



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101203553 B

(45) 授权公告日 2011.05.18

(21) 申请号 200680022559.8

(22) 申请日 2006.04.21

(30) 优先权数据

124477/2005 2005.04.22 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.12.21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2006/308414 2006.04.21

(87) PCT申请的公布数据

W02006/115198 JA 2006.11.02

(73) 专利权人 旭化成化学株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 大生和博 天川英树 伊吹一郎

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 刘金辉 李小梅

(51) Int. Cl.

*C08J 9/28* (2006.01)

*A23L 1/03* (2006.01)

*A61K 9/20* (2006.01)

*A61K 47/38* (2006.01)

(56) 对比文件

JP 2001-122973 A, 2001.05.08, 全文.

JP 特开平 9-132601 A, 1997.05.20, 全文.

JP 昭 53-127553 A, 1978.11.07, 全文.

US 4835188 A, 1989.05.30, 全文.

JP 特开平 6-316535 A, 1994.11.15, 全文.

审查员 丛丽晓

权利要求书 3 页 说明书 54 页 附图 4 页

(54) 发明名称

多孔纤维素聚集体及其成型组合物

(57) 摘要

一种多孔纤维素聚集体,其特征在于:具有通过聚集初级纤维素粒子形成的次级聚集体结构,粒子内的孔体积为 0.265-2.625cm<sup>3</sup>/g,含有 I 型晶体,平均粒度大于 30 μm 至 250 μm,比表面积为 0.1m<sup>2</sup>/g 至小于 20m<sup>2</sup>/g,具有 25° 至小于 44° 的静止角,溶胀度为 5%或更大,并且特征在于具有在水中崩解的性能。

1. 一种多孔纤维素聚集体,其具有通过聚集初级纤维素粒子形成的次级聚集体结构,粒子内的孔体积为  $0.265-2.625\text{cm}^3/\text{g}$ , 含有 I 型晶体,平均粒度大于  $30\mu\text{m}$  且小于等于  $250\mu\text{m}$ , 比表面积为  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  或更大且小于  $20\text{m}^2/\text{g}$ , 具有  $25^\circ$  或更大且小于  $44^\circ$  的静止角, 溶胀度为  $5\%$  或更大, 并且具有在水中崩解的性能。

2. 根据权利要求 1 的多孔纤维素聚集体,其中通过于  $10\text{MPa}$  下压缩所述多孔纤维素聚集体获得的圆柱状成型体具有  $70-160\text{N}$  的硬度,及大于  $36^\circ$  且小于  $44^\circ$  的静止角。

3. 根据权利要求 1 的多孔纤维素聚集体,其中通过将所述多孔纤维素聚集体压缩至  $10\text{MPa}$  获得的圆柱状成型体具有  $60-100\text{N}$  的硬度,及大于等于  $25^\circ$  且小于等于  $36^\circ$  的静止角。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的多孔纤维素聚集体,其可通过包括如下步骤的生产方法获得:

获得含有天然纤维素物质的纤维素分散体的步骤,在该纤维素物质中,初级纤维素粒子具有  $10\mu\text{m}$  或更大且小于  $50\mu\text{m}$  的平均粒度,  $2-30\mu\text{m}$  的平均宽度,并且  $0.5-5\mu\text{m}$  的平均厚度,以及干燥由此获得的纤维素分散体的步骤。

5. 根据权利要求 4 的多孔纤维素聚集体,其中所述纤维素分散体含有  $10$  重量%或更少的在离心力为  $4900\text{m}/\text{s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

6. 一种生产根据权利要求 1-3 中任一项的多孔纤维素聚集体的方法,其包括:

获得含有天然纤维素物质的纤维素分散体的步骤,在该纤维素物质中,初级纤维素粒子具有  $10\mu\text{m}$  或更大且小于  $50\mu\text{m}$  的平均粒度,  $2-30\mu\text{m}$  的平均宽度,并且  $0.5-5\mu\text{m}$  的平均厚度,以及

干燥由此获得的纤维素分散体的步骤。

7. 根据权利要求 6 的方法,其中所述纤维素分散体含有  $10$  重量%或更少的在离心力为  $4900\text{m}/\text{s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

8. 根据权利要求 6 的方法,其中在将所述天然纤维素物质进行机械处理或者进行化学处理,或者进行这两种处理的组合的步骤过程中进行剪切和搅拌,或者在这些处理之后的步骤过程中进行搅拌。

9. 根据权利要求 8 的方法,其中所述机械处理为粉碎或磨碎,以及所述化学处理为水解。

10. 根据权利要求 6 的方法,其中在将所述天然纤维素物质进行机械处理的步骤过程中以及然后在水解步骤过程中进行剪切和搅拌。

11. 根据权利要求 10 的方法,其中所述机械处理为粉碎或磨碎。

12. 根据权利要求 6 的方法,其中将所述天然纤维素物质在水解步骤过程中或者在该水解之后的步骤过程中进行搅拌。

13. 根据权利要求 8 或 9 的方法,其中所述纤维素分散体含有  $10$  重量%或更少的在离心力为  $4900\text{m}/\text{s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

14. 根据权利要求 10 或 11 的方法,其中所述纤维素分散体含有  $10$  重量%或更少的在离心力为  $4900\text{m}/\text{s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

15. 根据权利要求 12 的方法,其中所述纤维素分散体含有  $10$  重量%或更少的在离心力为  $4900\text{m}/\text{s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

16. 根据权利要求 4 的多孔纤维素聚集体,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

17. 根据权利要求 5 的多孔纤维素聚集体,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

18. 根据权利要求 6 的生产多孔纤维素聚集体的方法,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

19. 根据权利要求 7 的生产多孔纤维素聚集体的方法,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

20. 根据权利要求 8 或 9 的生产多孔纤维素聚集体的方法,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

21. 根据权利要求 10 或 11 的生产多孔纤维素聚集体的方法,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

22. 根据权利要求 12 的生产多孔纤维素聚集体的方法,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

23. 根据权利要求 13 的生产多孔纤维素聚集体的方法,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

24. 根据权利要求 14 的生产多孔纤维素聚集体的方法,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

25. 根据权利要求 15 的生产多孔纤维素聚集体的方法,其中所述天然纤维素物质是木浆,该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99% 的白度、5-20% 的  $S_{10}$  以及 1-10% 的  $S_{18}$ 。

26. 一种压紧组合物,其包含一种或多种活性成分和根据权利要求 1-3 中任一项的多孔纤维素聚集体。

27. 一种压紧组合物,其特征在于包含一种或多种活性成分和根据权利要求 4 的多孔纤维素聚集体。

28. 一种压紧组合物,其特征在于包含一种或多种活性成分和根据权利要求 5 的多孔纤维素聚集体。

29. 一种压紧组合物,其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据权利要求 6 的方法获得的多孔纤维素聚集体。

30. 一种压紧组合物,其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据权利要求 7 的方法获得的多孔纤维素聚集体。

31. 一种压紧组合物,其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据权利要求 8-12 中任一项的方法获得的多孔纤维素聚集体。

32. 一种压紧组合物,其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据权利要求 13 的方法获得的多孔纤维素聚集体。

33. 一种压紧组合物,其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据权利要求 14 的方法获得的多孔纤维素聚集体。

34. 一种压紧组合物,其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据权利要求 15 的方法获得的多孔纤维素聚集体。

35. 根据权利要求 26 的压紧组合物,其为片剂。
36. 根据权利要求 27-30 中任一项的压紧组合物,其为片剂。
37. 根据权利要求 31 的压紧组合物,其为片剂。
38. 根据权利要求 32-34 中任一项的压紧组合物,其为片剂。

## 多孔纤维素聚集体及其成型组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种可主要用作化学工程领域,尤其是药物和食品领域的赋形剂的多孔纤维素聚集体及其压紧(成型)组合物。

### 背景技术

[0002] 在药物、食品和其它化学工程等领域中,已经成为通用实践的是,通常使用纤维素粒子如结晶纤维素、纤维素粉末等作为赋形剂来制备含有活性成分的成型体,对于这些纤维素粒子,要求有良好的相容性、流动性和崩解性能。

[0003] 专利文件 1 描述了具有通过聚集初级纤维素粒子形成的次级聚集体结构的多孔纤维素聚集体(对应于对比例 15-17),该聚集体的粒子内的孔体积为  $0.265-2.625\text{cm}^3/\text{g}$ ,含有 I 型晶体,平均粒度大于  $30\ \mu\text{m}$  且小于等于  $250\ \mu\text{m}$ ,比表面积为  $1.3-20\text{m}^2/\text{g}$ ,静止角大于等于  $25^\circ$  且小于  $44^\circ$ ,并且具有在水中崩解的性能,以及描述了一种生产前述多孔纤维素聚集体的方法,该方法包括干燥含有两种或更多种具有不同平均粒度的初级纤维素粒子和液体介质的分散体的步骤,其中该纤维素分散体粒子具有  $1-110\ \mu\text{m}$  的平均粒度。由于所述专利文件的前述多孔纤维素聚集体需要两种或更多种具有不同平均粒度的初级纤维素粒子,因此如该专利文件的实施例中所述,必须将通过两种方法(如将市购纸浆及类似物的干燥的酸不溶性残余物磨碎)制备的不同初级纤维素粒子混合。另一方面,本发明的多孔纤维素粒子可有利地使用单一方法获得,而无需进行磨碎方法或类似方法。本发明多孔纤维素聚集体可通过单一方法通过使初级纤维素粒子具有特定范围的平均宽度和平均厚度并且使它们变得柔韧,从而促进初级纤维素粒子的缠结而不受到初级纤维素粒子的主轴的限制(换言之通过赋予其自聚集能力)而获得,并且就生产方法而言它们明显不同于所述专利文件中所述的那些。另外,由于根据所述专利文件的多孔纤维素粒子的次级聚集体结构的粒度小于本发明多孔纤维素聚集体的粒度,并且在水中的溶胀度更低,因此对于不溶于水的药物以及甚至对于溶解性药物,对于后者当必须加入拒水添加剂如硬脂酸镁等以避免在压片中产生问题如粘连等时,对于严格要求崩解性能的配制剂,崩解性能有时不足以制造片剂。我们已经详细研究了控制崩解性能的粒子结构,结果再次证实,具有高溶胀性的纤维素粒子具有高崩解性能,而且我们意识到,对于常规纤维素粉末,如果其溶胀性高,则它的成型性不足,相反如果其成型性高,则其溶胀性低。也就是说,尚不知晓既具有高成型性又具有高溶胀性的纤维素粉末。我们寻找一种使粒子变得多孔而又同时使多孔纤维素粒子的孔径保持尽可能大的方法,并且设法解决这一技术问题。也就是说,我们发现,通过使用具有在特定范围内的平均宽度和平均厚度并且赋予其自聚集能力的初级纤维素粒子可以控制过度聚集,并且粒子的内部可以在变得多孔的同时还使得保持大孔径。对于专利文件 1 的多孔纤维素聚集体,专利文件 1 描述到:当将两种或更多种具有不同粒度的纤维素粒子混合并干燥纤维素分散体时,分散的具有小平均粒度的纤维素粒子进入到分散的具有大平均粒度的纤维素粒子组分之间,由于这一原因,分散的具有更大平均粒度的纤维素粒子的过度聚集受到抑制,并且在次级聚集体结构中产生大的孔体积。然而,由于在两种或

更多种具有不同平均粒度的纤维素当中形成紧密的聚集,通过特别公开在实施例中的方法获得的多孔纤维素聚集体的孔径测得较小,为约  $1.5\mu\text{m}$ 。由于本发明多孔纤维素聚集体使用单一初级纤维素粒子,因此它们聚集得不如所述专利文件的多孔纤维素聚集体紧密,并且它们的不同之处在于具有最小  $3\mu\text{m}$  的孔径。对于孔径的尺寸,所述专利文件描述到:在  $0.1\text{--}10\mu\text{m}$  范围内可识别到明显的峰,为孔分布的峰顶且与进入到粒子中的水渗透性密切相关的中值孔径优选为  $0.3\mu\text{m}$  或更大,以及还描述到:尽管中值孔径越大越好,但是考虑到其分布最大为  $5\mu\text{m}$ 。所述文献描述到,在更大中值孔径的情况下,崩解性能更好,但是据推测,通过所述专利文件的生产方法实际上难以获得大于等于  $3\mu\text{m}$  的中值孔径。本发明多孔纤维素聚集体具有的优点是:具有大于等于  $3\mu\text{m}$  的大中值孔径的多孔纤维素聚集体(不能通过所述专利文件的生产方法获得)可以通过单个步骤而无需将经由两个步骤制备的不同初级纤维素粒子混合而制备。

[0004] 专利文件 2 描述了这样的多孔纤维素粒子(对应于本申请的对比例 6),该纤维素粒子具有 I 型晶体结构,孔径为  $0.1\mu\text{m}$  或更大,孔隙率为 20% 或更大,并且含有 90 重量% 或更多的大于等于 350 目的级分,其通过将纤维素粒子与不溶于或难溶于水中但是可溶于有机溶剂中的第三组分如结晶化合物或类似物混合,使用水或水溶性有机溶剂将该混合物制粒并干燥,然后利用有机溶剂萃取/除去第三组分而获得。在该文件中描述的多孔纤维素粒子在粒子结构上整体不同于本发明多孔纤维素聚集体,因为这些初级纤维素粒子形成如此均匀连续膜状紧密的强纤维素壁结构,以致于这些粒子的边界变得不清晰。尽管专利文件 2 中的纤维素粒子的流动性优越,但是紧密连续纤维素壁无法透过水,因此纤维素粒子在水中不崩解,并且有时阻抗活性成分的快速释放。此外,专利文件 2 的纤维素粒子塑料变形不良,在压缩该纤维素时具有不足的成型性,而且由于在生产过程中使用了有机溶剂和第三组分(为可溶于该有机溶剂的结晶化合物),不仅生产成本低,而且活性成分可能被钝化。因此,它不足以稳定地用作赋形剂。

[0005] 专利文件 3 描述了这样的具有多孔结构的多孔微纤维素粒子(对应于本申请的对比例 7),该纤维素粒子具有 I 型晶体结构,比表面积为  $20\text{m}^2/\text{g}$  或更大,对于直径为  $0.01\mu\text{m}$  或更大的孔的孔体积为  $0.3\text{cm}^3$  或更大,和平均粒度最多为  $100\mu\text{m}$ ,该纤维素粒子通过使用喷雾-干燥方法将分散在有机溶剂中的细粒子天然纤维素制粒和干燥而获得。这些微纤维素粒子也具有前述的纤维素壁结构,并且在粒子结构上整体不同于本发明多孔纤维素聚集体。此外,对比文件 3 的纤维素粒子的孔体积本身较大,但是由于其粒子结构不同于本发明多孔纤维素聚集体的粒子结构,因此水渗透到粒子中是艰难的,并且还有崩解性能不良的问题。另外,由于在生产方法过程中对于这些多孔纤维素聚集体粒子使用了有机溶剂,不仅生产成本低,而且活性成分可能被钝化,因为比表面积太大,活性成分和水之间的相互作用被促进。因此,它不足以稳定地用作赋形剂。

[0006] 专利文件 4 描述了这样的纤维素粉末(对应于本申请的对比例 8),该粉末的平均聚合度为 150-375,表观比容为  $1.84\text{--}8.92\text{cm}^3/\text{g}$ ,粒度为  $300\mu\text{m}$  或更小,作为具有良好成型性和崩解性能的纤维素粉末。

[0007] 专利文件 5 描述了这样的微结晶纤维素聚集体(对应于本申请的对比例 9),该聚集体的平均聚合度为 60-375,表观比容为  $1.6\text{--}3.1\text{cm}^3/\text{g}$ ,表观堆积比容为  $1.4\text{cm}^3/\text{g}$  或更高,静止角为  $35\text{--}42^\circ$ ,并且含有 2-80 重量% 的等于或大于 200 目的组分。根据这些专利文件

的实施例获得的纤维素粉末利用水银孔隙率测定法根据孔分布的测量结果,具有小的粒子内孔体积,并且孔结构整体上不同于特意形成的本发明纤维素粉末的孔结构。由于这一原因,这些纤维素粉末具有为  $0.6-1.2\text{cm}^3$  的小比表面积和不良成型性。这些出版物公开了通过调节表观比容来控制纤维素粒子的成型性、流动性和崩解性能,但是存在的问题是:在  $2.0-2.9\text{cm}^3/\text{g}$  这一较小的表观比容范围内,流动性和崩解性能良好,但是成型性不令人满意,而对于  $3.0-3.2\text{cm}^3/\text{g}$  的较大表观比容,成型性良好,但是流动性和崩解性能不佳。

[0008] 专利文件 6 描述了作为纤维素粉末的  $\beta-1,4$ -葡聚糖粉末(对应于本申请的对比例 1),该粉末具有良好的成型性,平均粒度最多为  $30\mu\text{m}$ ,和比表面积为  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 。该文件中所述的  $\beta-1,4$ -葡聚糖粉末不具有次级聚集体结构,并且单一存在各初级粒子。尽管该葡聚糖粉末具有良好的成型性,但是由于平均粒度小具有崩解性能差并且流动性低劣的问题。

[0009] 专利文件 7 描述了作为具有良好成型性和崩解性能的纤维素粉末的纤维素粉末(对应于本申请的对比例 10),该纤维素粉末的平均聚合度为  $100-375$ ,乙酸残余率为  $280\%$  或更高, Kawakita 公式  $(P*V_0)/(V_0-V) = 1/a*b + P/a$ , 其中  $a$  为  $0.85-0.90$ ,  $b$  为  $0.05-0.10$ , 表观比容为  $4.0-6.0\text{cm}^3/\text{g}$ ,基本上没有  $355\mu\text{m}$  或更大的粒子,以及平均粒度为  $30-120\mu\text{m}$ ,并且该粉末通过水解纤维素状物质而获得。而且,通过上述文件中描述的实施例的方法获得的纤维素粉末利用水银孔隙率测定法根据孔分布的测量结果,具有小的粒子内孔体积,并因此孔结构整体上不同于本发明的特意形成的孔结构。尽管专利文件 7 的纤维素粉末描述为具有良好的压缩成型性和崩解性能,但是具体公开的最佳平衡实施例测得具有超过  $55^\circ$  的静止角,并且流动性不足够满意。存在的问题是:在流动性差的活性成分在其中以大比例使用的配制剂中,片剂重量的变动系数较大,从而影响药物含量的均匀性。而且,当使用根据所述文件的纤维素粉末在高压下进行压紧(成型)时,可获得高硬度,但是存在延迟崩解的问题,这是因为不存在特意形成的粒子内孔,并且进入到粒子内部的水渗透性低。

[0010] 专利文件 8 描述了作为具有良好的成型性、崩解性能和流动性的纤维素粉末的结晶纤维素(对应于本申请的对比例 11),该纤维素的平均聚合度为  $100-375$ ,并且在该纤维素中,通过了  $75\mu\text{m}$  筛但是留在  $38\mu\text{m}$  筛上的粒子占整个重量的  $70\%$  或更多,并且所述粒子的长轴和短轴的平均比例为  $2.0$  或更高。

[0011] 专利文件 9 描述了作为具有良好成型性、崩解性能和流动性的纤维素的纤维素粉末(对应于本申请的对比例 2-4),该纤维素粉末的平均聚合度为  $150-450$ ,对于  $75\mu\text{m}$  或更小的粒子,平均  $L/D$ (长轴/短轴比)为  $2.0-4.5$ ,平均粒度为  $20-250\mu\text{m}$ ,表观比容为  $4.0-7.0\text{cm}^3/\text{g}$ ,静止角为  $54^\circ$  或更小,以及比表面积为  $0.5-4\text{m}^2/\text{g}$ 。由于通过水银孔隙率测定法对描述在这些出版物中的纤维素粉末测定的粒子内孔体积(与上述各情形相似)较小,因此该纤维素具有整体上不同于本发明的特意形成的孔结构的孔结构。这些出版物中描述的纤维素粉末通过伸长粒子的形状对于成型体产生高硬度,但是由于它们具有伸长的形状,因此表观比容变得更大,并且成型性越高,流动降低。在描述于这些出版物中的实施例中的纤维素粉末当中,最有最佳流动性的粉末测得的静止角为  $44^\circ$ 。例如,当在具有差流动性的活性成分以大比例混合在其中的配制剂中以高速进行连续压缩时,片剂重量的变动系数变得更大,从而影响药物含量的均匀性,并因此不能获得就流动性而言的满意结果。而且,当使用根据这些出版物的纤维素粉末在高压下进行压紧(成型)时,可获得高硬度,

但是存在延迟崩解的问题,这是因为不存在特意形成的粒子内孔,并且进入到粒子内部的水渗透性较低。

[0012] 专利文件 10 描述了这样的纤维素粉末(对应于本申请的对比例 14),该纤维素粉末的平均聚合度为 150-450,平均粒度为 30-250  $\mu\text{m}$ ,表观比容超过  $7\text{cm}^3/\text{g}$ ,并且分子量为 400 的聚乙二醇的容量为 190%或更多。该文件的纤维素粉末不含有次级聚集体结构,并且初级纤维素粒子基本上以单峰存在。另外,通过水银孔隙率测定法测定的粒子内孔体积较小,并且纤维素粉末具有整体上不同于本发明特意形成的孔结构的孔结构。而且,当表观比容较大时,流动性大大削弱,并且根据该文件就流动性而言最佳的纤维素粉末的静止角测得为  $50^\circ$ 。例如,当在流动性差的活性成分以大比例混合在其中的配制剂中以高速进行连续压紧(成型)时,片剂重量的变动系数增加,从而影响药物含量的均匀性,并因此不能获得就流动性而言的满意结果。而且,当使用根据该文件的纤维素粉末在高压下进行压紧(成型)时,获得高硬度,但是存在延迟崩解的问题,这是因为不存在特意形成的粒子内孔,并且进入到粒子内部的水渗透性较低。

[0013] 另外,在纤维素分散体中的分散的纤维素粒子的平均粒度必须为 50  $\mu\text{m}$  或更大,以增加表观比容,但是获得的本发明的分散的纤维素粒子的平均粒度为 10  $\mu\text{m}$  或更大且小于 50  $\mu\text{m}$ ,这对于生产方法而言是十分不同的。

[0014] 对于这些专利文件 6-9 中描述的纤维素粉末,其表观比容在 2.3-6.4  $\text{cm}^3/\text{g}$  范围内,和对于专利文件 10 中描述的纤维素粉末,其表观比容大于  $7\text{cm}^3/\text{g}$ ,在每种情况下获得充分的成型性,但是存在流动性和崩解性能被削弱的问题。

[0015] 专利文件 11 描述了含有 10-70%的平均聚合度为 60-375 的结晶纤维素和 10-90%的水溶性添加剂的药学上惰性的圆形种子核,其为具有良好流动性的纤维素粒子。而且,专利文件 12 描述了含有 50%或更多的结晶纤维素的药学上惰性的圆形种子核(对应于本申请的对比例 12),所述结晶纤维素的吸水能力为 0.5-1.5  $\text{ml}/\text{g}$ ,圆度为 0.7 或更高,表观堆积比容为 0.65  $\text{g}/\text{ml}$  或更高,脆碎度为 1%或更小,并且平均聚合度为 60-375,其中在使用混合器制粒机的同时将蒸馏水加入到含有 50%或更多的结晶纤维素的粉末中,并捏合制得圆形种子核。专利文件 13 描述了这样的微晶纤维素粒子,该粒子的疏松堆密度为至少 0.4  $\text{g}/\text{cm}^3$ (表观比容为 2.5  $\text{cm}^3/\text{g}$ ),呈球形,平均粒度为 2-35  $\mu\text{m}$  并具有光滑的表面,其中所述微晶纤维素粒子通过以机械方式降低水解的纤维素粒子的粒度并且通过喷雾干燥而制备。专利文件 14 描述了含有 10%或更多结晶纤维素的纤维素体系粒子(对应于本申请的对比例 13),所述结晶纤维素的平均聚合度为 60-350,表观堆积比容为 0.60-0.95  $\text{g}/\text{ml}$ ,圆度为 0.7 或更高,形状系数为 1.10-1.50,和平均粒度为 10-400  $\mu\text{m}$ ,其中结晶纤维素通过将纤维素材料水解至平均聚合度为 60-350,然后将所得物质以机械方式磨碎至平均粒度为 15  $\mu\text{m}$ ,并且之后以液滴形式干燥含有由此获得的结晶纤维素的分散体而获得。

[0016] 这些文件中描述的纤维素粒子不形成次级聚集体结构,并且通过专利文件中描述的实施例的方法获得的纤维素的表观比容为 2.5  $\text{cm}^3/\text{g}$  或更低,具有几乎圆形的形状和良好的流动性,但是压缩成型性不佳,并且在通常使用的 10-20  $\text{MPa}$  的压缩压力下,不能制得具有适于适用的足够硬度的成型体。

[0017] 如上所述,对于常规技术的纤维素粒子,成型性、流动性和崩解性能是相互对立的特性,并希望获得这些特性处于良好平衡中的纤维素粒子。



[0018] 另一方面,由于专利文件 4-9 和 11-14 中描述的纤维素粒子不具有特意形成的粒子内孔,并且粒子内的孔体积较小,因此基本上没有活性成分可以保持在粒子中,并因此存在在压缩压紧(成型)中液体组分渗出的问题和压片操作中的问题。再有,专利文件 2 和 3 中描述的纤维素粒子具有粒子内孔,但是孔径小,因此水难以渗透到致密且连续的纤维素壁中,这会产生纤维素粒子在水中不崩解的问题和活性成分的快速释放受到阻碍的问题。专利文件 10 中描述的纤维素粒子具有太大的表观比容,并且在高速压缩压紧(成型)中,由于它们的流动性和崩解性能,它们有时不能实际使用。

[0019] 此外,由于这些纤维素粒子没有特意形成的粒子内孔,并且粒子内的孔体积较小,因此基本上没有活性成分可以保持在粒子中,并因此它们具有如下缺点:在难以溶于水的活性成分的固体配制剂中,由于活性成分的缓慢洗脱,该配制剂不能实际使用,除非进行复杂的处理,如用水或有机溶剂的暂时制粒,干燥等。它们还具有如下缺点:在倾向于升华的活性成分的固体配制剂中,该活性成分在储存过程中发生再结晶,从而毁坏它们的商业价值。

[0020] 口服给药的固体配制剂中的活性成分从配制剂中洗脱到消化道中的体液中,从消化道中吸收,进入到血液循环中并发挥药效。由于难溶于水的活性成分洗脱不良,因此有时它在所有的施加的活性成分被洗脱和全部药效发挥之前就已被排出体外。进入到血液循环中的活性成分的总量与所施加活性成分量的比例通常称作生物利用率,为了改进活性成分的生物利用率和迅速作用,迄今已经研究了各种方法,以改进难溶性活性成分的洗脱。

[0021] 专利文件 15 描述了一种将难溶于水的活性成分和  $\beta$ -1,4-葡聚糖粉末一起磨碎的方法。该方法对于磨碎处理需要长时间,直到  $\beta$ -1,4-葡聚糖粉末的结晶特性丧失,而且必须使用辊混合器长时间连续施加强力剪切,由此产生在实际生产方法中效率差的问题。另外,已经丧失了结晶特性的  $\beta$ -1,4-葡聚糖粉末具有压缩成型性差的问题。

[0022] 对于由难溶于水的主药通过直接压制方法制备的供口服给药的固体配制剂,专利文件 16 描述了一种通过添加  $\beta$ -1,4-葡聚糖、崩解剂和表面活性剂来增加片剂的硬度和降低主药含量的变动而增加片剂的崩解和主药的洗脱速率的方法。该文件没有描述粒子内孔,而且根本不知道要通过将难溶于水的活性成分与多孔纤维素聚集体混合来改进药物的水溶解性。此外,由于必须添加表面活性剂以促进难溶于水的活性成分的洗脱,因此存在的问题是,当将该固体配制剂给药时,表面活性剂会导致消化道粘膜发炎。

[0023] 此外,专利文件 17 描述了:当使用难溶于水的主药和  $\beta$ -1,4-葡聚糖通过湿压制法经由粉末混合步骤、捏合步骤、制粒步骤和干燥步骤来生产片剂时,通过添加水溶性聚合物溶液可以制得具有高片剂硬度、短崩解时间和快的主药洗脱速率的片剂。再有,该文件没有描述具有大粒子内孔的多孔纤维素粒子,并且根本不知道要通过将难溶于水的活性成分与多孔纤维素聚集体混合来改进药物的水溶解性。而且,在所述方法中,许多步骤对于干燥都是必要的,并且存在涉及设备的成本问题,以及存在用于干燥的能耗高的问题。再有,还存在该方法不能用于因热钝化的活性成分的问题以及类似问题。

[0024] 专利文件 18 描述了一种通过将难溶的药物与具有特定比表面积和孔体积的多孔结构化的纤维素粒子混合来改进药物的洗脱的方法,这通过喷雾干燥方法将分散在有机溶剂中的细粒子状天然纤维素制粒和干燥,并且通过升华将药物吸收到其上面而获得。由于所述文件中描述的多孔纤维素粒子具有高比表面积和大的粒子内体积,当难溶性活性成分

通过升华被吸收时,确信观察到了洗脱的改进。然而,该专利文件的实施例使用了具有极高比表面积的纤维素粒子,并且通过升华吸收到表面上的活性成分是无定型的,因此存在储存稳定性问题,这是因为在储存过程中活性成分的一部分结晶,洗脱速率改变,而在紧密粘合的压紧组合物如片剂中,存在活性成分的洗脱较慢的问题,这是因为由于崩解性能差它的崩解被阻抗。

[0025] 可升华活性成分具有在储存过程中从固体配制剂中渗出的问题,为了防止发生这一问题,将许多这些固体配制剂涂上薄膜或涂上糖衣。然而,甚至采用这样的处理,仍然存在穿过薄膜层从配制剂中渗出的活性成分导致配制剂中活性成分含量的低均匀性,当拿取配制剂时,附着于该配制剂表面的活性成分产生刺激性气味,或者在保存容器如小瓶中的再结晶大大降低商业价值。当不对配制剂进行包衣处理时,升华-再结晶比进行包衣处理时要明显。

[0026] 如上已经描述的那样,在专利文件 18 中使用了具有极高比表面积的纤维素粒子,并且由于通过升华在表面上吸收的活性成分是无定型的,因此存在活性成分储存稳定性差的问题,而在紧密粘合的压紧组合物如片剂中,存在的缺点是,活性成分的洗脱较慢,这是因为由于崩解性能差它的崩解被阻抗。

[0027] 再有,作为用于防止在固体配制剂中因布洛芬升华导致的再结晶的方法,专利文件 19 描述了一种将含布洛芬的固体配制剂与一种或多种选自由聚乙烯基吡咯烷酮、氧化镁和碳酸氢钠组成的组中的稳定剂一起在密闭容器如小瓶中保存的方法。利用该方法,晶体在保存配制剂的原始密闭容器上的沉积和配制剂的刺激性气味确信得到改进,但是聚乙烯基吡咯烷酮、氧化镁和碳酸氢钠等不得不以分开的配制剂置于容器中,结果使得该方法更复杂,因此这整体上不同于通过向配制剂中添加多孔纤维素而抗升华单一配制剂,如含有可升华活性成分的本发明配制剂。

[0028] 在过去,相较于由于液体组分从配制剂中渗出而尤其易于产生压片问题的固体活性成分,含有在常温下为油状的、液体或半固体的活性成分的组合物具有问题,在配制剂的表面上产生液体成分的斑点,并且对于粒状配制剂,产生低质的流动性。这些问题不仅明显降低产物的质量,而且还导致活性成分的浓度和效果的均匀性较低,因此改进这些问题是非常重要的任务。

[0029] 在生产片剂的过程中,专利文件 20-31 描述了一种将在常温下为液体/半固体的活性成分以其自身保持在吸收载体上,或者将溶解、乳化或悬浮在水、有机溶剂、油、水性聚合物或表面活性剂中的活性成分保持在吸收载体上,并然后压缩压紧在干燥步骤之后获得的干燥的粉末或者粒子的方法。然而,通过这些专利文件的方法,在常温下为液体或半固体的活性成分在压缩时渗出来,导致压片问题,并且有时不能获得满意的压缩成型体。再有,对于纤维素粒子,这些专利文件没有描述粒子内的孔体积,并且并不知道:当压缩在室温下为液体或半固体的活性成分时,添加具有大的粒子内体积的本发明多孔纤维素粒子因多孔纤维素聚集体中将为液体或半固体的活性成分保持在粒子内部而防止发生渗出,并使得固体配制剂如粉末、颗粒、片剂及其类似物的制备更容易。再有,在专利文件 20-31 中描述的方法中,许多步骤对于干燥都是必要的,并且存在涉及设备的成本问题,和存在干燥的能量成本高的问题。

[0030] 专利文件 1:国际专利申请案 2005/073286 小册子

- [0031] 专利文件 2 :JP-A-1-272643
- [0032] 专利文件 3 :JP-A-2-84401
- [0033] 专利文件 4 :JP-B-40-26274(CA 699100A)
- [0034] 专利文件 5 :JP-A-53-127553(US4159345A)
- [0035] 专利文件 6 :JP-A-63-267731
- [0036] 专利文件 7 :JP-A-6-316535(US5574150)
- [0037] 专利文件 8 :JP-A-11-152233
- [0038] 专利文件 9 :国际专利申请案 02/02643 小册子 (US20040053887A1)
- [0039] 专利文件 10 :国际专利申请案 2004/106416 小册子 (EP1634908)
- [0040] 专利文件 11 :JP-A-4-283520
- [0041] 专利文件 12 :JP-A-7-173050(US5505983), US5384130)
- [0042] 专利文件 13 :JP-A-7-507692(US5976600A)
- [0043] 专利文件 14 :国际专利申请案 02/36168 小册子 (US20040043964A1)
- [0044] 专利文件 15 :JP-B-53-22138(US4036990A)
- [0045] 专利文件 16 :JP-A-53-044617
- [0046] 专利文件 17 :JP-A-54-052718
- [0047] 专利文件 18 :JP-A-03-264537
- [0048] 专利文件 19 :JP-A-08-193027
- [0049] 专利文件 20 :JP-A-56-7713
- [0050] 专利文件 21 :JP-A-60-25919
- [0051] 专利文件 22 :JP-A-61-207341
- [0052] 专利文件 23 :JP-A-11-193229(EP972513B1)
- [0053] 专利文件 24 :JP-A-11-35487
- [0054] 专利文件 25 :JP-A-2000-16934
- [0055] 专利文件 26 :JP-A-2000-247869
- [0056] 专利文件 27 :JP-A-2001-181195
- [0057] 专利文件 28 :JP-A-2001-316248
- [0058] 专利文件 29 :JP-A-2002-534455(US6630150)
- [0059] 专利文件 30 :JP-A-2003-161
- [0060] 专利文件 31 :JP-A-2003-55219

## 发明内容

[0061] 发明所要解决的问题

[0062] 本发明的问题是提供一种用于通过使纤维素粒子进入到具有特定孔体积的多孔纤维素聚集体中而生产含有各种活性成分的成型体的具有良好的成型性、流动性和崩解性能的赋形剂。

[0063] 解决问题的手段

[0064] 本发明人为了解决上述问题,将纤维素聚集体的粒子结构控制到、将次级聚集体结构表达至、将纤维素聚集体的粒子内孔体积增加至以及将纤维素聚集体的粉末性能控制

到一定范围,以完成本发明。

[0065] 也就是说,本发明如下所述。

[0066] (1). 一种多孔纤维素聚集体,其具有通过聚集初级纤维素粒子形成的次级聚集体结构,粒子内的孔体积为  $0.265\text{--}2.625\text{cm}^3/\text{g}$ ,含有 I 型晶体,平均粒度大于  $30\ \mu\text{m}$  且小于等于  $250\ \mu\text{m}$ ,比表面积为  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  或更大且小于  $20\text{m}^2/\text{g}$ ,  $25^\circ$  或更大且小于  $44^\circ$  的静止角,溶胀度为 5% 或更大,并且具有在水中崩解的性能。

[0067] (2). 根据 (1) 的多孔纤维素聚集体,其中通过称量  $0.5\text{g}$  上述多孔纤维素聚集体并将它置于冲模中,使用直径为  $1.1\text{cm}$  的圆形扁平冲头将它压缩直到获得  $10\text{MPa}$  压力并在该目标压力下保持 10 秒而获得具有  $70\text{--}160\text{N}$  的硬度及大于  $36^\circ$  且小于  $44^\circ$  的静止角的圆柱状成型体。

[0068] (3). 根据 (1) 的多孔纤维素聚集体,其中通过称量  $0.5\text{g}$  上述多孔纤维素聚集体并将它置于冲模中,使用直径为  $1.1\text{cm}$  的圆形扁平冲头将它压缩直到获得  $10\text{MPa}$  压力并在该目标压力下保持 10 秒而获得具有  $60\text{--}100\text{N}$  的硬度及大于等于  $25^\circ$  且小于等于  $36^\circ$  的静止角的圆柱状成型体。

[0069] (4). 根据 (1)–(3) 中任一项的多孔纤维素聚集体,其可通过包括如下步骤的生产方法获得:

[0070] 获得含有天然纤维素物质的分散体(这在下文中还可称作纤维素分散体)的步骤,在该纤维素物质中,初级纤维素粒子具有  $10\ \mu\text{m}$  或更大且小于  $50\ \mu\text{m}$  的平均粒度,  $2\text{--}30\ \mu\text{m}$  的平均宽度,并且  $0.5\text{--}5\ \mu\text{m}$  的平均厚度,以及

[0071] 干燥由此获得的纤维素分散体的步骤。

[0072] (5). 根据 (4) 的多孔纤维素聚集体,其中上述纤维素分散体含有 10 重量%或更少的在离心力为  $4900\text{m}/\text{s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

[0073] (6). 一种生产根据 (1)–(3) 中任一项的多孔纤维素聚集体的方法,其包括:

[0074] 获得含有天然纤维素物质的分散体(这在下文中还可称作纤维素分散体)的步骤,在该纤维素物质中,初级纤维素粒子具有  $10\ \mu\text{m}$  或更大且小于  $50\ \mu\text{m}$  的平均粒度,  $2\text{--}30\ \mu\text{m}$  的平均宽度,并且  $0.5\text{--}5\ \mu\text{m}$  的平均厚度,以及

[0075] 干燥由此获得的纤维素分散体的步骤。

[0076] (7). 根据 (6) 的方法,其中上述纤维素分散体含有 10 重量%或更少的在离心力为  $4900\text{m}/\text{s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

[0077] (8). 根据 (6) 的方法,其中在将上述天然纤维素物质进行机械处理如粉碎和磨碎或类似处理,或者进行化学处理如水解或类似处理,或者进行这两种处理的组合的步骤过程中进行剪切和搅拌,或者在这些处理之后的步骤过程中进行搅拌。

[0078] (9). 根据 (6) 的方法,其中在将上述天然纤维素物质进行机械处理如粉碎和磨碎或类似处理的步骤过程中以及然后在水解步骤过程中进行剪切和搅拌。

[0079] (10). 根据 (6) 的方法,其中将上述天然纤维素物质在水解步骤过程中或者在该水解之后的步骤过程中进行搅拌。

[0080] (11). 根据 (8) 的方法,其中上述纤维素分散体含有 10 重量%或更少的在离心力为  $4900\text{m}/\text{s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

[0081] (12). 根据 (9) 的方法,其中上述纤维素分散体含有 10 重量%或更少的在离心力

为  $4900\text{m/s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

[0082] (13). 根据 (10) 的方法, 其中上述纤维素分散体含有 10 重量%或更少的在离心力为  $4900\text{m/s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子。

[0083] (14). 根据 (4) 的多孔纤维素聚集体, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0084] (15). 根据 (5) 的多孔纤维素聚集体, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0085] (16). 根据 (6) 的生产多孔纤维素聚集体的方法, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0086] (17). 根据 (7) 的生产多孔纤维素聚集体的方法, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0087] (18). 根据 (8) 的生产多孔纤维素聚集体的方法, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0088] (19). 根据 (9) 的生产多孔纤维素聚集体的方法, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0089] (20). 根据 (10) 的生产多孔纤维素聚集体的方法, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0090] (21). 根据 (11) 的生产多孔纤维素聚集体的方法, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0091] (22). 根据 (12) 的生产多孔纤维素聚集体的方法, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0092] (23). 根据 (13) 的生产多孔纤维素聚集体的方法, 其中上述天然纤维素物质是木浆, 该木浆具有 130-250 的极限聚合度、90-99%的白度、5-20%的  $S_{10}$  以及 1-10%的  $S_{18}$ 。

[0093] (24). 一种压紧(成型)组合物, 其包含一种或多种活性成分和根据 (1)-(3) 中任一项的多孔纤维素聚集体。

[0094] (25). 一种压紧(成型)组合物, 其特征在于包含一种或多种活性成分和根据 (4) 的多孔纤维素聚集体。

[0095] (26). 一种压紧(成型)组合物, 其特征在于包含一种或多种活性成分和根据 (5) 的多孔纤维素聚集体。

[0096] (27). 一种压紧(成型)组合物, 其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据 (6) 的方法获得的多孔纤维素聚集体。

[0097] (28). 一种压紧(成型)组合物, 其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据 (7) 的方法获得的多孔纤维素聚集体。

[0098] (29). 一种压紧(成型)组合物, 其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据 (8)-(10) 中任一项的方法获得的多孔纤维素聚集体。

[0099] (30). 一种压紧(成型)组合物, 其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据 (11) 的方法获得的多孔纤维素聚集体。

[0100] (31). 一种压紧(成型)组合物, 其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据 (12) 的方法获得的多孔纤维素聚集体。

[0101] (32). 一种压紧(成型)组合物,其特征在于包含一种或多种活性成分和可通过根据(13)的方法获得的多孔纤维素聚集体。

[0102] (33). 根据(24)的压紧组合物,其为片剂。

[0103] (34). 根据(25)-(28)中任一项的压紧组合物,其为片剂。

[0104] (35). 根据(29)的压紧组合物,其为片剂。

[0105] (36). 根据(30)-(32)中任一项的压紧组合物,其为片剂。

[0106] 发明优点

[0107] 由于本发明多孔纤维素聚集体具有优越的成型性、流动性和崩解性能,因此在生产含有各种活性成分的成型体中使用本发明多孔纤维素聚集体作为赋形剂,可以通过简单方法为成型体提供:与活性成分的良好均质混溶性、无重量变动、活性成分含量的良好均匀性、足够的硬度、无压片问题、低脆碎损失和良好的崩解性能。

[0108] 由于本发明多孔纤维素聚集体大大增强了难溶于水的活性成分在含有该活性成分的固体配制剂中的洗脱压片和崩解性能,因此它尤其可用作固体配制剂的赋形剂。而且,由于本发明多孔纤维素聚集体在含有液体或半固体活性成分的固体配制剂中防止液体或半固体活性成分的渗出并改进崩解性能,因此它尤其可用作固体配制剂的赋形剂。另外,在活性成分与除该活性成分之外的组分的混合中或在使用它们的固体配制剂中,当活性成分以少量存在时,尤其当活性成分的平均粒度较小并且附着聚集特性较高时,本发明多孔纤维素聚集体可贡献活性成分的混合速率和浓度变动的降低,并且改进压片和崩解性能,因此它尤其可用作固体配制剂的赋形剂。再有,本发明多孔纤维素聚集体可防止因可升华活性成分在可升华活性成分的固体配制剂中的升华的再结晶,并防止商业价值降低,因此它尤其可用作固体配制剂的赋形剂。

[0109] 附图简述

[0110] 图1是本发明多孔纤维素聚集体(实施例1)通过水银孔隙率测定法测定的孔度分布;

[0111] 图2是纤维素粉末H(对比例3)通过水银孔隙率测定法测定的孔度分布;

[0112] 图3是纤维素粒子K(对比例6)在 $\times 250$ 放大倍数下的电镜照片;

[0113] 图4是纤维素粉末M(对比例8)在 $\times 250$ 放大倍数下的电镜照片;

[0114] 图5纤维素粒子K(对比例6)在 $\times 1500$ 放大倍数下的电镜照片。由该照片可见,隔离壁呈薄膜状,并且初级粒子的边界不清晰;

[0115] 图6是本发明多孔纤维素聚集体(实施例1)由电镜得到的粒子横截面照片;以及

[0116] 图7是纤维素粉末M(对比例8)由电镜得到的粒子横截面照片。

[0117] 实施发明的最佳方式

[0118] 本发明将特别围绕如下优选实施方案进行描述。

[0119] 本发明多孔纤维素聚集体必须具有由聚集的初级粒子组成的次级聚集体结构。当通过扫描电镜(SEM)在 $\times 250$ 或 $\times 1500$ 放大倍数下观测粒子的表面时,看到的是初级粒子的具有清晰边界的次级聚集体结构。通过初级粒子的聚集形成的次级聚集体结构与崩解性能密切相关,并且不优选没有这一特定结构的结构体,因为崩解性能被劣化。当初级粒子的边界不清晰时,例如具有致密且连续的纤维素隔离壁时,由于这些粒子在水中不崩解并且还由于致密的连续且紧密附着的初级纤维素粒子成型体的崩解性能较差而不是优选的。

[0120] 此外,通过初级粒子的聚集形成的次级聚集体结构还不仅与崩解性能还与活性成分的洗脱密切相关。具有通过初级粒子的聚集形成的次级聚集体结构的多孔纤维素粒子的水渗透是迅速的,初级粒子的崩解加速,并且当保留活性成分时,难溶于水的活性成分的洗脱有效地得以改进,这是因为活性成分与水之间的接触面积增加。

[0121] 另外,该次级聚集体结构无论是在粒子内部还是在粒子表面上都均匀地分布,因而由于如下原因是优选的:当将次级聚集体结构与活性成分混合时,活性成分可保留在初级纤维素粒子的缝隙之间,尤其是,液体组分的渗出可得以防止。

[0122] 再有,该次级聚集体结构因如下原因是优选的:它允许活性成分不仅保留在粒子的表面上还保留在粒子内部,因此它贡献活性成分的混合速率和混合均匀性的改进,并可大大降低浓度的变动。

[0123] 在本发明多孔纤维素聚集体中,粒子内孔体积必须为  $0.265\text{--}2.625\text{cm}^3/\text{g}$ 。具有大的粒子内孔体积的多孔粒子具有优越的塑性变形性,并且由于粒子倾向于在压缩时发生坍塌,因此它们具有优越的成型性。本发明多孔纤维素聚集体原始衍生自聚集粒子的孔体积被特意增大的纤维素,因此塑性变形性通过增加粒子本身的结构而增加。因为这个原因,粒子具有高压缩成型性,而与粒子的表观比容无关。当粒子内孔体积低于  $0.265\text{cm}^3/\text{g}$  时,初级纤维素粒子仅仅具有初级纤维素粒子原始具有的或者在聚集纤维素时自然形成的而不是特意形成的粒子内孔,因此它们具有不良的塑性变形性。为了改进成型性,粒子的表观比容必须更大,结果导致差的流动性。本发明多孔纤维素聚集体可保持良好的成型性,而具有较小的表观比容,结果可以获得也具有优越流动性的聚集体。

[0124] 当粒子内孔体积为  $0.265\text{cm}^3$  或更大时,粒子中存在足够的孔体积,并且在混合过程和压缩过程中再次引入到粒子表面上的孔中的活性成分不容易释放出来,因此这些粒子因为足够量的液体组分可保留在粒子内孔中并可防止渗出而是优选的。当使用固体活性成分时,细细磨碎的活性成分可以均匀且大量保留,以改进水分散和洗脱,并且防止可升华活性成分的再结晶,尤其是防止在储存过程中再结晶,因此这些粒子由于它们可贡献稳定化和防止商业价值的退化而是优选的,而且它们还由于可以贡献活性成分的混合速率和混合均匀性的改进并且可以大大降低浓度变动而是优选的。

[0125] 当通过暂时溶解、悬浮或乳化来使用难溶于水的活性成分时,它们因为液体组分的保留优越而是优选的。在混合期间,为活性成分的浓度变动指数的药物浓度变动系数优选不超过 3.0%,更优选为 2.0%或更低,尤其优选为 1.5%或更低。尤其是当平均粒度为  $10\ \mu\text{m}$  或更小并且具有极高聚集性的活性成分与粒子内孔体积为  $0.265\text{cm}^3/\text{g}$  或更高的纤维素粒子如本发明多孔纤维素聚集体混合时,因活性成分不仅保留在粒子表面上而且保留在粒子内部并因此药物浓度变动指数可以为 2.0%或更低而是优选的。

[0126] 当粒子内孔体积小于  $0.265\text{cm}^3/\text{g}$  时,不能获得上述效果,因为固体或液体活性成分的分散均匀性和保留能力被削弱,导致活性成分浓度的变动、固体配制剂的聚集、不良的压缩成型性、储存过程中的升华性活性成分的再结晶以及稳定性和商业加值的降低,因此这是不优选的。

[0127] 粒子内孔体积越大越好,但是粒子可具有的孔体积具有限制,最多为  $2.625\text{cm}^3/\text{g}$ 。

[0128] 此外,如果孔体积超过  $2.625\text{cm}^3/\text{g}$ ,由于表观比容增加而流动性降低而不是优选的。如上所述,粒子内孔体积越大,就越优选,这是因为成型性因粒子具有塑性变形性

而更高,活性成分引入到内部,从而改进洗脱,磨碎的活性成分大量保留,升华性组分的再结晶可得以防止,活性成分的混合速率增加,混合均匀性改善,液体组分可以保留等等,但是当粒子内孔体积太大时,表观比容倾向于增加和流动性降低,因此其中成型性和流动性处于良好平衡的粒子内孔体积的优选范围为  $0.265-1.500\text{cm}^3/\text{g}$ ,尤其 优选的范围为  $0.265-1.000\text{cm}^3/\text{g}$ 。

[0129] 本发明多孔纤维素聚集体的孔径的分布例如通过水银孔隙率测定法测定。优选的是,尤其在  $0.1-10\mu\text{m}$  范围内鉴定存在清晰的峰。而且,为孔分布的峰顶的中值孔径与进入到粒子中的水渗透性密切相关,优选为  $0.3\mu\text{m}$  或更大。当中值孔径为  $0.3\mu\text{m}$  或更大时,水渗透性变得更大,而且还改进崩解性能。中值孔径越大越优选,但是它最多为  $10-15\mu\text{m}$ 。

[0130] 在根据专利文件 1 的生产方法中,将两种或更多种具有不同平均粒度的初级纤维素粒子混合并干燥,由此粒子内的填充太好,难以获得基本上为  $3\mu\text{m}$  或更大的孔径。本发明在成型性和崩解性能的平衡方面尤其优越,优选的中值孔径为  $3-15\mu\text{m}$ ,更优选为  $3-10\mu\text{m}$ 。

[0131] 本发明多孔纤维素聚集体的晶体结构必须为 I 型。纤维素的晶体结构, I、II、III、IV 型和类似型是已知的,其中 I 型和 II 型分别称作“天然纤维素”和“再生纤维素”,并且通常使用,但是 III 型和 IV 型只能以实验室规模获得,并且通常不以工业规模使用。天然纤维素已经从远古以来作为植物纤维食品消费,并且目前广泛用作液体食品的分散稳定剂和用作药物产品的赋形剂。另一方面,再生纤维素是通过从化学品如二硫化碳、氢氧化钠或类似物的纤维素溶液中除去溶剂再生的具有改变的晶体结构的产物,并且它们的一部分在湿加工过程中用作食品的压紧剂。具有 II 型晶体结构的再生纤维素不是优选的,因为其相对于具有 I 型晶体结构的天然纤维具有改变的晶体结构,因此粒子变硬,在压缩时具有降低的塑性变形性,并且不能对成型体提供足够的硬度。

[0132] 在本发明多孔纤维素聚集体中,平均粒度必须大于  $30\mu\text{m}$  且小于等于  $250\mu\text{m}$ 。当平均粒度为  $30\mu\text{m}$  或更小时,纤维素粒子相互聚集,在与活性成分的混合中,活性成分不均匀地渗出,活性成分的变动在所得成型体中倾向于更大,并且成型体重量在连续生产过程中的变动也倾向于更大。而且,当平均粒度大于  $250\mu\text{m}$  时,在混合有具有不良流动性的活性成分的 粉末配制剂的连续压缩过程中,倾向于发生分离和隔离。

[0133] 本发明多孔纤维素聚集体的比表面积必须大于等于  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  且小于  $20\text{m}^2/\text{g}$ 。在比表面积小于  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  时,压缩成型性较低,并且难以得到具有高硬度和低脆碎度的成型体。而且,当比表面积超过  $20\text{m}^2/\text{g}$  时,不优选通过纤维素将倾向于钝化的活性成分混合,因为纤维素和活性成分之间的接触面积过分地太大,并且活性成分倾向于失去活性。

[0134] 本发明多孔纤维素聚集体的静止角必须大于等于  $25^\circ$  且小于  $44^\circ$ 。通常而言,活性成分的制备应使得,当给药时,它扩散到胃液和肠液介质中,并迅速增强药效,由于这一原因,它通常要磨碎或者在开始时即为细粉。由于它为细粉,因而流动性差,并且在  $44^\circ$  或更大的静止角下,当将大量具有不良流动性的活性成分混合时,这对于混合粉末的流动性而言不优选。尤其是,当以几万至几十万片/小时的速率高速压片时,存在成型体重量发生变动的趋势。静止角越小,流动性越好, $25^\circ-42^\circ$  的静止角尤其好。更优选静止角为  $25^\circ-40^\circ$ 。小于  $25^\circ$  的静止角由于活性成分的分离和隔离是不优选的。

[0135] 本发明多孔纤维素聚集体必须具有 5% 或更大、优选 6-50%、尤其优选 7-30% 的



溶胀率。溶胀度可以如下所述测定。由约 10g 缓慢倒入到容积为 100cm<sup>3</sup> 的圆柱状容器中的粉末的体积 (V<sub>1</sub>) 和在将约 50cm<sup>3</sup> 纯水加入到粉末层中并混合使得该粉末完全润湿之后再静置 8 小时之后的体积 (V<sub>2</sub>)，使用下式获得溶胀度：

$$[0136] \quad \text{溶胀度}(\%) = (V_2 - V_1) / V_1 \times 100$$

[0137] 溶胀度是当初级纤维素粒子因干燥而聚集时产生的初级纤维素粒子之间的间隙，并且该值越大，由于进入到粒子中的水渗透性升高就越容易崩解。在常规纤维素粉末中，具有高成型性的粉末不得降低溶胀度，后者有时产生不足的崩解性能，以及对于具有高流动性的粉末，尽管溶胀度高和崩解性能好，但是难以具有高水平的成型性。在常规纤维素粉末中，具有成型性和崩解性能的最佳平衡的粉末是专利文件 1 的多孔纤维素聚集体。在所述文件中不存在对于溶胀度的描述，但是根据所述专利文件中描述的实施例的多孔纤维素聚集体的测量揭示了，成型性越高，溶胀度的值就越低，并且它最高为 4%。迄今尚没有实现通过将溶胀度保持在高水平而增加成型性并同时保持崩解性能，本发明首次实现了这一点。

[0138] 本发明多孔纤维素聚集体的表观比容优选为 2.0-6.0cm<sup>3</sup>/g。由于多孔的结构，相比于常规聚集体，本发明多孔纤维素聚集体几乎在整个部分的表观比容中具有硬度、流动性和崩解性能的良好平衡。为了获得高压缩成型性，表观比容优选为 2.0cm<sup>3</sup>/g 或更大，并且为了获得更好的流动性，表观比容优选为 6.0cm<sup>3</sup>/g 或更低。尤其优选的表观比容为 2.5-5.0cm<sup>3</sup>/g。

[0139] 对于本发明多孔纤维素聚集体，圆柱状成型体优选具有分别为 60N 或更高和 165N 或更高的硬度，该圆柱状成型体通过如下步骤获得：称量 0.5g 纤维素粉末，将其置于冲模 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 使用材料 SUS2,3) 中，用直径为 1.1cm 的圆形扁平冲头 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 使用材料 SUS2,3) 压缩，直到获得 10MPa 和 20MPa 的压力 (使用 AIKOH ENGINEERING CO., LTD. PCM-1A, 并且压缩速率为 1cm/min)，并且于该目标压力保持 10 秒。如果在各自条件下，10MPa 的硬度小于 60N 和 20MPa 的硬度小于 165N，则以几万至几十万片 / 小时的速率生产的含有大量活性成分的成型体具有低硬度，倾向于发生压片问题如脆碎，戴帽。此处所示的片剂硬度越高越好，但是 10MPa 和 20MPa 产品的硬度分别最多为 160N 和 450N。

[0140] 当通过压缩至 10MPa 压力获得的前述圆柱状成型体具有 70-160N 的硬度或者通过压缩至 20MPa 获得的圆柱状成型体具有 170-410N 的硬度并且静止角超过 36° 且小于 44° 时，本发明多孔纤维素聚集体尤其优越，因为在约 30 重量%或更高的高药物含量下，添加少量，1-30 重量%的本发明多孔纤维素聚集体得到配制剂所需的物理性能，如充分的成型性、脆碎度、崩解性能、含量均匀性等。当通过称量 0.5g 具有压片问题如粘连、戴帽等的药物，将其置于冲模 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 使用材料 SUS2,3)，用直径为 1.1cm 的圆形扁平冲头 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 使用材料 SUS2,3) 压缩直到获得 50MPa 的压力 (使用 AIKOH ENGINEERING CO., LTD. PCM-1A。压缩速率为 1cm/分钟)，并且于该目标压力下保持 10 秒获得的圆柱状成型体优选具有 50N 或更低、优选 40N 或更低、更优选 20N 或更低的硬度时，或者当存在两种所述特性时，本发明多孔纤维素聚集体特别有效。对于常规纤维素粉末，即使压片问题如粘连和戴帽可以在约 30 重量%的高药物含量下可得以控制，但是流动性也不充分，并且实际应用由于片剂重量 CV、含量 CV 及类似问题而是是不可能的。尽管存

在成型性和流动性迄今为止是相互对立的特性这一事实,但是本发明显著改进了常规纤维素粉末在上述用途中的流动性,并且在高含量下具有优越的成型性和流动性。而且,当通过压缩至 10MPa 获得的前述圆柱状成型体具有 60-100N 的硬度或者通过压缩至 20MPa 获得的前述圆柱状成型体具有 165-410N 的硬度并且静止角为 25-36° 时,本发明多孔纤维素聚集体是尤其优选的,因为 30 重量%或更高的高药物含量在可含有约 30 重量%或更多的赋形剂的配制剂首次成为可能。对于常规纤维素,降低静止角导致成型性降低,因而在试图增加药物含量时,即使纤维素粉末含量为约 30 重量%或更多,具有良好流动性的纤维素粉末显示出不足的成型性,以及具有良好成型性的纤维素粉末显示出不足的流动性,结果导致在配制时产生困难;尽管存在成型性和流动性迄今为止是相互对立的特性这一事实,但是本发明显著改进了常规纤维素粉末在上述用途中的流动性,并且在高含量下具有优越的成型性和流动性。对于本发明多孔纤维素聚集体,通过前述方法在压缩至 20MPa 的压力并将该目标压力保持约 10 秒的条件下获得的圆柱状成型体的崩解时间出于崩解性能考虑优选为 75 秒或更短,尤其优选为 50 秒或更短。崩解时间越短越好。通常而言,活性成分的制备应使得:给药时它在胃液和肠液介质中扩散并迅速增强药效,但是当成型体的崩解时间变长以及药物从成型体中更慢地洗脱出来并且不在消化道中快速吸收时,快速的药效倾向于降低。

[0141] 由于压缩成型性和崩解性能是相互对立的特性以及本发明多孔纤维素聚集体将这些特性提高到从前尚未达到的水平,优选的是:通过压缩至 10MPa 获得的圆柱状成型体的硬度为 60-160N,或者通过压缩至 20MPa 获得的圆柱状成型体的硬度为 165-410N,以及崩解时间为 7 秒或更短,尤其优选的是:通过压缩至 10MPa 获得的圆柱状成型体的硬度为 60-160N,或者通过压缩至 20MPa 获得的圆柱状成型体的硬度为 165-410N,以及崩解时间为 50 秒或更短。由于本发明多孔纤维素聚集体可做成相比于专利文件 1 的多孔纤维素聚集体具有更大的中值孔径,因此它具有更高的溶胀度,以及在相同硬度下比较时,它具有崩解时间更短的优点。

[0142] 通过将 55 重量份的对乙酰氨基酚 (API Corporation, 粉末型)、0.25 重量份的轻质无水硅酸 (NIPPON AEROSIL CO., LTD., 商品名:Aerosil200)、27 重量份的纤维素粉末、2 重量份的交联聚乙烯吡咯烷酮 (BASF, 商品名:Collidone CL) 和 15 重量份的粒状乳糖 (Lactose New Zealand, 商品名:Super-Tab) 置于 100L 的 V 型混合机 (Dalton Co., Ltd.) 中并混合 30 分钟,然后加入 0.5 重量份的硬脂酸镁 (TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIALCO., LTD., 植物来源) 并再混合 5 分钟而获得配制粉末。将由此获得的配制粉末使用旋转压片机 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 商品名:LIBRA-II, 36 行, 转盘  $\varnothing$  410mm) 和直径 8mm 和 12R 的冲头在 50rpm 的转盘速率和 7.5kN 的压缩力下压片。对于本发明多孔纤维素聚集体,优选的是,由此获得的 200mg 成型体具有 50N 或更高的硬度和低于 1% 的脆碎度,并且没有压片问题。

[0143] 对于含有大量具有差成型性的药物的配制剂,要求具有高成型性的赋形剂提供硬度并降低脆碎度,以及当进行高速和连续的压紧时,同时要求具有流动性的赋形剂降低重量变动。这种含有大量具有低成型性的药物的配制剂和在此高速率下生产成型体只有通过将具有良好成型性和良好流动性的赋形剂如本发明的赋形剂混合才可以实现。当成型体的硬度低于 50N 且脆碎度为 1% 或更大时,这不是优选的,因为在运输过程中会发生磨蚀、

生锈、破裂和削边。压片问题的发生是不优选的,因为会产生劣质产品。此处,硬度越高越好,但是它最高为 100N,并且脆碎度越低越好。

[0144] 对于本发明多孔纤维素聚集体,当通过将 30-90 重量%的纤维素粒子添加到 0.001-50 重量%的具有差流动性、由活性成分和除纤维素粒子之外的成分组成的并且静止角为 45° -55° 的配制粉末中构成本发明压紧组合物的最终整个配制粉末的静止角为 25° -45° 时,压紧组合物的片剂硬度优选为 50-100N(压片压力范围:1-10kN),并且片剂重量变动(CV 值)优选为 2.0 或更低,以及在 50,000 片/小时或更高的高速下压片。优选的是,整个配制粉末的静止角为 45° 或更低,压紧组合物的片剂硬度为 50-100N,并且片剂重量变动(CV 值)为 1.5%或更低,以及优选的是,整个配制粉末的静止角为 42° 或更低,压紧组合物的片剂硬度为 50-100N,并且片剂重量变动(CV 值)为 1.0%或更低(实施例 17-19 和对比例 80-91)。

[0145] 在直接压片及类似操作中,当组合物中的活性成分和除本发明多孔纤维素聚集体以外的成分的流动性差时(静止角为 45° -55°)和/或所述成分的压缩成型性差时,特性之一是,通过混合大量不能通过常规纤维素粒子和纤维素粉末获得的本发明多孔纤维素聚集体可获得突出的效果,这是因为本发明多孔纤维素聚集体具有成型性、流动性和崩解性能的良好平衡。也就是说,在常规纤维素粉末和纤维素粒子中,随着纤维素添加量的增加,成型性增加,但是流动性和崩解性能变差,这是由于流动性更接近于纤维素粉末和纤维素粒子本身的流动性,因此会存在这样的问题:在适用生产速率下的高速压片变得困难并且由此获得的片剂的崩解被延迟。与这些问题相反,当本发明多孔纤维素聚集体以大量混合时,本发明多孔纤维素聚集体具有流动性被改进而不是变坏的优点,这是因为本发明多孔纤维素聚集体在通过常规纤维素粉末和纤维素粒子不可实现的高含量下具有成型性、流动性和崩解性能的优越平衡。在本发明中,“大量混合”指的是,组合物含有 30-90%的本发明多孔纤维素聚集体。优选的是,该含量为 30-80%,尤其优选 30-70%。

[0146] 下面是对用于生产本发明纤维素粉末的方法的描述。

[0147] 为了生产本发明多孔纤维素聚集体,例如需要获得含有天然纤维素物质的分散体(下文中这还称作纤维素分散体),在该纤维素物质中,初级纤维素粒子的平均粒度为 10 μm 或更大且小于 50 μm,平均宽度为 2-30 μm,并且平均厚度为 0.5-5 μm。这是优选的,因为初级纤维素粒子相互之间的缠结可以在干燥过程中通过使初级纤维素粒子呈所述形状而得到促进。在过去,难以将聚集粒子的形状保持为球形,因为初级纤维素粒子的长轴越长,就越难发生粒子的缠结。然而,本发明集中在初级纤维素粒子的形状上,并且首次证实了,粒子的缠结可以通过将其控制在特定范围内得到促进。通过促进初级纤维素粒子相互之间的缠结,首次成为可能的是,以容易可控的方式将聚集粒子保持为球形并且增强粒子的塑性变形性,由此通过在聚集粒子内部产生间隙而更容易地产生成型性。在过去,为了将聚集粒子的形状控制为球形,初级纤维素粒子的长轴需要变短。然而,在通过机械处理或水解或者这二者的组合来处理初级纤维素粒子的过程中,初级纤维素粒子的长轴变得越短,就产生越多的初级纤维素粒子的细片断,从而产生这样的问题:这些细片断占据聚集粒子之间的间隙,不能获得足够的模具变形并且成型性降低。因而必要的是,将粒子粒化而不缩短初级纤维素粒子的长轴,但是这些粒子难以聚集和改进球形度。由于上述初级纤维素粒子的细片断的大量产生导致聚集粒子之间的间隙被填充,因此优选的是,制备含有 10 重

量%或更少的在离心力为  $4900\text{m/s}^2$  的离心条件下不沉降的粒子的纤维素分散体。本发明多孔纤维素聚集体可以通过包括干燥所述纤维素分散体的步骤的生产方法获得。

[0148] 本发明中的天然纤维素物质可以衍生自植物或动物,包括衍生自含有纤维素的天然产物如木材、竹、稻草、棉花、青麻、蔗渣、南非槿麻、甜菜、海鞘和细菌纤维素的纤维物质,以及可以具有 I 型纤维素的晶体结构。在上述天然纤维素物质当中,可以使用一种作为材料,或者可以使用两种或更多种的混合物。优选的是,以经提纯的纸浆的形式使用,但是纸浆的提纯没有特别限制,可以使用任何溶解浆、硫酸盐法纸浆、NBKP 纸浆及类似纸浆。衍生自木材的纸浆是优选的,这是因为它具有高纯度的  $\alpha$ -纤维素,容易获取,供应稳定等。

[0149] 优选的是其中通过铜乙二胺溶液方法测定的极限聚合度为 130-250、白度为 90-99%、 $S_{10}$  为 5-20%以及  $S_{18}$  为 1-10%的木浆。极限聚合度小于 130 不是优选的,因为难以表达成型性。超过 250 的聚合度不是优选的,因为初级纤维素粒子的平均宽度和平均厚度难以控制在特定范围内。小于 90 的白度是不优选的,因为多孔纤维素聚集体的外观差。白度越高越好,但是最多为约 99%。 $S_{10}$  和  $S_{18}$  位于上述范围以外就成型性和产率而言是不优选的。此处,在天然纤维素物质中,材料如纸浆可以是经水解的或未水解的。如果是经水解的,则它尤其可以是酸水解、碱水解、热水解、蒸汽水解或类似水解,并且可以是任意一种前述方法或者两种或更多种前述方法的组合。

[0150] 在上述方法中,用于分散含有天然纤维素物质的固体的介质优选是水,但是无特别限制,只有它可以在工业上使用即可,例如可以使用水与有机溶剂的混合物。有机溶剂例如包括:醇,如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、2-甲基丁醇和苄醇;烃,如戊烷、己烷、庚烷和环己烷;酮,如丙酮和乙基甲基酮。尤其是,优选可用于制药用途的有机溶剂,这包括在“Pharmaceutical additives”(由 Yakuji Nippo Limited. 出版。)中划分为溶剂的那些。水和有机溶剂单独使用或以两种或更多种的组合自由地使用,并且在将纤维素于一种介质中分散之后,除去该介质,并可将该纤维素分散于不同介质中。

[0151] 本发明多孔纤维素聚集体需要通过如下方式来生产:制备纤维素分散体,在所述分散体中,初级纤维素粒子的平均粒度大于等于  $10\ \mu\text{m}$  且小于  $50\ \mu\text{m}$ ,平均宽度为  $2-30\ \mu\text{m}$ ,平均厚度为  $0.5-5\ \mu\text{m}$ ,并且该分散体含有 5-40 重量%的固体分,将天然纤维素物质进行处理,该处理无特别限制只要是公知的即可,如机械处理,例如研磨和磨碎,或者化学处理,如水解,或者这两类处理的组合的适当处理,然后干燥分散体。

[0152] 本发明中的初级纤维素粒子指的是粒度为  $1-500\ \mu\text{m}$  的粒子,其中对于构成天然纤维素物质的纤维的情况,或者对于其中天然纤维素物质受到机械处理如研磨和磨碎的情况,或者对于其中天然纤维素物质受到化学处理如水解的情况,纤维裂开并新近形成。用于使初级纤维素粒子的平均粒度小于  $50\ \mu\text{m}$  的方法例如通过机械处理如研磨和磨碎,或者公知的分离方法如旋风分离、离心和筛分,或者这两类方法的适当组合通过适当控制通常已知影响处理的条件来实现,所述条件如为待处理量、剪切力(旋转速率、旋转翼的形状和尺寸等可以影响)、离心力和筛目的尺寸,或者例如通过化学处理如酸水解通过适当地改变条件如酸浓度和温度来实现,或者除了这些之外通过适当改变已知影响上述机械处理和分离处理的条件来实现。

[0153] 若在较高的酸或碱浓度和反应温度下进行水解,纤维素的聚合度通常倾向于更低,分散体中的纤维素的平均分散粒度倾向于更小。还有,若用更大的力量搅拌溶液,纤维

素的平均分散粒度倾向于更小。因此,通过控制天然纤维素物质的水解和 / 或分散步骤中的搅拌力量,纤维素物质的聚合度可控制在所需范围。由于搅拌力量取决于搅拌层的宽度、高度和体积,翼的类型、翼直径和搅拌转速等,难以限定在特定范围内,但是优选的是,翼直径 (m) 和搅拌转速 (rpm) 的积为 5-200,更优选 10-150,尤其优选 10-120。

[0154] 用于使初级纤维素粒子具有 2-30  $\mu\text{m}$  的平均宽度、0.5-5  $\mu\text{m}$  的平均厚度的方法无特别限制,只要该方法例如使初级纤维素粒子沿纵向裂开即可,这包括将木浆进行处理如高压均化器处理并任选进行机械处理如磨碎以及分级处理或者这二者的适当组合的方法。在高压均化器处理中,压力可适当地控制在 10-200MPa 范围内,但是它还取决于待处理量。再有,可以选择和使用其中初级纤维素粒子具有 2-30  $\mu\text{m}$  的平均宽度为和 0.5-5  $\mu\text{m}$  的平均厚度的纸浆。优选制得含有在 10 重量%或更低下在离心力为 4900 $\text{m/s}^2$  的离心条件下不会沉淀的粒子的纤维素分散体,以及所述方法例如包括,在酸水解情况下,适当改变水解条件使得水解难以进行的方法,通过分离处理或类似处理除去难以从残余物或分散体中沉淀的细粒子成分的方法,或者前述两种方法的组合。

[0155] 在天然纤维素物质的水解中,存在这样的趋势:酸浓度越高和温度越高,就产生越多的难以沉淀的细粒子成分,但是由于水解程度因天然纤维素物质的聚合度、物质来源、纤维素物质的提取方法如用于生产纸浆的方法等而异,因此难以以通用方式限定水解条件。然而,合适的水解条件可容易地通过测定在粒子的重量百分数为 10 重量%或更低下在离心力为 4900 $\text{m/s}^2$  的离心条件下不沉淀的粒子的重量来确定。

[0156] 在本发明中,离心力为 4900 $\text{m/s}^2$  的离心条件指的是,使用由下式限定的离心力的计算方法,考虑到离心机的旋转半径(使用最大半径),对于每个市购离心机测定转速,并且在所述转速条件下于 15-25 $^{\circ}\text{C}$  的温度下进行离心达 10 分钟。作为市购离心机,优选使用正反转多功能的高速冷冻离心机(6930 型, KUBOTA Corporation, Rapid 用作加速和减速的模式)和 RA-400 角马达(体积:50 $\text{cm}^3$ ,材料:聚丙烯共聚物,管角度:35 $^{\circ}$ ,最大半径:10.5cm,最小半径:5.8cm,转速:4100rpm)。

[0157] 离心力 ( $\text{m/s}^2$ ) = 11.18  $\times$  (转速 (rpm)/1000) $^2$   $\times$  旋转半径 (cm)  $\times$  9.8 ( $\text{m/s}^2$ )

[0158] 制备这样的纤维素分散体—该分散体中初级纤维素粒子的平均粒度为 10  $\mu\text{m}$  或更大且小于 50  $\mu\text{m}$ ,平均宽度为 2-30  $\mu\text{m}$ ,和平均厚度为 0.5-5  $\mu\text{m}$ (优选的是除了这些以外,于离心力为 4900 $\text{m/s}^2$  的离心条件下不沉淀的粒子为 10 重量%或更低),当形成初级纤维素粒子的聚集体时,因相邻初级纤维素粒子之间的相互缠结在聚集体内部贡献形成间隙,这是因为在干燥纤维素分散体时,具有特定的平均宽度和平均厚度的初级纤维素粒子是柔韧的,以及进一步优选贡献聚集体内部形成的而不被粒子包埋的间隙,以在干燥之后继续形成具有大的内粒子孔体积的多孔次级聚集体结构,这是因为在纤维素分散体中的初级纤维素粒子当中,10 重量%或更少的粒子在离心力为 4900 $\text{m/s}^2$  的离心条件下不沉淀。

[0159] 当初级纤维素粒子的平均粒度为 50  $\mu\text{m}$  或更大时,难以形成次级聚集体结构,即使初级纤维素粒子的形状处于特定范围内亦如此,以及初级粒子单个被干燥,这关于粒子内孔体积不是优选的。此外,表现比容变得太大,而且这关于流动性也是不优选的。

[0160] 当初级纤维素粒子的平均粒度为 10  $\mu\text{m}$  或更低时,当粒子形成次级聚集体结构时,粒子间的连接力太强,而且这关于崩解性能也是不优选的。当初级纤维素粒子的平均宽度超过 30  $\mu\text{m}$  时,初级纤维素粒子变得难以弯曲,并且相邻初级纤维素粒子之间的缠结

降低,并且这关于粒子内孔体积不是优选的。当初级纤维素粒子的平均宽度小于  $2\mu\text{m}$  时,粒子致密地聚集并且不形成粒子内孔。这是不优选的,因为成型性和崩解性能变差。当初级纤维素粒子的平均厚度超过  $5\mu\text{m}$  时,初级纤维素粒子变得难以弯曲,并且相邻初级纤维素粒子之间的缠结降低,并且这关于粒子内孔体积不是优选的。初级纤维素粒子的平均厚度的下限越低,粒子就越容易缠结,而且这关于粒子内孔体积是优选的,但是这最多为约  $0.5\mu\text{m}$ 。当初级纤维素粒子的宽度小于  $2\mu\text{m}$  和厚度小于  $0.5\mu\text{m}$ ,这些细粒子紧密地连接,并且粒子内孔体积变小,因此这由于成型性和崩解性能差而不是不优选的。

[0161] 优选使用具有长轴和短轴的平均值的比例 (L/D) 为 2.0 或更高的粒子形状的初级纤维素粒子。L/D 越大,在干燥时抑制过渡的粒子聚集就越有效,并且这贡献得到粒子内的更大孔体积。

[0162] 本发明纤维素分散体无特别限制,可以通过选自下列的任一方法生产:i) 使用初级纤维素粒子通过处理一种或多种天然纤维素物质而生产纤维素分散体的方法,ii) 通过分割前述 i) 的纤维素分散体,将它们分开处理并然后混合而生产纤维素分散体的方法,iii) 通过分级前述 i) 或 ii) 的纤维素分散体,将它们分开处理并然后再次混合而生产纤维素分散体的方法,或 iv) 通过混合两种或更多种分开制备的初级纤维素粒子而生产纤维素分散体的方法,以及从经济角度看,尤其优选 i)。此处使用的处理方法可以是湿法或干法,或者可以将通过湿法获得的各产物混合,然后干燥,或者可以将由干法获得的各产物混合,然后干燥,或者可以将由湿法和干法获得的产物合并。处理方法可以是公知方法等,没有特别限制,这包括例如机械处理如研磨和磨碎,以及分离处理如使用旋风分离器或离心机的离心分离以及使用筛子的筛分。该方法可以单一使用,或者以两种方法的组合使用。

[0163] 磨碎方法可以是使用单向旋转、多轴旋转、往复/反转、垂直移动、旋转+垂直移动或者管路型的搅拌桨的磨碎方法,例如便携式混合器、立体混合器、侧面混合器等,喷射型搅拌/磨碎方法,如线型混合器,使用高剪切均化器、高压均化器、超声均化器等的方法;或者使用旋转的轴挤出捏合机的磨碎方法。待使用的研磨方法可以是下列方法中的任一种:筛研磨方法,如筛磨机和锤磨机;旋转浆剪切筛研磨方法,如冲洗磨;喷射研磨方法,如喷射磨机;球研磨方法,如球磨机,震动球研磨;螺杆型搅拌研磨法;等等。

[0164] 优选将通过前述程序获得的纤维素分散体粒子混合物制成 5-40 重量%浓度的分散体,然后干燥。如果该浓度低于 5 重量%,则所要获得的纤维素粒子的平均粒度降低,并且自流动性倾向于被削弱。再有,如果该浓度超过 40 重量%,则纤维素粒子的表现比容变小并且压缩成型性倾向于被削弱。优选的浓度为 10-40 重量%,并且更优选的浓度为 15-40 重量%。

[0165] 干燥方法无特别限制,可以使用任何方法,如冷冻干燥、喷雾干燥、转鼓式干燥、柜式干燥、空气流干燥和真空干燥,以及可以使用单一方法或者两种或更多种方法的组合。进行喷雾干燥的喷雾方法可以是任何选自盘式喷雾、加压喷嘴、加压二流体喷嘴和加压四流体喷嘴的方法,以及可以使用单一方法或者两种或更多种方法的组合。从经济角度看,喷雾干燥是优选的。

[0166] 当进行前述喷雾干燥时,可将少量水溶性大分子或表面活性剂添加到分散体中,以降低表面张力,并且可以将发泡剂或气体添加到分散体中,以加速介质的蒸发速率。

[0167] 水溶性大分子包括描述在 "Pharmaceutical additives" (由 Yakuji Nippo

Limited 出版) 中的水溶性大分子, 如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、阿拉伯树胶和淀粉胶, 以及一种可以单独使用或者可以使用两种或更多种的组合。

[0168] 表面活性剂包括如 "Pharmaceutical additives" (由 Yakuji Nippo Limited 出版) 中划分为表面活性剂表面活性剂, 例如磷脂、甘油脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯硬脂基醚、聚氧乙烯壬基苯基醚、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、聚氧乙烯脱水山梨醇单月硅酸酯、脱水山梨醇聚氧乙烯醚酯、脱水山梨醇单油酸酯、单月硅酸甘油酯、单氧乙烯脱水山梨醇单棕榈酸酯、单氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、十二烷基硫酸钠, 以及这些可以单独使用或者可以使用两种或更多种的组合。

[0169] 发泡剂包括描述在 "Pharmaceutical additives" (由 Yakuji Nippo Limited 出版) 中的发泡剂, 例如酒石酸、碳酸氢钠、马铃薯淀粉、无水柠檬酸、药用皂、十二烷基硫酸钠、月桂酰二乙醇胺、macrogoallaurate, 以及可以单独使用一种或者可以使用两种或更多种的组合。而且, 除药物添加剂以外, 还可使用通过热解产生气体的碳酸氢盐, 如碳酸氢钠和碳酸氢铵, 以及通过与酸反应产生气体的碳酸盐, 如碳酸钠和碳酸铵。然而, 当要使用上述碳酸盐时, 必须一起使用酸。该酸包括: 有机酸, 如柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、己二酸; 质子酸, 如盐酸、硫酸、磷酸和硝酸; 路易斯酸, 如氟化硼; 以及优选用于药物/食品的酸, 但是其它酸具有类似效果。代替发泡剂, 可以将气体如氮气、二氧化碳、液化石油气和二甲基醚浸渍分散体。

[0170] 可在干燥之前添加这些水溶性大分子、表面活性剂和气体产生物质, 并且添加的时机无特别限制。

[0171] 本发明中的压紧组合物可含有一种或多种活性成分和本发明多孔纤维素聚集体, 并且其量无特别限制, 但是通常的使用范围对于活性成分为 0.001-99% 和对于本发明的纤维素粉末为 1-99%。而且, 它可以通过公知方法如混合、搅拌、制粒、调节粒度和压片来加工。当活性成分少于 0.001% 时, 不能获得有效的治疗剂量, 并且当超过 99% 时, 本发明多孔纤维素聚集体少于 1%, 难以获得具有实用的硬度、脆碎度和崩解性能的成型体。本发明的压紧组合物可自由地不仅含有活性成分和纤维素粒子, 而且任选含有赋形剂、崩解剂、粘合剂、流动剂、润滑剂、矫味剂、香料、着色剂、甜味剂。

[0172] 用于药物用途的本发明压紧组合物的实例包括片剂、粉末、细粒、颗粒剂、提取物和丸粒。本发明包括不仅用于药物而且用于食品的压紧组合物, 例如糖果、健康食品、口味改良剂、膳食纤维增补剂和化妆品固体基础、浴用剂、兽药、诊断剂、农用化学品、肥料、陶瓷催化剂。

[0173] 本发明中的活性成分指的是药学药物成分、农用化学成分、肥料成分、动物饲料成分、食品成分、化妆品成分、染料、香料、金属、陶瓷、催化剂和表面活性剂, 并且可以呈任何形式, 如固体(粉末、晶体等)、油、液体或半固体。再有, 可施用包衣来控制洗脱, 减低苦味等。活性成分可以单独使用或者以它们的多种的组合使用。活性成分可以通过在介质中溶解、悬浮或乳化来使用。

[0174] 例如, 口服给药的药学药物成分如解热镇痛消炎药 (antipyreticanalgesic antiphlogistic)、催眠药 (hypnotic)、抗失眠 (antisleepiness) 药、抗晕

(antidizziness) 药、儿科镇痛药 (pediatric analgesic)、健胃药 (stomachic)、解酸药 (antacid)、消化 (digestive) 药、强心药 (cardiotonic)、抗心率失常 (antiarrhythmic) 药、抗高血压药 (antihypertensive)、血管舒张药 (vasodilator)、利尿药 (diuretic)、抗溃疡 (antiulcer) 药、肠调节剂 (intestinalregulator)、抗骨质疏松 (antiosteoporosis) 药、镇咳祛痰药 (antitussiveexpectorant)、抗喘 (antiasthmatic) 药、抗菌药、抗尿频 (antipollakiuria) 药、兴奋药 (analeptic) 和维生素可以是活性成分。药物成分可以单独使用或者以两种或更多种的组合自由使用。

[0175] 本发明的药物活性成分包括描述在 " Pharmacopeia of Japan " 、 " Rulefor Unofficial Drugs " 、 " USP " 、 " NF " 、 " EP " 中的药学药物成分, 如阿司匹林、阿司匹林铝、对乙酰氨基酚 (acetaminophen)、乙柳酰胺 (ethenzamide)、双水杨酸 (salicylosalicylic acid)、水杨酰胺 (salicylamide)、乳酰乙氧苯胺 (lactyl phenetidine)、isothibenzyl 盐酸盐、盐酸双苯拉林 (diphenylpyraline hydrochloride)、盐酸苯海拉明 (diphenhydraminehydrochloride)、盐酸双苯麻黄碱 (difeterol hydrochloride)、盐酸曲普立定 (triprolidine hydrochloride)、盐酸去敏灵 (tripelennamine hydrochloride)、盐酸噻啉二胺 (thonzylamine hydrochloride)、盐酸芬乙嗪 (fenethazinehydrochloride)、盐酸甲吡吩嗪 (methdilazine hydrochloride)、水杨酸苯海拉明 (diphenhydramine salicylate)、二苯基二磺酸氯苯吡醇胺 (carbinoxamine diphenyldisulfonate)、异丁嗪酒石酸盐 (alimemazinetartarate)、鞣酸苯海拉明 (diphenhydramine tannate)、茶氯酸双苯拉林 (diphenylpyraline theoclate)、苯二磺酸甲苄吡啉 (mehydrolinnapadisilate)、(promethazinemethylene disalicylate)、马来酸氯苯吡醇胺 (carbinoxamine maleate)、马来酸 dl- 氯苯那敏 (dl-chlorpheniraminemaleate)、马来酸 dl- 氯苯那敏、磷酸双苯麻黄碱 (difeterol phosphate)、盐酸丙烯氯苯胺 (alloclamide hydrochloride)、盐酸氯苄哌醚 (cloperastinehydrochloride)、柠檬酸喷托维林 (petoxyverine citrate)、(柠檬酸喷托维林 (carbetapentane citrate)、柠檬酸替培啉 (tipepidine citrate)、咳宁 (sodiumdibunate)、氢溴酸美沙芬 (dextromethorphan hydrobromide)、酚酞美沙芬 (dextromethorphan phenolphthalinate)、双噻哌啉 (tipepidine hibenzate)、氯苄哌醚联苯酰苯酸盐 (cloperastine fendizoate)、磷酸可待因 (codeine phosphate)、磷酸双氢可待因 (dihydrocodeine phosphate)、盐酸那可汀 (noscapine hydrochloride)、那可汀 (noscapine)、dl- 甲基麻黄碱 (dl-methylephedrine hydrochloride)、dl- 甲基麻黄碱糖精盐 (dl-methylephedrine saccharin salt)、愈创木酚磺酸钾 (guaiacol potassiumsulfonate)、愈创木酚甘油醚 (guaifenesin)、苯甲酸钠咖啡因 (caffeine sodiumbenzoate)、咖啡因、无水咖啡因、维生素 B1 及其衍生物和盐、维生素 B2 及其衍生物和盐、维生素 C 及其衍生物和盐、橙皮苷 (hesperidine) 及其衍生物和盐、维生素 B6 及其衍生物和盐、烟酰胺、泛酸钙、氨基乙酸、硅酸镁、合成硅酸铝、合成水滑石、氧化镁、二羟基氨基乙酸铝 (dihydroxyaluminum amino acetate) (甘氨酸铝)、氢氧化铝凝胶 (为干燥的氢氧化铝凝胶)、干燥的氢氧化铝凝胶、氢氧化铝 / 碳酸镁的干燥混合凝胶、氢氧化铝 / 碳酸氢钠的共沉淀、氢氧化铝 / 碳酸钙 / 碳酸镁的共沉淀、氢氧化镁 / 硫酸铝钾的共沉淀、碳酸镁、硅酸铝镁、盐酸雷尼替丁 (ranitidine hydrochloride)、西咪替丁 (cimetidine)、



法莫替丁 (famotidine)、萘普生 (naproxen)、dichlophenac sodium、吡罗昔康 (piroxicam)、甘葡环烃 (azulene)、吲哚美辛 (indomethacin)、酮基布洛芬 (ketoprofen)、布洛芬、盐酸地芬尼多 (difenidol hydrochloride)、盐酸双苯拉林、盐酸苯海拉明、(promethazinehydrochloride)、盐酸氯苯苄嗪 (meclizine hydrochloride)、茶苯海明 (dimenhydrinate)、鞣酸苯海拉明 (diphenhydramine tannate)、phenetazinetannate、茶氯酸双苯拉林 (diphenylpyraline theoclate)、富马酸苯海拉明 (diphenhydramine fumarate)、异丙嗪二水杨酸亚甲酯 (promethazinemethylene disalicylate)、spocolamine hydrobromide、盐酸羟苄利明 (oxyphencyclimine hydrochloride)、盐酸双环维林 (dicyclominehydrochloride)、盐酸甲哌噻吨 (methixene hydrochloride)、溴甲阿托品 (atropine methylbromide)、溴甲辛托品 (anisotropine methylbromide)、spocolamine methylbromide、甲基溴-1-天仙子碱 (methylbromide-1-hyoscyamine)、benactizium methylbromide、颠茄浸膏 (belladonna extract)、异丙碘胺 (isopropamide iodide)、(diphenylpiperidinomethyldioxolan iodide)、盐酸樱粟碱 (papaverinehydrochloride)、氨基苯甲酸、草酸铯、哌啶基乙酰基氨基苯甲酸乙酯、氨茶碱 (aminophylline)、二羟丙差碱 (diprophylline)、茶碱 (theophylline)、碳酸氢钠、长效维生素 B1 (fursultiamine)、硝酸异山梨醇 (isosorbide nitrate)、麻黄碱 (ephedrine)、头孢氨苄 (cephalexin)、氨苄西林 (ampicillin)、磺胺异噁唑 (sulfiazole)、蔗糖铝 (sucralfate)、烯丙基异丙基乙酰基脲、溴戊酰脲 (bromovalerylurea) 或类似物, 以及麻黄草 (ephedra herb)、南天竹子 (nandia fruit)、樱桃树皮 (cherry bark)、远志根 (polygala root)、甘草 (glycyrrhiza)、桔梗根 (platycodon root)、车前子 (plantago seed)、车前草 (plantago herb)、远志 (senega)、贝母 (fritillaria)、小茴香、黄皮树皮 (phellodendron bark)、黄连根茎 (coptis rhizome)、蓬莪术 (zedoary)、德国甘菊 (german camomile)、肉桂皮、龙胆 (gentiana)、东方牛黄 (orientalbezoar)、动物胆汁 (animal bile)、南沙参 (ladybells)、姜 (ginger)、苍木根茎 (atractylodes lancea rhizome)、温州蜜柑皮 (citrus unshiu peel)、苍木根茎 (atractylodes rhizome)、蚯蚓 (earthworm)、人参根茎 (panax rhizome)、人参 (ginseng)、kanokoso、牡丹树皮 (moutan bark)、花椒 (zanthoxylum) 果实及其提取物以及胰岛素 (insulin)、加压素 (vasopressin)、干扰素 (interferon)、尿激酶 (urokinase)、锯齿酶 (serratiopeptidase) 和生长抑素 (somatostatin)。来自上组中的一种可以单独使用或者以两种或更多种的组合使用。

[0176] 在本发明中, 难溶于水的活性成分例如指, 根据第 14 辑日本药典溶解 1 克需要 30ml 或更多水的药物活性成分。如果它难溶于水, 则通过将它作为活性成分混到本发明的组合物中而获得所述效果, 而不管它的升华性或表面极性的程度。

[0177] 难溶于水的固体活性成分包括描述在 "Pharmacopeia of Japan"、"Rule for Unofficial Drugs"、"USP"、"NF"、"EP" 中的药物组分, 如: 解热镇痛药 (antipyretic analgesics)、神经系统用药、镇静催眠 (sedativehypnotic) 药、肌肉松弛剂、抗高血压药、抗阻胺药, 如对乙酰氨基酚、布洛芬、苯甲酸、乙柳酰胺、咖啡因、樟脑、奎宁、葡萄糖酸钙、dimethyl caprol、磺酰胺、茶碱、theopromine、核黄素、美芬辛 (mephenesin)、苯巴比妥 (phenobarbital)、氨茶碱、氨硫脲 (thioacetazone)、木角斗皮黄素 (quercetin)、芦丁 (rutin)、水杨酸、茶碱钠 (sodium theophyllinate)、pyrapital、

盐酸奎宁、irgapirin、洋地黄毒苷 (digitoxin)、灰黄酶素 (griseofulvin) 和非那西丁; 抗生素类, 如乙酰螺旋霉素 (acetylspiramycin)、氨苄西林 (ampicillin)、红霉素 (erythromycin)、xatamycin、氯霉素 (chloramphenicol)、triacetyloleandomycin、制霉素 (nystatin) 和硫酸多粘均素 E (colistinsulfate); 类固醇激素, 如 methyltestosterone、(methyl-and rosterone-diol)、黄体酮 (progesterone)、esteradiol benzoate、炔雌醇 (ethinyl esteradiol)、乙酸去氧皮甾酮 (deoxycorticosterone acetate)、醋酸可的松 (cortisoneacetate)、氢化可的松 (hydrocortisone)、醋酸氢化可的松 (hydrocortisoneacetate) 和泼尼松龙 (prednisolone); 非类固醇孕激素, 如己二烯雌酚 (dienestrol)、己烷雌酚 (hexastrol)、己烯雌酚 (diethyl stillbesterol)、己烯雌酚丙酸酯 (diethyl stillbesterol propionate)、氯烯雌醚 (chlorotrianisene); 以及其它脂溶性维生素, 来自上组中的一种可以单独使用, 或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0178] 本发明中使用的难溶于水的油状或液体活性成分包括描述在 "Pharmacopeia of Japan"、"Rule for Unofficial Drug"、"USP"、"NF"、"EP" 中的药物组分, 例如: 维生素, 如替普瑞酮 (teprenone)、消炎痛法呢酯 (indomethacin-farnesyl)、维生素 K<sub>2</sub> (menatetrenone)、维生素 K<sub>1</sub> (phytonadione)、维生素 A 油、苯戊醇 (fenipentol)、维生素 D 和维生素 E; 高度不饱和的脂肪酸, 如 DHA (二十二碳六烯酸)、EPA (二十碳五烯酸) 和鱼肝油; 辅酶 Qs; 脂溶性香料, 如橙油、柠檬油和薄荷油。维生素 E 具有各种异构体和衍生物, 但是无特别限制, 只要它们在常温下为液体即可。例如, 包括 d1- $\alpha$ -生育酚、d1- $\alpha$ -生育酚乙酸酯、d- $\alpha$ -生育酚和 d- $\alpha$ -生育酚乙酸酯, 以及可以单独使用选自上组中的一种, 或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0179] 难溶于水的半固体活性成分例如包括: 中药或草提取物, 如蚯蚓、甘草、肉桂皮、芍药根 (peony root)、牡丹树皮 (moutan bark)、日本缬草 (Japanese valerian)、花椒果实 (zanthoxylum fruit)、ginter、温州蜜柑皮 (citrus unshiu peel)、麻黄草 (ephedra herb)、南天竹子 (nandia fruit)、樱桃树皮、远志根 (polygala root)、桔梗根 (platycodon root)、车前籽 (plantagoseed)、车前草 (plantago herb)、红花石蒜 (red spider lily)、远志 (senega)、贝母 (fritillaria)、小茴香、黄柏树皮 (phellodendron bark)、黄连根茎 (coptisrhizome)、蓬莪术 (zedoary)、德国甘菊 (german camomile)、龙胆 (gentiana)、东方牛黄 (oriental bezoar)、动物胆汁、南沙参 (ladybells)、姜、苍木根茎 (atractylodes lancea rhizome)、丁子香 (clove)、chinhi、苍木根茎 (atractylodes rhizome)、人参根茎 (panax rhizome)、高丽参 (ginseng)、葛根汤 (kakkonto)、桂枝汤 (keishito)、香苏散 (kososan)、紫胡桂枝汤 (saikeishito)、小紫胡汤 (shosaikoto)、小青龟汤 (shoseiryuto)、麦门冬汤 (bakumondoto)、半夏厚朴汤 (hangekobokuto) 和麻黄汤 (Maoto); 牡蛎提取物、蜂胶 (propolis) 和蜂胶提取物和辅酶 Qs, 可以单独使用选自上组中的一种, 或者可以自由使用两种或更多种的组合。除了上述水不溶性活性成分之外, 本发明固体配制剂组合物可进一步含有其它生理活性成分。

[0180] 本发明中使用的细磨碎活性成分指的是, 细磨碎至 1-4  $\mu\text{m}$  或更小以期改进难溶于水的固体活性成分的分散性、甚至在少量时也具有药效的活性成分的混合均匀性等的活性成分。平均粒度越小, 本发明的效果就越大。更优选的是, 活性成分的平均粒度为 1-20  $\mu\text{m}$ , 进一步更优选的直径为 1-10  $\mu\text{m}$ 。

[0181] 本发明的可升华活性成分无特别限制,只要它是可以升华的并且在常温下为固体、液体或半固体即可。

[0182] 可升华活性成分包括描述于“Pharmacopeia of Japan”、“Rule for Unofficial Drug”、“USP”、“NF”、“EP”中的可升华药学药物成分,例如苯甲酸、乙柳酰胺、咖啡因、樟脑、水杨酸、非那西丁和布洛芬。可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。本发明的固体配制剂组合物除了上述可升华活性成分以外,还可以含有其它具有生理活性的成分。

[0183] 用于本发明中的于常温下为液体的活性成分包括描述在“Pharmacopeia of Japan”、“Rule for Unofficial Drug”、“USP”、“NF”、“EP”中的药学药物成分,例如:维生素,如替普瑞酮、消炎痛法呢酯、维生素 $K_2$ 、维生素 $K_1$ 、维生素A油、苯戊醇、维生素D和维生素E;高度不饱和的脂肪酸,如DHA(二十二碳六烯酸)、EPA(二十碳五烯酸)和鱼肝油;辅酶Qs;脂溶性香料,如橙油、柠檬油和薄荷油。维生素E具有各种异构体和衍生物,但是无特别限制,只要它们在常温下是液体即可。例如包括d1- $\alpha$ -生育酚、d1- $\alpha$ -生育酚乙酸酯、d- $\alpha$ -生育酚和d- $\alpha$ -生育酚乙酸酯,可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0184] 用于本发明中的于常温下为半固体的活性成分例如包括:中药或草提取物,如蚯蚓、甘草、肉桂皮、芍药根(peony root)、牡丹树皮(moutan bark)、日本缬草(Japanese valerian)、花椒果实(zanthoxylum fruit)、ginger、温州蜜柑皮(citrus unshiu peel)、麻黄草(ephedra herb)、南天竹子(nandiafruit)、樱桃树皮、远志根(polygalaroot)、桔梗根(platycodon root)、车前籽(plantago seed)、车前草(plantago herb)、红花石蒜(red spider lily)、远志(senega)、贝母(fritillaria)、小茴香、黄柏树皮(phellodendron bark)、黄连根茎(coptis rhizome)、蓬莪术(zedoary)、德国甘菊(german camomile)、龙胆(gentiana)、东方牛黄(oriental bezoar)、动物胆汁(animal bile)、南沙参(ladybells)、姜(ginger)、苍木根茎(atractylodes lancea rhizome)、丁子香(clove)、chinh、苍木根茎(atractylodes rhizome)、人参根茎(panaxrhizome)、高丽参(ginseng)、葛根汤(kakkonto)、桂枝汤(keishito)、香苏散(kososan)、紫胡桂枝汤(saikeishito)、小紫胡汤(shosaikoto)、小青龟汤(shoseiryuto)、麦门冬汤(bakumondoto)、半夏厚朴汤(hangekobokuto)和麻黄汤(Maoto);牡蛎提取物、蜂胶(propolis)和蜂胶提取物和辅酶Qs,以及可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0185] 赋形剂包括在“Pharmaceutical additives”(由Yakuji Nippo Limited出版)中划分为赋形剂的那些,如淀粉丙烯酸酯、L-天冬氨酸、氨基乙基磺酸、氨基乙酸、糖蜜(粉末)、阿拉伯树胶、阿拉伯树胶粉末、藻酸、藻酸钠、胶凝淀粉、浮石颗粒、肌醇、乙基纤维素、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、氯化钠、橄榄油、高岭土、可可脂、酪蛋白、果糖、浮石颗粒、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、水化的二氧化硅、干燥的酵母、干燥的氢氧化铝凝胶、干燥的硫酸钠、干燥的硫酸镁、琼脂、琼脂粉末、木糖醇、柠檬酸、柠檬酸钠、柠檬酸二钠、甘油、甘油磷酸钙、葡萄糖酸钠、L-谷氨酰胺、粘土、粘土3、粘土颗粒、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、硅铝酸镁、硅酸钙、硅酸镁、轻质无水硅酸盐、轻质液体石蜡、肉桂粉、结晶纤维素、结晶纤维素羧甲基纤维素钠、结晶纤维素(颗粒)、genmaikoji、合成硅酸铝、合成水滑

石、芝麻油、麦粉、麦淀粉、麦胚粉、米粉、米淀粉、乙酸钾、乙酸钙、醋酐纤维素、红花油、漂白的蜂蜡、氧化锌、氧化钛、氧化镁、p-环糊精、甘羟铝、2,6-二丁基-4-甲基酚、二甲基聚硅氧烷、酒石酸、酒石酸氢钾、烧石膏、蔗糖脂肪酸酯、氢氧化铝镁、氢氧化铝凝胶、氢氧化铝/碳酸氢钠的共沉淀、氢氧化镁、角鲨烷、硬脂醇、硬脂酸、硬脂酸钙、聚氧乙烯硬脂酸酯、硬脂酸镁、硬化的大豆油、提纯的明胶、提纯的虫胶、提纯的白糖、提纯的颗粒糖、十六醇/十八醇混合物、聚乙二醇 1000 单十六烷基醚、明胶、脱水山梨醇脂肪酸酯、D-山梨醇、磷酸三钙、豆油、未皂化的豆油产物、大豆卵磷脂、脱脂奶粉、滑石、碳酸铵、碳酸钙、碳酸镁、中性无水硫酸钠、低取代羟丙基纤维素、葡聚糖、糊精、天然硅酸铝、玉米淀粉、黄芪胶粉末、二氧化硅、乳酸钙、乳糖、粒状乳糖、Perfiller101、白色虫胶、白凡士林、白粘土、白糖、白糖/淀粉颗粒,黑麦的绿色提取物的粉末、黑麦的芽叶的绿汁的干燥粉末、蜂蜜、石蜡、马铃薯淀粉、半消化的淀粉、人血清白蛋白、羟丙基淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、肌醇六磷酸、葡萄糖、葡萄糖水合物、部分胶凝的淀粉、支链淀粉、丙二醇、还原的麦芽糖糖蜜粉末、粉末化纤维素、果胶、膨润土、聚丙烯酸钠、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚苯乙烯磺酸钠、脱水山梨醇聚氧乙烯(20)醚油酸酯、聚乙烯乙缩醛二乙氨基乙酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇、麦芽糖醇、麦芽糖、D-甘露糖醇、糖蜜、肉豆蔻酸异丙酯、无水乳糖、无水磷酸氢钙、粒状无水磷酸氢钙、硅酸铝镁、甲基纤维素、棉籽粉末、棉籽油、木蜡、单硬脂酸铝、甘油单硬脂酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、医疗用木炭、花生油、硫酸铝、硫酸钙、粒状玉米淀粉、液体石蜡、d1-苹果酸、磷酸一氢钙、磷酸氢钙、粒状磷酸氢钙、磷酸氢钠、磷酸二氢钾、磷酸二氢钙和磷酸二氢钠,可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0186] 崩解剂包括在“Pharmaceutical additives”(由Yakuji Nippo Limited出版。)中划分为崩解剂的那些,例如:纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠和低取代羟丙基纤维素;淀粉如羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉、米淀粉、麦淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉和部分胶凝的淀粉;以及合成聚合物,如交联聚乙烯吡咯烷酮和交联聚乙烯吡咯烷酮共聚物。可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0187] 粘合剂包括在“Pharmaceutical additives”(由Yakuji Nippo Limited出版。)中划分为粘合剂的那些,例如:糖,如白糖、葡萄糖、乳糖和果糖;糖醇,如甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、赤藓醇和山梨醇;水溶性多糖,如明胶、支链淀粉、角叉菜聚糖、槐豆胶、琼脂、葡甘露聚糖、黄原胶、tamarindo胶、果胶、藻酸钠和阿拉伯树胶;纤维素,如结晶纤维素、粉末化纤维素、羟丙基纤维素和甲基纤维素;淀粉,如胶凝淀粉和淀粉胶;合成聚合物如聚乙烯基吡咯烷酮,羧乙烯基聚合物和聚乙烯醇;以及无机化合物,如磷酸氢钙、碳酸钙、合成水滑石和硅铝酸镁。可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0188] 流化剂包括在“Pharmaceutical additives”(由Yakuji Nippo Limited出版。)中划分为流化剂的那些,例如硅化合物,如水化二氧化硅和轻质无水硅酸盐。可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0189] 润滑剂包括在“Pharmaceutical additives”(由Yakuji Nippo Limited出

版。)中划分为润滑剂的那些,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、蔗糖脂肪酸酯和滑石。可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0190] 矫味剂包括在“Pharmaceutical additives”(由Yakuji Nippo Limited出版。)中划分为矫味剂的那些,例如谷氨酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、柠檬酸钠、酒石酸、苹果酸、抗坏血酸、氯化钠和1-薄荷醇。可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0191] 香料包括在“Pharmaceutical additives”(由Yakuji Nippo Limited出版。)中划分为香料的那些,例如油,如橙、香子兰、草莓、酸牛乳、薄荷醇、小茴香油、桂皮油、云杉油和薄荷油、绿茶粉末。可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0192] 染料包括在“Pharmaceutical additives”(由Yakuji Nippo Limited出版。)中划分为染料的那些,例如食用染料,如食用染料红3号、食用染料黄5号、食用染料蓝1号、copper chlorophyn sodium、氧化钛和核黄素。可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0193] 甜味剂包括在“Pharmaceutical additives”(由Yakuji Nippo Limited出版。)中划分为甜味剂的那些,例如阿司帕坦、糖精、甘草酸二钾、甜菊糖(stebia)、麦芽糖、麦芽糖醇、morasses和八仙花(Hydrangea macrophyllavar. thunbergii)的粉末。可以单独使用选自上组中的一种,或者可以自由使用两种或更多种的组合。

[0194] 下述是对于生产片剂的方法的描述,所述片剂的主要成分是一种或多种活性成分和本发明多孔纤维素聚集体,但是这是例子,本发明的效果不受到下述方法的限制。可以使用的方法包括:将活性成分和本发明多孔纤维素聚集体混合的步骤,和随后的压缩压紧步骤。在这些步骤过程中,可任选地将不是活性成分的各添加剂混合,并且可以使用一种或多种例如选自上面所示组的成分,例如赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂、润滑剂、矫味剂、香料、染料、甜味剂和增溶剂。

[0195] 添加各组分的顺序无特别限制,可以使用所述方法的任意顺序:i) 其中将活性成分、本发明多孔纤维素聚集体和任选的其它添加剂混合在一起并进行压缩压紧,或ii) 其中将活性成分和添加剂如流化剂和/或润滑剂预先混合,然后将其与本发明多孔纤维素聚集体和任选的其它添加剂混合,并且随后将该混合物进行压缩压紧。可将润滑剂添加到i) 或ii) 中获得的用于压缩压紧的粉末混合物中,然后将该混合物进行压缩压紧。

[0196] 当尤其使用难溶于水的活性成分时,可使用下述生产方法。该生产方法例如可以为任一下述方法:i) 其中将活性成分磨碎或以其本身使用,再与本发明多孔纤维素聚集体和任选的其它添加剂混合,并然后将该混合物进行压缩压紧,或ii) 其中在将活性成分溶解或分散于水和/或有机溶剂和/或增溶剂中之后,将溶液或分散体吸收到本发明多孔纤维素聚集体上和/或任选吸收到其它添加剂上,将其与多孔纤维素聚集体和/或任选的其它添加剂混合,并且在任选地蒸馏出水和/或有机溶剂之后,将混合物进行压缩压紧。

[0197] 在i)中,从成型性和流动性角度看尤其优选的是,在将活性成分与添加剂如流化剂预先混合之后,将活性成分与本发明多孔纤维素聚集体和任选的其它成分混合并进行压缩压紧。在压缩压紧之前,活性成分的晶型可以与配制前相同或不同,从稳定性角度看优选它是相同的。当使用水不溶性活性成分时,有效的是将水溶性聚合物或表面活性剂组合

尤其用作增溶剂,以将活性成分分散到介质中。此处,其它添加剂指的是不是本发明多孔纤维素聚集体的添加剂,这包括例如前述赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂、润滑剂、矫味剂、香料、甜味剂和增溶剂。这些添加剂可以单独使用,或者以两种或更多种的组合使用。

[0198] 尤其对于 ii),由于难溶于水或不溶于水的活性成分要进行增溶或分散一次,因此可以希望获得活性成分的洗脱的改进效果。当将液体分散介质如聚乙二醇组合地用作药物活性成分的分散介质时,即使活性成分原始为结晶粉末,分散后也变成液体或半固体,因此无法由之形成片剂配制剂,除非使用具有优越的压缩成型性和流动性的物质,如本发明多孔纤维素聚集体。而且,当将聚乙二醇或类似物质用作药物活性成分的分散剂时,据说在体内吸收的活性成分呈现出在血流中被聚乙二醇覆盖的结构,因此希望,在肝脏中容易代谢的活性成分的效果更持久。

[0199] 添加每一组分的方法无特别限制,只要它是通常使用的方法即可,可以使用小型吸引输送装置、空气输送装置、斗式输送机、压力输送装置、真空输送机、震动式定量进料器、喷雾喷嘴、漏斗等进行连续加料或者一次性加料。

[0200] 当活性成分是溶液、悬浮体或乳液时,优选的是采用将其向本发明多孔纤维素聚集体或向其它添加剂喷雾的方法,因为它会降低最终产物中活性成分的浓度变动。喷雾方法可以为使用压力喷嘴、二流体喷嘴、四流体喷嘴、转盘、超声喷嘴或类似装置将活性成分的溶液/分散体喷雾的任何方法,或者采用将活性成分的溶液/分散体从管状喷嘴中滴注的方法。当添加活性成分的溶液/分散体时,可以将活性成分通过叠层或涂敷处理而叠层在多孔纤维素聚集体粒子的表面上,可以保持在多孔纤维素聚集体粒子的内部,或者活性成分的溶液/分散体可以用作将多孔纤维素聚集体粒子或将该多孔纤维素与其它添加剂的混合物以基质状结构体制粒的粘合剂。叠层和涂敷处理可以通过湿法或干法进行。

[0201] 混合方法无特别限制,只要它是常用方法即可,该方法可以使用容器旋转型混合器,如V型、W型、双玉米(double corn)型或容器粘接(tack)型混合器,搅拌混合器,如高速搅拌型、万能搅拌型、螺条型、捏拌型或诺塔(nautor)型混合器,超级混合器,鼓型混合器,或者流化床型混合器。另外,还可以使用容器震摇型混合器,如摇动器。

[0202] 将组合物压缩压紧的方法无特别限制,只要它是常用方法即可;可以使用如下方法:包括使用将组合物通过压缩压紧变成所需形状的冲模和冲头的方法;或者包括预先通过压缩压紧将组合物制成薄片并将其切成所需形状的方法。可以使用压缩压紧机,例如辊式压机,如流体静力压机、压块辊式压机或光泽辊式压机,或者压缩机,如单冲头压片机或旋转压片机。

[0203] 将活性成分溶解于或分散于介质中的方法无特别限制,只要它通过常见的溶解或分散方法来进行即可;可以使用搅拌/混合方法,如便携式混合器,立体混合器,侧面混合器,或使用单向旋转、多轴旋转、往复/逆向、垂直移动、旋转+垂直移动的搅拌桨的类似方法,或管路型,注射型搅拌/混合方法,如线型混合器、吹气搅拌/混合方法,使用高剪切均化器、高压均化器、超声均化器或类似装置的混合方法,或者使用震摇动器或类似装置的容器摇动型混合方法。

[0204] 用于上述生产方法中的溶剂无特别限制,只要它用于药物即可,并且包括在"Pharmaceutical additives"(由Yakuji Nippo Limited出版。)划分为溶剂的那些,例如:醇,如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、2-甲基丁醇和苯醇;烃,如戊烷、己烷、庚烷和环

己烷 ;酮,如丙酮和乙基甲基酮,选自 上组的一种可以单独使用或者可以自由地使用两种或更多种的组合,或者在用一种溶剂分散之后,可以除去该溶剂,并可以使用另一种溶剂进行分散。

[0205] 作为增溶剂的水溶性聚合物包括如“ Pharmaceutical additives” (由 Yakuji Nippo Limited 出版。)中描述为水溶性聚合物的那些,例如羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯树胶和淀粉胶,这些聚合物可以单独使用或者自由地以两种或更多种的组合使用。

[0206] 作为增溶剂的脂肪和油包括在“ Pharmaceutical additives” (由 Yakuji Nippo Limited 出版。)中描述为脂肪和油的那些,例如甘油单硬脂酸酯、甘油三硬脂酸酯、蔗糖硬脂酸酯、石蜡如液体石蜡、巴西棕榈蜡、硬化油如硬化蓖麻油、蓖麻油、硬脂酸、硬脂醇和聚乙二醇 ;这些脂肪和油可以单独使用或者自由地以两种或更多种的组合使用。

[0207] 作为增溶剂的表面活性剂例如是在“ Pharmaceutical additives” (由 Yakuji Nippo Limited 出版。)中划分为表面活性剂的那些,这包括磷脂、甘油脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯硬脂基醚、聚氧乙烯壬基苯基醚、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、聚氧乙烯脱水山梨醇单月硅酸酯、脱水山梨醇聚氧乙烯醚酯、脱水山梨醇单油酸酯、甘油单硬脂酸酯、单氧乙烯脱水山梨醇单棕榈酸酯、单氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯和十二烷基硫酸钠 ;这些可以单独使用或者以两种或更多种的组合使用。

[0208] 如本文所使用的,“片剂”指的是通过压缩压紧获得的包括本发明多孔纤维素聚集体、一种或多种活性成分和任选的其它添加剂的成型体。用本发明多孔纤维素聚集体配制的片剂的组合物具有通过简单且容易的方法如 无需经复杂方法的直接压片获得的适用硬度 ;然而,还可以使用包括干粒压缩方法、湿粒压缩方法、湿制粒压缩 (微晶纤维素的粒子外添加) 在内的任何制备方法,或者使用预先进行了压缩压紧的片剂作为内芯而制备多芯片剂的方法,通过层叠预先进行了压缩压紧的成型体并再次将它们压缩的制备多层片剂的方法。

[0209] 由于本发明多孔纤维素聚集体在赋形剂所需的各种物理性能如压缩成型性、自流动性 and 崩解性能方面是优越的,因此它有效地用于 :含有许多种且大量的药物的片剂,该片剂倾向于导致压片故障问题,如片剂硬度降低、片剂表面上破裂、碎屑、从内部剥离和开裂,例如非处方药的片剂和含有萃取粉末如中药的片剂 ;小片剂 ;具有难以均匀地施加压缩压力的结构部分如狭窄边的非圆柱形异形片剂 ;含有易于因压片压力或与赋形剂的摩擦钝化的药物像酶 / 蛋白的片剂 ;以及含有包衣颗粒的片剂。另外,由于本发明的纤维素粉末具有优越的压缩成型性和崩解性能,因此可以在较低压缩压力下获得具有适用脆碎度的片剂。由于这一原因,可以在片剂中保持缝隙 (给水毛细管),它有效地用于在口腔中快速崩解的片剂。

[0210] 此外,对于其中组合物的几种成分以一步或多步压缩成型的多层和多芯片剂,本发明多孔纤维素聚集体除了防止发生上述的通常压片故障之外,还对于防止各层之间的剥离和开裂是有效的。由于具有通过聚集初级粒子形成的次级聚集体结构,本发明多孔纤维素聚集体具有粒子本身的良好可解离性,而且当以划痕片剂使用时,容易将片剂均匀地裂

开。再有,由于具有发展良好的多孔结构,本发明多孔纤维素聚集体在细颗粒条件下在悬浮液体和溶解的溶液中具有较好的药物保持能力,因而利用了这些的片剂还在细颗粒条件下在悬浮液体和溶解的溶液中具有较好的药物保持能力。因此,它有效地用于防止用各组分以悬浮液体或溶液处理的层合和包衣片剂的剥离并加强其包衣层和糖衣层的层合。

[0211] 接下来将描述含有一种或多种活性成分和多孔纤维素聚集体粒子的组合物的用途。通过上述方法获得的含有固体、液体和半固体活性成分和多孔纤维素聚集体粒子的组合物可以在粉末或粒状条件下用作固体配制剂,或者通过用包衣剂处理粉末或粒状组合物用作包衣的粉末或粒状固体配制剂。可以通过将有或无包衣的粉末或粒状组合物填充到胶囊中使用,或者可以通过用压缩压紧程序处理而用作片剂型固体配制剂。再有,胶囊或片剂可以在包衣之后使用。

[0212] 此处,用于施加包衣的包衣剂包括描述于“Pharmaceutical additives”(由 Yakuji Nippo Limited 出版。)中的包衣剂,例如:丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物的分散体、乙酰基甘油脂肪酸酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、阿拉伯树胶粉末、乙基纤维素、乙基纤维素的水分散体、辛基-癸基三甘油酯、橄榄油、高岭土、可可脂、kagoso、蓖麻蜡、焦糖、巴西棕榈蜡、羧乙基聚合物、羧甲基乙基纤维素、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、水合二氧化硅、干燥的氢氧化铝凝胶、干燥的乳状白色滑石、干燥的甲基丙烯酸酯共聚物、Kanbai 粉末(米粒)、鱼鳞粉、金箔、银箔、柠檬酸三乙酯、甘油、甘油脂肪酸酯、硅酸镁、轻质无水硅酸、含有羟丙基纤维素的轻质无水硅酸、轻质液体石蜡、鲸蜡、结晶纤维素、硬化油、合成硅酸铝、合成蜡、高级葡萄糖糖蜜、硬蜡、琥珀酰化明胶、麦粉、麦淀粉、米淀粉、纤维素乙酸酯、乙酸乙烯酯树脂、纤维素乙酸酯·邻苯二甲酸酯、漂白的蜂蜡、氧化钛、氧化镁、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、二甲基聚硅氧烷、二甲基聚硅氧烷/二氧化硅混合物、氧化硅混合物、烧石膏、蔗糖脂肪酸酯、jinko 粉末、氢氧化铝凝胶、氢化松香甘油酯、硬脂醇、硬脂酸、硬脂酸铝、硬脂酸钙、聚氧乙烯硬脂酸酯、硬脂酸镁、提纯的明胶、提纯的虫胶、提纯的白糖、玉米醇蛋白、脱水山梨醇倍半油酸酯、鲸蜡醇、石膏、明胶、虫胶、脱水山梨醇脂肪酸酯、D-山梨醇、D-山梨醇溶液、磷酸三钙、滑石、碳酸钙、碳酸镁、单糖浆、烧银箔、沉淀的碳酸钙、低取代的羟丙基纤维素、松节树脂、淀粉(可溶)、玉米糖浆、玉米油、三醋精、乳酸钙、白色虫胶、白糖、蜂蜜、硬脂、石蜡、珍珠粉、马铃薯淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基纤维素琥珀酸酯、羟丙基纤维素/氧化钛/聚乙二醇混合物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、胡椒基丁醚、蓖麻油、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、丁基邻苯二甲酰基甘醇酸丁酯、葡萄糖、部分胶凝的淀粉、富马酸/硬脂酸/聚乙烯醇缩乙醛乙酸二乙基氨基酯/羟丙基纤维素混合物、支链淀粉、丙二醇(propylene glycol)、粉末糖、膨润土、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、硬化蓖麻油、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇缩乙醛乙酸二乙基氨基酯、聚乙烯醇(部分皂化)、聚乙二醇、末端羟基取代的甲基聚硅氧烷聚硅氧烷树脂共聚物、D-甘露糖醇、糖蜜、蜂蜡、肉桂醇、无水硅酸水合物、无水邻苯二甲酸、无水磷酸氢钙、甲基丙烯酸酯共聚物、硅酸铝镁、甲基纤维素、甲基丙烯酸 2-甲基-5-乙基吡啶酯/甲基丙烯酸共聚物、木蜡、甘油单硬脂酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇单月硅酸酯、褐煤酸酯蜡、医疗木炭、聚桂醇、硫酸钙、液体香豆酮树脂、液体石蜡、d1-苹果酸、磷酸一氢钙、磷酸氢钙、磷酸氢钠、磷酸二氢钙和松香,这些包衣剂可以



单独使用,或者可以自由地使用两种或更多种的组合。

[0213] 由于本发明多孔纤维素聚集体具有良好发展的多孔结构,因此粒子本身具有优越的保留能力,将药物保持在孔中的粒子可以以细粒子、制粒之后以颗粒使用,或者可以将这些进行压缩成型。这些细粒子、颗粒和片剂可以在其上面进一步涂敷。保持药物的方法无特别限制,只要它是公知方法即可,可以包括:i) 包括与处于细粒子条件下的药物混合并将其保持在孔中的方法,ii) 包括将多孔纤维素聚集体与处于粉末条件下的药物在高剪切下混合并将它们强力保持在孔中的方法,iii) 包括将多孔纤维素聚集体与预先溶解或分散的药物混合,将它们保持在孔中并然后任选干燥以保持的方法,iv) 包括将多孔纤维素聚集体与可升华药物混合,并通过加热和/或降低压力使其升华并吸收在孔中的方法,v) 包括将多孔纤维素聚集体与药物在加热之前或加热过程中混合并熔融,以及将熔融物质保持在孔中的方法,可以单独使用上述方法中的任一种,或者可以使用两种或更多种的组合。

[0214] 由于本发明多孔纤维素聚集体具有良好发展的多孔结构并且具有合适的水保持能力和油保持能力,因此它们可以不仅用作赋形剂,而且还可以用作层合和包衣的芯粒子,在该应用中,它们具有在层合和包衣过程中防止粒子聚集的效果。层合和包衣可以是干法或湿法。

[0215] 另外,当活性成分处于溶液、悬浮体或乳液中时,可以使用像浸渍方法那样的使用多孔纤维素聚集体粒子或多孔纤维素聚集体粒子与其它作为载体的添加剂的混合物的方法,该方法包括浸没在活性成分的溶液、悬浮体或乳液中并保持活性成分。尽管取决于条件,如活性成分的种类和浓度,甚至在液体浸没方法如浸渍方法中,活性成分的均匀性可以保持,并且与上述喷雾方法相比从方法的简单性角度看是优越的。

[0216] 再有,当活性成分处于溶液、悬浮体或乳液中时,可以采用这样的方法,其中将多孔纤维素聚集体粒子或多孔纤维素聚集体粒子的混合物与其它作为载体的添加剂浸没到所述活性成分的溶液、悬浮体或乳液中,然后将该分散体喷雾干燥,得到复合物。

[0217] 在添加活性成分溶液/分散体之前或之后,在多孔纤维素聚集体粒子或多孔纤维素聚集体粒子与其它添加剂的混合物中,各个单位粒子可以单个分散或者可以呈聚集颗粒的形式。

[0218] 当生产方法包括制粒时,制粒方法包括干制粒、湿制粒、加热制粒、喷雾制粒和微胶囊化。更具体而言,在湿制粒法中,流化床制粒、搅拌制粒、挤出制粒、崩解制粒和鼓转制粒是有效的。在流化床制粒方法中,该制粒在流化床制粒装置中通过将粘合剂溶液喷雾到流化的粉末中来进行。在搅拌制粒方法中,在密闭结构体中通过在混合槽中旋转搅拌桨同时进行粉末的混合、捏合和制粒,并同时添加粘合剂溶液。在挤出制粒中,制粒通过将添加粘合剂溶液捏合的湿团借助于螺杆方法或篮式方法强力挤出通过具有合适尺寸的筛子来进行。在崩解制粒中,制粒通过制粒机的旋转桨叶将由添加粘合剂溶液捏合的湿团剪切和崩解,并通过离心力将颗粒弹出周围的筛子来进行。在鼓转制粒中,通过旋转马达的离心力将球形粒子鼓转,同时将粘合剂溶液从喷枪中喷雾,使得具有均匀粒度的粒子像雪球一样生长。

[0219] 干燥粒子的任何方法,如热空气干燥型(柜式干燥、真空干燥和流化床干燥)、导热型(平锅型、棚段箱型、鼓型)或者冻干型方法都可以使用。在热空气干燥型方法中,使材料与热空气直接接触,同时除去蒸发的水。在导热型干燥方法中,使材料经由

导热壁间接加热。在冻干型方法中,使材料于  $-10$  至  $-40^{\circ}\text{C}$  下冷冻,然后通过在高真空 ( $1.3 \times 10^{-5}$ – $2.6 \times 10^{-4}$ MPa) 下通过加热升华除去水。

[0220] 压缩压紧的方法包括:i) 其中将活性成分和多孔纤维素聚集体粒子的混合物,或者一种或多种活性成分和多孔纤维素聚集体粒子以及任选的其它添加剂的混合物通过常规方法(直接压片方法)压缩成型的方法,ii) 其中在将活性成分和多孔纤维素聚集体粒子和任选的其它添加剂混合之后,将混合物制粒并将颗粒通过常规方法(湿/干型颗粒压缩方法)压缩成型的方法,或者iii) 其中将活性成分和多孔纤维素聚集体粒子和任选的其它添加剂混合,制粒,进一步添加多孔纤维素聚集体粒子和任选的其它添加剂并通过常规方法(湿/干型制粒之后的压缩压紧)压缩成型的方法。

[0221] 添加一种或多种活性成分、多孔纤维素聚集体和其它添加剂或颗粒的方法无特别限制,只要它是常用方法即可,可以使用小型吸力输送装置、空气输送装置、斗式输送机、压力输送装置、真空输送机、定量震动进料器、喷雾器、漏斗和类似装置进行连续加料或一次性加料。

[0222] 除了以压缩压紧之后的片剂使用之外,本发明片剂的组合物可以用作粒状配制剂或者粉末配制剂,以尤其改进流动性、抗结块和抗聚结特性,因为本发明片剂的组合物在固体和液体成分的保持性方面优越。生产粒状配制剂和粉末配制剂的任何方法都可以使用,如干制粒法、湿制粒法、热制粒法、喷雾干燥法和微胶囊化法。

[0223] 实施例

[0224] 本发明将基于实施例进行描述。然而,本发明的实施方案不限于实施例的描述。另外,实施例和对比例中测量和评估每一物理性能的方法如下所述。

[0225] (1) 初级纤维素粒子的平均宽度 ( $\mu\text{m}$ )

[0226] 将由天然纤维素物质组成的初级纤维素粒子任选地干燥,置于覆盖有碳带的样品台上,用铂/钨真空涂敷(蒸气沉积膜的厚度为  $20\text{nm}$  或更小),并且使用由 JASCO Corporation 制造的 JSM-5510V(商品名)在  $6\text{kV}$  的加速电压下在  $\times 250$  的放大倍数下观测。计算三种代表性初级纤维素粒子的平均值。

[0227] (2) 初级纤维素粒子的平均厚度 ( $\mu\text{m}$ )

[0228] 将由天然纤维素物质组成的初级纤维素粒子任选地干燥,置于覆盖有碳带的样品台上,用金真空涂敷,然后使用汇聚离子束产生装置(Hitachi, Ltd. FB-2100(商品名))通过 Ga 离子束切开初级纤维素粒子的横截面并在  $6\text{kV}$  的加速电压下在  $\times 1500$  的放大倍数下观测。计算三种代表性初级纤维素粒子的平均值。

[0229] (3) 在离心力为  $4900\text{m/s}^2$  的离心条件下不沉淀的粒子的量(重量%)

[0230] 将干燥前的纤维素分散体准确称量(A(g))到离心管(50ml 容量)中,并通过添加纯水调节至约 1% 的纤维素浓度。干燥前的纤维素分散体的称量应使得调节之后的重量为约 30g。将含有约 1% 浓度的纤维素分散体的离心管置于正反转多功能高速冷冻离心机(6930 型, KUBOTA Corporation, Rapid 用作加速和减速的模式)和 RA-400 角马达(体积:  $50\text{cm}^3$ , 材料:聚丙烯共聚物,管角度:  $35^{\circ}$ , 最大直径:  $10.5\text{cm}$ , 最小直径:  $5.8\text{cm}$ , 转速:  $4100\text{rpm}$ )中,并于  $15$ – $25^{\circ}\text{C}$  的温度下于  $4900\text{m/s}^2$  的离心力下离心 10 分钟。在离心之后,将上清液转移到称量管中,于  $110^{\circ}\text{C}$  下干燥 5 小时,并在干燥之后测定固体纤维素的重量(B(g))。另外,在 2–5g 范围内单独称量纤维素分散体,将其于  $110^{\circ}\text{C}$  下干燥 5 小时,并在干燥之后测

定固体的重量 (C(%))。

[0231] 在离心力为  $4900\text{m/s}^2$  的离心条件下不沉淀的粒子的量 D(重量%) 通过下式计算。

[0232] 
$$D(\text{重量}\%) = \{B(\text{g})/[A(\text{g}) \times (C(\%)/100)]\} \times 100$$

[0233] (4) 纤维素分散体的平均粒度 ( $\mu\text{m}$ )

[0234] 平均粒度表达为在超声处理 1 分钟之后通过使用激光散射粒度分布分析仪 (HORIBA, LA-910 (商品名)) 在 1.20 的折射指数下测量分散在水中的纤维素得到的累计体积 50% 粒子。然而, 该测量不必定与通过下述 Ro-tap 方法获得的干燥粒子的粒度分布相关, 因为它们的测量原理完全不同。通过激光散射测到的平均粒度由取决于纤维质粒子的长轴的体积频率获得, 而由 Ro-tap 方法获得的平均粒度取决于纤维质粒子的短轴, 因为分级是通过在筛子上摇动所得粉末来进行的。因此, 取决于纤维质粒子的长轴的激光散射法得到比取决于纤维质粒子的短轴的 Ro-tap 方法的数据更大的数据。

[0235] (5) 晶型

[0236] X 射线衍射分析通过 X 射线衍射计来进行, 并由 X 射线图样来确定晶型。

[0237] (6) 干燥粒子的平均粒度 ( $\mu\text{m}$ )

[0238] 粉末样品的平均粒度使用 Ro-tap 摇筛机 (Taira Kosakusho Ltd., A 型摇筛机 (商品名)) 和 JIS 标准筛 (Z8801-1987) 通过将 10g 样品筛分 10 分钟来测量, 并且表达为累积重量 50% 粒度。

[0239] (7) 比表面积 ( $\text{m}^2/\text{g}$ )

[0240] 该测量通过 BET 方法使用 TriSTAR (Micrometrics Co., 商品名) 和氮气作为吸收气体来进行。将约 1 克的各个样品置于测量池中并测量。将用于该测量的每一样品粉末于  $110^\circ\text{C}$  下在减压下干燥 3 小时。

[0241] (8) 粒子内孔体积 ( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) 和中值孔径 ( $\mu\text{m}$ )

[0242] 孔度分布通过水银孔隙率测定法使用 9520 自动孔型 (商品名, 由 Shimadzu Corporation 制造) 获得。用于测量的每一样品粉末已经于室温和减压下干燥了 15 小时。由通过在 20kPa 起始压力下的测量得到的孔度分布, 计算在  $0.1\text{-}15\mu\text{m}$  孔径范围内的“清晰峰面积”作为粒子内孔体积。此外, 在  $0.1\text{-}15\mu\text{m}$  孔径范围内观测的“清晰峰”的峰顶看作是来自于所得孔度分布的中值孔径, 并记录该值。

[0243] (9) 表观比容 ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )

[0244] 使用定量进料器或类似装置将粉末样品在 2-3 分钟内倒入到  $100\text{cm}^3$  测量圆筒中, 使用软刷子将粉末样品的顶层刷平, 并读取该体积。通过将该体积除以粉末样品的重量得到表观比容。粉末样品的重量经适当设定, 应使得体积为  $70\text{-}100\text{cm}^3$ 。

[0245] (10) 粒子表面和孔通过 SEM 的观测

[0246] 将每一纤维素样品置于覆盖有碳带的样品台上, 并用铂 / 钨真空涂敷 (气相沉积膜的厚度为 20nm 或更低), 并且使用由 JASCO Corporation 制造的 JSM-5510V (商品名) 在 6kV 的加速电压和  $\times 250$  至  $\times 1500$  的放大倍数下观测。当样品具有由连续的聚集初级粒子组成的次级聚集粒子结构时, 该样品看作是 O, 其中初级粒子之间的边界清晰, 可证实的中值孔径为  $0.1\mu\text{m}$  或更大。具有不是那一结构的结构的样品看作是 X。

[0247] (11) 纤维素粒子在水中的崩解

[0248] 将 0.1g 的每一纤维素样品置于玻璃试管中, 与 10g 纯水混合, 并用超声处理 1 分

钟。经或不经超声处理,使用显微镜(由Keyence Corporation制造,VH-7000(商品名))进行观测,并且监测存在或不存在粒子崩解。其中观测到有崩解的样品为O,而没有观测到崩解的样品为X。

[0249] (12) 对于药物的反应性

[0250] 将阿司匹林(Japanese Pharmacopeia 结晶性阿司匹林已经用 $\Phi 0.5\text{mm}$ 的小磨碎机单程处理过)和各个纤维素样品在干燥条件下以5/5(总计0.5g)混合,然后置于玻璃样品管瓶中并混合。将所述管瓶在带有紧紧密闭的盖子的炉子(由Tabai Espec Corp制造,Perfect Oven(商品名))(于 $60^{\circ}\text{C}$ )中存放两周,然后测量分解率。将8g十二水合硫酸钠铁(III)置于100ml测量烧瓶中,用纯水混合,使得体积达到100ml,以制备着色的测试溶液。将0.25g经存放的阿司匹林(总计0.5g的共混粉末)引入到50ml测量烧瓶中,与乙醇混合,使得体积达到50ml,并将混合物摇动5分钟。过滤如此获得的乙醇溶液,将滤液转移到100ml测量烧瓶中,加入乙醇,使得体积达到100ml。将1ml该乙醇溶液和1ml上述着色测试溶液引入到50ml测量烧瓶中,与纯水混合,使得体积达到50ml,并于532nm的波长下使用UV吸收计(由JASCO Corporation制造)测量吸收。由下式计算分解率。

[0251] 分解率(%) =  $(1 - (\text{存放之后的吸收} / \text{存放之前的吸收})) \times 100$

[0252] 分解率超过15%(为阿司匹林单独的分解率)的样品判断为是反应性的。

[0253] (13) 静止角( $^{\circ}$ )

[0254] 使用Sugihara型静止角测量装置(狭缝尺寸:深度10mm $\times$ 宽度50mm $\times$ 高度140mm,将测角器置于50mm宽的位置),当使用定量进料器使得纤维素粉末以3克/分钟的速率落入狭缝中时,测量动态自身流动性。装置底部与纤维素粉末的顶层之间的角度为静止角。

[0255] (14) 溶胀度

[0256] 溶胀度由约10g缓慢倒入到具有 $100\text{cm}^3$ 容积的圆柱状容器中的粉末的体积( $V_1$ ),以及当将约 $50\text{cm}^3$ 纯水加入到该粉末中,将所得混合物混合以使得粉末彻底润湿并然后静置8小时时该粉末的体积( $V_2$ ),通过下式获得:

[0257] 溶胀度(%) =  $(V_2 - V_1) / V_1 \times 100$

[0258] (14) 纤维素样品单独的压缩压紧

[0259] 对每一纤维素粉末称量0.5g,置于冲模(KIKUSUI SEISAKUSHO LTD,使用材料SUS2,3)中,用直径1.1cm的圆形扁平冲头(KIKUSUISEISAKUSHO LTD,使用材料SUS2,3)压缩,直到获得10MPa和20MPa的压力(使用AIKOH ENGINEERING CO.,LTD.PCM-1A。压缩速率为1cm/min),于该目标压力下保持10秒,并然后取出圆柱状成型体。

[0260] (15) 配制粉末的旋转压片

[0261] 将55重量份对乙酰氨基酚(API Corporation,粉末型)、0.25重量份轻质无水硅酸(Nippon NIPPON AEROSIL CO.,LTD.,商品名:Aerosil 200)、27重量份在各实施例和各对比例中获得的粉末的纤维素粒子、2重量份交联聚乙烯吡咯烷酮(BASF,商品名:Collidone CL)和15重量份粒状乳糖(Lactose New Zealand,商品名:Super-Tab)置于100L规模的V型混合器(Dalton Co.,Ltd.)中,并混合30分钟,然后加入0.5重量份硬脂酸镁(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO.,LTD.,植物来源),并再混合5分钟,以获得配制粉末。此处,投入粉末的总量为25kg。将由此获得的配制粉末使用旋转压片机(KIKUSUI

SEISAKUSHO LTD, 商品名 :LIBRA-II, 36 行, 转盘  $\Phi$ 410mm) 进行压片, 并通过搅动进料器供应配制粉末。使用直径 8mm 且具有 12R 的冲头以 50rpm 的转盘速度和 7.5kN 的压缩力下进行压片, 得到每片重 200mg 的片剂。

[0262] (16) 片剂质量的变动 (%)

[0263] 称量通过旋转压片获得的 20 个片剂, 计算平均厚度和标准的重量偏差, 并且由通过公式 (标准偏差 / 平均重量)  $\times$  100 定义的变动系数评价质量的变动。变动系数越小, 变动就越小。

[0264] (17) 片剂硬度 (N)

[0265] 使用 Schleuniger 硬度试验机 (Freund Corporation 6D 型 (商品名)), 使圆柱状成型体或片剂受到来自于直径方向的载荷, 直到破坏为止, 并测量此时的载荷。该硬度表达为 10 个样品的平均值。

[0266] (18) 崩解时间 (秒)

[0267] 崩解试验根据 Japanese Pharmacopeia 的第 14 辑的通用测试方法中的片剂崩解试验方法进行。对于圆柱状成型体或片剂, 使用崩解试验机 (Toyama Sangyo Co., Ltd., NT-40HS 型 (商品名)), 对于纤维素单独的情况: 使用盘; 对于配制剂: 不使用盘) 获得在 37°C 的纯水中的崩解时间。崩解时间表达为 6 个样品的平均值。

[0268] (19) 片剂脆碎度 (重量%)

[0269] 称量 20 个片剂 ( $W_a$ ), 将其置于脆碎度试验机 (Japan Machinery Company, PTF-3RA 型 (商品名)) 中, 于 25rpm 下旋转 4 分钟, 然后除去附着于片剂上的细粉末。再次测量片剂的重量 ( $W_b$ ), 并由下面的公式计算脆碎度。

[0270] 
$$\text{脆碎度} = 100 \times (W_a - W_b) / W_a$$

[0271] (20) 压片问题的发生率 (%)

[0272] 随机选取通过旋转压片机获得的 100 个片剂, 并将其进行目测观测。计数具有开裂 (层合)、断裂 (破裂) 和剥离 (戴帽) 的片剂数量, 并将这些片剂的总数量除以所观测片剂的数量, 得到百分数。

[0273] (21) 木浆的极限聚合度

[0274] 将 10g 木浆切细在 2.5N 盐酸的条件下于沸点下水解 15 分钟, 然后提纯。将由此获得的干燥粉末根据描述于 Japanese Pharmacopeia 第 13 辑的结晶纤维素证实试验 (13) 中的粘度方法 (乙二胺合铜方法) 进行测量, 获得聚合度。

[0275] (22) 木浆的白度

[0276] 该值根据 ISO (滤光器 R457) 进行测定。该测量通过色差计使用蓝光滤光器进行, 其中完美的白色看作是 100%。白度定义为在 457  $\mu$ m 的透射中心波长下的反射率。

[0277] (22) 木浆的  $S_{10}$ 、 $S_{18}$

[0278] 根据 Tappi T253m-60 的测量值:

[0279]  $S_{10}$ :

[0280] 将 100cm<sup>3</sup> 的 10% NaOH 置于玻璃容器中, 冷却至 20°C 达 30 分钟, 添加 1.6g 切细的纸浆 (干重为 G) 并充分地浸没到碱中。然后将该混合物于 2300-2800rpm 下搅拌, 以完全溶解纸浆。在将玻璃容器用水冷却之后, 将 10cm<sup>3</sup> 的 0.4N 二氯酸钾和 30cm<sup>3</sup> 的浓硫酸添加到 10cm<sup>3</sup> 的经过滤的溶液中, 然后添加 100cm<sup>3</sup> 的纯水并将混合物在水中冷却 30 分钟。在

添加 10cm<sup>3</sup> 的 10% KI 并静置之后,将混合物用 0.1N 硫代硫酸钠滴定。硫代硫酸钠的体积在终点时为 A(cm<sup>3</sup>)。在添加纸浆之前对于 10cm<sup>3</sup> 的 10% NaOH,进行上述滴定。硫代硫酸钠的体积在终点时为 B(cm<sup>3</sup>)。由下面的公式计算 S<sub>10</sub>。

$$[0281] \quad S_{10}(\%) = (B-A) \times 0.685/G$$

$$[0282] \quad G = \text{纸浆重量} \times (100 - \text{纸浆的水含量}) / 100$$

[0283] 纸浆的水含量通过将纸浆于 125℃ 下干燥 1.5 小时进行计算。

[0284] S<sub>18</sub>:根据与 S<sub>10</sub> 测定方法相同的方法进行测定,但是使用 18% NaOH。

[0285] (实施例 1)

[0286] 将 2kg 市购的切细纸浆(衍生自木材的天然纤维素溶解浆,平均聚合度:1030,初级纤维素粒子的平均纤维宽度:约 39 μm,平均厚度:约 8 μm)浸没在水中,并且在含约 70% 水的条件下使其通过切磨机(URSCHELLABORATORIES, INC. "Comitrol"(商品名),1700 型,微头/浆叶间隙:2.029mm,Impeller 转速:9000rpm),并与纯水混合,以制备具有约 2% 浓度的纤维素分散体,将该分散体用高压均化器(MFIC Corp. 商品名"微型流化机" M-140K 型,加工压力:200MPa)处理两次,然后于 19600m/s<sup>2</sup> 的离心力下离心,在丢弃上层清液之后获得沉淀。将该沉淀于 40℃ 下干燥 16 小时,并将约 2kg 干燥的沉淀和 30L 的 4N 盐酸溶液置于低速搅拌器(Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL 反应器(商品名))中。于 40℃ 下进行水解达 48 小时,同时搅拌,获得酸不溶性残余物。在用纯水充分洗涤之后,过滤由此获得的酸不溶性残余物,将其引入到 90L 聚乙烯桶中,与纯水混合,使得所有固体分的浓度为 20 重量%并用氨水中和,同时用 3-1 马达搅拌(中和后 pH 为 7.5-8.0)。在该含有 20 重量%固体分的纤维素分散体中,初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约 19 μm,平均厚度为约 3 μm 和平均粒度为 38 μm。将该纤维素分散体喷雾干燥(分散体供应速率:6kg/h,入口温度:180-220℃,出口温度:50-70℃),获得纤维素粒子 A,其为纤维素聚集体。纤维素粒子 A 的物理性能示于表 1 中。

[0287] 图 1 示出了通过水银孔隙率测定法得到的纤维素粒子 A 的孔度分布的测量结果,以及图 6 示出了纤维素粒子 A 的横截面的电子显微镜照片。如图 1 所示,在纤维素粒子 A 中,来自粒子内孔的"清晰峰"证实了在 0.1-15 μm 范围内。这一尺寸与在由 SEM 获得的电子显微镜照片中所显示的孔度大致相同。另外,图 1 中于 10-50 μm 范围内示出的峰来自粒子间的间隙。如图 6 所示,还观察到孔径对应于图 1 中所显示的"清晰峰"的粒子内孔的发达。

[0288] (实施例 2)

[0289] 通过将阔叶树进行已知的制浆处理和漂白处理,获得具有如下指标的纸浆:初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约 19 μm,平均厚度为约 3 μm,极限聚合度为 140-220,水含量为 5-10%,白度为 92-97%,粘度为 5-40cps, S<sub>10</sub> 为 5-15%, S<sub>18</sub> 为 1-8%,铜值为 0.5-1.5,和二氯甲烷萃取物为 0.03ppm 或更低。将 2kg 该纸浆和 30L 的 4N 盐酸溶液置于低速搅拌器(IkebukuroHoro Kogyo Co., Ltd., 50LGL 反应器(商品名))中。于 40℃ 下进行水解达 48 小时,同时搅拌,获得酸不溶性残余物。在用纯水充分洗涤之后,过滤由此获得的酸不溶性残余物,将其引入到 90L 聚乙烯桶中,与纯水混合,使得所有固体分的浓度为 15 重量%并用氨水中和,同时用 3-1 马达搅拌(中和后 pH 为 7.5-8.0)。在该含有 15 重量%固体分的纤维素分散体中,初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约 22 μm,平均厚度为约 2.5 μm 和平均粒度为 38 μm。将该纤维素分散体喷雾干燥(分散体供应速率:6kg/h,入口温度:180-220℃,

出口温度 :50-70℃), 获得纤维素粒子 B, 其为纤维素聚集体。纤维素粒子 B 的物理性能示于表 1 中。

[0290] (实施例 3)

[0291] 通过将阔叶树进行已知的制浆处理和漂白处理, 获得具有如下指标的纸浆: 初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约 19 μm, 平均厚度为约 3 μm, 极限聚合度为 140-220, 水含量为 5-10%, 白度为 92-97%, 粘度为 5-40cps,  $S_{10}$  为 5-15%,  $S_{18}$  为 1-8%, 铜值为 0.5-1.5, 和二氯甲烷萃取物为 0.03ppm 或更低。将 2kg 该纸浆和 30L 的 5N 盐酸溶液置于低速搅拌器 (IkebukuroHoro Kogyo Co., Ltd., 50LGL 反应器 (商品名)) 中。于 40℃ 下进行水解达 20 小时, 同时搅拌, 获得酸不溶性残余物。在用纯水充分洗涤之后, 过滤由此获得的酸不溶性残余物, 将其引入到 90L 聚乙烯桶中, 与纯水混合, 使得所有固体分的浓度为 15 重量% 并用氨水中和, 同时用 3-1 马达搅拌 (中和后 pH 为 7.5-8.0)。在该含有 18 重量% 固体分的纤维素分散体中, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约 22 μm, 平均厚度为约 2.5 μm 和平均粒度为 35 μm。将该纤维素分散体喷雾干燥 (分散体供应速率 :6kg/h, 入口温度 :180-220℃, 出口温度 :50-70℃), 获得纤维素粒子 C, 其为纤维素聚集体。纤维素粒子 C 的物理性能示于表 1 中。

[0292] (实施例 4)

[0293] 将 2kg 切细的市购纸浆 (来自木材的天然纤维素溶解浆, 平均聚合度 :1030, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度 :约 39 μm, 平均厚度 :约 8 μm) 浸没在水中, 并且在含约 70% 水的条件下使其通过切磨机 (URSCHELLABORATORIES, INC. "Comitrol" (商品名), 1700 型, 微切头 / 桨叶间隙 :2.029mm, Impeller 转速 :9000rpm), 并与纯水混合, 以制备具有约 2% 浓度的纤维素分散体, 将该分散体用高压均化器 (MFIC Corp. 商品名 "微型流化机" M-140K 型, 加工压力 :200MPa) 处理四次, 然后于 19600m/s<sup>2</sup> 的离心力下离心, 在丢弃上层清液之后获得沉淀。将该沉淀于 40℃ 下干燥 16 小时, 并将约 2kg 干燥的沉淀和 30L 的 5N 盐酸溶液置于低速搅拌器 (Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL 反应器 (商品名)) 中。于 40℃ 下进行水解达 20 小时, 同时搅拌, 获得酸不溶性残余物。在用纯水充分洗涤之后, 过滤由此获得的酸不溶性残余物, 将其引入到 90L 聚乙烯桶中, 与纯水混合, 使得所有固体分的浓度为 20 重量% 并用氨水中和, 同时用 3-1 马达搅拌 (中和后 pH 为 7.5-8.0)。在该含有 20 重量% 固体分的纤维素分散体中, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约 15 μm, 平均厚度为约 1.5 μm 和平均粒度为 31 μm。将该纤维素分散体喷雾干燥 (分散体供应速率 :6kg/h, 入口温度 :180-220℃, 出口温度 :50-70℃), 获得纤维素粒子 D, 其为纤维素聚集体。纤维素粒子 D 的物理性能示于表 1 中。

[0294] (实施例 5)

[0295] 将 2kg 切细的市购纸浆 (来自木材的天然纤维素溶解浆, 平均聚合度 :1030, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度 :约 39 μm, 平均厚度 :约 8 μm) 浸没在水中, 并且在含约 70% 水的条件下使其通过切磨机 (URSCHELLABORATORIES, INC. "Comitrol" (商品名), 1700 型, 微切头 (micorcutthead) / 桨叶间隙 :2.029mm, Impeller 转速 :9000rpm), 并与纯水混合, 以制备具有约 2% 浓度的纤维素分散体, 将该分散体用高压均化器 (MFIC Corp. 商品名 "微型流化机" M-140K 型, 加工压力 :200MPa) 处理六次, 然后于 19600m/s<sup>2</sup> 的离心力下离心, 在丢弃上层清液之后获得沉淀。将该沉淀于 40℃ 下干燥 16 小时, 并将约 2kg 干燥的沉淀

和 30L 的 4N 盐酸溶液置于低速搅拌器 (Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL 反应器 (商品名)) 中。于 40℃ 下进行水解达 48 小时, 同时搅拌, 获得酸不溶性残余物。在用纯水充分洗涤之后, 过滤由此获得的酸不溶性残余物, 将其引入到 90L 聚乙烯桶中, 与纯水混合, 使得所有固体分的浓度为 15 重量% 并用氨水中和, 同时用 3-1 马达搅拌 (中和后 pH 为 7.5-8.0)。在该含有 15 重量% 固体分的纤维素分散体中, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约 18 μm, 平均厚度为约 0.6 μm 和平均粒度为 18 μm。将该纤维素分散体喷雾干燥 (分散体供应速率 :6kg/h, 入口温度 :180-220℃, 出口温度 :50-70℃), 获得纤维素粒子 E, 其为纤维素聚集体。纤维素粒子 E 的物理性能示于表 1 中。

[0296] (对比例 1)

[0297] 将 2kg 切细的市购纸浆 (来自木材的天然纤维素溶解浆, 平均聚合度 :1030, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度 :约 39 μm, 平均厚度 :约 8 μm) 和 30L 的 0.14N 盐酸溶液置于低速搅拌器 (Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL 反应器 (商品名)) 中。于 121℃ 下进行水解达 1 小时, 同时搅拌, 获得酸不溶性残余物。在用纯水充分洗涤之后, 过滤由此获得的酸不溶性残余物, 将其引入到 90L 聚乙烯桶中, 与纯水混合, 使得所有固体分的浓度为 17 重量% 并用氨水中和, 同时用 3-1 马达搅拌 (中和后 pH 为 7.5-8.0)。在该含有 17 重量% 固体分的纤维素分散体中, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约 39 μm, 平均厚度为约 8 μm 和平均粒度为 36 μm。将该纤维素分散体喷雾干燥 (分散体供应速率 :6kg/h, 入口温度 :180-220℃, 出口温度 :50-70℃), 获得纤维素聚集体。将这些纤维素聚集体使用射流磨 (SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD., Single Track Jet Mill STJ-200 (商品名)) 研磨, 获得纤维素粉末 F (对应于专利文件 6 的实施例 1)。由此获得的纤维素粒子 E 的物理性能示于表 1 中。

[0298] 纤维素粉末 B 的 SEM 观测结果显示, 粒子没有粒子内孔, 单独存在初级粒子, 没有次级聚集体结构, 并且观测到粒子在水中不崩解。

[0299] (对比例 2)

[0300] 按照对比例 1 进行类似的操作, 但是水解条件是 :3N 盐酸溶液, 40℃, 40 小时, 并且在 8% 固体浓度下干燥, 获得纤维素粉末 G (对应于专利文件 9 的实施例 5)。由此获得的纤维素粉末 G 的物理性能示于表 1 中。在干燥之前的纤维素分散体中, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度为 39 μm, 平均厚度为 8 μm, 和平均粒度为 47 μm。

[0301] (对比例 3)

[0302] 按照对比例 1 进行类似的操作, 但是水解条件是 :3N 盐酸溶液, 40℃, 20 小时, 并且在 6% 固体浓度下干燥, 获得纤维素粉末 H (对应于专利文件 9 的实施例 7)。由此获得的纤维素粉末 H 的物理性能示于表 1 中。在干燥之前的纤维素分散体中, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度为 39 μm, 平均厚度为 8 μm, 和平均粒度为 49 μm。

[0303] 此外, 图 2 示出了通过水银孔隙率测定法测量的纤维素粉末 H 的孔度分布图样。对于纤维素粉末 H, 证实了没有像实施例 1 的多孔纤维素聚集体中见到的那样的 "清晰峰"。不具有 "清晰峰" 的这些孔是最初的初级纤维素粒子所固有的。再有, 考虑到粉末的粒度的分布, 在 10-50 μm 范围内见到的峰来自粒子间的间隙。

[0304] (对比例 4)

[0305] 按照对比例 1 进行类似的操作, 但是水解条件是 :4N 盐酸溶液, 40℃, 48 小时, 并且



在 16% 固体分浓度下干燥, 获得纤维素粉末 I (对应于专利文件 9 的实施例 4)。由此获得的纤维素粒子 I 的物理性能示于表 1 中。在干燥之前的纤维素分散体中, 初级纤维素粒子的平均纤维宽度为  $39\ \mu\text{m}$ , 平均厚度为  $8\ \mu\text{m}$ , 和平均粒度为  $44\ \mu\text{m}$ 。

[0306] (对比例 5)

[0307] 将 FMC Co., Ltd., 产品 "Abicel" PH-200 指定为纤维素粉末 J。纤维素粉末 J 的物理性能示于表 1 中。

[0308] (对比例 6)

[0309] 将对比例 1 中获得的纤维素聚集体和使用 bantam 磨 (由 Hosokawa Tekkosho 制造, 筛目尺寸: 2mm) 研磨的 Japanese Pharmacopeia 中的对乙酰氨基酚 (MERCK HOEI CO., LTD.) 以 50 重量% 纤维素和 50 重量% 对乙酰氨基酚的组成—总计 500g 的粉末混合物—引入到高速搅拌制粒机 (由 GOKYO SEISAKUSHO CO., LTD. 制造, NSK250 (商品名)) 中, 并通过旋转的搅拌桨于 500rpm 下充分混合 1 分钟, 再混合 2 分钟, 与此同时添加 245–255g 的 50 重量% 乙醇溶液, 获得球形颗粒。将由此获得的颗粒于  $50^\circ\text{C}$  下干燥 12 小时, 然后在将 12 目或更大的级分作为粗的大粒子丢弃之后, 利用 Soxhlet 萃取装置将对乙酰氨基酚用丙酮萃取 20 小时。将其于  $50^\circ\text{C}$  下再次干燥 12 小时, 获得纤维素粉末 K (对应于专利文件 2 的实施例 2)。由此获得的纤维素粉末 K 的物理性能示出于表 1 中。

[0310] 图 3 示出了于  $\times 250$  放大倍数下纤维素粒子 K 的电子显微镜照片, 和图 5 示出了于  $\times 1500$  放大倍数下的电子显微镜照片。

[0311] 在纤维素粉末 K 中, 由通过水银孔隙率测定法得到的孔度分布的测量结果, 证实 "清晰峰" 在  $0.1\text{--}10\ \mu\text{m}$  的孔度分布范围内。然而, 通过 SEM 获得的电子显微镜照片 (图 3 和 5) 证实了: 颗粒结构不是 "初级粒子的聚集的次级聚集体结构", 而是 "致密均匀连续膜状隔离壁结构"。由图 3 和 5 可见, 初级纤维素粒子变成微细粒子, 该粒子在干燥过程中相互紧密地连接, 形成 "致密均匀连续膜状隔离壁结构", 结果导致初级粒子之间的边界变得不清晰。另外, 粒子在水中不崩解。而且, 由纤维素粒子 K 获得的圆柱状成型体 (压缩压力 10MPa) 非常十分易脆和易碎。

[0312] (对比例 7)

[0313] 将市购的溶解浆切碎, 并于  $105^\circ\text{C}$  下在 7% 盐酸溶液中水解 20 分钟, 通过中和、洗涤、过滤和脱水由此获得的酸不溶性残余物, 获得湿饼。将该湿饼 (水含量: 50 重量%) 分散在异丙醇中, 并进行两轮的过滤、脱水和再分散, 进而使用 Manton-Goring 均化器 (由 NIHONSEIKI KAISHA LTD 制造, 15M 型 (商品名)) 于  $400\text{kg}/\text{cm}^2$  处理压力下进行分散处理三次, 获得具有 9.8 重量% 的固体分浓度、2.5 重量% 的水含量、87.7 重量% 的异丙醇含量的纤维素分散体。具有 9.8 重量% 的固体分浓度的纤维素分散体的初级纤维素粒子的平均粒度为  $1\ \mu\text{m}$ 。将该纤维素分散体使用氮气循环型喷雾干燥器喷雾干燥。将由此获得的样品筛分通过 JIS 标准筛, 除去  $250\ \mu\text{m}$  或更大的粗级分, 获得纤维素粉末 L (对应于专利文件 3 的实施例 2)。由此获得的纤维素粉末 L 的物理性能示于表 1 中。

[0314] 在纤维素粒子 L 中, 由通过水银孔隙率测定法得到的孔度分布的测量结果, 证实 "清晰峰" 在  $0.1\ \mu\text{m}$  或以下。而且, 通过 SEM 获得的电子显微镜照片证实了: 粒子结构不是 "初级粒子的聚集的次级聚集体结构", 而是 "致密均匀连续膜状隔离壁结构"。初级粒子之间的边界在隔离壁中不清晰。粒子在水中不崩解, 并且阿司匹林分解率高于该药物

单独的分解率。

[0315] (对比例 8)

[0316] 将 2kg 切细的市购纸浆(来自木材的天然纤维素溶解浆,平均聚合度:1030,初级纤维素粒子的平均纤维宽度:约  $39\ \mu\text{m}$ ,平均厚度:约  $8\ \mu\text{m}$ )和 30L 的 0.14N 盐酸溶液置于低速搅拌器(Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL 反应器(商品名))中。于  $121^\circ\text{C}$  下进行水解达 1 小时,同时搅拌,获得酸不溶性残余物。在用纯水充分洗涤之后,过滤由此获得的酸不溶性残余物,将其引入到 90L 聚乙烯桶中,与纯水混合,使得所有固体分的浓度为 17 重量%并用氨水中和,同时用 3-1 马达搅拌(中和后 pH 为 7.5-8.0)。在该含有 17 重量%固体分的纤维素分散体中,初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约  $39\ \mu\text{m}$ ,平均厚度为约  $8\ \mu\text{m}$  和平均粒度为  $36\ \mu\text{m}$ 。将该纤维素分散体喷雾干燥(分散体供应速率:6kg/h,入口温度:180-220 $^\circ\text{C}$ ,出口温度:50-70 $^\circ\text{C}$ ),获得纤维素粉末 M(对应于专利文件 4 的实施例)。

[0317] 纤维素粉末 M 的物理性能示出于表 1 中。再有,纤维素粉末 M 在  $\times 250$  放大倍数下的电子显微镜照片示于图 4 中。

[0318] 由图 4 可见,纤维素粉末 M 的粒子结构是“初级粒子的聚集的次级聚集体结构”。然而,由于这是将具有单一平均粒度的纤维素粒子的分散体干燥的产物,因而粒子间孔体积较小,并且由通过水银孔隙率测定法得到的孔度分布的测量结果,证实在 0.1-10  $\mu\text{m}$  的孔度分布范围内没有观测到清晰峰。

[0319] 而且,图 7 是通过电子显微镜获得的纤维素粉末 M 的粒子的横截面图,可以证实存在通过纤维素粒子的硬挺结合形成的紧密结合的结构。粒子内孔稀疏,未充分发展,而且通过水银孔隙率测定法测定的孔体积也较小。

[0320] (对比例 9)

[0321] 将 2kg 市购硫酸盐法纸浆切细,并将其于  $125^\circ\text{C}$  下在 0.7 重量%盐酸水溶液中水解 150 分钟,过滤由此获得的酸不溶性残余物并中和。将由此获得的湿植绒在捏合机中充分粉碎,与相同体积的乙醇混合,压缩,过滤,并风干。

[0322] 在干燥之前的纤维素水/乙醇分散体中,初级纤维素粒子的平均纤维宽度为  $31\ \mu\text{m}$ ,平均厚度为  $8\ \mu\text{m}$  和平均粒度为  $28\ \mu\text{m}$ 。在风干之后,将其通过通常的锤磨机研磨,并且通过筛分通过 40 目的筛子除去粗级分,获得纤维素粉末 N(对应于专利文件 5 的实施例 1)。由此获得的纤维素粉末 N 的各种物理性能示于表 1 中。

[0323] (对比例 10)

[0324] 将市购的溶解浆切细,并将其于  $105^\circ\text{C}$  下在 10 重量%盐酸水溶液中水解 30 分钟。过滤由此获得的酸不溶性残余物、洗涤并中和,获得具有 17 重量%的固体分浓度的分散体。纤维素分散体中的初级纤维素粒子的平均纤维宽度为  $39\ \mu\text{m}$ ,平均厚度为  $8\ \mu\text{m}$  和平均粒度为  $33\ \mu\text{m}$ 。将由此获得的纤维素分散体用转鼓式干燥机干燥(商品名 KDD-1,来自 Kusunoki KikaiSeisakusho Co., Ltd., 蒸汽压力 0.35MPa,转鼓温度为  $136^\circ\text{C}$ ,转鼓速度 2rpm,和储槽分散温度  $100^\circ\text{C}$ )。然后将其用锤磨机磨碎,用筛目尺寸为  $425\ \mu\text{m}$  的筛子除去疏松粒子,得到纤维素粉末 O(对应于专利文件 7 的实施例 1)。由此获得的纤维素粉末 O 的各种物理性能示于表 1 中。

[0325] (对比例 11)

[0326] 在由对比例 10 获得的纤维素粉末 K 上,使用空气喷气筛,并用  $75\ \mu\text{m}$  的筛子除去

大粒子和用  $38\ \mu\text{m}$  的筛子除去细粒子。这得到纤维素粉末 P (对应于专利文件 8 的实施例)。由此获得的纤维素粉末 P 的各种物理性能示于表 1 中。

[0327] (对比例 12)

[0328] 对于 1.5kg 由对比例 8 获得的纤维素粉末 M, 使用高速搅拌器和制粒机 (FS-10 型 (商品名), 来自 Fukae Industries Co., Ltd.), 并添加 1.5kg 蒸馏水。捏合 5 分钟。在 1.0kg 的湿粉末上, 使用 Marumerizer Q-230 (商品名, Fuji Paudal Co., Ltd.), 通过于 500rpm 下滚动 10 分钟形成球体。同时, 以 20g/min 的速率添加 200g 蒸馏水。然后, 将粉末于  $40^\circ\text{C}$  下放干, 之后使用 16 目筛子 (1mm 筛目尺寸) 获得球形粒子 Q (对应于专利文件 12 的实施例 1)。所得球形粒子的各种物理性能示出于表 1 中。

[0329] 纤维素球形粒子 Q 非常重, 并提供优越的流动性, 但是几乎没有比表面积或粒子内孔体积。在 10、20MPa 的标准压缩压力下不能形成成型体。

[0330] (对比例 13)

[0331] 如在实施例 1 中, 将市购硫酸盐法纸浆切细, 并于  $105^\circ\text{C}$  下在 10 重量% 的盐酸水溶液中水解 30 分钟。过滤所得酸不溶性残余物, 获得具有 40% 固体浓度的晶体纤维素饼 (该饼的聚合度为 153)。将该饼用万能混合器 / 搅拌器 (型号 5DM-03-R (商品名), 来自 San-Ei Seisakusho, Ltd.) 研磨 1 小时。向经研磨的饼中加入水, 并使用均化混合器 (型号 TKHomomixer Mark II, Tokushu kika Kogyo) 形成 12.5 重量% 固体含量的纤维素分散体, 对于粒度、pH 和 IC 进行调节。在所得纤维素分散体中, 初级纤维素粒子的平均粒度为  $7\ \mu\text{m}$ 。将该分散体使用约 8cm 的转盘于 5000rpm 的转速、6L/hr 的流速、 $170^\circ\text{C}$  的入口温度和  $85^\circ\text{C}$  的出口温度下干燥。使用筛目尺寸为  $177\ \mu\text{m}$  的筛子除去大粒子, 获得纤维素粉末 R。所得纤维素粒子 R (对应于专利文件 14 的实施例 1) 的各种物理性能示出于表 1 中。

[0332] 纤维素粒子 R 也较重, 并具有优越的流动性, 但是比表面积和粒子内孔体积较低。尽管在 10、20MPa 的标准压缩压力下能形成成型体, 但是成型体易脆, 在脱模时发生脆碎。该成型体可由手容易地破坏。

[0333] (对比例 14)

[0334] 对于 2kg 切细的市购纸浆 (聚合度为 790) 和 30L 的 4N 盐酸水溶液, 使用低速搅拌器 (30LGL 反应器, 来自 Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 大约 30cm 的桨叶直径)。于  $40^\circ\text{C}$  下水解 48 小时, 同时于 5rpm 的搅拌速率下搅拌, 得到平均聚合度为 270 的酸不溶性残余物。使用吸式漏斗将所得酸不溶性残余物过滤至 40% 的固体浓度。然后, 将过滤的残余物用纯水洗涤, 并用氨水中和。将这置于 90L 的聚乙烯桶中。加入纯水, 将所得混合物使用 3-1 马达 (1200G 型, 来自 Heidon, 8M/M, 平均桨叶直径 5cm) 于 5rpm 的搅拌速率下搅拌。这得到具有 22% 固体浓度的纤维素分散体。纤维素分散体中的初级纤维素粒子的平均纤维宽度为约  $39\ \mu\text{m}$ , 平均厚度为约  $8\ \mu\text{m}$  和平均粒度为  $54\ \mu\text{m}$ 。将该纤维素分散体喷雾干燥 (分散体供应速率: 6kg/h, 入口温度:  $180\text{--}220^\circ\text{C}$ , 出口温度:  $50\text{--}70^\circ\text{C}$ ), 获得纤维素粒子 S。所得纤维素粉末 S (对应于专利文件 10 的实施例 2) 的各种物理性能示于表 1 中。尽管纤维素粒子 S 在 10、20MPa 下在成型体中提供高硬度, 但是表观比容太高, 结果导致低质的流动性 (静止角) 和崩解性能。

[0335] (对比例 15)

[0336] 对于 2kg 切细的市购纸浆 (来自木材的天然纤维素溶解浆) 和 30L 的 4N 盐酸水

溶液,使用低速搅拌器(30LGL反应器(商品名),来自IkebukuroHoro Kogyo Co., Ltd.)。于40°C下水解48小时,同时搅拌,得到酸不溶性残余物。在以纯水彻底洗涤所得的酸不溶性残余物之后,过滤残余物,得到湿植绒(在酸不溶性残余物中,分散的纤维素粒子的平均粒度为55 $\mu$ m)。在所得湿植绒中,将60重量%进一步用纯水彻底洗涤、中和、再过滤和风干,得到干燥的植绒。将该干燥的植绒用均化混合器切细,然后用射流磨(单道射流磨STJ-200,来自SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD.)进一步粉碎,获得粉碎产物(纤维素粒度为3 $\mu$ m)。将所得的磨碎产物和上述的湿酸不溶性残余物以60重量份对40重量份(干基)的组成置于90L聚乙烯桶中。加入纯水,使得总固体分浓度为25重量%。当用3-1马达搅拌时,将混合物用氨水中和(中和之后的pH为7.5-8.0)。然后将这喷雾干燥(分散体供应速率:6kg/h,入口温度:180-220°C,出口温度:50-70°C),得到纤维素粉末T(对应于专利文件1的实施例2)。纤维素粉末T的各物理性能示出于表1中。

[0337] (对比例16)

[0338] 对于2kg切细的市购纸浆(来自木材的天然纤维素溶解浆)和30L的3N盐酸水溶液,使用低速搅拌器(30LGL反应器(商品名),来自IkebukuroHoro Kogyo Co., Ltd.)。于40°C下水解24小时,同时搅拌,得到酸不溶性残余物。在用纯水彻底洗涤所得的酸不溶性残余物之后,过滤残余物,得到湿植绒(在酸不溶性残余物中,分散的纤维素粒子的平均粒度为55 $\mu$ m)。在所得湿植绒中,将10重量%进一步用纯水彻底洗涤、中和、再过滤和风干,得到干燥的植绒。将该干燥的植绒用均化混合器切细,然后用射流磨(单道射流磨STJ-200,来自SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD.)进一步粉碎,获得粉碎产物(纤维素粒度为3 $\mu$ m)。将所得的粉碎产物和上述的湿酸不溶性残余物以10重量份对90重量份(干基)的组成置于90L聚乙烯桶中。加入纯水,使得总固体分浓度为35重量%。当用3-1马达搅拌时,将混合物用氨水中和(中和之后的pH为7.5-8.0)。然后将这喷雾干燥(分散体供应速率:6kg/h,入口温度:180-220°C,出口温度:50-70°C),得到纤维素粉末U(对应于专利文件1的实施例5)。纤维素粉末U的各物理性能示出于表1中。

[0339] (对比例17)

[0340] 对于2kg切细的市购纸浆(来自棉绒的天然纤维素溶解浆)和30L的0.14N盐酸水溶液,使用低速搅拌器(30LGL反应器(商品名),来自IkebukuroHoro Kogyo Co., Ltd.)。于121°C下水解1小时,同时搅拌,得到酸不溶性残余物。在用纯水彻底洗涤所得的酸不溶性残余物之后,过滤残余物,得到湿植绒(在酸不溶性残余物中,分散的纤维素粒子的平均粒度为36 $\mu$ m)。在所得湿植绒中,将90重量%进一步用纯水彻底洗涤,然后用行星式混合机friate(friate的湿植绒中的分散纤维素粒子的平均粒度为1 $\mu$ m)。将该friate的湿植绒和未friate的湿植绒以90重量份对10重量份(干基)的组成置于90L聚乙烯桶中。加入纯水,使得总固体分浓度为30重量%。当用3-1马达搅拌时,将混合物用氨水中和(中和之后的pH为7.5-8.0)。然后将这喷雾干燥(分散体供应速率:6kg/h,入口温度:180-220°C,出口温度:50-70°C),得到纤维素粉末V(对应于专利文件1的实施例7)。纤维素粉末V的各物理性能示出于表1-1和表1-2中。

[0341] 在常规纤维素粉末中,对应于专利文件1的各实施例的仅仅对比例15-17满足本申请的多孔纤维素聚集体的如下范围:静止角范围;于10MPa下成型的圆柱状成型体的硬度范围;和于20MPa下成型的圆柱状成型体的硬度范围;以及于20MPa下成型的圆柱状成

型体的崩解时间范围。本申请多孔纤维素聚集体的优点在于：类似硬度下崩解时间更短（实施例 5 和对比例 15，实施例 2 和对比例 16，以及实施例 3 和对比例 17），因而允许圆柱状成型体在差不多一半的时间内崩解。这是由于这样的事实：对于专利文件 1 的多孔纤维素聚集体，其甚至更大的中心孔径为约  $1.5\ \mu\text{m}$ ，而本申请多孔纤维素聚集体的中心孔径至少为约  $3.0\ \mu\text{m}$ 。因此，更大的中心孔径提供更快水渗透率。

[表 1-1]

	纤维素粉末	初级纤维素粒子的物理性能		纤维素分散体的物理性能		粉末的物理性能					
		纤维宽度 (μm)	纤维厚度 (μm)	平均粒度 (μm)	细粒子的量 (%)	晶型	比表面积 (m <sup>2</sup> /g)	药物反应性	介质孔径 (μm)	粒子内孔体积 (cm <sup>3</sup> /g)	由 SEM 得到的粒子结构(次级聚集)
实施例	A	19	3	38	6	I	0.8	无	4.5	0.41	○
	B	22	2.5	38	5	I	1.5	无	6.0	1.00	○
	C	22	2.5	35	9	I	1.4	无	11.0	0.55	○
	D	15	1.5	31	8	I	5.0	无	8.0	0.70	○
	E	8	0.6	18	2	I	12.0	无	3.0	1.50	○
对比例	F	39	8	不形成浆体	不形成浆体	I	1.4	无	不清楚	0.264	×
	G	39	8	47	13	I	1.5	无	不清楚	0.245	○
	H	39	8	49	11	I	1.7	无	不清楚	0.24	○
	I	39	8	44	14	I	1	无	不清楚	0.245	○
	J	39	8	37	15	I	1.1	无	不清楚	0.203	○
	K	39	8	不形成浆体	不形成浆体	I	5	无	2	0.5067	×
	L	0.4	0.3	1	70	I	24.1	有	小于 0.1	0.89	× (中值孔径小于 0.1μm)
	M	39	8	36	15	I	1	无	不清楚	0.258	○
	N	31	8	28	20	I	0.6	无	不清楚	0.23	○
	O	39	8	33	17	I	1.9	无	不清楚	0.24	○
	P	39	8	不形成浆体	不形成浆体	I	2.4	无	不清楚	0.235	○
	Q	39	8	不形成浆体	不形成浆体	I	0.05	无	不清楚	0.048	×
R	39	8	7	40	I	0.3	无	不清楚	0.089	×	
S	39	8	54	9	I	1.2	无	不清楚	0.239	×	
T	39	8	25	30	I	12.5	无	1.5	0.82	○	
U	39	8	44	15	I	3.5	无	1	0.65	○	
V	0.8	0.3	5	60	I	2.2	无	0.7	0.265	○	

[0342]

[表 1-2]

[0343]

		纤维素 粉末	粉末的物理性能					圆柱状成型体 的物理性能		
			在水中的 崩解性能	溶胀度 (%)	平均 粒度 ( $\mu\text{m}$ )	表观 比容 ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	静止角 ( $^{\circ}\text{C}$ )	10MPa 硬度 (N)	20MPa 硬度 (N)	20MPa 崩解 (秒)
实施例	1	A	崩解	28.0	51	4.2	39	89	230	16
	2	B	崩解	10.0	230	5.1	40	95	260	10
	3	C	崩解	38.0	90	3.5	34	65	170	5
	4	D	崩解	48.0	31	3.0	28	70	180	10
	5	E	崩解	6.0	150	5.5	42	145	410	30
对比例	1	F	不崩解	0.5	28	4.5	55	90	254	289
	2	G	崩解	0.0	45	5.3	51	110	309	76
	3	H	崩解	1.0	38	6.3	54	72	203	110
	4	I	崩解	0.0	105	4.4	44	66	190	35
	5	J	崩解	21.0	203	3.1	36	52	150	16
	6	K	不崩解	-4.5	174	2.1	35	45	127	245
	7	L	不崩解	-5.0	48	4.5	48	80	225	210
	8	M	崩解	19.0	49	3.2	44	57	161	12
	9	N	崩解	40.0	35	2	41	40	113	11
	10	O	崩解	0.0	47	5.4	56	101	188	150
	11	P	崩解	1.0	50	6.3	59	106	210	220
	12	Q	不崩解	0.0	220	1.1	26	0	0	---
	13	R	不崩解	1.0	93	1.3	32	5	10	---
	14	S	崩解	0.0	50	7.5	50	108	280	268
	15	T	崩解	2	31	4	43	145	409	75
	16	U	崩解	3	248	5	38	90	254	22
	17	V	崩解	4	190	2	26	60	169	9

[0344] (实施例 6 和对比例 18-28)

[0345] 将下列物质置于 100L 规模的 V 型混合器 (Dalton Co., Ltd.) 中并混合 30 分钟: 55 份对乙酰氨基酚 (粉末型, API Corporation); 0.25 重量份轻质无水硅酸 (Aerosil 200 (商品名), 来自 NIPPON AEROSIL CO., LTD.); 27 重量份由实施例 1 获得的纤维素粉末 A 或者由对比例 1、2、4-11、14 获得的纤维素粉末 B、C、E-L 和 O; 2 重量份的交联聚乙烯吡咯烷酮 (Collidone CL (商品名), 来自 BASF); 和 15 重量份的粒状乳糖 (Super-Tab (商品名), 来自 Lactose New Zealand)。然后, 添加 0.5 重量份的硬脂酸镁 (植物基, 由 TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD 制造), 并混合 5 分钟, 获得配制粉末。粉末的总吸收量为 25kg。将该配制粉末用于旋转压片机 (LIBRA-II (商品名), 来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 36 工位,

410mm 转盘直径) 中。以 50rpm 的转盘速率和 7.5kN 的压缩力使用 8mm 直径的 12R 冲头进行压制, 得到重 200mg 的片剂。在压片开始 60 分钟之后, 对片剂取样, 并测定片剂重量、硬度、脆碎度和压片故障率。所得片剂的物理性能示于表 2 中。

[0346] 由于该配方含有大量具有低质成型性的药物, 因此要获得 50N 或更高的硬度, 适用于片剂所考虑的硬度是困难的。获得适用片剂还由于发生压片故障 (即于低压下的粘连和高压下的戴帽) 的趋势而变得困难。在这些对比例中, 对比例 18、19、26、27、28 提供 50N 或更高的适用的片剂硬度, 但是 1.8-3.5% 的片剂重量变动大大高于各实施例的 0.8% 的片剂重量变动, 从而使得实际实施变得困难。

[0347] [表 2]

[0348]

		纤维素粉末	通过高速压片获得的片剂的物理性能			
			片剂重量的变动 (%)	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	压片故障率 (%)
实施例	6	A	0.8	60	0.4	0
对比例	18	F	2.3	65	0.6	0
	19	G	1.8	67	0.6	0
	20	I	1.1	42	6.0	30
	21	J	0.6	38	15.0	88
	22	K	0.7	32	12.0	48
	23	L	1.5	48	5.0	15
	24	M	1.1	35	19.0	72
	25	N	0.8	30	22.7	90
	26	O	2.4	55	0.9	0
	27	P	2.3	57	0.8	0
	28	S	3.5	100	0.1	0

[0349] (实施例 7、8 和对比例 29-39)

[0350] 将下列物质置于 100L 规模的 V 型混合器 (Dalton Co., Ltd.) 中并混合 30 分钟: 40 份对乙酰氨基酚 (粉末型, API Corporation, 经磨碎, 6 $\mu$ m 平均粒度); 0.5 重量份轻质无水硅酸 (Aerosil 200 (商品名), 来自 NIPPONAEROSIL CO., LTD.); 30 重量份由实施例 3 和实施例 4 获得的纤维素粉末 C 和 D 以及由对比例 2、4-11、14 和 17 获得的纤维素粉末 G、I-P、S 和 V; 2 重量份的交联羧甲基纤维素钠 (Kiccolate ND-2HS (商品名), 由 NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 制造并且由 Asahi Kasei Chemicals Corporation 分销); 以及 27.5 份粒状乳糖 (Super-Tab (商品名), 来自 Lactose New Zealand)。然后, 添加 0.5 重量份的外部比例的硬脂酸镁 (植物基, 由 TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD 制造), 并混合 5 分钟, 获得配制粉末。粉末的总吸收量为 2kg。将该配制粉末用于旋转压片机 (Clean Press-12HUK (商品名), 来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 12 工位) 中。以 54rpm 的转盘速率和 5kN 的压缩力使用 8mm 直径的 12R 冲头进行压制, 得到重 180mg 的片剂。在压片开始 10 分钟之后, 对片剂取样, 并测定片剂重量、硬度、脆碎度、压片故障率和崩解时间 (无盘)。所得片剂的物理性能示于表 3 中。



[0351] 该配方中的药物形式与之前部分的形式相同,但是该配方的流动性较差,因为药物被粉碎。因此,药物含量较低,使得片剂重量变动降低变得困难,同时获得 50N 或更高的适用片剂硬度是困难的。

[0352] 获得适用片剂还由于发生压片故障(即于低温下的粘连和高压下的戴帽)的趋势而变得困难,在这些对比例中,对比例 29、30、33、36、37、38、39 提供 50N 或更高的适用片剂硬度,但是包括对比例 39 在内,1.6-3.5%的片剂重量变动大大高于各实施例的 0.2-0.5%的片剂重量变动,从而使得实际实施变得困难。对于对比例 39,片剂硬度和片剂重量变动类似于本发明多孔纤维素聚集体的片剂硬度和片剂重量变动,但是在相似硬度下的崩解时间较差。在直接压片中,稳定的生产由于在药批之间存在差异(尤其是制粒性)的趋势而可能变得困难。因此,就药物的制粒性而言,可能优选的是将药物粉碎,但是在这些情况下,粉碎的药物的流动性不足,从而妨碍药物含量增加。在本发明多孔纤维素聚集体当中,具有良好流动性,即具有 25-36° 这一低范围的静止角的那些纤维素聚集体尤其可用于克服这一问题。再有,对于提供低质片剂成型性的药物而言,必须加入赋形剂,以提供适用的硬度。因此,赋形剂本身必须具有良好的流动性,以及为了将药物含量尽可能多地增加,赋形剂必须具有足够高的紧实度,使得有限量可以提供适用的硬度。本发明多孔纤维素聚集体提供常规纤维素粉末中所不能获得的优点,因为流动性和成型性都足够高,克服上述问题。

[0353] [表 3]

[0354]

		纤维素粉末	通过高速压片获得的片剂的物理性能				
			片剂重量的变动 (%)	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	压片故障率 (%)	崩解时间 (秒)
实施例	7	C	0.5	52	0.5	0	11
	8	D	0.2	57	0.3	0	15
对比例	29	G	2.1	70	0.1	0	44
	30	I	1.6	50	0.4	0	35
	31	J	0.5	40	2.0	30	28
	32	K	0.4	35	5.0	40	55
	33	L	1.9	60	0.3	0	50
	34	M	1.5	45	0.7	0	25
	35	N	0.9	29	15.0	80	23
	36	O	3.1	65	0.2	0	45
	37	P	3.5	68	0.1	0	50
	38	S	2.0	69	0.1	0	59
	39	V	0.2	50	0.6	0	26

[0355] (实施例 9、10 和对比例 40-51)

[0356] 将下列物质置于 5L 规模的 V 型混合器 (Dalton Co., Ltd.) 中并混合 30 分钟:60 份乙柳酰胺 (API Corporation, 粉末级, 用粉碎机粉碎); 0.5 重量份轻质无水硅酸 (Aerosil 200 (商品名), 来自 NIPPON AEROSIL CO., LTD.); 10 重量份由实施例 2 和实施例 5 获得的纤维素粉末 B 和 E 以及由对比例 2、4-11 和 14-16 获得的纤维素粉末 G、I-P 和 S-U; 1.5 重量份的交联羧甲基纤维素钠 (Kiccolate ND-2HS (商品名), 由 NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 制造并且由 Asahi Kasei Chemicals Corporation 分销); 以及 28 份

粒状乳糖 (Super-Tab(商品名), 来自 LactoseNew Zealand)。然后, 添加 0.5 重量份的外部比例的硬脂酸镁 (植物基, 由 TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD 制造), 并混合 5 分钟, 获得配制粉末。粉末的总吸收量为 2kg。将该配制粉末用于旋转压片机 (Clean Press-12HUK(商品名), 来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 12 工位) 中。以 54rpm 的转盘速率和 8kN 的压缩力使用 8mm 直径的 12R 冲头进行压制, 得到重 180mg 的片剂。在压片开始 10 分钟之后, 对片剂取样, 并测定片剂重量、硬度、脆碎度、压片故障率和崩解时间 (无盘)。所得片剂的物理性能示于表 4 中。

[0357] 由于在该配方中, 难溶于水的药物被粉碎, 因此水崩解性能和流动性都较差, 使得难以降低片剂重量的变动。此外, 该配方在高压下导致戴帽形式的压片故障, 从而使得它成为其中具有高药物含量的实际实施困难的配方的实例。在这些对比例中, 对比例 40、41、64、47-51 提供 50N 或更高的适用片剂硬度, 但是 1.6-4.0% 的片剂重量变动大大高于各实施例的 0.5-0.7% 的片剂重量变动, 从而使得实际实施变得困难。对于对比例 50、51, 其片剂硬度和片剂重量变动与本发明多孔纤维素聚集体的类似, 但是在类似硬度下的崩解时间较差。由于在水中的较低药物溶解性, 因此崩解时间成为速率限制因素, 并且药物的洗脱时间增加。为了在人体中快速吸收, 必须快速崩解。由于药物的水溶解性降低, 显然, 本发明多孔纤维素聚集体和专利文件 1 的多孔纤维素聚集体在崩解时间方面的差异加大。因此, 尤其就难溶于水的药物的快速崩解而言, 本发明优越于对比文件 1 的多孔纤维素聚集体。

[0358] [表 4]

[0359]

		纤维素 粉末	通过高速压片获得的片剂的物理性能				
			片剂重量变动 (%)	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	压片故障率 (%)	崩解时间 (秒)
实施例	9	B	0.5	70	0.4	0	15
	10	E	0.7	100	0.1	0	20
对比例	40	G	2.3	63	0.5	0	40
	41	I	1.6	50	7.0	50	35
	42	J	0.3	44	8.0	60	20
	43	K	0.2	38	13.0	80	80
	44	L	1.7	64	0.6	0	75
	45	M	1.5	49	10.0	70	16
	46	N	0.7	30	21.0	88	15
	47	O	3.1	90	0.2	0	50
	48	P	4.0	95	0.2	0	76
	49	S	2.0	97	0.2	0	85
	50	T	0.8	100	0.1	0	42
	51	U	0.7	70	0.5	0	25

[0360] (实施例 11、12 和对比例 52-63)

[0361] 将下列物质置于 5L 规模的 V 型混合器 (Dalton Co., Ltd.) 中并混合 30 分钟:55 份抗坏血酸 (来自 Ebisu Co., Ltd., 经粉碎);30 重量份由实施例 2 和实施例 5 获得的纤维素粉末 B 和 E 以及由对比例 2、4-11 和 14-16 获得的纤维素粉末 G、I-P 和 S-U;1.5 重量份的交联羧甲基纤维素钠 (KiccolateND-2HS (商品名), 由 NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 制造并且由 Asahi Kasei Chemicals Corporation 分销);以及 13 份粒状乳糖 (Super-Tab (商品名), 来自 Lactose New Zealand)。然后, 添加 2.0 重量份的外部比例的硬脂酸镁 (植物基, 由 TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIALCO., LTD 制造), 并混合 5 分钟, 获得配制粉末。粉末的总吸收量为 2kg。将该配制粉末用于旋转压片机 (Clean Press-12HUK (商品名), 来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 12 工位) 中。以 54rpm 的转盘速率和 10kN 的压缩力使用 8mm 直径的 12R 冲头进行压制, 得到重 180mg 的片剂。在压片开始 10 分钟之后, 对片剂取样, 并测定片剂重量、硬度、脆碎度、压片故障率和崩解时间 (无盘)。所得片剂的物理性能示于表 5 中。

[0362] 该配方中使用的药物提供较好的流动性, 甚至当被粉碎时也如此。然而, 当药物含量增加时, 配方的流动性逐渐降低, 由此使得当使用高药物含量时更难以降低片剂重量的变动。而且, 该配方中使用的药物导致压片故障 (即于低压下的粘连和高压下的戴帽), 从而使得它成为利用它片剂在更高药物含量下难以实际实施的配方的实例。在这些对比例中, 对比例 52、56、59-63 提供 50N 或更高的适用片剂硬度, 但是除对比例 62、63 之外, 1.8-2.6% 的片剂重量变动大大高于各实施例的 0.7-0.8% 的片剂重量变动, 从而使得实际实施变得困难。对于对比例 62、63, 片剂硬度和片剂重量变动与本发明多孔纤维素聚集体的类似, 但是在类似硬度下的崩解时间较差。该配方中使用的药物具有较高的水溶解性, 但是必须添加拒水的硬脂酸镁, 以避免压片故障。在这些情况下, 片剂对于水的润湿性降低, 倾向于延迟崩解时间, 即使当药物的水溶解性较高时也如此。尤其是当片剂的润湿性或类似性质因配方中的拒水添加剂等而被阻碍时, 本发明多孔纤维素聚集体和专利文件 1 的多孔纤维素聚集体在崩解时间方面的差异明显加大。因此, 本发明优越于对比文件 1 的多孔纤维素聚集体。

[0363] [表 5]

[0364]

		纤维素粉末	通过高速压片获得的片剂的物理性能				
			片剂重量变动 (%)	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	压片故障率 (%)	崩解时间 (秒)
实施例	11	B	0.7	75	0.3	0	25
	12	E	0.8	105	0.1	0	60
对比例	52	G	1.8	51	0.9	0	79
	53	I	1.2	45	2.5	5	65
	54	J	0.6	44	5.0	30	30
	55	K	0.5	40	10.0	40	110
	56	L	2.1	70	0.4	0	100
	57	M	1.1	48	1.9	21	29
	58	N	0.7	35	25.0	50	25
	59	O	2.3	85	0.2	0	90
	60	P	2.6	88	0.3	0	105
	61	S	1.9	90	0.1	0	119
	62	T	0.8	105	0.1	0	90
63	U	0.7	73	0.5	0	35	

[0365] (实施例 13)

[0366] 将 5g 纤维素粉末 A 加入到 20g 活性成分溶液中,在该溶液中,将布洛芬的聚乙二醇溶液 (1 : 5 比例) 用乙醇 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 试剂) 稀释 10 倍,并将其在烧杯中用磁力搅拌器混合 5 分钟。将所得混合溶液用蒸发器真空干燥,得到粉末。将冲模 (来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 用 SUS 2,3 制造) 用 0.2g 所得粉末填充,使用 0.8cm 直径的圆形扁平冲头 (来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 用 SUS 2,3 制造) 施以压缩,直到压力达到 100MPa (以 1cm/min 的压缩速率,使用来自 AIKOH ENGINEERING CO., LTD 的 PCM-1A (商品名))。在将目标压力保持 10 秒之后,将圆柱状成型体脱模。观察压缩成型的成型体的表面,没有观察到流体成分的渗出。再有,将 100mL 纯水置于烧杯中,并用搅拌器搅拌。将筛目尺寸为 1000  $\mu$ m 的筛子置于搅拌器上方,将成型体置于筛子上面,静置 1 分钟并观察。结果示于表 6 中。

[0367] (对比例 64)

[0368] 采用与实施例 13 类似的操作生产含有流体成分的成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 K (对应于专利文件 2 的实施例 2)。进行流体成分渗出和崩解试验。结果示于表 6 中。

[0369] (对比例 65)

[0370] 采用与实施例 13 类似的操作生产含有流体成分的成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 L (对应于专利文件 3 的实施例 2)。进行流体成分渗出和崩解试验。结果示于表 6 中。

[0371] (对比例 66)

[0372] 采用与实施例 13 类似的操作生产含有流体成分的成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 M(对应于专利文件 4 中的实施例)。进行流体成分渗出和崩解试验。结果示于表 6 中。

[0373] (对比例 67)

[0374] 采用与实施例 13 类似的操作生产含有流体成分的成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 N(对应于专利文件 5 中的实施例 1)。进行流体成分渗出和崩解试验。结果示于表 6 中。

[0375] (对比例 68)

[0376] 采用与实施例 13 类似的操作生产含有流体成分的成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 G(对应于专利文件 9 中的实施例 5)。进行流体成分渗出和崩解试验。结果示于表 6 中。

[0377] (对比例 69)

[0378] 采用与实施例 13 类似的操作生产含有流体成分的成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 S(对应于专利文件 10 中的实施例 2)。进行流体成分渗出和崩解试验。结果示于表 6 中。

[0379] [表 6]

	纤维素粒子	压缩成型体的物理性能	
		液体成分的渗出	崩解性能
实施例 13	A	无渗出	崩解
对比例 64	K	无渗出	不崩解
[0380] 对比例 65	L	无渗出	不崩解
对比例 66	M	渗出	崩解
对比例 67	N	渗出	崩解
对比例 68	G	渗出	崩解
对比例 69	S	无渗出	不崩解

[0381] (实施例 14)

[0382] 使用纤维素粒子 A。以 1 : 5 的比例将市购布洛芬(所示活性成分根据第 14 辑日本药典几乎完全不溶于水)溶解于聚乙二醇(Macrogol 400,来自 Sanyo Kasei Co., Ltd.)中,然后用乙醇稀释 10 倍。将该混合物添加到纤维素粒子 A 中,得到 10 重量%。将该混合物在冲模中搅拌。将冲模(来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD,用 SUS 2,3 制造)用 0.2g 所得粉末填充,使用 0.8cm 直径的圆形扁平冲头(来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD,用 SUS 2,3 制造),施以压缩,直到压力达到 100MPa(以 1cm/min 的压缩速率,使用来自 AIKOH ENGINEERING CO., LTD 的 PCM-1A(商品名))。在将目标压力保持 10 秒之后,将圆柱状成型体脱模。观察成型体表面上的流体成分渗出情况,测量圆柱状成型体的药物洗脱(洗脱试验利用 JASCO Corporation 紫外吸收光度计在 100rpm 的桨叶速率下并使用 900mL 的 Pharmacopeia I 液体进行,其中在 3 分钟之后测定流体吸光度并计算洗脱率)和圆柱状成型体的崩解时间。结果示于表 7 中。不存在聚乙二醇从圆柱状成型体中渗出的现象,并且

在 3 分钟之后,在高的药物洗脱率下崩解性能良好,并且证实溶解是迅速的。

[0383] (对比例 70)

[0384] 采用与实施例 14 类似的操作生产成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 K(对应于专利文件 2 中的实施例 2)。观察成型体表面上的流体成分渗出情况,测量从圆柱状成型体中的药物洗脱率,并且观察崩解性。结果示于表 7 中。在圆柱状成型体的表面上没有观察到流体成分的渗出,但是在洗脱试验中,片剂在 3 分钟内不崩解,而是漂浮于液面上,而且崩解性能差。

[0385] (对比例 71)

[0386] 采用与实施例 14 类似的操作生产成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 L(对应于专利文件 3 中的实施例 2)。观察成型体表面上的流体成分渗出情况,测量从圆柱状成型体中的药物洗脱率,并且观察崩解性。结果示于表 7 中。在圆柱状成型体的表面上没有观察到流体成分的渗出,但是在洗脱试验中,片剂在 3 分钟内不崩解,而是漂浮于液面上,而且崩解性能差。

[0387] (对比例 72)

[0388] 采用与实施例 14 类似的操作生产成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 IM(对应于专利文件 4 中的实施例)。观察成型体表面上的流体成分渗出情况,测量从圆柱状成型体中的药物洗脱率,并且观察崩解性。结果示于表 7 中。观察圆柱状成型体的表面上的流体成分的渗出情况,并且由于无法形成片剂因此不能进行洗脱试验。

[0389] (对比例 73)

[0390] 采用与实施例 14 类似的操作生产成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 N(对应于专利文件 5 中的实施例 1)。观察成型体表面上的流体成分渗出情况,测量从圆柱状成型体中的药物洗脱率,并且观察崩解性。结果示于表 7 中。观察圆柱状成型体的表面上的流体成分的渗出情况。无法形成片剂,因此不能进行洗脱试验。

[0391] (对比例 74)

[0392] 采用与实施例 14 类似的操作生产成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 G(对应于专利文件 9 中的实施例 5)。观察成型体表面上的流体成分渗出情况,测量从圆柱状成型体中的药物洗脱率,并且观察崩解性。结果示于表 7 中。观察圆柱状成型体的表面上的流体成分的渗出情况。无法形成片剂,因此不能进行洗脱试验。

[0393] (对比例 75)

[0394] 采用与实施例 14 类似的操作生产成型体,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 S(对应于专利文件 10 中的实施例 2)。观察成型体表面上的流体成分渗出情况,测量从圆柱状成型体中的药物洗脱率,并且观察崩解性。结果示于表 7 中。在圆柱状成型体的表面上,没有观察到流体成分渗出,但是崩解性能不好;在渗出试验中在 3 分钟内不崩解。

[0395] [表 7]

[0396]

	压缩成型体的物理性能			
	纤维素	成型体的状况	崩解条件	3分钟后的洗脱率(%)
实施例 14	A	无渗出, 固结	崩解	97
对比例 70	K	无渗出, 固结	不崩解	35
对比例 71	L	无渗出, 固结	不崩解	38
对比例 72	M	渗出, 无固结	未做	无法进行
对比例 73	N	渗出, 无固结	未做	无法进行
对比例 74	G	渗出, 无固结	未做	无法进行
对比例 75	S	无渗出, 固结	不崩解	10

[0397] (实施例 15)

[0398] 通过以 5 : 95 的比例将乙柳酰胺 (API Corporation, 粉末级, 用紧凑型粉碎机粉碎) 在乙醇 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 化学试剂) 中溶解形成溶液。将 1g 纤维素粒子 A 添加到 10mL 该溶液中, 将其用磁力搅拌器搅拌 3 分钟。将所得分散体置于蒸发器中, 完全除去溶剂, 得到粉末样品。将该粉末如实施例 14 中所述使用, 但是在形成成型体时, 于 50MPa 下进行压缩。进行洗脱试验。结果示于表 8 中。

[0399] (对比例 76)

[0400] 根据实施例 15, 仅仅对经粉碎的乙柳酰胺进行洗脱试验。结果示于表 8 中。

[0401] [表 8]

	压缩成型体的物理性能	
	纤维素	1 小时后的洗脱率(%)
实施例 15	A	100
对比例 76	乙柳酰胺原料粉末	9

[0403] (实施例 16)

[0404] 使用纤维素粒子 A。以 1 : 5 的比例将市购布洛芬 (所示活性成分根据第 14 辑日本药典几乎完全不溶于水) 溶解于乙醇 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 化学试剂) 中, 将该混合物添加到纤维素粒子 A 中, 得到 10 重量%。将该混合物在冲模中搅拌。使用蒸发器从所得湿湿粉末混合物中完全除去乙醇, 得到干粉末。将冲模 (来自 KIKUSUI SEISAKUSHOLD, 用 SUS 2,3 制造) 用 0.2g 所得粉末填充, 使用 0.8cm 直径的圆形扁平冲头 (来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 用 SUS 2,3 制造), 施以压缩, 直到压力达到 100MPa (以 1cm/min 的压缩速率, 使用来自 AIKOHENGINEERING CO., LTD 的 PCM-1A (商品名))。在将目标压力保持 10 秒之后, 将圆柱状成型体脱模。将 100 个圆柱状成型体置于瓶中, 并于 40°C 下密封 2 周。观察到在瓶子上产生雾化。再有, 对于所得圆柱状成型体, 进行洗脱活性成分的试验 (洗脱试验利用 JASCO Corporation 紫外吸收光度计在 100rpm 的桨叶速率下并使用 900mL 的 Pharmacopeia I 液体进行, 其中在开始试验 1 分钟之后测定流体吸光度和在开始试验 3 分钟之后计算洗脱率), 并且观察成型体的崩解性能。结果示于表 9 中。

[0405] (对比例 77)

[0406] 进行与实施例 16 类似的操作, 但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 K (对应于专

利文件 2 中的实施例 2)。观察在圆柱状成型体中密封后瓶子的雾化,进行洗脱试验并观察崩解性。结果示于表 9 中。没有观察到瓶子的雾化,但是片剂在 1 分钟内不崩解,而是漂浮在液面上。

[0407] (对比例 78)

[0408] 进行与实施例 16 类似的操作,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 L(对应于专利文件 3 中的实施例 2)。观察在圆柱状成型体中在密封后瓶子的雾化,进行洗脱试验并观察崩解性。结果示于表 9 中。没有观察到瓶子的雾化,但是片剂在 1 分钟内不崩解,而是漂浮在液面上。

[0409] (对比例 79)

[0410] 进行与实施例 16 类似的操作,但是将纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 M(对应于专利文件 4 中的实施例)。观察在圆柱状成型体中在密封后瓶子的雾化,进行洗脱试验并观察崩解性。结果示于表 9 中。由于升华的布洛芬在瓶壁上再结晶,观察到瓶子的雾化。

[0411] [表 9]

	压缩成型体的物理性能			
	纤维素粒子	瓶子的雾化	崩解性能	洗脱率(%)
[0412] 实施例 16	A	无	崩解	95
对比例 77	K	无	不崩解	32
对比例 78	L	无	不崩解	30
对比例 79	M	存在	崩解	18

[0413]

[0414] (实施例 17)

[0415] 将 20g 对乙酰氨基酚(粉末型, API Corporation, 用紧凑型粉碎机粉碎, 使得所得对乙酰氨基酚具有 16  $\mu$ m 的平均粒度)和 20g 滑石(Wako PureChemical Industries, Ltd.)置于聚乙烯袋中, 手动彻底混合 3 分钟。除了这 40g 混合粉末之外, 将下列物质置于 5L 容量的 V 型混合器(Dalton Co., Ltd)中并混合 30 分钟: 952g 的 100 目乳糖(Pharmatose 100M(商品名), 来自 DMV Corporation); 和 408g 的日本药典玉米淀粉(NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD.)。将其用作具有低流动性的成分型 A。在混合 30 分钟之后, 测得静止角为 47°。

[0416] 接下来, 将 20g 对乙酰氨基酚(粉末型, API Corporation, 用紧凑型粉碎机粉碎, 使得所得对乙酰氨基酚具有 16  $\mu$ m 的平均粒度)和 20g 滑石(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)置于聚乙烯袋中, 手动彻底混合 3 分钟。除了这 40g 混合粉末之外, 将下列物质置于 5L 容量的 V 型混合器(Dalton Co., Ltd)中并混合 30 分钟: 952g 的 100 目乳糖(Pharmatose100M(商品名), 来自 DMV Corporation); 408g 的日本药典玉米淀粉(NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD.); 和 600g 多孔纤维素粒子 A。混合 30 分钟之后, 加入 10g 硬脂酸镁(0.5% 的外部比例)并将所得体系再混合 5 分钟。测定最终配方粉末(最终组成: 对乙酰氨基酚/滑石/100 目乳糖/玉米淀粉/多孔纤维素聚集体/硬脂酸镁 = 1.0/1.0/47.6/20.4/30.0/0.5) 的静止角。结果示于表 10 中。



[0417] 将最终的配制粉末用于旋转压片机 (LIBRA-II (商品名), 来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 36 工位, 410mm 转盘直径) 中。以 50rpm 的转盘速率 (108,000 片 / 小时) 和 10kN 的压缩力使用 8mm 直径的 12R 冲头进行压制, 得到重 180mg 的片剂。在压片开始 10 分钟之后, 对片剂取样, 并测定片剂重量变动、硬度和脆碎度。所得片剂的物理性能示于表 10 中。

[0418] (对比例 80-83)

[0419] 进行与实施例 17 类似的操作, 但是将多孔纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 K、M、N 或 G。结果示于表 10 中。

[0420] (实施例 18)

[0421] 将下列物质置于 5L 容量的 V 型混合器 (Dalton Co., Ltd) 中并混合 30 分钟: 200g 对乙酰氨基酚 (粉末型, API Corporation, 使用紧凑型粉碎机粉碎, 使得所得对乙酰氨基酚具有 16  $\mu$ m 的平均粒度); 760g 粒状乳糖 (SUPER-TAB (商品名), 由 Lactose New Zealand 生产, 由 Asahi Kasei Chemicals Corporation 销售); 和 40g 的交联羧甲基纤维素钠 (KiccolateND-2HS (商品名), 由 NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 生产, 并且由 Asahi Kasei Chemicals Corporation 分销)。将其用作具有低流动性的成分型 B。在混合 30 分钟之后, 测得静止角为 50°。

[0422] 接下来, 将下列物质置于 5L 容量的 V 型混合器 (Dalton Co., Ltd) 中并混合 30 分钟: 200g 对乙酰氨基酚 (粉末型, API Corporation, 使用紧凑型粉碎机粉碎, 使得所得对乙酰氨基酚具有 16  $\mu$ m 的平均粒度); 760g 粒状乳糖 (SUPER-TAB (商品名), 由 Lactose New Zealand 生产, 由 Asahi Kasei Chemicals Corporation 销售); 40g 的交联羧甲基纤维素钠 (KiccolateND-2HS (商品名), 由 NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 生产, 并且由 Asahi Kasei Chemicals Corporation 分销); 和 1000g 的多孔纤维素粒子 A。混合 30 分钟之后, 向配方粉末中加入 10g 硬脂酸镁 (0.5% 的外部比例) 并将所得体系再混合 5 分钟。测定最终配方粉末 (最终组成: 对乙酰氨基酚 / 粒状乳糖 / 交联羧甲基纤维素钠 / 多孔纤维素聚集体 / 硬脂酸镁 = 10/38.0/2.0/50.0/0.5) 的静止角。结果示于表 10 中。

[0423] 接下来, 将最终的配制粉末用于旋转压片机 (LIBRA-II (商品名), 来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 36 工位, 410mm 转盘直径) 中。以 50rpm 的转盘速率 (108,000 片 / 小时) 和 10kN 的压缩力使用 8mm 直径的 12R 冲头进行压制, 得到重 180mg 的片剂。在压片开始 10 分钟之后, 对片剂取样, 并测定片剂重量变动、硬度和脆碎度。所得片剂的物理性能示于表 10 中。

[0424] (对比例 84-87)

[0425] 进行与实施例 18 类似的操作, 但是将多孔纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 K、M、N 或 G。结果示于表 10 中。

[0426] (实施例 19)

[0427] 将对乙酰氨基酚 (粉末型, API Corporation, 使用紧凑型粉碎机粉碎, 使得所得对乙酰氨基酚具有 16  $\mu$ m 的平均粒度) 用作具有低流动性的成分型 C。测得静止角为 55°。

[0428] 接下来, 将 200g 对乙酰氨基酚 (粉末型, API Corporation, 使用紧凑型粉碎机粉碎, 使得所得对乙酰氨基酚具有 16  $\mu$ m 的平均粒度) 和 18000g 多孔纤维素粒子 A 在 5L 容量的 V 型混合器 (Dalton Co., Ltd) 中混合 30 分钟。在混合 30 分钟之后, 向配方粉末加

入各自 10g (0.5% 的外部比例) 的轻质无水硅酸和硬脂酸镁, 并再混合 5 分钟。测定最终配制剂粉末 (最终组成: 对乙酰氨基酚 / 多孔纤维素聚集体 / 轻质无水硅酸 / 硬脂酸镁 = 10/90/0.5/0.5) 的静止角。结果示于表 10 中。

[0429] 接下来, 将最终的配制粉末用于旋转压片机 (LIBRA-II (商品名), 来自 KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, 36 工位, 410mm 转盘直径) 中。以 50rpm (108,000 片 / 小时) 的转盘速率和 2kN 的压缩力使用 8mm 直径的 12R 冲头进行压制, 得到重 180mg 的片剂。在压片开始 10 分钟之后, 对片剂取样, 并测定片剂重量变动、硬度和脆碎度。所得片剂的物理性能示于表 10 中。

[0430] (对比例 88-91)

[0431] 进行与实施例 19 类似的操作, 但是将多孔纤维素粒子 A 换作纤维素粉末 K、M、N 或 G。结果示于表 10 中。

[0432] 在对比例当中, 具有 50N 或更高的适用片剂硬度的对比例具有显著的片剂重量变动, 使得实际实施变得困难。最终粉末中药物含量和片剂重量的变动降低的片剂无法提供适用的硬度, 因而使得实际实施变得困难。

[0433] 表 10

[0434]

	纤维 素	组分 型	静止角(°)		最终粉末 的药物 含量 CV 值	片剂重量 CV(%)	片剂硬 度(B)
			添加纤维 素之前	添加纤维 素之后			
实施例 17	A	A	47	42	1.4	0.5	60
对比例 80	K			39	3.0	0.3	32
对比例 81	M			46	2.0	1.1	30
对比例 82	N			44	2.5	0.8	15
对比例 83	G			49	1.5	2.5	55
实施例 18	A	B	50	43	0.8	0.8	55
对比例 84	K			40	2.0	0.6	25
对比例 85	M			47	1.6	1.8	20
对比例 86	N			45	1.9	1.1	9
对比例 87	G			50	1.1	3.0	51
实施例 19	A	C	55	44	0.6	1.5	74
对比例 88	K			42	1.8	1.4	40
对比例 89	M			48	1.1	2.5	32
对比例 90	N			46	1.2	1.8	17
对比例 91	G			52	0.8	3.5	56

[0435] 工业应用性

[0436] 根据本发明的高流动性多孔纤维素聚集体以及含有其纤维素粒子和至少一种活性成分的压紧组合物提供优越的成型性和崩解性能。在本发明中, 多孔结构具有晶体结构 I 和初级粒子的聚集; 比表面积处于预定范围内; 粒子内孔体积大; 崩解在水中迅速发生; 静止角低。本发明可以有效地主要用于医疗领域。

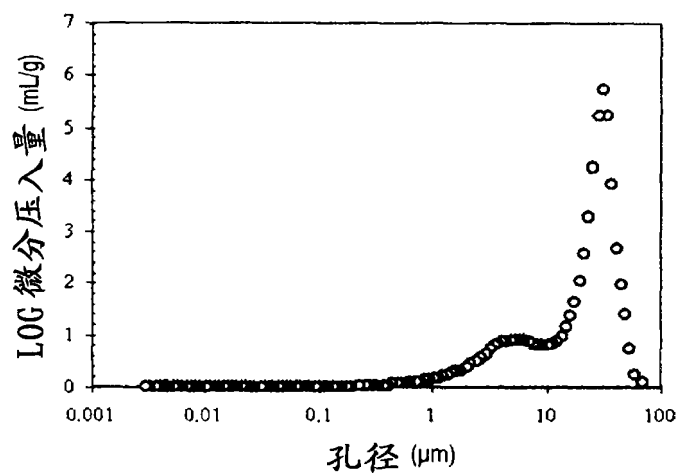


图 1

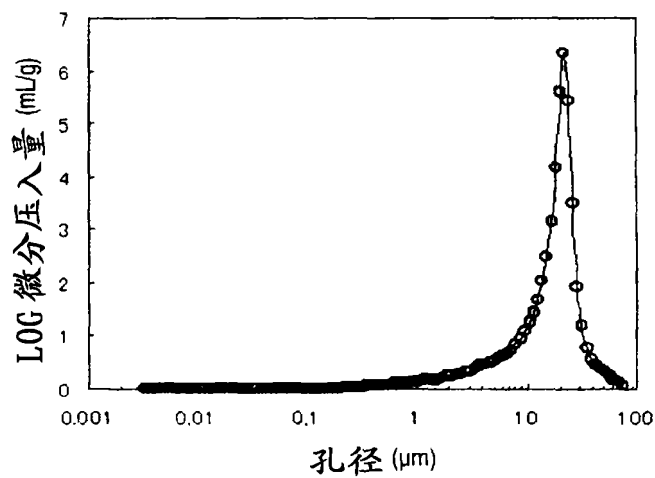


图 2

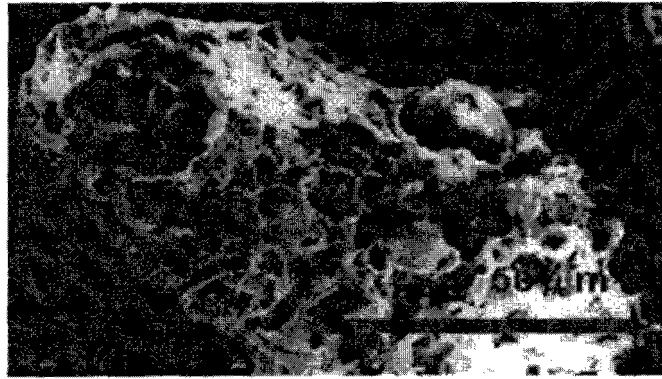


图 3

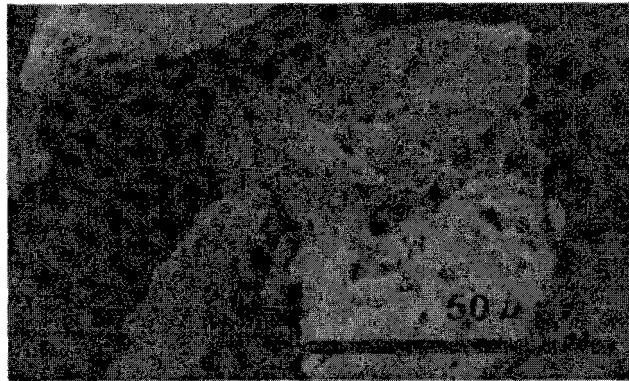


图 4

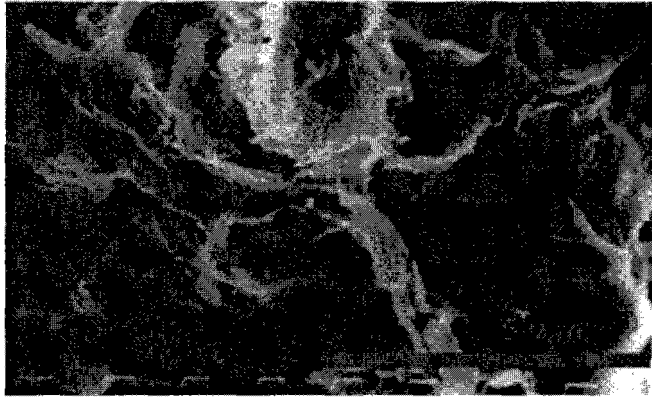


图 5



图 6

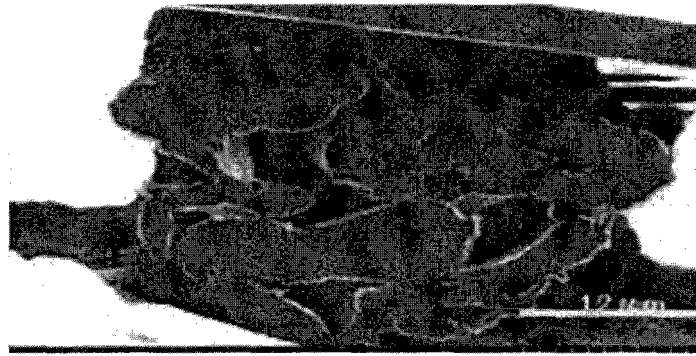


图 7