



(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 I850539 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：110108516

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 10 日

(51)Int. Cl. : A61K9/16 (2006.01)

A61K47/10 (2006.01)

A61K47/12 (2006.01)

A61K47/14 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

(30)優先權：2020/03/11 美國

62/988,083

(71)申請人：日商澤井製藥股份有限公司(日本) SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：吉原尚輝 YOSHIHARA, NAOKI (JP)；橋本翔太 HASHIMOTO, SHOTA (JP)；木
全峻太 KIMATA, RYOTA (JP)

(74)代理人：許世正

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：3 共 18 頁

(54)名稱

顆粒及使用其之製劑

(57)摘要

提供粒徑均勻的熔融造粒物。或者，提供使用此熔融造粒物的醫藥組成物。或者，提供藥物含量高的熔融造粒物。或者，提供使用此熔融造粒物的醫藥組成物。根據本發明之一實施型態，提供一種顆粒，其包含原料藥、熔融成分與聚合物，其中原料藥、熔融成分與聚合物結合。並且，熔融成分亦可在常溫下為固體且具有 100°C 以下之熔點。聚合物亦可在常溫下為固體且具有 100°C 以下之玻璃轉移點。

指定代表圖：

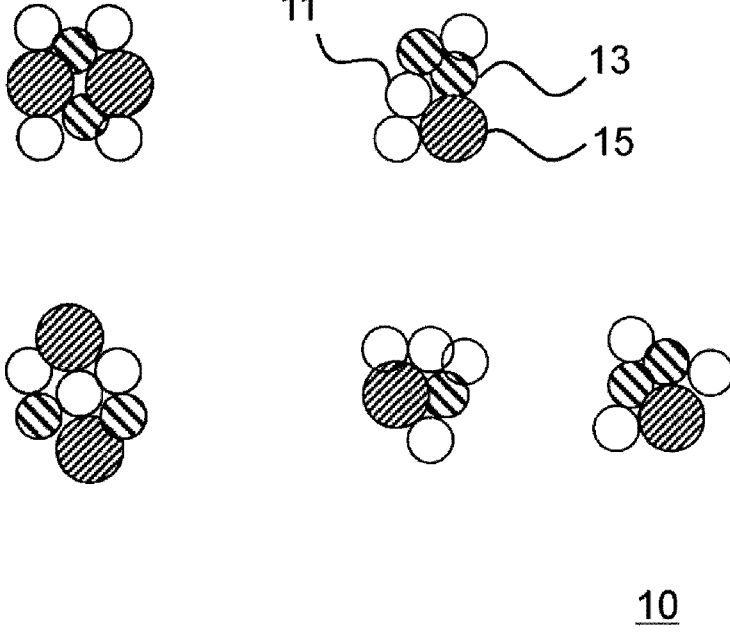
符號簡單說明：

10:顆粒

11:原料藥

13:熔融成分

15:聚合物



【圖 1】



公告本

I850539

【發明摘要】

【中文發明名稱】 顆粒及使用其之製劑

【中文】

提供粒徑均勻的熔融造粒物。或者，提供使用此熔融造粒物的醫藥組成物。或者，提供藥物含量高的熔融造粒物。或者，提供使用此熔融造粒物的醫藥組成物。根據本發明之一實施型態，提供一種顆粒，其包含原料藥、熔融成分與聚合物，其中原料藥、熔融成分與聚合物結合。並且，熔融成分亦可在常溫下為固體且具有 100°C 以下之熔點。聚合物亦可在常溫下為固體且具有 100°C 以下之玻璃轉移點。

【指定代表圖】 圖 1。

【代表圖之符號簡單說明】

- | | | |
|----|-----|------|
| 10 | ... | 顆粒 |
| 11 | ... | 原料藥 |
| 13 | ... | 熔融成分 |
| 15 | ... | 聚合物 |

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 顆粒及使用其之製劑

【技術領域】

【0001】 本發明係關於以高含量包含原料藥且粒徑均勻的顆粒及使用其之製劑。

【先前技術】

【0002】 為了提升醫藥品製劑的製造性，原料藥會與各種添加劑造粒。造粒法依溶劑的有無區分為濕式造粒與乾式造粒。在將對水不穩定之原料藥造粒的情況下，會選擇不使用溶劑的乾式造粒法，乾式造粒法之中，已知以熱使添加劑熔化而使用作為黏結劑的熔融造粒法。

【0003】 另一方面，熔融造粒法由於會大幅影響熔融成分的特性，故難以控制造粒物之粒徑。並且，熔融造粒法由於使用熔融成分代替溶劑，故難以提高在造粒物中之原料藥的含率，其結果，製劑必然會大型化，產生服藥依順性降低的問題。舉例而言，專利文獻 1 記載了以熔融造粒法製造的含有藥物之粒子。然而，專利文獻 1 所記載之粒子完全未針對造粒粒子之控制加以探討。

【0004】 『專利文獻』

《特許文獻 1》：日本專利公開第 2016-511223 號公報

【發明內容】

【0005】 本發明之目的之一在於提供粒徑均勻的熔融造粒

物。並且，提供使用此熔融造粒物的醫藥組成物。

【0006】 或者，本發明之目的之一在於提供藥物含量高的熔融造粒物。並且，提供使用此熔融造粒物的醫藥組成物。

【0007】 根據本發明之一實施型態，提供一種顆粒，其包含原料藥、熔融成分與聚合物，其中原料藥、熔融成分與聚合物結合。

【0008】 熔融成分亦可在常溫下為固體且具有 100°C 以下之熔點。

【0009】 聚合物亦可在常溫下為固體且具有 100°C 以下之玻璃轉移點。

【0010】 在熔融成分為硬脂酸或月桂基聚乙二醇醚的情況下，聚合物亦可選自由甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、羥丙甲纖維素乙酸酯丁二酸酯或者聚乙烯吡咯啉酮而成之群組。

【0011】 亦可具有原料藥、熔融成分與聚合物熔融而彼此混合的結構。

【0012】 亦可具有原料藥、熔融成分與聚合物之此等之一部分熔融而彼此結合的結構。

【0013】 亦可包含相對於原料藥、熔融成分及聚合物之質量的總和為 50 質量%以上之原料藥。

【0014】 根據本發明之一實施型態，提供一種製劑，其包含上述任一顆粒與醫藥上容許之 1 種以上之添加劑。

【0015】 添加劑亦可為崩散劑。

【0016】 根據本發明之一實施型態，提供原料藥之含率高且粒徑均勻的顆粒。或者，根據本發明之一實施型態，提供包含原料藥之含率高且粒徑均勻之顆粒的製劑。

【圖式簡單說明】

【0017】 〈圖 1〉係繪示本發明之一實施型態相關之顆粒的示意圖。

【0018】 〈圖 2〉係說明本發明之一實施型態相關之顆粒之製造方法的流程圖。

【0019】 〈圖 3〉係實施例 1 之顆粒的掃描式電子顯微鏡 (SEM) 影像。

【實施方式】

【0020】 以下參照圖式說明本發明相關之顆粒及使用其之製劑。此外，本發明之顆粒及使用其之製劑並非受以下所揭示之實施型態及實施例之記載內容所限定解釋者。此外，在本實施型態及於後所述之實施例中參照的圖式中，對相同部分或具有同樣功能的部分標註相同符號，並省略其重複之說明。

【0021】 圖 1 係繪示本發明之一實施型態相關之顆粒 10 的示意圖 (剖面圖)。顆粒 10 包含原料藥 11、熔融成分 13 與聚合物 15。顆粒 10 係原料藥 11、熔融成分 13 與聚合物 15 透過熔融造粒結合而構成的粒子。在顆粒 10 中，原料藥 11 並不特別受限。

在顆粒 10 的製造方法中，由於不使用溶劑尤其係水，故可合宜使用對水不穩定的原料藥。

【0022】 構成顆粒 10 的熔融成分 13 選自能夠應用於熔融造粒的油性之添加劑。並且，熔融成分 13 以選自不會因與原料藥 11 之接觸而使原料藥 11 變性或確認到類緣物質之顯著之增加的添加劑為佳。由於係透過熔融造粒法來形成顆粒 10，故熔融成分 13 選自在常溫下為固體之添加劑。若考量在熔融造粒法中一般所使用之溫度範圍，則熔融成分 13 以選自具有 100°C 以下之熔點的添加劑為佳，以選自在原料藥 11 不會變性或確認到類緣物質之顯著之增加的溫度範圍具有熔點的添加劑為佳。並且，熔融成分 13 可考量與聚合物 15 的組合而選擇。

【0023】 聚合物 15 選自對熔融成分具有互溶性且能夠應用於熔融造粒的添加劑。所謂聚合物對熔融成分「具有互溶性」，表示熔融成分與聚合物不會分離的狀態。或者，表示聚合物分散於熔融成分的狀態或熔融成分分散於聚合物的狀態。在一實施型態中，熔融成分與聚合物不會分離的狀態，可藉由將熔融成分與聚合物混合並使熔融成分熔融時之混合物（液體或具有流動性的半固體）的黏度之上升來確認。並且，聚合物 15 以選自不會因與原料藥 11 之接觸而使原料藥 11 變性或確認到類緣物質之顯著之增加的添加劑為佳。由於係透過熔融造粒法來形成顆粒 10，故聚合物 15 選自在常溫下為固體之添加劑。若考量在熔融造粒法中一

般所使用的溫度範圍，則聚合物 15 以選自具有 100°C 以下之玻璃轉移點的添加劑為佳，以選自在原料藥 11 不會變性或確認到類緣物質之顯著之增加的溫度範圍具有玻璃轉移點的添加劑為佳。並且，聚合物 15 可考量與熔融成分 13 的組合而選擇。

【0024】 作為此種熔融成分 13 與聚合物 15 的組合，在熔融成分 13 為硬脂酸或月桂基聚乙二醇醚的情況下，可組合作為聚合物 15 之甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸銨基烷酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、羥丙甲纖維素乙酸酯丁二酸酯或聚乙烯吡咯啉酮。較佳為可組合作為熔融成分 13 之硬脂酸與作為聚合物 15 之甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸銨基烷酯共聚物或聚乙烯吡咯啉酮。或者，可組合作為熔融成分 13 之月桂基聚乙二醇醚與作為聚合物 15 之甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸銨基烷酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物或羥丙甲纖維素乙酸酯丁二酸酯。

【0025】 在顆粒 10 中，原料藥 11、熔融成分 13 與聚合物 15 形成顆粒即可，可為原料藥 11、熔融成分 13 與聚合物 15 熔融而彼此混合的結構，亦可為原料藥 11、熔融成分 13 與聚合物 15 之此等之一部分熔融而彼此結合的結構。

【0026】 顆粒 10 以包含原料藥 11 作為主成分為佳。顆粒 10 以包含相對於原料藥 11、熔融成分 13 及聚合物 15 之質量的總和為 50 質量%以上之原料藥 11 為佳。換言之，顆粒 10 以在能夠形

成之範圍少許含有熔融成分 13 及聚合物 15 為佳。藉此，可有效提高在顆粒 10 中之原料藥 11 的含量。並且，顆粒 10 的造粒物之粒徑的均勻性高。

【0027】 [顆粒的製造方法]

【0028】 圖 2 係說明本發明之一實施型態相關之顆粒之製造方法的流程圖。混合原料藥 11、熔融成分 13 及聚合物 15，透過熔融造粒法使原料藥 11、熔融成分 13 及聚合物 15 熔融來造粒，形成顆粒 10 (S101)。此時，將此等添加劑之溫度加熱至熔融成分 13 之熔點以上且聚合物 15 之玻璃轉移點以上的溫度。若考量在熔融造粒法中一般所使用的溫度範圍，則加熱溫度為 100°C 以下。此外，以在原料藥 11 不會變性或確認到類緣物質之顯著之增加的溫度範圍熔融造粒為佳。

【0029】 藉由在此種溫度控制下製造顆粒 10，原料藥 11、熔融成分 13 與聚合物 15 可結合而製造顆粒 10。如此，顆粒 10 可透過熔融造粒法簡便製造。

【0030】 [製劑]

【0031】 可製造使用顆粒 10 的製劑。舉例而言，亦可將顆粒 10 與醫藥上容許之眾所周知之添加劑混合而做成醫藥組成物。並且，亦可將醫藥組成物壓錠而做成錠劑。並且，亦可將添加有崩散劑的醫藥組成物壓錠而做成口腔內崩散錠。並且，亦可將醫藥組成物封入膠囊而做成膠囊錠。

【0032】 『實施例』

【0033】 〔試驗例〕

【0034】 將熔融成分 1 g、聚合物 1 g 混合後，在 80°C 下加熱 2 小時。並且，第 1 熔融成分 2 g 亦同樣在 80°C 下加熱 2 小時，以觸感評價僅熔融成分與將聚合物混合之熔融成分之黏度的比較。使用月桂基聚乙二醇醚（Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.）、硬脂酸（日油股份有限公司）或硬化油（Freund Corporation, Lubriwax）作為熔融成分。並且，使用甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E（贏創公司，Eudragit（註冊商標）EPO）、甲基丙烯酸鉍基烷酯共聚物 RL（贏創公司，Eudragit（註冊商標）RLPO）、甲基丙烯酸共聚物 L（贏創公司，Eudragit（註冊商標）L100-55）、羥丙甲纖維素乙酸酯丁二酸酯（信越化學工業股份有限公司，Shin-Etsu AQOAT（註冊商標）HPMC AS LF）或聚乙烯吡咯啉酮（BASF 公司，K30）作為聚合物。

【0035】 評價之結果揭示於表 1。

【0036】 『表 1』

		熔融成分		
		月桂基聚乙 二醇醚	硬脂酸	硬化油
聚 合 物	Eudragit EPO	○	◎	×
	Eudragit RLPO	○	○	×
	Eudragit L100-55	◎	—	×
	HPMC AS LF	○	—	×
	PVP(K30)	—	◎	×

◎黏度顯著增加，○黏度增加，×無變化，—未評價。

【0037】 在使用月桂基聚乙二醇醚作為熔融成分的情況下，甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸鉸基烷酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物或羥丙甲纖維素乙酸酯丁二酸酯的黏度會上升，會表現互溶性已臻明確。尤其，甲基丙烯酸共聚物會表現對月桂基聚乙二醇醚優異的互溶性已臻明確。並且，在使用硬脂酸作為熔融成分的情況下，甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸鉸基烷酯共聚物或聚乙烯吡咯啉酮的黏度會上升，會表現互溶性已臻明確。尤其，甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物及聚乙烯吡咯啉酮會表現對硬脂酸優異的互溶性。另一方面，在使用硬化油作為熔融成分的情況下，任一聚合物皆未表現互溶性。

【0038】 [實施例 1]

【0039】 將作為原料藥之磷酸西他列汀鹽 310.2 g、作為熔融成分之硬脂酸（日油股份有限公司）37.5 g 與作為聚合物之甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E（贏創公司，Eudragit（註冊商標）EPO）

SW20P005TW(2021TWP3877)

第 8 頁，共 12 頁（發明說明書）

37.5 g 放入轉動造粒機 (Powrex Corporation, MP-01), 在轉子轉速 400 rpm、給氣風量 0.24 L/min~0.37 L/min、給氣溫度 82.9°C~89.6°C 下造粒 100 分鐘。此時, 添加劑的溫度為 55.4°C~68.1°C。

【0040】 所獲得之顆粒的掃描式電子顯微鏡 (SEM) 影像繪示於圖 3。

【0041】 [比較例 1]

【0042】 將作為原料藥之磷酸西他列汀鹽 310.2 g、作為熔融成分之硬化油 (Freund Corporation, Lubriwax) 37.5 g 與作為聚合物之甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E (贏創公司、Eudragit (註冊商標) EPO) 37.5 g 放入轉動造粒機 (Powrex Corporation, MP-01), 在轉子轉速 400 rpm、給氣風量 0.24 L/min~0.37 L/min、給氣溫度 82.9°C~89.6°C 下造粒 100 分鐘。此時, 添加劑的溫度為 55.4°C~68.1°C。由於硬化油與甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E 的互溶性不佳, 故在造粒工序後各成分亦未造粒而維持粉末之混合物的狀態。

【0043】 使用作為原料藥之磷酸西他列汀鹽、作為熔融成分之硬脂酸 (日油股份有限公司) 與作為聚合物之甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E (贏創公司, Eudragit (註冊商標) EPO), 以表 2 所記載之添加量放入轉動造粒機 (Powrex Corporation, MP-01), 以各自之製造條件製造顆粒。並且, 製造出之顆粒的粒徑使用雷

射繞射／散射法量測裝置（Beckman Coulter, Inc.，LS 13 320）量測。

【0044】 『表 2』

		實施例 2	實施例 3	實施例 4	實施例 5
		原料藥 比率 80%	原料藥 比率 85%	原料藥 比率 90%	原料藥 比率 86%
磷酸西他列汀鹽		248.12 g	248.12 g	248.12 g	248.12 g
硬脂酸(50)		40.0 g	28.0 g	20.0 g	24.0 g
甲基丙烯酸胺基烷酯 共聚物 E		24.0 g	16.0 g	16.0 g	16.0 g
條件 製造	給氣溫度(°C)	85 – 80	85 – 78	85 – 68	70 – 75
	產品溫度(°C)	40 – 62	34 – 63	39 – 58	38 – 59
	轉子轉數(rpm)	400	400	400	400
	熔融時間(min)	22	29	45	45
能否製造		○	○	○	○
粒徑	D ₁₀ (μm)	126.2	145.1	44.2	110.4
	D ₅₀ (μm)	215.5	256.4	227.6	217.6
	D ₉₀ (μm)	329.6	412.1	363	317.3
粒度分布度 (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀)		0.9	1	1.4	1
		實施例 6	比較例 2	實施例 7	
		原料藥 比率 86%	原料藥 比率 86%	原料藥 比率 84%	
磷酸西他列汀鹽		248.12 g	248.12 g	248.12 g	
硬脂酸(50)		32.0 g	16.0 g	24.0 g	
甲基丙烯酸胺基烷酯 共聚物 E		8.0 g	24.0 g	24.0 g	
條件 製造	給氣溫度(°C)	70 – 75	75 – 85	72 – 78	
	產品溫度(°C)	36 – 56	34 – 64	49 – 66	
	轉子轉數(rpm)	400	400	400	
	熔融時間(min)	25	45	60	
能否製造		○	×	○	
粒徑	D ₁₀ (μm)	—	—	—	
	D ₅₀ (μm)	—	—	—	
	D ₉₀ (μm)	—	—	—	
粒度分布度 (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀)		—	—	—	

(—) 係未量測。

【0045】 由實施例 2～實施例 4 之結果，本發明之顆粒可以相對於顆粒總質量為 80～90 質量%之非常高比率含有原料藥。並且，實施例 2～實施例 4 之顆粒各自的粒度分布度為 0.9～1.4，表示其係均勻的顆粒。

【0046】 由實施例 5～7 與比較例 2 之結果，在硬脂酸與 Eudragit(註冊商標)EPO 的組合中，於以相對於顆粒總質量呈 86 質量%之非常高的比率含有原料藥的處方條件下，熔融成分與聚合物的摻合比率實屬重要，若以熔融成分與聚合物之質量比計包含 4：1 以上之聚合物且包含少於 2：3 之聚合物，則能夠製造顆粒。

【符號說明】

【0047】

10	...	顆粒
11	...	原料藥
13	...	熔融成分
15	...	聚合物

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種顆粒，其包含原料藥、熔融成分與聚合物，其中

前述熔融成分為硬脂酸或月桂基聚乙二醇醚，

前述聚合物選自由甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、經丙甲纖維素乙酸酯丁二酸酯或聚乙烯吡咯啉酮而成之群組，

前述熔融成分與前述聚合物之質量比為 4：1 至 1：1，

包含相對於前述原料藥、前述熔融成分及前述聚合物之質量的總和為 50 質量%以上之前述原料藥，

前述原料藥、前述熔融成分與前述聚合物結合。

【請求項2】 如請求項1所述之顆粒，其具有前述原料藥、前述熔融成分與前述聚合物熔融而彼此混合的結構。

【請求項3】 如請求項1所述之顆粒，其具有前述原料藥、前述熔融成分與前述聚合物之一部分熔融而彼此結合的結構。

【請求項4】 一種製劑，其包含如請求項1至3之任一項所述之顆粒與

醫藥上容許之1種以上之添加劑。

【請求項5】 如請求項4所述之製劑，其中前述添加劑係崩散劑。

【請求項6】 一種顆粒的製造方法，其中

混合原料藥、熔融成分及聚合物，

將前述原料藥、前述熔融成分及前述聚合物加熱至前述熔融成分之熔點以上且前述聚合物之玻璃轉移點以上，且 100°C 以下的溫度，

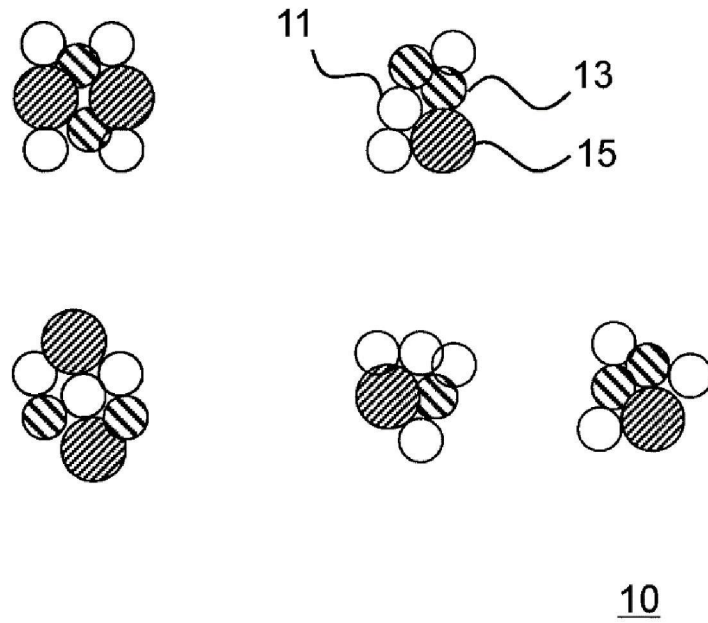
透過熔融造粒法使前述原料藥、前述熔融成分及前述聚合物熔融來造粒，形成顆粒，

在前述熔融成分為硬脂酸或月桂基聚乙二醇醚的情況下，前述聚合物可選自由甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、羥丙甲纖維素乙酸酯丁二酸酯或聚乙烯吡咯啉酮而成之群組，

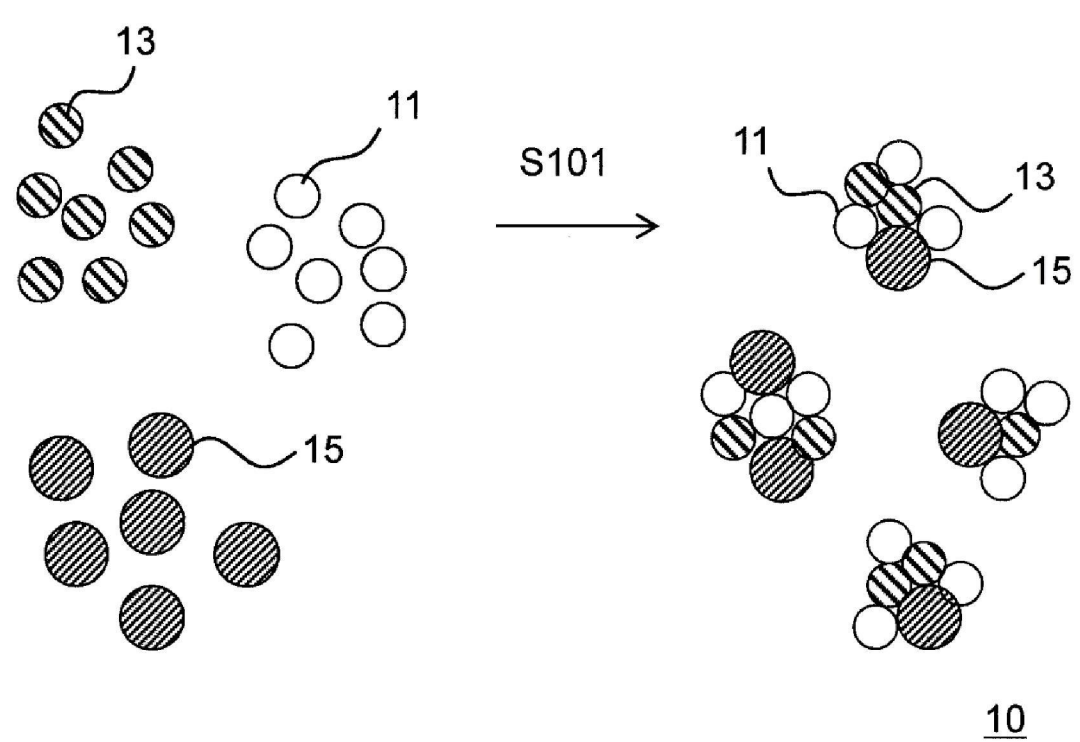
前述熔融成分與前述聚合物之質量比為 4 : 1 至 1 : 1

包含相對於前述原料藥、前述熔融成分及前述聚合物之質量的總和為 50 質量%以上之前述原料藥。

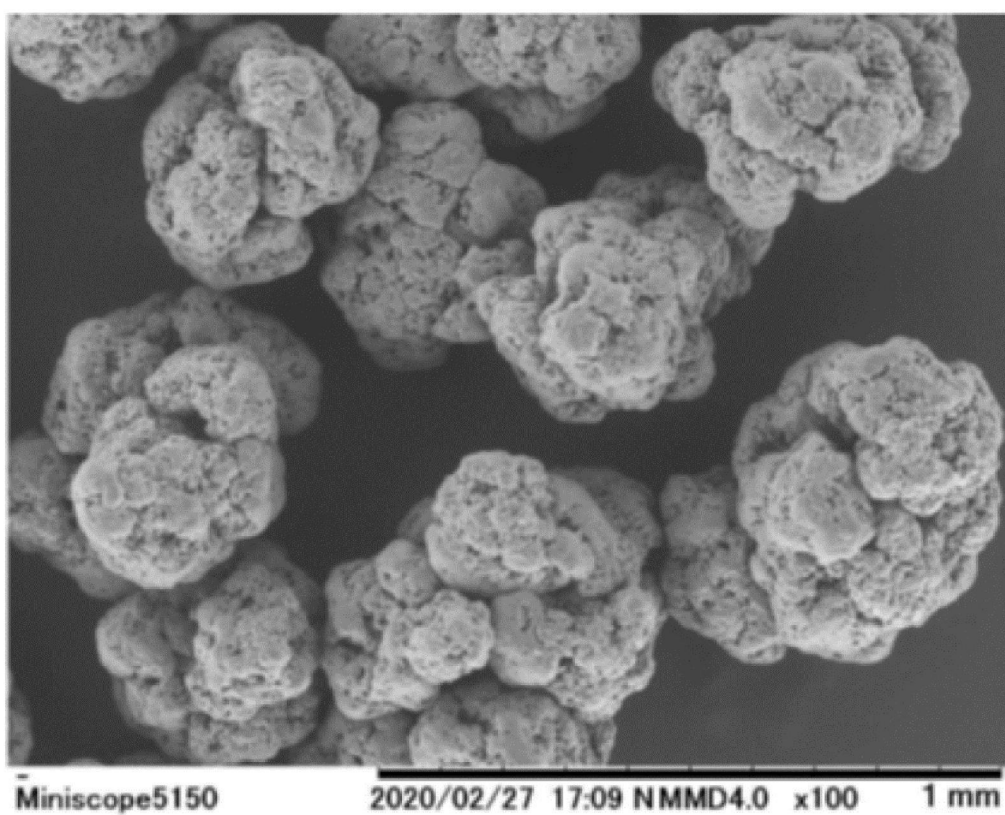
【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】



【圖 3】