



- (21)申請案號：106124953 (22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 25 日
- (51)Int. Cl. : *A61K9/20 (2006.01)* *A61K47/26 (2006.01)*
A61K47/34 (2017.01) *A61K47/38 (2006.01)*
- (30)優先權：2016/07/27 日本 2016-147515
- (71)申請人：澤井製藥股份有限公司 (日本) SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本
- (72)發明人：東山陽一 HIGASHIYAMA, YOICHI (JP)；伊豆井航 IZUI, WATARU (JP)；原田綾子 HARADA, AYAKO (JP)；荻原悟 OGIHARA, SATORU (JP)；野澤健兒 NOZAWA, KENJI (JP)；菊岡廣晃 KIKUOKA, HIROAKI (JP)
- (74)代理人：許世正
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：10 共 40 頁

(54)名稱

口腔內崩解錠添加用組成物

(57)摘要

在此提供一種新穎的口腔內崩解錠用添加劑及其製造方法，此口腔內崩解錠用添加劑賦予口腔內崩解錠迅速的崩解性及錠劑硬度。本發明之一實施形態之口腔內崩解錠用添加劑係包含 D-甘露醇、低取代度羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)、交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)以及結晶纖維素而成，惟，前述低取代度羥丙基纖維素不包含平均粒徑為 20 μ m 以下且羥基丙氧基(hydroxypropoxy)基的取代度為 11%者、平均粒徑為 45 μ m 以下且羥基丙氧基的取代度為 14%者以及平均粒徑為 45 μ m 以下且羥基丙氧基的取代度為 11%且 90%累積粒徑為 100 μ m 以下者。

指定代表圖：

		實施例12	比較例19	比較例20	比較例21	比較例22
預混添加劑		本申請案	GRANFILLER-D	Pharmaburst	Smart EX	Pardeck ODT
打錠壓 6kN	硬度 (N)	32	33	34	56	40
	口腔內崩解時間(秒鐘)	11	10	11	27	60
打錠壓 9kN	硬度 (N)	57	53	51	78	107
	口腔內崩解時間(秒鐘)	12	11	13	42	88
打錠壓 12kN	硬度 (N)	78	63	64	111	183
	口腔內崩解時間(秒鐘)	15	11	15	82	105

圖 9

【發明說明書】

【中文發明名稱】 口腔內崩解錠添加用組成物

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種口腔內崩解錠用添加劑及口腔內崩解錠用添加劑之製造方法。本發明特別為關於藉由添加處理而賦予口腔內崩解錠迅速的崩解性及錠劑硬度之口腔內崩解錠用添加劑及口腔內崩解錠用添加劑之製造方法。

【先前技術】

【0002】 口腔內崩解錠係於口腔內迅速崩解且利用口腔內的唾液或少量的水便可服用的固形製劑。因此，對於病患容易服用的口腔內崩解錠之需求日漸增加。口腔內崩解錠被期望能夠僅利用口腔內的唾液或少量的水而於約 30 秒鐘左右或於 30 秒鐘以內的時間迅速地崩解。

【0003】 另一方面，基於口腔內崩解錠的製造性以及病患對於口腔內崩解錠的處理性，而要求口腔內崩解錠需具備一定程度的硬度。因此，必須將口腔內崩解錠的崩解時間及硬度調整為指定範圍。

【0004】 於調整口腔內崩解錠的崩解時間及硬度時，必須針對添加至口腔內崩解錠之添加劑的種類及含量進行各種探討。在探討添加劑的種類及含量時，因會假設大量的組合故需要大量勞力及成本。因此，提出一種已預先探討過組成的預混(premix)添加劑。

【0005】 舉例而言，於專利文獻 1 (參照日本專利公開案第 2014-015459 號公報)記載有一種複合造粒物的製造方法，此複合造粒物的製造方法至少包含添加水性分散液且同時進行造粒的造粒步驟。前

述水性分散液至少包含羥基丙氧(hydroxypropoxy)基取代度為 5~16 質量%的低取代度羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)、聚乙烯醇、第一糖或第一糖醇及水。前述的進行造粒係進行第二糖或第二糖醇的造粒。專利文獻 1 開示口腔內崩解錠用的基劑，此口腔內崩解錠用的基劑係使用專利文獻 2(參照日本專利案第 5753661 號公報)所記載之錠劑製造方法而成。

【0006】 專利文獻 3(參照國際公開案第 2013/146917 號公報)中記載一種崩解性粒子組成物的製造方法，其係包含第一崩解劑成分、第二崩解劑成分及賦形劑三種成分之崩解性粒子組成物的製造方法。前述第一崩解劑成分包含酸型羧甲基纖維素(carboxymethyl cellulose)，前述第二崩解劑成分係選自交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、羧甲基澱粉鈉(carboxymethyl starch sodium)、低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣(carboxymethyl cellulose calcium)之一種成分以上。專利文獻 3 中記載包含第一濕式造粒步驟及第二濕式造粒步驟的前述製造方法、進一步包含結晶纖維素作為第四成分的製造方法、包含第三步驟的製造方法。前述第一濕式造粒步驟使用前述三種成分中的任意二種成分，前述第二濕式造粒步驟使用由第一濕式造粒步驟所得的造粒物及前述三種成分中剩餘的一種成分。前述第三步驟將結晶纖維素混合至由第二濕式造粒步驟所得的造粒物。

【發明內容】

【0007】 專利文獻 1 之口腔內崩解錠用的基劑，其口腔內崩解時間

長，而被要求更迅速的崩解性。而且，專利文獻 3 之崩解性粒子組成物若保存在增濕條件下，則會產生口腔內崩解錠的厚度大幅增加且硬度大幅降低之問題。

【0008】 本發明的目的之一在於提供一種新穎的口腔內崩解錠用添加劑及其製造方法，此口腔內崩解錠用添加劑賦予口腔內崩解錠迅速的崩解性及錠劑硬度。

【0009】 根據本發明之一實施形態，能夠提供一種口腔內崩解錠用添加劑，此口腔內崩解錠用添加劑包含 D-甘露醇、低取代度羥丙基纖維素、交聯聚乙烯吡咯烷酮以及結晶纖維素。前述低取代度羥丙基纖維素不包含平均粒徑為 $20\mu\text{m}$ 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 者、平均粒徑為 $45\mu\text{m}$ 以下且羥基丙氧基的取代度為 14% 者以及平均粒徑為 $45\mu\text{m}$ 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 且 90% 累積粒徑為 $100\mu\text{m}$ 以下者。

【0010】 於前述口腔內崩解錠用添加劑中，前述 D-甘露醇的平均粒徑可為 $50\mu\text{m}$ 以下。

【0011】 於前述口腔內崩解錠用添加劑中，前述交聯聚乙烯吡咯烷酮的平均粒徑可為 $100\mu\text{m}$ 以下。

【0012】 於前述口腔內崩解錠用添加劑中，前述結晶纖維素的容積密度可為 $0.22\text{g}/\text{cm}^3$ 以上。

【0013】 並且，根據本發明之一實施形態，能夠提供一種口腔內崩解錠，此口腔內崩解錠包含前述記載之任一口腔內崩解錠用添加劑及醫藥活性成分。

【0014】 並且，根據本發明之一實施形態，能夠提供一種口腔內崩解錠用添加劑的製造方法，此製造方法係將低取代度羥丙基纖維素分散於水中以調製分散液，並將前述分散液噴霧至混合物且同時進行造粒。前述低取代度羥丙基纖維素不包含平均粒徑為 $20\mu\text{m}$ 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 者、平均粒徑為 $45\mu\text{m}$ 以下且羥基丙氧基的取代度為 14% 者以及平均粒徑為 $45\mu\text{m}$ 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 且 90% 累積粒徑為 $100\mu\text{m}$ 以下者。前述混合物包含 D-甘露醇、交聯聚乙烯吡咯烷酮、結晶纖維素。

【0015】 於前述口腔內崩解錠用添加劑的製造方法中，前述 D-甘露醇的平均粒徑可為 $50\mu\text{m}$ 以下。

【0016】 於前述口腔內崩解錠用添加劑的製造方法中，前述交聯聚乙烯吡咯烷酮的平均粒徑可為 $100\mu\text{m}$ 以下。

【0017】 於前述口腔內崩解錠用添加劑的製造方法中，前述結晶纖維素的容積密度可為 $0.22\text{g}/\text{cm}^3$ 以上。

【0018】 根據本發明之一實施形態，能夠提供一種新穎的口腔內崩解錠用添加劑及其製造方法，此口腔內崩解錠用添加劑賦予口腔內崩解錠迅速的崩解性及錠劑硬度。

【圖式簡單說明】

【0019】

圖 1 為本發明之一實施例的口腔內崩解錠於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間的量測結果。

圖 2 為本發明之一實施例的口腔內崩解錠於各種打錠壓下的硬

度及口腔內崩解時間的量測結果。

圖 3 為本發明之一實施例的口腔內崩解錠於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間的量測結果。

圖 4 為本發明之一實施例的口腔內崩解錠於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間的量測結果。

圖 5 為本發明之一實施例的口腔內崩解錠於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間的量測結果。

圖 6 為本發明之一實施例的口腔內崩解錠於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間的量測結果。

圖 7 為本發明之一實施例的口腔內崩解錠於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間的量測結果。

圖 8 為比較例之口腔內崩解錠於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間的量測結果。

圖 9 為本發明之一實施例的口腔內崩解錠於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間的量測結果。

圖 10 為本發明之一實施例的口腔內崩解錠於保存前後的厚度變化及硬度變化的評估結果。

【實施方式】

【0020】 以下將說明本發明之口腔內崩解錠用添加劑及其製造方法。然而，本發明之口腔內崩解錠用添加劑及其製造方法並不被限定解釋為以下所示之實施形態及實施例的記載內容。

【0021】 本發明之口腔內崩解錠用添加劑之一實施形態包含 D-甘

露醇、低取代度羥丙基纖維素、交聯聚乙烯吡咯烷酮以及結晶纖維素。但是，低取代度羥丙基纖維素(以下亦稱為 L-HPC)不包含平均粒徑為 20 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 者、平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 14% 者以及平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 且 90% 累積粒徑為 100 μm 以下者。於此，低取代度羥丙基纖維素之羥基丙氧基的取代度之測量方法依據日本藥典第 16 修訂版。取代度以質量%表示低取代度羥丙基纖維素中的羥基丙氧基。若含有平均粒徑為 20 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 者、平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 14% 者以及平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 且 90% 累積粒徑為 100 μm 以下者，則口腔內崩解時間會延長，因此為不佳。此外，低取代度羥丙基纖維素的平均粒徑係由雷射繞射法進行測定，且此雷射繞射法係廣為本發明所屬技術領域中具有通常知識者所習知的方法。

【0022】 本發明之一實施形態的口腔內崩解錠用添加劑，其中低取代度羥丙基纖維素以平均粒徑為 45 μm 以上且羥基丙氧基的取代度為 11% 以下為佳。

【0023】 如上所述之低取代度羥丙基纖維素，舉例而言，選自包含信越化學工業股份有限公司的 LH-11、LH-21、LH-22、LH-B1 及 NBD-022 的群組，但並不限定於此些商品。表 1 中顯示各種低取代度羥丙基纖維素的物理性質。尤其，NBD-022 因能夠維持口腔內崩解錠的硬度且同時得到 20 秒鐘以內的迅速的口腔內崩解時間，故較佳。此外，LH-21、NBD-021 以及 NBD-020 因被使用做為後述的比較例，故

表 1 中亦顯示此等的物理性質以供參考。

【0024】 表 1

	粒子形態	羥基丙氧基 (%)	平均粒徑 (μm)	90%累積粒徑 (μm)
LH-11	長纖維狀	11	55	175
LH-21	略呈纖維狀	11	45	135
LH-22	略呈纖維狀	8	45	135
LH-B1	非纖維狀	11	55	125
NBD-022	短纖維狀	8	45	100
LH-31	細粉	11	20	70
NBD-021	短纖維狀	11	45	100
NBD-020	短纖維狀	14	45	100

【0025】 添加至本發明之口腔內崩解錠用添加劑的 D-甘露醇並未特別限定。於本發明之一實施形態中，D-甘露醇以平均粒徑為 $50\mu\text{m}$ 以下為佳。平均粒徑為 $50\mu\text{m}$ 以下的 D-甘露醇雖可舉出例如三菱商事食品技術(Mitsubishi Shoji Foodtech)股份有限公司的 Mannit P，但並不限定於此。此外，D-甘露醇的平均粒徑係由雷射繞射法進行測定，此雷射繞射法係廣為本發明所屬技術領域中具有通常知識者所習知的方法。

【0026】 添加至本發明之口腔內崩解錠用添加劑的交聯聚乙烯吡咯烷酮以平均粒徑為 $100\mu\text{m}$ 以下為佳，以平均粒徑為 $50\mu\text{m}$ 以下為較佳。若使用平均粒徑為 $100\mu\text{m}$ 以下的交聯聚乙烯吡咯烷酮，則口腔內崩解錠變得更容易得到所需要的硬度，因此為佳。此外，交聯聚乙烯吡咯烷酮的平均粒徑係由雷射繞射法進行測定，且此雷射繞射法係廣為本

發明所屬技術領域中具有通常知識者所習知的方法。

【0027】 於本發明之一實施形態中，交聯聚乙烯吡咯烷酮雖例如選自包含巴斯夫(BASF)公司的 Kollidon CL-F、Kollidon CL-SF、Kollidon CL-M 之群組，但並不限定於此些商品。於表 2 顯示各種交聯聚乙烯吡咯烷酮的物理性質。尤其，Kollidon CL-M 因能夠維持口腔內崩解錠的硬度且同時得到迅速的口腔內崩解時間，故較佳。

【0028】 表 2

	膨潤壓 (kPa)	粒徑 (μm)
CL	170	110~130
CL-F	30	20~40
CL-SF	25	10~30
CL-M	70	3~10

【0029】 於本發明之一實施形態中，低取代度羥丙基纖維素及交聯聚乙烯吡咯烷酮的含有比以 11:2~5:3 為佳。於此比例範圍中，若減少低取代度羥丙基纖維素的含量，則不僅能夠得到迅速的崩解性，亦能夠縮短後述流動層造粒所需耗費的時間而提升製造性。

【0030】 添加至本發明之口腔內崩解錠用添加劑的結晶纖維素以容積密度為 $0.22\text{g}/\text{cm}^3$ 以上為佳。由於容積密度未滿 $0.22\text{g}/\text{cm}^3$ 的結晶纖維素於低打錠壓條件下會產生黏性(sticking)，故以容積密度為 $0.22\text{g}/\text{cm}^3$ 以上的結晶纖維素為佳。此外，結晶纖維素的容積密度係依據日本藥典第 16 修訂版的「結晶纖維素」項次所記載之容積密度的量

測方法進行測定。

【0031】 於本發明之一實施形態中，結晶纖維素雖例如選自包含旭化成股份有限公司的 UF-702、UF-711、PH-101、PH-101D、PH-102、PH-200、PH-301、PH-301D、PH-302、PH-F20JP 之群組，但並不限定於此些商品。於表 3 顯示各種結晶纖維素的物理性質。尤其是平均粒徑為 50 μm 且容積密度為 0.22g/cm³ 的 UF-711 以及平均粒徑為 50 μm 且容積密度為 0.29g/cm³ 的 PH-101，此二者因未產生黏性且能夠維持口腔內崩解錠的硬度，故較佳。

【0032】 表 3

品級 (grade)	平均粒徑 (μm)	容積密度 (g/cm ³)	乾燥減量 (%)	靜止角 (度)
UF-702	90	0.29	2.0-6.0	34
UF-711	50	0.22	2.0-6.0	42
KG-802	50	0.21	2.0-6.0	49
KG-1000	50	0.12	2.0-6.0	57
PH-101	50	0.29	2.0-6.0	45
PH-101D	50	0.29	1.0-3.0	45
PH-102	90	0.3	2.0-6.0	42
PH-200	170	0.35	2.0-6.0	36
PH-301	50	0.41	2.0-6.0	41
PH-301D	50	0.41	1.0-3.0	41
PH-302	90	0.43	2.0-6.0	38
PH-F20JP	20	0.23	7.0 以下	60 以上

【0033】 本發明之口腔內崩解錠用添加劑能夠藉由調整上述各添加劑的品級(grade)及各添加劑的含量，而將口腔內崩解錠調整成所期望的崩解時間及硬度。本發明之口腔內崩解錠用添加劑係賦予口腔內崩解錠迅速的崩解性及錠劑硬度之新穎的口腔內崩解錠用添加劑。

【0034】 能夠製出包含本發明之口腔內崩解錠用添加劑及醫藥活性成分的口腔內崩解錠。醫藥活性成分並未特別限定，能夠使用各種醫藥活性成分以製得口腔內崩解錠。能夠混合本發明之口腔內崩解錠用添加劑、醫藥活性成分及潤滑劑並進行打錠，藉此製造口腔內崩解錠。潤滑劑並未特別限定，能夠使用周知的潤滑劑。潤滑劑可列舉例如硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣、輕質無水矽酸(light anhydrous silicic acid)、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石、氫化植物油、微晶蠟、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇等，但並未限定於此。

【0035】 口腔內崩解錠中，亦能夠使用以下成分作為其他添加劑。例如調味劑、香料、流化劑、抗靜電劑、界面活性劑、濕潤劑、增量劑、吸附劑、乾燥劑、抗氧化劑、保存劑(例如防腐劑等)、緩衝劑等。並且，亦能夠將口腔內崩解錠膜衣化。

【0036】 以下將說明口腔內崩解錠用添加劑的製造方法。

【0037】 本發明之口腔內崩解錠用添加劑以藉由流動層造粒進行製造為佳。特別是使用分散液進行流動層造粒為佳。前述分散液係將低取代度羥丙基纖維素分散於水中而成，且此低取代度羥丙基纖維素不包含平均粒徑為 20 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 者、平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 14% 者以及平均粒徑為 45 μm 以下

且羥基丙氧基的取代度為 11% 且 90% 累積粒徑為 100 μm 以下者。若使用攪拌捏合法，則口腔內崩解錠的硬度顯著降低，故不佳。

【0038】 舉例而言，將低取代度羥丙基纖維素分散於水(純化水)中以調製分散液，但是，此低取代度羥丙基纖維素不包含平均粒徑為 20 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 者、平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 14% 者以及平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 且 90% 累積粒徑為 100 μm 以下者。若將低取代度羥丙基纖維素分散於乙醇並進行流動層造粒，則會產生黏性，因此為不佳。混合 D-甘露醇、交聯聚乙烯吡咯烷酮、結晶纖維素而製得混合物。藉由將前述低取代度羥丙基纖維素的水性分散液噴霧至此混合物，且同時進行流動層造粒，即可製造出本發明之口腔內崩解錠用添加劑。並且，本發明之口腔內崩解錠用添加劑以藉由篩子將造粒物進行分粒為佳。

【0039】 以下將說明口腔內崩解錠的製造方法。

【0040】 能夠藉由混合本發明之口腔內崩解錠用添加劑、醫藥活性成分及潤滑劑並進行打錠，而製造口腔內崩解錠。並且，亦能夠添加上述之其他添加劑並進行混合，而製造口腔內崩解錠，亦能夠使用周知方法將口腔內崩解錠膜衣化。

【0041】 如上述說明，根據本發明能夠提供一種新穎的口腔內崩解錠用添加劑以及其製造方法，此口腔內崩解錠用添加劑賦予口腔內崩解錠迅速的崩解性及錠劑硬度。

【0042】 以下將說明實施例 1。

【0043】 本發明之實施例 1 係製造口腔內崩解錠。製造方法包含以

下步驟。取 55g 信越化學工業股份有限公司的 NBD-022 作為低取代度羥丙基纖維素，並將其分散於 745mL 的純化水而調製分散液。取 385g 三菱商事食品技術股份有限公司的 Mannit P 作為 D-甘露醇、取 10g 巴斯夫公司的 Kollidon CL-F 作為交聯聚乙烯吡咯烷酮以及取 50g 旭化成股份有限公司的 PH-101 作為結晶纖維素，並且使用流動層造粒裝置 (POWREX 公司製，機型：MP-01) 加以混合，而得到混合物。將前述分散液噴霧至所得的混合物並同時進行流動層造粒。將所得的造粒物以篩子 22 號進行分粒，而得到實施例 1 的口腔內崩解錠用添加劑。將 5g 的硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司)混合至實施例 1 的口腔內崩解錠用添加劑，而得到打錠前粉末。再使用打錠機(VELA5，菊水製作所公司製)將打錠前粉末打錠成重量 200mg 的錠劑，而得到實施例 1 的口腔內崩解錠。

【0044】 以下將說明比較例 1。

【0045】 關於比較例 1，其造粒液係使用純化水，且於噴霧至混合有低取代度羥丙基纖維素、D-甘露醇、交聯聚乙烯吡咯烷酮以及結晶纖維素之混合物的同時進行流動層造粒，除此之外與實施例 1 相同，而製得比較例 1 的口腔內崩解錠。

【0046】 以下將說明比較例 2。

【0047】 關於比較例 2，係將所要添加的低取代度羥丙基纖維素的一半量分散於純化水中而調製造粒液，且於噴霧至混合有添加量的另一半量的低取代度羥丙基纖維素、D-甘露醇、交聯聚乙烯吡咯烷酮以及結晶纖維素之混合物的同時進行流動層造粒，除此之外與實施例 1 相同，

而製得比較例 2 的口腔內崩解錠。

【0048】 以下將說明比較例 3。

【0049】 關於比較例 3，係將結晶纖維素分散於純化水中而調製造粒液，且於噴霧至混合有低取代度羥丙基纖維素、D-甘露醇以及交聯聚乙烯吡咯烷酮之混合物的同時進行流動層造粒，除此之外與實施例 1 相同，而製得比較例 3 的口腔內崩解錠。

【0050】 以下將說明比較例 4。

【0051】 關於比較例 4，係將所要添加的結晶纖維素的一半量分散於純化水中而調製造粒液，且於噴霧至混合有低取代度羥丙基纖維素、D-甘露醇、交聯聚乙烯吡咯烷酮以及添加量之另一半量的結晶纖維素之混合物，並且同時進行流動層造粒，除此之外與實施例 1 相同，而製得比較例 4 的口腔內崩解錠。

【0052】 以下將說明比較例 5。

【0053】 關於比較例 5，係將交聯聚乙烯吡咯烷酮分散於純化水中而調製造粒液，且於噴霧至混合有低取代度羥丙基纖維素、D-甘露醇以及結晶纖維素之混合物的同時進行流動層造粒，除此之外與實施例 1 相同，而製得比較例 5 的口腔內崩解錠。

【0054】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製造實施例 1 及比較例 1~5 的口腔內崩解錠。

【0055】 以下將說明硬度。

【0056】 針對實施例 1 及比較例 1~5 的口腔內崩解錠，使用錠劑硬度計(DC-50，岡田精工)量測錠劑的硬度，算出三錠的測定值之平均

值。

【0057】 以下將說明口腔內崩解時間。

【0058】 針對實施例 1 及比較例 1~5 的口腔內崩解錠，利用感官試驗量測口腔內崩解時間。

【0059】 針對以三種打錠壓進行打錠所得的實施例 1 及比較例 1~5 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 1。由圖 1 的結果可知，實施例 1 的口腔內崩解錠獲得對應於打錠壓的硬度且成形性優異。其中，實施例 1 的口腔內崩解錠將全量的低取代度羥丙基纖維素做為分散液以進行流動層造粒。

【0060】 以下將說明甘露醇的品級之探討。

【0061】 針對甘露醇的品級對於口腔內崩解錠所造成之影響進行探討。

【0062】 以下將說明比較例 6。

【0063】 關於比較例 6 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的甘露醇變更為 ROQUETTE PHARMA 的 PEARLITOL(註冊商標) 100 SD，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得比較例 6 的口腔內崩解錠。

【0064】 以下將說明比較例 7。

【0065】 關於比較例 7 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的甘露醇變更為三菱商事食品技術股份有限公司的 Mannit Q，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得比較例 7 的口腔內崩解錠。

【0066】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製得實施例 1 及比較例 6~7 的口腔內崩解錠。針對以三種打錠壓進行打錠所得的實施例 1 及比較例 6~7 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 2。此外，圖 2 的量測結果係分別為五錠的平均值。由圖 2 可知，即使提高打錠壓，實施例 1 的口腔內崩解錠亦顯示優異的崩解性。另一方面，比較例 6~7 的口腔內崩解錠的口腔內崩解時間則延遲為 40 秒鐘以上。

【0067】 以下將說明低取代度羥丙基纖維素的品級之探討。

【0068】 針對低取代度羥丙基纖維素的品級對於口腔內崩解錠所造成之影響進行探討。

【0069】 以下將說明實施例 2。

【0070】 實施例 2 係使用與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法所製造之另一批次(lot)的口腔內崩解錠。

【0071】 以下將說明實施例 3。

【0072】 關於實施例 3 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的低取代度羥丙基纖維素變更為信越化學工業股份有限公司的 LH-21，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得實施例 3 的口腔內崩解錠。

【0073】 以下將說明實施例 4。

【0074】 關於實施例 4 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的低取代度羥丙基纖維素變更為信越化學工業股份有限公司的 LH-B1，除此之外，則藉由與實施例 1 之口腔內崩

解錠相同的方法，而製得實施例 4 的口腔內崩解錠。

【0075】 以下將說明比較例 8。

【0076】 關於比較例 8 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的低取代度羥丙基纖維素變更為信越化學工業股份有限公司的 LH-31，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得比較例 8 的口腔內崩解錠。

【0077】 以下將說明比較例 9。

【0078】 關於比較例 9 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的低取代度羥丙基纖維素變更為信越化學工業股份有限公司的 NBD-021，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得比較例 9 的口腔內崩解錠。

【0079】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製得實施例 2~4 及比較例 8~9 的口腔內崩解錠。針對以三種打錠壓進行打錠所得的實施例 2~4 及比較例 8~9 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 3。由圖 3 的結果可知，實施例 2 的口腔內崩解錠獲得對應於打錠壓的硬度且顯示最優異的崩解性。並且，可知實施例 3 及實施例 4 的口腔內崩解錠亦獲得對應於打錠壓的硬度且顯示優異的崩解性。另一方面，可知比較例 8~9 的口腔內崩解錠在以 12kN 進行打錠時，口腔內崩解時間會超過 30 秒鐘。

【0080】 此外，關於本實施例的分散液濃度，由於使用 LH-11、LH-22 時會造成流動層造粒裝置的噴霧噴嘴(spray nozzle)阻塞，故可知於使用此些品級的低取代度羥丙基纖維素時必須變更分散液濃度。並

且，可知 NBD-020 因容積密度過小，故填充不良以致無法打錠。

【0081】 以下將說明低取代度羥丙基纖維素及交聯聚乙烯吡咯烷酮的含量比之探討。

【0082】 針對低取代度羥丙基纖維素及交聯聚乙烯吡咯烷酮的含量比對於口腔內崩解錠所造成之影響進行探討。

【0083】 以下將說明實施例 5。

【0084】 關於實施例 5 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的 D-甘露醇變更為 380g，並更進一步以低取代度羥丙基纖維素及交聯聚乙烯吡咯烷酮的比例成為 11:3 之方式，將低取代度羥丙基纖維素變更為 55g 且將交聯聚乙烯吡咯烷酮變更為 15g，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得實施例 5 的口腔內崩解錠。

【0085】 以下將說明實施例 6。

【0086】 關於實施例 6 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的 D-甘露醇變更為 395g，並更進一步以低取代度羥丙基纖維素及交聯聚乙烯吡咯烷酮的比例成為 8:3 之方式，將低取代度羥丙基纖維素變更為 40g 且將交聯聚乙烯吡咯烷酮變更為 15g，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得實施例 6 的口腔內崩解錠。

【0087】 以下將說明實施例 7。

【0088】 關於實施例 7 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的 D-甘露醇變更為 400g，並更進一步以低

取代度羥丙基纖維素及交聯聚乙烯吡咯烷酮的比例成為 8:2 之方式，將低取代度羥丙基纖維素變更為 40g 且將交聯聚乙烯吡咯烷酮變更為 10g，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得實施例 7 的口腔內崩解錠。

【0089】 以下將說明實施例 8。

【0090】 關於實施例 8 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的 D-甘露醇變更為 410g，並更進一步以低取代度羥丙基纖維素及交聯聚乙烯吡咯烷酮的比例成為 5:3 之方式，將低取代度羥丙基纖維素變更為 25g 且將交聯聚乙烯吡咯烷酮變更為 15g，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得實施例 8 的口腔內崩解錠。

【0091】 以下將說明實施例 9。

【0092】 關於實施例 9 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 1 之口腔內崩解錠用添加劑中的 D-甘露醇變更為 415g，並更進一步以低取代度羥丙基纖維素及交聯聚乙烯吡咯烷酮的比例成為 5:2 之方式，將低取代度羥丙基纖維素變更為 25g 且將交聯聚乙烯吡咯烷酮變更為 10g，除此之外，藉由與實施例 1 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得實施例 9 的口腔內崩解錠。

【0093】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製得實施例 2 及 5~9 的口腔內崩解錠。針對以三種打錠壓進行打錠所得的實施例 2 及 5~9 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 4。由圖 4 的結果可知，任一口腔內崩解錠皆能夠獲得

充分的硬度以及 30 秒鐘以下之迅速的口腔內崩解時間。並且，可知若減少低取代度羥丙基纖維素相對於交聯聚乙烯吡咯烷酮的含量，則會縮短口腔內崩解時間。另一方面，若增加低取代度羥丙基纖維素相對於交聯聚乙烯吡咯烷酮的含量，則能夠提高口腔內崩解錠的硬度。本發明之口腔內崩解錠能夠藉由調整低取代度羥丙基纖維素相對於交聯聚乙烯吡咯烷酮的含量，而任意地調整口腔內崩解時間及硬度。

【0094】 以下將說明結晶纖維素的品級之探討。

【0095】 針對結晶纖維素的品級對於口腔內崩解錠所造成之影響進行探討。

【0096】 以下將說明實施例 10。

【0097】 關於實施例 10 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 8 之口腔內崩解錠用添加劑中的結晶纖維素變更為旭化成股份有限公司的 UF-711，除此之外，藉由與實施例 8 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得實施例 10 的口腔內崩解錠。

【0098】 以下將說明比較例 10。

【0099】 關於比較例 10 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 8 之口腔內崩解錠用添加劑中的結晶纖維素變更為旭化成股份有限公司的 KG-1000，除此之外，藉由與實施例 8 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得比較例 10 的口腔內崩解錠。

【0100】 以下將說明比較例 11。

【0101】 關於比較例 11 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 8 之口腔內崩解錠用添加劑中的結晶纖維素變更為旭化成股份有限公司

的 KG-802，除此之外，藉由與實施例 8 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得比較例 11 的口腔內崩解錠。

【0102】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製得實施例 8、10 及比較例 10~11 的口腔內崩解錠。針對以三種打錠壓進行打錠所得的實施例 8、10 及比較例 10~11 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 5。此外，圖 5 的量測結果係分別為五錠的平均值。由圖 5 的結果可知，實施例 8 及 10 的口腔內崩解錠能夠獲得充分的硬度。然而，可知比較例 10~11 的口腔內崩解錠在以 6kN 進行打錠的情況下會產生黏性，且打錠前的粉末的流動性亦差。

【0103】 以下將說明交聯聚乙炔吡咯烷酮的品級之探討。

【0104】 針對交聯聚乙炔吡咯烷酮的品級對於口腔內崩解錠所造成之影響進行探討。

【0105】 以下將說明實施例 11。

【0106】 關於實施例 11 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 8 之口腔內崩解錠用添加劑中的交聯聚乙炔吡咯烷酮變更為巴斯夫公司的 Kollidon CL-SF，除此之外，藉由與實施例 8 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得實施例 11 的口腔內崩解錠。

【0107】 以下將說明實施例 12。

【0108】 關於實施例 12 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 8 之口腔內崩解錠用添加劑中的交聯聚乙炔吡咯烷酮變更為巴斯夫公司

的 Kollidon CL-M，除此之外，藉由與實施例 8 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得實施例 12 的口腔內崩解錠。

【0109】 以下將說明比較例 12。

【0110】 關於比較例 12 的口腔內崩解錠用添加劑，係將實施例 8 之口腔內崩解錠用添加劑中的交聯聚乙烯吡咯烷酮變更為巴斯夫公司的 Kollidon CL，除此之外，藉由與實施例 8 之口腔內崩解錠相同的方法，而製得比較例 12 的口腔內崩解錠。

【0111】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製得實施例 8、11~12 及比較例 12 的口腔內崩解錠。針對以三種打錠壓進行打錠所得的實施例 8、11~12 及比較例 12 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 5。此外，圖 5 的量測結果係分別為五錠的平均值。由圖 5 的結果可知，實施例 8、11~12 的口腔內崩解錠能夠對應於打錠壓而獲得充分的硬度。另一方面，可知比較例 12 的口腔內崩解錠未獲得充分的硬度。

【0112】 以下將說明製造方法的比較。

【0113】 亦針對上述實施例之外的其他製造方法進行探討。

【0114】 以下將說明比較例 13。

【0115】 比較例 13 係使用部分的乙醇做為分散液的溶劑以製造口腔內崩解錠。其製造方法包含以下步驟：取 25g 信越化學工業股份有限公司的 NBD-022 作為低取代度羥丙基纖維素，並將其分散於 350mL 的混合液中而調製分散液，此混合液係乙醇：純化水為 8：2 的混合液。取 410g 三菱商事食品技術股份有限公司的 Mannit P 作為 D-甘露醇、

15g 巴斯夫公司的 Kollidon CL-F 作為交聯聚乙烯吡咯烷酮、50g 旭化成股份有限公司的 PH-101 作為結晶纖維素，並且使用流動層造粒裝置 (POWREX 公司製，機型：MP-01) 加以混合，而得到混合物。將前述分散液噴霧至所得的混合物且同時進行流動層造粒。將所得的造粒物以篩子 22 號進行分粒，而得到比較例 13 的口腔內崩解錠用添加劑。將 5g 的硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司)混合至比較例 13 的口腔內崩解錠用添加劑，而得到打錠前粉末。再使用打錠機(VELA5，菊水製作所公司製)將打錠前粉末打錠成重量 200mg 的錠劑，而得到比較例 13 的口腔內崩解錠。

【0116】 以下將說明比較例 14。

【0117】 藉由攪拌捏合而獲得比較例 14 的口腔內崩解錠。

【0118】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製得實施例 8 及比較例 13~14 的口腔內崩解錠。針對以三種打錠壓進行打錠所得的實施例 8 及比較例 13~14 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 6。由圖 6 的量測結果可知，實施例 8 的口腔內崩解錠能夠對應於打錠壓而獲得充分的硬度。另一方面，比較例 13 的口腔內崩解錠無法進行打錠。而且，藉由攪拌捏合所得的比較例 14 的口腔內崩解錠無法獲得充分的硬度。

【0119】 以下將說明崩解劑的探討。

【0120】 針對交聯聚乙烯吡咯烷酮之外的崩解劑進行探討。

【0121】 以下將說明比較例 15。

【0122】 比較例 15 係取 25g 信越化學工業股份有限公司的 NBD-022 作為低取代度羥丙基纖維素，並將其分散於 350mL 的純化水中而調製分散液。使用流動層造粒裝置(POWREX 公司製，機型：MP-01)，將前述分散液噴霧至混合物且同時進行流動層造粒，此混合物包含 410g 三菱商事食品技術股份有限公司的 Mannit P 作為 D-甘露醇、15g 旭化成股份有限公司的部分 α (alpha)化澱粉 PCS 作為崩解劑、50g 旭化成股份有限公司的 PH-101 作為結晶纖維素。將所得的造粒物以篩子 22 號進行分粒，而得到比較例 15 的口腔內崩解錠用添加劑。將 5g 的硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司)混合至比較例 15 的口腔內崩解錠用添加劑，而得到打錠前粉末。再使用打錠機(VELA5，菊水製作所公司製)，將打錠前粉末打錠成重量 200mg 的錠劑，而得到比較例 15 的口腔內崩解錠。

【0123】 以下將說明比較例 16。

【0124】 比較例 16 係取 25g 信越化學工業股份有限公司的 NBD-022 作為低取代度羥丙基纖維素，並將其分散於 350mL 的純化水中而調製分散液。使用流動層造粒裝置(POWREX 公司製，機型：MP-01)，將前述分散液噴霧至混合物且同時進行流動層造粒，此混合物包含 410g 三菱商事食品技術股份有限公司的 Mannit P 作為 D-甘露醇、15g 五德藥品股份有限公司的羧甲基纖維素(Carmellose)NS-300 作為崩解劑、50g 旭化成股份有限公司的 PH-101 作為結晶纖維素。將所得的造粒物以篩子 22 號進行分粒，而得到比較例 16 的口腔內崩解錠用添加劑。將 5g 的硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司)混合至比較例

16 的口腔內崩解錠用添加劑，而得到打錠前粉末。再使用打錠機 (VELA5，菊水製作所公司製)，將打錠前粉末打錠成重量 200mg 的錠劑，而得到比較例 16 的口腔內崩解錠。

【0125】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製得實施例 8 及比較例 15~16 的口腔內崩解錠。針對以三種打錠壓進行打錠所得的實施例 8 及比較例 15~16 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 7。由圖 7 的量測結果可知，實施例 8 的口腔內崩解錠能夠對應於打錠壓而獲得充分的硬度。另一方面，比較例 15 的口腔內崩解錠無法獲得充分的硬度。而且，比較例 16 的口腔內崩解錠產生黏性。

【0126】 以下將說明比較例 17。

【0127】 比較例 17 係根據專利文獻 2 的實施例 1 而製造的口腔內崩解錠。取 25g 信越化學工業股份有限公司的 NBD-020 作為低取代度羥丙基纖維素，並將其分散於 350mL 的純化水中而調製分散液。使用流動層造粒裝置(POWREX 公司製，機型：MP-01)，將前述分散液噴霧至作為 D-甘露醇之 475g 的 Mannit P(三菱商事食品技術股份有限公司)，且同時進行流動層造粒。將所得的造粒物以篩子 22 號進行分粒，而得到比較例 17 的口腔內崩解錠用添加劑。將 5g 的硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司)混合至比較例 17 的口腔內崩解錠用添加劑，而得到打錠前粉末。再使用打錠機(VELA5，菊水製作所公司製)，將打錠前粉末打錠成重量 200mg 的錠劑，而製得比較例 17 的口腔內崩解錠。

【0128】 以下將說明比較例 18。

【0129】 關於比較例 18，除了將低取代度羥丙基纖維素變更為信越化學工業股份有限公司的 NBD-022 以外，藉由與比較例 17 相同的方法而製得比較例 18 的口腔內崩解錠。

【0130】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製得比較例 17 及 18 的口腔內崩解錠。針對於三種打錠壓下打錠所得的比較例 17 及 18 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 8。依據圖 8 的量測結果，比較例 17 的口腔內崩解錠無法獲得充分的硬度與迅速的口腔內崩解時間。而且，根據比較例 18 的結果，僅變更低取代度羥丙基纖維素的品級，口腔內崩解錠無法獲得充分的硬度。因此，可知必須探討如上所述之各種添加劑。

【0131】 以下將說明與習知技術之預混添加劑的比較。

【0132】 使用習知技術的預混添加劑以製得口腔內崩解錠，並進行比較。

【0133】 以下將說明比較例 19。

【0134】 比較例 19 的口腔內崩解錠用添加劑係使用 Daicel FineChem 股份有限公司的 GRANFILLER-D(註冊商標)以製造口腔內崩解錠。將 5g 的硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司)混合至 500g 的比較例 19 的口腔內崩解錠用添加劑，而得到打錠前粉末。再使用打錠機(VELA5，菊水製作所公司製)，將打錠前粉末打錠成重量 200mg 的錠劑，而製得比較例 19 的口腔內崩解錠。

【0135】 以下將說明比較例 20。

【0136】 比較例 20 的口腔內崩解錠用添加劑係使用 SPI Pharma 的 Pharmaburst(註冊商標)以製造口腔內崩解錠。將 5g 的硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司)混合至 500g 的比較例 20 的口腔內崩解錠用添加劑，而得到打錠前粉末。再使用打錠機(VELA5，菊水製作所公司製)，將打錠前粉末打錠成重量 200mg 的錠劑，而得到比較例 20 的口腔內崩解錠。

【0137】 以下將說明比較例 21。

【0138】 比較例 21 的口腔內崩解錠用添加劑係使用 FREUND 產業股份有限公司的 Smart EX(註冊商標)以製造口腔內崩解錠。將 5g 的硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司)混合至 500g 的比較例 21 的口腔內崩解錠用添加劑，而得到打錠前粉末。再使用打錠機(VELA5，菊水製作所公司製)，將打錠前粉末打錠成重量 200mg 的錠劑，而得到比較例 21 的口腔內崩解錠。

【0139】 以下將說明比較例 22。

【0140】 比較例 22 的口腔內崩解錠用添加劑係使用默克(Merck)的 Parteck(註冊商標) ODT 而製造口腔內崩解錠。將 5g 的硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司)混合至 500g 的比較例 22 的口腔內崩解錠用添加劑，而得到打錠前粉末。再使用打錠機(VELA5，菊水製作所公司製)，將打錠前粉末打錠成重量 200mg 的錠劑，而得到比較例 22 的口腔內崩解錠。

【0141】 將打錠壓設為 6kN、9kN 及 12kN，分別製得實施例 12 及比較例 19~22 的口腔內崩解錠。針對以三種打錠壓進行打錠所得的實

施例 12 及比較例 19~22 的口腔內崩解錠，量測於各種打錠壓下的硬度及口腔內崩解時間，並將量測結果示於圖 9。根據圖 9 的量測結果，相較於比較例 21~22 的口腔內崩解錠，實施例 12 的口腔內崩解錠顯示充分的硬度與 30 秒鐘以下之迅速的口腔內崩解時間。而且，實施例 12 的口腔內崩解錠顯示與比較例 19~20 的口腔內崩解錠同等或更佳的充分硬度及優良崩解性。

【0142】 以下將說明耐濕性的評估。

【0143】 將打錠壓設為 9kN，製造實施例 8 及比較例 19~20 的口腔內崩解錠。將實施例 8 及比較例 19~20 的口腔內崩解錠於 25°C、濕度 75% 的條件下保存一週，並評估口腔內崩解錠於保存前後的厚度變化及硬度變化。圖 10 顯示實施例 8 及比較例 19~20 的口腔內崩解錠的厚度及硬度於保存前後的變化量。

【0144】 根據圖 10 的結果，認為比較例 19 及 20 的口腔內崩解錠係因保存於高濕度條件下以致厚度大幅增加且硬度大幅降低。另一方面，相較於比較例 19 及 20 的口腔內崩解錠，實施例 8 的口腔內崩解錠大幅抑制了保存後之厚度的增加以及硬度的降低。如圖 9 所示，可知實施例 8 的口腔內崩解錠顯示與比較例 19 及 20 的口腔內崩解錠同等或更佳的充分硬度及口腔內崩解時間，且實施例 8 的口腔內崩解錠實現耐濕性亦優異的口腔內崩解錠。



201803555

申請日: 106/07/25

【發明摘要】

IPC分類: *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)

【中文發明名稱】 口腔內崩解錠添加用組成物

【中文】

在此提供一種新穎的口腔內崩解錠用添加劑及其製造方法，此口腔內崩解錠用添加劑賦予口腔內崩解錠迅速的崩解性及錠劑硬度。本發明之一實施形態之口腔內崩解錠用添加劑係包含 D-甘露醇、低取代度羥丙基纖維素 (hydroxypropyl cellulose)、交聯聚乙烯吡咯烷酮 (crospovidone) 以及結晶纖維素而成，惟，前述低取代度羥丙基纖維素不包含平均粒徑為 20 μm 以下且羥基丙氧 (hydroxypropoxy) 基的取代度為 11% 者、平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 14% 者以及平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 且 90% 累積粒徑為 100 μm 以下者。

【指定代表圖】 圖9。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種口腔內崩解錠用添加劑，包括：

- 一 D-甘露醇、
- 一低取代度羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)、
- 一交聯聚乙炔吡咯烷酮(crospovidone)以及
- 一結晶纖維素，

惟，該低取代度羥丙基纖維素不包含平均粒徑為 20 μm 以下且羥基丙氧(hydroxypropoxy)基的取代度為 11%者、平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 14%者以及平均粒徑為 45 μm 以下且羥基丙氧基的取代度為 11%且 90%累積粒徑為 100 μm 以下者。

【第2項】 如請求項 1 所述之口腔內崩解錠用添加劑，其中該 D-甘露醇之平均粒徑為 50 μm 以下。

【第3項】 如請求項 1 所述之口腔內崩解錠用添加劑，其中該交聯聚乙炔吡咯烷酮之平均粒徑為 100 μm 以下。

【第4項】 如請求項 2 所述之口腔內崩解錠用添加劑，其中該交聯聚乙炔吡咯烷酮之平均粒徑為 100 μm 以下。

【第5項】 如請求項 1 所述之口腔內崩解錠用添加劑，其中該結晶纖維素之容積密度為 0.22g/cm³ 以上。

【第6項】 如請求項 2 所述之口腔內崩解錠用添加劑，其中該結晶纖維素之容積密度為 0.22g/cm³ 以上。

【第7項】 如請求項 3 所述之口腔內崩解錠用添加劑，其中該結晶纖維

維素之容積密度為 0.22g/cm^3 以上。

【第8項】 如請求項 4 所述之口腔內崩解錠用添加劑，其中該結晶纖維素之容積密度為 0.22g/cm^3 以上。

【第9項】 一種口腔內崩解錠，其特徵為包括如請求項 1 至 8 之任一項所述之口腔內崩解錠用添加劑及醫藥活性成分。

【第10項】 一種口腔內崩解錠用添加劑之製造方法，包括：

於水中分散一低取代度羥丙基纖維素而調製一分散液；及

將該分散液噴霧至一混合物且同時進行造粒，該混合物包含一 D-甘露醇、一交聯聚乙烯吡咯烷酮以及一結晶纖維素，

惟，該低取代度羥丙基纖維素不包含平均粒徑為 $20\mu\text{m}$ 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 者、平均粒徑為 $45\mu\text{m}$ 以下且羥基丙氧基的取代度為 14% 者以及平均粒徑為 $45\mu\text{m}$ 以下且羥基丙氧基的取代度為 11% 且 90% 累積粒徑為 $100\mu\text{m}$ 以下者。

【第11項】 如請求項 10 所述之口腔內崩解錠用添加劑之製造方法，其中該 D-甘露醇之平均粒徑為 $50\mu\text{m}$ 以下。

【第12項】 如請求項 10 所述之口腔內崩解錠用添加劑之製造方法，其中該交聯聚乙烯吡咯烷酮之平均粒徑為 $100\mu\text{m}$ 以下。

【第13項】 如請求項 11 所述之口腔內崩解錠用添加劑之製造方法，其中該交聯聚乙烯吡咯烷酮之平均粒徑為 $100\mu\text{m}$ 以下。

【第14項】 如請求項 10 至 13 之任一項所述之口腔內崩解錠用添加劑之製造方法，其中該結晶纖維素之容積密度為 0.22g/cm^3 以上。

