

公告本

391880

申請日期	84. 1. 27
案號	84100735
類別	A61K9/00

Int. Cl⁶

A4
C4 391880

951-2071

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中文	口腔內溶解型壓縮成形物及其製法
	英文	AN ORAL SOLUBLE TYPE COMPRESSION MOULDING AND ITS PREPARATION
二、發明人 創作	姓名	1. 水本隆雄 2. 增田義典 3. 福井宗夫
	國籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本
三、申請人	住、居所	1. 靜岡縣藤枝市田沼4-13-28 2. 靜岡縣燒津市中根新田1106 3. 靜岡縣藤枝市南駿河台5-13-14
	姓名 (名稱)	山之內製藥股份有限公司 (山之內製藥株式會社)
三、申請人	國籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町二丁目3番11號
三、申請人	代表人 姓名	小野田正愛

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權
 日本

1994年1月31日特顯平6-10112

1994年4月25日特顯平6-86652

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

技術領域

本發明為有關在口腔內有迅速崩壞性，溶解性及適度硬度之口腔內溶解型壓縮成形物及其製法，尤其在醫藥上有用之口腔內溶解型壓縮成形物。

所謂口腔內溶解型壓縮成形物乃在口腔內無須服用水，只含在口即可由唾液而呈現實用上充分之崩壞性及溶解性，有適度硬度之壓縮成形物。在此實用上充分之崩壞性及溶解性乃指在口腔內約1~120秒，宜1~60秒，尤宜1~40秒內崩壞或溶解。有適度硬度乃指在製造及運銷過程成形物不破壞之充分強度。

背景技術

以往已知種種經口用醫藥品劑型，但其少考慮患者易服性，尤其藥劑服用問題多之高齡者及小孩，殷望開發使用容易之劑型。

例如繁用為口服製劑之錠劑或膠囊，對嚥下能力弱之高齡者及小孩難吞服，由於卡在咽頭及食道而多不願服用。可嚼錠不適合咀嚼力弱之高齡者及小孩服用。

散劑及顆粒劑則殘留在口腔內而難嚥下，在口中殘留不快感。又在高齡者服用時噎住，或顆粒進入義齒之間或發生疼痛或不快感。又在散劑或顆粒乃打開包裝袋而將藥劑投入口中，但高齡者或小孩難以打開包裝袋或常漏出。

在這些口服劑服用時需要水，尤其高齡者及小孩因難吞服而須多量水。但尤其就寢前尚有夜間排尿之問題而

五、發明說明()

須控制攝水。又在邊過日常生活邊定期地服用之患者有難經常準備水之情形，而常導致服藥遵從下降。

糖漿劑等雖為高齡者及小孩之適宜劑型，但計量服用在高齡者及小孩困難性高，不能期待正確量之服用，其中甚至將液劑拿到口也困難之高齡者不少，除借看護人之手之情形外，若考慮服用時之工夫，則難稱適合高齡者或小孩之劑型。

鑑此，作為適合高齡者及小孩等服用之製劑，雖開發如後述口腔溶解型製劑，但仍有種種問題，例如①製程複雜及為製造之新設備投資，②活性物質之適用範圍之限定，③作為製劑特性追求在口腔內之迅速崩壞性及溶解性之餘，發生未具製劑之適度硬度而使用困難性等，實用上難調充分。

隨著高齡化社會之來臨，越為高齡者，慢性病之罹患率越高，而有長期服用之傾向，故開發尤適高齡者服用之實用製劑為當前急務。又從確保生活品質而言，也殷望開發因應患者之能力及生活狀況之易服易用之實用製劑。

例如在日本特公昭 58-24410 號公報揭示將錠劑內容物與對其為惰性而在 $-30 \sim +25^{\circ}\text{C}$ 凍結之溶劑混合，此時溶劑為全混合物之 5~80 重量%，將混合物投入惰性冷卻媒液中來固化，而以低於溶劑之冷凍點之溫度壓縮成錠劑，更由凍乾或自然乾燥等來揮發溶劑，以製造崩壞性良好之多孔性錠劑之方法。

五、發明說明(3)

在特開平 3-86837 號公報揭示從水溶性，水和性凝膠或泡沫物質而成之組成物去除實質上全水分，即在約 0°C 或其以下之溫度與無水乙醇等無水有機液體乾燥劑接觸而得具備充分強度且易溶之載體物質。

但任何製法均製程複雜，且須凍乾等製造設備而成本高。

在特開平 2-32014 號公報雖記載適合口服之濕製錠劑形態之固形製劑，但係以乙醇／水或單獨水調製濕潤塊而注入模來乾燥成錠劑之方法，故與一般製法不同，生產性不佳。

在特開昭 61-15830 號公報記載含制酸劑及含製餅用甜味料及可塑劑之製餅基材，而有多孔性極微小結晶之制酸劑組成物。在特開平 3-209336 號公報記載從至少一種單糖或多糖衍生之結晶性糖醇之結晶基質內均勻分散至少一種藥劑活性化合物之粒子而成之藥劑組成物。但均屬將成分糖類在 100°C 以上熔融之製法，故熱安定性限定活性藥劑之範圍。

又由 R.P Scherer 公司以「Zydis」之商品名將口腔內溶解型製劑商品化，但藉凍乾來調製，故須凍乾等製造設備，且製造時間長而成本高。且凍乾所得之製劑強度小，故使用須特別注意，不能滿足高齡者使用。例如從容器 (PTP: Press Through Package) 取出時，無法如一般錠劑易壓出。

以上由凍乾製造之口腔內溶解型製劑 (以下稱凍乾製

五、發明說明(4)

劑)雖崩壞性及溶解性特佳,但未具製造及運銷過程中劑型不被破壞之硬度,故製劑之保存性不足。

現在有非以往之凍乾法,而由打錠法製造口腔內溶解型製劑之報告。

如在特開平5-271054號公報將含藥效成分,糖類及使此糖類粒子表面濕潤之水分之混合物予以打錠及乾燥,則得有適當強度且在口腔內迅速崩壞及溶解之呈多孔性構造之口腔內溶解型錠劑。

然而,依上述打錠法製造之口腔內溶解型製劑(以下稱打錠製劑)雖不需為得凍乾製劑之製程,且有運銷過程劑型不被破壞之適度硬度而製劑之保存性佳,但因其製造只將混合物打錠,故其口腔內溶解型製劑之特性之在口腔內迅速崩壞性及溶解性尚有檢討之餘地。

又著眼於糖之成形性及直接打錠化者有下列專利。

在特開平5-310558號公報記載時粘合性低,成形性不佳之甘露醇或乳糖配合體比重60克/100ml以下之花楸醇粉粒體,則可減少成形性高之其他添加劑,如纖維素系化合物,丙烯酸系化合物,明膠等之配合量,可得崩壞性之固形製劑組成物。同樣,用特定體比重之花楸醇者有特開昭59-118058號及德國公開專利1617638號。這些專利暗示有特定體比重之花楸醇可成為直接打錠時之粘合劑,但這些專利之目的為製造供直接打錠之添加劑,係有關以通常之錠劑打錠壓力製造更高硬度之錠劑所用添加劑及製造錠劑之發明。

五、發明說明(5)

在特開平 5-17066 號公報於 β -乳糖含量高之乳糖加糖醇，將此水溶液經乾法來乾燥，以改善乳糖之成形性。這此均用特殊糖，並非簡易廉價之方法，不實用。

在美國專利 4698101 號記載將果糖以麥芽糖水溶液造粒所得之可直接可錠之果糖為基劑之製劑助劑之發明。

在特表平 4-505918 號公報記載將果糖以花楸醇，馬奇醇 (maltitol)，乳糖醇，木糖醇，甘露糖醇，異麥芽糖醇及這些之混合物之多羥醇水溶液造粒所得之可直接打錠之果糖為基劑之製劑助劑之發明。

這些專利雖以果糖為核來造粒，但為有關通常之錠劑，並非關於口腔內溶解型錠劑。且此果糖因吸濕性高，依通常之使用則造粒物吸濕，結果不能得充分之流動性，有易發生打錠障礙之缺點。

本發明之目的為提供 ① 具有在口腔內迅速崩壞性，溶解性及不被破壞之適度硬度之口腔內溶解型壓縮成型物，② 由一般製程得上述口腔內溶解型壓縮成形物之製法，③ 無水而容易服用之口腔內溶解型壓縮成形物及其製法，及 ④ 工業生產性優異而具備活性成分含量均勻性及劑型一定性之有用之口腔內溶解型壓縮成型物。

發明之揭示

一般經打錠等壓縮製成者(錠劑等壓縮成形物)雖有作為成形物之適度硬度，但因以口服而在消化管內崩壞，溶解及使活性成分吸收為目的，故未將在口腔內迅速崩壞性及溶解性列入考慮。

五、發明說明 (b)

故在口腔內之崩壞性及溶解性不充分，並不同時具有迅速崩壞性及溶解性。

至於解決上述課題之口腔內溶解型壓縮成形物之構成素材須兼備下列特性：壓縮成形，例如錠劑化時在口腔內有迅速溶解速度及為得適度硬度而成形性高。

首先本發明者們就口腔內壓縮成形物之素材著眼於糖類而進行檢討。檢討方法乃將通常當作製劑之賦形劑等之添加物使用之種種糖類以打錠壓 $10\sim 50\text{kg}/\text{cm}^2$ 打錠，而測定此錠劑在口腔內溶解時間及硬度。

結果雖無兼備上述二種特性之素材，但意外地獲得糖類中可分類為錠劑化時在口腔內呈快速溶解速度之糖類及可得硬度之成形性高之糖類之新發現。

但成形性低或高之糖類分別單獨則不能同時達成壓縮成形時之適度硬度及在口腔內之快速崩壞性及溶解性。

成形性低之糖類雖成形性差，但錠劑化時在口腔內溶解時間為約15秒以內，溶解速度極快，惟不能獲得充分硬度，例如將成形性低之糖150mg用直徑(ϕ)8mm之杵以打錠壓 $50\text{kg}/\text{cm}^2$ 成形時，未得充分之錠劑強度。

成形性高之糖類當然成形性佳，但口腔內崩壞性較差，例如將成形性高之糖150mg用直徑(ϕ)8mm之杵以打錠壓 $50\text{kg}/\text{cm}^2$ 成形時，雖得充分之錠劑強度，但不能獲得在口腔內快速崩壞性及溶解性。

且將成形性低與高之糖類單純混合(物理混合)來錠劑化，也未得在口腔內之快速崩壞性及溶解性。例如混合

五、發明說明(7)

乳糖 189克，馬奇醇 10克及硬脂酸鎂 1 克而以回轉式打錠機按每錠 300mg用 ϕ 10mm, 10mm R 之杵加壓 441kg/cm² 來打錠，未得在口腔內快速崩壞性及溶解性。

次本發明者們就維持低成形性之糖類之快速溶解速度並提高成形性而有壓縮成形時之適應硬度之同時滿足二種特性之方法，將溶解性佳而成形性低之糖與成形提高之糖配合，著眼於如配合比例，配合方法等而進行種種檢討，結果將成形性差但崩壞溶解性優之糖，即成形性低之糖以成形性高之糖來造粒，則可改善低成形性糖及高成形性糖之缺點，而得目的素材。用此素材以一般壓縮成形，如打錠所得之壓縮成形物具有適度硬度，含在口中時呈迅速崩壞性及溶解性。

即本發明者們為解決上述課題，就口腔內溶解型壓縮成形物致力檢討，結果發現將具有快速崩壞性及溶解性之低成形性糖以高成形性糖來造粒而成之素材依一般製程所得之成形性僅含在口即在口腔內迅速崩壞溶解，並具有在製造及運銷過程劑型不被破壞之適度硬度，終於完成本發明。

本發明在造粒時，不用以往所用之粘合劑水溶性高分子，如羥丙基纖維素(HPC)或羥丙基甲基纖維素(HPMC)，而用作為新粘合劑之高成形性糖，故與現有之口腔內溶解型製劑其組成及形狀完全不同。

又發現由於將低成形性糖以高成形性糖來造粒，可得口腔內溶解型壓縮成形物。尤其口腔內溶解型錠劑用素

五、發明說明(8)

材，終於完成本發明。

即本發明為由低成形性糖及高成形性糖而成之具有在口腔內迅速崩壞性溶解性之口腔內溶解型壓縮成形物。

本發明之構成要件之一「低成形性糖」乃指通常將糖類 150mg 用直徑(φ)8mm 之杵以打錠壓 10~50kg/cm² 打錠時量硬度 0~2kg 之糖，如乳糖，甘露糖，葡萄糖，白糖或木糖等，尤宜乳糖或甘露糖。

這些糖可單獨或併用 2 種以上。

「高成形性糖」乃指通常將糖類 150mg 用直徑(φ)8mm 之杵以打錠壓 10~50kg/cm² 打錠時量硬度 2kg 以上之糖，如麥芽糖，馬奇醇，花楸醇或寡糖等，宜為麥芽糖或馬奇醇。

本發明所用之寡糖只要具有在口腔內迅速溶解性之雙糖以上者即可，並無特別限制，宜為由雙糖~己糖而成之寡糖。寡糖並不受限於構成單糖之種類及組合。例如乳糖果糖(如商品名：乳果寡 LS-55P，林原貿易公司)等。又可依構成單糖之種類及結合樣式之組合之差異而分類為均寡糖及雜寡糖。

這些糖類可單獨或併用 2 種以上。

本發明口腔內溶解型壓縮成形物以低成形性糖為主，具體上，對低成形性糖之高成形性糖之配合率為 2~20%，宜 5~10%。若不滿 2%，則作成錠劑時不能得到適度硬度，在保存，製品輸送或取出錠劑時易破壞；若超過 20%，則作成錠劑時過硬，不能得到在口腔內所望迅速

五、發明說明(9)

崩壞溶解性。若再考慮工業化時，從造粒時之操作性宜為5~10%。

尤宜用對低成形性糖如乳糖及／或甘露糖將高成形性糖如麥芽糖或馬奇醇對口腔內溶解型壓縮成形物全量使用5~7.5重量%來造粒之造粒物。活性成分乃經下列製程：①與低成形性糖混合，②與將低成形性糖以高成形性糖造粒之造粒物混合，③將低成形性糖以高成形性糖造粒之造粒物與活性成分以高成形性糖造粒之造粒物混合，④將低成形性糖以活性成分及高成形性糖造粒，⑤將低成形性糖(中核)以高成形性糖之被覆(第1層)後，以活性成分被覆(第2層)，再以高成形性糖造粒，⑥將低成形性糖以活性成分被覆而以高成形性糖造粒等製程來添加。故高成形性糖之添加量可對口腔內溶解型壓縮成形物全量，如對低成形性糖，或其與活性成分之合計量添加5~7.5重量%。

這些造粒品之粒度分布或粒徑只要有適度流動性則無特別限制，具有一般供打錠之粒度分布即可，例如粒徑為1000~10 μ 者。

適用於本發明製劑之活性成分無特定，以錠劑嚥下困難者，高齡者及小孩為對象之藥劑，或無水就可服用而須邊過日常生活邊投藥之藥劑，飲水限制患者用製劑等為宜。

利用價值高之藥劑如下：

如碳酸氫鈉，乾燥氫氧化鋁凝膠，碳酸鈣，氫氧化鎂

五、發明說明(10)

，矽酸鋁酸鎂，合成矽酸鋁，合成 hydrotarsite，氫氧化鋁鎂，氫氧化鋁凝膠，氫氧化鋁-碳酸氫鈉之共沈生成物，氫氧化鋁-碳酸鎂混合乾燥凝膠，氫氧化鋁-碳酸鎂-碳酸鈣之共沈生成物，偏矽酸鋁酸鎂，矽酸鋁酸二鎂鈹，氫氧化鎂-硫酸鋁鉀之共沈生成物，牡蠣，胺基乙酸，莨菪萃出物，

(R)-5-[(1-甲基-3-吡啶基)巰基]-4,5,6,7-四氫-1H-苯駢咪唑及其鹽(如鹽酸鹽)，翁坦寫特龍，格蘭尼寫特龍等脛色胺 5HT₃ 受體拮抗藥；

如吡喹美灑辛，依布普羅芬，依布非納克，阿氣非納克，二氣非納克，美非南酸，氟必普羅芬，氟非南酸，酮普羅芬，苯丁遜，柳酸甲酯等非類固醇系抗炎症劑；

如可體松，氫化可體松，去氫潑尼松，地塞米松，二丙酸β米松，戊酸β米松，脫利阿母西龍，氟西格乙醯胺等類固醇系抗炎症劑；

如呋喃噻吡，多噻吡，甲氣噻吡，三氣甲噻吡，地氣呋噻吡，呋地氫氣噻吡，氫氣噻吡，布美他等利尿劑；

如惠莫那普力，狄結潘，硝結潘，氟硝結潘，羅拉結潘，普拉結潘，氟狄結潘，氣那結潘，氣普羅馬吡，力血平，氣氟別離羅，三氟迫力多，鹵迫力多，莫別龍，也吉哇蘭等抗精神病劑；

如巴比妥，硫呋妥，苯巴比妥，環巴比妥，羅美他結潘，三哇蘭，阿普哇蘭等催眠劑；

如乙氧丁二醯亞胺，巴普羅酸鈉，乙醯偶氮醯胺，美普羅巴等抗癲癇劑；

五、發明說明(〇)

如氯唑嗎脞，列博多巴等抗巴金遜劑；

如滅吐靈，鹽酸滅吐靈等制吐劑；

如胰島素，畢丸素，甲畢丸素，孕酮，雌二醇等激素劑；

如嗎啡，阿司匹林，可待因，乙醯苯胺，胺基比林，羅奇普芬等止痛劑；

如磺胺，磺單美得辛，磺美噠唑等磺胺劑；

如硝酸甘油，硝酸異山梨糖，四硝酸異戊四醇，硝酸丙尼，二吡達莫，鹽酸罌粟鹼等冠狀動脈舒張劑；

如法莫吉丁，西美吉丁，鹽酸拉尼吉丁，鹽酸羅奇吉丁乙酸鹽等 H_2 受體拮抗劑。

如阿地馬林，平朵陸，丙拉陸，奎尼丁，阿母利農，米魯利農等抗心律不齊劑；

如咖啡因，地高辛，洋地黃毒甘，等強心劑；

如鹽酸尼卡平，鹽酸狄泰結，尼巴平，尼非平，硝力地平，尼坐地平，尼莫地平，尼魯地平等鈣拮抗藥；

如鹽酸苯海拉明，卡必嗎明，苯必拉林，芬苳胺，馬來酸氯苯拉明，馬來酸溴苯拉明，二苯咪唑，克咪唑等抗組織胺劑；

如四環素，嗎四環素，美化環素，朵嗎環素，米諾環素，氯黴素類，紅黴素類，林可黴素，青黴素G，克林黴素，康黴素，法黴素，鏈黴素，僅大黴素等抗生素；

如5-氟脲嘧啶，脲嘧啶，西達拉平，普羅克斯脲嘧啶，布磯，放射黴素，布列歐黴素，絲黴素等抗惡性瘤劑；

五、發明說明 (12)

如克力苾克拉米也帕史達等糖尿病藥；

如阿羅普力諾，秋水仙素，苻溴龍等痛風治療藥；

如富馬酸酮芬，克羅克力酸鈉，安烈嗎克斯等抗過敏劑；

如氫尼丁，阿鐵羅，德嗎唑新，比利溴，西拉雜普力，力西諾普力，尼巴吉平，馬尼吉平，硝酸異花楸醇，狄泰結，尼可蘭吉，硫酸奎內啶，鹽酸阿莫斯拉羅，阿拉寫普力，鹽酸得拉普力，馬來酸惠那拉普力等降壓劑；

如鹽酸吶嗎吡，鹽酸咪普，鹽酸聯苯美蘭等中樞神經系用劑；

如 YN934 (2-(3,4-二氫-2,2-二甲基-6-硝基-2H-1,4-苯駢嗎吡-4-基)吡啶 N-氧化物) 等 K 孔開口劑；

如坦特連鈉等骨骼肌鬆弛劑；

如鹽酸惠迫腺，鹽酸噠尼吡，丁東莨菪鹼，溴化甲阿托平等鎮痙劑；

如辛巴斯達丁，普拉巴斯達丁鈉等高脂血症用劑；

如富馬酸氟莫鐵羅，硫酸灑丁莫，鹽酸原兒茶酚等枝氣管舒張劑；

如鹽酸坦士羅新，普拉唑新等 α 腎上腺素受體遮斷藥降血糖劑，經口避孕藥。

如羅奇索普芬等止痛消炎劑，

如同別離酮，西洒普利多等消化管運動改善劑，

如德普列農等抗胃炎，抗胃潰瘍劑，

如 α -鈣西咪等骨質疏鬆症劑，

五、發明說明(13)

如氫馬奇農乙酸鹽等前列腺肥大症劑，

如安普羅奇索等祛痰劑，

如嗎多莫，酮吉芬等過敏性鼻炎劑，

如吖喘斯鎮，原兜茶酚，結非那鎮等氣喘藥。

或具有解熱止痛消炎活性，消化性抗潰瘍活性等之動物藥或生殖器官用等各器官用動物藥等。

本發明品為在口腔內崩壞溶解來服用，必要安在將活性成分口腔吸收之場合也可適用本發明品。從觀點而言，除上述藥劑以外，可舉出胜肽類。

代表性胜肽類為在消化管上部易分解，在消化管下部被吸收而呈生理活性之各種多肽，蛋白質及這些之衍生物等，可當作本發明之主藥有效地使用。例如，胰島素，降鈣素，血管收縮素，後葉加壓素，畢加壓素，LH-RH(黃體形成激素放出激素)，生長激素抑制因子，胰高血糖素，催產素，胃激素，環孢素，促生長因子，分泌活素，h-ANP(人心房性鈉利尿胜肽)，ACTH(腎上腺皮質刺激激素)，MSH(黑素胞刺刺素)， β -腦內啡，胞壁醯基胜肽，腦啡，神經加壓素，彭別新，VIP(血管作用性腸胜肽)，CCK-8(縮膽囊胜-8)，PTH(副甲狀腺激素)，CGRP(降鈣素基因關連胜肽)，TRH(促甲狀腺激素)，內腦啡，hGH(人生長激素)，胞間白素，干擾素，菌叢刺激因子，腫瘤壞死因子等細胞激動素類，及其衍生物。

上述胜肽及蛋白質不但有天然者，也有藥理上活性衍生物。故如本發明對象之降鈣素有鮭，人，豬，鰻及雞

五、發明說明(14)

降鈣素等天然生成物，也有〔Asu1,7〕-鰻降鈣素等類似體。胰島素不但有人，豬及牛胰島素外，也包括這些之基因重組體等類似體。

適用於本發明之適宜藥劑為法莫丁，鹽酸坦士羅新，YM934。

又不限於醫藥品，如造影劑等診斷用藥品，健康食品，機能性食品，除口臭劑或牙垢染色劑等口腔用藥劑等利用本發明之特性之種種用途來應用，活性成分之範圍無特別限制。

活性成分之配合量乃視其性質而異，宜為固形成分全體之50w/w%以下，宜為20w/w%以下。

本發明口腔內溶解型壓縮成形物之素材為將低成形性糖以高成形性糖來造粒者。用此素材時可製造具有在口腔內迅速崩壞性及溶解性之口腔內溶解型壓縮成形物。故本來活性成分在製造該壓縮成形物時，無論在任何製程添加也可達成所望目的。活性成分可在本發明口腔內溶解型壓縮成形物中之任何部位。

具體而言，有下列素材：(I)將活性成分及低成形性糖以高成形性糖造粒成造粒物而成者，(II)將低成形性糖以高成形性糖造粒成之造粒物及藥效成分而成者，(III)將低成形性糖以高成形性糖造粒而成之造粒物，及將活性成分以高成形性糖造粒而成之造粒物而成者，(IV)將低成形性糖以活性成分及高成形性糖造粒而成之造粒物而成者，(V)將低成形性糖(中核)以高成形性糖

五、發明說明 (15)

被覆(第1層)後，以活性成分被覆(第2層)，再以高成形性糖造粒(第3層)者，及(VI)將低成形性糖以活性成分被覆而以高成形性糖造粒者等素材，但不限於此。

活性成分可在組成物中任何處，以任何製程添加。

尤宜若活性成分之用量極微且須確保含量均勻時，可為上述(V)素材；若活性成分為低成形性時，可為上述(I)或(III)素材。

故本發明之口腔內溶解型壓縮成形物乃由油性成分，低成形性類及高成形性糖而成，且以高成形性糖最後造粒之造粒物予以壓縮成形者。

一般，適用之活性成分宜為溶解時不呈惡味者，若適用於呈惡味之成分時，宜予以適當之遮味處理(如W092/09275)。

希望徐放化之活性成分宜依已知方法予以適當之徐放化處理(如CA2038400-0)而作成控制活性成分放出之粒子。

本發明在使用上，尤其製劑之使用上具有充分強度，與通常之錠劑一樣供實用。所謂「製劑之使用上充分強度」為至少可適用於通常PTP包裝之強度，若有此強度則可充分耐受此以外之使用，例如輸送，攜帶等。

可適用於PTP包裝之強度乃以能從通常PTP包裝之蓋層將製劑按壓取出之強度為準，舉出錠劑之縱方向之硬度。其硬度視錠劑之大小及形狀而異，例如直徑約8.0mm時1.0公斤以上，直徑約10.0mm時1.5公斤以上，直徑約

五、發明說明 (16)

12.0mm時 2.0公斤以上。本發明製劑無論任何大小均具有能充分耐受從 PTP 包裝取出之強度。

又作為能適用於封罐包裝(將錠劑封入玻璃, 塑膠等容器之包裝), 即在通常之封罐容器內, 輸送送入時, 以能耐錠劑間, 或錠劑與容器壁之接觸之錠劑強度為準宜 3.0 公斤上。本發明製劑具有能耐封罐包裝中輸送或送入之充分強度。

本發明中「迅速崩壞性及溶解性」一詞乃指口腔內無服用水, 由唾液而呈實用上充分之崩壞性或溶解性。雖有個人差異, 但一般在口腔內 1~120 秒, 宜 1~60 秒, 尤宜 1~40 秒就崩壞或溶解。

本發明之構造體在口腔內急速由唾液脆弱化, 漸次崩壞或溶解, 更由口腔內之壓迫, 藉上頷與舌之壓力或舌舐之動作等而以更短時間內崩壞或溶解。

若為口腔內乾或唾液少時, 可用潤濕口中之水或湯來適用本製劑。

也可將本發明在口腔內崩壞或溶解後, 或以部分崩壞或溶解之狀態, 與少量水一起飲用。在這種服用方法也可享受易服或僅用少量水即可等本發明之優點。

本發明製劑與通常錠劑一樣就此與水一起服用也無妨。本發明製劑只要所今口活性成分無限制, 可應患者之喜好或狀況來選擇這些服用方法。

(製法)

下面詳述本發明溶解型壓縮成形物之製法, 但本發明

五、發明說明 (17)

不限於此。

第 1 製法

於低成形性糖加藥效成分而以高成形性糖造粒。此造粒物為藥效成分粒子與低成形性糖粒子以高成形性糖結合者，又宜從此造粒物更以高成形性糖造粒。所得造粒物予以壓縮成形，得如口腔內溶解型錠劑。

第 2 製法

將低成形性糖以高成形性糖造粒，此造粒物與藥效成分混合而壓縮成形，得如口腔內溶解型錠劑。

第 3 製法

將低成形性糖以高成形性糖造粒而得造粒物。另將藥效成分以高成形性糖造粒得造粒物。混合兩造粒物而壓縮成形，得如口腔內溶解型錠劑。

第 4 製法

將低成形性糖以藥效成分及高成形性糖造粒後，壓縮成形而得如口腔內溶解型錠劑。

第 5 製法

將低成形性糖(中核)以高成形性糖被覆(第 1 層)後，以藥效成分被覆(第 2 層)，再以高成形性糖造粒(第 3 層)，將所得造粒物壓縮成形，得如口腔內溶解型錠劑。

第 6 製法

將低成形性糖以藥效成分被覆後，以高成形性糖造粒而予以壓縮成形，得如口腔內溶解型錠劑。

造粒方法可用如流動層造粒機(大川原製作所製造)，

五、發明說明 (18)

分批混合物機 (三英製作所製造)，攪拌造粒機 (深江工業製造) 等來混合藥效成分，低成形性糖及其他添加劑後，以高成形性糖之水溶液為粘合劑來被覆及 / 或造粒。具體而言，以流動層造粒機造粒時，一般操作之手段乃以如噴霧壓 $0.3 \sim 2$ 公斤 / cm^2 ， $20 \sim 30^\circ\text{C}$ 造粒至所望粒度。此時，作為造粒之前處理乃用粘合劑之一部分，依側方噴霧法來行微粒被覆則更發揮本發明之效果。

壓縮成形法有打錠方法。一般用錠劑成形所用之裝置，如單發式打錠機 (菊水製作所製造)，回轉式打錠機 (畑製作所製造) 等。打錠時之成形壓力可依成形品之硬度，溶解性任意設定，並無特定。本發明之口腔內溶解型壓縮成形物宜採用將生理容許之有機溶劑或水噴乾，或加濕處理而乾燥等製程來保持溶解性下提高錠劑硬度。

本發明只要不妨礙本發明效果，也可含一般用於製造錠劑之種種添加劑。

上述添加劑可為如崩壞劑，粘合劑，酸味劑，發泡劑人工甜味料，香料，滑澤劑，著色劑等。

崩壞劑有如玉米澱粉，馬鈴薯澱粉等澱粉，胭脂糖鈣等。粘合劑有如阿拉伯膠粉，明膠，支鏈澱粉等。

酸味料有如檸檬酸，酒石酸，蘋果酸等。發泡劑有如碳酸氫鈉。人工甜味料有如糖精鈉，甘草素二鉀，天冬胺甜素，甘菊素，索馬精等。

香料有如檸檬精，檸檬水，桔精，薄荷醇等。滑澤劑有如硬脂酸鎂，蔗糖脂肪酸酯，聚乙二醇，滑石，硬脂

五、發明說明(19)

酸等。著色劑有如食用黃色5號，食用紅色2號，食用藍色2號等食用色素；食用色澱(lake)；孟加拉等。

這些添加劑可用1或2種以上適宜口腔內溶解型壓縮成形物製程，例如藥效成分與低成形性糖混合時，與藥效成分及高成形性糖一起溶在水之被覆液之混合時，或這些之前後製程適量地添加。

產業上利用可能性

本發明口腔內溶解型壓縮成形物係以低成形性糖為主體，具體而言，對低成形性糖之高成形性糖之配合率為2~20%，宜5~10%，故具有低成形性糖特有之溶解性優異之特質及此特質隨伴之優異崩壞性，且因含高成形性糖，故具有為從來口腔內溶解型壓縮成形物之課題之適度硬度等物性。

本發明口腔內溶解型壓縮成形物可由造粒及打錠等一般製程製造。未用以往口腔內溶解型固形組成物之製法冷凍乾燥，故無須特別設備，經濟而工業生產性高。

又因本發明有適度硬度，故在製造及運銷過程容易操作。

本發明口腔內溶解型壓縮成形物必要時更可適用於將活性成分由口腔吸收之情形。

硬度試驗之常用試驗法為如在Schleuniger錠劑硬度計(修洛英尼格公司製造)施行。

實施發明之最佳形態

下面舉實施例詳述本發明，但不限於此。

五、發明說明 (20)

試驗例

為更詳細說明本發明效果，將實施例所得之錠劑測試如下

(1) 硬度試驗

用上述錠劑硬度計測定，試驗 3~10 次 ($n=3\sim 10$)，而表示其平均值。

(2) 口腔內無水崩壞溶解試驗

在健康成人男子口腔內無水含壓縮成形物，測定其只由口腔內之唾液至完全崩壞性溶解之時間。

(3) 崩壞試驗

依日本第 12 版訂正藥局方崩壞試驗法 (以下稱局方崩壞試驗) 測定。試驗施行 6 次，取其平均值。

本發明之壓縮成形物及在口腔內之溶解時間其少受活性成分之理化性質及含量之影響，故在下列實施例也有不含活性成分者。

實施例 1

將麥芽糖 (林原貿易公司製造) 20 克溶在水 180 克。對甘露醇 (東和化成工業公司製造) 400 克用上述麥芽糖水溶液以流動層造粒機 (大川原製作所公司製造) 造粒。此時麥芽糖量 10 在為止以噴霧壓 3 公斤 / cm^2 予以微粒被覆。其後以噴霧壓 0.5 公斤 / cm^2 造粒 (平均粒徑 184 μm)。乾燥後配合十八酸鎂 0.5%，用回轉式打錠機 (畑製作所公司製造)，以每錠 300mg， $\phi 10\text{mm}$ ，10mm R 之杵打錠。硬度試驗次數 ($n=3$)。

五、發明說明 (ㄨ)

實施例 2

仿實施例 1，惟麥芽糖改為馬奇醇（東和化成工業公司製造），此時造粒物之平均粒徑為 $158 \mu \text{m}$ 。

實施例 3

仿實施例 1，惟麥芽糖改為花楸醇（東和化成工業公司製造），此時造粒物之平均粒徑為 $146 \mu \text{m}$ 。

實施例 4

仿實施例 1，惟甘露醇改為乳糖（多麼牛奶公司製造）。硬度試驗次數 ($n=3$)。此時造粒物之平均粒徑為 $136 \mu \text{m}$ 。

實施例 5

仿實施例 1，惟麥芽糖改為寡糖（乳果寡 LS-55P，（林原貿易公司）），硬度試驗次數 ($n=3$)。此時造粒物之平均粒徑為 $192 \mu \text{m}$ 。

實施例 6

混合 200 克乳糖及 200 克甘露糖，用溶在水 80 克之馬奇醇 200 克以流動層造粒機造粒，此時以噴霧壓 0.5 公斤 / cm^2 造粒（平均粒徑 $202 \mu \text{m}$ ）。乾燥後，配合十八酸鎂 0.5%，用回轉式打錠機。以每錠 300 mg， $\phi 10 \text{mm}$ ，10 mm R 之杵打錠。硬度試驗次數 ($n=3$)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (>>)

表 1

實施例	低成形性糖 / 高成形性糖	打錠壓 (公斤/杵)	硬度 (公斤)	口腔內崩壞 溶解時間(秒)
1	甘露醇:麥芽糖=20:1	303	5.9	15
4	乳糖:麥芽糖=20:1	334	5.3	15
5	甘露醇:寡糖 =20:1	441	3.6	20
6	甘露醇:乳糖: 麥芽糖=10:10:1	388	3.7	16

實施例 7

仿實施例 1, 惟甘露醇改為葡萄糖(日本食品化工公司製造), 得造粒物(平均粒徑 $295 \mu m$), 乾燥後, 用油壓機, 以每錠 $300 mg$, $\phi 10 mm$, $10 mm R$ 之杵, 壓力 $20 kg/cm^2$ 打錠。

實施例 8

仿實施例 7, 惟葡萄糖改為木糖醇(東和化成工業公司製造)。

實施例 9

仿實施例 7, 惟葡萄糖改為白糖(日本製糖公司製造)。此時造粒物之平均粒徑為 $355 \mu m$ 。

實施例 10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (→)

混合甘露醇 2.832 公斤，乳糖 2.832 公斤，法莫吉丁 1.0 公斤及天冬胺甜素 0.225 公斤，至濃度 15% 麥芽糖水溶液 1.0 公斤為止以噴霧壓 4.0 公斤 / cm^2 予以微粒被覆，而造粒後，仿上噴霧以懸浮在水之 β -環糊精 77.8 克及薄荷醇 8.6 克。乾燥後，配合十八酸鈣 1%，用回轉式打錠機以每錠 150 mg， ϕ 8 mm，9.6 mm R 杵，壓力 84 公斤 / 杵打錠，此時口腔內溶解時間為 15 秒，硬度 3.9 公斤 ($n=5$)。

實施例 11

混合法莫吉丁 20 公克，乳糖 270 克，甘露醇 40 克，天冬胺甜素 8 克，檸檬酸鈉 2 克，用溶在水 144 克之麥芽糖 16 克，在流動層造粒機 (大川原製作所公司製造) 造粒。此時麥芽糖量至 8 克以噴霧壓 3 kg/cm^2 予以微粒被覆後，以噴霧壓 0.5 kg/cm^2 造粒 (平均粒徑 198 μm)。造粒後，將懸浮於加溫水之薄荷醇 0.34 克， β -CD 2.46 克，而仿上噴霧。乾燥後，配合十八酸鎂 0.5%，用回轉式打錠機 (畑製作所公司製造)，以每錠 355.3 mg， ϕ 10 mm，10 mm R 之杵，壓力 133 $\text{kg}/\text{杵}$ 打錠。此時在口腔內之崩壞溶解時間為 15 秒，硬度 ($n=3$) 為 3.8 kg 。

實施例 12

將麥芽糖 21 克溶在水 189 克，用此麥芽糖水溶液對甘露醇 396.9 克及克力苾克拉米 3.5 克之混合物在流動層造粒機來造粒。此時麥芽糖量至 8 克為止以噴霧壓 3 kg/cm^2 予以微粒被覆後，以噴霧壓 0.6 kg/cm^2 來造粒 (平均粒徑 127 μm)。乾燥後，配合十八酸鎂 0.5%，而用回

五、發明說明 (24)

轉式打錠機以每錠 300mg, ϕ 10mm, 10mm R之杵, 以壓力 319kg/杵來打錠。此時在口腔內之崩壞溶解時間為 15秒, 硬度 ($n=10$) 為 3.0kg。

實施例 13

甘露醇 400克, 用溶在水 90克之麥芽糖 10克, 在流動層造粒機 (大川原製作所公司製造) 造粒 (平均粒徑 $98\mu\text{m}$) 以噴霧壓 $3\text{kg}/\text{cm}^2$ 予以微粒被覆後, 乾燥後, 用油壓機打錠, 以每錠 300mg, ϕ 10mm, 10mm R之杵, 壓力 50kg/杵打錠。此時在口腔內之崩壞溶解時間為 15秒, 硬度 ($n=3$) 為 4.8kg。

實施例 14

甘露醇 350克, 用溶在水 140克之麥芽糖 35克, 在流動層造粒機 (大川原製作所公司製造) 造粒。此時麥芽糖量至 16克以噴霧壓 $3\text{kg}/\text{cm}^2$ 予以微粒被覆後, 以噴霧壓 $0.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 造粒 (平均粒徑 $329\mu\text{m}$)。乾燥後, 配合十八酸鎂 0.5%, 用回轉式打錠機, 以每錠 300mg, ϕ 10mm, 10mm R之杵, 壓力 133kg/杵打錠。此時在口腔內之崩壞溶解時間為 18秒, 硬度 ($n=3$) 為 3.0kg。

實施例 15

乳糖 4 公斤及甘露醇 4 公斤以麥芽糖水溶液, 在流動層造粒機 (大川原製作所公司 FLO-5) 造粒。此時麥芽糖量至 0.2公斤用 10% 麥芽糖水溶液以噴霧壓 $3\text{kg}/\text{cm}^2$ 予以微粒被覆後, 至麥芽糖量 0.4公斤用 30% 麥芽糖水以噴霧壓 $1.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 造粒 (平均粒徑 $140\mu\text{m}$)。乾燥後此造

五、發明說明 (25)

粒物 240.0 克及法莫吉丁 8.3 克混合十八酸鎂 1.25% , 用回轉式打錠機 (細製作所公司製造) , 以每錠 300 mg , ϕ 10mm , 10mm R 之杵 , 壓力 133kg / 杵打錠。此時在口腔內之崩壞溶解時間為 20 秒 , 硬度 (n = 3) 為 3.6kg。

實施例 16

甘露醇 8 公斤用麥芽糖水溶液 , 在流動層造粒機 (大川原製作所公司 FLO-5) 造粒。此時麥芽糖量至 0.2 公斤用 10% 麥芽糖水以噴霧壓 3.5kg/cm² 予以微粒被覆後 , 至麥芽糖量 0.4 公斤以 20% 麥芽糖水以噴霧壓 1.5kg/cm² 造粒。

另對乙醯胺芬 500 克將麥芽糖 25 克用 10% 水溶液在流動層造粒機 (大川原製造所公司 , Unigrat) 造粒 , 所得造粒物 (平均粒徑 120 μ m) 63 克與上述甘露糖造粒物 (平均粒徑 134 μ m) 235.5 克 , 混合合十八酸鎂 1.5% , 用回轉式打錠機 , 以每錠 300mg , ϕ 10mm , 10mm R 之杵打錠。此時在口腔內之崩壞溶解時間為 20 秒 , 硬度 (n = 5) 為 4.1kg。

實施例 17

乳糖 162.5 克及甘露醇 487.5 克 , 用麥芽糖水溶液 , 在流動層造粒機 (大川原製作所公司 Unigrat) 造粒。此時麥芽糖量至 13 克以噴霧壓 3 kg/cm² 予以微粒被覆後 , 將 YH934 (2 - (3,4 - 二氫 - 2,2 - 二甲基 - 6 - 硝基 - 2H - 1,4 - 苯駢嗎咩 - 4 - 基) 吡啶 N - 氧化物) 138mg 與甲醇 50ml 溶液在同條件下被覆後 , 將麥芽糖 19.6 克以 20% 麥芽糖水以噴霧

五、發明說明 (26)

壓 1.3 kg/cm^2 造粒 (平均粒徑 $161 \mu \text{m}$) 628.1 克。混合十八酸鎂 1.89 克，用回轉式打錠機，以每錠 294 mg， $\phi 10 \text{ mm}$ ， 10 mm R 之杵，壓力 133 kg/cm^2 打錠。此時在口腔內之崩壞溶解時間為 25 秒，硬度 ($n=10$) 為 4.5 kg。

實施例 18

對甘露醇 8 公斤，用 15% 濃度之麥芽糖水 2.67 公斤，在流動層造粒機 (大川原製作所公司 FLO-5) 造粒。此時麥芽糖水 1.0 公斤以噴霧壓 3 kg/cm^2 予以微粒被覆後造粒。另將麥芽糖 50 克溶在水 367 克而懸浮碳酸鈣 500 克後，予以噴乾 (大川原化工機公司)。所得噴乾品 110 克配合上述甘露醇造粒品 132 克，氫氧化鎂 20 克及十八酸鎂 1.2 克，用回轉式打錠機，以每錠 525 mg， $\phi 11 \text{ mm}$ ， 11 mm R 之杵，壓力 154 kg/cm^2 打錠。此時在口腔內之崩壞溶解時間為 25 秒，硬度 ($n=5$) 為 3.7 kg。

實施例 19

鮭降鈣素 10 mg，明膠 100 mg 及甘露醇 890 mg 在乳鉢中混合製成鮭降鈣素 100 倍散，而與依實施例 18 造粒之造粒品 8 克混合後用油壓機以每錠為 112.5 mg， $\phi 8 \text{ mm}$ ， 9.6 mm R 之杵，以壓力 20 kg/cm^2 來打錠。此時在口腔內之崩壞溶解時間為 10 秒，硬度 ($n=5$) 為 5.9 kg。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱： 口腔內溶解型壓縮成形物及其製法)

本發明為關於將成形性低之糖類以成形性高之糖類造粒而成之口腔內溶解型壓縮成型物。

具有在口腔內迅速崩壞性，溶解性及適度硬度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱：

An Oral Soluble Type Compression Moulding and Its Preparation)

This invention relates to an oral soluble type compression moulding preparing by particulating a low mould saccharides with high mould saccharides.

This moulding has fast disintegraty, solubility and proper hardness in oral cavity.

訂

線

六、申請專利範圍

第 84100735 號「口腔內溶解型壓縮成形物及其製法」專利案

(86年12月20日修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種口腔內溶解型壓縮成形物，內含從乳糖，甘露醇，葡萄糖，白糖及木糖所選出之至少一種低成形性糖及從麥芽糖，馬奇醇 (maltitol)，花楸醇及寡糖所選出之至少一種高成形性糖，該高成形性糖之對低成形性糖之配合率為 2~20%，及全固形成分之 50 重量% 以下之活性成分，而具有在口腔內迅速崩壞性及溶解性。
2. 如申請專利範圍第 1 項之口腔內溶解型壓縮成形物，其中活性成分乃選自法莫吉丁，鹽酸坦士羅新，羅美他結潘。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之口腔內溶解型壓縮成形物，係將生理容許之有機溶劑或水噴霧乾燥，或加濕處理來乾燥而成。
4. 如申請專利範圍第 3 項之口腔內溶解型壓縮成形物，係加濕處理而乾燥而成。
5. 如申請專利範圍第 1 項之口腔內溶解型壓縮成形物，係錠劑。
6. 一種口腔內溶解型壓縮成形物之製法，係將從乳糖，甘露醇，葡萄糖，白糖及木糖所選出之至少一種低成形性糖以從麥芽糖，馬奇醇 (maltitol)，花楸醇及寡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

煩請委員明示，本案修正後是否變更原實質內容

六、申請專利範圍

第 84100735 號「口腔內溶解型壓縮成形物及其製法」專利案

(86年12月20日修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種口腔內溶解型壓縮成形物，內含從乳糖，甘露醇，葡萄糖，白糖及木糖所選出之至少一種低成形性糖及從麥芽糖，馬奇醇 (maltitol)，花楸醇及寡糖所選出之至少一種高成形性糖，該高成形性糖之對低成形性糖之配合率為 2~20%，及全固形成分之 50 重量% 以下之活性成分，而具有在口腔內迅速崩壞性及溶解性。
2. 如申請專利範圍第 1 項之口腔內溶解型壓縮成形物，其中活性成分乃選自法莫吉丁，鹽酸坦士羅新，羅美他結潘。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之口腔內溶解型壓縮成形物，係將生理容許之有機溶劑或水噴霧乾燥，或加濕處理來乾燥而成。
4. 如申請專利範圍第 3 項之口腔內溶解型壓縮成形物，係加濕處理而乾燥而成。
5. 如申請專利範圍第 1 項之口腔內溶解型壓縮成形物，係錠劑。
6. 一種口腔內溶解型壓縮成形物之製法，係將從乳糖，甘露醇，葡萄糖，白糖及木糖所選出之至少一種低成形性糖以從麥芽糖，馬奇醇 (maltitol)，花楸醇及寡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

煩請委員明示，本案修正後是否變更原實質內容

六、申請專利範圍

- 糖所選出之至少一種高成形性糖造粒後，將此造粒物壓縮成形為具有在口腔內迅速崩壞性及溶解性者。
- 7.如申請專利範圍第6項之口腔內溶解型壓縮成形物之製法，其中更含活性成分。
- 8.如申請專利範圍第7項之口腔內溶解型壓縮成形物之製法，其係壓縮成型後，將生理容許之有機溶劑或水噴霧乾燥，或加濕處理來乾燥而成。
- 9.如申請專利範圍第8項之口腔內溶解型壓縮成形物之製法，其係加濕處理來乾燥。
- 10.如申請專利範圍第7項之口腔內溶解型壓縮成形物之製法，其中壓縮成形為打錠。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂