



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I610691 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：102111387

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K9/20 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/29 日本

JP2012-075832

2012/09/20 日本

JP2012-206895

2012/09/20 日本

JP2012-206896

2012/12/18 日本

JP2012-275942

(71)申請人：大賽璐股份有限公司 (日本) DAICEL CORPORATION (JP)

日本

霓麒麟化學工業股份有限公司 (日本) NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD

(JP)

日本

(72)發明人：平邑隆弘 HIRAMURA, TAKAHIRO (JP)；以倉聖 IKURA, KIYOSHI (JP)；石川左

枝 ISHIKAWA, SAE (JP)；岡林智仁 OKABAYASHI, TOMOHITO (JP)；橋川尚

弘 HASHIKAWA, NAOHIRO (JP)；森田哲郎 MORITA, TETSURO (JP)；池田君

子 IKEDA, KIMIKO (JP)；若山晴香 WAKAYAMA, HARUKA (JP)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

TW I376243

US 2851453

審查人員：俞樹生

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

含酸型羧甲基纖維素之崩壞性粒子組成物之製造方法、該組成物及含該組成物之口腔內崩壞錠劑

(57)摘要

本發明之目的在於提供一種具有優異之錠劑硬度及崩壞性之口腔內崩壞錠劑、及即便以相對較低之打錠壓縮力亦可獲得此種口腔內崩壞錠劑即可賦予優異之成形性之崩壞性粒子組成物及其製造方法等。

本發明係關於一種崩壞性粒子組成物之製造方法，係包含由酸型羧甲基纖維素(acidic carboxymethyl cellulose)構成之第一崩壞劑成分、酸型羧甲基纖維素以外之第二崩壞劑成分及賦形劑之三成分之崩壞性粒子組成物的製造方法，其特徵在於包含：第一濕式造粒步驟，其使用該三成分中之任意二成分；及第二濕式造粒步驟，其至少使用經第一濕式造粒步驟獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分；本發明關於一種進而含有結晶纖維素作為第四成分之該製造方法、進而包含對經第二濕式造粒步驟獲得之造粒物中混合結晶纖維素之第三步驟的該製造方法、以及藉由該等製造方法獲得之崩壞性粒子組成物。

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)

含酸型羧甲基纖維素之崩壞性粒子組成物之製造方法、該組成物及含該組成物之口腔內崩壞錠劑

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種含酸型羧甲基纖維素且可利用多階段之造粒製程製造之崩壞性粒子組成物及其製造方法、以及含該組成物之口腔內崩壞錠劑等。

【先前技術】

【0002】 目前為止，作為難以咽下藥劑之患者、高齡者、小兒等可安全地服用且不需以水即可容易地服用之方便性較高之形態，業界開發有口腔內崩壞錠劑。口腔內崩壞錠劑重要的是與通常之錠劑同樣地具有如於錠劑製造時或者輸送中或開封時不產生錠劑之缺損及粉化等即具有充分之破壞強度(錠劑硬度)，並且具有於口腔內迅速崩壞之優異之崩壞性(崩壞時間)。

【0003】 又，於製造錠劑時，要求有優異之成形性。此處所言之成形性係指打錠壓縮力與於該打錠壓縮力下獲得的錠劑硬度之關係。於必需較高之打錠壓縮力之製法中，打錠裝置之性能上之制約、生產性之下降、錠劑中所含之包衣微粒子之功能下降等可能成為問題，因此亦重要的是構成錠劑之粒子或粒子組成物具有優異之成形性、即具有如可於相同之打錠壓縮力下獲得更高之錠劑硬度或可於更低之打錠壓縮力下達成相同之錠劑硬度的性質。

【0004】 此處，錠劑硬度與崩壞性係彼此相反之性質，通常有如下傾向：若爲了增加硬度而增大成型壓力，則崩壞時間變長，若爲了縮短崩壞時間而減小成型壓力，則硬度變小。因此，爲了達成該兩種性質並存或兩種性質間之最佳平衡，業界開發有各種技術。

【0005】 進而，爲了對構成錠劑之粒子或粒子組成物賦予優異之成形性，業界對粒子之成分或造粒方法等進行了研究。

【0006】 又，酸型羧甲基纖維素係別名稱作「羧甲纖維素 (carmellose)」之纖維素衍生物，具有一旦加水則膨潤但成爲幾乎無黏稠性的懸浮液之性質，以基劑、結合劑、賦形劑或崩壞劑之形式用作口腔內崩壞錠劑之成分。

【0007】 又，結晶纖維素係利用酸將來自纖維性植物中獲得之 α -纖維素部分地解聚合並進行純化所獲得之白色粉末狀且不溶於水之物質。由於無味且化學性不活潑，因此即便與藥物混合亦無變化，而可用於醫藥品添加物、尤其是調劑錠劑時之賦形劑、結合劑或崩壞劑等之用途。進而，除醫藥品以外，亦可作爲乳化穩定劑等而用於化妝品及乳製品等中。

【0008】 例如，於專利文獻 1 中，記載有使甘露醇、木糖醇、無機賦形劑、崩壞劑及羧甲纖維素於水之存在下均質地分散後加以乾燥而成之崩壞性粒子組成物。該組成物之特徵在於形成複合粒子，該複合粒子係木糖醇於甘露醇粒子中固體分散而成，且於該複合粒子中分散有無機賦形劑、崩壞劑及羧甲纖維素。該崩壞性粒子組成物係藉由如下方法而製造：將使該等各成分分散於水性介質中而成之分散液進行噴霧造粒、或對甘露醇等載體進行噴霧。

【0009】 又，於專利文獻 2 中，記載有含有有效成分及相對於整體為 10% (w/w) 以上之羧甲基纖維素之口腔內崩壞錠。該口腔內崩壞錠係於將各成分混合後利用打錠機進行製備。

【0010】 進而，於專利文獻 3 中，記載有含有作為藥效成分之氯雷他定 (loratadine) 之口腔內崩壞錠之製造方法。該製造方法之特徵在於進行 2 個階段之造粒步驟，且於第 1 造粒步驟中將氯雷他定與結合劑、賦形劑、崩壞劑等之至少 1 種添加劑進行造粒，於第 2 造粒步驟中將第 1 造粒步驟中獲得之造粒物和與第 1 造粒步驟相同之結合劑、賦形劑、崩壞劑等之至少 1 種添加劑一併進行進一步造粒。作為崩壞劑之一例，可列舉羧甲基纖維素。

【0011】 進而，於專利文獻 4 中，記載有口腔內崩壞錠劑之製造方法。該製造方法包含如下步驟：將雖為不溶性但具有親水性之崩壞成分之水懸浮液對賦形劑與藥物之混合物進行噴霧而獲得含有藥物之造粒物 A；將相同之崩壞成分之水懸浮液對賦形劑進行噴霧而獲得不含藥物之造粒物 B；以及將以此種方式獲得之造粒物 A 及造粒物 B 進行壓縮成形。

【0012】

專利文獻 1：國際公開說明書 WO2011/019045

專利文獻 2：日本特開 2008-285434 號公報

專利文獻 3：日本特開 2012-31138 號公報

專利文獻 4：日本專利第 4551627 號說明書

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0013】 本發明所欲解決之課題在於提供一種崩壞性粒子組成物及其製造方法，該崩壞性粒子組成物係含有酸型羧甲基纖維素作為崩壞劑成分者，且可對添加有該組成物之口腔內崩壞錠劑賦予優異之錠劑硬度與崩壞性，進而於製造錠劑時亦賦予即便以較實用且相對較低之打錠壓縮力亦可獲得充分之錠劑硬度的優異之成形性。

【0014】 又，於先前之技術中，可見到如下問題：若於製造崩壞性粒子組成物及含該組成物之口腔內崩壞劑時添加結晶纖維素作為賦形劑，則雖然錠劑硬度增大但崩壞性減小（崩壞時間變長）。

【0015】 因此，本發明之進一步之目的在於解決此種問題，提供一種即便添加結晶纖維素亦可一面維持崩壞性（崩壞時間較短之狀態下）一面提高錠劑硬度的崩壞性粒子組成物之製造方法及利用該製造方法所獲得之崩壞性粒子組成物、以及含該組成物之口腔內崩壞錠劑等。

[解決問題之技術手段]

【0016】 本發明人等為了解決上述課題而潛心研究，結果發現，於製造含有由酸型羧甲基纖維素構成之第一崩壞劑成分、其以外之第二崩壞劑成分及賦形劑的三成分之崩壞性粒子組成物時，藉由利用包含以下步驟之方法進行製造，即，第一濕式造粒步驟，其使用該三成分中之任意二成分；及第二濕式造粒步驟，其至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分；與一起使用該等三成分而進行以一個步驟造粒之方法相比，雖然為由相同成分構成之崩壞性粒子組成物，但可製造賦予更優異之錠劑硬度與崩壞性或者於實質上不延長崩壞時間之情況下賦予更高之錠劑高度的崩壞性粒子組成物，且於製造錠劑時該

組成物顯示更高之成形性。

【0017】 進而發現，藉由在以此種方式製造之崩壞性粒子組成物中添加結晶纖維素作為第四成分，可製造一面維持充分之崩壞性一面具有更高之錠劑硬度之崩壞性粒子組成物，又，可對將該崩壞性粒子組成物與藥劑混合所製造之口腔內崩壞錠劑賦予優異之錠劑硬度與崩壞性，從而完成本發明。

【0018】 更具體而言，本發明提供以下態樣。

[態樣 1]

一種崩壞性粒子組成物之製造方法，係含有由酸型羧甲基纖維素構成之第一崩壞劑成分、酸型羧甲基纖維素以外之第二崩壞劑成分及賦形劑三成分的崩壞性粒子組成物之製造方法，其特徵在於包含第一濕式造粒步驟，其使用該三成分中任意二成分；及第二濕式造粒步驟，其至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分。

[態樣 2]

如態樣 1 之崩壞性粒子組成物之製造方法，該崩壞性粒子組成物進而含有結晶纖維素作為第四成分，並且包含第一濕式造粒步驟，其使用該四成分中任意二成分或三成分；及第二濕式造粒步驟，其至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與該四成分中未於第一濕式造粒步驟使用之剩餘之一成分或二成分。

[態樣 3]

如態樣 1 之崩壞性粒子組成物之製造方法，該崩壞性粒子組成物進而

含有結晶纖維素作為第四成分，並且包含第一濕式造粒步驟，其使用結晶纖維素以外之該三成分中任意二成分；第二濕式造粒步驟，其至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分；及第三步驟，其於第二濕式造粒步驟所獲得之造粒物混合結晶纖維素。

[態樣 4]

如態樣 1 至態樣 3 中任一項之製造方法，其中，四成分中之任一成分僅用於一個造粒步驟中。

[態樣 5]

如態樣 4 之崩壞性粒子組成物之製造方法，其包含第一濕式造粒步驟，其使用該三成分中之任意二成分；及第二濕式造粒步驟，其僅使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分。

[態樣 6]如態樣 1 至態樣 5 中任一項之製造方法，其中，第二崩壞劑成分為選自交聯聚維酮（crospovidone）、交聯羧甲纖維素鈉(croscarmellose sodium)、羧甲基澱粉鈉、低取代度經丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣中之 1 成分以上。

[態樣 7]如態樣 1 至態樣 6 中任一項之製造方法，其中，賦形劑為糖或糖醇。

[態樣 8]如態樣 1 至態樣 7 中任一項之製造方法，其中，第一及第二濕式造粒步驟係利用流動層造粒法而進行。

[態樣 9]如態樣 1 至態樣 8 中任一項之製造方法，其使用第一崩壞劑

成分或第二崩壞劑成分中之任一者與賦形劑進行第一濕式造粒步驟。

[態樣 10]如態樣 1 至態樣 9 中任一項之製造方法，其中，噴霧液為水或溶解有未達 10%之崩壞性粒子組成物之成分的水溶液。

[態樣 11]一種崩壞性粒子組成物，係利用態樣 1 至態樣 10 中任一項之製造方法而獲得。

[態樣 12]一種口腔內崩壞錠劑，係包含態樣 11 之崩壞性粒子組成物及藥效成分。

[態樣 13]如態樣 12 之口腔內崩壞錠劑，其硬度為 45~100 (N)，及水中崩壞時間為 10~30 (秒)。

[態樣 14]如態樣 13 之口腔內崩壞錠劑，其硬度為 50~100 (N)，水中崩壞時間為 10~30 (秒)，及口腔內崩壞時間為 10~30 (秒)。

[發明之效果]

【0019】 藉由調配本發明之含有酸型羧甲基纖維素作為崩壞劑成分之崩壞性粒子組成物，可賦予口腔內崩壞錠劑所要求之優異之錠劑硬度與崩壞性，且於製造錠劑時帶來優異之成形性。

【0020】 進而，藉由將結晶纖維素調配至崩壞性粒子組成物中，可賦予口腔內崩壞錠劑所要求之優異之錠劑硬度與崩壞性，且於製造錠劑時帶來優異之成形性。此種效果較先前技術而言意外地顯著。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0021】 本發明係 (1) 一種崩壞性粒子組成物之製造方法，係含有

由酸型羧甲基纖維素構成之第一崩壞劑成分、酸型羧甲基纖維素以外之第二崩壞劑成分及賦形劑三成分的崩壞性粒子組成物之製造方法（本發明之第一方法），其特徵在於包含第一濕式造粒步驟，其使用該三成分中任意二成分；及第二濕式造粒步驟，其至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分。

【0022】 本發明係除上述三種成分以外進而含有結晶纖維素作為第四成分之崩壞性粒子組成物之製造方法。於該方法中，可採取以下兩種態樣。

(2) 一種崩壞性粒子組成物之製造方法（本發明之第二方法），其包含第一濕式造粒步驟，其使用該四成分中任意二成分或三成分；及第二濕式造粒步驟，其至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與該四成分中未於第一濕式造粒步驟中使用之剩餘之一成分或二成分；及

(3) 一種崩壞性粒子組成物之製造方法（本發明之第三方法），其包含第一濕式造粒步驟，其使用結晶纖維素以外之該三成分中任意二成分；第二濕式造粒步驟，其至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分；及第三步驟，係於第二濕式造粒步驟中獲得之造粒物中混合結晶纖維素。

【0023】 再者，上述四成分中之任一成分亦可僅用於一個造粒步驟中。例如，於第二濕式造粒步驟中，可僅使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘成分。或者亦可將一種成分用於複數個造粒步驟中。例如，亦可將結晶纖維素等各成分用於第一濕式造粒步驟及第二濕式造粒步驟兩個步驟中。

【0024】 作為錠劑等之崩壞機構，提出有「浸潤 (Wicking)」、「膨脹 (Swelling)」、「變形 (Deformation)」及「互斥 (Repulsion)」4 種。其中，所謂浸潤，係指水分經由錠劑中所含之崩壞劑等成分而滲透，結果錠劑中所含之各粒子間之結合力減弱而進行之崩壞機構。作為促進此種浸潤之效果高之崩壞劑的代表例，已知有酸型羧甲基纖維素。又，所謂膨脹，係指水滲透至崩壞劑中，結果崩壞劑本身膨潤而進行之崩壞機構。

【0025】 本發明之崩壞性粒子組成物中所含之第一崩壞劑成分即酸型羧甲基纖維素係被稱作羧甲基纖維素之物質，可用作醫藥品添加劑。與酸型羧甲基纖維素同樣地，例如羧甲基纖維素之鈣鹽及羧甲基纖維素鈉之交聯物均具有對水之不溶性而於錠劑等中用作崩壞劑。另一方面，羧甲基纖維素之鈉鹽具有水溶性而用於結合劑等目的。再者，有時亦將羧甲基纖維素之鹽記載為羧甲基纖維素。

【0026】 作為本發明之崩壞性粒子組成物之第二崩壞劑成分，可使用酸型羧甲基纖維素以外之本領域人員所公知之任意之崩壞劑。然而，為了獲得如上所述之不同之崩壞機構之複合效果，較佳為使用促進浸潤以外之機構例如促進膨脹之效果優異之崩壞劑作為第二崩壞劑成分。作為此種崩壞劑之較佳例，可列舉：交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羥丙基澱粉及澱粉等。再者，交聯聚維酮係 1-乙烯基-2-吡咯啉酮之交聯聚合物之通稱，交聯羧甲基纖維素鈉為羧甲基纖維素鈉之交聯物之通稱。

【0027】 其中，較佳為選自交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、低取代度羥丙基纖維素或羧甲基纖維素鈣中之一種或兩種以上之

任意組合。

【0028】 於本發明之崩壞性粒子組成物中含有作為賦形劑而為本領域人員所公知之任意化合物作為第三成分。作為其代表例，可列舉：甘露醇、赤藻糖醇、山梨糖醇、D-葡萄糖醇（麥芽糖醇）、木糖醇、海藻糖、乳糖及麥芽糖等糖或糖醇。進而，作為較佳例，可列舉：甘露醇、赤藻糖醇、海藻糖、山梨糖醇、及 D-葡萄糖醇（麥芽糖醇）。作為賦形劑，亦可使用自該等之中適當選擇之兩種以上之化合物。進而，於本發明之第一濕式造粒步驟及第二濕式造粒步驟中分別使用賦形劑之情形時，該等可為相互相同之種類（相同之組合）或不同之種類（不同之組合）。

【0029】 利用本發明之方法所製造之崩壞性粒子組成物可進而含有本領域人員所公知之結晶纖維素作為第四成分。作為其代表例，可列舉：Avicel（FMC Corporation）、Ceolus（Asahi Kasei Chemicals）、VIVAPUR（Rettenmaier）等市售品。

【0030】 進而，於本發明之崩壞性粒子組成物中，例如為了調整崩壞力、結合力及錠劑之服用感等各種特性，亦可於無損藉由上述三種或四種成分獲得之本發明之效果之範圍內適當添加混合本領域人員所公知之各種任意成分。作為此種成分之例，可列舉：塑化劑、無機賦形劑、甜味劑、香料及著色料等。

【0031】 本發明之崩壞性粒子組成物中之各成分之調配量可根據各成分之種類、崩壞性粒子組成物之使用對象即藥效成分之種類及用途、最終製品即口腔內崩壞錠劑之用途等由本領域人員適當決定。通常，相對於崩壞性粒子組成物總重量，第一崩壞劑成分為 10~50 重量%、第二崩壞劑

成分為 1~20 重量%、作為第四成分之結晶纖維素為 1~40 重量%及賦形劑為 30~89 重量%之範圍。

【0032】 較佳為本發明之崩壞性粒子組成物具有以下物性。

(1) 平均粒徑：50~200 微米，例如 50~150 微米；(2) 水分：0.5~6 重量%，例如 0.5~3 重量%。

【0033】 再者，該等物性值可利用以下之條件、方法測定。

平均粒徑：使用 ϕ 75 mm 自動振盪篩器 (M-2 型，筒井理化學器械股份有限公司) 對崩壞性粒子組成物 2 g 進行測定。再者，本案說明書中，「R」意指曲率半徑。

水分：使用鹵素水分測定器 (HB43 型，Mettler Toledo 股份有限公司) 對崩壞性粒子組成物 5 g 進行測定。

【0034】 於本發明之各方法中，第一及第二造粒步驟係利用藉由在水之存在下使各成分分散並加以乾燥而形成複合體之方法即濕式造粒法而進行。作為濕式造粒法之具體例，可列舉：噴霧乾燥、滾動造粒、攪拌造粒及流動層造粒等噴霧法；冷凍乾燥法以及混練造粒等，可利用該等由本領域人員所公知之任意方法製造。

【0035】 酸型羧甲基纖維素等崩壞劑具有親水性，因此藉由利用濕式造粒於水之存在下進行攪拌等施加物理性力之操作，而使粒子自乾燥粉末時之凝聚狀態變成更分散之狀態。進行以水噴霧之分散化與乾燥之流動層造粒、噴霧乾燥、滾動造粒及攪拌造粒等可最容易地進行分散，且乾燥速度快，因此較佳為該等方法。

【0036】 其中，流動層造粒法係一面用溫風吹起粉體一面將水或含有

結合劑之水溶液等進行噴霧而進行之造粒法，由於噴霧條件等之調節較容易等，因此為最佳之方法。

【0037】 於本發明之方法中之第一濕式造粒步驟中，該使用結晶纖維素以外之該三種成分中哪兩種成分可根據該等之種類、量等由本領域人員適當決定。例如可使用第一崩壞劑成分或第二崩壞劑成分中之任一者與賦形劑進行第一濕式造粒步驟。

【0038】 例如，作為第一方法中之具體態樣，可列舉：(1) 於第一濕式造粒步驟中使用第一崩壞劑成分（或第二崩壞劑成分）與賦形劑二成分，於第二濕式造粒步驟中使用第二崩壞劑成分（或第一崩壞劑成分）之方法（實施例 1、3 及 4）；(2) 於第一濕式造粒步驟中使用第一崩壞劑成分與第二崩壞劑成分二成分，於第二濕式造粒步驟中使用賦形劑之方法（實施例 2）；及 (3) 於第一濕式造粒步驟中使用第一崩壞劑成分（或第二崩壞劑成分）與賦形劑二成分，於第二濕式造粒步驟中使用第二崩壞劑成分（或第一崩壞劑成分）與賦形劑二成分之方法（實施例 5~7）等。

【0039】 進而，於本發明之第二方法中，將結晶纖維素於第一濕式造粒步驟或第二濕式造粒步驟中之至少任一步驟中與其他成分混合而製造造粒物。例如可使用第一崩壞劑成分或第二崩壞劑成分中之任一者、賦形劑及結晶纖維素進行第一濕式造粒步驟，進而於第二濕式造粒步驟中添加另一崩壞劑成分。或者可使用第一崩壞劑成分或第二崩壞劑成分中之任一者與賦形劑進行第一濕式造粒步驟，進而於第二濕式造粒步驟中添加結晶纖維素與另一崩壞劑成分。

【0040】 又，於本發明之第三方法中，於第一濕式造粒步驟中該使用

結晶纖維素以外之該三種成分中哪兩種成分可根據該等之種類、量等由本領域人員適當決定。例如可使用第一崩壞劑成分或第二崩壞劑成分中之任一者與賦形劑進行第一濕式造粒步驟。

【0041】 再者，可適當包含於本發明之崩壞性粒子組成物中的除上述四種成分以外之由本領域人員所公知之各種任意成分可適當添加於第一及/或第二濕式造粒步驟中。或者亦可於第三步驟以後之適當之造粒步驟中添加該等任意成分並進行混合。

【0042】 進而，於第一及第二各濕式造粒步驟中，噴霧（Spray）速度或空氣供給溫度、排氣溫度、空氣供給量等各種條件可根據各成分之種類、量等由本領域人員適當決定。

【0043】 於流動層造粒法之第一濕式造粒步驟及第二濕式造粒步驟之任一步驟中，作為噴霧液之介質，例如可列舉：水、乙醇、甲醇、丙酮等為醫藥品或食品所容許之溶劑。或者可列舉溶解有未達 10%之該崩壞性粒子組成物之成分之水溶液等作為噴霧液，尤佳為水或該水溶液。

【0044】 進而，本發明亦係利用上述本發明之製造方法所獲得之崩壞性粒子組成物、以及含有該崩壞性粒子組成物及藥效成分之口腔內崩壞錠劑。該口腔內崩壞錠劑視需要可含有賦形劑、界面活性劑、潤滑劑、酸味劑、甜味料、矯味劑、香料、著色劑、穩定劑等醫藥上所容許之其他任意成分。作為該等任意成分，例如可使用醫藥品添加物辭典（藥事日報公司）、日本藥典中所記載之該成分。再者，所含之藥效成分及助劑之種類並無特別限制。又，只要可取得本發明之所期望之效果，則對於崩壞性粒子組成物、藥效成分及任意成分之調配比率並無特別限制，可由本領域人員適當

決定。此種口腔內崩壞錠劑可藉由打錠等由本領域人員所公知之任意方法進行製劑化。

【0045】 如已記載般，本發明之口腔內崩壞錠劑係具有優異之錠劑硬度與崩壞性者。其特徵在於，作為較佳之值，硬度為 45~100 (N)，較佳為 50~150 (N)，更佳為 70~150 (N)，最佳為 80~150 (N)，及水中崩壞時間為 10~30 (秒)，更佳為 10~24 (秒)，更佳為 10~20 (秒)，及口腔內崩壞時間為 10~30 (秒)，更佳為 10~21 (秒)。

【0046】 再者，本說明書中所引用之所有先前技術文獻之記載內容係作為參照被併入本說明書中。

【0047】 以下，藉由實施例進一步具體地說明本發明，但本發明並不限於該等實施例。

實施例

【0048】 [硬度及崩壞性試驗之評價]

藉由以下方法對實施例及比較例中獲得之各錠劑測定硬度及水中崩壞時間及口腔內崩壞時間。將硬度及崩壞時間之測定結果示於表 1~表 6 中。

【0049】 再者，該等物性值係利用以下條件、方法測定。

硬度：使用木屋式硬度計（藤原製作所股份有限公司）測定硬度 (kgf)，依照以下之式求出硬度。

$$\text{硬度 (N)} = \text{測定硬度 (kgf)} \times 9.8$$

水中崩壞時間：依照日本藥典中記載之方法（其中無輔助盤），使用崩壞試驗器（NT-4HF，富山產業股份有限公司）測定水中崩壞時間。

硬度及崩壞時間分別進行 6 次測定，將該等之平均值作為測定結果。

【0050】 口腔內崩壞時間：將錠劑 1 錠含於口腔內，以不施加力之方式保持用舌與上顎夾持之狀態，測定直至錠劑完全崩壞為止之時間。讓 4 名成人男女各實施 3 次，將其平均值作為測定結果。

本發明之第一方法

【0051】 實施例 1

作為第一濕式造粒步驟，將甘露醇（D-Mannitol，Merck 股份有限公司）375 g、羧甲纖維素（NS-300，五德藥品股份有限公司）100 g 投入至流動層造粒機（LAB-1，Powrex 股份有限公司）中，以 24 g/min 之速度將純化水 240 g 進行噴霧，藉此進行造粒，進而作為第二濕式造粒步驟，添加交聯聚維酮（Polyplasdone INF-10，ISP Japan）20 g，以 8 g/min 將純化水 300 g 進行噴霧，藉此獲得造粒物（本發明之崩壞性粒子組成物）。於所獲得之造粒物 99.5 份中添加硬脂酸鎂（和光純藥工業股份有限公司）0.5 份並進行混合，使用油壓式手壓機（oil type hand press，Osaka Jack 製作所股份有限公司），於打錠壓縮力 6.6 kN 下進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。(1) 平均粒徑：70 微米，(2) 水分：1.4 重量%。

【0052】 實施例 2

作為第一濕式造粒步驟，將羧甲纖維素（NS-300，五德藥品股份有限公司）100 g、交聯聚維酮（Polyplasdone INF-10，ISP Japan）20 g 投入至流動層造粒機（LAB-1，Powrex 股份有限公司）中，以 12 g/min 之速度將純化水 240 g 進行噴霧，藉此進行造粒，進而作為第二濕式造粒步驟，添加甘露醇（D-Mannitol，Merck 股份有限公司）375 g，以 18 g/min 將純化水 300 g

進行噴霧，藉此獲得造粒物（本發明之崩壞性粒子組成物）。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。(1) 平均粒徑：98 微米，(2) 水分：0.94 重量%。

【0053】 實施例 3

作為第一濕式造粒步驟，將甘露醇（D-Mannitol，Merck 股份有限公司）375 g、交聯聚維酮（Polyplasdone INF-10，ISP Japan）20 g 投入至流動層造粒機（LAB-1，Powrex 股份有限公司）中，以 12 g/min 之速度將純化水 240 g 進行噴霧，藉此進行造粒，進而作為第二濕式造粒步驟，添加羧甲纖維素（NS-300，五德藥品股份有限公司）100 g，以 24 g/min 將純化水 300 g 進行噴霧，藉此獲得造粒物（本發明之崩壞性粒子組成物）。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。(1) 平均粒徑：73 微米，(2) 水分：1.1 重量%。

【0054】 [比較例 1]

將甘露醇（D-Mannitol，Merck 股份有限公司）375 g、羧甲纖維素（NS-300，五德藥品股份有限公司）100 g、交聯聚維酮（Polyplasdone INF-10，ISP Japan）20 g 投入至流動層造粒機（LAB-1，Powrex 股份有限公司）中，以 12 g/min 之速度將純化水 240 g 進行噴霧，藉此利用一個造粒步驟獲得造粒物。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0055】 [比較例 2]

除了以 24 g/min 之速度將純化水 240 g 進行噴霧以外，於與比較例 1 相同之條件下獲得造粒物。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0056】 實施例 4

將 D-甘露醇 370 g 及赤藻糖醇 5 g 代替實施例 1 之 D-甘露醇 375 g，除此以外，於與實施例 1 相同之條件下獲得造粒物。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。(1) 粒徑：90 微米，(2) 水分：1.3 重量%。

【0057】 [比較例 A]

將 D-甘露醇 370 g 及赤藻糖醇 5 g 代替比較例 1 之 D-甘露醇 375 g，除此以外，於與比較例 1 相同之條件下獲得造粒物。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

實施例 5

【0058】 將實施例 1 之第一濕式造粒步驟中之 D-甘露醇之量設為 356 g，進而於第二濕式造粒步驟中使用海藻糖 19 g 及交聯聚維酮 20 g，除此以外，於與實施例 1 相同之條件下獲得造粒物。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。(1) 粒徑：141 微米，(2) 水分：2.1 重量%。

【0059】 [比較例 B]

將 D-甘露醇 356 g 及海藻糖 19 g 代替比較例 1 之 D-甘露醇 375 g，除此以外，於與比較例 1 相同之條件下利用一個造粒步驟獲得造粒物。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0060】 實施例 6

將實施例 1 之第一濕式造粒步驟中之 D-甘露醇之量設為 300 g，進而於第二濕式造粒步驟中使用麥芽糖醇 75 g 及交聯聚維酮 20 g，除此以外，以與實施例 1 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。(1) 粒徑：143 微米，(2) 水分：1.6%。

【0061】 [比較例 C]

將 D-甘露醇 300 g 及麥芽糖醇 75 g 代替比較例 1 之 D-甘露醇 375 g，除此以外，於與比較例 1 相同之條件下藉由一個造粒步驟獲得造粒物。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0062】 實施例 7

將實施例 1 之第一濕式造粒步驟中之 D-甘露醇之量設為 356 g，進而於第二濕式造粒步驟中使用山梨糖醇 19 g 及交聯聚維酮 20 g，除此以外，於與實施例 1 相同之條件下獲得造粒物。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。(1) 粒徑：188 微米，(2) 水分：1.9%。

【0063】 [比較例 D]

將 D-甘露醇 356 g 及山梨糖醇 19 g 代替比較例 1 之 D-甘露醇 375 g，除

此以外，於與比較例 1 相同之條件下藉由一個造粒步驟獲得造粒物。使用所獲得之造粒物，以與實施例 1 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0064】 [表 1]

崩壞性粒子組成物之製法	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 1	比較例 2
打錠壓縮力 (KN)	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6
硬度 (N)	58	50	52	34	40
水中崩壞時間 (秒)	15	13	13	21	17

【0065】 再者，於將利用實施例 1、實施例 2、實施例 3 之方法獲得之崩壞性粒子組成物在打錠壓縮力 8.3 KN 下，當其他條件係利用與各實施例之記載相同之方法進行打錠之情形時，藉由與表 1 之情形相同之方法對所獲得之錠劑測定硬度與水中崩壞時間，結果如表 2 所示。

【0066】 [表 2]

崩壞性粒子組成物之製法	實施例 1	實施例 2	實施例 3
打錠壓縮力 (KN)	8.3	8.3	8.3
硬度 (N)	84	68	72
水中崩壞時間 (秒)	17	12	16

【0067】 進而，於將利用實施例 3~7 及與其對應之比較例 A~D 之方法獲得的崩壞性粒子組成物在打錠壓縮力 8.3 KN 下，當其他條件係利用與各實施例之記載相同之方法進行打錠之情形時，藉由與表 1 之情形相同之方法對所獲得之錠劑測定硬度與水中崩壞時間，結果如表 3 所示。

【0068】 [表3]

		打錠壓縮力	
賦形劑：甘露醇及赤藻糖醇		6.6 kN	8.3 kN
二階段造粒（實施例4）	硬度（N）	49	68
	水中崩壞時間（s）	15	17
一階段造粒（比較例A）	硬度（N）	30	46
	水中崩壞時間（s）	12	15

		打錠壓縮力	
賦形劑：甘露醇及海藻糖		6.6 kN	
二階段造粒（實施例5）	硬度（N）	64	
	水中崩壞時間（s）	23	
一階段造粒（比較例B）	硬度（N）	44	
	水中崩壞時間（s）	18	

		打錠壓縮力	
賦形劑：甘露醇及麥芽糖醇		6.0 kN	8.0 kN
二階段造粒（實施例6）	硬度（N）	50	63
	水中崩壞時間（s）	24	28
一階段造粒（比較例C）	硬度（N）	63	73
	水中崩壞時間（s）	115	>200

		打錠壓縮力	
賦形劑：甘露醇及山梨糖醇		6.0 kN	8.0 kN
二階段造粒（實施例7）	硬度（N）	46	56
	水中崩壞時間（s）	19	23
一階段造粒（比較例D）	硬度（N）	28	37
	水中崩壞時間（s）	16	18

【0069】 根據表1~表3中所示之結果證實，於實施例1~7中，使用利用包含具第一濕式造粒步驟與第二濕式造粒步驟之二階段濕式造粒步驟即本發明之方法所製造之造粒物（本發明之崩壞性粒子組成物），由此獲得之錠劑無論於第一濕式造粒步驟中使用第一崩壞劑成分、第二崩壞劑成分及賦形劑中之哪兩種成分，與使用先前之將各成分一起使用而以一個步驟進行造粒之方法製造之造粒物所獲得的錠劑相比，均具有更優異之錠劑硬度與崩壞性，進而具有可於更小之打錠壓縮力下獲得較高之錠劑硬度的

優異之成形性。

本發明之第二方法

【0070】 實施例 8

(崩壞性粒子組成物之製造)

作為第一濕式造粒步驟，將甘露醇 (D-Mannitol, Merck 股份有限公司) 280 g、羧甲纖維素(NS-300, 五德藥品股份有限公司) 75 g、結晶纖維素(Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals) 100 g 投入至流動層造粒機 (LAB-1, Powrex 股份有限公司) 中，以 24 g/min 之速度將純化水 240 g 進行噴霧，藉此進行造粒，進而作為第二濕式造粒步驟，添加交聯聚維酮 (Polyplasdone INF-10, ISP Japan) 40 g，以 10 g/min 將純化水 300 g 進行噴霧，藉此獲得造粒物 (本發明之崩壞性粒子組成物)。於所獲得之造粒物 99.5 重量份中添加硬脂酸鎂 (太平化學產業股份有限公司) 0.5 重量份並進行混合，使用簡易錠劑成形機 (HANDTAB-100, 市橋精機股份有限公司)，於打錠壓縮力 6.0 kN、8.0 kN 下進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。(1) 平均粒徑：93 微米，(2) 水分：2.3 重量%。

【0071】 實施例 9

(崩壞性粒子組成物之製造)

作為第一濕式造粒步驟，將甘露醇 (D-Mannitol, Merck 股份有限公司) 280 g、羧甲纖維素 (NS-300, 五德藥品股份有限公司) 75 g 投入至流動層造粒機 (LAB-1, Powrex 股份有限公司) 中，以 24 g/min 之速度將純化水 227 g 進行噴霧，藉此進行造粒，進而作為第二濕式造粒步驟，添加交聯聚維酮 (Polyplasdone INF-10, ISP Japan) 40 g、結晶纖維素 (Ceolus PH-101,

Asahi Kasei Chemicals) 100 g, 以 10 g/min 將純化水 300 g 進行噴霧, 藉此獲得造粒物 (本發明之崩壞性粒子組成物)。使用所獲得之造粒物並以與實施例 8 相同之方式進行打錠, 而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者, 造粒物具有以下物性值。(1) 平均粒徑: 93 微米, (2) 水分: 1.8 重量%。

【0072】 實施例 10

(崩壞性粒子組成物之製造)

將實施例 8 之第一濕式造粒步驟中之 D-甘露醇之量設為 255 g, 將結晶纖維素之量設為 125 g, 除此以外, 於與實施例 8 相同之條件下實施造粒, 獲得造粒物 (本發明之崩壞性粒子組成物)。使用所獲得之造粒物並以與實施例 8 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者, 造粒物具有以下物性值。(1) 平均粒徑: 87 微米, (2) 水分: 2.2 重量%。

【0073】 實施例 11

(崩壞性粒子組成物之製造)

將實施例 8 之第一濕式造粒步驟中之 D-甘露醇之量設為 270 g, 進而於第二濕式造粒步驟中將交聯聚維酮之量設為 50 g, 除此以外, 於與實施例 8 相同之條件下實施造粒, 獲得造粒物 (本發明之崩壞性粒子組成物)。使用所獲得之造粒物並以與實施例 8 相同之方式進行打錠。獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者, 造粒物具有以下物性值。(1) 平均粒徑: 100 微米, (2) 水分: 2.1 重量%。

【0074】 實施例 12

(崩壞性粒子組成物之製造)

作為第一濕式造粒步驟，將甘露醇 (D-Mannitol, Merck 股份有限公司) 280 g、交聯聚維酮 (Polyplasdone INF-10, ISP Japan) 40 g 投入至流動層造粒機 (LAB-1, Powrex 股份有限公司) 中，以 12 g/min 之速度將純化水 179 g 進行噴霧，藉此進行造粒，進而作為第二濕式造粒步驟，添加羧甲纖維素 (NS-300, 五德藥品股份有限公司) 75 g、結晶纖維素 (Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals) 100 g，以 12 g/min 將純化水 300 g 進行噴霧，藉此獲得造粒物 (本發明之崩壞性粒子組成物)。使用所獲得之造粒物並以與實施例 8 相同之方式進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。(1) 平均粒徑：81 微米，(2) 水分：2.5 重量 %。

【0075】 實施例 13

(崩壞性粒子組成物之製造)

作為第一濕式造粒步驟，將甘露醇 (D-Mannitol, Merck 股份有限公司) 140 g、結晶纖維素 (Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals) 100 g、交聯聚維酮 (Polyplasdone INF-10, ISP Japan) 40 g 投入至流動層造粒機 (LAB-1, Powrex 股份有限公司) 中，以 12 g/min 之速度將純化水 155 g 進行噴霧，藉此進行造粒，進而作為第二濕式造粒步驟，添加甘露醇 (D-Mannitol, Merck 股份有限公司) 140 g、羧甲纖維素 (NS-300, 五德藥品股份有限公司) 75 g，以 12 g/min 將純化水 300 g 進行噴霧，藉此獲得造粒物 (本發明之崩壞性粒子組成物)。於所獲得之造粒物 99.5 重量份中添加硬脂酸鎂 (太平化學產業股份有限公司) 0.5 重量份並進行混合，使用簡易錠劑成形機 (HANDTAB-100,

市橋精機股份有限公司)，於打錠壓縮力 6.0 kN、8.0 kN 下進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。再者，造粒物具有以下物性值。

(1) 平均粒徑：90 微米，(2) 水分：2.5 重量%。

【0076】 [比較例 3]

將甘露醇 (D-mannitol, Merck 股份有限公司) 280 g、羧甲纖維素 (NS-300, 五德藥品股份有限公司) 75 g、結晶纖維素 (Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals) 100 g、交聯聚維酮 (Polyplasdone INF-10, ISP Japan) 40 g 投入至流動層造粒機 (LAB-1, Powrex 股份有限公司) 中，以 12 g/min 之速度將純化水 300 g 進行噴霧，藉此利用一個造粒步驟獲得造粒物。使用所獲得之造粒物並以與實施例 8 相同之方式進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0077】 [表 4]

錠劑	實施例 8		實施例 9		實施例 10	實施例 11
打錠壓縮力 (kN)	6.0	8.0	6.0	8.0	6.0	8.0
硬度 (N)	90	116	83	108	104	91
水中崩壞時間 (s)	16	24	13	17	15	15

錠劑	比較例 3	
打錠壓縮力 (kN)	6.0	8.0
硬度 (N)	59	81
水中崩壞時間 (秒)	12	13

【0078】 於上述實施例 8~13 及比較例 3 中證實，所獲得之錠劑之水中崩壞時間為 30 秒以下，與比較例 3 相比，實施例 8~13 儘管錠劑硬度更高，但實質上維持崩壞性。

本發明之第三方法

【0079】 實施例 14

(口腔內崩壞錠之製造)

作為第一濕式造粒步驟，將羧甲纖維素 (NS-300，五德藥品股份有限公司) 75 g、交聯聚維酮 (Polyplasdone INF-10，ISP Japan) 40 g 投入至流動層造粒機 (LAB-1，Powrex 股份有限公司) 中，以 12 g/min 之速度將純化水 240 g 進行噴霧，藉此進行造粒，進而作為第二濕式造粒步驟，添加甘露醇 (D-Mannitol，Merck 股份有限公司) 380 g，以 18 g/min 將純化水 300 g 進行噴霧，藉此獲得造粒物 (I)。再者，造粒物 (I) 具有以下物性值。(1) 平均粒徑：108 微米，(2) 水分：0.9 重量%。作為第三步驟，將以此種方式獲得之造粒物 (I) 49.5 重量份、結晶纖維素 (Ceolus PH-101，Asahi Kasei Chemicals) 20 重量份加以混合而獲得本發明之崩壞性粒子組成物。再者，該崩壞性粒子組成物具有以下物性值。(1) 平均粒徑：98 微米，(2) 水分：2.0 重量%。進而，相對於該崩壞性粒子組成物 69.5 重量份而添加 N-(4-羥基苯基)乙醯胺 (乙醯胺酚) 30 重量份、硬脂酸鎂 (太平化學產業股份有限公司) 0.5 重量份並進行混合，使用油壓式手壓機 (Osaka Jack 製作所股份有限公司)，於打錠壓縮力 6.6 kN、8.3 kN 下進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0080】 實施例 15

(口腔內崩壞錠之製造)

作為第三步驟，將實施例 14 中獲得之造粒物 (I) 39.5 重量份與結晶纖維素 (Ceolus PH-101，Asahi Kasei Chemicals) 30 重量份加以混合而獲得本發明之崩壞性粒子組成物。再者，該崩壞性粒子組成物具有以下物性值。(1)

平均粒徑：88 微米，(2) 水分：2.3 重量%。相對於該崩壞性粒子組成物 69.5 重量份而添加乙醯胺酚 30 重量份、硬脂酸鎂（太平化學產業股份有限公司）0.5 重量份並進行混合，使用油壓式手壓機（Osaka Jack 製作所股份有限公司），於打錠壓縮力 6.6 kN、8.3 kN 下進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0081】 實施例 16

（ 口腔內崩壞錠之製造 ）

作為第三步驟，將實施例 14 中獲得之造粒物 (I) 69.5 重量份與結晶纖維素（Ceolus PH-101，Asahi Kasei Chemicals）30 重量份加以混合而獲得本發明之崩壞性粒子組成物。再者，該崩壞性粒子組成物具有以下物性值。(1) 平均粒徑：102 微米，(2) 水分：1.8 重量%。相對於該崩壞性粒子組成物添加硬脂酸鎂（太平化學產業股份有限公司）0.5 重量份並進行混合，使用油壓式手壓機（Osaka Jack 製作所股份有限公司），於打錠壓縮力 6.6 kN、8.3 kN 下進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0082】 實施例 17

（ 口腔內崩壞錠之製造 ）

將羧甲基纖維素鈣（ECG-505，五德藥品工業股份有限公司）40 g 代替實施例 14 之第一濕式造粒步驟中之交聯聚維酮 40 g，除此以外，於與實施例 14 相同之條件下實施造粒，而獲得造粒物 (II)。再者，造粒物 (II) 具有以下物性值。(1) 平均粒徑：89 微米，(2) 水分：1.1%。作為第三步驟，將所獲得之造粒物 (II) 79.5 重量份與結晶纖維素（Ceolus PH-101，Asahi Kasei Chemicals）20 重量份加以混合，而獲得本發明之崩壞性粒子組成物。再者，

該崩壞性粒子組成物具有以下物性值。(1) 平均粒徑：102 微米，(2) 水分：2.0 重量%。相對於該崩壞性粒子組成物添加硬脂酸鎂（太平化學產業股份有限公司）0.5 重量份並進行混合，使用簡易錠劑成形機（HANDTAB-100，市橋精機股份有限公司），於打錠壓縮力 6.0 kN、8.0 kN 下進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0083】 實施例 18

（ 口腔內崩壞錠之製造 ）

將交聯羧甲纖維素鈉（ND-2HS，Asahi Kasei Chemicals 股份有限公司）40 g 代替實施例 14 之第一濕式造粒步驟中之交聯聚維酮 40 g，除此以外，於與實施例 14 相同之條件下實施造粒，而獲得造粒物（III）。再者，造粒物（III）具有以下物性值。(1) 平均粒徑：89 微米，(2) 水分：1.0%。作為第三步驟，將所獲得之造粒物（III）79.5 重量份與結晶纖維素（Ceolus PH-101，Asahi Kasei Chemicals）20 重量份加以混合，而獲得本發明之崩壞性粒子組成物。再者，該崩壞性粒子組成物具有以下物性值。(1) 平均粒徑：95 微米，(2) 水分：2.1 重量%。相對於該崩壞性粒子組成物添加硬脂酸鎂（太平化學產業股份有限公司）0.5 重量份並進行混合，使用簡易錠劑成形機（HANDTAB-100，市橋精機股份有限公司），於打錠壓縮力 6.0 kN、8.0 kN 下進行打錠，而獲得直徑 8.0 mm、R 6.5、重量 250 mg 之錠劑。

【0084】 [比較例 4]

將實施例 14 中獲得之造粒物（I）99.5 重量份與硬脂酸鎂（太平化學產業股份有限公司）0.5 重量份加以混合，藉由與實施例 1 相同之方法獲得錠劑。

【0085】 [比較例 5]

將實施例 17 中獲得之造粒物 (II) 99.5 重量份與硬脂酸鎂 (太平化學產業股份有限公司) 0.5 重量份加以混合，藉由與實施例 1 相同之方法獲得錠劑。

【0086】 [比較例 6]

將實施例 18 中獲得之造粒物 (III) 99.5 重量份與硬脂酸鎂 (太平化學產業股份有限公司) 0.5 重量份加以混合，藉由與實施例 1 相同之方法獲得錠劑。

【0087】 [表 5]

單位 (重量份)

	造粒物 (I)	結晶纖維素	乙醯胺酚	硬脂酸鎂
實施例 14	49.5	20	30	0.5
實施例 15	39.5	30	30	0.5
實施例 16	69.5	30	0	0.5
實施例 17	79.5	20	0	0.5
實施例 18	79.5	20	0	0.5
比較例 4	99.5	0	0	0.5
比較例 5	99.5	0	0	0.5
比較例 6	99.5	0	0	0.5

【0088】 [表 6]

錠劑	實施例 14		實施例 15		實施例 16	
打錠壓縮力 (kN)	6.6	8.3	6.6	8.3	6.6	8.3
硬度 (N)	21	35	35	47	73	97
水中崩壞時間 (秒)	11	12	11	12	13	17

錠劑	實施例 17	實施例 18	比較例 4		比較例 5	比較例 6
打錠壓縮力 (kN)	8.0	8.0	6.6	8.3	8.3	8.3
硬度 (N)	45	48	50	68	37	39
水中崩壞時間 (秒)	11	12	13	12	15	16

【0089】 根據表 6 中所示之結果證實，藉由將實施例 16 與比較例 4、實施例 17 與比較例 5、實施例 18 與比較例 6 進行對比，藉由使用於利用包含具第一濕式造粒步驟與第二濕式造粒步驟之二階段濕式造粒步驟即本發明之方法所製造之造粒物 (I) ~ (III) 中進而混合結晶纖維素作為第三步驟而獲得之崩壞性粒子組成物，與比較例相比，可製造一面維持崩壞性一面具有更高之錠劑硬度之口腔內崩壞錠。

[產業上之可利用性]

● 【0090】 本發明大大有助於具有優異之錠劑硬度與崩壞性之口腔內崩壞錠劑之研究、開發。

● 【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：102111387

※ 申請日：102.7.29

※IPC 分類：A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

含酸型羧甲基纖維素之崩壞性粒子組成物之製造方法、該組成物及含
該組成物之口腔內崩壞錠劑


【中文】

本發明之目的在於提供一種具有優異之錠劑硬度及崩壞性之口腔內崩壞錠劑、及即便以相對較低之打錠壓縮力亦可獲得此種口腔內崩壞錠劑即可賦予優異之成形性之崩壞性粒子組成物及其製造方法等。

本發明係關於一種崩壞性粒子組成物之製造方法，係包含由酸型羧甲基纖維素 (acidic carboxymethyl cellulose) 構成之第一崩壞劑成分、酸型羧甲基纖維素以外之第二崩壞劑成分及賦形劑之三成分之崩壞性粒子組成物的製造方法，其特徵在於包含：第一濕式造粒步驟，其使用該三成分中之任意二成分；及第二濕式造粒步驟，其至少使用經第一濕式造粒步驟獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分；本發明關於一種進而含有結晶纖維素作為第四成分之該製造方法、進而包含對經第二濕式造粒步驟獲得之造粒物中混合結晶纖維素之第三步驟的該製造方法、以及藉由該等製造方法獲得之崩壞性粒子組成物。

【英文】

無


【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種崩壞性粒子組成物之製造方法，係含有第一崩壞劑成分、第二崩壞劑成分、以及賦形劑此三成分（其中，上述各成分不包含低取代度羥丙基纖維素及／或玉米澱粉）的崩壞性粒子組成物之製造方法；

上述第一崩壞劑成分係由酸型羧甲基纖維素構成，

上述第二崩壞劑成分係由選自交聯聚維酮（crospovidone）、交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium）、羧甲基澱粉鈉、及羧甲基纖維素鈣中之 1 成分以上所構成，

第三成分係賦形劑；又，

上述製造方法包含第一濕式造粒步驟及第二濕式造粒步驟，

於上述第一濕式造粒步驟中，使用該三成分中任意二成分，

於上述第二濕式造粒步驟中，至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分。

2. 如申請專利範圍第 1 項之崩壞性粒子組成物之製造方法，該崩壞性粒子組成物進而含有第四成分（其中，上述成分不包含低取代度羥丙基纖維素及／或玉米澱粉），上述第四成分係結晶纖維素；又，

於上述第一濕式造粒步驟中，使用該四成分中任意二成分或三成分，

於上述第二濕式造粒步驟中，至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與該四成分中未於第一濕式造粒步驟使用之剩餘之一成分或二成分。

3. 如申請專利範圍第 1 項之崩壞性粒子組成物之製造方法，其進而含有第四成分及第三步驟（其中，上述成分不包含低取代度羥丙基纖維素及／

或玉米澱粉)，上述第四成分係結晶纖維素；又，

於上述第一濕式造粒步驟中，使用結晶纖維素以外之該三成分中任意二成分，

於上述第二濕式造粒步驟中，至少使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分，

於上述第三步驟中，在第二濕式造粒步驟所獲得之造粒物中混合結晶纖維素。

4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之崩壞性粒子組成物之製造方法，其中，四成分中之任一成分僅用於一個造粒步驟中。
5. 如申請專利範圍第 4 項之崩壞性粒子組成物之製造方法，其包含第一濕式造粒步驟，其使用該三成分中之任意二成分；及第二濕式造粒步驟，其僅使用第一濕式造粒步驟中獲得之造粒物與第一濕式造粒步驟中未使用之剩餘之一成分。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之崩壞性粒子組成物之製造方法，其中，賦形劑為糖 (sugar) 或糖醇 (sugar alcohol)。
7. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之崩壞性粒子組成物之製造方法，其中，第一及第二濕式造粒步驟係利用流動層造粒法而進行。
8. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之崩壞性粒子組成物之製造方法，其使用第一崩壞劑成分或第二崩壞劑成分中之任一者與賦形劑進行第一濕式造粒步驟。
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之崩壞性粒子組成物之製造方法，其中，噴霧液為水，或水溶液，

該水溶液含有超過 90%的水，且溶解有未達 10%之崩壞性粒子組成物之成分。

10. 一種崩壞性粒子組成物，係利用申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之崩壞性粒子組成物之製造方法而獲得。
11. 一種口腔內崩壞錠劑，係包含申請專利範圍第 10 項之崩壞性粒子組成物及藥效成分。