



(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 I729476 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108131318

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.：

*A61K9/20 (2006.01)**A61K9/14 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/30 (2006.01)**A23L33/24 (2016.01)**A23L29/212 (2016.01)**A23L33/10 (2016.01)**A23L33/105 (2016.01)*

(30)優先權：2018/12/27 日本

2018-245362

2018/12/27 日本

2018-245363

(71)申請人：日商旭化成股份有限公司(日本) ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA (JP)

日本

(72)發明人：熊谷忠浩 KUMAGAI, TADAHIRO (JP)；玉利楓 TAMARI, KAEDE (JP)；吉田直哉 YOSHIDA, NAOYA (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I572360

WO 2013/180246A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 52 頁

(54)名稱

纖維素粉末、其用途及錠劑

(57)摘要

本發明提供一種纖維素粉末、其用途、及使用其之錠劑，上述纖維素粉末包含相對於纖維素粉末之總質量為 32 質量%以上且 44 質量%以下之溶解於 17.5 質量%之氫氧化鈉水溶液中之鹼可溶物。



I729476

【發明摘要】

【中文發明名稱】

纖維素粉末、其用途及錠劑

【中文】

本發明提供一種纖維素粉末、其用途、及使用其之錠劑，上述纖維素粉末包含相對於纖維素粉末之總質量為32質量%以上且44質量%以下之溶解於17.5質量%之氫氧化鈉水溶液中之鹼可溶物。

【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】

纖維素粉末、其用途及錠劑

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種纖維素粉末、其用途及錠劑。

【先前技術】

【0002】 於如錠劑所代表之經口投予製劑中，藥物等活性成分之溶出率及溶出時間於製劑設計上係受到重視之要素之一。並非根據活性成分之溶出率、活性成分之種類而一概決定，而是活性成分之含量、劑型、製劑之順序、醫藥品添加物之種類及特性等多種因素作用而決定。即便於投予了相同活性成分之情形時，亦可能會因溶出率、溶出時間不同而導致藥效之表現產生差異，故而必須控制在適合各活性成分之溶出率、溶出時間之範圍內。尤其是於所謂之同屬製劑中，通常要求顯示出與成為比較對象之新藥相同程度之溶出率。又，於將水難溶性之藥效成分製劑化時，崩解性之惡化或溶出率之降低成為問題。

【0003】 另一方面，於活體外之活性成分之溶出試驗中，存在因於容器底部產生沈澱堆(沈澱物堆積成山型者)而導致產生溶出之延遲，從而難以進行溶出率之正確評價之情形。認為沈澱堆內部由於溶劑之流量較小而活性成分以相對較高之濃度滯留於沈澱堆內部，故而溶出延遲。

產生沈澱堆之原因之一中存在活性成分與非水溶性之醫藥品添加物(賦形劑等)形成物理凝聚體而沈澱於底部之情況。為了防止沈澱堆之產生，減少醫藥品添加物之調配量或將其變更成比重較輕者可成為有效方法之一。然而，關於醫藥品，無法容易地變更已經確定之配方(組成)之情形

亦較多。

【0004】 結晶纖維素係代表性之醫藥品添加物之一，纖維素之真比重為水之1.5倍左右，係相對容易沈澱於水中而形成沈澱堆之成分。然而，結晶纖維素於成形性、崩解性等方面具有優異之特性，故而若為了防止沈澱堆之產生而減少結晶纖維素之調配量或將其替換成其他成分，則有對作為製劑之其他物性造成影響之虞。因此，於在使用結晶纖維素之製劑之溶出試驗中產生沈澱堆之情形時，不容易改善溶出率。

【0005】 於專利文獻1中揭示有具有纖維素一次粒子凝聚而成之二次凝聚結構且粒子內細孔體積為特定範圍之多孔質纖維素凝聚體。記載有藉由使用該多孔質纖維素凝聚體，可改善對水而言難溶性之活性成分之溶出率。

【0006】 於專利文獻2中揭示有使用界面活性劑之製劑之製造方法。記載有藉由使用界面活性劑，可改善水難溶性之藥效成分之溶出率。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0007】 [專利文獻1]國際公開第2006/115198號

[專利文獻2]日本專利特開2001-335469號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0008】 然而，於專利文獻1中，並未言及活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆之產生。

【0009】 又，因添加界面活性劑等助溶劑而會導致錠劑之硬度及成形性降低，故而要求減少助溶劑之使用量。

【0010】 本發明係鑒於上述情況而完成者，提供一種可將成形性及崩解性保持為良好並且可抑制活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆之產生的纖維素粉末及抑制使用上述纖維素粉末之沈澱堆之產生之方法。

【0011】 又，本發明提供一種包含水難溶性之藥效成分且成形性、崩解性及溶出性良好之錠劑。

[解決問題之技術手段]

【0012】 本發明者等人為了達成上述目的而反覆進行努力研究，結果發現：鹼可溶成分之含量為特定範圍內之纖維素粉末可抑制活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆之產生；及藉由使用鹼可溶成分之含量為特定範圍內之纖維素，可將包含水難溶性之藥效成分之錠劑之成形性保持為良好，並且改善崩解性及溶出性；從而完成了本發明。

【0013】 即，本發明包含以下態樣。

[1]一種纖維素粉末，其包含相對於纖維素粉末之總質量為32質量%以上且44質量%以下之溶解於17.5質量%之氫氧化鈉水溶液中之鹼可溶物，且鬆散容積密度為0.12 g/cc以上且0.24 g/cc以下。

[2]如[1]所記載之纖維素粉末，其包含相對於纖維素粉末之總質量為33質量%以上且42質量%以下之上述鹼可溶物。

[3]如[1]所記載之纖維素粉末，其中纖維素一次粒子等效粒徑之平均粒徑為10 μm 以上且50 μm 以下。

[4]如[1]或[2]所記載之纖維素粉末，其吸水量為160%以上且360%以下。

[5]如[1]～[3]中任一項所記載之纖維素粉末，其中纖維素粒子之長徑相對於短徑之比(L/D)為1.8以上且3.5以下。

[6]如[1]~[5]中任一項所記載之纖維素粉末，其平均粒徑為0 μm 以上且200 μm 以下。

[7]一種抑制沈澱堆之產生之方法，其將如[1]~[4]中任一項所記載之纖維素粉末用於供於活性成分之溶出試驗之製劑。

[8]一種錠劑，其包含至少1種活性成分及如[1]~[7]中任一項所記載之纖維素。

[9]如[8]所記載之錠劑，其中上述活性成分為水難溶性之藥效成分。

[10]如[9]所記載之錠劑，其中上述藥效成分於FDA(Food and Drug Administration，食品藥品監督管理局)所採用之生物藥劑學分類系統之規定中被分類成Class 2或Class 4。

[11]如[8]~[10]中任一項所記載之錠劑，其進而包含相對於錠劑之總質量為0.1質量%以上且30質量%以下之助溶劑。

[12]如[8]~[11]中任一項所記載之錠劑，其中錠劑之硬度為50 N以上。

[13]如[8]~[12]中任一項所記載之錠劑，其中上述纖維素之含量相對於錠劑之總質量為1質量%以上且99質量%以下。

[14]如[8]~[13]中任一項所記載之錠劑，其中上述藥效成分之含量相對於錠劑之總質量為0.01質量%以上且50質量%以下。

[發明之效果]

【0014】根據上述態樣之纖維素粉末，可提供一種可將成形性及崩解性保持為良好，並且可抑制活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆之產生的纖維素粉末。根據上述態樣之方法，可抑制活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆之產生。

【0015】 又，上述態樣之錠劑包含水難溶性之藥效成分，成形性、崩解性及溶出性良好。

【實施方式】

【0016】 以下，對本實施形態(以下，簡稱為「本實施形態」)詳細地進行說明。再者，本發明並不限定於以下實施形態，可於其主旨之範圍內進行各種變化後實施。

【0017】 <纖維素粉末>

所謂纖維素粉末，通常被稱為結晶纖維素、粉末纖維素等，可較佳地用作醫藥品添加劑或食品添加物。作為纖維素粉末，較佳為結晶纖維素。作為結晶纖維素，例如已知有食品添加物公定書第8版所記載之微結晶纖維素或日本藥典(第17修訂)所記載之結晶纖維素、美國藥典、歐洲藥典等所記載之結晶纖維素。

【0018】 本實施形態之纖維素粉末之平均粒徑較佳為10 μm 以上且200 μm 以下，更佳為15 μm 以上且150 μm 以下，進而較佳為18 μm 以上且130 μm 以下，尤佳為20 μm 以上且120 μm 以下，最佳為20 μm 以上且100 μm 以下。

藉由使平均粒徑為上述範圍內，可有效地抑制活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆之產生，並且亦可同時提高壓縮成形性與崩解性。尤其是當平均粒徑為20 μm 以上時，粉體之流動性變得更加良好。

【0019】 再者，纖維素粉末之平均粒徑係利用雷射繞射式粒度分佈計(LA-950V2型(商品名)，堀場製作所製造)所測得之累計體積50%之粒徑。

【0020】 認為本實施形態之纖維素粉末藉由包含溶解於17.5質量%

之氫氧化鈉水溶液中之鹼可溶物，而容易適度地吸水，容易將水吸入纖維素粒子中，並於水流中飛揚。因此，藉由使用本實施形態之纖維素粉末，可抑制活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆(沈澱)之產生。再者，此處所言之「活體外之活性成分之溶出試驗」具體而言如下述實施例所記載，係於水900 mL、37°C、料桶轉數50 rpm之條件下使1錠錠劑溶出之試驗。

又，包含本實施形態之纖維素粉末之錠劑可加速活體內之錠劑之崩解而活性成分之釋放良好。因此，本實施形態之纖維素粉末適合口腔內崩解錠(OD錠)に適宜。

【0021】 本實施形態之纖維素粉末中之鹼可溶物之含量之下限值相對於纖維素粉末之總質量為32質量%，較佳為33質量%，更佳為34質量%。另一方面，鹼可溶物之含量之上限值相對於纖維素粉末之總質量為44質量%，較佳為42質量%，更佳為41質量%。

即，纖維素粉末中之鹼可溶物之含量相對於纖維素粉末之總質量為32質量%以上且44質量%以下，較佳為33質量%以上且42質量%以下，更佳為34質量%以上且41質量%以下。

藉由使本實施形態之纖維素粉末中之鹼可溶物之含量為上述範圍內，可有效地抑制沈澱堆之產生。又，於用於口腔內崩解錠之情形時，就口腔內之崩解性優異之方面而言，鹼可溶成分之含量相對於纖維素粉末之總質量，較佳為32質量%以上。

【0022】

纖維素粉末中之溶解於17.5質量%之氫氧化鈉水溶液中之鹼可溶物可使用以下方法進行測定。

具體而言，首先，稱取各纖維素粉末1 g置於塑膠製之50 mL離心分離用管中(此處將實際稱取之纖維素粉末之重量設為M1[g])。於室溫(20℃)下添加17.5質量%氫氧化鈉水溶液25 mL，利用藥匙對水溶液進行攪拌，將纖維素粉末整體浸漬於氫氧化鈉水溶液中並靜置。添加氫氧化鈉水溶液後經過30分鐘後，添加蒸餾水10 mL，利用藥匙進行攪拌並靜置5分鐘。繼而，對水溶液進行離心分離(離心力：15000 G、時間：20分鐘、溫度：20℃)，使固形物成分沈澱，利用點滴器吸取上清液20 mL並廢棄。向剩餘沈澱物與溶液中添加蒸餾水25 mL，並利用藥匙進行攪拌。繼而，對水溶液進行離心分離(15000 G×20分鐘)，使固形物成分沈澱，將上清液25 mL廢棄。進而將上述洗淨操作進行2次後，添加10質量%乙酸水溶液25 mL，利用藥匙進行攪拌，將液性調整為酸性。繼而，利用預先測定過乾燥時之質量(T1[g])之1G3之玻璃過濾器對經調整之溶液進行抽吸過濾。利用10質量%乙酸水溶液40 mL將殘留於玻璃過濾器上之固形物洗淨，繼而，利用熱水(98℃)500 mL洗淨。將洗淨後之粉末(固形物)與玻璃過濾器一起放入105℃之烘箱中，進行6小時以上乾燥。自烘箱中將粉末與玻璃過濾器取出，放入添加有二氧化矽凝膠作為乾燥劑之乾燥器中冷卻至常溫為止，測定質量(W1[g])。又，於上述試驗中，使用蒸餾水代替17.5質量%氫氧化鈉水溶液進行空白試驗。於空白試驗中，將實際稱取之纖維素之重量設為MB[g]，將玻璃過濾器之質量設為TB[g]，將粉末之質量設為WB[g]。

可使用所獲得之M1、T1、W1、MB、TB及WB，並藉由下述所示之式算出鹼可溶物之含量(%)。

【0023】 鹼 可 溶 物 之 含 量(%)= $\{(W1-T1)[g]/M1[g]-(WB-$

$$\text{TB})[\text{g}]/\text{MB}[\text{g}]\} \times 100$$

【0024】纖維素粉末中之鹼可溶物之含量例如可藉由適當變更纖維素之水解之條件進行調整。具體而言，例如可藉由增加水解所使用之酸之濃度之方法、增加作用於纖維素之剪力之方法、增加水解之處理時間之方法等增加纖維素粉末中之鹼可溶物之含量。

又，例如藉由將纖維素粉末物理解碎來進行小粒子化，有纖維素粉末中之鹼可溶物之含量增加之傾向。又，例如可藉由將於不同條件下製造之2種以上之纖維素水分散液進行混合、乾燥之方法等調整纖維素粉末中之鹼可溶物之含量。

【0025】本實施形態之纖維素粉末之鬆散容積密度較佳為0.10 g/cc以上且0.34 g/cc以下，更佳為0.11 g/cc以上且0.33 g/cc以下，進而較佳為0.12 g/cc以上且0.30 g/cc以下，尤佳為0.13 g/cc以上且0.24 g/cc以下。藉由使鬆散容積密度為上述範圍內，可有效地抑制活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆之產生，並且可進一步提高壓縮成形性。

鬆散容積密度可使用下述實施例所記載之方法測定。

【0026】本實施形態之纖維素粉末之緊密容積密度較佳為0.25 g/cc以上且0.60 g/cc以下，更佳為0.26 g/cc以上且0.58 g/cc以下，進而較佳為0.28 g/cc以上且0.57 g/cc以下。藉由使緊密容積密度為上述下限值以上，容易與藥物等活性成分均勻地混合而操作性變得更良好。另一方面，藉由使緊密容積密度為上述上限值以下，可有效地抑制活性成分之偏析。

緊密容積密度可使用下述實施例所記載之方法進行測定。

【0027】本實施形態之纖維素粉末之壓縮率較佳為21%以上且70%以下，更佳為23%以上且60%以下，進而較佳為25%以上且48%以下，尤

佳為25%以上且44%以下。若壓縮率為上述範圍內，則纖維素粉末本身之流動性良好，就防止偏析之觀點較佳。

壓縮率可使用下述實施例所記載之方法算出。

【0028】 於本實施形態之纖維素粉末中，白度較佳為80以上且100以下，更佳為90以上且100以下，進而較佳為95以上且100以下。若白度為上述範圍內，則所獲得之錠劑較白而美觀優異。

白度可使用下述實施例所記載之方法進行測定。

【0029】 於本實施形態之纖維素粉末中，吸水量較佳為160%以上且360%以下，更佳為160%以上且350%以下。所謂本說明書中所言之「吸水量」，係以纖維素粉末之重量為基準，纖維素粉末吸收多少重量之水之指標。藉由使吸水量為上述範圍內，可更有效地抑制活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆(沈澱)之產生，製成錠劑時之崩解性變得更良好。

【0030】 吸水量可使用以下所示之方法算出。首先，稱取纖維素粉末2 g置於塑膠製之50 mL離心分離用管中(將實際稱取之質量設為「Wi」[g])，添加純水30 mL，利用藥匙一面攪拌一面分散，使纖維素粉末整體浸漬於純水中。靜置30分鐘後進行離心分離(離心力：7500 G、時間：10分鐘、溫度：20℃)，使固形物成分沈澱。以不使所沈澱之纖維素層崩壞之方式將離心分離用管之口向下傾斜，去除上清液，於鋪有紙巾之台上將離心分離用管之口以自水平向下傾斜30°之狀態靜置5分鐘，藉此去除多餘之水。繼而，測定已吸水之纖維素粉末之質量(Wf[g])。

可使用所獲得之Wi及Wf，並藉由下述所示之式算出吸水量(%)。

【0031】 吸水量(%)=(Wf-Wi)/Wi×100

【0032】於本實施形態之纖維素粉末中，一次粒子等效之平均粒徑較佳為10 μm 以上且50 μm 以下，更佳為15 μm 以上且30 μm 以下。藉由使一次粒子等效粒徑為上述範圍內，容易與藥物等活性成分均勻地混合，製成錠劑時之崩解性變得更良好。

再者，一次粒子為單位粒子，將一次粒子凝聚而成者稱為二次粒子 (aggregate, agglomerate)。二次粒子若分散於水中，則凝聚瓦解而可恢復至一次粒子。一次粒子等效之平均粒徑可使用下述實施例所記載之方法進行測定。

【0033】於本實施形態之纖維素粉末中，纖維素粒子之長徑相對於短徑之比、即縱橫比(L/D)較佳為1.8以上且4.0以下。更佳為2.0以上且3.8以下，進而較佳為2.2以上且3.5以下。藉由使縱橫比為上述範圍內，與活性成分之混合性亦變得良好，成形性與崩解性之平衡性優異。

縱橫比(L/D)可使用下述實施例所記載之方法進行測定。

【0034】於本實施形態之纖維素粉末中，靜止角之下限值較佳為34°，更佳為36°，進而較佳為37°，尤佳為43°。藉由使靜止角為上述下限值以上，粉體容易於水流中飛揚而不易形成沈澱堆。

另一方面，作為靜止角之上限，並無特別限定，理論上未達90°。靜止角係於粉體之領域中通常使用之流動性之指標，靜止角越低，流動性越優異，容易與藥效成分或其他成分均勻地混合。就沈澱堆之形成與流動性之平衡性之觀點而言，靜止角之上限值較佳為80°，更佳為70°，進而較佳為60°。

【0035】＜纖維素粉末之製造方法＞

以下，對本實施形態之纖維素粉末之製造方法進行記述。

本實施形態之纖維素粉末例如係藉由包括如下步驟而獲得：將經水解處理之天然纖維素系物質分散於適當之介質中而獲得纖維素水分散液之步驟；及對該水分散液進行乾燥之步驟。該纖維素水分散液之固形物成分濃度並無特別限定，例如可設為1質量%以上且30質量%以下。於該情形時，亦可對如下之分散液進行乾燥，上述分散液係自藉由水解處理而獲得之水解反應溶液中將包含經水解處理之纖維素系物質之固形物成分單離，並使其分散於適當之介質中而製備者。又，亦可直接對該水解溶液進行乾燥。

【0036】 所謂天然纖維素系物質，可為植物性或動物性者，例如為木材、竹、棉、苧麻、海鞘、甘蔗渣、洋麻、細菌纖維素等含有纖維素之源自天然物之纖維質物質，較佳為具有纖維素I型之結晶結構。作為原料，可使用上述中之1種天然纖維素系物質，亦可使用將2種以上混合而成者。又，較佳為以精製紙漿之形態使用，紙漿之精製方法並無特別限制，可使用溶解紙漿、牛皮紙漿、NBKP紙漿等任一紙漿。

【0037】 於上述製法中，作為將包含天然纖維素系物質之固形物成分分散於適當之介質中之情形時所使用之介質，較佳為水，只要為工業上使用，則並無特別限制，例如亦可使用有機溶劑。作為有機溶劑，例如可列舉：甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、2-甲基丁醇、苶醇等醇類；戊烷、己烷、庚烷、環己烷等烴類；丙酮、甲基乙基酮等酮類。尤其是有機溶劑較佳為使用用於醫藥品者，作為此種有機溶劑，可列舉於「醫藥品添加物事典」(藥事日報公司(股)發行)中被分類成溶劑者。水、有機溶劑可單獨使用，亦可將2種以上併用，亦可暫時利用1種介質分散後將該介質去除，並使其分散於不同介質中。

【0038】 上述水分散液中之纖維素粒子(纖維素分散粒子)之平均粒徑較佳為10 μm 以上且200 μm 以下，更佳為15 μm 以上且100 μm 以下，尤佳為15 μm 以上且50 μm 以下。若上述分散液中之平均粒徑為上述範圍內，則容易獲得乾燥後所獲得之纖維素粒子之平均粒徑亦為10 μm 以上且200 μm 以下之範圍者。

【0039】 纖維素分散粒子之平均粒徑可藉由調整基於水解之原料纖維素之聚合度、及纖維素之水解及分散步驟中之至少任一步驟之攪拌力而控制在所需範圍。一般而言，若提高水解溶液之酸、鹼濃度、反應溫度，則存在纖維素聚合度降低而使分散液中之纖維素平均粒徑減小之傾向，且存在增強溶液之攪拌力而亦使纖維素分散粒子之平均粒徑減小之傾向。

【0040】 天然纖維素系物質之水解可使用酸或鹼，但工業上使用酸之情況較多。水解時之酸濃度較佳為0.01質量%以上且1.0質量%以下。若酸濃度為上述範圍內，則容易將纖維素分散粒子之平均粒徑控制在10 μm 以上且200 μm 以下且將鹼可溶物之含量控制在32質量%以上且44質量%以下之範圍。

【0041】 例如，將平均寬度為2 μm 以上且30 μm 以下、平均厚度為0.5 μm 以上且5 μm 以下之紙漿纖維於加壓下、0.01質量%以上且1.0質量%以下之鹽酸中、70℃以上且140℃以下之溫度下，一面轉動攪拌機，一面進行水解。

水解之進行度可藉調整攪拌機之馬達動力(P：單位W)與攪拌容量(L：單位L)進行控制。例如，可藉由調整下述式所表示之P/V將最終獲得之纖維素粒子之平均粒徑控制在200 μm 以下，且將鹼可溶物之含量設為特定範圍內。

【0042】 $P/V(W/L)=[\text{攪拌機之馬達實際動力}(W)]/[\text{攪拌容量}(L)]$

【0043】 使纖維素水分散液乾燥而獲得纖維素粉末時之乾燥方法並無特別限制。例如，可使用冷凍乾燥、噴霧乾燥、轉筒乾燥、棚乾燥、氣流乾燥、真空乾燥之任一者，可單獨使用1種，亦可將2種以上併用。噴霧乾燥時之噴霧方法可為盤式、加壓噴嘴、加壓二流體噴嘴、加壓四流體噴嘴等任一噴霧方法，可單獨使用1種，亦可將2種以上併用。

上述噴霧乾燥時，可為了降低分散液之表面張力而添加微量之水溶性高分子、界面活性劑，亦可為了促進介質之氣化速度而向分散液中添加發泡劑或氣體。

【0044】 可藉由調整製備纖維素水分散液時之酸濃度及攪拌條件而獲得包含平均粒徑為特定大小且鹼可溶物之含量為特定範圍內之纖維素分散粒子之纖維素水分散液，進而藉由調整對該纖維素水分散液進行乾燥時之纖維素水分散液之固形物成分濃度或乾燥條件而控制所獲得之纖維素粉末之平均粒徑、壓縮率、靜止角。例如，於利用盤式噴霧乾燥進行纖維素水分散液之乾燥之情形時，藉由將製備纖維素水分散液時之攪拌動力設為特定範圍，且將噴霧乾燥時之纖維素水分散液之固形物成分濃度與盤式噴霧乾燥之轉數之條件設為特定範圍，獲得平均粒徑、鹼可溶物之含量、壓縮率、靜止角為特定範圍內之纖維素粉末。

【0045】 又，如下述實施例所記載，亦可藉由將於不同條件下製造之2種以上之纖維素水分散液進行混合、乾燥而獲得平均粒徑及鹼可溶物之含量為特定範圍內之纖維素粉末。

【0046】 於乾燥後之纖維素粉末之平均粒徑大於200 μm 之情形時，藉由供於下述粉碎步驟，可將平均粒徑調整為10 μm 以上且200 μm 以下。

【0047】於粉碎步驟中，可藉由利用超離心粉碎機(ZM-200、Retsch製造)、噴射磨機(STJ-200、清新企業製造)或錘磨機(H-12、Hosokawa Micron製造)、粉碎機(AP-B、Hosokawa Micron製造)、針磨機(160Z、Powrex製造)、削磨機(FM、Hosokawa Micron製造)、錘磨機(HM-600、奈良機械製作所製造)、快速粉碎機(FL-250N、Dalton製造)、球磨機(Emax、Retsch製造)、振動球磨機(2C、TRU製造)、使篩網通過之篩磨機(U30、Powrex製造)等粉碎機對乾燥後之纖維素粉末進行粉碎而實施。尤其是噴射磨機粉碎機(STJ-200、清新企業製造)係一面利用較高之空氣壓使粒子彼此撞擊一面粉碎之氣流式粉碎機，二次粒子容易破碎而一次粒子化，故而較佳。

【0048】關於噴射磨機粉碎機之粉碎條件，粉末之供給量與粉碎壓力較為重要，使用噴射磨機粉碎機(STJ-200、清新企業製造)之情形時之供給量較佳為10 kg/小時以上且20 kg/小時以下，進而較佳為15 kg/小時以上且20 kg/小時以下。又，粉碎壓力較佳為0.15 MPa以上且0.70 MPa以下，進而較佳為0.30 MPa以上且0.50 MPa以下。若粉末之供給量與粉碎壓力為上述範圍，則有容易控制在平均粒徑15 μm 以上且200 μm 以下之傾向。

【0049】＜使用用途＞

藉由將本實施形態之纖維素粉末調配於包含活性成分之組合物中，獲得將成形性及崩解性保持為良好並且活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆之產生得到抑制之錠劑。本實施形態之纖維素粉末適合口腔內崩解錠(OD錠)。

【0050】＜錠劑＞

本實施形態之錠劑包含水難溶性之藥效成分與本實施形態之纖維素粉末。

【0051】 本實施形態之錠劑藉由具有上述構成，即便包含水難溶性之藥效成分，亦可使成形性、崩解性及溶出性良好。

關於本實施形態之錠劑之構成成分，以下進行詳細說明。

[纖維素粉末之含量]

【0052】 上述纖維素粉末相對於本實施形態之錠劑之調配比率可以任意比率進行混合，相對於錠劑整體之質量為90質量%以下於實際使用上為較佳之範圍。下限值為0.1質量%較為實用。於用於包含較多活性成分之錠劑之情形時，較佳為0.1質量%以上且50質量%以下左右，更佳為0.1質量%以上且20質量%以下，進而較佳為0.1質量%以上且10質量%以下。

又，於本實施形態之錠劑包含下述水難溶性之藥效成分之情形時，纖維素之含量相對於錠劑之總質量，較佳為1質量%以上且99質量%以下，更佳為10質量%以上且90質量%以下，進而較佳為15質量%以上且80質量%以下，尤佳為15質量%以上且50質量%以下。

藉由使纖維素之含量為上述範圍內，可使錠劑之成形性、崩解性及溶出性更良好。

【0053】 [水難溶性之藥效成分]

於本說明書中，所謂「難溶性」，於第17修正日本藥典中係指溶解溶質1 g所需之水量必須為30 mL以上。

作為本實施形態之錠劑中所包含之水難溶性之藥效成分，並無特別限定，較佳為於FDA所採用之生物藥劑學分類系統(Biopharmaceutical Classification System)之規定中被分類成Class 2(溶解度較低、膜透過性

良好)或Class 4(溶解度較低、膜透過性較差)者。

【0054】作為被分類成Class 2者，具體而言，例如可列舉：Artesunate(青蒿琥酯)、Azithromycin(阿奇黴素)、Carbamazepine(卡馬西平)、Cefixime(頭孢克肅)、二胺苯磺、Etoposide(依託泊苷)、Griseofulvin(灰黃黴素)、Ibuprofen(布洛芬)、碘番酸、Itraconazole(伊曲康唑)、Lopinavir(洛匹那韋)、Mebendazole(甲苯咪唑)、美爾奎寧鹽酸鹽、Mercaptopurine(巯嘌呤)、Nevirapine(奈韋拉平)、Nifedipine(硝苯地平)、Nitrofurantoin(呋喃妥因)、Oxamniquine(奧沙尼喹)、4-胺基水楊酸、苯妥英酸鈉、Praziquantel(吡喹酮)、Rifampicin(利福平)、Sulfamethoxazole(磺胺甲噁唑)、Trimethoprim(甲氧苄啶)、Verapamil(維拉帕米)鹽酸鹽等。

【0055】作為被分類成Class 4者，具體而言，例如可列舉：Acetazolamide(乙醯唑胺)、Albendazole(阿苯達唑)、蒿甲醚、Artesunate(青蒿琥酯)、硫唑嘌呤鈉鹽、Azithromycin(阿奇黴素)、Cefixime(頭孢克肅)、Clofazimine(氯法齊明)、Ciclosporin(環孢素)、阿米巴殺腸腔藥物、Efavirenz(依法韋侖)、Etoposide(依託泊苷)、Furosemide(呋塞米)、Glibenclamide(格列苯脲)、Haloperidol(氟哌啶醇)、茚地那韋硫酸鹽、Ivermectin(伊維菌素)、Lopinavir(洛匹那韋)、Lumefantrine(苯芴醇)、Mebendazole、美爾奎寧鹽酸鹽、巯嘌呤、MIFEPREX(米非司酮)、Misoprostol(米索前列醇)、奈非那韋甲磺酸鹽、Niclosamide(氯硝柳胺)、Oxamniquine(奧沙尼喹)、4-胺基水楊酸、雙羥萘酸鹽、Pyrimethamine(乙胺嘧啶)、視黃醇棕櫚酸酯、Ritonavir(利托那韋)、Saquinavir(沙奎那維)、Spironolactone(螺內酯)、Sulfadiazine(磺胺

嘧啶)、Salazosulfapyridine(柳氮磺吡啶)、Triclabendazole(三氯苯達唑)等。

【0056】 該等水難溶性之藥效成分亦可以經微粉碎之狀態與上述纖維素一併調配至本實施形態之錠劑中。例如，於本說明書中使用之水難溶性之藥效成分為了改善水難溶性之藥效成分之分散性或改善以微量具有藥效之水難溶性之藥效成分之混合均勻性等，平均粒徑較佳為1 μm 以上且40 μm 以下，更佳為1 μm 以上且20 μm 以下，進而較佳為1 μm 以上且10 μm 以下。

【0057】 本實施形態之錠劑中之水難溶性之藥效成分之含量相對於錠劑之總質量，較佳為0.01質量%以上且50質量%以下，更佳為0.05質量%以上且49質量%以下，進而較佳為0.1質量%以上且48質量%以下，尤佳為1質量%以上且45質量%以下。

【0058】 [助溶劑]

本實施形態之錠劑除上述纖維素及上述水難溶性之藥效成分以外，亦可含有助溶劑作為輔助水難溶性之藥效成分之溶解之成分。

【0059】 作為助溶劑，可適當使用「醫藥品添加劑事典」(藥事日報公司發行)所記載者，例如可列舉：聚伸烷基二醇、嵌段共聚物型聚伸烷基二醇、聚氧乙烯烷基醚磷酸鹽、聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯烷基烯丙醚等界面活性劑。

作為聚伸烷基二醇，例如可列舉聚乙二醇(PEG)等。作為醫藥品所使用之PEG之市售品，可列舉Macrogol 4000、Macrogol 6000等。

作為嵌段共聚物型聚伸烷基二醇，例如可列舉：聚氧乙烯(160)聚氧

丙烯(30)二醇等。

作為聚氧乙烯烷基醚磷酸鹽，例如可列舉聚氧乙烯鯨蠟醚磷酸鈉等。

作為聚乙二醇脂肪酸酯，例如可列舉：單油酸聚乙二醇、二油酸聚乙二醇等。

作為聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯，例如可列舉：聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐單油酸酯(聚山梨糖醇酯80)等。

作為聚氧乙烯甘油脂肪酸酯，例如可列舉單硬脂酸聚氧乙烯甘油等。

作為聚氧乙烯烷基醚，例如可列舉聚氧乙烯月桂醚等。

作為聚氧乙烯烷基烯丙醚，例如可列舉聚氧乙烯壬基苯醚等。

【0060】 本實施形態之錠劑中之助溶劑之含量相對於錠劑之總質量，較佳為0.1質量%以上且30質量%以下。

於本實施形態之錠劑中，藉由含有上述纖維素，可製成助溶劑之含量為上述範圍並且成形性、崩解性及溶出性優異之錠劑。

【0061】 [其他活性成分]

於本說明書中，所謂活性成分，係指為了使混合粉體、成形物、加工物等於醫藥品、健康食品、食品、工業領域等中發揮目標功能及效果而添加者。例如，醫藥品領域中之活性成分係醫藥品藥效成分。

【0062】 以下，例示適合作為本實施形態之錠劑中所包含之活性成分者。

作為醫藥品藥效成分，較佳為經經口投予之醫藥品之有效成分。作為經經口投予之醫藥品，例如可列舉：解熱鎮痛消炎藥、催眠鎮靜藥、睡

意抑制藥、鎮暈藥、兒童鎮痛藥、健胃藥、制酸藥、消化劑、強心劑、心率不整用藥、降壓藥、血管擴張劑、利尿劑、抗潰瘍藥、整腸劑、骨質疏鬆症治療藥、鎮咳去痰藥、抗喘息藥、抗菌劑、尿頻改善劑、營養強化劑、維生素劑等。藥效成分可將其單獨使用，亦可將2種以上併用。

【0063】 具體而言，例如可列舉：阿斯匹靈、阿司匹林鋁、乙醯胺酚、乙水楊胺、水楊醯水楊酸、水楊醯胺、乳醯乙氧基苯胺、鹽酸氮異丙嗪、鹽酸雙苯比拉林、鹽酸苯海拉明、鹽酸二苯特羅、鹽酸曲普利啶、鹽酸吡那敏、鹽酸桑西胺、鹽酸芬乙嗪、鹽酸甲地嗪、水楊酸苯海拉明、二苯基二磺酸卡比沙明、酒石酸阿利馬嗪、單寧酸苯海拉明、茶氯酸二苯拉林、美海屈林、亞甲基二水楊酸普敏太定、馬來酸卡比沙明、dl-馬來酸氯苯那敏、d-馬來酸氯苯那敏、磷酸二苯特羅、鹽酸阿洛拉胺、鹽酸氯哌斯汀、檸檬酸噴托維林(檸檬酸維靜寧)、檸檬酸替培啶、地布酸鈉、氫溴酸右美沙芬、右美沙芬·酚酞啉、海苯酸替培啶、Chloperastine Fendizoate、磷酸可待因、磷酸二氫可待因、鹽酸那可汀、那可汀、dl-鹽酸甲基麻黃鹼、dl-糖精鹽甲基麻黃鹼、愈創木酚磺酸鉀、哌芬那辛、苯甲酸鈉咖啡因、咖啡因、無水咖啡因、維生素B1及其衍生物以及其等之鹽類、維生素B2及其衍生物以及其等之鹽類、維生素C及其衍生物以及其等之鹽類、橙皮苷及其衍生物以及其等之鹽類、維生素B6及其衍生物以及其等之鹽類、菸鹼醯胺、泛酸鈣、胺基乙酸、矽酸鎂、合成矽酸鋁、合成鋁碳酸鎂、氧化鎂、二羥基鋁·胺基乙酸鹽(甘氨酸鋁)、氫氧化鋁凝膠(作為乾燥氫氧化鋁凝膠)、乾燥氫氧化鋁凝膠、氫氧化鋁·碳酸鎂混合乾燥凝膠、氫氧化鋁·碳酸氫鈉之共沈產物、氫氧化鋁·碳酸鈣·碳酸鎂之共沈產物、氫氧化鎂·硫酸鋁鉀之共沈產物、碳酸鎂、矽酸鋁鎂、鹽酸雷

尼替丁、西咪替丁、法莫替丁、蔡普生、雙氯芬酸鈉、吡羅昔康、莖、吲哚美辛、酮洛芬、布洛芬、鹽酸地芬尼多、鹽酸雙苯比拉林、鹽酸苯海拉明、鹽酸普敏太定、鹽酸美克洛嗪、茶苯海明、單寧酸苯海拉明、單寧酸芬乙嗪、茶氯酸二苯拉林、富馬酸苯海拉明、亞甲基二水楊酸普敏太定、氫溴酸東莨菪鹼、鹽酸羥苻利明、鹽酸雙環維林、鹽酸美噻噸、甲溴阿托品、甲溴辛托品、溴甲東莨菪鹼、甲溴-1-莨菪鹼、溴甲貝那替秦、顛茄浸膏、異丙碘銨、二苯基哌啶基甲基二氧戊環碘化物、鹽酸罌粟鹼、胺基苯甲酸、草酸銨、哌啶基乙醯胺基苯甲酸乙酯、胺茶鹼、二羥丙茶鹼、茶鹼、碳酸氫鈉、呋喃硫胺、硝酸異山梨酯、麻黃鹼、頭孢氨苄、安比西林、磺基異噁唑、硫糖鋁、烯丙基異丙基乙醯脲、溴異戊醯脲等、麻黃、天竺子、黃硃、遠志、甘草、桔梗、車前子、車前草、美遠志、貝母、茴香、黃柏、黃連、莢朮、洋甘菊、桂皮、龍膽、牛黃、獸膽(包含熊膽)、珊瑚菜、生薑、蒼術、丁香、陳皮、白術、地龍、竹節人參、人參、纈草、牡丹皮、山椒及該等之萃取物等、胰島素、血管加壓素、干擾素、尿酸酶、沙雷肽酶、生長抑素等「日本藥典」、「日本藥典外醫藥品標準(局外基)」、「美國藥局方(USP)」、「國民醫藥品集(NF)」、「歐洲藥局方(EP)」所記載之醫藥品藥效成分等。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

【0064】 作為健康食品用之活性成分，只要為為了增強健康而調配之成分，則並無限定，例如可列舉：青汁粉末、糖苷配基、巴西蘑菇、南非醉茄、蝦青素、西印度櫻桃、胺基酸(纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯基丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、組胺酸、胱胺酸、酪胺酸、精胺酸、丙胺酸、天冬胺酸、海藻粉末、麩醯胺、麩胺酸、甘胺酸、

脯胺酸、絲胺酸等)、海藻酸、銀杏葉萃取物、鯡魚肽、薑黃、糖醛酸、松果菊、刺五加、寡糖、油酸、核蛋白、柴魚幹肽、兒茶素、鉀、鈣、類胡蘿蔔素、藤黃果、L-肉鹼、幾丁聚糖、共軛亞麻油酸、木立蘆薈、匙羹藤萃取物、檸檬酸、貓鬚草、甘油酯、Glycerol、胰高血糖素、薑黃素、葡萄糖胺、L-麩醯胺、綠藻、苔莓萃取物、貓爪草、鎳、酵素、高麗人參萃取物、輔酶Q10、膠原蛋白、膠原蛋白肽、*Coleus Forskolin*、軟骨素、*Psyllium husk*粉末、山楂萃取物、皂苷、脂質、L-胱胺酸、紫蘇萃取物、CitriMax、脂肪酸、植物固醇、種子萃取物、螺旋藻、角鯊烯、歐洲白柳、腦鹼胺、硒、聖約翰草萃取物、大豆異黃酮、大豆皂苷、大豆肽、大豆卵磷脂、單糖、蛋白質、貞操木萃取物、鐵、銅、二十二碳六烯酸、生育三烯酚、納豆激酶、納豆菌培養萃取液、菸酸鈉、菸鹼酸、二糖、乳酸菌、大蒜、鋸葉棕、發芽米、薏苡萃取物、草藥萃取物、纈草萃取物、泛酸、玻尿酸(簡體：透明質酸)、生物素、吡啶甲酸鉻、維生素A、維生素A2維生素B1、維生素B2、維生素B6、維生素B12、維生素C、維生素D、維生素E、維生素K、羥基酪醇、雙叉乳酸桿菌、啤酒酵母、低聚果糖、類黃酮、假葉樹萃取物、黑升麻、藍莓、洋李萃取物、前花青素、蛋白質、蜂膠、菠蘿蛋白酶、益生菌、磷脂酰膽鹼、磷脂酰絲胺酸、β-胡蘿蔔素、肽、紅花萃取物、舞茸萃取物、瑪卡萃取物、鎂、水飛薊、錳、粒線體、礦物質、糖胺聚糖、褪黑素、桑黃、黃香草木樨萃取物末、鉬、野菜粉末、葉酸、乳糖、茄紅素、亞麻油酸、硫辛酸、磷(磷)、葉黃素、卵磷脂、迷迭香酸、蜂王漿、DHA(Docosahexaenoic acid，二十二碳六烯酸)、EPA(Eicosapentaenoic Acid，二十碳五烯酸)等。

【0065】 活性成分除水溶性以外，亦可為難溶性。所謂「難溶

性」，於第17修正日本藥典中係指溶解溶質1 g所需之水量必須為30 mL以上。

作為水難溶性且固體狀之活性成分，例如可列舉：乙醯胺酚、布洛芬、苯甲酸、乙水楊胺、咖啡因、樟腦、奎寧、葡萄糖酸鈣、二甲基丙醇、磺胺、茶鹼、可可鹼、核黃素、美芬新、苯巴比妥、胺茶鹼、氨硫脲、槲皮素、芸香苷、水楊酸、茶鹼鈉鹽、匹拉比特魯、鹽酸奎寧、伊格比林、洋地黃毒苷、灰黃黴素、非那西汀等解熱鎮痛藥、神經系統醫藥、鎮靜催眠藥、肌肉鬆弛劑、血壓硬化劑、抗組織胺劑等；乙醯螺旋黴素、安比西林、紅黴素、吉他黴素、氯黴素、三乙醯竹桃黴素、製黴素、硫酸黏桿菌素等抗生物質；甲睾酮、甲基雄甾二醇、黃體素、苯甲酸雌二醇、乙炔雌甾二醇、醋酸脫氧皮質酮、乙酸可的松、氫化可的松、乙酸氫化可體松、潑尼松龍等類固醇激素劑；雙烯雌酚、己雌酚、己烯雌酚、二丙酸己烯雌酚、氯烯雌醚等非類固醇系蛋黃激素劑；其他脂溶性維生素類等「日本藥典」、「局外基」、「USP」、「NF」、「EP」所記載之醫藥品藥效成分等。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。只要為水難溶性，則無關昇華性、表面極性之程度，可藉由作為活性成分調配於本實施形態之錠劑來獲得本發明之效果。

【0066】 活性成分亦可為水難溶性之油狀、液狀者。作為活性成分中之水難溶性之油狀、液狀活性成分，例如可列舉：替普瑞酮、吡啶美辛法尼酯、維生素K2、葉綠基甲萘醌、維生素A油、苯戊醇、維生素D、維生素E等維生素類、DHA(二十二碳六烯酸)、EPA(二十碳五烯酸)、肝油等高級不飽和脂肪酸類、輔酶Q類、甜橙油、檸檬油、胡椒薄荷油等油溶性香味料等「日本藥典」、「局外基」、「USP」、「NF」、「EP」所記載之醫

藥品藥效成分等。維生素E中存在各種同族體、衍生物，只要於常溫下為液狀，則並無特別限定。例如可列舉：**dl- α -生育酚**、**乙酸dl- α -生育酚**、**d- α -生育酚**、**乙酸d- α -生育酚**等。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

【0067】 活性成分亦可為水難溶性之半固形狀之活性成分。作為活性成分中之水難溶性之半固形狀，例如可列舉：地龍、甘草、桂皮、芍藥、牡丹皮、纈草、山椒、生薑、陳皮、麻黃、天竺子、黃硨、遠志、桔梗、車前子、車前草、石蒜、美遠志、貝母、茴香、黃柏、黃連、莪朮、洋甘菊、龍膽、牛黃、獸膽、珊瑚菜、生薑、蒼術、丁香、陳皮、白術、竹節人參、人參、葛根湯、桂枝湯、香蘇散、紫胡桂枝湯、小紫胡湯、小青龍湯、麥門冬湯、半夏厚朴湯、麻黃湯等中藥或天然藥萃取物類；牡蠣肉萃取物、蜂膠及蜂膠萃取物、輔酶Q類等。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

【0068】 活性成分亦可為昇華性者。作為昇華性之活性成分，例如可列舉：苯甲酸、乙水楊胺、咖啡因、樟腦、水楊酸、非那西汀、布洛芬等「日本藥典」、「局外基」、「USP」、「NF」、「EP」所記載之昇華性之醫藥品藥效成分等。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。再者，所謂本說明書中所言之昇華性之活性成分，只要為具有昇華性者，則並無特別限制，於常溫下為固體狀、液體狀、半固體狀之任一狀態均可。

【0069】 該等活性成分亦可以經微粉碎之狀態與本實施形態之纖維素粉末一併調配於本實施形態之錠劑中。例如，於本說明書中使用之活性成分為了改善活性成分之分散性或為了改善以微量具有藥效之活性成分之混合均勻性等，平均粒徑亦可微粉碎成1 μm 以上且40 μm 以下。作為活性

成分之平均粒徑，更佳為1 μm 以上且20 μm 以下，進而較佳為1 μm 以上且10 μm 以下。

【0070】 [其他添加劑]

本實施形態之錠劑除上述纖維素粉末及水難溶性之藥效成分以外，進而亦可含有其他添加劑。作為其他添加劑，可列舉：賦形劑、崩解劑、結合劑、流化劑、潤滑劑、矯味劑等。

【0071】 作為纖維素粉末以外之賦形劑，可列舉：丙烯酸澱粉、L-天冬胺酸、胺基乙基磺酸、胺基乙酸、飴糖(粉)、阿拉伯膠、阿拉伯膠粉末、海藻酸、海藻酸鈉、 α 化澱粉、輕石粒、肌醇、乙基纖維素、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、氯化鈉、橄欖油、高嶺土、可可脂、酪蛋白、果糖、輕石粒、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、含水二氧化矽、乾燥酵母、乾燥氫氧化鋁凝膠、乾燥硫酸鈉、乾燥硫酸鎂、瓊脂、瓊脂粉末、木糖醇、檸檬酸、檸檬酸鈉、檸檬酸二鈉、甘油、硬脂酸鈣、葡萄糖酸鈉、L-麩醯胺、黏土、黏土3、黏土粒、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、矽酸鋁酸鎂、矽酸鈣、矽酸鎂、輕質矽酸酐、輕質液態石蠟、桂皮粉末、結晶纖維素、結晶纖維素·羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素(粒)、糙米曲、合成矽酸鋁、合成鋁碳酸鎂、芝麻油、小麥粉、小麥澱粉、小麥胚芽粉、米粉、稻米澱粉、乙酸鉀、乙酸鈣、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、紅花油、白蜂蠟、氧化鋅、氧化鈦、氧化鎂、 β -環糊精、二羥基鋁胺基乙酸鹽、2,6-二-丁基-4-甲基苯酚、二甲基聚矽氧烷、酒石酸、酒石酸氫鉀、燒石膏、蔗糖脂肪酸酯、氫氧化氧化鋁鎂、氫氧化鋁·凝膠、氫氧化鋁·碳酸氫鈉共沈物、氫氧化鎂、角鯊烷、硬脂醇、硬脂酸、硬脂酸鈣、硬脂酸聚烴氧酯、硬脂酸鎂、大豆氫化油、精製明膠、精製蟲膠、精製白糖、精製白糖球狀

顆粒、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇1000單十六烷基醚、明膠、山梨糖醇酐脂肪酸酯、D-山梨糖醇、磷酸三鈣、大豆油、大豆非皂化物、大豆卵磷脂、脫脂乳粉、滑石、碳酸銨、碳酸鈣、碳酸鎂、中性無水硫酸鈉、低取代度羥基丙基纖維素、葡聚糖、糊精、天然矽酸鋁、玉米澱粉、黃耆膠粉末、二氧化矽、乳酸鈣、乳糖、乳糖造粒物、Perfiller101、白色蟲膠、白色凡士林、白土、白糖、白糖・澱粉球狀顆粒、裸麥綠葉萃取物粉末、裸麥芽葉青汁乾燥粉末、蜂蜜、石蠟、馬鈴薯澱粉、半消化體澱粉、人血清白蛋白、羥丙基澱粉、羥基丙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥基丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、植酸、葡萄糖、葡萄糖水合物、部分 α 化澱粉、普魯蘭、丙二醇、粉末還原麥芽糖飴糖、粉末纖維素、果膠、膨潤土、聚丙烯酸鈉、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚苯乙烯磺酸鈉、聚山梨糖醇酯80、聚乙烯醇縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙二醇、麥芽糖醇、麥芽糖、D-MANNITOL、飴糖、肉豆蔻酸異丙酯、無水乳糖、無水磷酸氫鈣、無水磷酸鈣造粒物、偏矽酸鋁酸鎂、甲基纖維素、棉籽粉、棉籽油、木蠟、單硬脂酸鋁、甘油單硬脂酸酯、單硬脂酸山梨糖醇酐、藥用碳、花生油、硫酸鋁、硫酸鈣、粒狀玉米澱粉、液態石蠟、dl-蘋果酸、磷酸-氫鈣、磷酸氫鈣、磷酸氫鈣造粒物、磷酸氫鈣、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈣、磷酸二氫鈉等於「醫藥品添加劑事典」(藥事日報公司(股)發行)中被分配成賦形劑者。該等可單獨使用，亦可將2種以上併用。

【0072】 作為崩解劑，可列舉：交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、低取代度羥基丙基纖維素等纖維

素類；羧基甲基澱粉鈉、羥丙基澱粉、稻米澱粉、小麥澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、部分 α 化澱粉等澱粉類；交聯聚維酮、交聯聚維酮共聚物等合成高分子等於「醫藥品添加物事典」(藥事日報公司(股)發行)中被分類成崩解劑者。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。作為結合劑，可列舉：白糖、葡萄糖、乳糖、果糖等糖類；甘露糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、赤藻糖醇、山梨糖醇等糖醇類；明膠、普魯蘭、鹿角菜膠、刺槐豆膠、瓊脂、葡甘露聚醣、三仙膠、羅望子膠、果膠、海藻酸鈉、阿拉伯膠等水溶性多糖類；結晶纖維素、粉末纖維素、羥基丙基纖維素、甲基纖維素等纖維素類； α 化澱粉、澱粉糊等澱粉類；聚乙烷基吡咯啉酮、羧基乙烷基聚合物、聚乙烯醇等合成高分子類；磷酸氫鈣、碳酸鈣、合成鋁碳酸鎂、矽酸鋁酸鎂等無機化合物類等於「醫藥品添加物事典」(藥事日報公司(股)發行)中被分類成結合劑者。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

【0073】作為硫化劑，可列舉：含水二氧化矽、輕質矽酸酐等矽化合物類等於「醫藥品添加物事典」(藥事日報公司(股)發行)中被分類成硫化劑者。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

作為潤滑劑，可列舉：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、蔗糖脂肪酸酯、滑石等於「醫藥品添加物事典」(藥事日報公司發行)中被分類成潤滑劑者。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

作為矯味劑，可列舉：麩醯胺酸、反丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸、檸檬酸鈉、酒石酸、蘋果酸、抗壞血酸、氯化鈉、1-薄荷腦等於「醫藥品添加物事典」(藥事日報公司(股)發行)中被分類成矯味劑者。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

【0074】 作為香料，可列舉：柳城、香草、草莓、酸乳酪、薄荷腦、茴香油、桂皮油、苦橙油、薄荷油等油類、綠茶粉末等於「醫藥品添加物事典」(藥事日報公司發行)中被分類成著香劑、香料者。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

作為著色劑，可列舉：食用紅色3號、食用黃色5號、食用藍色1號等食用色素、葉綠素銅鈉、氧化鈦、核黃素等於「醫藥品添加物事典」(藥事日報公司發行)中被分類成著色劑者。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

作為甜味劑，可列舉：阿斯巴甜、糖精、甘草酸二鉀、甜菊、麥芽糖、麥芽糖醇、飴糖、乾茶粉末等於「醫藥品添加物事典」(藥事日報公司發行)中被分類成甜味劑者。可單獨使用選自上述中之1種，亦可將2種以上併用。

【0075】 <錠劑之製造方法>

本實施形態之錠劑例如可使用以下所示之方法製造。以下所示之錠劑之製造方法為一例，並且本實施形態之效果並不限定於以下方法。

【0076】 作為錠劑之製造方法，例如可列舉於將水難溶性之藥效成分與纖維素混合後壓縮成型之方法等。此時，除水難溶性之藥效成分以外，亦可視需要調配其他添加劑。作為其他添加劑，例如可列舉選自上述所示之賦形劑、崩解劑、結合劑、硫化劑、潤滑劑、矯味劑、香料、著色劑、甜味劑、增溶劑等成分中之1種以上。

【0077】 各成分之添加順序並無特別限制，可為如下任一方法：i) 將水難溶性之藥效成分與纖維素視需要與其他添加劑一次性混合並壓縮成形之方法；ii)將水難溶性之藥效成分與硫化劑及潤滑劑中之至少任一添加

劑等進行預處理混合，並於將纖維素視需要與其他添加劑混合後壓縮成形之方法。就操作之簡便性而言，較佳為i)。亦可向於i)、ii)中獲得之壓縮成型用混合粉末中添加潤滑劑並進而進行混合後壓縮成形。各成分之添加方法只要為通常進行之方法，則並無特別限制，可使用小型抽吸輸送裝置、空氣輸送裝置、鬥式輸送機、壓送式輸送裝置、真空輸送機、振動式定量填料機、噴霧器、漏斗等連續地添加，亦可一次性投入。作為噴霧方法，可為如下任一方法：使用壓力噴嘴、二流體噴嘴、四流體噴嘴、轉盤、超音波噴嘴等噴霧水難溶性之藥效成分溶液/分散液之方法、自管狀噴嘴滴加水難溶性之藥效成分溶液/分散液之方法。

【0078】混合方法只要為通常進行之方法，則並無特別限制，可使用：V型、W型、雙錐型、容器搖擺型混合機等容器旋轉式混合機；高速攪拌型、萬能攪拌型、帶型、攪拌型、圓錐螺旋型混合機等攪拌式混合機；高速流動式混合機、滾筒式混合機、流動層式混合機。又，亦可使用振盪器等容器振盪式混合機。

【0079】壓縮成形方法只要為通常進行之方法，則並無特別限制，可為使用臼與杵壓縮成形為所需形狀之方法、預先壓縮成形成片狀後割斷成所需形狀之方法。作為壓縮成形機，例如可使用：靜壓壓力機；製塊滾筒型壓力機、平滑滾筒型壓力機等輥式壓力機；單衝壓片打錠機、旋轉打錠機等壓縮機。

【0080】作為將水難溶性之藥效成分溶解或分散於介質中之方法，只要為通常進行之溶解、分散方法，則並無特別限制，可為可攜式混合機、立體混合機、側面混合機等使用1方向旋轉式、多軸旋轉式、往返翻轉式、上下移動式、旋轉+上下移動式、管路式等攪拌翼之攪拌混合方

法、線混合機等噴流式攪拌混合方法、氣體吹送式攪拌混合方法、使用高剪斷均質機、高壓均質機、超音波均質機等之混合方法，亦可使用利用振盪器之容器振盪式混合方法等。

【0081】 作為於上述製造方法中使用之溶劑，只要為用於醫藥品者，則並無特別限制，例如可使用水及有機溶劑中之至少任一者。作為有機溶劑，可列舉：甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、2-甲基丁醇、苜醇等醇類；戊烷、己烷、庚烷、環己烷等烴類；丙酮、甲基乙基酮等酮類等於「醫藥品添加劑事典」(藥事日報公司發行)中被分類成溶劑者。可將其單獨使用，亦能將2種以上併用，亦可利用1種介質暫時進行分散後將該介質去除，並分散於不同介質中。

【0082】 於將水難溶性之藥效成分溶解於介質時，亦可使用助溶劑作為增溶劑。作為助溶劑，例如可列舉：水溶性高分子、油脂、界面活性劑等。用作助溶劑之水溶性高分子、油脂、界面活性劑可適當使用「醫藥品添加劑事典」(藥事日報公司發行)中所記載者，具體而言，可列舉與於上文中作為助溶劑而例示者相同者。該等可單獨使用，亦可將2種以上併用。

【0083】 作為成形為錠劑之方法，例如可列舉：將把水難溶性之藥效成分與纖維素混合而成者或將1種以上之水難溶性之藥效成分、纖維素及視需要之其他添加劑混合而成者直接壓縮成形之直接打錠法。此外，亦可使用將預先壓縮成形之錠劑設為內核之多核錠、反覆對預先壓縮之複數個成形體再次壓縮之多層錠之製造方法等製造方法。就生產性、步驟管理之容易性之方面而言，較佳為直接打錠法。

【0084】 亦可對經壓縮成形之錠劑進而實施塗佈。作為於該情形時

使用之塗佈劑，例如可列舉「醫藥品添加劑事典」(藥事日報公司發行)中所記載之塗佈劑。可將該等單獨使用，亦可將2種以上併用。

【0085】 作為於製造步驟中經過造粒之情形時之造粒方法，存在乾式造粒、濕式造粒、加熱造粒、噴霧造粒、微膠囊化。濕式造粒法具體而言，流動層造粒法、攪拌造粒法、擠出造粒法、粉碎造粒法、滾動造粒法較為有效，於流動層造粒法中，於流動層造粒裝置之中對經流化之粉體噴霧結合液來進行造粒。於攪拌造粒法中，一面添加結合液，一面於混合槽內使攪拌葉片旋轉，藉此於密閉構造之中同時進行粉體之混合、混練、造粒。於擠出造粒法中，藉由利用螺旋式或籃式等方法將藉由添加結合液而混練之濕潤塊自大小適當之篩網強制擠出而造粒。於粉碎造粒法中，藉由利用造粒機之旋轉刀將藉由添加結合液而混練之濕潤塊剪斷、粉碎，並藉由其離心力自外周之篩網甩出而造粒。於滾動造粒法中，藉由旋轉轉子之離心力轉動，並藉由此時自噴霧槍中噴霧之結合液使粒徑均勻之球形顆粒成長為雪球式，藉此來造粒。

【0086】 造粒物之乾燥方法亦可使用熱風加熱型(棚乾燥、真空乾燥、流動層乾燥)、導熱型(平鍋型、層板箱型、轉筒型)或冷凍乾燥之任一方法。於熱風加熱型中，使熱風與添加劑直接接觸，同時將蒸發水分去除。於導熱型中，通過導熱壁使添加劑間接加熱。於冷凍乾燥中，預先使添加劑以-10℃以上且40℃以下冷凍，繼而於高真空下(1.3×10^{-5} MPa以上且 2.6×10^{-4} MPa以下)加溫，藉此使水昇華而將其去除。

【0087】 <錠劑之特性>

[磨損度]

本實施形態之錠劑之磨損度較佳為0.5%以下，更佳為0.4%以下，進

而較佳為0.3%以下，尤佳為0.2%以下，最佳為0.1%以下。

本實施形態之錠劑藉由含有上述纖維素，可將磨損度設為上述上限值以下。

【0088】 [硬度]

本實施形態之錠劑之硬度較佳為50 N以上，更佳為51 N以上。

本實施形態之錠劑藉由含有上述纖維素，可將硬度設為上述上限值以下。錠劑之硬度可使用下述實施例所記載之方法進行測定。

[實施例]

【0089】 以下列舉實施例及比較例對本實施形態進行詳細說明，但本實施形態並不限定於此。再者，實施例、比較例中之各物性及其測定方法如下所述。

【0090】 <物性之測定方法>

[物性1]鹼可溶物之含量

稱取各纖維素粉末1 g置於塑膠製之50 mL離心分離用管(Nalgene™High-Speed Round-BottomPPCO Centrifuge Tubes，零件編號：3110-0500)中(此處將實際稱取之纖維素粉末之重量設為M1[g])。於室溫(20℃)下添加17.5質量%氫氧化鈉水溶液25 mL，利用藥匙對水溶液進行攪拌，將纖維素粉末整體浸漬於氫氧化鈉水溶液中並靜置。添加氫氧化鈉水溶液後經過30分鐘後，添加蒸餾水10 mL，利用藥匙進行攪拌，並靜置5分鐘。繼而，對水溶液進行離心分離(反相器・小型高速冷卻離心機、久保田製作所、型號：6930，*Angle Rotor* RA-400、離心力：15000 G、時間：20分鐘、溫度：20℃、Accel：Rapid、Decel：Rapid)，使固形物成分沈澱，利用點滴器吸取上清液20 mL並廢棄。針對剩餘沈澱物與

溶液，添加蒸餾水25 mL並利用藥匙進行攪拌。繼而，對水溶液進行離心分離(15000 G×20分鐘)，使固形物成分沈澱，並將上清液25 mL廢棄。將上述洗淨操作進而進行2次後，添加10質量%乙酸水溶液25 mL，利用藥匙進行攪拌，將液性調整為酸性。繼而，利用預先測定了乾燥時之質量(T1[g])之1G3之玻璃過濾器對經調整之溶液進行抽吸過濾。利用10質量%乙酸水溶液40 mL將殘留於玻璃過濾器上之固形物洗淨，繼而，利用熱水(98℃)500 mL洗淨。將洗淨後之粉末(固形物)與玻璃過濾器一併放入105℃之烘箱中進行6小時以上乾燥。自烘箱中取出粉末與玻璃過濾器，放入添加有二氧化矽凝膠作為乾燥劑之乾燥器中冷卻至常溫為止，並測定質量(W1[g])。

又，於上述試驗中，使用蒸餾水代替17.5質量%氫氧化鈉水溶液進行空白試驗。於空白試驗中，將實際稱取之纖維素之重量設為MB[g]、將玻璃過濾器之質量設為TB[g]、將粉末之質量設為WB[g]。使用所獲得之M1、T1、W1、MB、TB及WB並藉由下述所示之式算出鹼可溶物之含量(%)。再者，針對各纖維素粉末進行2次以上鹼可溶物之測定，並使用平均值。

【0091】 鹼可溶物之含量(%)= $\{(W1-T1)[g]/M1[g]-(WB-TB)[g]/MB[g]\} \times 100$

【0092】 [物性2]纖維素粉末之平均粒徑

使用雷射繞射式粒度分佈計(LA-950 V2(商品名)、堀場製作所製造)，以乾式測定模式並以壓縮空氣壓0.10 MPa、送料機速度160、送料機初速度係數1.2、折射率1.51進行測定。將藉由測定所獲得之累計體積50%粒子設為纖維素粉末之平均粒徑(μm)。

【0093】 [物性3]纖維素粉末之鬆散容積密度

測定使用將水分含量調整為3.5質量%以上且4.5質量%以下之纖維素粉末。於纖維素粉末之水分含量之範圍超過4.5質量%之情形時，利用恆溫恆濕機等使纖維素粉末吸濕水分進行調整。又，於低於3.5質量%之情形時，利用熱風烘箱對纖維素粉末均等地供給60℃之熱風而將水分調整為範圍內。

纖維素粉末之鬆散容積密度之測定使用Scott Volumeter(型號ASTM B-329-85、筒井理化學器械製造)，通過篩網(網眼1 mm)將纖維素粉末填充至25 cc之圓筒金屬容器中。將置入25 cc之圓筒金屬容器中之纖維素粉末刮平，將置入容器中之纖維素粉末之質量(g)除以25 cc，測定鬆散容積密度。將測定實施5次，求出平均值。

【0094】 [物性4]纖維素粉末之緊密容積密度

測定使用將水分含量調整為3.5質量%以上且4.5質量%以下之纖維素粉末。纖維素粉末之水分含量係使用「物性3」所記載之方法進行調整以使其處於該範圍。利用粉體物性測定機(PT-R、Hosokawa Micron製造)計算緊密容積密度(緊密表觀比重)(g/cc)。所使用之篩網之網眼為710 μm，漏斗使用金屬製(抗靜電噴霧塗佈)之內徑為0.8 cm者。於VIBRATION為2.0(供給電源：AC100 V、60 Hz)之條件下實施。

【0095】 [物性5]纖維素粉末之壓縮率

藉由下述所示之式算出各纖維素粉末之壓縮率。

【0096】 壓縮度(%)=([緊密容積密度]-[鬆散容積密度])/[緊密容積密度]×100

【0097】 [物性6]纖維素粉末之白度

使用分光式色彩計(SE-2000、日本電色工業製造)求出亮度(L)、彩度(綠～紅)(a)、彩度(藍～黃)(b)之值，並藉由下述所示之式算出白度。

$$\text{【0098】 白度} = 100 - [(100 - L)^2 + (a^2 + b^2)]^{0.5}$$

【0099】 [物性7]纖維素粉末之吸水量

稱取各纖維素粉末2 g置於塑膠製之50 mL離心分離用管(Nalgene™High-Speed Round-BottomPPCO Centrifuge Tubes，商品編號：3110-0500)中(此處將實際稱取質量設為「Wi」[g])，添加純水30 mL，利用藥匙一面攪拌一面分散，使纖維素粉末整體浸漬於純水中。靜置30分鐘後進行離心分離(反相器・小型高速冷卻離心機、久保田製作所、型號：6930、*Angle Rotor* RA-400、離心力：7500 G、時間：10分鐘、溫度：20℃、Accel：Rapid、Decel：Rapid)，使固形物成分沈澱。以不使所沈澱之纖維素層崩解之方式將離心分離用管之口向下傾斜，去除上清液，於鋪有紙巾之台上將離心分離用管之口以自水平向下傾斜30°之狀態靜置5分鐘，藉此去除多餘之水，測定經吸水之纖維素粉末之質量(Wf[g])。

使用所獲得之Wi及Wf並藉由下述所示之式算出吸水量(%)。再者，針對各纖維素粉末進行2次以上吸水量之測定，並使用平均值。

$$\text{【0100】 吸水量}(\%) = (Wf - Wi) / Wi \times 100$$

【0101】 [物性8]纖維素粉末之一次粒子等效粒徑

將纖維素粉末0.5 g加入純水10 mL中，進行10分鐘超音波照射(600 W、40 kHz)後，使用雷射繞射式粒度分佈計(LA-950V2(商品名)、堀場製作所製造)，以濕式測定模式並以折射率1.20(纖維素折射率1.59、水折射率1.33)、預處理條件(超音波照射1分鐘、超音波強度1)、循環速度7、

攪拌速度5進行測定。將藉由測定所得之累計體積50%粒子設為纖維素一次粒子等效粒徑之平均粒徑(μm)。

【0102】 [物性9]纖維素粒子之長徑相對於短徑之比(L/D)

使纖維素粉末分散於玻璃板上，使用顯微鏡(VHX-1000、基恩士製造)以倍率500倍進行拍攝。使用圖像處理解析系統軟體(Image HyperII、DigiMo製造)以以下順序對所拍攝之圖像進行解析，測定粒子之縱橫比(長徑相對於短徑之比；L/D)。至少對50個粒子進行測定，求出平均值。

【0103】 (1)順序1：2值化處理

將利用顯微鏡所拍攝之圖像以單色輸入至解析軟體中，利用2點間距離法進行圖像之刻度之設定。繼而，利用2值化處理選擇「大津法」進行閾值之設定。最佳閾值視圖像而有所不同，以一面與原始圖像進行對比一面儘可能地與原始粒子之形狀一致之方式選擇閾值。

【0104】 (2)順序2：2值化手動修正

與所拍攝之原始圖像進行對比，刪除粒子彼此重疊者、偏離畫面之粒子、不清晰且輪廓模糊之粒子等無法獲得適當測定結果之粒子，並自測定對象中排除。

【0105】 (3)順序3：填孔

於「填孔」模式下「附近」選擇「8」執行「填孔」。繼而，再次利用「2值圖像手動修正」與原始圖像進行比較，確認是否能正常修正。於未能正常修正之情形時，再次進行手動修正。

【0106】 (4)順序4：圖像測量

將刪除像素數設定為「100」，「附近」選定「8」後執行「圖像測量」。針對每1個測定粒子將「長徑」及「短徑」之測量結果顯示於電腦

上。將「長徑」除以「短徑」所得之數值設為縱橫比。

【0107】 [物性10]纖維素粉末之靜止角

測定使用將水分含量調整為3.5質量%以上且4.5質量%以下之纖維素粉末。纖維素粉末之水分含量係使用「物性3」所記載之方法以收斂於該範圍之方式進行調整。

纖維素粉末之靜止角之測定使用杉原式靜止角測定器(狹縫尺寸：進深10×寬度50×高度140 mm、於寬度50 mm之位置設置分度器)。利用定量給料器以50 cc/min之速度將纖維素粉末投下至狹縫中，使纖維素粉末堆積於裝置底部。所堆積之纖維素粉末逐漸形成斜面，繼續投入纖維素粉末直至該斜面形成穩定之角度。於所投入之纖維素粉末形成穩定之斜面時讀取該斜面與裝置底部所成之角度。該角度為纖維素粉末之靜止角。將測定實施5次，並求出平均值。

【0108】 <評價方法>

製作利用壓縮機僅將纖維素粉末壓縮成形而成之錠劑(以下，存在簡記為「MCC單味錠」之情形)及口腔內崩解錠(以下，存在簡稱為「OD錠」之情形)，並進行各種評價。

【0109】 [MCC單味錠之製造]

錠劑化使用將水分含量調整為約4質量%之纖維素粉末。纖維素粉末之水分含量係使用「物性3」所記載之方法以收斂於該範圍之方式進行調整。錠劑化係使用設置有直徑1.13 cm(底面積為1 cm²)之平面杵(菊水製作所製造，使用材質SUK2、3)與臼(菊水製作所製造，使用材質SUK2、3)之打錠機(1325VCW、Aikoh Engineering製造)來進行。具體而言，將粉末500 mg放入臼中，利用打錠機以1 kN、3 kN進行壓縮，以該應力保持

10秒，藉此製作錠劑。於測定硬度之前之期間內，將所製作之錠劑放入附帶拉鏈之聚乙烯袋中進行密封使之不會吸濕，並於室溫下保管。

【0110】 [OD錠之製造]

將以下所示之配方粉末放入聚乙烯袋中並振盪混合1分鐘，利用710 μm 之篩子篩過，進而以相對於錠劑之總質量成為1質量%之方式添加潤滑劑(反丁烯二酸硬脂基鈉)並混合30秒。繼而，利用旋轉旋轉打錠機(菊水製作所製造，Clean Press Collect 12HUK、12根杵、轉盤54 rpm)對混合粉末進行打錠，獲得 $\Phi 8 \text{ mm}$ -12R 200 mg錠。打錠壓力係以錠劑硬度成為60 N以上且70 N以下之方式適當設定。

【0111】 (配方)

- ・ 直打用甘露糖醇(Mannogem EZ、旭化成製造)：70質量%
- ・ 部分 α 化澱粉(PCS、PC-10、旭化成製造)：10質量%
- ・ 交聯羧甲基纖維素鈉(Kiccolate ND-200、旭化成製造)：5質量%
- ・ 纖維素粉末：15質量%

再者，上述含量係相對於錠劑之總質量之量。

【0112】 [評價1]硬度

針對各錠劑，於剛打錠後經過20小時以上且48小時以下後，利用硬度計(DR.SCHLEUNIGER Tablet Tester8 M)測定其硬度。將各打壓5錠之平均值奢望額錠劑之硬度。

【0113】 [評價2]崩解性

依據第17修正日本藥典、一般試驗法「崩解試驗法」(試驗液：水、有磨盤之條件)確認各錠劑之崩解性。使用崩解試驗器(NT-40HS型(商品名)、富山產業製造)求出37℃、純水中之崩解時間。將試樣6錠之平均值

設為錠劑之崩解時間。

【0114】 [評價3]食感

將健康成人男子3人作為官能檢查員，對口腔內之各OD錠之服用感進行官能評價。於感覺到粗糙感之情形時判定為「存在粗澀」，於未感覺到粗糙感之情形時判定為「不存在粗澀」，於錠劑之崩解時核芯殘留於口腔內之情形時，判定為「存在核芯殘留」，於錠劑之崩解時核芯殘留於口腔內之情形時，判定為「不存在核芯殘留」。每人進行2次測定，例如於關於粗澀，官能檢查員第1次未感覺到而第2次感覺到粗澀之情形時，該官能檢查員之評價設為「存在粗澀」，同樣地，於只要感覺到1次核芯殘留之情形時，判定為「存在核芯殘留」。

【0115】 [評價4]沈澱性

製作以下所示之配方之錠劑，進行基於溶出試驗之沈澱性之評價。

配方：直打用甘露糖醇(Mannogem EZ)/纖維素粉末=85質量%/15質量%

打錠：打錠機(1325VCW、Aikoh Engineering製造)、Φ8 mm-12 R、200 mg錠

打壓係以錠劑硬度成為45 N以上且55 N以下之方式進行調整。

【0116】 溶出試驗之方法係依據「日本藥典溶出試驗法」於水900 mL、37℃、料桶轉數50 rpm之條件下投入1錠。於投入錠劑20分鐘後，觀察溶出試驗容器內之情況，依據下述所示之評價基準對容器底部之沈澱堆之形成進行評價。

【0117】 (評價基準)◎：產生直徑未達3 mm之沈澱堆或未產生沈澱堆，○：產生直徑3 mm以上且未達7 mm之沈澱堆，×：產生直徑7 mm以上之沈澱堆

【0118】 [評價4]溶出率(1)伊曲康唑錠之溶出試驗

依據日本藥典 溶出試驗法 覆液法進行伊曲康唑錠之溶出試驗。

料桶轉數使用50 rpm、試驗液使用日本藥典溶出試驗1液(pH值1.2)
測定溶出時間60分鐘(要求等級：溶出率50%以上)、120分鐘(要求等級：
溶出率75%以上)之溶出率。藥物之溶出率係於下述測定條件下藉由HPLC
進行測定。

【0119】 (測定條件)

檢測器：紫外吸光光度計(測定波長：225 nm)

管柱：內徑4.6 mm、長度10 cm之液相層析儀用十八烷基矽烷基化
矽膠管柱

管柱溫度：30℃

流動相A：四丁基銨硫酸氫鹽溶液(濃度：0.08莫耳%，將四丁基銨
硫酸氫鹽17 g溶解於水中而製備625 g之水溶液)

流動相B：乙腈

流動相之送液：以如下方式改變流動相A及流動相B之混合比而控制
濃度梯度。剛注入後0-20分鐘(A/B：80/20→50/50)、20-25分鐘(A/B：
50/50)、流量：每分鐘1.5 mL

【0120】 (2)乙醯唑胺錠之溶出試驗

依據日本藥典 溶出試驗法 覆液法進行乙醯唑胺錠之溶出試驗。

料桶轉數使用50 rpm、試驗液使用日本藥典溶出試驗1液(pH值1.2)
測定溶出時間90分鐘(要求等級：溶出率75%以上)之溶出率。藥物之溶出
率係藉由試驗液之吸光度測定(265 nm、日本藥典溶出試驗1液)進行測
定。

【0121】 <纖維素粉末之製造>**[實施例1-1]纖維素粉末A之製造****(1)濕纖維屑X之製造**

把將市售之SP紙漿細細切斷而成者2 kg及鹽酸水溶液30 L放入低速型攪拌機(池袋珐瑯工業(股)製造、30LGL反應器(商品名))中，一面進行攪拌，一面水解(反應條件：鹽酸濃度0.05%、反應溫度80℃、反應時間6小時、攪拌速度5 rpm)，獲得酸不溶解性殘渣。利用純水將所獲得之酸不溶解性殘渣洗淨直至濾液之導電率變成未達100 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 後進行過濾，獲得濕纖維屑X。

【0122】 (2)濕纖維屑Y之製造

另外，把將市售之SP紙漿細細切斷而成者2 kg及鹽酸水溶液30 L放入低速型攪拌機(池袋珐瑯工業(股)製造、30LGL反應器(商品名))中，一面進行攪拌，一面水解(反應條件：鹽酸濃度1.0%、反應溫度130℃、反應時間2小時、攪拌速度220 rpm)，獲得酸不溶解性殘渣。利用純水將所獲得之酸不溶解性殘渣充分洗淨直至濾液之導電率變成未達100 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 後進行過濾，獲得濕纖維屑Y。

【0123】 (3)纖維素粉末A之製造

將濕纖維屑X與濕纖維屑Y以60：40(固形物成分質量比)進行混合，導入至90 L塑膠桶中，以總固形物成分濃度成為25質量%之方式添加純水，一面利用三一馬達進行攪拌，一面利用氨水進行中和(中和後pH值為7.5以上且8.0以下)，將其噴霧乾燥(條件：分散液供給速度6 kg/小時、入口溫度180℃以上且220℃以下、出口溫度50℃以上且70℃以下)，獲得纖維素粉末A。

【0124】 [實施例1-2]纖維素粉末B之製造

利用噴射磨機(粉碎壓力0.4 MPa)將實施例1-1中所獲得之纖維素粉末A粉碎，獲得纖維素粉末B。

【0125】 [實施例1-3]纖維素粉末C之製造

將濕纖維屑X與濕纖維屑Y以50：50(固形物成分質量比)進行混合，除此以外，使用與實施例1-1相同之方法獲得纖維素粉末C。

【0126】 [實施例1-4]纖維素粉末D之製造

利用噴射磨機(粉碎壓力0.4 MPa)將實施例1-3中所獲得之纖維素粉末C粉碎，獲得纖維素粉末D。

【0127】 [實施例1-5]纖維素粉末E之製造

將濕纖維屑X與濕纖維屑Y以40：60(固形物成分質量比)進行混合，除此以外，使用與實施例1-1相同之方法獲得纖維素粉末E。

【0128】 [實施例1-6]纖維素粉末F之製造

利用噴射磨機(粉碎壓力0.4 MPa)將實施例1-5中所獲得之纖維素粉末E粉碎，獲得纖維素粉末F。

【0129】 [實施例1-7]纖維素粉末G之製造

把將市售之SP紙漿細細切斷而成者2 kg與鹽酸水溶液30 L放入低速型攪拌機(池袋珐瑯工業(股)製造、30LGL反應器(商品名))中，一面進行攪拌，一面水解(反應條件：鹽酸濃度0.5%、反應溫度130℃、反應時間2小時、攪拌速度350 rpm)，獲得酸不溶解性殘渣。利用純水將所獲得之酸不溶解性殘渣充分洗淨直至濾液之導電率變成未達100 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 後進行過濾，獲得濕纖維屑。將所獲得之濕纖維屑導入90 L塑膠桶中，以總固形物成分濃度成為25質量%之方式添加純水，一面利用三一馬達進行攪拌，一

面利用氨水進行中和(中和後pH值為7.5以上且8.0以下)，將其噴霧乾燥(條件：分散液供給速度6 kg/小時、入口溫度180℃以上且220℃以下、出口溫度50℃以上且70℃以下)，獲得纖維素粉末G。

【0130】 [比較例1-1]纖維素粉末H之製造

將濕纖維屑X與濕纖維屑Y以100：0(固形物成分質量比)進行混合，除此以外，使用與實施例1-1相同之方法獲得纖維素粉末H。

【0131】 [比較例1-2]纖維素粉末I之製造

將濕纖維屑X與濕纖維屑Y以0：100(固形物成分質量比)進行混合，除此以外，使用與實施例1-1相同之方法獲得纖維素粉末I。

【0132】 [比較例1-3]纖維素粉末J之製造

把將市售之SP紙漿細細切斷而成者2 kg與鹽酸水溶液30 L放入低速型攪拌機(池袋珐瑯工業(股)製造、30LGL反應器(商品名))中，一面進行攪拌，一面水解(反應條件：鹽酸濃度0.2%、反應溫度110℃、反應時間2小時、攪拌速度80 rpm)，獲得酸不溶解性殘渣。利用純水將所獲得之酸不溶解性殘渣充分洗淨直至濾液之導電率變成未達100 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 後進行過濾，獲得濕纖維屑。將所獲得之濕纖維屑導入90 L塑膠桶中，以總固形物成分濃度成為25質量%之方式添加純水，一面利用三一馬達進行攪拌，一面利用氨水進行中和(中和後pH值為7.5以上且8.0以下)，將其噴霧乾燥(條件：分散液供給速度6 kg/小時、入口溫度180℃以上且220℃以下、出口溫度50℃以上且70℃以下)，獲得纖維素粉末J。

【0133】 將纖維素粉末A～J之製造條件示於以下之表1。又，使用上述所記載之方法進行所獲得之纖維素粉末A～J之物性及評價。將結果示於表2及3。

【0134】

[表1]

	纖維素 粉末	反應條件			濕纖維屑 X	濕纖維屑 Y	噴霧乾燥前 纖維素 分散液濃度	噴射磨機 粉碎
		反應 溫度	反應 時間	攪拌 速度				
		[°C]	[h]	[rpm]				
實施例1-1	A				60	40	6%	
實施例1-2	B				60	40	6%	○
實施例1-3	C				50	50	15%	
實施例1-4	D				50	50	15%	○
實施例1-5	E				40	60	8%	
實施例1-6	F				30	70	20%	○
實施例1-7	G	130	2	350	-	-	15%	
比較例1-1	H				100	0	5%	
比較例1-2	I				0	100	20%	
比較例1-3	J	110	2	80	-	-	6%	

【0135】 [表2]

	纖維素粉末	鹼可溶物	粉體物性								
			平均 粒徑	鬆散 容積密度	緊密 容積密度	壓縮 率	白度	吸水 量	一次 粒子量 平均粒徑	L/D	靜止 角
			[μm]	[g/cc]	[g/cc]	[-]	[-]	[%]	[μm]	[-]	[°]
實施例1-1	A	32%	51	0.12	0.28	57%	97	350	27	3.5	58
實施例1-2	B	33%	18	0.13	0.38	66%	97	330	17	3.3	>60
實施例1-3	C	35%	57	0.24	0.38	37%	96	260	25	2.8	44
實施例1-4	D	36%	16	0.21	0.41	49%	96	240	16	2.7	>60
實施例1-5	E	41%	64	0.21	0.31	32%	96	230	25	2.0	41
實施例1-6	F	44%	17	0.29	0.57	49%	95	160	17	1.9	>60
實施例1-7	G	37%	118	0.27	0.38	29%	96	240	29	1.8	38
比較例1-1	H	10%	43	0.09	0.24	63%	98	390	30	3.8	>60
比較例1-2	I	60%	65	0.35	0.44	20%	94	150	17	1.8	35
比較例1-3	J	25%	48	0.08	0.20	60%	97	370	29	3.6	>60

【0136】 [表1-3]

	纖維素粉末	MCC單味錠				OD錠				沈澱堆之產生
		硬度[N]		崩解[s]		打壓	崩解	食感		含MCC30 mg之錠劑
		打壓 1 kN	打壓 3 kN	打壓 1 kN	打壓 3 kN	[kN]	[s]	粗澀	核心殘留	(50 rpm)
實施例1-1	A	121	301	150	320	6.0	20	無	無	○(小沈澱堆)
實施例1-2	B	127	311	148	308	5.5	18	無	無	◎(未產生)
實施例1-3	C	72	203	79	256	7.0	18	無	無	◎(未產生)
實施例1-4	D	68	240	74	243	6.5	15	無	無	◎(未產生)
實施例1-5	E	64	202	44	178	7.0	16	無	無	◎(未產生)
實施例1-6	F	55	189	25	68	6.5	18	無	無	○(小沈澱堆)
實施例1-7	G	48	164	43	122	7.0	18	無	無	○(小沈澱堆)
比較例1-1	H	186	452	>1800	>1800	4.0	41	有	有	×(產生沈澱堆)
比較例1-2	I	33	98	20	154	9.0	42	無	有	×(發生沈澱堆)
比較例1-3	J	182	479	>1800	>1800	4.0	37	有	無	×(發生沈澱堆)

【0137】 根據表1-3，於使用鹼可溶物之含量為32質量%以上且44質量%以下之纖維素粉末A～G之錠劑中，沈澱堆之產生得到抑制。又，於使用鹼可溶物之含量為33質量%以上且41質量%以下之纖維素粉末B～E之錠劑中，沈澱堆之產生尤其得到抑制。

又，於纖維素粉末A～F中，可見平均粒徑越小，製成錠劑時之崩解時間越短之傾向。

【0138】 另一方面，於鹼可溶物之含量未達32質量%或超過44質量%之纖維素粉末H～J之錠劑中產生沈澱堆。

【0139】 [實施例2-1～2-7及比較例2-1～2-3]

分別使用下述表2-3所示之種類之纖維素，將以下配方之原料進行混合而製作配方粉體，利用旋轉打錠機(打壓5 kN)製作錠劑(9 mm φ ，250 mg/錠)。關於所獲得之錠劑，使用上述記載之方法進行各種評價。將結果示於表2-3。

【0140】 (配方)

- 伊曲康唑 20質量%
- 纖維素 25質量%
- 甘露糖醇 42質量%
- Macrogol 6000 10質量%
- 交聯羧甲基纖維素鈉 2質量%
- 硬脂酸鎂 1質量%

【0141】 [實施例2-8及比較例2-4]

分別使用下述表2-3所示之種類之纖維素，將以下配方之原料進行混合而製作配方粉體，利用旋轉打錠機獲得錠劑(9 mm φ ，250 mg/錠)。關於所獲得之錠劑，使用上述記載之方法進行各種評價。將結果示於表2-3。

【0142】 (配方)

- 伊曲康唑 20質量%
- 纖維素 25質量%
- 甘露糖醇 32質量%
- Macrogol 6000 20質量%
- 交聯羧甲基纖維素鈉 2質量%
- 硬脂酸鎂 1質量%

【0143】 [實施例2-9及比較例2-5]

分別使用下述表2-3所示之種類之纖維素，將以下配方之原料進行混合而製作配方粉體，利用旋轉打錠機獲得錠劑(9 mm φ，250 mg/錠)。關於所獲得之錠劑，使用上述記載之方法進行各種評價。將結果示於表2-3。

【0144】 (配方)

- 伊曲康唑 20質量%
- 纖維素 25質量%
- 甘露糖醇 47質量%
- Macrogol 6000 5質量%
- 交聯羧甲基纖維素鈉 2質量%
- 硬脂酸鎂 1質量%

【0145】 [表2-3]

	纖維素	錠劑硬度	崩解時間	沈澱堆	溶出率 (60分鐘)	溶出率 (120分鐘)
		[N]	[min]	-	[%]	[%]
實施例2-1	A	64	10	○(小沈澱堆)	80	84
實施例2-2	B	70	10	○(小沈澱堆)	86	91
實施例2-3	C	50	6	◎(未產生)	90	95
實施例2-4	D	59	6	◎(未產生)	92	97
實施例2-5	E	51	4	◎(未產生)	95	100
實施例2-6	F	52	2	○(小沈澱堆)	82	86
實施例2-7	G	51	5	○(小沈澱堆)	89	94
比較例2-1	H	110	11	×(產生沈澱堆)	33	35
比較例2-2	I	30	1	×(產生沈澱堆)	49	52
比較例2-3	J	117	12	×(產生沈澱堆)	35	37
實施例2-8	A	53	13	○(小沈澱堆)	95	100
比較例2-4	I	25	1	×(產生沈澱堆)	54	63
實施例2-9	E	70	6	◎(未產生)	92	98
比較例2-5	I	50	2	×(產生沈澱堆)	33	35

【0146】 根據表2-3，調配有鹼可溶物之含量相對於纖維素之總質

量為32質量%以上且44質量%以下之纖維素之錠劑(實施例2-1～2-7)與調配有鹼可溶物之含量為上述範圍外之纖維素之錠劑(比較例2-1～2-3)相比較，將硬度保持為良好，抑制沈澱堆之產生，並且崩解時間較短，60分鐘及120分鐘之溶出率亦滿足要求等級而優異。

又，調配有鹼可溶物之含量相對於纖維素之總質量為35質量%以上且41質量%以下之纖維素之錠劑(實施例2-3～2-5)崩解時間較短為6分鐘以內，60分鐘之溶出率為90%以上，120分鐘之溶出率為95%以上而尤其優異。

又，於將助溶劑之含量增加至20質量%之錠劑(實施例2-8及比較例2-4)中，調配有鹼可溶物之含量相對於纖維素之總質量為32質量%之纖維素A之錠劑(實施例2-8)與調配有鹼可溶物之含量為上述範圍外之纖維素I之錠劑(比較例2-4)相比，將硬度保持為良好，抑制沈澱堆之產生，並且崩解時間較短，60分鐘及120分鐘之溶出率亦滿足要求等級而優異。

又，於將助溶劑之含量降低為5質量%之錠劑(實施例2-9及比較例2-5)中，調配有鹼可溶物之含量相對於纖維素之總質量為41質量%之纖維素E之錠劑(實施例2-9)與調配有鹼可溶物之含量為上述範圍外之纖維素I之錠劑(比較例2-5)相比，將硬度保持為良好，抑制沈澱堆之產生，並且崩解時間較短，60分鐘及120分鐘之溶出率亦達到要求等級而優異。

【0147】 [實施例2-10～2-16及比較例2-6～2-8]

分別使用下述表2-4所示之種類之纖維素，將以下配方之原料進行混合而製作配方粉體，利用旋轉打錠機(打壓9 kN)獲得錠劑(9.5 mm ϕ ，600 mg/錠)。關於所獲得之錠劑，使用上述記載之方法進行各種評價。將結果示於表2-4。

【0148】 (配方)

- 乙醯唑胺 42質量%
- 纖維素 25質量%
- 甘露糖醇 30質量%
- 交聯聚維酮 2質量%
- 硬脂酸鎂 1質量%

【0149】 [表2-4]

	纖維素	錠劑硬度	崩解時間	溶出率(90分鐘)
		[N]	[min]	[%]
實施例2-10	A	69	13	76
實施例2-11	B	75	11	78
實施例2-12	C	58	8	80
實施例2-13	D	62	7	82
實施例2-14	E	55	5	85
實施例2-15	F	55	6	77
實施例2-16	G	57	8	80
比較例2-6	H	112	13	47
比較例2-7	I	36	1	51
比較例2-8	J	118	15	49

【0150】 根據表2-4，調配有鹼可溶物之含量相對於纖維素之總質量而為32質量%以上且44質量%以下之纖維素之錠劑(實施例2-10～2-16)與調配有鹼可溶物之含量為上述範圍外之纖維素之錠劑(比較例2-6～2-8)相比，可將硬度保持為良好，並且崩解時間較短，90分鐘之溶出率亦滿足要求等級而優異。

又，調配有鹼可溶物之含量相對於纖維素之總質量為35質量%以上且41質量%以下之纖維素之錠劑(實施例2-12～2-14及16)崩解時間較短為8分鐘以內，90分鐘之溶出率尤其優異為80%以上。

[產業上之可利用性]

【0151】 根據本實施形態之纖維素粉末，可將成形性及崩解性保持

為良好，並且可抑制活體外之活性成分之溶出試驗時之沈澱堆之產生。本實施形態之纖維素粉末適合口腔內崩解錠(OD錠)。又，本實施形態之錠劑包含水難溶性之藥效成分，成形性、崩解性及溶出性良好。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種纖維素粉末，其包含相對於纖維素粉末之總質量為32質量%以上且44質量%以下之溶解於17.5質量%之氫氧化鈉水溶液中之鹼可溶物，且鬆散容積密度為0.12 g/cc以上且0.24 g/cc以下。

【第2項】

如請求項1之纖維素粉末，其包含相對於纖維素粉末之總質量為33質量%以上且42質量%以下之上述鹼可溶物。

【第3項】

如請求項1或2之纖維素粉末，其中纖維素一次粒子等效粒徑之平均粒徑為10 μm 以上且50 μm 以下。

【第4項】

如請求項1或2之纖維素粉末，其吸水量為160%以上且360%以下。

【第5項】

如請求項1或2之纖維素粉末，其中纖維素粒子之長徑相對於短徑之比(L/D)為1.8以上且3.5以下。

【第6項】

如請求項1或2之纖維素粉末，其平均粒徑為10 μm 以上且200 μm 以下。

【第7項】

一種抑制沈澱堆之產生之方法，其將如請求項1至6中任一項之纖維素粉末用於供於活性成分之溶出試驗之製劑中。

【第8項】

一種錠劑，其包含：

至少1種活性成分；及

如請求項1至6中任一項之纖維素粉末。

【第9項】

如請求項8之錠劑，其中上述活性成分為水難溶性之藥效成分。

【第10項】

如請求項9之錠劑，其中上述藥效成分於食品藥品監督管理局(FDA)所採用之生物藥劑學分類系統之規定中被分類成Class 2(溶解度較低、膜透過性良好)或Class 4(溶解度較低、膜透過性較差)。

【第11項】

如請求項8至10中任一項之錠劑，其進而包含相對於錠劑之總質量為0.1質量%以上且30質量%以下之助溶劑。

【第12項】

如請求項8至10中任一項之錠劑，其中錠劑之硬度為50 N以上。

【第13項】

如請求項8至10中任一項之錠劑，其中上述纖維素粉末之含量相對於錠劑之總質量為1質量%以上且99質量%以下。

【第14項】

如請求項8至10中任一項之錠劑，其中上述藥效成分之含量相對於錠劑之總質量為0.01質量%以上且50質量%以下。