

209174

公告本

申請日期	87. 4. 11
案號	87102828
類別	A61K 9/12

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

一、發明 名稱	中文	胃腸黏膜附着性基質，其醫藥用製劑及被覆組成物
	英文	GASTROINTESTINAL MUCOSA-ADHERENT MATRIXES, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND A COATING COMPOSITION
二、發明 人	姓名	(1)秋山洋子 (2)永原直樹 (3)平井真一郎
	籍貫 (國籍)	日本國
	住、居所	(1)日本國大阪府茨木市春日1丁目16番7-403號 (2)日本國兵庫縣尼崎市武庫町4丁目1番4號 (3)日本國京都府京都市下京區油小路通正面下ル玉 本町201番地
三、申請人	姓名 (名稱)	日商・武田藥品工業股份有限公司
	籍貫 (國籍)	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪市中央區道修町4丁目1番1號
	代表人 姓名	森田 桂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

發明之領域

本發明係有關適於在消化道停留長久以持續作藥物釋放之胃腸黏膜附着性基質，以此基質為基底之醫藥用製劑，及使劑量型附着於黏膜之被覆組成物。

發明之背景

控制性釋放藥物運送系，特別是持續性釋放製劑，其優點為有助於減少藥物之給藥頻率而未減損藥物之作用，防止藥物血液濃度之任何驟升現象以減少副作用之風險，及於很長時間內維持治療有效之血液濃度。因此，在控制性釋放技術領域上，從活性藥物，配方和劑量型各方面均有許多研究在進行。舉例而言，已知有一種做成膠囊之製劑，其含有活性成分之核心為殼所被覆，及一種基質型製劑，其活性成分分散於控制性釋放層中。這些製劑通常呈例如錠劑，膠囊和粒劑之劑量型。

同時，許多藥物大半從小腸處被吸收，只有少部分係從大腸吸收。此外，於人體內，據報告指出，經口服給藥之藥物大約需要5至6小時才到達大腸處。

然而，於口服給藥中，藥物在消化管內的居留時間即使利用複雜之控制釋放系中肯地控制其釋放，仍必然受到限制，因此藥物並未被有效地吸收而於未充分利用之情況下被排出體外。此外，在藥物直接作用且欲於局部產生預期效果之場合，如果接觸的時間短暫，同樣地也會被排出而未完全利用。特別是在藥物微溶於水之情形下，其藥理作用不能有效地被利用。因此，在習用之藥物運送系中，

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (4)

於受限之時間內難以確保藥物的吸收。

歐洲專利公告案第 0368247A3 號揭示一種基質製劑，其製藥活性成分係分散於以聚甘油脂肪酸酯為基底，常溫時為固體之基質中。此外，歐洲專利公告案第 0406856A2 號揭示一種 FGF 蛋白質組成物，係使用聚甘油脂肪酸酯之顆粒製劑。還有，歐洲專利公告案第 0455391 號提出一種顆粒製劑，係由一種粒子組成物經熱流化作用 (thermal fluidization) 製得，該組成物含有熔點為 40 至 80°C 之顆粒狀聚甘油脂肪酸和活性成分。

然而，這些先前技藝文獻中沒有一則係教導或提出具有胃腸黏膜附着性質之醫藥用製劑。

發明之要點

本發明之目的在於提供一種胃腸黏膜附着性基質，此基質適於將其本身連接於胃腸黏膜，因而得以長時間停留於消化道內，促進活性成分之吸收以改進生物利用率。

本發明之另一目的在於提供一種胃腸黏膜附着性基質，此基質適於將其本身連接於腸胃管內之特定位置，因而使活性成分直接作用於生活體。

本發明之又一目的在於提供一種胃腸黏膜附着性基質，此基質使得即使微溶於水之活性成分也為身體有效地利用。

本發明之進一步目的在於提供具有上面提及諸有利特性之醫藥用製劑。

本發明之再一目的為提供一種被覆組成物，此組成物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (5)

使藥物或劑量型黏着於胃腸黏膜。

本發明作者發現，於醫藥用組成物中併入某種物質，此物質具有與水接觸時成為有黏性之性質（下文中稱之為“黏質劑”），或以此等黏質劑被覆於醫藥用組成物時，可以延長各種活性成分之作用持續時間。本發明之完成乃基於這些發現。

因此，本發明提供常溫時為固體的一種胃腸黏膜附着性基質，此基質含有黏質劑至少分散於含有聚甘油脂肪酸酯及/或脂質和活性成分的基質粒子表層附近。

上述常溫時為固體之胃腸黏膜附着性基質包含一種基質，其中每一基質粒子含有聚甘油脂肪酸酯及/或脂質和活性成分，所述基質具有包括或含有黏質劑之被覆層。

本發明更提供以所述基質為基底之醫藥用固體製劑，此製劑可呈微細粒劑或粒劑型。

本發明更提供至少包括黏質劑之被覆組成物。此被覆組成物可進一步地含有選自包含聚甘油脂肪酸酯，脂質，腸聚合物和不溶於水的聚合物之群中之至少一員。

如整個專利說明文中所使用，“胃腸黏膜附着性”一詞係指黏質劑表現或給予附着於胃腸黏膜性質之任何和所有情形，包含基質附加地具有不含黏質劑之腸或胃被覆層之情形。“表層附近”一詞意指不僅基質粒子表面，與表面連接之區域，包含例如上面提及之被覆層，亦然。

本文中所用“被覆”一詞不僅意指將基質粒子整個表面被覆含有黏質劑的被覆組成物之方法，同時也意指將基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (6)

質粒子表面以此等被覆組成物作部分被覆之方法。

此外應被了解的是，當基質及/或聚甘油脂肪酸酯等為混合物時，此組成物不會顯示確切的熔點，只是在特定的溫度下軟化。本專利說明文中所用“熔點”一詞包含由此等混合物表現之軟化點。

發明之詳細說明

本發明中所用黏質劑可為於水存在下發展出充分程度的黏性以附着於胃腸黏膜且為製藥上可接受之任何物質。較佳種類之黏質劑接觸水時膨脹或黏度增加至顯著的程度。此時黏質劑之實例，可提及的為含有羧基或其鹽之聚合物，纖維素醚，分子量不小於200,000之聚乙二醇，及天然存在之黏性物質。較佳之黏質劑為於20℃時，其2%重量比水溶液具有在3至50,000cps範圍內之黏度者，較佳為10至30,000cps，更佳為15至30,000cps。利用中和作用使聚合物成為黏稠時，於20℃，0.2%重量比黏質劑水溶液之黏度，舉例而言，在100至500,000cps，較佳為100至200,000cps，更佳為1,500至100,000cps，之範圍內。於本發明中，至少使用一種此等黏質劑，不用說，也可合併使用兩種或兩種以上之所述黏質劑。

含有羥基或其鹽之聚合物包含，例如，以含有丙烯酸及其鹽為單體成分之單體聚合可得之丙烯酸聚合物。所述鹽可為單價金屬例如鈉，鉀等及二價金屬例如鎂，鈣等之對應鹽。此等丙烯酸聚合物及其鹽較佳為含有58.0至63.0%重量比之羧基及具有200,000至6,000,000，較佳為

五、發明說明 (7)

1,000,000至5,000,000之分子量。較佳之丙烯酸聚合物包含丙烯酸均聚物或其塩。此等聚合物於1986年10月之非法定藥物處方表 (the Formulary on Non-official Drugs) 中被敘述為羧乙烯基聚合物。此類聚合物之明確實例，可提及的為碳合物 (carbomers) [商品名：carbopol (下文中稱為 carbopol), The B.F. Goodrich Company] 910, 934, 934p, 940, 941, 1342 (NF XVII) 等，HIVISWAKO 103, 104, 105 (日本 Wako Pure Chemical Industries 之商品名)，NOVEON AAL (The B.F. Goodrich Company 之商品名)，Calcium Polycarbophil (usp XXII) 等。

上面提及的纖維素醚包含，例如，羧甲基纖維素鈉 (有時簡稱為 CMC-鈉) [The Pharmacopoeia of Japan (下文中稱為 J.P.) XI], 羥內甲基纖維素 2208, 2906 [例如 HPMC-65SH50, HPMC-65SH4000 (日本 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 之商品名)], 2910 [例如 TC-5 (日本 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)] (J.P.X), 甲基纖維素，結晶纖維素-羧甲基纖維素鈉 (例如 Avicel RC) (非法定藥物處方表) 等。

天然存在的黏性物質包含，例如，黏液素，洋菜，明膠，果膠，鹿角菜甘，海藻酸鈉，刺槐豆膠，黃原糖膠，黃耆膠，阿拉伯膠，聚葡萄胺糖，支鏈澱粉 (pullulan)，蠟質澱粉等。

較佳之黏質劑含有至少一種丙烯酸聚合物及其塩。特佳之黏質劑為丙烯酸聚合物及其塩。

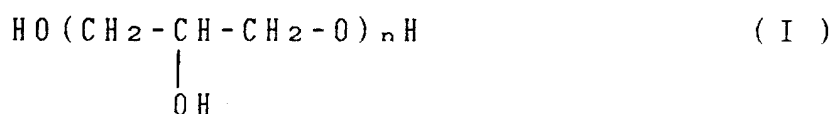
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (8)

聚甘油脂肪酸酯為聚甘油與脂肪酸之酯類，可為單酯，二酯或聚酯。聚甘油脂肪酸酯未顯示結晶多晶形，其特點為幾乎不與具藥理性質之活性成分互相作用。因此，存在於聚甘油脂肪酸酯中之成分極少被去活而長時期保持安定。

聚甘油為“於每1分子中含有n(環狀)至n+2(直鏈或支鏈型)個羥基及n-1(直鏈或支鏈型)至n個(環狀)醚鍵之多元醇”[“Polyglycerin Ester”，為日本Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd所編著，1986年5月2日出版，第12頁]，舉例而言，可使用下式(I)之化合物。



式中n代表聚合作用之程度，為不小於2之整數。

於上式中，n通常為2至50，較佳為2至20，更佳為2至10。聚甘油不需為直鏈，也可具支鏈。

此等聚甘油之典型實例為二甘油，三甘油，四甘油，五甘油，六甘油，七甘油，八甘油，九甘油，十甘油，十五甘油，二十甘油，三十甘油等。在這些種類之聚甘油中，最常使用的為四甘油，六甘油和十甘油。

脂肪酸包含，例如，含有8至40個碳原子，較佳為12到22個碳原子之飽和或不飽和高級脂肪酸。因此，可提及之例如棕櫚酸，硬脂酸，油酸，亞麻油酸，次亞麻油酸，肉豆蔻酸，月桂酸，蓖麻油酸，辛酸，癸酸，二十二酸等。這些脂肪酸中，較佳為例如硬脂酸，油酸，月桂酸，蓖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (9)

麻油酸和二十二酸。

此等聚甘油脂肪酸酯之明確實例，可提及的為二十二酸六(四)甘油酯，辛酸一(十)甘油酯，辛酸二(三)甘油酯，癸酸二(三)甘油酯，月桂酸一(四)甘油酯，月桂酸一(六)甘油酯，月桂酸一(十)甘油酯，油酸一(四)甘油酯，油酸一(六)甘油酯，油酸一(十)甘油酯，油酸二(三)甘油酯，油酸二(四)甘油酯，油酸倍半(十)甘油酯，油酸五(四)甘油酯，油酸五(六)甘油酯，油酸十(十)甘油酯，亞麻油酸一(七)甘油酯，亞麻油酸二(三)甘油酯，亞麻油酸二(四)甘油酯，亞麻油酸二(六)甘油酯，硬脂酸一(二)甘油酯，硬脂酸一(四)甘油酯，硬脂酸一(六)甘油酯，硬脂酸一(十)甘油酯，硬脂酸三(四)甘油酯，硬脂酸三(六)甘油酯，硬脂酸倍半(六)甘油酯，硬脂酸五(四)甘油酯，硬脂酸五(六)甘油酯，硬脂酸十(十)甘油酯，棕櫚酸一(四)甘油酯，棕櫚酸一(六)甘油酯，棕櫚酸一(十)甘油酯，棕櫚酸三(四)甘油酯，棕櫚酸三(六)甘油酯，棕櫚酸倍半(六)甘油酯，棕櫚酸五(四)甘油酯，棕櫚酸五(六)甘油酯，棕櫚酸十(十)甘油酯等。

較佳之聚甘油脂肪酸酯包含，例如，二十二酸六(四)甘油酯(如 Riken Vitamin Co., Ltd, Japan; Poem J-46B 等)，硬脂酸五(四)甘油酯(如 Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd, Japan; PS-310)，硬脂酸一(四)甘油酯(如 Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd, Japan; MS-310)，硬脂酸五(六)甘油酯(如 Sakamoto Yakuhin Kogyo Co.,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

Ltd, Japan; PS-500), 硬脂酸倍半(六)甘油酯(如 Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd., Japan; SS-500)和硬脂酸一(十)甘油酯, 以及其混合物。

這些聚甘油脂肪酸酯單獨或合併使用均可。

聚甘油脂肪酸酯之分子量通常大約200至5000, 較佳為約300至2000, 更佳為約500至2000。聚甘油脂肪酸酯之HLB(親水-親脂性平衡)數值通常為1至22, 較佳為1至15, 更佳為2至9。HLB數值之調整可將具有不同HLB數值的兩種或兩種以上聚甘油脂肪酸酯合併使用。利用聚甘油脂肪酸酯HLB數值之變化, 可如需要控制活性成分之釋放和溶解速率。

聚甘油脂肪酸酯可根據所選之活性成分, 黏質劑和基質型而選擇性地使用, 同時需使用於常溫(約15℃)時為固體者。聚甘油脂肪酸酯之熔點舉例而言可為約15至80℃, 較佳為約30至75℃, 更佳為約45至75℃。

當使用兩種或兩種以上聚甘油脂肪酸酯之混合物時, 只要基質於常溫時為固體, 則其中一種或一種以上酯類可為液體。

作為基質成分之脂質為具有熔點40至120℃, 較佳為40至90℃者。

脂質之典型實例包含, 舉例而言, 含有14到22個碳原子之飽和脂肪酸(例如肉豆蔻酸, 棕櫚酸, 硬脂酸, 二十二酸等)及其鹽(例如對應之鈉鹽和鉀鹽), 含有16到22個碳原子之高級醇(例如鯨蠟醇, 硬脂醇等), 甘油脂肪酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (11)

例如所述脂肪酸之一甘油酯，二甘油酯和三甘油酯（例如 1-一硬脂酸甘油酯，1-一棕櫚酸甘油酯等），油（例如蓖麻油，棉子油，黃豆油，菜子油，牛油和其他硬化油），蠟（蜂蠟，棕櫚蠟，鯨蠟等），烴類（例如石蠟系，微晶蠟等），磷脂類（例如氫化卵磷脂）等。這些脂質中，較佳為氫化棉子油，氫化蓖麻油，氫化黃豆油，棕櫚蠟，硬脂酸，硬脂醇和微晶蠟。

活性成分的種類並無特別限制。本發明之活性成分不僅包括人體醫藥物，也包括獸用醫藥物。因此，舉例而言，中樞神經系藥物例如退熱-止痛-抗發炎劑，安眠藥物和鎮靜劑，抗癲癇劑，抗暈眩劑，影響精神製劑等；末梢神經系藥物例如骨骼肌鬆弛劑，自主藥物，鎮痙攣劑等；心與血管藥物例如強心劑，心律不整防治劑，利尿劑，抗高血壓劑，血管擴張劑，血管緊縮劑等；呼吸器官藥物例如支氣管擴張劑，止咳劑等；消化器官藥物例如抗消化性潰瘍劑，消化藥，小腸功能控制劑，制酸劑等；激素；抗組織胺劑；代謝藥物例如維生素；抗潰瘍藥物；抗生素；化學治療劑等可被提及。

由於本發明之基質組成物附着於胃腸黏膜，因此微溶於水之活性成分可以被有效地利用。

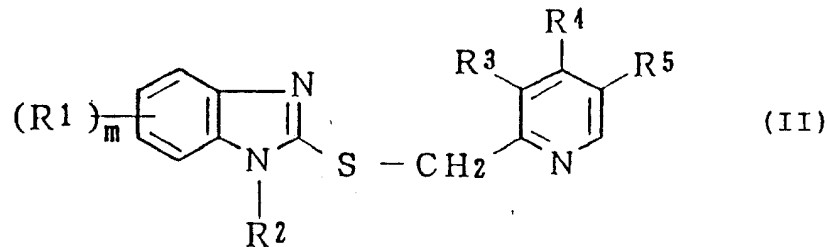
活性成分之明確實例為 indomethacin (抗發炎劑)，水楊酸，trepibutone (解痙劑)，amoxanox，阿斯匹靈，2-丙基戊酸，ketoprofen (抗發炎劑)，ibuprofen (一種抗發炎劑)，probenecid (促尿酸排泄劑)，3,4-二氫-2,8-二異

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (13)

甲硫基]苯并咪唑及其衍生物(下文中簡稱之為苯并咪唑化合物)和其鹽。這些苯并咪唑化合物為敘述於日本專利公告案第44473/1990號相當於美國專利案第4628098號,日本專利公告案第38247/1991號,和日本專利特許公開案第173817/1991號相當於美國專利案第5013743號中之化合物。明確地說,以下面式(II)之化合物和其生理上可接受之鹽為特佳。



式中 R¹ 意指氫, 烷基, 鹵素, 氟基, 羧基, 烷氧羰基, 烷氧羰烷基, 胺甲醯基, 胺甲醯烷基, 經基, 烷氧基, 經烷基, 三氟甲基, 醯基, 胺甲醯氧基, 硝基, 醯氧基, 芳基, 芳氧基, 烷硫基或烷亞磺醯基; R² 意指氫, 烷基, 丙烯基, 烷氧羰基, 胺甲醯基, 烷胺甲醯基, 二烷胺甲醯基, 烷羰甲基, 烷氧羰甲基或烷磺醯基; R³ 和 R⁵ 可相同或不同, 各意指氫, 烷基, 烷氧基或烷氧烷氧基; R⁴ 意指氫, 烷基, 可被氟化之烷氧基, 烷氧烷氧基, 可被氟化之烯氧基或可被氟化之炔氧基及 m 意指 0 至 4 之整數。

式(II)化合物可利用敘述於上面專利文獻中之方法或與其類似之任何方法予以製備。

現在簡單敘述式(II)化合物上之取代基。

言及上面式中之 R¹, 所述烷基包含具有 1 至 7 個碳原子

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (14)

之烷基；所述烷氧羰基之烷氧基包含具有1至4個碳原子之烷氧基；所述烷氧羰烷基之烷氧基包含具有1至4個碳原子之烷氧基，其烷基包含具有1至4個碳原子之烷基；所述胺甲醯烷基之烷基包含具有1至4個碳原子之烷基；所述烷氧基包含具有1至5個碳原子之烷氧基；所述羧烷基之烷基包含具有1至7個碳原子之烷基；所述醯基包含具有1至4個碳原子之醯基；所述醯氧基之醯基包含具有1至4個碳原子之醯基；所述芳基包含苯基；所述芳氧基之芳基包含苯基；所述烷硫基之烷基包含具有1至6個碳原子之烷基；及所述烷亞磺醯基之烷基包含具有1至6個碳原子之烷基。

至於 R^2 代表之基，所述烷基包含具有1至5個碳原子之烷基；所述醯基包含具有1至4個碳原子之醯基；所述烷氧羰基之烷氧基包含具有1至4個碳原子之烷氧基；所述烷胺甲醯基之烷基包含具有1至4個碳原子之烷基；所述二烷胺甲醯基之烷基包含具有1至4個碳原子之烷基；所述烷羰甲基之烷基包含具有1至4個碳原子之烷基；所述烷氧羰甲基之烷氧基包含具有1至4個碳原子之烷氧基；所述烷磺醯基之烷基包含具有1至4個碳原子之烷基。

R^3 ， R^4 和 R^5 之烷基包含具有1至4個碳原子之烷基；烷氧基包含具有1至8個碳原子之烷氧基；及所述烷氧烷氧基之烷氧基包含具有1至4個碳原子之烷氧基。

言及 R^4 ，所述可被氟化的烷氧基之烷氧基包含具有1至8個碳原子之烷氧基，所述可被氟化的烯氧基之烯基包含具有2至6個碳原子之烯基；及所述可被氟化的炔氧基之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (5)

炔基包含具有 2 至 6 個碳原子之炔基。當烷氧基，烯基或炔基包含經氟化者時，較佳之取代基個數為 1 至 9。

式 (II) 化合物生理上可接受之塩包含對應之塩酸塩，氫溴酸塩，氫碘酸塩，磷酸塩，硝酸塩，硫酸塩，醋酸塩，檸檬酸塩等。這些塩可利用例行方法，以式 (II) 化合物製備之。

式 (II) 化合物上較佳之取代基如下：R¹ 為氫原子，氟原子，甲氧基或三氟甲基及 m=1；取代基 R² 為氫原子；R³ 為氫原子或甲基；R⁴ 為 C₁₋₄ 烷氧基，2-丙烯氧基或烯丙基，彼等可被氟化；R⁵ 為氫原子或甲基。R¹ 取代基之較佳位置為第 4 位置或第 5 位置，較佳為第 5 位置。

式 (II) 化合物中，以 R¹=R²=R⁵=H 和 R³=H 或 CH₃ 之化合物為較佳。特佳者為 R⁴ 為經氟化之 C₁₋₄ 烷氧基之化合物。具有經氟化之 C₁₋₄ 烷氧基如 R⁴ 之 R¹=R²=R⁵=H 和 R³=CH₃ 化合物包含，如，一種化合物具有 2,2,2-三氟乙氧基如 R⁴ (下文中對應之化合物可簡稱為 AG1777)，一種化合物具有 2,2,3,3-四氟丙氧基如 R⁴ (下文中對應之化合物可簡稱為 AG1789)，一種化合物具有 2,2,3,3,3-五氟丙氧基如 R⁴ (下文中對應之化合物可簡稱為 AG1776)，一種化合物具有 2,2,3,3,4,4-六氟丁氧基如 R⁴，一種化合物具有 2,2,3,3,4,4,4-七氟丁氧基等

式 (II) 之苯并咪唑化合物，包含其藥理上可接受之塩，為消化性潰瘍之治療藥物，它具有胃酸抗分泌活性為主要之藥理作用，以及胃黏膜保護活性。於本發明之基質或固體製劑中使用此苯并咪唑化合物或其塩，對於消化性潰瘍可得到更有效之治療控制。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (16)

活性成分可為肽或蛋白質。此等肽或蛋白質之實例包含具藥理活性之肽和激素例如胰島素，血管加壓素，干擾素，IL-2，尿激酶，鋸齒狀肽酶，過氧化物歧化酶(SOD)，親甲狀腺素釋放激素(TRH)，促黃體激素釋放激素(LH-RH)，促腎上腺皮質素釋放激素(CRF)，生長激素釋放激素(GHRH)，生長激素釋放抑制因子，催產素，生長激素等；生長因子例如上皮細胞生長因子(EGF)，神經生長因子(NGF)，似胰島素生長因子(IGF)，纖維母細胞生長因子(FGF)(例如aFGF, bFGF等)，促紅血球生成素(EPO)；降鈣素，菌落刺激因子(CSF)等。bFGF包含rhbFGF突變蛋白質，例如CS23(下文中稱為TGP580；歐洲專利公告案第281822號)。

由於其固有之性質，這些活性成分在胃腸管內之溶解度和吸收位置有所不同。一般而言，鹼性藥物的溶解度在酸性處高，在鹼性處低。因此，於基質或製劑中鹼性活性成分之釋放速率在成分先經過且環境為酸性之胃中很快，而在環境為中性至弱鹼之腸中則釋放速率慢。相反地，酸性藥物之溶解度在鹼處高，但在酸處低。因此，於基質或製劑中酸性活性成分之釋放速率在充滿中性至弱鹼條件之腸中很快，而於先通過之胃中則慢。

因此，為使活性成分在胃和腸中均以一定速率釋放，不受環境pH影響，則含有聚甘油脂肪酸酯或脂質且於常溫為固體之基質可含有不溶於水或微溶於水之固體基底連同酸性活性成分或腸聚合物連同鹼性活性成分。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (17)

酸性活性成分包括，其水溶液，不呈塩型時，為酸性（例如 pH 1.5 至 7.0，較佳為 2.0 至 6.8）之各種物質。此等酸性活性成分為，例如，indomethacin，水楊酸，AD-5467，trepibutone，amoxanox，阿斯匹靈，2-丙基戊酸，ketoprofen，ibuprofen，抗壞血酸，probenecid 等。這些酸性藥物中，AD-5467，trepibutone 和 indomethacin 較常使用。

於 37°C 時，固體基底於水中之溶解度可，例如，不大於 0.1 克 / 毫升，較佳為不大於 0.001 克 / 毫升。溶解度低之固體基底提供令人滿意的結果。此等固體基底，可提及的為元素週期表 I，II 或 III 族金屬之氧化物，氫氧化物，無機酸塩或有機酸塩，例如氧化鎂，氫氧化鎂，矽酸鎂，碳酸鎂，矽酸鋁，氫氧化鋁，矽酸 (Syloid, Aerosil)，鋁酸偏矽酸鎂 (Neusilin)，硬脂酸鎂，硬脂酸鈣，硬脂酸鋁，硬脂酸鈉等。這些固體基底可單獨或合併使用。

此等固體基底之粒子大小通常為不大於 50 微米，較佳為約 0.05 至 20 微米。固體基底對全製劑之比例通常為約 1 至 80% 重量比，較佳為約 1 至 50% 重量比，更佳為約 10 至 30% 重量比。

鹼性活性成分包括，其水溶液，不呈塩型而為自由型時，為鹼性（例如 pH 7.0 至 13.0，較佳為 pH 7.0 至 10.5）之各種成分。此等鹼性活性成分，可提及的為 vinpocetine，estazlam，acetazolamide，papaverine，tolbutamide，acetoexamide，verapamil，奎尼定，嗎啡，麻黃素，莨

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (18)

若胺，冬眠靈，manidipine等。這些鹼性藥物中，vinpocetine和acetazolamide較常使用。

腸聚合物為在胃中極少溶解而溶解於腸中之聚合物。此等腸聚合物較佳為具有大約30,000至500,000，較佳為約70,000至400,000，的分子量之酸性聚合物。此等腸聚合物之實例，可提及的為酞酸羥丙甲基纖維素，醋酸肽酸纖維素，羧甲基纖維素(CMEC AQ, 日本kohjin Co., Ltd.之商品名)，甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit L100-55, L100和S100, 德國Rohm Pharma GmbH之商品名)等。這些腸聚合物係單獨或合併使用。這些腸聚合物中，Eudragit L100-55為可時常使用的聚合物之一。

腸聚合物較佳為呈精細分離之型式使用之。此等腸聚合物之粒子大小通常為不大於約50微米，較佳為約0.05至10微米。此等腸聚合物之含量以全製劑為基準，通常為約1至80%重量比，較佳為約1至50%重量比，更佳為約10至30%重量比。

活性成分對整個基質組成物之含量約0.0001至95%重量比，較佳為約0.1至90%重量比。

根據本發明之基質可分類為(A)一種基質組成物，其黏質劑至少分散於含有活性成分和聚甘油脂肪酸酯的基質粒子表層附近，(B)一種基質組成物，其黏質劑係分散於含有活性成分和脂質的基質粒子表層附近，及(C)一種基質組成物，其基質粒子被覆著包括或含有黏質劑之被覆組

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (19)

成物。

被併入在每一基質粒子中的聚甘油脂肪酸酯及/或脂質之比例，相對於1份重量比之活性成分，為約0.001至10,000份重量比，較佳為約0.001至50份重量比。

各含有聚甘油脂肪酸酯之基質(A)和(C)之基質粒子，若進一步地併入脂質，可得到更有利之效果。作為此項目的之脂質為製藥上可接受的不溶於水之物質，可以控制活性成分之溶解速率。此等脂質為前文中提及之化合物。

在與聚甘油脂肪酸酯合併使用時，脂質可以不減損基質對胃腸黏膜附着性之比例使用之。通常，脂質之使用比例，相對於1份重量比之活性成分，為約0.01至100份重量比，較佳為約1至20份重量比。

除非違反本發明之目的，否則在固體醫藥用製劑製造上常使用之各種添加劑，特別是微細粒劑或粒劑，可加至基質(A)，(B)和(C)之粒子中。上面剛提及之添加劑包含各種賦形劑例如乳糖，玉米澱粉，滑石，結晶纖維素(Avicel等)，糖粉，硬脂酸鎂，甘露糖醇，輕矽酸酐，碳酸鎂，碳酸鈣，L-半胱胺酸等；黏合劑例如澱粉，蔗糖，明膠，粉狀阿拉伯膠，甲基纖維素，羧甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉，羥丙基纖維素，羥丙甲基纖維素，聚乙烯吡咯啶酮，支鏈澱粉，糊精等；崩解劑例如羧甲基纖維素鈣，低-取代羥丙基纖維素，croscarmellose sodium等；界面活性劑包含陰離子性界面活性劑例如烷基硫酸鈉等及非離子性界面活性劑例如聚氧乙烯-山梨聚糖脂肪酸酯，聚

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (20)

氧乙烯-脂肪酸酯和聚氧乙烯-蓖麻油衍生物等；抗胃酸劑和黏膜保護劑例如氫氧化鎂，氧化鎂，氫氧化鋁，硫酸鋁，鋁酸偏矽酸鎂，鋁酸矽酸鎂，sucralfate(抗潰瘍劑)等；着色劑；調味劑；吸附劑；防腐劑；潤濕劑；去靜電劑；蛻變阻滯劑等。這些添加劑之量可在最終製劑對黏膜的附着性沒有不利影響之範圍內依需要予以選定。

根據本發明之胃腸黏膜附着性基質(A)，(B)和(C)於常溫為固體。這些基質較佳之熔點可為例如約30至120°C，較佳為約40至120°C。

提到基質(A)和(B)，黏質劑可分散於整個含有聚甘油脂肪酸酯及/或脂質與活性成分之每一基質粒子中，或分散於覆蓋於基質粒子之被覆膜中。基質中的黏質劑於接觸水時成為黏稠，且可能由於黏質劑流出於基質粒子表面而使基質附着於胃腸黏膜。因此，本發明之基質在胃腸管內停留很長的時間，此期間活性成分漸漸溶於胃腸管中而被吸收。此外，此基質有效地附着於胃腸黏膜之特定位置。因此，當活性成分的效力係決定於直接暴露時，則延長於所需作用位置接觸的時間，使成分之藥理活性在充分的時間內完全被利用。此外，即使微溶於水之活性成分也可在胃腸管內之選定位置漸漸地被釋放，結果其效力可於延長的時間內發揮出來。

於基質(A)或基質(B)之基質粒子中，黏質劑之比例，相對於基質組成物之總重，為約0.005至90%重量比，較佳為0.5至30%重量比，更佳為約1至10%重量比。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (21)

基質 (A) 組成物之製造係將黏質劑，聚甘油脂肪酸酯和活性成分分散，而基質 (B) 組成物之製備為將黏質劑，脂質和活性成分分散。舉例而言，將含有聚甘油脂肪酸酯或脂質且於常溫為固體之固體基質於其熔點以上之溫度加熱使其熔解，然後加入黏質劑和活性成分並於其內分散，冷卻混合物以得基質組成物。基質之加熱溫度為，例如，約 40 至 150 °C，較佳為約 50 至 90 °C。

當活性成分為酸性藥物時，可有利地加入前文中提及之固體基底；當活性成分為鹼性藥物時，可加入前文中提及之腸聚合物。於熔解聚甘油脂肪酸酯及 / 或脂質時，上面提及之添加劑可一起熔解，或者這些物質可分別熔解然後合併在一起。也可使黏質劑和添加劑呈微粒型連同活性成分一起加入。

含有所述基質之微細粒劑或粒劑之製造可利用習知之粒化機器。此等微細粒劑和粒劑較佳為於冷卻下製備之。舉例而言，製造球形微細粒劑較佳之實施法為噴霧冷卻法，特別是噴霧急冷法。噴霧急冷法之進行係於一定流動速率下將熔融基質滴於以 10 至 6000 rpm，較佳為 900 至 6,000 rpm，更佳為 1,000 至 3,000 rpm，發動之高速旋轉盤上。作此目的用之旋轉盤可為鋁或類似材料製成之圓形板盤，平滑圓形板，其直徑為，例如，5 至 100 公分，較佳為 10 至 20 公分。熔融基質之滴速可根據微細粒劑需要之粒子大小來選定，通常為約 2 至 200 克 / 分鐘，較佳為約 5 至 100 克 / 分鐘。生成的顆粒與真的球體相近，表示使用被覆組成時可有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (23)

， Eudragit S-100)， 醋酸酞酸聚乙 烯酯 (COLORCON)， Eudragit NE30-D (Rohm Pharma之商品名)等。這些不溶於水的聚合物可單獨或合併使用。

黏質劑之比例以被覆組成物全部非發揮物質為基準為約 0.005至 100% 重量比，較佳為約 0.05至 95% 重量比，更佳為約 0.5至 30% 重量比，特別是約 1至 10% 重量比。

當黏質劑與聚甘油脂肪酸酯，脂質，腸聚合物和不溶於水的聚合物之至少一者合併使用時，黏質劑之比例為約 0.005至 95% 重量比，較佳為約 0.5至 30% 重量比，更佳為約 1至 10% 重量比。

於被覆中，組成物可併入選自所述聚甘油脂肪酸酯，脂質，腸聚合物和不溶水的聚合物之兩個或兩個以上之成分。當所述聚甘油脂肪酸酯及/或脂質與選自所述腸聚合物和不溶於水的聚合物之另一成分合併使用時，此另一成分之較佳比例，對每份重量比之聚甘油脂肪酸酯及/或脂質，為約 0.0001至 1,000份重量比，較佳為約 0.01至 100份重量比，更佳為約 0.01至 10份重量比。

被覆組成物之被覆量可根據固體製劑之種類和對黏膜所需附着強度予以選定。相對於固體製劑之被覆量，錠劑為約 0.1至 30% 重量比和較佳為 0.5至 10% 重量比，丸劑和粒劑為 0.1至 50% 重量比和較佳為約 1至 20% 重量比，微細粒劑為約 0.1至 100% 重量比和較佳為約 1至 50% 重量比。

於被覆過程中，前文提及之常見添加劑可併入被覆組成物中或與被覆組成物各自獨立地施覆。欲加入之此等添

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (24)

加劑比例，以被覆組成物非揮發物質為基準，舉例而言，可為約 0.1 至 70 % 重量比，較佳為約 1 至 50 % 重量比，更佳為約 20 至 50 % 重量比。

被覆之進行可利用習知方法，例如盤式被覆法，空氣-懸浮或流化床被覆法，離心被覆法等。當被覆組成物為含有水或有機溶劑之溶液或分散體時，也可使用噴霧被覆法。此等水或有機溶劑之比例，舉例而言，可為約 25 至 99 % 重量比。有機溶劑的種類並不具決定性，因此可使用，舉例而言，醇例如甲醇，乙醇，異丙醇等；酮例如丙酮等；和鹵化烴例如氯仿，二氯甲烷，三氯乙烷等。

將聚甘油脂肪酸酯及 / 或脂質併入本發明之被覆組成物中時，經被覆的醫藥用產物之製造可將聚甘油脂肪酸酯及 / 或脂質，加或不加其他添加劑，於升高之溫度熔解，以水乳化熔融物，將生成的乳液噴霧於基質製劑表面並乾燥經被覆之製劑。另一替代方法為，於被覆盤或類似物中，以熱空氣流預熱固體基質製劑，將被覆組成物送入盤中，因此使其熔解並散佈於基質製劑上。

此等固體製劑之被覆通常在溫度 25 至 60 °C，較佳為 25 至 40 °C 進行。

被覆時間可根據，例如，被覆方法，被覆組成物的特性和量，及基質製劑之特性，予以選定。

利用本發明之被覆組成物可使微細粒劑，粒劑，丸劑，錠劑和其他劑量型附着於黏膜。被覆組成物可施覆於廣範圍之藥物上。舉例而言，它不僅可施覆至利用於升高之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (25)

溫度溶解聚甘油脂肪酸酯或脂質等，然後加入活性成分製備之基質粒子上，也可施覆至含有容易由於加熱而失活之生理活性肽或蛋白質之基質粒子上。含有此等不耐熱活性成分之基質粒子，其製造可利用將活性成分與所述添加劑，例如黏合劑，賦形劑，崩解劑等，需要時連同所述脂質，惟不使用聚甘油脂肪酸酯，於不引致活性成分失活之低溫下粒化。此基質粒子之製造也可使用捏合機或類似物將所述成分分散於水或有機溶劑中，然後將捏合團塊粒化。

對於所有基質(A)，(B)和(C)，只要讓黏質劑在胃腸管中表現其黏膜附着性，需要時，基質可具有腸被覆物或胃被覆物等。例如，當基質具有適於在吸收位置附近溶解之腸被覆層時，此基質將附着於吸收位置，如同目標一定位藥物運送系之功能。

根據本發明之固體製劑可呈各種不同之劑量型，例如微細粒劑，粒劑，丸劑，將微細粒劑或粒劑壓縮-模製可得之錠劑，及將微細粒劑或粒劑填裝於膠囊中可得之膠囊。較佳之劑量型為微細粒劑和粒劑。含有脂質之基質(A)和(C)適用微細粒劑。微細粒劑之粒子大小分布可為，例如，其總重之75重量%或更多為10至500微米，不多於5重量%為大於500微米，及不多於75重量%為小於10微米。微細粒劑較佳之粒子大小分布為不少於75重量%為105至500微米，不多於5重量%為大於500微米，及不多於10重量%為不大於74微米。粒劑之粒子大小分布可為，例如，不少於90重量%為500至1410微米和不多於5重量%為不大

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (26)

於 177 微米。

下面實例和比較實例只是意欲對本發明作更具細節之說明而不對本發明之範圍構成局限。

實例

實例 1

於 85°C 將 10 克硬脂酸五(四)甘油酯(日本 Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.; PS-310)加熱溶解。於熔融物中加入 6 克 idebenone 和 2 克丙烯酸聚合物(The B.F. Goodvich Carbopol 9349), 生成的混合物於 80°C 攪拌 15 分鐘, 得到分散體。然後將此熔融混合物以每分鐘 10 克之速率滴在轉速 1,500 rpm 之鋁盤(直徑 15 公分)上, 由此製得通過 30 篩目篩而無法通過 80 篩目篩(下文中稱為 30/80 篩目)之球形微細粒劑。

實例 2

依照實例 1 之方法, 使用 11.5 克硬脂酸五(四)甘油酯, 6.0 克 idebenone 和 0.5 克如實例 1 所用之相同丙烯酸聚合物, 得到 30/80 篩目之球形微細粒劑。

實例 3

將如實例 1 所用之相同硬脂酸五(四)甘油酯(100 克)於 85°C 加熱溶解, 加入 60 克 idebenone, 攪拌此混合物 15 分鐘。將如此得到之熔融混合物以每分鐘 10 克之速率滴在轉速 1,500 rpm 之鋁盤(直徑 15 公分)上, 由此製得 30/80 篩目之球形微細粒劑。

將如實例 1 所用之相同丙烯酸聚合物(4 克)分散於 200

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (27)

毫升乙醇中，得到被覆溶液。

於離心粒化器 (Freund Industries, CF型) 中裝入 50 克上面之微細粒劑。被覆之進行係於維持轉速 600rpm, 熱空氣溫度 46°C 和粒化溫度 32°C 下，以每分鐘 1 毫升之速率加入上面之被覆溶液。如此製得經被覆之微細粒劑。

比較實例 1

依照實例 3 之方法，使用 50 克如實例 1 所用之相同硬脂酸五(四)甘油酯和 100 克 idebenone, 惟略去丙烯酸聚合物之被覆，得到 30/80 篩目之球形微細粒劑。

測試實例 1

將實例 3 所得微細粒劑及比較實例 1 中所得微細粒劑以 100 毫克/公斤之劑量連同 0.2 毫升水分別供禁食 24 小時之老鼠 (重量 450 克, 12 週大) 口服給藥。三小時後，將老鼠剖腹，檢查胃部內面。比較實例 1 所得微細粒劑不在胃中而實例 3 所得微細粒劑則被發現附着於胃壁。

實例 4

依照實例 3 之方法，使用 100 克如實例 1 所用之相同硬脂酸五(四)甘油酯，80 克 idebenone 和 20 克玉米澱粉，得到經被覆之微細粒劑。

實例 5

依照實例 1 之方法，使用 12 克相同之硬脂酸五(四)甘油酯，4 克硬脂酸一(四)甘油酯 (日本 Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd. ; MS-310), 2 克核黃素和 2 克如實例 1 所用之相同丙烯酸聚合物，得到 30/80 之篩目球形微細粒劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (28)

實例 6 與 7

依照實例 1 之方法，使用下面所示個別量(克)之下面指定之聚甘油脂肪酸酯，核黃素和下面指定之丙烯酸聚合物，製得 30/80 之篩目球形微細粒劑。

	實例 6	實例 7
硬脂酸五(四)甘油酯	12.75	13.125
硬脂酸一(四)甘油酯	4.25	4.375
核黃素	2	2
丙烯酸聚合物	1	0.5

(與實例 1 所用相同)

實例 8 至 10

依照實例 1 之方法，使用下面所示個別量(克)之下面指定之聚甘油脂肪酸酯，acetaminophen(止痛退熱劑)和下面指定之丙烯酸聚合物，製得 30/80 之篩目球形微細粒劑。

	實例 8	實例 9	實例 10
硬脂酸五(四)甘油酯	13.5	13	12
acetaminophen(止痛退熱劑)	6	6	6
丙烯酸聚合物	0.5	1	2

(與實例 1 所用相同)

實例 11

依照實例 1 之方法，使用 147.0 克硬脂酸五(四)甘油酯，13.4 克硬脂酸一(四)甘油酯，15.0 克 vinpocetine(腦血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (29)

管疾病治療劑)和 27.6克如實例 1所用之相同丙烯酸聚合物，得到 30/60篩目之球形微細粒劑。

實例 12

依照實例 1之方法，使用 79.1克硬脂酸五(四)甘油酯，8.4克硬脂酸一(四)甘油酯，62.0克甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物 [Rohm Pharma(德國)；Eudragit L100-55] 和 7.5克 vinpocetine，得到 30/80篩目之球形微細粒劑。

然後將所得微細粒劑使用如實例 3所用之相同被覆溶液以實例 3所用之相同方法被覆，得到經被覆之微細粒劑。

實例 13

依照實例 1之方法，使用 18克硬脂酸五(四)甘油酯，1克苯丙醇胺鹽酸鹽和 1克丙烯酸聚合物 (Wako Pure Chemical Industries；HIVISWAKO 104)，得到 30/80篩目之球形微細粒劑。

實例 14

依照實例 1之方法，使用 10克硬脂酸五(四)甘油酯，8克 AD-5467和 2克如實例 1所用之相同丙烯酸聚合物，得到 30/80篩目之微細粒劑。

比較實例 2

依照實例 1之方法，使用 10克硬脂酸五(四)甘油酯和 10克 AD-5467，得到 30/80篩目之球形微細粒劑。

測試實例 2

將實例 14所得微細粒劑與比較實例 1中所得微細粒劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (30)

以測試實例 1 之相同方法分別供老鼠口服。三小時後，將老鼠剖腹並檢查胃部內面。比較實例 2 所得微細粒劑不在胃中而實例 14 所得微細粒劑則被發現附着於胃壁。

測試實例 3

將 100 粒從實例 14 和比較實例 2 所得微細粒劑中挑出之 30/40 篩目微細粒劑連同 0.5 毫升水分別供禁食 24 小時的老鼠 (重量 300 至 400 克，10 至 12 週大) 口服給藥。於給藥 1, 3, 5 或 8 小時後，將老鼠剖腹，分別數算留在老鼠胃中及小腸上方，中間，和下方之微細粒劑個數並計算平均值。結果示於表 1 中。

表 1

經過的時 間 (小時)	胃部	小 腸		
		上方	中間	下方
1 實例 14	78.4	9.4	6.1	0
比較實例 2	20.8	4.3	42.8	2.0
3 實例 14	25.3	7.3	22.3	40.5
比較實例 2	2.3	4.6	4.2	62.5
5 實例 14	5.5	2.0	16.0	66.3
比較實例 2	0.3	0	3.0	39.7
8 實例 14	1.0	9.5	15.3	18.9
比較實例 2	0	0	0.4	2.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (31)

實例 15

依照實例 1 之方法，使用 10 克硬化棉籽油，AD-5467 和 2 克如實例 13 所用之相同丙烯酸聚合物，得到 30/80 篩目之球形微細粒劑。

實例 16

依照實例 1 之方法，使用 16 克硬脂酸，2 克核黃素和 2 克如實例 13 所用之相同丙烯酸聚合物，得到 30/80 篩目之球形微細粒劑。

實例 17

依照實例 1 之方法，使用 3 克硬脂酸五(四)甘油酯，微晶蠟(日本 Nippon Seiro Co., Ltd.; Hi-Mic 1080)，2 克 vinpocetine 和 8 克如實例 13 所用之相同丙烯酸聚合物，得到 30/80 篩目之球形微細粒劑。

測試實例 4

將 16 克硬脂酸五(四)甘油酯與 0.5 克硬脂酸一(四)甘油酯之混合物於 85℃ 加熱熔解。然後加入選自下面提及的 12 種物質之黏質劑 4 克，生成的混合物於 80℃ 攪拌 15 分鐘以達到分散效果。

丙烯酸聚合物：Carbopol 934P, HIVISWAKO 103, HIVISWAKO 104。

纖維素醚：HPMC-65SH50, HPMC-65SH4000(經丙甲基纖維素 2906), TC-5(經丙甲基纖維素 2910), CMC-鈉。

天然存在之黏質劑：果膠，黃耆膠，黃原糖膠，洋菜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (32)

將熔融混合物以每分鐘10克之速率滴於轉速1,500rpm之鋁盤(直徑15公分)上以製得30/42篩目之球形微細粒劑。

對照組係將16克硬脂酸五(四)甘油酯與0.5克硬脂酸一(四)甘油酯於85℃加熱溶解,將熔融混合物以每分鐘10克之速率滴於轉速1,500rpm之鋁盤(直徑15公分)上以製得30/42篩目之球形微細粒劑。

將如上所述製得之微細粒劑以下面方法進行活體外和活體內試驗以研究其附着於黏膜的程度。

活體外之觀察研究

分離老鼠(體重400至500克,12週大)的小腸並以生理鹽液洗數次。將分離出來的小腸切成4公分長,所得腸條再縱向剖開。然後,黏膜面向上,將腸條固定於塑膠支持物上,再以鹽液洗幾次。將測試用微細粒劑平均地放在小腸黏膜上,再將小腸組織與粒劑一起置於乾燥器中(93% RH,室溫)20分鐘。然後,取出腸條,使用蠕動唧筒(流速22毫升/分鐘)以鹽液清洗,觀察是否有任何附着之微細粒劑。

根據下面標準評估微細粒劑之黏着程度。結果示於表2中。

- 極佳：有非常多附着之微細粒劑
- 佳：有很多附着之微細粒劑
- 尚可：有一些附着之微細粒劑
- 差：沒有附着微細粒劑

五、發明說明 (34)

活體內之觀察研究

將測試用微細粒劑以100毫克/公斤之劑量連同0.5毫升水供禁食24小時(體重400至500克, 12週大)的老鼠口服給藥。3小時後, 進行剖腹並檢查胃黏膜微細粒劑之附着性。根據如上之相同標準評估附着程度。結果示於表3中。

表 3

黏 質 劑	附着程度
Carbopol 934P	極佳
HIVISWAKO 103	極佳
HIVISWAKO 104	極佳
HPMC-65SH50	佳
HPMC-65SH4000	佳
TC-5	尚可
CMC-鈉	尚可
果膠	尚可
黃耆膠	尚可
黃原糖膠	尚可
明膠	尚可
洋菜	佳
對照組(不含黏質劑)	差

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (35)

於活體內之觀察研究中，在胃中沒有查出對照組微細粒劑，但於胃中發現含有黏質劑之微細粒劑。特別是分別為含有 Carbopol 934P, HIVISWAKO 103和 HIVISWAKO 104 之微細粒劑，被發現大量地附着於胃壁。

實例 18

依照實例 1 之方法，使用 50 克硬脂酸五(四)甘油酯 (Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.; PS-310)，40 克 indomethacin (抗發炎劑) 和 10 克丙烯酸聚合物 (Wako Pure Chemical Industries; HIVISWAKO 104)，製得 30/80 篩目之球形微細粒劑。

測試實例 5

將實例 18 中製得之微細粒劑，以如測試實例 1 之相同方法，以每公斤 5 毫克 (indomethacin) 之劑量，供禁食 24 小時的老鼠 (重量 300 克，9 週大) 口服給藥。

於對照組中，將如上面提及之相同老鼠以含有 5% 重量比 indomethacin 之阿拉伯膠懸浮液，劑量為每公斤 5 毫克 (indomethacin) 作口服給藥。

於一定的時間間隔，從老鼠尾部靜脈作血液取樣以追蹤血漿內 indomethacin 之含量 (微克/毫升)。如此所得結果示於下面表 4 中。

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (36)

表 4

時間 (小時)	血 中 含 量 (微 克 / 毫 升)						
	1	2	3	5	8	11	24
實 例 18	2.5	6.5	8.9	10.1	9.2	9.2	1.1
對 照 組	17.9	17.5	14.6	11.3	7.5	4.1	0.3

實例 19

依照實例 1 之方法，使用 101.25 克硬脂酸五(四)甘油酯 (Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.; PS-310)，3.75 克硬脂酸一(四)甘油酯 (Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.; MS-310)，7.5 克 vinpocetine (腦血管疾病治療劑)，15 克氫氧化鎂和 22.5 克丙烯酸聚合物 (Wako Pure Chemical Industries; HIVISWAKO 104)，製得 30/80 篩目之球形微細粒劑。

實例 20

依照比較實例 2 之方法，使用 40 克二十二酸六(四)甘油酯 (Riken Vitamin Co., Ltd.; Poem J-46B) 和 10 克 acetaminophen (止痛退熱劑) 以製得 60/100 篩目之球形微細粒劑。

將 1 份重量比所得微細粒劑與 1 份重量比熔融混合物 [硬脂酸五(四)甘油酯 (Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.; PS-310) : 丙烯酸聚合物 (Wako Pure Chemical Industries; HIVISWAKO 104) : 乳糖 = 16 : 3 : 1 (重量比)]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (38)

對照組則以含有 5% (w/v) 阿拉伯膠之 chlorothiazide 蒸餾水懸浮液，劑量為 10 毫克 (Chlorothiazide) / 老鼠，口服給藥。

連續從老鼠尾部靜脈抽取血液以研究血漿 Chlorothiazide 濃度 (微克 / 毫升) 之時效。其結果示於表 5 中。

表 5

時 間 (小 時)	血 中 含 量 (微 克 / 毫 升)						
	0.5	1	2	3	5	8	10
實 例 21	0.39	0.37	0.38	0.52	1.17	0.93	0.78
對 照 組	0.63	0.50	0.71	0.58	0.42	0.34	0.21

以實例 21 之微細粒劑處理的老鼠於較長的期間內顯示較高的血漿 chlorothiazide 濃度。

實例 22

依照實例 1 之方法，惟係使用 12 克硬脂酸五 (四) 甘油酯，6 克 buprenorphine 塩酸塩 (止痛劑) 和 2 克如實例 13 中所用之相同丙烯酸聚合物，以製得 30/80 篩目之球形微細粒劑。

實例 23

依照實例 1 之方法，惟係使用 9.5 克硬脂酸五 (四) 甘油酯，0.5 克硬脂酸一 (四) 甘油酯，2 克 sucralfate (日本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (39)

Nippon Synthetic chemical Industry; Sulcose)和2克如實例13中所用之相同丙烯酸聚合物，以製得30/80篩目之球形微細粒劑。

實例 24

依照實例1之方法，惟係使用13.5克二十二酸六(四)甘油酯(Riken Vitamin Co., Ltd.; Poem J-46B)，0.5克硬脂酸一(四)甘油酯，1克dihydrocodeine磷酸塩(麻醉止痛劑)，2克氫氧化鎂和2克如實例13中所用之相同丙烯酸聚合物，以製得30/80篩目之球形微細粒劑。

實例 25

依照實例1之方法，惟係使用13.5克二十二酸六(四)甘油酯，0.5克硬脂酸一(四)甘油酯，1克dihydrocodeine磷酸塩(麻醉止痛劑)，3克碳酸鈣和2克如實例13中所用之相同丙烯酸聚合物，以製得30/80篩目之球形微細粒劑。

實例 26

將實例5製得之微細粒劑(25克)以下面方法被覆以得到經被覆之微細粒劑：將25克微細粒劑裝於小規模之CF設備(CF粒化器，Freund Industries)中，旋轉速度設定於550rpm，以0.7毫升/分鐘之速率噴霧Eudragit L100-55(Rohm Pharma之商品名)之5% (w/v)乙醇溶液，以製得24/80篩目之球形微細粒劑。

實例 27

依照實例26之方法，惟實例5所得之25克微細粒劑係以5% (w/v)羟丙基纖維素(日本Nippon Sode Co., Ltd.;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

HPC-L)之乙醇溶液噴霧被覆，以製得24/80篩目之球形微細粒劑。

實例 28

依照實例1之方法，惟係以10克硬脂酸五(四)甘油酯，4克chlorothiazide(利尿劑)和2克NOVEON AAI(the B.F. Goodrich Company之商品名)製得30/80篩目之球形微細粒劑。

實例 29

將實例5製得之微細粒劑50克與45克結晶纖維素，5克croscarmellose鈉(崩解劑)(AC-Di-sol; FMC corporation之商品名)和0.3克硬脂酸鎂混合，此混合物以具有平的表面之沖壓機，直徑100毫米，於0.5噸/平方公分壓縮模製以製得錠劑。

實例 30

依照實例1之方法，惟係以15克二十二酸六(四)甘油酯，2克AG1789和3克實例13所用之丙烯酸聚合物製得30/80篩目之球形微細粒劑。

測試實例 9

如測試實例1，將實例30製得之微細粒劑供老鼠口服給藥，3小時後將動物剖腹並觀察胃部內面。發現微細粒劑附着於胃壁。

實例 31

於500克硬脂酸五(四)甘油酯中加入500克硬脂酸一(四)甘油酯，混合物於90°C加熱溶解，以20克/分鐘之速率

(請先閱讀請背而之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：胃腸黏膜附着性基質，其醫藥用製劑及被覆組成物)

本發明係有關常溫時為固體的一種固體基質組成物，該基質包括黏質劑(viscogenic agent)，例如丙烯酸聚合物，與水接觸時產生黏性，此黏質劑至少分散於含有聚甘油脂肪酯或脂質及活性成分的基質粒子表層附近。基質可如述為含有聚甘油脂肪酸酯或脂質及活性成分之基質粒子，被覆著含有至少一種黏質劑之被覆組成物。此等組成物可附着於消化道而於該處停留一段長時間，因此增加活性成分之生物利用率。本發明也有關含有上述基質組成物之固體製劑，例如微細粒劑和粒劑。

(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：GASTROINTESTINAL MUCOSA-ADHERENT MATRIXES, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND A COATING COMPOSITION)

A solid matrix composition which is solid at ambient temperature, which comprises a viscogenic agent, such as an acrylic acid polymer, capable of developing viscosity on contact with water, as dispersed at least in the neighborhood of the surface layer of a matrix particle containing a polyglycerol fatty acid ester or a lipid and an active ingredient. The matrix may be such that a matrix particle containing a polyglycerol fatty acid ester or a lipid and an active ingredient has been coated with a coating composition containing at least one viscogenic agent. Such composition can adhere to the digestive tract and remain there for a prolonged period of time, thereby increasing the bioavailability of the active ingredient. Solid preparations, such as fine granules and granules, contain the above matrix composition.

訂

線

附註：本案已向 日本 國(地區) 申請專利，申請日期：1991.4.19 3-116745
業號：
1991.8.9 3-225155

附件三

第 81102828 號 專利 申請 案

補充 實施 例、實 驗 例 及 比 較 例

中華民國 92 年 1 月 28 日

實 施 例 32

將 45g 之 二 十 二 碳 烷 酸 六 (四) 甘 油 酯 加 熱 熔 解， 添 加 40g 之 ibuprofen (一 種 抗 發 炎 劑) 及 15g 之 HIVISWAKO-103， 於 90℃ 下 攪 拌 分 散 15 分 鐘。 將 此 熔 融 混 合 物 以 10g/min 之 速 率 滴 下 至 2400rpm 轉 速 之 直 徑 15cm 的 鋁 製 圓 盤 上， 而 製 得 30/80 篩 目 之 球 形 細 粒 劑。

實 施 例 33

使 用 60g 之 二 十 二 碳 烷 酸 六 (四) 甘 油 酯、 20g 之 acetoaminophen 及 20g 之 HIVISWAKO-105， 依 照 實 施 例 32 之 同 樣 方 法 製 得 30/80 篩 目 之 球 形 細 粒 劑。

實 施 例 34

使 用 50g 之 二 十 二 碳 烷 酸 六 (四) 甘 油 酯、 20g 之 酒^石酸、 10g 之 AG1789 及 20g 之 HIVISWAKO-104， 依 照 實 施 例 32 之 同 樣 方 法 製 得 30/80 篩 目 之 球 形 細 粒 劑。

實 施 例 35

使 用 75g 之 二 十 二 碳 烷 酸 六 (四) 甘 油 酯、 5g 之 vinpocetine 及 20g 之 USPXXII (Calcium polycarbophil)， 依 照 實 施 例 32 之 同 樣 方 法 製 得 30/80 篩 目 之 球 形 細 粒 劑。

實 施 例 36

使 用 60g 之 二 十 二 碳 烷 酸 六 (四) 甘 油 酯、 20g 之 AG1789 及 20g 之 玻 糖 醛 酸 (hyalunonic acid)， 依 照 實 施 例 32 之 同 樣 方 法 製 得 30/80 篩 目 之 球 形 細 粒 劑。

實施例 37

使用 70g 之二十二碳烷酸六(四)甘油酯、10g 之核糖黃素(維生素 B₂)及 20g 之聚葡胺糖(chitosan); 依照實施例 32 之同樣方法製得 30/80 篩目之球形細粒劑。

實驗例 10

將實施例 32-37 製得之細粒劑依照下述之方法進行生體內(in vivo)試驗, 並觀察其對粘膜之附着性。

生體內試驗觀察

將所得細粒劑與水 0.2ml 以 100mg/kg 之劑量對絕食一晝夜之老鼠(體重 400-500g, 12週齡)進行經口給藥。給藥 3 小時後切開腹部, 觀察胃部情形, 並依下列基準進行附着性之評價。結果如表 6 所示。

優: 附着量非常多。

良: 附着量多。

可: 有附着。

劣: 沒有附着。

表 6

細粒劑	附着性
實施例 32	優
實施例 33	優
實施例 34	優
實施例 35	優
實施例 36	良
實施例 37	良

比較例資料

比較例 4

將 50g 之硬脂酸五(四)甘油酯 [阪本藥品(株)製品, 商品名 PS-310] 於 85℃ 加熱熔融, 添加 40g 之 indomethacin (一種抗炎劑、退熱劑), 於 80℃ 攪拌分散 15 分鐘。將此熔融混合物以 10g/min 之速率滴下至 1500rpm 轉速之直徑 15cm 的鋁製圓盤上, 而製得 30/80 篩目之細粒劑。

依實驗例 5 之同樣方法對老鼠給藥, 並調查 indomethacin 在老鼠血液中之濃度 ($\mu\text{g/ml}$) 的變化情形。

結果如下：

時間 (hr.)	1.0	2.0	3.0	5.0	8.0	11.0	24.0
比較例 4	1.2	3.3	5.1	5.0	3.6	2.9	1.5

比較例 5

將 10g 之硬脂酸五(四)甘油酯 [阪本藥品(株)製品、商品名 PS-310] 於 85℃ 加熱熔融，添加 8g 之 Chlorothiazide (一種利尿劑)，於 80℃ 攪拌分散 15 分鐘。將此熔融混合物以 10g/min 之速率滴下至 1500rpm 轉速之直徑 15cm 的鋁製圓盤，而製得 30/80 篩目之細粒劑。

依實驗例 8 之同樣方法對老鼠給藥，並調查 Chlorothiazide 在老鼠血液中之濃度 ($\mu\text{g/ml}$) 變化情形。

結果如下：

時間 (hr.)	0.5	1.0	2.0	3.0	5.0	8.0	10.0
比較例 5	0.05	0.08	0.24	0.56	0.38	0.29	0.15

209月7日 82.5.-6
本 年 月 日
補充

H3

第 81102828 號 專 利 申 請 案

補 充 實 施 例 及 實 驗 例

(82年 5月 6日)

附
件
三

實 施 例 38

將 12g 之 微 晶 形 蠟 於 85℃ 加 熱 熔 融 ， 添 加 4g 維 生 素 B₂ 及 4g 丙 烯 酸 系 聚 合 物 (和 光 純 藥 工 業 ， 商 品 名 HIVISWAKO-104)， 於 80℃ 保 溫 攪 拌 分 散 15 分 鐘 。 將 此 熔 融 混 合 物 以 10 g/min 之 速 率 滴 下 至 2400rpm 轉 速 之 直 徑 15cm 之 圓 盤 上 ， 而 製 得 30/80 篩 目 之 球 形 細 粒 劑 。

實 施 例 39

將 12g 之 加 洛 巴 蠟 於 85℃ 加 熱 熔 融 ， 添 加 4g 維 生 素 B₂ 及 4g 丙 烯 酸 系 聚 合 物 (和 光 純 藥 工 業 ， 商 品 名 HIVISWAKO-104)， 於 80℃ 保 溫 攪 拌 分 散 15 分 鐘 。 將 此 熔 融 混 合 物 以 10 g/min 之 速 率 滴 下 至 2400rpm 轉 速 之 直 徑 15cm 的 圓 盤 上 ， 而 製 得 30/80 篩 目 之 球 形 細 粒 劑 。

實 施 例 40

將 12g 硬 脂 醇 於 85℃ 加 熱 熔 融 ， 添 加 4g 維 生 素 B₂ 及 4g 丙 烯 酸 系 聚 合 物 (和 光 純 藥 工 業 ， 商 品 名 HIVISWAKO-104)， 於 80℃ 保 溫 攪 拌 分 散 15 分 鐘 。 將 此 熔 融 混 合 物 以 10g/min 之 速 率 滴 下 至 2400rpm 轉 速 之 直 徑 15cm 的 圓 盤 ， 而 製 得 30/80 篩 目 之 球 形 細 粒 劑 。

實 施 例 41

將 12g 石 臘 於 85℃ 加 熱 熔 融 ， 添 加 4g 維 生 素 B₂ 及 4g 丙 烯 酸 系 聚 合 物 (和 光 純 藥 工 業 ， 商 品 名 HIVISWAKO-104)， 於 80℃ 保 溫 攪 拌 分 散 。 將 此 熔 融 混 合 物 以 10g/min 之 速 率

滴下至 2400rpm 轉速之直徑 15cm 的圓盤，而製得 30/80 篩目之球形細粒劑。

實驗例 11

將實施例 15 及 16 製得之細粒劑對絕食一晝夜之老鼠（體重 350~400g）以 100mg/kg 之劑量配合 0.25ml 水進行口服投藥。經 2.5 小時後，切開腹部觀察胃之內部情形，並進行細粒劑之附着性評估。結果顯示，實施例 15 及 16 之細粒劑對胃壁均具有極佳之附着性。

實驗例 12

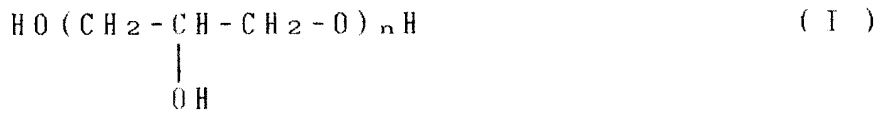
依照實驗例 10 所述相同方法對實施例 38~41 所製得之細粒劑進行附着性之評估。結果顯示實施例 38~41 之細粒劑對胃壁均具有極佳之附着性。

第 81102828 號 專利 申請 案

申請 專利 範圍 修正 本

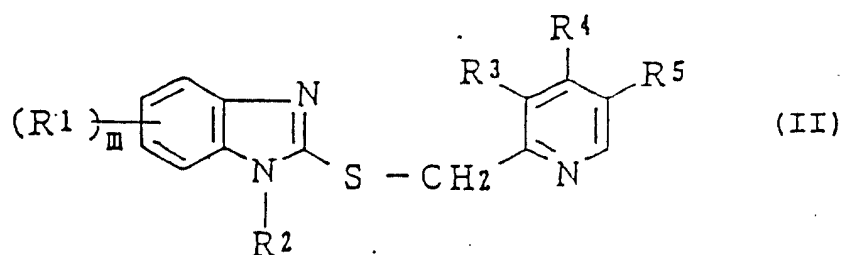
(82年 5月 20日)

1. 一種 熔點 為 30~120℃ 之 胃腸 黏膜 附着 性 基質 顆粒 組成 物， 包括 (i) 相對於 1 重量 份之 活性 成分， 為 0.001 至 10,000 重量 份之 選自 下列 之 聚 甘油 脂肪 酸 酯： 二十 二酸 六(四) 甘油 酯， 硬脂 酸五(四) 甘油 酯， 硬脂 酸一(四) 甘油 酯， 硬脂 酸五(六) 甘油 酯， 硬脂 酸倍 半(六) 甘油 酸， 硬脂 酸一(十) 甘油 酸 或其 混合物， 或 選自 下列 之 脂質： C₁₄₋₂₂飽和 脂肪 酸 或其 鹽， C₁₆₋₂₂高級 醇， 脂肪 酸 甘油 酯， 油， 蠟， 烴 或 磷脂， (ii) 相對於 整個 組成 物 為 0.0001~95 重量 % 之 活性 成分 和 (iii) 相對於 整個 組成 物 為 0.005~95 重量 % 之 與 水 接觸 時 可 產生 黏性 之 黏質 劑 (viscogenic agent)， 係 選自 含有 58.0~63.0wt% 羧基 之 分子 量 為 1,000,000~5,000,000 的 丙烯酸 聚合物 及其 鹽類、 羥丙 基 甲基 纖維 素、 羧甲 基 纖維 素、 果膠、 黃耆 膠 (tragacanth gum)、 黃原 糖 膠 (xanthan gum)、 玻璃 醛 酸 (hyaluronic acid)、 洋菜、 明膠、 及 聚葡 胺 糖 (chitosan)， 此 粘質 劑 (iii) 至少 分散 於 基質 顆粒 之 表層 附近。
2. 如 申請 專利 範圍 第 1 項 之 胃腸 黏膜 附着 性 基質 顆粒 組成 物， 其中， 該 聚 甘油 脂肪 酸 酯 為 下式 (I) 聚 甘油 與 飽和 或 不飽和 高級 脂肪 酸 之 酯



式中 n 代表聚合作用之程度，為不小於 2 之整數。

3. 如申請專利範圍第 2 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中 n 為 2 至 50。
4. 如申請專利範圍第 2 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，該脂肪酸為含有 8 至 40 個碳原子之飽和或不飽和高級脂肪酸。
5. 如申請專利範圍第 1 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，該聚甘油脂肪酸酯具有 1 至 22 之 HLB (親水-親脂性平衡)。
6. 如申請專利範圍第 1 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，該聚甘油脂肪酸酯具有 15 至 80℃ 之熔點。
7. 如申請專利範圍第 1 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，該脂質具有 40 至 120℃ 之熔點。
8. 如申請專利範圍第 1 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，該活性成分為抗潰瘍劑或胃炎之治療藥劑。
9. 如申請專利範圍第 1 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，該活性成分為下面式 (II) 化合物或其生理上可接受之鹽：



式中 R^1 意指氫，烷基，鹵素，氟基，羧基，烷氧羰基，烷氧羰烷基，胺甲醯基，胺甲醯烷基，羥基，烷氧基，羥烷基，三氟甲基，醯基，胺甲醯氧基，硝基，醯氧基，芳基，芳氧基，烷硫基或烷亞磺醯基； R^2 意指氫，烷基，丙烯基，烷氧羰基，胺甲醯基，烷胺甲醯基，二烷胺甲醯基，烷羰甲基，烷氧羰甲基或烷磺醯基； R^3 和 R^5 可相同或不同，各意指氫，烷基，烷氧基或烷氧烷氧基； R^4 意指氫，烷基，可被氟化之烷氧基，烷氧烷氧基，可被氟化之烯氧基或可被氟化之炔氧基及 m 意指 0 至 4 之整數。

10. 如申請專利範圍第 9 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，於該式 (II) 化合物中， R^1 ， R^2 和 R^5 各自為氫及 R^3 為氫或甲基。
11. 如申請專利範圍第 9 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，於該式 (II) 化合物中， R^4 為經氟化之 C_{1-4} 烷氧基。
12. 如申請專利範圍第 9 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，於該式 (II) 化合物中， R^1 為取代於第 5 位置之氫，氟，甲氧基或三氟甲基； R^2 為氫； R^3 為氫或甲基； R^4 為可被氟化之 C_{1-4} 烷氧基，2-丙烯氧基或烯丙基； R^5 為氫或甲基及 $m=1$ 。
13. 如申請專利範圍第 1 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，包括不溶於水或微溶於水之固體基底連同酸性活性成分。
14. 如申請專利範圍第 1 項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組

- 成物，包括腸溶聚合物連同鹼性活性成分。
15. 如申請專利範圍第2項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，於含有該式(I)聚甘油，式中n為2至50，與飽和或不飽和之8至40個碳原子高級脂肪酸之酯及/或所述脂質，所述活性成分和該黏質劑之基質粒子中，所述聚甘油脂肪酸酯及/或脂質之含量，相對於1份重量比之該活性成分，為0.001至10,000份重量比，及所述黏質劑包括丙烯酸聚合物及/或其鹽。
16. 一種胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，常溫時為固體，為含有相對於1重量份之活性成分為0.001~10,000重量份之選自下列之聚甘油脂肪酸酯：二十二酸六(四)甘油酸，硬脂酸五(四)甘油酯，硬脂酸一(四)甘油酸，硬脂酸五(六)甘油酯，硬脂酸倍半(六)甘油酯，硬脂酸一(十)甘油酯或其混合物，或選自下列之脂質：C₁₄₋₂₂飽和脂肪酸或其鹽，C₁₆₋₂₂高級醇，脂肪酸甘油酯，油，蠟，烴或磷脂，及相對於整個組成物，為0.0001~95重量%之活性成分之基質粒子，該粒子具有由相對於整個組成物為0.1~100重量%之被覆組成物形成之被覆層，該被覆組成物含有0.005~100重量%之黏質劑，此黏質劑與水接觸時產生黏性。
17. 如申請專利範圍第16項之胃腸黏膜附着性基質顆粒組成物，其中，該被覆層含有選自包含聚甘油脂肪酸酯，脂質，腸聚合物和不溶於水的聚合物之群中之至少一員。

18. 一種具有胃腸黏膜附着性之顆粒或細粒劑藥學組成物，包括(1)常溫時為固體之胃腸黏膜附着性基質，該基質包括相對整個組成物，為0.005~95重量%之於接觸水時可以產生黏性之黏質劑，此黏質劑至少分散於含有相對於1重量份之活性成分，為0.001~10,000重量份之選自下列之聚甘油脂肪酸酯：二十二酸六(四)甘油酯，硬脂酸五(四)甘油酯，硬脂酸一(四)甘油酯，硬脂酸五(六)甘油酯，硬脂酸倍半(六)甘油酯，硬脂酸一(十)甘油酯或其混合物，或選自下列之脂質：C₁₄₋₂₂飽和脂肪酸或其鹽，C₁₆₋₂₂高級醇，脂肪酸甘油酯，油，蠟，烴或磷脂，及相對於整個組成物，為0.0001~95重量%之活性成分的基質粒子之表層或其內部之表層附近，或(2)常溫時為固體之胃腸黏膜附着性基質，此基質為含有相對於1重量份之活性成分，為0.001~10,000重量份之選自下列之甘油脂肪酸酯：二十二酸六(四)甘油酯，硬脂酸五(四)甘油酯，硬脂酸一(四)甘油酸，硬脂酸五(六)甘油酸，硬脂酸倍半(六)甘油酸，硬脂酸一(十)甘油酯或其混合物，或選自下列之脂質：C₁₄₋₂₂飽和脂肪酸或其鹽，C₁₆₋₂₂高級醇，脂肪酸甘油酯，油，蠟，烴或磷脂，及相對於整個組成物，為0.0001~95重量%之活性成分之基質粒子，被覆蓋含有0.005~100重量%之黏質劑之相對於整個組成物，為0.1~100重量%之被覆組成物，該黏質劑與水接觸時產生黏性。