201808272

(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 201808272 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：106115450 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/165 (2006.01)* *A61K47/34 (2017.01)*
A61K47/38 (2006.01) *A61K9/20 (2006.01)*
A61K9/22 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/10 日本 2016-094764
2016/08/26 日本 2016-165993
2016/10/13 日本 2016-201560

(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：坂本浩 SAKAMOTO, HIROSHI (JP) ；駒居邦男 KOMAI, KUNIO (JP) ；榊原賢司 SAKAKIBARA, KENJI (JP) ；番場宏和 BANBA, HIROKAZU (JP) ；福田清 FUKUDA, KIYOSHI (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：20 項 圖式數：1 共 46 頁

(54)名稱

乙醯胺酚製劑的製造方法

METHOD FOR MANUFACTURING ACETAMINOPHEN PREPARATION

(57)摘要

本發明之課題係提供一種以高含有率含有乙醯胺酚之製劑，尤其是具備優異之溶出性、硬度、藥物之含量均勻性之小型化錠劑(普通錠、徐放錠等)，以及一種提高製造性之乙醯胺酚預混合原藥之製造方法。

本發明之製劑之製造方法係使用具有預定粒徑之乙醯胺酚，根據本方法，藉由改善乙醯胺酚之流動性，可抑制二次凝集，提昇製造效率，因此作為小型化等服用性經改善之乙醯胺酚製劑之製造方法非常有用。

An object of the present invention is to provide a preparation containing acetaminophen at a high content, in particular, a compact tablet (normal tablet, sustained release tablet or the like) having excellent dissolution property, hardness and content uniformity of drug, and a method for manufacturing a premixed drug substance of acetaminophen with improved manufacturability.

The present invention is a method for manufacturing a preparation using acetaminophen having a predetermined particle size, and according to the present method, it is possible to suppress the secondary aggregation and improve the production efficiency by improving the fluidity of acetaminophen, so that it is very useful as a method for manufacturing an acetaminophen preparation with improved dosing such as miniaturization.

201808272

發明摘要

※申請案號：106115450

※申請日：106/05/10

※IPC分類：A61K 31/165 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

乙醯胺酚製劑的製造方法

METHOD FOR MANUFACTURING ACETAMINOPHEN PREPARATION

【中文】

本發明之課題係提供一種以高含有率含有乙醯胺酚之製劑，尤其是具備優異之溶出性、硬度、藥物之含量均勻性之小型化錠劑(普通錠、徐放錠等)，以及一種提高製造性之乙醯胺酚預混合原藥之製造方法。

本發明之製劑之製造方法係使用具有預定粒徑之乙醯胺酚，根據本方法，藉由改善乙醯胺酚之流動性，可抑制二次凝集，提昇製造效率，因此作為小型化等服用性經改善之乙醯胺酚製劑之製造方法非常有用。

【英文】

An object of the present invention is to provide a preparation containing acetaminophen at a high content, in particular, a compact tablet (normal tablet, sustained release tablet or the like) having excellent dissolution property, hardness and content uniformity of drug, and a method for manufacturing a premixed drug substance of acetaminophen with improved manufacturability.

The present invention is a method for manufacturing a preparation using acetaminophen having a predetermined particle size, and according to the present method, it is possible to suppress the secondary aggregation and improve the production efficiency by improving the fluidity of acetaminophen, so that it is very useful as a method for manufacturing an acetaminophen preparation with improved dosing such as miniaturization.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為試驗結果數據，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】：

本案無化學式

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）

乙醯胺酚製劑的製造方法

METHOD FOR MANUFACTURING ACETAMINOPHEN PREPARATION

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種製劑之製造方法，係使用具有後述之預定之粒度分佈之乙醯胺酚(以下，亦稱為「本乙醯胺酚」)進行製造。

【先前技術】

【0002】 醫藥品等之製劑雖可經過種種製劑步驟製造，惟為了使各個製劑之功能能良好的發揮，必需考慮種種因素，選擇最適合的製造方法，檢討製劑機械及操作條件等。製劑中關於劑形為錠劑之製造方法大致分類為乾式直接壓錠法、乾式造粒法(乾式輥壓法、滾動造粒法等)、濕式造粒法(噴霧造粒法、攪拌造粒法、擠出造粒法、流動層造粒法等)，該等方法與製造步驟數、製造速度、經濟性及期望的製劑特性之達成度等有關，由於各方法具有特有的缺點及優點，需要依據目的來靈活應用。

【0003】 例如，乾式造粒法中之乾式輥壓法為於藥物中調配添加劑，進行壓縮成形為薄片狀後進行解碎整粒、分級，將微粉進行再壓縮、打錠之方法。惟，於解碎整粒時粉末飛散多，成品率亦差，由於有一次壓縮步驟，

有錠劑硬度變低之傾向(日本特表 2010-506540 號公報)。又，濕式造粒法中之攪拌造粒法為將藥物及添加劑饋入造粒容器中，藉由攪拌葉片的旋轉進行混合，於此滴下或噴霧黏合劑溶液，以適當濕潤狀態進行造粒之方法。惟，黏合劑溶液之分散容易變為不均質，故部分變成硬的造粒物，然而未造粒之原狀粉末亦稍多，含量均勻性亦稍困難。因此，由於需要進行濕式解碎整粒、乾燥，有步驟數增加並且錠劑硬度變低之傾向。

【0004】 乾式直接打錠法(亦稱為乾式直接壓錠法)為將藥物及添加劑以粉體原狀進行混合、打錠，為最簡單之方法。又，於乾式直接壓錠法亦有將添加劑預先作成液狀，以噴霧式乾燥機等進行直接壓錠用乾燥處理，將所得之粒子與藥物粉末進行調配、進行打錠之方法，惟，於前處理採用濕式法故為步驟數多之方法。乾式直接壓錠法由於未作成顆粒，因此有製劑步驟數最少，可降低製造成本，製造速度也快之優點，惟，與作成顆粒之乾式造粒法或濕式造粒法相比，由於混合之粉末之流動性低，故有質量之差異變大，於壓縮成型性發生問題等缺點。因此，乾式直接壓錠法係大多於 1970 年代以前之藥物或添加劑之粒徑較大，且二次凝集之問題少之時代，被歐美所採用。惟，近年來之藥物由於難溶性者變多，以角柱式解碎機、噴射解碎機等進行微粉碎容易生成二次凝集，並且含量均勻性亦產生問題，故最近幾乎都不採用乾式直接壓錠法。

【0005】 從上述的理由可知，目前一般而言最泛用

的是濕式造粒法之流動層造粒法(日本特開 2013-216610 號公報、日本特表 2015-63521 號公報)。流動層造粒法通常為將藥物及添加劑投入流動層造粒裝置中使流動化，將黏合劑溶液或溶解或懸濁有藥物之黏合劑溶液進行噴霧添加。該方法由於可獲得含量均勻性優異，產率亦高，適用於打錠之造粒物，故成為最近較多採用的方法。惟，近年來由於難流動性藥物之粒子被微細化，若於粒徑或質量中添加劑有所差異，則經風力分級會損害含量均勻性，故要求熟練的操作技術。

【0006】 乙醯胺酚自古以來即為廣被使用之解熱鎮痛藥，不僅是成人對於孩童亦為投予安全性高之藥物。乙醯胺酚之用法/用量，於醫療用，為頭痛、腰痛症等之鎮痛時，成人 1 日乙醯胺酚總量之限制為 4000mg，以間隔 4 至 6 小時以上投予 1 次 300 至 1000mg 之經口投予。現在販售之乙醯胺酚錠以有效成分量區分，有 500mg 錠、300mg 錠及 200mg 錠。由於藥物本體之含量為如此高用量，故錠劑比較大，再者，由於未販售效果可持續長時間之徐放錠，故 1 日需服用複數次。對於如此之現狀，為了改善 QOL 或服藥順從性(compliance)，醫療現場之醫師等或病患亦要求開發更小尺寸之錠劑，更佳為 1 日之服用次數僅為早/晚 2 次之錠劑。又，由於乙醯胺酚有特有之苦味，亦尋求用於抑制苦味之掩蔽物等製劑配方。

【0007】 另一方面，例如於日本，乙醯胺酚之藥價非常便宜(500mg 錠：9.80 日圓/錠、300mg 錠：8.50 日圓/

錠、200mg 錠：7.60 日圓/錠)，故有降低製造成本之必要，原料或製造方法之選擇、配方等成為檢討之課題。尤其是調配之添加劑之價格大多為與乙醯胺酚為同等至其數倍，因此將添加劑減量或削減成為降低製造成本之重要課題。

【0008】 針對醫藥製劑之製造方法，如上所述，最廣用為流動層造粒法，惟為了改善該方法，之流動性或成形性等，必需調配較多的添加劑，故難以進行錠劑小型化。又，由於流動層造粒法為以濕式造粒，一次調製顆粒，加入潤滑劑等進行打錠之方法，故步驟數變多，製造原價亦變較貴。相對於此，由於乾式直接壓錠法係將經混合之粉末直接打錠，故步驟數較少，製造成本亦降低，然而與作成顆粒之乾式造粒法或濕式造粒法相比，有經混合之粉末之流動性差，因而質量之差異變大或壓縮成型性有問題。

【0009】 尤其是，乙醯胺酚係由分子間作用力(凡得瓦爾力(Van der Waals force))或靜電荷等引起之二次凝集力極強，流動性極差的粉末，粒子形狀亦複雜，故於乙醯胺酚製劑化幾乎不採用乾式直接壓錠法。尤其是為了改善乙醯胺酚之流動性必需調配較多的添加劑，因此於以錠劑小型化為目的時，幾乎不採用乾式直接壓錠法。

【0010】 又，於原藥製造商，原藥製造中以晶析步驟生成之乙醯胺酚結晶，因使用裝置之大小、季節變化之外在空氣條件等，再結晶之硬度或粒徑之控制有困難，因此必需將生成之結晶進行粉碎處理，作成均勻。惟，若將種種硬度或粒徑之乙醯胺酚以角柱式解碎機或錘磨機等進

行同樣的粉碎處理，則較小粒徑之乙醯胺酚會被過度粉碎，其結果，由於生成之微粉末表面積大，帶電性增強，流動性變更差，故於裝置內面之附著亦增大，成為作業性變差之主要原因。再者，若進行如此之粉碎處理時，由於粒子形狀/粒度分佈產生變動，二次凝集之狀況也產生變動，故最終製品(錠劑)之溶出率亦產生變動。

【0011】 因此，本發明人等為了藉由改善乙醯胺酚之流動性，使以乾式直接壓錠法進行之製劑化成為可能，檢討使用本乙醯胺酚原藥。尤其是針對將本乙醯胺酚原藥與添加劑進行調配，將經解碎整粒之粉末進行打錠獲得之錠劑、將調配有本乙醯胺酚原藥與分散劑或可溶化劑之粉末進行解碎整粒後之預混合原藥進行精心研究。此外，由於本乙醯胺酚通常為未經過後述粉碎步驟之乙醯胺酚，於本發明稱為「未粉碎之」乙醯胺酚、乙醯胺酚「未粉碎品」或僅稱為「未粉碎品」，然而嚴格來說，只要具有後述之粒度分佈者即可，不限定為未經粉碎步驟者。

【0012】 關於藉由乾式直接壓錠法製造乙醯胺酚製劑之方法雖揭示於專利文獻 1，惟，對於如本發明之使用未粉碎之乙醯胺酚、將乙醯胺酚與添加劑調配之粉末進行解碎整粒則未有任何記載。尤其是乙醯胺酚為結晶或結晶性粉末，目前已報告有 3 種結晶多形(I、II、III 型)，於本發明使用之未粉碎之乙醯胺酚亦包含 II 型之細長針狀結晶，惟，於專利文獻 1 記載所使用之乙醯胺酚較佳為顆粒形，與本專利申請之乙醯胺酚之形狀不同。又，於專利文

獻 1 記載之製造方法為直接壓縮法，惟，於實施例作為前處理，為將濕潤餅狀之微晶質纖維素與水混合，形成固形份為約 15%之泥漿後將膠狀二氧化矽混合，進行噴霧乾燥，除了微晶質纖維素與二氧化矽生成互相密接會合之凝集體之外，更將乙醯胺酚、其他添加劑混合，進行打錠之方法。專利文獻 1 之製造方法如於上述第[0004] 段落所記載，作為前處理為將添加劑預先作成液狀，以噴霧式乾燥機等進行直接壓錠用乾燥處理之直接壓錠法，由於進行屬於濕式法之前處理，比起將藥物與添加劑以粉體原狀混合、打錠之直接壓錠法之步驟數多，需花費製造成本或製造時間。相對於此，本專利申請之製造方法為不需該等前處理，為將藥物及添加劑以粉體原狀混合，進行打錠之最簡單之直接壓錠法。

【0013】 再者，於專利文獻 2 記載作為藉由直接打錠法製劑化時之前步驟，在將藥物及添加劑混合時，尤其是於平均粒經在 40μm 以下之藥物製劑中，藥物含有率為 20 重量%以下之較低情形時，將藥物與流動改質劑混合之方法。於專利文獻 3 記載將藥效成分及表面改質基材混合，進行表面改質而獲得含有藥效成分之表面改質粉體，其流動性優異，可藉由乾式直接壓錠法製造錠劑。惟，於本發明，不僅將藥物及分散劑調配，更佳為進行解碎整粒，而於專利文獻 2 及 3 皆無任何關於將藥物及分散劑(專利文獻 2 之「流動改質劑」及專利文獻 3 之「表面改質基材」)之粉體進行解碎整粒之記載。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0014】

[專利文獻 1]日本特表平 10-506412 號公報

[專利文獻 2]日本特開 2003-81876 號公報

[專利文獻 3]國際公開 WO00/54752 號公報

【發明內容】

(發明解決課題)

【0015】 本發明之課題為提供以高含有率含有乙醯胺酚之製劑，尤其是藉由乾式直接壓錠法獲得具備優異之溶出性、硬度、藥物含量均勻性之經小型化之錠劑(普通錠、徐放錠等)，以及包含流動性經改善、製造性經提高之乙醯胺酚、分散劑及根據期望之可溶化劑之預混合原藥的製造方法。尤其是，本發明之課題為提供藉由改善乙醯胺酚之帶電性或流動性，不需進行濕式法之前處理，而經由將藥物及添加劑以粉體原狀混合、打錠之最簡單之乾式直接壓錠法製造錠劑之方法。

(解決課題之方法)

【0016】 本發明人等為了解決上述課題進行精心研究之結果發現於將乙醯胺酚製劑化時，藉由使用未粉碎之乙醯胺酚作為原藥，較佳為在乙醯胺酚調配分散劑等添加劑，進行解碎整粒，即使不使用多量、多種類之添加劑亦可改善乙醯胺酚之流動性或帶電性。藉此，而可藉由以往難以用於製造乙醯胺酚製劑之最簡單的乾式直接壓錠法進

行乙醯胺酚製劑化。尤其是在未粉碎之乙醯胺酚調配分散劑及根據期望之可溶化劑之階段，更於調配其他添加劑之階段，使用解碎整粒機將乙醯胺酚之粒徑大的結晶或經凝集之塊進行選擇性地解碎整粒，將分散劑等添加劑均勻地分散、附著於乙醯胺酚粒子之表面，進而改善乙醯胺酚特有之凝集性或低流動性，可製造溶出性、成形性優異，並且經施以苦味掩蔽之小型化錠或徐放錠等製劑。

【0017】 又發現，於乾式直接壓錠法，為了將錠劑小型化而減少添加劑時，有成形性差、硬度不足之情況，若於調配未粉碎之乙醯胺酚與添加劑之過程中，尤其是在調配水溶性添加劑之前，以噴霧器等添加若干量之水份，藉此調整粉體之水份，可獲得具有優異硬度之錠劑。

【0018】 又發現，於未粉碎之乙醯胺酚調配分散劑及根據期望之可溶化劑，使用解碎整粒機進行解碎整粒，將分散劑或可溶化劑分散、附著於乙醯胺酚粒子之表面，可製造乙醯胺酚之帶電性或流動性經改善，製造性優異之預混合原藥。本發明人等以該等發現為基礎，進行更進一步之研究，進而完成本發明。

【0019】 亦即，本發明係有關下述(1)至(30)。

(1)一種製劑之製造方法，其使用具有 d10 為 5 至 300 μm 且 d90 為 200 至 900μm 之粒度分佈之乙醯胺酚。

(2)如上述(1)所述之製劑之製造方法，其中，乙醯胺酚之粒度分佈，d10 為 10 至 200μm 且 d90 為 250 至 800μm。

(3)如上述(1)或(2)所述之製劑之製造方法，其包含下

述步驟：a)於乙醯胺酚調配分散劑及根據所期望之可溶化劑之步驟、b)調配分散劑、可溶化劑及潤滑劑以外之添加劑之步驟及 c)調配潤滑劑之步驟，並且製劑為藉由乾式直接打錠法獲得之錠劑。

(4)如上述(3)所述之製劑之製造方法，其具有：於上述 a)至 c)中至少任 1 個步驟後進行 1 次解碎整粒，使添加劑分散、附著於乙醯胺酚粒子表面之步驟。

(5)如上述(3)或(4)所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，乙醯胺酚之調配比例為 75 至 95 重量%。

(6)如上述(3)至(5)中任一項所述之製劑之製造方法，其中，分散劑為含水二氧化矽或輕質無水矽酸。

(7)如上述(3)至(6)中任一項所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，分散劑之調配比例為 0.1 至 3 重量%。

(8)如上述(3)至(7)中任一項所述之製劑之製造方法，其中，可溶化劑為聚乙烯二醇或月桂基硫酸鈉。

(9)如上述(3)至(8)中任一項所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，可溶化劑之調配比例為 0 至 0.8 重量%。

(10)如上述(3)至(9)中任一項所述之製劑之製造方法，其中，上述 b)步驟之添加劑中含有結晶纖維素。

(11)如上述(10)所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，結晶纖維素之調配比例為 1 至 10 重量%。

(12)如上述(3)至(11)中任一項所述之製劑之製造方法，其中，上述 b)步驟包含：b-1)調配不溶性添加劑後添加水之步驟、及因應需要之 b-2)調配水溶性添加劑之步驟。

(13)如上述(12)所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，水之添加比例為 0.3 至 2.5 重量%。

(14)如上述(12)或(13)所述之製劑之製造方法，其中，不溶性添加劑至少含有結晶纖維素。

(15)如上述(14)所述之製劑之製造方法，其中，不溶性添加劑更含有低取代羥丙基纖維素或交聯聚維酮(crospovidone)。

(16)如上述(15)所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，低取代羥丙基纖維素或交聯聚維酮之添加比例為 1 至 10 重量%。

(17)如上述(12)至(16)中任一項所述之製劑之製造方法，其於上述 a)步驟之後進行至少一次解碎整粒。

【0020】 (18)如上述(3)至(17)中任一項所述之製劑之製造方法，其中，上述 b)步驟之添加劑中含有徐放性基劑。

(19)如上述(18)所述之製劑之製造方法，其中，徐放性基劑為選自羥丙基甲基纖維素、羧基乙烯聚合物及羧基甲基纖維素鈉中之 1 種或 2 種以上。

(20)如上述(18)所述之製劑之製造方法，其中，徐放性基劑為選自羥丙基甲基纖維素、羧基乙烯聚合物及羧基甲基纖維素鈉中之 2 種以上。

(21)如上述(18)至(20)中任一項所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，徐放性基劑之調配比例為 1 至 15 重量%。

(22)如上述(18)至(21)中任一項所述製劑之之製造方法，其於上述 b)步驟之後進行至少 1 次解碎整粒。

(23)如上述(1)或(2)所述之製劑之製造方法，其中，製劑為預混合原藥。

(24)如上述(23)所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，該乙醯胺酚之調配比例為 90 至 99.9 重量%。

(25)如上述(21)或(22)所述之製劑之製造方法，其中，分散劑包含含水二氧化矽或輕質無水矽酸。

(26)如上述(25)所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，分散劑之調配比例為 0.1 至 3 重量%。

(27)如上述(25)或(26)所述之製劑之製造方法，其更含有聚乙烯二醇或月桂基硫酸鈉作為可溶化劑。

(28)如上述(27)所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，可溶化劑之調配比例為 0 至 0.8 重量%。

(29)一種製劑，為藉由上述(1)至(28)中任一項所述之製劑之製造方法製造者。

(30)如上述(29)所述之製劑，其為醫藥。

[發明之效果]

【0021】 根據本發明之製造方法，QOL、服藥順從性經改善之製劑，該製劑為經小型化、提昇服用性之乙醯胺

酚錠劑、1 日服用次數較以往之製劑減少之乙醯胺酚徐放錠等，可藉由最簡便之乾式直接壓錠法製造，可縮短製造時間，提昇製造效率，降低製造成本，故為非常有用且實用。

【圖式簡單說明】

【0022】

第 1 圖表示實施例 1 所示之經本發明製造方法製造之製劑(乙醯胺酚含量 300mg/錠)其溶出試驗(溶出開始後 30 分鐘為止)結果之圖表。

【實施方式】

【0023】 本發明係有關製劑之製造方法，係使用未粉碎，亦即具有後述預定粒度分佈之乙醯胺酚。

藉由本發明之製造方法所製造之製劑並無特別限制，包含錠劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、液劑、糖漿劑、注射劑、栓劑、吸入劑、預混合原藥等。本發明之製劑較佳為錠劑及預混合原藥，更佳為錠劑。

【0024】 此外，本發明中所謂「錠劑」若無特別說明，係指供給經口投予之具有一定形狀之固形製劑，該等除了普通錠之外亦包含口腔內崩壞錠、咀嚼錠、喉錠、舌下錠、發泡錠、分散錠、溶解錠及徐放錠，較佳為普通錠及徐放錠，更佳為普通錠。又，作為本發明對象之錠劑包含具有單層構造之單層錠、及具有二層以上複數層構造之多層錠，較佳為單層錠。另，本發明之錠劑除了未塗覆之素錠(裸錠)之外亦包含糖衣錠、明膠包覆錠及薄膜塗覆錠

(包含腸溶錠及胃溶錠)(相對於素錠，該等總稱為「塗覆錠」)。

【0025】 又，本發明中所謂「預混合原藥」不只限於將原藥及添加劑混合，作為醫藥製造用之混合原料製品被販售者等，只要是原藥及添加劑之混合物則都包含。藉由本發明製造方法所製造之預混合原藥，由於以高含有率含有乙醯胺酚，並且流動性等經改善而製造性高，因此使用其製劑化為錠劑等時，可降低添加劑之種類及量，亦可省略造粒步驟，故可製造小型且高含量之錠劑等、及降低製造成本。此外，亦可使用本預混合原藥，藉由本發明製造方法來製造錠劑等製劑。

【0026】 接著，例示本發明製造方法較佳態樣之一例。

(A)錠劑

[1]於乙醯胺酚未粉碎品調配分散劑及根據期望之可溶化劑。

[2]於上述[1]之粉末另調配不溶性添加劑。

[3]依所需，於上述[2]之粉末中另調配水溶性添加劑。

[4]於上述[3]之粉末調配潤滑劑。

[5]將上述[4]之粉末打錠之。

此處，於上述[1]至[4]之步驟後使用解碎整粒機進行至少1次解碎整粒，使分散劑等添加劑均勻分散、附著於乙醯胺酚粒子之表面。又，依所需於上述[1]或[2]之步驟後相對於錠劑100重量%，使用噴霧器等，添加0.3至2.5重量

%，較佳為 0.8 至 2.0 重量%，更佳為 1.0 至 1.8 重量%之水，來調整粉體之水份。又，根據狀況，亦可使用於水中溶解有液狀之聚山梨酸酯等可溶化劑之液，進行水份調整。藉由進行如此之水份調整，可提昇錠劑硬度。此外，未進行水份調整時，亦有將上述[1]至[3]之步驟整合，於乙醯胺酚未粉碎品混合潤滑劑以外之添加劑，進行解碎整粒之方法。

【0027】 作為本發明製造方法中之不溶性添加劑可列舉結晶纖維素、低取代羥丙基纖維素、交聯聚維酮等，水溶性添加劑可列舉海藻糖、羥丙基甲基纖維素、羧基乙烯聚合物、羧基甲基纖維素、羧基甲基乙基纖維素、羥丙基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯醇/丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、明膠、碳酸氫鈉等。

【0028】

(B)預混合原藥

[1]於乙醯胺酚未粉碎品調配分散劑(含水二氧化矽、輕質無水矽酸等)及根據期望之可溶化劑(聚乙烯二醇粉末等)。

[2]使用解碎整粒機將上述[1]之粉末解碎整粒，使分散劑等添加劑均勻分散、附著於乙醯胺酚粒子之表面。

此外，亦可將本預混合原藥利用為上述錠劑製造步驟之[1]。

【0029】 又，例示本發明製造方法更佳態樣之一例。

(A-1)普通錠

[1]於乙醯胺酚未粉碎品調配分散劑(含水二氧化矽、

輕質無水矽酸等)及根據期望之可溶化劑(聚乙烯二醇粉末等)。

[2]使用解碎整粒機將上述[1]之粉末解碎整粒之，使分散劑等添加劑均勻分散、附著於乙醯胺酚粒子之表面。

[3]於上述[2]之粉末另調配不溶性添加劑(結晶纖維素、低取代羥丙基纖維素、交聯聚維酮等)。

[4]使用噴霧器將若干量之水添加於上述[3]之粉末，進行混合。

[5]於上述[4]之粉末調配潤滑劑(硬脂酸鎂等)，進行打錠。

【0030】

(A-2)徐放錠

[1]於乙醯胺酚未粉碎品調配分散劑(含水二氧化矽、輕質無水矽酸等)、徐放性基劑(選自羥丙基甲基纖維素、羧基乙烯聚合物及羧基甲基纖維素鈉等之至少 2 種)及其他添加劑(結晶纖維素等)。

[2]使用解碎整粒機將上述[1]之粉末解碎整粒，使分散劑、徐放性基劑及其他添加劑均勻分散、附著於乙醯胺酚粒子之表面。

[3]於上述[2]之粉末調配潤滑劑(硬脂酸鎂等)。

[4]於上述[3]之粉末使用解碎整粒機進行解碎整粒，使所有的添加劑均勻分散、附著於乙醯胺酚粒子之表面後進行打錠。

【0031】 於本發明製造方法，重點之一為使用之乙

醯胺酚為未粉碎品。通常，原藥製造商所販售之乙醯胺酚，係使用角柱式解碎機或錘磨機等將製造步驟中產出之大結晶或經二次凝集之粗粒子進行粉碎，調整粒徑成某種程度大小者(於本發明，稱為「乙醯胺酚粉碎品」或單稱為「粉碎品」)。另一方面，亦可購入省略上述粉碎步驟而製造之乙醯胺酚(於本發明，稱為「未解碎之乙醯胺酚」、「乙醯胺酚未粉碎品」或單稱為「未粉碎品」)，於本發明，使用該未粉碎品進行製劑化。未粉碎品由於省略粉碎步驟，可以較粉碎品更便宜之價格購入，藉由使用此進行製造可降低製造成本。

【0032】　又，由於乙醯胺酚未粉碎品具有較乙醯胺酚粉碎品大之粒徑(未粉碎品之 d50：約 120 至約 500μm、粉碎品之 d50：約 20 至 60μm)，故可抑制靜電產生，流動性較佳，操作性高。因此，具有即使於對於粉碎品而言為困難多之乾式直接壓錠法中亦可進行製劑化之優點。惟，如乙醯胺酚未粉碎品，藥物之粒徑若大，則藥物全體之合計表面積變小，溶出率降低，因此可根據期望，藉由添加可溶化劑來改善溶出率。

【0033】　本發明製造方法所使用之乙醯胺酚(本乙醯胺酚)之粒度分佈，d10 通常為 5 至 300μm，較佳為 10 至 200μm，更佳為 15 至 100μm 且 d90 通常為 200 至 900μm，較佳為 250 至 800μm，更佳為 300 至 700μm。雖然於各批次間多少有些差異，惟，未粉碎之乙醯胺酚通常具有上述預定之粒度分佈。相對於此，乙醯胺酚粉碎品之粒度分

佈雖然因原藥製造商或製造批次而有差異，惟，通常 d10 為 3 至 10μm 且 d90 為 100 至 250μm，與本乙醯胺酚比較粒徑較小。又，此外本發明之粒度分佈係藉由使用雷射繞射散射法(Mastersizer 2000：Malvern 公司製造)之體積分佈評估求得，所謂 d10、d50、d90 係指從粒度分佈之小徑側開始各種體積之累積 10%、50%、90%之粒徑。

【0034】 本發明中之乙醯胺酚之調配比例並無特別限制，相對於本發明之預混合原藥 100 重量%為 90 至 99.9 重量%，較佳為 95 至 99.7 重量%，更佳為 98 至 99.5 重量%，相對於錠劑等之最終製劑 100 重量%為 75 至 95 重量%，較佳為 85 至 95 重量%，更佳為 87 至 93 重量%。為了將錠劑小型化提昇服用性，較佳為使藥物之調配量變多，惟，重要的是不會產生因過多而限制添加劑之調配，及製劑設計之不良。又，於本發明製造方法，乙醯胺酚可單獨使用一種，惟亦可根據作為對象之疾病，與其他醫藥活性成分任意組合使用。

【0035】 於本發明製造方法，重要的是使用乙醯胺酚未粉碎品，惟更佳為將乙醯胺酚未粉碎品與添加劑混合之粉末使用解碎整粒機進行解碎/整粒，使分散劑、可溶化劑等添加劑均勻分散、附著於乙醯胺酚粒子之表面。於製造方法，為了解碎整粒所使用之裝置並無特別限制，較適合為藉由棒狀之旋轉體(旋轉數：約 800rpm 至 3000rpm)以如壓碎之作用將粒子變細小之解碎整粒機。可列舉例如，具有將投入之原料粉末藉由旋轉之葉輪(旋轉葉片)，以離

心力於圓筒狀之篩網擠壓、解碎，於葉輪上整粒後將原料粉末從設置於篩網之多數開口處排出之功能之解碎整粒機。於本發明製造方法，解碎整粒機之篩網徑(篩網開口部之直徑)較佳為約 1mm 至 4mm。

【0036】 另一方面，與「解碎」同樣作為將粒子變細小之處理有「粉碎」，惟粉碎機為將鐵錘或針以高速旋轉(旋轉數：約 5000rpm 至 15000rpm)將原料粉末粒子以壓縮、衝擊、摩擦、剪斷等作用來變細者，尤其是與粒子之大小無關，進行處理。通常，為乙醯胺酚時，使用角柱式解碎機、錘磨機、噴射解碎機等粉碎機進行微粉碎，由於小的粒子被過度粉碎，表面積變大，靜電荷或分子間作用力之影響變強，使流動性降低而產生二次凝集，引起附著於裝置內壁面等，造成作業性降低。

【0037】 因此，本發明製造方法重要的是，不使用一般的粉碎處理，而是將乙醯胺酚之粗大結晶或塊進行選擇性的柔搓而使其變細，對於微粉領域之粒子不過度粉碎地均勻分散，使分散劑等添加劑均勻附著於粒子表面，亦即，進行解碎整粒。尤其是即使針對乙醯胺酚結晶中細長形之針狀結晶，亦藉由以使長徑/短徑比成為 3 以下之方式進行解碎整粒來調整粒徑，而可更均勻分散。據此，由於乙醯胺酚之靜電荷或分子間作用力被抑制，流動性及凝集性獲得改善，故可更提昇製造性。尤其是，本發明所使用之乙醯胺酚未粉碎品，係包含在製造過程之晶析步驟中生成之大結晶、經由二次凝集產生之塊等，粒徑比粉碎品更

不整齊，因此較佳為可以使不小粒徑之乙醯胺酚不會因過度粉碎成為二次凝集之原因之方式，將大粒徑之乙醯胺酚選擇性地變細來調整粒徑之解碎整粒處理。

【0038】 本發明製造方法所使用之分散劑可列舉含水二氧化矽、輕質無水矽酸、合成矽酸鋁、重質無水矽酸、氫氧化鋁鎂、矽酸鋁鎂、磷酸氫鈣造粒物等，較佳為含水二氧化矽或輕質無水矽酸，更佳為含水二氧化矽。該等分散劑可單獨使用一種，或將二種以上任意組合使用。

於本發明，分散劑之調配比例並無特別限制，相對於製劑 100 重量%為 0.1 至 3 重量%，較佳為 0.3 至 1.5 重量%。

【0039】 於本發明製造方法調配可溶化劑時，基本上可與分散劑一同調配粉末狀之可溶化劑，惟，於調整水份時，可使可溶化劑(為液狀之聚山梨酸酯 80 等)溶解於水，與水份調整同時添加。本發明製造方法所使用之可溶化劑為粉末狀可溶化劑時，可列舉例如聚乙烯二醇 4000、聚乙烯二醇 6000 或聚乙烯二醇 20000 等聚乙烯二醇粉末、月桂基硫酸鈉等，較佳為聚乙烯二醇 6000。又，為液狀之可溶化劑時，可列舉例如聚山梨酸酯 20、聚山梨酸酯 40、聚山梨酸酯 80、聚乙烯二醇 200、聚乙烯二醇 400 等，較佳為聚山梨酸酯 80。該等可溶化劑可單獨使用一種，或將二種以上任意組合使用。

於本發明，可溶化劑之調配比例並無特別限制，相對於製劑 100 重量%為 0 至 0.8 重量%，較好為 0 至 0.6 重量%。

【0040】 本發明製造方法所使用之賦形劑可列舉例如糖類(乳糖、葡萄糖、果糖、白糖等)、糖醇(D-甘露糖醇)、結晶纖維素、粉末纖維素、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、部分預糊化澱粉、羧基甲基澱粉鈉、糊精、β-環糊精、羧基甲基纖維素鈉、輕質無水矽酸、含水二氧化矽、二氧化矽、沈澱碳酸鈣、無水磷酸氫鈣、氧化鎂、氧化鈦、乳酸鈣、矽酸鋁鎂、合成水滑石、滑石粉、高嶺石等，較好為結晶纖維素。該等賦形劑可單獨使用一種，亦可將二種以上任意組合使用。

本發明中之賦形劑，尤其是結晶纖維素之調配比並無特別限制，相對於預混合原藥以外之製劑 100 重量%為 1 至 10 重量%，較佳為 2 至 8 重量%，更佳為 2.5 至 6 重量%。

【0041】 本發明製造方法所使用之崩壞劑可列舉例如羧基甲基纖維素類(例如，羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、羧基甲基纖維素鈣、交聯羧基甲基纖維素鈉、結晶纖維素/羧基甲基纖維素鈉等)、羧基甲基澱粉類(例如羧基甲基澱粉、羧基甲基澱粉鈉(乙醇酸澱粉鈉)等)、交聯聚維酮、低取代羥丙基纖維素、低取代度羥甲基澱粉鈉、澱粉類(部分預糊化澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等)、褐藻酸或膨潤土等。較佳為交聯聚維酮、低取代羥丙基纖維素、羧基甲基澱粉鈉、部分預糊化澱粉，更佳為交聯聚維酮或低取代羥丙基纖維素，最佳為低取代羥丙基纖維素。該等崩壞劑可單獨使用一種，亦可將二種以上任意組合使用。

本發明中之崩壞劑之調配比例並無特別限制，相對於

預混合原藥以外之製劑100重量%為0至10重量%，較佳為1至10重量%，更佳為2至8重量%，最佳為3至6重量%。

【0042】 本發明製造方法所使用之徐放性基劑較佳為例如與水接觸形成水凝膠，可控制藥物釋出者，可列舉羥丙基纖維素(高黏度等級)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素(羥丙基甲基纖維素)、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、羧基甲基乙基纖維素等纖維素衍生物、羧基乙烯聚合物、褐藻酸鈉等，較佳為羥丙基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉或羧基乙烯聚合物，更佳為羥丙基甲基纖維素或羧基乙烯聚合物。該等徐放性基劑可單獨使用一種，較佳為將二種以上組合，使製劑調整為顯示期望之徐放性來使用。

徐放性基劑之調配量並無特別限制，相對於預混合原藥以外之製劑100重量%為0至15重量%，較佳為1至15重量%，更佳為2至10重量%，更佳為3至8重量%，最佳為4至6重量%。

【0043】 本發明製造方法所使用之潤滑劑可列舉例如硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石粉、蔗糖脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、硬化油、聚乙烯二醇、二甲基聚矽氧烷、巴西棕櫚蠟、月桂基硫酸鈉、蜜蠟、白蜜蠟等，較好為硬脂酸鎂。該等潤滑劑可單獨使用一種，亦可將二種以上任意組合使用。

本發明中之潤滑劑之調配比例並無特別限制，相對於

製劑 100 重量%為 0.05 至 1 重量%，較佳為 0.1 至 0.5 重量%。

【0044】 另，於本發明製造方法，除了上述添加劑以外，在不損壞本發明效果之目的下，可根據目的適當調配通常一般製劑製造所使用之種種添加劑，可列舉黏合劑、抗氧化劑、保存劑、界面活性劑、可塑劑、pH 調整劑(碳酸氫鈉等)、著色劑、矯味劑、甜味劑、發泡劑、香料等。

例如，黏合劑可列舉例如聚乙烯醇/丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物(例：POVACOAT[註冊商標：以下亦相樣])、羥丙基纖維素(低黏度等級)、明膠、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙烯醇/聚乙烯二醇/接枝共聚物、丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、玉米澱粉等。該等黏合劑中，對於高分子亦可作為可溶化劑使用。

[實施例]

【0045】 接著，列舉實施例對本發明進行具體地說明，惟，本發明不只限於該等例。此外，解碎整粒機使用 Comill QC-197S(Powrex 公司製造)，打錠機使用旋轉打錠機 VEL 5 型(菊水製作所製造)。

【0046】

(A)錠劑之製造例

[A-1：普通錠]

實施例 1

於混合有乙醯胺酚未粉碎品 455.0g 及含水二氧化矽

(Carplex[註冊商標：以下亦相同])2.5g混合，並且以解碎整粒機(篩網徑：1mm)進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus[註冊商標：以下亦相同]KG-1000) 16.0g及低取代羥丙基纖維素(L-HPC NBD-021)25.0g，並混合。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約1重量%之水(約5g)，並混合。於此加入硬脂酸鎂 1.5g，以打錠機(打錠壓10kN)打錠，獲得硬度60N之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(455.0g)	91.0%
含水二氧化矽	(2.5g)	0.5%
結晶纖維素	(16.0g)	3.2%
L-HPC	(25.0g)	5.0%
水份調整		
硬脂酸鎂	(1.5g)	0.3%

合計 500.0g、水份 1.0%

【0047】

實施例2

於混合有乙醯胺酚未粉碎品 455.0g 及含水二氧化矽(Carplex[註冊商標：以下亦相同])2.5g，並且以解碎整粒機(篩網徑：1mm)進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus[註冊商標：以下亦相同]KG-1000)16.0g及交聯聚維酮(Ultra-10)25.0g，並混合。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器，加入約1重量%之水(約5g)，並混合。於此加入硬脂酸鎂 1.5g，以打錠機(打錠壓10kN)打錠，獲得硬

度 50N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(455.0g)	91.0%
含水二氧化矽	(2.5g)	0.5%
結晶纖維素	(16.0g)	3.2%
交聯聚維酮	(25.0g)	5.0%
水份調整		
硬脂酸鎂	1.5g)	0.3%

合計　500.0g、水份 1.0%

【0048】

實施例 3

於乙醯胺酚未粉碎品 300.0g、含水二氧化矽(Carplex) 1.5g 及聚乙烯二醇 6000 粉末 1.5 g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000) 25.0g、低取代羥丙基纖維素 15.0g，並混合。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約 1.5 重量%之水調整水份後加入聚乙烯醇/丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物(POVACOAT) 6.5g 及 D-甘露糖醇(Parteck[註冊商標：以下亦相同]M)15.0g 且進行解碎整粒/均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 2.0g，以打錠機(打錠壓 14kN)打錠，獲得硬度 65N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	82.2%
含水二氧化矽	(1.5g)	0.4%
聚乙烯二醇 6000 粉末	(1.5g)	0.4%

結晶纖維素	(23.5g)	6.4%
L-HPC	(15.0g)	4.1%
水份調整		
POVACOAT	(6.5g)	1.8%
D-甘露糖醇	(15.0g)	4.1%
硬脂酸鎂	(2.0g)	0.5%

合計　365.0g、水份 1.5%

【0049】

實施例 4

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及輕質無水矽酸(Aerosil[註冊商標：以下亦相同])1.5g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000)25.0g，混合之。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約 1.5 重量%之水調整水份後加入 D-甘露糖醇(Parteck M)15.0g 且進行解碎整粒/均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 2.0g，以打錠機(打錠壓 14kN)打錠，獲得硬度 62N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	87.3%
輕質無水矽酸	(1.5g)	0.4%
結晶纖維素	(25.0g)	7.3%
水份調整		
D-甘露糖醇	(15.0g)	4.4%
硬脂酸鎂	(2.0g)	0.6%

合計　343.5g、水份 1.5%

【0050】

實施例 5

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及含水二氧化矽(Carplex) 1.5g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000)25.0g，並混合。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約 1.5 重量%之水調整水份後加入 D-甘露糖醇(Parteck M)13.0g 且進行解碎整粒/均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 2.0g，以打錠機(打錠壓 14kN)打錠，獲得硬度 69N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	87.8%
含水二氧化矽	(1.5g)	0.4%
結晶纖維素	(25.0g)	7.3%
水份調整		
D-甘露糖醇	(13.0g)	3.8%
硬脂酸鎂	(2.0g)	0.6%

合計　341.5g、水份 1.5%

【0051】

實施例 6

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g、含水二氧化矽(Carplex) 1.5g 及聚乙烯二醇 6000 粉末 1.5 g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000) 35.0g，並混合。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約 1.5 重量%之水調整水份後加入海藻糖 30.0g 且進行解碎

整粒/均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 2.0g，以打錠機(打錠壓 14kN)打錠之，獲得硬 75N 之錠劑。

錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	81.4%
含水二氧化矽	(1.5g)	0.4%
聚乙烯二醇 6000 粉末	(1.5g)	0.4%
結晶纖維素	(35.0g)	9.5%
水份調整		
海藻糖	(28.5g)	7.9%
硬脂酸鎂	(2.0g)	0.5%

合計　368.5g、水份 1.5%

【0052】

實施例 7

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及含水二氧化矽(Carplex) 1.5g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000)35.0g，並混合。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約 2.0 重量%之水調整水份後加入 D-甘露糖醇(甘露糖醇 P)25.0g 且進行解碎整粒/均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 2.0g，以打錠機(打錠壓 14kN)打錠，獲得硬度 87N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	82.5%
含水二氧化矽	(1.5g)	0.4%
結晶纖維素	(35.0g)	9.6%

水份調整

D-甘露糖醇	(25.0g)	6.9%
硬脂酸鎂	(2.0g)	0.6%

合計　363.5g　水份＝2.0%

【0053】

實施例 8

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及含水二氧化矽(Carplex) 1.6g 以解碎整粒機進行碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000)22.0g 及低取代羥丙基纖維素 5.0g，並混合。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約 1.5 重量%之水進行混合。於此加入硬脂酸鎂 2.0g，以打錠機(打錠壓 14kN)打錠，獲得硬度 55N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	90.7%
含水二氧化矽	(1.6g)	0.5%
結晶纖維素	(22.0g)	6.7%
L-HPC	(5.0g)	1.5%
水份調整		
硬脂酸鎂	(2.0g)	0.6%

合計　330.6g、水份＝1.5%

【0054】

實施例 9

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及含水二氧化矽(Carplex) 1.6g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入

結晶纖維素(Ceolus KG-1000)22.0g 及低取代羥丙基纖維素 6.0g，並混合。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約 2.0 重量%之水調整水份後加入 D-甘露糖醇(甘露糖醇 P)25.0g 且進行解碎整粒/均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 2.0g，以打錠機(打錠壓 14kN)打錠，獲得硬度 50N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	84.1%
Carplex	(1.6g)	0.4%
結晶纖維素	(22.0g)	6.2%
L-HPC	(6.0g)	1.7%
水份調整		
甘露糖醇 P	(25.0g)	7.0%
硬脂酸鎂	(2.0g)	0.6%

合計　356.6g、水份＝2.0%

【0055】

[A-2：徐放錠]

實施例 10

於乙醯胺酚未粉碎品 450.0g 加入含水二氧化矽(Carplex)5.0g、羥丙基甲基纖維素(Metolose 90SH1000000 SR)15.0g、羧基乙烯聚合物(carbopol 971 PNF)10.0g 及結晶纖維素(Ceolus KG-1000)25.0g，並混合，以解碎整粒機(篩網徑：2mm)進行解碎整粒/均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 2.5g，解碎整粒/均勻分散後以打錠機(打錠壓 10kN)打錠，獲得硬度 45N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(450.0g)	88.7%
含水二氧化矽	(5.0g)	1.0%
羥丙基甲基纖維素	(15.0g)	3.0%
羧基乙烯聚合物	(10.0g)	2.0%
結晶纖維素	(25.0g)	4.9%
硬脂酸鎂	(2.5g)	0.5%

合計　507.5g

【0056】

實施例 11

於將乙醯胺酚未粉碎品398.0g及輕質無水矽酸(Aerosil) 2.0g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000)50.0g，混合之。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約 1.8 重量%之水調整水份後加入羧基乙烯聚合物 80.0g 且進行解碎整粒/均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 2.5g，以打錠機(打錠壓 14kN)打錠，獲得硬度 71N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(398.0g)	74.7%
Aerosil	(2.0g)	0.4%
結晶纖維素	(50.0g)	9.4%
水份調整		
羧基乙烯聚合物	(80.0g)	15.0%
硬脂酸鎂	(2.5g)	0.5%

合計　532.5g、水份＝1.8%

【0057】

實施例 12

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及含水二氧化矽(Carplex)1.5g以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000)32.0g，並混合。於此，相對於粉末全量，使用噴霧器加入約 1.8 重量%之水調整水份後加入羧基乙烯聚合物 25.0g、羥丙基纖維素(SSL)7.0g及海藻糖 15.0g 且進行解碎整粒/均勻分散之。於此加入硬脂酸鎂 2.0g，以打錠機(打錠壓 14kN)打錠，獲得硬度 89N之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含量率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	78.4%
含水二氧化矽	(1.5g)	0.4%
結晶纖維素	(32.0g)	8.4%
水份調整		
羧基乙烯聚合物	(25.0g)	6.5%
HPC	(7.0g)	1.8%
海藻糖	(15.0g)	3.9%
硬脂酸鎂	(2.0g)	0.5%

合計　382.5g、　水份＝1.8%

【0058】

實施例 13

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及輕質無水矽酸

(Aerosil)1.5g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入羧基乙烯聚合物 55.0g、結晶纖維素(Ceolus KG-1000) 5.0g 及海藻糖 5.0g 且進行解碎整粒/均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 8.5g，以打錠機(打錠壓 10kN)打錠，獲得硬度 43N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含有率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	80.0%
輕質無水矽酸	(1.5g)	0.4%
羧基乙烯聚合物	(55.0g)	14.7%
結晶纖維素	(5.0g)	1.3%
海藻糖	(5.0g)	1.3%
硬脂酸鎂	(8.5g)	2.3%

合計 375.0g

【0059】

實施例 14

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及輕質無水矽酸(Aerosil)1.5g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入羧基乙烯聚合物 50.0g 進行解碎整粒/均勻分散，另加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000)7.0g 及海藻糖 8.0g 且進行均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 8.5g，以打錠機(打錠壓 10kN)打錠，獲得硬度 46N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含有率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	80.0%
輕質無水矽酸	(1.5g)	0.4%

羧基乙烯聚合物	(50.0g)	13.3%
結晶纖維素	(7.0g)	1.9%
海藻糖	(8.0g)	2.1%
硬脂酸鎂	(8.5g)	2.3%

合計　375.0g

【0060】

實施例 15

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及含水二氧化矽(Carplex) 1.5g 以解碎整粒機解進行碎整粒/均勻分散之粉末中加入羧基乙烯聚合物 45.0g 且進行解碎整粒/均勻分散，另加入結晶纖維素(CeolusKG-1000)17.0g 且進行均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 8.5g，以打錠機(打錠壓 10kN)打錠，獲得硬度 47N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含有率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	80.6%
含水二氧化矽	(1.5g)	0.4%
羧基乙烯聚合物	(45.0g)	12.1%
結晶纖維素	(17.0g)	4.6%
硬脂酸鎂	(8.5g)	2.3%

合計　372.0g

【0061】

實施例 16

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及含水二氧化矽(Carplex) 1.5g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入

羧基乙烯聚合物 40.0g，且進行解碎整粒/均勻分散，另加入羥丙基纖維素(SSL)15.0g 及海藻糖 10.0g，均勻分散之。於此加入硬脂酸鎂 8.5g，以打錠機(打錠壓 10kN)打錠，獲得硬度 49N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含有率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	80.0%
含水二氧化矽	(1.5g)	0.4%
羧基乙烯聚合物	(40.0g)	10.7%
HPC(SSL)	(15.0g)	4.0%
海藻糖	(10.0g)	2.7%
硬脂酸鎂	(8.5g)	2.3%

合計 375.0g

【0062】

實施例 17

於將乙醯胺酚未粉碎品 300.0g 及含水二氧化矽(Carplex) 1.5g 以解碎整粒機進行解碎整粒/均勻分散之粉末中加入羧基乙烯聚合物 35.0g，且進行解碎整粒/均勻分散，另加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000)15.0g 及 D-甘露糖醇 15.0g 且均勻分散。於此加入硬脂酸鎂 8.5g，以打錠機(打錠壓 10kN)打錠，獲得硬度 46N 之錠劑。

[錠劑中成分(調配量)]		[含有率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	80.0%
含水二氧化矽	(1.5g)	0.4%
羧基乙烯聚合物	(35.0g)	9.3%

結晶纖維素	(15.0g)	4.0%
D-甘露糖醇	(15.0g)	4.0%
硬脂酸鎂	(8.5g)	2.3%

合計 375.0g

【0063】

(B)預混合原藥之製造例

實施例 18

將加入乙醯胺酚未粉碎品 398.0g 及輕質無水矽酸(Aerosil)2.0g 後以解碎整粒機(篩網徑：3.9mm)進行解碎整粒/均勻分散之粉末作為預混合原藥。粉末流動性之評估指數為使獲得之預混合原藥從漏斗等落下，將堆積之圓錐斜面與水平面形成之角度作為安息角測定之結果，獲得之預混合原藥之安息角為 38 度。該安息角流動性越好則值越小，相反的，流動性越差則值越大。可大幅地降低粉末附著於裝置內面，回收率為 97%。

[預混合原藥中成分(調配量)]		[含有率(重量%)]
乙醯胺酚	(398.0g)	99.5%
輕質無水矽酸	(2.0g)	0.5%

【0064】

實施例 19

加入乙醯胺酚未粉碎品 398.0g、含水二氧化矽(Carplex)2.0g 及聚乙烯二醇 6000 粉末 2.0g 後以解碎整粒機(篩網徑：1.99mm)進行解碎整粒/均勻分散之粉末作為預混合原藥。與實施例 18 相同，測定獲得之預混合原藥之安息角之

結果為 36 度。可大幅地降低粉末附著於裝置內面，回收率為 98%。

[預混合原藥中成分(調配量)]		[含有率(重量%)]
乙醯胺酚	(398.0g)	99.5%
輕質無水矽酸	(2.0g)	0.5%
聚乙烯二醇	(2.0g)	0.5%

【0065】

[比較例]

比較例 1

只將乙醯胺酚粉碎品 300.0g 投入搖篩機式粒度分佈測定器進行測定，由於振動引起靜電荷，篩網立刻產生阻塞，而不能測定。

【0066】

比較例 2

於乙醯胺酚粉碎品 300.0g 中加入結晶纖維素(Ceolus KG-1000)15.0g，以旋轉滾筒式混合器獲得經均勻分散之混合粉末。與實施例 18 相同，測定獲得之預混合原藥安息角之結果為 45 度。又，粉末附著於裝置內面多，在回收該附著的作業中微粉末之飛散亦多，回收率為 95%，每次之回收作業困難。

[混合粉末中成分(調配量)]		[含有率(重量%)]
乙醯胺酚粉碎品	(300.0g)	95.2%
結晶纖維素	(15.0g)	4.8%

【0067】

比較例 3

於經均勻分散有乙醯胺酚粉碎品300.0g及輕質無水矽酸(Aerosil)1.5g 之粉末中加入結晶纖維素(UF702：旭化成化學公司製造)65.0g 及硬脂酸鎂 8.5g，以打錠機(打錠壓10kN 及 12kN)打錠，由於錠劑之硬度低(12N)、產生頂裂，評估困難亦不能包裝。

[錠劑中成分(調配量)]		[含有率(重量%)]
乙醯胺酚	(300.0g)	80.0%
輕質無水矽酸	(1.5g)	0.4%
結晶纖維素	(65.0g)	17.3%
硬脂酸鎂	(8.5g)	2.3%

合計 375.0g

【0068】

試驗例 1：乙醯胺酚粒度分佈之測定

針對乙醯胺酚之未粉碎品(批次 A 至 D)及粉碎品(批次P)使用藉由雷射繞射法之粒子測定法(乾式測定)進行粒度分佈之測定。此外，裝置使用乾式自動分散單位微盤(Mastersizer 2000：Malvern 公司製造)，分散壓縮空氣壓為2Bar，粒度分佈解析以體積換算法進行。表 1 表示結果之一例。又，批次 E、F、Q 及 R 之結果為以與本試驗不同條件，使用不同測定裝置實施之其他公司之數值。如表 1 表示之結果，於粒度分佈之測定，依測定條件或測定裝置會產生差異。

【0069】 [表 1]

乙醯胺酚原藥		D10(μm)	D90(μm)
未粉碎品	批次 A	20	320
	批次 B	30	551
	批次 C	26	419
	批次 D	20	464
	批次 E	93	559
	批次 F	220	663
粉碎品	批次 P	3.7	166
	批次 Q	5.8	104
	批次 R	9.7	192

【0070】

試驗例 2：溶出試驗

上述實施例 1 製造之乙醯胺酚錠(乙醯胺酚含量 300mg/錠)以日本藥典(以下，簡稱為「日局」)/一般試驗法/溶出試驗法第 2 法(攪拌槳裝置)為基準之方法進行溶出試驗。此外，試驗液使用日本藥典通常試驗法/崩壞試驗法之水。

【0071】 於液溫保持為 37±0.5℃之試驗液 900mL 中取試驗用錠劑 1 個，以每分鐘 50 轉開始溶出試驗後於預定時間，每次採取溶出液 10mL，以孔徑 0.45μm 之薄膜過濾器過濾，作為試料溶液。將每個試料溶液 10μL 以高效液體層析儀(HPLC)測定乙醯胺酚之溶出量。HPLC 以光電二極體矩陣檢測器(測定波長：287nm)、管柱[ODS(長約 15cm

×內徑約 4.6mm)]、管柱溫度[約 35℃]、移動相[pH6.8 磷酸鹽緩衝液/乙腈(7：3)]、流量[1.0 mL/分鐘]之條件實施。第 1 圖之圖表表示本溶出試驗至溶出後 30 分為止之結果之一例。

【0072】 如第 1 圖之圖表所示，藉由本發明製造方法製造之製劑顯示優異之溶出行為，該製劑之溶出率為 87.6%，係符合日本藥典外醫藥品規格第 3 部所記載之於 15 分鐘有 80%以上溶出率之公共溶出試驗規格。

[產業上利用之可能性]

【0073】 根據本發明之製造方法可改善乙醯胺酚之流動性，可將為了製劑化之添加劑抑制到最小限量。藉此，經小型化且提昇服用性之乙醯胺酚錠劑、及相較於以往之製劑，可減少 1 日服用次數之乙醯胺酚徐放錠等 QOL 或服藥順從性經改善之製劑可藉由最簡便之乾式直接壓錠法製造，可縮短製造時間，提昇製造效率，降低製造成本，為非常有用且實用。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種製劑之製造方法，係使用具有 d10 為 5 至 300μm 且 d90 為 200 至 900μm 之粒度分佈之乙醯胺酚。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之製劑之製造方法，其中，該乙醯胺酚之粒度分佈，d10 為 10 至 200μm 且 d90 為 250 至 800μm。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之製劑之製造方法，其係包含下述步驟：a)於乙醯胺酚調配分散劑及根據期望之可溶化劑之步驟、b)調配分散劑及潤滑劑以外之添加劑之步驟、及 c)調配潤滑劑之步驟，並且製劑為藉由乾式直接打錠法獲得之錠劑。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之製劑之製造方法，其係具有：於上述 a)至 c)中至少任 1 個步驟後進行 1 次解碎整粒，使添加劑分散、附著於乙醯胺酚粒子表面之步驟。
5. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項所述之製劑之製造方法，其中，分散劑為含水二氧化矽或輕質無水矽酸。
6. 如申請專利範圍第 3 項至第 5 項中任一項所述之製劑之製造方法，其中，可溶化劑為聚乙烯二醇或月桂基硫酸鈉。
7. 如申請專利範圍第 3 項至第 6 項中任一項所述之製劑之製造方法，其中，上述 b)步驟之添加劑中包含結晶纖維素。
8. 如申請專利範圍第 3 項至第 7 項中任一項所述之製劑之製造方法，其中，上述 b)步驟包含：b-1)調配不溶性添

加劑後添加水之步驟、及因應需要之 b-2)調配水溶性添加劑之步驟。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之製劑之製造方法，其中，相對於製劑 100 重量%，水之添加比例為 0.5 至 2.5 重量%。

10. 如申請專利範圍第 8 項或第 9 項所述之製劑之製造方法，其中，不溶性添加劑至少含有結晶纖維素。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之製劑之製造方法，其中，不溶性添加劑更含有低取代羥丙基纖維素或交聯聚維酮。

12. 如申請專利範圍第 8 項至第 11 項中任一項所述之製劑之製造方法，其係於上述 a)步驟之後進行至少一次解碎整粒。

13. 如申請專利範圍第 3 項至第 12 項中任一項所述之製劑之製造方法，其係於上述 b)步驟之添加劑中含有徐放性基劑。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之製劑之製造方法，其中，徐放性基劑為選自羥丙基甲基纖維素、羧基乙烯聚合物及羧基甲基纖維素鈉中之 1 種或 2 種以上。

15. 如申請專利範圍第 13 項或第 14 項所述之製劑之製造方法，其係於上述 b)步驟之後進行至少 1 次解碎整粒。

16. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之製劑之製造方法，其中，製劑為預混合原藥。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述之製劑之製造方法，其

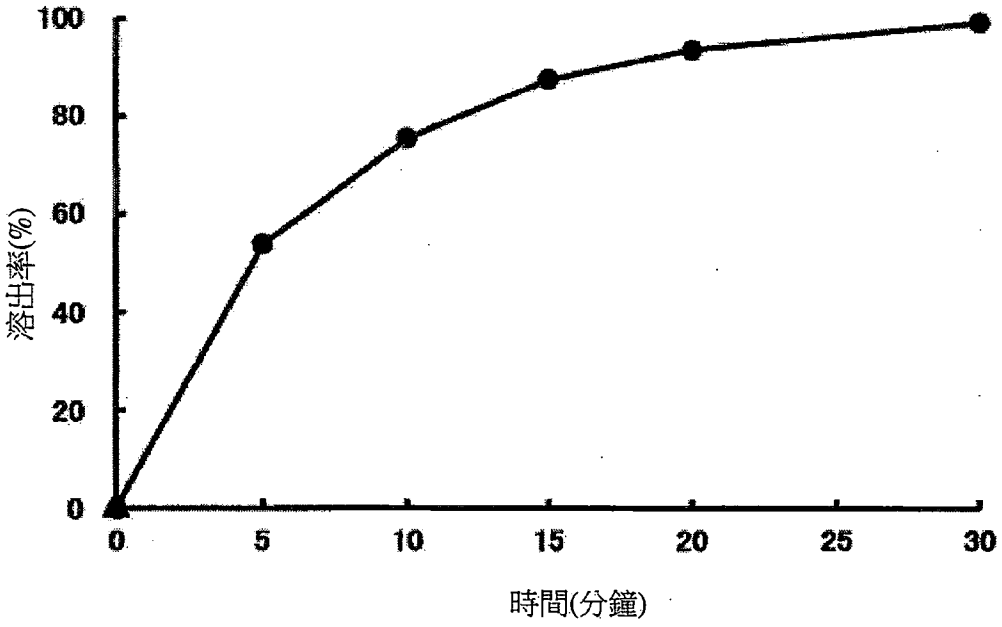
中，分散劑包含含水二氧化矽或輕質無水矽酸。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之製劑之製造方法，其中，可溶化劑更包含聚乙烯二醇或月桂基硫酸鈉。

19. 一種製劑，為藉由申請專利範圍第 1 項至第 18 項中任一項所述之製劑之製造方法製造者。

20. 如申請專利範圍第 19 項所述之製劑，其中，該製劑為醫藥。

圖式



第1圖