



(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 I873221 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 21 日

(21) 申請案號：109139356

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 11 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/496 (2006.01)**A61K9/20 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/36 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2019/11/11

世界智慧財產權組織

PCT/JP2019/044118

(71) 申請人：日商大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72) 發明人：劍持卓 KEMMOCHI, TAKU (JP)；山崎浩之 YAMAZAKI, HIROYUKI (JP)；岡慶
一 OKA, YOSHIKAZU (JP)；古關美香 KOSEKI, MIKA (JP)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

TW 201347792A

CN 106994119A

JP 2005-112861A

JP 2010-53043A

JP 2010-270040A

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：7 共 48 頁

(54) 名稱

口腔內崩散錠

(57) 摘要

本發明提供一種含有依匹哌啶或其鹽之口腔內崩散錠，其具有實用性之硬度但於口腔內迅速崩散。

更具體而言，本發明提供一種含有(A)依匹哌啶或其鹽、(B)D-甘露醇、(C)部分 α 化澱粉及(D)潤滑劑之口腔內崩散錠。



I873221

【發明摘要】

【中文發明名稱】

口腔內崩散錠

【中文】

本發明提供一種含有依匹哌啶或其鹽之口腔內崩散錠，其具有實用性之硬度但於口腔內迅速崩散。

更具體而言，本發明提供一種含有(A)依匹哌啶或其鹽、(B)D-甘露醇、(C)部分 α 化澱粉及(D)潤滑劑之口腔內崩散錠。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

口腔內崩散錠

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種含有依匹哌啞(brexiprazole)或其鹽之口腔內崩散錠及其製造方法等。再者，本說明書中記載之所有文獻之內容藉由參照編入至本說明書。

【先前技術】

【0002】

已知 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(亦稱為依匹哌啞)或其鹽具有多巴胺 D₂ 受體局部促效劑作用、血清素 5-HT_{2A} 受體拮抗劑作用及腎上腺素 α₁ 受體拮抗劑作用，進而除該等作用以外，兼具血清素吸收抑制作用(或者血清素再吸收抑制作用)(專利文獻 1)，對於中樞神經系統疾病(尤其是思覺失調症)具有廣泛之治療範圍。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0003】

[專利文獻 1]日本專利特開 2006-316052 號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0004】

本發明人等以提供一種具有實用性之硬度但於口腔內迅速崩散之含

有依匹哌啶或其鹽之錠劑為主要目的而進行了研究。

[解決問題之技術手段]

【0005】

本發明人等發現藉由含有依匹哌啶或其鹽並且含有特定之成分，有可能製備出具有實用性之硬度但於口腔內迅速崩散之口腔內崩散錠，進而反覆進行了改良。

【0006】

本發明例如包括以下項所記載之主題。

項 1.

一種口腔內崩散錠，其含有：

(A)依匹哌啶或其鹽、

(B)D-甘露醇、

(C)部分 α 化澱粉及

(D)潤滑劑。

項 2.

如項 1 所記載之口腔內崩散錠，其中(D)潤滑劑包含硬脂酸鎂及硬脂醯反丁烯二酸鈉。

項 3.

如項 1 所記載之口腔內崩散錠，其中(D)潤滑劑包含(D1)內部潤滑劑及(D2)外部潤滑劑。

項 4.

如項 3 所記載之口腔內崩散錠，其中(D1)內部潤滑劑包含硬脂醯反丁烯二酸鈉，(D2)外部潤滑劑包含硬脂酸鎂。

項 5.

如項 1 至 4 中任一項所記載之口腔內崩散錠，其中(B)D-甘露醇之 50%粒徑為 10 μm ~100 μm ，且(B)D-甘露醇於錠劑中以非針狀結晶形狀存在。

項 6.

如項 1 至 5 中任一項所記載之口腔內崩散錠，其中(C)部分 α 化澱粉係水溶性成分之比率為 10%以下者。

項 7.

如項 1 至 6 中任一項所記載之口腔內崩散錠，其進而含有(E)結晶纖維素。

項 8.

如技術方案 7 所記載之口腔內崩散錠，其含有 5~15 重量%之(E)結晶纖維素。

項 9.

如項 1 至 8 中任一項所記載之口腔內崩散錠，其進而含有(F)低取代度羥丙基纖維素。

項 10.

如項 1 至 9 中任一項所記載之口腔內崩散錠，其中使用錠劑硬度計測得之錠劑之直徑方向之錠劑硬度為 15 N~70 N，藉由日本藥典一般試驗法 6.09 崩散試驗法之利用速釋製劑(裸錠)之試驗法測得的崩散時間為 70 秒以內。

項 11.

如項 1 至 10 中任一項所記載之口腔內崩散錠，其用以預防或治療中

樞神經系統疾病。

項 12.

如項 11 所記載之口腔內崩散錠，其用以預防或治療選自由思覺失調症、治療抵抗性、難治性或慢性思覺失調症、情感思覺失調疾患、精神病性疾患、情感疾患、雙極性障礙、抑鬱症、內因型抑鬱症、重度抑鬱症、憂鬱病及治療抵抗性抑鬱症、低落性情感疾患、循環性情感疾患、焦慮疾患、身體型疾患、人為疾患、解離型疾患、性障礙、飲食障礙、睡眠障礙、適應疾患、物質關聯疾患、快感缺乏、妄想症、認知疾患、伴隨神經退化性疾病之認知疾患、由神經退化性疾病所引起之認知疾患、思覺失調症之認知疾患、由治療抵抗性、難治性或慢性思覺失調症所引起之認知疾患、嘔吐、動暈症、肥胖、偏頭痛、疼痛、智力遲鈍、自閉性疾患、妥瑞氏症、抽動障礙、注意力不足過動症、行為障礙、唐氏症候群、伴隨癡呆症之易衝動症狀、以及邊緣性人格障礙所組成之群中之中樞神經系統疾病。

項 13.

一種口腔內崩散錠，其含有

(A)依匹哌啶或其鹽、

(B)D-甘露醇、

(C)部分 α 化澱粉及

(D)潤滑劑，且

藉由外部潤滑打錠法進行製造。

項 14.

一種口腔內崩散錠之製造方法，該口腔內崩散錠含有

(A)依匹哌啶或其鹽、

(B)D-甘露醇、

(C)部分 α 化澱粉及

(D)潤滑劑，且

(D)潤滑劑含有(D1)內部潤滑劑及(D2)外部潤滑劑，

上述方法包括將(A)依匹哌啶或其鹽、(B)D-甘露醇、(C)部分 α 化澱粉及(D1)內部潤滑劑混合之步驟及將混合物打錠之步驟，

於上述打錠步驟中，以噴霧之方式添加(D2)外部潤滑劑。

項 A-1.

一種口腔內崩散錠，其含有

(A)依匹哌啶或其鹽、

(B)D-甘露醇、

(C)部分 α 化澱粉及

(D)潤滑劑，且

(A)依匹哌啶或其鹽、(B)D-甘露醇及(C)部分 α 化澱粉藉由濕式造粒法進行造粒。

項 A-2.

一種口腔內崩散錠之製造方法，該口腔內崩散錠含有

(A)依匹哌啶或其鹽、

(B)D-甘露醇、

(C)部分 α 化澱粉及

(D)潤滑劑，且上述方法包括：

藉由濕式造粒法將(A)依匹哌啶或其鹽、(B)D-甘露醇及(C)部分 α 化

澱粉造粒之步驟；於上述造粒之混合物中進而混合(D)潤滑劑之步驟；以及將所得之混合物打錠之步驟。

項 A-3.

一種口腔內崩散錠，其含有

依匹哌啶、

D-甘露醇、

部分 α 化澱粉、

硬脂醯反丁烯二酸鈉及硬脂酸鎂、

結晶纖維素、

部分 α 化澱粉、

蔗糖素、

選自紅色三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵及藍色二號鋁色澱中之至少一種著色劑以及

玉米澱粉，或較佳為由該等成分構成。

[發明之效果]

【0007】

本發明提供一種含依匹哌啶或其鹽之口腔內崩散錠，其具有實用性之硬度但於口腔內迅速崩散。

【圖式簡單說明】

【0008】

圖 1 表示實施例 1-1~1-3 之口腔內崩散錠之崩散時間。

圖 2a 表示實施例 2-1~2-3 之口腔內崩散錠之硬度保持率。

圖 2b 表示實施例 2-1~2-3 之口腔內崩散錠之崩散時間。

圖 3 表示實施例 3-1 及比較例 3-2 之口腔內崩散錠之崩散時間與錠劑硬度之關係性。

圖 4a 表示實施例 4-1~4-4 之口腔內崩散錠之硬度。

圖 4b 表示實施例 4-1~4-4 之口腔內崩散錠之崩散時間。

圖 5 表示實施例 4-2、4-4 及 5-3 之口腔內崩散錠之崩散時間與錠劑硬度的關係性。

圖 6a 表示實施例 6-1~6-3 之口腔內崩散錠之溶出性。

圖 6b 表示實施例 6-1~6-3 之口腔內崩散錠之錠劑物性(硬度與崩散性之關係性)。

圖 7a 表示實施例 7-1 及 7-2 之口腔內崩散錠之製造中之造粒前後之電子顯微鏡照片及已製造之口腔內崩散錠之剖面之電子顯微鏡照片。

圖 7b 表示實施例 7-1 之口腔內崩散錠之製造中之打錠機之杵表面之照片及口腔內崩散錠之錠劑外觀。

【實施方式】

【0009】

以下，對本發明所包含之各實施方式進一步詳細地進行說明。本發明較佳為包含含依匹哌啶或其鹽之口腔內崩散錠及其製造方法等，但並非受該等限定，本發明包括本說明書所揭示且業者可辨識之全部內容。

【0010】

本發明所包含之口腔內崩散錠除(A)依匹哌啶或其鹽以外，還含有(B)D-甘露醇、(C)部分 α 化澱粉及(D)潤滑劑。有時將本發明所包含之該口腔內崩散錠稱為「本發明之口腔內崩散錠」。

【0011】

(依匹哌啞或其鹽)

作為依匹哌啞之鹽，只要為藥理上容許之鹽則並無特別限定，例如可列舉：鹼金屬鹽(例如，鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如，鈣鹽、鎂鹽等)等金屬鹽、銨鹽、碳酸鹼金屬(例如，碳酸鋰、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銫等)、碳酸氫鹼金屬(例如，碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等)、鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫等)等無機鹼之鹽；例如，三(低級)烷基胺(例如，三甲基胺、三乙基胺、N-乙基二異丙基胺等)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基胺基吡啶、二甲基苯胺、N-(低級)烷基-咪啉(例如，N-甲基咪啉等)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烯-7(DBU)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)等有機鹼之鹽；鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、碳酸鹽、苦味酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、麩胺酸鹽等有機酸鹽等。

【0012】

(A)依匹哌啞或其鹽於本發明之口腔內崩散錠中例如可含有 0.1~10 重量%或 0.3~5 重量%左右，但並無特別限制。又，(A)依匹哌啞或其鹽於本發明之口腔內崩散錠 1 片中例如可含有 0.05~10 mg、0.1~8 mg 或 0.5~5 mg 左右，但並無特別限制。

【0013】

(D-甘露醇)

於一實施方式中，本發明之口腔內崩散錠中之(B)D-甘露醇並無特別

限制，例如可使用 50%粒徑為 10 μm ~100 μm ，較佳為 15 μm ~80 μm ，更佳為 20 μm ~50 μm 者。再者，50%粒徑亦記為 D50、中值徑，表示粒子之 50%大於該粒徑，50%小於該粒徑。50%粒徑藉由雷射繞射散射法求出。

【0014】

又，已知(B)D-甘露醇存在 α (alpha)、 β (beta)、 δ (delta)型等多晶型，及板狀、針狀、多孔(中空)狀等不同之結晶形狀。再者，通常已知結晶形狀(結晶形態、晶體習性)由結晶各面之前進速度之比決定，會受溶液中之非晶質化成分或雜質之影響而發生顯著變化。例如，若結晶之側面之生長因某種要因而受到阻礙，則結晶僅朝一方向生長而獲得針狀之形態。另外報告有板狀、稜狀晶體、立方體、樹脂狀、塊狀等各種各樣之結晶形狀(松岡正邦「多晶型之基礎與應用」普及版，CMC 出版，2010；瀧山博志「晶析之強化書」初版，S&T 出版，2013)。通常，市售之 β 型 D-甘露醇結晶係以板狀之結晶粉末之形式製造。另一方面，作為 δ 型結晶市售之 D-甘露醇於造粒過程中自 δ 型轉變為 β 型，此時，結晶形狀自板狀變為針狀。錠劑或造粒顆粒中之 D-甘露醇之結晶形狀例如可藉由使用顯微鏡進行觀察來判斷。本發明之口腔內崩散錠可使用任一多晶型之 D-甘露醇，較佳為使用 β 型之 D-甘露醇。又，於口腔內崩散錠之製造中，於打錠時使用以非針狀、較佳為板狀之結晶形狀存在之 D-甘露醇的情形時，抑止下述成膜現象之效果尤其較高，故較佳。因此，於一實施方式中，本發明之口腔內崩散錠中之(B)D-甘露醇於錠劑中以非針狀，較佳為板狀之結晶形狀存在。

【0015】

於一實施方式中，本發明之口腔內崩散錠中之(B)D-甘露醇之 50%粒徑為 10 μm ~100 μm ，且於錠劑中以非針狀，較佳為板狀之結晶形狀存在。

【0016】

(B)D-甘露醇於本發明之口腔內崩散錠中例如可含有 20~90 重量%、40~85 重量%、55~85 重量%或 60~80 重量%左右，但並無特別限制。又，(B)D-甘露醇相對於(A)依匹哌啶或其鹽 1 重量份，例如可含有 10~180 重量份、20~160 重量份或 30~140 重量份左右，但並無特別限制。

【0017】

(部分 α 化澱粉)

(C)部分 α 化澱粉係指使澱粉部分 α 化而成者，且係指於添加水時膨潤而成為白濁之液體者。相對於此， α 化澱粉係指於添加水時成為黏稠之糊狀之液體者。部分 α 化澱粉可於常壓下或加壓下將澱粉(較佳為玉米澱粉)與水一起加熱(視需要加以乾燥)而進行製備。作為部分 α 化澱粉，較佳為水溶性成分之比率為 10%以下者，更佳為 9%以下、8%以下、7%以下、6%以下、5%以下、4%以下或 3%以下。再者，部分 α 化澱粉中之水溶性成分之比率藉由 European Pharmacopoeia 9.0 之「STARCH, PREGELATINISED」之項之「Cold-water-soluble matter」所記載之試驗法進行測定。

【0018】

又，作為本發明之口腔內崩散錠中所含有之(C)部分 α 化澱粉，較佳為 α 化度為 70%以下者，更佳為 30%~70%、40%~70%、50%~70%。

再者，部分 α 化澱粉中之 α 化度係將澱粉中之糊化(α 化)狀態以比率之形式數值化者，例如藉由葡糖澱粉酶法測定。

【0019】

又，(C)部分 α 化澱粉於本發明之口腔內崩散錠中並無特別限制，例如可含有 1~15 重量%、1.5~10 重量%或 2~8 重量%左右。又，(C)部分 α 化澱粉相對於(A)依匹啞唑或其鹽 1 重量份，例如可含有 0.5~30 重量份、1~20 重量份或 1~15 重量份左右，但並無特別限制。

【0020】

(潤滑劑)

作為(D)潤滑劑，例如可列舉：硬脂酸或其鹽(例如，硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂等)；巴西棕櫚蠟、甘油脂肪酸酯、氫化油、蜂蠟、白蜂蠟、滑石、反丁烯二酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、聚乙二醇(聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 等聚乙二醇)等。該等潤滑劑可單獨使用 1 種，又，亦可併用 2 種以上。其中，較佳為硬脂酸鹽、硬脂醯反丁烯二酸鈉、蔗糖脂肪酸酯、氫化油，更佳為硬脂酸鎂及硬脂醯反丁烯二酸鈉，尤佳為將硬脂酸鎂及硬脂醯反丁烯二酸鈉併用。

(D)潤滑劑如下所述，存在含有於錠劑內部之(D1)內部潤滑劑及含有於錠劑外部之(D2)外部潤滑劑。本發明之口腔內崩散錠較佳為含有(D1)內部潤滑劑及(D2)外部潤滑劑兩者作為(D)潤滑劑。再者，「錠劑外部」係指錠劑之表面，更具體而言係指距離錠劑表面 0.1 mm 之部分。再者，於本發明之口腔內崩散錠含有內部潤滑劑及外部潤滑劑之情形時，內部潤滑劑與外部潤滑劑可為相同成分，亦可為不同成分。又，作為內部潤滑劑，可

使用單獨 1 種之成分或組合 2 種以上之成分使用。又，作為外部潤滑劑，可使用單獨 1 種之成分或組合 2 種以上之成分使用。

又，本發明之口腔內崩散錠較佳為包含硬脂醯反丁烯二酸鈉作為(D1)內部潤滑劑，且包含硬脂酸鎂作為(D2)外部潤滑劑。

【0021】

(D)潤滑劑於本發明之口腔內崩散錠中例如可含有 0.1~5 重量%左右、0.2~3 重量%左右或 0.3~2 重量%左右，但並無特別限制。又，(D)潤滑劑相對於(A)依匹哌啶或其鹽 1 重量份，例如可含有 0.05~2 重量份左右或 0.1~1.5 重量份左右，但並無特別限制。

【0022】

本發明之口腔內崩散錠亦可含有除上述(A)~(D)以外之其他成分。

【0023】

(結晶纖維素)

例如亦可含有(E)結晶纖維素。作為結晶纖維素，例如較佳為平均粒徑為 10~100 μm 左右、20~80 μm 左右、30~70 μm 左右或 40~60 μm 左右者，但並無特別限制。又，例如較佳為鬆密度為 0.1~0.5 g/cm^3 左右、0.15~0.45 g/cm^3 左右、0.2~0.4 g/cm^3 左右或 0.25~0.35 g/cm^3 左右者。

【0024】

再者，該平均粒徑及鬆密度之值係依據日本藥典第十七修訂版之一般試驗法(3.01 鬆密度測定法，3.04 粒度測定法)測得之值，更詳細而言，鬆密度係採用使用第 2 法之容積計之方法測得之值，粒度測定係採用篩分法之機械振盪法測得之值。

【0025】

(E)結晶纖維素於本發明之口腔內崩散錠中例如含有 1~20 重量%左右、5~15 重量%左右或 7.5~12.5 重量%左右。又，(E)結晶纖維素相對於(A)依匹哌啶或其鹽 1 重量份，例如含有 0.1~40 重量份、1~30 重量份或 2~25 重量份左右。

【0026】

(低取代度羥丙基纖維素)

又，例如亦可含有(F)低取代度羥丙基纖維素。作為低取代度羥丙基纖維素，較佳為含有約 5~16(質量)%左右之羥基丙氧基之羥丙基纖維素。該範圍之上限或下限可為 6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15(質量)%左右。低取代度羥丙基纖維素之羥基丙氧基之含量可藉由日本藥典第十七修訂版中收錄之方法進行測定。上述低取代度羥丙基纖維素可藉由公知之製造方法進行製造，又，亦可使用市售品。作為低取代度羥丙基纖維素之市售品，例如可列舉信越化學工業股份有限公司製造之「LH 系列」、「NBD 系列」等，但並不限定於該等。

【0027】

(F)低取代度羥丙基纖維素於本發明之口腔內崩散錠中例如含有 1~20 重量%、2~15 重量%或 2~10 重量%左右。又，(D)低取代度羥丙基纖維素相對於(A)依匹哌啶或其鹽 1 重量份，例如含有 0.5~40 重量份、1~30 重量份或 2~25 重量份左右。

【0028】

(其他添加劑)

又，例如於不損害本發明之口腔內崩散錠之效果之範圍內，亦可含

有除上述成分以外之於醫藥錠劑之領域公知之成分。作為此種成分，例如可列舉：賦形劑、結合劑、崩散劑、著色劑、pH 值調整劑、保存劑、吸收促進劑、矯味劑、抗氧化劑、緩衝劑、螯合劑、研磨劑、溶劑、硬化劑、界面活性劑、甜味劑、塑化劑、光澤劑、香料等。此種其他成分可單獨使用 1 種，或組合 2 種以上使用。

【0029】

更具體而言，作為賦形劑，例如可列舉：果糖、白糖、精製白糖、粉糖、乳糖、粉末還原麥芽糖水飴、麥芽糖等糖類；D-山梨糖醇、木糖醇、赤藻糖醇、麥芽糖醇等糖醇類；小麥澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等澱粉類；糊精、 β -環糊精等澱粉衍生物；乙基纖維素、羧甲基纖維素(Carmellose)、羧甲基纖維素鈉(Carmellose Sodium)等纖維素或其衍生物；輕質無水矽酸、含水二氧化矽、二氧化矽、矽酸鈣、矽酸鎂、矽酸鋁鎂等矽酸或其鹽；高嶺土、氧化鈦、氧化鎂、滑石、沈澱碳酸鈣、無水磷酸氫鈣等。賦形劑可單獨使用 1 種，或組合 2 種以上使用。又，作為結合劑，例如可列舉： α 化澱粉、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等纖維素或其衍生物；阿拉伯膠、阿拉伯膠粉末、瓊脂、瓊脂粉末、瓜爾膠、黃耆膠、黃耆膠粉末、聚三葡萄糖、果膠等其他多糖類；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、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS 等丙烯酸系高分子；海藻酸鈉；精製明膠；水解明膠粉末；羧基乙烯基聚合物；共聚乙烯吡咯啉酮；聚乙烯吡咯啉酮；聚乙烯醇等。結合劑可單獨使用 1 種，或組合 2 種以上使用。又，作為甜味劑，可使用阿斯巴甜、蔗糖素等，作為著

色劑，可使用紅色三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵、藍色二號鋁色澱等，可分別單獨使用 1 種或組合 2 種以上使用。

【0030】

(製造方法)

又，本發明亦關於一種上述口腔內崩散錠之製造方法。本發明之口腔內崩散錠例如可藉由如下步驟進行製造：製備包含(A)~(D)(視需要使用(E)及/或(F)，進而亦可使用其他成分)之混合物之步驟；以及將所得之混合物錠劑化(例如打錠)之步驟。

【0031】

於一實施方式中，製備包含上述(A)~(D)(以及視需要而定之(E)、(F)及/或其他成分)之混合物之步驟可藉由對包含(A)~(C)之混合物進行造粒，進而混合(D)潤滑劑而進行。於上述步驟中，(E)、(F)及/或其他成分可視需要在適當之階段添加。

【0032】

實施上述造粒之方法並無特別限定，例如可列舉：乾式造粒法、濕式造粒法(例如，流動層造粒法、混練造粒法等)等。其中，就可均勻地混合有效成分及其他成分，從而獲得所含之成分均勻之錠劑之方面而言，較佳為藉由濕式造粒法(尤其是流動層造粒法)進行製造。因此，於一實施方式中，本發明之口腔內崩散錠之製造方法包括藉由濕式造粒法對包含(A)~(C)(以及視需要而定之(E)、(F)及/或其他成分)之混合物進行造粒的步驟。又，於一實施方式中，本發明之口腔內崩散錠包含藉由濕式造粒法造粒後之(A)~(C)。換言之，本發明之口腔內崩散錠可由藉由濕式造粒法製造之包含(A)~(C)之粒子適宜地進行製備。

【0033】

作為上述錠劑化之方法，例如可列舉打錠之方法，更具體而言，可例示直接打錠法、乾式打錠法、濕式打錠法、外部潤滑打錠法等。

【0034】

再者，於藉由打錠製造錠劑時，存在因繼續打錠生產，而於打錠機產生成膜或盤面固著之情形。成膜係指於打錠機之杵之表面附著有粉末的現象，若產生此現象，則會藉由附著有粉末之杵進行打錠，因此所生產之錠劑之表面粗糙，成為失去光澤之(不光滑之)錠劑性狀。其結果，於印字中，產生油墨浸潤，由於暈開或摩擦而導致印刷不清晰，社徽或製品碼等之刻印無法辨讀等問題。又，表面粗糙之錠劑即便被篩選為正常品，多會因流通過程中之衝擊而磨損。進而，於自發泡片材擠出，或填充至自動錠劑分包機之盒子時，磨耗之粉體附著於錠劑，欠佳。又，進而，若於產生了成膜之狀態下持續打錠，則附著於杵之粉末本身變硬，若藉由此種附著有變硬之粉末之杵進行打錠來生產，則產生錠劑表面凹陷或刻印缺損之被稱為沾黏之現象。因此，要求每次產生成膜時去除附著於杵之粉末，此操作很費工夫。又，盤面固著係指打錠機之轉盤(設置臼之區域)上附著有粉末之現象。於該情形時，雖然對獲得之錠劑本身產生不良影響之可能性小於成膜，但仍然以去除附著之粉末為佳，此操作很費工夫。因此，成膜或盤面固著本身並不會導致本發明之口腔內崩散錠之治療有效性之問題，但就醫療從業者之操作性及患者之服用性或製造效率之觀點而言，較佳為採用不產生成膜或盤面固著(尤其是成膜)之製造方法。

【0035】

於本發明之口腔內崩散錠之製造中，尤其藉由採用外部潤滑打錠法

而使成膜得到抑制，因此較佳。因此，於一實施方式中，本發明之口腔內崩散錠藉由外部潤滑打錠法進行製造。更具體而言，較佳為於將上述混合物錠劑化(打錠)之步驟中(即打錠中)以噴霧之方式添加潤滑劑。尤佳為該混合物中亦包含潤滑劑。再者，於該實施方式中，供於打錠之組合物(較佳為混合物)中所含之潤滑劑可為(D1)內部潤滑劑，打錠中以噴霧之方式添加之潤滑劑可為(D2)外部潤滑劑。

【0036】

因此，於一實施方式中，本發明之口腔內崩散錠包括將(A)~(C)及(D1)內部潤滑劑進行混合之步驟及對混合物進行打錠之步驟，於上述打錠步驟中，可藉由以噴霧之方式添加(D2)外部潤滑劑(外部潤滑打錠)之方法進行製造。

【0037】

進而，於本發明之製造方法中，可組合上述造粒法及打錠法。例如，本發明之口腔內崩散錠包括：將包含(A)~(C)(視需要而定之(E)及/或(F)，進而亦可使用其他成分)之混合物進行造粒，進而混合(D1)內部潤滑劑之步驟；以及將所得之混合物打錠之步驟；此處，更佳為藉由於該打錠中進而以噴霧之方式添加(D2)外部潤滑劑(外部潤滑打錠)之方法進行製造。

【0038】

於藉由此種外部潤滑打錠法製備之情形時，混合物所含之(D1)內部潤滑劑與打錠中以噴霧之方式添加之(D2)外部潤滑劑可相同或不同。又，(D1)之重量與(D2)之重量之合計係口腔內崩散錠所含之(D)潤滑劑之重量，(D1)與(D2)之重量比(D1：D2)例如可列舉 10：0.5~15 左右、10：1

~10 左右或 10 : 2~9 左右。又，或者例如亦可列舉 10 : 1~7 左右、10 : 1~6 左右、10 : 1~5 左右或 10 : 2~5 左右。

【0039】

作為(D1)內部潤滑劑，較佳為硬脂醯反丁烯二酸鈉，作為(D2)外部潤滑劑，較佳為硬脂酸鎂及/或硬脂醯反丁烯二酸鈉，但並無特別限制。更佳為本發明之口腔內崩散錠之(D1)內部潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉，(D2)外部潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0040】

(用法、用量)

本發明之口腔內崩散錠之投予量例如根據用法、患者之年齡、性別等條件、疾病之情況等適當進行選擇，例如作為有效成分之(A)依匹哌啶或其鹽之每日量以依匹哌啶計可設為約 0.05~6 mg 左右。

【0041】

(錠劑硬度)

本發明之口腔內崩散錠並無特別限制，錠劑硬度可為 15~70 N 左右、20~60 N 左右或 30~60 N 左右。又，本發明之口腔內崩散錠之崩散時間較佳為 70 秒以下，更佳為 65 秒以下、60 秒以下、55 秒以下、50 秒以下、45 秒以下、40 秒以下、35 秒以下、30 秒以下、25 秒以下或 20 秒以下。

【0042】

再者，該錠劑硬度係使用錠劑硬度計(例如 MultiTest 50(Pharmatron))，測定錠劑之直徑方向之硬度所得之值。又，該崩散時間係藉由日本藥典第十七修訂版之一般試驗法 6.09 崩散試驗法之利用速

釋製劑(裸錠)之試驗法(溫度設定：37°C ±2.0°C，試驗液：水)測得之值。
該測定例如可使用崩散試驗器 NT-200(富山產業)。

【0043】

(適用症)

本發明之口腔內崩散錠例如可用於預防或治療中樞神經系統疾病。

【0044】

使用本發明之口腔內崩散錠預防或治療之中樞神經系統疾病具體而言例如可列舉：思覺失調症、治療抵抗性、難治性或慢性思覺失調症、情感思覺失調疾患、精神病性疾患、情感疾患、雙極性障礙(例如，雙極性 I 型障礙及雙極性 II 型障礙)、抑鬱症、內因型抑鬱症、重度抑鬱症、憂鬱病及治療抵抗性抑鬱症、低落性情感疾患、循環性情感疾患、焦慮疾患(例如，恐慌發作、恐慌症、懼空曠症、社交焦慮症、強迫症、創傷後壓力疾患、廣泛性焦慮疾患、急性壓力症等)、身體型疾患(例如，歇斯底里症、身體症狀障礙症、轉化症、疼痛疾患、疑病症等)、人為疾患、解離型疾患、性障礙(例如，性功能障礙、性慾衰退障礙、性興奮障礙、勃起障礙等)、飲食障礙(例如，神經性厭食症、神經性暴食症等)、睡眠障礙、適應疾患、物質關聯疾患(例如，酒精濫用、中毒及藥物成癮、興奮劑中毒、麻藥中毒等)、快感缺乏(例如，失樂症、興致缺乏、醫源性快感缺乏、心理、精神上之原因引起之快感缺乏、伴隨抑鬱症之快感缺乏、伴隨思覺失調症之快感缺乏等)、妄想症、認知疾患、伴隨阿茲海默症、帕金森氏症等神經退化性疾病之認知疾患、由阿茲海默症、帕金森氏症及關聯疾患之神經退化性疾病所引起之認知疾患、思覺失調症之認知疾患、由治療抵抗性、難治性或慢性思覺失調症等所引起之認知疾患、嘔吐、動暈

症、肥胖、偏頭痛、疼痛、智力遲鈍、自閉性疾患(自閉症)、妥瑞氏症、抽動障礙、注意力不足過動症、行為障礙、唐氏症候群、伴隨癡呆症之易衝動症狀(例如，伴隨阿茲海默型癡呆症之焦躁)、邊緣性人格障礙等中樞神經系統之各種疾患，但並不限定於此。

【0045】

再者，本說明書中，「包含」包括「本質上由……構成」以及「由……構成」(The term "comprising" includes "consisting essentially of" and "consisting of.")。又，本發明包含本說明書中說明之構成要件之所有任意之組合。

【0046】

又，關於上述本發明之各實施方式所說明之各種特性(性質、構造、功能等)，於特定出本發明所包括之主題時，可任意進行組合。即，本發明包括所有包含本說明書所記載之可組合之各特性之任何組合的主題。

[實施例]

【0047】

以下，舉例更具體地說明本發明之實施方式，但本發明之實施方式並不限定於下述例。

【0048】

以下只要無特別說明，依匹哌啞使用藉由公知之方法合成後利用錘磨機加以粉碎所得者。

【0049】

崩散性試驗藉由日本藥典第十七修訂版之一般試驗法 6.09 崩散試驗法之利用速釋製劑(裸錠)之試驗法(溫度設定： $37^{\circ}\text{C} \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ ，試驗液：水)

進行。作為崩散試驗器，使用 NT-200(富山產業)。

【0050】

溶出性試驗藉由日本藥典第十七修訂版之一般試驗法 6.10 溶出試驗法(溶出試驗液：溶出試驗液第 1 液(使氯化鈉 2.0 g 溶解於鹽酸 7.0 mL 及水而製成 1000 mL 之液體，pH 值約 1.2)，槳轉速：50 rpm，試驗液量：900 mL，溫度設定： $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，測定波長： $\lambda_1 = 214 \text{ nm}$ ， $\lambda_2 = 380 \text{ nm}$) 進行。溶出試驗機使用 NTR-6200A(富山產業)。

【0051】

錠劑之硬度使用錠劑硬度計 MultiTest 50(Pharmatron)測定直徑方向之硬度。

【0052】

崩散劑之研究 1

[實施例 1-1]

根據表 1 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素、玉米澱粉、低取代度羥丙基纖維素(LH-11)及蔗糖素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。其後，將作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉添加至該顆粒中，進行打錠(打錠壓力 6 kN 或 9 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

[實施例 1-2]

根據表 1 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素、玉米澱粉、澱粉乙醇酸鈉(Primojel)及蔗糖素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。其後，將作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉添加至該顆

粒中，進行打錠(打錠壓力 6 kN 或 9 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

[實施例 1-3]

根據表 1 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉(Kicolate ND-2HS)及蔗糖素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。其後，將作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉添加至該顆粒中，進行打錠(打錠壓力 6 kN 或 9 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

【0053】

[表 1]

	實施例 1-1	實施例 1-2	實施例 1-3
依匹哌啶	2.0 mg	2.0 mg	2.0 mg
D-甘露醇	61.1 mg	61.1 mg	61.1 mg
結晶纖維素(Ceolus PH-101)	5 mg	5 mg	5 mg
玉米澱粉	10 mg	10 mg	10 mg
低取代度羥丙基纖維素(LH-11)	5 mg	-	-
澱粉乙醇酸鈉(Primojel)	-	5 mg	-
交聯羧甲基纖維素鈉(Kicolate ND-2HS)	-	-	5 mg
蔗糖素	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg
部分 α 化澱粉(PCS PC-10)	5 mg	5 mg	5 mg
硬脂醯反丁烯二酸鈉	1.8 mg	1.8 mg	1.8 mg
固形物成分合計	90.0 mg	90.0 mg	90.0 mg

【0054】

將剛打錠後之各口腔內崩散錠供於崩散性試驗。將結果示於圖 1。使用任一崩散劑均未確認到非實用之崩散延遲。可知其中較佳為低取代度羥丙基纖維素。

【0055】

硬度保持之研究

[實施例 2-1]

根據表 2 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、低取代度羥丙基纖維素及蔗糖素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。其後，將作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉添加至該顆粒中，進行打錠(打錠壓力 6 kN 或 9 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

[實施例 2-2]

根據表 2 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素(Ceolus PH-101)5 mg、低取代度羥丙基纖維素、蔗糖素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。其後，將作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉添加至該顆粒中，進行打錠(打錠壓力 6 kN 或 9 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

[實施例 2-3]

根據表 2 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素(Ceolus PH-101)10 mg、低取代度羥丙基纖維素、蔗糖素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。其後，將作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉添加至該顆粒中，進行打錠(打錠壓力 6 kN 或 9 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

【0056】

[表 2]

	實施例 2-1	實施例 2-2	實施例 2-3
依匹哌啶	2.0 mg	2.0 mg	2.0 mg
D-甘露醇	76.1 mg	71.1 mg	66.1 mg
結晶纖維素(Ceolus PH-101)	-	5 mg	10 mg
低取代度羥丙基纖維素(NBD-022)	5 mg	5 mg	5 mg
蔗糖素	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg
部分 α 化澱粉(PCS PC-10)	5 mg	5 mg	5 mg
硬脂醯反丁烯二酸鈉	1.8 mg	1.8 mg	1.8 mg
固形物成分合計	90.0 mg	90.0 mg	90.0 mg

【0057】

對於各口腔內崩散錠，於 25°C/75%RH(relative humidity，相對濕度)之加濕保存下，測定開始時、保存 3 天、7 天及 14 天之錠劑之硬度及崩散時間。

將根據硬度測定結果所得之硬度保持率示於圖 2a。又，將崩散時間測定結果示於圖 2b。使用任意量之結晶纖維素，均保持實用之硬度。可知其中較佳為使用 10 mg 結晶纖維素之例(實施例 2-3)。

【0058】

結合劑之研究

[實施例 3-1]

根據表 3 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素、低取代度羥丙基纖維素及蔗糖素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉(PCS PC-10)之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。其後，將作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉添加至該顆粒中，進行打錠(打錠壓力 4 kN、5 kN 或 6 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

【0059】

[比較例 3-2]

根據表 3 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素、低取代度羥丙基纖維素、蔗糖素中以噴霧之方式添加作為結合劑之 α 化澱粉(SWELSTAR WB-1)之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。其後，將作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉添加至該顆粒中，進行打錠(打錠壓力 4 kN、5 kN 或 6 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

【0060】

[表 3]

	實施例 3-1	比較例 3-2
依匹哌啶	2.0 mg	2.0 mg
D-甘露醇	66.1 mg	70.1 mg
結晶纖維素(Ceolus PH-101)	10 mg	10 mg
低取代度羥丙基纖維素(NBD-022)	5 mg	5 mg
蔗糖素	0.1 mg	0.1 mg
部分 α 化澱粉(PCS PC-10)	5 mg	-
α 化澱粉(SWELSTAR WB-1)	-	1 mg
硬脂醯反丁烯二酸鈉	1.8 mg	1.8 mg
固形物成分合計	90.0 mg	90.0 mg

【0061】

再者，使用之部分 α 化澱粉(PCS PC-10：旭化成股份有限公司)之 α 化度為 55~70%，使用之 α 化澱粉(SWELSTAR WB-1：旭化成股份有限公司)之 α 化度為 90~100%。又，使用之部分 α 化澱粉之水溶性成分含有比率為 3% 以下。

【0062】

對於各口腔內崩散錠，測定崩散性與硬度。將結果示於圖 4。可知使用部分 α 化澱粉者維持適度之硬度，且崩散性亦良好，可均衡地保持兩者，故更佳。又，使用部分 α 化澱粉者亦可使同時滿足較佳之硬度及崩散時間之打錠壓力條件之範圍變廣。

【0063】

潤滑劑之研究

[實施例 4-1]

根據表 4 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素及低取代度羥丙基纖維素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。將該顆粒整粒後，添加綠色色素分散品及甜味劑加以混合，獲得後添加混合粉末。作為綠色色素分散品，使用將作為色素成分之 **Pigment Blend PB-1543 Green** 以其 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者。作為甜味劑，使用蔗糖素。其後，於該後添加混合粉末中添加作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉(PRUV)0.9 mg，進行打錠(打錠壓力 3 kN、5 kN 或 7 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

[實施例 4-2]

根據表 4 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素及低取代度羥丙基纖維素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。將該顆粒整粒後，添加綠色色素分散品及甜味劑加以混合，獲得後添加混合粉末。作為綠色色素分散品，使用將作為色素成分之 **Pigment Blend PB-1543 Green** 以其 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者。作為甜味劑，使用蔗糖素。其後，於該後添加混合粉末中添加作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉(PRUV)1.8 mg，進行打錠(打錠壓力 3 kN、5 kN 或 7 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

[實施例 4-3]

根據表 4 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素及低取代度羥丙基纖維素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。將該顆粒整粒後，添加綠色色素分散品及甜味劑加以混合，獲得後添加混合粉末。作為綠色色素分散品，使用將作為色素成分之 **Pigment Blend PB-1543 Green** 以其 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者。作為甜味劑，使用蔗糖素。其後，於該後添加混合粉末中添加作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉(PRUV)3.6 mg，進行打錠(打錠壓力 3 kN、5 kN 或 7 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

[實施例 4-4]

根據表 4 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素及低取代度羥丙基纖維素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。將該顆粒整粒後，添加綠色色素分散品及甜味劑加以混合，獲得後添加混合粉末。作為綠色色素分散品，使用將作為色素成分之 **Pigment Blend PB-1543 Green** 以其 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者。作為甜味劑，使用蔗糖素。其後，於該後添加混合粉末中添加作為潤滑劑之硬脂酸鎂 0.9 mg，進行打錠(打錠壓力 3 kN、5 kN 或 7 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

【0064】

[表 4]

	實施例 4-1	實施例 4-2	實施例 4-3	實施例 4-4
依匹哌啶	2.0 mg	2.0 mg	2.0 mg	2.0 mg
D-甘露醇	65.6 mg	65.6 mg	65.6 mg	65.6 mg
結晶纖維素(Ceolus PH-101)	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
低取代度羥丙基纖維素(NBD-022)	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
部分 α 化澱粉(PCS PC-10)	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
Pigment Blend PB-1543 Green	0.09 mg	0.09 mg	0.09 mg	0.09 mg
玉米澱粉	0.45 mg	0.45 mg	0.45 mg	0.45 mg
蔗糖素	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg
硬脂醯反丁烯二酸鈉	0.9 mg	1.8 mg	3.6 mg	-
硬脂酸鎂	-	-	-	0.9 mg
固形物成分合計	89.1 mg	90.0 mg	91.8 mg	89.1 mg

【0065】

測定剛打錠後之各口腔內崩散錠之硬度，又，供於崩散性試驗。將結果分別示於圖 4a 及圖 4b。任一口腔內崩散錠均具有實用之硬度及崩散性。可知其中於使用硬脂醯反丁烯二酸鈉作為潤滑劑之情形時(例如實施例 4-1 或 4-2)，可獲得硬度較高但崩散時間較短之尤其優異之口腔內崩散錠。

【0066】

打錠中添加潤滑劑(添加外部潤滑劑)

持續進行上述實施例 4-1~4-4 之口腔內崩散錠之打錠生產，結果於使用硬脂醯反丁烯二酸鈉作為內部潤滑劑之實施例 4-1 及 4-2 中，於持續打錠生產 5~30 分鐘左右之時間點，產生成膜。於實施例 4-3 中亦產生輕微之成膜。

【0067】

再者，成膜係指於打錠機之杵之表面附著有粉末之現象，若產生該現象，則使用附著有粉末之杵進行打錠，因此生產之錠劑之表面較粗糙

(不光滑)。又，進而若於產生成膜之狀態下持續打錠，則附著於杵之粉末本身變硬，藉由此種附著有變硬之粉末之杵進行打錠而生產之錠劑之表面凹陷。因此，每次產生成膜時必須去除附著於杵之粉末，因此不利於大量生產。

【0068】

又，於使用硬脂酸鎂作為內部潤滑劑之實施例 4-4 中，錠劑物性(硬度與崩散性之平衡)較差。

【0069】

因此，研究了是否存在防止該成膜之方法，結果得知：如下所示，可藉由自外部供給潤滑劑之外部潤滑打錠法來防止成膜。再者，外部潤滑劑打錠法更詳細而言係指強制使微量之潤滑劑帶電，直接對上下之杵與臼噴霧之方法。

【0070】

即，根據表 5a 之實施例 5-3 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素及低取代度羥丙基纖維素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。將該顆粒整粒後，對其添加黃色色素分散品、藍色色素分散品及甜味劑加以混合，獲得後添加混合粉末。作為黃色色素分散品，使用將黃色三氧化二鐵以 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者，作為藍色色素分散品，使用將藍色二號鋁色澱以 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者，作為甜味劑，使用蔗糖素。其後，內部添加作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉。進而，採用外部潤滑打錠法，於打錠中(打錠壓力 3~8 kN)以噴霧之方式添加硬脂酸鎂 0.21 mg，藉此獲得口腔內崩散錠。即，硬脂醯反丁烯二酸鈉用作內部潤滑劑，硬脂酸鎂用作外部潤滑劑。

【0071】

再者，表 5a 中亦一同示出實施例 4-2 及 4-4 之組成。

【0072】

[表 5a]

	實施例 4-2	實施例 4-4	實施例 5-3
依匹哌啶	2.0 mg	2.0 mg	2.0 mg
D-甘露醇	65.6 mg	65.6 mg	65.09 mg
結晶纖維素(Ceolus PH-101)	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
低取代度經丙基纖維素(NBD-022)	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
部分 α 化澱粉(PCS PC-10)	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
Pigment Blend PB-1543 Green	0.09 mg	0.09 mg	-
黃色三氧化二鐵	-	-	0.27 mg
藍色二號鋁色澱	-	-	0.09 mg
玉米澱粉	0.45 mg	0.45 mg	1.8 mg
蔗糖素	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg
硬脂醯反丁烯二酸鈉(內部添加)	1.8 mg	-	0.45 mg
硬脂酸鎂 (內部添加)	-	0.9 mg	-
硬脂酸鎂(外部添加)	-	-	0.21 mg
固形物成分合計	90.0 mg	89.1 mg	90.0 mg

【0073】

關於實施例 4-2、4-4 及 5-3 之錠劑，對錠劑物性(硬度與崩散性之平衡)及成膜進行了研究，將結果示於表 5b 及圖 5。

【0074】

[表 5b]

實施例	內部添加	外部添加	錠劑物性	成膜 (杵表面之照片)	
				打錠前	打錠後
5-3	有(硬脂醯反丁烯二酸鈉)	有(硬脂酸鎂)	最佳		
4-2	有(硬脂醯反丁烯二酸鈉)	無	較佳		
4-4	有(硬脂酸鎂)	無	普通	無資料	無資料

【0075】

又，進而，根據表 5c 所示之調配組成，採用外部潤滑打錠法，於打錠中(打錠壓力 3~8 kN)中以噴霧之方式添加硬脂酸鎂 0.05、0.10 或 0.38 mg，除此以外，與實施例 5-3 同樣地獲得口腔內崩散錠(實施例 5-1、5-2 及 5-4)。再者，表 5c 亦一同示出實施例 5-3 之組成。

【0076】

[表 5c]

	實施例 5-1	實施例 5-2	實施例 5-3	實施例 5-4
依匹哌啶	2.0 mg	2.0 mg	2.0 mg	2.0 mg
D-甘露醇	65.09 mg	65.09 mg	65.09 mg	65.09 mg
結晶纖維素(Ceolus PH-101)	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
低取代度經丙基纖維素(NBD-022)	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
部分 α 化澱粉(PCS PC-10)	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
黃色三氧化二鐵	0.27 mg	0.27 mg	0.27 mg	0.27 mg
藍色二號鋁色澱	0.09 mg	0.09 mg	0.09 mg	0.09 mg
玉米澱粉	1.8 mg	1.8 mg	1.8 mg	1.8 mg
蔗糖素	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg
硬脂醯反丁烯二酸鈉	0.45 mg	0.45 mg	0.45 mg	0.45 mg
硬脂酸鎂	0.05 mg	0.10 mg	0.21 mg	0.38 mg
固形物成分合計	89.9 mg	89.9 mg	90.0 mg	90.2 mg

【0077】

再者，因作為外部潤滑劑之硬脂酸鎂之添加量不同，而各實施例之錠劑之固形物成分合計量略有不同。

【0078】

任一口腔內崩散錠(實施例 5-1~5-4)於打錠時均未發現成膜。又，任一口腔內崩散錠均顯示良好之硬度及崩散時間，可兼顧打錠適性與口腔內崩散性。再者，若比較於打錠壓力 6 kN 下進行打錠時各口腔內崩散錠製造過程之上升壓力，實施例 5-1 顯示稍高之上升壓力，其他實施例之值較低，能夠連續打錠。

【0079】

D-甘露醇之粒徑之研究

根據表 6 所示之調配組成，使用粒徑不同之 D-甘露醇製造實施例 6-1~6-3 之口腔內崩散錠。

[實施例 6-1]~[實施例 6-3]

根據表 6 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素及低取代度羥丙基纖維素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。再者，作為 D-甘露醇，實施例 6-1 中使用 PEARLITOL 50C(Roquette 公司)，實施例 6-2 中使用 PEARLITOL 160C(Roquette 公司)，實施例 6-3 中使用 PEARLITOL 300DC(Roquette 公司)。將該顆粒整粒後，對其添加黃色色素分散品、藍色色素分散品及甜味劑加以混合，獲得後添加混合粉末。作為黃色色素分散品，使用將黃色三氧化二鐵以 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者，作為藍色色素分散品，使用將藍色二號鋁色澱以 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者，作為甜味劑，使用蔗糖素。其後，內部添加作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉。進而，採用外部潤滑打錠法，打錠中(打錠壓力 4 kN、6 kN 或 8 kN)以噴霧之方式添加硬脂酸鎂，藉此獲得口腔內崩散錠。

【0080】

[表 6]

	實施例 6-1	實施例 6-2	實施例 6-3
依匹哌啶	2.0 mg	2.0 mg	2.0 mg
D-甘露醇(PEARLITOL 50C)	65.09 mg	-	-
D-甘露醇(PEARLITOL 160C)	-	65.09 mg	-
D-甘露醇(PEARLITOL 300DC)	-	-	65.09 mg
結晶纖維素(Ceolus PH-101)	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
低取代度羥丙基纖維素(NBD-022)	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
部分 α 化澱粉(PCS PC-10)	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
黃色三氧化二鐵	0.27 mg	0.27 mg	0.27 mg
藍色二號鋁色澱	0.09 mg	0.09 mg	0.09 mg
玉米澱粉	1.8 mg	1.8 mg	1.8 mg
蔗糖素	0.1 mg	0.1 mg	0.1 mg
硬脂鹽反丁烯二酸鈉(內部潤滑劑)	0.45 mg	0.45 mg	0.45 mg
硬脂酸鎂(外部潤滑劑)	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
固形物成分合計	90.0 mg	90.0 mg	90.0 mg

【0081】

關於實施例 6-1(PEARLITOL 50C : 50% 粒徑 35 μm)、6-2(PEARLITOL 160C : 50% 粒徑 70 μm)及 6-3(PEARLITOL 300DC : 50% 粒徑 250 μm)之錠劑，對溶出性及錠劑物性(硬度與崩散性之平衡)進行評估。將溶出性之結果示於圖 6a，將錠劑物性之結果示於圖 6b。實施例 6-1~6-3 使用粒徑各不相同之 D-甘露醇。使用任一粒徑之 D-甘露醇均達成實用之溶出性及錠劑物性。可知其中較佳為使用 50% 粒徑為 35 μm 之 D-甘露醇之例(實施例 6-1)。再者，可知任一錠劑均具有實用中無問題之外觀，但於使用粒徑較小之 D-甘露醇之錠劑中，錠劑表面之色調均勻，故更佳。

【0082】

D-甘露醇之結晶形狀之研究

根據表 7 所示之調配組成，製造實施例 7-1 及 7-2 之口腔內崩散錠。

[實施例 7-1]及[實施例 7-2]

根據表 7 所示之調配組成，於作為造粒粉成分之依匹哌啶、D-甘露醇、結晶纖維素及低取代度羥丙基纖維素中以噴霧之方式添加作為結合劑之部分 α 化澱粉之懸浮液，進行造粒，獲得顆粒(流動層造粒法)。再者，作為 D-甘露醇，實施例 7-1 使用 PEARLITOL 50C(Roquette 公司)，實施例 7-2 使用 Pardeck Delta M(Merck 公司)。將該顆粒整粒後，對其添加黃色色素分散品、藍色色素分散品及甜味劑加以混合，獲得後添加混合粉末。作為黃色色素分散品，使用將黃色三氧化二鐵以 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者，作為藍色色素分散品，使用將藍色二號鋁色澱以 5 倍重量之玉米澱粉進行分散所得者，作為甜味劑，使用蔗糖素。其後，向該後添加混合粉末中添加作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉，進行打錠(打錠壓力 8 kN)，藉此獲得口腔內崩散錠。

【0083】

[表 7]

	實施例 7-1	實施例 7-2
依匹哌啶	2.0 mg	2.0 mg
D-甘露醇(PEARLITOL 50C)	65.09 mg	-
D-甘露醇(Pardeck Delta M)	-	65.09 mg
結晶纖維素(Ceolus PH-101)	10.0 mg	10.0 mg
低取代度羥丙基纖維素(NBD-022)	5.0 mg	5.0 mg
部分 α 化澱粉(PCS PC-10)	5.0 mg	5.0 mg
黃色三氧化二鐵	0.27 mg	0.27 mg
藍色二號鋁色澱	0.09 mg	0.09 mg
玉米澱粉	1.8 mg	1.8 mg
蔗糖素	0.1 mg	0.1 mg
硬脂醯反丁烯二酸鈉	1.8 mg	1.8 mg
固形物成分合計	91.15 mg	91.15 mg

【0084】

首先，對於實施例 7-1(PEARLITOL 50C)及實施例 7-2(Pardeck Delta M)，評估造粒前後及打錠後之 D-甘露醇之結晶形狀。D-甘露醇之

結晶形狀藉由使用電子顯微鏡(KEYENCE 公司製造之真實表面圖像顯微鏡(Real Surface View Microscope)VE-7800)，以倍率 500 倍或 2000 倍觀察造粒物或錠劑之剖面而進行。將結果示於圖 7a。PEARLITOL 50C(實施例 7-1)於造粒前後始終為板狀之結晶形狀。另一方面，Pardeck Delta M(實施例 7-2)造粒前為板狀之結晶形狀，造粒後結晶形狀自板狀變為針狀。使用所得之造粒物執行其後之製造步驟，結果於任一實施例中均可製造口腔內崩散錠。造粒物中觀察到之板狀與針狀之結晶形狀之差異於打錠後之錠劑剖面亦可清楚地確認。

【0085】

其次，對於實施例 7-1(PEARLITOL 50C)，評估打錠適性(有無成膜)及錠劑外觀。錠劑外觀之評估使用數位相機及數位顯微鏡(KEYENCE 公司製造之 VHX-500)進行。將結果示於圖 7b。於使用 PEARLITOL 50C 作為 D-甘露醇之情形時(實施例 7-1)，自打錠開始經過 30 分鐘亦未觀察到成膜，顯示較高之成膜抑止效果。又，所得之錠劑表面有光澤。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】

一種口腔內崩散錠，其含有：

(A)依匹哌啶或其鹽、

(B)D-甘露醇、

(C)部分 α 化澱粉及

(D)潤滑劑，其中

上述部分 α 化澱粉之 α 化度為 70%以下。

【請求項 2】

如請求項 1 之口腔內崩散錠，其中(D)潤滑劑包含硬脂酸鎂及硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項 3】

如請求項 1 之口腔內崩散錠，其中(D)潤滑劑包含(D1)內部潤滑劑及(D2)外部潤滑劑。

【請求項 4】

如請求項 3 之口腔內崩散錠，其中(D1)內部潤滑劑包含硬脂醯反丁烯二酸鈉，(D2)外部潤滑劑包含硬脂酸鎂。

【請求項 5】

如請求項 1 至 4 中任一項之口腔內崩散錠，其中(B)D-甘露醇之 50% 粒徑為 10 μm ~ 100 μm ，且(B)D-甘露醇於錠劑中以非針狀結晶形狀存在。

【請求項 6】

如請求項 1 至 4 中任一項之口腔內崩散錠，其中(C)部分 α 化澱粉係

水溶性成分之比率為 10%以下之部分 α 化澱粉。

【請求項 7】

如請求項 1 至 4 中任一項之口腔內崩散錠，其進而含有(E)結晶纖維素。

【請求項 8】

如請求項 7 之口腔內崩散錠，其含有 5~15 重量%之(E)結晶纖維素。

【請求項 9】

如請求項 1 至 4 中任一項之口腔內崩散錠，其進而含有(F)低取代度經丙基纖維素。

【請求項 10】

如請求項 1 至 4 中任一項之口腔內崩散錠，其中使用錠劑硬度計測得之錠劑之直徑方向的錠劑硬度為 15 N~70 N，藉由日本藥典一般試驗法 6.09 崩散試驗法之利用速釋製劑(裸錠)之試驗法測得的崩散時間為 70 秒以內。

【請求項 11】

如請求項 1 至 4 中任一項之口腔內崩散錠，其用以預防或治療中樞神經系統疾病。

【請求項 12】

如請求項 11 之口腔內崩散錠，其用以預防或治療選自由思覺失調症、治療抵抗性、難治性或慢性思覺失調症、情感思覺失調疾患、精神病性疾患、情感疾患、雙極性障礙、抑鬱症、內因型抑鬱症、重度抑鬱症、憂鬱病及治療抵抗性抑鬱症、低落性情感疾患、循環性情感疾患、焦慮疾

患、身體型疾患、人為疾患、解離型疾患、性障礙、飲食障礙、睡眠障礙、適應疾患、物質關聯疾患、快感缺乏、妄想症、認知疾患、伴隨神經退化性疾病之認知疾患、由神經退化性疾病所引起之認知疾患、思覺失調症之認知疾患、由治療抵抗性、難治性或慢性思覺失調症所引起之認知疾患、嘔吐、動暈症、肥胖、偏頭痛、疼痛、智力遲鈍、自閉性疾患、妥瑞氏症、抽動障礙、注意力不足過動症、行為障礙、唐氏症候群、伴隨癡呆症之易衝動症狀、以及邊緣性人格障礙所組成之群中之中樞神經系統疾病。

【請求項 13】

一種口腔內崩散錠，其含有

(A)依匹哌啶或其鹽、

(B)D-甘露醇、

(C)部分 α 化澱粉及

(D)潤滑劑，且

上述部分 α 化澱粉之 α 化度為 70%以下，其中

上述口腔內崩散錠藉由外部潤滑打錠法進行製造。

【請求項 14】

一種口腔內崩散錠之製造方法，該口腔內崩散錠含有

(A)依匹哌啶或其鹽、

(B)D-甘露醇、

(C)部分 α 化澱粉及

(D)潤滑劑，且

上述部分 α 化澱粉之 α 化度為 70%以下，其中

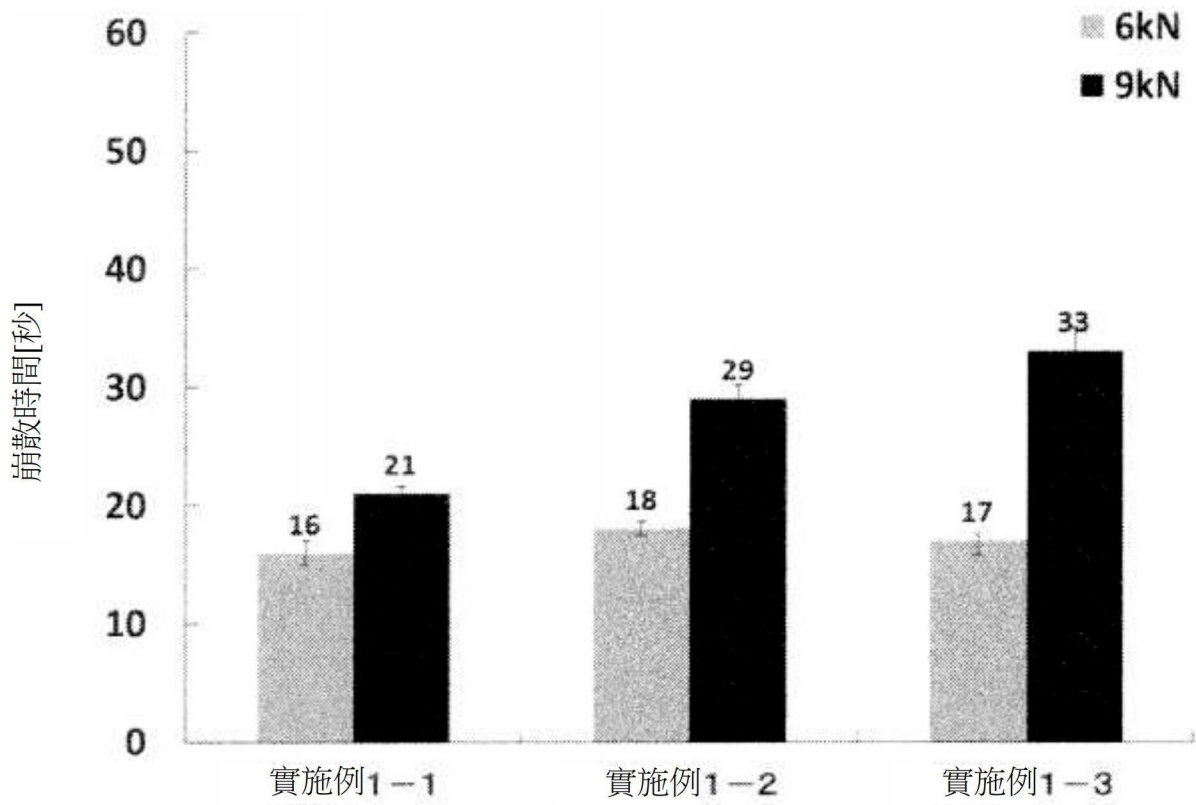
(D)潤滑劑包含(D1)內部潤滑劑及(D2)外部潤滑劑，

第 3 頁(發明申請專利範圍)

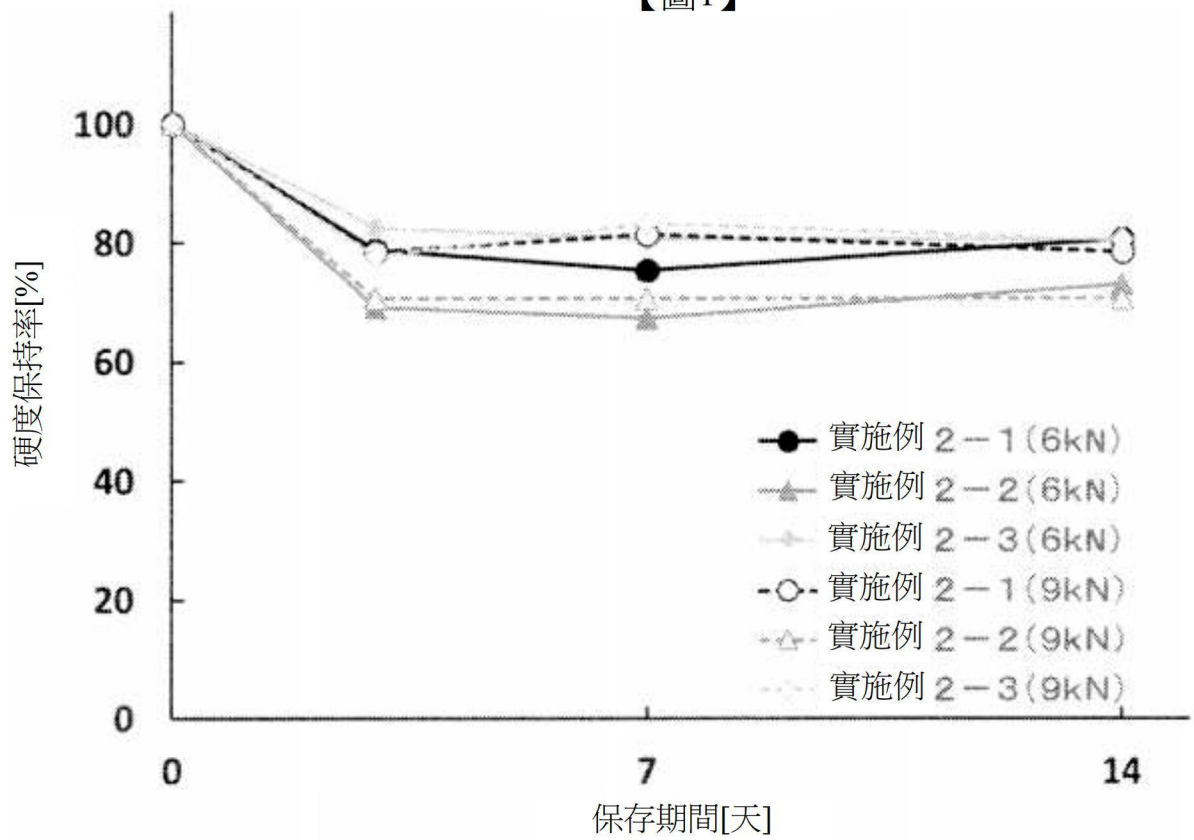
上述方法包括將(A)依匹哌啶或其鹽、(B)D-甘露醇、(C)部分 α 化澱粉及(D1)內部潤滑劑混合之步驟以及將混合物打錠之步驟，

於上述打錠步驟中，以噴霧之方式添加(D2)外部潤滑劑。

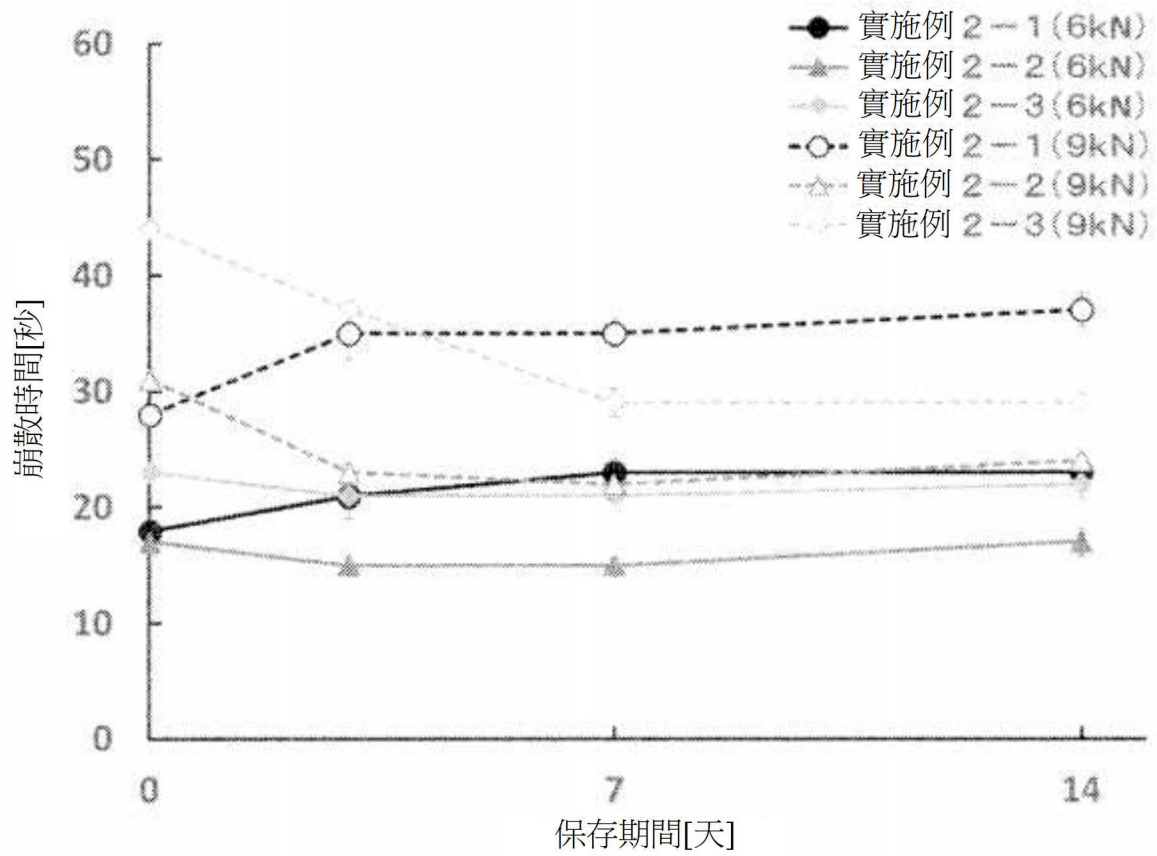
【發明圖式】



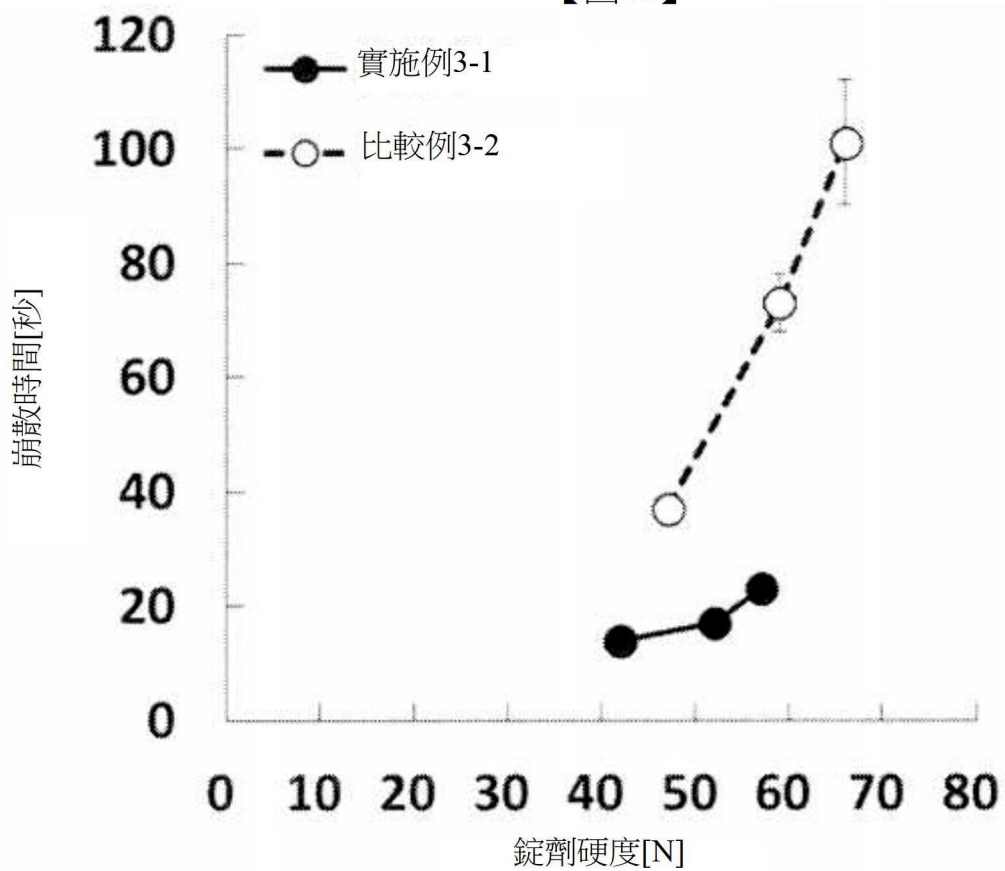
【圖1】



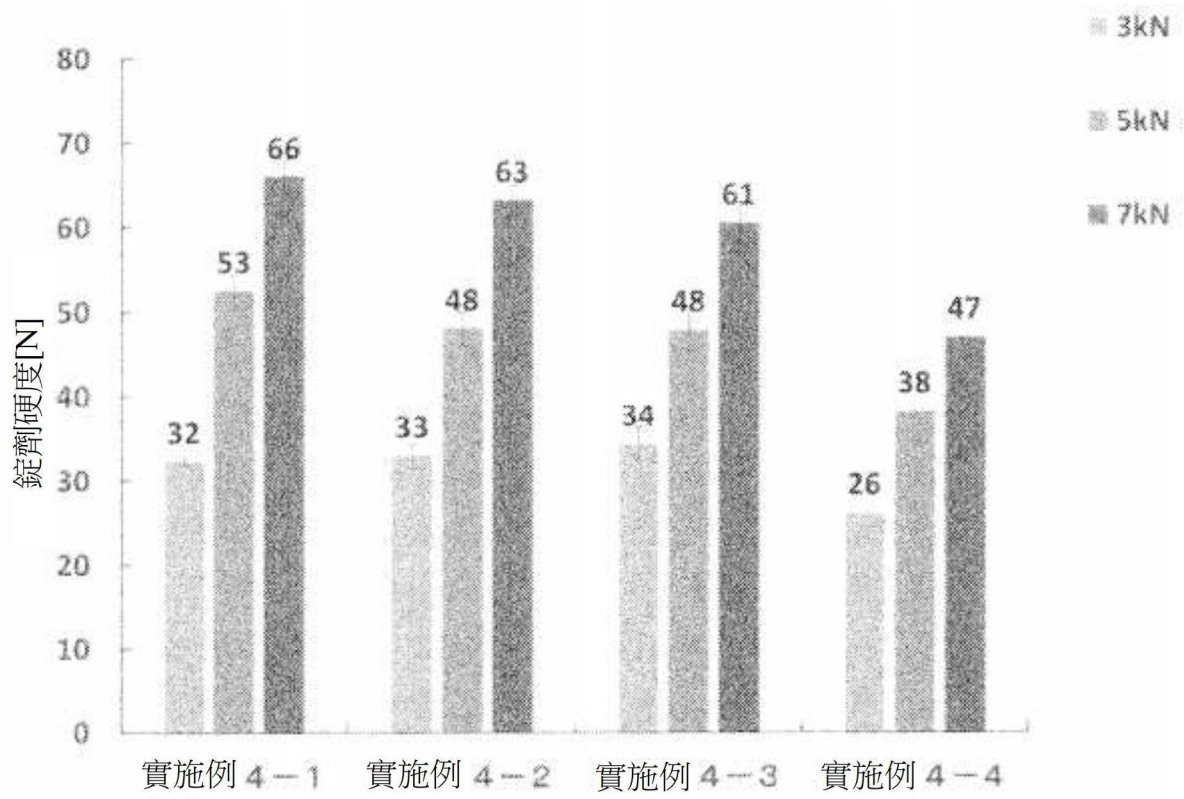
【圖2a】



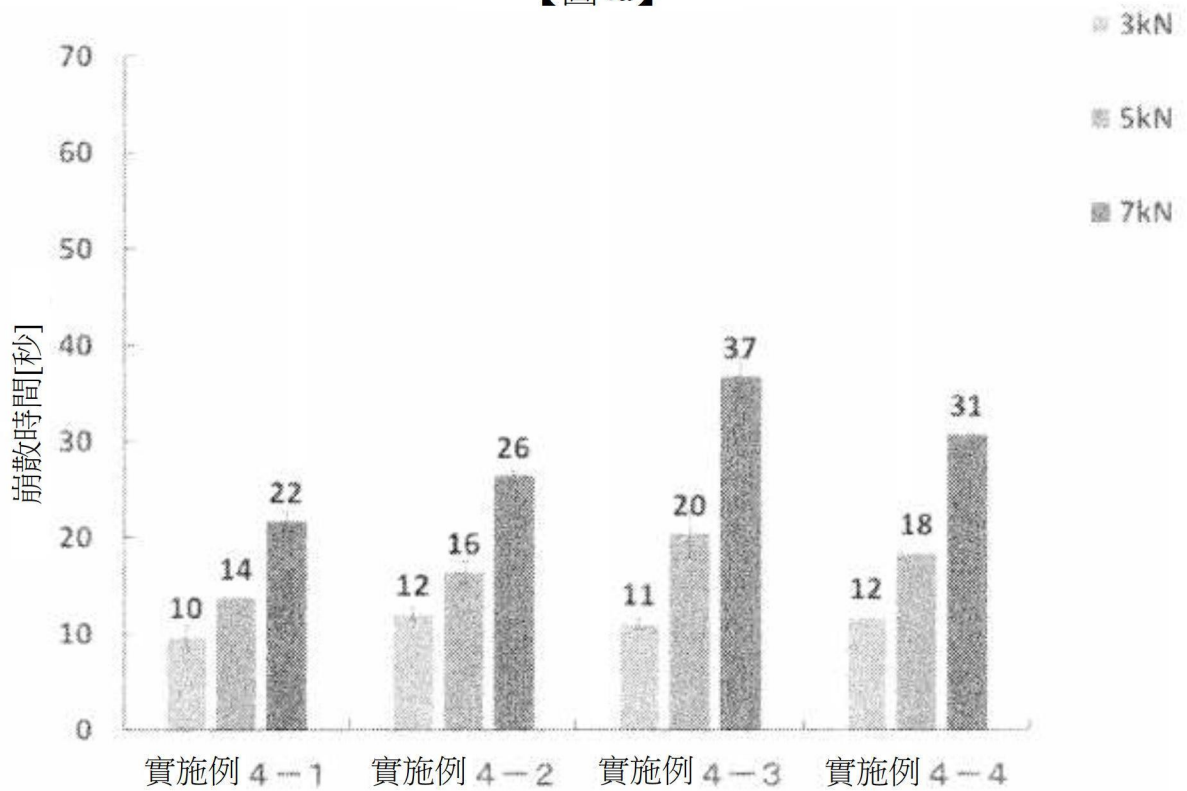
【圖2b】



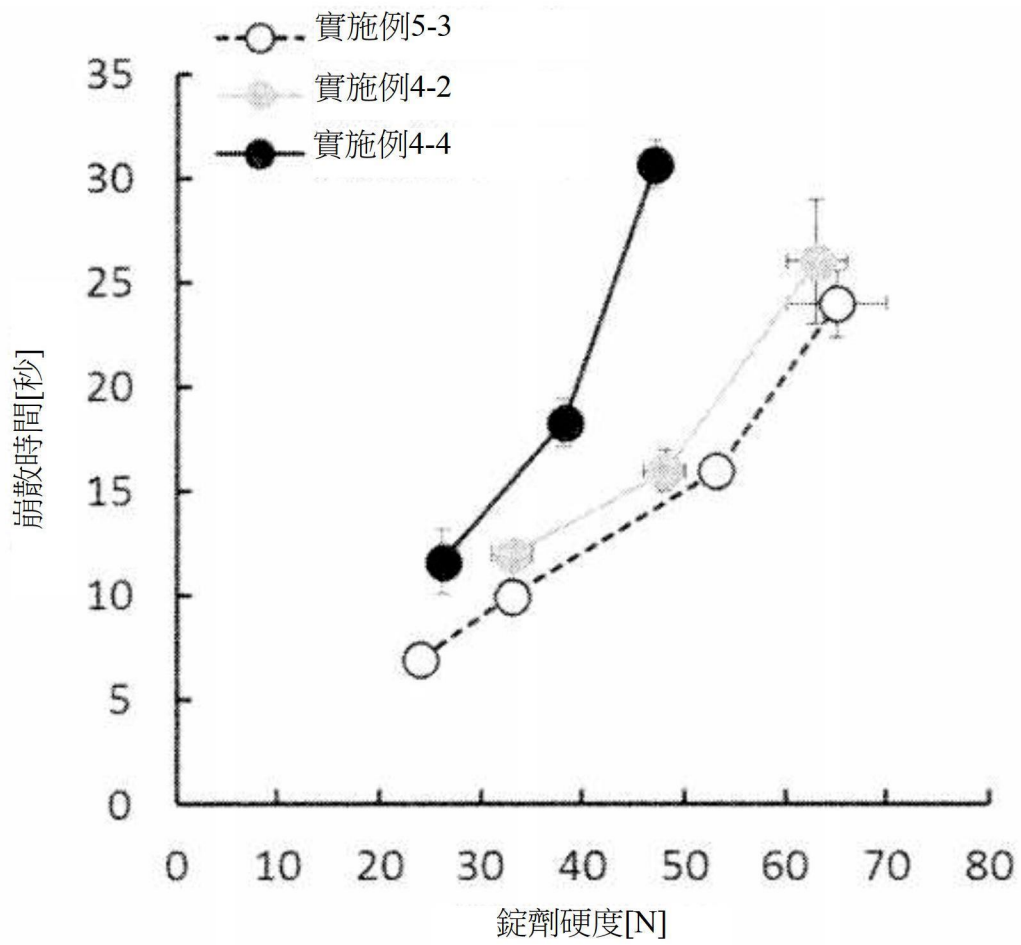
【圖3】



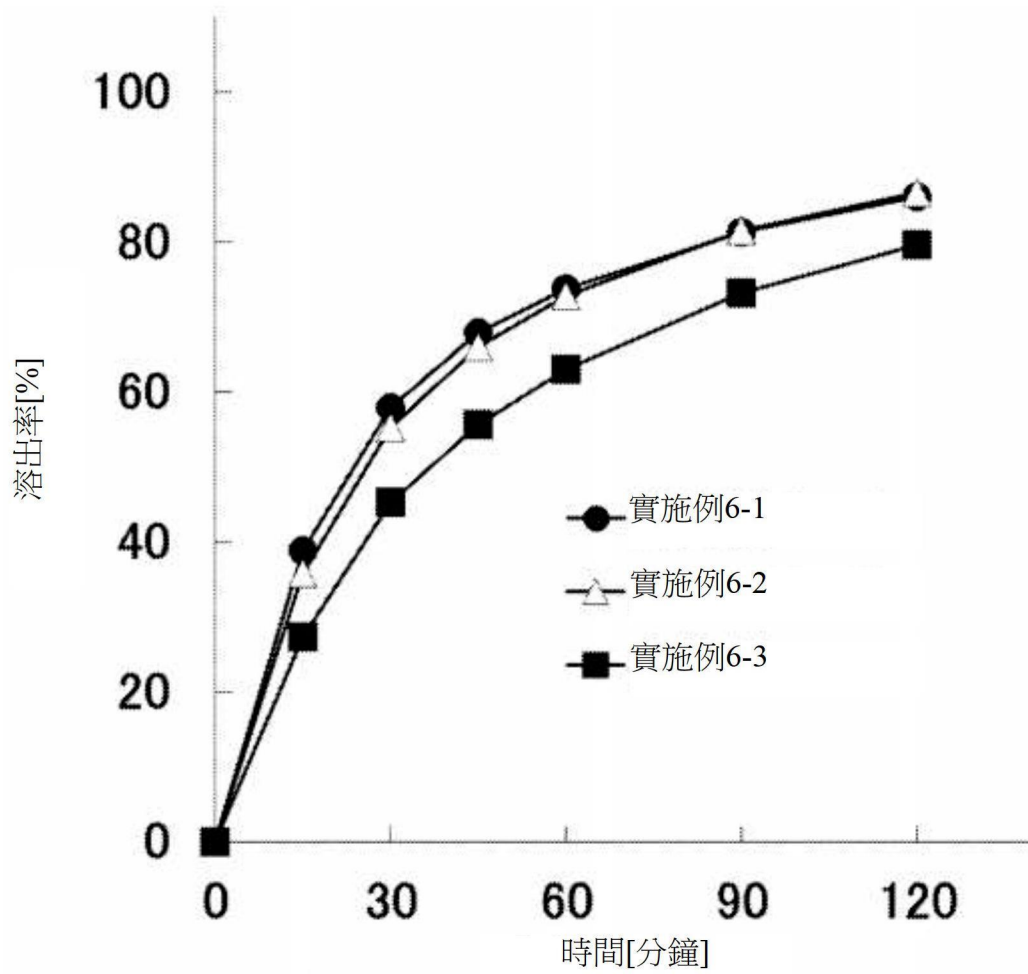
【圖4a】



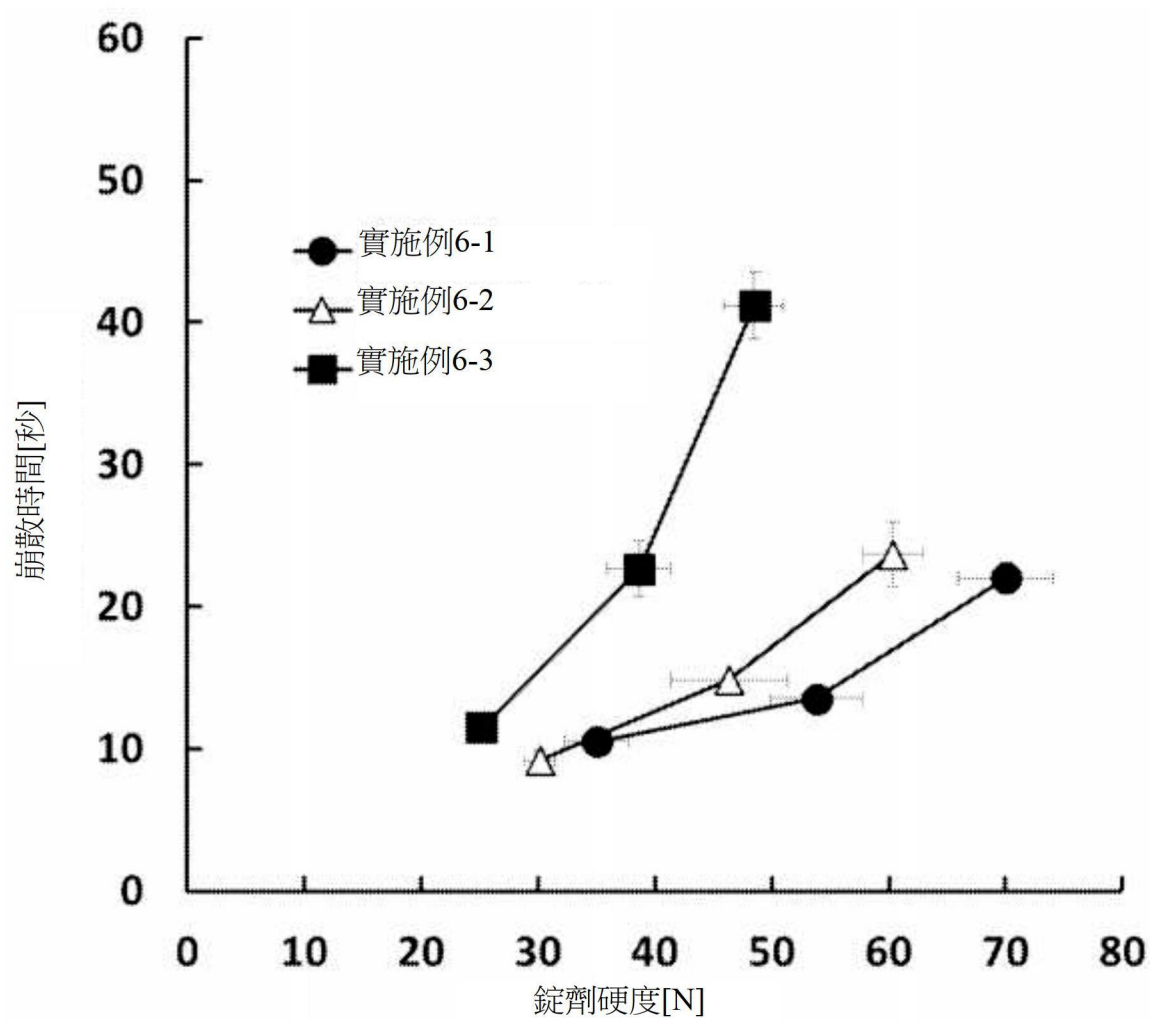
【圖4b】



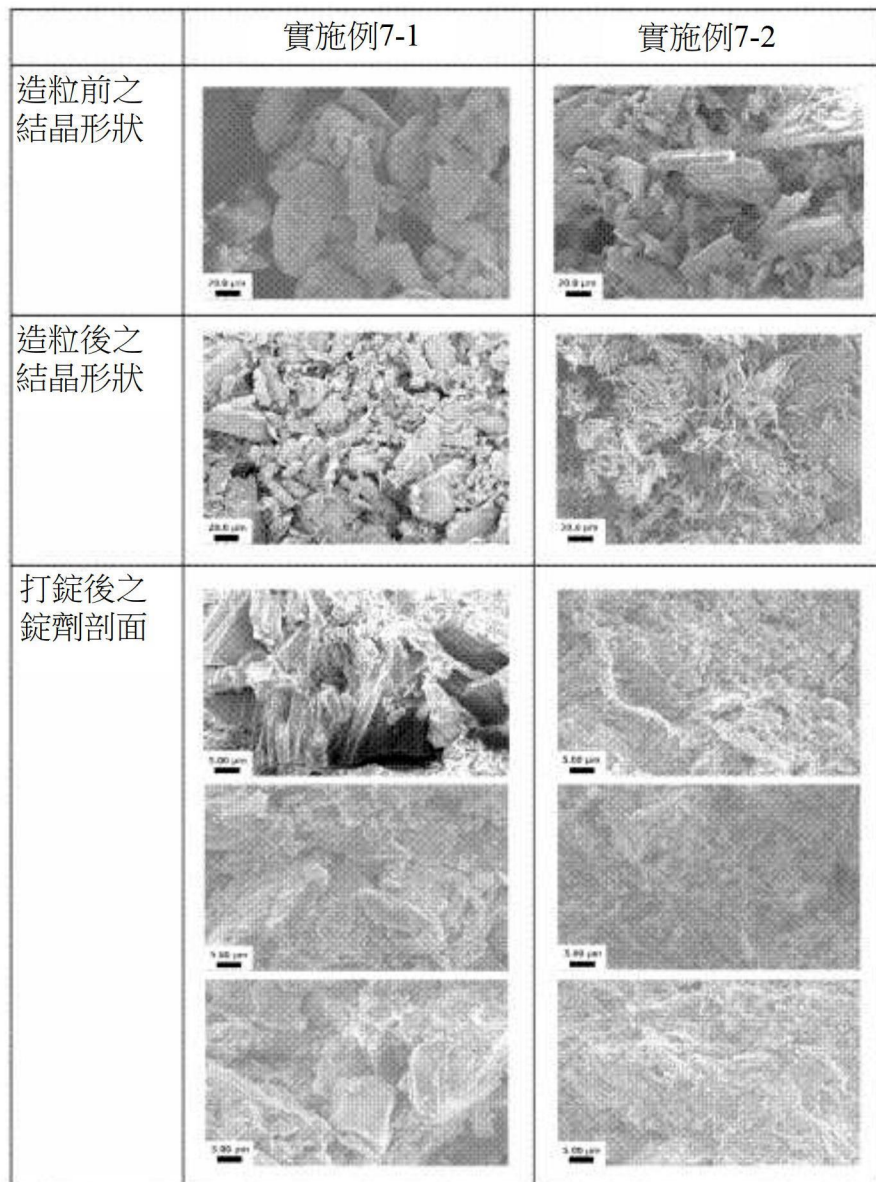
【圖5】



【圖6a】



【圖6b】



【圖7a】

		實施例7-1		
		打錠5分鐘	打錠30分鐘	
有無成膜 (杵表面之照片)		無成膜		無成膜
	錠劑外觀 (錠劑表面之照片)			有光澤

【圖7b】