



(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 I471127 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099113079

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl. : *A61J1/03 (2006.01)* *A61J3/06 (2006.01)*
A61K9/20 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/29 歐洲專利局 09159050.5
 2009/04/29 美國 61/173,634

(71)申請人：英特威特國際股份有限公司 (荷蘭) INTERVET INTERNATIONAL B. V. (NL)
 荷蘭

默沙東公司 (荷蘭) MERCK SHARP & DOHME B. V. (NL)
 荷蘭

(72)發明人：米德比克 漢斯 MIDDELBEEK, HANS ALMER (NL)；史密特 喬瑟夫斯 SMIT,
 JOZEFUS A. C. (NL)；維席森 傑柯巴斯 VERHEEZEN, JACOBUS JOHANNES
 ADRIANA MARIA (NL)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 6224905B1

審查人員：蔡宇婷

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：9 共 56 頁

(54)名稱

供人類使用之口服崩解錠劑的製備方法、所製得之口服崩解錠劑、以及含有該口服崩解錠劑的包裝物

A PROCESS FOR PREPARING AN ORALLY DISINTEGRATING TABLET FOR HUMAN USE, AN ORALLY DISINTEGRATING TABLET THUS OBTAINED AND A PACKAGE CONTAINING THE ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備供投與人類對象之口服崩解錠劑的方法，該錠劑含有治療該人類對象之疾病的藥物，該方法包含以下步驟：提供包含該藥物之流體調和物；提供具有至少一個空穴形成於內部之固態元件；冷卻該固態元件至該調和物之凍結溫度以下的溫度；以該流體調和物填充該空穴；在該調和物存在於該空穴時藉由傳導，經由空穴壁，從該調和物提取熱量而使該調和物固化，以形成包含該藥物之固態丸劑，卻不主動形塑該丸劑之全部表面；由該空穴取出該丸劑；及在真空中乾燥該丸劑以獲得該錠劑。本發明也關於該錠劑本身及包含此種錠劑的包裝物。

The present invention pertains to a process for the preparation of an orally disintegrating tablet for administration to a human subject, the tablet containing a medicinal substance to treat a disorder of the human subject, comprising the steps of providing a fluid formulation comprising the medicinal substance, providing a solid element having formed therein at least one cavity, cooling the solid element to a temperature below a freezing temperature of the formulation, filling the cavity with the fluid formulation, solidifying the formulation while present in the cavity by extracting heat from the formulation through a cavity wall by conduction, to form a solid pellet comprising the medicinal substance without actively shaping the entire

surface of the pellet, taking the pellet out of the cavity, and drying the pellet in a vacuum to obtain the tablet.
The invention also pertains to the tablet itself and a package comprising such a tablet.

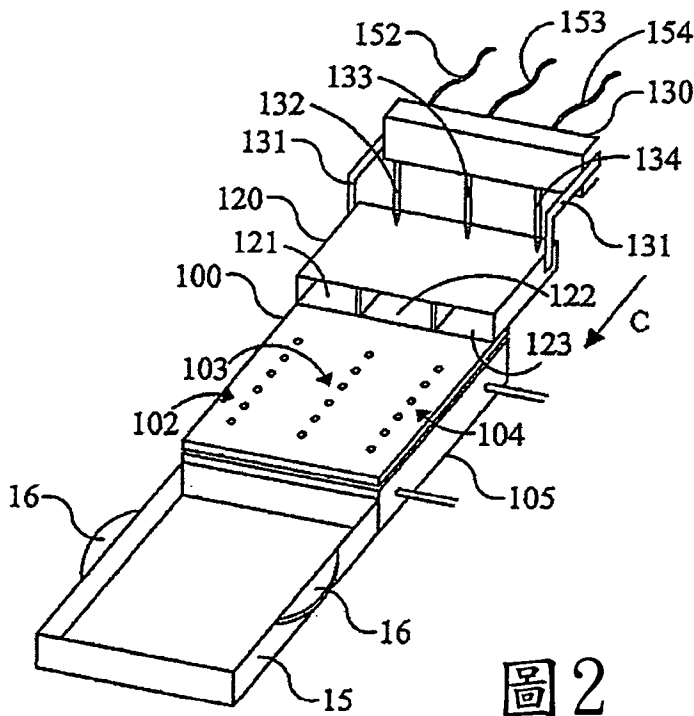


圖2

- 15 . . . 容器
- 16 . . . 把手
- 100 . . . 空穴盤
- 102,103,104 . . . 行
- 105 . . . 冷卻元件
- 120 . . . 收集元件
- 121,122,123 . . . 格子
- 130 . . . 分配單元
- 131 . . . 托架
- 132,133,134 . . . 注射針
- 152,153,154 . . . 管

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099113079

※申請日：099 年 04 月 26 日

※IPC 分類： $A61J \frac{1}{3}$ (2006.01)
 $A61J \frac{3}{6}$ (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

$A61K \frac{9}{10}$ (2006.01)

供人類使用之口服崩解錠劑的製備方法、所製得之口服崩解錠劑、以及含有該口服崩解錠劑的包裝物

A process for preparing an orally disintegrating tablet for human use, an orally disintegrating tablet thus obtained and a package containing the orally disintegrating tablet

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於製備供投與人類對象之口服崩解錠劑的方法，該錠劑含有治療該人類對象之疾病的藥物，該方法包含以下步驟：提供包含該藥物之流體調和物；提供具有至少一個空穴形成於內部之固態元件；冷卻該固態元件至該調和物之凍結溫度以下的溫度；以該流體調和物填充該空穴；在該調和物存在於該空穴時藉由傳導，經由空穴壁，從該調和物提取熱量而使該調和物固化，以形成包含該藥物之固態丸劑，卻不主動形塑該丸劑之全部表面；由該空穴取出該丸劑；及在真空中乾燥該丸劑以獲得該錠劑。本發明也關於該錠劑本身及包含此種錠劑的包裝物。

三、英文發明摘要：

The present invention pertains to a process for the preparation of an orally disintegrating tablet for administration to a human subject, the tablet containing a medicinal substance to treat a disorder of the human subject, comprising the steps of providing a fluid formulation comprising the medicinal substance, providing a solid element having formed therein at least one cavity, cooling the solid element to a temperature below a freezing temperature of the formulation, filling the cavity with the fluid formulation, solidifying the formulation while present in the cavity by extracting heat from the formulation through a cavity wall by conduction, to form a solid pellet comprising the medicinal substance without actively shaping the entire surface of the pellet, taking the pellet out of the cavity, and drying the pellet in a vacuum to obtain the tablet. The invention also pertains to the tablet itself and a package comprising such a tablet.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第 2 圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

15：容器

16：把手

100：空穴盤

102,103,104：行

105：冷卻元件

120：收集元件

121,122,123：格子

130：分配單元

131：托架

132,133,134：注射針

152,153,154：管

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於製備供投與人類對象之口服崩解錠劑的方法，治療該人類對象疾病之含藥物的該錠劑。

【先前技術】

口服崩解錠劑（ODT's，也稱為熔於口的、快熔的、口溶的、速熔的、可口內分散的或快溶的錠劑）是無須攝取水分即可在人類口腔中快速崩解的固態劑型。彼因此克服例如吞嚥問題（特別是對於老年及兒科病患），且可以改良病患之遵囑性。當ODT置於口中時，唾液使其快速崩解（經常是在60秒內，較佳地在30秒內且更佳地在10秒內），且將該劑型分散以致該唾液含有該藥物。該病患或是吞嚥唾液－物質混合物以使該混合物到達胃部，或大部分（若是非全部）的藥物在該藥物到達胃部之前，透過口部、咽頭、食道被吸收，因此防止該藥物之首次通過代謝，且在此加強彼之生體可利用性。

可以使用多種藥物及／或其組合以作為ODT中之活性成分，例如止痛及消炎藥、制酸劑、驅蟲藥、抗心率不整劑、抗菌劑、抗凝血劑、抗抑鬱劑、治糖尿病劑、止瀉劑、治癲癇劑、抗黴菌劑、抗痛風劑、抗組織胺劑、抗高血壓劑、抗瘡劑、抗偏頭痛劑、抗蕁毒鹼劑、抗腫瘤劑及免疫抑制劑、抗精神病劑、抗原蟲劑、抗風濕劑、抗甲狀腺劑、抗病毒劑、抗焦慮劑、鎮靜劑、安眠劑及神經緩解劑

、 β 阻斷劑、影響心肌收縮劑、類皮質脂酮、止咳劑、胞毒劑、消腫劑、利尿劑、酶、抗巴金森藥、胃腸藥、組織胺受體拮抗劑、脂質調節劑、局部麻醉劑、神經肌肉劑、硝酸鹽類及抗咽喉炎劑、鴉片類止痛藥、蛋白質類、肽類、重組體藥物、性荷爾蒙類、避孕藥、殺精子藥、興奮劑等。

特別地，由讓渡給 Farmalyoc 之 US 5,384,124 得知 ODT's（在本申請案中也可指稱為"崩解錠劑"）的製備方法。在該已知的方法中，形成包含一或多種藥物之膏狀物，藉由將該膏狀物分佈在具有預定形狀及尺寸的空穴中，將該膏狀物機械性地分成具有良好限定之形狀及體積的單位劑量，該等空穴存在於聚氯乙烯載體元件中。在分佈該膏狀物之後，載體元件放置於凍乾機中且將該膏狀物凍乾。以此方式，將每一單位劑量形成為錠劑。凍乾法之優點是不僅使該藥物呈極安定形式，也獲得在與液體接觸時崩解的固態劑型。特別地，若該膏狀物原初是以作為載持溶劑之水為底質（"溶劑"一詞包括任何液態介質，其可以作為其他物質用之載體），此種錠劑一般在與水或以水為底質之流體諸如唾液接觸時崩解。

該已知方法正被廣泛地用在生命科學工業中（參見例如 "Orally disintegrating tablets: an overview of melt-mouth tablet technologies and techniques" by Deepak Kaushik, Harish Dureja and T.R. Saini, Maharishi Dayanand University and Shri G.S. Institute of

Technology and Science, as published in "Tablets and Capsules", 30 July 2004) 。 特別地，諸如 Zydis (Catalent Pharma Solutions, Somerset, NJ, USA) 及 Lyoc (Laboratoires Farmalyoc, Maisons-Alfort, France) 之技術使用此已知方法。典型地，起始之膏狀物或流體調和物被製備且分劑置入預先形成之泡罩包中。然後該包（亦即在該包中所存在之材料）被凍結且凍乾以移除水分。所得之結構原是極具多孔性的且當與唾液接觸時快速崩解。事實上，該已知方法是極有利的，因為可以製成極快速崩解之錠劑，且當與參考用之口服固態調合物相比時，該等錠劑顯出適合的藥物動力特性、較佳之病患遵囑性、較高之生體可利用性、及副作用降低（參見 "Fast-Melting Tablets : Developments and Technologies" by Luca Dobetti, in Pharmaceutical Technology Drug Delivery, 2001, pp44-50）。已知的缺點是：該等錠劑具有相對差的機械安定性及高的製造成本。然而這些缺點據相信是由於所用之凍乾方法所固有的：凍乾需要昂貴的設備且固有地獲得機械性較不安定的錠劑，當與例如傳統之壓縮技術比較時。由於此事實，藉由使用最終錠劑包裝物（亦即該泡罩包裝物）作為經過整個方法的載體，進行該已知方法。此固有地意指：每一製造步驟必須被調節以使該方法可與該特別包裝聯合使用。此在多種製造步驟中限制了操作自由度且因此甚至更增加成本價。然而，若有作為崩解錠劑之凍乾產品的優點，則該製造方法之該固有的高成本價被製造者所接受

。 據註明：由先前技藝獲知得到快速崩解錠劑之其他方法。例如，WO 93/12770及US 2006/0057207（二者皆讓渡給Pfizer Inc.）描述一種方法，其中藉由在密閉之模子中壓縮該凍結的丸粒，將該等錠劑在實質遍及其整個表面上被主動形塑。此種已知方法因此延緩錠劑形狀之被動獲得，例如藉由使用經由重力及表面張力之單純作用者。以此方式，可以容易地在受控制之方式下獲得預定形狀。然而此方法是不利的，因為需要相當複雜的印模及衝壓機組零件，此組零件容易有液態調和物由空穴（亦即密閉之模子）洩漏。並且，由於使用壓縮力，凍結之丸粒易於黏至該印模或衝壓機。優點事實上是：藉由壓縮該凍結的丸粒獲得良好機械性而使該凍結丸粒完整地由該空穴取出。

由US 5,382,437及EP 0 450 141得知其他方法，其中該流體調和物被帶入在室溫下之固態元件之開放空穴中，在此之後此元件被放入冷凍庫中30-60分鐘。此舉顯然是有利的，因為亦即該流體調和物會充分地填充該空穴，因此導致尺寸及形狀確實與該空穴之尺寸及形狀相符的凍結的丸粒，且因此導致可預測之丸粒形式。然而缺點是：使用此方法必須進行冷卻－加熱循環且整個方法也相對緩慢。並且，在用該（低黏度）流體調和物填充空穴時，有由該空穴流失流體的危險。

【發明內容】

本發明之目的是要達成一種使用凍乾作為基本技術以獲得供投與人類對象之快速崩解錠劑的方法，該方法具有明顯降低之每錠劑成本價，同時具有優越之崩解性及合適的機械安定性。就此而論，已設想一種依照前言之方法，其包含以下步驟：提供包含該藥物之流體調和物；提供具有至少一空穴形成於內部之固態元件；冷卻該固態元件至低於該調和物之凍結溫度的溫度；以該流體調和物填充該空穴；在該調和物存在於該空穴時藉由傳導，經由空穴壁，從該調和物提取熱量而使該調和物固化，以形成包含該藥物之固態丸劑，卻不主動形塑該丸粒之全部表面；由該空穴取出該丸粒；及在真空中乾燥該丸粒而獲得該錠劑。

申請人意外地發現：藉由下述方式可以獲得ODT之合適的崩解及機械性，同時明顯地增加該製造方法之自由度，且因此開啓明顯降低每錠劑之成本價的可能性：首先以包含該藥物之流體調和物（此也涵蓋以二或多種分開的半調和物填充該空穴，該等半調和物合在一起形成含該藥物之該流體調和物）填充開放空穴，然後藉由簡單地將該流體調和物留在預先冷卻之空穴中且不應用任何主動形成工具以致最終獲得具有僅由重力及表面張力（新月形）所形成之形狀（在該空穴之開放端）的未壓縮的凍結丸粒，而在該空穴中將該流體調和物凍結以形成固態丸粒，從該空穴取出該凍結的丸粒，在此之後乾燥該丸粒（例如在凍乾裝置中）。也發現：在填充該空穴時，使該固態元件在低於該調和物之凍結溫度的溫度下是特別有利的。在第一眼

時，這似乎是不利的：亦即該流體調和物會在接觸該空穴壁時立即開始固化，理論上導致尺寸及形狀與該空穴之尺寸及形狀不相符的凍結丸粒，因此導致不受控之凍結方法及因此無法預測之丸粒形式。然而，申請人發現：對於低於該流體調和物之凍結溫度的溫度而言，可以發現填充速度足夠快而抵銷該流體之立即凝固，僅因為在流體調和物之流中所存在的熱量可以簡單地抵銷由該冷的固態元件所提取之熱或抵銷至少部分之所提取的熱。整體而言，該新的方法更容易控制：固態元件之溫度可以保持在相同程度下，但先前技藝之方法必須進行冷卻－加熱循環。再者，該方法是更快的。在填充該空穴時熱已被提取出。並且，較沒有從該空穴損失流體的危險，因為該流體在進入該空穴之後極快速地冷卻且因此會立即地顯出經增加的黏度。

此新方法在與由 Farmalyoc 得知之最相關的先前技藝有關方面具有數項優點。首先在此新方法中，最終之錠劑包裝物不需要被牽涉在任何該方法步驟中。因此，不僅可以使用標準的便宜包裝物，並且可以利用對其工作最佳化的工具進行每一製造步驟。若使用先前技藝之方法（例如其中使用泡罩包裝物以作為在凍乾機中錠劑用之載體），則必須調節乾燥環境以致相對低之熱量可以傳送透過該（塑膠）包裝物。這可以在乾燥步驟期間明顯地增加在每一錠劑上之熱負荷（例如高的局部溫度）且也可以明顯地增加所需之處理時間。申請人也發現：藉由傳導，透過空穴壁，從該調和物提取熱（意即至少主要部分，亦即多於

50%，較佳地多於80%至100%之待提取以將該調和物凍結之熱係透過該空穴壁藉由傳導被提取）具有明顯正面之影響。此不僅克服或至少減輕先前技藝之在該丸粒上的熱負荷問題，也可以改良最終ODT之機械強度。在該已知方法中，幾乎所有的熱係藉由對流提取，特別是使用環繞該流體調和物流動之氮氣提取熱，直至該調和物被固化且已轉變成凍結的丸粒。雖然可以合適地使用對流以凍結該流體調和物，申請人發現：當使用傳導時，該冷卻程序可以提供具有有利的機械安定性（例如合適之機械強度及／或低的易碎性）的丸粒，同時將其快速崩解性維持在高水準上。此之理由並不清楚，但可能是因為以下事實：藉由傳導之熱提取提供一種更有效率且因此明顯更快之冷卻程序，而導致在該丸粒中構呈分子之不同的排列。據註明：在先前技藝之方法中，少量之熱可以透過該泡罩壁由該流體調和物提取。然而此在本發明之意義中並無資格稱為藉由傳導之熱提取，因為該泡罩包裝物是典型具有0.1至0.2 W/mK之熱傳係數的塑膠，此含示主要的熱是藉由傳導以外之其他方式被提取（亦即利用冷的氮氣流的對流）。

本發明之另一主要優點是：在最終包裝產品中之該錠劑不存在於已將該錠劑形成於其內部之模子中。若使用先前技藝方法，則丸粒形成在該作為模子之泡罩包裝物中。然而在整個方法中丸粒留在其模子中直至將彼轉變成存在於其最終包裝中的錠劑。因此，有高度危險使錠劑或多或少黏至該泡罩壁上且僅可以藉由施加相當大的機械力而移

除。此危險與凍乾錠劑固有不太安定（當與典型的壓縮錠劑相比時）的事實結合常導致錠劑即使在彼可被投服之前即破碎。這可以導致錠劑不能被使用或太少活性成分投予病患。

本發明之另一重要優點是：該凍結步驟不需要在凍乾機本體中進行。在由US 5,384,124得知的方法中，凍結步驟在凍乾機中進行，因為該膏狀物無論如何係存在於泡罩包裝物中。然而，在已知方法中，要花費相當長時間以由該膏狀物提取熱而將其凍結。在本方法中，藉由以下方式，起初之凍結可以明顯更有效率地完成：在分開的步驟中，於所佔用之空穴中固化該流體調和物，且之後將該凍結之丸粒由該空穴中取出，且使之在另一步驟中受到凍乾作用。

然而本發明之另一重要優點是：獲得該固態凍結的丸粒的步驟與可得之乾燥容量無關。因為該凍結丸粒之提供與該乾燥步驟完全無關，該丸粒可以分開地製造且例如被儲存直至可獲得乾燥容量。特別是在該藥物源自生物時，重要的是：一批含此種物質之流體調和物可以完全地加工成凍結的丸粒而與現今可得之乾燥容量無關。並且利用本發明，可能製造在三個維度上具有無任何平面之球形、扁圓形、類似"蛋"或橢圓型之錠劑。如已知的，接近球形之形狀在機械上原是強的，同時該形狀不會明顯地影響該等單元之快速崩解性。

關於由先前技藝得知之印模及衝壓機方法，本方法具

有以下重要優點：該方法沒有從該空穴滲漏該流體調和物的困擾。因為該流體調和物僅簡單地留在該開放的空穴中以待凍結，而無藉由施加例如壓縮力或其他形成該丸粒表面的主動模製技術主動形成該丸粒之整個表面，故無將流體調和物壓出該空穴的危險。並且，明顯地降低該丸粒黏至任何用於主動形成該丸粒之部分的危險。令人驚訝地，藉由簡單地留置該流體調和物以待凍結而不施加任何壓縮力，該丸粒仍可以具有足夠之機械強度以待由該空穴取出供進一步處理，諸如凍乾。

據註明：本發明可與任何藥物及／或其組合同使用。此種物質之典型實例可在EP 1 165 053 B1中發現，開始於第5頁第37行（開始於 "Analgesics and anti-inflammatory agents."）且結束於第7頁第25行（結束於 "...fenfluramine, mazindol, pemoline."）。其他實例是孕激素類型化合物（諸如代唆捷斯萃（desogestrel）、依託諾捷斯萃（etonogestrel）、樂浮諾捷斯萃（levonorgestrel）、諾捷斯特美（norgestimate）、諾瑞捷斯撤明（norelgestromin）、捷斯妥得（gestodene）、諾美捷斯撤乙酸酯（nomegestrol acetate）、代諾捷斯（dienogest）、酢思培瑞（drospirinone）、或任何其他具有孕激素活性之類固醇或非類固醇化合物），雌激素型化合物（諸如雌二醇、雌三醇、美思全醇、乙炔基雌二醇或任何其他具有雌激素活性的類固醇或非類固醇化合物），及在中樞神經系統領域中之化合物（諸如阿思納平（

asenapine)、末他沙平(mirtazapine)、艾斯末他沙平(esmirtazapine)或其他具有CNS活性之化合物)。

本發明是基於數項認知，第一是：最終之凍乾產品在機械上可以是不太安定的，但中間的凍結產物令人意外地沒有此項缺點，雖有該凍結產物不被壓縮之事實。這開啓中間丸粒之另外機械處置的可能性。然而，在該已知之Farmalyoc方法中的此種處置並無意義，因為該凍結的丸粒已存在於冷凍乾燥機內的最終泡罩包裝物中。然而申請人談到第二項認知，亦即在此已知方法中的乾燥步驟是極不具效率的，這主要是因為當使用該最終錠劑包裝物作為在該凍乾機中之載體時，該乾燥空間未恰當地被使用的事實（每一錠劑佔據相當大的空間，因為該等錠劑在包裝物中不能相互靠近）。在該已知方法中該凍乾機之無效率使用是固有的，但可以藉由使用與乾燥步驟中所用之載體不同的凍結步驟用載體以將凍結及乾燥步驟分開而克服。第三項認知是：在該已知方法中，因為該相對慢的凍結步驟，該原初的液態調和物在平衡條件下幾乎被凍結。此典型地當被乾燥時，導致普遍已知之極易碎的終產物。申請人認定：明顯更快之冷卻程序可以導致一種提供更類似非結晶性終產物的固化程序，以致獲得較不易受損之終產物。此可以錠劑之較高的破碎強度或較低之易碎性表示（如在U.S.Pharmacopeia 24/NF19, 1999, p. 2148-2149中所定義的）。

據註明：本發明也關於一種供投與人類對象之口服崩

解錠劑，其中該錠劑具有彎曲表面，較佳地具有在1及1.2之間之相對彎曲度K。依本發明之方法的重要優點是：彼可以獲得具有比依現有技術所製之錠劑更高之機械強度的錠劑。這減輕先前技藝之缺點，諸如需要個別包含每一錠劑於剝離型泡罩包裝物中。利用本發明，可以製成經鬆散包裝或包裝在一般的推透型泡罩包裝物中的錠劑。

本發明也關於一種含有供投與人類對象之口服崩解錠劑的包裝物，該錠劑含有治療該人類對象之疾病的藥物，其中該錠劑較佳但非必須地被個別地包裝在容器中且係使用依本發明之方法形成在空穴中，該空穴與內部填充該錠劑之該容器（如泡罩或泡罩包裝物）不同。如以上所述，本發明之主要優點是：在最終包裝產品中的錠劑不存在於已將彼形成於內部之模子，此優點幾乎消除在最終包裝物中之錠劑黏至其容器，例如在最終包裝物中之泡罩包裝物之泡罩上的機會。此種幾乎消除改良醫生、DVM、病患或相關人士處置該錠劑的方便性。

[定義]

錠劑是一種固態劑型，其例如供直接口服、直腸投服或非經腸投服或供間接投服，如在與載體材料，特別是液體混合後以溶解或分散形式投服。錠劑可與粉末或細顆粒區分，因為錠劑可以個別地經人工處置。錠劑之最小長度是1毫米，較佳是2毫米，更佳是4毫米且典型是（但不必須是）在4至20毫米之間。

口服崩解錠劑是凍乾之錠劑，其在與唾液（例如在口腔中）接觸60秒內，較佳在30秒內，更佳在10秒內崩解。

凍乾或冷凍乾燥作用是一種在製造物質之安定製劑時所用之方法，其係藉由凍結含該物質之流體調和物且在真空下實質移除該經凍結之液體。

真空是在低壓（低於大氣壓）下之空氣或其他氣體。

崩解是失去整體性且變成碎片。"崩解"一詞涵蓋解離（具有分子程度之碎片）。

快速崩解亦即在與液體（特別是37℃之水）接觸時開始崩解且在60秒內，較佳在30秒內，更佳在10秒內完成。

藥物是可用於治療疾病或病症的任何物質，亦即有助於預防、緩和或治癒該疾病或病症的任何物質。此種物質可以是例如化學或生物化合物，諸如天然或合成之肽或蛋白質、（多）醣或任何其他有機或無機分子、死或活的微生物、死或活的寄生蟲等。

流體調和物之凍結溫度是該調和物之堅度由液體轉變成固體（亦即耐受外力卻不改變形狀的堅度）的溫度。

導熱材料是具有至少1 W/mK（瓦特/公尺·°K）的熱傳係數的材料。

抗黏性亦即抵抗黏合之能力。

結晶材料是在平衡狀況下固化時能形成晶體的材料。

膠凝劑是一種作用劑，其在流體內能形成分子網絡以將凝膠堅度，亦即具有至少一些自身支持的能力（並非在所有環境下是自由流動的液體）提供給該流體。"膠凝劑"

一詞也涵蓋包含二或多種各自能在流體內形成分子網絡的不同化合物或材料的作用劑。

凝膠形成材料是下述材料：在流體調和物（特別是水）中4%（w/w）濃度下，在流體調和物被用於調劑目的的溫度下（在用於填充空穴之本情況中係在室溫20℃下），當置於靜止狀態下24小時時，其在該流體調和物中形成凝膠。

非凝膠形成材料是下述材料：在流體調和物（特別是水）中4%（w/w）濃度下，在流體調和物被用於調劑目的的溫度下（在用於填充空穴之本情況中係在室溫20℃下），當置於靜止狀態下24小時時，其在該流體調和物中不形成凝膠。

【實施方式】

ODT理想上符合多項要求，例如供人工處置之充分之機械強度（以使錠劑溶液從包裝物中移除且使該錠劑能放入病患口中），任意地擁有黏液黏著性（例如使錠劑在口中崩解且不到達胃部），同時是非膠黏的，為要不妨礙該錠劑之處置，具有可接受之味道，且提供極快速之崩解作用（以致例如可獲得該藥物之高的血液濃度）。用於製造該等錠劑之液態調和物可以任意地含有添佳劑例如表面活性劑或可被使用以獲得對該錠劑之特定用途有用之最終的錠劑性質的其他物質。此種物質可以是例如色素、增甜劑或其他味道改善或掩蓋劑、防腐劑、螯合劑、抗氧化劑、

界面活性劑、著色劑、pH改良劑或任何其他與該錠劑之其餘成分相容及視需要對預期之病患為醫藥上可接受的物質。

在本發明之一具體實例中，該空穴之體積是小於該丸粒之體積。在該先前技藝之方法中，空穴（或模子）經選擇以確實地對應於待形成之錠劑的尺寸及形狀。然而令人驚訝地，申請人發現：可以使用具有比待形成之錠劑體積更小的體積的空穴。在此具體實例中，該丸粒由該元件之表面突出至該空穴之外部。這是可能的，特別是因為該流體調和物藉由與該冷的元件傳導性的接觸而快速冷卻。這有助於確保：均勻伸出於該空穴之丸粒可被形成。此特別具體實例之優點是：該丸粒可以相對容易地從該空穴移除，因為當與完全被該空穴包封或沉於該空穴中的丸粒相比，在該丸粒與空穴之間的接觸表面是小的。此具體實例之另一優點是：在該錠劑的物理外觀方面，可以提供不連續性，其對應於該空穴與該空穴上之開放空間之間的過渡位址。因為待形成之丸粒突出該空穴，在該空穴入口處在該丸粒之形狀方面可以提供不連續性。此種不連續性可以用來區分該錠劑與其他錠劑（因此是例如公司商標、肖像或顏色之代替方式），或可用來提供有利的機械性。

在一較佳具體實例中，該空穴之體積小於該丸粒體積之50%。在此具體實例中，多於一半的丸粒突出具有該空穴形成於內部之元件。這使該丸粒之移除極容易。為確保從該流體調和物實際合適的熱提取，最小的體積是約15%

，較佳約20%。

在依本發明之方法的特別具體實例中，該調和物包含在室溫下為固態之結晶載體材料及膠凝劑。結晶載體材料具有之優點是：彼可以容易地調製成流體調和物，且彼將良好之機械性提供給該錠劑。膠凝劑被合併以甚至進一步改良該錠劑之機械性。適合之載體材料之實例是糖類，諸如甘露糖醇、葡萄糖、乳糖、半乳糖、海藻糖；及環狀糖類，諸如環糊精；無機鹽類，諸如磷酸鈉、氯化鈉及矽酸鋁類；典型具有2至12個碳原子之胺基酸，諸如甘胺酸、L-丙胺酸、L-天冬胺酸、L-穀胺酸、L-羥基脯胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸及L-苯基丙胺酸。膠凝劑可以是任何能在流體內形成分子網絡以將凝膠堅度提供給該流體的作用劑。此種作用劑可以包含高分子量蛋白質或其他聚合物，但也可以是以小分子為底質，該等小分子可經由該等小分子再組合成為長鏈而形成網絡（如特別由US 6,471,758得知的）。膠凝劑具有之優點是：大的分子將另外之機械安定性提供給最終之錠劑。膠凝劑之典型的實例是明膠類；糊精類；及大豆、小麥及洋車前子之種子蛋白質類；樹膠類諸如加爾膠（guar）、瓊脂、阿拉伯膠、黃原膠及角叉膠；多醣類；藻酸酯類；羧甲基纖維素類；果膠類；聚乙烯基吡咯烷酮等。

在另一具體實例中，該調和物包含3或更多重量%之結晶材料及約4重量%之膠凝劑。典型地，為要獲得ODT，在調和物中結晶載體材料的量保持在3重量%以下。對於

該膠凝劑而言，較佳地使用約4重量%之量。申請人發現：當使用3或更多重量%之結晶載體且同時使用約4重量%之膠凝劑時，令人意外地導致最終錠劑之高機械強度與極良好之崩解性。

在一具體實例中，該膠凝劑包含非凝膠形成材料，較佳是膠原衍生之材料，諸如明膠。雖然該膠凝劑原則上能在液體中形成凝膠，我們發現：有利地，選擇一種在填充該空穴時在該液態調和物中不會或至少不會完全形成凝膠的膠凝劑（這可以藉由選擇一種在該溫度下溶解於該流體調和物中而非形成膠凝劑分子網絡於該流體中的膠凝劑而達成）。這簡化該流體調和物之調劑，若該流體調和物有較不高的黏度及／或較不具非牛頓行為。在分劑之後，在降低溫度時，該膠凝劑會形成凝膠。在一較佳具體實例中，膠原衍生之材料是具有 2×10^4 g/mol之重量平均分子量的明膠（因此具有在15.000及25.000 g/mol之間的真實平均分子量）。申請人發現：使用此種膠凝劑可以獲得較不黏的錠劑且也獲得具有極良好崩解性且同時保持合適機械強度的錠劑，雖然膠凝劑有相對低的分子量。Gelati Sol P（得自Gelita, Eberbach Germany）是此種膠凝劑之良好實例。據註明：膠凝劑強度在傳統上稱為布盧姆（Bloom）。該布盧姆是利用具有直徑0.5英吋之標準活塞使凝膠表面凹陷4毫米所需之力。對於明膠類而言，該膠凝劑係以6.67%之濃度被使用且該凝膠在測試前應保持在10℃下17小時。布盧姆與該凝膠之機械彈性相關且特別是用來將

明膠形是分類。彼通常是在10至300布盧姆之範圍。
Gelati Sol P具有約15-25之布盧姆。

在另一具體實例中，在當填充該空穴時所用之溫度及壓力下，該丸粒之體積大於該流體調和物之自由液滴的最大體積。在此具體實例中，該丸粒之體積大於該流體調和物之單一自由液滴。此具體實例在獲得具有容易人工處置之尺寸的錠劑方面是有利的，基於該具體實例之流體調和物，單一自由液滴會僅是例如 $50\mu\text{l}$ 大。例如，若該流體調和物是以作為溶劑（載體流體）之水為底質，則在 20°C 之溫度及在1大氣壓之壓力下的單一自由液滴是約 $50\mu\text{l}$ 。在凍結及乾燥此種液滴後，直徑是約2.3毫米。對於人工處置而言這是相當小的。製造較大之錠劑是較佳的。在先前技藝中，這是藉由將該流體調和物轉變成一種可獲得最大達1毫升之液滴的調和物而達成。然而對此而言，需要所有種類之添加劑以使該流體調和物有類似凝膠之堅度。這些添加劑不僅使製造方法更為複雜，並且當評估與受測病患之適合性時彼也必須列入考慮。雖然凍結單一液滴具有有利的處理方式，申請人之功勞在於發現：由與多個單一液滴之體積對應之體積所構成之丸粒導致對該流體調和物之構成成分較不嚴苛之條件，這僅是因為需要較少化合物存在於該調和物中。

在另一具體實例中，以該流體調和物填充該空穴的速度係經選擇，以使得將該丸粒由該空穴取出之前，該丸粒在該空穴中的部分的表面本質上是該空穴之該表面的反印

(negative print)。據發現：可以選擇填充速度以使該丸粒之表面（至少與該空穴接鄰之部分）本質上是該空穴之該表面的反印（本質上意指至少就裸視之人類眼睛可見到的）。當該填充速度低於此速度時，會形成不均勻之丸粒表面，因為進入該空穴之流體會在此可以完全將該空穴表面潤濕之前固化。據發現：完全潤濕不僅特別適合形成良好且平滑之丸粒及因此之錠劑，並且也給予機會以在該錠劑中形成商標或任何其他辨識用標記（例如使該錠劑上市之商業當事人的商標或任何其他印記）。對此而言，在該空穴壁中需要具有該印記之鏡面影像（若為正像，則施加在該壁頂部；或為負像，則在該壁中被形成鋸齒狀）。

丸粒在該空穴中之部分的橫截面可以小於該空穴入口處之橫截面。在此具體實例中，該丸粒可以容易地從該空穴中移除，例如藉由使用機械力、空氣壓力、重力等簡單地將該丸粒推出或拉出該空穴。

在一具體實例中，採取一種措施以幫助該丸粒從該空穴壁自動脫附。自動脫附（亦即無任何種類的機械干預）明顯地降低丸粒在從其對應之空穴中移除時被破壞的機率。在該空穴形成於固態元件中的具體實例中，藉由將該固態元件之溫度合適地保持於該流體調和物之凍結溫度之下，幫助該自動脫附。已發現：對於每一流體調和物而言，可以發現那樣低的溫度產生該丸粒之收縮速度，其足以引起該丸粒從該空穴壁自動脫附。對於以水為底質之流體調和物而言，該溫度應是比該調和物之凍結溫度低至少 80°K

，亦即約 -80°C 。較佳地，該差異是約 $100-120^{\circ}$ ，甚至達 196° 。所需之差異依照該調和物之構成而定，但可以藉由從 0 開始增加該差異直至提供自動脫附而簡單地被發現。此種脫附可以容易地被辨識，因為在自動脫附時，可以僅使用重力（轉動該元件使之上下顛倒）將該丸粒簡單地從該空穴移除。在另一具體實例中，藉由化學及／或物理方式將抗黏表面提供給該空穴壁而幫助自動脫附。獲得抗黏表面之一般已知的化學方式是例如具有高氟含量（例如 Teflon®）或高聚矽氧含量的塗層。物理方式是例如類似蓮花葉之結構或一般已知之奈米釘狀物（nanopins）。抗黏表面具有另外優點，就是該丸粒可以在極淺之空穴中形成。然而，缺點是：該表面之完全潤濕以形成該空穴壁之反印本質上是難以達成。

藉由將推力施予該丸粒，而將該丸粒由該空穴取出。已發現：雖然有機械性破壞該經凍結之丸粒的固有危險，在從該空穴移除丸粒同時保持其形狀完整方面，施加推力提供優越結果。在例如正吹動之氣體流上的推力的優點是：可以利用清潔之機械元件進行推動，但空氣流具有固有的無菌問題。在一較佳具體實例中，使用正切導向的力將該丸粒從該空穴推出。據發現：雖然較不直接，但正切力具有以下優點：對該丸粒有較少之機械衝擊，同時甚至改良該移除程序。藉由施加正切力，該丸粒可以開始扭動且在其空穴中轉動而導致容易且可靠之移除且不破壞該丸粒。

多個丸粒在該等丸粒於真空乾燥之前，被放置於填充床中。在此具體實例中，該等丸粒在排列成單一層時不被乾燥，而是填充成多層床之部分。以此方式，可在凍乾機中進行之乾燥步驟是在明顯更高之效率下操作。然而，因為該乾燥程序特別是依照透過該床之熱傳而定，層之數目會限於2或3。因此在另一具體實例中，將丸粒排列於具有底壁及側壁之熱傳導容器中，且將熱源提供在該經填充之丸粒的頂層上方，該熱源具有導向該床之頂層的表面，該表面具有至少0.4之發射係數，在此之後，對該等丸粒施以真空處理，同時加熱至少該容器之底部及該表面以將熱提供給該等粒子以幫助該等丸粒之乾燥。在此具體實例中，在該床中之層數目可以增加超過3。然而，當施加單層丸粒時，可以有利地使用另外的熱源以例如提供更快之乾燥程序，但更加地提供較佳之乾燥結果。在此方面之發射係數（經常標示為 ε ）是由該表面所輻射之能量對由相同溫度之全黑物體所輻射之能量的比率。此比率是吸收及輻射能量的能力的量度。全黑物體會具有 $\varepsilon = 1$ ，同時任何真實表面或物體會具有 $\varepsilon < 1$ 。發射率是一數值且無單位。藉由具有至少0.4之發射係數，經加熱之表面輻射出比該等粒子相對高之熱量。就本發明之意義而論，發射率是在該表面之四個不同溫度（亦即55、60、65及70℃）下所建立之平均發射率。藉由使用商業上可得之發射率測量專用的裝置，諸如Model 205WB of Advanced Fuel Research Inc., East Hartford, CT USA.可以測量發射率。然而此種裝置是

極昂貴的。或者如一般已知的，測量發射率之極簡單之方式是將該表面及具有已知發射率之表面加熱至如熱偶所測得之相同溫度。然後，利用標準之紅外高溫計讀取二表面之溫度。該二個紅外溫度量度的差異起因於該等表面之發射率的差異（也參見 *Applied Optics*, Vol. 13, No 9, September 1974）。

就最終錠劑而論，在一具體實例中，該錠劑包含如上述之在室溫下為固態之結晶載體材料及膠凝劑。並且，該錠劑可以由包含3或更多重量%之該結晶材料及約4重量%之膠凝劑的流體調和物形成。較佳地，該錠劑包含膠凝劑，該膠凝劑包含至少2重量%凝膠形成材料，例如（較佳地）膠原衍生之材料，諸如明膠。另外較佳地添加非凝膠形成材料，例如（較佳地）膠原衍生之材料，諸如明膠，以改良崩解性。此非凝膠形成之明膠可以是具有 2×10^4 g/mol。

[發明之特定實例]

本發明將使用以下非限定性實例更詳細說明。

實例1獲得具有活疫苗成份的 ODT's

實例2獲得含有化學藥物之 ODT's

實例3確定 ODT's之機械安定性

實例4確定 ODT之機械安定性的替代方式

圖 1

圖 1A 概略地顯示在獲得經凍結之丸粒的方法中所用的空穴盤 100 及對應之冷卻元件 105。空穴盤 100 是具有 6 毫米厚度之固態鋼板（由 316 等級之不鏽鋼製成）。在此板中形成 3 行（102、103 及 104）空穴 101。圖 1B 給予第一型空穴之實例。所示之空穴 101 具有半徑 r 為 2.9 毫米且深度 d 為 2.1 毫米之球形。在此種空穴中，可以形成具有約 $100\ \mu\text{l}$ 體積的球形丸粒 30（具有約 2.9 毫米之半徑）。可用於較大錠劑之另一實例顯示於圖 1B 中。此空穴 101' 也是球形的，具有 4.9 毫米之半徑 r 及 4.0 毫米之深度。在此種空穴中，可以形成具有約 $500\ \mu\text{l}$ 體積的球形丸粒 30'（具有約 4.9 毫米之半徑）。事實上也可以提供其他尺寸（例如在 $50\ \mu\text{l}$ 及 $1000\ \mu\text{l}$ 之間）及形狀，以例如獲得扁圓形（亦已知為 "M&M-" 或 "Smartie-" 形）的丸粒、蛋形丸粒、橢圓形（齊柏林飛船形）丸粒等。特別地，藉由分劑成約 $300\ \mu\text{l}$ 的體積，可以在具有 6.0 毫米之長度及寬度和 3.3 毫米深度的扁圓形空穴中形成扁圓形丸粒。

盤 100 在重力下停置在冷卻元件 105 上（在替代之具體實例中，該盤可被夾持於冷卻元件 105）。此元件是中空的不鏽鋼盒，具有約 6 公分之高度。該盒 105 具有入口 106 及出口 107。經由該入口 106，可以在約 -196°C 溫度下供應液態氮（由箭頭 A 指明）。氮（液體及氣體之混合物）在該出口 107 處離開該盒 105（由箭頭 B 指明）。以此方式，當流體調和物被分配於一（或多個）空穴 101 中，該盤 100 可被合適地冷卻以獲得極快速之固化程序。特別依照該流

體調和物之溫度、周圍空氣之溫度、氮流及固態丸粒被製造時之速度，在所示之安排中對於盤 100 而言可以獲得在 -85°C 及 -145°C 之間的平衡溫度。

圖 2

圖 2 概略地顯示獲得經凍結之丸粒的裝置的基本部分。可以見到如圖 1 中所描繪者相同之盤 100 及冷卻元件 105。在前方（該盤 100 之下游）顯示黑色塑膠容器 15，該容器具有供人工握持該容器之把手 16。此容器 15 直接對著冷卻元件 105 放置。藉由使用液態氮冷卻其支撐物（未顯示），此容器被冷卻至約 -45°C 之溫度。在該盤 100 之另一側（上游側），顯示收集元件 120，該元件分成三格 121、122 及 123。此元件在方向 C 上行過盤 100（在元件 120 與盤 100 之表面之間具有約 0.2 毫米之空間）之表面且將經凍結之丸粒由其空穴推出。然後這些丸粒被收集在每一格 121、122 及 123 中且最終被帶入容器 15 中。分配單元 130 經由托架 131 連結至收集元件 120。此單元包含三個分別對應於空穴行 102、103 及 104 之注射針 132、133 及 134。使用該等注射針以將該流體調和物分配在每一空穴中。分別經由管 152、153 及 154 將該流體調和物供應至每一注射針。

當操作該裝置時，使用乾氮氣將週遭空氣冷卻至約 15°C 之溫度。因為週遭空氣之相對高的溫度，以水為底質之流體調和物可以在該裝置之中及周圍被處置，卻無該調和物在管 152、153、154 或注射針 132、133 及 134 中凍結的危

險。使用乾氮氣以防止水在保持於 0°C 以下之多個部分上變為冰的結晶作用。在此方案中，該盤100會具有約 -125°C 之平衡溫度。收集元件120具有約 -35°C 之溫度，且該容器15會具有約 -45°C 之溫度。

該方法開始於在方向C上移動該元件120，直至該等注射針與該第一（上游）空穴重疊。然後，元件120之移動暫時停止，且前三個空穴以流體調和物填充。當完成時，元件120向前移動直至該等注射針與其下之三空穴重疊。然後，這些空穴以流體調和物填充。持續此方法直至所有空穴皆填充該流體調和物。然後，該元件120稍微被上舉（約25毫米）且帶回至在該盤100之上游部分的其原初位置上。然後該元件120再次在所示之方向C上向前行進。在此次，該元件會橫越過在每一空穴中之經凍結的丸粒。該等丸粒由其空穴推出且分別收集於該等格子121、122及123中。在此方法中，每一丸粒可以在其空穴中留置20至90秒（從填充至推出，依照該丸粒之尺寸而定：丸粒愈大，固化程序耗時愈久）。同時，在元件120之上游，經排空之空穴如上文所述地再次被填充。持續此方法直至容器15合適地填充該經凍結之丸粒。

圖 3

圖3是如圖2中所描繪之裝置的部分的概略頂面視圖。在此概略視圖中，顯示收集元件120之內部設置。每一格子121、122及123分別包含內部斜壁141、142及143。每一

這些壁相對於移動方向C傾斜 10° 之角度。該等壁碰撞該等經凍結的丸粒且將彼由其空穴推出。因為每一壁是傾斜的，該等丸粒以正切導向之力推出。此舉優點是：該等丸粒多少有點被扭向其空穴外。已顯出：此明顯地降低丸粒遭破壞之危險。當彼被推出時，該等丸粒被收集在該等格子後面，在此情況中，分別是環繞體161、162及163。在該元件120之下游位置上（鄰近容器15），該等丸粒自動地落入容器15中。

圖 4

圖4概略地描繪填充用注射針連同對應之空穴。該注射針132具有尖端232。設置此尖端232以垂直於盤100之表面，以致該尖端與待形成於空穴101中之該丸粒30的最上方部分重疊。由此位置，該空穴以該流體調和物填充。可以調節填充速度以獲得任何想要之填充程序。例如，當選擇極低速度時，會形成相當不規則形狀的丸粒，尤其是因為該流體將不能完全潤濕該空穴壁。當選擇足夠高之速度時，可以達成完全潤濕。此速度特別是依照該流體在填充該空穴時之真實溫度，該空穴壁溫度，該流體之黏度等而定。對每一調和物而言，藉由進行常規的實驗可以發現此速度。在填充所需量之流體調和物之後，該注射針再行進至其下之空穴。然而，在所有調和物已被分配之時刻與該注射針開始再次行進之時刻之間，較佳使用例如約0.1秒之等待時間。此可以防止機械性地干擾經分劑之丸粒。要

注意：在此特別實例中，描繪球形丸粒30。然而，也可以形成其他形狀。無論如何，該尖端之最佳位置是在待形成之丸粒的正上方部分上。

圖 5

在圖5中，概略地描繪凍乾機（凍乾裝置）。此種凍乾機可以是例如得自 Salm en Kipp, Breukelen, The Netherlands之 Christ Epsilon 2-12D。該凍乾機1包含殼體2及多個攔板3。Epsilon 2-12D包含4 + 1個攔板，為方便之故，這些攔板中的三個（亦即攔板3a、3b及3c）顯示於圖1中。這些攔板分別配備加熱元件5（分別參考數字5a、5b及5c）以均勻加熱該等攔板3。藉由使用處理單元10控制加熱。該殼體連接至泵單元11以在該殼體2內提供合適之低壓。藉由使用冷卻單元12，特別是含有冷凝器者（事實上就是該冷凝器保持在約-60℃下而作為使經昇華之冰冷凝的驅動力），該殼體之內部可被冷卻至如-60℃之低溫。攔板3a及3b備有固定在其底部之黑色PTFE板8及8'。這些板之發射係數是0.78。藉由這些黑色板與該等攔板之間的緊密接觸，這些板可以被實際地加溫至與該等攔板本身相同之溫度。以此方式，該等板8可視為該等攔板3本身以外之熱源。

容器15及15'置於該等攔板上。這些容器由熱傳導材料製成，在此情況中為填充碳黑之聚對苯二甲酸乙二酯。該等容器與彼所停置之該等攔板有熱傳導接觸。在所示之

設置中，該等容器填充經凍結之丸粒 30，因此形成經填充丸粒之床 29 於每一容器中。藉由加熱該等攔板，粒子可以經由經加熱之容器底部及側壁且藉由分別來自經加熱之板 8 及 8' 的輻射而接收熱。據註明：每一容器 15 具有約 20 至 30 公分之長度及寬度及約 4 公分之高度。在填充該容器後之填充床的高度典型是 1.5 至 3 公分。這獲得在 $20/3 \approx 7$ 至約 $30/1.5 = 20$ 之間的床的典型縱橫比值。然而，也可以使用丸粒之單層配置。

圖 6

圖 6 概略地顯示用於確定錠劑之壓碎強度之抗張測試機。此圖是為要測試錠劑 30 之壓碎強度之具有負荷室 400 之 LR5K Plus 抗張測試機（可由 Lloyd Instruments, UK 獲得）的概略側視圖。為此，當錠劑停在支撐物 300 上，利用棒狀物 401 使該錠劑 30 受到負荷力。

圖 7

在圖 7 中，概略地顯示含有依本發明之錠劑的包裝物 500。包裝物 500 包含長方形之基底及多個含有錠劑 30 於其內部的泡罩 501。該泡罩包裝物可以是屬於剝除型，其中固定至該長方形基底的層（未顯示）可被剝除以將每一泡罩打開而將個別的錠劑取出。並且，特別是當錠劑之機械安定性是足夠時，該層可以有更普遍之形式（常是鋁箔），其中將每一錠劑推動透過該層。

圖 8

圖 8 概略地顯示確定 ODT 之機械安定性的替代的裝置。使用此裝置，在被壓透過箔片之後經凍乾之錠劑仍傾向於保持完整。印模 3001 及 3002 是含有 13 直徑之柱狀孔的單元。厚度為 5 微米之鋁箔片 3005 安置於該等印模之間且用橡膠環 3003 覆蓋以防止箔片移動。經凍乾之錠劑 30 安置於該箔片上，且藉由人工施力於玻璃棒狀物 4001，以使用該棒狀物，將錠劑 30 壓透過該箔片。在將錠劑壓透過箔片之後，完整的錠劑或錠劑碎片可收集在印模 3002 下方。

圖 9

圖 9 顯示在進行測試後錠劑或錠劑碎片的實例，以測量被壓透過箔片後仍保持完整的傾向。圖 9a 顯示當被壓透過 5 微米箔片時仍保持完整之錠劑 30。圖 9b 顯示當進行相同測試時被破碎之錠劑 30"。

實例 1

為要獲得含疫苗成分之錠劑，由蛋中收集活的人類感染性流感病毒。含有該病毒之尿囊素流體與安定劑混合。該安定劑由 WO2006/094974 A2 得知，且特別描述於該專利申請案之表 5 中（具有 160 克／升之甘胺酸含量）。添加該安定劑之方法也描述於該專利申請案中，亦即在第 24 頁之"實例"段落的介紹部分的一般提綱中。

使用具有三行依照圖 1B 之空穴的板。在這些空穴之每一者中，在約 0.3 秒內分配約 100 微升之流體調和物。在接觸該空穴壁時調和物會立即開始凍結。然而，在該丸粒大體上被凍結以致彼可機械地被處置之前耗時約 15 秒。在此之後，該等丸粒（其具有約 5.7 毫米之直徑）被推出該等空穴（如連同圖 2 及 3 所說明的），且傳送至凍乾容器 15 中。

將經凍結之丸粒（具有約 -45℃ 之溫度）排在具有約 15 縱橫比之填充床形式的容器 15 中。然後將多個容器放置於該凍乾機中（參見圖 5），該凍乾機已預先冷卻至約 -35℃ 之溫度。該凍乾機進行以下凍乾循環（表 1）。

表 1

過程	時間 [h : m]	溫度 [℃]	真空 [mbar]
凍結	00 : 30	-35	1000
製備	00 : 20	-35	1000
起初昇華	00 : 10	-35	0.370
昇華 1	03 : 00	40	0.370
昇華 2	16 : 00	40	0.370
關閉步驟	00 : 01	4	0.021

如表 1 中可見的，在該等擱板負荷該等經填充之容器之後，擱板首先保持在 -35℃ 之溫度下 30 分鐘（"凍結"過程）。藉此，該凍結之丸粒冷卻至 -35℃ 之溫度。壓力保持在大氣壓下。然後，該等擱板之溫度在 20 分鐘之期間內保持安定於 -35℃，壓力仍是大氣壓（"製備"）。然後，

壓力在10分鐘之時間內降至0.370毫巴，該等擱板之溫度保持在-35℃（"起初昇華"）。在這些條件下，該經凍結之液體已昇華且藉由二個熱源分別經由傳導及輻射將熱供應至該等丸粒。然而，在這些條件下之昇華速度是相當低的。為增加昇華速度，該等擱板在3小時之時間內加熱至40℃之溫度（"昇華1"），且保持在該溫度下16小時（"昇華2"）。壓力保持在0.370毫巴之低值下。在此之後，壓力進一步降低至0.021毫巴，同時擱板溫度降至4℃。此後項步驟耗時1分鐘（"關閉步驟"）。在此之後，完成昇華程序且約98%之該凍結的液體已離開該丸粒，藉此轉變成快速崩解錠劑。然後，溫度約20℃之乾燥的氮氣導入該凍乾機中直至壓力約為大氣壓。此耗時約2分鐘。然後，可以打開該門以取出該等錠劑。當使用本方法時，可以見到：可以獲得均勻的凍乾結果，其可目視為經凍乾錠劑之均勻床。在打開該凍乾機之後，該等錠劑較佳不處於潮濕環境，以試圖防止水冷凝在該等錠劑上。特別地，該等錠劑填充於充滿乾燥空氣或氮氣之櫥櫃內之容器中。在填充該等容器之後，容器被密閉且儲存於涼的地方（4-8℃）直至進一步使用。

以此方式，可以獲得經凍乾之球形錠劑，其具有約5 1/2毫米之平均直徑且其中具有活疫苗成分。

可以使用該等錠劑以提供醫藥包。此包係由含有一或多個錠劑之容器（玻璃或塑膠小瓶）及任意地其他構件組成。藉由將一錠劑置於病患舌下而使該錠劑熔化，可將在

該等錠劑中之疫苗成分投予人類對象。活的流感病毒將經由黏膜進入病患體組織中。

實例 2

爲要獲得含有化學藥物之錠劑，可以使用具有三行依照圖 1C 之空穴的板。在約 2 秒之內將約 500 微升之流體調和物分配於這些空穴之每一者中。在此分劑速度下，空穴壁完全被潤濕且因此該丸粒在該空穴中（在該丸粒由該空穴取出前）之部分的表面是該空穴之該表面的反印（negative print），在此情況中，是不具有凹陷或皺折之平滑表面。若商標（正或反印）要存在於該空穴中，該商標會在該丸粒表面上見到。下文給予可用於製造凍結丸粒之流體調和物的實例。

流體調和物 1：2 重量 % 之阿施那平（asenapine，（3aS,12bS）-5-氯-2,3,3a,12b-四氫-2-甲基-1H-二苯並[2,3:6,7]噁批諾（oxepino）[4,5-c]吡咯順丁烯二酸酯（1:1）；ORG 5222），4 重量 % 經水解之明膠（得自 Croda, Yorkshire, England），3 重量 % 甘露糖醇（PEARLITOL®，C160 型，得自 Roquette, Lestrem, France），及水 QS（quantum sufficiat，亦即添加至達成 100% 之總重量）。

流體調和物 2：16 重量 % 之 SCH 530348 凝血酶重硫酸鹽接受體拮抗劑（TRA；參見 US 7,235,567），3.5 重量 % 經

水解之明膠，3重量%甘露糖醇，3.73重量%檸檬酸鈉二水合物，1.41重量%檸檬酸單水合物及水QS。

流體調和物3：8重量%之TRA，8重量%明膠（Sol P，得自Gelita, Eberbach, Germany），9重量%甘露糖醇，3.73重量%檸檬酸鈉二水合物，1.41重量%檸檬酸單水合物及水QS。

流體調和物4：8重量%TRA，8重量%明膠（Sol P，得自Gelita, Eberbach, Germany），9重量%甘露糖醇，及水QS。

在與空穴壁接觸時該調和物立即開始凍結。然而，在該丸粒基本上被凍結以致彼可被機械地處置之前耗時約45秒。在此之後，該等丸粒（其具有約9.8毫米之直徑）由該等空穴推出（如連同圖2及3所說明的）且帶入凍乾容器15。

該等經凍結之丸粒（具有約-45℃之溫度）以稠密填充單層形式被排在該容器15中。然後多個容器放置於該凍乾機中（參見圖5），後者已預先冷卻至約-35℃之溫度。該凍乾機進行以下凍乾循環（表2）。

表 2

過 程	時 間 [h : m]	溫 度 [°C]	真 空 [mbar]
凍 結	00 : 30	-35	1000
製 備	00 : 30	-35	1000
第 1 部分之起初昇華	00 : 10	-35	0.310
第 2 部分之起初昇華	05 : 00	-15	0.310
昇 華 1	07 : 00	10	0.310
昇 華 2	24 : 00	35	0.310
關 閉 步 驟	00 : 01	35	0.310

如以上描述的，在該"關閉步驟"之後，完成昇華程序且約98%之該經凍結液體已離開該丸粒，以轉變成快速崩解錠劑。然後，溫度約20°C之乾燥氮氣被導入該凍乾機中直至壓力約為大氣壓。此耗時約2分鐘。然後，可以打開該門以取出該等錠劑。該等錠劑填充於在充滿乾空氣或氮氣之櫥櫃內的容器中。在填充該等容器之後，彼被密閉且儲存於涼爽地方（4-8°C）直至進一步使用。藉由將錠劑放入填充37°C溫度之水的燒杯中且測量該錠劑大體上完全崩解（沒有人類肉眼可見到大碎片）所花費的時間，可以測試所得錠劑之崩解作用。以流體調和物1、2、3及4所製成之所有錠劑顯然在5-10秒內崩解。

實例 3

在此實例中描述多種方法以評估錠劑之機械安定性。第一測試是錠劑之易碎性測試，其普遍用來測試錠劑對機械處置之易損性。清楚評估此種易損性的裝置及方法是可得自 DeltaLab, Moirans of France 的 A4113 Tablet

Friability and Abrasion Tester。其他之裝置及方法在商業上也是可得的。

一種評估其他可被使用以將錠劑之機械安定性特徵化的性質的方法是確定錠劑之壓碎強度。此測試方法之原則是：對該錠劑施加張力且測量所得之力直至該錠劑完全被壓碎。為此可以使用 Llyod Instruments (Fareham, Hants, UK) 之 LR5K Plus 抗張測試機。在本實例中，使用 XLC 50N 負荷室（參見圖 6）。衝壓機位移（也稱為"延伸"）速度是 10 毫米／分鐘。力位移變化圖放大三倍被偵測且利用已與測試機一同供應之 Nexygen 軟體測定破裂圖形。其註明：可以利用 Pharmatest PTB 300/301（可得自 Pharmatest, Hainburg, Germany）測量壓碎強度以作為替代方式。

在第一實驗中，一系列之 250 微升的球形安慰錠劑（不含藥物）已利用上述方法製成（實例 2），然而其在空穴尺寸方面不同：半徑是 3.9 毫米且深度是 3.0 毫米。使用多種流體調和物，其分別包含不同量之膠凝劑 Gelita Sol P (Gelita, Eberbach, Germany) 及結晶性載體甘露糖醇 (PEARLITOL® , C160 型，得自 Roquette, Lestrem, France)，以獲得多種不同錠劑。除了這些化合物，流體調和物包含水。在表 5 中，顯示多種組成物。

表 5

批 號	明 膠 (重 量 %)	甘 露 糖 醇 (重 量 %)	水 QS
Sol P1	4	3	93
Sol P2	4	6	90
Sol P3	4	9	87
Sol P4	8	3	89
Sol P5	8	6	86
Sol P6	8	9	83
Sol P7	12	3	85
Sol P8	12	6	82
Sol P9	12	9	79

當利用 Llyod Instruments LR5K 抗張測試機評估錠劑之壓碎強度時，首先負荷隨著延伸度增加。在一段時間之後，當錠劑不合格（亦即破裂）時，負荷增加停止或甚至減少。在破碎時之最大負荷稱為壓碎強度。錠劑壓碎強度之測量結果於表 6 中說明。

表 6

調 和 物	平 均 壓 碎 強 度 (N)
Sol P1	0.71
Sol P2	1.81
Sol P3	2.39
Sol P4	4.11
Sol P5	2.68
Sol P6	4.39
Sol P7	5.89
Sol P8	4.45
Sol P9	4.19

可見到的是：對這些錠劑（其皆以包含3或更多重量%之結晶性載體及4或更多重量%的膠凝劑的流體調和物為底質）而言，平均壓碎強度是相當高的。

在第二實驗中，已利用如上述之方法（實例2）製造任意含有TRA（如在實例2下所述的）作為藥物的一系列500微升的扁圓形錠劑，然而其空穴之尺寸方面是不同的：半徑是12.0毫米且深度是3.0毫米。使用多種流體調和物，其分別包含不同量之膠凝劑Gelita Sol P（Gelita, Eberbach, Germany）及結晶性載體（其係由不同量之甘露糖醇（PEARLITOL®，C160型，得自Roquette, Lestrem, France）及蔗糖（ α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-呋喃果糖苷）所組成）。除了這些化合物，流體調和物包含水QS。在表7中，顯示多種組成物。

表 7

批 號	明 膠 (重 量 %)	甘 露 糖 醇 (重 量 %)	蔗 糖 (重 量 %)	TRA (重 量 %)
K	8	9	2	-
L	8	9	4	-
M	8	12	2	-
N	8	12	4	-
O	8	9	2	8
P	8	12	2	8

每一錠劑之壓碎強度顯然是相同的，亦即約5N。此含示：在此實驗中，另外的蔗糖或藥物對錠劑之強度皆無明顯的影響。在此第一實驗中發現：8重量%的明膠及超

過 9 重量 % 之甘露糖醇給予極良好之壓碎強度，顯然對錠劑（特別是對基本上需要具有高的機械安定性之錠劑）是極適合的。

實例 4

使用連同圖 8 所述之裝置，已測定在加壓透過箔片後錠劑仍保持完整的傾向。此測試在此實例中稱為 "推透測試"。

製造不同組成之錠劑。改變二種不同形式之明膠的量及比例以獲得膠凝劑，其與 Chandrasekhar, R., Hassan, Z., AlHusban, F, Smith, A.M. and Mohammed, A.R. Eur. J. Pharm. Biopharm 72 (2009) 119-129 所出版之數據符合。使用二種形式之明膠：Sol P（一種非凝膠形成之明膠）及 BS 100（一種凝膠形成之明膠）。後項明膠可得自 Gelita, Eberbach Germany。甘露糖醇（PEARLITOL®, 160 型）的量保持在二個濃度下。所有錠劑含有 2%（m/v）之藥物，在此情況下為阿施那平（參見實例 2）。具有 250 微升體積之扁圓形、球形及扁平的錠劑被製造且在推透測試中被測試。為供比較，也測試商業上可得之 250 微升的錠劑（"Tablet"）。此錠劑含有 2% 之藥物，4% 之未知的膠凝劑及 3% 之甘露糖醇。在測試之後，錠劑是完整的或是破裂成無數個碎片，此是由圖 9 中之概略圖所說明的。表 8 摘述結果且呈現當每一組成及特定形狀和體積的 10 個錠劑被測試時完整之錠劑的百分比。據註明：ODT's 通常是如此

地易碎，以致一般了解：在所選之構造中，錠劑將不能保持完整。然而令人驚訝地，據發現：使用本發明可以製作在加壓透過 $5\ \mu\text{m}$ 厚鋁箔時仍保持完整的錠劑。

在表 8 中的結果也暗示錠劑的形狀對於通過該推透測試的影響。扁圓形及球形通常似乎比扁平形優越的。此可能是表現與單元直徑相對之上方或下方的表面的表面彎曲度。依本發明之方法的分劑原則與所分劑之液體具有某一表面張力的事實暗示：錠劑之表面在球形錠劑的情況下可被描述成二個半球形且在扁圓形情況下可被描述成二個相連之球形頂端。因為丸粒在凍乾期間或儲存期間或二期間收縮之事實，分劑的體積並非該錠劑之未來尺寸的合適預測。可能計算該頂端之彎曲度的半徑，且使用廣泛可得之使頂端尺寸與其體積相關的資料，使彼與使用該錠劑之尺寸所得之該錠劑的直徑相關。例如，該錠劑之相對彎曲度 K 由該頂端之彎曲度（ R ）的半徑及該錠劑直徑（ D ）的一半所定義：

$$K = 2R/D$$

較高之相對彎曲度的值與愈扁平的表面有關。在此測試中所用之球狀物具有約 1.0 之相對彎曲度 K 。扁圓形具有約 1.2 之相對彎曲度 K ，且 "錠劑" 具有無限大之相對彎曲度 K 。結論可以是：介於 1 及 1.2 之間 K 的值是最佳的。

表 8

樣 品	明 膠		甘露糖醇 (% w/v)	形 狀	完 整 百 分 比
	Sol P (% w/v)	BS 100 (% w/v)			
1	8	0	9	扁 圓 形	0
	8	0	9	球 形	0
	8	0	0	錠 劑	0
2	0	4	3	扁 圓 形	100
	0	4	3	球 形	100
	0	4	3	錠 劑	0
3	3	1	3	扁 圓 形	0
4	2	2	3	扁 圓 形	10
	2	2	3	球 形	40
	2	2	3	錠 劑	0
5	2	2	8	扁 圓 形	40
	2	2	8	球 形	100
	2	2	8	錠 劑	0
6	1	3	3	扁 圓 形	100
	1	3	3	球 形	80
	1	3	3	錠 劑	0
7	4	0	3	扁 圓 形	0
"錠 劑 "	4 *		3	錠 劑	0

*明膠形式未知

通常，當加壓透過鋁箔時，具有約4%膠凝劑之錠劑對抗破裂似乎具有良好抗性。也發現：至少2重量%凝膠形成之明膠（諸如BS 100）的存在可以獲致在推透試驗中具有極良好分數的錠劑。這可以是因為在這些錠劑中之較高的"網絡"度。然而具有非凝膠形成之明膠（諸如Sol P）作為在膠凝劑中另外的化合物的錠劑是較佳的，因有更

佳的崩解性。

【圖式簡單說明】

圖 1 概略地顯示在獲得經凍結之丸粒的方法中所用的空穴盤及對應之冷卻元件。

圖 2 概略地顯示獲得經凍結之丸粒的裝置的基本部分。

圖 3 是如圖 2 中所描繪之裝置的諸部分的頂面視圖。

圖 4 概略地描繪填充用注射針連同對應之空穴。

圖 5 概略地顯示用於本方法及系統中之乾燥室。

圖 6 概略地顯示用於確定錠劑之壓碎強度的抗張測試機。

圖 7 概略地顯示含有依本發明之錠劑的包裝物。

圖 8 概略地顯示當錠劑被加壓透過箔片時測量錠劑安定性的裝置。

圖 9 概略地顯示被加壓透過箔片的錠劑的實例。

【主要元件符號說明】

1：凍乾機

2：殼體

3a, 3b, 3c：擋板

5a, 5b, 5c：加熱元件

8, 8'：黑色 PTFE 板

10：處理單元

11： 泵 單 元
 12： 冷 卻 單 元
 15,15'： 容 器
 16： 把 手
 29,29'： 床
 30,30'： 丸 粒
 100,100'： 空 穴 盤
 101,101'： 空 穴
 102,103,104： 行
 105： 冷 卻 元 件
 106： 入 口
 107： 出 口
 120： 收 集 元 件
 121,122,123： 格 子
 130： 分 配 單 元
 131： 托 架
 132,133,134： 注 射 針
 141,142,143： 內 部 斜 壁
 152,153,154： 管
 161,162,163： 環 繞 體
 232： 尖 端
 300： 支 撐 物
 400： 負 荷 室
 401： 棒 狀 物

500：包裝物

501：泡罩

3001,3002：印模

3003：橡膠環

3005：鋁箔片

4001：玻璃棒狀物

A：可供應液態氮

B：氮離開盒子105

r：半徑

d：深度

七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備供投與人類對象之口服崩解錠劑的方法，該錠劑含有治療該人類對象之疾病的藥物，該方法包含以下步驟：

- 提供包含該藥物之流體調和物；
 - 提供具有至少一個空穴形成於內部之固態元件；
 - 將該固態元件預冷至該調和物之凍結溫度以下的溫度；
 - 以該流體調和物填充該空穴；
 - 在該調和物存在於該空穴時，藉由傳導，經由空穴壁，從該調和物提取熱而使該調和物固化，以形成包含該藥物之固態丸劑，卻不主動形塑該丸劑之全部表面；
 - 由該空穴取出該丸劑；及
 - 在真空中乾燥該丸劑以獲得該錠劑，
- 其中該空穴之體積小於 50% 之該丸劑體積。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該調和物包含在室溫下為固態之結晶性載體材料及膠凝劑（gelator）。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該調和物包含 3 重量 % 或更多之該結晶性材料及約 4 重量 % 之該膠凝劑。

4. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之方法，其中該膠凝劑包含非凝膠形成材料。

5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該非凝膠形成材料是膠原衍生之材料。

6.如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該膠原衍生之材料是具有 2×10^4 g/mol 之重量平均分子量的明膠。

7.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該丸劑之體積大於在填充該空穴時所用之溫度及壓力下的該流體調和物的自由液滴的最大體積。

8.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中選擇該流體調和物填充該空穴之速度，使該丸劑由該空穴取出之前該丸劑在該空穴中的部分的表面基本上是該空穴之該表面的反印。

9.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中採取一種措施以幫助該丸劑從該空穴壁自動脫附。

10.如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該空穴形成在固態元件中，其中藉由保持該固態元件之溫度適當地低於該流體調和物之凍結溫度，以幫助該自動脫附。

11.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該丸劑被安置在具有底壁及側壁之熱傳導容器中，且其中在該裝填之丸劑的上層上方提供熱源，該熱源具有導向該床上層的表面，該表面具有至少 0.4 之發射係數，在此之後，使該丸劑處於該真空，同時加熱至少該容器之底部及該表面以將熱提供給丸劑以幫助乾燥該丸劑。

12.一種供投與人類對象之口服崩解錠劑，該錠劑含有治療該人類對象之疾病的藥物，其中經由如申請專利範圍第 1-11 項之任一項的方法獲得該錠劑，其特徵在於該錠劑具有彎曲表面。

13.如申請專利範圍第 12 項之口服崩解錠劑，其中該錠劑具有在 1 及 1.2 之間的相對曲度 K。

14.如申請專利範圍第 12 或 13 項的錠劑，其中該錠劑包含膠凝劑，該膠凝劑包含至少 2 重量%之凝膠形成材料。

15.如申請專利範圍第 12 或 13 項之錠劑，其中該膠凝劑包含非凝膠形成材料。

16.一種含有供投與人類對象之口服崩解錠劑的包裝物，該錠劑含有治療該人類對象之疾病的藥物，其中該錠劑分別地包裝在容器中，其特徵在於使用如申請專利範圍第 1 至 11 項之任一項的方法將該錠劑形成在空穴中，該空穴異於包裝該錠劑於內部之容器。

八. 圖式

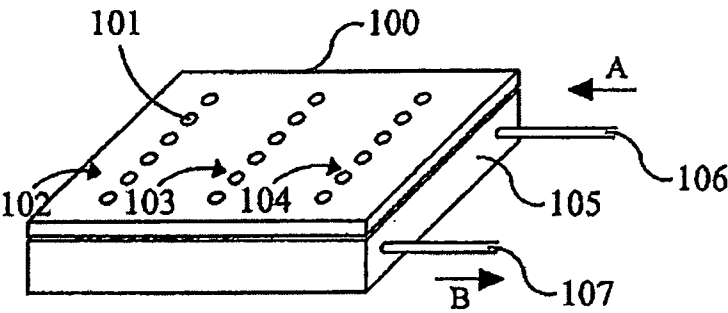


圖 1A

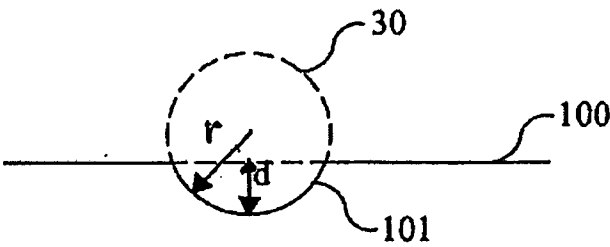


圖 1B

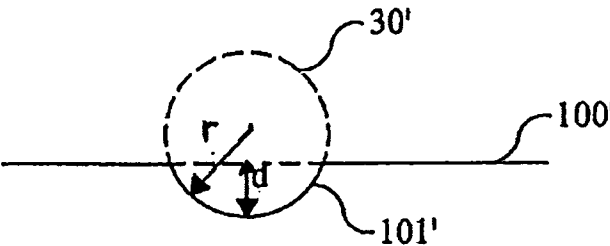


圖 1C

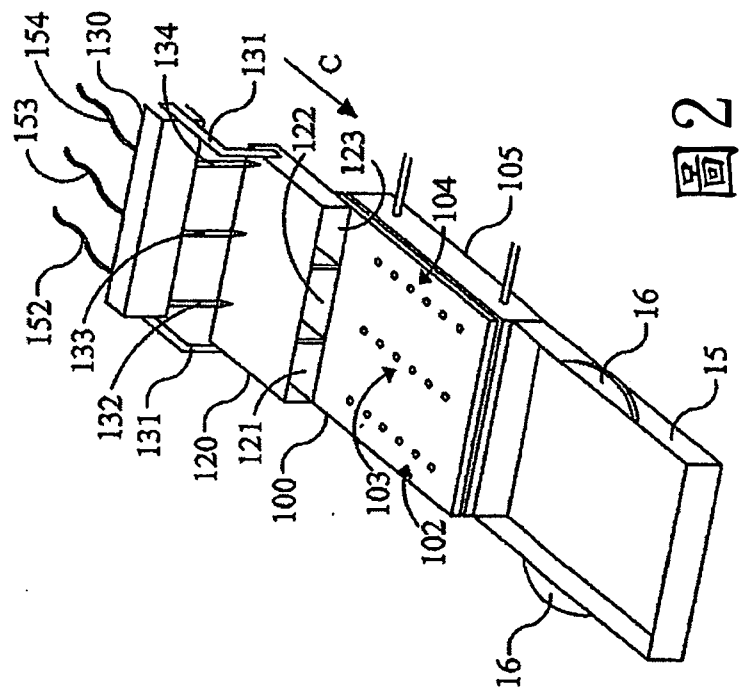


圖2

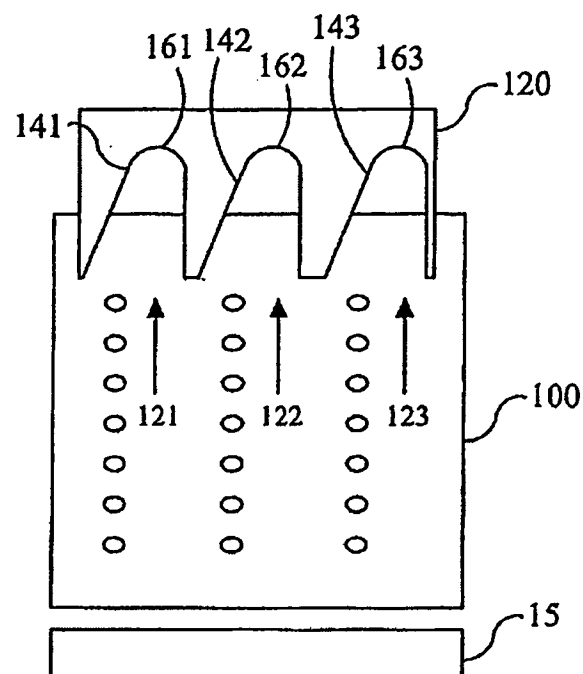


圖 3

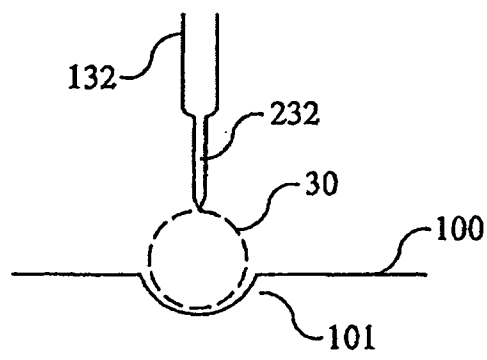


圖 4

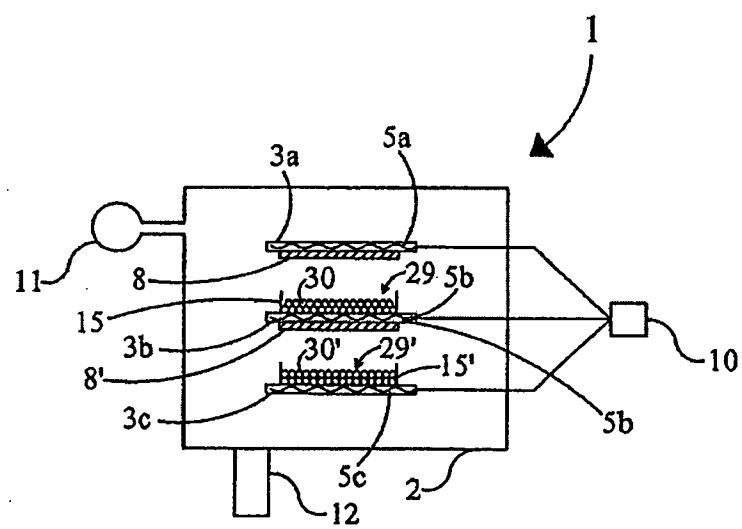


圖5

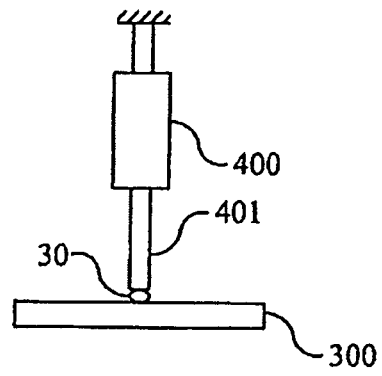


圖 6

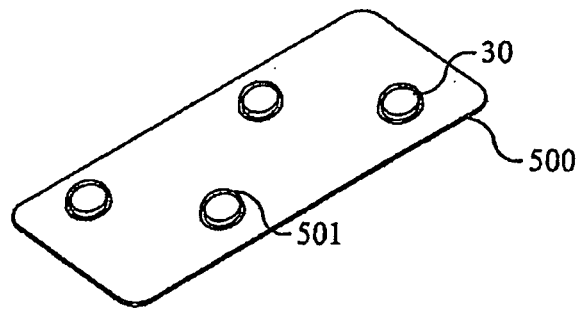


圖 7

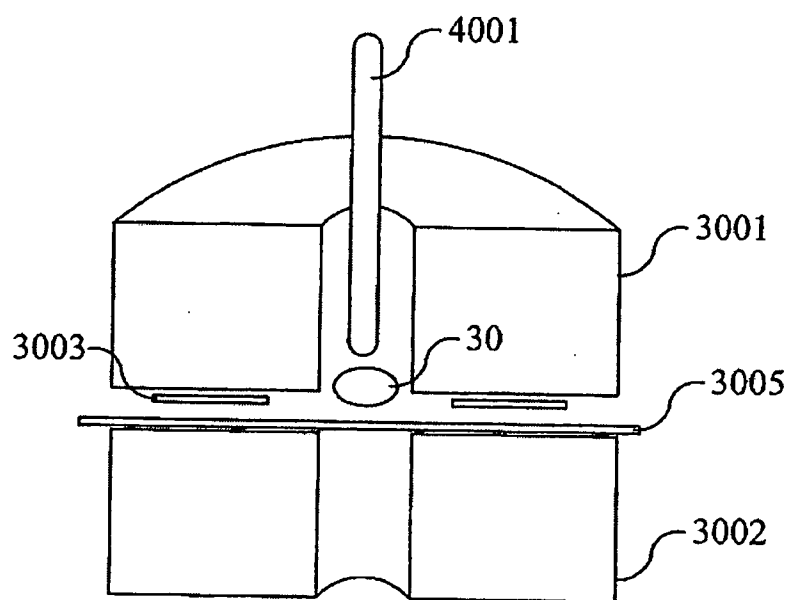


圖8

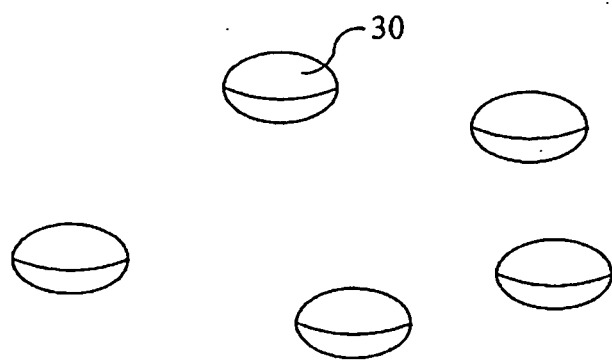


圖 9a

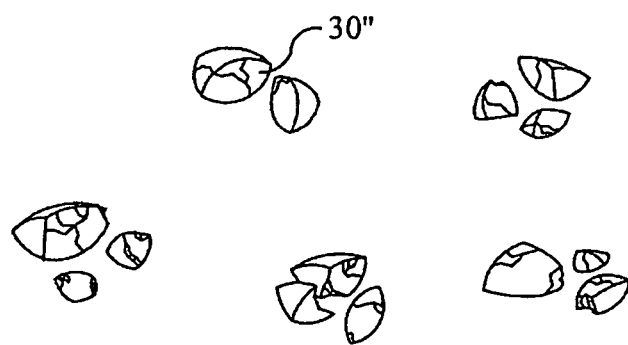


圖 9b