(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 200948400 A1
(43)公開日： 中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098115226 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 05 月 08 日
(51)Int. Cl.： *A61K9/20 (2006.01)* *A61K9/14 (2006.01)*
*A61K47/30 (2006.01)* *A61K47/38 (2006.01)*
*A61K31/355 (2006.01)*
(30)優先權：2008/05/09 歐洲專利局 08008749.7
(71)申請人：歌林達股份有限公司 (德國) (DE)
德國
(72)發明人：法瑞 安妮 FAURE, ANNE (FR)；福爾斯柏斯 裘蒂 芙明 馬可蘭 VOORSPOELS, JODY FIRMIN MARCELINE (BE)；梅爾頓斯 羅爾 裘斯 明 MERTENS, ROEL JOS M. (BE)；其肯斯 菲利浦 芮內 依芮娜 (BE)
(74)代理人：李品佳
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 53 頁

(54)名稱

製備醫藥用固體劑型，尤指錠劑之方法，及製備固體劑型，尤指錠劑之前驅物之方法
PROCESS FOR THE PREPARATION OF A SOLID DOSAGE FORM, IN PARTICULAR A TABLET, FOR PHARMACEUTICAL USE AND PROCESS FOR THE PREPARATION OF A PRECURSOR FOR A SOLID DOSAGE FORM, IN PARTICULAR A TABLET

(57)摘要

本發明係關於一製備粉末之方法，該方法之步驟包含提供至少一第一成份物質，其於常溫下形式為液體，尤其具黏稠液體之濃稠度，例如一油性物質；或具蠟之濃稠度，尤其於常溫下為固體或半固體，其開始熔化之溫度範圍介於 15℃至 40℃之間；提供至少一第二成份物質，其具高於常溫之熔點或熔點範圍，及低於所述第一成份物質之分解溫度，尤其高於常溫及低於 120℃，特別為介於＞ 40℃及低於 120℃之間，更特別為介於 50℃及低於 120℃之間，甚至更特別為介於 55℃及低於 120℃之間，形成一均質之液體混合物，其中包含所述至少一第一成份物質及所述至少一第二成份物質，其係藉由攪拌及加熱混合物或將混合物保持於所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上之溫度及所述第一成份物質之分解溫度以下，尤其為所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上及 120℃以下，將此液體混合物利用至少一運送單元運送至至少一噴霧凝結單元，該運送單元被改良成於運送液體混合物時仍維持該混合物之液體形式，以噴霧凝結法處理所述混合物，並分離由噴霧凝結法所製得之粉末。再者，本發明關於一製備固體劑型之方法，該固體劑型含有根據上述方法製備而得之粉末。

(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 200948400 A1
(43)公開日： 中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098115226 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 05 月 08 日
(51)Int. Cl.： *A61K9/20 (2006.01)* *A61K9/14 (2006.01)*
*A61K47/30 (2006.01)* *A61K47/38 (2006.01)*
*A61K31/355 (2006.01)*
(30)優先權：2008/05/09 歐洲專利局 08008749.7
(71)申請人：歌林達股份有限公司 (德國) (DE)
德國
(72)發明人：法瑞 安妮 FAURE, ANNE (FR)；福爾斯柏斯 裘蒂 芙明 馬可蘭 VOORSPOELS, JODY FIRMIN MARCELINE (BE)；梅爾頓斯 羅爾 裘斯 明 MERTENS, ROEL JOS M. (BE)；其肯斯 菲利浦 芮內 依芮娜 (BE)
(74)代理人：李品佳
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 53 頁

(54)名稱

製備醫藥用固體劑型，尤指錠劑之方法，及製備固體劑型，尤指錠劑之前驅物之方法
PROCESS FOR THE PREPARATION OF A SOLID DOSAGE FORM, IN PARTICULAR A TABLET, FOR PHARMACEUTICAL USE AND PROCESS FOR THE PREPARATION OF A PRECURSOR FOR A SOLID DOSAGE FORM, IN PARTICULAR A TABLET

(57)摘要

本發明係關於一製備粉末之方法，該方法之步驟包含提供至少一第一成份物質，其於常溫下形式為液體，尤其具黏稠液體之濃稠度，例如一油性物質；或具蠟之濃稠度，尤其於常溫下為固體或半固體，其開始熔化之溫度範圍介於 15℃至 40℃之間；提供至少一第二成份物質，其具高於常溫之熔點或熔點範圍，及低於所述第一成份物質之分解溫度，尤其高於常溫及低於 120℃，特別為介於＞ 40℃及低於 120℃之間，更特別為介於 50℃及低於 120℃之間，甚至更特別為介於 55℃及低於 120℃之間，形成一均質之液體混合物，其中包含所述至少一第一成份物質及所述至少一第二成份物質，其係藉由攪拌及加熱混合物或將混合物保持於所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上之溫度及所述第一成份物質之分解溫度以下，尤其為所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上及 120℃以下，將此液體混合物利用至少一運送單元運送至至少一噴霧凝結單元，該運送單元被改良成於運送液體混合物時仍維持該混合物之液體形式，以噴霧凝結法處理所述混合物，並分離由噴霧凝結法所製得之粉末。再者，本發明關於一製備固體劑型之方法，該固體劑型含有根據上述方法製備而得之粉末。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一方法，其使一液體，尤其使相對少量之液體，更尤其使相對少量之油性物質，均勻分佈於一固體材料中，使所得之粉末產物，其適合使用於製造醫藥組成物，尤指一固體劑型，例如錠劑，含至少一醫藥上之主成分。本發明亦關於一用於製備醫藥用固體劑型，尤指錠劑之方法。

【先前技術】

通常，固體口服劑型之所有賦形劑皆須均勻分佈於該劑型中。通常固體賦形劑，不論其相對量，皆可均勻混合而不會碰到任何重大問題，然而欲使液體，尤其使相對少量之油性物質均勻分佈於一固體混合物中卻相當困難。對於一些固體劑型處方而言，其甚至可能要求將低於 1 個重量百分比，甚至低於 0.5 個重量百分比之油性物質，例如維他命 E，均勻摻入該處方中。然而，將整個處方熔化以達均勻混合之目的卻非總是可行。

根據美國專利案 US 4,603,143，一流動性良好含維他命 E 或維他命 E 醋酸鹽之粉末，係將用量足以產生約 40 至 60 個重量百分比含量之一液體形式之維他命 E 或維他命 E 醋酸鹽添加至一含矽且其形式為不連續非晶型聚集物之吸附劑中所製成。所述聚集物至少其中 50%之長、寬或長與寬兩者必須最少為 300 微米。此方法不需使用任何噴霧乾燥技術。其被觀察到此混合之方法當液體維他命吸附於吸附劑粉末之表面時產生熱量，並因而改善其吸收過程。

英國專利案 GB 1,147,210 中，關於克服製備乾燥、細碎粒狀、固體、脂溶性之維他命活性產品時所使用噴霧乾燥技術之問題，應首先由可於冷水中分散之非膠凝性膠體物質與水製備一膠

體溶液，接著將一非水溶性之脂溶性維他命活性成份加入該膠體溶液中並分散而製成第一分散液，接著將所述第一分散液加至一與水無法相互混合之分散溶媒中並分散，而形成第二分散液。接著於-10℃至 0℃之溫度範圍下利用水萃取劑進行水萃取，直至所述膠體物質固化，此時即形成分散於該膠體物質中之細碎粒狀、固體顆粒、含所述非水溶性之脂溶性維他命活性成份。接著於-10℃至 0℃之溫度範圍下將固體顆粒由所述分散溶媒分離。最後去除所述固體顆粒所有殘餘之水分。根據英國專利案 GB 1,147,210，其中以維他命 E 作為脂溶性維他命活性成份，製得一細碎粒狀產物，其粒徑之分佈為 91.5 重量百分比之該產物介於-30 網孔(mesh)至+120 網孔範圍內(美國篩網規格)。

於歐洲專利案 EP 229 652 B1 中揭露一乾燥、效價安定、顆粒狀、流動性良好之生育醇組成物，其含有占載體及生育醇總重量 20 至 60 個重量百分比之生育醇，其形式為自由型之生育醇，及 40 至 80 個重量百分比之載體，可以下列方式製得，即以此組成物製備一乳化液或泥狀液，其中須另外含一效價安定劑，其用量為安定劑及生育醇總重量之 2 至 50 個重量百分比。接著將此乳化液或泥狀液進行噴霧乾燥。適用之效價安定劑經報告發表者有抗壞血病酸(ascorbic acid)、抗壞血病酸與半胱氨酸(cysteine)之混合物及檸檬酸(citric acid)與半胱氨酸之混合物。經噴霧乾燥之產物較偏好之粒徑介於 200 至 500 微米範圍內。

根據美國專利案 US 4,892,889，一經由噴霧乾燥，適合用於製備直打式維他命錠劑之維他命粉末，係於傳統之噴霧乾燥機中將一含有脂溶性維他命、bloom 數介於 30 至 300 間之明膠、水溶性之碳水化合物及一容許噴霧乾燥之有效量之水所組成之混合物進行噴霧乾燥製得。最後之粉末產物應含 20 至 60 個重量百

分比之脂溶性維他命、6 至 46 個重量百分比之明膠及一用於防止擠壓之有效量之所述碳水化合物。

於美國專利案 US 4,262,017 中揭露一用於製備一含高含量維他命 E 之維他命 E 乾燥粉末之方法，需將酪朊酸鈉(sodium caseinate)或酪朊酸鉀(potassium caseinate)溶解於非常特殊用於製備乳糖之殘留藥液中。所得之溶液接著須與油性之維他命 E 醋酸鹽於一加壓均質器中混合形成一分散液，其接著於噴霧乾燥下形成一含乳糖、酪朊酸鈉或酪朊酸鉀及維他命 E 醋酸鹽之粉末。最後粉末產物須含 10 至 60 個重量百分比之維他命 E 醋酸鹽。

於世界專利案 WO 96/03979 A1 中一呈現主成分之釋放受控制之固體劑型，其可於使用一利用共振金屬元件或噴嘴之機械振動之噴霧裝置下，由噴霧乾燥或噴霧凝結之方法製得。根據一較偏好之實施例，該共振金屬元件包含一被適當塑形之超聲桿極。利用根據世界專利案 WO 96/03979 A1 之方法，製備釋放控制型之固體劑型所需之整個設備之體積可被降至最小。

世界專利案 WO 98/35655 A2 揭露一方法，將至少兩種彼此不互容之主成分以不使該等主成分彼此相互接觸之方式摻混入一固體劑型中。此作法係先將第一主成分分佈於一具高熔點之脂質或類脂質成份中，然後將第二主成分與所述被製成顆粒，具更高熔點，含第一主成分之脂質，及另一具較低熔點之脂質或類脂質之成份相互混合。於此，熔點較高之脂質與熔點較低之脂質之重量比介於 1：5 至 5：1 之範圍內。此文獻敘述第一主成分可藉由噴霧凝結方法摻混入熔點較高之脂質或類脂質成份中。

根據世界專利案 WO 99/12864 A2，硬脂酸蠟、脂肪酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯及月桂酸酯與一醫藥主成分混合後可用噴霧凝結法處理。同樣於世界專利案 WO 95/17174 A1 中揭露以噴霧

凝結法處理一混合物，其含一由含 14 至 18 個碳原子之脂肪、含 16 至 20 個碳原子之脂肪酸及含 14 至 18 個碳原子之蠟質，及磺基丁二酸二辛酯(dioctylsulfosuccinate)所構成之組群所選出之物質。

前述已建立之步驟，一般而言僅可被使用於大量之維他命 E 或其衍生物。因此一直希望也能將非常少量之油性化合物，例如維他命 E 均勻混入用於製造錠劑之固體賦型劑中。

【發明內容】

因此，本發明之目的在於提供一方法使一液體，尤其使少量之液體，例如蠟質，尤其為油性物質，均勻摻混入一固體之成份物質，尤其為相當大量之固體成份物質中。此將一液體均勻摻混入固體成份物質中之方法較偏好亦為一可處理工業量級大量之連續性方法。由此方式得到之粉末然後可被使用於製造一固體劑型，尤其作為醫藥用之固體劑型，例如錠劑、膠囊、圓珠、藥丸。其次，本發明之目的在於提供一方法於製造一固體劑型，例如錠劑，其包含一液體，尤其為相對少量之油性物質，其被均勻分佈於所述固體劑型中。本發明另一目的係提供一於製造固體劑型之多方面適用之基礎，其令各類達最終固體劑型之途徑保持通暢，因而提供更大之彈性。

另一方面，本發明之問題已由一製備粉末之方法解決，其步驟包含

i) 提供至少一第一成份物質，其於常溫下為液體形式，尤其具黏稠液體之濃稠度，例如一油性物質；或具蠟之濃稠度，尤其於常溫下呈現固體或半固體狀態，其開始熔化之溫度範圍介於 15℃至 40℃之間，

ii) 提供至少一第二成份物質，其具高於常溫之熔點或熔點範

圍及低於所述第一成份物質之分解溫度，尤其高於常溫及低於 120℃，特別為介於>40℃及低於 120℃之間，更特別為介於 50℃及低於 120℃之間，甚至更特別為介於 55℃及低於 120℃之間，

iii) 形成一均質之液體混合物，其包含所述至少一第一成份物質，及所述至少一第二成份物質，其係藉由攪拌及加熱混合物或將混合物保持於所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上之溫度及所述第一成份物質之分解溫度以下，尤其為所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上及 120℃以下，

iv) 將此液體混合物利用至少一運送單元，其被改良成於運送液體混合物時仍維持該混合物之液體形式，運送至至少一噴霧凝結單元，

v) 以噴霧凝結法處理所述混合物，及

vi) 分離由噴霧凝結法所製得之粉末。

具蠟質濃稠度之成份物質可定義為一固體或半固體，其開始熔化之溫度範圍介於 15℃至 40℃之間。

根據一實施例，該均質之液體混合物包含至少 50 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 50 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質；特別為該均質之液體混合物包含至少 75 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 25 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質；更特別為該均質之液體混合物包含至少 90 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 10 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質；甚至更特別係該均質之液體混合物包含至少 92 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 8 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質；甚至又更特別為該均質之液體混合

物包含至少 94 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 6 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質；甚至更特別為該均質之液體混合物包含至少 96 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 4 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質。根據另一實施例，該均質之液體混合物包含從大約 92 個重量百分比至大約 99.9 個重量百分比，特別為從大約 94 個重量百分比至大約 99.5 個重量百分比，更特別為從大約 96 個重量百分比至大約 99 個重量百分比，甚至更特別為從大約 96 個重量百分比至大約 98 個重量百分比之所述至少一第二成份物質，及從大約 0.1 個重量百分比至大約 8 個重量百分比，特別為從大約 0.5 個重量百分比至大約 6 個重量百分比，更特別為從大約 2 個重量百分比至大約 6 個重量百分比，甚至更特別為從大約 1 個重量百分比至大約 5 個重量百分比，甚至又更特別為從大約 1 個重量百分比至大約 5 個重量百分比，或從大約 1 個重量百分比至大約 4 個重量百分比，更甚至又更特別為從大約 2 個重量百分比至大約 5 個重量百分比，或從大約 2 個重量百分比至大約 4 個重量百分比之至少一第一成份物質。

根據另一實施例，該製備粉末產物之方法還包括將該經分離之粉末維持於所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以下之溫度，尤其直到其被使用於製造固體劑型時。

所述第一成份物質較偏好於常溫下為液體之形式，尤其較偏好於常溫下具油性物質之濃稠度。常溫於本發明之涵義通常包括大約 18℃至大約 25℃之溫度範圍，尤其從 20℃至 25℃之溫度範圍。第一成份物質為液體於本發明之涵義通常亦包括化合物或化合物之混合物，其於常溫下因具黏稠性而能例如於需要時藉由加壓被經由輸送管運送。適用之油性或蠟質之第一成份物質例如包

含植物、動物、礦物及人工合成之油性物質或蠟，例如矽油(silicon oil)或矽蠟(silicon wax)，及其等之混合物，於室溫下之泊洛沙姆(poloxamer)液體，分子量低於 3000 之聚乙二醇(polyethylene glycol)。礦物油或礦物蠟例如包含石蠟油(paraffin oil)或石蠟(paraffin wax)，尤其為異鏈烷烴油(iso-paraffin oil)或異鏈烷烴石蠟(iso-paraffin wax)。適用之矽油包含二甲基矽油(dimethicone)，被取代及直鏈型之二甲基矽油、聚二甲基矽氧烷(simethicone)、環甲基矽氧烷(cyclomethicone)及其等之混合物。適用之植物油包含亞麻仁油(linseed oil)、棕梠油(palm oil)、橄欖油(olive oil)、蓖麻子油(castor oil)、油菜籽油(rapeseed oil)、黃豆油(soy oil)、花生油(peanut oil)、椰子油(coconut oil)、葵花子油(sunflower oil)或蕪菁籽油(turnip seed oil)，或其等之混合物。油類物質於本發明之涵義中還包含脂肪酸烷基酯，其中該烷基具有 1 至 30 個碳原子且脂肪酸具有 12 至 28 個碳原子，及長鏈之脂肪醇或脂肪酸(例如辛基十二烷醇(octyl dodecanol)、油醇(oleyl alcohol)、油酸(oleic acid))。一特殊之亞組群係為含 16 至 18 個碳原子之脂肪酸之含 1 至 4 個碳原子之烷基酯，例如棕梠酸(palmitic acid)、十七烷酸(heptadecanoic acid)、荳蔻酸(myristic acid)或硬脂酸(stearic acid)之甲基酯、乙基酯或異丙基酯。此外亦包含三脂肪酸甘油酯及部份脂肪酸甘油酯。適用之蠟類物質於本發明之涵義中係指油溶性物質，其具有蠟質濃稠度，且其開始熔化之溫度或熔點或熔化之範圍介於 15℃至 40℃之間，例如卵磷脂(lecithin)。於一受偏好之實施例中，第一成份物質包含或代表一維他命油、卵磷脂或聚二甲基矽氧烷。一最受偏好之實施例中，第一成份物質包含或代表一維他命油，例如生育醇及/或生育醇之衍生物。而生育醇包含 α-、β-、γ-、δ-及 ε-生育醇(其由色滿醇(chromanol)環上之

甲基數目決定)，包括其立體異構物形式在內。但也可使用前述生育醇化合物之各種混合物。前述生育醇化合物中以α-生育醇最受偏好。適用之生育醇衍生物包括生育醇酯，例如左右旋-乙酸生育醇酯(dl-tocopheryl acetate)。生育醇及生育醇衍生物可於由噴霧凝結法所取得之粉末中被使用作為主成分及/或抗氧化劑。

較偏好所述第一成份物質為一抗氧化劑，例如α-生育醇。

所述第二成份物質較偏好為一成份物質，其熔點或熔化溫度範圍為37℃或高於37℃，但又不會太高，以降低於噴霧凝結過程中能量之輸入。較偏好者為該第二成份物質於高於其熔點不久之短暫時間不因熱而分解。例如，第二成份物質之熔點低於120℃，特別為介於>40℃及低於120℃之間，更特別為介於50℃及低於120℃之間，甚至更特別為介於55℃及低於120℃之間。較偏好者為該第二成份物質之熔點應不超過90℃，較偏好該第二成份物質之熔點範圍從>40℃至90℃之間，更特別從45℃至90℃之間，甚至更偏好從48℃至77℃之間。較偏好者為該第二成份物質為一成份物質，其冷卻速度非常迅速。適合作為第二成份物質使用之物質包含親水性聚合物，例如聚亞烷基二醇(polyalkylene glycol)，尤其為聚乙二醇(polyethylene glycol)、聚環氧烷(poly(alkylene oxide))，尤其為聚環氧乙烷(poly(ethylene oxide))、聚乙烯醇(poly(vinylalcohol))、羥甲基纖維素(hydroxymethyl cellulose)、羥乙基纖維素(hydroxyethyl cellulose)、羥丙基纖維素(hydroxylpropyl cellulose)、羥丙基甲基纖維素(hydroxylpropyl methylcellulose)、羧基甲基纖維素(carboxy methyl cellulose)及其等之混合物；蠟或蠟質物質，例如黃色或白色之蠟USP、三硬脂酸甘油酯(glyceryl tristearate)、巴西棕櫚蠟(carnauba wax)，氫化之植物油，例如氫化之蓖麻子油

(castor oil)、棕櫚醇(cetyl alcohol)、羊毛脂醇(lanolin alcohol)、單硬脂酸甘油酯(glyceryl monostearate)，其中可選擇性加入甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物 E 型(aminoalkyl methacrylate copolymer E)、蜜蠟(beeswax)、微結晶蠟(microcrystalline wax(或microwax))、gelucire 50/13，聚氧基甘油酯(polyoxylglyceride)，例如硬脂醯基聚乙二醇甘油酯(stearoyl macrogolglyceride)，山嵛酸甘油酯(glyceryl behenate)，例如 Compritol 888 ATO®，硬脂酸棕櫚酸甘油酯(glyceryl palmitostearate)，例如 Precirol ATO 5®，維他命 E TPGS (生育醇丁二酸甘油酯(tocopherol glyceryl succinate)及/或其等之混合物。較偏好被作為第二成份物質使用之物質包含聚亞烷基二醇，尤其為聚乙二醇，聚環氧烷，尤其為聚環氧乙烷；蠟或蠟質物質，例如黃色或白色之蠟 USP、三硬脂酸甘油酯、巴西棕櫚蠟，氫化之植物油，例如氫化之蓖麻子油、棕櫚醇、羊毛脂醇、單硬脂酸甘油酯，其中可選擇性加入甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物 E 型、蜜蠟、微結晶蠟、gelucire 50/13，聚氧基甘油酯，例如硬脂醯基聚乙二醇甘油酯，山嵛酸甘油酯，例如 Compritol 888 ATO®，硬脂酸棕櫚酸甘油酯，例如 Precirol ATO 5®，維他命 E TPGS (生育醇丁二酸甘油酯)及/或其等之混合物。

至少一第二成份物質較偏好包含至少一聚亞烷基二醇(polyalkylene glycol)，尤其為聚乙二醇(polyethylene glycol)，例如聚乙二醇 3.000 至 20.000，較偏好聚乙二醇 6000 (PEG 6000)。更偏好者為至少一第二成份物質係由聚亞烷基二醇，尤其為聚乙二醇，例如聚乙二醇 3.000 至 20.000，較偏好聚乙二醇 6000 (PEG 6000)所構成。

較偏好者為所述第二成份物質係為一對氧化反應敏感之物質，例如聚亞烷基二醇(polyalkylene glycol)。

所述之均質性液體混合物，根據本發明用於製備粉末之方法之一實施例，係將所述至少一第一成份物質加至所述至少一第二成份物質中，其因加熱而以液體形式存在，而製成。

所述均質性液體混合物較偏好包含，或尤其係由生育醇，尤其為α-生育醇，為第一成份物質，及聚亞烷基二醇，尤其為聚乙二醇，較偏好PEG 6000，為第二成份物質所構成。

噴霧凝結法係為技術上已熟悉之方法。噴霧凝結進行之過程中，將一熔化狀態之物質或混合物利用一所謂霧化氣體噴入一噴霧室內以形成小液滴。於噴霧室內之溫度低於被噴入熔化物質或混合物之熔點溫度，所以小液滴固化後形成粉末狀之產物。由本發明之方法發現於進行噴霧凝結時，液體，甚至非常少量之液體，例如非常少量之油性物質，可被均勻分佈於第二成份物質，尤其於常溫下為固態之大量之第二成份物質之內。可用於噴霧凝結之設備係為習知技藝者所知。

於噴霧凝結步驟中，噴霧凝結單元通常使用一經加熱之霧化氣體，較偏好為惰性氣體，例如氮氣，該噴霧凝結單元於噴嘴處之溫度從大約 60℃至大約 120℃，尤其從大約 80℃至大約 120℃，尤其從大約 95℃至大約 110℃。較偏好者為該噴霧凝結單元所使用之霧化氣體速度範圍從大約 20 公斤/小時至大約 50 公斤/小時，尤其從大約25公斤/小時至大約45公斤/小時。根據本發明用於製備粉末之方法之另一方面，噴霧凝結單元使用於冷卻被噴出小液滴之工作氣體，例如氮氣，所具有之溫度範圍從大約0℃至大約15℃，尤其從大約2℃至大約12℃。該噴霧凝結單元較偏好包含至少一噴嘴，較偏好為一雙流體之噴嘴，所述噴嘴之直徑範圍較偏好從大約1毫米至大約4毫米，尤其從大約1.5毫米至大約3毫米，更特別從大約1.5毫米至大約2毫米。於習

知技藝者所知之技術內找出噴霧凝結法最適當之參數，被考慮之因素有所使用設備之類型、均質混合物所欲之黏稠度、混合物對熱之安定性及批量等。

本方法之一實施例中，所述運送單元包含至少一，尤其係一輸送管，及至少一，尤其係一幫浦，其中至少所述輸送管改良成可加熱式。所述至少一第二成份物質較偏好至少部份被熔化於運送單元中，尤其於輸送管中。於此實施例中，較偏好將該至少一第一成份物質於進入噴嘴前加至該已熔化之第二成份物質，例如將該至少一第一成份物質加至輸送槽內或輸送管內之該已熔化之第二成份物質中。較偏好者為該輸送槽被改良成可加熱式。較偏好者為輸送槽及輸送管兩者皆為可加熱式。

因此，由本發明所得之粉末較偏好包含，更偏好由至少 75 個重量百分比之聚亞烷基二醇，尤其聚乙二醇，更特別為 PEG 6000，及 25 個重量百分比或較低重量百分比之生育醇，尤其為 α-生育醇，所組成；更尤其為該粉末包含，更偏好由至少 90 個重量百分比之聚亞烷基二醇，尤其聚乙二醇，更尤其為 PEG 6000，及 10 個重量百分比或較低重量百分比之生育醇，尤其為 α-生育醇，所組成；甚至更尤其為該粉末包含，更偏好由至少 92 個重量百分比之聚亞烷基二醇，尤其聚乙二醇，更尤其為 PEG 6000，及 8 個重量百分比或較低重量百分比之生育醇，尤其為 α-生育醇，所組成。根據另一實施例，由本發明所得之粉末較偏好包含，更偏好由從大約 92 個重量百分比至大約 99.9 個重量百分比，尤其從大約 94 個重量百分比至大約 99.5 個重量百分比，更尤其從大約 96 個重量百分比至大約 99 個重量百分比，甚至更尤其從大約 96 個重量百分比至大約 98 個重量百分比之聚亞烷基二醇，尤其聚乙二醇，更尤其 PEG 6000，以及從大約 0.1 個重量

百分比至大約 8 個重量百分比，尤其從大約 0.5 個重量百分比至大約 6 個重量百分比，更尤其從大約 1 個重量百分比至大約 4 個重量百分比，甚至更尤其從大約 2 個重量百分比至大約 4 個重量百分比之生育醇，尤其為 α-生育醇，所組成。

於另一實施例中，由本發明方法所得之粉末較偏好具粒徑分佈(PSD)$d_{50}$介於大約 40 微米至大約 300 微米之範圍內，尤其介於大約 40 微米至大約 200 微米之範圍內，更尤其介於大約 50 微米至大約 180 微米之範圍內。如果由本發明方法所得之粉末產物顆粒基本上不呈現球形時，則該呈不規則狀顆粒之粒徑可用一體積基本上與所述不規則狀顆粒之體積相同之球形顆粒之直徑測得。粒徑例如可利用雷射繞射技術測定。而平均之粒徑 $d_{50}$ 通常被定義為體積或直徑，其中該粉末有 50 個質量百分比之顆粒具有較大之直徑，而另外 50 個質量百分比之顆粒則具有較小之直徑。

可由或由本發明方法所得到之粉末尤其適合於製備醫藥用之固體劑型，例如膠囊或錠劑，其含有至少一醫藥用之主成分。因此，本發明亦關於使用可由或由本發明方法所得之粉末於製備固體劑型，其含有至少一醫藥用之主成分。

由本發明方法所得之粉末可製備醫藥用途之固體劑型，其含有占該固體劑型總重量低於 1 個重量百分比，尤其低於 0.4 個重量百分比，例如從大約 0.05 至大約 0.3 個重量百分比之範圍內或從大約 0.1 至大約 0.15 個重量百分比範圍內之所述第一成份物質。較偏好者為，該第一成份物質被均勻分佈於所述固體劑型中。

另一方面，本發明之問題已由一製備固體劑型，尤其錠劑之方法所解決，其步驟包含

a) 提供至少一醫藥用之主成分(成份物質 a)，

b) 提供根據上述根據本發明噴霧凝結法製得之粉末(成份物質b)，

c) 提供至少一第三成份物質(成份物質 c)，

d) 形成一含成份物質 a、b 及 c 之混合物，

e) 將所述混合物轉變成固體劑型。

明顯地，如果該醫藥用之主成分為一於常溫下呈液體之成份物質時，則該醫藥用之主成分可摻混入由根據本發明噴霧凝結法所製得之粉末中，因此本發明亦包括一製備固體劑型之方法，其包含步驟

a) 提供根據上述根據本發明噴霧凝結法所製得之粉末，其中第一成份物質，尤其第一液體成份物質，係為一醫藥用之主成分，且其中至少一第二成份物質如上文所定義(成份物質 a)，

b) 提供至少一第三成份物質(成份物質 b)，

c) 形成一含有成份物質 a)及 b)之混合物，

d) 將所述混合物轉變成固體劑型。

於 c)中所指之混合物例如可藉由混合方式，例如於流動床中，或於高速或低速造粒機中利用濕式、乾式或熔體等造粒法，或利用重壓方式(碾壓機)製備而成。

適合於醫藥用之主成份為口服後產生局部生理作用之物質及口服後產生全身性作用之物質。適用之主成份範例包含：

止痛及抗發炎藥物(NSAIDs、fentanyl、indomethacin、ibuprofen、ketoprofen、nabumetone、paracetamol、piroxicam、tramadol、tapentadol、COX-2 抑制劑如 celecoxib 及 rofecoxib)；

抗心律不整藥物(procainamide、quinidine、verapamil)；

抗菌劑及抗原蟲劑(amoxicillin、ampicillin、benzathinepenicillin、benzylpenicillin、cefaclor、cefadroxil、cefprozil、cefuroxime axetil、

cephalexin、chloramphenicol、chloroquine、ciprofloxacin、clarithromycin、clavulanic acid、clindamycin、doxyxycline、erythromycin、flucloxacillin sodium、halofantrine、isoniazid、kanamycin sulphate、lincomycin、mefloquine、minocycline、nafcillin sodium、nalidixic acid、neomycin、norfloxacin、ofloxacin、oxacillin、phenoxymethyl-penicillin potassium、pyrimethamine-sulfadoxime、streptomycin)；

抗凝劑(warfarin)；

抗憂鬱劑(amitriptyline、amoxapine、butriptyline、clomipramine、desipramine、dothiepin、doxepin、fluoxetine、reboxetine、amineptine、selegiline、gepirone、imipramine、lithium carbonate、mianserin、milnacipran、nortriptyline、paroxetine、sertraline)；

3-[2-[3, 4-二氫苯並呋喃並[3,2-c]吡啶-2(1H)-基]乙基]-2-甲基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-4-酮(3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one)；

治療糖尿病藥物(glibenclamide、metformin)；

抗癲癇藥物(carbamazepine、clonazepam、ethosuximide、gabapentin、lamotrigine、levetiracetam、phenobarbitone、phenytoin、primidone、tiagabine、topiramate、valpromide、vigabatrin)；

抗真菌劑(amphotericin、clotrimazole、econazole、fluconazole、flucytosine、griseofulvin、itraconazole、ketoconazole、miconazole nitrate、nystatin、terbinafine、voriconazole)；

抗組織胺(astemizole、cinnarizine、cyproheptadine、decarboethoxyloratadine、fexofenadine、flunarizine、

levocabastine、loratadine、norastemizole、oxatomide、promethazine、terfenadine)；

治療高血壓藥物(captopril、enalapril、ketanserin、lisinopril、minoxidil、prazosin、ramipril、reserpine、terazosin)；

抗毒蕈鹼劑 (atropine sulphate、hyoscine)；

抗腫瘤劑及抗代謝物(鉑化合物，例如 cisplatin、carboplatin；紫杉烷類化合物，例如紫杉醇(paclitaxel)、docetaxel；tecans，例如 camptothecin、irinotecan、topotecan；長春花生物鹼(vinca alkaloids)，例如 vinblastine、vindecine、vincristine、vinorelbine；核苷衍生物及葉酸拮抗劑，例如 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、capecitabine、gemcitabine、巯基嘌呤(mercaptopurin)、硫氫基鳥糞嘌呤(thioguanine)、cladribine、methotrexate；烷化劑，諸如氮芥類藥物(nitrogen mustards)，例如 cyclophosphamide、chlorambucil、chlormethine、iphosphamide、melphalan，或亞硝基脲(nitrosoureas)，例如 carmustine、lomustine，或其他烷化劑，例如 busulphan、dacarbazine、procarbazine、thiotepa；抗生素，例如 daunorubicin、doxorubicin、idarubicin、epirubicin、bleomycin、dactinomycin、mitomycin；HER 2 抗體，例如 trastuzumab；鬼臼毒素(podophyllotoxin)衍生物，例如 etoposide、teniposide；法尼基轉移酶(farnesyl transferase)抑制劑；蒽醌(anthrachinon)衍生物，例如 mitoxantron；人類雙微粒體 2(hdm2)拮抗劑；組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑；cMet 抑制劑)；

治療偏頭痛藥物(alniditan、naratriptan、sumatriptan)；

治療巴金森氏症藥物(甲磺酸溴隱亭(bromocryptine mesylate)、左旋多巴(levodopa)、selegiline)；

治療精神病、安眠及鎮定藥物(alprazolam、buspirone、

chlordiazepoxide、chlorpromazine、clozapine、diazepam、flupenthixol、fluphenazine、flurazepam、9-hydroxyrisperidone、lorazepam、mazapertine、olanzapine、oxazepam、pimozide、pipamperone、piracetam、promazine、risperidone、selfotel、seroquel、sertindole、sulpiride、temazepam、thiothixene、triazolam、trifluperidol、ziprasidone、zolpidem)；

抗中風藥物(lubeluzole、lubeluzole oxide、riluzole、aptiganel、eliprodil、remacemide)；

鎮咳劑(dextromethorphan、laevodropropizine)；

抗病毒藥物(acyclovir、ganciclovir、loviride、tivirapine、zidovudine、lamivudine、zidovudine+lamivudine、didanosine、zalcitabine、stavudine、abacavir、lopinavir、amprenavir、nevirapine、efavirenz、delavirdine、indinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、adefovir、羥基脲(hydroxyurea)、etravirine、darunavir、rilpivirine)；

β-腎上腺素受體阻斷劑(atenolol、carvedilol、metoprolol、nebivolol、propanolol)；

心肌收縮藥物(amrinone、digitoxin、digoxin、milrinone)；

皮質類固醇 (beclomethasone dipropionate、betamethasone、budesonide、dexamethasone、hydrocortisone、methylprednisolone、prednisolone、prednisone、triamcinolone)；

殺菌劑(chlorhexidine)；

利尿劑(acetazolamide、frusemide、hydrochlorothiazide、isosorbide)；

酵素；

精油(茴香腦(anethole)、茴香油(anise oil)、葛縷子油(caraway)、

小荳蔻油(cardamom)、桂皮油(cassia oil)、桉油精(cineole)、肉桂油(cinnamon oil)、丁香油(clove oil)、胡荽籽油(coriander oil)、去除薄荷腦之薄荷油(dementholised mint oil)、蒔蘿油(dill oil)、尤加利油(eucalyptus oil)、丁香油酚(eugenol)、生薑精油(ginger)、檸檬油(lemon oil)、芥子油(mustard oil)、橙花油(neroli oil)、肉荳蔻油(nutmeg oil)、橙子油(orange oil)、胡椒薄荷油(peppermint)、鼠尾草油(sage)、綠薄荷油(spearmint)、松油醇(terpineol)、麝香草油(thyme))；

腸胃藥(cimetidine、cisapride、clebopride、diphenoxylate、domperidone、famotidine、lansoprazole、loperamide、loperamide oxide、mesalazine、metoclopramide、mosapride、nizatidine、norcisapride、olsalazine、omeprazole、pantoprazole、perprazole、prucalopride、rabeprazole、ranitidine、ridogrel、sulphasalazine)；

止血劑(氨基己酸(aminocaproic acid))；

脂肪調節劑(atorvastatin、lovastatin、pravastatin、probucol、simvastatin)；

局部麻醉藥物(benzocaine、lignocaine)；

類阿片止痛劑(buprenorphine、codeine、dextromoramide、dihydrocodeine、hydrocodone、oxycodone、morphine)；

擬副交感神經藥物及抗失智藥物(ATT-082、eptastigmine、galanthamine、metrifonate、milameline、neostigmine、physostigmine、tacrine、donepezil、rivastigmine、sabcomeline、talsaclidine、xanomeline、memantine、lazabemide)；

胜肽及蛋白質(抗體、becaplermin、環孢黴素(cyclosporine)、紅血球生成素(erythropoietin)、免疫球蛋白、胰島素(insuline))；

性荷爾蒙(雌激素(oestrogen)：接合型雌激素、乙炔基雌二醇

(ethinyloestradiol)、乙炔雌二醇甲酯(mestranol)、雌二醇(oestradiol)、雌三醇(oestriol)、雌酮(oestrone)；黃體素(progestogens)；醋酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、cyproterone acetate、17-deacetyl norgestimate、desogestrel、dienogest、dydrogesterone、ethnodiol diacetate、gestodene、3-keto desogestrel、levonorgestrel、lynestrenol、medroxy-progesterone acetate、megestrol、norethindrone、norethindrone acetate、norethisterone、norethisterone acetate、norethynodrel、norgestimate、norgestrel、norgestrienone、黃體酮(progesterone)、醋酸奎孕醇(quingestanol acetate))；

刺激劑(sildenafil)；

血管擴張劑(amlodipine、buflomedil、硝酸戊酯(amyl nitrite)、diltiazem、dipyridamole、三硝酸甘油酯(glyceryl trinitrate)、isosorbide dinitrate、lidoflazine、molsidomine、nicardipine、nifedipine、oxpentifylline、pentaerythritol tetranitrate)；其等之氮-氧化物，其等醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽類，其等之溶媒合物及其等立體異構型化合物。

醫藥上可接受之酸加成鹽類包含酸加成鹽之形式，其可使用適當之有機及無機酸處理鹼性形式之主成分而製得。適用之酸係例如氫鹵酸，例如氫氯酸(hydrochloric acid)及氫溴酸(hydrobromic acid)等；硫酸；硝酸；磷酸等；或有機酸例如乙酸(acetic acid)、丙酸(propanoic acid)、羥基乙酸(hydroxyacetic acid)、2-羥基丙酸(2-hydroxypropanoic acid)、2-氧基丙酸(2-oxopropaonic acid)、草酸(oxalic acid)、丙二酸(malonic acid)、丁二酸(succinic acid)、順丁烯二酸(maleic acid)、反丁烯二酸(fumaric acid)、羥基丁二酸(malic acid)、酒石酸(tartaric acid)、

2-羥基-1,2,3-丙烷三羧酸(2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic acid)、甲基磺酸(methanesulfonic acid)、乙基磺酸(ethanesulfonic acid)、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、4-甲基苯磺酸(4-methylbenzenesulfonic acid)、環己基磺酸(cyclohexanesulfonic acid)、2-羥基苯甲酸(2-hydroxybenzoic acid)、4-氨基-2-羥基苯甲酸(4-amino-2-hydroxybenzoic acid)等。相反地，此鹽類之形式亦可用鹼處理而變回其自由形式之鹼化合物。

含有酸性質子之主成分可被適當之有機及無機鹼轉變成其不具毒性之金屬或胺加成鹽之形式。適當之鹼加成鹽之形式例如包括銨鹽、鹼金族及鹼土金屬鹽，例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣等鹽類；有機鹼之鹽類例如一級、二級、三級-脂肪烴及芳香烴胺類，例如甲胺(methylamine)、乙胺(ethylamine)、丙胺(propylamine)、異丙胺(isopropylamine)、四種丁胺(butylamine)異構物、二甲胺(dimethylamine)、二乙胺(diethylamine)、二乙醇胺(diethanolamine)、二丙胺(dipropylamine)、二異丙胺(diisopropylamine)、二-正丁胺(di-n-butylamine)、吡咯烷(pyrrolidine)、哌啶(piperidine)、嗎啉(morpholine)、三甲胺(trimethylamine)、三乙胺(triethylamine)、三丙胺(tripropylamine)、奎寧環(quinuclidine)、吡啶(pyridine)、喹啉(quinoline)及異喹啉(isoquinoline)、benzathine、N-甲基-D-葡萄糖胺(N-methyl-D-glucamine)、2-氨基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇(2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol)、hydrabamine鹽類，及氨基酸鹽，例如精氨酸(arginine)及離胺酸(lysine)等。

溶媒化合物該名辭包括主成分可形成之水及溶劑加成形式，以及其等之鹽類。此等形式之範例例如水合物(hydrate)及醇合物(alcoholate)等。

主成分之氮-氧化物形式包括該等主成分，其中一或數個氮原子被氧化成所謂之氮-氧化物。

「立體異構物形式」該名辭定義主成分可具有之所有可能之立體異構物形式。尤其特別係立體異構中心可具有 R 或 S 之排列組態，或順式或反式之排列組態，且含一或數個雙鍵之主成分可具有 E 或 Z 之排列組態。

較偏好者為該醫藥用之主成份為一具有止痛作用之化合物，尤其為一類阿片或類阿片之衍生物，例如 tapentadol。

適用之第一及第二成份物質，其用於使用根據本發明噴霧凝結法製備之粉末，皆如上文中針對以噴霧凝結法製成之粉末所定義。

所述至少一第三成份物質可包括一親水性聚合物，較偏好由尤其係聚環氧乙烷(poly(ethylene oxide))、聚乙烯醇(poly(vinyl alcohol))、羥甲基纖維素(hydroxymethyl cellulose)、羥乙基纖維素(hydroxylethyl cellulose)、羥丙基纖維素(hydroxylpropyl cellulose)、羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose)及羧基甲基纖維素(carboxy methylcellulose)組成之群組中選出。於一受偏好之實施例中，所述親水性聚合物包括聚環氧烷(poly(alkylene oxide))，尤其為聚環氧乙烷及/或一纖維素衍生物，尤其為羥丙基甲基纖維素。於另一受偏好之實施例中，所述親水性聚合物包括且尤其基本係由聚環氧烷，尤其聚環氧乙烷及一纖維素衍生物，尤其為羥丙基甲基纖維素等所組成。

較偏好者為所述至少一第三成份物質為一對氧化反應敏感之成分物質，例如聚環氧烷(poly(alkylene oxide))。

所述至少一第三成份物質亦可包括一或數種親水性聚合物，其由控制釋放型之材料所組成，其較偏好以逐漸、緩慢及連

續之方式釋出醫藥用之主成分。所述聚合物於服用後當與水性液體接觸時會產生膨脹，通常會造成一黏稠、可調節藥物釋放之膠體層。此等聚合物之黏稠度偏好介於 150 至 100,000 毫帕·秒(2%水溶液於 20℃時之表觀黏稠度)。此等聚合物之範例為

- 烷基纖維素 (alkylcellulose)，例如甲基纖維素(methylcellulose)；
- 羥基烷基纖維素(hydroxyalkylcellulose)，例如羥基甲基纖維素(hydroxymethylcellulose)、羥基乙基纖維素(hydroxyethylcellulose)、羥基丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)及羥基丁基纖維素(hydroxybutylcellulose)；
- 羥基烷基烷基纖維素(hydroxyalkyl alkylcellulose)，例如羥基乙基甲基纖維素(hydroxyethyl methylcellulose)及羥基丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose)；
- 羧基烷基纖維素(carboxyalkylcellulose)，例如羧基甲基纖維素(carboxymethylcellulose)；
- 羧基烷基纖維素之鹼金族金屬鹽，例如羧基甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose)；
- 羧基烷基烷基纖維素(carboxyalkylalkylcellulose)，例如羧基甲基乙基纖維素(carboxymethylethylcellulose)；
- 羧基烷基纖維素酯(carboxyalkylcellulose esters)；
- 其他天然、半人工合成或人工合成之多醣，例如海藻酸(alginic acid)、其鹼金族金屬鹽及銨鹽、角叉菜膠(carrageenans)、半乳甘露聚糖(galactomannans)、黃蓍膠(tragacanth)、瓊膠(agar-agar)、阿拉伯膠(gummi arabicum)、瓜爾膠(guar gummi)、黃原膠(xanthan gummi)、澱粉、果膠(pectins)，例如

羧基甲基戊基果酸鈉(sodium carboxymethylamyl pectin)、幾丁質(chitin)衍生物，例如甲殼素(chitosan)、多聚果糖(polyfructans)、菊糖(inulin)；

— 聚丙烯酸(polyacrylic acid)及其等鹽類；

— 聚甲基烯酸(polymethacrylic acid)及其等鹽類、聚甲基烯酸共聚合物；

— 聚乙烯醇(polyvinylalcohol)；

— 聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、聚乙烯吡咯烷酮與乙酸乙烯酯(vinyl acetate)之共聚合物；

— 聚乙烯醇與聚乙烯吡咯烷酮之組合；

— 聚環氧烷，例如聚環氧乙烷及聚環氧丙烷(polypropylene oxide)及環氧乙烷與環氧丙烷之共聚合物。

較偏好之親水性聚合物為多醣，更特別為纖維素衍生物，及最特別為纖維素醚衍生物。

最受偏好之纖維素醚衍生物為羥基丙基甲基纖維素及羥基丙基纖維素，尤其為羥基丙基甲基纖維素。

不同黏稠度之羥基丙基纖維素及羥基丙基甲基纖維素皆可由購買取得。

羥基丙基甲基纖維素較偏好具黏稠度範圍從大約 3,500 毫帕·秒至大約 100,000 毫帕·秒，特別從大約 4,000 毫帕·秒至大約 20,000 毫帕·秒，且最特別為黏稠度範圍從大約 6,500 毫帕·秒至大約 15,000 毫帕·秒(2%水溶液於 20℃時之表觀黏稠度)，例如羥甲基丙基纖維素 2208 (DOW，Antwerp，比利時)或羥甲基丙基纖維素 2910。於習知技藝者之了解中認為找出羥基丙基甲基纖維素適當之黏稠或取代之程度。

較受偏好者為具有黏稠度低於 1,500 毫帕·秒(2%水溶液於

20℃時之表觀黏稠度)之羥基丙基纖維素，尤其為具有黏稠度範圍從大約 150 至大約 700 毫帕·秒，較偏好從 200 至 600 毫帕·秒之羥基丙基纖維素，例如 Klucel EF®(Hercules，Wilminton，美國)。

由基質構成之親水性聚合物主要係提供該製備藥品經控制之藥動學釋出曲線圖。釋出曲線圖可依據製備藥品中經處理之聚合物之含量進行調整。較偏好者為本處方中親水性聚合物之含量範圍從大約 0.01 至大約 80% (重量/重量)，尤其從大約 40%至大約 80% (重量/重量)。此外，如果混合使用聚合物時，則所述之聚合物比例也會影響該製備藥品之釋出曲線圖。例如，當使用一或數種親水性聚合物時，較偏好為使用纖維素之衍生物時，更尤其為使用羥基丙基纖維素及羥基丙基甲基纖維素時，羥基丙基甲基纖維素之重量百分比(% w/w)之範圍較偏好從 0%至大約 16%；羥基丙基纖維素之重量百分比之範圍較偏好介於大約 25%及大約 62%之間。羥基丙基纖維素與羥基丙基甲基纖維素之比值範圍較偏好從 1：5 至 5：1，更偏好從 1：1 至 5：1，及最偏好從 3：1 至 5：1。

混合使用不同之聚合物提供組合主成分由基質中釋出之各種不同機制之可能性。如此之組合可隨意控制藥品於藥動學上釋出之曲線圖。主成分可藉由下列三機制由親水性之基質中被釋出：溶離、侵蝕及擴散。當主成分被均勻分散於一由可溶性聚合物組成之基質網絡系統中時，該主成分可經由溶離之機制被釋出。該網絡系統將於腸胃道中逐漸溶解，因而逐漸釋出其所裝填之成份物質。而該聚合物亦可由基質表面逐漸被侵蝕，故同樣可及時釋出主成分。當主成分被分散於一由不溶性聚合物所組成之基質中時，則主成分係經由擴散之方式被釋出：腸胃道之液體滲透進入不溶性之海綿狀基質中，而基質內所裝載之藥物則反向擴

散被釋出。

由含有羥基丙基纖維素與羥基丙基甲基纖維素之基質釋出一或數種主成分係以混合型之釋放機制進行。由於羥基丙基甲基纖維素比羥基丙基纖維素具有較大之溶解度，故前者將逐漸溶解並侵蝕基質，而後者將發揮如海綿般基質之作用，並以擴散方式釋出主成分。

所述至少一第三成份物質亦包括醫藥上可接受之調配處方用之賦形劑以促進藥品之製造、可壓錠性、外觀及味道。該等調配處方用之賦形劑例如包括稀釋劑或填充劑、滑動劑、黏合劑、成粒劑、防結塊劑、潤滑劑、矯味劑、甜味劑、顏料、色素及防腐劑。

填充劑可由可溶性之填充劑選出，例如蔗糖(sucrose)、乳糖(lactose)、海藻糖(trehalose)、麥芽糖(maltose)、甘露醇(mannitol)、山梨醇(sorbitol)、菊糖(inulin)；及由不溶性之填充劑選出，例如磷酸氫鈣(dicalcium phosphate)、磷酸三鈣(tricalcium phosphate)、碳酸二鈣(dicalcium carbonate)、滑石(talc)、微結晶纖維素(microcrystalline cellulose)、經矽化之微結晶纖維素(silicified microcrystalline cellulose)。其中較受偏好之填充劑為乳糖，尤其為乳糖單水合物。於此可使用不同等級之乳糖。本發明中較偏好使用之乳醣類型為乳糖單水合物，尤其為 200 網孔(mesh)之乳糖(例如可由荷蘭 Veghel 之 DMV 購得)。另一較偏好之乳糖單水合物類型，其特徵為，98% (重量/重量)之顆粒其直徑小於 250 微米，30% (重量/重量)至 60% (重量/重量)之顆粒其直徑小於 100 微米，及最大為 15% (重量/重量)之顆粒其直徑小於 45 微米。此等乳糖單水合物可例如為向荷蘭 Veghel 之 DMV 購得 DCL 11 型之乳糖單水合物。DCL 意指直打乳糖(direct compression

lactose)。數字 11 係為製造商之參考號碼。另一較受偏好之填充劑為甘露醇，例如細粒級甘露醇或直打型甘露醇(Roquette)。

填充劑之重量百分比較偏好介於 0% (重量/重量)至大約 54% (重量/重量)間之範圍內，尤其介於大約 6% (重量/重量)至大約 54% (重量/重量)間之範圍內。

還可以包含於該固體劑型中之調配處方用之賦形劑當中，可被提及之賦形劑例如聚乙烯吡咯烷酮(polyvidone)；澱粉；阿拉伯膠(acacia gum)；明膠(gelatin)；海草衍生物，例如海藻酸(alginic acid)、海藻酸鈉(sodium alginate)及海藻酸鈣(calcium alginate)；纖維素衍生物，例如乙基纖維素(ethylcellulose)、羥基丙基甲基纖維素，其等具有有利之黏合及成粒性質；滑動劑，例如矽溶膠(colloidal silica)、澱粉或滑石；潤滑劑，例如硬脂酸鎂(magnesium stearate)及/或棕梠酸鎂(magnesium palmitate)、硬脂酸鈣(calcium stearate)、硬脂酸(stearic acid)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、液體石蠟(liquid paraffin)、十二烷基硫酸鈉(sodium lauryl sulphate)或十二烷基硫酸鎂(magnesium lauryl sulphate)；抗黏附劑，例如滑石及玉米澱粉。

除上述醫藥上可接受之調配處方用之賦形劑外，還可加入環糊精(cyclodextrin)或其等之衍生物於藥品中以改善主成分之溶離率。可被使用之環糊精包括目前技術上已知醫藥上可接受之未經取代及經取代之環糊精，更尤其為 α、β 或 γ 環糊精，或其等醫藥上可接受之衍生物，例如 β-環糊精醚類，例如二甲基-β-環糊精，及聚醚類，例如羥基丙基 β-環糊精(hydroxypropyl β-cyclodextrin) 及羥基乙基 β-環糊精(hydroxyethyl β-cyclodextrin)。其他經取代之環糊精適用之類型還有磺丁基醚環糊精(sulfobutylcyclodextrins)。此類型亦被設想於本發明中。

適用之甜味劑包括蔗糖(sucrose)、葡萄糖(glucose)、果糖(fructose)或高強度之甜味劑，即相較於蔗糖具高度增甜能力之物質(例如甜度至少為蔗糖 10 倍)。適用之高強度甜味劑包含阿斯巴甜(aspartame)、糖精(saccharin)、糖精鈉或糖精鉀或糖精鈣、醋磺內酯鉀(acesulfame potassium)、三氯蔗糖(sucralose)、阿力甜(alitame)、木糖醇(xylitol)、環己基氨基磺酸鹽(cyclamate)、neomate、新橙皮甙二氫查爾酮(neohesperidine dihydrochalcone)或其等之混合物、甜蛋白(thaumatin)、palatinit、甜菊糖甙(stevioside)、甜菊糖雙甙(rebaudioside)、Magnasweet®。

適用之矯味劑包括水果風味之矯味劑，例如什錦水果、櫻桃、覆盆子、黑醋栗或草莓風味之矯味劑，或較強之矯味劑，例如焦糖巧克力風味之矯味劑、焦糖甜基調(caramel sweet tone)、薄荷清涼矯味劑(Mint Cool flavour)、夢幻矯味劑(Fantacy flavour)、香草、石榴、瓜拿納(guarana)、面具矯味劑(masking flavour) (Givaudan，尤其為面具矯味劑 11031-31 型)等。亦可將各矯味劑組合使用。

適用之顏料或色素包括氧化鐵(iron oxides)或鋁色澱(aluminium lakes)。

可由上述方法製成之固體劑型包括錠劑、錠劑前驅物、膠囊、藥丸、圓珠及擠出物。

利用習知技藝者所知醫藥上可接受之方法，例如造粒、打錠(包括直接打錠)、壓製、膠囊充填、擠出、製成小丸等可將含有成份物質之混合物轉變成上述方法 e)點下之 d)中所指之固體劑型。

本發明之一實施例因此關於一製備固體劑型，尤指錠劑之方法，其包含步驟

a) 提供根據本發明上述噴霧凝結法所製得之粉末(成份物質 a)，

b) 提供至少一醫藥上可接受之第一主成分，尤其為固體(成份物質 b)及/或提供至少一醫藥上可接受之第二主成分，尤其為液體劑型，第一成份物質，含步驟 a)中所述之粉末，

c) 提供至少一第三成份物質(成份物質 c)，

d) 形成一含以上成份物質之混合物，

e) 將所述混合物熔化擠出，

f) 收集被擠出之產物，且可選擇性地

g) 將被擠出之產物壓製成固體劑型，尤其錠劑。

較偏好於一實施例中，所述第一醫藥用之主成分、所述粉末及所述第三成份物質於常溫下以固體狀態存在。

於進行熔化擠出時，被擠出之產物通常係以至少一代表可能錠劑前驅物形式之線條形式存在。或者亦可將被擠出之產物，尤其為線條，切成單獨個別之小塊，其代表本發明涵義中另一形式之錠劑前驅物。此等單獨個別之小塊較偏好具有或大約具有可被塑造成錠劑之長度。下列之事實被發現對一些實施例而言係為有利，即進行切割前將該線條冷卻至 45℃以下，或常溫以下，尤其為 10℃以下之溫度。

本發明涵義中用於製備固定劑型之方法較偏好要求將混合物轉製成固體劑型前，尤其將混合物熔化擠出前，將至少成份物質 a)、b)及 c)中之 a)及 c)均勻混合，其中較偏好至少成份物質 a)及 b)及所述第三成份物質 c)中之 a)及所述第三成份物質皆以其等之固體狀態存在。

由製備固定劑型之方法，較偏好使用一擠出物，較偏好至少 5 個重量百分比之所述醫藥用之主成分，至少 20 個重量百分比之所述至少一第三成份物質，尤其含有，更加尤其含有聚環乙烷

及羥基丙基甲基纖維素，及至少3個重量百分比之經由噴霧凝結法製成之粉末，尤其含有，更加尤其含有維他命油及聚亞烷基二醇，尤其為生育醇及PEG 6000。而該等粉末尤其偏好為經由噴霧凝結法製成之粉末，其含有占經由噴霧凝結法製成粉末總重量之50個重量百分比或較低重量百分比，尤其含有25個重量百分比或較低重量百分比，更尤其含有10個重量百分比或較低重量百分比，甚至更尤其含有8個重量百分比或更低重量百分比，甚至又更尤其為含有6個重量百分比或較低重量百分比或4個重量百分比或較低重量百分比之所述第一成份物質。

根據本發明之目的另一方面，於教示一製備一醫藥用之口服劑型之錠劑之方法，其步驟包含，提供至少一由根據本發明之方法，尤其根據本發明上文所述之熔化擠出方法所取得之錠劑之前驅物，將所述之錠劑前驅物置入製錠下沖模內進行打錠，打錠或壓製後收集錠劑或下沖模之錠劑。根據一執行所述方法之方式，該錠劑之前軀物係由擠出物切割成單獨小塊之形式，尤其大約為最終錠劑之大小，所述小塊被送至錠劑沖模進行打錠或壓製，然後收集沖模之錠劑。另一作法係將已被擠出線條為其形式之錠劑前軀物送至錠劑沖模進行打錠或壓製，然後收集沖模之錠劑。於另一實施例中，製備錠劑之方法包括，將形式為切割成單一小塊之錠劑前軀物或形式為線條之錠劑前軀物，於其於熔化擠出後仍有熱度時，進行錠劑打錠或壓製步驟。或此方法包括將形式為切割成單一小塊之錠劑前軀物或形式為線條之錠劑前軀物進行錠劑打錠或壓製步驟，此錠劑前軀物具所述錠劑前軀物中所述至少一第二及所述至少一第三成份物質之常溫以上及熔點或熔化溫度範圍以下之溫度。以下之作法當然亦為可行，即將形式為切割成單一小塊之錠劑前軀物或形式為線條之錠劑前軀物進行錠劑

打錠或壓製步驟，此錠劑前軀物具有常溫以下，尤其為 15℃以下之溫度。

由以上所述可推知，根據一實施例，本發明亦關於一製備錠劑之方法，其步驟包含

a) 提供根據一方法所製得之粉末，其步驟包括提供至少一於常溫下為液體之第一成份物質，尤其具黏稠液體之黏稠度，例如油；或具蠟質之黏稠度，尤其常溫下呈固體或半固體且開始熔化之溫度範圍介於 15℃至 40℃之間，提供至少一第二成份物質，其具高於常溫之熔點或熔化溫度範圍及低於所述第一成份物質之分解溫度，尤其為高於常溫及低於 120℃，尤其為介於 >40℃及低於 120℃之間，更尤其為介於>50℃及低於 120℃之間，甚至更尤其為介於 55℃及低於 120℃之間，形成一均質液體混合物，其含所述至少一第一成份物質及所述至少一第二成份物質，其係藉由攪拌及加熱混合物或將混合物保持於所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上之溫度及所述第一成份物質之分解溫度以下，尤其於所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上及 120℃以下，將此液體混合物利用至少一運送單元運送至至少一噴霧凝結單元，該運送單元被改良成於運送液體混合物時仍維持該混合物之液體形式，以噴霧凝結法處理所述混合物，及分離由噴霧凝結法所製得之粉末(成份物質 a)，

b) 提供至少一醫藥用之主成分(成份物質 b)，

c) 提供至少一第三成份物質(成份物質 c)，

d) 形成一含成份物質 a)、b)及 c)之混合物，

e) 將所述混合物熔化擠出，

f) 收集被擠出之產物，尤其其形式為至少一線條或其形式為經由切割所述至少一線條所得之單一小塊；

g) 將所述被擠出之產物，尤其其形式為至少一線條或其形式為經由切割所述至少一線條所得之單一小塊，置入打錠沖模中；

h) 打錠或壓製後收集錠劑或由打錠沖模中收集錠劑。

本發明亦關於一固體劑型，尤其錠劑，其可由或由上述之方法製得。所述固體劑型亦可為一錠劑前驅物，例如由上述熔化擠出法製得之產物，且所述錠劑前驅物可被進一步打成錠劑。

於本發明中意外地發現甚至非常少量之液體化合物，例如油類物質，可被均勻分佈於一常溫下呈固體之材料中而製成粉末產物，其較偏好具小粒徑分佈且適合被使用作為製備固體劑型，尤其醫藥用之錠劑。使用本發明之方法，有利者係可將甚至微量於常溫下呈非固體之賦形劑以均勻之方式摻混入固體之劑型，例如錠劑中。再者，可將最終處方中此等非常少量於常溫下呈液體之產物做微調整。例如可將錠劑處方中之維他命 E/生育醇之含量於占錠劑重量之大約0.05個重量百分比至大約0.5個重量百分比之範圍內做微調整。而所述錠劑之性質亦可被最適化，例如於處方儲存安定性方面。有利之儲存安定性質不僅對於錠劑本身有利，且對使用於打錠步驟中之錠劑前驅物同樣有利。此亦即無需立即將擠出之錠劑前驅物進行錠劑壓製或打錠，因此大幅增加錠劑生產者操作之方式。其例如甚至可將本發明之錠劑前驅物由一生產場所運送至另一生產地點而不會影響最終醫藥用之錠劑處方之效用。本發明另一益處係由本發明之噴霧凝結法製得之粉末產物通常於常溫下不具黏性。

【實施方式】

於本說明書及申請專利範圍中揭露之特徵基本上可單獨使用，或可以任何組合方式被使用以使本發明於各實施例中被實現。敘述噴霧凝結法之各實施例同樣亦適用於製備固體劑型之方

法。

範例：

製備具下列組成物，經噴霧凝結法製成之粉末：

左右旋-α-生育醇(維他命 E)　4.00 重量百分比

聚乙二醇 6000 (PEG 6000)　96.00 重量百分比

熔化製備方法：

秤取所需用量之維他命 E 及 PEG 6000。

以氮氣清洗一適當大小之不鏽鋼輸送槽，其設有一裝設一 Chromalox Micro Therm 溫度控制系統之混合器。

緩緩將 PEG 6000 加入輸送槽中。

當部份熔化時，用混合器攪拌以促進熔化。

當 PEG 6000 完全加入及熔化時，將熔融之溫度維持 80℃。以氮氣不斷清洗輸送槽。

將維他命 E 加入熔融之 PEG 6000 中。

在開始進行噴霧凝結之前，繼續混合至少 10 分鐘。

於噴霧凝結法進行之整個過程中，持續不斷攪拌混合物。

噴霧凝結法：

將輸送管之溫度控制器設定於 90℃，並預熱至少 30 分鐘。

啟動噴霧凝結法：

機器：Niro-PSD-2®(雙流體噴嘴，其開口直徑為 2.0 毫米)

霧化氣體：氮氣(80℃)

霧化氣體壓力 1.0 巴

工作氣體：氮氣，流速 425 CMH

輸送速度：9 公斤/小時

出口溫度：10℃

凝結器溫度：0℃

收集經噴霧凝結法產生之粉末

從氣旋中將經由噴霧凝結法所產生之粉末收集於產物鼓狀筒中(封口前先以氮氣清洗至少 5 分鐘)。

範例 2

**製備含維他命 E 之粉末**

目的在於將少量之維他命 E 加至一粉末之混合物中。此粉末之混合物係由 Tapentadol HCl、聚環氧乙烷 7M、羥基丙基甲基纖維素及聚乙二醇 6000 組成。

A)　將維他命 E 吸附於一固體載體上

將少量液體，如維他命 E，摻混入粉末中之一方法係先將該液體吸附於一固體載體上，然後再與其餘之固體賦形劑相互混合。若稀釋為重要之步驟時，則其可按照幾何級數之方式進行混合，例如將含有維他命 E 之載體與一或數種固體粉末進行混合(以得到一經稀釋之混合物)，然後再將所得到之混合物再度以相同或其他之固體混合物加以稀釋。

**首先嘗試將維他命 E 吸附於其中一賦形劑上，即吸附於聚環氧乙烷 7M 之上，其為粉末混合物中之一主要成份物質。接著嘗試將 1 等份之維他命 E 塗被於聚環氧乙烷(PEO)之表面上。將維他命 E 分佈於聚環氧乙烷 7M 上之嘗試並未成功。**

因此決定將方法改變為加入一載體，即特別使用粉末，因其表面積巨大之緣故，以致所需之用量可儘可能地減少，故不會對

原處方之特徵造成太多之干擾。

選擇 Neusilin (矽酸鋁鎂(magnesium aluminium silicate))作為吸附維他命 E 之固體載體，因其比表面積值大及其化學上惰性之性質。有二可取得之 Neusilin 等級，US2 及 UFL2，被用來篩選對維他命 E 之吸附能力。

於一 Pro-C-epT Mi-Pro 實驗室量級之高剪力造粒機中，該高剪力造粒機含一 250 毫升之碗狀容器，無受熱之外罩下及未使用 Mini-Pro's 之劑量注射器及閉環系統下，製備維他命 E 與 Neusilin 之混合物。秤取 Neusilin、維他命 E 及氧化鐵並加至造粒碗狀容器中，並切變至產品品質不再改善之點。將濃度為 1%之氧化鐵作為顏料加至混合物中監控接續之混合步驟。將維他命 E 加熱至大約 40℃以降低黏稠度，如此才能更加準確秤重及分佈更均勻。

塗被於 Neusilin 上之維他命 E (1：1 w：w)

US2 型之 Neusilin 產生非常不良之維他命 E 分佈，其形成非常大之團塊。

初始時觀看經塗被之 UFL2 時，維他命 E 成功吸附於 UFL2 型之 Neusilin 之上，雖然也存在一些小團塊。然而經過一段時間後，混合物開始強烈聚集。第一天時，此聚集之作用已經很明顯，經過數日後，混合物內全面出現聚集作用，直至形成大顆粒之粒子，而非經過塗被之粉末為止。

由於維他命 E 分佈於 US2 級之 Neusilin 與分佈於 UFL2 級之 Neusilin 明顯不同，因此再嘗試製備預混合物並再僅以 UFL2 稀釋之。

預混合物之製備(以其他賦形劑稀釋經塗備之載體(塗被於 Neusilin 上之維他命 E)

使塗被於 UFL2 型 Neusilin 上之維他命 E (1：1 w：w)通過

一 75 微米之篩網過濾，然後將 1 公克經塗被之載體首先與 24 公克之惰性賦形劑聚環氧乙烷(PEO)7M (= 1/25 稀釋步驟)混合(預混合物)。接著取 2.5 公克該預混合物再次與 47.5 公克之聚環氧乙烷(PEO)7M(= 1/20 稀釋步驟)相互混合(最終混合物)，結果得到 1/500 之稀釋比例。該等混合物皆使用 Turbula 混合機製備。

該預混合物及混合物肉眼觀察係為均勻。該等混合物經一週以上時間後再度檢驗，結果依然很安定，而未經稀釋之 Neusilin-維他命 E 經一段時間後則完全形成聚集，如上文所述。於此試驗中，使用非常細之篩網(75 微米之篩網)，其工業量級之使用上並不實用。

塗被於 Neusilin 上之維他命 E (1：2.5 w：w)

為改善混合物之品質，必須避免 Neusilin 形成團塊。此包括於造粒機中形成團塊及避免生產後出現凝聚結塊情形。因此，增加 Neusilin 之比例以嘗試使載體/維他命 E 之混合物達到安定。為幫助防止團塊之形成，維他命 E 係完全以注射器，而非以秤重之方式被加至 Neusilin。此外嘗試選擇以直接稀釋方式將經塗被之載體加至聚環氧乙烷(PEO)中。接著評估過篩之必要性。為此目的，塗被一批 Neusilin，然後將其分成 4 部份，其中 2 部份不再繼續處理，但有 1 部份被過篩，另外 2 部份用於製備預混合物，但其中一預混合物被過篩(經塗被之載體經由 500 微米之篩網過篩(比 75 微米篩網更適合於生產量級)，然後被聚環氧乙烷(PEO)稀釋(1/25 稀釋))。

將維他命 E 加熱(40℃)被發現於降低黏稠度上係有必要，以使其能被沖填於注射器中。因為使用注射器，而使形成團塊之情形大幅降低，此係因先前之維他命 E 會黏附於造粒機之壁上，因此於清空碗狀容器後會造成結塊之情形。

增加 Neusilin 之用量有助減少形成結塊之程度，但仍不足防止其發生。當將製備所得之粉末過篩時，於過篩後之初始時觀察不到有團塊之存在，但經過一天後已經不再能與未經過篩之載體有所分辨。

由此可了解，維他命 E 於預混合物中之分佈被侷限於載體聚集物上之粗略分散。存在於顏色經改變之聚集物及顏色近乎白色之聚環氧乙烷(PEO)間之差異性經過一段時間後稍有增加之情形，包括一不安定之系統。

塗被於含乙醇之 Neusilin 上之維他命 E (1：2.5：0.8 w：w)

為進一步改善維他命 E 於 Neusilin 上之分佈且將聚集物之形成降至最低，選擇一可與維他命 E 混合之溶劑以大幅改變濃稠、油性之維他命 E 之黏稠度。本實驗中，充填劑量注射器之前先將 2.77 公克之維他命 E 與 2.22 公克之乙醇 96°相互混合。此混合之過程係於 Mi-Pro 中進行，其中使用一 250 毫升之碗狀容器。然後將維他命 E 與乙醇之混合液注入裝有 7.1 公克 UFL2 型 Neusilin 及大約 100 毫克之氧化鐵之碗狀容器中。如先前之實驗所示，由 1 批次之塗被物分成 4 部份。2 部份為未經處理之塗被載體，而其中僅有 1 部份通過一 500 微米之篩網過篩，另外 2 部份則進一步被稀釋成預混合物，接著同樣僅有 1 部分被過篩。此預混合物係由 1 等份經塗被之 Neusilin 與 19 等份之聚環氧乙烷(PEO) 7M 所組成，而形成一稀釋倍數為 1/20 之預混合物。將所有部份置於 250 毫巴真空之下及 30℃之下隔夜乾燥。

於使用乙醇下，維他命 E 不需再經過加熱才能被充填入注射器中，此步驟被認為有利，因為維他命 E 係一強抗氧化劑，故最好不要於高溫下過於暴露。從技術上而言，目前可做到載體之塗被完全不會於造粒之碗狀容器內有結塊形成之情形出現。然而隨

著時間，未經稀釋之載體開始出現聚集結塊之情形，而不管其先前是否經過過篩。該預混合物於放大之下看起來很均勻。經過乾燥後，此等部份的確似乎不會於樣本中出現其他聚集結塊之情形。

於其他實驗中，結果顯示用較少之乙醇亦可得到令人滿意之結果。

由該等實驗可明顯看出於Neusilin上之維他命E之載體系統並不如此穩定，因為經研磨成微細粉末之 Neusilin 會隨時間有強烈聚集結塊之傾向。而使用乙醇作為溶劑有利於改善維他命 E 於粉末上之分佈，即使於製程中加入有機溶劑(安全含意)。因此結論為僅由混合方式將維他命 E 摻混入固體粉末中只有使用一載體及一作為載體之溶劑才有可能做到。所得經塗被之載體粉末於物理上並不安定，並且立即以一部份組成該處方組成物之賦形劑稀釋(於上述之實驗中，為一部份之聚環氧乙烷(PEO))。

B) 噴霧凝結維他命 E 及 PEG 6000

秤取 PEG 6000，並將之於一離線加熱板上熔化。接著於該實驗開始進行前不久，將適量之維他命 E 加入 PEG 6000 中，並以機械方式與 PEG 6000 混合。將此混合物加熱至大約 75℃至 80℃，並藉由經加熱之輸送管將其送至 Mobile Minror 噴霧乾燥機之噴嘴內。

於使用 100℃預熱之氮氣下，將混合物經由一雙流體噴嘴噴出。而用於冷卻之氣體亦為氮氣，其具有之入口溫度介於 11℃至 13℃之間，且具有出口溫度範圍介於 20℃至 26℃之間。噴霧後，將顆粒收集於該噴霧乾燥機之旋風分離器中。

該等實驗係以不同之維他命 E 濃度進行，直至實際維他命 E 之含量為 4% (重量/重量)。含有 PEG 6000 之維他命 E 所做之噴

霧凝結為成功。所得經改變之 PEG 為微細粉末之狀態，其不具黏性或不具聚集結塊之情形。噴霧室中產品之損失亦為極小而產率高。此維他命 E 與 PEG 混合物顆粒之顏色從外觀上看來為均勻且無棕色區域，其為維他命 E 被分離之指示標記，以點狀之形式出現於粉末中或噴霧凝結室之器壁上。

**C)安定性試驗**

經由將維他命 E 吸附於載體上之方式所製備而得之粉末，或經由噴霧凝結法所製備而得之粉末置入玻璃瓶中進行安定性試驗(5℃及 30℃/75%相對溼度)，再以 HPLC 偵測測定維他命 E 之濃度。

下列經塗被之載體混合物接受測試之結果如下：

表 1：Neusilin 粉末 1 與 Neusilin 粉末 2 之組成及經計算後之含量

| Neusilin 粉末 1 | 材料 | 量(公克) | 百分比 |
|---|---|---|---|
| 載體 | 維他命 E | 4.0 | 30.0 % |
| | 乙醇 | 1.3 | 10.0 % |
| | Neusilin ULF | 8.0 | 60.2 % |
| 預混合物 | 載體 | 12.0 | 6.7 % |
| | PEO 7M | 168.0 | 93.3 % |
| 計算含量[a] | 維他命 E | 3.60 | 2.0 % |
| | Neusilin ULF | 7.22 | 4.0 % |
| | PEO 7M | 168.0 | 94.0 % |

| Neusilin 粉末 2 | 材料 | 量(公克) | 百分比 |
|---|---|---|---|
| 載體 | 維他命 E | 4.0 | 30.0 % |
| | 乙醇 | 1.3 | 10.0 % |
| | Neusilin ULF | 8.0 | 60.2 % |
| 預混合物 | 載體 | 12.0 | 6.7 % |
| | PEO 7M | 168.0 | 93.3 % |
| 計算含量[a] | 維他命 E | 3.60 | 2.0 % |
| | 乙醇 | 1.20 | 0.7 % |
| | Neusilin ULF | 7.22 | 4.0 % |
| | PEO 7M | 168.0 | 93.3 % |

[a]計算含量值假設乙醇已由混合物中去除。

[b]計算含量值假設所有乙醇仍存在於預混合物中。

混合物之製備如下：

於第一步驟中，將所有 Neusilin 於 Mi-Pro 中(0.25 公升碗狀容器，葉輪推動器速度 200 至 400 rpm，製粒刀轉速 500 至 650 rpm，為時 45 分鐘)以維他命 E 及乙醇之混合物塗被。清空碗狀容器後，於 Pro-C-epT 中(於 0.25 公升碗狀容器中，葉輪推動器速度 250 rpm，為時 12 分鐘)將 5 公克經塗被之 Neusilin 與 70 公克之聚環氧乙烷(PEO) 7M 混合製備成部份 1 (fraction 1)。當此再次被清空後，將 4.5 公克經塗被之 Neusilin 與 63.0 公克之聚環氧乙烷(PEO) 7M 混合製備成部份 2 (fraction 2) (於 0.25 公升碗狀容器中，葉輪推動器速度 250 rpm，為時 16 分鐘)。部份 1 與部份 2 具有相同之相對組成，但其差異在於部份 2 (=Neusilin 粉末 1) 於 300 毫巴真空之下及 25℃之下乾燥 16 小時，而部份 1

(=Neusilin 粉末 2)則無。

以 Neusilin 為基礎之預混合物被發現為不安定。維他命 E 經 1 個月儲存於 30℃及 75%相對溼度後，其含量實際上下降許多，該等樣本之研究為不連續。

依上文所述之噴霧凝結法製備而得之粉末同樣進行安定性試驗。對於每種維他命 E 之濃度(1%、2%及 4%)，皆對一小粒徑之部份及對一大粒徑之部份進行測試。粒徑係於噴霧凝結過程中由改變輸送速度、噴嘴之直徑及/或氮氣之流速做調整。

試驗之結果整理於下表 2 中：

| | 條件 | 時間 | 外觀 | 維他命 E (HPLC 偵測) |
|---|---|---|---|---|
| 由噴霧凝結製得之粉末 PEG 6000 與 1% (w/w) 之維他命 E：大粒徑(平均 $d_{50}$：73 微米) | | 初始 | 通過 | 97.7 |
| | 5℃ | 1 個月後 | 通過 | 97.2 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 95.1 |
| | 30℃及 75% 相對溼度 | 1 個月後 | 通過 | 92.1 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 82.4 |
| 由噴霧凝結製得之粉末 PEG 6000 與 1% (w/w) 之維他命 E：小粒徑(平均 $d_{50}$：40 微米) | | 初始 | 通過 | 110.8 |
| | 5℃ | 1 個月後 | 通過 | 110.4 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 115.5 |
| | 30℃及 75% 相對溼度 | 1 個月後 | 通過 | 103.4 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 85.1 |
| 由噴霧凝結製得之粉末 PEG 6000 與 2% (w/w) 之維他命 E：大粒徑(平均 $d_{50}$：43 微米) | | 初始 | 通過 | 95.1 |
| | 5℃ | 1 個月後 | 通過 | 94.7 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 100.8 |
| | 30℃及 75% | 1 個月後 | 通過 | 91.1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 相對溼度 | 3 個月後 | 通過 | 81.1 |
| 由噴霧凝結製得之粉末 PEG 6000 與 2% (w/w) 之維他命 E：小粒徑(平均 $d_{50}$：12 微米) | | 初始 | 通過 | 82.5 |
| | 5℃ | 1 個月後 | 通過 | 85.2 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 86.9 |
| | 30℃及 75% 相對溼度 | 1 個月後 | 通過 | 81.9 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 85.0 |
| 由噴霧凝結製得之粉末 PEG 6000 與 5% (w/w) 之維他命 E：大粒徑(平均 $d_{50}$：40 微米) | | 初始 | 通過 | 79.2 |
| | 5℃ | 1 個月後 | 通過 | 78.5 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 88.3 |
| | 30℃及 75% 相對溼度 | 1 個月後 | 通過 | 76.0 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 66.0 |
| 由噴霧凝結製得之粉末 PEG 6000 與 5% (w/w) 之維他命 E：小粒徑(平均 $d_{50}$：16 微米) | | 初始 | 通過 | 80.2 |
| | 5℃ | 1 個月後 | 通過 | 78.6 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 73.2 |
| | 30℃及 75% 相對溼度 | 1 個月後 | 通過 | 77.2 |
| | | 3 個月後 | 通過 | 79.3 |

儲存於玻璃瓶中由噴霧凝結法製備而得之粉末顯示於5℃下具有良好之安定性，含有1%維他命E之樣本似乎比其他具有更高含量之維他命E之樣本稍為較不安定。於30℃及75%之相對溼度之下，維他命E於噴霧凝結法製備而得之粉末中之減損量比較高，因此冷藏可能為可建議之方式。

根據上述之數據，可明白載體系統於製造上並不實用(溶劑之使用、直接預混合以減緩物理上之不安定及去混合)，且其於化學上亦為不安定(維他命E下降非常迅速)。噴霧凝結法似乎為較容易生產之方式，而且比將維他命E吸附於載體之上更具有前途。

D)混合物均一性

粉末混合物組成 1：

Tapentadol HCl　58.24 毫克

聚環氧乙烷 WSR 303

羥基丙基甲基纖維素

聚乙二醇 6000

由噴霧凝結法製成之粉末，其由聚乙二醇 6000 及 α-生育醇組成 (於噴霧凝結法製成之粉末中含 4.56%之維他命 E)　13.16 毫克

粉末之總重量　400 毫克

粉末混合物組成 2：

Tapentadol HCl　291.20 毫克

聚環氧乙烷 WSR 303

羥基丙基甲基纖維素

聚乙二醇 6000

由噴霧凝結法製成之粉末，其由聚乙二醇 6000 及 α-生育醇組成 (於噴霧凝結法製成之粉末中含 4.56%之維他命 E)　15.35 毫克

粉末之總重量　700 毫克

從粉末混合物組成 1 及 2 中，各自製備一批 240 公斤之混合物。

個別之粉末混合物於必要時將所形成之結塊去除(篩選時，使用 Sweco 20 網孔之分離器，或依照被動徒手之方法使用一 20 網孔之篩網)，然後秤取重量並加入一 800 公升之中型集裝箱中。經過 20 分鐘後，於 Bohle 混合機中 6 rpm 下混合，然後將集裝箱打開，並以取樣器於集裝箱中 10 個不同之位置點取樣。接著

以 HPLC 偵測所收集到樣本中維他命 E 混合物之均一性(BU)。

製備 3 批 240 公斤混合物 1，第一批混合物維他命 E 含量之%相對標準差為 1.5%；第二批混合物維他命 E 含量之%相對標準差為 2.3%及第三批混合物維他命 E 含量之%相對標準差為 2.9%。

製備 3 批 240 公斤混合物 2，第一批混合物維他命 E 含量之%相對標準差為 2.9%；第二批混合物維他命 E 含量之%相對標準差為 1.8%及第三批混合物維他命 E 含量之%相對標準差為 1.7%。

該等結果皆顯示良好之混合物均一性(BU)。

E)錠劑含量均一性

粉末混合物組成 3：

Tapentadol HCl　58.24 毫克

聚環氧乙烷 WSR 303

羥基丙基甲基纖維素

聚乙二醇 6000

由噴霧凝結法製成之粉末，其由聚乙二醇 6000 及 α-生育醇組成(於噴霧凝結法製成之粉末中含 4%之維他命 E)　15.00 毫克

粉末之總重量　400 毫克

粉末混合物組成 4：

Tapentadol HCl　291.20 毫克

聚環氧乙烷 WSR 303

羥基丙基甲基纖維素

聚乙二醇 6000

由噴霧凝結法製成之粉末，其由聚乙二醇 6000 及 α-生育醇組成(於噴霧凝結法製成之粉末中含 4%之維他命 E)　17.50 毫克

粉末之總重量　700 毫克

由粉末混合物組成 3 及 4 製備錠劑。於共旋轉雙軸擠壓機中將粉末混合物擠出；將所得之線條冷卻，並將之切成可被壓製成 400 毫克錠劑(含 50 毫克 tapentadol)之小塊，其重量個別為 700 毫克(含 250 毫克 tapentadol)。將收集得到之錠劑於一多孔盤式膜衣塗被機中以一由 20 個重量百分比之醫藥上使用之塗被粉末於純水中所組成之懸浮溶液塗被上膜衣。將此塗被用之懸浮溶液塗被於錠劑核之表面，其塗被量達 3 個重量百分比，然後將錠劑乾燥，接著由此批產品中取樣做分析。從每批 30 顆錠劑中，由 HPLC 偵測測定維他命 E 之含量以測定含量之均一性(CU)。

混合物 3 之 400 毫克錠劑之含量均一性(CU)，其相對之標準差為 4.96%，而混合物 4 之 700 毫克錠劑之含量均一性(CU)，其相對之標準差為 3.87%。

該等結果顯示良好之含量均一性(CU)。

200948400

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：98115226

※申請日：98.5.8　　※IPC 分類：

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

製備醫藥用固體劑型，尤指錠劑之方法，及製備固體劑型，尤指錠劑之前驅物之方法

Process for the preparation of a solid dosage form, in particular a tablet, for pharmaceutical use and process for the preparation of a precursor for a solid dosage form, in particular a tablet

二、中文發明摘要：

本發明係關於一製備粉末之方法，該方法之步驟包含提供至少一第一成份物質，其於常溫下形式為液體，尤其具黏稠液體之濃稠度，例如一油性物質；或具蠟之濃稠度，尤其於常溫下為固體或半固體，其開始熔化之溫度範圍介於 15℃至 40℃之間；提供至少一第二成份物質，其具高於常溫之熔點或熔點範圍，及低於所述第一成份物質之分解溫度，尤其高於常溫及低於 120℃，特別為介於>40℃及低於 120℃之間，更特別為介於 50℃及低於 120℃之間，甚至更特別為介於 55℃及低於 120℃之間，形成一均質之液體混合物，其中包含所述至少一第一成份物質及所述至少一第二成份物質，其係藉由攪拌及加熱混合物或將混合物保持於所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上之溫度及所述第一成份物質之分解溫度以下，尤其為所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上及 120℃以下，將此液體混合物利用至少一運送單元運送至至少一噴霧凝結單元，該運送單元被改良成於運送液體混合物時仍維持該混合物之液體形式，以噴霧凝結法處理所述混合

物，並分離由噴霧凝結法所製得之粉末。再者，本發明關於一製備固體劑型之方法，該固體劑型含有根據上述方法製備而得之粉末。

## 三、英文發明摘要：

The present invention refers to a process for preparing a powder comprising the steps of providing at least one first component being in liquid form at ambient temperature, in particular having a viscous liquid consistency, such as for example an oil; or having a waxy consistency, in particular being a solid or semi-solid at ambient temperature with an onset of melting in the temperature range of 15℃ to 40℃ providing at least one second component having a melting point or melting range above ambient temperature and below the degradation temperature of said first component, in particular above ambient temperature and below 120℃, in particular between ＞40℃ and below 120℃, more in particular between 50℃ and below 120℃, even more in particular between 55℃ and below 120℃, forming a homogenous liquid mixture comprising said at least one first component and said at least one second component by stirring and heating the mixture to or keeping the mixture at a temperature above the meting point or melting range of said second component and below the degradation temperature of said first component, in particular above the melting point or melting range of said second component and below 120℃, transferring the liquid mixture to at least one spray congealing unit by at least one transfer unit, which is adapted to keep the mixture in its liquid form during its transfer, spray congealing said mixture, and isolating the powder obtained upon spray

congealing. Further, the present invention refers to a process for the preparation of a solid dosage form comprising the powder resulting from the above process.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種製備粉末之方法，其步驟包含

   i) 提供至少一第一成份物質，其於常溫下之形式為液體，或於常溫下為固體或半固體，其開始熔化之溫度範圍介於 15℃至 40℃之間，

   ii) 提供至少一第二成份物質，其具有熔點或熔點範圍介於 >40℃及低於 120℃之間；

   iii) 形成一均質之液體混合物，其包含所述至少一第一成份物質及所述至少一第二成份物質，其係藉由攪拌及加熱混合物或將混合物保持於所述第二成份物質之熔點或熔點範圍以上及低於 120℃以下之溫度，

   iv) 將此液體混合物利用至少一運送單元運送至至少一噴霧凝結單元，該運送單元被改良成於運送液體混合物時仍維持該混合物之液體形式，

   v) 以噴霧凝結法處理所述混合物，及

   vi) 分離由噴霧凝結法所製得之粉末。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該至少一第一成份物質係由生育醇及/或生育醇之衍生物，尤其 α-生育醇所組成。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中至少一第二成份物質係由聚亞烷基二醇，尤其聚乙二醇所組成。

4. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之方法，其中所述運送單元包含至少一輸送管及至少一幫浦，其至少所述輸送管被改成可加熱式。

5. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之方法，其中於步驟 iii)

中所形成之均勻液體混合物包含至少 50 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 50 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質，尤其該均質之液體混合物包含至少 75 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 25 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質，更尤其為該均質之液體混合物包含至少 90 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 10 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質，甚至更尤其為該均質之液體混合物包含至少92個重量百分比之所述至少一第二成份物質及8個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質，甚至又更尤其為該均質之液體混合物包含至少 94 個重量百分比之所述至少一第二成份物質及 6 個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質，更尤其為該均質之液體混合物包含至少96個重量百分比之所述至少一第二成份物質及4個重量百分比或較低百分比之所述至少一第一成份物質。

6. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之方法，其中所述至少一第二成份物質包含或係為聚乙二醇 6000 (PEG 6000)。

7. 一種粉末，其係由根據前述申請專利範圍中任一項所述之方法製備而得。

8. 根據申請專利範圍第 7 項所述之粉末，其包含或由大約 92 個重量百分比至大約 99.9 個重量百分比之聚亞烷基二醇，尤其為聚乙二醇，作為所述至少一第二成份物質，及由大約 0.1 個重量百分比至大約 8 個重量百分比之生育醇，尤其為 α-生育醇，作為所述至少一第一成份物質，所組成。

9. 根據申請專利範圍第 7 項或第 8 項所述之粉末，其具有粒徑分佈 $d_{50}$ 之範圍介於從大約 40 微米至大約 200 微米之間，尤

其介於從大約 50 微米至大約 180 微米之間。

10. 一種以根據申請專利範圍第 7 項至第 9 項中任一項所述之粉末製備一固體劑型之使用，其包含至少一醫藥用之主成分。

11. 根據申請專利範圍第 10 項所述之使用，其中所述固體劑型包含至少一醫藥用之主成分，尤其為一具有止痛作用之化合物，更尤其為一類阿片或類阿片之衍生物，至少一聚環氧烷，尤其為聚環氧乙烷，至少一纖維素醚衍生物，尤其為羥基丙基甲基纖維素，至少一聚亞烷基二醇，尤其為聚乙二醇，以及至少一維他命油，尤其為生育醇。

12. 根據申請專利範圍第 11 項所述之使用，其中所述之維他命油其存在之量低於該固體劑型總重量之 1 個重量百分比。

13. 一種製備固體劑型之方法，其步驟包含

a) 提供根據申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項所述之方法製備而得之粉末(成份物質 a)，

b) 提供至少一醫藥用之主成分(成份物質 b)，

c) 提供至少一第三成份物質(成份物質 c)，

d) 形成一含有成份物質 a)、b)及 c)之混合物，

e) 將所述混合物轉變成固體劑型。

14. 根據申請專利範圍第 13 項所述之方法，其中所述至少一第三成份物質(成份物質 c)係由聚環氧烷，尤其為聚環氧乙烷、聚乙烯醇、羥基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及羧基甲基纖維素，尤其為至少一第三成份物質，其包含或由聚環氧烷，尤其為聚環氧乙烷，以及纖維素衍生物，尤其為羥基丙基甲基纖維素所組成。

15. 一種製備根據申請專利範圍第 13 項或第 14 項所述之錠劑之

方法，其步驟包含

a) 提供根據申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項所述之方法製備而得之粉末(成份物質 a)，

b) 提供至少一醫藥用之主成分(成份物質 b)，

c) 提供至少一第三成份物質(成份物質 c)，

d) 形成一含有成份物質 a)、b)及 c)之混合物，

e) 將所述混合物溶解擠出，

f) 收集被擠出之產物，且可選擇性地

g) 將被擠出之產物打成錠劑。

四、指定代表圖：

(二) 本案指定代表圖為：第（　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

本案無圖式

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：