

公告本

I284541

申請日期	90 年 7 月 20 日
案 號	90117830
類 別	A61k 9/16

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	製備直壓錠配方與輔料的方法
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(1) 葉達雄 (2) 葉宏斑
	國 籍	(1) 中華民國 (2) 美國
三、申請人	住、居所	(1) 台北市吉林路九十八巷三號 (2) 台北市吉林路九十八巷三號
	姓 名 (名稱)	(1) 惠民製藥股份有限公司
代 表 人 姓 名	國 籍	(1) 中華民國
	住、居所 (事務所)	(1) 台北市吉林路九十八巷三號
	代 表 人 姓 名	(1) 葉達雄

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權

美國 2001年 5月 1日 09/847,017 有主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱封面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

發明領域

本發明為製備含有藥學活性成分(pharmaceutically-active ingredient) 的直壓錠配方(direct tableting formulation) 或是直壓錠輔料(direct tableting aid) 的一種新的造粒方法。這個新的造粒方法通常在低含量水分或藥劑學可接受溶劑的情況下，將一種或多種稀釋劑(diluent) 或藥學活性成分、黏合劑(binder) 或是崩散劑(disintegrant) 放到密閉的系統中滾動旋轉加熱進行造粒。

本發明可以進一步衍伸到含有這些直壓錠配方或是輔料的錠劑、膠囊或是微粒，或是以這些直壓錠配方或是輔料製造錠劑、膠囊或是微粒的方法。

相關技術之敘述

比較新穎的壓錠步驟通常都與利用直壓錠輔料(賦型劑, excipients)，加入藥物成分後直接壓成錠片有關。直壓錠的輔料需要好的流動性、黏合容納量以及對於不容易壓錠的活性成分有高的容納量。在發展含藥物成分的直壓錠配方也是如此。理想狀況下，錠片應該要有低的脆度跟高的抗碎強度。這些要求有些是相對的，例如：高的抗碎強度通常與錠片的輔料或是活性成分跟黏合劑的接觸點有關。如果降低輔料跟黏合劑的粒子大小就可以達到這樣的要求。但是細的顆粒通常會有很差的流動性，而限制了快

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

速打錠製程的適用性。因此有許多研究針對改善或是修飾輔料(或是藥學活性成分)和黏合劑,以便能夠消除這些矛盾點同時又能保有優勢點。

這一類的直壓錠輔料,通常也稱作多功能賦型劑,在製備上通常經由特殊的製程,包含多種成分,有時候也稱作共製。舉例來說,DE-C 3 506 276 顯示將 α -乳糖單水合物(α -lactose monohydrate)跟纖維素粉末(cellulose powder)結合當作直壓錠材料。DE-A 35 05 433 (USP5006345)顯示結合 α -乳糖單水合物,聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, povidone, PVP)當作黏合劑及不溶性經交聯聚乙烯吡咯烷酮(cross-linked PVP, crospovidone)當作崩散劑會有很好的流動性,在沒有添加額外崩散劑的情況下也會有很好的崩散效果,但是不適合用在高劑量難壓錠的活性成分上,因為它對活性成分的容納量不高以致於所得到的錠片機械性質受到限制。

美國專利第 5840769 號(USP5840769)敘述利用微晶纖維素(microcrystalline cellulose, MCC)當作稀釋劑,PVP當作黏合劑,經交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)當作崩散劑製造直壓錠輔料。本產品可以下列習知溼式造粒方法進行製備,如混合造粒、Shugi造粒、擠壓造粒、穿孔平板造粒、或是流動床造粒。將賦型劑(稀釋劑或崩散劑)或是藥學活性成分,利用黏合劑,例如PVP,溶於水或是有機溶劑中是常用的溼式造粒法。然而,雖然溼式造粒法有廣泛的運用,它含有許多的缺點。

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

溼式造粒的技術常用在藥劑工業上改善壓錠的特性。溼式造粒法通常加入黏合劑溶液使小粒子凝聚形成大的顆粒，進而改善流動性。由於將黏合劑均勻分佈在稀釋劑或藥學活性成分的表面，藉此增加接觸點，增加顆粒的黏合效力及最終錠片的強度。溼式造粒法也可以減少壓錠過程中的粉塵，改善工作環境。溼式造粒法的另一個好處就是可以促進成分在錠片組成中均勻的分散。

溼式造粒必須在適當的槽及控制設備中加入大量的液體。然而溼式造粒的過程中加入的水必須要移除，所以需要乾燥的步驟，因此需要乾燥的設備、比較複雜的製程，同時也增加了整個製程中需要的能源、花費以及時間。同時，利用大量的有機溶劑當作造粒溶液會對操作者跟環境造成傷害。因此需要特殊的預防及設備避免爆炸以及保護接觸溶劑的工作者。

溼式造粒的其他缺點就是，舉例來說，過多的水分會對錠片配方中的活性成分造成負面的影響。例如美國專利第 6103219 號 (USP6103219) 中所討論，溼式造粒的過程中，將微晶纖維素暴露在過多的水分會嚴重降低它的壓縮性，主要原因是纖維素的纖維被軟化了。由於錠片強度被降低了，因此需要加入更多的 MCC 來維持必須的壓縮程度，特別是含有較高的活性成分的時候。增加的 MCC 不但增加了製備的成本，更重要的是增加錠片的大小而更難吞嚥。溼式造粒法使微晶纖維素之壓縮性降低的問題，一直以來都沒有適當的解決方法。

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

在溼式造粒法中使用 PVP (或是其他黏合劑) 的例子非常多 (例如 : WO 93/09763; WO 00/06125; USP 4968509; USP 5200193; USP 5462747)。以大量的水或酒精溶液來分散黏合劑進行溼式造粒仍是製備打錠用顆粒或是緩釋劑型材料最常用的方法。考量過溼式造粒法的缺點之後,我們需要一個更好的方法來改善直壓錠用配方或輔料的流動性,同時又能保有或是改善其他錠片的性質,例如錠片的硬度,而不需要添加過多的液體。

發明概述

本發明的主題就是要發展出一種新的造粒方法,跟傳統的溼式造粒法相比,只使用了極低的水分或是溶劑含量。

本發明的另一個主題就是利用此造粒方法,發展出擁有好的流動性和結合容納量的直壓錠配方,所壓的錠劑會有比較低的脆度和適當的硬度。

本發明進一步的主題就是利用此造粒方法,發展出擁有好的流動性和結合容納量的直壓錠輔料,所壓的錠劑會有比較低的脆度和適當的硬度,同時對難以壓錠的活性成分的容納量也高。

本發明再進一步的主題就是利用此造粒方法,發展擁有好的流動性質和結合容納量的直壓錠配方或直壓錠輔料,所壓的錠劑會有比較低的脆度和適當的硬度,同時也會擁有適當的崩散能力。

(請先閱讀背面之注意事項
再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

本發明更進一步的主題及優點在接下來的討論及實例中會有詳細的說明。

爲了達到上述的這些目的，本發明人發現當含有低水分或是藥劑學上可接受的溶劑、細微分散的黏合劑粉末，在密閉容器內與賦型劑，例如：纖維素粉末（cellulose powder）、微晶纖維素（microcrystalline cellulose）、乳糖（lactose）、澱粉（starch）、和二價磷酸鈣（dibasic calcium phosphate），或是活性成分，例如乙醯胺酚（acetaminophen）或抗壞血酸（ascorbic acid），混合之後滾動旋轉加熱，可以得到具有起始物質所沒有之有利性質的直壓錠配方或輔料。

因此，本發明提供了一種製備直壓錠配方或輔料的特別方法，利用含有低水分或是藥劑學上可接受的溶劑、細微分散的黏合劑，在密閉容器內與賦型劑或活性成分滾動旋轉加熱。

發明之詳細敘述

本發明，命名爲“熱黏式造粒法（Thermal adhesion granulation, TAG）”，是一種特別的造粒方法，以下將詳細的介紹。

本發明提供了製備直壓錠的配方（包含藥學活性成分），或是直壓錠輔料（不含藥學活性成分）的造粒方法。製作方法爲將下列的（A）和（B）放到密閉的瓶子內滾動旋轉加熱到 30-130 °C，較好是 40-110 °C，最好是 60-105

（請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(6)

°C。水分或是藥劑學上可接受的有機溶劑含量大約從 0.1% 到 20%，在密閉系統中混合滾動旋轉直到顆粒形成。

A) 一種或是多種適合壓錠用的賦型劑佔 5-99 重量%，最好是 10-90 重量%。藥學活性成分佔 0-99 重量%，最好是 10-90 重量%。

B) 黏合劑佔總配方重量的 1-95 重量%，最好是 5-50 重量%。

以及選擇性的：

C) 崩散劑佔 0-10 重量%，可以在上述 (A) 和 (B) 混合物造粒之前或之後加入。

根據本發明，對 A)，B) 以及選擇性的 C) 之混合物進行造粒，必須要在密閉系統中，初始水分含量為 0.1 到 20%，較好是 2 到 15%，最好是 4 到 10%，以水分測定儀測試 (例如：Ohaus, Japan)。另外，造粒也可以在含有藥劑學可接受的有機溶劑 (例如：乙醇) 中進行，初始的溶劑含量為 0.1 到 20%，較好是 0.1 到 10%，最好是 0.5 到 5%。

“滾動旋轉”被定義為繞著容器的水平軸旋轉，容器內的粉末混合物會滑動、滾動、流動、落下或是以任何方法沿著容器內壁移動。

組成 A) 中的稀釋劑選擇可以是纖維素粉末 (cellulose powder)、微晶纖維素 (microcrystalline cellulose)、乳糖 (lactose)、澱粉 (starch)、二價磷酸鈣 (dibasic calcium phosphate)、三價磷酸鈣 (tribasic calcium phosphate)、甘露糖醇 (mannitol)、山梨糖醇 (

(請先閱讀背面之注意事項
再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

sorbitol)、蔗糖(sucrose)、右旋糖(dextrose)、醋酸纖維素(cellulose acetate)、羥基丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose)以及其他,或是結合使用。較好是纖維素粉末、微晶纖維素、乳糖、澱粉、二價磷酸鈣。依照本發明較佳具體例來說,微晶纖維素使用的等級是101,90%的粒子大小落在1到125 μm ,平均粒徑大小為10到70 μm 。

組成A)中的活性成分選擇可以是乙醯胺酚(acetaminophen)、抗壞血酸(ascorbic acid)、尼菲迪平(nifedipine)、異布洛芬(ibuprofen)、阿斯匹靈(aspirin),以及其他,或是結合使用。較好是乙醯胺酚和抗壞血酸。

雖然穩定的錠片即使在很低的壓錠力之下就可以由纖維素粉末、微晶纖維素、乳糖、澱粉、二價磷酸鈣這些稀釋賦型劑獲得,但是由於相對的粒子大小很小,導致這些粉末的流動性很差。與黏合劑一起造粒可以藉由增加粒子大小來改善這些稀釋賦型劑之流動性。

組成B)中的黏合劑可以選擇水溶性的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羥基丙基纖維素(hydroxypropylcellulose, HPC)、羥基丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、經低取代的羥基丙基纖維素(low-substituted hydroxypropylcellulose, L-HPC)、羧基甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose)、甲基纖維素(methyl cellulose)、乙基纖維素(ethyl cellulose)、糖(sugar)以及其他,或是結合使用,較好是聚乙烯吡咯烷

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

酮及羥基丙基纖維素。進一步而言，黏合劑中可以包含 0 到 10% (相對於黏合劑而言) 一種或多種抗結塊劑 (anticaking agent)，例如二價磷酸鈣無水物 (dibasic calcium phosphate anhydrous)、二氧化矽 (silicon dioxide) 或是矽酸鈣 (calcium silicate)，較好是二價磷酸鈣無水物。

組成 C) 中崩散劑可以是經交聯聚乙炔吡咯烷酮 (crospovidone, PVP-CL)、乙醇酸澱粉鈉 (sodium starch glycolate, SSG)、網狀的(經交聯)羧基甲基纖維素 (reticulated (crosslinked) carboxymethylcellulose, croscarmellose, CMC-CL)、經低取代的羥基丙基纖維素 (low-substituted hydroxypropylcellulose, L-HPC) 以及其他，或是結合使用，可以在造粒的過程中與混合物一起混合造粒 (顆粒內) 或是造粒後再加入 (顆粒間)，進而促進最後錠片或膠囊的崩散。

本發明較佳具體例中使用之黏合劑是水溶性聚乙炔吡咯烷酮 (PVP)。這是一種細微分散的粉末，不管是溼式造粒或是直壓錠，它常被用在藥劑工業上當作錠片黏合劑。一般而言，PVP 的 K 值為 12-120。本發明使用的 K 值在 20-95，最好是 25-35。K 值的測定是依照美國藥典 USP 24/NF 19 (2000) 之 povidone monograph。

熱黏式造粒實質上是一種乾燥的製程，黏合劑是經由乾燥攪拌與混合物混合，並不是溶於溶液後再加入。為了使黏合的效果達到最好，需要使用細微分散的黏合劑粉末，使黏合劑與稀釋劑或活性成分的接觸點達到最大。通常

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

這些黏合劑，例如 PVP，有很強的吸水性，吸收水分以後很容易變黏而且結塊。細微粉末的 PVP 在儲存的過程中吸收大氣中的水分而結塊是最常發生的問題。爲了幫助促進或是維持細微粉末的黏合劑（組成 B）與稀釋劑或活性成分（組成 A）混合時的均一性，本發明所使用的黏合劑在使用之前可以先加入 0 到 10%，較好是 0.01 到 10%，最好是 2 到 4%（相對於黏合劑而言）的抗結塊劑（anticaking agent）。使用抗結塊劑的較好方法是將黏合劑與抗結塊劑先混合在一起，在攪拌器中磨成細粉，接著過 200 號篩。這個黏合劑/抗結塊劑的混合物可以與組成 A 或選擇性的組成 C 進行造粒。

TAG 系統之能在低水份或是低溶劑含量狀況下造粒是因爲造粒是在密閉系統中進行。因爲可以避免在加熱的過程中產生的蒸氣（從外加的溶液加上粉末內含的溼氣）從系統中散失，造粒液的使用率可以達到最大，因此造粒可以在添加最小的水分或是溶劑量的情況下完成。一般而言，加熱的過程可以使稀釋劑內部的水分轉移到黏合劑。對 TAG 系統更詳細的觀察是熱度在造粒容器上的分佈並不是非常的均勻，這會造成當粉末在加熱的過程中水分在相對較冷的區域凝結在容器內壁。黏合劑，例如 PVP，一般都有較高的吸溼性，任何存在系統中的水分，特別是凝結狀態的水分，會全部被黏合劑吸收，使黏合劑變得有黏性。因爲黏合劑在造粒之前以細微粉末的狀態均勻的分散在稀釋劑與活性成分之間，黏合劑增加的黏性會導致鄰近的粒

（請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

子黏合在一起，最後顆粒在密閉的容器內滾動形成。TAG系統的最佳溫度範圍是隨著稀釋劑、黏合劑、造粒溶液的種類與量的不同而不同。舉例來說，使用有機溶劑所需要的溫度會比使用水來的低。

在活性成分與微晶纖維素、經交聯 PVP 和水溶性 PVP 混合或壓錠的技術上與其他已知的技術比較，例如：EP-A 273 209 或 USP 5840769，應用本發明所製備出來的直壓錠輔料打錠最大的不同就是使用較低的能源、最少污染而且有很廣泛的應用。本發明與之前已知的技術相比需要較少的水分或是有機溶劑，所形成的顆粒特性卻是可以相比擬或是更好的。

本發明”熱黏式造粒法”在許多方面與傳統的溼式造粒法不同：

1)在熱黏式造粒法中，只加入少量的水分到已經含有稀釋劑與黏合劑的混合物中，而傳統的溼式造粒法則是將黏合劑溶解到造粒液中，再與稀釋賦型劑混合。

2)熱黏式造粒法可以定義為一種乾式的製程，因為造粒所需要的液體（水或有機溶劑）比傳統的溼式造粒明顯的低很多。

3)除了乾燥的步驟，溼式造粒法一般都在室溫下操作，而熱黏式造粒法則需要加熱來促進顆粒的形成。

4)在溼式造粒法中，混合的步驟通常都是藉由利用槳、手臂、螺旋槳、切刀或是其他有機械攪拌功用的器具（例如：剪切式造粒使用的行星式混合機，高速混合造粒機

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

), 直接攪拌粉末和液體的混合物或是團塊來達成。或是將粉末懸浮在熱的氣流中, 再噴上黏合劑的溶液 (流動床造粒)。前者的顆粒都是藉著將濕潤團塊過篩來形成, 後者則是將粒子包覆上黏合劑溶液來形成顆粒。熱黏式造粒法中, 藉由將潮濕的粉末在容器中持續加熱滾動旋轉, 並在黏合劑的輔助下粉末慢慢聚集形成顆粒。

5) 溼式造粒法在造粒之後需要乾燥及研磨的步驟, 以形成需要的顆粒大小。這些步驟在本發明中是不需要的, 因為混合物中水分含量很低。

6) 傳統的造粒方法平常都在開放系統中進行, 本發明的熱黏式造粒法則是在密閉系統中進行。

在密閉系統中進行造粒的優點是可以隨著反應器的結構, 將整個系統的狀況控制在一個較高的特異狀態。例如, 在一個可以加熱及乾燥的混合器中, 空間中的氣體可以完全被抽離或是部份真空, 或是灌入惰性或是沒有反應性的氣體 (例如氮氣或氬氣)。即使有供給熱量, 沒有氧氣的存在會增加系統中顆粒的安定性, 也會減少有機溶劑的爆炸機會。在同一個反應器中, 造粒後的真空乾燥步驟也可以用來增加溶劑的回收。

在密閉系統內進行造粒的另外一個優點就是將粉末在製程中所產生的粉塵減到最低。這個技術可以應用在某些不希望在製程中漏出來或是從系統中散失的細微粉末之藥學活性成分, 因為它們是昂貴的或是具有生物活性的。此外, TAG 這種方法也可以被應用在其他的工業, 例如: 營

五、發明說明 (12)

養品製造、食品或動物飼料等。

TAG 的應用可以更進一步衍伸到其他工業或是農業產品的造粒，例如肥料或是殺蟲劑的粉末、顆粒或是微粒。在密閉系統中造粒可以幫助減少有毒或是危險的粉塵產生。

本發明也可關聯到包含 0.01 到 10 重量% (相對於聚乙烯吡咯烷酮) 二價磷酸鈣無水物 (dibasic calcium phosphate anhydrous) 的可溶性聚乙烯吡咯烷酮之粉末混合物。

本發明更進一步關聯到一種直壓錠配方或輔料，其包括：

1) 從 5 到 99 重量% 的纖維素粉末 (cellulose powder)、微晶纖維素 (microcrystalline cellulose)、乳糖 (lactose)、澱粉 (starch)、或是二價磷酸鈣 (dibasic calcium phosphate)；

2) 從 0 到 99 重量% 的乙醯胺酚 (acetaminophen) 或抗壞血酸 (ascorbic acid)；

3) 從 1 到 95 重量% 的可溶性聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone)，其包含 0.01 到 10 重量% (相對於聚乙烯吡咯烷酮) 二價磷酸鈣無水物 (dibasic calcium phosphate anhydrous)；以及

4) 從 0 到 10 重量% 的經交聯聚乙烯吡咯烷酮 (crospovidone)、乙醇酸澱粉鈉 (sodium starch glycolate)、網狀的羧基甲基纖維素 (reticulated

(請先閱讀背面之注意事項
再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

carboxymethylcellulose) 、或是經低取代的羥基丙基纖維素 (low-substituted hydroxypropylcellulose) 。

本發明可以更進一步關聯到使用本發明製備的直壓錠配方或輔料所製成的錠片、膠囊、或是微粒，以及製備這些錠片、膠囊或微粒的方法。

本發明以下面的實例作更詳細的敘述。以下的實例是爲了更詳細的說明本發明，並不是要限制本發明的範圍。

實例

本發明中的實例所使用的稀釋 (填充) 賦型劑包括微晶纖維素 101 (MCC 101) 、乳糖 (乳糖無水物, Borculo) 、澱粉 (澱粉 1500, Colorcon) ，以及二價磷酸鈣無水物 (DCP, Fujicalin SG, Fuji Chemical) 。會選擇這些賦型劑是因爲它們最常被應用在壓錠用稀釋劑。選擇使用這些賦型劑就是爲了要證明本發明可以廣泛的運用，並不是要限制本發明的範圍。這些賦型劑的基本物性及壓錠性質，包括 Ludipress[®] (含 93% 乳糖，3.5% Kollidon[®] 30, 3.5% Kollidon[®] CL, BASF) 以及 Avicel[®] PH 200 ，一種微晶纖維素 (FMC Corporation) ，列在表格 1 中。本發明中所有的實例都會在黏合劑中加入 3 重量% (相對於黏合劑) 的二價磷酸鈣無水物 (Fujicalin[®], Fuji Chemical, Japan) 當作抗結塊劑。因此，實例中黏合劑的百分比是名義上的百分比，其中還包含了些微量的二價磷酸鈣無水物。

爲了測定本發明中賦型劑、顆粒及直壓錠輔料之粉體

(請先閱讀背面之注意事項)
裝
寫
本
頁

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

性質，我們偵測了以下的參數：平均粒徑 (mean particle size) 大小 (利用 37 到 800 μ m 篩網大小過篩)，粉末的安息角 (repose angle)，粉末的鬆密度 (bulk density)，以及粉末的振盪密度 (tapped density) (使用 A.B.D. Fine Particle Characteristics Measuring Instrument, Tsutsui, 日本製)。粉末的流動性以安息角及卡氏係數 (Carr's Index) 來表現，卡氏係數由下列公式計算：

$$\text{Carr's index (\%)} = \frac{(\text{tapped density} - \text{bulk density})}{\text{tapped density}} \times 100\%$$

安息角及卡氏係數的數值越低代表流動性越好。爲了測定本發明中賦型劑、顆粒及直壓錠輔料所製作之錠片的特性，我們使用 Sankyo Pio-Tec SK-02 Tablettability Tester (日本製) 以 49 MPa (500Kg) 的壓錠力製作錠片 (直徑 11.3mm，0.5g)。錠片的硬度 (直徑方向的抗張強度，tensile strength) 是在同一台機器上測得。錠片的粉碎度 (friability) 及崩散時間 (disintegration time) 分別在 Aikho (日本製) AE-20 Roche Friabilator (20rpm; 5min; n=10) 及新光 (台灣製) SK-0004 錠片崩散測定器 (n=6) 上測得。

(請先閱讀背面之注意事項
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

表格 1

特性	MCC 101	乳糖	澱粉	DCP	Ludipress®	Avicel® PH 200
平均粒徑 (Mean Size, μm)	50	90	80	113	170	180
安息角 (Angle of Repose, deg) ^a	54.33 ± 1.53	40.33 ± 0.58	40.68 ± 0.58	41.33 ± 0.58	35.67 ± 0.58	46.00 ± 1.00
嵩密度 (Bulk Density, g/ml) ^a	0.256 ± 0.002	0.635 ± 0.006	0.623 ± 0.007	0.387 ± 0.002	0.527 ± 0.002	0.324 ± 0.001
震盪密度 (Tapped Density, g/ml) ^a	0.397 ± 0.002	0.811 ± 0.011	0.784 ± 0.006	0.455 ± 0.002	0.600 ± 0.002	0.411 ± 0.001
卡氏係數 (Carr's Index, %) ^a	35.58 ± 0.71	21.63 ± 0.34	20.56 ± 0.21	14.94 ± 0.14	12.20 ± 0.53	21.04 ± 0.35
抗張強度 (Tensile Strength, MPa) ^b	2.677 ± 0.493	NT ^c	0.191 ± 0.017	NT ^c	0.302 ± 0.043	3.154 ± 0.373
脆度 (Friability, %)	0.20	NT ^c	1.03	NT ^c	2.99	0.20
崩散時間 (Disintegration, sec)	>900	NT ^c	<420	NT ^c	<40	<440

^a 平均值 \pm SD, n=3; ^b 平均值 \pm SD, n=10; ^c NT: 在 500 kg (49 MPa) 的測試條件下無法形成錠片。

(請先閱讀背面之注意事項
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

實例 1

以不同的賦型劑製備直壓錠輔料

直壓錠輔料以下述的方法製備，也就是熱黏式造粒法。首先，拿 K 值為 30 的水溶性 PVP (Kollidon® 30, BASF)，以下以 "PVP K30" 表示，內含有 3% 二價磷酸鈣無水物，與微晶纖維素 101 (顆粒 A)、乳糖 (顆粒 B)、澱粉 (顆粒 C) 或二價磷酸鈣 (顆粒 D)，以 10 重量 % 混合。此一黏合劑與稀釋劑的混合物以噴霧的方式加入 5% (相對於混合物總重) 的水氣，並攪拌均勻。接著放到預熱的玻璃瓶中，密閉，然後放到紅外線燈下加熱到 90-105 °C，並滾動旋轉 3 到 20 分鐘直到顆粒形成。在造粒的過程中，要間斷性的震盪瓶子，避免粉末吸附過多的凝結水氣而附著在玻璃瓶內壁。產生的顆粒立即過 24 號篩 (800 μ m)。最後顆粒可以在降到室溫後直接使用，或是，有必要的話可以進一步在紅外線燈下或是其他可用的設備下進行加步乾燥。這個製程的顆粒組成及特性列在表格 2A 中。與表格 1 中原始材料比較，很明顯的可以看到顆粒 A 到 D 的粒徑大小、密度、流動性、錠片強度以及崩散時間都有很明顯的改善。除了顆粒 A 到 D 中使用的稀釋劑，TAG 這個製程也可以應用到其他的稀釋劑，或是其他等級的 MCC、乳糖、澱粉或 DCP 的造粒。例如，使用比較大顆粒等級的微晶纖維素 (例如：102 等級，平均粒徑大小為 90 μ m) 當作原始材料，可以得到較大的顆粒。

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

表格 2A

%組成	顆粒 A	顆粒 B	顆粒 C	顆粒 D	顆粒 E	顆粒 F	顆粒 G
MCC 101	90.0				95.0	90.0	85.0
乳糖		90.0					
澱粉			90.0				
DCP				90.0			
PVP K30	10.0	10.0	10.0	10.0	5.0	10.0	15.0
外加水分(%)	5	5	5	5	5	5	5
平均粒徑 (Mean Size, μm)	212.4	326.0	515.2	200.7	123.0	239.9	419.0
安息角 (Angle of Repose, deg) ^a	42.67 ± 0.58	35.00 ± 1.00	38.33 ± 0.58	32.00 ± 0.00	49.33 ± 1.53	43.00 ± 1.00	41.33 ± 1.00
高密度 (Bulk Density, g/ml) ^a	0.205 ± 0.003	0.524 ± 0.004	0.443 ± 0.003	0.454 ± 0.002	0.216 ± 0.001	0.213 ± 0.002	0.223 ± 0.004
震盪密度 (Tapped Density, g/ml) ^a	0.255 ± 0.001	0.561 ± 0.005	0.458 ± 0.001	0.505 ± 0.003	0.291 ± 0.001	0.253 ± 0.002	0.245 ± 0.004
卡氏係數 (Carr's Index, %) ^a	19.69 ± 0.88	6.52 ± 0.08	3.17 ± 0.69	10.08 ± 0.86	25.58 ± 0.23	15.59 ± 0.29	9.11 ± 0.74
抗張強度 (Tensile Strength, MPa) ^b	3.077 ± 0.329	2.234 ± 0.802	1.077 ± 0.161	1.162 ± 0.124	3.324 ± 0.469	3.125 ± 0.205	3.529 ± 0.264
脆度 (Friability, %)	0	0.60	0.81	1.42	0.20	0.40	0
崩散時間 (Disintegration, sec)	>900	<375	<190	<180	>900	>900	>900

^a 平均值 \pm SD, n=3; ^b 平均值 \pm SD, n=10

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

實例 2

以不同比例之 PVP 製備直壓錠輔料

直壓錠輔料以類似實例 1 的方法製備，唯一差別於在本實例中，PVP K30 以不同的比例（5%（顆粒 E），10%（顆粒 F），和在 15%（顆粒 G））與微晶纖維素 101 混合，接著以熱黏式造粒法進行造粒。整體的水分增加量為 5%。此組成的結果列在表格 2A 中。很明顯的看到隨著 PVP 添加量的增加可以增加顆粒的大小及流動性。三者之間的錠片抗張強度並沒有統計學上的差異。

實例 3

以較大比例之 PVP 製備直壓錠輔料

直壓錠輔料以類似實例 1 的方法製備，唯一差別於在本實例中，PVP K30 以 50% 的比例與微晶纖維素 101（顆粒 H）、乳糖（顆粒 I）、澱粉（顆粒 J）或二價磷酸鈣（顆粒 K）混合，接著以熱黏式造粒法進行造粒。整體的水分增加量為 5%。此組成的結果列在表格 2B 中。與使用 10%PVP 的顆粒 A、B、C 和 D 相比，很明顯的看到使用 50%PVP 會降低顆粒的粒徑大小。

實例 4

以不同水分含量之 PVP 製備直壓錠輔料

直壓錠輔料以類似實例 1 的方法製備，唯一差別於在本實例中，PVP K30 以固定的比例（10%）與微晶纖維素混

（請先閱讀背面之注意事項再寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

合，但是添加不同的水分（5%（顆粒 L），10%（顆粒 M），15%（顆粒 N）），接著以熱黏式造粒法進行造粒。此組成的結果列在表格 2B 中。比較三種不同的水分含量，很明顯的看到，5%的水分添加量製作出的顆粒最大而且流動性最好。同時也可以明顯的看出，增加水分含量會降低顆粒的形成。本發明與傳統溼式造粒法最明顯的不同，就是在較低的水分含量下可以有較佳的狀態。另外，組成相同之顆粒 A、F 及 L 的特性也相近，藉此也可以看出熱黏式造粒法的再現性。

（請先閱讀背面之注意事項再
為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

表格 2B

%組成	顆粒 H	顆粒 I	顆粒 J	顆粒 K	顆粒 L	顆粒 M	顆粒 N
MCC 101	50.0				90.0	90.0	90.0
乳糖		50.0					
澱粉			50.0				
DCP				50.0			
PVP K30	50.0	50.0	50.0	50.0	10.0	10.0	10.0
外加水分(%)	5	5	5	5	5	10	15
平均粒徑 (Mean Size, μm)	162.6	204.7	151.4	195.1	196.1	156.6	144.8
安息角 (Angle of Repose, deg) ^a	49.00 ± 1.00	44.33 ± 3.51	38.67 ± 1.16	38.33 ± 0.58	44.67 ± 0.58	50.00 ± 1.00	56.33 ± 0.58
高密度 (Bulk Density, g/ml) ^a	0.296 ± 0.002	0.430 ± 0.001	0.425 ± 0.001	0.415 ± 0.001	0.209 ± 0.002	0.234 ± 0.001	0.239 ± 0.002
震盪密度 (Tapped Density, g/ml) ^a	0.385 ± 0.001	0.523 ± 0.001	0.531 ± 0.001	0.495 ± 0.001	0.258 ± 0.001	0.301 ± 0.001	0.294 ± 0.001
卡氏係數 (Carr's Index, %) ^a	23.08 ± 0.56	17.82 ± 0.07	19.97 ± 0.21	16.12 ± 0.17	19.17 ± 0.58	22.31 ± 0.17	18.61 ± 0.23
抗張強度 (Tensile Strength, MPa) ^b	6.931 ± 0.941	6.470 ± 1.087	4.362 ± 0.907	1.284 ± 0.322	3.277 ± 0.398	2.761 ± 0.212	3.197 ± 0.292
脆度 (Friability, %)	0	0.20	0.20	0.40	0.20	0	0
崩散時間 (Disintegration, sec)	>900	>900	>900	>900	>900	>900	>900

^a 平均值 \pm SD, n=3; ^b 平均值 \pm SD, n=10

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

實例 5

以不同黏合劑、濕潤溶液及系統狀態製備直壓錠輔料

本實例證明瞭以不同黏合劑、濕潤溶液及系統狀態製備直壓錠輔料。本實例中的熱黏式造粒法與前述的大致相同，有些改變列在下面。微晶纖維素 101 在所有的顆粒中都使用 90% 量。顆粒的組成及特性，包括實例 1 中的顆粒 A，都可以在表格 3 中找到。顆粒 A' 的組成與顆粒 A 類似，除了添加 3.5% 經交聯聚乙烯吡咯烷酮 (crospovidone) 當作顆粒內崩散劑 (經交聯聚乙烯吡咯烷酮在熱黏式造粒之前先與 MCC 和 PVP K30 混合)。顆粒 Q 中，10% 的 PVP K30 與 MCC 混合，但少量的乙醇 (大約 1.5%) 取代水當作濕潤溶液。當以乙醇當作造粒溶液時，加熱溫度大約為 70-90 °C。在表格 3 中可以很明顯的看到，乙醇在熱黏式造粒法中是可以當作濕潤溶液，雖然所形成的顆粒 (顆粒 Q) 與以水當作濕潤溶液 (顆粒 A) 相比小了一點。在顆粒 R 中，10% 的羥基丙基纖維素 (HPC, Klucel® EXF, Aqualon) 與微晶纖維素混合。1.5% 的乙醇再度當作濕潤溶液。可以很明顯的看到，使用 HPC 也可以產生很好的顆粒，證明熱黏式造粒法可以用在包含不同黏合劑的壓錠用混合物上。

爲了證明密閉系統在熱黏式造粒法中的必須性，兩系列的顆粒 (組 T，加入 5% 水；組 U，加入 1.5% 乙醇)，都含有 10% PVP K30 和 90% MCC 101，在開放系統中進行造粒。分別比較組 T 和組 U 及密閉系統中的顆粒 A 及顆粒 Q，可以很明顯的看到，本發明的熱黏式造粒法並沒有辦法

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

在開放系統中完成。這個結果也證明瞭 TAG 不光只是在低水分含量下進行溼式造粒而已。組 T 和 U 無法形成顆粒同時也區分了本發明與經水分活化之乾式造粒 (moisture-activated dry granulation, MADG) 造粒法之間的不同。熱黏式造粒法一定要在密閉系統中進行說明的本發明的獨特性，因為傳統的溼式造粒法都是在開放系統中進行。

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

表格 3

% 組成	密閉系統				開放系統	
	顆粒 A	顆粒 A'	顆粒 Q	顆粒 R	顆粒 T	顆粒 U
MCC 101	90	86.85	90	90	90	90
PVP K30	10	9.65	10		10	10
HPC				10		
崩散劑 (crospovidone)		3.5				
濕潤方法	5% 水	5% 水	1.5% 乙醇	1.5% 乙醇	5% 水	1.5% 乙醇
平均粒徑 (Mean Size, μm)	212.4	139.8	76.5	98.3	56.3	53.8
安息角 (Angle of Repose, deg) ^a	42.67 ± 0.58	45.33 ± 0.58	47.67 ± 0.58	51.00 ± 1.00	47.67 ± 0.58	49.67 ± 0.58
嵩密度 (Bulk Density, g/ml) ^a	0.205 ± 0.003	0.199 ± 0.002	0.231 ± 0.001	0.216 ± 0.001	0.250 ± 0.002	0.292 ± 0.003
震盪密度 (Tapped Density, g/ml) ^a	0.255 ± 0.001	0.241 ± 0.001	0.320 ± 0.002	0.287 ± 0.001	0.329 ± 0.002	0.400 ± 0.004
卡氏係數 (Carr's Index, %) ^a	19.69 ± 0.88	17.41 ± 0.43	27.77 ± 0.18	24.70 ± 0.23	23.88 ± 0.28	27.01 ± 0.26
抗張強度 (Tensile Strength, MPa) ^b	3.077 ± 0.329	3.787 ± 0.192	2.457 ± 0.168	2.535 ± 0.150	1.846 ± 0.457	2.139 ± 0.388
脆度 (Friability, %)	0	0.2	1.02	0	0.40	0
崩散時間 (Disintegration, sec)	>900	<180	>900	>900	>900	>900

^a 平均值 \pm SD, n=3; ^b 平均值 \pm SD, n=10; A': +3.5% 顆粒內崩散劑。

五、發明說明 (24)

實例 6

以藥學活性成分製備直壓錠配方

只含藥學活性成分沒有添加稀釋劑的直壓錠配方以上述的方法製備。PVP K30 與乙醯胺酚 (acetaminophen) (細粉, BASF) 混合, 並且添加 (顆粒 O) 或是不添加 (顆粒 P) 崩散劑。接著以熱黏式造粒法進行造粒。整體的水分增加量為 5%。本方法的顆粒組成及結果列在表格 4。造粒之前, 乙醯胺酚以極細粉的狀態存在 (<400 號篩, 37 μ m), 流動性非常差而且在 500Kg (49Mpa) 的壓錠力下無法形成錠片。很明顯看到, TAG 製作的乙醯胺酚 (acetaminophen) 顆粒可以很有效的改善顆粒大小和流動性, 而且錠片強度及崩散性也都較好。

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

表格 4

%組成	顆粒 O	顆粒 P
PVP K30	9.65	10
崩散劑 (crospovidone)	3.5	
乙醯胺酚	86.85	90
平均粒徑 (Mean Size, μm)	177.2	165.0
安息角 (Angle of Repose, deg) ^a	48.00 ± 1.00	53.00 ± 1.00
高密度 (Bulk Density, g/ml) ^a	0.247 ± 0.003	0.283 ± 0.002
震盪密度 (Tapped Density, g/ml) ^a	0.303 ± 0.002	0.319 ± 0.002
卡氏係數 (Carr's Index, %) ^a	18.36 ± 0.52	11.42 ± 0.01
抗張強度 (Tensile Strength, MPa) ^b	0.481 ± 0.057	0.808 ± 0.094
脆度 (Friability, %)	1.05	1.38
崩散時間 (Disintegration, sec)	<35	<55

^a 平均值 \pm SD, n=3; ^b 平均值 \pm SD, n=10

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

實例 7

使用直壓錠輔料與活性成分壓錠

本例中壓錠混合物的製作方法為先將活性成分（測試 1：抗壞血酸（ascorbic acid），親水性藥物，及測試 2：乙醯胺酚（acetaminophen），疏水性藥物）過 24 號篩（800 μ m），接著與實例 1 中以熱黏式造粒法製造的直壓錠輔料完全混合。本混合物在造粒前至少充分混合 10 分鐘。本發明製造的配方（顆粒 A、B、C 及 D）與使用 Ludipress[®]（包含 93% 乳糖，3.5% Kollidon[®] 30 及 3.5% Kollidon[®] CL）和 Avicel[®] PH 200（一種微晶纖維素）打錠後的結果與比較列在表格 5 和 6。

以 MCC 為基礎的產品中，可以很明顯的看到抗壞血酸（ascorbic acid）和乙醯胺酚（acetaminophen）的配方，使用顆粒 A 在錠片強度、崩散時間和脆度方面至少跟 Avicel[®] PH 200 可以相比擬（表格 5 和 6）。然而顆粒 A 的流動性比 Avicel[®] PH 200 好很多（表格 1 和 2A）。以乳糖為基礎的產品中，可以很明顯的看到含顆粒 B 的配方在多方面都比 Ludipress[®] 的配方好。

（請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

壓錠測試 1 (與抗壞血酸)

抗壞血酸結晶	40.0 % (重量百分比)
直壓錠輔料	56.5 % (重量百分比)
崩散劑 (Crospovidone)	3.5 % (重量百分比)

表格 5

直壓錠輔料	抗張強度 (Tensile Strength, MPa) (平均值±SD; n=10)	崩散時間 (Disintegration Time, sec)	脆度 (Friability, %)
顆粒 A	1.296±0.112	<20	0
顆粒 B	0.532±0.135	<20	1.21
顆粒 C	0.369±0.037	<150	1.95
顆粒 D	0.240±0.038	<45	5.49
Avicel® PH 200 (比較)	1.325±0.120	<20	0.41
Ludipress® (比較)	0.183±0.043	<40	10.85

壓錠測試 2 (與乙醯胺酚)

乙醯胺酚粉末	30.0 % (重量百分比)
直壓錠輔料	66.5 % (重量百分比)
崩散劑 (Crospovidone)	3.5 % (重量百分比)

表格 6

直壓錠輔料	抗張強度 (Tensile Strength, MPa) (平均值±SD; n=10)	崩散時間 (Disintegration Time, sec)	脆度 (Friability, %)
顆粒 A	1.287±0.115	<26	0
顆粒 B	0.457±0.090	<37	1.62
顆粒 C	0.258±0.025	<205	1.03
顆粒 D	0.321±0.050	<45	4.45
Avicel® PH 200 (比較)	0.826±0.058	<17	0.81
Ludipress® (比較)	0.173±0.045	<60	5.98

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

實例 8

利用熱黏式造粒法製造含活性成分的直壓錠輔料

在之前的實例 7 中，活性成分及崩散劑是與 TAG 法製造的直壓錠輔料混合完全後直接打錠。TAG 法也可以用來將所有成分一起造粒成直壓錠配方，如此一來，不需要外加其他東西或是修飾就可以直接打錠。本實例中，以下配方的混合物將進行熱黏式造粒（外加 5% 水分），接著直接壓成錠片。本組成與表格 6 中的顆粒 A 系列相當。

乙醯胺酚 (acetaminophen) 粉末	30.0 % by wt
MCC 101	59.85 % by wt
PVP K30	6.65 % by wt
崩散劑 (crospovidone)	3.5 % by wt

結果如下：抗張強度 = 1.088 ± 0.167 MPa；崩散時間 < 10 秒；脆度 = 0%。本結果與表格 6 中顆粒 A (顆粒外加活性成分及崩散劑) 所製作的錠片是可以相比擬的。

實例 9

測定直壓錠配方對活性成分的容納量

顆粒 A 對活性成分的容納量 (負載量) 將與 Ludipress[®] 比較。乙醯胺酚 (acetaminophen) 在本實例中當作活性成分樣品。壓錠用混合物的製備方式與實例 8 敘述相同 (3.5% 經交聯聚乙炔吡咯烷酮 (crospovidone) 當作顆粒外崩散劑 + 表格 7 中顯示的乙醯胺酚含量 + Ludipress[®] 或顆粒 A 直到 100%)。壓錠後的結果列在表格 7 中。可以很明顯的看到顆粒 A 有較好的容納量。

五、發明說明 (29)

表格 7

	抗張強度 (Tensile Strength, MPa) (平均值±SD; n=10)	崩散時間 (Disintegration Time, sec)	脆度 (Friability, %)
<u>Ludipress®</u>			
不含活性成分	0.302±0.043	<50	2.99
含 10% 乙醯胺酚	0.318±0.070	<55	4.06
含 20% 乙醯胺酚	0.251±0.066	<60	4.52
含 30% 乙醯胺酚	0.226±0.055	<45	3.88
含 40% 乙醯胺酚	0.198±0.035	<45	8.39
<u>顆粒 A</u>			
不含活性成分	3.355±0.376	<60	0
含 10% 乙醯胺酚	2.736±0.343	<45	0.40
含 20% 乙醯胺酚	2.010±0.319	<30	0.40
含 30% 乙醯胺酚	1.379±0.108	<20	1.41
含 40% 乙醯胺酚	0.909±0.098	<20	1.84
含 50% 乙醯胺酚	0.529±0.046	<40	2.67

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

實例 10

使用其他崩散劑與直壓錠配方結合

其他常用的崩散劑，例如，乙醇酸澱粉鈉 (sodium starch glycolate, SSG)，網狀的羧基甲基纖維素 (reticulated carboxymethylcellulose, croscarmellose, crosslinked CMC) 和經低取代的羥基丙基纖維素 (low-substituted hydroxypropylcellulose, L-HPC) 都可以用來取代實例 5 到 9 中的經交聯聚乙炔吡咯烷酮 (crospovidone)，其結果是可以相比擬的。SSG 最佳的濃度範圍為 4 到 8%，而 croscarmellose 和 L-HPC 的範圍在 3 到 6%。崩散劑的加入時機可以完全是顆粒內 (造粒之前)、完全顆粒外 (造粒之後) 或是造粒前後各加一部份也可以。第三種方法的優點是顆粒外的崩散劑會先使錠片崩散成顆粒，藉此增加表面積使顆粒內的崩散劑將顆粒完全崩散開。

比較例

比較 TAG 法的顆粒與 MCC 101、PVP K30 及 3.5% 經交聯聚乙炔吡咯烷酮 (crospovidone) 物理混合之間錠片的特性

本比較例中，3.5% 經交聯聚乙炔吡咯烷酮 (crospovidone) 加到顆粒 A 中當作顆粒外崩散劑，使組成與物理混合的配方相同。經交聯聚乙炔吡咯烷酮 (crospovidone) 並沒有加到顆粒 A' 和 Ludipress® 中，因為它們已內含崩散劑。本比較的結果列在表格 8 中。MCC/PVP K30/crospovidone 的物理混合物並不適合打錠，因為流動性

(請先閱讀背面之注意事項再
裝本頁)

訂

五、發明說明(31)

很差(安息角 = 54.67°; 鬆密度 = 0.293g/ml; 振盪密度 = 0.427g/ml; 卡氏係數 = 31.27%)，特別是與顆粒 A 相比較(安息角 = 42.67°; 鬆密度 = 0.205g/ml; 振盪密度 = 0.255g/ml; 卡氏係數 = 19.69%)，TAG 法的顆粒有明顯較好的流動性。物理混合物製作的錠片，其錠片強度的標準偏差與 TAG 顆粒製作的錠片相比也大很多。另外，即使加入經交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)幫助崩散，含有乙醯胺酚(acetaminophen)的物理混合物製作的錠片，崩散時間遠大於 15 分鐘。相較之下，顆粒 A 外加經交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)當作崩散劑，崩散時間明顯快很多。顆粒 A' 的錠片崩散時間比顆粒 A 慢了一點點，也就是說使用顆粒內崩散劑的崩散時間比使用顆粒間崩散劑還要長一點，因為顆粒外崩散劑可以很快把錠片崩散成小顆粒。這些比較驗證了顆粒 A 與 MCC 101 相比(或其他賦型劑的顆粒與各自原始材料相比)有較好的壓錠特性，並不是只是加入 PVP 所造成的結果。這些賦型劑的改善是經過 TAG 法造粒才造成。本發明所提出的熱黏式造粒法不但可以改善賦型劑的流動性，更不會因此而使錠片強度、抗脆能力及崩散時間變差。

(請先閱讀背面之注意事項再
裝
本頁)

訂

五、發明說明 (32)

表格 8

	抗張強度 (Tensile Strength, MPa) (平均值±SD; n=10)	崩散時間 (Disintegration Time, sec)	脆度 (Friability, %)
物理混合不含活性成分	3.754 ± 0.588	<150	0.20
物理混合含 30% 乙醯胺酚粉末	1.495 ± 0.195	>900	0.81
顆粒 A 不含活性成分	3.355 ± 0.376	<60	0
顆粒 A 含 30% 乙醯胺酚粉末	1.379 ± 0.108	<20	1.41
顆粒 A' 不含活性成分	3.787 ± 0.192	<180	0.20
顆粒 A' 含 30% 乙醯胺酚粉末	1.548 ± 0.123	<40	0.40
Ludipress® 不含活性成分	0.302 ± 0.043	<50	2.99
Ludipress® 含 30% 乙醯胺酚粉末	0.226 ± 0.055	<35	3.88

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

訂

五、發明說明 (33)

結論、區分及範圍

從以上的實例和討論可以看出，本發明是一種簡單但是有效而且獨特的製備直壓錠配方及輔料的方法。熱黏式造粒法可以很廣泛的用在不同的稀釋劑、黏合劑和藥學活性成分上，而且可以利用水或有機的造粒液。本方法為溼式造粒法之外另一個很好的選擇，它提供了以下幾個優點：

- 由於添加了極少量的水分，TAG 不會降低 MCC 的壓錠性，這是溼式造粒法中常遇到的問題。
- 利用少量的造粒液，及在經控制的無氧的環境下進行造粒（因為是密閉系統），可以增加藥物的安定性。
- 過篩後之進行乾燥及研磨顆粒所需要的時間，在 TAG 中可以避免。
- 使用少量的造粒液可以簡化製程及縮短製造時間。如此可以得到較大的製造量及減低製造成本。
- 因為有機溶劑的需要量很低以及在密閉系統中製造，因此可以增加職業安全及環境保護。

然而以上的敘述及實例包含一些獨特性，但這並不是要限制本發明的範圍，而是較佳具體例。TAG 可能有許多其他的變異性。例如，稀釋劑可以在熱黏式造粒之前或之後以不同的比例混合，藉此形成不同特性的結合起來的直壓錠輔料。此種結合的一個例子就是將 MCC 和乳糖混合形成壓錠用輔料，如此同時具有水溶性及水不溶性的部分。其他的可能就是可以在熱黏式造粒前後加入其他的賦型劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

，例如：色料、香料或助流劑 (glidants) (例如：二氧化矽或矽酸鈣)。此外，熱黏式造粒可以應用在許多需要造粒的不同工業，不光只是製藥工業。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱： 製備直壓錠配方與輔料的方法)

本發明提供一種用於製備直壓錠配方或輔料的熱黏式造粒方法，其包括使用下列全部或部分混合物：

A) 5至99重量%的一種或多種稀釋賦型劑，及／或0至99重量%的藥學活性成分，

B) 1到95重量%的黏合劑，以及選擇性的，

C) 0至10重量%的崩散劑，

在初始水分或藥劑學上可接受的有機溶劑的初始含量為0.1到20%的條件下，加熱到30至130℃的溫度範圍，在密閉系統中經由滾動旋轉直到顆粒形成。

英文發明摘要(發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

92年10月7日修正
補充

附件：

第 90117830 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 92 年 10 月 7 日修正

1. 一種用於製備直壓錠配方或輔料的熱黏式造粒方法，其包括使用下列全部或部分混合物：

A) 5 至 99 重量%的一種或多種稀釋賦型劑，及 / 或 0 至 99 重量%的藥學活性成分，

B) 1 到 95 重量%的黏合劑，以及選擇性的，

C) 0 至 10 重量%的崩散劑，

在初始水分或藥劑學上可接受的有機溶劑的初始含量為 0.1 到 20% 的條件下，加熱到 30 至 130°C 的溫度範圍，在密閉系統中經由滾動旋轉直到顆粒形成，其中黏合劑係選自：可溶性的聚乙炔吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone)、羥基丙基纖維素 (hydroxypropylcellulose)、羥基丙基甲基纖維素 (hydroxypropyl methylcellulose)、經低取代的羥基丙基纖維素 (low-substituted hydroxypropylcellulose)、羧基甲基纖維素鈉 (sodium carboxymethylcellulose)、甲基纖維素 (methyl cellulose)、乙基纖維素 (ethyl cellulose)、及糖。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，溫度範圍從 40 到 110°C。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，溫度範圍從 60 到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

105°C。

4.如申請專利範圍第 1 項之方法，初始水分含量為 2 到 15%。

5.如申請專利範圍第 1 項之方法，初始水分含量為 4 到 10%。

6.如申請專利範圍第 1 項之方法，初始有機溶劑含量為 0.1 到 10%。

7.如申請專利範圍第 1 項之方法，初始有機溶劑含量為 0.5 到 5%。

8.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中稀釋賦型劑為纖維素粉末 (cellulose powder)、微晶纖維素 (microcrystalline cellulose)、乳糖 (lactose)、澱粉 (starch)、或是二價磷酸鈣 (dibasic calcium phosphate)。

9.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中藥學活性成分為乙醯胺酚 (acetaminophen) 或抗壞血酸 (ascorbic acid)。

10.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中黏合劑為可溶性聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone) 或羥基丙基纖維素 (hydroxypropylcellulose)。

11.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中崩散劑為經交聯聚乙烯吡咯烷酮 (crospovidone)、乙醇酸澱粉鈉 (sodium starch glycolate)、網狀的羧基甲基纖維素 (reticulated carboxymethylcellulose) 或經低取代的羥基丙基纖維素 (low-substituted hydroxypropylcellulose)。

12.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中稀釋賦型劑為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

微晶纖維素 (microcrystalline cellulose)。

13.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中微晶纖維素約 90%的粒子範圍從 $1\mu\text{m}$ 到 $125\mu\text{m}$ ，平均粒徑大小從 $10\mu\text{m}$ 到 $70\mu\text{m}$ 。

14.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中黏合劑為可溶性聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone)。

15.如申請專利範圍第 14 項之方法，其中可溶性聚乙烯吡咯烷酮的 K 值從 12 到 120。

16.如申請專利範圍第 14 項之方法，其中可溶性聚乙烯吡咯烷酮的 K 值從 20 到 95。

17.如申請專利範圍第 14 項之方法，其中可溶性聚乙烯吡咯烷酮的 K 值從 25 到 35。

18.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中黏合劑還包含 0 到 10 重量% (相對於黏合劑) 的抗結塊劑。

19.如申請專利範圍第 18 項之方法，其中黏合劑還包含 0.01 到 10 重量% (相對於黏合劑) 的抗結塊劑。

20.如申請專利範圍第 18 項之方法，其中黏合劑還包含 2 到 4 重量% (相對於黏合劑) 的抗結塊劑。

21.如申請專利範圍第 18 項之方法，其中抗結塊劑為二價磷酸鈣無水物 (dibasic calcium phosphate anhydrous)。

22.一種由如申請專利範圍第 1 項定義的用於製備直壓錠配方或輔料的熱黏式造粒方法所製得的產品。

23.一種可溶性聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone) 的粉末混合物，其包含 0.01 到 10 重量% (相對於聚乙烯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

吡咯烷酮)的二價磷酸鈣無水物(dibasic calcium phosphate anhydrous)。

24.一種直壓錠配方或輔料,其包含:

i) 5至99重量%的纖維素粉末(cellulose powder)、微晶纖維素(microcrystalline cellulose)、乳糖(lactose)、澱粉(starch)或是二價磷酸鈣(dibasic calcium phosphate),

ii) 0至99重量%的乙醯胺酚(acetaminophen)或抗壞血酸(ascorbic acid),

iii) 1至95重量%可溶性聚乙烯吡咯烷酮,其包含0.01到10重量%(相對於聚乙烯吡咯烷酮)的二價磷酸鈣無水物(dibasic calcium phosphate anhydrous),和

iv) 0至10重量%的經交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)、乙醇酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)、網狀的羧基甲基纖維素(reticulated carboxymethylcellulose)、或經低取代的羥基丙基纖維素(low-substituted hydroxypropylcellulose)。

25.一種錠片,其包含如申請專利範圍第22項定義的產品、如申請專利範圍第23項定義的粉末混合物、或如申請專利範圍第24項定義的直壓錠配方或輔料。

26.一種膠囊,其包含如申請專利範圍第22項定義的產品、如申請專利範圍第23項定義的粉末混合物、或如申請專利範圍第24項定義的直壓錠配方或輔料。

27.一種微粒,其包含如申請專利範圍第22項定義的產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

品、如申請專利範圍第 23 項定義的粉末混合物、或如申請專利範圍第 24 項定義的直壓錠配方或輔料。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線