



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201717949 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：105134981

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 28 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/445 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)*

(30) 優先權：2015/10/29 日本

2015-213338

(71) 申請人：日本臟器製藥股份有限公司 (日本) NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
(JP)

日本

(72) 發明人：石橋伸幸 ISHIBASHI, NOBUYUKI (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：2 共 21 頁

(54) 名稱

以非索非那定為有效成分之錠劑

TABLET CONTAINING FEXOFENADINE AS AN ACTIVE INGREDIENT

(57) 摘要

本發明之目的為提供小型化之非索非那定錠。本發明藉由使用羧甲基纖維素鈣作為崩散劑，而可提供為有效成分之非索非那定的含有率高、小型化的非索非那定錠。該非索非那定錠由於小，服用容易，又因溶出速度亦適當，所以在過敏之治療/預防中，有用性高。

The present invention provides a miniaturized fexofenadine tablet. The present invention provides a fexofenadine tablet having a high content of fexofenadine as an active ingredient and a reduced size by using carmellose calcium as a disintegrating agent. Since the fexofenadine tablet is small, it is easy for oral administration, and its dissolution rate is also appropriate, so it is highly useful in the treatment and prevention of allergy.

## 發明摘要

※ 申請案號：105134981

※ 申請日：105/10/28

※ I P C 分類：A61K 31/445 (2006.01)  
A61K 47/38 (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

以非索非那定為有效成分之錠劑

TABLET CONTAINING FEXOFENADINE AS AN  
ACTIVE INGREDIENT

## 【中文】

本發明之目的為提供小型化之非索非那定錠。本發明藉由使用羧甲基纖維素鈣作為崩散劑，而可提供為有效成分之非索非那定的含有率高、小型化的非索非那定錠。該非索非那定錠由於小，服用容易，又因溶出速度亦適當，所以在過敏之治療／預防中，有用性高。

## 【英文】

The present invention provides a miniaturized fexofenadine tablet. The present invention provides a fexofenadine tablet having a high content of fexofenadine as an active ingredient and a reduced size by using carmellose calcium as a disintegrating agent. Since the fexofenadine tablet is small, it is easy for oral administration, and its dissolution rate is also appropriate, so it is highly useful in the treatment and prevention of allergy.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：無。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：無。

本案的圖為實驗數據，並非本案的代表圖。故本案無指定代表圖。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

以非索非那定為有效成分之錠劑

TABLET CONTAINING FEXOFENADINE AS AN  
ACTIVE INGREDIENT

## 【技術領域】

【0001】本發明係關於作為抗過敏劑使用，以非索非那定為有效成分的錠劑(以下稱為「非索非那定錠」)，更詳細而言，係關於藉由將錠劑小型化而容易服用之非索非那定錠。

## 【先前技術】

【0002】一般醫藥品之錠劑，係藉由在為有效成分之藥物中加入賦形劑等添加劑後，造粒，進一步加入潤滑劑等，打錠而製造。然而，在一次投與量較多之藥物的情況，用於錠劑加工之添加劑的量亦有隨藥物量而增多之傾向，其結果該錠劑之尺寸變大，而有服用變得困難的問題。

【0003】非索非那定為具有 H1 受體拮抗活性之第二世代抗組織胺藥。醫療上常被用於作為幾乎無睡意或認知功能降低等中樞神經抑制作用之藥物，並成為鼻漏型過敏性鼻炎／花粉症的第一選擇藥。非索非那定在日本國內，係以其鹽酸鹽作為有效成分之口服錠劑及口腔內崩散錠上市，其適應症為過敏性鼻炎、蕁麻疹及伴隨皮膚疾病之搔癢。

【0004】非索非那定錠之成人每次標準投與量，就非索非那定鹽酸鹽而言為 60mg。在日本所販賣之原產品非索非那定鹽酸鹽 60mg 錠(Sanofi 股份有限公司製，Allegra[註冊商標]錠 60mg)之大小為長徑 12.1mm、短徑 5.6mm、厚度 4.1mm 的橢圓形，重量為 210mg。又，在日本所販賣之非索非那定鹽酸鹽 60mg 錠之通用藥品中，最小錠劑(東和藥品股份有限公司製，非索非那定鹽酸鹽錠 60mg「Towa」)之大小為直徑 8.1mm、厚度 3.7mm 的圓形，重量為 186mg。每一個錠劑越小，服用越容易，便利性越高，對於高齡者等吞嚥能力弱之患者或必須服用複數個錠劑之患者尤其如此。因此，在容易操作之範圍內，尋求更小型之錠劑。

【0005】然而，若減少添加劑而將整個重量及尺寸做得比先前之非索非那定錠小的小型化錠，難以得到具有與既有之非索非那定錠同等溶出性的錠劑。由於可利用既有之非索非那定錠的有效性／安全性之數據，與既有之非索非那定錠比較，有效成分之溶出速度顯著差異者並不適合。因此，期望開發具有與既有之非索非那定錠同等溶出性，同時能小型化之錠劑。

【0006】關於以非索非那定作為有效成分之錠劑或含有羧甲基纖維素鈣之錠劑，在幾篇先前技術文獻中已進行處方之探討。例如，在專利文獻 1 中，揭示含 L-麩醯胺酸及偏矽酸鋁酸鎂，同時含羧甲基纖維素鈣、乳糖及甲基纖維素之錠劑的處方，該處方之製劑顯示良好之崩散性。又，在專利文獻 2 中，揭示含非索非那定鹽酸鹽(4-[4-[4-(羥基

二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羥基丁基]- $\alpha, \alpha$ -二甲基苯乙酸鹽酸鹽)，同時含交聯羧甲基纖維素鈉、微結晶纖維素、乳糖、 $\alpha$ 化澱粉、明膠及硬脂酸鎂之錠劑及膠囊劑的處方，並揭示該處方之製劑可改善生物利用率。再者，專利文獻 3 中，揭示含有抗組織胺藥之鹽酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride)，同時含羧甲基纖維素鈣、結晶纖維素、乳糖、羥基丙基纖維素及硬脂酸鎂之錠劑的處方，並揭示該處方之製劑可抑制製造時鹽酸苯海拉明初期含量的降低。然而，觀看專利文獻 1 至 3 或其他相關之先前文獻，並未見揭示使用羧甲基纖維素鈣作為崩散劑，將尺寸小型化，同時顯示適當之溶出行為的非索非那定錠。  
[先前技術文獻]

[專利文獻]

#### 【0007】

[專利文獻 1] 日本特開平 11-302200 號公報

[專利文獻 2] 日本特表平 11-501028 號公報

[專利文獻 3] 日本特開 2009-1520 號公報

#### 【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0008】本發明係提供一種非索非那定錠，其中為有效成分之非索非那定的含有率高，且藉由小型化使服用容易，並顯示適當之溶出速度。

[用於解決課題之手段]

【0009】本發明者對於藉由小型化使服用容易，同時

具有適當溶出性的非索非那定錠進行專心研究之結果，發現藉由不含交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮(crospovidone)等被稱為超崩散劑之崩散劑，而含有適當量之羧甲基纖維素鈣的錠劑，可得到期望之非索非那定錠，於是完成本發明。

【0010】亦即，本發明係關於下列各項：

(1)一種錠劑，其含有作為有效成分之非索非那定或其藥學上可容許之鹽，以及羧甲基纖維素鈣；

(2)如上述(1)記載之錠劑，其中有效成分為非索非那定鹽酸鹽；

(3)如上述(1)或(2)記載之錠劑，其中每一錠劑之非索非那定或其藥學上可容許之鹽的含量為 35 至 60 重量%；

(4)如上述(1)或(2)記載之錠劑，其中每一錠劑之非索非那定或其藥學上可容許之鹽的含量為 40 至 50 重量%；

(5)如上述(1)至(4)中任一項記載之錠劑，其中每一錠劑之羧甲基纖維素鈣的含量為 10 至 30 重量%；

(6)如上述(1)至(4)中任一項記載之錠劑，其中每一錠劑之羧甲基纖維素鈣的含量為 15 至 25 重量%；

(7)如上述(1)至(6)中任一項記載之錠劑，其進一步含有賦形劑；

(8)如上述(7)記載之錠劑，其中賦形劑係結晶纖維素；

(9)如上述(8)記載之錠劑，其中每一錠劑之結晶纖維素的含量為 20 至 40 重量%；

(10)如上述(8)記載之錠劑，其中每一錠劑之結晶纖維

素的含量為 25 至 35 重量%；

(11)如上述(8)至(10)中任一項記載之錠劑，其中結晶纖維素之平均粒徑的長徑短徑比(L/D)為 1.5 至 4.0；

(12)如上述(8)至(10)中任一項記載之錠劑，其中結晶纖維素之平均粒徑的長徑短徑比(L/D)為 2.8 至 4.0；

(13)如上述(7)記載之錠劑，其中賦形劑為蔗糖脂肪酸酯；

(14)如上述(13)記載之錠劑，其中每一錠劑之蔗糖脂肪酸酯的含量為 0.5 至 5 重量%；

(15)如上述(13)記載之錠劑，其中每一錠劑之蔗糖脂肪酸酯的含量為 1 至 3 重量%；

(16)如上述(1)至(15)中任一項記載之錠劑，其進一步含有黏合劑；

(17)如上述(16)記載之錠劑，其中黏合劑係羥丙甲纖維素；

(18)如上述(17)記載之錠劑，其中每一錠劑之羥丙甲纖維素的含量為 1 至 5 重量%；

(19)如上述(17)記載之錠劑，其中每一錠劑之羥丙甲纖維素的含量為 2 至 4 重量%；

(20)如上述(17)至(19)中任一項記載之錠劑，其中作為黏合劑之混合之羥丙甲纖維素溶液的濃度為 3 至 7 重量%；

(21)如上述(1)至(20)中任一項記載之錠劑，其中該錠劑為膜衣錠；

(22)如上述(1)至(21)中任一項記載之錠劑，其係 1 錠中



含有 30mg 之非索非那定鹽酸鹽者；

(23)如上述(22)記載之錠劑，其直徑為 5.0mm 至 6.0mm 及厚度為 2.5mm 至 3.5mm；

(24)如上述(22)記載之錠劑，其直徑為 5.3mm 至 5.8mm 及厚度為 2.8mm 至 3.3mm；

(25)如上述(22)至(24)中任一項記載之錠劑，該錠劑之重量為 50 至 80mg；

(26)如上述(22)至(24)中任一項記載之錠劑，該錠劑之重量為 60 至 72mg；

(27)如上述(1)至(21)中任一項記載之錠劑，其係 1 錠中含有 60mg 之非索非那定鹽酸鹽者；

(28)如上述(27)記載之錠劑，其長徑為 9mm 至 12mm、短徑為 3.5mm 至 5.5mm 及厚度為 3.0mm 至 4.0mm；

(29)如上述(27)記載之錠劑，其長徑為 10.5mm 至 11.5mm、短徑為 4.0mm 至 5.0mm 及厚度為 3.3mm 至 3.8mm；

(30)如上述(27)記載之錠劑，其長徑為 10.8mm 至 11.3mm、短徑為 4.3mm 至 4.8mm 及厚度為 3.3mm 至 3.8mm；

(31)如上述(27)至(30)中任一項記載之錠劑，其中該錠劑之重量為 110 至 150mg；

(32)如上述(27)至(30)中任一項記載之錠劑，其中該錠劑之重量為 120 至 140mg；

(33)一種錠劑，其係以非索非那定鹽酸鹽作為有效成分之錠劑，其特徵為有效成分從該錠劑溶出之溶出率，在依照日本藥局方之一般試驗法中溶出試驗法之第 2 法(漿

法)的溶出試驗中，使用液溫 37°C 之試驗液 900mL，以每分鐘 50 次旋轉進行溶出試驗時，於水中之溶出率於 15 分鐘後為 80 重量%以上，於 30 分鐘後為 85 重量%以上，於第 1 液中之溶出率於 30 分鐘後為 60 重量%以上，於 60 分鐘後為 80 重量%以上。

#### [發明之效果]

【0011】若依照本發明，在 1 錠中非索非那定鹽酸鹽含量為 60mg 之錠劑的情況，當錠劑之合計重量為 150mg 以下，錠劑徑之長徑為 12mm 以下、短徑為 5.5mm 以下及厚度為 4.0mm 以下時，與先前產品(原產品)相比，重量比約減小 40%。又，即使與現今日本市售之非索非那定鹽酸鹽錠劑中最小的非索非那定鹽酸鹽錠 60mg「Towa」相比，重量比減小約 30%，可成為服用容易之小型非索非那定錠。

#### 【圖式簡單說明】

##### 【0012】

第 1 圖係表示將實施例 1 所示之本發明錠劑(含有 60mg 非索非那定鹽酸鹽之錠劑)的溶出模式，以依照日本藥局方之一般試驗法中溶出試驗法第 2 法(漿法，水，溶出開始後至 60 分)所測定之結果的曲線圖。縱軸表示非索非那定鹽酸鹽之溶出率，橫軸表示溶出開始後之時間。

第 2 圖係表示將實施例 1 所示之本發明錠劑(含有 60mg 非索非那定鹽酸鹽之錠劑)之溶出模式，以依照日本藥局方之一般試驗法中溶出試驗法第 2 法(漿法，pH1.2，溶出開始後至 120 分)測定之結果的曲線圖。縱軸表示非索

非那定鹽酸鹽之溶出率，橫軸表示溶出開始後之時間。

### 【實施方式】

[用於實施發明之態樣]

【0013】本發明之特徵為在以非索非那定作為有效成分之錠劑中，含有羧甲基纖維素鈣作為促進製劑崩散的添加物。

【0014】本發明錠劑含有作為有效成分之非索非那定，不過亦可為其藥學上可容許之鹽。關於非索非那定，只要使用藥學上可容許之酸附加鹽即可，無特別限制，例如，可列舉鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、氫氟酸鹽、氫溴酸鹽等無機酸鹽或乙酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、萘磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等有機酸鹽。以市售作為抗過敏藥，於臨床上廣泛使用之非索非那定鹽酸鹽為特佳。又，非索非那定之立體異構物或水合物、溶劑合物，亦包含於可成為本發明錠劑之有效成分的非索非那定中。

【0015】本發明錠劑中非索非那定或其藥學上可容許之鹽的含量無特別限制，可隨錠劑之大小等而適宜選擇，然而相對於錠劑 100 重量%，為 20~70 重量%，較佳為 35~60 重量%，更佳為 40~50 重量%。又，本發明錠劑中的羧甲基纖維素鈣之含量，無特別限制，然而相對於錠劑 100 重量%，為 5~40 重量%，較佳為 10~30 重量%，更佳為 15~25 重量%。

【0016】使用作為本發明錠劑之添加劑的賦形劑，可使用結晶纖維素、蔗糖脂肪酸酯、乳糖、D-甘露醇、磷酸氫鈣、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等，然而特佳為結晶纖維素及蔗糖脂肪酸酯。結晶纖維素為從纖維性植物形成紙漿所得到之 $\alpha$ -纖維素用酸進行部分解聚而精製者，可從市售品購入，可使用日本藥局方(第十六改正)中所收載者。又，在結晶纖維素中有各種等級，然而以使用平均粒徑之長徑短徑比(L/D)顯示 1.5~4.0 的高成形性結晶纖維素為較佳。更佳可使用平均粒徑之長徑短徑比(L/D)為 2.8~4.0 者。本發明錠劑中結晶纖維素之含量無特別限制，然而相對於錠劑 100 重量%較佳為 20~40 重量%，更佳為 25~35 重量%。另一方面，蔗糖脂肪酸酯為蔗糖之羥基與脂肪酸進行酯鍵結的界面活性劑，可從市售品購入，其可使用「醫藥品添加物規格 2013」(日本藥事日報社發行)中所收載者。本發明錠劑中的蔗糖脂肪酸酯之含量，無特別限制，然而相對於錠劑 100 重量%，較佳為 0.5~5 重量%，更佳為 1~3 重量%。

【0017】在本發明錠劑中，除上述成分外，若調配黏合劑，則物理性品質提高而更佳。亦即，本發明錠劑必須具有適當之強度，然而只有羧甲基纖維素鈣及賦形劑作為添加劑，有硬度上不充分，或有磨損或脫片(capping)(錠劑成玻片狀割裂的現象)發生的情形。因此，以藉由添加黏合劑，調製有適當硬度之製劑為較佳。就本發明錠劑所使用之黏合劑而言，可使用羥丙甲纖維素(羥基丙基甲基纖維

素)、羥基丙基纖維素、聚維酮、普魯蘭多醣等，然而特佳為羥丙甲纖維素。本發明錠劑中的羥丙甲纖維素之含量，無特別限制，相對於錠劑 100 重量%，較佳通常為約 1~5 重量%，更佳為 2~4 重量%。

【0018】本發明錠劑，除上述之外，在不妨礙發明效果的範圍，一般可包含製造錠劑時所用的各種添加劑。就此種添加劑而言，除上文例示以外之賦形劑及黏合劑，尚可列舉如崩散劑、矯味劑、發泡劑、香料、潤滑劑、著色劑等，此等可依照目的而適宜添加。又，上述之錠劑可視需要施加包衣(coating)。藉由包衣，錠劑變得不易發生損傷／磨損，在輸送或包裝上便利。

#### [實施例]

【0019】以下列舉實施例，具體說明本發明，然而本發明不受其等任何限定。

#### 【0020】

##### 實施例 1

依照表 1 所示之處方，量取 11.535 公斤之非索非那定鹽酸鹽、5.268 公斤之結晶纖維素、0.462 公斤之蔗糖脂肪酸酯、1.154 公斤之羧甲基纖維素鈣及 0.037 公斤之羥丙甲纖維素。黏合液係將 0.425 公斤之羥丙甲纖維素攪拌，並一邊添加於 8.075 公斤之水中使溶解。將量取之粉末通過 1.18mm 之篩，投入攪拌造粒機(YC-SMG-150，YENCHEN MACHINERY CO., LTD)，以攪拌機速度 120rpm 及切碎機速度 3500rpm 進行 5 分鐘預混合。經 3 分鐘添加 8.50 公斤之

5% 羥丙甲纖維素溶液，進行攪拌造粒，並使用流動層乾燥機(YC-FBDG-60, YENCHEN MACHINERY CO., LTD)乾燥約 2 小時。使用整粒機(YC-OG-2, YENCHEN MACHINERY CO., LTD, 篩孔 0.6mm)整粒，得到 18.88 公斤之顆粒。繼而以同樣之處方，進行第 2 次之攪拌造粒，使用流動層乾燥機，乾燥約 2 小時。使用上述整粒機整粒，得到 18.42 公斤之顆粒。在所得之顆粒中添加 6.713 公斤之羧甲基纖維素鈣及 4.923 公斤之結晶纖維素，投入混合機(YC-TM-100, YENCHEN MACHINERY CO., LTD)中，以 28 次旋轉/分鐘之速度混合 5 分鐘。添加 0.224 公斤之硬脂酸鎂，以 28 次旋轉/分鐘之速度混合 3 分鐘，得到打錠用之顆粒。

[表 1]

處方 (mg / 錠劑)	60mg 錠	30mg 錠
非索非那定鹽酸鹽	60.0	30.0
羧甲基纖維素鈣	24.0	12.0
結晶纖維素	40.6	20.3
蔗糖脂肪酸酯	2.4	1.2
羥丙甲纖維素	3.71	2.03
硬脂酸鎂	0.6	0.3
Macrogol 400	0.13	0.08
氧化鈦	0.20	0.13
合計	131.64	66.04

【0021】30mg 錠之裸錠，係使用徑 5.5mm 之公母模(杵臼)，以打錠機(JC-DSH-39B, Chin Yi MACHINERY CO., LTD)製造 8.50 公斤之裸錠。關於 60mg 錠之裸錠，亦係使用 11mm ×4.5mm 之公母模(杵臼)，以同樣方式製造 37.17 公斤之裸錠。

【0022】在 1.060 公斤之水中添加 0.075 公斤之羥丙甲纖維素，攪拌並溶解。秤取 0.007 公斤之 Macrogol 400 及 0.0115 公斤之氧化鈦，攪拌及分散。通過 0.18mm 之篩，形成膜衣液。30mg 錠之裸錠之包衣係分為 2 次進行。將 4.25 公斤之 30mg 錠之裸錠投入包衣機(YC-SC-40F, YENCHEN MACHINERY CO., LTD)中，以噴霧速度 10g/分鐘、排氣溫度約 45°C，進行包衣至處方量。乾燥後，得到 1 錠中含有 30mg 之非索非那定鹽酸鹽的膜衣錠(重量 65 至 70mg，直徑 5.56 至 5.59mm，厚度 2.87 至 3.02mm)。以同樣方式再度秤取 4.25 公斤之裸錠，得到膜衣錠。

【0023】在水 7.631 公斤中添加 0.537 公斤之羥丙甲纖維素，並攪拌、溶解。秤取 0.053 公斤之 Macrogol 400 及 0.082 公斤之氧化鈦，攪拌及分散。通過 0.18mm 之篩，形成膜衣液。將 37.17 公斤之 60mg 錠之裸錠投入包衣機(YC-SC-100F, YENCHEN MACHINERY CO., LTD)中，以噴霧速度 12±10g/分鐘，排氣溫度約 45°C，進行包衣至處方量。乾燥後，得到 1 錠中含有 60mg 之非索非那定鹽酸鹽的膜衣錠(重量 131 至 137mg，長徑 11.11 至 11.15mm，短徑 4.56 至 4.58mm，厚度 3.47 至 3.58mm)。

【0024】觀察打錠機之母模(臼)／公模(杵)及打錠後之錠劑，添加蔗糖脂肪酸酯並不會引起黏附(粉附著於公模)，且打錠性變得良好。

【0025】得到打錠用之顆粒時，起初雖以篩孔 0.8mm 進行整粒，然而若將所得之顆粒打錠，多數生成難以崩散之顆粒，在溶出性方面有問題。於是，調整攪拌造粒顆粒時所添加的羥丙甲纖維素溶液之量，並將水分含量調成 30 重量%，且將整粒時篩孔改成 0.6mm，而得到溶出性改善之錠劑。

【0026】將使用羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮或  $\alpha$  化澱粉作為崩散劑的 4 種非索非那定錠投入溶出試驗機(試驗液：水，槳法，每分鐘 50 次旋轉)之容器內，觀察崩散之情況 30 分鐘。其結果，使用羧甲基纖維素鈣之錠劑顯示最良好的崩散性。

#### 【0027】

##### 試驗例(1)：溶出試驗

對上述實施例中所製造之非索非那定錠(非索非那定鹽酸鹽之含量為 60mg 之錠劑)，依照日本藥局方之一般試驗法中溶出試驗法第 2 法(槳法)的方法進行溶出試驗。再者，試驗液係使用日本藥局方之一般試驗法中的溶出試驗第 1 液(pH1.2)及水。

【0028】在保持液溫  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  之各試驗液 900mL 中放置試驗用錠劑 1 個，以每分鐘 50 次旋轉開始溶出試驗後，於各規定時間採取溶出液 10mL，用孔徑  $0.45\ \mu\text{m}$  之膜過濾



器過濾，捨棄初期之濾液 4mL，正確地取出 5mL 繼得之濾液，加水並正確地調至 10mL，作為試料溶液。標準溶液係精密量取 30mg 之非索非那定鹽酸鹽(日局)，添加 5mL 之甲醇，照射超音波使溶解，加水正確地調至 100mL。正確地量取 10mL 之該液，加水並正確地調至 100mL，作為標準溶液。

關於試料溶液、標準溶液，藉由液體層析法測定非索非那定之溶出量。

以下，展示試料溶液、標準溶液之分析所用的液體層析法之試驗條件。

檢測器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

管柱：在內徑 4.6mm，長度 10cm 之不銹鋼管中充填 5  $\mu$  m 之液體層析用十八烷基矽基化矽膠

管柱溫度：約 25°C 之恆定溫度

移動相：將 1.8g 之磷酸二氫鈉、0.5mL 之磷酸及 0.8g 之過氯酸鈉溶解於 500mL 之水中，添加 500mL 之液體層析用乙腈

【0029】將溶出試驗(水)之溶出後至 60 分鐘為止之結果的一例示於表 2 及第 1 圖之曲線圖中，該溶出試驗係使用實施例 1 所製造的錠劑。圖中，縱軸表示非索非那定鹽酸鹽之溶出率，橫軸表示溶出試驗開始後之時間。

[表 2]

溶出時間 (分鐘)	溶出率 (%)
0	0.0
5	33.8
10	79.6
15	88.8
20	92.8
30	96.4
45	98.8
60	99.8

【0030】將溶出試驗 (pH1.2) 之溶出開始後至 120 分鐘為止之結果的一例示於表 3 及第 2 圖之曲線圖中，該溶出試驗係使用實施例 1 所製造的錠劑。圖中，縱軸表示非索非那定鹽酸鹽之溶出率，橫軸表示溶出試驗開始後之時間。

[表 3]

溶出時間 (分鐘)	溶出率 (%)
0	0.0
5	20.3
10	44.8
15	54.5
20	60.5
30	69.6
45	78.2
60	84.0
80	89.2
100	92.2
120	95.1

【0031】從該結果顯然可知，在實施例 1 所製造之非索非那定錠中，為有效成分之非索非那定的 80 重量%以上，於水中，從試驗開始算起 15 分鐘以內可溶出；於第 1 液中，從試驗開始算起 60 分鐘以內可溶出。此為與既有之

非索非那定錠同等的結果。因此，與先前之製劑相比，根據本發明之非索非那定錠，顯然不論有效成分非索非那定的含有率是否高，是否小型化，均為可顯示適當溶出速度的製劑。

[產業上之可利用性]

【0032】如以上所述，本發明相關之非索非那定錠，由於為小型者，服用容易。又，本發明之非索非那定錠，在溶出試驗中，顯示適當之溶出行為，有用性高。

**【符號說明】**

無。

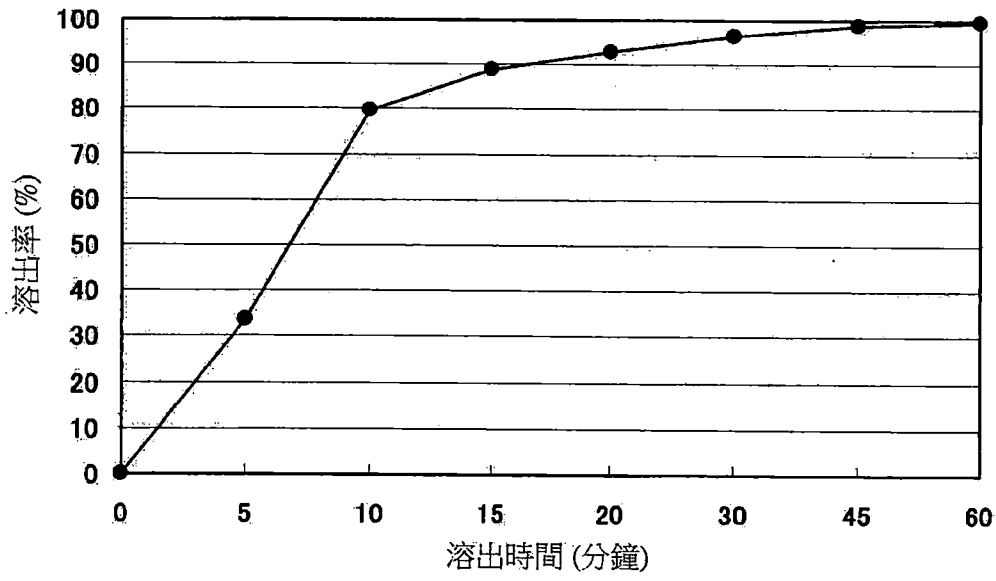
## 申請專利範圍

1. 一種錠劑，係含有作為有效成分之非索非那定或其藥學上可容許之鹽，以及羧甲基纖維素鈣。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之錠劑，其中，該有效成分為非索非那定鹽酸鹽。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之錠劑，其中，每一錠劑之非索非那定或其藥學上可容許之鹽的含量為 35 至 60 重量%。
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之錠劑，其中，每一錠劑之非索非那定或其藥學上可容許之鹽的含量為 40 至 50 重量%。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之錠劑，其中，每一錠劑之羧甲基纖維素鈣的含量為 10 至 30 重量%。
6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之錠劑，其中，每一錠劑之羧甲基纖維素鈣的含量為 15 至 25 重量%。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之錠劑，其進一步含有賦形劑。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之錠劑，其中，該賦形劑為結晶纖維素。
9. 如申請專利範圍第 8 項所述之錠劑，其中，每一錠劑之結晶纖維素的含量為 20 至 40 重量%。
10. 如申請專利範圍第 8 項所述之錠劑，其中，每一錠劑之

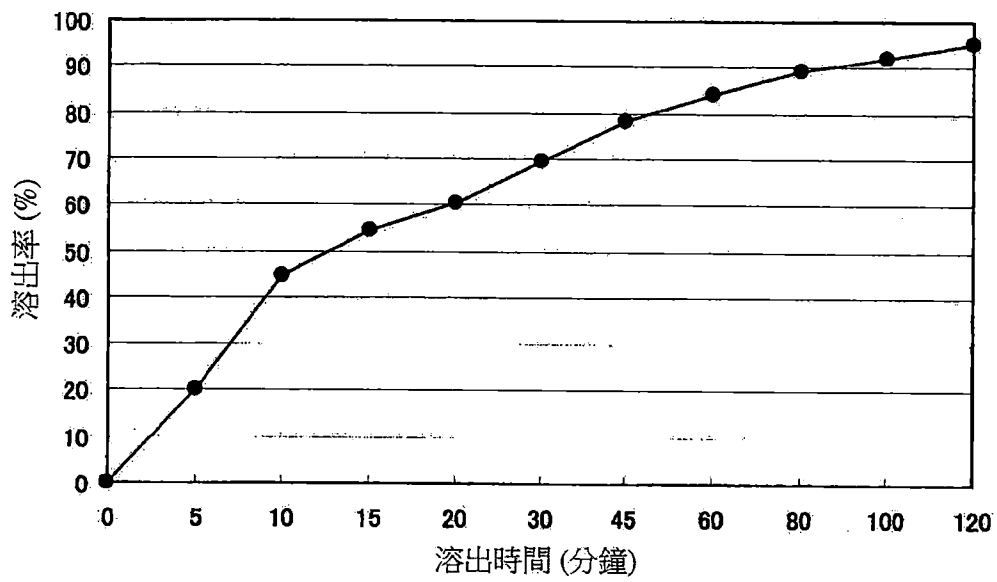
結晶纖維素的含量為 25 至 35 重量%。

11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之錠劑，其中，該錠劑為膜衣錠。
12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述之錠劑，其中，1 錠中含有 30mg 之非索非那定鹽酸鹽。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之錠劑，其直徑為 5.0mm 至 6.0mm 及厚度為 2.5mm 至 3.5mm。
14. 如申請專利範圍第 12 或 13 項所述之錠劑，其中，該錠劑之重量為 50 至 80mg。
15. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述之錠劑，其中，1 錠中含有 60mg 之非索非那定鹽酸鹽。
16. 如申請專利範圍第 15 項所述之錠劑，其長徑為 9mm 至 12mm，短徑為 3.5mm 至 5.5mm 及厚度為 3.0mm 至 4.0mm。
17. 如申請專利範圍第 15 或 16 項所述之錠劑，其中，該錠劑之重量為 110 至 150mg。

# 圖式



## 第1圖



## 第2圖