

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96129038

※申請日期：96年08月07日

※IPC分類：

A61k ⁴⁷/₃₈ (2006.01)

A61k ³¹/₄₀ (2006.01)

A61k ⁹/₃₆ (2006.01)

A61k ⁹/₃₂ (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 固體分散物的固形製劑及其製造方法
(英)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 信越化學工業股份有限公司
(英) SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD.

代表人：(中) 1. 金川千尋
(英) 1. KANAGAWA, CHIHIRO

地 址：(中) 日本國東京都千代田區大手町二丁目六番一號
(英) 6-1, Otemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 6 人)

1. 姓 名：(中) 星野貴史
(英) HOSHINO, TAKAFUMI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

2. 姓 名：(中) 草木史枝
(英) KUSAKI, FUMIE

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

3. 姓 名：(中) 丸山直亮
(英) MARUYAMA, NAOSUKE

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

4. 姓 名：(中) 西山裕一
(英) NISHIYAMA, YUICHI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

5. 姓 名：(中) 福井育生
(英) FUKUI, IKUO
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓 名：(中) 梅澤宏
(英) UMEZAWA, HIROSHI
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2006/08/08 ; 2006-215401 ☒ 有主張優先權
2. 日本 ; 2006/10/23 ; 2006-287859 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：固體分散物的固形製劑及其製造方法

本發明係提供不損及固體分散物之溶出性，可迅速地溶出製劑中藥物之固體分散物的固形製劑及其製造方法。

提供含難溶性藥物、水溶性聚合物及崩壞劑之固體分散物的固體製劑，該崩壞劑係平均粒子徑為 $10 \sim 100 \mu m$ ，而且，以 BET (Brunauer, Emmett, Teller) 法測定之比表面積為 $1.0 m^2/g$ 以上之低取代度羥丙基纖維素之固體分散物的固形製劑。另外，提供包含於混合作為崩壞劑之平均粒子徑為 $10 \sim 100 \mu m$ ，而且，以 BET 法測定比表面積為 $1.0 m^2/g$ 以上之低取代度羥丙基纖維素之粉末，噴霧分散或溶解難溶性藥物之水溶性聚合物溶液，進行造粒、乾燥而成之固體分散物的固形製劑之製造方法。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

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】

本發明係關於以改善難溶性藥物之溶出為目的所製造之固體分散物的固形製劑及其製造方法者。尤其係關於含有具有迅速的崩壞性及藥物溶出性為特徵之固體分散物之固體分散物的固形製劑及其製造方法者。

【先前技術】

因為難溶性藥物係結晶性高，對水的溶解性極低，所以將此等製劑化時，生物學的利用能或體內吸收性低，而有藥效不足之問題。作為用以解決此問題之技術，開發使難溶性藥物以非晶狀態分子分散於纖維素衍生物等之高分子載體（carrier）之固體分散物。

傳統之固體分散物係將以共溶劑（cosolvent）溶解難溶性藥物及載體之物，噴霧乾燥所得之固形物，充填於膠囊，或直接製劑化成細粒或顆粒，獲得服用形態，但就定量處方及定量服用、實際上患者之操作或服用容易度等觀點，以固形製劑之常用劑形之錠劑化最適宜。

然而，由至今之發現，將固體分散物粉末錠劑化時，不僅比表面積降低，因於壓成型過程，非晶質之藥物分子接受可塑性變性，及載體高分子之強力結合性，錠劑之空隙率經常變低，該結果係投予時，延緩水分子滲透於錠劑中，延遲錠劑崩壞，而發生不能得到固體分散物原本的溶出改善性之問題。另外，成為載體之水溶性或腸溶性高分

子係因水合、溶解時黏度升高，所以於溶解時之錠劑表面形成一種水凝膠（Hydrogel）層，發生更加妨礙水的浸潤。

作為解決此等問題之手段，專利文獻 1 中揭示，含有由噴霧乾燥所得之固體分散粉末及崩壞劑及成孔劑（porosigen）之賦形劑之錠劑，專利文獻 2 中揭示，於難溶性藥物中添加水溶性高分子基劑，因應需要之賦形劑、崩壞之散劑。然而，因為載體之提升濃度之聚合物或水溶性高分子基劑之添加量多，所以自製劑之藥物釋出性弱，有延緩溶解速度之傾向。另外，如專利文獻 1 之由噴霧乾燥所得之固體分散物粉末係與其他成份混合後，不得不暫時壓縮、粉碎作為打錠用造粒粉末。如此由噴霧乾燥所調製之固體分散物粉末，因為粒子徑小，所以與其他賦形劑單純混合時發生偏析，得到成份不均勻之打錠用粉末。進而，經由如此步驟時，除了作業變得煩雜以外，並且，因暫時壓縮而有固體分散物再結晶之虞。另外，崩壞劑係於調製固體分散物後所添加，錠劑中固體分散物彼此間因載體之強力結合力而凝聚結合時，其將成塊，崩壞時分散於水中，將成為使藥物溶出性降低之原因。

另一方面，於專利文獻 3 中揭示，於賦形劑及崩壞劑之混合粉末中，使用將難溶性藥物之 Itraconazole（適撲諾）、水溶性聚合物及腸溶性聚合物之溶液噴霧、造粒、乾燥所得之細粒之錠劑。然而，因為崩壞性差，至藥物自錠劑溶出需要 360 分鐘，並未改善錠劑之崩壞性者。

平澤等（專利文獻 1）係以難溶性之尼伐地平（Nilvadipine）及 Crospovidone、甲基纖維素之乙醇分散液作為結合液，投入乳糖、甲基纖維素或低取代度羥丙基纖維素等之混合粉末，由攪拌造粒物而得錠劑。然而，Nilvadipine 及載體之 Crospovidone 及甲基纖維素之乙醇溶液中，因為此等並不溶解，不經共溶解狀態，認為僅作為非晶 Nilvadipine 之分散稀釋劑運作。為使非晶之藥物分子分散於載體之聚合物中，因為必須以暫時溶解兩者之共溶劑，經過共溶解狀態，所以認為由非專利文獻 1 所得之非晶質之 Nilvadipine 之固體分散物不能得到充份的溶解性。另外，因水溶性聚合物的影響，崩壞性受到抑制，認為難以得到即溶性之製劑。

〔專利文獻 1〕特表 2005-517690 號公報

〔專利文獻 2〕特開平 5-262642 號公報

〔專利文獻 3〕特開 2004-67606 號公報

〔非專利文獻 1〕藥學雜誌，124(1)，19-23(2004)

【發明內容】

發明之揭示

發明所欲解決之課題

本發明係有鑑於上記事情而實施者，提供不損及固體分散物之溶出性，可迅速地溶出製劑中藥物之固體分散物的固形製劑及其製造方法者。

課題之解決手段

本發明者等為解決上述課題，進行努力研究的結果係發現藉由使用特殊的低取代度羥丙基纖維素作為崩壞劑，將固體分散物壓縮成型之錠劑，不引起崩壞性降低，於固形製劑中，具有迅速的崩壞性及藥物之溶出性，而達成完成本發明者。

具體上，本發明係提供含難溶性藥物、水溶性聚合物及崩壞劑之固體分散物的固形製劑，該崩壞劑係平均粒子徑為 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ ，而且，以 BET 法測定比表面積為 $1.0\text{m}^2/\text{g}$ 以上之低取代度羥丙基纖維素之固體分散物的固形製劑。固體分散物的固形製劑亦可含有賦形劑。另外，提供包含於混合作為崩壞劑之平均粒子徑為 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ ，而且，以 BET 法測定比表面積為 $1.0\text{m}^2/\text{g}$ 以上之低取代度羥丙基纖維素之粉末，噴霧分散或溶解難溶性藥物之水溶性聚合物溶液，進行造粒、乾燥而成之固體分散物的固形製劑之製造方法。

發明之功效

依據本發明，認為造粒物具有高溶出性，於錠劑時，導入於溶解介質後 10 分鐘以內崩壞，可得到具有可至少釋出 70 質量%之難溶性藥物之優異的溶解性之固形製劑。

用以實施發明之最佳型態

以下係更詳細地說明本發明。

本發明中使用之難溶性藥物係對水的溶解度非常低，通常為經口投予吸收性差之藥物。例如日本藥局方第 15 改正所訂定之稱為「幾乎不溶」或「極難溶解」之藥物。日本藥局方第 15 改正中所謂藥物之「溶解性」係指藥物為固形時，製成粉末後，放入溶劑中，以 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ，每 5 分鐘振動混合 30 秒時，於 30 分鐘以內溶解之程度，所謂「幾乎不溶」係指溶解 1g 或 1ml 之藥物所需之溶劑量（在此為水）為 10,000ml 以上，所謂「極難溶解」係指溶解 1g 或 1ml 之藥物所需之溶劑量為 1,000ml 以上，未滿 10,000ml 之性狀。

作為本發中使用之難溶性藥物之具體例，可舉例如 Nifedipine（硝苯地平）、Phenacetin（或譯非那西汀）、phenytoin、Digitoxin、Nilvadipine（尼伐地平）、diazepam、griseofulvin、氯黴素（Chloramphenicol），此等並非特別限定者。

本發明中，為使難溶性藥物以非晶狀態分子分散，所以使用水溶性聚合物作為載體。水溶性聚合物係加入聚合物於溶解所需量之一半至總量之熱水（ 70°C 以上），攪拌、分散，未使用總量之熱水時係邊攪拌剩餘水量之冷水或冰水下加入時，符合日本藥局方第 15 改正所訂定之「極易溶解於水」（溶解 1g 或 1ml 之藥物所需水量為 1ml 未滿）、「容易溶解於水」（溶解 1g 或 1ml 之藥物所需水量為 1ml 以上，未滿 10ml）、「稍微容易溶解於水」（

溶解 1g 或 1ml 之藥物所需水量為 10ml 以上，未滿 30ml) 之聚合物。具體上，可舉例如甲基纖維素等之烷基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等之羥基烷基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素等之羥基烷基烷基纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮等，尤其以羥丙基甲基纖維素為宜。

水溶性聚合物之含量係於固形製劑整體中之 1~75 質量%，以 1~29 質量%為宜，以 1~10 質量%更好。水溶性聚合物之含量少於 1 質量%時，固體分散物中之難溶性藥物將難以完全成非晶狀態，大於 75 質量%時，製劑中之水溶性聚合物之比率變大，投予量及製劑尺寸變大，並且因崩壞性降低，所以不適宜。

水溶性聚合物對難溶性藥物之添加比率係相對於 1 質量之難溶性藥物，水溶性聚合物係以 1~5 質量為宜，水溶性聚合物之比率小於 1 時，固體分散物中之難溶性藥物將不能完全成為非晶狀態，大於 5 時，因為製劑中之水溶性聚合物的比率變大，結果係發現製劑尺寸變大，並且溶出速度降低，不適合作為一般製劑。

調製含水溶性聚合物而成之難溶性藥物之固體分散物時之溶劑係以難溶性藥物容易溶解，而且水溶性聚合物亦溶解之溶劑為宜。可舉例如甲醇、乙醇、二氯甲烷、丙酮或此等之混合溶劑之外，以及此等與水之混合溶劑，可由難溶性藥物及水溶性聚合物對溶劑之溶解性而適當選擇。

溶劑之添加量係以使成為固形物濃度 3~18 質量%為

宜，以 3.5～12 質量 % 尤佳之溶液的量。

作為本發明使用之賦形劑，可舉例如乳糖、玉米澱粉、白糖、甘露糖醇、無水磷酸鈣、結晶纖維素、此等之混合物等，尤其以乳糖：玉米澱粉=7：3（質量比）之混合粉末為宜。

另外，賦形劑之含量係難溶性藥物、水溶性聚合物及後述之崩壞劑的量（剩餘量）為宜。

本發明之崩壞劑係提供造粒物高流動性，就保證自壓縮成型製劑之高溶出性之觀點，使用平均粒子徑為 10～100 μm ，而且，以 BET 法測定之比表面積為 1.0 m^2/g 以上之低取代度羥丙基纖維素。

本發明之低取代度羥丙基纖維素之平均粒子徑為 10～100 μm ，以 20～60 μm 程度為宜。未滿 10 μm 時，因微粉化而凝聚性增加，粉體流動性有降低之虞，超過 100 μm 時，有與藥物的混合性降低而不均勻之虞。

另外，本發明之低取代度羥丙基纖維素之比表面積為 1.0 m^2/g 以上。因為未滿時則不能得到高結合性。

一般已知粉體之比表面積愈高，將成為結合性高之粉體。比表面積分析係於液態氮之溫度使可判斷吸附佔有面積之分子吸附於粉體粒子表面，由該量求出試樣之比表面積之方法，可使用由惰性氣體之低溫低濕物理吸附之 BET 法。例如可使用 MICROMERITICS GEMINI 2375（島津製作所社製）測定。

一般雖可減小平均粒子徑而增大比表面積，但如上所

述，平均粒子徑過小時，有粉體之凝聚性增加，粉體流動性降低之虞。本發明中藉由壓密磨碎，製作可得到粉體流動性之平均粒子徑，且具有高比表面積之粉體。

低取代度羥丙基纖維素係以疏鬆容積密度（Loose Bulk Density）為 0.30g/ml 以上為宜。

在此，所謂「疏鬆容積密度」係指疏鬆充填狀態之容積密度，將試樣通過 JIS 之 24 網目的篩子，自上方（23cm）均勻地供給於直徑為 5.03cm，高度為 5.03cm（容積為 100ml）之圓筒容器（材質：不鏽鋼），自上面刮平秤量所測定。此等操作係可由使用 hosokawamicron 社製之 powdertester（PT-D）而可測定。

本發明之低取代度羥丙基纖維素係以使用 50MPa 之壓縮壓壓縮成型時之彈性恢復率為 7%以下者為宜。由此壓縮時可形成緻密的成型體。

彈性恢復率係表示粉體壓縮成形性之指標。粉體係錠劑徑為 11.3mm，使用接觸面為平面之平杵，以錠劑質量為 480mg，藉由 50MPa 之壓縮壓壓縮成型時之錠劑厚度，可由下式求出。

彈性恢復率 = { (30 秒後之錠劑厚度 - 最小錠劑厚度) / (最小錠劑厚度) } × 100

在此，「最小錠劑厚度」係指使用下杵固定之平杵，上杵壓縮粉體時之最低點，亦即錠劑最受壓縮時之厚度，「30 秒後之錠劑厚度」係指上杵於上方放開 30 秒後之錠劑厚度。

作為低取代度羥丙基纖維素之膨潤特性之測定方法，例如藉由將低取代度羥丙基纖維素，以 1t 之打錠壓成型成具有直徑為 15mm 之平面之錠劑，滴下水於其中，可由錠劑膨潤時之膨潤體積增加率與膨潤體積增加速度而評估。使用苛性鈉對無水纖維素之質量比為 0.1~0.3 之鹼性纖維素時，膨潤體積增加率係以 300% 以上為宜，膨潤體積增加速度係以 100%/分上為宜。

膨潤體積增加率係將粉體以 1t 之打錠壓成型成具有直徑為 15mm 之平面之錠劑，之後，安裝具有導管之杵以取代上杵，藉由通過該導管，滴下水於放入臼中狀態之錠劑，而得錠劑吸水 10 分鐘時之膨潤體積增加率。水係以 1ml/分 之速度滴下 10 分鐘。體積之增加係可由錠劑之厚度變化而由下式求得。

膨潤體積增加率 = (水添加前後之錠劑厚度差 / 水添加前之錠劑厚度) $\times 100$

另外，上式中，「水添加前後之錠劑厚度差」係添加水 10 分鐘後之錠劑厚度減去水添加前之錠劑厚度者。

另外，低取代度羥丙基纖維素粉末之膨潤體積增加率，就作為崩壞劑之重要特性之膨潤特性之觀點，以 300% 以上為宜。膨潤體積增加率若未滿 300%，製劑化時，崩壞時間將延長。

膨潤體積增加速度係以與上述方法相同條件測定膨潤體積增加率時，意味著水添加開始 30 秒後之初期膨潤率，可由下述式求出。

膨潤體積增加速度 = (初期水添加前後之錠劑厚度差 / 水添加前之錠劑厚度) $\times 100 / 0.5$

上式中，「初期水添加前後之錠劑厚度差」係自水添加開始 30 秒後之錠劑厚度減去水添加前之錠劑厚度者。

本發明之低取代度羥丙基纖維素粉末之膨潤體積增加速度，就作為崩壞劑之重要特性之膨潤特性之觀點，以 100%/分以上為宜。膨潤體積增加速度若未滿 100%/分，製劑化時，崩壞時間將延長。

本發明之低取代度羥丙基纖維素係成為流動性高、粉體流動性指標之一之休止角 (angle of repose) 為 42° 以下之粉體。休止角係指使試料落下於平面上，使堆積成圓錐之母線及與水平面所成之角度。例如使用 powder tester - PT - D 型 (hosokawamicon 社製)，使試樣由 75mm 高度流出於直徑為 80mm 之金屬製圓盤狀之台上，至成為一定角度，測定堆積的粉體與台面之角度而可算出。可說此角度愈小，為流動性優異之粉體。

本發明之低取代度羥丙基纖維素係如特願 2006 - 215401 號所示，添加混合苛性鈉水溶液於粉末化之紙漿，製造苛性鈉對無水纖維素之質量比為 0.1 ~ 0.3 之鹼性纖維素，接著，進行酯化反應後，經由或不經由溶解步驟，中和苛性鈉，洗淨乾燥後，於粉碎步驟中，可由壓密磨碎而得。

更具體而言，使用 (1) 添加混合苛性鈉水溶液於粉末化之紙漿，以使苛性鈉對無水纖維素之質量比成為 0.1

~ 0.3 的量，製造鹼性纖維素之步驟，及（2）所得之鹼性纖維素進行酯化反應，得到粗反應物之步驟，及（3）中和所得之粗反應物中所含有之苛性鈉之步驟，及（4）後續之洗淨、脫水步驟，（5）乾燥步驟，及（6）進行壓密磨碎之粉碎步驟而成之製造方法，可得到低取代度羥丙基纖維素粉末。另外，每單位無水葡萄糖之取代莫耳數為 0.05 ~ 1.0 之水不溶性之具有吸水膨潤性之低取代度羥丙基纖維素之製造方法，使用（1）添加混合苛性鈉水溶液於粉末化之紙漿，以使苛性鈉對無水纖維素之質量比成為 0.1 ~ 0.3 的量，製造鹼性纖維素之步驟，及（2）進行所得之鹼性纖維素之酯化反應，得到粗反應物之步驟，及（3）不經過溶解部份或全部之粗反應物之溶解步驟，中和所得之粗反應物中所含有之苛性鈉之步驟，及（4）後續之洗淨、脫水步驟，（5）乾燥步驟，及（6）進行壓密磨碎之粉碎步驟而成之製造方法，可得到低取代度羥丙基纖維素。於上述洗淨、脫水步驟係進行洗淨及脫水成含水率為 65 質量%以下為宜之步驟。

首先，作為原料所使用之粉末狀紙漿係可使用任何粉碎方式。該平均粒子徑係以 $60 \sim 300 \mu\text{m}$ 為宜。調製未滿 $60 \mu\text{m}$ 之粉末狀紙漿係不具工業效率，超過 $300 \mu\text{m}$ 時，則有與苛性鈉水溶液之混合性差之虞。

製造鹼性纖維素之步驟係以進行由滴下或噴霧苛性鈉水溶液而混合於上述粉末狀紙漿為宜。此時，苛性鈉係作為酯化反應之催化劑作用。製造鹼性纖維素係可使用於內

部攪拌型之反應機內進行混合，接著進行酯化反應為宜，亦或加入於其他混合機內調製之鹼性纖維素於反應機內進行酯化反應中任一種方法。

另外，鹼性纖維素中之苛性鈉量不僅影響反應效率，對於最終製品之膨潤特性及結合性亦造成影響。鹼性纖維素中最適合之苛性鈉量係苛性鈉相對於無水纖維素（指紙漿中水份除外者。）之質量比為 0.1～0.3。未滿 0.1 時膨潤特性之尤其吸水膨潤時之體積增加率變低，崩壞性降低，結合性亦降低。另外，超過 0.3 時，如後述之吸水時之膨潤體積增加率及膨潤體積增加度速度亦降低，結合性亦降低。

苛性鈉係以 20～40 質量%之水溶液添加為宜。

進行後續之酯化反應之步驟係加入鹼性纖維素於反應機內，氮氣取代後，加入酯化劑之環氧丙烷於反應機內，進行反應。環氧丙烷之添加比係以相對於 1 莫耳之無水葡萄糖單位為 0.1～1.0 莫耳程度為宜。反應溫度係 40～80℃ 程度，反應時間為 1～5 小時程度。

另外，進行酯化反應步驟後，因應需要，可進行溶解步驟。溶解步驟係以溶解酯化反應後之粗反應物之部份或全部於水或熱水而進行。水或熱水之使用量雖依粗反應物之溶解量而異，但使溶解全部粗反應物時之水量通常係相對於粗反應物中之低取代度羥丙基纖維素之質量比為 0.5～10。

若考慮於後述之洗淨、脫水步驟中更提升負荷及低取

代度纖維素酯之結合性時，以不進行此溶解步驟為宜。

後續進行之中和步驟係因作為催化劑使用之苛性鈉殘存於反應產物，所以以進行投入粗反應產物於含有相對於該苛性鈉當量的酸之水或熱水中進行中和為宜。另外，亦可加入含有當量的酸之水或熱水於反應產物進行中和。

使用的酸，可舉例如鹽酸、硫酸、硝酸等之無機酸或甲酸、醋酸等之有機酸。

後續之洗淨、脫水步驟中，將所得之中和物，以使用水或熱水洗淨為宜，以選自離心分離、減壓過濾、加壓過濾等之方法進行脫水。所得之脫水物殘渣中之低取代羥丙基纖維素係與原料紙漿形態同樣地成為纖維狀物。經過溶解步驟之脫水物雖依取代莫耳數而定，但脫水率大約為 70～90 質量%，不經過溶解步驟之脫水率通常為 65 質量%以下，可減低後續乾燥步驟之負荷，提高生產性。進而，因為無溶解步驟，所以具有可簡略化步驟之優點。

另外，就製品結合性之觀點，使用纖維狀形態物而粉碎者所得到的製品比表面積高，可得到結合性高者。

乾燥上述所得脫水物之乾燥步驟係可以使用流動乾燥機、鼓式乾燥等之乾燥機，於 60～120℃ 進行為宜。

粉碎步驟係以壓密磨碎上述方法所得之乾燥物所進行。

此壓磨碎係可利用滾輪研磨機、球磨機、玻珠磨機、石臼型粉碎機等之粉碎機。滾輪研磨機係藉由滾輪或球，隨著該旋轉運動伴隨之離心力或重力荷重，壓縮、剪斷研

磨壁之被粉碎物下旋轉之粉碎機，可使用石川島播磨重工業社製 IS 研磨機、栗本鐵工所社製 VX 研磨機、增野製作所社製 MS 滾輪研磨機等。球磨機係以鋼球、磁性球、玉石及其類似物作為粉碎介質之粉碎機，可使用栗本鐵工社製球磨機、大塚鐵工社製球磨機、FRITSCH 社製行星式球磨機等。玻璃珠磨機雖與球磨機相似，但所使用的球徑小，藉由機器內部高速旋轉而更加提高球的加速度之點上不同，例如可使用 Ashizawa 製作所社製之玻璃珠磨機。石臼型粉碎機係石臼以狹窄間隙高速旋轉而可磨碎粉體之機械，例如可利用增幸產業社製之 Serendipiter。

尤其金屬異物混入少，設置面積小，生產性高之滾輪研磨機為宜。

粉碎原料之纖維狀形態的粒子係因為由反覆壓密磨碎，藉由源自原料紙漿之纖維狀中空管狀形態消失，可減小成 1 次粒子，所以增大比表面積。另外，源自原料紙漿之纖維狀形態消失，可得到粒子形狀整齊之粉體。

另外，傳統之藉由衝擊粉碎所製造之低取代度羥丙基纖維素之結合性，認為係由纖維狀形態交絡所發生。因此，為提高結合性，若增多纖維狀粒子時，流動性降低。然而，由壓密磨碎所製造之低取代度羥丙基纖維素粉末係即使由壓密磨碎而纖維狀形態消失，亦顯示驚人之高結合性者。

接著，將粉碎物依據定法進行過篩，可得到目的之低取代度羥丙基纖維素粉末。可使用篩子的網眼為 75~180

μ m 程度者。

如此所得之低取代羥丙基纖維素粉末，即使源自原料紙漿之纖維狀形態，流動性仍高，結合性優異，進而膨潤特性亦優異者。另外，亦具有因為結合性及崩壞性優異，所以不僅可削減錠劑中之添加量，縮小錠劑的尺寸，因為可於製作錠劑時降低壓縮成型壓，所以可減低步驟中之固體分散物再結晶等之物理影響之優點。

本發明中，除了低取代羥丙基纖維素粉末之外，可使用例如 carmellose、Carmellose Sodium、Carmellose Calcium、Cross Carmellose Sodium、羥丙基澱粉、羧甲基澱粉鈉、Crospovidone 等或此等之混合物。

崩壞劑之含量係以於固形製劑整體中之 1~98 質量%為宜。崩壞劑之含量若少於 1 質量%時，因為崩壞劑少，所以固形製劑變得不易崩壞，多於 98 質量%時，不能含有有效量之藥物。

所謂本發明之固形製劑中之造粒物，係指日本藥局方第 15 改正所訂定之散劑及顆粒劑。

固形製劑為錠劑時，可因應需要，添加滑澤劑。作為滑澤劑，可舉例如硬脂酸鎂、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石、硬脂酸等。

添加滑澤劑時，滑澤劑的添加量係相對於滑澤劑除外之製劑全體之 0.5~2 質量%為宜。滑澤劑的添加量若少於 0.5 質量%時，不能得到充份的滑澤性，打錠時，發現附著於臼杵，另一方面，若多於 2 質量%時，發現硬度降低

或崩壞性降低。

接著，說明本發明中固體分散物的固形製劑之製造方法。

本發明之固體分散物的固形製劑為造粒物時，噴霧分散或溶解難溶性藥物之水溶性聚合物溶液於賦形劑及崩壞劑之混合粉末，進行造粒後，由乾燥所得為宜。具體上，使賦形劑及崩壞劑之混合粉末於造粒裝置內流動，於其中噴霧預先調製之分散或溶解難溶性藥物之水溶性聚合物溶液，進行造粒、乾燥後整粒。

作為造粒裝置係可舉例如流動層造粒裝置、高速攪拌造粒裝置、轉動造粒裝置、乾式造粒裝置等，就對造粒物不造成機械上負擔，以流動層造粒裝置尤佳。

本發明之固體分散物的固形製劑之製造方法係除了使用平均粒子徑為 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ ，而且，以 BET 法測定之比表面積為 $1.0\text{m}^2/\text{g}$ 以上之低取代度羥丙基纖維素作為崩壞劑以外，並無特別的限定者，例如可由下述方法進行。

將水溶性聚合物完全溶解於乙醇/水等之上述溶劑後，投入難溶性藥物而得固體分散物溶液。另外，可一次投入構成固體分散物溶液之成份於溶劑中，但就最終得到之固形製劑中之藥物安定性及縮短化難溶性藥物之溶解時間之觀點，以先溶解水溶性聚合物更加適宜。固體分散物溶液之濃度雖無特別的制限，若考慮噴霧時，為 $400\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以下，以 $100\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以下尤佳。

接著，使以崩壞劑為首之各種成份之混合物於例如流

動層造粒裝置中流動，噴霧上述固體分散物溶液，進行造粒，乾燥而可得造粒物。噴霧、造粒步驟之給氣溫度係考慮使用有機溶劑時為 150°C 以下，以 100°C 以下為宜。

排氣溫度係 30°C 以上，以 40°C 以上為宜，噴射速度係 $50\text{g}/\text{分}$ 以下，以 $30\text{g}/\text{分}$ 以下尤佳，噴射氣壓為 250kPa 以下，以 200kPa 以下為宜。另外，為使噴霧後所得之造粒物中不殘留溶劑所進行之乾燥步驟之給氣溫度係以 150°C 以下，以 100°C 以下尤佳，乾燥時間係以 $10\sim 60$ 分鐘為宜。

所得之造粒物係可直接製作或由過篩等而製作具有更均勻粒度分布之固形製劑。例如可藉由 $500\mu\text{m}$ 網眼的篩子進行整粒。

另一方面，固體分散物的固形製劑為錠劑時，以上述方法所得之造粒物作為打錠粉末，因應需要，加入滑澤劑，以打錠機壓縮成型而可得之。

打錠所用裝置係可使用例如滾輪打錠機、單發打錠機等，不局限於此，亦可使用特殊仕樣之打錠機。打錠時之成形壓力係 $1\sim 130\text{kg}/\text{cm}^2$ ，以 $10\sim 100\text{kg}/\text{cm}^2$ 為宜。

如此所得之固體分散物之造粒物係由日本藥局方第 15 改正所記載之「溶出試驗第 2 法」評估時，投予後 5 分鐘以內藥物溶出濃度為投予量之 70% 以上，可顯示高溶出性。

另外，所得之固體分散物之錠劑係由日本藥局方第 15 改正所記載之「崩壞試驗」評估時，於投予後 10 分鐘

以內崩壞，由日本藥局方第 15 改正所記載之「溶出試驗第 2 法」評估時，投予後 10 分鐘以內之藥物溶出濃度為投予量之 70%以上，可顯示高崩壞性及高溶出性。

關於本發明所得之固形製劑，以味道、臭氣的遮蔽、腸溶化或徐釋化為目的，亦可由本身已知之方法被覆。此時，作為被覆劑，可舉例如除了腸溶性聚合物之乙酸苯二甲酸纖維素、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、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯、羧甲基乙基纖維素等之外，以及胃溶性聚合物之聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物等或上述水溶性聚合物等。

【實施方式】

〔實施例〕

以下係表示實施例及比較例，具體地說明本發明，但本發明不局限於此等實施例者。

低取代度羥丙基纖維素粉末之合成例

加入 806g 之粉末狀紙漿（無水換算為 750g）於 10L 內部攪拌型反應機，加入 303g 之 26%苛性鈉於反應機，於 45℃ 下混合 30 分鐘，得到苛性鈉相對於無水纖維素之質量比為 0.105 之鹼性纖維素。接著，實施氮取代，於其中添加 123g 之環氧丙烷（相對於纖維素為 0.164 質量份

），以被套溫度 60℃ 進行反應 1.5 小時，得到 1232g 之每單位無水葡萄糖之羥丙基取代莫耳數為 0.28 之羥丙基纖維素粗反應物。酯化效率為 61.4%。

接著，添加混合 236g 之 50 質量%之醋酸於 10L 內部攪拌型反應機，進行中和。將此中和物使用批式離心分離機，以旋轉數 3000rpm 之條件，以 90℃ 的熱水洗淨，進行脫水。脫水物之含水率為 58.2 質量%。將此脫水物以盤式乾燥機，以 80℃ 進行乾燥一整天。

使用批式行星式球磨機 FRITSH 社製 P-5，將乾燥物以 255rpm 實施粉碎 60 分鐘。將所得之粉碎物以網眼為 180 μ m 之篩子過篩，得到目的之低取代度羥丙基纖維素粉末。此粉體之平均粒子徑、比表面積、疏鬆容積密度、休止角、彈性恢復率、結合性、膨潤體積增加率、膨潤體積增加速度係以下述方法評估。

使用雷射繞射法粒度分布測定之 HELOS&RODOS (shinpack 社製) 測定平均粒子徑時為 42 μ m。使用 MICROMERITICS GEMINI 2375 (島津製作所社製)，測定比表面積時為 1.21m²/g。使用 powder tester (hosokawam micron 社製)，將試樣通過 JIS 之 24 網目的篩子，自上方 (23cm) 均勻地輕輕地 (不緊塞) 填充於直徑為 5.03cm，高度為 5.03cm 之 100ml 之圓筒容器 (材質：不鏽鋼)，上面刮平，測定質量，算出疏鬆容積密度為 0.42g/ml。使用 powder tester (hosokawam micron 社製)，使試樣由 75mm 高度流出於直徑為 80mm 之圓盤狀之台上

，由測定堆積的粉體與台面之角度，算出休止角為 37° 。
使用 tabletting tester (三協 powtec 社製)，以錠劑徑為 11.3mm 之平杵，錠劑質量為 480mg ，藉由壓縮壓為 50MPa ，將試樣粉體壓縮成型時之錠劑厚度，由下式求出彈性恢復率為 3.8% 。

$$\text{彈性恢復率} = \{ (30 \text{ 秒後之錠劑厚度} - \text{最小錠劑厚度}) / (\text{最小錠劑厚度}) \} \times 100$$

以 1t 之打錠壓將粉體成型成具有直徑為 15mm 之平面之錠劑，藉由滴下水於其中，測定錠劑吸水膨潤時之 10 分鐘後之體積增加率而算出膨潤體積增加率為 330% 。
以 1t 之打錠壓將粉體成型成具有直徑為 15mm 之平面之錠劑，藉由滴下水於其中，由錠劑膨潤時之 30 秒後之體積變化而求出膨潤體積增加率，算出膨潤體積增加速度為 $190\%/分$ 。

實施例 1 及比較例 1

溶解如表 1 所示定量之 Nifedipine、羥丙基甲基纖維素 (HPMC) (8.7 質量 % 之羥丙氧基、 28.8 質量 % 之甲氧基、 $6\text{mPa}\cdot\text{s}$) 於乙醇：水 = $8:2$ (質量比) 之混合溶劑中，調製固體分散物溶液。接著，使如表 1 所示定量之低取代度羥丙基纖維素 (L-HPC) (10.9 質量 % 之羥丙氧基，平均粒子徑為 $42\mu\text{m}$ ，比表面積為 $1.21\text{m}^2/\text{g}$ ，疏鬆容積密度為 0.42g/ml ，休止角為 37° ，彈性恢復率為 3.8% ，膨潤體積增加率為 330% ，膨潤體積增加速度為 $190\%/分$)

、乳糖（DMV 社製 Pharmatose）及玉米澱粉（日本食品加工社製玉米澱粉 W）之混合物，於流動層造粒裝置（POWREX 社製 Multiplex MP-01）中流動，將固體分散物溶液噴霧、造粒、乾燥後，以 30 網目（網眼為 $500\mu\text{m}$ ）的篩子進行整粒，得到造粒物。此時之噴霧、造粒及乾燥條件係如下所示。

給氣溫度： 60°C ，排氣溫度： 40°C

噴射速度：10g/分，噴射氣壓：200kPa，

乾燥步驟之給氣溫度： 75°C ，乾燥時間：15 分鐘。

作為比較例係使用低取代度羥丙基纖維素（L-HPC）（10.9 質量 % 之羥丙氧基，平均粒子徑為 $44\mu\text{m}$ ，比表面積為 $0.9\text{m}^2/\text{g}$ ，疏鬆容積密度為 0.44g/ml ，休止角為 39° ，彈性恢復率為 3.8%，膨潤體積增加率為 250%，膨潤體積增加速度為 200%/分），以相同方法製造造粒物。

關於各處方之造粒物，觀察造粒步驟中造粒物之流動狀態之結果如表 1 所示。

流動狀態評估係「優」係流動性特別良好，「良」係流動性良好，「不良」係流動性稍差，層內有發生阻塞（層內粉體滯留，不流動之狀態）之徵兆，「不可」係指流動物於層內發生阻塞，不能流動。

[表 1]

		組成						流動 狀態
		Nifedipine (g)	HPMC (g)	L-HPC (g)	乳糖 (g)	玉米澱粉 (g)	合計 (g)	
實施例 1	處方 A	12	24	48	109.2	46.8	240	優
	處方 B	12	24	96	75.6	32.4	240	優
比較例 1	處方 C	12	24	0	142.8	61.2	240	良
	處方 D	12	24	48	109.2	46.8	240	良
	處方 E	12	24	96	75.6	32.4	240	不可

實施例 2 及比較例 2

關於由實施例 1 及比較例 1 所得之造粒物，將 1890mg 之造粒物（含有 94.5mg 之 Nifedipine），依據日本藥局方第 15 改正之溶出試驗之操作手法進行試驗。溶出試驗之條件係旋轉數為 100rpm，使用 900ml 的水為試驗液。另外，關於參考用之 94.5mg 之 Nifedipine 原料粉末，亦以相同的操作，進行試驗。該結果如表 2 所示。

實施例之造粒物（處方 A 及 B）中任一種皆比比比較例之造粒物，顯示高溶出性。另一方面，比較例之造粒物（處方 D）中，與未添加崩壞劑（處方 C）時相比較，雖然發現溶出性提昇，但該程度與實施例相比較仍為小者。相反地崩壞劑多時（處方 E）時，流動層造粒中發生阻塞，難以進行良好的造粒。

由以上認為本發明之固體分散物之造粒物係迅速且高藥物溶出性。

[表 2]

		藥物溶出率 (%)						
時間 (分)		0	2	5	10	15	20	30
實施例 2	處方 A	0	77.2	78.8	75.4	71.6	7.00	67.1
	處方 B	0	73.6	73.5	72.0	70.0	68.3	66.4
比較例 2	處方 C	0	46.9	59.8	61.2	59.8	58.2	57.0
	處方 D	0	60.5	68.1	66.6	65.8	64.5	62.8
	處方 E	0	因不能造粒，所以不能測定					
原料粉末		0	0.6	3.4	9.3	10	10.6	11.9

實施例 3 及比較例 3

溶解 Nifedipine、羥丙基甲基纖維素 (HPMC) (8.7 質量 % 之羥丙氧基、28.8 質量 % 之甲氧基) 於乙醇 : 水 = 8 : 2 (質量比) 之混合溶劑中，調製固體分散物溶液。使與實施例 1 相同之低取代度羥丙基纖維素 (L-HPC)、乳糖 (DMV 社製 Pharmatose) 及玉米澱粉 (日本食品加工社製玉米澱粉 W) 之混合物，與實施例 1 相同之條件，於流動層造粒裝置 (POWREX 社製 Multiplex MP-01) 中流動，將固體分散物溶液噴霧、造粒、乾燥後，以 30 網目 (網眼為 $500\ \mu\text{m}$) 的篩子進行整粒，得到造粒物。以此造粒物作為打錠粉末，對此打錠粉末，加入混合 0.5 質量 % 之作為滑澤劑之硬脂酸鎂，以滾輪打錠機 (菊水製作所社製 Vergo)，以 $20\text{kg}/\text{cm}^2$ 之成形壓力，製造 210mg 之錠劑。作為比較例則與比較例 1 同樣地由低取代度羥丙基纖維素之造粒物作為打錠粉末，以相同方法製造錠劑。對於所得之錠劑，進行硬度、崩壞試驗，該結果如表 3 所示。

由實施例 3 所得之錠劑（處方 F 及 G）顯示適當的硬度及優異的崩壞性。

另一方面，由此比較例 3 所得之錠劑（處方 H 及 I），自錠劑之藥物溶出率降低。

[表 3]

		組成						崩壞 時間 (分)	硬度 (kgf)
		Nifedipine (g)	HPMC (g)	L-HPC (g)	乳糖	玉米澱粉 (g)	合計 (g)		
實施例 3	處方 F	6	12	48	121.8	52.2	240	7.1	8.2
	處方 G	6	12	96	88.2	37.8	240	6.9	7.5
比較例 3	處方 H	6	12	0	155.4	66.6	240	24.5	10.1
	處方 I	6	12	48	121.8	52.2	240	10.0	8.4

實施例 4 及比較例 4

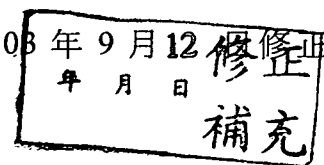
關於由實施例 3 及比較例 3 所得之 1890mg 之錠劑（含有 47.25mg 之 Nifedipine），進行與實施例 2 相同的溶出試驗。另外，關於參考用之 47.25mg 之 Nifedipine 原料粉末，亦以相同的操作，進行試驗。該結果如表 4 所示。

由實施例 4 所得之錠劑（處方 F 及 G）係得到不遜於自造粒粉末之溶出率之結果。另外，使崩壞劑添加量增加，發現可提昇溶出性。另一方面，未添加崩壞劑之低取代度羥丙基纖維素時（處方 H）及比較例 3 所得之錠劑（處方 I）中幾乎未發現溶出性升高。

由以上認為本發明之固體分散物之錠劑係具有優異的崩壞性及迅速且高的溶出性。

[表 4]

		藥物溶出率 (%)								
時間 (分)		0	2	5	10	15	20	30	45	60
實施例 4	處方 F	0	45.4	70.3	75.2	76.1	67.8	69.4	71.1	67.0
	處方 G	0	44.8	74.6	86.2	84.5	82.9	82.0	83.7	89.5
比較例 4	處方 H	0	7.5	21.8	42.8	50.3	49.5	52.8	51.1	50.3
	處方 I	0	24.6	43.1	50.2	49.2	48.2	47.7	48.7	52.3
原料粉末		0	0.6	3.4	9.3	10	10.6	11.9	11.9	11.9



十、申請專利範圍

1. 一種固體分散物的固形製劑，其為含有難溶性藥物、水溶性聚合物及崩壞劑之固體分散物的固形製劑，其特徵為，該難溶性藥物相對於水，係日本藥典 (Japanese Pharmacopoeia) 第 15 版所規定之「幾乎不溶」或「非常難溶」之藥物，該崩壞劑係平均粒子徑為 $10 \sim 100 \mu m$ ，以 $50 MPa$ 之壓縮壓壓縮成型時之彈性恢復率為 7% 以下之低取代度羥丙基纖維素，而且，以 BET (Brunauer, Emmett, Teller) 法測定之比表面積為 $1.0 m^2/g$ 以上之低取代度羥丙基纖維素之固體分散物的固形製劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之固體分散物的固形製劑，其中更含有賦形劑而成。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之固體分散物的固形製劑，其中該崩壞劑係具有 5~16 質量%之羥丙氧基之低取代度羥丙基纖維素。

4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之固體分散物的固形製劑，其中該崩壞劑係疏鬆容積密度 (Loose Bulk Density) 為 $0.30 g/ml$ 以上之低取代度羥丙基纖維素。

5. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之固體分散物的固形製劑，其中該崩壞劑係吸水時之膨潤體積增加率為 300% 以上，膨潤體積增加速度為 100%/分以上之低取代度羥丙基纖維素。

6. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之固體分散物的固形製劑，其中該崩壞劑係休止角 (angle of repose) 為 42

°以下之低取代度羥丙基纖維素。

7.如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之固體分散物的固形製劑，其中該水溶性聚合物係選自烷基纖維素、羥烷基纖維素、羥烷基烷基纖維素、聚乙烯醇及聚乙烯吡咯烷酮。

8.一種固體分散物的固形製劑之製造方法，其特徵為包含於混合作為崩壞劑之平均粒子徑為 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ ，而且，以 BET 法測定比表面積為 $1.0\text{m}^2/\text{g}$ 以上之低取代度羥丙基纖維素之粉末，噴霧分散或溶解難溶性藥物之水溶性聚合物溶液，進行造粒、乾燥而成，該難溶性藥物相對於水，係日本藥典(Japanese Pharmacopoeia)第 15 版所規定之「幾乎不溶」或「非常難溶」之藥物。