

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97122847

A61K31/55 (2006.01)

※ 申請日期： 97.6.19

※IPC 分類：

A61K9/50 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K47/38 (2006.01)

藥學固體製劑及其製造方法

PHARMACEUTICAL SOLID PREPARATION AND PRODUCTION METHOD THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

大塚製藥股份有限公司 / OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

樋口達夫 / HIGUCHI, TATSUO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都千代田區神田司町2丁目9番地

9, KANDA-TSUKASAMACHI 2-CHOME, CHIYODA-KU, TOKYO-TO, JAPAN

國籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 中川信介 / NAKAGAWA, SHINSUKE

2. 鈴木海 / SUZUKI, KAI

3. 向井正志 / MUKAI, TADASHI

國籍：(中文/英文)

1. 日本 / JAPAN

2. 日本 / JAPAN

3. 日本 / JAPAN

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本、 2007/06/21、 2007-163551

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種新穎之藥學固體制劑，其具有較佳之崩解性質及優異安定性，導致經胃腸道之活性成份之足夠吸收性。本發明之藥學固體制劑包含：

(a) 7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮吡及/或其鹽；

(b) 含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；
及

(c) 至少一選自羧甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉、交聯聚維酮，及具30至70 μm 之平均顆粒直徑及100至200 μm 之90%累積顆粒直徑之低取代之羥基丙基纖維素所組成族群之成員。

六、英文發明摘要：

The subject invention provides a novel pharmaceutical solid preparation that has superior disintegration properties and excellent solubility, leading to sufficient absorbability of active ingredients through the gastrointestinal tract. The pharmaceutical solid preparation of the present invention comprises:

(a) 7-chloro-5-hydroxy-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepine and/or salt thereof;

(b) hydroxypropylcellulose containing a hydroxypropoxyl group in an amount of 50 wt.% or greater; and

(c) at least one member selected from the group consisting of carmellose, sodium carboxy methyl starch, crospovidone, and low substituted hydroxypropylcellulose with an average particle diameter of 30 to 70 μm , and a 90% cumulative particle diameter of 100 to 200 μm .

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

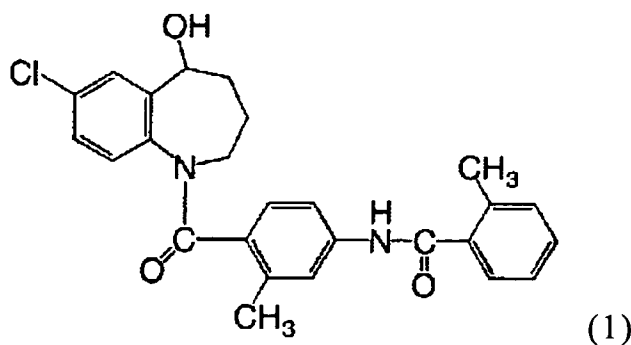
技術領域

本發明係有關於一種藥學固體製劑及其製造方法。

5 【先前技術】

發明背景

如日本未審查專利公告第1992-154765號案所揭示，以
通式(1)表示之7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺
基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋或其鹽(其後有時
10 稱為苯并氮呋化合物)係作為血管加壓素拮抗劑。



但是，雖然苯并氮呋化合物具有優異之藥理活性，但
其差的可溶性導致於胃腸道之有問題之不足吸收性。

為解決此問題，日本未審查專利申請公告第
15 1999-21241號案教示一種藉由使苯并氮呋化合物與羥基丙
基纖維素結合形成非結晶性複合物而改良苯并氮呋化合物
之可溶性之技術。此技術改良苯并氮呋化合物之可溶性；
但是，當含有苯并氮呋化合物之非結晶性複合物直接壓製
成錠劑時，此錠劑於胃腸道係一點也不會崩解。因此，此
20 藥物未展現藥理活性。

此非結晶性複合物因而改變崩解性質，特別是於錠劑型式，且重大地改變崩解速率。此造成不一致之藥理活性，且不能獲得具一致藥理活性之醫藥產品。

【發明內容】

5

發明揭露

本發明之一目的係提供一種具有較優之崩解性質及於胃腸道之活性成份之優異可溶性及吸收性之新穎藥學固體製劑。本發明亦提供一種此藥學固體製劑之製造方法。

10 因密集研究解決前述問題，本發明之發明人發現使藉由苯并氮呋化合物及羥基丙基纖維素獲得之非結晶複合物與特別之低取代之羥基丙基纖維素混合，產生一種具有較優之崩解性質及優異可溶劑而導致於胃腸道之足夠之活性成份吸收性之藥學固體製劑。

15 發明人亦發現使藉由苯并氮呋化合物及羥基丙基纖維素獲得之非結晶複合物與羧甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉或交聯聚維酮混合產生相似之藥學固體製劑。

本發明係基於此等發現為之，且提供如下列項目1至30所界定之一種藥學固體製劑及其製造方法。

項目1：一種藥學固體製劑，包含：

20 (a) 7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b) 含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及

(c) 至少一選自羧甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉、交聯聚

維酮，及具30至70 μm 之平均顆粒直徑及100至200 μm 之90%累積顆粒直徑之低取代之羥基丙基纖維素所組成族群之成員。

項目2：一種藥學固體製劑，包含：

5 (a)7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；

(c-1)低取代之羥基丙基纖維素，其具有30至70 μm 之平均顆粒直徑，及100至200 μm 之90%累積顆粒直徑。

(此藥學固體製劑其後被稱為“固體製劑A”)

項目3：如項目2之藥學固體製劑，其中，低取代之羥基丙基纖維素具有45至65 μm 之平均顆粒直徑，及100至200 μm 之90%累積顆粒直徑。

15 項目4：如項目2之藥學固體製劑，其中，低取代之羥基丙基纖維素具有45至65 μm 之平均顆粒直徑，及150至200 μm 之90%累積顆粒直徑。

項目5：如項目2至4中任一者之藥學固體製劑，其中，藥學固體製劑係錠劑型式。

20 項目6：如項目2之藥學固體製劑，其係藉由一種包含下述之方法獲得：

步驟1：自7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽，及含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素製造

非結晶複合物；

步驟2：使步驟1獲得之非結晶複合物與具30至70 μm 之平均顆粒直徑及100至200 μm 之90%累積顆粒直徑之低取代之羥基丙基纖維素混合；及

5 步驟3：使步驟2獲得之混合物製成固體製劑。

項目7：如項目6之藥學固體製劑，其係藉由於步驟1及步驟2間進一步包含使步驟1獲得之非結晶複合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟之方法製造。

項目8：如項目6之藥學固體製劑，其係藉由於步驟2及步驟
10 3間進一步包含使步驟2獲得之混合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟之方法製造。

項目9：一種製造項目2之藥學固體製劑之方法，此方法包含：

15 步驟1：自7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽，及含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素製造非結晶複合物；

20 步驟2：使步驟1獲得之非結晶複合物與具30至70 μm 之平均顆粒直徑及100至200 μm 之90%累積顆粒直徑之低取代之羥基丙基纖維素混合；及

步驟3：使步驟2獲得之混合物處理成固體製劑。

項目10：如項目9之方法，其中，步驟3係藉由使步驟2獲得之混合物處理成錠劑而實行。

項目11：如項目9或10之方法，進一步包含於步驟1及步驟2

間之使步驟1獲得之非結晶複合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟。

項目12：如項目9或10之方法，進一步包含於步驟2及步驟3間之使步驟2獲得之混合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟。

項目13：一種藥學固體製劑，包含：

(a)7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及

(c-2)羧甲基纖維素。

(此藥學固體製劑其後被稱為“固體製劑B”)

項目14：如項目13之藥學固體製劑，其中，羧甲基纖維素之含量係7至15重量%，其係以藥學固體製劑之總量為基準計。

項目15：一種製造項目13之藥學固體製劑之方法，此方法包含：

步驟1：自7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽，及含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素製造非結晶複合物；

步驟2：使步驟1獲得之非結晶複合物與羧甲基纖維素混合；及

步驟3：使步驟2獲得之混合物處理成固體製劑。

項目16：如項目15之方法，其中，步驟3係藉由使步驟2獲得之混合物處理成錠劑而實行。

項目17：如項目15或16之方法，進一步包含於步驟1及步驟2間之使步驟1獲得之非結晶複合物使用顆粒化方法處理成
5 顆粒之步驟。

項目18：如項目15或16之方法，進一步包含於步驟2及步驟3間之使步驟2獲得之混合物使用顆粒化方法處理成顆粒之
步驟。

項目19：一種藥學固體製劑，包含：

10 (a)7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及

(c-3)羧甲基澱粉鈉。

15 (此藥學固體製劑其後被稱為“固體製劑C”)

項目20：如項目19之藥學固體製劑，其中，羧甲基澱粉鈉之含量係0.5至15重量%，其係以藥學固體製劑之總量為基準計。

項目21：一種製造項目19之藥學固體製劑之方法，此方法
20 包含：

步驟1：自7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽，及含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素製造非結晶複合物；

步驟2：使步驟1獲得之非結晶複合物與羧甲基澱粉鈉混合；及

步驟3：使步驟2獲得之混合物處理成固體製劑。

項目22：如項目21之方法，其中，步驟3係藉由使步驟2獲得之混合物處理成錠劑而實行。

項目23：如項目21或22之方法，進一步包含於步驟1及步驟2間之使步驟1獲得之非結晶複合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟。

項目24：如項目21或22之方法，進一步包含於步驟2及步驟3間之使步驟2獲得之混合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟。

項目25：一種藥學固體製劑，包含：

(a)7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及

(c-4)交聯聚維酮。

(此藥學固體製劑其後被稱為“固體製劑D”)

項目26：如項目25之藥學固體製劑，其中，交聯聚維酮之含量係2至15重量%，其係以藥學固體製劑之總量為基準計。

項目27：一種製造項目25之藥學固體製劑之方法，此方法包含：

步驟1：自7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺

基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽，及含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素製造非結晶複合物；

5 步驟2：使步驟1獲得之非結晶複合物與交聯聚維酮混合；及

步驟3：使步驟2獲得之混合物處理成固體製劑。

項目28：如項目27之方法，其中，步驟3係藉由使步驟2獲得之混合物處理成錠劑而實行。

10 項目29：如項目27或28之方法，進一步包含於步驟1及步驟2間之使步驟1獲得之非結晶複合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟。

項目30：如項目27或28之方法，進一步包含於步驟2及步驟3間之使步驟2獲得之混合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟。

15 一種依據本發明之藥學固體製劑，包含：

(a)7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及

20 (c)至少一選自羧甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉、交聯聚維酮，及具30至70 μm 之平均顆粒直徑及100至200 μm 之90%累積顆粒直徑之低取代之羥基丙基纖維素所組成族群之成員。

於本發明中，含有作為組份(c)之具30至70 μm 之平均顆

粒直徑及100至200 μm 之90%累積顆粒直徑之低取代之羥基丙基纖維素之固體製劑被稱為固體製劑A；含有作為組份(c)之基本成份之羧甲基纖維素之固體製劑被稱為固體製劑B；含有作為組份(c)之基本成份之羧甲基澱粉鈉之固體製劑被稱為固體製劑C；且含有作為組份(c)之基本成份之交聯聚維酮之固體製劑被稱為固體製劑D。

於下係依序解釋固體製劑A、固體製劑B、固體製劑C，及固體製劑D：

固體製劑A

10 如上所述，本發明之固體製劑A包含：

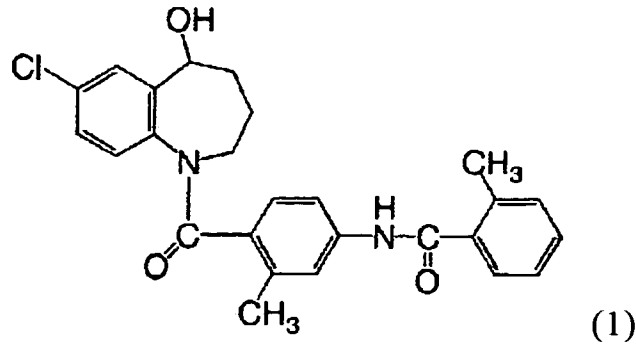
(a)7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽(苯并氮呋化合物)，

15 (b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；

(c-1)低取代之羥基丙基纖維素，其具有30至70 μm 之平均顆粒直徑，及100至200 μm 之90%累積顆粒直徑。

(a)苯并氮呋化合物

20 苯并氮呋化合物係以下列通式(1)表示之7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽。



苯并氮呋之鹽表示，例如，藉由混合可與通式(1)表示之苯并氮呋藥理可相容之酸或鹼性化合物混合而獲得之鹽。

- 5 與苯并氮呋形成鹽之鹼性化合物之例子包含金屬氫氧化物，諸如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈣；鹼金屬碳酸鹽；諸如，碳酸鈉；鹼金屬碳酸氫鹽，諸如，碳酸氫鈉；及鹼金屬醇酸鹽，諸如，甲醇酸鈉或乙醇酸鉀。

- 10 與苯并氮呋形成鹽之酸之例子包含無機酸，諸如，硫酸、硝酸、氫氯酸，或氫溴酸；及有機酸，諸如，乙酸、對-甲苯磺酸、乙烷磺酸、草酸、馬來酸、福馬酸、檸檬酸、琥珀酸，或苯甲酸。

苯并氮呋化合物之例子包含苯并氮呋之溶劑合物，諸如，水合物及乙醇合物。

- 15 作為苯并氮呋化合物之組份(A)可選自各種結晶多型物。另外，具有本發明之苯并氮呋化合物之立體異構物及光學異構物。亦可使用其等作為組份(a)。

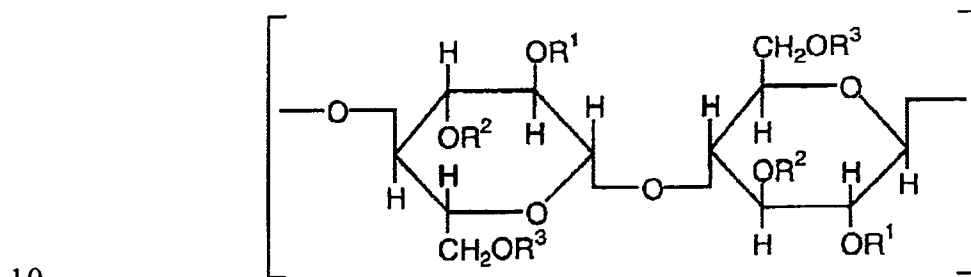
- 20 作為本發明之苯并氮呋化合物之各種不同物質可單獨或混合使用。更特別地，本發明之苯并氮呋化合物包含至少一選自7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯

甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮吡及其鹽所組成族群之成員。

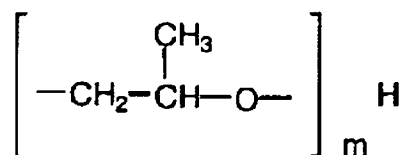
本發明之苯并氮吡化合物可以任何公開已知之方法製造，例如，日本未審查專利公告案第1992-154765號或第1999-21241號案揭示之方法。

(b) 羥基丙基纖維素

組份(b)係含有約50重量%或更大，較佳係約53至80重量%範圍，之量之羥基丙基之水溶性纖維素醚。組份(b)係具有以下列通式(2)表示之重複單元之化合物。



其中， R^1 、 R^2 及 R^3 每一者代表氫原子或如下之基：



(m 係不少於1之整數)。

含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素可為以前述化學式(2)表示之任何化合物。但是，於2%水溶液之情況，水溶液之黏度於20°C較佳係2至10cp，且更佳係3至6cp。

用於本發明之含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素可藉由公開已知之方法製造，或可選自可購得之產品。含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之

羥基丙基纖維素之上市商品之例子包含 "HPC-L"、
"HPC-SL"，及 "HPC-SSL"(Nippon Soda Co. Ltd.)，及 "Klucel
EF" (Hercules)。

(c-1)低取代之羥基丙基纖維素

5 低取代之羥基丙基纖維素係含有約5至16重量%之
量，較佳係約10至13重量%之量之羥基丙氧基之纖維素。

低取代之羥基丙基纖維素之平均顆粒直徑係約30至
70 μm ，較佳係45至65 μm ，之範圍。

再者，低取代之羥基丙基纖維素之90%累積顆粒直徑
10 一般係約100至200 μm ，且較佳範圍係150至200 μm 。

落於前述範圍內之平均顆粒直徑及90%累積顆粒直徑
確保固體製劑之崩解性質。

低取代之羥基丙基纖維素之含量可藉由依據，例如，
Japanese Pharmacopoeia之方法測量。

15 再者，低取代之羥基丙基纖維素之顆粒分佈及平均顆
粒直徑可藉由使用雷射繞射型之顆粒尺寸分佈分析器之乾
燥方法測量。形成之值被用以發現90%累積顆粒直徑。

低取代之羥基丙基纖維素以確保崩解性質而言較佳係
具有小的水溶性含量。水溶性含量較佳係約3%或更少。

20 用於本發明之低取代之羥基丙基纖維素可藉由公開已
知之方法製造，或可選自可購得產品。低取代之羥基丙基
纖維素之上市商品之例子包含 "LH-11"、"LH-21"，及
"LH-B1"(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)。

(c-1)低取代之羥基丙基纖維素可與其它崩解劑使用，

修正頁(夢)
102 年 4 月 26 日劃線

只要不損及本發明之效果。於此情況，數種崩解劑可與羥基丙基纖維素使用。

再者，(c-1)低取代之羥基丙基纖維素不僅作為崩解劑，亦作為其它類試劑，諸如，結合劑、稀釋劑，或其它
5 添加劑。

(c-1)低取代之羥基丙基纖維素因為可與藥物相容且易於處理而係較佳。

固體製劑A內之(a)苯并氮吡化合物之含量不被特別限制，且範圍廣泛。此含量一般係約0.01至95重量%，較佳係
10 約0.05至65重量%，且更佳係約0.1至50重量%。

(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素之含量以重量計一般係(a)苯并氮吡化合物之約0.01至2倍，較佳係約0.1至1.5倍，且特別佳係約0.2至1倍。

固體製劑A內之(c-1)低取代之羥基丙基纖維素之含量
15 一般係約1至15重量%，較佳係約2至13重%，且更佳係約3至12重量%。此範圍確保所欲之崩解性質。

(a)苯并氮吡化合物及(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素係以非結晶複合物之型式包含於固體製劑A內。

20 其它成份

除前述之組份(a)、(b)及(c-1)外，本發明之固體製劑A可含有用於藥學固體製劑之其它一般成份，諸如，稀釋劑、結合劑、pH調整劑、吸收促進劑、潤滑劑、著色劑、矯正物質，或香料。此等成份之含量係落於不損及本發明效果

之範圍內。

固體製劑A可為粉末、顆粒、錠劑、藥丸、膠囊等之型式。

其中，本發明以輕易服藥之利益而言較佳係粉末、顆
5 粒、膠囊，或錠劑之型式。錠劑型式係特別佳。

固體製劑A之製造方法

本發明之固體製劑A之製造方法包含下列之步驟1、2
及3。

步驟1：自7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺
10 基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮吡及/或其鹽(苯并氮
吡化合物)，及含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥
基丙基纖維素製造非結晶複合物；

步驟2：使步驟1獲得之非結晶複合物與低取代之羥基
丙基纖維素混合；及

15 步驟3：使步驟2獲得之混合物製成固體製劑。

下列係詳述步驟1、步驟2，及步驟3。

步驟1

步驟1係自苯并氮吡化合物，及含有50重量%或更大之
量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素製造非結晶複合物之方
20 法。非結晶複合物可以包含下列之許多方式製造。

i) 苯并氮吡化合物及含有50重量%或更大之量之羥基
丙氧基之羥基丙基纖維素被溶於有機溶劑，然後，有機溶
劑藉由已知方法蒸餾掉而獲得非結晶複合物之固體複合物
(例如，粉末)。

ii)非結晶複合物亦可使用熱熔融捏合技術(例如，使用二螺桿擠塑機)製造。此方法(未使用有機溶劑)具有諸如，低環境污染危險及高製造效率之優點。

5 iii)非結晶複合物亦可使用超音波錠劑製造機(旋轉製錠機、壓模成型機等)製造。

當於步驟1使用有機溶劑，可溶解含有苯并氮呋及50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素之任何傳統已知之有機溶劑可被使用。有機溶劑之例子包含較低之醇，諸如，甲醇、乙醇，或異丙醇；酮，諸如，丙酮、10 甲基乙基酮；鹵化之碳氫化物，諸如，二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿，或四氯化碳；及此等之混合溶劑。其間，較低之醇及鹵化碳氫之混合溶劑以可溶性、蒸餾等而言係特別佳。二氯甲烷及甲醇及/或乙醇之混合溶劑係特別佳。

當使用較低之醇及鹵化碳氫之混合溶液時，較低之15 醇及鹵化碳氫係以約99:1至1:99之重量比例混合。當使用甲醇及/或乙醇及二氯甲烷之混合溶液，甲醇及/或乙醇及二氯甲烷係以約99:1至1:99，較佳係10:90至40:60，之重量比例混合。0.01至5重量%之水可添加至有機溶劑。

當於步驟1使用有機溶劑，有機溶劑可藉由蒸發方法、20 噴灑乾燥方法、流體化床乾燥方法等蒸餾掉。噴灑乾燥方法係較佳。

本發明之非結晶複合物之形狀不被特別限制。非結晶複合物可呈粉末型式，或特定尺寸之圓形或矩形固體。

步驟2

步驟2係使步驟1自組份(a)及組份(b)製造之非結晶複合物與(c-1)低取代之羥基丙基纖維素混合之方法。混合方法不被特別限制。例如，擴散摻合機(容器旋轉型式)、動流混合器(機械攪拌型式)、捏合器、氣流型混合器等可被使用。

- 5 使非結晶複合物與組份(c-1)混合後，潤滑劑可被添加。添加潤滑劑產生某些效果，包含抑制於下列之使固體製劑處理成錠劑之步驟3中之阻礙。

- 潤滑劑之例子包含粉末狀之阿拉伯膠、棕櫚蠟、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、水合之二氧化矽、乾燥之
- 10 氫氧化鋁凝膠、脂肪酸之甘油酯、矽酸鎂、輕無水矽酸、結晶纖維素、氫化油、合成矽酸鋁、氧化鎂、小麥澱粉、白蜂蠟、重無水矽酸、脂肪酸之蔗糖酯、硬脂醇、硬脂酸、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸聚煙氧40酯、硬脂酸鎂、鯨蠟醇、明膠、滑石、碳酸鎂、沈澱之碳酸鈣、玉米澱粉、
- 15 乳糖、蔗糖、硬脂、馬鈴薯澱粉、福馬酸、硬脂基福馬酸鈉、聚氧乙烯(160)、聚氧丙烯(30)二醇、聚山梨醇酯80、聚乙二醇400、聚乙二醇600、聚乙二醇1500、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、黃蜂蠟、鋁矽酸鎂、甲基纖維素、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、硫酸鈣，及硫酸鎂。

- 20 本發明之製造方法較佳係包含於步驟1及步驟2之間使用顆粒化方法使非結晶複合物處理成顆粒之步驟1'，或於步驟2及步驟3之間使用顆粒化方法使步驟2形成之混合物處理成顆粒之步驟2'。

於步驟1'或步驟2'之顆粒化方法，較佳係使用稀釋劑及

結合劑。

用於顆粒化方法之稀釋劑之例子包含L-天門冬氨酸、麥芽糖糖漿粉末、阿拉伯膠、粉末狀阿拉伯膠、海藻酸、海藻酸鈉、預膠化澱粉、肌醇、乙基纖維素、乙烯及乙酸

5 5 乙烯酯共聚物、赤蘚糖醇、氯化鈉、高嶺土、酪蛋白、酪蛋白鈉、果糖、羧甲基澱粉鈉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、水合二氧化矽、非結晶氧化矽水合物、瓊脂、粉末狀之瓊脂、木糖醇、檸檬酸、甘胺酸、

10 10 脂肪酸之甘油酯、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、鋁矽酸鈉、矽酸鈣、矽酸鎂、輕無水矽酸、結晶纖維素、結晶纖維素及羧甲基纖維素鈉、氫化油、小麥澱粉、乙酸鉀、乙酸鈣、纖維素乙酸酯酞酸酯、氧化鈦、氧化鎂、 β -環糊精、重無水矽酸、酒石酸、脂肪酸之蔗糖酯、氫氧化鎂-氫氧化鋁共沈澱物、氫氧化鎂、硬脂基醇、硬脂酸，及硬脂

15 15 酸鈣、硬脂酸聚烴氧酯40、硬脂酸鎂、純化明膠、純化之蟲膠、純化之尿素、蔗糖、失水山梨醇半倍油酸酯、鯨蠟醇、十八十六醇、明膠、D-山梨糖醇、三元磷酸鈣、大豆氫化油、大豆卵磷脂、滑石、碳酸銨、碳酸鈣、碳酸鎂、低取代之羧甲基澱粉鈉、低取代之羥基丙基纖維素、糊精、

20 20 玉米澱粉、二氧化矽、乳酸鋁、乳酸鈣、乳糖單水合物、白蟲膠、白軟糖、馬鈴薯澱粉、結晶纖維素、羥基丙基澱粉、羥基丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素2208、羥丙基甲基纖維素2906、羥丙基甲基纖維素2910、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、部份預膠化澱粉、普魯蘭多醣、粉末狀蔗糖、

粉末狀氫化麥芽糖澱粉糖漿、果膠、共聚維酮、聚氧乙烯
 氫化蓖麻油60、聚苯乙烯磺酸鈉、聚山梨糖醇80、聚乙二
 醇400、聚乙二醇1500、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、麥
 芽糖醇、麥芽糖、麥芽糖單水合物、D-甘露醇、澱粉糖漿、
 5 無水檸檬酸、無水矽酸水合物、無水乳糖、無水硫酸鈉、
 無水二元磷酸鈣、甲基丙烯酸共聚物LD、鋁矽酸鎂、丙烯
 酸甲酯甲基丙烯酸共聚物、甲基纖維素、單硬脂酸鈣、單
 硬脂酸甘油酯、失水山梨醇單硬脂酸酯、月桂基硫酸鈉、
 硫酸鋁、硫酸鈣、DL-蘋果酸、磷酸單氫鈣、二元磷酸鈣、
 10 二元磷酸鈉、二元磷酸鉀、單元磷酸鈣，及磷酸二氫鈉二
 水合物。

結合劑之例子包含丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯共聚
 物分散液、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E、胺基烷基甲基
 丙烯酸酯共聚物RS、支鏈澱粉、麥芽糖糖漿粉末、阿拉伯
 15 膠、粉末狀阿拉伯膠、海藻酸鈉、預膠化澱粉、乙基纖維
 素、粉末狀水解明膠、酪蛋白酸鈉、果糖、羧乙烯基聚合
 物、羧甲基乙基纖維素、羧甲基澱粉鈉、羧甲基纖維素、
 羧甲基纖維素鈉、水合二氧化矽、瓊脂、氫化牛脂、粉末
 狀瓊脂、胍耳膠、甘油、輕無水矽酸、結晶纖維素、氫化
 20 油、合成矽酸鋁、聚[(2-氧-1吡咯烷基)乙烯]、共聚維酮、
 米粉、小麥澱粉、聚乙酸乙烯酯、纖維素乙酸酯酞酸酯、
 白蜂蠟、脂肪酸之蔗糖酯、硬脂基醇、硬脂酸、硬脂酸鈣、
 硬脂酸聚烴氧酯40、純化明膠、純化蟲膠、蔗糖、失水山
 梨醇倍半油酸酯、鯨蠟醇、蟲膠、脂肪酸之失水山梨醇酯、

D-山梨糖醇、大豆卵磷脂、碳酸鈣、低取代之羥基丙基纖維素、糊精、澱粉、大豆澱粉、黃芪膠、粉末黃芪膠、乳糖單水合物、濃縮甘油、白蟲膠、馬鈴薯澱粉、微結晶纖維素、羥基乙基纖維素、羥基乙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素2208、羥丙基甲基纖維素2906、羥丙基甲基纖維素2910、羥基丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、乙烯基吡咯烷酮及乙酸乙烯酯共聚物、葡萄糖、部份預膠化澱粉、福馬酸混合物、福馬酸及硬脂酸及聚乙炔基縮醛二乙基胺基乙酸酯，及羥基丙基甲基纖維素 2910、普魯蘭多醣、丙二醇、果膠、共聚維酮、聚氧乙炔(160)聚氧丙炔(30)二醇、聚山梨糖醇80、聚乙炔基縮醛二乙基胺基乙酸酯、完水水解之聚乙炔基醇、部份水解之聚乙炔基醇、聚磷酸鈉、聚乙二醇400、聚乙二醇1500、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、D-甘露醇、澱粉糖漿、黃蜂蠟、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物S、鋁矽酸鈉、偏磷酸鈉、甲基纖維素、單硬脂酸甘油酯，及月桂基硫酸鈉。

於依據本發明之製造方法，藉由於步驟1後實施步驟1'，或於步驟2後實施步驟2'，可改良含有低比例之組份(a)之固體製劑內之組份(a)之含量均一性。再者，固體製劑填充於製錠機之模具內被改良，因為固體製劑於顆粒化方法中被緻密化。步驟1'或2'之顆粒化方法不被特別限制，且任何顆粒化方法可依據，例如，目標藥劑型式而使用。顆粒化方法之例子包含乾顆粒化方法及濕顆粒化方法(例如，流

修正頁(共)
102年4月26日對線

體化床顆粒化方法、捏合顆粒化方法等)。

步驟3

步驟3係使步驟2獲得之混合物處理成固體製劑之步驟。

- 5 使混合物處理成固體製劑之方法係依目標藥劑型式而定。例如，當固體製劑之目標藥劑型式係錠劑時，混合物可以製錠機壓製。製錠方法之例子包含乾製錠方法、濕製錠方法，及外部潤滑製錠方法等。

再者，固體製劑可以膜塗覆而遮掩與藥物有關之味道，或改良光安定性。固體製劑A可以腸溶膜或持續釋放膜塗覆以改良胃腸道內之藥物釋放。

固體製劑B

本發明之固體製劑B含有：

- 15 (a)7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及

(c-2)羧甲基纖維素。

以下係詳述組份(a)、(b)及(c-2)之每一者。

- 20 (a)苯并氮呋化合物

固體製劑B使用與固體製劑A相同之苯并氮呋化合物。

- (b)羥基丙基纖維素

用於固體製劑B之羥基丙基纖維素係與用於固體製劑A之相同之含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基

丙基纖維素。

(c-2)羧甲基纖維素

羧甲基纖維素可以公開已知方法之一者製造。另外，商業項目(諸如，"NS-300"，Nichirin Chemical Co.製造之)係可輕易獲得。

固體製劑B可含有不會損及本發明效果之範圍內之與(c-2)羧甲基纖維素一起之其它崩解劑。於此情況，數種崩解劑可被使用。

(c-2)羧甲基纖維素不僅作為崩解劑，亦作為結合劑、稀釋劑，或其它添加劑。

固體配方物B內之(a)苯并氮呋化合物之含量不被特別限制，且可廣泛改變，但一般係約0.01至95重量%，較佳係約0.05至65重量%，且更佳係0.1至50重量%。

(b)含有至少50重量%之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素之比例一般係(a)苯并氮呋化合物之0.01至2倍，較佳係0.1至1.5倍，且特別佳係0.2至1倍。

固體製劑B內之(c-2)羧甲基纖維素之含量一般係7至15重量%，較佳係9至13重量%，且更佳係10至12重量%。此範圍內之含量確保所欲之崩解性質。

於固體製劑，(a)苯并氮呋化合物及(b)含有50重量%或更大之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素之每一者係呈非結晶複合物之型式。

其它成份

如固體製劑A，除組份(a)、(b)及(c-2)外，固體製劑B

可含有用於藥學固體製劑之其它成份。此等成份之例子包含稀釋劑、結合劑、pH調整劑、吸收促進劑、潤滑劑、著色口味劑，或香料。

5 此等額外成份之含量係落於不損及本發明效果之範圍內。

如固體製劑A，含有(a)苯并氮呋化合物、(b)含有50重量%或更大之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素，及(c-2)羧甲基纖維素之固體製劑B可為粉末、顆粒、錠劑、藥丸或膠囊之型式。其間，以輕物製備及藥劑而言，本發明較佳係
10 粉末、顆粒、膠囊，及錠劑之型式。錠劑型式係特別佳。

固體製劑B之製造方法

固體製劑B係以與固體製劑A相同之方式製造，但羧甲基纖維素被用以替代低取代之羥基丙基纖維素。

固體製劑C

15 本發明之固體製劑C包含：

(a)7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及

20 (c-3)羧甲基澱粉鈉。

下述係詳述組份(a)、(b)及(c-3)之每一者。

(a)苯并氮呋化合物

固體製劑C使用與固體製劑A相同之苯并氮呋化合物。

(b)羥基丙基纖維素

用於固體製劑C之羥基丙基纖維素係與用於固體製劑A之含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素相同。

(c-3)羧甲基澱粉鈉

5 羧甲基澱粉鈉可自可購得之項目輕易獲得，例如，"GLYCOLYS LV"(Roquette)，及"Primojel" (DMV)。部份預膠化之澱粉亦可作為組份(c-3)。

部份預膠化之澱粉可自可購得之項目輕易獲得，例如，"PCS"(Asahi Kasei Chemicals)、"Starch 10 1500"(Colorcon)，或"LYCATAB C"(Roquette)。

羧甲基澱粉鈉之平均顆粒直徑係，例如，不多於105 μm ，較佳係不多於80 μm ，且更佳係約20至65 μm 。

部份預膠化之澱粉之平均顆粒直徑係，例如，不多於150 μm ，較佳係不多於100 μm ，且更佳係約15至85 μm 。

15 再者，部份預膠化之澱粉之水溶性含量相對於室溫之水一般係約不多於20重量%，較佳係約不多於10重量%，且更佳係約1至4重量%。

此外，無金屬之部份預膠化之澱粉等當以小含量作為固體製劑之崩解劑時亦展現相對較為所欲之崩解性質。因此，當崩解劑之含量小時，無金屬之部份預膠化之澱粉可用於本發明之固體製劑。

20 當崩解劑含量增加時，以崩解性質而言，含金屬之羧甲基澱粉鈉係比無金屬之部份預膠化之澱粉更適合。

相反地，於諸如前述(c-1)低取代之羥基丙基纖維素或

(c-2)羧甲基纖維素之纖維素崩解劑，無論其含量，以崩解性質而言，無金屬之物質係比含金屬之物質更適合。

固體製劑C可含有於不損及本發明效果之範圍內之與(c-3)羧甲基澱粉鈉一起之其它崩解劑。於此情況，數種崩解劑可被使用。

(c-3)羧甲基澱粉鈉不僅作為崩解劑，亦可作為結合劑、稀釋劑，或另外之添加劑。

固體配製物B內之(a)苯并氮呋化合物之含量係不受特別限制，且可廣泛變化，但一般係約0.01至95重量%，較佳係約0.05至65重量%，且更佳係0.1至50重量%。

(b)含有至少50重量%之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素一般係(a)苯并氮呋化合物之約0.01至2倍，較佳係約0.1至1.5倍，且特別佳係約0.2至1倍。

固體製劑C內之(c-3)羧甲基澱粉鈉之含量一般係約0.5至15重量%，較佳係約1至10重量%，且更佳係約1至5重量%。此範圍之含量確保所欲之崩解性質。

當使用部份預膠化之澱粉作為組份(c-3)時，含量不受特別限制；但是，此含量一般係約1至15重量%，較佳係約2至10重量%，且更佳係約3至7重量%，其係以固體製劑之全部含量為基準計。

其它成份

如固體製劑A般，除組份(a)、(b)及(c-3)外，固體製劑C可合有用於藥學固體製劑之其它成份。此等成份之例子包含稀釋劑、結合劑、pH調整劑、吸收促進劑、潤滑劑、著

色口味劑，或香料。

此等另外成份之含量係落於不損及本發明效果之範圍內。

如固體製劑A般，含有(a)苯并氮呋化合物、(b)含有50
5 重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素，及(c-3)
羧甲基澱粉鈉之固體製劑C可呈粉末、顆粒、錠劑、藥丸或
膠囊之型式。其間，以輕易製備及藥劑而言，本發明較佳
係粉末、顆粒、膠囊，及錠劑。錠劑係特別佳。

固體製劑C之製造方法

10 固體製劑C係以與固體製劑A相同之方式製備，但羧甲
基澱粉鈉被使用以替代低取代之羥基丙基纖維素。

固體製劑D

依據本發明之固體製劑D包含：

(a)7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯
15 甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基
纖維素；及

(c-4)交聯聚維酮。

以下係詳述組份(a)、(b)及(c-4)之每一者。

20 (a)苯并氮呋化合物

用於固體製劑D之苯并氮呋化合物係與用於固體製劑
A之苯并氮呋化合物相同。

(b)羥基丙基纖維素

用於固體製劑D之羥基丙基纖維素係與用於固體製劑

A之含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素相同。

(c-4)交聯聚維酮

交聯聚維酮係指N-乙烯基-2-吡咯烷酮之合成交聯均聚物，其係不溶於水。

固體製劑D之(a)苯并氮呋化合物之含量並不受特別限制，且可廣泛改變，但一般係約0.01至95重量%，較佳係約0.05至65重量%，且更佳係0.1至50重量%。

(b)含有至少50重量%之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素一般係(a)苯并氮呋化合物之約0.01至2倍，較佳係約0.1至1.5倍，且特別佳係約0.2至1倍。

固體製劑D內之(c-4)交聯聚維酮之含量一般係約2至15重量%，較佳係約3至12重量%，且更佳係約3至10重量%。此範圍內之含量係確保所欲之崩解性質。

除(c-4)交聯聚維酮外，固體製劑D可含有用於藥學固體製劑之其它崩解劑。於此情況，數種崩解劑可被使用。(c-4)交聯聚維酮不僅作為崩解劑，但亦作為結合劑、稀釋劑，或另外之添加劑。

其它成份

除組份(a)、(b)及(c-4)外，固體製劑D可含有用於藥學固體製劑之其它成份。此等成份之例子包含稀釋劑、結合劑、pH調整劑、吸收促進劑、潤滑劑、著色口味劑，或香料。此等另外成份之含量係落於不損及本發明效果之範圍內。

含有(a)苯并氮呋化合物、(b)含有50重量%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素，及(c-4)交聯聚維酮之固體製劑D可呈粉末、顆粒、錠劑、藥丸或膠囊之型式。其間，以輕易製備及藥劑而言，本發明較佳係粉末、顆粒、膠囊，及錠劑之型式。錠劑係特別佳。

固體製劑D之製造方法

固體製劑D係以與固體製劑A相同之方式製造，但交聯聚維酮被使用以替代低取代之羥基丙基纖維素。

呈藥劑型式之本發明之固體製劑A至D之每一單元較佳係含有約0.1至120毫克，較佳係約1至90毫克，且更佳係約5至60毫克，之量之作為活性成份之(a)苯并氮呋化合物。

固體製劑A至D之劑量係依用途、患者之狀況(包含年齡及性別)、疾病程度等而決定。一般，作為活性成份之(a)苯并氮呋化合物之每天之量係患者體重每公斤為約0.02至2毫克。

發明功效

本發明之藥學固體製劑顯示較佳之崩解性質及優異之可溶性，導致活性成份於胃腸道內之足夠吸收性。

特別地，依據本發明之固體製劑A確保遠為較佳之崩解性質及優異之可溶性，導致活性成份於胃腸道內之足夠吸收性。

再者，於錠劑型式，本發明之固體製劑A確保產物之均一崩解性質，藉此降低產物間於崩解時間之改變。因此，固體製劑A被預期展現最佳之不變的藥理效果，且因此係數

修正頁(共)
102年4月26日對線

佳。

依據本發明之方法製造具有此等有利特性之藥學固體製劑。

【實施方式】

5 實行本發明之最佳模式

本發明於下係參考參考例、實施例、比較例，及實驗例而作更特別地說明；但是，本發明並不限於此等範例。

參考例1(非結晶粉末之製備)

100克之7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺
10 基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋(其後稱"主要成份")及50克之含有53至78重量%之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素(HPC-SL; Nippon Soda Co. Ltd.)溶於1,390克之二氯甲烷及350克之乙醇之混合溶液。此溶液以ODT-8噴灑乾燥器
15 直空乾燥器(Tabai Espec Corporation)乾燥而製備非結晶粉末。

參考例2(顆粒化物質之製備)

135克之非結晶粉末、222克之乳糖單水合物、60克之玉米澱粉，及60克之結晶纖維素被混合，且混合物被置於
20 Multiplex MP-01攪拌流體化床顆粒化乾燥器(Powrex Corporation)。流體化床顆粒化係以240克之5 w/v%之含有53至78重量%之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素之水溶液(HPC-L; Nippon Soda Co., Ltd.)，及其後乾燥而實行。顆粒化物質因而被獲得。

於下之實施例及比較例，下列產物被作為組份(c)。

組份(c)

· 低取代之羥基丙基纖維素(45至65 μm 之平均顆粒直徑，及150至200 μm 之90%累積顆粒直徑；羥基丙氧基之含量 = 10.0至12.9重量%) (LH-11; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

· 低取代之羥基丙基纖維素(35至55 μm 之平均顆粒直徑，及100至150 μm 之90%累積顆粒直徑；羥基丙氧基之含量 = 10.0至12.9重量%)(LH-21; Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.)

· 低取代之羥基丙基纖維素(17至23 μm 之平均顆粒直徑，及40至100 μm 之90%累積顆粒直徑；羥基丙氧基之含量 = 10.0至12.9重量%)(LH-31; Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.)

· 低取代之羥基丙基纖維素(45至65 μm 之平均顆粒直徑，及100至150 μm 之90%累積顆粒直徑；羥基丙氧基之含量 = 10.0至12.9重量%) (LH-B1; Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.)

· 羧甲基纖維素((羧甲基纖維素) NS-300; Nichirin Chemical Industries Ltd.)

· 羧甲基澱粉鈉(Primojel; DMV; 以63 μm 之篩網篩選後，5%或更少之顆粒留於篩網上)

· 部份預膠化之澱粉(PCS PC-10; Asahi Kasei Chemicals; 70 μm 之平均顆粒直徑；不多於3重量%之水溶性含量)

· 交聯聚維酮(Polyplasdone XL; ISP; 75 μm 之平均顆粒

直徑)

· 羧甲基纖維素鈣((羧甲基纖維素鈣) ECG-505;
Nichirin Chemical Industries, Ltd.)

· 交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲基纖維素鈉)
5 Ac-Di-Sol; FMC International)

實施例1

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.3克之
LH-11，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。使用 Autograph AG-I
Universal Testing Instruments (Shimadzu Corporation)，含有
10 15毫克之主要成份之約84毫克重量之扁平錠劑(6mm直徑)
於6kN壓製速度下以20 mm/分鐘之壓製速率製造。

實施例2

24.5克之於上述參考例2中製備之顆粒化物質、1.4克之
LH-11，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克主要成份
15 之約87毫重量之扁平錠劑以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之LH-11之含量係5.2重量%。

實施例3

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、2.9克之
LH-11，及0.4克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成
20 份之約92毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式
製造。

此扁平錠劑內之LH-11之含量係10.3重量%。

實施例4

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、4.4克之

LH-11，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約97毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之LH-11之含量係14.9重量%。

5 實施例5

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.5克之LH-21，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約87毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

10 此扁平錠劑內之LH-21之含量係5.2重量%。

實施例6

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.5克之LH-B1，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約87毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

15 此扁平錠劑內之LH-B1之含量係5.2重量%。

比較例1

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約83毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

20

比較例2

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.1克之LH-31，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約84毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式

製造。

此扁平錠劑內之LH-31之含量係1.2重量%。

比較例3

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.5克之
5 LH-31，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約87毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之LH-31之含量係5.2重量%。

比較例4

10 24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.3克之Ac-Di-Sol，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約84毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之Ac-Si-Sol之含量係1.2重量%。

15 比較例5

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、1.3克之Ac-Di-Sol，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約87毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

20 此扁平錠劑內之Ac-Di-Sol之含量係5.2重量%。

比較例6

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、2.9克之Ac-Di-Sol，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約92毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方

式製造。

此扁平錠劑內之Ac-Di-Sol之含量係10.3重量%。

比較例7

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、4.4克之
5 Ac-Di-Sol，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要
成份之約97毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方
式製造。

此扁平錠劑內之Ac-Di-Sol之含量係14.9重量%。

比較例8

10 24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.3克之
ECG-505，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要
成份之約84毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方
式製造。

此扁平錠劑內之ECG-505之含量係1.2重量%。

比較例9

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、1.4克之
ECG-505，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要
成份之約87毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方
式製造。

20 此扁平錠劑內之ECG-505之含量係5.2重量%。

比較例10

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、2.9克之
ECG-505，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要
成份之約92毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方

式製造。

此扁平錠劑內之ECG-505之含量係10.3重量%。

比較例11

24.5克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、4.4克之
5 ECG-505，及0.3克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要
成份之約97毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方
式製造。

此扁平錠劑內之ECG-505之含量係14.9重量%。

實驗例1

10 每一者使用六個錠劑，實施例1至6及比較例1至11製備
之個別錠劑係依據Japanese Pharmacopoeia所揭示之崩解測
試方法檢測其崩解性質(測試流體：水，無碟片)。

第1表顯示實施例1至6及比較例1至11之崩解測試之結
果。

15

第1表

扁平錠劑	崩解時間(秒，平均±標準偏差)
實施例 1 (LH-11, 1.2%)	70.8 ± 5.8
實施例 2 (LH-11, 5.2%)	63.7 ± 3.9
實施例 3 (LH-11, 10.3%)	52.8 ± 2.4
實施例 4 (LH-11, 14.9%)	60.5 ± 2.0
實施例 5 (LH-21, 5.2%)	79.8 ± 10.7
實施例 6 (LH-B1, 5.2%)	75.5 ± 1.9
比較例 1 (無崩解劑)	95.8 ± 6.1
比較例 2 (LH-31, 1.2%)	104.7 ± 6.2
比較例 3 (LH-31, 5.2%)	130.3 ± 37.4
比較例 4 (Ac-Di-Sol, 1.2%)	92.3 ± 3.0
比較例 5 (Ac-Di-Sol, 5.2%)	161.3 ± 12.0
比較例 6 (Ac-Di-Sol, 10.3%)	163.8 ± 3.5
比較例 7 (Ac-Di-Sol, 14.9%)	188.0 ± 3.8
比較例 8 (ECG-505, 1.2%)	85.5 ± 3.9
比較例 9 (ECG-505, 5.2%)	100.5 ± 5.1
比較例 10 (ECG-505, 10.3%)	130.3 ± 4.5
比較例 11 (ECG-505, 14.9%)	170.0 ± 5.1

第1表顯現下述。

對於使用 LH-31(低取代之羥基丙基纖維素(17至23 μm 之平均顆粒直徑，及40至100 μm 之90%累積顆粒直徑)之比較例2及3之錠劑，崩解時間係比不含有崩解劑之比較例1更長。

- 5 含有1.2重量%之Ac-Di-Sol(交聯羧甲基纖維素鈉)之比較例4之錠劑及含有1.2重量%之ECG-505(羧甲基纖維素鈉)之比較例8之錠劑之崩解時間係比不含有任何崩解劑之比較例1之錠劑些微較短。但是，藉由增加錠劑內之Ac-Di-Sol及ECG-505之比例至5.2重量%，10.3重量%，及14.9重量
- 10 % (比較例5至7及比較例9至11)，崩解時間顯著增長。

雖然比較例4至7使用之Ac-Di-Sol及比較例8至11使用之ECG-505係已知作為超崩解劑，但使用此等崩解劑以替代用於本發明之崩解劑之錠劑變成展現不足之崩解性質。再者，當其量增加時，崩解性質明顯降低。

- 15 相反地，如第1表所示，與比較例1至11相比，崩解時間於使用LH-11作為崩解劑之實施例1至4顯著變短，且所欲之崩解性質被獲得。

另外，於實施例5之固體製劑(其係使用LH-21作為崩解劑)，崩解時間係比不含有任何崩解劑之比較例1更短，且

20 所欲之崩解性質被獲得。

再者，於實施例6之固體製劑(其係使用LH-B1作為崩解劑)，崩解時間係比不含有任何崩解劑之比較例1更短。所欲之崩解性質因而被獲得。

實驗例2

第2表顯示實施例2、5及6與比較例3之每一者之六個固體樣品(編號1至6)之崩解時間之平均值及偏差，其係以上述實驗例1測量。

第2表

	固體製劑編號	實施例 2	實施例 5	實施例 6	比較例 3
崩解時間 (秒)	1	58	70	73	106
	2	60	72	74	107
	3	64	73	75	112
	4	66	80	76	121
	5	66	86	77	132
	6	68	98	78	204
平均崩解時間 (秒)		63.7	79.8	75.5	130.3
偏差(秒)		3.9	10.7	1.9	37.4

5 如第2表所示，使用LH-11作為崩解劑之實施例2之崩解時間偏差係3.9秒；使用LH-21之實施例5之崩解時間偏差係10.7秒；且使用LH-B1之實施例6之崩解時間之偏差係1.9秒。即，崩解時間偏差對於實施例 2、5及6之錠劑皆係小的；更特別地，此等實施例之錠劑確保持一之藥理效果。

10 同時，使用LH-31之比較例3之崩解時間係37.4秒，其係非常大。

實施例7

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.5克之NS-300，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約87毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之NS-300之含量係5.2重量%。

實施例8

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、1.0克之NS-300，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約92毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之NS-300之含量係10.3重量%。

實驗例3

崩解測試係對實施例7及8之六個固體樣品之每一者使用依據Japanese Pharmacopoeia之崩解測試方法進行(測試流體：水，無碟片)。

第3表顯示實施例7至8之崩解測試之結果。

第3表

	崩解時間(秒,平均±標準偏差)
實施例 7 (NS-300, 5.2%)	88.8±7.0
實施例 8 (NS-300, 10.3%)	55.2±15.1

第3表顯示下述。

於實施例7及8之固體製劑(其係使用NS-300作為崩解劑)，其崩解時間係比不含有任何崩解劑之比較例 1者(顯示於第1表)更短，且所欲之崩解性質被獲得。

特別地，實施例8(其於每一錠劑中使用10.3重量%之NS-300)之崩解時間係顯著地比比較例1至11者更短。實施例8之崩解性質因此係優異的。

20 實施例9

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.1克之

Primojel，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約84毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之Primojel之含量係1.2重量%。

5 實施例10

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.5克之Primojel，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約87毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

10 此扁平錠劑內之Primojel之含量係5.2重量%。

實施例11

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、1.0克之Primojel，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約92毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

15 此扁平錠劑內之Primojel之含量係10.3重量%。

實施例12

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.5克之PCS PC-10，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約87毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

20 此扁平錠劑內之PCS C-10之含量係5.2重量%。

實施例13

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、1.0克之

修正頁(本)
102年4月26日對錄

PCS PC-10，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約92毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之PCS C-10之含量係10.3重量%。

5 實驗例4

崩解測試係對實施例9至13之六個固體樣品之每一者使用依據Japanese Pharmacopoeia之崩解測試方法進行(測試流體：水，無碟片)。

第4表顯示實施例9至13之崩解測試之結果。

10

第4表

	崩解時間 (秒, 平均±標準偏差)
實施例 9 (Primojel, 1.2%)	58.8±7.4
實施例 10 (Primojel, 5.2%)	65.2±4.2
實施例 11 (Primojel, 10.3%)	72.2±7.4
實施例 12 (PCS PC-10, 5.2%)	87.2±5.3
實施例 13 (PCS PC-10, 10.3%)	92.5±2.9

第4表顯示下述。

於實施例9至11之固體製劑(其係使用Primoje (羧甲基澱粉鈉)作為崩解劑)，崩解時間係比不含有任何崩解劑之比較例1者更短，且所欲之崩解性質被獲得。

15 特別地，與比較例1至11相比，實施例9(其係使用1.2重量%之Primojel作為崩解劑)之崩解時間顯著較短。實施例9之崩解性質因此係優異的。

另外，於實施例12及13之固體製劑(其係使用PCS PC-10(部份預膠化之澱粉)作為崩解劑，崩解時間係比不含有崩解劑之比較例1更短，且所欲之崩解性質被獲得。

實施例14

5 8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.1克之 Polyplasdone XL，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約84毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之Polyplasdone XL之含量係1.2重量%。

10 實施例15

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、0.5克之 Polyplasdone XL，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約87毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

15 此扁平錠劑內之Polyplasdone XL之含量係5.2重量%。

實施例16

8.2克之於上述參考例2製備之顆粒化物質、1.0克之 Polyplasdone XL，及0.1克之硬脂酸鎂被混合。含有15毫克之主要成份之約92毫克重量之扁平錠劑係以與實施例1相同之方式製造。

此扁平錠劑內之Polyplasdone XL之含量係10.3重量%。

實驗例5

崩解測試係對實施例14至16之六個固體樣品之每一者使用依據Japanese Pharmacopoeia之崩解測試方法進行(測

試流體：水，無碟片)。

第5表顯示實施例14至16之崩解測試之結果。

第5表

	崩解時間 (秒, 平均±標準偏差)
實施例 14 (Polyplasdone L, 1.2%)	80.5±19.9
實施例 15 (Polyplasdone XL, 5.2%)	73.5±6.6
實施例 16 (Polyplasdone XL, 10.3%)	53.8±3.4

第5表顯示下述。

- 5 於實施例14至16之固體製劑(其係使用Polyplasdone XL(交聯聚維酮)作為崩解劑，崩解時間係比比較例1至11者更短，且所欲崩解性質被獲得。

特別地，崩解時間於實施例16(其係使用含有10.3重量%之Polyplasdone XL之固體製劑)係顯藉較短。實施例16之崩解時間因此係優異的。

實施例17

270克之參考例1獲得之非結晶粉末、50.5克之乳糖單水合物、60克之玉米澱粉，及60克之結晶纖維素被混合，且混合物置於Multiplex MP-01攪拌流體化床顆粒化乾燥器(Powrex Corporation)內。流體化床顆粒化係以240克之5 w/v%之含有53至78重量%之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素水溶液實行，其後乾燥。顆粒化物質因而以與參考例2相同之方式獲得。獲得之顆粒化物質與27克之LH-11、0.48克之FDC藍編號2鋁沈澱顏料，及6克之硬脂酸鎂混合製備

用於錠劑之顆粒。藉由獲得之顆粒，扁平錠劑係以旋轉式製錠機 12HUK-AWC(Kikusui Seisakusho Ltd.之產品)以 40rpm且於900kg之壓製力下製造。每一錠劑係約162毫克重量，8mm直徑，且含有60毫克之主要成份。每一錠劑內之

5 LH-11含量係5.6重量%。

實施例18

112.5克之參考例1獲得之非結晶粉末、5184.6克之乳糖單水合物、50克之玉米澱粉，及50克之結晶纖維素被混合，且混合物置於Multiplex MP-01攪拌流體化床顆粒化乾燥器

10 (Powrex Corporation)內。流體化床顆粒化係以200克之5 w/v%之含有53至78重量%之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素水溶液實行，其後乾燥。顆粒化物質因而以與參考例2

相同之方式獲得。獲得之顆粒化物質與22.5克之LH-11、0.43克之FDC藍編號2鋁沈澱顏料，及5克之硬脂酸鎂混合製備

15 用於錠劑之顆粒。藉由獲得之顆粒，扁平錠劑係以旋轉式製錠機 12HUK-AWC(Kikusui Seisakusho Ltd.之產品)以 40rpm且於900kg之壓製力下製造。每一錠劑係約174毫克重量，8mm直徑，且含有30毫克之主要成份。每一錠劑內之

LH-11含量係5.2重量%。

20 實施例19

藉由實施例18獲得之顆粒，扁平錠劑係以旋轉式製錠機 12HUK-AWC(Kikusui Seisakusho Ltd.之產品)以40rpm且於900kg之壓製力下製造。每一錠劑係約87毫克重量，6mm直徑，且含有15毫克之主要成份。每一錠劑內之LH-11含量

係5.2重量%。

實施例20

56.3克之參考例1獲得之非結晶粉末、255.8克之乳糖單水合物、50克之玉米澱粉，及50克之結晶纖維素被混合，
5 且混合物置於Multiplex MP-01攪拌流體化床顆粒化乾燥器 (Powrex Corporation)內。流體化床顆粒化係以200克之5 w/v%之含有53至78重量%之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素水溶液實行，其後乾燥。顆粒化物質因而以與參考例2
10 相同之方式獲得。獲得之顆粒化物質與22.5克之LH-11、0.45 克之FDC藍編號2鋁沈澱顏料，及5克之硬脂酸鎂混合製備用於錠劑之顆粒。藉由獲得之顆粒，扁平錠劑係以旋轉式製錠機12HUK-AWC(Kikusui Seisakusho Ltd.之產品)以40rpm且於1000kg之壓製力下製造。每一錠劑係約180毫克重量，8mm直徑，且含有15毫克之主要成份。每一錠劑內
15 之LH-11含量係5.0重量%。

實施例21

33.75克之參考例1獲得之非結晶粉末、350.25克之乳糖單水合物、60克之玉米澱粉，及60克之結晶纖維素被混合，
且混合物置於Multiplex MP-01攪拌流體化床顆粒化乾燥器
20 (Powrex Corporation)內。流體化床顆粒化係以240克之5 w/v%之含有53至78重量%之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素水溶液實行，其後乾燥。顆粒化物質因而以與參考例2
相同之方式獲得。獲得之顆粒化物質與27克之LH-11，及6
克之硬脂酸鎂混合製備用於錠劑之顆粒。藉由獲得之顆

粒，扁平錠劑係以旋轉式製錠機 12HUK-AWC(Kikusui Seisakusho Ltd.之產品)以 50rpm 且於 1000kg 之壓製力下製造。每一錠劑係約 183 毫克重量，8mm 直徑，且含有 7.5 毫克之主要成份。每一錠劑內之 LH-11 含量係 4.9 重量%。

5

產業上之應用

本發明之藥學固體製劑含有 (a) 苯并氮呋化合物，(b) 含有 50 重量% 或更大之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及崩解劑，其係 (c-1) 低取代之羥基丙基纖維素，(c-2) 羧甲基纖維素，(c-3) 羧甲基澱粉鈉，或 (c-4) 交聯聚維酮。藉由此組成物，本發明之藥學固體製劑確保較佳之崩解性質及優異之可溶性，導致活性成份經由胃腸道而足夠吸收。本發明之藥學固體製劑因而作為醫藥領域之許多用途。本發明之製造方法提供具此等較佳特性之藥學固體製劑。

15 (無)

【圖式簡單說明】

【主要元件符號說明】

(無)

第97122847號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：102年4月26日

十、申請專利範圍：

1. 一種藥學固體製劑，包含：

(a) 7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

5 (b) 含有50%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及

(c) 至少一選自羧甲基纖維素(carmellose)、羧甲基澱粉鈉、交聯聚維酮(crospovidone)，及具30至70 μ m之平均顆粒直徑及100至200 μ m之90%累積顆粒直徑之低取代之羥基丙基纖維素所組成族群之成員。

10

2. 一種藥學固體製劑，包含：

(a) 7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

15 (b) 含有50%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；

(c-1) 低取代之羥基丙基纖維素，其具有30至70 μ m之平均顆粒直徑，及100至200 μ m之90%累積顆粒直徑。

3. 如申請專利範圍第2項之藥學固體製劑，其中，該低取代之羥基丙基纖維素具有45至65 μ m之平均顆粒直徑，及

20 100至200 μ m之90%累積顆粒直徑。

4. 如申請專利範圍第2項之藥學固體製劑，其中，該藥學固體製劑係錠劑型式。

5. 如申請專利範圍第2項之藥學固體製劑，其係藉由一種包含下述之方法獲得：

第 97122847 號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：102 年 4 月 26 日

步驟 1：自 7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基氨基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽，及含有 50%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素製造非結晶複合物；

5 步驟 2：使步驟 1 獲得之該非結晶複合物與具 30 至 70 μm 之平均顆粒直徑及 100 至 200 μm 之 90% 累積顆粒直徑之低取代之羥基丙基纖維素混合；及

步驟 3：使步驟 2 獲得之混合物製成固體製劑。

6. 如申請專利範圍第 5 項之藥學固體製劑，其係藉由一種
10 於步驟 1 及步驟 2 間進一步包含使步驟 1 獲得之該非結晶複合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟之方法製造。

7. 如申請專利範圍第 5 項之藥學固體製劑，其係藉由一種
於步驟 2 及步驟 3 間進一步包含使步驟 2 獲得之該混合物
使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟之方法製造。

15 8. 一種製造申請專利範圍第 2 項之藥學固體製劑之方法，
該方法包含：

步驟 1：自 7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基氨基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽，及含有 50%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素製造非
20 結晶複合物；

步驟 2：使步驟 1 獲得之該非結晶複合物與具 30 至 70 μm 之平均顆粒直徑及 100 至 200 μm 之 90% 累積顆粒直徑之低取代之羥基丙基纖維素混合；及

步驟 3：使步驟 2 獲得之混合物處理成固體製劑。

第97122847號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：102年4月26日

9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中，步驟3係藉由使步驟2獲得之該混合物處理成錠劑而實行。
10. 如申請專利範圍第8或9項之方法，進一步包含於步驟1及步驟2間之使步驟1獲得之該非結晶複合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟。
11. 如申請專利範圍第8或9項之方法，進一步包含於步驟2及步驟3間之使步驟2獲得之該混合物使用顆粒化方法處理成顆粒之步驟。
12. 一種藥學固體製劑，包含：
- 10 (a) 7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及其鹽；
- (b) 含有50%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及
- (c-2) 羧甲基纖維素。
- 15 13. 如申請專利範圍第12項之藥學固體製劑，其中，該羧甲基纖維素之含量係7至15重量%，其係以該藥學固體製劑之總量為基準計。
14. 一種藥學固體製劑，包含：
- 20 (a) 7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及其鹽；
- (b) 含有50%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及
- (c-3) 羧甲基澱粉鈉。
15. 如申請專利範圍第14項之藥學固體製劑，其中，該羧甲

第97122847號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：102年4月26日

基澱粉鈉之含量係0.5至15重量%，其係以該藥學固體製劑之總量為基準計。

16. 一種藥學固體製劑，包含：

(a) 7-氯-5-羥基-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲醯基胺基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-苯并氮呋及/或其鹽；

(b) 含有50%或更大之量之羥基丙氧基之羥基丙基纖維素；及

(c-4) 交聯聚維酮。

17. 如申請專利範圍第16項之藥學固體製劑，其中，該交聯聚維酮之含量係2至15重量%，其係以該藥學固體製劑之總量為基準計。