



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201720428 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：105139213

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K9/20 (2006.01)

A61K47/02 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

(30)優先權：2015/11/30 日本

特願 2015-233138

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

日本

(72)發明人：本田洋介 HONDA, YOSUKE (JP)；大生和博 OBAE, KAZUHIRO (JP)；児玉英世 KODAMA, HANAYO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：2 共 49 頁

(54)名稱

包含纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之複合粒子

(57)摘要

本發明之複合粒子於將纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之合計含量設為 100 質量份時，含有纖維素 50 ～ 80 質量份、無機化合物 10 ～ 40 質量份及羥丙基纖維素 4 ～ 11 質量份。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之複合粒子

【中文】

本發明之複合粒子於將纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之合計含量設為100質量份時，含有纖維素50～80質量份、無機化合物10～40質量份及羥丙基纖維素4～11質量份。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之複合粒子

【技術領域】

本發明係關於一種流動性優異、與活性成分之反應性較低、藉由保持高度之成形性、流動性而可防止打錠障礙的複合粒子。

尤其關於一種適合用作成型體之賦形劑的複合粒子。

【先前技術】

先前，於醫藥、食品、其他化學工業領域等中，於製備含有活性成分之成型體時，廣泛進行使用纖維素粉末作為賦形劑而進行成形。

然而，無機化合物單體其表觀比容過大，可一次性粉末化之量有限。又，無機化合物亦存在飛散等操作問題。因此，研究使用纖維素無機化合物多孔質複合粒子作為賦形劑。

作為一般之錠劑之製造方法，將粉體填充於臼內，利用杵進行壓縮成形而打錠。於藥物易附著於杵之情形時會產生成型體表面剝落之稱為黏附之現象。通常無機化合物單體被用作賦形劑，但無機化合物單體未必可防止黏附。又，無機化合物單體由於表觀比容較大，故而於打錠時粉體之噴流性增大，向臼中之填充性變差，已知有成型體之重量不均之問題、或發生成型體之一部分剝離之稱為錠劑上下剝落(capping)之現象之問題。

又，纖維素粉末儘管為成形性較高之賦形劑，但亦已知存在一旦受潮則成形性降低而無法發揮作為賦形劑之功能之問題、或液體之保持性低於無機化合物之問題。

專利文獻1中記載有藉由將纖維素與矽酸鈣以特定質量比進行漿料化

並加以乾燥而獲得表觀比容為 $7\sim 13\text{ cm}^3/\text{g}$ 之複合粒子的方法。記載意思為該複合粒子由於液體保持率較高，液體保持後之粒子之流動性較高，故而能夠實現於直接打錠法中以開放進料(open feed)方式打錠，打錠障礙較小，成形性較高。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第2012/002253號說明書

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

另一方面，近年來亦要求與活性成分之反應性較低之賦形劑。若將先前之賦形劑與反應性較高之活性成分進行壓縮成形，則存在兩者發生反應而成形體之白色度降低之情況，存在活性成分失活、改性之問題。

鑒於上述課題，本發明之目的在於提供一種不僅於直接打錠法中打錠障礙較小、成形性較高、且與活性成分之反應性較低而適合用作賦形劑的複合粒子。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人為了解決上述課題，經過努力研究，結果發現，將纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素進行複合化而成之複合粒子其粒子之成形性、流動性較高，於將其用作包含活性成分之成型體用之賦形劑之情形時，與活性成分之反應性較低，從而完成本發明。

即，本發明如下所述。

[1]一種複合粒子，其於將纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之合計含量設為100質量份時，

含有纖維素50～80質量份、無機化合物10～40質量份及羥丙基纖維素4～11質量份。

[2]如[1]記載之複合粒子，其表觀比容為 $4\sim 7\text{ cm}^3/\text{g}$ 。

[3]如[1]或[2]記載之複合粒子，其中上述無機化合物為選自由含水二氧化矽、輕質矽酸酐、合成矽酸鋁、氫氧化鋁鎂、偏矽酸鋁酸鎂、矽酸鋁酸鎂、矽酸鈣、含水無水晶型氧化矽、矽酸鎂及含水矽酸鎂所組成之群中之至少1種。

[4]如[3]記載之複合粒子，其中上述無機化合物為矽酸鈣。

[5]如[1]至[4]中任一項記載之複合粒子，其中上述羥丙基纖維素其2質量%水溶液於 20°C 下之黏度為 $2\sim 4000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ ，分子量為 $40000\sim 910000$ 。

[6]如[1]至[5]中任一項記載之複合粒子，其重量平均粒徑為 $20\sim 250\text{ }\mu\text{m}$ 。

[7]一種成型體，其包含如[1]至[6]中任一項記載之複合粒子與活性成分。

[8]如[7]記載之成型體，其中上述活性成分為醫藥用成分或健康食品用成分。

[發明之效果]

本發明之複合粒子由於表觀比容較小，操作性良好，且可使各成型體間之成型體重量及活性成分含量均勻，故而可使成型體中之液體成分成為高含量。並且，本發明之成型體可提供具有充分之硬度、防止黏附/錠劑上下剝落、磨損度較低之成型體。進而與活性成分之反應性較低。

【圖式簡單說明】

圖1係實施例1中所獲得之複合粒子A之SEM照片。

圖2係纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之一次粒子之混合物之SEM照片。

【實施方式】

以下，詳細說明用以實施本發明之形態(以下亦稱為「本實施形態」)。再者，本發明並不限定於以下之本實施形態，可於其要旨之範圍內進行各種變化而實施。

本實施形態之複合粒子含有纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素。

本實施形態中，所謂纖維素係葡萄糖以 β -1,4-葡糖苷鍵連結而成之多糖類，為 $(C_6H_{10}O_5)_n$ 所表示之化合物。本實施形態中，纖維素可為包含由天然物獲得之天然高分子之纖維質物質，亦可為合成纖維素或再生纖維素。

本實施形態中，纖維素較佳為具有纖維素I型之晶體結構。

又，本實施形態之複合粒子中，纖維素較佳為以粒子形狀含有，尤佳為其平均寬度為 $2\sim 30\ \mu\text{m}$ 、平均厚度為 $0.5\sim 5\ \mu\text{m}$ 。若纖維素粒子之平均寬度與平均厚度處於上述範圍，則藉由與無機化合物及羥丙基纖維素進行複合化，可使複合粒子中之細孔發達至充分程度，因此較佳。更佳為纖維素粒子之平均寬度為 $2\sim 25\ \mu\text{m}$ 、平均厚度為 $1\sim 5\ \mu\text{m}$ 。

本實施形態中，纖維素亦可為結晶纖維素。此處，所謂結晶纖維素，為白色之晶質粉末，係利用礦酸等使來自纖維性植物之以漿料之形式製得之 α -纖維素部分地解聚合並經精製而成者。又，結晶纖維素存在各種等級，於本實施形態中，較佳為聚合度顯示 $100\sim 450$ 之結晶纖維素。作為市售品，可使用「Ceolus」PH級、KG級、UF級(均為Asahi Kasei

Chemicals股份有限公司製造)等，最佳為KG級。

又，纖維素粒子之體積平均粒徑較佳為 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ 。較佳為 $10 \sim 50 \mu\text{m}$ 、更佳為 $10 \sim 40 \mu\text{m}$ 。

纖維素之平均聚合度較佳為 $10 \sim 450$ 。更佳為 $150 \sim 450$ 。

本實施形態中，複合粒子含有無機化合物。

無機化合物較佳為水不溶性、且表觀比容為 $10 \sim 50 \text{ cm}^3/\text{g}$ 。作為具體例，例如可列舉：含水二氧化矽、輕質矽酸酐、合成矽酸鋁、氫氧化鋁、偏矽酸鋁酸鎂、矽酸鋁酸鎂、矽酸鈣、含水無水晶型氧化矽、矽酸鎂、含水矽酸鎂。

無機化合物較佳為具有粒子形狀，其體積平均粒徑就可提高纖維素與無機化合物之分散液之濃度之方面而言，較佳為 $10 \sim 50 \mu\text{m}$ 。

作為無機化合物，尤佳為矽酸鈣。所謂矽酸鈣係由 CaO 、 SiO_2 、 H_2O 所構成，其中較佳為 $2\text{CaO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot m\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($1 < m < 2$ 、 $2 < n < 3$)之化學式所表示者。作為市售品，可購買商品名Florite R(富田製藥股份有限公司製造)、商品名Florite RE(CaO_2 為50%以上、 CaO 為22%以上，富田製藥股份有限公司銷售)、(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)等。

一般而言，矽酸鈣為白色粉體，且為水不溶性。矽酸鈣為具有較高之吸液能力、成形性良好之物質。體積平均粒徑為 $10 \sim 40 \mu\text{m}$ ，更佳為 $20 \sim 30 \mu\text{m}$ 。

本實施形態之複合粒子包含羥丙基纖維素。

羥丙基纖維素具有結合性，因此可認為有助於維持纖維素與無機化合物複合化之狀態，並藉此將造粒狀態固定化。然而，藉由含有羥丙基纖

維素而獲得之效果其表現機理並不在於此。

作為羥丙基纖維素，較佳為具有較高之結合性者，作為此種羥丙基纖維素，可列舉「(Ashland Inc.製造，商品名Klucel™)」或「日本曹達股份有限公司製造，商品名Cellini」。

又，本實施形態中，羥丙基纖維素較佳為水溶性。進而，於製成2質量%水溶液時，該水溶液於20℃下之黏度較佳為2~4000 mPa·s，又，分子量較佳為40000~910000(GPC法)。

更佳為2質量%水溶液於20℃下之黏度為6~10 mPa·s，分子量為110000~610000(GPC法)。

基於使用本實施形態之複合粒子作為賦形劑而製造成型體之情形時防止黏附之觀點，認為無機化合物之表觀比容、比表面積越大則越能夠發揮優異之特性，而輕質矽酸酐之該等特性大於矽酸鈣。然而，於本實施形態中，對與纖維素及羥丙基纖維素一併使用之無機化合物進行各種研究，結果明瞭於使用矽酸鈣之情形時發揮最優異之黏附防止效果。

進而，本發明者等人發現，包含將無機化合物與羥丙基纖維素及纖維素進行複合化並使表觀比容儘可能減小而得之複合粒子的賦形劑可提供具有充分之硬度、不會發生黏附/錠劑上下剝落、磨損度較低之成型體，進而與活性成分之反應性較低。

本實施形態中，複合粒子所含之纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之含量相對於該等之合計100質量份，分別為50~80質量份、10~40質量份及4~11質量份。

較佳為含有纖維素60~70質量份、無機化合物10~40質量份及羥丙基纖維素5~10質量份。更佳為纖維素60~65質量份、無機化合物25~35

質量份、羥丙基纖維素5~10質量份。

若複合粒子中之羥丙基纖維素之含量少於4質量份，則將其用作賦形劑而得之成型體會發生黏附。又，若不對複合粒子添加羥丙基纖維素，則將其用作賦形劑而得之成型體之崩解時間較包含羥丙基纖維素之情形增長約4倍，其結果認為與活性成分之反應性變高。

本實施形態中，所謂複合粒子，係指各粒子中包含纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之粒子，較佳為纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素各粒子分別複數個集合而形成大於各粒子之一個集合體(即複合粒子)而成者。

圖1表示此種集合體(複合粒子)之一例之SEM照片。圖1係使用SEM(以倍率200~500倍)觀察實施例之複合粒子所得者。於圖1中，觀察到纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素各粒子，可確認該等複數個集合而形成一個集合體(複合粒子)之形態。再者，為進行比較，圖2表示纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素各粒子單純混合之照片。

該集合體大於纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素各粒子。另一方面，纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素單純之粉體彼此之混合物中，各自的一次粒子個別地存在而不形成集合體(複合粒子)。因此，即便將該等單純混合亦無法獲得如本實施形態之複合粒子般成形性、流動性優異者(賦形劑)。

本實施形態中，複合粒子之表觀比容較佳為 $4\sim 7\text{ cm}^3/\text{g}$ 。若為 $4\text{ cm}^3/\text{g}$ 以上且 $7\text{ cm}^3/\text{g}$ 以下，則可抑制噴流性之增大，於與活性成分混合而製作成型體時可抑制活性成分含量不均或成形性降低。

本實施形態之複合粒子其表觀比容較大，液體保持率較高，流動性

優異。進而，可適用於直接打錠法及濕式打錠法，飛散性較小而操作性優異，防止黏附或錠劑上下剝落等打錠障礙。

本實施形態之複合粒子尤其適合用作將流動性較低、錠劑硬度不易呈現之活性成分製成錠劑等成型體時之賦形劑，作為此種活性成分之具體例，可列舉：感冒藥等非處方藥或中藥等之萃取物粉末、或容易因與打壓賦形劑之摩擦而導致失活之酵素、蛋白等藥物。

又，亦適合用作製造易產生錠劑表面之破裂、缺損、始於內部之剝離、龜裂等打錠障礙之錠劑時之賦形劑。作為此種錠劑之具體例，可列舉：小型錠劑、具有邊緣收縮部等壓縮壓難以均等施加之部位的非圓形之變形錠劑、包含多種、大量藥物之錠劑、含包衣顆粒之錠劑等。

以下對本實施形態之複合粒子之製造方法之一例進行說明。

本實施形態之複合粒子可藉由製備包含纖維素、無機化合物及與羥丙基纖維素之分散液(使纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素分散於介質)並將該分散液加以乾燥而獲得。又，作為其他方法，亦可藉由對纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素進行濕式之強力攪拌(所謂複合化、共處理化、Coproprocessing)而獲得。

首先說明纖維素之準備方法。

纖維素之原料一般而言為含有纖維素之天然物，例如可列舉：木材、竹、麥稈、稻稈、棉花、苧麻、甘蔗渣、洋麻、甜菜、海鞘、細菌纖維素等。原料可為植物性或動物性，亦可將2種以上進行混合。又，亦可將原料水解。尤其於水解之情形時，可列舉：酸水解、鹼氧化分解、熱水分解、蒸氣純化等，亦可將2種以上併用。

水解中，作為使包含纖維素之固形物成分分散之介質，只要為工業

上所使用者，則並無特別限制，可使用水或有機溶劑。作為有機溶劑，例如可列舉：甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、2-甲基丁醇、苜醇等醇類、戊烷、己烷、庚烷、環己烷等烴類、丙酮、乙基甲基酮等酮類。有機溶劑尤佳為醫藥品所使用者，可列舉「醫藥品添加物事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為溶劑者。介質較佳為水。可將2種以上之水、有機溶劑併用。又，亦可利用一種介質暫時分散後去除該介質，其後再進行不同介質中之分散。

本實施形態中，纖維素較佳為具有平均寬度為 $2\sim 30\ \mu\text{m}$ 、平均厚度為 $0.5\sim 5\ \mu\text{m}$ 之粒子形狀。

此種形狀之纖維素粒子例如可藉由將原料纖維素主要沿縱方向撕裂而獲得，更具體而言，可藉由利用高壓均化器對木漿進行處理等、並視需要進行磨碎等機械處理或分級處理、或將兩者適當組合之方法等，而獲得平均寬度、平均厚度控制於特定範圍之纖維素粒子。又，例如亦可篩選纖維素粒子之平均寬度為 $2\sim 30\ \mu\text{m}$ 、平均厚度為 $0.5\sim 5\ \mu\text{m}$ 之漿料而使用。

本實施形態中，水分散狀態下之纖維素粒子之體積平均粒徑較佳為 $10\sim 100\ \mu\text{m}$ 。較佳為 $10\sim 50\ \mu\text{m}$ 、更佳為 $10\sim 40\ \mu\text{m}$ 。

作為水分散狀態下體積平均粒徑為 $10\sim 100\ \mu\text{m}$ 之纖維素粒子之獲得方法，例如存在以下之方法。

- i)對纖維素實施剪斷、磨碎、破碎、粉碎而調整粒徑之方法。
- ii)對纖維素實施爆碎處理等高壓處理，沿長軸方向分割纖維素粒子，視需要施加剪斷力而調整粒徑之方法。
- iii)藉由對纖維素實施化學處理而調整粒徑之方法。

可採用上述任一種方法，亦可將上述方法中之2種以上併用。又，上

述i)及ii)之方法可以濕式進行，亦可以乾式進行，亦可將該等併用。

作為上述i)及ii)中之剪斷方法，例如可列舉：可攜式攪拌器、立體攪拌器、側面攪拌器等單向旋轉式、多軸旋轉式、往復反轉式、上下移動式、旋轉+上下移動式、管路式等使用攪拌翼之剪斷方法，管線攪拌器等噴流式攪拌剪斷方法，使用高剪斷均化器、高壓均化器、超音波均化器等之處理方法，捏合機之類的軸旋轉擠出式剪斷方法等。

又，作為上述i)中之粉碎方法，可列舉：篩磨機、錘磨機等篩式粉碎方法、快速磨機等翼旋轉剪切篩式粉碎方法、噴射磨機等氣流式粉碎方法、球磨機、振動球磨機等球式粉碎方法、翼攪拌式粉碎方法等。上述方法可將2種以上併用。

進而，纖維素粒子之體積平均粒徑亦可藉由調整纖維素之水解或分散步驟之條件、尤其對包含纖維素之溶液之攪拌力而控制於所需範圍。

一般而言，若提高水解溶液之酸及鹼之濃度、或反應溫度，則纖維素之聚合度降低，而存在分散液中之纖維素之體積平均粒徑變小之傾向，又，若增強對溶液之攪拌力，則存在纖維素粒子之體積平均粒徑變小之傾向。

其次，對製備包含纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之分散液之步驟進行說明。

該分散液可藉由使纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素分散於介質而製備。具體而言，可列舉下述方法。

i)向介質中添加預先將纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素進行混合所得者而製作分散液之方法。

ii)於纖維素分散液中添加無機化合物及羥丙基纖維素而製作分散液

之方法。

iii)將羥丙基纖維素與纖維素添加至分散介質中使之分散而獲得分散液，於其中添加無機化合物而製作分散液之方法。

iv)將羥丙基纖維素添加混合至纖維素分散液中，於所獲得者中添加無機化合物而製作分散液之方法。

v)於分散有無機化合物之分散液中添加纖維素與羥丙基纖維素而製作分散液之方法。

分散液之介質(分散介質)並無限定，可使用各種有機溶劑，例如可列舉乙醇、異丙醇等。

作為各成分之添加方法，只要為通常所採用之方法，則並無特別限制。具體而言，可列舉使用小型抽吸輸送裝置、空氣輸送裝置、鬥式輸送機、壓送式輸送裝置、真空輸送機、振動式定量送料機、噴霧器、漏斗等之添加方法。可連續地添加，亦可一次性投入。

作為混合方法，只要為通常所採用之方法，則並無特別限制。具體而言，可使用V型、W型、雙錐型、貨櫃型混合機等容器旋轉式混合機、高速攪拌型、萬能攪拌型、帶型、PUG型、諾塔型混合機等攪拌式混合機、高速流動式混合機、滾筒式混合機、流動層式混合機。又，亦可為振盪機等容器振動式混合機，可攜式攪拌器、立體攪拌器、側面攪拌器等單向旋轉式、多軸旋轉式、往復反轉式、上下移動式、旋轉+上下移動式、管路式等使用攪拌翼之分散方法，管線攪拌器等噴流式攪拌分散方法，使用高剪斷均化器、高壓均化器、超音波均化器等之處理方法，例如捏合機之軸旋轉擠出式剪斷方法，可將2種以上併用。

藉由上述操作所獲得之分散液中之纖維素、無機化合物及羥丙基纖維

素之合計濃度較佳為設為5~40質量%。就藉由將分散液加以乾燥而獲得之複合粒子之流動性之方面而言較佳為5質量%以上，就壓縮成形性之方面而言較佳為40質量%以下。更佳為5~30質量%，進而較佳為5~20質量%。

其次，對使包含纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之分散液乾燥之步驟進行說明。

藉由將經過上述操作所獲得之分散液加以乾燥，可獲得本實施形態之複合粒子。乾燥方法並無特別限制，例如可列舉：冷凍乾燥、噴霧乾燥、轉筒乾燥、櫃式乾燥、氣流乾燥、真空乾燥等。亦可將2種以上併用。於噴霧乾燥時，噴霧方法可為圓盤式、加壓噴嘴、加壓二流體噴嘴、加壓四流體噴嘴等任一種噴霧方法，亦可將2種以上併用。

再者，於採用上述噴霧乾燥時，為了降低分散液之表面張力，可於分散液中添加微量之水溶性高分子、界面活性劑，為了促進介質之氣化速度，可添加發泡劑或可產生氣體之物質，又，亦可於分散液中添加氣體。於以下揭示水溶性高分子、界面活性劑、發泡劑、可產生氣體之物質、氣體之具體例。再者，上述水溶性高分子、界面活性劑、可產生氣體之物質只要於乾燥前添加即可，其添加順序並無特別限制。又，亦可分別將2種以上併用。

作為水溶性高分子，可列舉：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、阿拉伯膠、澱粉糊等「醫藥品添加劑事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中記載之水溶性高分子類。

作為界面活性劑，可列舉：磷脂質、甘油脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪

酸酯、山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯鯨蠟基醚、聚氧乙烯硬脂基醚、聚氧乙烯壬基苯醚、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚山梨醇酯、山梨醇酐單油酸酯、單硬脂酸甘油酯、單氧乙烯山梨醇酐單棕櫚酸酯、單氧乙烯山梨醇酐單硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、山梨醇酐單棕櫚酸酯、月桂基硫酸鈉等「醫藥品添加劑事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為界面活性劑者。

作為發泡劑，可列舉：酒石酸、碳酸氫鈉、馬鈴薯澱粉、檸檬酸酐、藥用皂、月桂基硫酸鈉、月桂酸二乙醇胺、聚桂醇等「醫藥品添加劑事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中記載之發泡劑類。

作為產生氣體之物質，可列舉：碳酸氫鈉、碳酸氫銨等藉由熱分解而產生氣體之碳酸氫鹽類，碳酸鈉、碳酸銨等藉由與酸反應而產生氣體之碳酸鹽類等。其中，於使用上述碳酸鹽類時，較佳為與酸一併使用。作為酸，可列舉：檸檬酸、乙酸、抗壞血酸、己二酸等有機酸類，鹽酸、硫酸、磷酸、硝酸等質子酸，氟化硼等路易斯酸等。尤佳為用作醫藥品、食品者。

作為氣體，可使氮氣、二氧化碳、液化石油氣、二甲醚等氣體類含浸於分散液中。

本實施形態之複合粒子係藉由於纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素存在於分散液中之狀態下將該等同時乾燥而形成。認為若於纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素均質地聚集之狀態下使介質蒸發，則發生毛細凝結作用，纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素緊密地凝聚。即便對使纖維素、無機化合物或羥丙基纖維素各自單獨地乾燥所得者添加及混合剩餘成分，亦並非複合化，因此無法獲得上述凝聚體結構。

再者，於分散液中之纖維素粒子具有如上所述之特定範圍之平均寬度、平均厚度之情形時，對因乾燥時之毛細凝結所引起之過度之粒子凝聚的抑制效果尤為顯著，可於複合粒子內形成較大之細孔體積。

再者，若藉由如上所述之方法製造複合粒子，則儘管亦會存在纖維素單獨粒子、無機化合物單獨粒子或羥丙基纖維素單獨粒子等殘留於複合粒子粉體中之情況，但可不將該等分離而直接使用。

本實施形態之成型體可藉由將包含本實施形態之複合粒子與活性成分、例如本實施形態之複合粒子與活性成分之混合物進行成形而製造。以下對本實施形態之成型體進行說明。

本實施形態之成型體中，活性成分與複合粒子之含量並無限定，例如可於0.001~99質量%之範圍內使用活性成分，於1~99.999質量%之範圍內使用複合粒子。就確保活性成分之效果之方面而言，活性成分較佳為0.001質量%以上，就實用上之硬度、磨損度、崩解性之方面而言，較佳為99質量%以下。更佳為成型體中包含1~90質量%之複合粒子。

於活性成分為液狀(例如於25℃下為液狀)之情形時，由於會發生黏附或錠劑上下剝落等打錠障礙，故而於成型體中之含量有限。然而，本實施形態之複合粒子兼備較高之液體保持性與較高之成形性，因此於使用本實施形態之複合粒子作為賦形劑之情形時，能夠於成型體中調配超過20質量%之液狀成分。液狀活性成分之含量較佳為21~50質量%，尤佳為21~30質量%。

再者，目前市售之成型體中之乙酸維生素E酯含量最大為100 mg/錠劑總量500 mg，未發現有調配量超過20質量%者。若使用本實施形態之複合粒子，則能夠使液狀活性成分之含量多於20質量%，結果，例如於上

述市售之乙酸維生素E酯錠劑中，若為調配液狀活性成分21～50質量%之情形，則若將活性分量設為一定(100 mg)，則能夠使成型體實現250～480 mg之範圍之小型化，相反地，若將錠劑重量設為一定(500 mg)，則能夠於105～250 mmg之範圍內增加液狀活性分量。

一片錠劑中之乙酸維生素E酯之含量較佳為120～200 mg、更佳為120～150 mg。

本實施形態之成型體可藉由造粒、整粒、打錠等公知方法進行加工。本實施形態之複合粒子尤其適用於打錠成形。藉由於上述範圍內包含本實施形態之複合粒子與活性成分，可藉由直接打錠法製造具有充分硬度之成型體。又，本實施形態之複合粒子除了直接打錠法以外，亦適用於乾式顆粒壓縮法、濕式顆粒壓縮法、後末法、以預先壓縮成形之錠劑作為內核而製造多核錠之方法、將預先壓縮所得之複數個成型體重疊後再次壓縮而製造多層錠之方法等。

於本實施形態中，所謂活性成分係表現出生理活性之物質，可列舉：醫藥品用成分、健康食品用成分、農藥成分、肥料成分、飼料成分、食品成分、化妝品成分、色素、香料、金屬、陶瓷、觸媒、界面活性劑等。醫藥品用成分、健康食品用成分為較佳活性成分。

作為醫藥品用成分，例如可列舉：解熱鎮痛消炎藥、催眠鎮靜藥、睡意抑制藥、鎮暈藥、兒童鎮痛藥、健胃藥、製酸藥、消化藥、強心藥、心律不整用藥、降壓藥、血管擴張藥、利尿藥、抗潰瘍藥、整腸藥、骨質疏鬆治療藥、鎮咳去痰藥、抗哮喘藥、抗菌劑、頻尿改善劑、滋養強壯劑、維生素劑等，較佳為經口投予者。

醫藥品成分可單獨使用，亦可將2種以上併用。具體而言，例如可列

舉：阿司匹林、阿司匹林鋁、乙醯胺酚、乙水楊胺、水楊醯水楊酸、水楊醯胺、乳醯乙氧基苯胺、鹽酸氮異丙嗪、鹽酸雙苯比拉林、鹽酸苯海拉明、鹽酸二苯特羅、鹽酸曲普利啶、鹽酸曲吡那敏、鹽酸桑西胺、鹽酸芬乙吡、鹽酸甲地吡、水楊酸苯海拉明、二苯二磺酸卡比沙明、酒石酸阿利馬吡、鞣酸苯海拉明、茶氯酸二苯拉林、萘二磺酸美海屈林、亞甲基二水楊酸異丙吡、馬來酸卡比沙明、dl-馬來酸氯苯那敏、d-馬來酸氯苯那敏、磷酸二苯特羅、鹽酸阿洛拉胺、鹽酸氯哌斯汀、檸檬酸噴托維林(pentoxifyverine citrate/carbetapentane citrate)、檸檬酸替培啶、地布酸鈉、氫溴酸右美沙芬、右美沙芬酚酞啉、海苯酸替培啶、芬地柞酸氯哌斯汀、磷酸可待因、磷酸二氫可待因、鹽酸那可丁、那可丁、dl-鹽酸甲基麻黃鹼、dl-糖精鹽甲基麻黃鹼、愈創木酚磺酸鉀、哌芬那辛、苯甲酸鈉、咖啡因、無水咖啡因、維生素B1及其衍生物以及該等之鹽類、維生素B2及其衍生物以及該等之鹽類、維生素C及其衍生物以及該等之鹽類、橙皮苷及其衍生物以及該等之鹽類、維生素B6及其衍生物以及該等之鹽類、菸鹼醯胺、泛酸鈣、胺基乙酸、矽酸鎂、合成矽酸鋁、合成水滑石、氧化鎂、二羥基鋁胺基乙酸鹽(甘胺酸鋁)、氫氧化鋁凝膠(乾燥氫氧化鋁凝膠形式)、乾燥氫氧化鋁凝膠、氫氧化鋁·碳酸鎂混合乾燥凝膠、氫氧化鋁·碳酸氫鈉之共沈澱生成物、氫氧化鋁·碳酸鈣·碳酸鎂之共沈澱生成物、氫氧化鎂·硫酸鋁鉀之共沈澱生成物、碳酸鎂、偏矽酸鋁酸鎂、鹽酸雷尼替丁、西咪替丁、法莫替丁、萘普生、雙氯芬酸鈉、吡羅昔康、萘、吲哚美辛、酮洛芬、布洛芬、鹽酸地芬尼多、鹽酸雙苯比拉林、鹽酸苯海拉明、鹽酸異丙吡、鹽酸美克洛吡、茶苯海明、鞣酸苯海拉明、鞣酸芬乙吡、茶氯酸二苯拉林、富馬酸苯海拉明、亞甲基二水楊酸異丙

啡、氫溴酸東莨菪鹼、鹽酸羥苻利明、鹽酸雙環維林、鹽酸美噻噸、甲溴阿托品、甲溴辛托品、甲溴東莨菪鹼、甲溴-1-莨菪素、甲溴貝那替啡、顛茄浸膏、異丙碘銨、二苯基哌啶基甲基二氧戊環碘化物、鹽酸罌粟鹼、胺基苯甲酸、草酸銨、哌啶基乙醯胺基苯甲酸乙酯、胺茶鹼、二羥丙茶鹼、茶鹼、碳酸氫鈉、呋喃硫胺、硝酸異山梨酯、麻黃鹼、頭孢氨苄、安比西林、磺基異噁唑、硫糖鋁、烯丙基異丙基乙醯脲、溴異戊醯脲等、麻黃、天竺子、黃砒、遠志、甘草、桔梗、車前子、車前草、美遠志、貝母、茴香、黃柏、黃連、莪術、洋甘菊、桂皮、龍膽、牛黃、獸膽(包括熊膽)、沙參、生薑、蒼術、丁香、陳皮、白術、地龍、竹節人參、人參、纈草、牡丹皮、山椒及該等之萃取物等、胰島素、抗利尿激素、干擾素、尿激酶、沙雷肽酶、生長抑素等「日本藥典」、「日本藥典醫藥外品規格」、「USP」、「NF」、「EP」中記載之醫藥品用成分等，可單獨使用自上述中選擇之1種，亦可將2種以上併用。

作為健康食品用成分，只要是以健康增強為目的所調配之成分，則並無限定，例如可列舉：青汁粉末、配糖基、巴西蘑菇、南非醉茄、蝦紅素、西印度櫻桃、胺基酸(纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、組胺酸、胱胺酸、酪胺酸、精胺酸、丙胺酸、天冬胺酸、海藻粉末、麩醯胺酸、麩胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸等)、海藻酸、銀杏葉萃取物、沙丁魚肽、薑黃、糖醛酸、紫花馬蘭菊、刺五加、寡糖、油酸、核蛋白、鯉魚肽、兒茶素、鉀、鈣、類胡蘿蔔素、藤黃果、L-肉鹼、幾丁聚糖、共軛亞麻油酸、木立蘆薈、匙羹藤萃取物、檸檬酸、貓須草(kumis kuting)、甘油酯、甘油、胰高血糖素、薑黃素、葡糖胺、L-麩醯胺酸、綠藻、苔莓萃取物、貓爪草、鎳、酵素、高

麗人參萃取物、輔酶Q10、膠原蛋白、膠原蛋白肽、毛喉鞘蕊花(Coleus forskohlii)、軟骨素、洋車前外殼粉末、山楂萃取物、皂苷、脂質、L-胱胺酸、紫蘇萃取物、Citrimax、脂肪酸、植物固醇、種子萃取物、螺旋藻、角鯊烯、歐洲白柳、腦醯胺、硒、聖約翰草萃取物、大豆異黃酮、大豆皂苷、大豆肽、大豆卵磷脂、單糖、蛋白質、穗花牡荊萃取物、鐵、銅、二十二碳六烯酸、生育三烯酚、納豆激酶、納豆菌培養萃取物、菸鹼酸鈉、菸鹼酸、二糖、乳酸菌、大蒜、鋸葉棕、發芽米、薏苡萃取物、花草茶萃取物、纈草(Valerian)萃取物、泛酸、玻尿酸、生物素、吡啶甲酸鉍、維生素A、A2、維生素B1、B2、B6、維生素B12、維生素C、維生素D、維生素E、維生素K、羥基酪醇、雙歧桿菌、啤酒酵母、低聚果糖、類黃酮、假葉樹萃取物、黑升麻、藍莓、西梅萃取物、前花青素、蛋白質(Protein)、蜂膠、鳳梨酵素、益生菌、磷脂醯膽鹼、磷脂醯絲胺酸、β-胡蘿蔔素、肽、紅花萃取物、舞茸萃取物、瑪卡萃取物、鎂、水飛薊、錳、線粒體、礦物質、黏多醣、褪黑激素、桑黃、黃香草木樨萃取物粉末、鉬、蔬菜粉末、葉酸、乳糖、茄紅素、亞麻油酸、類脂酸、磷、葉黃素、卵磷脂、迷迭香酸、蜂王漿、DHA、EPA等。

又，活性成分可為粉體狀、晶體狀、液體狀、半固體狀等任一種形態，適宜為液體狀活性成分。又，基於控制溶出、減輕苦味等目的，亦可為具有包衣或經膠囊化之活性成分。活性成分亦可使用於介質中溶解、懸浮、乳化者。活性成分亦可併用複數種。

作為液體狀活性成分，可列舉：替普瑞酮、吲哚美辛法尼酯、四烯甲萘醌、植物甲萘醌、維生素A油、苯戊醇、維生素D、維生素E等維生素類、DHA(二十二碳六烯酸)、EPA(二十碳五烯酸)、肝油等高級不飽和脂

肪酸類、輔酶Q類、甜橙油、檸檬油、胡椒薄荷油等油溶性香味料等「日本藥典」、「日本藥典醫藥外品規格」、「USP」、「NF」、「EP」中記載之醫藥品用成分等。又，維生素E存在各種同族體、衍生物，例如可列舉：dl- α -維生素E、乙酸dl- α -維生素E酯、乙酸維生素E酯、乙酸d- α -維生素E酯等，只要於25℃下為液狀，則並無特別限定，較佳為黏度處於3~10000 mPa·s之範圍者。若黏度適宜，則向複合體擔載液體成分後複合粒子之成形性、流動性之均衡性優異，因此較佳。尤佳為乙酸維生素E酯。

作為半固體狀活性成分，可列舉：地龍、甘草、桂皮、芍藥、牡丹皮、纈草、山椒、生薑、陳皮、麻黃、天竺子、黃硃、遠志、桔梗、車前子、車前草、石蒜、美遠志、貝母、茴香、黃柏、黃連、莢術、洋甘菊、龍膽、牛黃、獸膽、沙參、生薑、蒼術、丁香、陳皮、白術、竹節人參、人參、葛根湯、桂枝湯、香蘇散、紫胡桂枝湯、小紫胡湯、小青龍湯、麥門冬湯、半夏厚朴湯、麻黃湯等中藥或天然藥萃取物類、牡蠣肉萃取物、蜂膠及蜂膠萃取物、輔酶Q類等。

再者，成型後之活性成分之結晶之狀態可與成形前之狀態相同亦可不同，就穩定性方面而言較佳為相同。

本實施形態之成型體除了活性成分及複合粒子以外，亦可自由地視需要包含其他賦形劑、崩解劑、結合劑、流動化劑、潤滑劑、矯味劑、香料、著色劑、甜味劑等添加劑。添加劑可將2種以上併用。

作為其他賦形劑，可列舉：丙烯酸澱粉、L-天冬胺酸、胺基乙基磺酸、胺基乙酸、飴(粉)、阿拉伯膠、阿拉伯膠粉末、海藻酸、海藻酸鈉、 α 化澱粉、肌醇、乙基纖維素、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、氯化鈉、橄欖油、高嶺土、可可脂、酪蛋白、果糖、輕石粒、羧甲基纖維素、羧甲基纖

維素鈉、含水二氧化矽、乾燥酵母、乾燥氫氧化鋁凝膠、乾燥硫酸鈉、乾燥硫酸鎂、瓊脂、瓊脂粉末、木糖醇、檸檬酸、檸檬酸鈉、檸檬酸二鈉、甘油、甘油磷酸鈣、葡萄糖酸鈉、L-麩醯胺酸、黏土、黏土顆粒、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、矽酸鋁酸鎂、矽酸鈣、矽酸鎂、輕質矽酸酐、輕質液態石蠟、桂皮粉末、結晶纖維素、結晶纖維素·羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素(顆粒)、g-異可膠、合成矽酸鋁、合成水滑石、芝麻油、小麥粉、小麥澱粉、小麥胚芽粉、米粉、米澱粉、乙酸鉀、乙酸鈣、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、紅花油、白蜂蠟、氧化鋅、氧化鈦、氧化鎂、 β -環糊精、二羥基鋁胺基乙酸鹽、2,6-二丁基-4-甲基苯酚、二甲基聚矽氧烷、酒石酸、酒石酸氫鉀、燒石膏、蔗糖脂肪酸酯、氫氧化鋁鎂、氫氧化鋁·凝膠、氫氧化鋁·碳酸氫鈉共沈澱物、氫氧化鎂、角鯊烷、硬脂醇、硬脂酸、硬脂酸鈣、硬脂酸聚羥氧酯、硬脂酸鎂、精製明膠、精製蟲膠、精製白糖、精製白糖球狀顆粒、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇1000單鯨蠟基醚、明膠、山梨醇酐脂肪酸酯、D-山梨糖醇、磷酸三鈣、大豆油、大豆不皂化物、大豆卵磷脂、脫脂粉乳、滑石、碳酸銨、碳酸鈣、碳酸鎂、中性無水硫酸鈉、低取代度羥丙基纖維素、葡聚糖、糊精、天然矽酸鋁、玉米澱粉、黃耆膠粉末、二氧化矽、Newkalgen 204、乳酸鈣、乳糖、par filler 101、白蟲膠、白凡士林、白土、白糖、白糖·澱粉球狀顆粒、裸麥綠葉萃取物粉末、裸麥芽葉青汁乾燥粉末、蜂蜜、石蠟、馬鈴薯澱粉、半消化體澱粉、人血清白蛋白、羥丙基澱粉、羥丙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、植酸、葡萄糖、葡萄糖水合物、部分 α 化澱粉、支鏈澱粉、丙二醇、粉末還原麥芽糖糖漿、粉末纖維素、果膠、膨潤土、聚丙烯酸鈉、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯

(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚苯乙烯磺酸鈉、聚山梨醇酯、聚乙烯醇縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇(分子量1500~6000)、麥芽糖醇、麥芽糖、D-甘露醇、飴糖、肉豆蔻酸異丙酯、無水乳糖、無水磷酸氫鈣、無水磷酸鈣造粒物、偏矽酸鋁酸鎂、甲基纖維素、棉籽粉、棉籽油、木蠟、單硬脂酸鋁、單硬脂酸甘油酯、山梨醇酐單硬脂酸酯、藥用碳、花生油、硫酸鋁、硫酸鈣、粒狀玉米澱粉、液態石蠟、dl-蘋果酸、磷酸一氫鈣、磷酸氫鈣、磷酸氫鈣造粒物、磷酸氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈣、磷酸二氫鈉等「醫藥品添加劑事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為賦形劑者。

作為崩解劑，可列舉：交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、低取代度羥丙基纖維素等纖維素類、羧甲基澱粉鈉、羥丙基澱粉、米澱粉、小麥澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、部分 α 化澱粉等澱粉類、交聯聚維酮、交聯聚維酮共聚物等合成高分子等「醫藥品添加物事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為崩解劑者。

作為結合劑，可列舉：白糖、葡萄糖、乳糖、果糖等糖類、甘露醇、木糖醇、麥芽糖醇、赤蘚糖醇、山梨糖醇等糖醇類、明膠、支鏈澱粉、角叉菜膠、刺槐豆膠、瓊脂、聚葡甘露糖(Glucomannan)、三仙膠、羅望子膠、果膠、海藻酸鈉、阿拉伯膠等水溶性多糖類、結晶纖維素、粉末纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素等纖維素類、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 化澱粉、澱粉糊等澱粉類、聚乙烯吡咯啉酮、羧基乙烯基聚合物、聚乙烯醇等合成高分子類、磷酸氫鈣、碳酸鈣、合成水滑石、矽酸鋁酸鎂等無機化合物類等「醫藥品添加物事典」(藥事日報社股份有限公司發行)

中分類為結合劑者。

作為流動化劑，可列舉：含水二氧化矽、輕質矽酸酐等矽化合物類等或矽酸鈉類之濕式氧化矽、矽酸鈣、反丁烯二酸硬脂酯鈉(商品名「PRUV」JRS製造)等「醫藥品添加物事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為流動化劑者。

作為潤滑劑，可列舉：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、蔗糖脂肪酸酯、滑石、富克林(Fujicalin)、反丁烯二酸硬脂酯鈉(商品名「PRUV」JRS製造)等「醫藥品添加物事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為潤滑劑者。

作為矯味劑，可列舉：麩胺酸、反丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸、檸檬酸鈉、酒石酸、蘋果酸、抗壞血酸、氯化鈉、1-薄荷腦等「醫藥品添加物事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為矯味劑者。

作為香料，可列舉：柳橙、香草、草莓、酸乳酪、薄荷腦、茴香油、桂皮油、苦橙油、薄荷油等油類、綠茶粉末等「醫藥品添加物事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為著香劑、香料者。

作為著色劑，可列舉：食用紅色3號、食用黃色5號、食用藍色1號等食用色素、葉綠素銅鈉、氧化鈦、核黃素等「醫藥品添加物事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為著色劑者。

作為甜味劑，可列舉：阿斯巴甜、糖精、甘草酸二鉀、甜菊、麥芽糖、麥芽糖醇、飴糖、甘茶粉末等「醫藥品添加物事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為甜味劑者。

作為成型體之形態，並無特別限定，例如於用於醫藥品之情形時，可列舉：錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、丸劑之固體製劑等。

以下，對作為本實施形態之成型體之較佳具體例的錠劑進行說明。

藉由對包含本實施形態之複合粒子、活性成分、及視需要之其他添加劑者進行打錠而可獲得錠劑。本實施形態之複合粒子由於壓縮成形性優異，故而可於相對較低之壓縮壓下獲得實用之錠劑。由於以較低之壓縮壓即可成形打錠，故而可維持錠劑內之空隙(導水管)，從而適用於如在口腔內迅速崩解之口腔內崩解錠。並且，本實施形態之複合粒子亦適用於一次性或分階段地將數種組成之成分壓縮成型之多層錠或有核錠，對成型體賦予優異硬度，抑制打錠障礙、抑制層間剝離及龜裂之效果較高。進而，本實施形態之複合粒子其粒子本身之分割性優異，因此容易均勻地分割錠劑，亦適用於割線錠等。

又，一般而言，複合粒子具有多孔質結構，複合粒子本身不僅對微粒子狀藥物、亦對懸浮液狀藥物、溶液狀成分等液體成分具有優異之保持性，因此本實施形態之複合粒子之成型體亦具有優異之液體成分保持性。因此，於對錠劑疊層或塗覆懸浮液狀或溶液狀之成分時，亦具有防止塗層等外層剝離之效果。因此，本實施形態之複合粒子亦適用於疊層而成之錠劑或具有塗層之錠劑(糖衣錠劑、積層有碳酸鈣等成分之錠劑等)。

以下，對包含活性成分與本實施形態之複合粒子之成型體之製造方法進行說明。再者，其僅為一示例，本發明並不限於下述記載。

作為成型體之成形方法，可列舉將活性成分與本實施形態之複合粒子加以混合後進行壓縮成型之方法。此時，除了活性成分以外，亦可視需要調配上述添加劑。添加順序並無特別限制，可列舉下述成形方法。

1)將活性成分、本實施形態之複合粒子、及視需要之添加劑一次性混合後壓縮成型之方法。

2)將活性成分與流動化劑或潤滑劑等添加劑混合後，混合本發明之複合粒子與視需要之其他添加劑後壓縮成型之方法。

3)對藉由1)或2)所獲得之壓縮成型用混合粉末進而添加潤滑劑並混合後壓縮成型之方法。

各成分之添加方法只要為通常採用之方法則並無特別限制，可使用小型抽吸輸送裝置、空氣輸送裝置、鬥式輸送機、壓送式輸送裝置、真空輸送機、振動式定量送料機、噴霧器、漏斗等連續添加或一次性投入。

混合方法只要為通常採用之方法則並無特別限制，可使用V型、W型、雙錐型、貨櫃型混合機等容器旋轉式混合機、或高速攪拌型、萬能攪拌型、帶型、PUG型、諾塔型混合機等攪拌式混合機、高速流動式混合機、滾筒式混合機、流動層式混合機。又，亦可使用振盪機等容器振動式混合機。

壓縮成形方法只要為通常採用之方法則並無特別限制，可為使用臼與杵而壓縮成形為所需形狀之方法、預先壓縮成形為片狀後切割成所需形狀之方法。作為壓縮成形機，例如可使用靜壓加壓機、製塊輥型加壓機、平滑輥型加壓機等輥式加壓機、單衝壓片打錠機、旋轉打錠機等壓縮機。

於使用難溶或不溶於水之活性成分之情形時，一般可列舉下述壓縮成形方法。

A)對活性成分實施粉碎後，與本實施形態之複合粒子與視需要之其他成分加以混合後壓縮成型之方法。

B)使活性成分溶解或分散於水、有機溶劑或溶解輔助劑等後，與本實施形態之複合粒子與視需要之其他添加劑加以混合，視需要蒸餾去除水或有機溶劑後壓縮成型之方法。

本實施形態之複合粒子尤其適合用於藉由上述B)之方法進行壓縮成形之情形。方法B)中，由於經過暫且使難溶或不溶於水之活性成分溶解或分散之步驟，故而可使活性成分牢固地擔載於複合粒子上。藉此，可防止於壓縮成形時活性成分出現分離或滲出，抑制黏附。

本實施形態之複合粒子由於壓縮成形性及流動性較高，故而即便於上述B)之情形時，亦可藉由壓縮成形而製作重量差異較小之錠劑。

上述B)之方法適用於活性成分為用於醫藥品之藥物、且併用作為分散介質之聚乙二醇等液狀介質之情形。使用聚乙二醇等之目的在於，於活性成分在體內被吸收時，藉由於血中由聚乙二醇被覆活性成分，而使具有易被肝臟代謝之性質之活性成分之藥效得以持續。

上述B)之方法中，用以輔助溶解之有效方法為併用作為溶解輔助劑之水溶性高分子或界面活性劑，使活性物質分散於介質中而使用。

上述B)之方法中，作為有機溶劑，只要為用於醫藥品者，則並無特別限制，例如可列舉甲醇、乙醇等醇類、丙酮等酮類等「醫藥品添加劑事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為溶劑者，亦可將2種以上併用。

上述B)之方法中，關於作為溶解輔助劑之水溶性高分子，例如可列舉：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、澱粉糊等「醫藥品添加劑事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中記載之水溶性高分子，亦可將2種以上併用。

關於作為溶解輔助劑之油脂，例如可列舉：硬脂酸單甘油酯、硬脂酸三甘油酯、硬脂酸蔗糖酯、液態石蠟等石蠟類、巴西棕櫚蠟、氫化蓖麻

油等氫化油類、蓖麻油、硬脂酸、硬脂醇、聚乙二醇等「醫藥品添加劑事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中記載之油脂，亦可將2種以上併用。

作為溶解輔助劑中之界面活性劑，例如可列舉：磷脂質、甘油脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯鯨蠟基醚、聚氧乙烯硬脂基醚、聚氧乙烯壬基苯醚、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚山梨醇酯、山梨醇酐單油酸酯、單硬脂酸甘油酯、單氧乙烯山梨醇酐單棕櫚酸酯、單氧乙烯山梨醇酐單硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、山梨醇酐單棕櫚酸酯、月桂基硫酸鈉等「醫藥品添加劑事典」(藥事日報社股份有限公司發行)中分類為界面活性劑者，亦可將2種以上併用。

上述B)之方法中，作為溶解或分散方法，只要為通常採用之溶解、分散方法，則並無特別限制，可使用可攜式攪拌器、立體攪拌器、側面攪拌器等單向旋轉式、多軸旋轉式、往復反轉式、上下移動式、旋轉+上下移動式、管路式等使用攪拌翼之攪拌混合方法，管線攪拌器等噴流式攪拌混合方法，氣體吹入式攪拌混合方法，使用高剪斷均化器、高壓均化器、超音波均化器等之混合方法，使用振盪機之容器振動式混合方法等。

又，本實施形態之複合粒子具有多孔質結構，複合粒子本身對藥物等活性成分之保持性優異，因此可將於細孔內擔載有活性成分之粒子直接以細粒形式使用，亦可進行造粒而以顆粒形式使用，亦可對該等進行壓縮成形。

作為使複合粒子擔載活性成分之方法，只要為公知方法則並無特別限制，可列舉以下方法等。

i)微粒子狀活性成分之情形：藉由將活性成分與本實施形態之複合粒子加以混合而使活性成分擔載於複合粒子之細孔內之方法。

ii)粉末狀活性成分之情形：藉由將活性成分與本實施形態之複合粒子高速地混合而強行使複合粒子擔載活性成分之方法。

iii)暫時將活性成分製成溶液或分散液，將該分散液與本實施形態之複合粒子混合，使活性成分擔載於複合粒子後，視需要加以乾燥之方法。

iv)昇華性活性成分之情形：將活性成分與本實施形態之複合粒子加以混合，藉由加熱及/或減壓而使活性成分昇華吸附至複合粒子之細孔內之方法。

v)於加熱前或加熱過程中將活性成分與本實施形態之複合粒子加以混合，對混合物進行加熱使之熔融之方法。

上述方法可將2種以上併用。

本實施形態之複合粒子除了如上所述進行壓縮成形而製成錠劑使用以外，由於固體、液狀成分之保持性亦優異，故而尤其為了改善流動性、耐黏連性、耐凝聚性亦可製成顆粒劑或散劑使用。再者，上述細粒、顆粒亦可進而經塗覆。

作為顆粒劑、散劑之製造方法，使用例如乾式造粒、濕式造粒、加熱造粒、噴霧乾燥、微膠囊化中之任何一種方法均可獲得同等效果。

又，本實施形態之複合粒子由於具有適度之保水性、保油性，故而除了用作賦形劑以外，亦可用作疊層、塗覆用之核粒子，於疊層、塗覆步驟中具有抑制粒子間凝聚之效果。疊層、塗覆可為乾式方法，亦可為濕式方法。

以上圍繞醫藥品進行了說明，本實施形態之複合粒子亦可用於糕

點、健康食品、食感改良劑、食物纖維強化劑等食品、粉餅、浴用劑、動物藥、診斷藥、農藥、肥料、陶瓷觸媒等。

[實施例]

以下，基於實施例而說明本發明。但本發明並不限定於該等實施例之記載。

再者，實施例、比較例中之各物性之測定方法如下所述。

(1)纖維素粒子之平均寬度(μm)

視需要將纖維素之一次粒子加以乾燥，載置於貼有碳帶之試樣台上，真空蒸鍍鉑鈹(此時將蒸鍍膜之膜厚設為20 nm以下)，使用日本分光股份有限公司製造之JSM-5510LV(商品名)，於加速電壓6 kV、倍率250倍下觀察，將纖維素粒子之長徑之中央附近之短徑視為代表性寬度，測定其大小。對具有代表性之3個纖維素一次粒子測定寬度，取其平均值作為纖維素粒子之平均寬度。

(2)纖維素粒子之平均厚度(μm)

視需要將纖維素一次粒子加以乾燥，載置於貼有碳帶之試樣台上，真空蒸鍍金後，使用聚焦離子束加工裝置(日立製作所股份有限公司製造，FB-2100(商品名))，藉由Ga離子束切出纖維素一次粒子之剖面(平行於短徑之剖面)後，於加速電壓6 kV、倍率1500倍下觀察，測定纖維素粒子剖面中之較短徑之值作為厚度。對具有代表性之3個纖維素一次粒子測定厚度，取其平均值作為纖維素粒子之平均厚度。

(3)纖維素粒子、無機化合物粒子之體積平均粒徑(μm)

使用雷射繞射式粒度分佈計(堀場製作所製造，LA-910(商品名))，測定模式選擇攪拌4及循環5，以透過率85%附近、超音波處理1分鐘、折

射率1.20，對使纖維素粒子或無機化合物粒子分散於水而成之分散液測定累積體積50%粒子作為體積平均粒徑。

再者，該測定值其測定原理全然不同於以下藉由羅太普(Ro-Tap)式測得之乾燥粒子之粒度分佈，因此未必與之相關。藉由雷射繞射所測得之體積平均粒徑係根據與纖維狀粒子之長徑相關之體積頻度而測得者，相對於此，藉由羅太普式測得之重量平均粒徑係使所獲得之粉末於篩上振動而分級，因此其係與纖維狀粒子之短徑相關者。因此，存在與纖維狀粒子之長徑相關之雷射繞射式之值大於與纖維狀粒子之短徑相關之羅太普式之值的情況。

(4)複合粒子之重量平均粒徑(μm)

粉體試樣(乾燥之複合粒子)之重量平均粒徑係使用羅太普式篩振盪機(平工作所製造，商品名「Sieve Shaker A型」)、JIS標準篩(Z8801-1987)，對10 g試樣進行10分鐘之篩分，藉此測定粒度分佈，以累積重量50%粒徑表示。測定粒度分佈時使用之篩之尺寸(網眼大小)為300 μm 、212 μm 、177 μm 、150 μm 、106 μm 、75 μm 及38 μm 。

又，+75 μm 、75~32 μm 、-32 μm 粒度係藉由使用Air Jet Sieve(Alpine製造)、尺寸(網眼大小)為75 μm 及32 μm 之兩種JIS標準篩(Z8801-1987)，對10 g試樣進行10分鐘之篩分而求出。

(5)複合粒子之安息角($^{\circ}$)

使用杉原式安息角測定器(狹縫尺寸深度10×寬度50×高度140 mm，分度器設置於寬度50 mm之位置)，利用電磁式送料機(MF-1型/筒井理化)逐次地將少量(標準3 g/min)試樣連續堆積至測定部，藉此形成斜面。於最後之剩餘試樣開始下落而幾乎成為直線狀時立即切斷送料機之開關，利用

所設置之分度器測定斜面角度，將其作為安息角。

(6)試樣之壓縮成型方法

稱取各試樣0.5 g，放入臼(菊水製作所製造，使用材質SUS2、3)內，利用直徑1.1 cm之圓形平面杵(菊水製作所製造，使用材質SUS2、3)壓縮(Aikoh Engineering製造，商品名「PCM-1A」，壓縮速度1 cm/min)至壓力成為10 MPa，於目標壓力下保持10秒，藉此做成圓柱狀成型體。

(7)成型體(錠劑)之硬度(N)(AT硬度)

使用Schleuniger硬度計(Freund產業股份有限公司製造，商品名「8M型」)，對圓柱狀成型體或錠劑之直徑方向施加荷重，測定破壞出現時之荷重。以10個試樣之平均值表示。

(8)複合粒子之表觀比容(cm^3/g)

將25 cm^3 之容器設置於史考特容量計(VWR SCIENTIFIC公司製造，S64985型)。繼而，使用電磁式送料機(MF-1型/筒井理化)以10～20 g/min之速度投入各試樣。試樣一旦自所設置之容器溢出，即取出容器，刮除過量部分，測定試樣質量。容器之體積(25 cm^3)除以試樣質量所得之值(cm^3/g)為表觀比容。以2次測定之平均值表示。

(9)黏附發生率(%)

目視檢查50個錠劑，計數錠劑之表面存在剝離等缺損者。將觀察到黏附之錠劑之個數之比率作為黏附發生率(%)。

(10)成型體(錠劑)之重量CV值

任意選取10個打錠後之錠劑作為樣本，測定質量，由該測定值之平均值及標準偏差，求出重量CV值=(標準偏差/平均值) $\times 100$ [%]。

重量CV值越大，則意味著質量偏差越大，活性成分之含量偏差越

大，從而導致製品產率低下。具體而言，重量CV值大於1.0%之情形時於實用上存在問題。

(11)複合粒子之掃描電子顯微鏡照片(以下簡記為SEM)之拍攝

使用電子顯微鏡(日本電子股份有限公司製造，JSM-551OLV型)進行觀察。將試樣安裝於試樣移動台，藉由金屬蒸鍍法(AUTO FINE COATER，日本電子股份有限公司製造，JFC-1600型)於試樣表面被覆薄而均勻之金屬粒子。其後，安裝於試樣室內，使試樣室內成為真空，對試樣位置照射電子束，輸出所欲觀察之部分之放大圖像，拍攝照片。

(12)纖維素之平均聚合度

纖維素之平均聚合度係藉由日本藥典第十四修訂版、結晶纖維素之確認試驗(3)所記載之銅乙二胺溶液黏度法進行測定。

(13)水分散狀態之纖維素粒子之L/D

水分散狀態之纖維素粒子之平均L/D係藉由如下方式測定。對於纖維素之水分散液使用JIS標準篩(Z8801-1987)，針對通過75 μm 篩但殘留於38 μm 篩之粒子將粒子之光學顯微鏡像進行圖像解析處理(Inter Quest股份有限公司製造，裝置：Hyper 700，軟體：Imagehyper)，將與粒子外切之長方形中面積最小之長方形之長邊與短邊之比(長邊/短邊)設為粒子之L/D。作為粒子之平均L/D，採用至少100個粒子之平均值。

(實施例1)

向低速型攪拌機(池袋珐瑯工業股份有限公司製造，商品名：30LGL反應器)內投入將對闊葉樹施加公知之漿料化處理、漂白處理所得之漿料(纖維素一次粒子之平均寬度約為19 μm 、平均厚度約為3 μm)進行細切而成者4.5 kg、與0.20%之鹽酸水溶液30 L，一面攪拌一面於120℃下進行1

小時之水解，而獲得作為酸不溶解性殘渣之纖維素粒子之濕濾餅。所獲得之纖維素粒子之體積平均粒徑係使用雷射繞射/散射式粒度分佈測定裝置(堀場製作所股份有限公司製造，商品名「LA-910」)以折射率1.20進行測定，結果為67 μm 。

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌一面添加濕濾餅進行混合，繼而添加羥丙基纖維素(日本曹達股份有限公司製造，商品名Cellini(註冊商標))，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合而獲得分散液。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素=60/30/10(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為14.0質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子A。將複合粒子A之各物性示於表-1。

又，將複合粒子A之SEM照片示於圖1。根據圖1可確認，於複合粒子A中，纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之一次粒子實現複合化而形成具有空隙之集合體(複合粒子)。藉由該空隙而能夠成形液保持率較高、硬度較高之成型體。為進行比較，圖2表示纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素單獨粉體彼此之混合物之SEM照片。此種混合物中，纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之一次粒子分別單個地存在而非形成集合體。

(實施例2)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例1中獲得之濕濾餅進行混合，繼而添加羥丙基纖維素(日本曹達股份有限公司製造，商品名Cellini(註冊商標))，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，

商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合而獲得分散液。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素=65/30/5(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為14.1質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子B。將複合粒子B之各物性示於表-1。

(實施例3)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例1中獲得之濕濾餅進行混合，繼而添加羥丙基纖維素(日本曹達股份有限公司製造，商品名Cellini(註冊商標))，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合而獲得分散液。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素=65/30/5(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為16.5質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子C。將複合粒子C之各物性示於表-1。

(實施例4)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例1中獲得之濕濾餅進行混合，繼而添加羥丙基纖維素(日本曹達股份有限公司製造，商品名Cellini(註冊商標))，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合而獲得分散液。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素=65/30/5(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為17.6質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子D。將複合粒子D之各物性示於表-1。

(實施例5)

向低速型攪拌機(池袋珐瑯工業股份有限公司製造，商品名：30LGL反應器)內投入將對闊葉樹施加公知之漿料化處理、漂白處理所得之漿料(纖維素一次粒子之平均寬度約為19 μm、平均厚度約為3 μm)進行細切而成者4.5 kg、與0.15%之鹽酸水溶液30 L，一面攪拌一面於120℃下進行1小時之水解而獲得纖維素粒子之濕濾餅。所獲得之纖維素粒子之體積平均粒徑係使用雷射繞射/散射式粒度分佈測定裝置(堀場製作所股份有限公司製造，商品名「LA-910」)以折射率1.20進行測定，結果為67 μm。

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加上述濕濾餅進行混合，對其進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得纖維素粒子。

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加上述纖維素粒子進行混合，繼而添加羥丙基纖維素(日本曹達股份有限公司製造，商品名Cellini(註冊商標))，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素=65/30/5(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為19.6質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子E。將複合粒子E之各物性示於表-1。

(實施例6)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例5中獲得之纖維素粒子進行混合，繼而添加Ashland Inc.製造之商品名Klucel™，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素＝65/30/5(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為18.5質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180～220℃、出口溫度70～95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子F。將複合粒子F之各物性示於表-1。

(實施例7)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例5中獲得之纖維素粒子進行混合，繼而添加Ashland Inc.製造之商品名Klucel™，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素＝65/30/5(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為18.5質量%。

對所獲得之分散液進行櫃式乾燥(利用滴管逐滴滴至鋁箔上，於溫度105℃下乾燥3小時)而獲得複合粒子G。將複合粒子G之各物性示於表-1。

(比較例1)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例1中獲得之濕濾餅進行混合，繼而添加羥丙基纖維素(日本曹達股份有限公司製造，商品名Cellini(註冊商標))，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素＝65/32/3(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為

14.0質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子G。將複合粒子H之各物性示於表-1。

(比較例2)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例1中獲得之濕濾餅進行混合，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合。質量比為纖維素/矽酸鈣=65/35(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為14.3質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子H。將複合粒子I之各物性示於表-1。

(比較例3)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例5中獲得之濕濾餅進行混合，繼而添加羥丙基甲基纖維素(信越化學工業股份有限公司製造，商品名TC-5R)，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基甲基纖維素=60/30/10(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為16.3質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子I。將複合粒子J之各物性示於表-1。

(比較例4)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例5中獲得之濕濾餅進行混合，繼而添加澱粉(松谷化學工業股份有限公司製造，商品名Matsunorin M)，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合。質量比為纖維素/矽酸鈣/澱粉＝60/30/10(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為16.3質量％。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180～220℃、出口溫度70～95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子J。將複合粒子K之各物性示於表-1。

(比較例5)

向低速型攪拌機(池袋珐瑯工業股份有限公司製造，商品名：30LGL反應器)內投入將對闊葉樹施加公知之漿料化處理、漂白處理所得之漿料(纖維素一次粒子之平均寬度約為19 μm、平均厚度約為3 μm)進行細切而成者4.5 kg、與0.2%之鹽酸水溶液30 L，一面攪拌一面於124℃下進行1小時之水解，而獲得作為酸不溶解性殘渣之纖維素粒子之濕濾餅。所獲得之纖維素粒子之體積平均粒徑係使用雷射繞射/散射式粒度分佈測定裝置(堀場製作所股份有限公司製造，商品名「LA-910」)以折射率1.20進行測定，結果為25 μm。

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加澱粉(Asahi Kasei Chemicals製造，商品名「SWELSTAR」WB-1)進行混合，繼而添加上述濕濾餅進行混合，繼而添加矽酸鈣(Tokuyama股份有限公司製造，商品名：Florite R，體積平均粒徑25 μm)進行混合。質量比為澱粉/纖維素/矽酸鈣＝7/43/50(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為

9.3質量%(pH值為10.2)。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子K。將複合粒子L之各物性示於表-1。

(比較例6)

將使用Ceolus KG-1000(Asahi Kasei Chemicals製造)作為結晶纖維素、且質量比設為纖維素/矽酸鈣/羥丙基甲基纖維素(信越化學工業股份有限公司製造，商品名TC-5R)=65/30/5者於聚乙烯袋中充分混合3分鐘，而獲得纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素之混合粒子。將混合粒子M之各物性示於表-1。

(比較例7)

向塑膠桶中導入純水，一面利用3-1馬達攪拌，一面添加實施例1中獲得之濕濾餅進行混合，繼而添加羥丙基纖維素(日本曹達股份有限公司製造，商品名Cellini(註冊商標))，繼而添加矽酸鈣(Priti Industries製造，商品名：CALCIUM CILICATE)進行混合而獲得分散液。質量比為纖維素/矽酸鈣/羥丙基纖維素=55/30/15(以固形物成分計)，分散液之總固形物成分濃度約為14.3質量%。

對所獲得之分散液進行噴霧乾燥(分散液供給速度6 kg/hr、入口溫度180~220℃、出口溫度70~95℃、霧化器轉數30000 rpm)而獲得複合粒子N。將複合粒子N之各物性示於表-1。

[表1]

表-1複合粉體物性

		複合粒子之組成(質量份)				澱粉總固形物成分濃度 [質量%]	粉體物性				
		纖維素	無機化合物	羥丙基纖維素	HPMC		安息角 [°]	粒徑D50 [μm]	+75μm [%]	75-32μm [%]	-32μm [%]
實施例1	A	60	30	10	-	14.0	41	43	9	45	46
實施例2	B	65	30	5	-	14.1	41	40	5	36	59
實施例3	C	65	30	5	-	16.5	43	38	3	31	66
實施例4	D	65	30	5	-	17.6	42	42	8	38	54
實施例5	E	65	30	5	-	19.6	42	33	2	8	90
實施例6	F	65	30	5	-	18.5	42	30	1	17	82
實施例7	G	65	30	5	-	18.5	41	35	3	10	87
比較例1	H	65	32	3	-	14.0	43	39	3	32	65
比較例2	I	65	35	-	-	14.3	45	39	8	27	65
比較例3	J	60	30	-	10	16.7	36	53	22	56	22
比較例4	K	60	30	-	-	14.9	38	55	25	57	18
比較例5	L	43	50	-	-	9.3	43	47	15	60	26
比較例6	M	65	30	5	-	-	60	25	1	12	87
比較例7	N	55	30	15	-	14.3	41	42	7	47	46

(實施例8)

利用靜壓加壓機(以下記為AT加壓機)，於直徑11.5 mm ϕ 之平錠之杵、臼、錠劑重量500 mg、打錠壓力1 KN之條件下，對實施例1-7、比較例1-7中獲得之複合粒子A~L及N、混合粒子M進行打錠。將所獲得之錠劑之硬度示於表-2靜壓加壓機錠劑物性。

又，將複合粒子A~L、N、或混合粒子M 30質量%與抗壞血酸(BASF Japan股份有限公司製造，140000 rpm粉碎品)70質量%進行混合，於直徑11.5 mm ϕ 之平錠之杵、臼、錠劑重量500 mg、打錠壓力1 KN之條件下進行打錠。將所獲得之錠劑之硬度示於表-2靜壓加壓機錠劑物性。

[表2]

表-2靜壓加壓機錠劑物理性

	複合粒子之組成(質量份)					漿料總固形物成分濃度 [質量%]	粉體物性(靜壓加壓機)	
	纖維素	無機化合物	羥丙基纖維素	HPMC	澱粉		單獨1 kN AT硬度[N]	配方7 kN AT硬度
實施例1	A	60	30	10	-	14.0	76	102
實施例2	B	65	30	5	-	14.1	99	121
實施例3	C	65	30	5	-	16.5	73	100
實施例4	D	65	30	5	-	17.6	72	89
實施例5	E	65	30	5	-	19.6	72	115
實施例6	F	65	30	5	-	18.5	63	97
實施例7	G	65	30	5	-	18.5	70	100
比較例1	H	65	32	3	-	14.0	74	98
比較例2	I	65	35	-	-	14.3	75	86
比較例3	J	60	30	-	10	16.7	75	78
比較例4	K	60	30	-	10	14.9	57	81
比較例5	L	43	50	-	7	9.3	220	151
比較例6	M	65	30	5	-	-	體積較大而無法填充至臼內	
比較例7	N	55	30	15	-	14.3	82	100

(實施例9)

將抗壞血酸(BASF Japan股份有限公司製造，140000 rpm粉碎品)70質量%、交聯羧甲基纖維素鈉(Nichirin Chemical股份有限公司製造，「Kiccolate」ND-2HS)2質量%、及實施例1之複合粒子A 28質量%於聚乙烯袋中混合3分鐘。繼而，添加相對於該混合粉體之總質量為1.5質量%之硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司製造)，進而緩慢地混合30秒。使用旋轉打錠機(菊水製作所股份有限公司製造，LIBRA2)，使用直徑0.8 cm、12R之杵，於轉盤轉數30 rpm、打錠壓12 kN、攪拌進料之條件對該混合粉體進行打錠，而製作質量180 mg之錠劑。將該錠劑物性示於表-3。

(實施例10)

將實施例1之複合粒子A變為實施例2之複合粒子B，除此以外，藉由與實施例9相同之方式製作錠劑。將錠劑物性示於表-3。

(實施例11)

將實施例1之複合粒子A變為實施例5之複合粒子E，除此以外，藉由與實施例9相同之方式製作錠劑。將錠劑物性示於表-3。

(實施例12)

將實施例1之複合粒子A變為實施例6之複合粒子F，除此以外，藉由與實施例9相同之方式製作錠劑。將錠劑物性示於表-3。

(比較例8)

將實施例1之複合粒子A變為比較例1之複合粒子H，除此以外，藉由與實施例9相同之方式製作錠劑。將錠劑物性示於表-3。

(比較例9)

將實施例1之複合粒子A變為比較例5之複合粒子L，除此以外，藉由與實施例9相同之方式製作錠劑。將錠劑物性示於表-3。

(比較例10)

將實施例1之複合粒子A變為比較例7之複合粒子N，除此以外，藉由與實施例9相同之方式製作錠劑。將錠劑物性示於表-3。

[表3]

表-3成型體物性

		複合粒子之組成(質量份)					錠劑物性(打錠壓力12 kN)				
		纖維素	無機化合物	羥丙基纖維素	HPMC	澱粉	重量CV [%]	硬度 [N]	崩解時間 [分鐘]	磨損度 [%]	黏附率 (%)
實施例9	A	60	30	10	-	-	0.6	63	2.3	0.08	0
實施例10	B	65	30	5	-	-	0.6	68	2.3	0.12	0
實施例11	E	65	30	5	-	-	0.6	68	2.3	0.17	0
實施例12	F	65	30	5	-	-	0.8	67	3.4	0.15	0
比較例8	H	65	32	3	-	-	0.9	57	2.3	0.21	10
比較例9	L	43	50	-	-	7	0.9	69	10.1	0.15	0
比較例10	N	55	30	15	-	-	0.8	65	21.2	0.09	0

(實施例13)

將實施例1中獲得之複合粒子A、與抗壞血酸(BASF Japan股份有限公司製造，140000 rpm粉碎品)進行等量混合，保存於恆溫恆濕機(條件：40℃、75%RH、開放式培養皿)中，於次日確認白色度。將結果示於表-4與抗壞血酸之反應試驗結果。

(實施例14)

將實施例2中獲得之複合粒子B、與抗壞血酸(BASF Japan股份有限公司製造，140000 rpm粉碎品)進行等量混合，保存於恆溫恆濕機(條件：40℃、75%RH、開放式培養皿)中，於次日確認白色度。將結果示於表-4與抗壞血酸之反應試驗結果。

(比較例11)

將比較例5中獲得之複合粒子L、與抗壞血酸(BASF Japan股份有限公司製造，140000 rpm粉碎品)進行等量混合，保存於恆溫恆濕機(條件：40℃、75%RH、開放式培養皿)中，次日利用「NIPPON DENSHOKU製造，分光光度計，型式：SE2000」確認白色度。將結果示於表-4與抗壞血酸之反應試驗結果。

(比較例12)

將比較例7中獲得之複合粒子N、與抗壞血酸(BASF Japan股份有限公司製造，140000 rpm粉碎品)進行等量混合，保存於恆溫恆濕機(條件：40℃、75%RH、開放式培養皿)中，次日利用「NIPPON DENSHOKU製造，分光光度計，型式：SE2000」確認白色度。將結果示於表-4與抗壞血酸之反應試驗結果。

[表4]

表-4與抗壞血酸之反應試驗結果

		白色度[%] 1天後
實施例13	A	88
實施例14	B	86
比較例11	L	78
比較例12	N	79

於實施例9～12中，藉由使用相當於本發明之複合粒子，而獲得實用硬度50 N以上、重量CV值1.0%以下、且無打錠障礙(黏附)之錠劑。

另一方面，於比較例8中，僅可獲得雖然重量CV值為1.0%以下、但發生打錠障礙(黏附)而無法供於實用之錠劑。又，於比較例9中，儘管獲得重量CV值為1.0%以下且無打錠障礙(黏附)之錠劑，但錠劑崩解時間較實施例9、10及11約延長了4倍。又，於比較例10中，儘管獲得重量CV值為1.0%以下且無打錠障礙(黏附)之錠劑，但錠劑崩解時間較實施例9、10

及11約延長了9倍。

根據實施例13、14及比較例11、12之結果可確認，相當於本發明之複合粒子A、B即便與作為酸性藥物(活性成分)之抗壞血酸混合，其白色度亦僅降低至88%、86%，相對於此，比較例之複合粒子L、N其白色度降低至78%、79%而變為黃色。

[產業上之可利用性]

本發明之複合粒子可用作製造成型體時之賦形劑，由於與活性成分之反應性較低，故而可尤佳地用作包含活性成分之成型體用之賦形劑。

進而，本發明之複合粒子即便於與液狀成分一併進行成形之情形時，亦不易發生黏附或錠劑上下剝落等打錠障礙，且不易引起崩解延遲，因此可較佳地用作包含液狀活性成分之成型體用之賦形劑。

本案係基於2015年11月30日向日本專利廳提出申請之日本專利申請案(日本專利特願2015-233138)者，並將其內容作為參照併入此處。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種複合粒子，其於將纖維素、無機化合物及羥丙基纖維素之合計含量設為100質量份時，含有纖維素50～80質量份、無機化合物10～40質量份、及羥丙基纖維素4～11質量份。

【第2項】

如請求項1之複合粒子，其表觀比容為 $4\sim 7\text{ cm}^3/\text{g}$ 。

【第3項】

如請求項1或2之複合粒子，其中上述無機化合物為選自由含水二氧化矽、輕質矽酸酐、合成矽酸鋁、氫氧化鋁鎂、偏矽酸鋁酸鎂、矽酸鋁酸鎂、矽酸鈣、含水無水晶型氧化矽、矽酸鎂及含水矽酸鎂所組成之群中之至少1種。

【第4項】

如請求項3之複合粒子，其中上述無機化合物為矽酸鈣。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之複合粒子，其中上述羥丙基纖維素之其2質量%水溶液於 20°C 下之黏度為 $2\sim 4000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ ，分子量為 $40000\sim 910000$ 。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之複合粒子，其重量平均粒徑為 $20\sim 250\text{ }\mu\text{m}$ 。

【第7項】

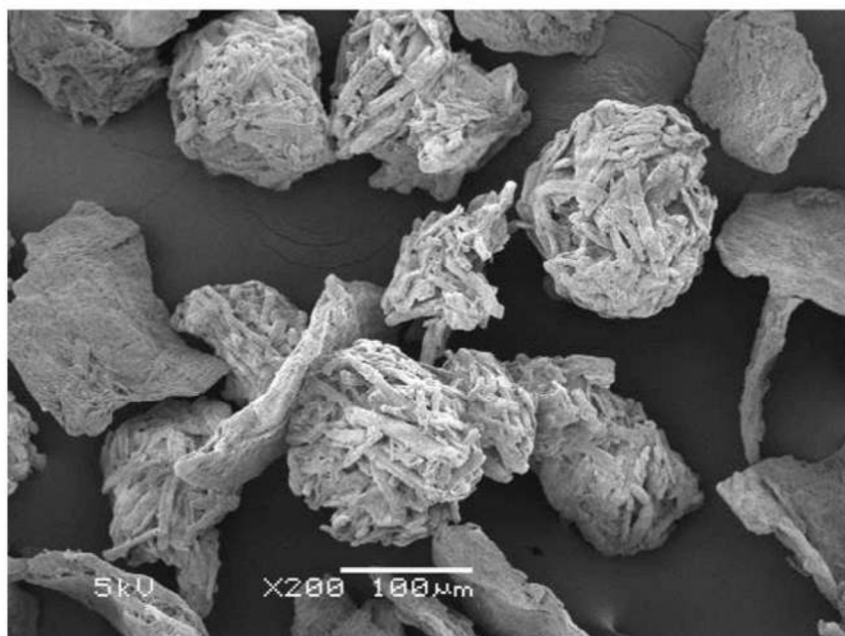
一種成型體，其包含如請求項1至6中任一項之複合粒子與活性成

分。

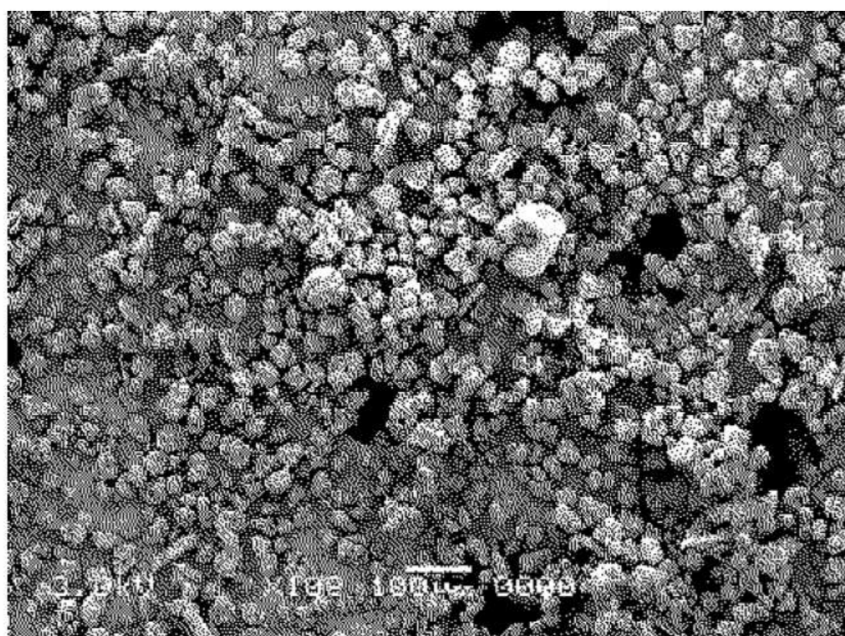
【第8項】

如請求項7之成型體，其中上述活性成分為醫藥用成分或健康食品用成分。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】