



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101374503 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 05

(21) 申请号 200780003393. X

A61K 47/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 01. 25

A61K 47/10 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/12 (2006. 01)

017401/2006 2006. 01. 26 JP

A61K 47/14 (2006. 01)

A61K 47/22 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 47/26 (2006. 01)

2008. 07. 24

A61K 47/32 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61K 47/36 (2006. 01)

PCT/JP2007/051156 2007. 01. 25

A61K 47/38 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02007/086457 JA 2007. 08. 02

(56) 对比文件

(73) 专利权人 日本脏器药品株式会社

WO 0054752 A, 2000. 09. 21, 全文.

地址 日本大板府

JP 2000273039 A, 2000. 10. 03, 全文.

(72) 发明人 立田美佐 佐久间哲 榎本逸见

WO 2004071490 A1, 2004. 08. 26, 全文.

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

WO 2005123040 A1, 2005. 12. 29, 全文.

11247

JP 2004525975A A, 2004. 08. 26, 全文.

JP 2001513561 A, 2001. 09. 04, 全文.

代理人 段承恩 田欣

审查员 李风云

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 31/5415 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

干式直压速崩性片剂

(57) 摘要

本发明通过对有效成分和辅助成分的组合进行设计,提供一种速崩性片剂及其利用干式直压法的制造方法,该片剂的压片前的混合粉末的流动性良好,从压片机料斗的流出性良好,不发生顶裂,片剂重量差异小,且在维持片剂的崩解性的同时具有实用的片剂硬度。本发明的干式直压速崩性片剂的特征是含有如下成分:(a) 有效成分;(b) 助溶剂,是选自下列物质中的至少一种,所述物质是:从柠檬酸、酒石酸、苹果酸、乳酸和抗坏血酸中选择的酸类或其碱金属盐,碱金属碳酸氢盐和碱金属碳酸盐;以及(c) 赋形剂;(d) 粘合剂;(e) 崩解剂;(f) 流动化剂和(g) 润滑剂,该润滑剂由硬脂酸镁和蔗糖脂肪酸酯组合而成。

1. 一种干式直压速崩性片剂,其特征在于,含有如下成分:(a) 美洛昔康;(b) 用作助溶剂的柠檬酸钠和碳酸氢钠,每片中的柠檬酸钠和碳酸氢钠的总量为 0.5 ~ 6 重量%,相对于每 1 摩尔柠檬酸钠,碳酸氢钠为 0.3 ~ 1.9 摩尔;以及(c) 赋形剂;(d) 粘合剂;(e) 崩解剂;(f) 流动化剂;和(g) 润滑剂,该润滑剂由配合比例以重量比计为 1 : 1 ~ 2 的硬脂酸镁和蔗糖脂肪酸酯组合而成,每片中润滑剂的总量为 1.0 ~ 3 重量%。

2. 根据权利要求 1 所述的干式直压速崩性片剂,其中上述(c) 赋形剂是选自乳糖、赤藻糖醇、D-甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、合成硅酸铝、羟丙基淀粉钠、结晶纤维素、羟丙基淀粉、无水磷酸氢钙、还原麦芽糖水饴中的一种以上。

3. 根据权利要求 1 所述的干式直压速崩性片剂,其中上述(d) 粘合剂是选自结晶纤维素、低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素中的一种以上。

4. 根据权利要求 1 所述的干式直压速崩性片剂,其中上述(e) 崩解剂是交联聚维酮、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠中的一种以上。

5. 根据权利要求 1 所述的干式直压速崩性片剂,其中上述(f) 流动化剂是轻质硅酸酐。

6. 根据权利要求 1 所述的干式直压速崩性片剂,其中,

(c) 赋形剂是乳糖和赤藻糖醇,

(d) 粘合剂是结晶纤维素,

(e) 崩解剂是交联聚维酮,

(f) 流动化剂是轻质硅酸酐。

7. 根据权利要求 1 ~ 6 的任一项所述的干式直压速崩性片剂的制造方法,其特征在于,在混合(a) 美洛昔康、(b) 用作助溶剂的柠檬酸钠和碳酸氢钠、(c) 赋形剂、(d) 粘合剂、(e) 崩解剂和(f) 流动化剂后,进而添加硬脂酸镁和蔗糖脂肪酸酯作为(g) 润滑剂,混合,然后将得到的混合物直接压片。

干式直压速崩性片剂

技术领域

[0001] 本发明涉及通过仔细研究有效成分和辅助成分的组合,实现了既维持速崩性的同时又具有实用的片剂硬度的干式直压速崩性片剂及其制造方法

背景技术

[0002] 近年来,在医疗用固体制剂方面,出于口服方便等原因,对于口腔内速崩片的开发需求日益提高。作为口腔内速崩片的片剂,要求具有如下特性:(1)以日本药典的崩解试验法在30秒以内崩解,(2)具有在口腔内60秒以内崩解的崩解性,(3)具有经磨损度试验200转不出现明显破损的硬度,等等。

[0003] 作为这样的口腔内速崩片的制造方法,以往一般常用湿式造粒法和干式造粒法。作为湿式造粒法,例如有报道,(1)通过将相对于含有药效成分和用作赋形剂的糖类的片剂成分,使用0.3~7重量%的水分使上述糖类粒子的表面润湿,将含有上述药效成分、糖类和水分的混合物压片后干燥制成口腔内崩解型片剂,该片剂根据日本药典第12修正案中所记载的崩解试验法测定的崩解时间为0.05~3.0分钟(专利文献1)。

[0004] 另外,作为干式造粒法,例如有人提出,(2)在投药前不使其溶解于水中而直接经口投药的片剂,有效物质和含有赋形剂的混合物的混合材料直接压缩获得的速崩性多粒子片剂,其中为了掩味,所述的有效物质为被包覆的微结晶或者微粒子的形态(专利文献2)。这种情况下,作为上述含有赋形剂的混合物,含有至少一种崩解剂,和至少一种选自淀粉、加工淀粉、或者微结晶纤维中的、与水接触不产生高粘度的膨胀剂,或者至少一种增溶剂。片剂为不含有发泡剂和游离的有机酸,在口腔内唾液的存在下无需咀嚼在60秒以内崩解的速崩性多粒子片剂。

[0005] 进一步作为干式造粒法得到的组合物,例如有入提出,(3)一种医药组合物,该组合物含有:作为活性成分的美洛昔康;寡糖和/或多糖;选自表面活性剂、水溶助长剂、碱化剂、水状胶体和聚合物中的可药用的一种或者1种以上的添加剂;任意的赋形剂、载体和/或助剂(专利文献3)。

[0006] 另外,作为同样是干式压片法,还有其它报道,例如(4)口腔内崩解性组合物,含有甘露糖醇、崩解剂、纤维素类、润滑剂、淀粉类以及乳糖中的至少一种,在口腔内迅速崩解,具有充分的实用强度(专利文献4);或者(5)一种水中快速崩解的片剂的直接干压法(直压法),其中,水中快速崩解的片剂实质上由美洛昔康或其可药用盐、淀粉或多种淀粉、流动促进剂和至少一种追加的赋形剂组成,追加的赋形剂的至少一种是水溶性,该方法是例如通过用以往的混合器将美洛昔康、乳糖、淀粉和二氧化硅水合物混合30分钟调制它们的组合物,接着加入硬脂酸镁,将上述组合物进一步混合5分钟的方法(专利文献5);等等。

[0007] 专利文献1:日本专利第3069485号公报

[0008] 专利文献2:日本专利第2820319号公报

[0009] 专利文献3:特表2001~513563号公报

[0010] 专利文献 4 :特开 2000 ~ 273039 号公报

[0011] 专利文献 5 :特表 2004 ~ 525975 号公报

[0012] 但是,这些以往的方法都有其不足之处,例如,上述(1)的湿式造粒法中,必须进行相对于含有药效成分和糖类的片剂成分使用 0.3 ~ 7 重量%的水分,使上述糖类的粒子表面润湿,进行干燥这样的复杂处理。上述(2)的干式造粒法,当活性成分(有效成分)处于没有被包覆的微结晶状态时,需要将微晶包覆,另外,在有效成分处于没有被包覆的微颗粒状态的情况下,需要将有效成分通过例如挤出造粒化、盘内加工、空气流化床等方法制成微颗粒形状,另外,在上述(3)是一种发泡性片剂及其制造方法,要使用在陶瓷球磨机中美洛昔康和寡糖和 / 或多糖(例如环状糊精、微结晶纤维素、乳糖、淀粉)共粉体化而成的组合物,需要复杂的操作。

[0013] 干式直接压片法是一种将药物和其它赋形剂等混合后,将混合物直接压片(直压法)形成片剂的方法,是一种可以用混合、压片 2 个工序制备片剂的简便制备方法。但是,根据药物的种类、混合成分等的组合不同会出现各种问题,例如发现由于混合物的流动性降低,粉体混合物不从压片机的料斗流出而不能够压片,或者顶裂造成的收率降低、片剂的重量差异显著增大,或者一旦改善片剂的崩解性就不能够维持片剂的硬度等等。

[0014] 事实上,本发明者发现,用干式法制备的药剂,例如美洛昔康的利用干式法获得的片剂的情况下,美洛昔康的粒径越小,美洛昔康从得到的片剂中的溶出速度就越快,但容易引起粘冲等压片障碍。

发明内容

[0015] 发明要解决的问题

[0016] 本发明的目的在于提供一种速崩性片剂及其利用干式直压法的制造方法,通过对有效成分和辅助成分的组合进行仔细研究,使压片前的混合粉末的流动性良好,从而使从压片机的料斗的流出性良好,抑制顶裂,结果得到的速崩性片剂的片剂重量差异小,且能够维持片剂的崩解性的同时,具有实用的片剂的硬度。

[0017] 解决问题的方法

[0018] 本发明者们为了解决上述问题进行了深入研究,结果新发现了,通过对有效成分和辅助成分的组合进行设计,尤其是通过选择特定的助溶剂,并选择特定的润滑剂,能够解决这些问题点,从而完成了本发明。

[0019] 特别是本发明选择作为非类固醇性消炎镇痛剂的美洛昔康为有效成分,能够提供含有美洛昔康的有效的速崩性片剂。

[0020] 也就是说,作为本发明的基本形态,是一种干式直压速崩性片剂,其特征在于,含有如下成分:(a) 有效成分;(b) 助溶剂,是选自下列物质中的至少一种,所述物质是:从柠檬酸、酒石酸、苹果酸、乳酸和抗坏血酸中选择的酸类或其碱金属盐,碱金属碳酸氢盐和碱金属碳酸盐;以及(c) 赋形剂;(d) 粘合剂;(e) 崩解剂;(f) 流动化剂和(g) 润滑剂,该润滑剂是由硬脂酸镁和蔗糖脂肪酸酯组合而成的。

[0021] 具体的说,本发明涉及一种干式直压速崩性片剂,其中酸类的碱金属盐是柠檬酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钠、酒石酸钾、苹果酸钠、苹果酸钾、乳酸钠、乳酸钾、抗坏血酸钠或者抗坏血酸钾,碱金属碳酸氢盐是碳酸氢钠或者碳酸氢钾,碱金属碳酸盐是碳酸钠或者碳酸

钾。

[0022] 更具体的说,本发明涉及一种干式直压速崩性片剂,上述(b)助溶剂由柠檬酸钠和碳酸氢钠两者组合而成,上述(c)赋形剂选自乳糖、赤藻糖醇、D-甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇等糖类、合成硅酸铝、羟丙基淀粉钠、结晶纤维素、羟丙基淀粉、无水磷酸氢钙、还原麦芽糖水饴中的一种以上。

[0023] 另外,本发明涉及一种干式直压速崩性片剂,上述(d)粘合剂是结晶纤维素、粉末纤维素、低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素中的一种以上,上述(e)崩解剂是交联聚维酮、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠中的一种以上,上述(f)流动化剂是轻质硅酸酐(二氧化硅)。

[0024] 最具体的说,本发明涉及一种干式直压速崩性片剂,其中上述有效成分(a)是美洛昔康,详细地说,包括下述成分:

[0025] (a)有效成分是美洛昔康,

[0026] (b)助溶剂是柠檬酸钠和碳酸氢钠,

[0027] (c)赋形剂是乳糖和赤藻糖醇,

[0028] (d)粘合剂是结晶纤维素,

[0029] (e)崩解剂是交联聚维酮,

[0030] (f)流动化剂是轻质硅酸酐(二氧化硅),

[0031] (g)润滑剂是硬脂酸镁和蔗糖脂肪酸酯。

[0032] 另外,本发明的另一种形态涉及一种干式直压速崩性片剂的制造方法,其特征在于,混合(a)美洛昔康、(b)用作助溶剂的柠檬酸钠和碳酸氢钠、(c)赋形剂、(d)粘合剂、(e)崩解剂和(f)流动化剂,再添加硬脂酸镁和蔗糖脂肪酸酯作为(g)润滑剂,混合后,将得到的混合物直接压片。

[0033] 也就是说本发明的特征是除了有效成分/赋形剂等之外,还含有选自以下物质中的至少一种作为配合的助溶剂,所述物质是:从柠檬酸、酒石酸、苹果酸、乳酸和抗坏血酸中选择的酸类或其碱金属盐,碱金属碳酸氢盐和碱金属碳酸盐;并且含有由硬脂酸镁和蔗糖脂肪酸酯两者组合而成的润滑剂作为润滑剂;根据这些特征,本发明能够提供具有有所期望的速崩性和适度的硬度的干式直压速崩性片剂。

[0034] 发明的效果

[0035] 通过本发明,使压片前的含有有效成分的混合粉末的流动性良好,所以使得从压片机的料斗流出的混合粉末的流出性良好,抑制顶裂的发生,结果能够提供片剂的重量几乎没有差异的速崩性片剂,并且提供其利用干式直压法进行的制造方法。

[0036] 通过本发明获得的速崩性片剂具有有所期望的崩解速度,同时具有实用的片剂硬度,而且其制造方法具有廉价、简便的优点。

具体实施方式

[0037] 作为用于本发明的干式直压速崩性片剂的药效成分,没有特别限制,可以列举例如非类固醇性的解热镇痛消炎剂、维生素剂、抗组胺剂、镇咳剂、杀菌剂、抗酸剂、生药、胃粘膜修复剂、镇痛解痉剂、便秘治疗剂、H₂受体拮抗剂、溃疡治疗剂、降压剂、抗生素、抗心律失常剂、肠胃药、祛痰药、镇晕药(晕车药)和中枢神经兴奋药。

[0038] 其中对于非类固醇性的解热镇痛消炎剂尤其适用。

[0039] 以下,例如以美洛昔康为代表例来说明本发明的干式直压速崩性片剂。

[0040] 美洛昔康是淡黄色的粉末,是极难溶于甲醇、乙醇,基本不溶于水,熔点为 241℃ 的粉体。它是一种没有苦味的非类固醇性消炎镇痛剂,作为风湿性关节炎、变形性关节炎、腰痛症、肩周炎、颈肩腕综合症疾病的消炎镇痛药,每片含药 10mg,每天 1 次饭后口服。

[0041] 用于本发明的干式直压速崩性片剂的美洛昔康的医药原体的粒径越小越好,考虑到提高制成片剂后的溶解性,可以选用适当的粒径。优选使用平均粒径 20 μm 以下的粒子。

[0042] 作为与上述有效成分一起使用的助溶剂,可以列举酸类或其碱金属盐、碱金属碳酸氢盐或碱金属碳酸盐。作为上述的酸类,在本发明中,从柠檬酸、酒石酸、苹果酸、乳酸和抗坏血酸中选择,因此作为酸类的碱金属盐,可以列举柠檬酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钠、酒石酸钾、苹果酸钠、苹果酸钾、乳酸钠、乳酸钾、抗坏血酸钠、抗坏血酸钾等。

[0043] 进而,作为用作助溶剂的碱金属碳酸氢盐,可以列举碳酸氢钠或碳酸氢钾,作为碱金属碳酸盐,可以列举碳酸钠或碳酸钾。

[0044] 这些助溶剂可以组合使用一种以上。特别优选柠檬酸钠和碳酸氢钠两者的组合。

[0045] 本发明中的助溶剂的配合量根据使用的有效成分、助溶剂的种类等而不同,并不能特别限定,但是,例如在使用美洛昔康作为有效成分,组合配合柠檬酸钠和碳酸氢钠两者作为对美洛昔康的助溶剂的情况下,当助溶剂的配合量用重量%表示时,优选每片中的柠檬酸钠和碳酸氢钠的总量为 0.5 ~ 6 重量%左右。

[0046] 在该柠檬酸钠和碳酸氢钠两者组合配合的情况下,上述柠檬酸钠和碳酸氢钠的最优选的配合比例是,相对于每 1 摩尔柠檬酸钠,碳酸氢钠为 0.3 ~ 1.9 摩尔,优选 0.57 ~ 1.72 摩尔,更优选 0.7 ~ 1.6 摩尔左右。

[0047] 根据上述摩尔比率的组合配合的柠檬酸钠和碳酸氢钠相对于片剂的配合量,优选按照下述那样进行组合,即,当将片剂 1 片溶于 900mL 蒸馏水中时,溶液的 pH 在 4 ~ 8.5 之间。更优选按照 pH 为 5.0 ~ 8.0 的范围,特别优选为 pH 6.5 ~ 7.5 的范围那样进行配合。

[0048] 另外可知,在使用美洛昔康作为有效成分的情况下,最好按照该 pH 值为偏碱性那样进行配合。

[0049] 即使在助溶剂采用柠檬酸钠和碳酸氢钠以外的助溶剂的情况下,作为助溶剂的各成分的优选配合量也与上述相同,优选按照下述那样配合,即,当将片剂 1 片溶于 900mL 蒸馏水中时,该溶液的 pH 为 4 ~ 8.5,优选 5.0 ~ 8.0,特别优选 6.5 ~ 7.5。

[0050] 在本发明所提供的速崩性片剂中,作为赋形剂,可以列举乳糖、赤藻糖醇、D-甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇等糖类、合成硅酸铝、羟丙基淀粉钠、结晶纤维素、羟丙基淀粉、无水磷酸氢钙、还原麦芽糖水饴等。其中,优选使用乳糖和能用作矫味剂使用的赤藻糖醇。

[0051] 配合的赋形剂每片的配合量为 20 ~ 70 重量%,优选 30 ~ 70 重量%,更优选约 60 重量%。

[0052] 在本发明所提供的速崩性片剂中,作为粘合剂,可以列举结晶纤维素、粉末纤维素、低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素等。优选结晶纤维素,例如セオラス PH101、セオラス PH302[旭化成ケミカルズ(株)制造]。

[0053] 每 1 片中使用的粘合剂的配合量为 5 ~ 20 重量%,优选约 10 重量%。

[0054] 在本发明所提供的速崩性片剂中,作为崩解剂,可以列举交联聚维酮、羧甲基纤维

素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠中的一种以上。优选交联聚维酮。

[0055] 每1片中崩解剂的配合量为5～20重量%，优选约15重量%。

[0056] 作为流动化剂，可以列举轻质硅酸酐（二氧化硅）。优选例如アドソリダー101[商品名，フロイント产业（株）制造]。

[0057] 每1片中流动化剂的配合量为0.5～3重量%，优选约0.5～1.5重量%。

[0058] 本发明所提供的速崩性片剂的特征是组合使用硬脂酸镁和蔗糖脂肪酸酯二者作为润滑剂。作为蔗糖脂肪酸酯，可以列举例如蔗糖酯B-370F或者サーフホープJ-2203F[是以蔗糖山萘酸酯为润滑剂，微粉碎B-370而得到的，三菱化学フーズ（株）制造]等等。

[0059] 硬脂酸镁和蔗糖脂肪酸酯的配合比例，以重量比计，为1：1～2左右，优选1：1～1.4左右。

[0060] 另外，1片中润滑剂的总量配合量为1.0～3重量%，优选约1.0～2.0重量%。

[0061] 有效成分带有苦味时，可以按照常规方法配合掩盖该苦味的掩蔽剂。这类掩蔽剂可以列举阿斯巴甜、奇异果甜蛋白等甜味剂，或者1-薄荷醇、香草喷雾干燥粉末（ドライコート）、红糖香料、薄荷喷雾干燥粉末、葡萄柚皮等香料。这些掩蔽剂的配合量可以根据含有的有效成分适当增减其使用量。

[0062] 本发明所提供的干式直压速崩性片剂可以通过利用以下工序的制造方法制备。

[0063] 该方法概略的说，包括首先混合构成片剂的各成分的第一工序，和接着压片的第二工序，是一种各个工序本身可以按照常规方法进行的简便且有效率的片剂的制备方法。

[0064] 其详细过程如下所示。

[0065] [第一工序]

[0066] 首先，将规定量的下列成分：(a) 有效成分、(b) 助溶剂、(c) 赋形剂、(d) 粘合剂、(e) 崩解剂、和(f) 流动化剂按照常规方法，例如使用混合机[商品名ボーレコンテナーミキサー，コトブキ技研工业（株）制造]，进行混合。

[0067] 此时的混合时间，根据使用的添加剂的种类、使用量等而不同，没有特别的限定，优选混合5～40分钟，更优选5～30分钟。

[0068] 接着，向上述混合物中再加入(g) 润滑剂，混合。

[0069] 这时的混合时间只要能使润滑剂充分混合即可，根据上述混合物的使用量等确定，没有不特别限定，通常为2～10分钟，优选2～4分钟。混合时还可以根据需要进而添加矫味剂，例如赤藻糖醇。

[0070] [第二工序]

[0071] 使用这样制备的混合物，通过直接干式压片，可以制备目标的本发明干式直压速崩性片剂。

[0072] 用于本发明所提供的速崩性片剂的香料可以在上述第一工序或者第二工序的任意一个工序中添加，优选在第二工序中添加。

[0073] 另外，本发明的片剂中使用的甜味剂，可以在上述第一工序或者第二工序的任意一个工序中添加。

[0074] 通过以上操作，可以提供本发明的目标的干式直压速崩性片剂，得到的片剂在维持所期望的速崩性的同时，具有实用的片剂的硬度。

[0075] 实施例

[0076] 以下通过下述实施例来更详细说明本发明。

[0077] 在实施例 1 ~ 9 中示例了片剂的制造方法,即,使用按照常规方法通过粉碎机得到的平均粒径 $4 \sim 15 \mu\text{m}$ 的美洛昔康,作为助溶剂,合并添加柠檬酸钠和碳酸氢钠二者,但本发明并不限于这些实施例。

[0078] 另外,在比较例中,也制备使用具有各种粒径的美洛昔康。

[0079] 实施例 1 ~ 9 :

[0080] 按照下述表 1 中记载的配合,混合各成分,通过压片得到干式直压速崩性片剂。

[0081] [表 1]

[0082]

成分	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9
(a) 美洛昔康 粒径 (μm)	8.00 4~15	12.00 4~15	8.00 4~15	8.00 4~15	8.00 4~15	8.00 4~15	8.00 4~15	8.00 4~15	8.00 4~15
(b) 柠檬酸钠	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	6.00
(b) 碳酸氢钠	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00
(c) 乳糖	62.00	60.00	62.00	65.80	64.60	59.00	58.00	69.00	68.60
(d) 结晶纤维素	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
(e) 交联聚维酮	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	28.00	28.00
(f) 轻质硅酸酐	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60	2.00	2.00
(g) 硬脂酸镁	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.00	1.00
(g) 蔗糖脂脂肪酸酯	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
(h) 赤藻糖醇	60.00	58.00	60.00	60.00	60.00	58.00	60.00	60.00	60.00
(i) 阿斯巴甜	4.00	4.00	4.00	-	-	10.00	4.00	-	0.40
(i) 奇异果甜蛋白	-	-	-	0.20	1.00	-	2.00	-	-
(j) 1-薄荷醇	0.10	0.10	-	0.20	0.40	-	-	-	-
(j) 香草喷雾干燥粉末	-	-	0.20	-	-	-	-	-	-
(j) 红糖香料	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(j) 薄荷喷雾干燥粉末	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(j) 葡萄柚皮	-	-	-	-	-	0.20	0.20	-	-
试验项目									
溶出试验 (与市售品对比)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
硬度 (KP)	3.90	-	-	4.50	3.70	4.20	3.80	4.40	4.30
崩解时间 (分钟)	0.39	-	-	0.42	0.34	0.41	0.36	0.41	0.44
磨损度 (%)	0.52	-	-	0.30	0.70	0.41	0.60	0.50	0.33
有效成分重量 (mg)	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	10mg	10mg
片剂总重量 (mg)	375mg	375mg	375mg	375mg	375mg	375mg	375mg	250mg	250mg
表中○表示溶出性比市售品良好。○表示溶出性与市售品相同。									

[0083] 在表中, (a) 是有效成分, (b) 是助溶剂, (c) 是赋形剂, (d) 是粘合剂, (e) 是崩解剂, (f) 是流动化剂, (g) 是润滑剂, (h) 是矫味剂, (i) 是甜味剂, (j) 是香料。

[0084] 用实施例 1 的配合处方表示有代表性的制造操作实例。

[0085] 将 (a) 美洛昔康 (有效成分, 8.00g)、(b) 柠檬酸钠 (助溶剂, 8.00g)、碳酸氢钠 (助溶剂, 2.00g)、(c) 乳糖 (赋形剂, 62.00g)、(d) 结晶纤维素 [粘合剂, 20.00g, セオラス PH302, 旭化成ケミカルズ (株) 制造]、(e) 交联聚维酮 [崩解剂, 30.00g, 交联聚维酮 XL, ISP (株) 制造] 和 (f) 轻质硅酸酐 [流动化剂, 2.60g, フロイント产业 (株) 制造] 混合 30 分钟后, 再添加 (g) 硬脂酸镁 (润滑剂, 1.40g) 和蔗糖脂肪酸酯 [润滑剂, 2.00g, 蔗糖酯 B-370F, 三菱化成フーズ (株) 制造] 混合 3 分钟。

[0086] 混合时添加赤藻糖醇 (矫味剂, 60.00g)、阿斯巴甜 (甜味剂, 4.00g)、1-薄荷醇 (香料, 0.10g)。

[0087] 通过将得到的混合物直接压片, 得到重量为 375mg 的含有 15mg 有效成分的片剂。

[0088] 各实施例均按照上述那样制备各自的片剂。但在实施例 8 和 9 中, 是重量为 250mg 的含有 10mg 有效成分的片剂。

[0089] 对于得到的片剂, 测定片剂硬度, 通过日本药典的崩解试验法测定崩解时间 (分钟), 测定磨损度试验 200 转条件下的磨损度, 一同示于表中。

[0090] 实施例 10 :

[0091] 在实施例 7 的制造方法中, 使美洛昔康和柠檬酸钠为 4 重量份, 碳酸氢钠为 1 重量份, 除此之外, 用相同的配合, 制成含有 15mg 有效成分的片剂 (总重量 375mg)。

[0092] 其结果是比后述比较例 3 的片剂溶出要快, 能感觉到些许苦味。

[0093] 实施例 11 :

[0094] 在实施例 7 的制造方法中, 使美洛昔康和柠檬酸钠为 3 重量份, 碳酸氢钠为 2 重量份, 除此之外, 用相同的配合, 制成含有 15mg 有效成分的片剂 (总重量 375mg)。

[0095] 其结果是比后述比较例 4 的片剂溶出要快, 能感觉到些许苦味。

[0096] 实施例 12 :

[0097] 在上述实施例 3 的片剂制造方法中添加红糖香料 (0.2g) 或者薄荷喷雾干燥粉末 (0.2g), 除此之外, 进行同样操作, 通过将得到的混合物压片, 制成含有 15mg 有效成分的片剂 (总重量 375mg)。这些片剂的溶出行为等特性与实施例 3 的片剂几乎没有变化, 这些片剂口味良好。

[0098] 另外, 在上述实施例 11 和实施例 12 的情况下, 添加阿斯巴甜作为甜味剂, 添加 1-薄荷醇作为香料制备片剂时, 令人不舒服的苦味被缓和。

[0099] 比较例 1 ~ 6 :

[0100] 按照下述表 2 中记载的配合, 混合各成分, 通过压片得到干式直压速崩性片剂。

[0101] 对于得到的各片剂, 与上述实施例同样进行试验, 其结果一并示于表中。

[0102] [表 2]

[0103]

成分	比较例 1	比较例 2	比较例 3	比较例 4	比较例 5	比较例 6
(a) 美洛昔康	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
粒径 (μm)	60~80	60~80	60~80	60~80	7~15	7~15
(b) 柠檬酸钠	—	8.00	20.00	40.00	8.00	10.00
(b) 碳酸氢钠	2.00	—	—	—	—	—
(c) 乳糖	70.00	66.00	47.00	27.00	65.00	69.00
(d) 结晶纤维素	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
(e) 交联聚维酮	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	28.00
(f) 轻质硅酸酐	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00
(g) 硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
(g) 蔗糖脂肪酸酯	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
(h) 赤藻糖醇	68.00	64.00	70.00	70.00	64.00	60.00
(i) 阿斯巴甜	—	—	1.00	1.00	1.00	—
(i) 奇异果甜蛋白	—	—	—	—	—	—
(j) 1-薄荷醇	—	—	—	—	—	—
(j) 香草喷雾干燥粉末	—	—	—	—	—	—
(j) 红糖香料	—	—	—	—	—	—
(j) 薄荷喷雾干燥粉末	—	—	—	—	—	—
(j) 葡萄柚皮	—	—	—	—	—	—
试验项目						
溶出试验 (与市售品对比)	×	×	×	×	×	×
硬度 (KP)	4.30	4.00	3.30	3.00	3.90	4.30
崩解时间 (分钟)	0.30	0.63	0.61	0.56	0.43	0.49
磨损度 (%)	0.21	0.15	0.48	1.01	0.20	0.42
有效成分重量 (mg)	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg
片剂总重量 (mg)	250mg	250mg	250mg	250mg	250mg	250mg
表中“×”表示在规定时间 6 小时以内没有达到平均 85% 以上溶出。市售品在 60 分钟以内平均 85% 以上溶出。						

[0104] 比较例 1~4 的片剂,使用平均粒径 60~80 μm 的美洛昔康,作为助溶剂,在比较例 1 的片剂中,相对于 1 重量份美洛昔康只添加碳酸氢钠 0.25 重量份,而在比较例 1~4 的片剂中,相对于 1 重量份美洛昔康分别只添加柠檬酸钠 1、2.5 和 5 重量份。

[0105] 将这些得到的各片剂与含有美洛昔康的市售片剂比较,根据《後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン》的“V. 溶出试验”一项,确认溶出行为。

[0106] 其结果是市售的片剂在 60 分钟以内平均 85% 以上溶出,但比较例 1~4 的各片剂在规定时间 6 小时以内没有达到平均 85% 以上溶出。

[0107] 申请人认为与市售的片剂的溶出行为差异的原因首先是美洛昔康原粉末的物理性质值的差异。所以研究了是否能够通过缩小粒径来改善这种情况。

[0108] 比较例 5 和 6 的片剂使用平均粒径 7~15 μm 的美洛昔康,作为助溶剂,相对于 1 重量份美洛昔康分别添加 1 和 1.25 重量份的柠檬酸钠。其结果表明通过使用平均粒径小的美洛昔康、添加助溶剂,使得片剂的溶出行为与市售品类似,但仍然没有达到《後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン》的“V. 溶出试验”一项中记载的在规定的 6 小时以内平均 85% 以上溶出。

[0109] 另外,作为润滑剂,分别单独使用硬脂酸镁或蔗糖脂肪酸酯,尝试压片,结果发生顶裂,成品率下降,是不实用的。

[0110] 以上结果证实,通过使用粒径小的美洛昔康并添加助溶剂,可以使其与市售品的溶出行为类似,但仍未能得到充分的溶出行为。

[0111] 相反,实施例 1 ~ 9 的片剂是使用平均粒径 $4 \sim 15 \mu\text{m}$ 的美洛昔康,合并使用柠檬酸钠和碳酸氢钠两者为助溶剂的片剂,由此可以获得理想的溶出行为,由此能够很好地理解本发明的特异性。

[0112] 工业可利用性

[0113] 综上所述,通过本发明,能够提供在维持速崩性的同时具有实用的片剂硬度的干式直压速崩性片剂,尤其是含有美洛昔康的直压速崩性片剂,它们的溶出行为良好,因此医疗上的价值巨大。