



- (21)申請案號：098107630 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 10 日
- (51)Int. Cl. : *A61K9/30 (2006.01)* *A61K9/32 (2006.01)*  
*A61K9/36 (2006.01)* *A61K47/38 (2006.01)*  
*A61K47/30 (2006.01)* *A61K31/4427(2006.01)*  
*C07D401/12 (2006.01)*
- (30)優先權：2008/03/11 日本 2008-061673  
 2008/12/26 日本 2008-334920
- (71)申請人：武田藥品工業股份有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)  
 日本
- (72)發明人：倉澤卓 KURASAWA, TAKASHI (JP)；渡部康子 WATANABE, YASUKO (JP)；大町佳宏 OMACHI, YOSHIHIRO (JP)
- (74)代理人：洪武雄；陳昭誠
- (56)參考文獻：  
 EP 1813275A1 US 2005/0053660A1  
 International Journal of Pharmaceutics, Vol.143, 1996, pages13-23。
- 審查人員：徐永任
- 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 0 頁

## (54)名稱

口腔崩解固體製劑

ORALLY-DISINTEGRATING SOLID PREPARATION

## (57)摘要

本發明係提供口腔崩解固體製劑，例如，將對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒以及添加劑製成錠而得之錠劑等，且該口腔崩解固體製劑含有經包覆層包覆的細顆粒，該包覆層含有聚合物，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜。利用該製劑，可在含有對醫藥活性成分呈控制釋放性之細顆粒的口腔崩解固體製劑的製造過程中，抑制細顆粒在製錠期間破裂。

The present invention provides an orally-disintegrating solid preparation such as a tablet produced by tableting fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient and an additive, and the like, and the orally-disintegrating solid preparation containing fine granules coated with a coating layer containing a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%. With the preparation, breakage of fine granules during tableting can be suppressed in the production of an orally-disintegrating solid preparation containing fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient.

# 公告本

## 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： 98107630

※申請日：

98.3.10

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

口腔崩解固體製劑

ORALLY-DISINTEGRATING SOLID PREPARATION

A61K	9/30.	2006.01
A61K	9/32.	2006.01
A61K	9/36.	2006.01
A61K	47/38	2006.01
A61K	47/30	2006.01
A61K	31/4427	2006.01
C07D	401/12	2006.01

二、中文發明摘要：

本發明係提供口腔崩解固體製劑，例如，將對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒以及添加劑製成錠而得之錠劑等，且該口腔崩解固體製劑含有經包覆層包覆的細顆粒，該包覆層含有聚合物，該聚合物係提供具有約 100 至約 700% 之斷裂伸長率的鑄膜。利用該製劑，可在含有對醫藥活性成分呈控制釋放性之細顆粒的口腔崩解固體製劑的製造過程中，抑制細顆粒在製錠期間破裂。

三、英文發明摘要：

The present invention provides an orally-disintegrating solid preparation such as a tablet produced by tableting fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient and an additive, and the like, and the orally-disintegrating solid preparation containing fine granules coated with a coating layer containing a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%. With the preparation, breakage of fine granules during tableting can be suppressed in the production of an orally-disintegrating solid preparation containing fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient.



四、指定代表圖：本案無圖式。

(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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無化學式。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於口腔崩解固體製劑，其包含經包覆層包覆的細顆粒，該包覆層包含聚合物，係用以控制醫藥活性成分的釋放，該聚合物係提供具有約 100% 至約 700% 之斷裂伸長率 (elongation at break) 的鑄膜 (casting film)。再者，本發明係關於抑制對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒破裂之方法，該細顆粒係包含於將該細顆粒以及添加劑製錠而得之口腔崩解錠劑中，該方法包含：在錠劑製造期間，以包含聚合物之包覆層包覆該細顆粒，而該聚合物係提供具有約 100 至約 700% 之斷裂伸長率的鑄膜者。

### 【先前技術】

為因應老年人口以及其生活環境的改變，極需發展一種口腔崩解固體製劑，該製劑能夠不需用水而投予，保有使用便利性 (其為錠劑之特徵)，且能夠隨時隨地不需用水而依需求輕易地投予。

當醫藥活性成分具有苦味時，考慮到服藥順從性，較佳係藉由包覆方式來掩蓋苦味。當醫藥活性成分容易被酸分解時，則必須包覆該成分以避免該成分被胃酸分解並確保其充分運送至腸部。為解決此等問題，一般係使用經包覆的錠劑、膠囊等。

為滿足此等要求，傳統上已研發出含有經包覆的細顆粒的錠劑。舉例而言，JP-A-6-502194 (USP 5,464,632) 揭示一種可快速崩解之多粒狀錠劑，其包含呈經包覆之細粒

形式的醫藥活性成分等。此外，JP-A-2000-281564 及 JP-A-2000-103731 揭示含有經包覆的細顆粒的口腔崩解錠劑。

然而，在固體製劑(例如含有經包覆的細顆粒的錠劑等)的製造期間，如細顆粒的包覆層之一部分毀壞等，表明細顆粒可能在製錠期間破裂，造成諸如對前述苦味的掩蓋效果降低、耐酸性等的問題。

專利文獻 1：JP-A-6-502194

專利文獻 2：JP-A-2000-281564

專利文獻 3：JP-A-2000-103731

### 【發明內容】

#### 本發明所欲解決的問題

本發明之目的係提供一種口腔崩解固體製劑(錠劑等)，其含有對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒，藉由在該口腔崩解固體製劑的製造過程中，抑制該細顆粒在製錠期間的破裂，該口腔崩解固體製劑能夠容易地控制諸如細顆粒的崩解性質、醫藥活性成分的溶解性質等性質。

#### 解決問題的手段

本發明人發現，在藉由將對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒以及添加劑製錠所得之口腔崩解固體製劑(例如錠劑等)中，藉由以含有聚合物之包覆層包覆該細顆粒，而該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜，可減少該細顆粒在製錠期間的破裂，因而完成本發明。

因此，本發明係提供如下列者。

[1] 一種口腔崩解固體製劑，其包含對醫藥活性成分呈控

制釋放性的細顆粒，該細顆粒具有包含聚合物之包覆層，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜者。

[2] 如[1]之製劑，係復包含塑化劑，且其中該聚合物為腸溶性聚合物者。

[3] 如[1]之製劑，其中，該細顆粒係藉由以包含聚合物之包覆層包覆該包含醫藥活性成分的細顆粒而得者，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜。

[4] 如[3]之製劑，其中，該包含醫藥活性成分的細顆粒為腸溶性細顆粒。

[5] 如[1]之製劑，其中，該聚合物為腸溶性聚合物。

[6] 如[3]至[5]中任一項之製劑，其中，該聚合物係以該包含醫藥活性成分的細顆粒之約 5 至約 80wt%(重量%)的量進行包覆。

[7] 如[1]之製劑，其中，該細顆粒具有約 500  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒徑。

[8] 如[1]之製劑，其中，該包覆層係形成於該細顆粒的最外層上。

[9] 如[1]之製劑，復包含有包含水溶性糖醇之包覆層於該細顆粒的最外層上。

[10] 如[2]之製劑，其中，該塑化劑之含量為該聚合物的固體含量重之約 1 至約 20 重量%。

[11] 如[2]之製劑，其中，該塑化劑為為檸檬酸三乙酯。

[12] 如[4]之製劑，其中，該包含醫藥活性成分之腸溶性

細顆粒為 pH 依賴性控制釋放型細顆粒。

[13] 如[12]之製劑，其中，該 pH 依賴性控制釋放型細顆粒係藉由以控制釋放膜包覆該包含醫藥活性成分之核心顆粒而得者。

[14] 如[13]之製劑，其中，該控制釋放膜包含在不低於 pH 6.0 且不高於 pH 7.5 時溶解之聚合物物質。

[15] 如[13]之製劑，其中，該核心顆粒復包含鹼性無機鹽。

[16] 如[13]或[14]之製劑，其中，該控制釋放膜係透過中間包覆層而形成，該中間包覆層係形成於該核心顆粒上。

[17] 如[14]之製劑，其中，該聚合物物質包含一種或多種選自下列者所成群組之物質的混合物：羥丙基甲基纖維素酞酸酯(hypromellose phthalate)、纖維素醋酸酯酞酸酯、羧甲基乙基纖維素、甲基丙烯酸甲酯-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-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯、聚醋酸乙烯酞酸酯(polyvinyl acetate phthalate)、及蟲膠(shellac)。

[18] 如[16]之製劑，其中，該控制釋放膜之聚合物物質含量為該細顆粒之約 30 至約 100 重量%。

[19] 如[16]之製劑，其中，該控制釋放膜之聚合物物質含量為該細顆粒之約 50 至約 100 重量%。

[20] 如[1]之製劑，其中，該醫藥活性成分為對酸不安定者。

[21] 如[20]之製劑，其中，該對酸不安定之醫藥活性成分

為質子泵抑制劑(PPI)。

[22] 如[21]之製劑，其中，該質子泵抑制劑為蘭索拉唑(lansoprazole)或其光學活性形式或其鹽。

[23] 一種口腔崩解固體製劑，其包含：(1)對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒 A、以及(2)具有與(1)之細顆粒不同的醫藥活性成分釋放速率的細顆粒 B，該細顆粒 A 具有包含聚合物之包覆層，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜。

[24] 如[23]之製劑，其中，該細顆粒 A 之醫藥活性成分與該細顆粒 B 之醫藥活性成分相同。

[25] 如[23]之製劑，其中，該細顆粒 B 具有約 500  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒徑。

[26] 如[23]之製劑，其中，該細顆粒 B 為在不低於 pH 5.0 且不高於 pH 6.0 時溶解之腸溶性細顆粒。

[27] 如[23]之製劑，其中，該細顆粒 B 係經包含腸溶性聚合物之包覆層包覆，該腸溶性聚合物在不低於 pH 5.0 且不高於 pH 6.0 時溶解。

[28] 如[26]之製劑，其中，該腸溶性細顆粒包含一種或多種選自下列者之水性腸溶性聚合物基質：羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧甲基乙基纖維素、及蟲膠。

[29] 如[24]之製劑，其中，該細顆粒 B 為 pH 依賴性控制



釋放型細顆粒，其係藉由以控制釋放膜包覆該包含醫藥活性成分之核心顆粒而得者，該控制釋放膜包含在不低於 pH 6.0 且不高於 pH 7.5 時溶解之聚合物物質，其中，該控制釋放膜係透過中間包覆層而形成，該中間包覆層係形成於該核心顆粒上，且該控制釋放膜之聚合物物質含量為該細顆粒之約 10 至約 70 重量%。

[30] 如 [24] 之製劑，其中，該細顆粒 A 及該細顆粒 B 所包含之醫藥活性成分的重量比為 1 : 10 至 10 : 1。

[31] 如 [23] 之製劑，復包含添加劑。

[32] 如 [31] 之製劑，其中，該添加劑包含水溶性糖醇。

[33] 如 [31] 之製劑，其中，該添加劑包含崩解劑。

[34] 如 [31] 之製劑，其中，相對於整個製劑，所包含之該細顆粒 A 為 10 至 50 重量%，所包含之該細顆粒 B 為 10 至 30 重量%，且所包含之該添加劑為 20 至 80 重量%。

[35] 如 [1] 或 [23] 之製劑，其中，該製劑之總重為約 1000 mg 或更低。

[36] 如 [1] 或 [23] 之製劑，其中，口腔崩解時間為約 90 秒或更短。

[37] 如 [23] 之製劑，其中，該製劑能夠在口服投予後 0.5 小時達到不低於 4 之平均胃內 pH 值且維持該 pH 值或更高的 pH 值達 14 小時或更久。

[38] 如 [23] 之製劑，其中，該醫藥活性成分為 R-蘭索拉唑或其鹽，當口服投予 30 mg 之該醫藥活性成分時，其在約 5 小時內達到最大血中藥物濃度且維持最大血中藥物濃

度不低於 100 ng/mL 達約 4 小時或更久。

[39] 一種抑制對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒破裂之方法，該細顆粒係包含於將該細顆粒以及添加劑製錠而得之口腔崩解錠劑中，該方法包含：在錠劑製造期間，以包含聚合物之包覆層包覆該細顆粒，而該聚合物係提供具有約 100 至約 700% 之斷裂伸長率的鑄膜者。

### 本發明之功效

本發明之口腔崩解固體製劑在製錠期間顯現出細顆粒的破裂減少。因此，利用該包含含有醫藥活性成分（尤其是對酸不安定之醫藥活性成分）的細顆粒之口腔崩解固體製劑，可在酸的存在下（例如，在胃中）控制該醫藥活性成分的釋放，以達到所欲的溶出曲線。此外，亦可改善製劑批次的溶出曲線差異（溶出率差異）。

由於本發明之口腔崩解固體製劑顯現出細顆粒的破裂受到抑制，故其可依需要長期控制醫藥活性成分的釋放。結果，可延長維持治療有效濃度的時間，可減少投予頻率，並可實現利用小劑量的有效治療。再者，可達到諸如減少由於血中濃度的緩慢上升所引起之副作用等效果。

由於本發明之口腔崩解固體製劑在口腔中顯現出優異的崩解性質或溶解性質，其適用於作為可方便地被年長者或孩童服用（甚至不需用水）的製劑以治療或預防各種疾病。此外，由於包含具有防止粉狀質地尺寸的醫藥活性成分的細顆粒係經摻混，其製劑在口中很滑順。

### **【實施方式】**

本發明係關於口腔崩解固體製劑(後文中亦稱為本發明製劑)，其包含經包覆層包覆的細顆粒，該包覆層包含聚合物，該聚合物係提供具有約 100%至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜，用以控制醫藥活性成分的釋放。

用於本發明之聚合物係為提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜之聚合物。

當斷裂伸長率小於約 100%時，在製錠期間抑制細顆粒破裂的效果將變得不足，而當斷裂伸長率超過約 700%時，在施用包含該聚合物之包覆層的步驟中將發生噴嘴容易阻塞、細顆粒容易聚結等問題。

斷裂伸長率係根據 JIS-K7127 予以測量。亦即，在拉伸試驗機中拉伸(速率 200mm/分鐘)測試件(寬 10mm，長 150 mm，厚 1mm)，測定該測試件斷裂時的長度，藉由下列公式計算斷裂伸長率：

$$\text{斷裂伸長率(\%)} = (L - L_0) / L_0 \times 100$$

$L_0$ ：測試前之測試件長度， $L$ ：斷裂時之測試件長度。

於聚合物之拉伸測試中，鑄膜的延長會由於斷裂後的彈性應變而部分恢復，之後其係由於永久應變或殘留應變而留在材料中。藉由施加負載以拉伸聚合物膜，直至該膜最後屈於該負載而斷裂，以數值表示由於殘留應變而延長的長度(其中，單位為%)，而得斷裂伸長率。舉例而言，當施加負載至 100cm 的膜且該膜在 130cm 時斷裂，則該膜的斷裂伸長率為 30%。

本發明中提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄

膜之聚合物之實例包括羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、羧甲基乙基纖維素、甲基丙烯酸甲酯-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-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基銨乙酯氯化物共聚物、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸 2-二甲基胺基乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯、聚醋酸乙烯酞酸酯、蟲膠等。其更特定實例包括市售可得之產品，如 Eudragit FS30D(甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物：斷裂伸長率：300%(當包含 10 重量%之檸檬酸三乙酯時))、Eudragit RS100(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基銨乙酯氯化物共聚物，甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS：斷裂伸長率：250%(當包含 20 重量%之檸檬酸三乙酯時))、Eudragit E100(甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯共聚物，甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E：斷裂伸長率：200%)、Eudragit NE30D (甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物：斷裂伸長率：600%)等。

於上述彼等之中，腸溶性聚合物為較佳者，而甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物為特佳者。

前述聚合物可為二種或更多種(較佳為 2 至 3 種)之組合。

當混合複數種聚合物用於本發明中時，斷裂伸長率係

指經混合之聚合物的斷裂伸長率。

包含聚合物之層可含有塑化劑。塑化劑之實例包括檸檬酸三乙酯、聚乙二醇、酞酸二乙酯、三乙酸甘油酯 (triacetine)、甘油、甘油脂肪酸酯、芝麻油、蓖麻油等。

於前述包含聚合物之膜層中，相對於該聚合物之固體含量重，塑化劑的含量為約 1 至約 20 重量%，較佳約 3 至約 15 重量%，更佳約 5 至約 12 重量%。

當添加塑化劑至本發明中之聚合物時，斷裂伸長率係指含有塑化劑之聚合物的斷裂伸長率。

用於本發明之具活性的醫藥活性成分可呈固體、粉末、晶體、油狀物、溶液等任一種形式。其功效不受特別限制。具活性的醫藥活性成分之實例包括補劑(tonic)、退熱鎮痛消炎劑、精神藥劑、抗焦慮劑、抗憂鬱劑、安眠鎮靜劑、抗痙攣劑、中樞神經系統藥物、腦部代謝改善劑、腦部循環改善劑、抗癲癇劑、擬交感神經興奮劑、胃腸劑、制酸劑、抗潰瘍劑、止咳祛痰劑、止吐劑、呼吸促進劑、支氣管擴張劑、抗過敏劑、口腔用之牙科藥劑、抗組織胺、心肌收縮劑、心律不整藥劑、利尿劑、降血壓劑、血管收縮劑、冠狀血管擴張劑、周邊血管擴張劑、高脂血症藥劑、利膽劑、抗生素、化學治療劑、糖尿病藥劑、骨質疏鬆症藥劑、抗風濕藥物、骨骼肌鬆弛劑、激素藥劑、生物鹼麻醉劑、磺胺類藥物、痛風治療藥、血液凝集抑制劑、抗惡性腫瘤劑、阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)治療藥等，並使用選自前述成分之一者或多者。

補劑之實例包括維生素，如維生素 A、維生素 D、維生素 E(d- $\alpha$ -生育酚乙酸酯等)、維生素 B1(二苯甲醯硫胺素(dibenzoylthiamine)、鹽酸呋喃硫胺(fursultiamine hydrochloride)等)、維生素 B2(丁酸核黃素等)、維生素 B6(鹽酸吡哆醇(pyridoxine hydrochloride)等)、維生素 C(抗壞血酸、L-抗壞血酸鈉等)、及維生素 B12(乙酸羥鈷胺、氰鈷胺等)；礦物質，如鈣、鎂及鐵；蛋白質；胺基酸；寡糖；草藥等。

退熱鎮痛消炎劑之實例包括阿司匹靈(aspirin)、乙醯胺酚(acetaminophen)、鄰乙氧基苯甲醯胺(ethenzamide)、依普芬(ibuprofen)、鹽酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride)、dl-馬來酸氯苯胺(dl-chlorphenylamine maleate)、磷酸二氫可待因(dihydrocodeine phosphate)、那可丁(noscapine)、鹽酸甲基麻黃鹼(methylephedrine hydrochloride)、鹽酸苯丙醇胺(phenylpropanolamine hydrochloride)、咖啡因(caffeine)、無水咖啡因(caffeine anhydride)、沙雷肽(serrapeptase)、氯化溶菌酶(lysozyme chloride)、托滅酸(tolfenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、氟芬那酸(flufenamic acid)、水楊醯胺(salicylamide)、胺基比林(aminopyrine)、酮基布洛芬(ketoprofen)、吲哚美辛(indometacin)、布可龍(bucolome)、潘他唑新(pentazocine)等。

精神藥劑之實例包括氯丙嗪(chlorpromazine)、利血平(reserpine)等。

抗焦慮劑之實例包括阿普唑侖(alprazolam)、氯氮革(chlordiazepoxide)、地西洋(diazepam)等。

抗憂鬱劑之實例包括丙咪嗪(imipramine)、鹽酸馬普替林(maprotiline hydrochloride)、安非他命(amphetamine)等。

安眠鎮靜劑之實例包括艾司唑侖(estazolam)、硝西洋(nitrazepam)、地西洋(diazepam)、哌拉平(perlapine)、苯巴比妥鈉(phenobarbital sodium)等。

抗痙攣劑之實例包括莨菪鹼氫溴酸鹽(scopolamine hydrobromide)、鹽酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride)、鹽酸罌粟鹼(papaverine hydrochloride)、鹽酸美克洛嗪(meclizine hydrochloride)、茶苯海明(dimethydrinate)等。

中樞神經系統藥物之實例包括胞磷膽鹼(citicoline)等。

腦部代謝改善劑之實例包括鹽酸甲氯芬酯(meclofenoxate hydrochloride)等。

腦部循環改善劑之實例包括長春西汀(vinpocetine)等。

抗癲癇劑之實例包括苯妥英(phenytoin)、卡馬西平(carbamazepine)等。

擬交感神經興奮劑之實例包括鹽酸異丙腎上腺素

(isoproterenol hydrochloride)等。

胃腸劑之實例包括健胃消化劑，如澱粉水解酶 (diastase)、含糖胃蛋白酶(sugar-comprising pepsine)、莨菪萃取物(scopolia extract)、纖維素酶 AP3 (cellulase AP3)、脂酶 AP(lipase AP)、及桂皮油(cinnamic oil)；以及腸功能控制劑，如氯化小葉鹼(berberine chloride)、耐性嗜酸乳桿菌(resistant lactobacillus)、雙叉桿菌(bifidobacteria)等。

制酸劑之實例包括碳酸鎂、碳酸氫鈉、鋁酸矽酸鎂 (magnesium aluminate metasilicate)、合成鋁鎂石 (synthetic hydrotalcite)、沈澱碳酸鈣、氧化鎂等。

抗潰瘍劑之實例包括蘭索拉唑(lansoprazole)、奧美拉唑(omeprazole)、雷貝拉唑(rabeprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)、艾普拉唑(ilaprazole)、泰妥拉唑(tenatoprazole)、法莫替丁(famotidine)、西咪替丁(cimetidine)、鹽酸雷尼替丁(ranitidine hydrochloride)等。

止咳祛痰劑之實例包括鹽酸氯哌斯丁(cloperastine hydrochloride)、氫溴酸右美沙芬(dextromethorphan hydrobromide)、茶鹼(theophylline)、癒創木酚磺酸鉀(鉀 guaiacolsulfonate)、呱芬那辛(guaifenesin)、磷酸可待因(codeine phosphate)等。

止吐劑之實例包括鹽酸地芬尼多(difenidol hydrochloride)、氯普胺(metoclopramide)等。



呼吸促進劑之實例包括酒石酸左洛啡烷  
(levallorphan tartrate)等。

支氣管擴張劑之實例包括茶鹼(theophylline)、硫酸  
沙丁胺醇(salbutamol sulfate)等。

抗過敏劑之實例包括氨來咕諾(amlexanox)、塞曲司特  
(seratrodust)等。

口腔用之牙科藥劑之實例包括土黴素  
(oxytetracycline)、曲安奈德(triamcinolone  
acetone)、鹽酸氯己定(chlorhexidine  
hydrochloride)、利多卡因(lidocaine)等。

抗組織胺之實例包括鹽酸苯海拉明(diphenhydramine  
hydrochloride)、異丙嗪(promethazine)、鹽酸異西噴他  
(isothipendyl hydrochloride)、dl-馬來酸氯苯胺  
(dl-chlorphenylamine maleate)等。

心肌收縮劑之實例包括咖啡因(caffeine)、長葉毛地  
黃苷(digoxin)等。

心律不整藥劑之實例包括鹽酸普魯卡因胺  
(procainamide hydrochloride)、鹽酸普萘洛爾  
(propranolol hydrochloride)、吲哚洛爾(pindolol)等。

利尿劑之實例包括異山梨酯(isosorbide)、呋塞米  
(furosemide)、噻嗪類利尿劑(thiazide agent)(如 HCTZ)  
等。

降血壓劑之實例包括鹽酸地拉普利(delapril  
hydrochloride)、卡托普利(captopril)、溴化六氫季銨

(hexamethonium bromide)、鹽酸胍屈嗪(hydralazine hydrochloride)、鹽酸拉貝洛爾(labetalol hydrochloride)、鹽酸馬尼地平(manidipine hydrochloride)、坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、甲基多巴(methyldopa)、氯沙坦(losartan)、缬沙坦(valsartan)、依普羅沙坦(epsartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦(telmisartan)等。

血管收縮劑之實例包括鹽酸去氧腎上腺素(phenylephrine hydrochloride)等。

冠狀血管擴張劑之實例包括乙胺香豆素鹽酸鹽(carbochromen hydrochloride)、嗎多明(molsidomine)、鹽酸維拉帕米(verapamil hydrochloride)等。

周邊血管擴張劑之實例包括桂利嗪(cinnarizine)等。

高脂血症藥劑之實例包括西立伐他汀鈉(cerivastatin sodium)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)等。

利膽劑之實例包括去氫膽酸(dehydrocholic acid)、曲匹布通(trepibutone)等。

抗生素之實例包括頭孢菌素類抗生素(cephem antibiotics)，如頭孢立新(cephalexin)、頭孢克洛(cefaclor)、安莫西林(amoxicillin)、鹽酸匹美西林(pivmecillinam hydrochloride)、鹽酸頭孢替安酯(cefotiam hexetil hydrochloride)、頭孢羥氨苄

(cefadroxil)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢妥崙(cefditoren pivoxil)、頭孢特崙新戊酯(cefteram pivoxil)、頭孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil)、鹽酸頭孢替安(cefotiam hydrochloride)、鹽酸頭孢唑蘭(cefozopran hydrochloride)、鹽酸頭孢甲肟(cefmenoxime hydrochloride)、及頭孢磺啉鈉(cefsulodin sodium)；合成抗細菌劑，如安比西林(ampicillin)、環己西林(ciclacillin)、磺苄西林鈉(sulbenicillin sodium)、萘啶酸(nalidixic acid)、及依諾沙星(enoxacin)；單環內醯胺類抗生素(monobactam antibiotics)，如卡盧莫南鈉(carumonam sodium)；青黴烯類抗生素(penem antibiotics)；碳青黴烯類抗生素(carbapenem antibiotics)等。

化學治療劑之實例包括磺胺甲二唑(sulfamethizole)、鹽酸磺胺甲噻二唑(sulfamethizole hydrochloride)、噻唑砒(thiazosulfone)等。

糖尿病藥劑之實例包括甲苯磺胺丁脲(tolbutamide)、鹽酸皮利酮(pioglitazone hydrochloride)、伏格列波糖(voglibose)、格列本脲(glibenclamide)、曲格列酮(troglitazone)、馬來酸羅格列酮(rosiglitazone maleate)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate)等。

骨質疏鬆症藥劑之實例包括依普黃酮(ipriflavone)等。

骨骼肌鬆弛劑之實例包括美索巴莫(methocarbamol)等。

抗風濕藥物之實例包括甲氨喋呤(methotrexate)、布西拉明(bucillamine)等。

激素藥劑之實例包括三碘甲狀腺素鈉(liothyronine sodium)、地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate)、潑尼松龍(predonisolone)、奧生多龍(oxendolone)、醋酸亮丙瑞林(leuprorelin acetate)等。

生物鹼麻醉劑之實例包括鴉片(opium)、鹽酸嗎啡(morphine hydrochloride)、吐根(ipecac)、鹽酸羥可酮(oxycodone hydrochloride)、鹽酸鴉片鹼(opium alkaloid hydrochloride)、鹽酸古柯鹼(cocaine hydrochloride)等。

磺胺類藥物之實例包括磺胺(sulfamine)、磺胺異嘧啶(sulfisomidine)、磺胺甲二唑(sulfamethizole)等。

痛風治療藥之實例包括安樂普諾(allopurinol)、秋水仙素(colchicine)等。

血液凝集抑制劑之實例包括雙香豆素(dicoumarol)等。

抗惡性腫瘤劑之實例包括5-氟脲嘧啶(5-fluorouracil)、脲嘧啶(uracil)、絲裂黴素(mitomycin)等。

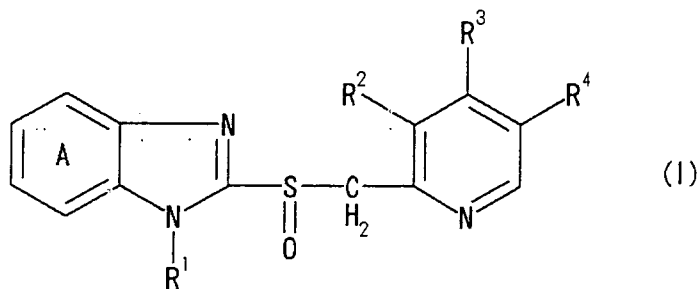
阿滋海默氏症治療藥之實例包括艾地苯(idibenone)、長春西汀(vinpocetine)等。

於前述活性醫藥成分之中，較佳係使用抗潰瘍劑。

特別能享有本發明效果之醫藥活性成分為對酸不安定之醫藥活性成分。

“對酸不安定之醫藥活性成分”之實例包括在酸性範圍中不穩定及/或因酸而失去活性之化合物，其特定實例包括維生素化合物(維生素 B12、呋喃硫胺(fursultiamine)、葉酸、維生素 A、維生素 D 等)、質子泵抑制劑(PPI)等。特佳者為 PPI，且可述及由式(I)表示且具有已知抗潰瘍活性之苯並咪唑化合物、其光學活性形式及其鹽等。

式(I)所示之化合物或其光學活性形式或其鹽：



式中，

環 A 為苯環或吡啶環，其各自視需要具有取代基，

R<sup>1</sup> 為氫原子、視需要具有取代基之芳烷基、醯基或醯氧基，以及

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 為相同或相異，且各為氫原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基或視需要具有取代基之胺基。

該化合物較佳為一種化合物，其中，於式(I)中，

環 A 為苯環或吡啶環，其各自視需要具有選自下列各者之取代基：鹵原子、視需要經鹵化之 C<sub>1-4</sub> 烷基、視需要經鹵

化之  $C_{1-4}$  烷氧基及 5-或 6-員雜環基，

$R^1$  為氫原子，

$R^2$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基或二- $C_{1-6}$  烷基胺基，

$R^3$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基或視需要經鹵化之  $C_{1-6}$  烷氧基，以及

$R^4$  為氫原子或  $C_{1-6}$  烷基。

於上述式(I)所示之化合物中，環 A 之“苯環或吡啶環，其各自視需要具有取代基”的“取代基”之實例包括鹵原子、氟基、硝基、視需要具有取代基之烷基、羥基、視需要具有取代基之烷氧基、芳基、芳氧基、羧基、醯基、醯氧基、5-至 10-員雜環基等。該苯環或吡啶環視需要具有 1 至 3 個此等取代基。當取代基之數目不少於 2 時，個別取代基可相同或相異。此等取代基之中，以鹵原子、視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烷氧基等為較佳者。

鹵原子之實例包括氟、氯、溴原子等。此等之中，氟為較佳者。

“視需要具有取代基之烷基”的“烷基”之實例包括  $C_{1-7}$  烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基等)。“視需要具有取代基之烷基”的“取代基”之實例包括鹵原子、羥基、 $C_{1-6}$  烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等)、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、

丙氧基羰基等)、胺甲醯基等。取代基之數目可為 1 至 3 個。當取代基之數目不少於 2 時，個別取代基可相同或相異。

“視需要具有取代基之烷氧基”的“烷氧基”之實例包括  $C_{1-6}$  烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、戊氧基等)等。“視需要具有取代基之烷氧基”的“取代基”之實例包括彼等類似上述“視需要具有取代基之烷基”的“取代基”者。取代基之數目相同於上述“視需要具有取代基之烷基”者。

“芳基”之實例包括  $C_{6-14}$  芳基(例如，苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基、2-蒎基等)等。

“芳氧基”之實例包括  $C_{6-14}$  芳氧基(例如，苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等)等。

“醯基”之實例包括甲醯基、烷基羰基、烷氧基羰基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基等。

“烷基羰基”之實例包括  $C_{1-6}$  烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基等)等。

“烷氧基羰基”之實例包括  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基等)等。

“烷基胺甲醯基”之實例包括  $N-C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基(例如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)、 $N, N$ -二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基(例如， $N, N$ -二甲基胺甲醯基、 $N, N$ -二乙基胺甲醯基等)等。

“烷基亞磺醯基”之實例包括  $C_{1-7}$  烷基亞磺醯基(例

如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基等)等。

“烷基磺醯基”之實例包括  $C_{1-7}$  烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基等)等。

“醯氧基”之實例包括烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、胺甲醯基氧基、烷基胺甲醯基氧基、烷基亞磺醯基氧基、烷基磺醯基氧基等。

“烷基羰基氧基”之實例包括  $C_{1-6}$  烷基-羰基氧基(例如，乙醯基氧基、丙醯基氧基等)等。

“烷氧基羰基氧基”之實例包括  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基氧基(例如，甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等)等。

“烷基胺甲醯基氧基”之實例包括  $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基氧基(例如，甲基胺甲醯基氧基、乙基胺甲醯基氧基等)等。

“烷基亞磺醯基氧基”之實例包括  $C_{1-7}$  烷基亞磺醯基氧基(例如，甲基亞磺醯基氧基、乙基亞磺醯基氧基、丙基亞磺醯基氧基、異丙基亞磺醯基氧基等)等。

“烷基磺醯基氧基”之實例包括  $C_{1-7}$  烷基磺醯基氧基(例如，甲基磺醯基氧基、乙基磺醯基氧基、丙基磺醯基氧基、異丙基磺醯基氧基等)等。

“5-至 10-員雜環基”之實例包括除了含有碳原子外，復含有一個或多至 4 個(例如，1 至 3 個)選自氮原子、硫原子及氧原子之雜原子的 5-至 10-員(較佳為 5-或 6-員)



雜環基。特定實例包括 2-或 3-噻吩基，2-、3-或 4-吡啶基，2-或 3-咪喃基，1-、2-或 3-吡咯基、2-、3-、4-、5-或 8-喹啉基，1-、3-、4-或 5-異喹啉基，1-、2-或 3-吡啶基等。此等之中，5-或 6-員雜環基(如 1-、2-或 3-吡咯基)為較佳者。

環 A 較佳為苯環或吡啶環，其各自視需要具有 1 或 2 個選自下列各者之取代基：鹵原子、視需要經鹵化之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經鹵化之  $C_{1-4}$  烷氧基及 5-或 6-員雜環基。

$R^1$  之“視需要具有取代基之芳烷基”的“芳烷基”之實例包括  $C_{7-16}$  芳烷基(例如， $C_{6-10}$  芳基- $C_{1-6}$  烷基，如苯甲基、苯乙基等)等。“視需要具有取代基之芳烷基”的“取代基”之實例包括彼等類似上述“視需要具有取代基之烷基”的“取代基”者。取代基之數目為 1 至 4 個。當取代基之數目不少於 2 時，個別取代基可相同或相異。

$R^1$  之“醯基”之實例包括彼等類似於例示為上述環 A 的取代基之“醯基”者。

$R^1$  之“醯氧基”之實例包括彼等類似於例示為上述環 A 的取代基之“醯氧基”者。

$R^1$  較佳為氫原子。

$R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  之“視需要具有取代基之烷基”之實例包括彼等類似於例示為上述環 A 的取代基之“視需要具有取代基之烷基”者。

$R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  之“視需要具有取代基之烷氧基”之實例包括彼等類似於例示為上述環 A 的取代基之“視需要具有

取代基之烷氧基”者。

$R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  之“視需要具有取代基之胺基”之實例包括胺基、單- $C_{1-6}$  烷基胺基(例如，甲基胺基、乙基胺基等)、單- $C_{6-14}$  芳基胺基(例如，苯基胺基、1-萘基胺基、2-萘基胺基等)、二- $C_{1-6}$  烷基胺基(例如，二甲基胺基、二乙基胺基等)、二- $C_{6-14}$  芳基胺基(例如，二苯基胺基等)等。

$R^2$  較佳為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基或二- $C_{1-6}$  烷基胺基。 $R^2$  更佳為  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基。

$R^3$  較佳為氫原子、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基或視需要經鹵化之  $C_{1-6}$  烷氧基。 $R^3$  更佳為經鹵化或視需要經  $C_{1-3}$  烷氧基取代之  $C_{1-3}$  烷氧基。

$R^4$  較佳為氫原子或  $C_{1-6}$  烷基。 $R^4$  更佳為氫原子或  $C_{1-3}$  烷基(特佳為氫原子)。

式(I)所示之化合物之特定實例包括：

2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞磺醯基]-1H-苯並咪唑，2-[[[(3,5-二甲基-4-甲氧基-2-吡啶基)甲基]亞磺醯基]-5-甲氧基-1H-苯並咪唑，2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亞磺醯基]-1H-苯並咪唑鈉鹽，5-二氟甲氧基-2-[[[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基]亞磺醯基]-1H-苯並咪唑，2-[(RS)-[(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)甲基]亞磺醯基]-5-(1H-吡咯-1-基)-1H-苯並咪唑等。

更特定而言，於本發明中，較佳係使用苯並咪唑化合物(如蘭索拉唑、奧美拉唑、S-奧美拉唑、泮托拉唑、雷貝

拉唑、泰妥拉唑、艾普拉唑等)及咪唑並吡啶化合物作為式(I)所示之化合物(其為PPI)。

此等化合物之中，蘭索拉唑(亦即，2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞磺醯基]-1H-苯並咪唑)為特佳者。

前述化合物(I)可為消旋物或呈光學活性形式(如 R-型、S-型)。舉例而言，其可為蘭索拉唑之光學活性形式，亦即，蘭索拉唑之 R-型或 S-型等。特佳者為光學活性形式，如(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞磺醯基]-1H-苯並咪唑等。

於本發明中，PPI 可為式(I)所示之化合物的醫藥上可接受之鹽或其光學活性形式。該鹽較佳為醫藥上可接受之鹽。其實例包括與無機鹼所成之鹽、與有機鹼所成之鹽、與鹼性胺基酸所成之鹽等。

與無機鹼所成之鹽之較佳實例包括鹼金屬鹽，如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽，如鈣鹽、鎂鹽等；銨鹽等。

與有機鹼所成之鹽之較佳實例包括與烷基胺(三甲基胺、三乙基胺等)、雜環胺類(吡啶、甲吡啶等)、烷醇胺(乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等)、二環己基胺、N,N'-二苯甲基伸乙二胺等所成之鹽。

與鹼性胺基酸所成之鹽之較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等所成之鹽。

此等鹽之中，鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽為較佳者。鈉鹽為特佳者。

式(I)所示之化合物可根據本質上已知的方法予以製造，該方法係例如，JP-A-61-50978、US-B-4,628,098、JP-A-10-195068、WO 98/21201 等所述之方法或其類似方法。此外，具光學活性之式(I)所示之化合物可根據諸如光學離析(分段再結晶、手性管柱法、非鏡像異構物法、使用微生物或酵素之方法等)、不對稱氧化等方法予以製造。舉例而言，R型蘭索拉唑亦可根據WO 00/78745、WO 01/83473、WO 01/87874 及 WO 02/44167 等所述之方法予以製造。

本發明固體製劑中所含之前述醫藥活性成分可為一種，或二種或更多種(較佳為2至3種)。

醫藥活性成分可經一般用於醫學、食品等領域中之稀釋劑等稀釋。此外，所使用之醫藥活性成分可經處理以掩蓋苦味。

相對於每100重量份之本發明製劑，前述醫藥活性成分之總量為例如約0.01至約50重量份，較佳約0.05至約30重量份。

於本發明中，“細顆粒”係如日本藥典(Japanese Pharmacopoeia)第15版中所定義者(一種粉末，其通過75 $\mu\text{m}$ 篩網之量為粉末總量之10%以下者)。本發明製劑中的細顆粒(對控制釋放性之醫藥活性成分的細顆粒)之平均粒徑宜具有約500 $\mu\text{m}$ 或更小，更佳約400 $\mu\text{m}$ 或更小之平均粒徑，以避免在投予本發明製劑的期間感覺到粗糙或粉狀質地。舉例而言，該平均粒徑為約100至約500 $\mu\text{m}$ ，較佳約100至約400 $\mu\text{m}$ 。

除非另行指明，否則“平均粒徑”係指體積中數直徑（中數直徑(median diameter)：對應於 50%累積分佈之粒子直徑）。實例包括雷射繞射粒徑分佈測量法，特定而言，使用雷射繞射粒徑分佈分析儀 HEROS RODOS(Sympatec, Germany 製造)之方法。

於本發明中，“對醫藥活性成分呈控制釋放性”係指在根據日本藥典之溶解測試方法 2 並使用 50 mM 不含界面活性劑之磷酸鹽緩衝液(pH 7.0)作為測試溶液的溶解測試中，控制醫藥活性成分之釋放速率而使得該製劑中所含之醫藥活性成分在 1 小時內釋放量不大於 80%且該製劑中所含之醫藥活性成分在 2 至 6 小時內釋放量不小於 80%。

本發明製劑中的“細顆粒”之一具體例為對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒(後文中有時稱為控制釋放型細顆粒)，該細顆粒具有包含聚合物之包覆層，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜。因此，本發明之控制釋放型細顆粒為：(1)利用前述聚合物包覆包含醫藥活性成分的腸溶性細顆粒所得的細顆粒，或(2)利用包含前述聚合物的腸溶性聚合物包覆包含醫藥活性成分的主藥細顆粒所得的細顆粒。

當“細顆粒”係利用前述聚合物包覆包含醫藥活性成分之腸溶性細顆粒而得時，包含提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜的聚合物之包覆層較佳為細顆粒之最外層。相對於包含醫藥活性成分之腸溶性細顆粒，前述聚合物的包覆量為約 5 至約 30 重量%，較佳約 5 至約 25 重量



%，更佳約 5 至約 20 重量%。

包含醫藥活性成分之腸溶性細顆粒之一具體例係包含“醫藥活性成分層”於“核心”上，其上為“中間層”，再其上為“腸溶性膜層”。“核心”及“中間層”係如下所述者。

於本發明中，“核心顆粒”係指，例如，“核心”及覆蓋核心的各層（如“醫藥活性成分層”、“中間層”等），且意指在施用控制釋放膜之前的顆粒。

本發明中之腸溶性細顆粒較佳為以 pH 依賴性方式釋放醫藥活性成分之 pH 依賴性控制釋放型細顆粒。pH 依賴性控制釋放型細顆粒為，例如：彼等利用經控制釋放膜（腸溶性包覆層、擴散控制包覆層或此二者之組合等）包覆的細顆粒來包覆包含醫藥活性成分之核心顆粒所得的細顆粒，或包含分散於控制釋放基質等的醫藥活性成分的細顆粒。醫藥活性成分的釋放係藉由將能夠控制醫藥活性成分釋放之膜包覆包含醫藥活性成分的細顆粒來予以控制，或者藉由將醫藥活性成分分散於控制釋放性基質中來予以控制。

pH 依賴性方式係指在具有特定程度或更高 pH 值的環境中溶解/溶出。利用一般的腸溶性包覆，在 pH 值約 5.5 時，腸溶性細顆粒溶解/溶出且開始釋放醫藥活性成分。於本發明中，溶出較佳係於較高的 pH 值（較佳不低於 pH 6.0 且不高於 7.5，更佳不低於 pH 6.5 且低於 7.2）開始，且醫藥活性成分較好在胃中的釋放係受到良好的控制。亦即，本發明中控制釋放膜之實例包括：於約 pH 5.5 溶解的一般

腸溶性膜，以及具有更優異的醫藥活性成分延遲釋放功能或持續釋放功能之膜(例如以 pH 依賴性方式於較高 pH 值範圍溶解之膜)，或者膜本身不溶解但醫藥活性成分透過該膜本身或形成於該膜中的細孔釋放之擴散控制包覆層等。

控制釋放膜中之膜不僅包括膜狀的包覆層，亦包括具有更大厚度之包覆層，此外，其不僅包括完全覆蓋核心顆粒或內部各層之包覆層，亦包括覆蓋大部分核心顆粒或內部各層但部分未覆蓋之包覆層。覆蓋大部分核心顆粒或內部各層之包覆層係覆蓋核心顆粒或內部各層表面之至少 80% 或更多，較佳為覆蓋其全部。

於本發明中，腸溶性膜中所包含之聚合物較佳係顯現出釋放控制性。該聚合物之實例包括羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、羧甲基乙基纖維素、甲基丙烯酸甲酯-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-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯、聚醋酸乙烯酞酸酯、及蟲膠等。市售可得之產品的特定實例包括諸如下列各者之聚合物：羥丙基甲基纖維素酞酸酯(HP-55、HP-50，Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 所製造)、纖維素醋酸酯酞酸酯、羧甲基乙基纖維素(CMEC，Freund Corporation 所製造)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(Eudragit L100(甲基丙烯酸共聚物 L)或 Eudragit S100(甲基丙烯酸共聚物 S)，Evonik Roehm 所製造)、甲基丙烯酸酯-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55(乾燥甲基丙烯酸共聚物 LD))

或 Eudragit L30D-55(甲基丙烯酸共聚物 LD)，Evonik Roehm 所製造)、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit FS30D，Evonik Roehm 所製造)、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯(HPMCAS，Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 所製造)、聚醋酸乙烯酞酸酯、蟲膠等，較佳為甲基丙烯酸甲酯-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-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等。此等聚合物物質可以二種或更多種(較佳為 2 至 3 種)之混合物形式使用。

以混合物形式使用之較佳具體例包括甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物以及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物之混合聚合物。

甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物以及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物之較佳混合比例以重量比計為 50 至 100：50 至 0，較佳 85 至 100：15 至 0。

於對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒之特佳具體例中，包含至少一種醫藥活性成分之核心顆粒係經控制釋放膜包覆。

該等核心顆粒係藉由以醫藥活性成分包覆作為核心之非活性載劑而得，或藉由使用醫藥活性成分及常用於製劑製造的賦形劑進行造粒而得。舉例而言，該等核心顆粒可藉由 JP-A-63-301816 中所述之方法予以製造。

“核心”之平均粒徑可為約 40 至約 350  $\mu\text{m}$ ，較佳約



50 至約 250  $\mu\text{m}$ ，更佳 100 至 250  $\mu\text{m}$ ，特佳約 100 至約 200  $\mu\text{m}$ 。具有上述平均粒徑之核心包括如下述之粒子：所有粒子通過第 48 號(300  $\mu\text{m}$ )篩網，全部粒子之約 5 w/w%或更少留在第 60 號(250  $\mu\text{m}$ )篩網，且全部粒子之約 10 w/w%或更少通過第 270 號(53  $\mu\text{m}$ )篩網。“核心”之比體積為 5 ml/g 或更小，較佳 4 ml/g 或更小，更佳 3 ml/g 或更小。

用作“核心”之非活性載劑之實例包括：(1)結晶纖維素及乳糖之球形顆粒，(2)具有 75 至 300  $\mu\text{m}$  尺寸的結晶纖維素之球形顆粒(Asahi Kasei Corporation 所製造，CELPHERE)，(3)具有 50 至 250  $\mu\text{m}$  尺寸且藉由攪拌造粒而自乳糖(9 份)及  $\alpha$ -澱粉(1 份)所製造之顆粒，(4)具有 250  $\mu\text{m}$  或更小尺寸且藉由 JP-A 61-213201 中所述之微晶纖維素球形顆粒分級法所得之微粒，(5)藉由噴佈冷卻或熔融造粒而形成球狀的蠟加工產物，(6)加工產物(如包含油成分的明膠珠粒)，(7)矽酸鈣，(8)澱粉，(9)多孔性粒子(如幾丁質、纖維素、幾丁聚糖等)，(10)砂糖、結晶乳糖、結晶纖維素、氯化鈉等之大量粉末，以及其加工製劑。再者，此等核心可藉由本質上已知的研磨方法或造粒方法予以製造，然後過篩，以製備具有所欲粒子直徑之粒子。

“結晶纖維素及乳糖之球形顆粒”之實例包括：(i)具有 100 至 200  $\mu\text{m}$  的尺寸且自結晶纖維素(3 份)及乳糖(7 份)所製造之球形顆粒(例如，Nonpareil 105(70-140)(粒子直徑：100 至 200  $\mu\text{m}$ )，Freund Corporation 所製造)，(ii)具有 150 至 250  $\mu\text{m}$  的尺寸且自結晶纖維素(3 份)及乳

糖(7份)所製造之球形顆粒(例如, Nonpareil NP-7:3, Freund Corporation 所製造), (iii)具有 100 至 200  $\mu\text{m}$  的尺寸且自結晶纖維素(4.5份)及乳糖(5.5份)所製造之球形顆粒(例如, Nonpareil 105T (70-140)(粒子直徑: 100 至 200  $\mu\text{m}$ ), Freund Corporation 所製造), (iv)具有 150 至 250  $\mu\text{m}$  的尺寸且自結晶纖維素(5份)及乳糖(5份)所製造之球形顆粒(例如, Nonpareil NP-5:5, Freund Corporation 所製造)等。

為了製造保有適當強硬度且具有絕佳溶解度之製劑, “核心”較佳為結晶纖維素及乳糖之球形顆粒, 更佳為含有 50 重量%或更多乳糖的結晶纖維素及乳糖之球形顆粒。包含約 20 至約 50 重量%, 較佳約 40 至約 50 重量%的結晶纖維素以及約 50 至約 80 重量%, 較佳約 50 至約 60 重量%的乳糖之球形顆粒亦為較佳者。

“球形結晶纖維素”之實例包括 CELPHERE CP-203 (粒徑 150 至 300  $\mu\text{m}$ )、CP-102(粒徑 106 至 212  $\mu\text{m}$ )、SCP-100 (粒徑 75 至 212  $\mu\text{m}$ )(各由 Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd. 所製造)等。

作為用於本發明之核心, 較佳者為球形結晶纖維素或結晶纖維素及乳糖之球形造粒產物, 更佳者為 100 至 250  $\mu\text{m}$  球形結晶纖維素或結晶纖維素(4.5份)及乳糖(5.5份)造粒所成之 100 至 200  $\mu\text{m}$  球形產物。

當核心顆粒係藉由將醫藥活性成分包覆於非活性載劑核心而得時, 如下述之(1)於核心顆粒上具有腸溶性包覆層

的細顆粒，及(2)於核心顆粒上具有擴散控制包覆層的細顆粒，或於核心顆粒上具有腸溶性包覆層及擴散控制包覆層之組合的細顆粒等，舉例而言，核心顆粒可藉由溼式造粒法使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW(Freund Corporation所製造)、MP-10 TOKU-2型(POWREX Corporation所製造)、離心轉動造粒機(CF-mini、CF-360, Freund Corporation所製造)或旋轉式流體化床造粒機(MP-10, POWREX Corporation所製造)等予以製備。或者，可噴佈醫藥活性成分以進行包覆，同時添加包含黏結劑等之噴佈溶液於非活性載劑核心上等。儘管製造裝置不受限制，但舉例而言，較佳係使用離心轉動造粒機等以用於利用後述包覆法之製造。可將使用前述二種裝置的包覆法加以組合以在兩個步驟中施用醫藥活性成分。當不使用非活性載劑核心時，核心顆粒係藉由在攪拌造粒機、溼式擠出造粒機、流體化床造粒機等中，使用賦形劑(如乳糖、蔗糖、甘露醇、玉米澱粉、結晶纖維素等)及醫藥活性成分、黏結劑(如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯醇、聚乙二醇(macrogol)、普流尼克 F68(pluronic F68)、阿拉伯膠、明膠、澱粉等)，且必要時添加崩解劑(如羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol, FMC International所製造)、聚乙烯吡咯啉酮、低取代羥丙基纖維素(L-HPC)等)而得。前述包覆法亦可用於包覆核心顆粒以外之粒子。

於本發明中，較佳係添加鹼性無機鹽至顆粒，特定言

之，係指包含醫藥活性成分之核心顆粒，以使製劑中的醫藥活性成分(特別是對酸不安定之醫藥活性成分)安定化。鹼性無機鹽較佳係與醫藥活性成分接觸，且較佳係與醫藥活性成分均勻混合。

“鹼性無機鹽”之實例包括鈉、鉀、鎂及/或鈣之鹼性無機鹽(例如，碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、重質碳酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂等)。

鹼性無機鹽的使用量係根據鹼性無機鹽的種類適當地決定，例如，為醫藥活性成分之約 0.3 至約 200 重量%，較佳約 1 至約 100 重量%，更佳約 10 至約 50 重量%，最佳約 20 至約 40 重量%。

可在施用下述控制釋放膜之前，利用聚合物物質包覆核心顆粒(包含醫藥活性成分之顆粒)以形成中間包覆層。該等顆粒可用作核心顆粒。舉例而言，當醫藥活性成分(如 PPI 等)對酸不安定時，可形成中間包覆層以阻擋核心顆粒與控制釋放膜間的直接接觸，其適合用於增進醫藥活性成分之安定性。該等中間包覆層可利用複數個層來形成。聚合物物質於控制釋放膜中之含量為經中間包覆層包覆的顆粒之約 30 至約 100 重量%，較佳約 35 至約 90 重量%，更佳約 40 至約 80 重量%。聚合物物質於控制釋放膜中之含量較佳為經中間包覆層包覆的粒子之約 50 至約 100 重量%。

用於中間包覆層的包覆物質之實例包括聚合物物質(如 L-HPC、羥丙基纖維素、HPMC(例如，TC-5 等)、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、甲基纖維素、羥乙基甲基纖維素等)、

蔗糖[純化蔗糖(經研磨(粉糖)、未經研磨)等]、澱粉糖(如玉米澱粉等)，其適當地添加醣類，例如乳糖、蜂蜜及糖醇(D-甘露醇、赤藻糖醇等)等，等。較佳者為 L-HPC、HPMC、D-甘露醇、及此等之混合物。除了此等物質之外，必要時，中間包覆層可適當地含有製劑製造用所添加之賦形劑(例如，遮蔽劑(masking agent)(二氧化鈦等)、抗靜電劑(二氧化鈦、滑石等))。

相對於每 1 重量份之“包含醫藥活性成分之顆粒”，中間包覆層的施用量一般為約 0.02 重量份至約 1.5 重量份，較佳約 0.05 至約 1 重量份。

包覆可藉由習知方法進行。舉例而言，於較佳的方法中，係將前述中間包覆層組分以純化水等稀釋，並以液體形式噴佈。於此情況中，較佳係同時噴佈黏結劑(如羥丙基纖維素等)。

顯現醫藥活性成分之控制釋放性且包含於本發明製劑中的細顆粒宜為具有腸溶性包覆層及/或擴散控制包覆層於前述核心顆粒上的細顆粒，或為其中醫藥活性成分係分散於控制釋放基質中的細顆粒。

於本發明之控制釋放膜中，可施用腸溶性包覆層或擴散控制包覆層。再者，本發明之控制釋放膜可包含腸溶性包覆層及擴散控制包覆層之組合。

#### (1)於核心顆粒上具有腸溶性包覆層的細顆粒

於該等細顆粒之具體例中，控制釋放膜係形成於前述核心顆粒上，且該膜較佳為具有腸溶性包覆層的細顆粒。

本發明中之腸溶性包覆層包含以 pH 依賴性方式溶解/溶出以控制醫藥活性成分之釋放的包覆物質(聚合物物質)，且該物質形成腸溶性包覆層。如上所述，“pH 依賴性方式”係指在具有特定程度或更高的 pH 值的環境中溶解/溶出，以釋放醫藥活性成分。

腸溶性包覆層包含提供具有約 100 至約 700% 之斷裂伸長率的鑄膜之聚合物。

再者，可依序包覆二種或更多種(較佳 2 至 3 種)聚合物作為前述腸溶性包覆層之包覆物質，以形成多層。為了形成二種或更多種在不同 pH 值範圍溶解的膜，舉例而言，可組合使用在不低於 pH 6.0 溶解之聚合物以及在不低於 pH 7.0 溶解之聚合物。舉例而言，在不低於 pH 6.0 溶解之聚合物以及在不低於 pH 7.0 溶解之聚合物可以 1:0.5 至 1:5 的比例組合使用。

此外，必要時，本發明中之腸溶性包覆層可含有塑化劑(如聚乙二醇、癸二酸二丁酯、酞酸二乙酯、甘油三乙酸酯、檸檬酸三乙酯等)、安定劑等。舉例而言，當塑化劑為檸檬酸三乙酯且檸檬酸三乙酯的量增加時，腸溶性包覆層的量則減少，而使細顆粒的尺寸縮小，因而使整體製劑的尺寸縮小得以實現。相對於具有控制釋放膜層的細顆粒，用於釋放控制之包覆物質的量為約 20 至約 100 重量%，較佳約 30 至約 90 重量%，更佳約 40 至約 80 重量%。醫藥活性成分自如此所得之對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒的溶出率以 pH 1.2 溶液的溶解速率表示時，宜為於 2 小

時內不高於 10%，以 pH 6.8 溶液的溶解速率表示時，宜為於 1 小時內不高於 5%且於 8 小時內不低於 60%。

如此所得之具有控制釋放膜的細顆粒可利用與水接觸即變黏稠的物質加以包覆，該物質係例如聚環氧乙烷 (PEO，例如，Polyox WSR303(分子量 7000000)、Polyox WSR 凝聚劑(分子量 5000000)、Polyox WSR 301(分子量 4000000)、Polyox WSR N-60K(分子量 2000000)、Polyox WSR 205(分子量 600000)；Dow Chemical 所製造)、羥丙基甲基纖維素(HPMC，Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000，Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 所製造)、羧甲基纖維素(CMC-Na，Sanlose F-1000MC)、羥丙基纖維素(HPC，例如，HPC-H，Nippon Soda Co., Ltd. 所製造)、羥乙基纖維素(HEC)、羧乙烯基聚合物(carboxyvinyl polymer)(Hibiswako (R)103、104、105，Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 所製造；carbopol943，Goodrich 所製造)、幾丁聚醣、藻酸鈉、果膠等。

## (2)於核心顆粒上具有擴散控制包覆層的細顆粒

對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒為於包含醫藥活性成分之核心顆粒上具有控制釋放膜的細顆粒。至於該膜，可述及具有擴散控制包覆層的細顆粒。本發明中之擴散控制包覆層為藉由擴散而控制醫藥活性成分釋放之層。該等擴散控制包覆層含有形成擴散控制膜之聚合物。形成擴散控制膜之聚合物之實例包括丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基銨乙酯氯化物共聚物(Eudragit

RS(甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS)及 Eudragit RL(甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RL), Evonik Roehm 所製造)、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit NE30D, Evonik Roehm 所製造)、乙基纖維素等。較佳地,可述及丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三乙基銨乙酯氯化物共聚物以及甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物。此等形成擴散控制膜之聚合物亦可以其一種或多種之混合物形式使用。

擴散控制包覆層中之二種或更多種形成擴散控制膜之聚合物可為呈適當比例之混合物,亦可呈以特定比例與形成親水性孔洞之物質(HPMC、HPC、羧乙烷基聚合物、聚乙二醇 6000、乳糖、甘露醇、有機酸等)所成之混合物形式使用。

本發明中之控制釋放膜可為包含腸溶性包覆層及擴散控制包覆層之組合的膜。對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒可利用包含前述擴散控制包覆層及前述(1)的腸溶性包覆層之組合的控制釋放膜予以包覆。該等實例包括：  
(i)其中包含醫藥活性成分之核心顆粒係經腸溶性包覆層包覆，然後再經擴散控制包覆層包覆之形式，(ii)其中包含醫藥活性成分之核心顆粒係經擴散控制包覆層包覆，然後再經腸溶性包覆層包覆之形式，以及(iii)其中包含醫藥活性成分之核心顆粒係經下列各者之混合物所包覆之形式：以 pH 依賴性方式控制釋放醫藥活性成分之包覆物質(其形成前述腸溶性包覆層)、以及前述用以擴散控制包覆



層等之形成擴散控制膜之聚合物。

必要時，前述(i)及(ii)之包覆層可形成多層。前述(iii)之以 pH 依賴性方式控制釋放醫藥活性成分之包覆物質、以及形成擴散控制膜之聚合物可均勻混合或部分為非均勻。以 pH 依賴性方式控制釋放醫藥活性成分之包覆物質以及形成擴散控制膜之聚合物的混合物之混合比例為 1:10 至 10:1，更佳為 1:5 至 10:1，又更佳為 1:1 至 9:1。

為提供經控制在特定延遲的時間之後釋放醫藥活性成分的細顆粒，可在包覆前述擴散控制包覆層之前包覆可膨脹物質(如崩解劑等)，以在核心顆粒及控制釋放膜之間形成崩解劑層。舉例而言，首先可將可膨脹物質[如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol, FMC International 所製造)、羧甲基纖維素鈣(ECG505, Gotoku Yakuhin 所製造)、交聯聚維酮(crospovidone)(ISP Inc)、低取代羥丙基纖維素(L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 所製造)等]施用於包含醫藥活性成分之核心顆粒上，其次較佳係以單獨的或呈混合物形式之丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基銨乙酯氯化物共聚物(Eudragit RS 或 Eudragit RL, Evonik Roehm 所製造)、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit NE30D, Evonik Roehm 所製造)、乙基纖維素等加以包覆，或以藉由以特定比例與形成親水性孔洞之物質(HPMC、HPC、羧乙烯基聚合物、聚乙二醇 6000、乳糖、甘露醇、有機酸等)混合所得之擴散控制膜加以包覆。

該等用於次級包覆之包覆物質可為以 pH 依賴性方式釋放醫藥活性成分之腸溶性聚合物，如羥丙基甲基纖維素酞酸酯(HP-55、HP-50，Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 所製造)、纖維素醋酸酯酞酸酯、羧甲基乙基纖維素(CMEC，Freund Corporation 所製造)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(Eudragit L100(甲基丙烯酸共聚物 L)或 Eudragit S100(甲基丙烯酸共聚物 S)，Evonik Roehm 所製造)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55(乾燥甲基丙烯酸共聚物 LD)或 Eudragit L30D-55(甲基丙烯酸共聚物 LD)，Evonik Roehm 所製造)、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit FS30D，Evonik Roehm 所製造)、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯(HPMCAS Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 所製造)、聚醋酸乙烯酞酸酯、蟲膠等。

相對於核心顆粒，用於藉由擴散控制來進行釋放控制的包覆物質的量宜為約 1 至約 200%，較佳約 2 至約 100%，更佳約 5 至約 60%。

必要時，包覆層可含有塑化劑(如聚乙二醇、癸二酸二丁酯、酞酸二乙酯、甘油三乙酸酯、檸檬酸三乙酯等)、安定劑等。如此所得之對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒可利用與水接觸即變黏稠的物質包覆，該物質係例如聚環氧乙烷(PEO，例如，Polyox WSR303(分子量 7000000)、Polyox WSR 凝聚劑(分子量 5000000)、Polyox WSR 301(分子量 4000000)、Polyox WSR N-60K(分子量 2000000)、

Polyox WSR 205(分子量 600000)；Dow Chemical 所製造)、羥丙基甲基纖維素(HPMC, Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 所製造)、羧甲基纖維素(CMC-Na, Sanlose F-1000MC)、羥丙基纖維素(HPC, 例如, HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd. 所製造)、羥乙基纖維素(HEC)、羧乙烯基聚合物(Hibiswako (R)103、104、105, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 所製造；carbopol1943, Goodrich 所製造)、幾丁聚醣、藻酸鈉、果膠等, 所得細顆粒可用作控制釋放型細顆粒。

當前述(1)於核心顆粒上具有腸溶性包覆層的細顆粒及(2)於核心顆粒上具有擴散控制包覆層的細顆粒為具有二種或更多種具不同醫藥活性成分釋放條件之控制釋放膜的細顆粒時, 可在該等控制釋放膜之間形成包含醫藥活性成分之層。在控制釋放膜之間的包含醫藥活性成分的多層結構之具體例包括: 藉由將因控制釋放膜而對控制釋放性之醫藥活性成分的細顆粒以醫藥活性成分包覆, 然後再以前述控制釋放膜包覆的細顆粒。

### (3) 醫藥活性成分係分散於釋放控制基質的細顆粒

對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒之另一形式包括醫藥活性成分係分散於釋放控制基質的細顆粒。該等控制釋放型細顆粒可藉由將醫藥活性成分均勻地分散於蠟(如氫化蓖麻油、氫化菜籽油、硬脂酸、硬脂醇等)、或疏水性載劑(如聚甘油脂肪酸酯等)而製造。釋放控制基質為



一種組成物，其中，醫藥活性成分係均勻地分散於載劑以及，必要時，可將常用於調配製劑之賦形劑(如乳糖、甘露醇、玉米澱粉、結晶纖維素等)與醫藥活性成分共同分散。此外，可將與水接觸後立即產生黏稠凝膠之粉末[如聚氧伸乙基氧化物(polyoxyethyleneoxide)、交聯型丙烯酸聚合物(Hibiswako (R)103、104、105, carbopol)、HPMC、HPC、幾丁聚醣等]與醫藥活性成分及賦形劑共同分散於釋放控制基質中。

至於製備方式，可採用本質上已知的方法，如噴佈乾燥、噴佈冷卻、熔融造粒等。

如此所得之對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒可利用與水接觸即變黏稠的物質包覆，該物質係例如聚環氧乙烷(PEO，例如，Polyox WSR303(分子量 7000000)、Polyox WSR 凝聚劑(分子量 5000000)、Polyox WSR 301(分子量 4000000)、Polyox WSR N-60K(分子量 2000000)、Polyox WSR 205(分子量 600000)；Dow Chemical 所製造)、羥丙基甲基纖維素(HPMC，Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000，Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 所製造)、羧甲基纖維素(CMC-Na，Sanlose F-1000MC)、羥丙基纖維素(HPC，例如，HPC-H，Nippon Soda Co., Ltd. 所製造)、羥乙基纖維素(HEC)、羧乙基聚合物(Hibiswako (R) 103、104、105，Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 所製造；carbopol943，Goodrich 所製造)、幾丁聚醣、藻酸鈉、果膠等，所得細顆粒可用作控制釋放型細顆粒。

控制釋放型細顆粒可具有前述各種釋放控制膜、釋放控制基質等之組合。

藉由在獲得前述腸溶性細顆粒之後形成具有包覆層的外覆層(其中，該包覆層包含提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜之聚合物)，可獲得在製錠期間顯現出破裂受抑制的“細顆粒”。

較佳地，包含聚合物之包覆層為最外層。

另一方面，當使用前述“(1)於核心顆粒上具有腸溶性包覆層的細顆粒”(其中，該腸溶性包覆層包含提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜的聚合物)時，即使在獲得腸溶性細顆粒之後未形成具有包覆層的外覆層(其中，該包覆層包含提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜之聚合物)，仍可獲得在製錠期間顯現出破裂受抑制的“細顆粒”。

舉例而言，當單獨使用前述提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜之聚合物時，可使用該聚合物與其他腸溶性聚合物之混合物。

其他腸溶性聚合物之實例包括水性腸溶性聚合物基劑，如羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯、甲基丙烯酸共聚物[例如，Eudragit L30D-55(商標名；Evonik Roehm 所製造)、Kollicoat MAE30DP(商標名；BASF 所製造)、POLYQUID PA30(商標名；Sanyo Chemical Industry 所製造)等]、羧甲基乙基纖維素、蟲膠等，等。甲基丙烯酸共聚物為特佳者。

利用不具有聚合物外覆層之腸溶性細顆粒達到本發明功效之較佳具體例為在腸溶性包覆層中使用提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜之聚合物，相對於包含醫藥活性成分之核心顆粒，該聚合物之比例為 1 至 100 重量%，較佳為 5 至 80 重量%。

具有其他腸溶性聚合物的混合物之較佳具體例為甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物以及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物之混合聚合物。

甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物以及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物之較佳混合比例以重量比計，為 50 至 100：50 至 0，較佳為 85 至 100：15 至 0。

腸溶性包覆層可含有塑化劑。至於塑化劑，可述及檸檬酸三乙酯、聚乙二醇、酞酸二乙酯、甘油三乙酸酯、甘油、甘油脂肪酸酯、芝麻油、蓖麻油等，以檸檬酸三乙酯為佳。

塑化劑於腸溶性膜層中的含量為聚合物固體含量重之約 1 至約 20 重量%，較佳約 3 至約 15 重量%，更佳約 5 至約 12 重量%。

不論具有或不具有含包覆層之外覆層(其中，該包覆層包含提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜之聚合物)，腸溶性細顆粒可進一步形成包含水溶性糖醇(甘露醇等)之包覆層。當添加該等水溶性糖醇時，(I)由於使用甘露醇作為細顆粒以外之製劑添加劑，可提高細顆粒之親和性，以及(II)可防止細顆粒之聚結。

為試圖達成投予後血中濃度較快上升、較早表現功效、長期持續的治療有效濃度、減少投予頻率、利用小劑量的有效治療、及減少由於血中濃度的上升所引起之副作用，本發明之口腔崩解固體製劑可含有二種或更多種(較佳 2 至 3 種)具有不同醫藥活性成分釋放速率的細顆粒。

本發明中的細顆粒尺寸為約  $500\ \mu\text{m}$  或更小，較佳約  $400\ \mu\text{m}$  或更小(例如，約  $100\ \mu\text{m}$  至約  $500\ \mu\text{m}$ ，較佳約  $100\ \mu\text{m}$  至約  $400\ \mu\text{m}$ )。使用二種或更多種具有不同釋放速率的細顆粒，亦可設計製劑的醫藥活性成分連續地或以類似脈衝方式自細顆粒控制釋放。具有不同醫藥活性成分釋放速率的細顆粒可含有相同的醫藥活性成分，或亦可製成包含其他醫藥活性成分之組合劑。

換言之，本發明係提供包含下列各者之組合的口腔崩解固體製劑：(1)對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒，其具有包含聚合物之包覆層，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜，以及(2)具有與(1)的細顆粒不同的醫藥活性成分釋放速率的細顆粒。

舉例而言，本發明製劑係例如包含下列各者之口腔崩解固體製劑：(1)對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒 A，該細顆粒 A 具有包含聚合物之包覆層，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜，以及(2)具有與(1)的細顆粒不同的醫藥活性成分釋放速率的細顆粒 B。儘管對此種製劑詳加說明以作為一具體例，但本發明製劑不受此所局限。

如上所述，細顆粒 A 為顯現醫藥活性成分之控制釋放性且具有包含聚合物之包覆層(其中，該聚合物係提供具有約 100 至約 700% 之斷裂伸長率的鑄膜)的細顆粒。較佳地，前述包覆層為細顆粒 A 之最外層。需要時，亦可形成包含水溶性糖醇(甘露醇等)之包覆層。

於前述本發明製劑中的細顆粒 B 之一具體例係顯示如下。

本發明中的細顆粒 B 的平均粒徑為約  $500\ \mu\text{m}$  或更小，較佳約  $400\ \mu\text{m}$  或更小(例如，約  $100\ \mu\text{m}$  至約  $500\ \mu\text{m}$ ，較佳約  $100\ \mu\text{m}$  至約  $400\ \mu\text{m}$ )，以避免在投予本發明口腔崩解固體製劑的期間感覺到粗糙或粉狀質地。

相對於每 100 重量份的細顆粒 B，細顆粒 B 所含之醫藥活性成分之比例係例如為 1 至 50 重量份，較佳為 2 至 20 重量份。

本發明製劑中的細顆粒 A 及細顆粒 B 中之醫藥活性成分可為相同者。於此情況中，醫藥活性成分之重量比為 1:10 至 10:1。

當醫藥活性成分(如 PPI 等)對酸不安定時，較佳係添加鹼性無機鹽以安定製劑中之醫藥活性成分。鹼性無機鹽之實例包括彼等類似於細顆粒 A 者。

鹼性無機鹽的使用量係根據鹼性無機鹽的種類適當地決定，例如，相對於醫藥活性成分，鹼性無機鹽的使用量為 0.3 至 200 重量%，較佳為 1 至 100 重量%，更佳為 10 至 50 重量%，最佳為 20 至 40 重量%。



細顆粒 B 可包含具有或不具有醫藥活性成分之核心。  
該核心係類似於細顆粒 A 可含有之非活性載劑。

核心係利用醫藥活性成分等予以包覆，且可為了掩蓋味道或氣味、達到腸溶性或持續釋放性之目的而藉由本質上已知的方法予以包覆。此處包覆劑之實例包括水性腸溶性聚合物基劑，如羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯、甲基丙烯酸酯共聚物[例如，Eudragit L30D-55(商標名；Evonik Roehm 所製造)、Kollicoat MAE30DP(商標名；BASF 所製造)、POLYQUID PA30(商標名；Sanyo Chemical Industry 所製造)等]、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(例如，Eudragit FS30D 等)、羧甲基乙基纖維素、蟲膠等；持續釋放型物質，如甲基丙烯酸酯共聚物[例如，Eudragit NE30D(商標名)、Eudragit RL30D(商標名)、Eudragit RS30D(商標名)等]等；水溶性聚合物；塑化劑，如檸檬酸三乙酯、聚乙二醇、乙醯化單甘油酯、甘油三乙酯、蓖麻油等等。

此等物質亦可以其一種或多種之混合物形式使用。

本發明中的細顆粒 B 之特定實例包括：其中，腸溶性包覆層係形成於包含醫藥活性成分之核心顆粒上的形式。本發明細顆粒 B 中之腸溶性包覆層含有一種或多種選自下列各者之水性腸溶性聚合物基劑：羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-

甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧甲基乙基纖維素、及蟲膠。

至於細顆粒 B 中之腸溶性包覆層，較佳者為甲基丙烯酸酯-丙烯酸乙酯共聚物(例如，Eudragit L30D-55)以及甲基丙烯酸酯-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(例如，Eudragit FS30D)之混合聚合物。甲基丙烯酸酯-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物以及甲基丙烯酸酯-丙烯酸甲酯共聚物之較佳混合比例以重量比計，為 0 至 85:100 至 15，較佳為 70 至 85:30 至 15。

細顆粒 B 較佳為經包含聚合物物質之控制釋放膜包覆之包含醫藥活性成分的 pH 依賴性控制釋放型細顆粒，該聚合物物質在不低於 pH 6.0 且不高於 pH 7.5 時溶解。控制釋放膜一般係透過中間包覆層形成於核心顆粒上，相對於經中間包覆層包覆的細顆粒，控制釋放膜中之聚合物物質的含量為約 10 至約 70 重量%，較佳約 15 至約 65 重量%，更佳約 20 至約 60 重量%。藉由控制聚合物物質含量，可控制該等細顆粒 B 之醫藥活性成分釋放能力，因而可比細顆粒 A 更快速地釋放。

細顆粒 B 之腸溶性包覆層可含有一般在不低於 pH 5.0 且不高於 pH 6.0 時溶解之聚合物物質。因而，細顆粒 B 比細顆粒 A 更快速地釋放。

腸溶性包覆層較佳係使用水性腸溶性聚合物基劑及持續釋放型基質而形成，必要時，可組合塑化劑等而形成。

至於水性腸溶性聚合物基劑，較佳者為甲基丙烯酸酯-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸酯-丙烯

酸乙酯共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯及羧甲基乙基纖維素。

本發明中的細顆粒 B 的腸溶性包覆層可含有持續釋放型基質。持續釋放型基質較佳為甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物或乙基纖維素。

相對於每 100 重量份之水性腸溶性聚合物基劑，前述持續釋放型基質的量為約 5 至約 30 重量份，較佳約 5 至約 15 重量份。

如同細顆粒 A 的例子，細顆粒 B 亦可藉由已知的造粒方法予以製造。

“造粒方法”包括例如，旋轉造粒法(例如，離心轉動造粒等)、流體化床造粒(例如，旋轉式流體化床造粒、流體化造粒等)、攪拌造粒等。其中，較佳者為流體化床造粒法，更佳者為旋轉式流體化床造粒法。

“旋轉造粒法”之具體實例包括使用“CF 裝置”(Freund Corporation 所製造)之方法等。“旋轉式流體化床造粒法”之具體實例包括使用“SPIR-A-FLOW”、

“multi plex”(Powrex Corporation 所製造)、

“New-Marumerizer”(Fuji Paudal Co., Ltd. 所製造)之方法等。噴佈混合物之方法可根據造粒機種類而適當地選擇，且可為例如，頂噴法、底噴法、切線噴法等之任一者。其中，切線噴法為較佳者。

更特定而言，例如，使用 JP-A-5-092918 中所述之製造方法(包覆法)，以及藉由將包含結晶纖維素及乳糖之核

心以醫藥活性成分(例如，對酸不安定之醫藥活性成分)包覆，及必要時，以鹼性無機鹽、黏結劑、潤滑劑、賦形劑、水溶性聚合物等包覆之方法，而獲得包含醫藥活性成分之核心顆粒。

至於鹼性無機鹽、黏結劑、潤滑劑及賦形劑，係使用彼等如上所述者等。

儘管核心可含有醫藥活性成分，但由於包含醫藥活性成分之包覆層可控制醫藥活性成分之釋放能力，核心可不含有醫藥活性成分。

核心較佳係儘可能為均勻球形，以將包覆量之變異降至最小。

包覆層對核心之比例可選自允許控制醫藥活性成分的溶解性質之範圍，且相對於每 100 重量份之核心，該組成物的顆粒尺寸一般係例如為約 50 至約 400 重量份。

包覆層可由複數包覆層所形成。可適當地選擇構成複數包覆層之各種包覆層(如不含醫藥活性成分之包覆層、基劑用之包覆層、腸溶性包覆層等)之組合。

為包覆核心，舉例而言，係使用前述醫藥活性成分及水溶性聚合物之混合物。該混合物可為溶液或分散液，其可使用水或有機溶劑(如乙醇)等，或其混合物予以製備。

儘管混合物中的水溶性聚合物之濃度視醫藥活性成分及添加劑之比例而異，其一般為約 0.1 至約 50 重量%，較佳約 0.5 至約 10 重量%，以維持醫藥活性成分對核心之結合力，並且維持混合物的黏度以避免可加工性降低。

當包覆層包含複數層時，可藉由選擇水溶性聚合物的含量或混合物之黏度等級，或藉由使用混合物中醫藥活性成分及其他添加劑的比例不同之混合物依序地包覆而依序地或逐步地改變醫藥活性成分於各層中的濃度。於此情況中，只要包覆層總共含有約 0.1 至約 50 重量%之水溶性聚合物，即可使用包含超出約 0.1 至約 50 重量%範圍的量之水溶性聚合物的混合物進行包覆。再者，包含複數層之包覆層可包含藉由已知方法形成之惰性膜層，使得該惰性膜層可阻擋包含醫藥活性成分之各層。

當使用不相容的二種或更多種醫藥活性成分時，核心可經各醫藥活性成分之各混合物共同包覆或分開包覆。

使經包覆之核心乾燥，然後通過篩網以獲得具有均勻粒徑之核心顆粒。核心顆粒之形狀通常係對應於核心，因此可獲得近似球形之組成物。至於篩網，舉例而言，可使用第 50 號(300  $\mu\text{m}$ )圓篩。藉由篩選通過第 50 號圓篩的粒子而獲得核心顆粒。

為了保護醫藥活性成分或賦予腸溶性之目的，根據與前述造粒方法相同的方式，以腸溶性包覆層包覆核心顆粒而獲得前述細顆粒。若有必要，可進一步以水溶性糖醇(較佳為甘露醇)包覆細顆粒。當以水溶性糖醇包覆時，包含該細顆粒之口腔崩解錠劑的強硬度增加。

腸溶性包覆層包含例如，如上述之水性腸溶性聚合物基劑、持續釋放型基劑、塑化劑等之組合，且較佳為厚度約 20 至約 70  $\mu\text{m}$ ，較佳約 30 至約 50  $\mu\text{m}$  且包覆包含醫藥

活性成分之組成物整個表面之層。因此，當組成物之粒子直徑越小，腸溶性包覆層於整個細顆粒中的重量百分率越高。於本發明的細顆粒中，腸溶性包覆層為整個細顆粒之約 30 至約 70 重量%，較佳約 50 至約 70 重量%。

腸溶性包覆層可由複數層(例如，2 至 3 層)所構成。包覆方法之實例包含將組成物以包含聚乙二醇之腸溶性包覆層包覆，以包含檸檬酸三乙酯之腸溶性包覆層包覆，然後再以包含聚乙二醇之腸溶性包覆層包覆。

如同細顆粒 A 的例子，細顆粒 B 之最外層亦可利用包含聚合物之包覆層包覆，其中，該聚合物係提供具有約 100 至約 700% 之斷裂伸長率的鑄膜。可藉由類似於用於前述細顆粒 A 之方法，利用包含聚合物之包覆層包覆最外層，其中，該聚合物係提供具有約 100 至約 700% 之斷裂伸長率的鑄膜。

本發明之固體製劑(例如錠劑)可根據製藥領域中習知的方法予以製造。

該等方法包括例如，包含下列步驟之方法：將前述細顆粒(單一種細顆粒，或 2 至 3 種細顆粒(如前述細顆粒 A 及細顆粒 B 等))與“添加劑”摻混，模製，若有必要則接著進行乾燥。具體述及者為包含下列步驟之方法：將細顆粒與添加劑(若有必要時與水)摻混，模製，若有必要則接著進行乾燥。

“摻混步驟”可藉由任何習知摻混技術(如混練、捏合、造粒等)進行。上述“摻混步驟”係例如藉由使用諸如

立式造粒機 GV10 (Powrex Corporation 所製造)、全能捏合機 (Universal Kneader) (Hata Iron Works Co., Ltd. 所製造)、流體化床造粒機 LAB-1 及 FD-3S (Powrex Corporation 所製造)、V 形混合機、轉筒混合機 (tumbling mixer) 等裝置而進行。

溼式製錠之製造方法較佳為 JP-A-5-271054 等所述之方法。亦可在濕潤化之後加以乾燥而製造。該方法較佳為 JP-A-9-48726、JP-A-8-291051 等所述之方法。亦即，藉由在製錠之前或之後濕潤化，然後加以乾燥，即有效於提高硬度。

當固體製劑為錠劑時，舉例而言，可藉由使用單衝製錠機 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. 所製造)、旋轉製錠機 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. 所製造) 等以約 0.5 至約 3 噸/cm<sup>2</sup> (ton/cm<sup>2</sup>)，較佳約 1 至約 2 噸/cm<sup>2</sup> 之壓力衝壓而進行“模製”。

“乾燥”可藉由任何常用於乾燥製劑的方法 (如真空乾燥、流體化床乾燥等) 進行。

至於欲與細顆粒摻混之添加劑，舉例而言，可使用水溶性糖醇、結晶纖維素或 L-HPC。用於口服投予之口腔崩解固體製劑可藉由進一步添加並混合黏結劑、酸化劑、發泡劑、人工甜味劑、香料、潤滑劑、著色劑、安定劑、賦形劑、崩解劑等，然後壓縮模製該混合物而製造。或者，可將醫藥活性成分於水中之分散液置於模具 (例如，PTP 模匣) 中，以冷凍乾燥器或循環乾燥器予以乾燥，然後加熱密

封，而獲得模製錠劑。

術語“水溶性糖醇”係指當添加 1 g 糖醇至水中然後於 20°C 每 5 分鐘劇烈搖晃 30 秒時，在約 30 分鐘內溶解所需要之水少於 30 ml 之糖醇。

“水溶性糖醇”之實例包括甘露醇、山梨醇、氫化麥芽糖(maltitol)、氫化澱粉水解產物、木糖醇、還原巴拉金糖(reduced palatinose)、赤藻糖醇等。“水溶性糖醇”之較佳實例包括甘露醇、木糖醇及赤藻糖醇。水溶性糖醇可為二種或更多種糖醇之適當比例混合物。赤藻糖醇傳統上係利用酵母菌等以葡萄糖作為起始原料發酵而製得。於本發明中，係使用具有 50 網目或更小粒徑之赤藻糖醇。赤藻糖醇為市售可得者(Nikken Chemicals Co., Ltd. 等)。

以 100 重量份之總製劑量為基準計，“水溶性糖醇”的量通常為約 3 至約 50 重量份，較佳約 5 至約 30 重量份。

“結晶纖維素”可藉由部分解聚合  $\alpha$ -纖維素並接著進行純化而得。“結晶纖維素”亦包括微晶纖維素。結晶纖維素之特定實例包括 Ceolus KG 801、Ceolus KG 802、Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 301、Avicel PH 302、Avicel RC-591(結晶纖維素/羧甲基纖維素鈉)等。較佳者為所謂的高相容性 Avicel(包括 Ceolus KG 801 及 Ceolus KG 802)。此等結晶纖維素可單獨使用，或組合二種或更多種使用。此等結晶纖維素為市售可得者(Asahi Kasei Corporation)。

結晶纖維素可以約 3 至約 50 重量份，較佳約 5 至約



40 重量份，最佳約 5 至約 20 重量份的量併入 100 重量份之總製劑量中。

至於“低取代羥丙基纖維素”，可述及 LH-11、LH-21、LH-22、LH-B1、LH-31、LH-32、LH-33 等。此等低取代羥丙基纖維素可得自市售可得之產品[Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 所製造]。

相對於每 100 重量份之總製劑量，低取代羥丙基纖維素所添加之比例可為約 1 至約 50 重量份，較佳約 3 至約 40 重量份，更佳約 3 至約 20 重量份。

作為細顆粒以外之添加劑的具有 5.0 至 7.0 重量%或 7.0 至 9.9%的 HPC 基團含量之 L-HPC，相對於每 100 重量份之總製劑量，其添加之比例一般為約 1 至約 50 重量份，較佳約 1 至約 40 重量份，更佳約 1 至約 20 重量份，以提供在口腔中足夠的崩解性質及足夠的製劑強硬度。

黏結劑之實例包括羥丙基纖維素、HPMC、結晶纖維素、預糊化澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、阿拉伯膠粉末、明膠、支鏈澱粉(pullulan)等。可以呈適當比例的混合物形式使用二種或更多種此等黏結劑。當使用結晶纖維素作為黏結劑時，可獲得具有較高強硬度並保有優異口腔快速崩解性質之固體製劑。結晶纖維素可藉由部分解聚合  $\alpha$ -纖維素並接著進行純化而得。“結晶纖維素”亦包括稱為微晶纖維素之纖維素。結晶纖維素之特定實例包括 Ceolus KG 801、Ceolus KG 802、Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 301、Avicel PH 302、Avicel RC-A591NF(結晶纖維素/

羧甲基纖維素鈉)、Avicel RC-591(結晶纖維素/羧甲基纖維素鈉)等。較佳者為所謂的高相容性 Avicel(包括 Ceolus KG 801 及 Ceolus KG 802)。此等結晶纖維素可單獨使用，或可組合二種或更多種使用。此等結晶纖維素為市售可得者(Asahi Kasei Corporation)。在固體製劑不包含細顆粒的情況中，以 100 重量份之總製劑量為基準計，結晶纖維素所使用的量例如為約 1 至約 50 重量份，較佳約 2 至約 40 重量份，更佳約 2 至約 20 重量份。

酸化劑之實例包括檸檬酸(無水檸檬酸)、酒石酸、蘋果酸等。

發泡劑之實例包括碳酸氫鈉等。

人工甜味劑之實例包括糖精鈉、甘草酸二鉀、阿斯巴甜(aspartame)、蔗糖素(sucralose)、醋磺內酯鉀(acesulfame-K)、甜菊(stevia)、索馬甜(thaumatococcus)等。

香料可為合成的或天然的，其實例包括檸檬、檸檬酸橙(lemon lime)、柳橙、薄荷腦、草莓等。

潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石、硬脂酸等。當使用聚乙二醇作為潤滑劑時，可獲得醫藥活性成分隨時間之降解受到抑制之安定的固體製劑。於此情況中，以 100 重量份之總製劑量為基準計，所使用聚乙二醇的量係例如約 0.01 至約 10 重量份，較佳約 0.1 至約 5 重量份。

著色劑之實例包括食用色素，如食用黃色 5 號、食用紅色 2 號、及食用藍色 2 號；食用色澱色素(lake dye)；

氧化鐵等。

安定劑之實例，在鹼性醫藥活性成分情況下包括鹼性物質，以及在酸性醫藥活性成分情況下包括酸性物質。

賦形劑之實例包括乳糖、白糖、D-甘露醇( $\beta$ -D-甘露醇等)、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸、二氧化鈦等。

崩解劑之實例包括所謂的超崩解劑(super disintegrant)，如交聯聚維酮[ISP Inc. (USA)、或 BASF (Germany)所製造]、交聯羧甲基纖維素鈉(FMC-Asahi Kasei Corporation)及羧甲基纖維素鈣(GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.)；羥丙基纖維素，L-HPC；羧甲基澱粉鈉(Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.)；玉米澱粉等。其中，較佳係使用交聯聚維酮。可以呈適當比例的混合物形式使用二種或更多種此等崩解劑。

交聯聚維酮可為稱為 1-乙烯基-2-吡咯啉酮均聚物之任何交聯聚合物，包括聚乙烯聚吡咯啉酮(PVPP)及 1-乙烯基-2-吡咯啉酮均聚物，且通常係使用具有 1,000,000 或更高分子量之交聯聚維酮。市售可得之交聯聚維酮之特定實例包括經交聯之聚維酮、Kollidon CL [BASF (Germany)所製造]、Polyplasdone XL、Polyplasdone XL-10、INF-10 [ISP Inc. (USA)所製造]、聚乙烯吡咯啉酮、PVPP、1-乙烯基-2-吡咯啉酮均聚物等。

此等崩解劑可單獨使用，或可組合二種或更多種使用。舉例而言，交聯聚維酮可單獨使用或可與其他崩解劑

組合使用。

以 100 重量份之總製劑量為基準計，崩解劑的使用量係例如約 0.1 至約 20 重量份，較佳約 1 至約 10 重量份，更佳約 3 至約 7 重量份。

較佳地，本發明製劑不含有酸中和劑。

起始原料粉末及顆粒可在室溫予以衝壓，或可在不低於室溫(約 25 至約 40°C)之溫度予以加熱製錠。於本說明書中，“室溫”意指室內溫度，於該溫度中，製錠係依一般錠劑製造過程進行，該溫度一般為約 20 至約 25°C。

本發明固體製劑包含較佳具有約 500  $\mu\text{m}$  或更小之平均顆粒尺寸的細顆粒，且該固體製劑可藉由衝壓具有約 500  $\mu\text{m}$  或更小之平均顆粒尺寸的細顆粒而製造。

本發明製劑之劑型較佳為錠劑(口腔崩解錠劑、於水中崩解之錠劑)。特佳者為口腔快速崩解錠劑。

錠劑(如口腔崩解錠劑等)具有約 6.5 至約 20mm，較佳約 8 至約 14mm 之直徑，以利於投藥操作。

在包含二種或更多種(較佳 2 至 3 種)具有不同醫藥活性成分釋放速率的細顆粒之製劑的情況下，各細顆粒及其他添加劑的含量並無特別限制，只要其尺寸容許輕易攝取即可。

包含(1)對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒 A，該細顆粒 A 係經包含聚合物之包覆層包覆，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜，以及(2)具有與(1)的細顆粒不同的醫藥活性成分釋放速率的細顆粒 B

的本發明固體製劑可復包含添加劑。在此情況中，較佳者為相對於總製劑量，包含約 10 至約 50 重量%的細顆粒 A，約 10 至約 30 重量%的細顆粒 B 及約 20 至約 80 重量%之添加劑的製劑。

至於用於前述包含細顆粒 A 及細顆粒 B 之固體製劑的添加劑，可述及彼等如上所述者。尤其，較佳係使用水溶性糖醇、崩解劑等。水溶性糖醇及崩解劑之定義、特定實例、含量等係如上所述。

當含有 30mg 之醫藥活性成分時，本發明固體製劑之總重為約 1000mg 或更小，較佳約 300 至約 900mg。

本發明製劑之口腔崩解時間(在健康成年男性或女性的口腔中，固體製劑僅經由唾液而完全崩解為止所需的時間)通常為在約 90 秒之內，較佳在約 1 分鐘之內，更佳在約 5 至約 50 秒之內，又更佳在約 5 至約 40 秒之內，特別佳在約 5 至約 35 秒之內。

本發明製劑於水中之崩解時間通常為在約 90 秒之內，較佳在約 1 分鐘之內，更佳約 5 至約 40 秒之內，又更佳在約 5 至約 30 秒之內，特別佳在約 5 至約 25 秒之內。

本發明製劑之強硬度(以錠劑硬度測試儀所測量之值)通常為約 10N 至約 150N(約 1kg 至約 15kg)。

本發明固體製劑係不用水投予或與水一起投予。投予方法之實例包括：(1)包含下列步驟之方法：將本發明製劑保持於口中且不吞下原有形式的製劑，然後以少量的水或以口腔中的唾液而不用水使該製劑溶解或崩解，以及(2)

包含下列步驟之方法：與水一起吞下原有形式的製劑。或者，可利用水使本發明錠劑溶解或崩解，然後進行投予。

固體製劑的劑量視醫藥活性成分、欲投予之對象、疾病種類等而異，且可選自使醫藥活性成分劑量成為有效量的該等範圍。

舉例而言，當醫藥活性成分為蘭索拉唑時，本發明固體製劑係適用於治療及預防消化性潰瘍(例如，胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合口潰瘍(anastomotic ulcer)、左-艾二氏症(Zollinger-Ellinson syndrome)等)、胃炎、回流性食管炎、症狀性胃食管回流病(症狀性 GERD)等；去除或幫助去除幽門螺旋菌(*H. pylori*)；抑制由消化性潰瘍、急性壓力性潰瘍或出血性胃炎所引起之上胃腸道出血；抑制由侵入性壓力(由需要術後中心管理的重大手術、或腦血管疾患、頭部創傷、多重器官衰竭或需要密集護理的大面積燒傷所引起之壓力)所引起之上胃腸道出血；治療及預防由非類固醇消炎劑所引起之潰瘍；治療及預防由術後壓力所引起之胃酸過多症及潰瘍；在麻醉之前進行投藥等。製劑之劑量為每成人(體重 60 kg)約 0.5 至約 1500mg/天，較佳約 5 至約 500mg/天，更佳約 5 至約 150mg/天之蘭索拉唑或其光學異構物。蘭索拉唑或其光學活性形式可與其他醫藥劑(抗腫瘤劑、抗細菌劑等)組合使用。尤其，與選自紅黴素抗生素(例如克拉黴素(*clarithromycin*)等)、青黴素抗生素(例如安莫西林(*amoxicillin*)等)及咪唑化合物(例如硝基甲噁唑乙醇(*metronidazole*)等)之抗細菌劑組合使用，

對於根除幽門螺旋菌(*H. pylori*)係提供優異的效果。

當使用 PPI(如蘭索拉唑、其光學活性形式等)作為本發明製劑之醫藥活性成分時，能夠經控制釋放以在投藥後 0.5 小時達到不低於 4 之平均胃內 pH 值且維持 pH 值為 4 或更高達 14 小時或更久之製劑為合適者。

舉例而言，本發明製劑為包含 R-蘭索拉唑或其鹽作為醫藥活性成分之製劑，當口服投予 30mg 之醫藥活性成分時，其在約 5 小時內達到最大血中藥物濃度且維持血中藥物濃度於 100ng/mL 或更高達約 4 小時或更久。

當醫藥活性成分為伏格列波糖(voglibose)時，本發明製劑係適用於治療及預防肥胖、脂肪過多症、高脂血症、糖尿病等，且其劑量(就伏格列波糖而言)對於成人(體重 60kg)為約 0.01 至約 30mg/天，較佳約 0.01 至約 10mg/天，更佳約 0.1 至約 3mg/天。該錠劑可一天投予一次，或一天分成 2 至 3 份投予。

本發明提供對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒之破裂抑制方法，該細顆粒係包含於藉由將該細顆粒以及添加劑製成錠所得之口腔崩解錠劑中，該方法包含：在錠劑製造期間，以包含聚合物之包覆層包覆該細顆粒，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜。根據此方法，可避免掩蓋醫藥活性成分苦味的效果降低以及由於細顆粒的破裂所造成的耐酸性降低。

#### 實施例

以下係藉由參照製造例、實施例、比較例及試驗例來

詳細說明本發明，惟該等實例不擬對本發明構成局限。

用於下列實施例及比較例中之成分為日本藥典第 15 版之可相容性產品。除非另行指明，否則後文中所用之%係指重量%。於下列實施例及比較例中，化合物 X 為(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞磺醯基]-1H-苯并咪唑。實施例中所獲得之錠劑的性質係藉由下列測試方法測量。

#### (1) 硬度測試

錠劑硬度係使用錠劑硬度測試儀(Toyama Sangyo Co., Ltd. 所製造)測量。測試係進行 10 次並顯示其平均值。

#### (2) 口腔中崩解測試

測量錠劑在口腔中僅經由唾液而完全崩解所需的時間。對 4 個對象進行測試並顯示其平均值。

#### 製造例 1

##### 經醫藥活性成分包覆的細顆粒之製造

欲作為控制釋放型細顆粒 A 之核心的核心顆粒係依下法製造。將羥丙基甲基纖維素(TC-5EW, 60g)溶解於純化水(780g)中，將低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 30g)及碳酸鎂(60g)分散於此溶液中。將化合物 X(180g)均勻地分散於所得懸浮液中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 所製造)將含有化合物 X 之包覆溶液(1110g)之預定量(971g)施用至乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T, 150g)。包覆條件為：入口溫度約 37°C，噴氣壓力約 1 kgf/cm<sup>2</sup>，排氣壓力計(exhaust air



gauge)100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率約 300rpm，噴佈速率約 3g/分鐘，噴槍位置於下側。在完成包覆後，將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有 150  $\mu$ m 至 500  $\mu$ m 粒徑的核心顆粒。

[經醫藥活性成分包覆的細顆粒之組成(85mg)]

乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T)	30 mg
化合物 X	30 mg
碳酸鎂	10 mg
低取代羥丙基纖維素	5 mg
羥丙基甲基纖維素	10 mg
總量	85 mg

製造例 2

經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW，Freund Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 1 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒，並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5EW，39.5g)及甘露醇(39.5g)溶解於純化水(620.4g)中，並將二氧化鈦(11.3g)、滑石(16.9g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32，28.2g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW，Freund Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(755.8g)之預定量(661g)施用至製造例 1 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(400g)。包覆條件為：入口溫度約 60°C，噴氣壓力

約  $1 \text{ kgf/cm}^2$ ，排氣壓力計 100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率約 300rpm，噴佈速率約 2.5g/分鐘，噴槍位置於下側。在完成包覆後，將所得細顆粒於  $40^\circ\text{C}$  真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有  $150 \mu\text{m}$  至  $500 \mu\text{m}$  粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(110mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 1)	85 mg
羥丙基甲基纖維素	7 mg
低取代羥丙基纖維素	5 mg
滑石	3 mg
二氧化鈦	3 mg
甘露醇	7 mg
總量	110 mg

製造例 3

腸溶性細顆粒之製造

將甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(Eudragit S100, Evonik Roehm 所製造)(184.8g)及檸檬酸三乙酯(37.2g)溶解於純化水(283.2g)及無水乙醇(2545g)之混合物中，並將滑石(92.4g)分散於所得溶液中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 所製造)將前述包覆溶液(3142.6g)之預定量(2749g)施用至製造例 2 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(220g)。包覆條件為：入口溫度約  $35^\circ\text{C}$ ，噴氣壓力約  $1 \text{ kgf/cm}^2$ ，排氣壓力計 100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率

約 300rpm，噴佈速率約 2.0g/分鐘，噴槍位置於下側。結果，形成以 pH 依賴性方式溶解(醫藥活性成分係於特定 pH 值或更高 pH 值環境中釋放)之控制釋放膜。將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有 150  $\mu\text{m}$  至 500  $\mu\text{m}$  粒徑之腸溶性細顆粒。

[腸溶性細顆粒之組成(240.9mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 2)	110	mg
甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物	77	mg
滑石	38.5	mg
檸檬酸三乙酯	15.4	mg
總量	240.9	mg

製造例 4

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(190g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (1.84g)、甘油單硬脂酸酯(4.6g)及檸檬酸三乙酯(4.6g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(307g)並均勻地混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 所製造)將前述包覆溶液(508.04g)之預定量(116g)施用至製造例 3 中所獲得之腸溶性細顆粒(200g)。包覆條件為：入口溫度約 32°C，噴氣壓力約 1 kgf/cm<sup>2</sup>，排氣壓力計 100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率約 300 rpm，噴佈速率約 2.0g/分鐘，噴槍位置於下側。將所得細

顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有 150  $\mu\text{m}$  至 500  $\mu\text{m}$  粒徑之經聚合物包覆的細顆粒。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(267.87mg)]

腸溶性細顆粒(製造例 3)	240.9 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	24.09mg
聚山梨醇酯 80	0.48mg
甘油單硬脂酸酯	1.2 mg
檸檬酸三乙酯	1.2 mg
總量	267.87mg

#### 製造例 5

##### 外層成分經粒化之粉末之製造

將甘露醇(414g)、低取代羥丙基纖維素(L-HPC-33, 60 g)、結晶纖維素(60g)及交聯聚維酮(30g)填入流體化床造粒機(LAB-1, Powrex Corporation 所製造)中，將其粒化，同時噴佈甘露醇(24g)於純化水(136g)中之水溶液並乾燥，而得外層成分經粒化之粉末(573g)。

#### 實施例 1

##### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 4 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(54.0 g)、製造例 5 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(58.8g)及硬脂酸鎂(1.2g)於袋中混合而得混合粉末。使用 Autograph(商標名, SHIMADZU Corporation 所製造)(565.5 mg/錠劑, 13 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 20 kN/cm<sup>2</sup>)將所得混合粉末(114g)製成錠，而得本發明含有化合物 X

(30mg)之口腔崩解固體製劑(565.5mg)。

### 製造例 6

#### 經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(190g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (1.68g)、甘油單硬脂酸酯(4.2g)及檸檬酸三乙酯(8.4g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(280g)並均勻地混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 所製造)將前述包覆溶液(484.28g)之預定量(121g)施用至製造例 3 中所獲得之腸溶性細顆粒(200g)。包覆條件為：入口溫度約 32°C，噴氣壓力約 1 kgf/cm<sup>2</sup>，排氣壓力計 100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率約 300 rpm，噴佈速率約 2.0g/分鐘，噴槍位置於下側。將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有 150 μm 至 500 μm 粒徑之經聚合物包覆的細顆粒。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(269.08mg)]

腸溶性細顆粒(製造例 3)	240.9 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	24.09mg
聚山梨醇酯 80	0.48mg
甘油單硬脂酸酯	1.2 mg
檸檬酸三乙酯	2.41mg
總量	269.08mg

### 實施例 2

### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 6 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (54.0g)、製造例 5 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (58.8g) 及硬脂酸鎂 (1.2g) 於袋中混合而得混合粉末。使用 Autograph (商標名, SHIMADZU Corporation 所製造) (568.0mg/錠劑, 13 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 20 kN/cm<sup>2</sup>) 將所得混合粉末 (568.0mg) 製成錠, 而得本發明含有化合物 X (30mg) 之口腔崩解固體製劑 (568.0mg)。

### 製造例 7

#### 經醫藥活性成分包覆的細顆粒之製造

欲作為控制釋放型細顆粒 B 之核心的核心顆粒係依下法製造。將羥丙基纖維素 (HPC-L, 50g) 及甘露醇 (37.5g) 溶解於純化水 (640g) 中, 將滑石 (37.5g)、低取代羥丙基纖維素 (L-HPC-32W, 25g) 及碳酸鎂 (50g) 分散於此溶液中。將化合物 X (75g) 均勻地分散於所得懸浮液中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 所製造) 將含有化合物 X 之包覆溶液 (915g) 之預定量 (793g) 施用至乳糖-結晶纖維素球 (Nonpareil 105T, 130 g)。包覆條件為: 入口溫度約 40°C, 噴氣壓力約 1 kgf/cm<sup>2</sup>, 排氣壓力計 100, BED 壓力約 250mmHg, 轉子速率約 300rpm, 噴佈速率約 6g/分鐘, 噴槍位置於下側。在完成包覆後, 將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩, 而得具有 125  $\mu$ m 至 500  $\mu$ m 粒徑之核心顆粒。 [經醫藥活性成分包覆的細顆粒之組成 (85mg)]

乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T)	30	mg
化合物 X	15	mg
甘露醇	7.5	mg
滑石	7.5	mg
碳酸鎂	10	mg
低取代羥丙基纖維素	5	mg
羥丙基纖維素	10	mg
總量	85	mg

#### 製造例 8

#### 經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 7 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒，並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(取代型 2910, 16.8g)及甘露醇(16.8g)溶解於純化水(540g)中，並將二氧化鈦(7.2g)、滑石(7.2g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32W, 12 g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(600g)之預定量(500 g)施用至製造例 7 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(170g)。包覆條件為：入口溫度約 60°C，噴氣壓力約 1 kgf/cm<sup>2</sup>，排氣壓力計 100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率約 300rpm，噴佈速率約 2.5g/分鐘，噴槍位置於下側。在完成包覆後，將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小

時並通過圓篩，而得具有  $125\mu\text{m}$  至  $500\mu\text{m}$  粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(110mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 7)	85 mg
羥丙基甲基纖維素	7 mg
低取代羥丙基纖維素	5 mg
滑石	3 mg
二氧化鈦	3 mg
甘露醇	7 mg
總量	110 mg

製造例 9

腸溶性細顆粒之製造

將甘油單硬脂酸酯(2.4g)、聚山梨醇酯 80(0.72g)及氧化鐵(0.05g)添加至純化水(73.7g)中，並將混合物於均質混勻機(T.K. AUTO 均質混勻機，Tokushu Kika Kogyo 所製造)中加熱至  $70^{\circ}\text{C}$ ，冷卻至室溫而得甘油單硬脂酸酯乳液。將聚乙二醇 600(Macrogol 6000)(4.08g)及檸檬酸(0.05g)溶解於純化水(50g)中，並添加甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55，Evonik Roehm 所製造)(122.08g)及甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit NE30D，Evonik Roehm 所製造)(13.6g)。將甘油單硬脂酸酯乳液添加至所得溶液而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW，Freund Corporation 所製造)將前述包覆溶液(266.68g)之預定量



(111.1g)施用至製造例 8 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(110g)。包覆條件為：入口溫度約 35°C，噴氣壓力約 1 kgf/cm<sup>2</sup>，排氣壓力計 100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率約 150rpm，噴佈速率約 2.0g/分鐘，噴槍位置於下側。結果，形成控制釋放膜。將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有 125 μm 至 500 μm 粒徑之腸溶性細顆粒。

[腸溶性細顆粒之組成(130mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 8)	110	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	15.26	mg
甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物	1.7	mg
聚乙二醇 6000	1.7	mg
甘油單硬脂酸酯	1.0	mg
聚山梨醇酯 80	0.3	mg
檸檬酸	0.02	mg
氧化鐵	0.02	mg
總量	130	mg

製造例 10

腸溶性細顆粒之製造

將甘油單硬脂酸酯(14.4g)、聚山梨醇酯 80(4.32g)及氧化鐵(0.29g)添加至純化水(470g)中，並將混合物於均質混勻機(T.K. AUTO 均質混勻機，Tokushu Kika Kogyo 所製造)中加熱至 70°C，冷卻至室溫而得甘油單硬脂酸酯乳液。將檸檬酸三乙酯(44.88g)及檸檬酸(0.12g)溶解於純化水

(319.4g)中，並添加甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(672g)及甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit NE30D, Evonik Roehm 所製造)(74.64g)。將甘油單硬脂酸酯乳液添加至所得溶液而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1600.05g)之預定量(666.7g)施用至製造例 9 中所獲得之腸溶性細顆粒(130g)。包覆條件為：入口溫度約 35 °C，噴氣壓力約 1 kgf/cm<sup>2</sup>，排氣壓力計 100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率約 150rpm，噴佈速率約 2.0g/分鐘，噴槍位置於下側。結果，形成控制釋放膜。將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有 125 μm 至 500 μm 粒徑之腸溶性細顆粒。

[腸溶性細顆粒之組成(250mg)]

腸溶性細顆粒(製造例 9)	130	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	84	mg
甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物	9.33	mg
檸檬酸三乙酯	18.7	mg
甘油單硬脂酸酯	6.0	mg
聚山梨醇酯 80	1.8	mg
檸檬酸	0.05	mg
氧化鐵	0.12	mg
總量	250	mg

製造例 11

## 腸溶性細顆粒之製造

將甘油單硬脂酸酯(1.2g)、聚山梨醇酯 80(0.36g)及氧化鐵(0.02g)添加至純化水(36.8g)中，並將混合物於均質混勻機(T.K. AUTO 均質混勻機，Tokushu Kika Kogyo 所製造)中加熱至 70°C，冷卻至室溫而得甘油單硬脂酸酯乳液。將聚乙二醇 6000(2.04g)及檸檬酸(0.02g)溶解於純化水(25g)中，並添加甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55，Evonik Roehm 所製造)(61.04g)及甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit NE30D，Evonik Roehm 所製造)(6.8g)。將甘油單硬脂酸酯乳液添加至所得溶液而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW，Freund Corporation 所製造)將前述包覆溶液(133.28g)之預定量(55.53g)施用至製造例 10 中所獲得之腸溶性細顆粒(250g)。包覆條件為：入口溫度約 35°C，噴氣壓力約 1 kgf/cm<sup>2</sup>，排氣壓力計 100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率約 150rpm，噴佈速率約 2.0g/分鐘，噴槍位置於下側。結果，形成控制釋放膜。將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有 125 μm 至 500 μm 粒徑之腸溶性細顆粒。

## [腸溶性細顆粒之組成(260mg)]

腸溶性細顆粒(製造例 10)	250	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	7.63	mg
甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物	0.85	mg
聚乙二醇 6000	0.85	mg

甘油單硬脂酸酯	0.5 mg
聚山梨醇酯 80	0.15 mg
檸檬酸	0.01 mg
氧化鐵	0.01 mg
總量	260 mg

## 製造例 12

## 經甘露醇外覆的腸溶性細顆粒之製造

將甘露醇(24g)溶解於純化水(216g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(SPIR-A-FLOW, Freund Corporation所製造)將前述包覆溶液(240g)之預定量(100g)施用至製造例 11 中所獲得之腸溶性細顆粒(260g)。包覆條件為：入口溫度約 40°C，噴氣壓力約 1 kgf/cm<sup>2</sup>，排氣壓力計 100，BED 壓力約 250mmHg，轉子速率約 150rpm，噴佈速率約 3.0g/分鐘，噴槍位置於下側。外覆以甘露醇。將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有 125 μm 至 500 μm 粒徑之經最外層包覆的細顆粒。

[經甘露醇再包覆的腸溶性細顆粒之組成(270mg)]

腸溶性細顆粒(製造例 11)	260 mg
甘露醇	10 mg
總量	270 mg

## 製造例 13

## 外層成分經粒化之粉末之製造

將甘露醇(401g)、低取代羥丙基纖維素(L-HPC-33, 60g)、結晶纖維素(60g)及交聯聚維酮(30g)、無水檸檬酸(6

g)、阿斯巴甜(6g)及香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.)(0.9g)填入流體化床造粒機(LAB-1, Powrex Corporation 所製造)中, 將其粒化, 同時噴佈甘露醇(24g)於純化水(136g)中之水溶液並乾燥, 而得外層粉末(588g)。進一步添加硬脂酸鎂(12g), 並將混合物於袋中混合而得外層成分經粒化之粉末(600g)。

### 實施例 3

#### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 4 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(200.9 g)、製造例 12 中所獲得之腸溶性細顆粒(135g)及製造例 13 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(373.2g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(709.1 mg/錠劑, 13 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 20 kN)將所得混合粉末(709.1g)之預定量(350g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(709.1mg)。

### 實施例 4

#### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 6 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(201.8 g)、製造例 12 中所獲得之腸溶性細顆粒(135g)及製造例 13 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(374.3g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(711.1 mg/錠劑, 13 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 20 kN)將所得混合粉末(711.1g)之預定量(350g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(711.1mg)。

## 比較例 1

### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 3 中所獲得之腸溶性細顆粒(54.0g)、製造例 5 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(58.8g)及硬脂酸鎂(1.2g)於袋中混合而得混合粉末。使用 Autograph(商標名, SHIMADZU Corporation 所製造)(508.7mg / 錠劑, 13 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 20 kN/cm<sup>2</sup>)將所得混合粉末(114g)製成錠, 而得含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(508.7mg)。

## 比較例 2

### 腸溶性細顆粒的膠囊製劑之製造

將製造例 3 中所獲得之腸溶性細顆粒(240.9mg)裝入 HPMC 膠囊中, 而得每膠囊含有 30mg 化合物 X 之膠囊。

## 試驗例 1

比較例 1、實施例 1 及實施例 2 中所獲得之錠劑的硬度係藉由錠劑硬度測試儀(Toyama Sangyo Co., Ltd. 所製造)予以測量。根據日本藥典之溶解測試方法 2, 使用 0.1N HCl(500mL)於 100rpm 進行 2 小時溶解測試。回收洗出液並使其通過 0.45  $\mu$ m 膜濾器。測量吸光度並計算於 0.1N HCl 中的藥物溶解速率。結果係顯示如下。硬度測試係進行 6 次, 溶解測試係進行 2 次, 並顯示其平均值。

表 1

製劑	硬度(N)	溶解速率(%)
比較例 1	33	9.7
實施例 1	57	3.7
實施例 2	64	1.8

由表 1 清楚可知，相較於比較例 1 之錠劑，實施例 1 及實施例 2 之錠劑顯現出足夠高的錠劑硬度，且溶解速率低。因此，證實製成錠後的錠劑硬度及耐酸性係藉由以含有聚合物之包覆層包覆腸溶性細顆粒而獲得改善。

#### 試驗例 2

將比較例 2 中所獲得之膠囊、實施例 1 及實施例 2 中所獲得之錠劑以 30mg(相等於化合物 X 之量)的劑量口服投予至空腹小獵犬。投予之後，在 1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、10 小時及 12 小時後測量化合物 A 於血漿中之濃度，並藉由梯形法則計算血中濃度-時間曲線下之面積[AUC( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )]。此外，亦測量最大血中濃度[C<sub>max</sub>( $\mu\text{g/mL}$ )]以及達到最大血中濃度的時間[T<sub>max</sub>(h)]。結果係顯示如下。於表中，數值係表示平均值 $\pm$ SD。

表 2

製劑	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (h)
比較例 2	3.645±0.180	1.328±0.276	3.5±1.0
實施例 1	2.661±1.144	0.959±0.383	3.5±1.0
實施例 2	3.097±1.285	1.097±0.514	4.0±0.0

由表 2 清楚可知，相較於比較例 2 之膠囊，實施例 1 及實施例 2 之錠劑吸收能力並未顯著地降低。

由試驗例 1 及試驗例 2 之結果可證實，藉由以含有聚合物之包覆層包覆腸溶性細顆粒，製成錠後的錠劑硬度及耐酸性係獲得改善，且在口服投予後於吸收能力上未顯著降低。

#### 製造例 14

##### 經醫藥活性成分包覆的細顆粒之製造

欲作為控制釋放型細顆粒 A 之核心的核心顆粒係依下法製造。將羥丙基纖維素(HPC-SL-T, 360g)溶解於純化水(4680g)中，將低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 180g)及碳酸鎂(360g)分散於此溶液中。將化合物 X(1080g)均勻地分散於所得懸浮液中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將含有化合物 X 之包覆溶液(6660g)之預定量(5550g)施用至乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T, 945g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 85°C，產物溫度約 31°C，噴氣體積約 80NL/



分鐘，轉子速率約 500rpm，噴佈速率約 17g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 50 分鐘而得核心顆粒(2550g)。

[經醫藥活性成分包覆的細顆粒之組成(85mg)]

乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T)	30 mg
化合物 X	30 mg
碳酸鎂	10 mg
低取代羥丙基纖維素	5 mg
羥丙基纖維素	10 mg
總量	85 mg

製造例 15

經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 14 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒，並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5EW, 252g)及甘露醇(252g)溶解於純化水(3960g)中，並將二氧化鈦(108g)、滑石(108g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 180g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(4860g)之預定量(4050g)施用至製造例 14 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(2550g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 85°C，產物溫度約 41°C，噴氣體積約 100 NL/分鐘，轉子速率約

550rpm，噴佈速率約 16g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 30 分鐘並通過圓篩，而得具有 150  $\mu\text{m}$  至 355  $\mu\text{m}$  粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(110mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 14)	85 mg
羥丙基甲基纖維素	7 mg
低取代羥丙基纖維素	5 mg
滑石	3 mg
二氧化鈦	3 mg
甘露醇	7 mg
總量	110 mg

製造例 16

腸溶性細顆粒之製造

將甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(Eudragit S100, Evonik Roehm 所製造)(832g)及檸檬酸三乙酯(166g)溶解於純化水(1272g)及無水乙醇(11451g)之混合物中，並將滑石(416g)分散於所得溶液中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(14137g)之預定量(12370g)施用至製造例 15 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(990g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 55°C，產物溫度約 30°C，噴氣體積約 100 NL/分鐘，轉子速率約 600rpm，噴佈速率約 18 g/分鐘，噴槍位置呈切線。結果，形成以 pH 依賴性方式溶解(醫藥活性成分係於特定 pH 值或更高 pH 值環境中釋放)

之控制釋放膜。將所得細顆粒於 40°C 真空乾燥 16 小時並通過圓篩，而得具有 250  $\mu\text{m}$  至 425  $\mu\text{m}$  粒徑之腸溶性細顆粒。

[腸溶性細顆粒之組成(240.9mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 15)	110	mg
甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物	77	mg
滑石	38.5	mg
檸檬酸三乙酯	15.4	mg
總量	240.9	mg

製造例 17

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(587.5g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (5.18g)、甘油單硬脂酸酯(12.96g)及檸檬酸三乙酯(12.96g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(867.2g)並均勻地混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1485.8g)之預定量(624g)施用至製造例 16 中所獲得之腸溶性細顆粒(1040g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 60°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 9 g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1156g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(267.87mg)]

腸溶性細顆粒(製造例 16)	240.9 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	24.09mg
聚山梨醇酯 80	0.48mg
甘油單硬脂酸酯	1.2 mg
檸檬酸三乙酯	1.2 mg
總量	267.87mg

### 製造例 18

#### 經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(108g)溶解於純化水(648g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(756g)之預定量(302 g)施用至製造例 17 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1156g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 85°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 12g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 2 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

#### [經甘露醇包覆的細顆粒之組成(277.9mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 17)	267.9 mg
甘露醇	10.0 mg
總量	277.9 mg

### 製造例 19

#### 經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex

Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 14 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒，並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5EW, 504 g)及甘露醇(504g)溶解於純化水(5400g)中，並將二氧化鈦(216g)、滑石(216g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 360g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(7200g)之預定量(6000g)施用至製造例 14 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(2550g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 85°C，產物溫度約 41°C，噴氣體積約 100 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 17g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥 30 分鐘並通過圓篩，而得具有 150  $\mu$ m 至 355  $\mu$ m 粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(135mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 14)	85 mg
羥丙基甲基纖維素	14 mg
低取代羥丙基纖維素	10 mg
滑石	6 mg
二氧化鈦	6 mg
甘露醇	14 mg
總量	135 mg

製造例 20

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1881.8g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (17.5g)、甘油單硬脂酸酯(43.74g)、檸檬酸三乙酯(43.74 g)、黃色氧化鐵(0.49g)及氧化鐵(0.49g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2857.68g)及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(58.32g)之混合懸浮液(2916g)，並均勻混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(4903.76g)之預定量(4291g)施用至製造例 19 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 45°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(2032g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(225.81mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 19)	135	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	79.38	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	1.62	mg
聚山梨醇酯 80	1.62	mg
甘油單硬脂酸酯	4.05	mg
檸檬酸三乙酯	4.05	mg
黃色氧化鐵	0.045	mg
氧化鐵	0.045	mg

總量 225.81 mg

### 製造例 21

#### 經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(135g)溶解於純化水(810g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(945g)之預定量(630g)施用至製造例 20 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(2032g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 3 分鐘並通過圓篩，而得具有 250 μm 至 425 μm 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(235.8mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 20)	225.8 mg
甘露醇	10.0 mg
總量	235.8 mg

### 製造例 22

#### 經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1881.8g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80(17.5g)、甘油單硬脂酸酯(43.74g)及檸檬酸三乙酯(43.74g)、黃色氧化鐵(0.49g)及氧化鐵(0.49g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2916g)並均勻地混合而得包覆溶液。使用旋轉式

流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(4903.76g)之預定量(4291g)施用至製造例 19 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 45°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(2032g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(225.81mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 19)	135	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	81	mg
聚山梨醇酯 80	1.62	mg
甘油單硬脂酸酯	4.05	mg
檸檬酸三乙酯	4.05	mg
黃色氧化鐵	0.045	mg
氧化鐵	0.045	mg
總量	225.81	mg
製造例 23		

經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(135g)溶解於純化水(810g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(945g)之預定量(630g)施用至製造例 22 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(2032g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，



噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 3 分鐘並通過圓篩，而得具有 250 μm 至 425 μm 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(235.8mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 22)	225.8 mg
甘露醇	10.0 mg
總量	235.8 mg

製造例 24

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1028.4g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (8.75g)、甘油單硬脂酸酯(21.87g)及檸檬酸三乙酯(43.74 g)、黃色氧化鐵(0.256g)及氧化鐵(0.256g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(1458g)並均勻地混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(2561.272g)之預定量(2241g)施用至製造例 19 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 45°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1642g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(182.4324mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 19)	135 mg
--------------------	--------

甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	40.5	mg
聚山梨醇酯 80	0.81	mg
甘油單硬脂酸酯	2.025	mg
檸檬酸三乙酯	4.05	mg
黃色氧化鐵	0.0237	mg
氧化鐵	0.0237	mg
總量	182.4324	mg

## 製造例 25

## 經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(135g)溶解於純化水(810g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(945g)之預定量(630g)施用至製造例 24 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1642g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 3 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu\text{m}$  至 425  $\mu\text{m}$  粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(192.4mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 24)	182.4	mg
甘露醇	10.0	mg
總量	192.4	mg

## 製造例 26

## 經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1714.1g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (14.58g)、甘油單硬脂酸酯(36.45g)、檸檬酸三乙酯(72.9 g)、黃色氧化鐵(0.427g)及氧化鐵(0.427g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2430g)並均勻地混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(4268.884g)之預定量(3735g)施用至製造例 19 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 45°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550 rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1926g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(214.054mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 19)	135	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	67.5	mg
聚山梨醇酯 80	1.35	mg
甘油單硬脂酸酯	3.375	mg
檸檬酸三乙酯	6.75	mg
黃色氧化鐵	0.0395	mg
氧化鐵	0.0395	mg
總量	214.054	mg

製造例 27

經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(135g)溶解於純化水(810g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(945g)之預定量(630g)施用至製造例 26 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1926g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥 3 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(224.1mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 26)	214.1 mg
甘露醇	10.0 mg
總量	224.1 mg

製造例 28

經醫藥活性成分包覆的細顆粒之製造

欲作為控制釋放型細顆粒 B 之核心的核心顆粒係依下法製造。將羥丙基纖維素(HPC-SL-T, 360 g)及甘露醇(270g)溶解於純化水(4680g)中，將滑石(270g)、低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 180g)及碳酸鎂(360g)分散於此溶液中。將化合物 X(540g)均勻地分散於所得懸浮液中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將含有化合物 X 之包覆溶液(6660 g)之預定量(5550g)施用至乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T, 945g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 85°C，產物

溫度約 31°C，噴氣體積約 80 NL/分鐘，轉子速率約 500rpm，噴佈速率約 14g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得核心顆粒(2550g)。

[經醫藥活性成分包覆的細顆粒之組成(85mg)]

乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T)	30	mg
化合物 X	15	mg
甘露醇	7.5	mg
滑石	7.5	mg
碳酸鎂	10	mg
低取代羥丙基纖維素	5	mg
羥丙基纖維素	10	mg
總量	85	mg

製造例 29

經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 28 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒，並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5EW，504g)及甘露醇(504g)溶解於純化水(5400g)中，並將二氧化鈦(216g)、滑石(216g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32，360g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(7200g)之預定量(6000g)施用至製造例 28 中所獲得之經醫藥活性成分包覆

的細顆粒(2550g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 85°C，產物溫度約 41°C，噴氣體積約 100 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 17g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 30 分鐘並通過圓篩，而得具有 150  $\mu\text{m}$  至 355  $\mu\text{m}$  粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(135mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 28)	85 mg
羥丙基甲基纖維素	14 mg
低取代羥丙基纖維素	10 mg
滑石	6 mg
二氧化鈦	6 mg
甘露醇	14 mg
總量	135 mg

製造例 30

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1568.2g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (14.58g)、甘油單硬脂酸酯(36.45g)、檸檬酸三乙酯(36.45g)、黃色氧化鐵(0.409g)及氧化鐵(0.409g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2187g)及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(243g)之混合懸浮液(2430g)，並均勻混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation

所製造)將前述包覆溶液(4086.498g)之預定量(3576g)施用至製造例 29 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 45°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1896g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(210.676mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 29)	135	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	60.75	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	6.75	mg
聚山梨醇酯 80	1.35	mg
甘油單硬脂酸酯	3.375	mg
檸檬酸三乙酯	3.375	mg
黃色氧化鐵	0.038	mg
氧化鐵	0.038	mg
總量	210.676	mg

製造例 31

經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(135g)溶解於純化水(810g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(945g)之預定量(630g)施用至製造例 30 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1896g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，

噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥 3 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu\text{m}$  至 425  $\mu\text{m}$  粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(220.7mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 30)	210.7 mg
甘露醇	10.0 mg
總量	220.7 mg

製造例 32

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1028.4g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (8.75g)、甘油單硬脂酸酯(21.87g)、檸檬酸三乙酯(43.74 g)、黃色氧化鐵(0.256g)及氧化鐵(0.256g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(1312g)及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(146g)之混合懸浮液(1458g)，並均勻混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(2561.272g)之預定量(2241g)施用至製造例 29 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215 g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 45°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1642g)。



[經聚合物包覆的細顆粒之組成(182.4324mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 29)	135	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	36.45	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	4.05	mg
聚山梨醇酯 80	0.81	mg
甘油單硬脂酸酯	2.025	mg
檸檬酸三乙酯	4.05	mg
黃色氧化鐵	0.0237	mg
氧化鐵	0.0237	mg
總量	182.4324	mg

製造例 33

經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(135g)溶解於純化水(810g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(945g)之預定量(630g)施用至製造例 32 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1642g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 3 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(192.4mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 32)	182.4	mg
甘露醇	10.0	mg

總量

192.4 mg

### 製造例 34

#### 外層成分經粒化之粉末之製造

將甘露醇(1890g)、低取代羥丙基纖維素(L-HPC-33, 300g)、結晶纖維素(300g)、交聯聚維酮(150g)及阿斯巴甜(90g)填入流體化床造粒機(FD-3S, Powrex Corporation 所製造)中, 將其粒化, 同時噴佈甘露醇(150g)及無水檸檬酸(30g)於純化水(820g)中之水溶液並乾燥, 而得外層成分經粒化之粉末(2910g)。

### 實施例 5

#### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 25 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(346.3g)、製造例 33 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(230.9g)、製造例 34 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(607.6g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(6.1g)及硬脂酸鎂(9.1g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(500mg/錠劑, 12mm $\phi$ 衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 13 kN)將所得混合粉末(1200g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(500mg)。

### 實施例 6

#### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 25 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(346.3g)、製造例 33 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒

(230.9g)、製造例 34 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (841.8 g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(8.4g)及硬脂酸鎂(12.6g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(600mg/錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 11 kN)將所得混合粉末(1440g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(600mg)。

#### 實施例 7

##### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 25 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (346.3g)、製造例 33 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (230.9g)、製造例 34 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (1075.9g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(10.8g)及硬脂酸鎂(16.1g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(700mg/錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 9 kN)將所得混合粉末(1680g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(700mg)。

#### 實施例 8

##### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 27 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (403.4g)、製造例 33 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (230.9g)、製造例 34 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (669.0 g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich

K. K.)(6.7g)及硬脂酸鎂(10.0g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(550mg/錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 12 kN)將所得混合粉末(1320g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(550mg)。

#### 實施例 9

##### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 27 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(403.4g)、製造例 33 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(230.9g)、製造例 34 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(903.2g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(9.0g)及硬脂酸鎂(13.5g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(650mg/錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 10 kN)將所得混合粉末(1560g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(650mg)。

#### 實施例 10

##### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 27 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(403.4g)、製造例 33 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(230.9g)、製造例 34 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(1137.3g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(11.4g)及硬脂酸鎂(17.1g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(750mg/錠劑, 12

mm $\phi$  衝孔，具有斜邊的平面，製錠壓力 9 kN) 將所得混合粉末(1800.1g)製成錠，而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(750mg)。

### 製造例 35

#### 經醫藥活性成分包覆的細顆粒之製造

欲作為控制釋放型細顆粒 A 之核心的核心顆粒係依下法製造。將羥丙基纖維素(HPC-SL-T, 360g)溶解於純化水(4680g)中，將低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 180g)及碳酸鎂(360g)分散於此溶液中。將化合物 X(1080g)均勻地分散於所得懸浮液中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將含有化合物 X 之包覆溶液(6660g)之預定量(5550g)施用至乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T, 900g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 31°C，噴氣體積約 80 NL/分鐘，轉子速率約 500rpm，噴佈速率約 17g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得核心顆粒(2550g)。

#### [經醫藥活性成分包覆的細顆粒之組成(63.75mg)]

乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T)	22.5	mg
化合物 X	22.5	mg
碳酸鎂	7.5	mg
低取代羥丙基纖維素	3.75	mg
羥丙基纖維素	7.5	mg
總量	63.75	mg

### 製造例 36

### 經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 35 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒, 並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E, 252g)及甘露醇(252g)溶解於純化水(2700g)中, 並將二氧化鈦(108g)、滑石(108g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 180g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(3600g)之預定量(3000g)施用至製造例 35 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(2550g)。包覆條件為: 入口空氣溫度約 70°C, 產物溫度約 41°C, 噴氣體積約 100 NL/分鐘, 轉子速率約 550rpm, 噴佈速率約 16g/分鐘, 噴槍位置呈切線。在完成包覆後, 將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩, 而得具有 150  $\mu\text{m}$  至 355  $\mu\text{m}$  粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

#### [經中間層包覆的細顆粒之組成(82.5mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 35)	63.75 mg
羥丙基甲基纖維素	5.25 mg
低取代羥丙基纖維素	3.75 mg
滑石	2.25 mg
二氧化鈦	2.25 mg
甘露醇	5.25 mg
總量	82.5 mg

## 製造例 37

## 經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 36 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒, 而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E, 252g)及甘露醇(252g)溶解於純化水(2700g)中, 並將二氧化鈦(108g)、滑石(108g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 180g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(3600g)之預定量(900g)施用至製造例 36 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(990g)。包覆條件為: 入口空氣溫度約 70°C, 產物溫度約 41°C, 噴氣體積約 100 NL/分鐘, 轉子速率約 550rpm, 噴佈速率約 16g/分鐘, 噴槍位置呈切線。在完成包覆後, 獲得經中間層包覆的細顆粒(1215g)。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(101.25mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 36)	82.5 mg
羥丙基甲基纖維素	5.25 mg
低取代羥丙基纖維素	3.75 mg
滑石	2.25 mg
二氧化鈦	2.25 mg
甘露醇	5.25 mg
總量	101.25 mg

## 製造例 38

## 經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1714.4g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (14.58g)、甘油單硬脂酸酯(36.45g)、檸檬酸三乙酯(72.9g)、黃色氧化鐵(0.675g)及氧化鐵(0.675g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2309g)及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(121.5g)之混合懸浮液(2430.5g)，並均勻混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(4270g)之預定量(3735g)施用至製造例 37 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 40°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(160.575mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 37)	101.25	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	48.09375	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	2.53125	mg
聚山梨醇酯 80	1.0125	mg
甘油單硬脂酸酯	2.53125	mg
檸檬酸三乙酯	5.0625	mg



黃色氧化鐵	0.046875mg
氧化鐵	0.046875mg
總量	160.575 mg

## 製造例 39

## 經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(150g)溶解於純化水(900g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1050g)之預定量(630g)施用至製造例 38 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 60°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(168.075mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 38)	160.575 mg
甘露醇	7.5 mg
總量	168.075 mg

## 製造例 40

## 經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1714.4g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80(14.58g)、甘油單硬脂酸酯(36.45g)、檸檬酸三乙酯(72.9g)、黃色氧化鐵(0.675g)及氧化鐵(0.675g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲

基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2430g)並均勻地混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(4270g)之預定量(3735g)施用至製造例 37 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 40°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(160.575mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 37)	101.25	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	50.625	mg
聚山梨醇酯 80	1.0125	mg
甘油單硬脂酸酯	2.53125	mg
檸檬酸三乙酯	5.0625	mg
黃色氧化鐵	0.046875	mg
氧化鐵	0.046875	mg
總量	160.575	mg

製造例 41

經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(150g)溶解於純化水(900g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1050g)之預定量(630g)施用至製造例 40 中所獲得之經聚合物包覆的細顆

粒(1927g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 60°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(168.075mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 40)	160.575 mg
甘露醇	7.5 mg
總量	168.075 mg

製造例 42

經醫藥活性成分包覆的細顆粒之製造

欲作為控制釋放型細顆粒 B 之核心的核心顆粒係依下法製造。將羥丙基纖維素(HPC-SL-T, 360g)及甘露醇(270g)溶解於純化水(4680g)中，將滑石(270g)、低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 180g)及碳酸鎂(360g)分散於此溶液中。將化合物 X(540g)均勻地分散於所得懸浮液中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將含有化合物 X 之包覆溶液(6660g)之預定量(5550g)施用至乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T, 900g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 31°C，噴氣體積約 80 NL/分鐘，轉子速率約 500rpm，噴佈速率約 14g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得核心顆粒(2550g)。

[經醫藥活性成分包覆的細顆粒之組成(42.5mg)]

乳糖-結晶纖維素球(Nonpareil 105T)	15	mg
化合物 X	7.5	mg
甘露醇	3.75	mg
滑石	3.75	mg
碳酸鎂	5	mg
低取代羥丙基纖維素	2.5	mg
羥丙基纖維素	5	mg
總量	42.5	mg

### 製造例 43

#### 經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 42 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒, 並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E, 252g)及甘露醇(252g)溶解於純化水(2700g)中, 並將二氧化鈦(108g)、滑石(108g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 180g)分散於所得溶液中而製造。

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(3600g)之預定量(3000g)施用至製造例 42 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(2550g)。包覆條件為: 入口空氣溫度約 70°C, 產物溫度約 41°C, 噴氣體積約 100 NL/分鐘, 轉子速率約 550rpm, 噴佈速率約 16g/分鐘, 噴槍位置呈切線。在完成包覆後, 將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩, 而得具

有 150  $\mu\text{m}$  至 355  $\mu\text{m}$  粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(55mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 42)	42.5 mg
羥丙基甲基纖維素	3.5 mg
低取代羥丙基纖維素	2.5 mg
滑石	1.5 mg
二氧化鈦	1.5 mg
甘露醇	3.5 mg
總量	55 mg

製造例 44

經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 43 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒, 而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E, 252 g)及甘露醇(252g)溶解於純化水(2700g)中, 並將二氧化鈦(108g)、滑石(108g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 180g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(3600g)之預定量(900g)施用至製造例 43 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(990g)。包覆條件為: 入口空氣溫度約 70°C, 產物溫度約 41°C, 噴氣體積約 100 NL/分鐘, 轉子速率約 550 rpm, 噴佈速率約 16 g/分鐘, 噴槍位置呈切線。在完成包覆後, 獲得經中間層包

覆的細顆粒(1215g)。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(67.5mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 43)	55 mg
羥丙基甲基纖維素	3.5 mg
低取代羥丙基纖維素	2.5 mg
滑石	1.5 mg
二氧化鈦	1.5 mg
甘露醇	3.5 mg
總量	67.5 mg

製造例 45

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1714.4g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (14.58g)、甘油單硬脂酸酯(36.45g)、檸檬酸三乙酯(72.9 g)、黃色氧化鐵(0.675g)及氧化鐵(0.675g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2309g)及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(121.5g)之混合懸浮液(2430.5g)，並均勻混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(4270g)之預定量(3735g)施用至製造例 44 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 40°C，產物溫度約 40°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，

噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(107.05mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 44)	67.5	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	28.6875	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	5.0625	mg
聚山梨醇酯 80	0.675	mg
甘油單硬脂酸酯	1.6875	mg
檸檬酸三乙酯	375	mg
黃色氧化鐵	0.03125	mg
氧化鐵	0.03125	mg
總量	107.05	mg

製造例 46

經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(150g)溶解於純化水(900g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1050g)之預定量(630g)施用至製造例 45 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 60°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550 rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(112.05mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 45)	107.05 mg
甘露醇	5 mg
總量	12.05 mg

## 製造例 47

## 外層成分經粒化之粉末之製造

將甘露醇(3452g)、低取代羥丙基纖維素(L-HPC-33, 544g)、結晶纖維素(544g)及交聯聚維酮(272g)填入流體化床造粒機(FD-5S, Powrex Corporation 所製造)中, 將其粒化, 同時噴佈甘露醇(272g)及無水檸檬酸(54.4g)於純化水(1488g)中之水溶液並乾燥, 而得外層成分經粒化之粉末(5138g)。

[外層成分經粒化之粉末之組成(302.275mg)]

甘露醇	219.075 mg
低取代羥丙基纖維素	32 mg
結晶纖維素	32 mg
交聯聚維酮	16 mg
無水檸檬酸	3.2 mg
總量	302.275 mg

## 實施例 11

## 口腔崩解固體製劑之製造

使用轉筒混合機混合製造例 39 中所獲得之經甘露醇包覆的細顆粒(1345g)、製造例 46 中所獲得之經甘露醇包覆的細顆粒(896.4g)、製造例 47 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(2418g)、蔗糖素(76.8g)、香料(STRAWBERRY



DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(25.6g)及硬脂酸鎂(38.4g), 而得混合粉末。使用旋轉製錠機(AQUARIUS, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. 所製造)(600mg/錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 12.5 kN)將所得混合粉末(4800g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(600mg)。所得錠劑之硬度及口腔中崩解時間分別為 36 N 及 37 秒。所得錠劑於 0.1N HCl 中在 2 小時內之溶解速率為 1.3%, 顯現優異的耐酸性。

[口腔崩解固體製劑之組成(600mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 39)	168.075	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 46)	112.05	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 47)	302.275	mg
蔗糖素	9.6	mg
香料	3.2	mg
硬脂酸鎂	4.8	mg
總量	600	mg

實施例 12

口腔崩解固體製劑之製造

使用轉筒混合機混合製造例 41 中所獲得之經甘露醇包覆的細顆粒(1345g)、製造例 46 中所獲得之經甘露醇包覆的細顆粒(896.4g)、製造例 47 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(2418g)、蔗糖素(76.8g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(25.6g)及硬脂酸鎂(38.4g), 而得混合粉末。使用旋轉製錠機(AQUARIUS,

KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. 所製造)(600mg/錠劑，12 mm $\phi$  衝孔，具有斜邊的平面，製錠壓力 12.5 kN)將所得混合粉末(4800g)製成錠，而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(600mg)。所得錠劑之硬度及口腔中崩解時間分別為 37 N 及 38 秒。所得錠劑於 0.1N HCl 中在 2 小時內之溶解速率為 0.7%，顯現優異的耐酸性。

[口腔崩解固體製劑之組成(600mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 41)	168.075	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 46)	112.05	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 47)	302.275	mg
蔗糖素	9.6	mg
香料	3.2	mg
硬脂酸鎂	4.8	mg
總量	600	mg

製造例 48

經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 35 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒，並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E，126 g)及甘露醇(126g)溶解於純化水(1350g)中，並將二氧化鈦(54g)、滑石(54g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32，90g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex

Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(1800g)之預定量(1500g)施用至製造例 35 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(2550g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 85°C，產物溫度約 41°C，噴氣體積約 100 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 16g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 150  $\mu$ m 至 355  $\mu$ m 粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(73.125mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 35)	63.75 mg
羥丙基甲基纖維素	2.625 mg
低取代羥丙基纖維素	1.875 mg
滑石	1.125 mg
二氧化鈦	1.125 mg
甘露醇	2.625 mg
總量	73.125 mg

製造例 49

經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 48 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒，而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E, 105 g)及甘露醇(105g)溶解於純化水(1125g)中，並將二氧化鈦(45g)、滑石(45g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 75g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流

體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(1500g)之預定量(500g)施用至製造例 48 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(975g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 85°C，產物溫度約 41°C，噴氣體積約 100 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 16g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經中間層包覆的細顆粒(1100g)。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(82.5mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 48)	73.125 mg
羥丙基甲基纖維素	2.625 mg
低取代羥丙基纖維素	1.875 mg
滑石	1.125 mg
二氧化鈦	1.125 mg
甘露醇	2.625 mg
總量	82.5 mg

#### 製造例 50

##### 經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1551.9g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (13.2g)、甘油單硬脂酸酯(33g)、檸檬酸三乙酯(66g)、黃色氧化鐵(0.386g)及氧化鐵(0.386g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D，Evonik Roehm 所製造)(2200g)並均勻地混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所

製造)將前述包覆溶液(3865g)之預定量(3382g)施用至製造例 49 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1100g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 45°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1744g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(130.811mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 49)	82.5	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	41.25	mg
聚山梨醇酯 80	0.825	mg
甘油單硬脂酸酯	2.0625	mg
檸檬酸三乙酯	4.125	mg
黃色氧化鐵	0.02415	mg
氧化鐵	0.02415	mg
總量	130.811	mg

製造例 51

經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(150g)溶解於純化水(900g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1050g)之預定量(700g)施用至製造例 50 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1744g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，

將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(138.311mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 50)	130.811 mg
甘露醇	7.5 mg
總量	138.311 mg

製造例 52

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1551.9g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (13.2g)、甘油單硬脂酸酯(33g)、檸檬酸三乙酯(66g)、黃色氧化鐵(0.386g)及氧化鐵(0.386g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2090g)及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(110g)之混合懸浮液(2200g)，並均勻混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(3865g)之預定量(3382g)施用至製造例 49 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1100g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 45°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1744g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(130.811mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 49)	82.5	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	39.1875	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	2.0625	mg
聚山梨醇酯 80	0.825	mg
甘油單硬脂酸酯	2.0625	mg
檸檬酸三乙酯	4.125	mg
黃色氧化鐵	0.02415	mg
氧化鐵	0.02415	mg
總量	130.811	mg

## 製造例 53

## 經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(150g)溶解於純化水(900g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1050g)之預定量(700g)施用至製造例 52 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1744g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(138.311mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 52)	130.811	mg
甘露醇	7.5	mg
總量	138.311	mg

## 製造例 54

## 經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 42 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒, 並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E, 126g)及甘露醇(126g)溶解於純化水(1350g)中, 並將二氧化鈦(54g)、滑石(54g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 90g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(1800g)之預定量(1500 g)施用至製造例 42 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(2550g)。包覆條件為: 入口空氣溫度約 85°C, 產物溫度約 41°C, 噴氣體積約 100 NL/分鐘, 轉子速率約 550rpm, 噴佈速率約 16g/分鐘, 噴槍位置呈切線。在完成包覆後, 將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩, 而得具有 150  $\mu$ m 至 355  $\mu$ m 粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(48.75mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 42)	42.5 mg
羥丙基甲基纖維素	1.75 mg
低取代羥丙基纖維素	1.25 mg
滑石	0.75 mg
二氧化鈦	0.75 mg
甘露醇	1.75 mg



總量

48.75 mg

製造例 55

經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 54 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒, 而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E, 105g)及甘露醇(105g)溶解於純化水(1125g)中, 並將二氧化鈦(45g)、滑石(45g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 75g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(1500g)之預定量(500g)施用至製造例 54 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(975g)。包覆條件為: 入口空氣溫度約 85°C, 產物溫度約 41°C, 噴氣體積約 100 NL/分鐘, 轉子速率約 550rpm, 噴佈速率約 16g/分鐘, 噴槍位置呈切線。在完成包覆後, 獲得經中間層包覆的細顆粒(1100g)。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(55mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 54)	48.75 mg
羥丙基甲基纖維素	1.75 mg
低取代羥丙基纖維素	1.25 mg
滑石	0.75 mg
二氧化鈦	0.75 mg
甘露醇	1.75 mg

總量 55 mg

### 製造例 56

#### 經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1551.9g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (13.2g)、甘油單硬脂酸酯(33g)、檸檬酸三乙酯(66g)、黃色氧化鐵(0.386g)及氧化鐵(0.386g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(1870g)及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(330g)之混合懸浮液(2200g)，並均勻混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(3865g)之預定量(3382g)施用至製造例 55 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1100g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 45°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1744g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(87.21mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 55)	55	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	23.375	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	4.125	mg
聚山梨醇酯 80	0.55	mg
甘油單硬脂酸酯	1.375	mg

檸檬酸三乙酯	2.75 mg
黃色氧化鐵	0.0161mg
氧化鐵	0.0161mg
總量	87.21 mg

## 製造例 57

## 經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(150g)溶解於純化水(900g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1050g)之預定量(700g)施用至製造例 56 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1744g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(92.21 mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 56)	87.21 mg
甘露醇	5 mg
總量	92.21 mg

## 製造例 58

## 外層成分經粒化之粉末之製造

將甘露醇(1890g)、低取代羥丙基纖維素(L-HPC-33, 300g)、結晶纖維素(300g)、交聯聚維酮(150g)及阿斯巴甜(90g)填入流體化床造粒機(FD-3S, Powrex Corporation

所製造)中，將其粒化，同時噴佈甘露醇(150g)及無水檸檬酸(30g)於純化水(820g)中之水溶液並乾燥，而得外層成分經粒化之粉末(2910g)。

[外層成分經粒化之粉末之組成(165.2mg)]

甘露醇	115.9 mg
低取代羥丙基纖維素	17 mg
結晶纖維素	17 mg
交聯聚維酮	8.5 mg
無水檸檬酸	1.7 mg
阿斯巴甜	5.1 mg
總量	165.2 mg

### 實施例 13

#### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 51 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(330.7g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(3.3g)及硬脂酸鎂(5g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(400mg/錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 15 kN)將所得混合粉末(800 g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(400mg)。所得錠劑之硬度及口腔中崩解時間分別為 32 N 及 40 秒。所得錠劑於 0.1N HCl 中在 2 小時內之溶解速率為 2.5%, 顯現優異的耐酸性。

## [口腔崩解固體製劑之組成(400mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 51)	138.311	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 57)	92.21	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 58)	165.2	mg
香料	1.7	mg
硬脂酸鎂	2.5	mg
總量	400	mg

## 實施例 14

## 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 51 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (428.2g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(4.3g)及硬脂酸鎂(6.4g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(450mg /錠劑, 12 mmφ 衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 14 kN)將所得混合粉末(900g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(450mg)。所得錠劑之硬度及口腔中崩解時間分別為 33 N 及 38 秒。所得錠劑於 0.1N HCl 中在 2 小時內之溶解速率為 1.9%, 顯現優異的耐酸性。

## [口腔崩解固體製劑之組成(450mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 51)	138.311	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 57)	92.21	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 58)	214.1	mg

香料	2.1	mg
硬脂酸鎂	3.2	mg
總量	450	mg

## 實施例 15

## 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 51 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (525.9g)、香料 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (5.3g) 及硬脂酸鎂 (7.9g) 於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機 (Correct 19K AWC) (500mg / 錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 13 kN) 將所得混合粉末 (1000g) 製成錠, 而得本發明含有化合物 X (30mg) 之口腔崩解固體製劑 (500mg)。所得錠劑之硬度及口腔中崩解時間分別為 34 N 及 39 秒。所得錠劑於 0.1N HCl 中在 2 小時內之溶解速率為 1.6%, 顯現優異的耐酸性。

## [口腔崩解固體製劑之組成 (500mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒 (製造例 51)	138.311	mg
經甘露醇包覆的細顆粒 (製造例 57)	92.21	mg
外層成分經粒化之粉末 (製造例 58)	262.9	mg
香料	2.6	mg
硬脂酸鎂	3.9	mg
總量	500	mg

## 實施例 16

### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 53 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (330.7g)、香料 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (3.3g) 及硬脂酸鎂 (5g) 於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機 (Correct 19K AWC) (400mg / 錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 14 kN) 將所得混合粉末 (800g) 製成錠, 而得本發明含有化合物 X (30mg) 之口腔崩解固體製劑 (400mg)。所得錠劑之硬度及口腔中崩解時間分別為 37 N 及 43 秒。所得錠劑於 0.1N HCl 中在 2 小時內之溶解速率為 2.2%, 顯現優異的耐酸性。

#### [口腔崩解固體製劑之組成 (400mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒 (製造例 53)	138.311	mg
經甘露醇包覆的細顆粒 (製造例 57)	92.21	mg
外層成分經粒化之粉末 (製造例 58)	165.2	mg
香料	1.7	mg
硬脂酸鎂	2.5	mg
總量	400	mg

#### 實施例 17

### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 53 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末

(428.2g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(4.3g)及硬脂酸鎂(6.4g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(450mg/錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 13 kN)將所得混合粉末(900g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(450mg)。所得錠劑之硬度及口腔中崩解時間分別為 38 N 及 35 秒。所得錠劑於 0.1N HCl 中在 2 小時內之溶解速率為 1.6%, 顯現優異的耐酸性。

[口腔崩解固體製劑之組成(450mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 53)	138.311	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 57)	92.21	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 58)	214.1	mg
香料	2.1	mg
硬脂酸鎂	3.2	mg
總量	450	mg

實施例 18

口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 53 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(525.9g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(5.3g)及硬脂酸鎂(7.9g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(500mg /錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 11 kN)將所得混合



粉末(1000g)製成錠，而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(500mg)。所得錠劑之硬度及口腔中崩解時間分別為 36 N 及 31 秒。所得錠劑於 0.1N HCl 中在 2 小時內之溶解速率為 1.6%，顯現優異的耐酸性。

[口腔崩解固體製劑之組成(500mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 53)	138.311	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 57)	92.21	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 58)	262.9	mg
香料	2.6	mg
硬脂酸鎂	3.9	mg
總量	500	mg

實施例 19

口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 51 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(428.2g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(4.3g)及硬脂酸鎂(6.4g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(900mg/錠劑, 13 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 14 kN)將所得混合粉末(900g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(60mg)之口腔崩解固體製劑(900mg)。

[口腔崩解固體製劑之組成(900mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 51)	276.622	mg
--------------------	---------	----

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 57)	184.42	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 58)	428.2	mg
香料	4.2	mg
硬脂酸鎂	6.4	mg
總量	900	mg

## 實施例 20

## 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 51 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (525.9g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.)(5.3g)及硬脂酸鎂(7.9g)於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(1000mg/錠劑, 13 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 13 kN)將所得混合粉末(1000g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(60mg)之口腔崩解固體製劑(1000mg)。

## [口腔崩解固體製劑之組成(1000mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 51)	276.622	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 57)	184.42	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 58)	525.8	mg
香料	5.2	mg
硬脂酸鎂	7.8	mg
總量	1000	mg

## 實施例 21

### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 53 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (428.2g)、香料 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (4.3g) 及硬脂酸鎂 (6.4g) 於袋中混合而得混合粉末。使用旋轉製錠機 (Correct 19K AWC) (900mg/錠劑, 13 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 13 kN) 將所得混合粉末 (900g) 製成錠, 而得本發明含有化合物 X (60mg) 之口腔崩解固體製劑 (900mg)。

#### [口腔崩解固體製劑之組成 (900mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒 (製造例 53)	276.622	mg
經甘露醇包覆的細顆粒 (製造例 57)	184.42	mg
外層成分經粒化之粉末 (製造例 58)	428.2	mg
香料	4.2	mg
硬脂酸鎂	6.4	mg
總量	900	mg

### 實施例 22

#### 口腔崩解固體製劑之製造

將製造例 53 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (276.6g)、製造例 57 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒 (184.4g)、製造例 58 中所獲得之外層成分經粒化之粉末 (525.9g)、香料 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (5.3g) 及硬脂酸鎂 (7.9g) 於袋中混合而得混合粉

末。使用旋轉製錠機(Correct 19K AWC)(1000mg/錠劑，13 mm $\phi$  衝孔，具有斜邊的平面，製錠壓力 11 kN)將所得混合粉末(1000g)製成錠，而得本發明含有化合物 X(60mg)之口腔崩解固體製劑(1000mg)。

[口腔崩解固體製劑之組成(1000mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 53)	276.622	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 57)	184.42	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 58)	525.8	mg
香料	5.2	mg
硬脂酸鎂	7.8	mg
總量	1000	mg

製造例 59

經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 35 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒，並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E，504g)及甘露醇(504g)溶解於純化水(5400g)中，並將二氧化鈦(216g)、滑石(216g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32，360g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(7200g)之預定量(6000g)施用至製造例 35 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(2550g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 70 $^{\circ}$ C，

產物溫度約 41°C，噴氣體積約 100 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 16g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 150  $\mu$ m 至 355  $\mu$ m 粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(101.25mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 35)	63.75 mg
羥丙基甲基纖維素	10.5 mg
低取代羥丙基纖維素	7.5 mg
滑石	4.5 mg
二氧化鈦	4.5 mg
甘露醇	10.5 mg
總量	101.25 mg

製造例 60

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1714.4g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (14.58g)、甘油單硬脂酸酯(36.45g)、檸檬酸三乙酯(72.9 g)、黃色氧化鐵(0.675g)及氧化鐵(0.675g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2309 g)及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(121.5 g)之混合懸浮液(2430.5g)，並均勻混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(4270g)之預定量

(3735g)施用至製造例 59 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 40°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(160.575mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 59)	101.25	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-		
甲基甲基丙烯酸甲酯共聚物	48.09375	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	2.53125	mg
聚山梨醇酯 80	1.0125	mg
甘油單硬脂酸酯	2.53125	mg
檸檬酸三乙酯	5.0625	mg
黃色氧化鐵	0.046875	mg
氧化鐵	0.046875	mg
總量	160.575	mg

製造例 61

經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(150g)溶解於純化水(900g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型，Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1050g)之預定量(630g)施用至製造例 60 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 60°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，

噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(168.075mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 60)	160.575 mg
甘露醇	7.5 mg
總量	168.075 mg

製造例 62

經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1714.4g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (14.58g)、甘油單硬脂酸酯(36.45g)、檸檬酸三乙酯(72.9g)、黃色氧化鐵(0.675g)及氧化鐵(0.675g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2430g)並均勻地混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(4270g)之預定量(3735g)施用至製造例 59 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 40°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(160.575mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 59)	101.25 mg
--------------------	-----------

甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-

甲基丙烯酸甲酯共聚物	50.625	mg
聚山梨醇酯 80	1.0125	mg
甘油單硬脂酸酯	2.53125	mg
檸檬酸三乙酯	5.0625	mg
黃色氧化鐵	0.046875	mg
氧化鐵	0.046875	mg
總量	160.575	mg

製造例 63

經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(150g)溶解於純化水(900g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1050g)之預定量(630g)施用至製造例 62 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 60°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(168.075mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 62)	160.575	mg
甘露醇	7.5	mg
總量	168.075	mg

製造例 64



### 經中間層包覆的細顆粒之製造

使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)以中間層包覆溶液包覆製造例 42 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒, 並直接乾燥而得具有下列組成的細顆粒。中間層包覆溶液係藉由將羥丙基甲基纖維素(TC-5E, 504g)及甘露醇(504g)溶解於純化水(5400g)中, 並將二氧化鈦(216g)、滑石(216g)及低取代羥丙基纖維素(L-HPC-32, 360g)分散於所得溶液中而製造。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將中間層包覆溶液(7200g)之預定量(6000g)施用至製造例 42 中所獲得之經醫藥活性成分包覆的細顆粒(2550g)。包覆條件為: 入口空氣溫度約 70°C, 產物溫度約 41°C, 噴氣體積約 100 NL/分鐘, 轉子速率約 550rpm, 噴佈速率約 16g/分鐘, 噴槍位置呈切線。在完成包覆後, 將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩, 而得具有 150  $\mu$ m 至 355  $\mu$ m 粒徑之經中間層包覆的細顆粒。

[經中間層包覆的細顆粒之組成(67.5mg)]

經醫藥活性成分包覆的細顆粒(製造例 42)	42.5 mg
羥丙基甲基纖維素	7 mg
低取代羥丙基纖維素	5 mg
滑石	3 mg
二氧化鈦	3 mg
甘露醇	7 mg
總量	67.5 mg

## 製造例 65

## 經聚合物包覆的細顆粒之製造

將純化水(1714.4g)加熱至 80°C，並將聚山梨醇酯 80 (14.58g)、甘油單硬脂酸酯(36.45g)、檸檬酸三乙酯(72.9g)、黃色氧化鐵(0.675g)及氧化鐵(0.675g)分散於其中。將懸浮液冷卻至室溫，添加至甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 所製造)(2309g)及甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物懸浮液(Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 所製造)(121.5g)之混合懸浮液(2430.5g)，並均勻混合而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(4270g)之預定量(3735g)施用至製造例 64 中所獲得之經中間層包覆的細顆粒(1215g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 40°C，產物溫度約 26°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 7 g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，獲得經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。

[經聚合物包覆的細顆粒之組成(107.05mg)]

經中間層包覆的細顆粒(製造例 64)	67.5	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯- 甲基丙烯酸甲酯共聚物	28.6875	mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	5.0625	mg
聚山梨醇酯 80	0.675	mg
甘油單硬脂酸酯	1.6875	mg

檸檬酸三乙酯	3.375	mg
黃色氧化鐵	0.03125	mg
氧化鐵	0.03125	mg
總量	107.05	mg

### 製造例 66

#### 經甘露醇包覆的細顆粒之製造

將甘露醇(150g)溶解於純化水(900g)中而得包覆溶液。使用旋轉式流體化床造粒機(MP-10 toku-2 型, Powrex Corporation 所製造)將前述包覆溶液(1050g)之預定量(630g)施用至製造例 65 中所獲得之經聚合物包覆的細顆粒(1927g)。包覆條件為：入口空氣溫度約 60°C，產物溫度約 34°C，噴氣體積約 120 NL/分鐘，轉子速率約 550rpm，噴佈速率約 10g/分鐘，噴槍位置呈切線。在完成包覆後，將所得細顆粒乾燥約 40 分鐘並通過圓篩，而得具有 250  $\mu$ m 至 425  $\mu$ m 粒徑之經甘露醇包覆的細顆粒。

[經甘露醇包覆的細顆粒之組成(112.05mg)]

經聚合物包覆的細顆粒(製造例 65)	107.05	mg
甘露醇	5	mg
總量	112.05	mg

### 實施例 23

#### 口腔崩解固體製劑之製造

使用轉筒混合機混合製造例 61 中所獲得之經甘露醇包覆的細顆粒(1345g)、製造例 66 中所獲得之經甘露醇包覆的細顆粒(896.4g)、製造例 47 中所獲得之外層成分經粒

化之粉末(2418g)、蔗糖素(76.8g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.)(25.6g)及硬脂酸鎂(38.4g), 而得混合粉末。使用旋轉製錠機(AQUARIUS, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. 所製造)(600mg/錠劑, 12 mm $\phi$  衝孔, 具有斜邊的平面, 製錠壓力 12.5 kN)將所得混合粉末(4800g)製成錠, 而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(600mg)。

[口腔崩解固體製劑之組成(600mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 61)	168.075	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 66)	112.05	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 47)	302.275	mg
蔗糖素	9.6	mg
香料	3.2	mg
硬脂酸鎂	4.8	mg
總量	600	mg

#### 實施例 24

##### 口腔崩解固體製劑之製造

使用轉筒混合機混合製造例 63 中所獲得之經甘露醇包覆的細顆粒(1345g)、製造例 66 中所獲得之經甘露醇包覆的細顆粒(896.4g)、製造例 47 中所獲得之外層成分經粒化之粉末(2418g)、蔗糖素(76.8g)、香料(STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.)(25.6g)及硬脂酸鎂(38.4g), 而得混合粉末。使用旋轉製錠機(AQUARIUS, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. 所製造)(600mg/錠劑, 12 mm $\phi$

衝孔，具有斜邊的平面，製錠壓力 12.5 kN)將所得混合粉末(4800g)製成錠，而得本發明含有化合物 X(30mg)之口腔崩解固體製劑(600mg)。

[口腔崩解固體製劑之組成(600mg)]

經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 63)	168.075	mg
經甘露醇包覆的細顆粒(製造例 66)	112.05	mg
外層成分經粒化之粉末(製造例 47)	302.275	mg
蔗糖素	9.6	mg
香料	3.2	mg
硬脂酸鎂	4.8	mg
總量	600	mg

#### 產業利用性

本發明之口腔崩解固體製劑，其包含含有醫藥活性成分(尤其是對酸不安定之醫藥活性成分)的細顆粒，在酸的存在下(例如，在胃中)，醫藥活性成分的釋放可獲得改善以達到所欲的溶出曲線。此外，亦可改善製劑批次的溶出曲線差異(溶出率差異)。由於該製劑可長期控制醫藥活性成分的釋放，故可延長維持治療有效濃度的時間，可減少投予頻率，可實現利用小劑量的有效治療，並可達到諸如減少由於血中濃度的緩慢上升所引起之副作用等效果。由於該製劑在口腔中顯現出優異的崩解性質或溶解性質，其適用於作為可方便地被年長者或孩童服用(甚至不需用水)的製劑以治療或預防各種疾病。此外，由於包含具有尺寸妨礙性粉狀質地的醫藥活性成分的細顆粒係經摻混，故可

提供在口中很滑順且使用期間令人感覺舒適的製劑。

本申請案係基於在日本申請之第 2008-061673 號申請案(2008 年 3 月 11 日申請)及第 2008-334920 號申請案(2008 年 12 月 26 日申請)，該等申請案之內容係以參考資料的方式併入本文中。

**【圖式簡單說明】**

無。

**【主要元件符號說明】**

無。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種口腔崩解固體製劑，其包含對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒，該細顆粒具有包含聚合物之包覆層，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜，

其中，該聚合物包括至少甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物，以及

其中，自對該醫藥活性成分呈控制釋放性的該細顆粒所溶解出之該醫藥活性成分，以在 pH 1.2 溶液中的溶解速率表示時，為於 2 小時內不高於 10%，且以在 pH 6.8 溶液中的溶解速率表示時，為於 1 小時內不高於 5%，以及

其中，該細顆粒具有約 500  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒徑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之口腔崩解固體製劑，係復包含塑化劑，且其中該聚合物為腸溶性聚合物。
3. 如申請專利範圍第 1 項之口腔崩解固體製劑，其中，該細顆粒係藉由以包含聚合物之包覆層包覆該包含醫藥活性成分的細顆粒而得者，該聚合物係提供具有約 100 至約 700%之斷裂伸長率的鑄膜。
4. 如申請專利範圍第 3 項之口腔崩解固體製劑，其中，該包含醫藥活性成分的細顆粒為腸溶性細顆粒。
5. 如申請專利範圍第 1 項之口腔崩解固體製劑，其中，該聚合物為腸溶性聚合物。
6. 如申請專利範圍第 3 至 5 項中任一項之口腔崩解固體製

- 劑，其中，該聚合物係以該包含醫藥活性成分的細顆粒之約 5 至約 80 重量%的量進行包覆。
7. 如申請專利範圍第 1 項之口腔崩解固體製劑，其中，該包覆層係形成於該細顆粒的最外層上。
  8. 如申請專利範圍第 1 項之口腔崩解固體製劑，復包含有包含水溶性糖醇之包覆層於該細顆粒的最外層上。
  9. 如申請專利範圍第 2 項之口腔崩解固體製劑，其中，該塑化劑之含量為該聚合物的固體含量重之約 1 至約 20 重量%。
  10. 如申請專利範圍第 2 項之口腔崩解固體製劑，其中，該塑化劑為為檸檬酸三乙酯。
  11. 如申請專利範圍第 4 項之口腔崩解固體製劑，其中，該包含醫藥活性成分之腸溶性細顆粒為 pH 依賴性控制釋放型細顆粒。
  12. 如申請專利範圍第 11 項之口腔崩解固體製劑，其中，該 pH 依賴性控制釋放型細顆粒係藉由以控制釋放膜包覆該包含醫藥活性成分之核心顆粒而得者。
  13. 如申請專利範圍第 12 項之口腔崩解固體製劑，其中，該控制釋放膜包含在不低於 pH 6.0 且不高於 pH 7.5 時溶解之聚合物物質。
  14. 如申請專利範圍第 12 項之口腔崩解固體製劑，其中，該核心顆粒復包含鹼性無機鹽。
  15. 如申請專利範圍第 12 或 13 項之口腔崩解固體製劑，其中，該控制釋放膜係透過形成於該核心顆粒上之中間包



覆層而形成。

16. 如申請專利範圍第 13 項之口腔崩解固體製劑，其中，該聚合物物質包含一種或多種選自下列者所成群組之物質的混合物：羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、羧甲基乙基纖維素、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯、聚醋酸乙烯酞酸酯 (polyvinyl acetate phthalate)、及蟲膠。
17. 如申請專利範圍第 15 項之口腔崩解固體製劑，其中，該控制釋放膜之聚合物物質含量為該細顆粒之約 30 至約 100 重量%。
18. 如申請專利範圍第 15 項之口腔崩解固體製劑，其中，該控制釋放膜之聚合物物質含量為該細顆粒之約 50 至約 100 重量%。
19. 如申請專利範圍第 1 項之口腔崩解固體製劑，其中，該醫藥活性成分為對酸不安定者。
20. 如申請專利範圍第 19 項之口腔崩解固體製劑，其中，該對酸不安定之醫藥活性成分為質子泵抑制劑 (PPI)。
21. 如申請專利範圍第 20 項之口腔崩解固體製劑，其中，該質子泵抑制劑為蘭索拉唑 (lansoprazole) 或其光學活性形或其鹽。
22. 一種口腔崩解固體製劑，其包含：(1) 對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒 A，該細顆粒 A 具有包含聚合物之包覆層，該聚合物係提供具有約 100 至約 700% 之斷

裂伸長率的鑄膜，

其中，該聚合物包括至少甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物，以及

其中，自對該醫藥活性成分呈控制釋放性的該細顆粒所溶解出之該醫藥活性成分，以在 pH 1.2 溶液中的溶解速率表示時，為於 2 小時內不高於 10%，且以在 pH 6.8 溶液中的溶解速率表示時，為於 1 小時內不高於 5%，以及

其中，該細顆粒具有約 500  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒徑，以及

(2) 具有與 (1) 之細顆粒不同的醫藥活性成分釋放速率的細顆粒 B。

23. 如申請專利範圍第 22 項之口腔崩解固體製劑，其中，該細顆粒 A 之醫藥活性成分與該細顆粒 B 之醫藥活性成分相同。
24. 如申請專利範圍第 22 項之口腔崩解固體製劑，其中，該細顆粒 B 具有約 500  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒徑。
25. 如申請專利範圍第 22 項之口腔崩解固體製劑，其中，該細顆粒 B 為在不低於 pH 5.0 且不高於 pH 6.0 時溶解之腸溶性細顆粒。
26. 如申請專利範圍第 22 項之口腔崩解固體製劑，其中，該細顆粒 B 係經包含腸溶性聚合物之包覆層包覆，該腸溶性聚合物在不低於 pH 5.0 且不高於 pH 6.0 時溶解。
27. 如申請專利範圍第 25 項之口腔崩解固體製劑，其中，

該腸溶性細顆粒包含一種或多種選自下列之水性腸溶性聚合物基質：羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸酯、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧甲基乙基纖維素、及蟲膠。

28. 如申請專利範圍第 23 項之口腔崩解固體製劑，其中，該細顆粒 B 為 pH 依賴性控制釋放型細顆粒，其係藉由以控制釋放膜包覆該包含醫藥活性成分之核心顆粒而得者，該控制釋放膜包含在不低於 pH 6.0 且不高於 pH 7.5 時溶解之聚合物物質，其中，該控制釋放膜係透過中間包覆層而形成，而該中間包覆層係形成於該核心顆粒上，且該控制釋放膜之聚合物物質含量為該細顆粒之約 10 至約 70 重量%。
29. 如申請專利範圍第 23 項之口腔崩解固體製劑，其中，該細顆粒 A 及該細顆粒 B 所包含之醫藥活性成分的重量比為 1 : 10 至 10 : 1。
30. 如申請專利範圍第 22 項之口腔崩解固體製劑，其中，復包含添加劑者。
31. 如申請專利範圍第 30 項之口腔崩解固體製劑，其中，該添加劑包含水溶性糖醇。
32. 如申請專利範圍第 30 項之口腔崩解固體製劑，其中，該添加劑包含崩解劑。
33. 如申請專利範圍第 30 項之口腔崩解固體製劑，其中，相對於整個製劑，所包含之該細顆粒 A 為 10 至 50 重量

%，所包含之該細顆粒 B 為 10 至 30 重量%，且所包含之該添加劑為 20 至 80 重量%。

34. 如申請專利範圍第 1 或 22 項之口腔崩解固體製劑，其中，該製劑之總重為約 1000 mg 或更低。
35. 如申請專利範圍第 1 或 22 項之口腔崩解固體製劑，其中，口腔崩解時間為約 90 秒或更短。
36. 如申請專利範圍第 22 項之口腔崩解固體製劑，其中，該製劑能夠在口服投予後 0.5 小時達到不低於 4 之平均胃內 pH 值且維持該 pH 值或更高的 pH 值達 14 小時或更久。
37. 如申請專利範圍第 22 項之口腔崩解固體製劑，其中，該細顆粒 A 之該醫藥活性成分為 R-蘭索拉唑或其鹽，當口服投予 30 mg 之該醫藥活性成分時，其在約 5 小時內達到最大血中藥物濃度且維持最大血中藥物濃度不低於 100 ng/mL 達約 4 小時或更久。
38. 一種抑制對醫藥活性成分呈控制釋放性的細顆粒破裂之方法，該細顆粒係包含於藉由將該細顆粒以及添加劑製錠而得之口腔崩解錠劑中，該方法包含：在錠劑製造期間，以包含聚合物之包覆層包覆該細顆粒，該聚合物係提供具有約 100 至約 700% 之斷裂伸長率的鑄膜者，  
其中，該聚合物包括至少甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物，以及  
其中，自對該醫藥活性成分呈控制釋放性的該細顆粒所溶解出之該醫藥活性成分，以在 pH 1.2 溶液中的

溶解速率表示時，為於 2 小時內不高於 10%，且以在 pH 6.8 溶液中的溶解速率表示時，為於 1 小時內不高於 5%，以及

其中，該細顆粒具有約 500  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒徑。