中將該冷凍乾燥物放在健康成年人的舌上，同時在舌與上齒間摩擦該冷凍乾燥物，然後對其測量完全溶解的時間。從5位健康成年人獲得的資料計算平均ODT。

##### P.用來測試崩解時間(試管內DT)的方法

此測試度量本發明之組成物在水性媒質中的崩解時間，其為在唾液中的崩解時間之指示。

設備：電實驗室(Electrolab)，型號：ED2 SAPO

程序：按照USP 31-NF 26(總章，<701>崩解)及Ph Eur. 1997(2.9.1.錠劑及膠囊之崩解)，遵循該方法。將水填入燒杯中及使用水槽維持在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。將該冷凍乾燥物放在由具有直徑約0.5毫米( $\pm 0.05$ 毫米)及長度約15毫米的銅線組成之沉降片中。然後，將該冷凍乾燥物放入布籃組合的籃中及設定裝置。以秒記錄崩解時間。

#### Q.測試抗拉強度的方法

設備：工程系統(NOTTM)有限公司(Engineering Systems (NOTTM) Ltd)，型號：5 kN測試機器

程序：將用來測量抗拉強度的方法輸入裝置中。將測試速度(15毫米/分鐘)、斷裂模式、單位(牛頓，[N])、斷裂百分比(80%)、下限(0.1)及在支撐邊緣間之距離(4.5毫米)的參數設定進裝置中。使用10公斤的負載單元及使用下列式計算抗拉強度：

牛頓/平方毫米 =  $3 \times \text{平均(N)} \times \text{在二個支撐軸間之距離(毫米)}$

$$2 \times (\text{厚度(毫米)})^2 \times (\text{直徑(毫米)})$$

厚度及直徑係使用游標尺測徑器測量。

可商業購得的尼幕里德(Nimulid)-MD(藉由習知壓緊技術製備之可口分散的尼美舒利(nimesulide)錠)之抗拉強度經測量係1.14牛頓/平方毫米。

#### R.溶解方法

此測試度量來自本發明之組成物的活性成份在水性媒質中之溶解度(%), 其為來自該組成物的活性成份之釋放速率的指示。

設備：瓦里安(Varian)，型號：VK7025

程序：如下測量包含活性成份的冷凍乾燥物之溶解時間：按照USP 32-NF27(總章，<711>溶解)，遵循該方法。以在該組成物中的活性成份為基礎來選擇溶解媒質(0.1 N HCl，磷酸鹽緩衝液 pH 6.8，醋酸鹽緩衝液 pH 4.5，或 0.5% SLS 在水中)。以在該組成物中的活性成份為基礎，以適當的媒質體積(500 毫升或 900 毫升)填充溶解碗，及使用水槽將媒質溫度維持在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。所使用的裝置係 USP 型式 II(槳式)及按照測試程序設定在所需要的 rpm(50 rpm)處。按照在測試程序中所定義的時間點(5 分鐘、10 分鐘、15 分鐘及 30 分鐘)移出樣品。按照測試程序，色層分析地或藉由 UV 分析樣品及計算釋放%。

根據實施例 1 至 37 及比較例 38 至 48 製備的冷凍乾燥物之崩解速率、ODT、試管內 DT、抗拉強度及溶解資料顯現在表 1 中。

表 1

| 實施例<br>編號 | 在培養皿中<br>的崩解測試<br>(秒) | 口服溶解<br>時間<br>(秒) | 試管內<br>DT<br>(秒) | 抗拉強度<br>(牛頓/平方毫米) | 溶解度<br>(5/15 分鐘)<br>% |
|-----------|-----------------------|-------------------|------------------|-------------------|-----------------------|
| 1         | 7                     | 5                 | 5                | 1.07              | NA                    |
| 2         | 4                     | 6                 | 2                | 1.58              | NA                    |
| 3         | 5                     | 6                 | 4                | 1.41              | NA                    |
| 4         | 8                     | 7                 | 5                | 1.38              | NA                    |
| 5         | 3                     | 5                 | 4                | 0.61              | NA                    |
| 6         | 2                     | 2                 | 3                | 0.22              | NA                    |
| 7         | 4                     | 5                 | 3                | 0.64              | NA                    |
| 8         | 5                     | 5                 | 3                | 0.73              | NA                    |
| 9         | 2                     | 3                 | 4                | 0.22              | NA                    |
| 10        | 2                     | 4                 | 4                | 0.21              | NA                    |
| 11        | 2                     | 4                 | 5                | 0.18              | NA                    |
| 12        | 3                     | 4                 | 3                | 0.44              | NA                    |
| 13        | 5                     | 4                 | 2                | 0.23              | NA                    |
| 14        | 2                     | 4                 | 3                | 0.32              | NA                    |
| 15        | 4                     | 6                 | 2                | 0.27              | NA                    |
| 16        | 2                     | 4                 | 4                | 0.09              | NA                    |
| 17        | 3                     | 3                 | 3                | 0.07              | NA                    |
| 18        | 4                     | 3                 | 3                | 0.09              | NA                    |
| 19        | 5                     | 4                 | 3                | 0.07              | NA                    |
| 20        | 2                     | 4                 | 4                | 0.16              | NA                    |
| 21        | 2                     | 2                 | 2                | 0.16              | NA                    |
| 22        | 2                     | 3                 | 4                | 0.10              | NA                    |
| 23        | 2                     | NA                | 3                | 0.32              | 98/99                 |
| 24        | 6                     | NA                | 4                | 0.78              | 85/96                 |
| 25        | 6                     | NA                | 3                | 0.64              | 99/99                 |
| 26        | 4                     | NA                | 3                | 0.10              | 76/92                 |
| 27        | 4                     | NA                | 3                | 0.84              | 87/95                 |
| 28        | 4                     | NA                | 3                | 0.53              | 102/102               |
| 29        | 3                     | NA                | 3                | 0.09              | 102/92                |
| 30        | 3                     | NA                | 2                | 0.15              | 99/101                |
| 31        | 3                     | NA                | 2                | 0.13              | 93/95                 |
| 32        | 3                     | NA                | 2                | 0.17              | 103/103               |
| 33        | 6                     | NA                | 7                | 0.68              | 102/103               |
| 34        | 3                     | NA                | 6                | 0.37              | 100/101               |
| 35        | 2                     | NA                | 3                | 0.19              | 100/102               |
| 36        | 6                     | NA                | 8                | 0.34              | 69/89                 |

| 實施例<br>編號 | 在培養皿中<br>的崩解測試<br>(秒) | 口服溶解<br>時間<br>(秒) | 試管內<br>DT<br>(秒) | 抗拉強度<br>(牛頓/平方毫米) | 溶解度<br>(5/15 分鐘)<br>% |
|-----------|-----------------------|-------------------|------------------|-------------------|-----------------------|
| 37        | 5                     | NA                | 2                | 0.34              | 68/85                 |
| 38        | 6                     | NA                | 2                | 0.38              | 61/92                 |
| 39        | 5                     | NA                | 9                | 0.19              | 51/75                 |
| 40        | 6                     | NA                | 9                | 0.28              | 97/100                |
| 41        | 5                     | NA                | 6                | 0.12              | 93/92                 |
| 42        | 4                     | NA                | 4                | 0.08              | 97/97                 |
| 43        | 4                     | NA                | 2                | 0.14              | 97/97                 |
| 44        | 5                     | NA                | 2                | 0.16              | 97/97                 |
| 45        | 3                     | NA                | 2                | 0.08              | 97/98                 |
| 46        | 4                     | NA                | 2                | 0.12              | 99/98                 |
| 47        | 3                     | NA                | 2                | 0.20              | 96/96                 |
| 48        | 2                     | NA                | 2                | 0.09              | 101/12                |
| 49        | 2                     | NA                | 2                | 0.10              | 101/19                |
| 50        | 32                    | 30                | 196              | 0.80              | NA                    |
| 51        | 150                   | 39                | 124              | 0.97              | NA                    |
| 52        | 35                    | 51                | 128              | 0.27              | NA                    |
| 53        | > 300                 | 190               | > 30 分鐘          | < 0.05            | NA                    |
| 54        | > 300                 | 192               | > 30 分鐘          | < 0.05            | NA                    |
| 55        | 25                    | 22                | 40               | < 0.05            | NA                    |
| 56        | 36                    | 30                | 20               | <0.05             | NA                    |
| 58        | 2                     | 5                 | < 2              | <0.05             | NA                    |
| 59        | 2                     | 3                 | < 2              | 0.15              | NA                    |
| 60        | 2                     | 4                 | < 2              | 0.06              | NA                    |

NA-對第3列來說不合適，因為僅對安慰劑冷凍乾燥物測量口服溶解時間。

NA-對第6列來說不合適，因為僅對包含藥物物質的冷凍乾燥物測量溶解時間。

#### S.藥物動力學測試

進行比較性測試，以評估實施例26之組成物(240微克醋酸去氫加壓素、聚果糖及甘露醇)(測試組成物)的藥物動力學曲線圖，而參考組成物包含240微克醋酸去氫加壓素、魚明膠及甘露醇(迷你寧美爾特(Minirin Melt)®)。在平行設計中，藉由對在每個治療群組中的八隻紐西蘭兔單一舌下給藥各別組成物來進行測試。在具體指定的時間區間處，從每個治療群組採取血液樣品及分析去氫加壓素含量。

使用非隔室分析對各別的兔子計算藥物動力學參數。去氫加壓素的吸收速率及程度在測試及參考組成物中類似，及 $C_{\max}$ (波峰或最大濃度)與 $AUC_{\text{最後}}$ (在曲線下之面積，計算最高至最後採樣時間)的參考比率之測試在參考組成物的20%內。再者，測試組成物的 $C_{\max}$ 較高(與參考組成物比較)。

#### 【圖式簡單說明】

(無)

#### 【主要元件符號說明】

(無)

**七、申請專利範圍：**

1. 一種包含一藥學活性成分及一攜帶該藥學活性成份的基質之藥學組成物，其中該藥學組成物包含作為基質形成劑之聚果糖(levan)，以及該藥學組成物係可口分散(orodispersible)之藥學劑型。
2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該藥學活性成分係選自由下列所組成之群組：去氨加壓素、醋酸去氨加壓素、氯雷他定(loratidine)、非莫替定(famotidine)、蒙特魯卡斯特鈉(montelukast sodium)以及安坦息吐(ondansetron)。
3. 如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中該藥學活性成分係去氨加壓素或醋酸去氨加壓素。
4. 如申請專利範圍第1-3項之任何一項的藥學組成物，其中聚果糖(levan)係主基質形成劑。
5. 如申請專利範圍第1-3項之任何一項的藥學組成物，其中該基質包含聚果糖(levan)及甘露醇。
6. 如申請專利範圍第1-3項之任何一項的藥學組成物，其中該基質包含聚果糖(levan)及海藻糖。
7. 如申請專利範圍第1-3項之任何一項的藥學組成物，其中該基質包含聚果糖(levan)及蜜三糖。
8. 如申請專利範圍第1-3項之任何一項的藥學組成物，其中該組成物之至少80%於30秒內溶解在水性媒質或唾液中。
9. 如申請專利範圍第8項之藥學組成物，其中該組成物之

至少 80% 於 10 秒內溶解在水性媒質或唾液中。

10. 如申請專利範圍第 1-3 項之任何一項的藥學組成物，其具有抗拉強度約 0.05-1.6 牛頓/平方毫米及一快速溶解速率，使得該組成物之至少 80% 於 30 秒內溶解在水性媒質或唾液中。
11. 如申請專利範圍第 10 項之藥學組成物，其中該組成物於 10 秒內溶解在水性媒質或唾液中。
12. 如申請專利範圍第 1-3 項之任何一項的藥學組成物，其適應於舌下給藥。
13. 如申請專利範圍第 1-3 項之任何一項的藥學組成物，其可藉由從一在溶劑中包含活性成份及聚果糖(levan)的液體製劑中昇華該溶劑獲得。
14. 如申請專利範圍第 13 項之藥學組成物，其中該昇華係藉由冷凍乾燥該製劑進行。
15. 一種用來製備如申請專利範圍第 1-14 項之任何一項的一藥學組成物的方法，其包括從一在溶劑中包含藥學活性成份及聚果糖(levan)的液體製劑中昇華該溶劑。
16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其包括：(a) 將該液體製劑之單位劑量的量引進一開放式泡殼包裝的凹洞中；及 (b) 昇華該製劑以在該凹洞內獲得固體單位劑形。
17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中該昇華係藉由冷凍乾燥該製劑進行。
18. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該溶劑係水。
19. 一種用來製備藥學組成物的方法，其包括：

(a)製備一在溶劑中包含聚果糖(levan)及活性成份的溶液；

(b)冷凍該溶液；

(c)從該經冷凍的溶液中昇華該溶劑，

其中如此獲得的藥學組成物在與水溶液或唾液接觸後於30秒內崩解，以及該藥學組成物係可口分散之藥學劑型。

20. 如申請專利範圍第19項之方法，其中該藥學組成物在與水溶液或唾液接觸後於10秒內崩解。

21. 如申請專利範圍第19-20項之方法，其中該組成物係如申請專利範圍第1-14項之任何一項的組成物。

22. 一種包含一藥學活性成分及一攜帶該藥學活性成份的基質之藥學組成物，其中該藥學組成物包含作為基質形成劑之聚果糖(levan)，以及該藥學活性成分係去氨加壓素或醋酸去氨加壓素。

23. 如申請專利範圍第22項之藥學組成物，其係可口分散之藥學劑型。