



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201707687 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：105121483

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 07 日

(51) Int. Cl. : A61K9/20 (2006.01) A61K35/74 (2015.01)

(30) 優先權：2015/07/07 日本 JP2015-136163

(71) 申請人：東亞藥品工業股份有限公司 (日本) TOA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
日本

(72) 發明人：輿石大介 KOSHIISHI, DAISUKE (JP)；田中理夫 TANAKA, TADAO (JP)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：5 共 33 頁

(54) 名稱

含菌之口腔內快速崩解性錠劑

(57) 摘要

本發明提供一種長時間之活菌穩定性優異的含菌之口腔內快速崩解性錠劑。

本發明確認到藉由在活菌之造粒過程中使用噴霧乾燥法，可縮短崩解時間且提昇活菌穩定性，從而完成了本發明。

## 發明摘要

※ 申請案號：(05121483)

※ 申請日：105. 7. -7

※IPC 分類：A61K 9/20 (2006.01)

A61K 35/74 (2015.01)

### 【發明名稱】(中文/英文)

含菌之口腔內快速崩解性錠劑

### 【中文】

本發明提供一種長時間之活菌穩定性優異的含菌之口腔內快速崩解性錠劑。

本發明確認到藉由在活菌之造粒過程中使用噴霧乾燥法，可縮短崩解時間且提昇活菌穩定性，從而完成了本發明。

### 【英文】

無

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：無。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

含菌之口腔內快速崩解性錠劑

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種含菌之口腔內快速崩解性錠劑，尤其係關於一種含活菌之口腔內快速崩解性錠劑，更詳細而言，本發明係關於一種長時間之活菌穩定性優異的含菌之口腔內快速崩解性錠劑。

本申請案請求藉由參照而引用至本文中時之日本專利申請案特願 2015-136163 號優先權。

## 【先前技術】

### 【0002】 (口腔內快速崩解性錠劑)

口腔內快速崩解性錠劑之特徵在於在口腔內藉由唾液或少量之水而發生溶解或崩解，即便為咽下能力較低之患者或老年人，亦容易服用。又，口腔內之溶解或崩解所需之時間一般越短越為理想。

### 【0003】 (活菌劑)

活菌劑之作用機制遍佈廣泛範圍，但基本上可想到：到達至腸內之活菌直接或間接地阻礙病原菌對腸管上皮之接觸之（競爭排除）作用；到達至腸內之活菌藉由腸管內生產之有機酸或過氧化氫而排除病原菌之（化學阻礙）作用；及藉由到達至腸內之活菌刺激宿主之免疫系統而提高宿主之活體防禦功能的（免疫修飾）作用，已報告有藉由活菌劑之投予而抑制病

原菌之增殖、促進發育、改善飼料要求率、提昇產卵效果等。

【0004】 本案申請人銷售包含作為乳酸菌之糞鏈球菌（*Streptococcus faecalis*）T-110（別名有「*Enterococcus faecium* T-110」）、作為酪酸菌之酪酸梭菌（*Clostridium butyricum*）TO-A、及作為糖化菌之馬鈴薯桿菌（*Bacillus mesentericus*）TO-A（別名為「*Bacillus subtilis* TO-A」之活菌劑，但其為散劑或素錠（裸錠）之形狀，並非口腔內快速崩解性錠劑。

【0005】 （先前專利文獻）

關於含有菌之口腔內快速崩解性錠劑之先前技術如下所述。

專利文獻 1 揭示有「一種口腔內快速崩解性錠劑，其係將有用菌、結晶纖維素－輕質無水矽酸及含澱粉之糖類的混合粉末於乾燥狀態下進行壓縮成形而獲得，含有有用菌、結晶纖維素－輕質無水矽酸及含澱粉之糖類，水分含量為 3.2 重量%以下，並且，此處，上述錠劑相對於錠劑 100 重量份，含有 35～70 重量份之結晶纖維素－輕質無水矽酸及 25～60 重量份之含澱粉之糖類，錠劑硬度為 30 N～60 N」。

專利文獻 2 揭示有「一種保持口腔內易崩解性及錠劑硬度之含有乳酸菌或其萃取成分之口腔內崩解錠劑之製造方法，其特徵在於：將 a) 含有乳酸菌或其萃取成分作為有效成分並摻合賦形劑及／或濕潤調整劑進行造粒而成之造粒物、與 b) 含有糖及／或糖醇且不含有乳酸菌或其萃取成分之易崩解性之口腔內崩解錠劑用粉末混合，並進行成型」。

【0006】 本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之製造方法與上述任一專利文獻記載之含菌之口腔內快速崩解型錠劑的製造方法不同，包括藉由噴霧乾燥法將菌進行造粒之步驟。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0007】

[專利文獻 1]日本專利 5100634

[專利文獻 2]日本特開 2012-41293

## 【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0008】 含有活菌劑之口腔內快速崩解性錠劑尚未上市，難以實現製劑化。因此，本發明之課題在於藉由新穎之錠劑製造方法，提供一種含菌之口腔內快速崩解性錠劑、尤其是含活菌之口腔內快速崩解性錠劑，更詳細而言，提供一種長時間之活菌穩定性優異的含菌之口腔內快速崩解性錠劑。

[解決課題之技術手段]

【0009】 本發明人等為了解決上述課題而進行了努力研究。確認到藉由在活菌之造粒過程中使用噴霧乾燥法，可縮短崩解時間且提昇活菌穩定性，從而完成了本發明。

【0010】 本發明如下所述。

「1.一種含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其係將含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑之混合粉末進行壓縮成形而獲得之含有菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑者，且

該錠劑之錠劑硬度為 15 N~50 N。

- 2.如前項 1 記載之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述菌為活菌。
- 3.如前項 1 或 2 記載之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述含菌之口腔內快速崩解性錠劑之水分含量為 3%以下。
- 4.如前項 1 至 3 中任一項記載之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述壓縮成形中之打錠壓力為 5 kN~10 kN。
- 5.如前項 1 至 4 中任一項記載之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述菌至少包含自乳酸菌、酪酸菌、枯草桿菌中選擇之 1 種以上之菌。
- 6.如前項 5 記載之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述枯草桿菌為糖化菌。
- 7.如前項 6 記載之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述乳酸菌為糞鏈球菌 (*Streptococcus faecalis*)，上述酪酸菌為酪酸梭菌 (*Clostridium butyricum*)，並且上述糖化菌為馬鈴薯桿菌 (*Bacillus mesentericus*)。
- 8.如前項 7 記載之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中上述乳酸菌為糞鏈球菌 (*Streptococcus faecalis*) T-110 (*Enterococcus faecium* T-110)，上述酪酸菌為酪酸梭菌 (*Clostridium butyricum*) TO-A，並且上述糖化菌為馬鈴薯桿菌 (*Bacillus mesentericus*) TO-A (*Bacillus subtilis* TO-A)。
- 9.如前項 1 至 8 中任一項記載之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述含菌之口腔內快速崩解性錠劑之質量為 85 mg~115 mg。
- 10.一種含菌之口腔內快速崩解性錠劑之製造方法，其包括以下步驟：
  - (1) 藉由噴霧乾燥法將菌進行造粒之步驟；
  - (2) 將於上述 (1) 中造粒之菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑混合而製造混合粉末之步驟；及

(3) 以錠劑硬度成為 15 N~50 N 之方式將上述 (2) 之混合粉末進行壓縮成形之步驟。

11.如前項 10 記載之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述壓縮成形之打錠壓力為 5 kN~10 kN。」

[發明之效果]

【0011】 本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑具有優異之口腔內快速崩解性及優異之活菌穩定性。

#### 【圖式簡單說明】

【0012】 圖 1 係各菌粉末之形狀觀察。

圖 2 係乳酸菌之菌粉末之粒子之粒度分佈。

圖 3 係靜止角測定位置之示意圖。

圖 4 係菌粉末之穩定性之確認結果{加速條件 (40°C - 75%RH (相對濕度) 環境下)}。

圖 5 係含菌之口腔內快速崩解性錠劑之穩定性之確認結果{加速條件 (40°C - 75%RH 環境下)}。

#### 【實施方式】

【0013】 本發明係關於一種含菌之口腔內快速崩解性錠劑，尤其係關於一種含活菌之口腔內快速崩解性錠劑，更詳細而言，本發明係關於一種長時間之活菌穩定性優異之含菌之口腔內快速崩解性錠劑。以下，詳細地說明本發明。

**【0014】** (本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑)

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之特徵在於：其係將含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌（尤其是活菌）、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑之混合粉末進行壓縮成形而獲得，且含有菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑。

**【0015】** (菌)

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所包含之菌只要為藉由噴霧乾燥法進行造粒的菌，則並無特別限定。例如可列舉：乳酸菌、酪酸菌、枯草桿菌、糖化菌、雙叉乳酸桿菌，但並無特別限定。

**【0016】** 若例示本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所含有之菌，則至少包含自乳酸菌、酪酸菌及枯草桿菌中選擇之 1 種以上或 2 種以上之菌。

較佳為枯草桿菌為糖化菌。又，乳酸菌較佳為糞鏈球菌 (Streptococcus faecalis)，更佳為糞鏈球菌 (Streptococcus faecalis) T-110 (別名有「Enterococcus faecium T-110」)。酪酸菌較佳為酪酸梭菌 (Clostridium butyricum)，更佳為酪酸梭菌 (Clostridium butyricum) TO-A。糖化菌較佳為馬鈴薯桿菌 (Bacillus mesentericus)，更佳為馬鈴薯桿菌 (Bacillus mesentericus) TO-A (別名有「Bacillus subtilis TO-A」)。

再者，上述菌可為活菌亦可為死菌，較佳為活菌。

上述菌可自東亞藥品工業股份有限公司獲取。

**【0017】** 本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所包含之菌(活菌菌體、濕菌體、乾燥菌體)的摻合量並無特別限定，相對於錠劑 100 重量

份而為 0.1~50 重量份，較佳為 1.0~40 重量份，更佳為 10~35 重量份，進而較佳為 15~27 重量份。

又，本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所含有之菌係每 1 錠劑為  $10^3 \sim 10^{20}$  個，較佳為  $10^5 \sim 10^{15}$  個，更佳為  $10^7 \sim 10^{13}$  個。

#### 【0018】 (糖類)

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所包含之糖類只要為通常之錠劑中所使用的糖類，則並無特別限定，可例示：乳糖（乳糖水合物）、葡萄糖、果糖、乳酮糖、白糖、麥芽糖、飴糖粉、葡萄糖、麥芽糖、海藻糖、蔗糖等。又，糖類亦可用作賦形劑。

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所含之糖類的摻合量並無特別限定，相對於錠劑 100 重量份而為 10~90 重量份，較佳為 30~85 重量份，更佳為 50~80 重量份，進而較佳為 70~75 重量份。

#### 【0019】 (賦形劑)

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所含之賦形劑只要為通常之錠劑中所使用的賦形劑，則並無特別限定，除上文所述之糖類以外，可例示：無水磷酸氫鈣、澱粉（馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、小麥澱粉）、纖維素（結晶纖維素）、羥丙基纖維素、麥芽糖醇、甘露醇、山梨醇、木糖醇、赤藻糖醇等。

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所含之賦形劑（亦包含糖類）的摻合量並無特別限定，相對於錠劑 100 重量份而為 10~90 重量份，較佳為 30~85 重量份，更佳為 50~80 重量份，進而較佳為 70~75 重量份。

#### 【0020】 (崩解劑)

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所含之崩解劑只要為通常之錠劑中所使用的崩解劑，則並無特別限定，可例示：交聯聚維酮（crospovidone）、輕質無水矽酸、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉等。

**【0021】** （潤滑劑）

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所含之潤滑劑只要為通常之錠劑中所使用的潤滑劑，則並無特別限定，可例示：滑石、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸鈣、氫化油、聚乙二醇、月桂基硫酸鈉等。

**【0022】** （其他成分）

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑可任意地含有本身公知之結合劑、酸味劑、發泡劑、人工甜味劑、著色劑、穩定劑等。

**【0023】** （錠劑硬度）

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之錠劑硬度為 15 N~50 N，較佳為 20 N~40 N。

**【0024】** （水分含量）

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之水分含量為 3%以下，較佳為 2%以下。

**【0025】** （錠劑之崩解時間）

關於作為本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之崩解時間的口腔內崩解時間，於口腔內為 10 秒~30 秒，較佳為 10 秒~25 秒，更佳為 10 秒~23 秒，進而較佳為 10 秒~20 秒，最佳為 10 秒~19 秒。

**【0026】** （錠劑中之活菌穩定性）

關於本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑中之活菌穩定性，於將製造日之活菌量設為 100 之情形時，經過 3 個月後為約 95~約 100 之活菌量，經過 6 個月後可維持約 90~約 98（或約 90~約 100、約 85~約 98、約 85~約 100）之活菌量。

**【0027】** （錠劑之形狀及質量）

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之形狀並無特別限定，較理想為圓錠、三角錠、鉛球錠等。除此以外，錠劑之質量並無特別限定，例如為 85.0 mg~115.0 mg 之範圍。

**【0028】** （含菌之口腔內快速崩解性錠劑之製造方法）

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之製造方法的主要步驟包括：

- (1) 活菌之培養步驟；
- (2) 藉由噴霧乾燥法將菌（活菌）進行造粒之步驟；
- (3) 製造混合粉末之步驟；及
- (4) 進行壓縮成形之步驟。

關於本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之製造方法，與習知之含菌之口腔內快速崩解性錠劑相比，最不同之方面係「藉由噴霧乾燥法將菌（活菌）進行造粒之步驟」，而並非藉由冷凍乾燥法將菌（活菌）進行造粒。

**【0029】** 於藉由冷凍乾燥法將菌（活菌）進行造粒之步驟中，含有水分之濕菌體（活菌菌體）係於冷凍後，藉由減壓乾燥而成為餅狀之團塊。因此，必需團塊之粉碎步驟，進而必需用以調整粒徑之整粒步驟。其結果為，藉由冷凍乾燥法所獲得之原粉為不定形之粒子，且成為粒度分佈之寬幅亦較大者。

**【0030】** （活菌之培養步驟）

將菌種放入至本身公知之培養裝置中，藉由本身公知之方法培養菌體。其次，於培養結束後進行離心分離，獲得濕菌體（活菌菌體）。

**【0031】** （藉由噴霧乾燥法將菌（活菌）進行造粒之步驟）

將上述所獲得之濕菌體（活菌菌體）噴霧至噴霧乾燥器槽內，成為薄霧，藉由熱風進行乾燥，形成微細之粒子。再者，活菌菌體因表面張力而主要成為球形之粒子。例如，可利用以下之裝置、條件等。

造粒裝置：噴霧乾燥器 ODA-20 型（大川原化工機股份有限公司）

造粒時之條件：進氣 110~130°C，排氣 70~90°C，轉速 15000~2000 rpm，送液量 28.1 HZ（150~200 ml/min）

其他注意事項：視需要調整送液量。

**【0032】** （製造混合粉末之方法）

稱取上述步驟中進行造粒之菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑，藉由本身公知之混合機{旋轉擺動式混合機（2500 L）}混合數分鐘~數小時而獲得混合粉末。該混合粉末放入至聚乙烯容器中保管至下一步驟。

**【0033】** （進行壓縮成形之步驟）

上述步驟中所獲得之混合粉末係使用本身公知之打錠機，以打錠壓力成為 5 kN~10 kN 之範圍之方式進行設定，獲得錠劑硬度為 20 N~30 N 之範圍之含菌之口腔內快速崩解性錠劑。

**【0034】** （進行保存之步驟）

上述步驟中所獲得之本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑只要為本身公知之錠劑的保管方法，則並無特別限定，將錠劑放入至放入有乾燥劑之瓶中進行保存。

【0035】 本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑具有以下之(1)～

(7) 中任一 1、2、3、4、5、6 或全部之組合。

(1) 相對於錠劑 100 重量份而為 0.1～50 重量份，較佳為 1.0～40 重量份，更佳為 10～35 重量份，進而較佳為 15～27 重量份。

(2) 含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所含之菌係每 1 錠劑為  $10^3\sim 10^{20}$  個，較佳為  $10^5\sim 10^{15}$  個，更佳為  $10^7\sim 10^{13}$  個。

(3) 含菌之口腔內快速崩解性錠劑中所含之糖類之摻含量並無特別限定，相對於錠劑 100 重量份而為 10～90 重量份，較佳為 30～85 重量份，更佳為 50～80 重量份，進而較佳為 70～75 重量份。

(4) 含菌之口腔內快速崩解性錠劑之錠劑硬度為 15 N～50 N，較佳為 20 N～40 N。

(5) 含菌之口腔內快速崩解性錠劑之水分含量為 3% 以下，較佳為 2% 以下。

(6) 關於作為含菌之口腔內快速崩解性錠劑之崩解時間之口腔內崩解時間，於口腔內為 10 秒～30 秒，較佳為 10 秒～25 秒，更佳為 10 秒～23 秒，進而較佳為 10 秒～20 秒，最佳為 10 秒～19 秒。

(7) 關於含菌之口腔內快速崩解性錠劑中之活菌穩定性，於將製造日之活菌量設為 100 之情形時，經過 3 個月後為約 95～約 100 之活菌量，經過 6 個月後可維持約 90～約 98 (或約 90～約 100) 之活菌量。

【0036】 本發明進而包含以下之發明。

一種將藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌用於製造含菌之口腔內快速崩解性錠劑的用途。

一種將藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌用於含菌之口腔內快速崩解性錠劑的用途；或，一種將藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌用於含菌之口腔內快速崩解性錠劑之醫療行為以外的用途。

一種含菌之口腔內快速崩解性錠劑之用途，該含菌之口腔內快速崩解性錠劑係將含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑之混合粉末進行壓縮成形而獲得之含有菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑者，且該錠劑之錠劑硬度為 15 N~50 N。

一種將含菌之口腔內快速崩解性錠劑投予至哺乳類（尤其是人類）之方法，該含菌之口腔內快速崩解性錠劑係將含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑之混合粉末進行壓縮成形而獲得之含有菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑者，且該錠劑之錠劑硬度為 15 N~50 N。

**【0037】** 以下，列舉具體例詳細地說明本發明，但本發明並不限定於該等例。

[實施例 1]

**【0038】** （藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末）

藉由以下之製造方法製作藉由噴霧乾燥法進行造粒之活菌（菌粉末）。

於噴霧乾燥裝置內對活菌培養後之濕菌體（活菌菌體）進行噴霧乾燥，藉此獲得微細之球形粒子狀之活菌。

**【0039】** （藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末）

藉由以下之製造方法製作藉由冷凍乾燥法進行造粒之活菌（菌粉末）。

藉由冷凍乾燥法進行造粒之活菌（菌粉末）係用作對照組。

將活菌培養後之濕菌體（活菌菌體）於冷凍乾燥機之箱內進行冷凍後，於減壓環境下進行加溫，藉此使之乾燥，獲得固形物。再者，冷凍乾燥機係使用 RL-1007BF 型{協和真空技術股份有限公司}。

[實施例 2]

**【0040】**（使用藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑）

使用上述實施例 1 之藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末，藉由以下之製造方法製作含菌之口腔內快速崩解性錠劑。

於藉由噴霧乾燥法所獲得之菌粉末中加入適當之賦形劑、崩解劑、潤滑劑等，藉由壓縮成形法獲得錠劑。

**【0041】**（使用藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑）

使用上述實施例 1 之藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末，藉由以下之製造方法製作含菌之口腔內快速崩解性錠劑。含有藉由冷凍乾燥法進行造粒之活菌（菌粉末）之口腔內快速崩解性錠劑係用作對照組。

於藉由冷凍乾燥法所獲得之菌粉末中加入適當之賦形劑、崩解劑、潤滑劑等，藉由壓縮成形法獲得錠劑。

[實施例 3]

**【0042】**（藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末及含有該菌粉末之含菌之口腔內快速崩解性錠劑的特性確認）

確認藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末及含有該菌粉末之含菌之口腔內快速崩解性錠劑的特性。詳細內容如下所述。

**【0043】** （菌粉末之粒子觀察）

藉由測定機器（顯微鏡 VHX-2000），對實施例 1 之藉由噴霧乾燥法進行造粒之乳酸菌之菌粉末及藉由噴霧乾燥法進行造粒之酪酸菌之菌粉末、實施例 1 之藉由冷凍乾燥法進行造粒之乳酸菌之菌粉末以及藉由冷凍乾燥法進行造粒之酪酸菌之菌粉末的粒子進行觀察。

如由圖 1 (1) (2) 所表明，藉由噴霧乾燥法（噴霧乾燥）進行造粒之乳酸菌之菌粉末及藉由噴霧乾燥法進行造粒之酪酸菌之菌粉末的形狀為球形，進而粒徑亦一致。

另一方面，如由圖 1 (1) (2) 所表明，藉由冷凍乾燥法（冷凍乾燥）進行造粒之乳酸菌之菌粉末及藉由冷凍乾燥法進行造粒之酪酸菌之菌粉末的形狀為不定形之粒子，進而粒徑之大小亦不均勻。

**【0044】** （菌粉末之粒徑測定）

使用測定機器（雷射繞射式粒徑分佈測定裝置 HEROS&RODOS.）測定粒徑。

如由下述表 1 及圖 2（乳酸菌之菌粉末）之結果所表明，藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末由於粒徑之寬幅較大，故而必需用以調整粒徑之操作。例如，僅可使用僅通過 100 目之篩之粒徑之菌體。

另一方面，藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末與藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末相比，粒徑亦較小且粒度分佈寬幅亦較小。

**【0045】** [表 1]

		噴霧乾燥品 (SD)	冷凍乾燥品 (FD)
粒徑 ( $\mu\text{m}$ )	D10	11.35	8.86
	D50	29.28	39.09
	D90	51.47	157.61

【0046】 (流動性之確認)

使用測定機器{圓筒旋轉法 靜止角測定器 筒井理化學器械股份有限公司}對作為菌粉末之流動性之指標的靜止角進行測定。測定角度係設為圖 3 記載之位置。

如由下述表 2 所表明，確認到藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末與藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末相比，流動性較高。

【0047】 [表 2]

菌粉末

靜止角 (°)	使用 SD 菌粉末		使用 FD 菌粉末	
	前	後	前	後
測定位置①	57	45	60	51
測定位置②	39	29	41	35

\*前後表示順時針旋轉中之崩落前後之角度。

打錠前顆粒

靜止角 (°)	使用 SD 菌粉末		使用 FD 菌粉末	
	前	後	前	後
測定位置①	57	54	58	56
測定位置②	39	32	40	34

\*前後表示順時針旋轉中之崩落前後之角度。

【0048】 (錠劑之硬度之確認)

對實施例 2 之含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌的含菌

之口腔內快速崩解性錠劑、以及實施例 2 之含有藉由冷凍乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌的含菌之口腔內快速崩解性錠劑的硬度進行測定。

關於測定方法，隨機對錠劑 50 片進行取樣，使用測定機器（硬度計 KHT-20N 型）測定錠劑之硬度。

如下述表 3 之測定結果所示，含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑可容易地接近目標錠劑硬度範圍。

【0049】 [表 3]

單位：(N) 硬度目標範圍（平均值）：28±3 N

SD		FD	
平均	範圍	平均	範圍
26.4	20.5-30.0	28.5	21.0-33.0

【0050】 （錠劑之崩解時間之確認）

對實施例 2 之含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌之含菌之口腔內快速崩解性錠劑、以及實施例 2 之含有藉由冷凍乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌之含菌之口腔內快速崩解性錠劑的崩解時間進行測定。

崩解時間之測定方法如下所述。

測定法：基於藥典中之崩解試驗法的使用燒杯之籃法

測定機器：崩解試驗器 NT-200 型{富山產業股份有限公司製造}

試驗液：精製水（無碟）

試驗結果：於下述表 4 中，以 6 片中之「最短時間」－「最長時間」記載。

如下述表 4 之測定結果所示，確認到含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之

菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑與含有藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑相比，可縮短崩解時間。

【0051】 [表 4]

單位：秒

	SD	FD
	17-18	20-21

【0052】 (重量偏差之確認)

對實施例 2 之使用藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑、及實施例 2 之使用藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑的重量偏差進行測定。

如下述表 5 之測定結果所示，確認到使用藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑與使用藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑相比，重量偏差較小。即，確認到關於包含藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑，各錠劑間之菌之含量之偏差較低。

【0053】 [表 5]

	使用 SD 菌粉末之錠劑			使用 FD 菌粉末之錠劑		
	①	②	③	①	②	③
平均	101.1	101.0	101.1	100.4	100.5	100.5
Min	100.3	99.9	100.1	99.0	99.4	98.9
Max	102.0	101.8	101.8	101.6	101.6	101.4
重量偏差	0.42	0.43	0.44	0.54	0.47	0.50

單位：mg

**【0054】** (活菌數均勻性之確認)

對實施例 1 之含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌之菌粉末、實施例 1 之含有藉由冷凍乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌之菌粉末、實施例 2 之含有包含藉由噴霧乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑、以及實施例 2 之含有包含藉由冷凍乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑之活菌數的均勻性進行確認。

測定條件如下所述。

活菌數試驗法（定量、依據日本藥典醫藥外品標準）

於試樣原液 1 mL 中將活菌稀釋至含有 20~200 個之濃度，加入試驗用培養基使之固化。於規定之溫度範圍內培養規定時間，根據出現之集落數求出菌數。

將菌粉末及含有該菌粉末之口腔內快速崩解性錠劑中之活菌數之均勻性的測定結果示於下述表 6、7。如下述表 6、7 之測定結果所示，確認到含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌之菌粉末、及含有該菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑分別與含有藉由冷凍乾燥法進行造粒之乳酸菌及酪酸菌之菌粉末、及含有該菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑相比，活菌數之均勻性較高。

**【0055】** [表 6]

## 混合粉末之活菌數均勻性

	乳酸菌		酪酸菌	
	SD	FD	SD	FD
①	4.3E+08	5.1E+08	1.8E+08	1.4E+08
②	4.4E+08	4.3E+08	1.7E+08	1.9E+08
③	4.2E+08	4.0E+08	1.8E+08	1.5E+08
④	4.8E+08	6.4E+08	1.9E+08	1.8E+08
⑤	4.0E+08	4.6E+08	1.8E+08	1.5E+08
⑥	4.0E+08	6.8E+08	1.8E+08	1.9E+08
⑦	4.7E+08	4.5E+08	1.8E+08	1.4E+08
⑧	4.4E+08	6.5E+08	1.7E+08	1.4E+08
平均	4.4E+08	5.3E+08	1.8E+08	1.6E+08
標準偏差 $\sigma$	2.9E+07	1.1E+08	6.4E+06	2.3E+07
RSD (%)	6.73	21.20	3.59	14.17

## 【0056】 [表 7]

## 錠劑之活菌數均勻性

	乳酸菌		酪酸菌	
	SD	FD	SD	FD
1	5.1E+07	3.6E+07	8.1E+06	1.2E+07
2	5.2E+07	3.9E+07	1.0E+07	1.1E+07
3	5.9E+07	3.3E+07	8.2E+06	1.1E+07
4	5.3E+07	3.6E+07	7.6E+06	9.6E+06
5	4.5E+07	3.4E+07	7.8E+06	9.2E+06
6	4.9E+07	3.2E+07	1.0E+07	8.4E+06
7	5.3E+07	3.0E+07	7.8E+06	8.2E+06
8	5.5E+07	2.8E+07	8.8E+06	1.1E+07
平均	5.2E+07	3.3E+07	8.6E+06	1.0E+07
$\sigma$	4.1E+06	3.5E+06	1.0E+06	1.4E+06
RSD (%)	7.8	10.6	11.9	13.9

## 【0057】 (菌粉末之穩定性之確認)

使用實施例 1 之藉由噴霧乾燥法進行造粒之乳酸菌之菌粉末及酪酸菌

之菌粉末、以及實施例 1 之藉由冷凍乾燥法進行造粒之乳酸菌之菌粉末及酪酸菌之菌粉末，確認活菌之穩定性（生存率）。

加速試驗之條件如下所述。

穩定性試驗（加速試驗）

保存條件：40°C±2°C / 75%RH±5%RH

試驗時間：6 個月

根據圖 4 (1) (2) 之結果可知，確認到藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末之穩定性（生存率）與藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末之穩定性（生存率）相比，於自製造起經過 6 個月之時點，至少高 2.5 倍。

該結果支持以下內容：含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑與含有藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑相比，錠劑中之活菌之穩定性（生存率）較高。

**【0058】** （含菌之口腔內快速崩解性錠劑之穩定性之確認）

使用實施例 2 之含有藉由噴霧乾燥法（SD）進行造粒之乳酸菌或酪酸菌的含菌之口腔內快速崩解性錠劑、以及實施例 2 之含有藉由冷凍乾燥法（FD）進行造粒之乳酸菌或酪酸菌的含菌之口腔內快速崩解性錠劑，確認活菌之穩定性（生存率）。

加速試驗之條件如下所述。

穩定性試驗（加速試驗）

保存條件：40°C±2°C / 75%RH±5%RH

試驗時間：3 個月

如由下述表 8 及圖 5 (1) (2) 之結果所表明，藉由噴霧乾燥法進行造

粒之菌粉末之穩定性（生存率）與藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末之穩定性（生存率）相比，乳酸菌及酪酸菌均為使用藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑較高的結果。具體而言，關於生存率，乳酸菌為約 1.5 倍，酪酸菌為約 2.2 倍。

即，確認到含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑與含有藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑相比，錠劑中之活菌之穩定性（生存率）較高。

通常，含菌之口腔內快速崩解性錠劑係於製劑中，除菌粉末以外，還摻合有賦形劑、崩解劑及潤滑劑等添加劑。進而，於錠劑製造步驟中之磨碎、混合、打錠及包裝步驟中，發生因物理破損、吸濕等所引起之活菌之活性降低。但是，確認到本發明之包含藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑即便經過該等步驟後，亦維持優異之活菌穩定性。

【0059】 [表 8]

[乳酸菌]		cfu/錠			
Lot. No.	初始	1 個月	2 個月	3 個月	
SD-1	1.7E+07	1.9E+07	1.8E+07	1.7E+07	
SD-2	1.8E+07	1.9E+07	1.9E+07	1.7E+07	
SD-3	1.9E+07	1.9E+07	1.8E+07	1.7E+07	
FD-1	2.2E+07	1.4E+07	1.3E+07	1.1E+07	
FD-2	2.2E+07	1.4E+07	1.4E+07	1.1E+07	
FD-3	2.3E+07	1.4E+07	1.3E+07	1.1E+07	

[酪酸菌]		cfu/錠			
Lot. No.	初始	1 個月	2 個月	3 個月	
SD-1	7.0E+06	1.1E+07	1.3E+07	1.2E+07	
SD-2	6.2E+06	8.0E+06	1.4E+07	1.1E+07	
SD-3	6.1E+06	9.7E+06	1.4E+07	9.6E+06	
FD-1	1.3E+07	5.9E+06	5.1E+06	4.4E+06	
FD-2	1.2E+07	5.4E+06	5.2E+06	5.2E+06	
FD-3	1.2E+07	5.7E+06	5.5E+06	5.7E+06	

## [實施例 4]

## 【0060】 (本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之製造)

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑係以成為以下之表 8 記載之組成比率的方式製造。

添加藉由噴霧乾燥法進行造粒之乳酸菌{糞鏈球菌 (Streptococcus faecalis) T-110}、糖化菌{馬鈴薯桿菌 (Bacillus mesentericus) TO-A}、藉由噴霧乾燥法進行造粒之酪酸菌{酪酸菌 (Clostridium butyricum) TO-A}、玉米澱粉(視需要)、乳糖水合物、結晶纖維素(視需要)、無水磷酸氫鈣、交聯聚維酮(視需要)、輕質無水矽酸(視需要)，進而添加潤滑劑{硬脂酸鎂、反丁烯二酸硬脂基鈉(視需要)}，藉由旋轉擺動式混合機混合 5 分鐘。

該混合粉末係放入至聚乙烯容器中保管至下一步驟。

其次，使用旋轉打錠機，以錠劑質量目標（平均）成為  $100 \pm 5$  mg，錠劑硬度目標（平均）成為  $28 \pm 3$  N 之方式將該混合粉末進行打錠，製造含菌之口腔內快速崩解性錠劑。

【0061】 [表 9]

摻合目的	標準	成分名稱	組成例 1	組成例 2	組成例 3
有效成分	日本藥典醫藥外品標準	乳酸菌	12.0	12.0	12.0
	日本藥典醫藥外品標準	糖化菌	60.0	60.0	60.0
	附件標準	酪酸菌	60.0	60.0	60.0
賦形劑	日本藥典	玉米澱粉	50.0		50.0
賦形劑	日本藥典	馬鈴薯澱粉		50.0	
賦形劑	日本藥典	乳糖水合物	305.0	313.5	330.5
賦形劑	日本藥典	甘露醇			
賦形劑	日本藥典	低取代度羥丙基纖維素	40.0	30.0	
賦形劑	日本藥典	結晶纖維素			30.0
賦形劑	日本藥典	無水磷酸氫鈣	50.0	40.0	30.0
崩解劑	日本醫藥品添加物標準	交聯聚維酮	20.0		25.0
崩解劑	日本藥典	羧甲基纖維素		30.0	
崩解助劑	日本藥典	輕質無水矽酸			2.0
潤滑劑	日本藥典	滑石		2.0	
潤滑劑	日本藥典	硬脂酸鎂		0.5	0.5
潤滑劑	日本醫藥品添加物標準	硬脂醯反丁烯二酸鈉	3.0	2.0	
		合計	600.0	600.0	600.0

評價基準	組成例 1	組成例 2	組成例 3
硬度 (N)	25~40 (◎)	25~35 (○)	20~40 (◎)
乾燥減量 (%)	2~3 (○)	2~3 (○)	2~3 (○)
崩解時間 (秒)	18~28 (○)	18~30 (○)	18~24 (◎)

【0062】 本實施例中之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之特性如下所述。

錠劑硬度：20~40 N

水分含量：2~3%以下

崩解時間：18~30 秒

與實施例 3 相同之活菌之穩定性（生存率）

[實施例 5]

**【0063】** （本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之特性）

本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之一例如下所述。

有效成分：1 片中，乳酸菌 2 mg、酪酸菌 10 mg 及糖化菌 10 mg

添加物：滑石、反丁烯二酸硬脂基鈉、無水磷酸氫鈣、馬鈴薯澱粉、乳糖水合物、低取代度羥丙基纖維素、交聯聚維酮、輕質無水矽酸

劑型：素錠（口腔內崩解錠劑），直徑：6.5 mm，厚度：2.5 mm，重量：約 100 mg

功效或效果：因腸內群落之異常所引起之各症狀之改善（尤其是腸胃炎、下痢症、消化不良性下痢症、便秘症、急性・慢性腸炎、下痢便秘交替症、急躁性腸症候群）

用法及用量：通常，成年人 1 日分 3 次經口投予 3~6 片。再者，根據年齡、症狀而適當增減。

**【0064】** （總論）

根據以上之實施例，本發明之含菌之口腔內快速崩解性錠劑與習知之含菌之口腔內快速崩解性錠劑相比，具有以下之明顯效果。

本發明之藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末與藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末相比，具有以下之效果。

(1) 粒子形狀為球形且均勻。

(2) 粒徑一致。

(3) 流動性較高。

進而，本發明之含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑與含有藉由冷凍乾燥法進行造粒之菌粉末的含菌之口腔內快速崩解性錠劑相比，具有以下之效果。

(1) 崩解時間較短。

(2) 錠劑中之活菌數之均勻性較高。

(3) 活菌之穩定性（生存率）較高。

[產業上之可利用性]

**【0065】** 於本發明中，可提供一種具有優異之口腔內快速崩解性及優異之活菌穩定性的含菌之口腔內快速崩解性錠劑。

#### **【符號說明】**

無

## 申請專利範圍

1. 一種含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其係將含有藉由噴霧乾燥法進行造粒之菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑之混合粉末進行壓縮成形而獲得之含有菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑者，且  
該錠劑之錠劑硬度為 15 N~50 N。
2. 如申請專利範圍第 1 項之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述菌為活菌。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述含菌之口腔內快速崩解性錠劑之水分含量為 3% 以下。
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述壓縮成形中之打錠壓力為 5 kN~10 kN。
5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述菌至少包含自乳酸菌、酪酸菌、枯草桿菌中選擇之 1 種以上之菌。
6. 如申請專利範圍第 5 項之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述枯草桿菌為糖化菌。
7. 如申請專利範圍第 6 項之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述乳酸菌為糞鏈球菌 (*Streptococcus faecalis*)，上述酪酸菌為酪酸梭菌 (*Clostridium butyricum*)，並且上述糖化菌為馬鈴薯桿菌 (*Bacillus mesentericus*)。
8. 如申請專利範圍第 7 項之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述乳酸菌為糞鏈球菌 (*Streptococcus faecalis*) T-110 (*Enterococcus faecium* T-110)，上述酪酸菌為酪酸梭菌 TO-A (*Clostridium butyricum* TO-

- A)，並且上述糖化菌為馬鈴薯桿菌（*Bacillus mesentericus*）TO-A（*Bacillus subtilis* TO-A）。
9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之含菌之口腔內快速崩解性錠劑，其中，上述含菌之口腔內快速崩解性錠劑之質量為 85 mg~115 mg。
10. 一種含菌之口腔內快速崩解性錠劑之製造方法，其包括以下之步驟：
- (1) 藉由噴霧乾燥法將菌進行造粒之步驟；
  - (2) 將於上述 (1) 中進行造粒之菌、糖類、賦形劑、崩解劑及潤滑劑進行混合而製造混合粉末之步驟；及
  - (3) 以錠劑硬度成為 15 N~50 N 之方式將上述 (2) 之混合粉末進行壓縮成形之步驟。
11. 如申請專利範圍第 10 項之含菌之口腔內快速崩解性錠劑之製造方法，其中，上述壓縮成形之打錠壓力為 5 kN~10 kN。

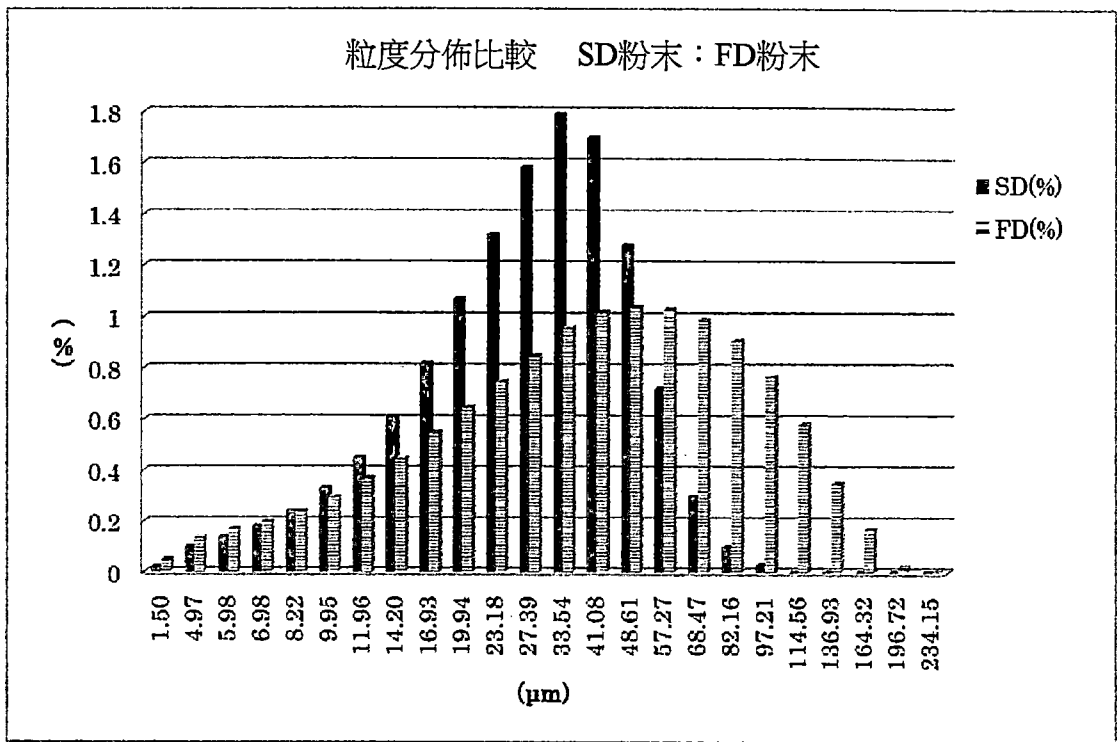


圖2

靜止角測定位置

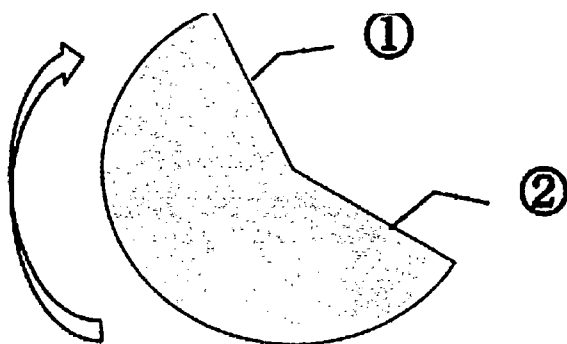


圖3

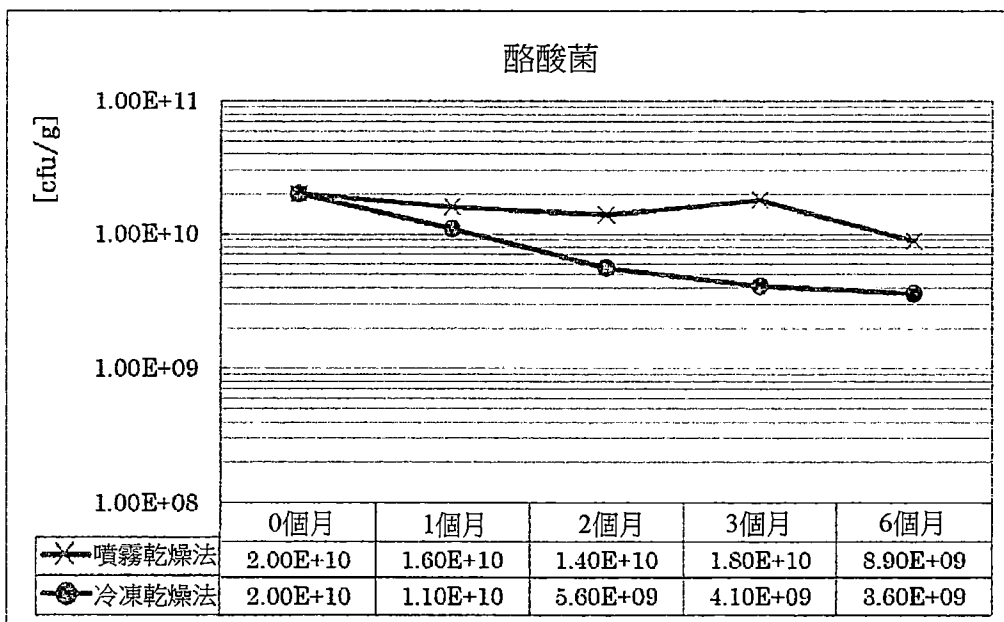
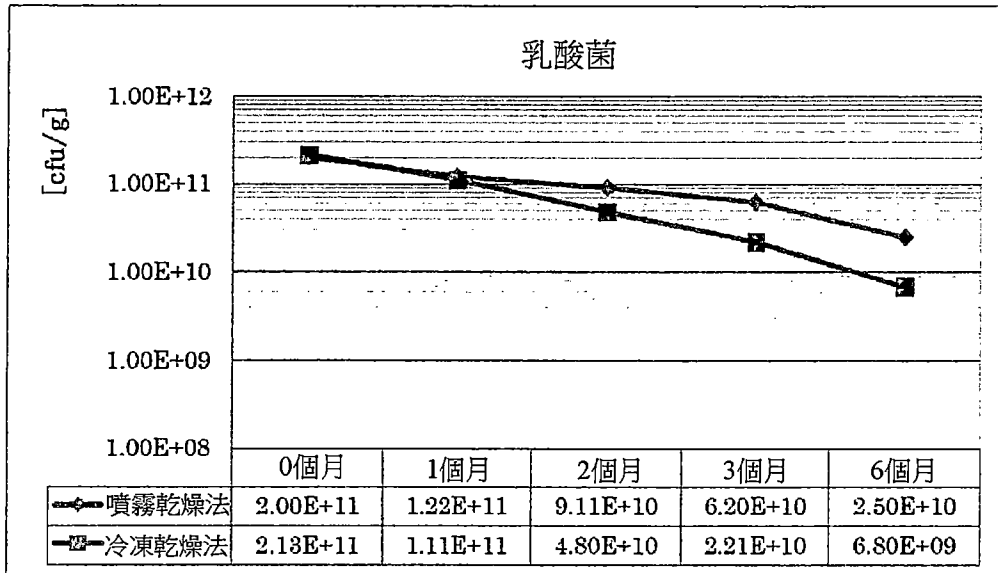


圖4

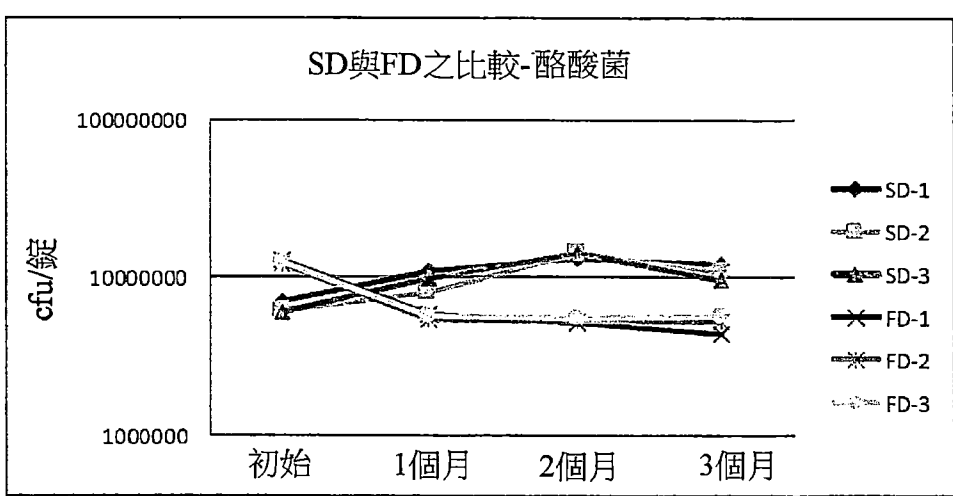
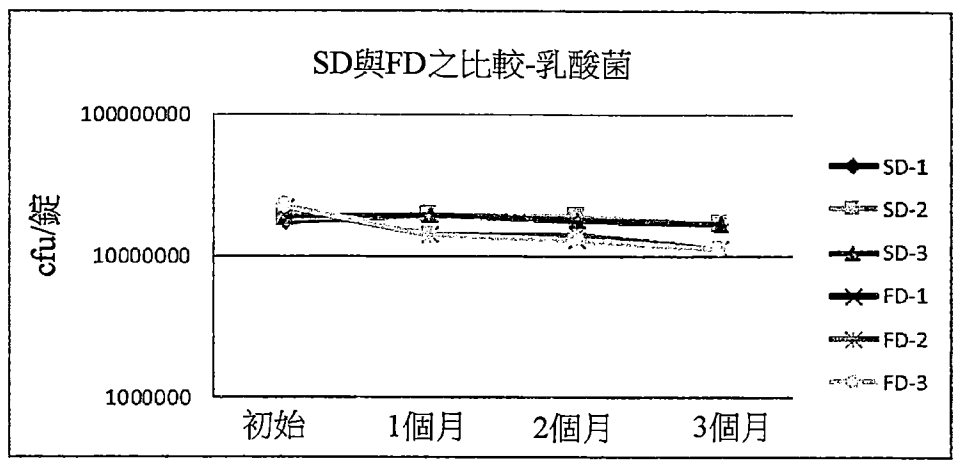


圖5