

發明專利說明書

公告本

766783

(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：96128861

※申請日期：96年08月06日

※IPC分類：C08B 11/08 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 低取代度經丙基纖維素粉末及其製造方法
(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 2 人)

1. 姓名：(中) 丸山直亮
(英) MARUYAMA, NAOSUKE

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 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 ; 2006-287858 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：低取代度羥丙基纖維素粉末及其製造方法

本發明係提供一種結合性高、流動性良好、崩壞性優異的低取代度羥丙基纖維素粉末及其製造方法。

本發明提供一種低取代度羥丙基纖維素粉末之製造方法，其係為製造每無水葡萄糖單位之取代莫耳數 0.05～1.0 之水不溶性、具有吸水膨脹性之低取代度羥丙基纖維素粉末，其特徵為含有在經粉末化的紙漿中添加混合對無水纖維素而言苛性鈉之質量比為 0.1～0.3 之量的苛性鈉水溶液，製造鹼性纖維素的步驟，與使所得的鹼性纖維素進行醚化反應的步驟，與使所得的粗製反應物中含有的苛性鈉進行中和的步驟，與繼後之洗淨步驟，與乾燥步驟，與進行壓密磨碎之粉碎步驟所成者。

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)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：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】

本發明係有關一種在醫藥品或食品領域等中，於製造製劑時為賦予崩壞性或結合性時所添加的低取代度羥基丙基纖維素。特別是有關結合性、崩壞性優異者。

【先前技術】

於醫藥品或食品領域等之固體製劑中，僅以主藥所製作的製劑，會有即使投與藥物時，無法得到充分的崩壞性，無法充分發揮藥效時，或因結合性不佳、製作錠劑或顆粒劑時，無法保持其形狀等之問題。此時，可藉由添加低取代度羥基丙基纖維素、羧基甲基纖維素之鈣鹽、交聯羧基甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯基吡咯烷酮、羧基甲基澱粉等之崩壞劑，以改善崩壞性。此外，為改善結合性時，可藉由添加結晶性纖維素、且添加水溶性結合劑，予以改善。低取代度羥基丙基纖維素作為具有上述崩壞性與結合性之單一添加劑，係為已知。

由於低取代度羥基丙基纖維素為非離子性，故具有不易因與離子性藥物等反應而引起變質情形等之優點。使用低取代度羥基丙基纖維素作為醫藥品之添加劑，如專利文獻 1～2 中記載。

如專利文獻 1～4 及專利文獻 7 中記載，使薄片狀紙漿浸漬於苛性鈉水溶液後，予以壓榨、製造的方法作為鹼性纖維素之調製方法，於該方法中一旦使薄片狀紙漿浸漬

於苛性鈉水溶液時，過量的苛性鹼水溶液會被吸液於紙漿中，即使進行壓榨處理，僅能製造含有過量水或苛性鹼之鹼性纖維素，使副反應之選擇率上昇，主反應之醚化反應之效率降低。

習知的低取代度羥基丙基纖維素，如專利文獻 3 記載，可藉由使鹼性纖維素與氧化丙烯進行反應製得。於醚化反應中，主反應為纖維素之醚化，副反應為藉由氧化丙烯與水反應以生成丙二醇之反應。該醚化反應中所利用的氧化丙烯之量，藉由作為反應觸媒所利用的苛性鈉水溶液之量予以變化，鹼性纖維素中之水或苛性鈉過多時，會有反應效率降低的問題。

此外，藉由在粉末狀紙漿中使苛性鈉水溶液滴入或噴霧予以混合、製造時，具有可任意調整鹼性纖維素中之水或苛性鈉量的優點。

另外，如專利文獻 3 中記載，使用使粗製反應生成物中殘留的鹼進行中和時，在含有酸之熱水中投入反應生成物，使粗製反應生成物溶解的方法時，所得的低取代度羥基丙基纖維素，雖具有可形成與原料紙漿相同的纖維狀形態，洗淨性優異、容易予以精製，惟相反地粉碎性不佳，無法製得流動性優異的粉體。

於專利文獻 2 中記載，於醚化反應完成後，使作為反應觸媒所使用的鹼在水中進行部分中和，且使低取代度羥基丙基纖維素予以部分溶解，以控制纖維質部分的方法。該方法中殘留的鹼量多時，纖維狀形態之溶解較為減少，

所得的粉碎物之體積密度高、流動性良好，惟會有於精製時洗淨性降低的問題。

於專利文獻 3 中，藉由使洗淨脫水物之含水率為 70～90 質量%，可提高粉碎性、且製得具有 42%以下之壓縮度與 48°以下之休止角的低取代度羥基丙基纖維素粉體。另外，記載粉碎處理係藉由鏈磨等之衝擊型粉碎機予以進行。

然而，衝擊粉碎機容易受到粉碎原料之影響，視粉碎原料之形狀來決定製品之粉體物性。總之，如專利文獻 2 所示，部分中和量增多，且沒有經由溶解步驟，使用對殘留於粗製反應生成物之苛性鈉而言含有當量酸之水或熱水中投入反應生成物，進行中和所得的纖維狀形態之原料，以衝擊粉碎機進行粉碎時，所得的粉碎物為含有很多纖維狀錠子之流動性低的粉體。而且，由於在短時間內供應高能量予以粉碎，故為處理量低、生產性低的方法。

此外，以上述方法所製造的低取代度羥基丙基纖維素，為提高粉體之流動性時，藉由使部分中和量變少、予以溶解，會有纖維質部分變少、結合性降低的問題。另外，為提高結合性時，使部分中和量變多，纖維質部分變少時，亦會有流動性降低的問題。

使專利文獻 3 之洗淨脫水物的含水率控制為 70～90 質量%所得者，係為纖維狀形態之錠子與球狀錠子混合的粉體。受到該纖維形態之錠子的影響，流動性不充分，直接以打錠法製錠時，錠劑之質量偏差變大。另外，由於球

狀錠子之結合性低，該混合物之粉體的結合性不充分。

於專利文獻 4 中記載，藉由使纖維狀錠子完全溶解，可製得流動性高的低取代度羥基丙基纖維素，惟該方法所得的粉體之結合性低。

此外，於專利文獻 2 中記載，使粉碎改為衝擊粉碎、以球磨進行時，結合性不佳。而且，以球磨所粉碎者作為崩壞劑之重要特性的膨脹特性不佳。

於專利文獻 5 中，記載有關藉由使紙漿粉末化時使用豎立型滾筒磨，可使粉末化紙漿之體積密度提高，溶解於水中時未溶解纖維成分變少的水溶性纖維素酯。

然而，水溶性纖維素酯就與製造水不溶性低取代度羥基丙基纖維素時含有必要的中和步驟而言不同，且於專利文獻 5 中沒有記載任何有關低取代度羥基丙基纖維素之重要特性的結合性及崩壞性。

於專利文獻 6 中，雖記載使用豎立型滾筒磨以製造纖維素酯的方法，惟相同地為有關水溶性纖維素醚，不為水不溶性之低取代度羥基丙基纖維素。

於專利文獻 7 中，雖記載有關在休止角 45° 以下予以膨脹時之體積增加率 100% 以上之低取代度羥基丙基纖維素，惟該低取代度羥基丙基纖維素之結合性低。

〔專利文獻 1〕於日本特公昭 48-38858 號公報

〔專利文獻 2〕於日本特公昭 57-53100 號公報

〔專利文獻 3〕於日本特開平 10-305084 號公報

〔專利文獻 4〕於日本特開平 11-322802 號公報

〔專利文獻 5〕於日本特開 2001-9316 號公報

〔專利文獻 6〕於日本特開平 9-76233 號公報

〔專利文獻 7〕於日本特開平 7-324101 號公報

【發明內容】

本發明係為解決上述習知技術的缺點者，以提供一種結合性高、流動性佳、崩壞性優異的低取代度羥基丙基纖維素粉末及其製造方法。

本發明人等為達成上述目的時，再三深入研究檢討的結果，發現於製造低取代度羥基丙基纖維素時，在粉末化的紙漿中添加混合苛性鈉水溶液，製造對無水纖維素而言苛性鈉之質量比為 0.1～0.3 的鹼性纖維素，然後，進行醚化反應後，在經由或未經由溶解步驟下使苛性鈉中和、洗淨乾燥後，於粉碎步驟中藉由壓密磨碎，製得結合性高、流動性佳、崩壞性優異的低取代度羥基丙基纖維素粉末。

具體而言，本發明係有關一種低取代度羥丙基纖維素粉末之製造方法，其係為每無水葡萄糖單位之取代莫耳數 0.05～1.0 之水不溶性、具有吸水膨脹性之低取代度羥丙基纖維素粉末之製造方法，其特徵為含有(1)在經粉末化的紙漿中添加混合對無水纖維素而言苛性鈉之質量比為 0.1～0.3 之量的苛性鈉水溶液，製造鹼性纖維素的步驟，(2)使所得的鹼性纖維素進行醚化反應，製得粗製反應物的步驟，(3)使所得的粗製反應物中含有的苛性鈉進行中和的步驟，(4)繼後之洗淨脫水步驟，(5)乾燥步驟，(6)進行壓密

磨碎之粉碎步驟所成者。另外，本發明係提供一種低取代度羥丙基纖維素粉末之製造方法，其係為每無水葡萄糖單位之取代莫耳數 $0.05 \sim 1.0$ 之水不溶性、具有吸水膨脹性之低取代度羥丙基纖維素粉末之製造方法，其特徵為含有(1)在經粉末化的紙漿中添加混合對無水纖維素而言苛性鈉之質量比為 $0.1 \sim 0.3$ 之量的苛性鈉水溶液，製造鹼性纖維素的步驟，(2)使所得的鹼性纖維素進行醚化反應，製得粗製反應物的步驟，(3)在沒有經由使部分或全部粗製反應物進行溶解的溶解步驟下，使所得的粗製反應物中含有的苛性鈉進行中和的步驟，(4)繼後之洗淨·脫水步驟，(5)乾燥步驟，(6)進行壓密磨碎之粉碎步驟所成者。

於上述之洗淨·脫水步驟係以同時進行洗淨與使含水率為 65 質量%以下之脫水處理的步驟較佳。而且，本發明係提供一種低取代度羥丙基纖維素粉末，其特徵為平均粒徑為 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ ，且以 BET 法所測定的比表面積為 $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上。低取代度羥丙基纖維素粉末，以壓縮壓 50 MPa 進行壓縮成型時之彈性回復率為 7%以下較佳。低取代度羥丙基纖維素粉末，以吸水時之膨脹體積增加率為 300%以上，膨脹體積增加速度為 100%/分以上較佳。低取代度羥丙基纖維素粉末，以休止角 (angle of repose) 為 42° 以下較佳。

此外，本發明係提供一種固體製劑，其特徵為使用該低取代度羥丙基纖維素粉末。

〔發明之效果〕

本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末，係不受限於來自原料紙漿之纖維狀形態，流動性高、結合性優異、且膨脹特性優異者。

而且，本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末，由於結合性及崩壞性優異，具有可減少錠劑中之添加量，使錠劑之尺寸變小的優點。

〔為實施發明之最佳形態〕

於下述中，說明有關本發明之方法。首先，作為原料所使用的粉末狀紙漿，可以使用任何的粉碎方式。其平均粒徑以 $60 \sim 300 \mu\text{m}$ 較佳。調製未達 $60 \mu\text{m}$ 之粉末狀紙漿時，在工業上非效率，大於 $300 \mu\text{m}$ 時，與苛性鈉水溶液之混合性恐會不佳。

製造鹼性纖維素之步驟，較佳者係藉由在上述粉末狀紙漿中滴入或噴霧苛性鈉水溶液予以混合、進行。此時，苛性鈉作用為醚化反應之觸媒。鹼性纖維素之製造，係以使用在內部攪拌型反應機內進行混合，再進行醚化反應，或使在其他混合機內所調製的鹼性纖維素加入反應機內進行醚化反應中任一方法較佳。

此外，鹼性纖維素中之苛性鈉量，不僅會影響反應效率，且會影響最終製品之膨脹特性及結合性。鹼性纖維素中最適當的苛性鈉量，對無水纖維素(係指除去紙漿中之水分者)而言，苛性鈉之質量比為 $0.1 \sim 0.3$ 。未達 0.1 時，

膨脹特性(特別是吸水膨脹時)之體積增加率降低、且崩壞性降低、結合性亦降低。另外，大於 0.3 時，下述吸水時之膨脹體積增加率及膨脹體積增加速度降低，結合性亦降低。

苛性鈉以添加形成 20~40 質量%之水溶液較佳。

進行繼後之醚化反應的步驟，係使鹼性纖維素加入反應機內，予以氮氣取代後，在反應機內加入作為醚化劑之氧化丙烯以進行反應。氧化丙烯之加入比例，以對 1 莫耳每無水葡萄糖單位而言約為 0.1~1.0 莫耳%較佳。反應溫度約為 40~80℃，反應時間約為 1~5 小時。

而且，於進行醚化反應之步驟後，視其所需可進行溶解步驟。溶解步驟係藉由使部分或全部醚化反應後之粗製反應物溶解於水或熱水中予以進行。水或熱水之使用量，係視粗製反應物之溶解量而不同，使全部粗製反應物溶解時之水量，通常對粗製反應物中之低取代度羥基丙基纖維素而言，以質量比為 0.5~10。

考慮更為提高下述洗淨·脫水步驟之負荷及低取代度纖維素醚結合性時，以沒有進行該溶解步驟較佳。

其次，進行的中和步驟，由於在反應生成物中殘留有作為觸媒所使用的苛性鈉，故以在含有對該苛性鈉而言當量之酸的水或熱水中投入粗製反應生成物予以中和較佳。而且，亦可在反應生成物中加入含有當量酸之水或熱水予以中和。

使用的酸例如鹽酸、硫酸、硝酸等之無機酸、或甲酸

、醋酸等之有機酸。

繼後之洗淨·脫水步驟，係使所得的中和物使用水或熱水(較佳者)進行洗淨，以選自離心分離、減壓過濾、加壓過濾(較佳者)等之方法進行脫水。所得的脫水物塊中低取代度羥基丙基纖維素，與原料紙漿之形態相同，為纖維狀者。經由溶解步驟之脫水物，視取代莫耳數而不同，脫水率大約為 70~90 質量%，沒有經由溶解步驟之脫水率，通常為 65 質量%以下，可減低繼後之乾燥步驟的負荷、且可提高生產性。另外，由於沒有進行溶解步驟，具有可使步驟簡單化的優點。

此外，就製品之結合性而言，使用纖維狀形態者進行粉碎者，可製得所得的製品之比表面積高、結合性高者。

使上述所得的脫水物進行乾燥的乾燥步驟，較佳者可使用流動層乾燥機、乾式乾燥機等之乾燥機，在 60~120℃下進行。

粉碎步驟係藉由使以上述方法所得的乾燥物進行壓密磨碎予以進行。

該壓密磨碎可利用滾筒磨、球磨、珠磨、石臼型粉碎機等之粉碎機。輥磨係為滾筒或球，可藉由伴隨其回轉運動之離心力或重力荷重，使磨壁之被粉碎物進行壓縮·切變且回轉的粉碎機，石川島播磨重工業公司製 IS 磨、栗本鐵工所公司製 VX 磨、增野製作所公司製 MS 滾筒磨等。球磨可利用以鋼球、磁性球、玉石及其類似物作為粉碎媒體之粉碎機，栗本鐵工公司製球磨、大塚鐵工公司製管

磨、FRITSCH 公司製行星球磨等。珠磨與球磨類似，所使用的球之直徑較小，與藉由機器內部進行高速回轉，可更為提高球之加速速度而言不同，例如可利用亞希拉瓦(譯音)製作所公司製之珠磨。石臼型粉碎機可利用藉由以石臼狹窄的間隙進行高速回轉，可使粉體磨碎的機械，例如增幸產業公司製之超微錠磨碎機西雷狄比塔(譯音)。

特別是以金屬異物之混入情形少、設置面積小、生產性高的滾筒磨較佳。

而且，藉由習知的衝擊粉碎所製造的低取代度羥基丙基纖維素之結合性，係為藉由纖維狀形態之交絡情形所具有者。因此，為提高結合性時，使纖維狀錠子增多時流動性降低。然而，本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末，不受限於因壓密磨碎使纖維狀形態消失所影響，具有驚人的高結合性。

習知技術之製品的粉體物性之調製，如專利文獻 2 及專利文獻 3 所示，藉由於醚化反應完成後，使作為反應觸媒所使用的苛性鈉在水中部分中和，使低取代度羥基丙基纖維素部分溶解，以控制纖維狀錠子之量予以進行。而且，於日本特開平 11-322802 號公報中，藉由使低取代度羥基丙基纖維素完全溶解，調製流動性高的粉體。然後，任何粉碎皆可藉由使用利用衝擊力之衝擊磨等的衝擊粉碎機予以進行。

衝擊粉碎機容易受到粉碎原料之影響，藉由粉碎原料之形狀來決定製品之粉體物性。總之，如日本特公昭 57-

53100 號公報或特開平 10-305084 號公報所示，使用藉由使部分中和量增多，且沒有經由本發明實施形態之一的溶解步驟，對反應生成物中殘留的苛性鈉而言含有當量之酸的水或熱水中投入反應生成物予以中和所得的纖維狀形態之原料時，所得的粉碎物為含有多量纖維狀錠子、流動性低的粉體。

本發明係使粉碎原料之纖維狀形態的錠子，藉由重複進行壓密磨碎，使來自原料紙漿之纖維狀的中空管狀形態消失，可使 1 次錠子變小，故比表面積增大。而且，來自原料紙漿之纖維狀形態消失時，可得錠子形狀一致的粉體。

其次，較佳者係可藉由使粉碎物以定法為基準進行篩分，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。可使用篩目大小約為 $75 \sim 180 \mu\text{m}$ 者。

本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末的平均粒徑，以約 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ 較佳，更佳者為約 $20 \sim 60 \mu\text{m}$ 。未達 $10 \mu\text{m}$ 時，藉由微粉化使凝聚性增加，恐會降低粉體之流動性，大於 $100 \mu\text{m}$ 時，恐會降低與藥物之混合性，導致不均勻情形。

本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末的比表面積，以 $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上較佳。未達該值時，恐會無法得到高結合性。

一般而言，粉體之比表面積愈高時，形成結合性愈高的粉體，係為已知。比表面積分析係為使粉體錠子表面上

吸附佔有面積之分子在液態氮之溫度下予以吸附，由該量求取試料之比表面積，可使用藉由惰性氣體之低溫低濕物理吸附的 BET 法。例如，可使用 MICROMERITICS GEMINI 2375(島津製作所公司製)予以測定。

一般而言，藉由使平均粒徑變小，可增加比表面積，惟如上述記載的平均粒徑過小時，粉體之凝聚性增加，恐會使粉體之流動性降低。於本發明中，藉由壓密磨碎，具有可得粉體之流動性的平均粒徑且高的比表面積之粉體。

彈性回復率係為表示粉體之壓縮成形性的指標。使粉體之錠劑直徑為 11.3 mm，可使用接觸面為平面之平搗杵，藉由錠劑質量 480 mg、壓縮壓 50 MPa 予以壓縮成型時之錠劑厚度，由下式求取。

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

此處，「最小錠劑厚度」係指使用下搗杵經固定的平搗杵、以上搗杵使粉體進行壓縮時之最下點，即錠劑受到最為壓縮時之厚度，「30 秒後之錠劑厚度」係指上搗杵在上方打開 30 秒後之錠劑厚度。

本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末之彈性回復率，以 7% 以下較佳，為與一般作為結合劑所使用的結晶纖維素類似的塑性變形體，壓縮時形成緻密的成型體之粉體。以專利文獻 2 或專利文獻 5 記載的方法所作成的粉體，

為彈性回復率高、彈性變形體之性質強的粉體。

本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末的膨脹特性之測定方法，例如藉由使低取代度羥基丙基纖維素粉末以打錠壓 1t 成型成具有直徑 15mm 之平面的錠劑，且於其上滴水，藉由錠劑膨脹時之膨脹體積增加率與膨脹體積增加速度予以評估。使用對無水纖維素而言苛性鈉之質量比為 0.1～0.3 之鹼性纖維素時，膨脹體積增加率以 300% 以上較佳，膨脹體積增加速度以 100%/分 以上較佳。

膨脹體積增加率可藉由使粉體以打錠壓 1t 成型成具有直徑 15mm 之平面的錠劑，然後，設置具有導管之搗杵以取代上搗杵，在通過該導管進入磨白的狀態之錠劑上滴水，使錠劑吸水 10 分鐘時之膨脹體積增加率而得。水以 1ml/分 之速度滴下進行 10 分鐘。體積之增加可由錠劑之厚度變化，藉由下式求取。

$$\text{膨脹體積增加率} = (\text{添加水前後之錠劑厚度差} / \text{添加水前之錠劑厚度}) \times 100$$

而且，上式中「添加水前後之錠劑厚度差」係指由添加水 10 分鐘後之錠劑厚度減去添加水前之錠劑厚度者。

本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末的膨脹體積增加率，就作為崩壞劑之重要特性的膨脹特性而言，以 300% 以上較佳。膨脹體積增加率未達 300% 時，進行製劑化時會有崩壞時間延長的情形。

膨脹體積增加速度，係指以與上述方法相同的條件測定膨脹體積增加率時，自添加水開始 30 秒後之初期膨脹率，可以下式求取。

$$\text{膨脹體積增加速度} = (\text{初期添加水前後之錠劑厚度差} / \text{添加水前之錠劑厚度}) \times 100 / 0.5$$

於上式中，「初期添加水前後之錠劑厚度差」係指自添加水開始 30 秒後之錠劑厚度減去添加水前之錠劑厚度者。

本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末之膨脹體積增加速度，就作為崩壞劑之重要特性的膨脹特性而言，以 100%/分以上較佳。膨脹體積增加率未達 100%/分時，進行製劑化時會有崩壞時間延長的情形。

本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末，形成流動性高、粉體之流動性指標之一的休止角為 42°以下(較佳者)之粉體。休止角係指使試料落下於平面上所堆積的圓錐之母線與水平面所成的角度。例如，藉由使用粉末試驗機 PT-D 型(宏索卡瓦米谷龍(譯音)公司製)，測定在直徑 80mm 之金屬製圓盤狀台上、使試料自 75mm 之高度至形成一定角度下予以流出、堆積的粉體與台之角度予以求取。該角度愈小時，係指流動性愈為優異的粉體。

另外，可藉由使試料粉體以錠劑直徑 11.3mm 之平搗杵、錠劑質量 480mg、壓縮壓 150MPa 進行壓縮成型時之

錠劑硬度予以評估作為結合性之指標。使用本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末之錠劑硬度，為 35kgf 以上，特別是以 40kgf 以上較佳。錠劑硬度例如可使用錠劑化試驗機(三協帕狄谷(譯音)公司製)，以上述條件進行打錠予以評估。而且，為使藉由試料粉體之水分所得的錠劑硬度變化時，以在試料粉體之水分一定下進行較佳。例如使試料粉體之水分調製成 2~4 質量%下進行較佳。

另外，亦可藉由使低取代度羥基丙基纖維素粉末之膨鬆體積密度予以評估。例如藉由使用粉末試驗器(宏索瓦米谷龍公司製)，測定輕輕地(係指沒有形成皺摺的情形下)填充於 100ml 容器時之質量予以求取。本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末之膨鬆體積密度為 0.3~0.5g/ml、特別是 0.35~0.45g/ml 較佳。膨鬆體積密度未達 0.3g/ml 時，粉體之流動性降低，就處理上而言不為企求，大於 0.5g/ml 時，會有結合性降低的情形。

本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末，可使用作為錠劑或顆粒劑等之固體製劑的結合劑或崩壞劑。錠劑亦可藉由乾式直接打錠法、濕式攪拌造粒打錠法、流動層造粒打錠法、乾式造粒打錠法等任何一種製造方法製得。

此處，乾式直接打錠法係為使低取代度羥基丙基纖維素粉末與藥物、其他賦型劑、潤滑劑等進行乾式混合後，予以打錠的方法，由於沒有造粒步驟，故為可使製造步驟簡單化且生產性高的方法。濕式攪拌造粒打錠法係為使低取代度羥基丙基纖維素粉末與藥物、其他賦型劑等，使用

水或水溶性結合劑溶液、使用高速攪拌造粒裝置進行造粒後予以乾燥，使所得的粉體與潤滑劑混合後予以打錠的方法，為藥物之含量均勻性高的方法。流動層造粒打錠法係為使低取代度羥基丙基纖維素粉末與藥物、其他賦型劑等使用水或水溶性結合劑溶液、使用流動層造粒裝置進行造粒後予以乾燥，使所得的粉體與潤滑劑等進行混合後，予以打錠的方法，與濕式攪拌造粒打錠法相同地，為藥物之含量均勻性高的方法。乾式造粒打錠法係為使低取代度羥基丙基纖維素粉末與藥物、其他賦型劑等藉由壓縮予以造粒、打錠的方法，為對水或溶劑而言敏感的藥物有效的方法。而且，亦可適用於近年來盛行開發的以無水或少量水可迅速在口腔內崩壞的口腔內快速崩壞錠。該方法對吞嚥能力低的老人、小兒而言為有效的劑型。

此外，本發明之低取代度羥基丙基纖維素，亦可使用作為顆粒劑之結合劑、崩壞劑。顆粒劑可藉由上述之濕式攪拌造粒、流動層造粒、乾式造粒等任何一種製造方法製得。

而且，亦可使押出造粒之柱狀顆粒劑或押出造粒後之造粒物藉由圓筒粉碎機予以球形化處理。另外，可進行在由糖等所成的圓球狀核上使低取代度羥基丙基纖維素粉末、藥物粉末其他的賦形劑等混合粉末之散佈處理，且進行使結合劑溶液噴霧的層狀化處理。

使用本發明之低取代度羥基丙基纖維素粉末予以製劑化時所使用的藥物，沒有特別的限制，例如有中樞神經系

藥物、循環器系藥物、呼吸器系藥物、消化器系藥物、抗生素物質及化學療法劑、代謝系藥物、受阻胺系藥物等。

中樞神經系藥物例如有苯甲二氮卓(diazepam)、艾地苯(idebenone)、乙醯水楊酸、異丁苯丙酸、撲熱息痛(paracetamol)、拿百疼(naproxen)、比羅昔康(piroxicam)、待克菲那(diclofenac)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、樂必寧 lorazepam)、苯乙內醯尿錠(phenytoin)、乙醯胺酚(acetaminophen)、乙柳醯胺(ethenzamide)、可多普洛菲(ketoprofen)等。

循環器系藥物例如有脈心導敏(Molsydomine)、長春西汀(vinpocetine)、普萘洛爾(propranolol)、甲基多巴(methyldopa)、雙嘧達莫(Dipyridamole)、利尿磺胺(furosemide)、三胺蝶呤(triamterene)、硝苯口錠(Nifedipine)、阿替洛爾(Atenolol)、螺旋內酯固醇(spironolactone)、美托洛爾(metoprolol)、心得靜(pindolol)、甲弗丙脯酸(captopril)、硝酸異雙脫水山梨糖醇等。

吸呼器系藥物例如有胺來占諾(amlexanox)、美沙芬(dextromethorphan)、茶鹼(theophylline)、甲麻黃鹼(pseudoephedrine)、柳丁胺醇(salbutamol)、瓜芬那辛(Guaifenesin)等。

消化器系藥物例如有 2-{[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基亞硫基}苯并咪唑及 5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基次磺基]苯并咪唑等具有抗潰

瘍作用之苯并咪唑系藥物、甲氰咪呱(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、胰液素(Pancreatin)、比沙可啶(bisacodyl)、5-胺基水楊酸等。

抗生素物質及化學療法劑例如先鋒黴素(cephalexin)、氯頭孢菌素(Cefaclor)、孢拉定(cefradine)、羥胺青黴素(Amoxicillin)、匹胺青黴素(pivampicillin)、巴坎西林(bacampicillin)、雙氯西林(Dicloxacilin)、紅黴素(erythromycin)硬脂酸、林口黴素(lincosamides)、脫氧土黴素(doxycycline)、甲氧卞啉(trimethoprim)/磺胺喹噁啉(sulramethoxyazol)等。

代謝系藥物例如沙雷肽酶(sesrrapeptase)、氯化安素酶(lysozyme)、腺核甘三磷酸酯、克糖美錠(Glibenclamide)、氯化鉀等。

維生素系藥物例如維生素 B1、維生素 B2、維生素 B6、維生素 C 等。

【實施方式】

於下述中，藉由實施例詳細地說明本發明，惟本發明不受下述實施例所限制。

[實施例]

[實施例 1]

使 806g 之粉末狀紙漿(無水換算時為 750g)加入 10L 內部攪拌型反應機，在反應機內加入 303g 之 26%苛性鈉

，在 45℃ 下混合 30 分鐘，製得對無水纖維素而言苛性鈉的質量比為 0.105 之鹼性纖維素。然後，實施氮氣取代，添加 123g 之氧化丙烯(對纖維素而言為 0.164 質量份)，在套管溫度 60℃ 下進行反應 1.5 小時，製得 1232g 每無水葡萄糖單位之羥基丙氧基取代莫耳數 0.28 的羥基丙基纖維素粗製反應物。醚化效率為 61.4%。

然後，在 10L 內部攪拌型反應機中添加混合 236g 之 50 質量%醋酸，進行中和。使該中和物使用分批式離心分離機、以回轉數 3000rpm 之條件，在 90℃ 之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 58.2 質量%。使該脫水物以棚段乾燥機、在 80℃ 下進行乾燥一晚。

使乾燥物使用分批式行星球磨 FRITSH 公司製 P-5、以 255rpm 實施粉碎處理 60 分鐘。使所得的粉碎物以篩目 180 μ m 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。以下述方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。此外，所得粉體之電子顯微鏡照片如第 1 圖所示。第 1 圖係為來自原料紙漿之表面為平滑的纖維狀形態，藉由壓密磨碎予以消失、且以一定形狀、形成具有空隙之粒子所成的粉體。

平均粒徑係使用雷射繞射法粒度分布測定之 HELOS&RODOS(新邦谷(譯音)公司製)予以測定。

比表面積係使用 MICROMERITICS GEMINI 2375(島津製作所公司製)予以測定。

膨鬆體積密度係使用粉末試驗機(宏索卡瓦米谷龍公司製)，在直徑 5.03cm、高度 5.03cm 之 100cc 圓筒容器(不鏽鋼製)中使試料通過 JIS 之 24 篩目之篩網，自上方 (23cm) 均勻且輕輕地(係指沒有形成皺摺的情形)填充且使上面切開，藉由測定質量予以求取。

休止角係使用粉末試驗機(宏索卡瓦米谷龍公司製)，在 80mm 之圓盤狀台上，自 75mm 之高度流出，測定堆積的粉體與台之角度予以求得。

彈性回復率係使試料粉體使用錠劑化試驗機(三協帕狄谷公司製)，以錠劑直徑 11.3mm 之平搗杵、錠劑質量 480mg、壓縮壓 50MPa 進行壓縮成型時之錠劑厚度，由下式求取。

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

結合性係使用錠劑化試驗機(三協帕狄谷公司製)，使粉體測定錠劑直徑 11.3mm 之平搗杵、錠劑質量 480mg、壓縮壓 150MPa 進行壓縮成型時之錠劑硬度。

膨脹體積增加率係藉由使粉體以打錠壓 1t 成型成具有直徑 15mm 之平面的錠劑，於其上滴下水，測定錠劑進行吸水膨脹 10 分後之體積增加率。

膨脹體積增加速度係藉由使粉體以打錠壓 1t 成型成具有直徑 15mm 之平面的錠劑，於其上滴下水，測定錠劑

進行吸水膨脹 30 秒後之體積變化求取膨脹體積增加率與以求得。

其次，使用所得的粉體，以下述條件製作抗壞血酸之直打錠。

錠劑組成 抗壞血酸造粒末 VC-97(BASF 武田維他命公司製) 90 質量份

低取代度羥基丙基纖維素 10 質量份

硬脂酸鎂 0.5 質量份

打錠機 旋轉打錠機(菊水製作所公司製)

錠劑尺寸 直徑：8mm、曲面半徑：6.5mm、錠劑質量：200mg

打錠壓 本壓：0.5t、預壓：0.2t

打錠速度 40rpm

測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。

[實施例 2]

使 806g 之粉末狀紙漿(無水換算時為 750g)加入 10L 內部攪拌型反應機，在反應機內加入 504g 之 26 質量%苛性鈉，在 45℃下混合 30 分鐘，製得對無水纖維素而言苛性鈉的質量比為 0.175 之鹼性纖維素。然後，實施氮氣取代，添加 143g 之氧化丙烯(對纖維素而言為 0.190 質量份)

，在套管溫度 60℃下進行反應 1.5 小時，製得 1453g 每無水葡萄糖單位之羥基丙氧基取代莫耳數 0.29 的羥基丙基纖維素粗製反應物。醚化效率為 53.6%。

然後，在 10L 內部攪拌型反應機中添加混合 394g 之 50 質量%醋酸，進行中和。使該中和物使用分批式離心分離機、以回轉數 3000rpm 之條件，在 90℃之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 60.5 質量%。使該脫水物以棚段乾燥機、在 80℃下進行乾燥一晚。

使乾燥物使用分批式行星球磨 FRITSH 公司製 P-5、以 255rpm 實施粉碎 60 分鐘。使所得的粉碎物以篩目 180 μ m 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。

[實施例 3]

使 806g 之粉末狀紙漿(無水換算時為 750g)加入 10L 內部攪拌型反應機，在反應機內加入 808g 之 26 質量%苛性鈉，在 45℃下混合 30 分鐘，製得對無水纖維素而言苛性鈉的質量比為 0.280 之鹼性纖維素。然後，實施氮氣取

代，添加 173g 之氧化丙烯(對纖維素而言為 0.230 質量份)，在套管溫度 60℃下進行反應 1.5 小時，製得 1787g 每無水葡萄糖單位之羥基丙氧基取代莫耳數 0.30 的羥基丙基纖維素粗製反應物。醚化效率為 46.4%。

然後，在 10L 內部攪拌型反應機中添加混合 629g 之 50 質量%醋酸，進行中和。使該中和物使用分批式離心分離機、以回轉數 3000rpm 之條件，在 90℃之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 62.2 質量%。使該脫水物以棚段乾燥機、在 80℃下進行乾燥一晚。

使乾燥物使用分批式行星球磨 FRITSH 公司製 P-5、以 255rpm 實施粉碎 60 分鐘。使所得的粉碎物以篩目 180 μ m 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。

[實施例 4]

使 8.6kg 之粉末狀紙漿(無水換算時為 8kg)加入 130L 內部攪拌型反應機，在反應機內加入 3.5kg 之 35 質量%苛性鈉，在 45℃下混合 30 分鐘，製得對無水纖維素而言苛

性鈉的質量比為 0.151 之鹼性纖維素。然後，實施氮氣取代，添加 1.6kg 之氧化丙烯(對纖維素而言為 0.2 質量份)，在套管溫度 60℃下進行反應 1.5 小時，製得 13.7kg 每無水葡萄糖單位之羥基丙氧基取代莫耳數 0.35 的羥基丙基纖維素粗製反應物。

然後，在內部攪拌型反應機中添加混合 11.8kg 之 50 質量%醋酸，進行中和。使該中和物使用分批式離心分離機，在 90℃之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 59.5 質量%。使該脫水物以流動層乾燥機、在 80℃下、直至排氣溫度為 60℃為止進行乾燥。醚化反應效率為 57.6%。

使乾燥物使用滾筒磨 IHI 公司製 IS-250、以加壓壓力 3MPa、桌台回轉數 120rpm、分級回轉數 300rpm、風量 11Nm³/min、供應時間 5kg/hr 進行粉碎、脫水。使所得的粉碎物以篩目 75μm 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。

以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。

[實施例 5]

使 806g 之粉末狀紙漿(無水換算時為 750g)加入 10L 內部攪拌型反應機，在反應機內加入 303g 之 26 質量%苛性鈉，在 45℃下混合 30 分鐘，製得對無水纖維素而言苛性鈉的質量比為 0.105 之鹼性纖維素。然後，實施氮氣取代，添加 81.8g 之氧化丙烯(對纖維素而言為 0.109 質量份)，在套管溫度 60℃下進行反應 1 小時，製得 1190.8g 每無水葡萄糖單位之羥基丙氧基取代莫耳數 0.20 的羥基丙基纖維素粗製反應物。醚化效率為 65.0%。

然後，在 10L 分批式混練機中加入 2250g 之 50℃溫水、59g 冰醋酸，使 1190.8g 上述粗製反應品全量投入，進行溶解。完全溶解時，耗時 20 分鐘。然後，使 118g 之 50 質量%醋酸以 20g/分速度添加，進行中和。使該中和物使用分批式離心分離機、以回轉數 3000rpm 之條件，在 90℃之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 62.2 質量%。使該脫水物以棚段乾燥機、在 80℃下進行乾燥一晚。

使乾燥物使用分批式行星球磨 FRITSH 公司製 P-5、以 255rpm 實施粉碎 60 分鐘。使所得的粉碎物以篩目 75 μ m 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測

定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。

[比較例 1]

使 806g 之粉末狀紙漿(無水換算時為 750g)加入 10L 內部攪拌型反應機，在反應機內加入 300g 之 13 質量%苛性鈉，在 45℃下混合 30 分鐘，製得對無水纖維素而言苛性鈉的質量比為 0.052 之鹼性纖維素。然後，實施氮氣取代，添加 146g 之氧化丙烯(對纖維素而言為 0.195 質量份)，在套管溫度 60℃下進行反應 1.5 小時，製得 1252g 每無水葡萄糖單位之羥基丙氧基取代莫耳數 0.28 的羥基丙基纖維素粗製反應物。醚化效率為 50.9%。

然後，在 10L 內部攪拌型反應機中添加混合 117g 之 50 質量%醋酸，進行中和。使該中和物使用分批式離心分離機、以回轉數 3000rpm 之條件，在 90℃之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 50.1 質量%。使該脫水物以棚段乾燥機、在 80℃下進行乾燥一晚。

使乾燥物使用分批式行星球磨 FRITSH 公司製 P-5、以 255rpm 實施粉碎 60 分鐘。使所得的粉碎物以篩目 180 μ m 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。

[比較例 2]

使 806g 之粉末狀紙漿(無水換算時為 750g)加入 10L 內部攪拌型反應機，在反應機內加入 761g 之 35 質量%苛性鈉，在 45℃下混合 30 分鐘，製得對無水纖維素而言苛性鈉的質量比為 0.355 之鹼性纖維素。然後，實施氮氣取代，添加 161g 之氧化丙烯(對纖維素而言為 0.214 質量份)，在套管溫度 60℃下進行反應 1.5 小時，製得 1728g 每無水葡萄糖單位之羥基丙氧基取代莫耳數 0.28 的羥基丙基纖維素粗製反應物。醚化效率為 43.5%。

然後，在 10L 內部攪拌型反應機中添加混合 800g 之 50 質量%醋酸，進行中和。使該中和物使用分批式離心分離機、以回轉數 3000rpm 之條件，在 90℃之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 65.2 質量%。使該脫水物以棚段乾燥機、在 80℃下進行乾燥一晚。

使乾燥物使用分批式行星球磨 FRITSH 公司製 P-5、以 255rpm 實施粉碎 60 分鐘。使所得的粉碎物以篩目 180 μ m 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。

[比較例 3]

使 806g 之粉末狀紙漿(無水換算時為 750g)加入 10L 內部攪拌型反應機，在反應機內加入 844g 之 43 質量%苛性鈉，在 45℃下混合 30 分鐘，製得對無水纖維素而言苛性鈉的質量比為 0.484 之鹼性纖維素。然後，實施氮氣取代，添加 165g 之氧化丙烯(對纖維素而言為 0.220 質量份)，在套管溫度 60℃下進行反應 1.5 小時，製得 1815g 每無水葡萄糖單位之羥基丙氧基取代莫耳數 0.27 的羥基丙基纖維素粗製反應物。醚化效率為 42.3%。

然後，在 10L 內部攪拌型反應機中添加混合 1088g 之 50 質量%醋酸，進行中和。使該中和物使用分批式離心分離機、以回轉數 3000rpm 之條件，在 90℃之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 66.8 質量%。使該脫水物以棚段乾燥機、在 80℃下進行乾燥一晚。

使乾燥物使用分批式行星球磨 FRITSH 公司製 P-5、以 255rpm 實施粉碎 60 分鐘。使所得的粉碎物以篩目 180 μ m 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性

、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。

[比較例 4]

使薄片狀紙漿浸漬於 43%苛性鈉溶液後，進行壓榨，製得含有 22.2 質量%之苛性鈉、且對無水纖維素而言苛性鈉之質量比為 0.484 之鹼性纖維素。使所得的鹼性纖維素裁成約 1cm 寬之片狀，使以纖維素換算為 350g 之鹼性纖維素加入 5L 容積之反應機中，進行氮氣取代。於其中添加 79g(對纖維素而言為 0.226 質量份)氧化丙烯，在套管溫度 45℃下進行反應 2 小時，在 65℃下進行反應 30 分鐘，製得 857g 每無水葡萄糖單位之羥基丙氧基取代莫耳數 0.27 之羥基丙基纖維素粗製反應物。醚化效率為 42.0%。

其次，如專利文獻 2 及專利文獻 3 所示，使部分粗製反應物以熱水溶解後，進行中和(部分中合法)，使所得的乾燥物以衝擊粉碎進行製作試料。

在 5L 之分批式混練機中加入 1750g 之 50℃的水、52g 冰醋酸，使 857g 上述粗製反應物全量投入，進行溶解。完全溶解時需耗時 30 分鐘。然後，使 633g 之 33%醋酸以 20g/min 之速度添加，進行中和析出。

使該中和物使用分批式離心分離機、以回轉數

3000rpm 之條件，在 90℃之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 75.4 質量%。使該脫水物以送風烤箱、在 80℃下進行乾燥一晚。

使所得的乾燥物使用具有篩目 0.3mm 之篩網的高速回轉型衝擊粉碎機微粉碎機實施粉碎處理，使粉碎物以篩目 75 μ m 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。此外，使所得的粉體之電子顯微鏡照片如第 2 圖所示。第 2 圖係為來自原料紙漿之表面為平滑的纖維狀形態，形成混有藉由溶解步驟所產生的球狀緻密粒子之粉體。

[比較例 5]

於專利文獻 4 中記載的完全溶解後，進行中和，使所得的乾燥物以衝擊粉碎進行製作試料。

在 5L 之分批式混練機中加入 2450g 之 50℃的水，以與比較例 4 相同的方法使 857g 經反應的粗製反應物全量投入，進行溶解(完全溶解)。完全溶解時需耗時 1 小時。然後，使 793g 之 33%醋酸以 20g/min 之速度添加，進行

中和析出。

使該中和物使用分批式離心分離機、以回轉數 3000rpm 之條件，在 90℃ 之熱水中進行洗淨、脫水處理。脫水物之含水率為 80.1 質量%。使該脫水物以送風烤箱、在 80℃ 下進行乾燥一晚。

使所得的乾燥物使用具有篩目 0.3mm 之篩網的高速回轉型衝擊粉碎機微粉碎機實施粉碎處理，使粉碎物以篩目 75 μ m 之篩網過篩，製得目的之低取代度羥基丙基纖維素粉末。以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。此外，使所得的粉體之電子顯微鏡照片如第 3 圖所示。第 3 圖係為藉由溶解步驟所產生的纖維狀粒子少，形成球狀緻密粒子之粉體。

[比較例 6]

除使用具有篩目 0.3mm 之篩網的高速回轉型衝擊粉碎機微粉碎機外，以與實施例 2 相同的方法製得羥基丙基纖維素粉末。以與實施例 1 相同的方法評估該粉體之平均粒徑、比表面積、膨鬆體積密度、休止角、彈性回復率、結

合性、膨脹體積增加率、膨脹體積增加速度，結果如表 1 所示。

而且，與實施例 1 相同地製作抗壞血酸之直打錠，測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)及錠劑質量偏差。結果如表 1 所示。此外，使所得的粉體之電子顯微鏡照片如第 4 圖所示。第 4 圖係為來自原料紙漿之表面為平滑的纖維狀形態所成的粉體。

對鹼性纖維素中之無水纖維素而言苛性鈉之質量比僅影響膨脹特性之結果如第 5 圖所示。第 5 圖係以自添加水開始之測定時間為橫軸，以膨脹體積增加率為縱軸。

實施例與比較例相比時，可知膨脹體積增加率大，膨脹體積增加速度亦大。

表 1

	製造條件						粉末物性										
	紙漿形狀	苛性鈉之質量比*	羥基丙氧基取代度(mol)	醚化反應效率(%)	脫水物含水率(%)	粉碎方式	平均粒徑(μm)	比表面積(m ² /g)	膨鬆體積密度(g/ml)	流動性休止角(°)	彈性回復率(%)	結合性錠劑硬度(kgf)	膨脹體積增加率(%)	膨脹體積增加速度(%/分)	抗壞血酸(直打錠劑)		
															硬度(kgf)	崩壞時間(分)	質量偏差(%)
實施例 1	粉末	0.105	0.28	61.4	58.2	壓密磨碎	42	1.21	0.42	37	3.8	42	330	190	4.1	2.2	0.6
實施例 2	粉末	0.175	0.29	53.6	60.5	壓密磨碎	44	1.12	0.44	37	4.1	45	380	150	4.2	2.4	0.5
實施例 3	粉末	0.280	0.30	46.4	62.2	壓密磨碎	43	1.05	0.45	38	4.5	41	410	110	4.0	2.3	0.5
實施例 4	粉末	0.151	0.35	57.6	59.5	壓密磨碎	51	1.18	0.42	39	4.5	43	502	130	4.5	2.7	0.7
實施例 5	粉末	0.105	0.20	65.0	62.2	壓密磨碎	35	1.01	0.48	36	4.2	36	301	270	3.8	1.8	0.5
比較例 1	粉末	0.052	0.28	50.9	50.1	壓密磨碎	44	0.92	0.44	39	3.8	35	250	200	3.5	3.8	0.6
比較例 2	粉末	0.355	0.28	43.5	65.2	壓密磨碎	41	0.90	0.46	39	6.8	32	260	82	3.3	4.2	0.7
比較例 3	粉末	0.484	0.27	42.3	66.8	壓密磨碎	40	0.88	0.41	39	8.1	31	180	50	3.2	4.6	0.7
比較例 4	薄片	0.484	0.27	42.0	75.4	衝擊粉碎	45	0.75	0.38	45	8.7	25	290	85	2.5	2.4	0.9
比較例 5	薄片	0.484	0.27	42.0	80.1	衝擊粉碎	42	0.45	0.49	39	9.5	10	500	250	1.8	0.5	0.6
比較例 6	粉末	0.175	0.29	53.6	60.5	衝擊粉碎	65	0.81	0.17	55	13.1	31	310	180	3.1	3.0	2.2

*鹼纖維素中對無水纖維素而言苛性鈉之質量比。

由表 1 可知，具有所定的苛性鈉之質量比，且使用壓密磨碎者，由於比表面積變大、彈性回復率變小，故結合性變高，於製劑化時可製得錠劑硬度高的錠劑。另外，由於膨脹體積增加率及膨脹體積增加速度變高，於製劑化時，可製得崩壞時間短的製劑。另外，即使使用壓密磨碎、沒有使用所定的苛性鈉之質量比的粉體，比表面積、結合性、作為崩壞劑之重要膨脹特性之膨脹體積增加率、錠劑之硬度與崩壞時間不佳，如比較例 1～3 之結果所示。而且，比較例 2～3 之結果，作為崩壞劑之重要膨潤滑特性之膨脹體積增加速度亦不佳。即使使用所定的苛性鈉之質量比，使用衝擊粉碎處理取代壓密磨碎處理所得的粉體，比表面積、流動性、結合性、錠劑之硬度與崩壞時間不佳，錠劑質量偏差大，如比較例 6 之結果所示。比較例 4 中，由於使用薄片狀紙漿，故使用含有過量的苛性鈉之鹼性纖維素，膨脹體積增加速度不佳。而且，由於使用衝擊粉碎機，比表面積變小、且彈性回復率變大，故結合性降低。另外，比較例 5 中，由於藉由完全溶解、纖維形態變少，雖休止角低、流動性優異，惟結合性降低。

1) 口腔內崩壞劑

[實施例 6]

使用藉由實施例 1 記載的方法所得的低取代度羥基丙基纖維素，以下述條件製作口腔內快速崩壞錠。

實施例 6 與比較例 7 相比時，具有高的錠劑硬度，且在口腔內之崩壞時間短。另外，實施例 6 之任何錠劑沒有不齊情形，對乳膏狀之服用感而言，比較例 7 中有如在口中含紙之感覺，服用感不佳。

2) 濕式攪拌造粒

[實施例 7]

使用藉由實施例 4 記載的方法所得的低取代度羥基丙基纖維素，使下述組成之粉體加入垂直造粒機 FM-VG-05(帕雷谷(譯音)公司製)中，以主軸 600rpm、切碎機 1000rpm 之回轉數實施前混合處理 1 分鐘、添加 55g 水，進行混合 5 分鐘以進行濕式攪拌造粒處理。

錠劑組成	乙柳鹽胺	210g(70 質量份)
	200#乳糖	60g(20 質量份)
	低取代度羥基丙基纖維素	30g(10 質量份)

使造粒物以篩目 1180 μ m 之篩網過篩後，以流動層乾燥機、吸氣 60℃、流動氣體量 70m³/hr 進行乾燥，直至排氣溫度 45℃為止進行乾燥。

所得的顆粒之平均粒徑、膨鬆體積密度、壓縮度、休止角如表 3 所示。

而且，所得顆粒之平均粒徑、膨鬆體積密度、休止角之測定方法，與低取代度羥基丙基纖維素粉末之測定方法

相同，硬化體積密度及壓縮度係藉由下述方法予以測定。

換言之，硬化體積密度係指在膨鬆體積密度中加入皺摺予以密填充時之體積密度，皺摺係指使試料填充的容器自一定的高度重複落下，在底部輕輕地施予衝擊，使試料予以密填充的操作。因此，硬化體積密度係於測定膨鬆體積密度時，將上面切開予以稱重後，再於該容器上蓋上蓋子(下述宏索卡瓦米谷龍公司製粉末試驗機之預備品)，直至其上緣為止加入粉末，重複 180 次皺摺高度 1.8cm 的皺摺。打摺完成後，除去蓋子，在容器上面切開粉體予以稱重。此等操作，可藉由使用宏索卡瓦米谷龍公司製粉末試驗機(PT-D)予以測定。

另外，壓縮度係表示容積減少程度之值，可以下式求得。

$$\text{壓縮度}(\%) = [(\text{硬化體積密度} - \text{膨鬆體積密度}) / \text{硬化體積密度}] \times 100$$

其次，對 100 質量份上述顆粒而言加入 0.5 質量份硬脂酸鎂後，予以混合，製得打錠用粉體。使用該粉體，以下述條件實施連續打錠。

打錠機 螺旋打錠機(菊水製作所公司製)

錠劑尺寸 直徑：8mm、曲面半徑：6.5mm、錠劑質量：200mg

打錠壓 本壓：1t、預壓：0.2t

打錠速度 40rpm

藉由測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)、日本藥局方摩擦度試驗為基準的下述方法之錠劑摩擦度、於摩擦度試驗後產生間距之錠劑數，評估間距產生率、錠劑質量偏差。

摩擦度試驗係使用日本藥局方記載的摩擦度試驗器，使 20 錠以 25rpm 進行試驗 16 分鐘之質量減少率藉由下述式求取。

$$[\{(試驗前之錠劑質量)-(試驗後之錠劑質量)\}/(試驗前之錠劑質量)] \times 100$$

間距產生率係於上述摩擦度試驗實施後，自錠劑分割成 2 層之錠劑數求取間距產生率。

錠劑質量偏差係藉由測定錠劑 20 錠之質量，求取其變動係數(CV 值)。

所得的結果如表 4 所示。

[比較例 8]

除使用藉由比較例 4 記載的方法所得的低取代度羥基丙基纖維素外，藉由與實施例 7 相同的方法實施濕式攪拌造粒處理。所得的顆錠之平均粒徑、膨鬆體積密度、硬化體積密度、壓縮度、休止角如表 3 所示。

其次，以與實施例 7 相同的方法實施連續打錠處理，進行其評估。結果如表 4 所示。

[比較例 9]

除使用微結晶纖維素 Ceolus PH-101(旭化成化學公司製)取代低取代度羥基丙基纖維素外，藉由與實施例 7 相同的方法實施濕式攪拌造粒處理。惟微結晶纖維素與低取代度羥基丙基纖維素相比時，由於保水性低，使水減量為 36g。所得的顆粒之平均粒徑、膨鬆體積密度、硬化體積密度、壓縮度、休止角如表 3 所示。

其次，以與實施例 7 相同的方法實施連續打錠處理，進行其評估。結果如表 4 所示。

表 3

	平均粒徑 (μm)	膨鬆體積密度 (g/ml)	硬化體積密度 (g/ml)	壓縮度 (%)	休止角 ($^{\circ}$)
實施例 7	96.1	0.512	0.676	24.3	36
比較例 8	96.7	0.479	0.703	31.9	41
比較例 9	95.3	0.494	0.679	27.2	39

實施例 7 與比較例 8,9 相比時，藉由膨鬆體積密度高、重質，壓縮度及休止角低，可得流動性優異的顆粒。

表 4

	錠劑硬度 (N)	錠劑崩壞時間 (分)	錠劑摩擦度 (%)	間隙產生率 (%)	錠劑質量偏差 (%)
實施例 7	94	2.1	0.53	0	0.52
比較例 8	53	0.9	0.63	0	1.1
比較例 9	44	9.2	2.5	40	0.76

實施例 7 與比較例 8 相比時，可得錠劑硬度高，錠劑質量偏差低的優異製劑。而且，使用微結晶纖維素之比較例 9，產生間距且錠劑摩擦度高、錠劑硬度低者，惟實施例 7 係為全部評估項目中皆優異的製劑。

3) 流動層造粒

[實施例 8]

使用藉由實施例 1 記載的方法所得的低取代度羥基丙基纖維素，使下述組成之粉體加入流動層造粒裝置多路傳輸 (multiplex)MP-01(帕雷谷公司製)中，使吸氣 60℃、流動氣體量 50m³/hr、排氣溫度 30~35℃、60g 之羥基丙基甲基纖維素 TC-5R(信越化學工業公司製) 5 質量%水溶液 60g，以 10g/分 之速度進行噴霧、造粒。

錠劑組成	乙醯胺酚	80g(40 質量份)
	200#乳糖	28g(14 質量份)
	玉米澱粉	12g(6 質量份)
	低取代度羥基丙基纖維素	80g(40 質量份)

所得的顆粒之平均粒徑、膨鬆體積密度、硬化體積密度、壓縮度、休止角如表 5 所示。

其次，對 100 質量份上述顆錠而言加入 0.5 質量份硬脂酸鎂後，予以混合，製得打錠用粉體。使用該粉體以與實施例 7 相同的方法實施連續打錠處理，進行其評估。評估所得錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間（試驗液：水）、錠劑質量偏差。結果如表 6 所示。

[比較例 10]

除使用藉由比較例 4 記載的方法所得的低取代度羥基丙基纖維素外，藉由與實施例 8 相同的方法實施流動層造粒處理。所得的顆粒之平均粒徑、膨鬆體積密度、硬化體積密度、壓縮度、休止角如表 5 所示。

其次，以與實施例 8 相同的方法實施連續打錠處理，進行其評估。結果如表 6 所示。

[比較例 11]

除使用藉由比較例 5 記載的方法所得的低取代度羥基丙基纖維素外，藉由與實施例 8 相同的方法實施濕式攪拌造粒處理。所得的顆粒之平均粒徑、膨鬆體積密度、硬化體積密度、壓縮度、休止角如表 5 所示。

其次，以與實施例 8 相同的方法實施連續打錠處理，進行其評估。結果如表 6 所示。

表 5

	平均粒徑 (μm)	膨鬆體積密度 (g/ml)	硬化體積密度 (g/ml)	壓縮度 (%)	休止角 ($^{\circ}$)
實施例 8	150	0.249	0.344	27.6	39
比較例 10	155	0.159	0.246	35.4	48
比較例 11	162	0.188	0.270	30.4	42

實施例 8 與比較例 10,11 相比時，藉由膨鬆體積密度高、重質、壓縮度及休止角低，可得流動性優異的顆粒。

表 6

	錠劑硬度(N)	錠劑崩壞時間 (分)	錠劑質量偏差 (%)
實施例 8	101	1.0	0.52
比較例 10	69	0.7	1.1
比較例 11	37	0.5	0.6

實施例 8 與比較例 10,11 相比時，為錠劑硬度高、錠劑質量偏差少的製劑。

4) 押出造粒

[實施例 9]

除使用藉由實施例 4 記載的方法所得的低取代度羥基丙基纖維素，使下述組成之粉體加入垂直造粒機 FM-VG-05(帕雷谷公司製)中，以主軸 600rpm、切碎機 1000rpm 之回轉數實施前混合處理 1 分鐘、添加 50g 水，混合 5 分鐘

以進行濕式攪拌造粒處理。

錠劑組成	乙醯水楊酸	279g(93 質量份)
	低取代度羥基丙基纖維素	15g(5 質量份)
	羥基丙基甲基纖維素 TC-5E	6g(2 質量份)

其次，使用押出造粒裝置球型造粒機(拉魯頓(譯音)公司製) 1.0mm ϕ 之篩網實施上述濕粉之押出造粒處理，換算成固成分之造粒速度如表 7 所示。而且，使所得的押出造粒物使用球形造粒機(拉魯頓公司製)、以 750rpm 進行球形化處理。然後，以流動層乾燥機、吸氣 60℃、流動氣體量 70m³/hr 進行乾燥，直至排氣溫度 45℃為止進行乾燥。測定所得的顆粒之顆粒強度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)，結果如表 7 所示。

而且，顆粒強度係使用日本藥局方摩擦度試驗機，於其上加入 20 個加有 10g 顆粒之直徑 5mm 的玻璃珠，以 25rpm 進行試驗 4 分鐘後，藉由下述式求取質量減少率，可以下式求得。

$$[\{(試驗前之顆粒質量)-(試驗後之顆粒質量)\}/(試驗前之顆粒質量)] \times 100$$

[比較例 12]

除使用藉由比較例 4 記載的方法所得的低取代度羥基

丙基纖維素外，藉由與實施例 9 相同的方法實施押出造粒處理，換算成固成分之造粒速度如表 7 所示。使所得的濕式造粒物以與實施例 9 相同的方法進行球形化、乾燥。

測定所得的顆粒之顆粒強度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)，結果如表 7 所示。

表 7

	製粒速度 (g/分)	顆粒強度 (%)	顆粒崩壞時間 (分)
實施例 9	274.6	0.7	0.8
比較例 12	108.6	2.1	0.6

實施例 9 與比較例 12 相比時，為製粒速度快、生產性高、所得顆粒之顆粒強度高的優異製劑。

5) 乾式造粒

[實施例 10]

使用藉由實施例 4 記載的方法所得的低取代度羥基丙基纖維素，使下述組成之粉體使用滾筒衝擊機 MINI(福羅因(譯音)公司製)，以輥壓 4MPa、輥回轉數 5rpm、螺旋回轉數 12rpm 進行乾式造粒處理。

錠劑組成	抗壞血酸	50g(10 質量份)
	200#乳糖	245g(49 質量份)
	玉米澱粉	105g(21 質量份)

低取代度羥基丙基纖維素	100g(20 質量份)
硬脂酸鎂	2.5g(0.5 質量份)

使造粒物以篩目 $250\mu\text{m}$ 之篩網過篩，使該造粒物以下述條件實施連續打錠。

打錠機 螺旋打錠機(菊水製作所公司製)

錠劑尺寸 直徑：8mm、曲面半徑：6.5mm、錠劑質量：200mg

打錠壓 本壓：1t、預壓：0.2t

打錠速度 40rpm

評估所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)的結果如表 8 所示。

[比較例 13]

除使用藉由比較例 4 記載的方法所得的低取代度羥基丙基纖維素外，藉由與實施例 10 相同的方法實施乾式造粒處理，以與實施例 10 相同的方法實施連續打錠。測定所得的錠劑之錠劑硬度、日本藥局方崩壞試驗之崩壞時間(試驗液：水)，結果如表 8 所示。

表 8

	錠劑硬度 (N)	錠劑崩壞時間 (分)
實施例 10	60	1.1
比較例 13	41	0.8

實施例 10 與比較例 13 相比時，為崩壞時間同等且錠劑硬度高的製劑。

【圖式簡單說明】

〔第 1 圖〕係表示實施例 1 所得粉體之電子顯微鏡照片。

〔第 2 圖〕係表示比較例 4 所得粉體之電子顯微鏡照片。

〔第 3 圖〕係表示比較例 5 所得粉體之電子顯微鏡照片。

〔第 4 圖〕係表示比較例 6 所得粉體之電子顯微鏡照片。

〔第 5 圖〕係表示實施例 1～3 與比較例 3 所得粉體伴隨時間經過之膨脹體積增加率。

十、申請專利範圍

1.一種低取代度羥丙基纖維素粉末，其特徵為平均粒徑為 $10 \sim 100\mu\text{m}$ ，且以 BET 法所測定的比表面積為 $1.0\text{m}^2/\text{g}$ 以上，以壓縮壓 50MPa 進行壓縮成型時之彈性回復率為 7% 以下。

2.如申請專利範圍第 1 項之低取代度羥丙基纖維素粉末，其中吸水時之膨脹體積增加率為 300% 以上，膨脹體積增加速度為 100%/分以上。

3.如申請專利範圍第 1 項之低取代度羥丙基纖維素粉末，其中休止角 (angle of repose) 為 42° 以下。

4.一種固體製劑，其特徵為使用如申請專利範圍第 1 ~ 3 項中任一項之低取代度羥丙基纖維素粉末。

5.一種低取代度羥丙基纖維素粉末的製造方法，其係為每無水葡萄糖單位之取代莫耳數 $0.05 \sim 1.0$ 之水不溶性、具有吸水膨脹性之如申請專利範圍第 1 項之低取代度羥丙基纖維素粉末之製造方法，其特徵為含有

(1) 在經粉末化的紙漿中添加混合對無水纖維素而言苛性鈉之質量比為 $0.1 \sim 0.3$ 之量的苛性鈉水溶液，製造鹼性纖維素的步驟，

(2) 使所得的鹼性纖維素進行醚化反應，製得粗製反應物的步驟，

(3) 在沒有經由使部分或全部粗製反應物進行溶解的溶解步驟下，使所得的粗製反應物中含有的苛性鈉進行中和的步驟，

(4) 繼 後 之 洗 淨 · 脫 水 步 驟 ,

(5) 乾 燥 步 驟 ,

(6) 進 行 壓 密 磨 碎 之 粉 碎 步 驟

所 成 者 。

6.如申請專利範圍第 5 項之低取代度羥丙基纖維素粉末的製造方法，其中該洗淨·脫水步驟係為同時進行洗淨與使含水率為 65 質量%以下之脫水處理的步驟。