



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102665763 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 23

(21) 申请号 201080054147. 9

A61K 9/50 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 30

A61K 47/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/12 (2006. 01)

2009-271794 2009. 11. 30 JP

A61K 47/18 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2012. 05. 30

JP 特开 2008-201713 A, 2008. 09. 04, 说明书 [0005]-[0025] 段.

(86) PCT申请的申请数据

CN 1750815 A, 2006. 03. 22, 说明书第 2 页第 5 段 - 第 8 页第 2 段.

PCT/JP2010/071305 2010. 11. 30

(87) PCT申请的公布数据

US 2009/0291138 A1, 2009. 11. 26, 说明书 [0011]-[0044] 段.

W02011/065551 JA 2011. 06. 03

(73) 专利权人 东丽株式会社

JP 特开 2002-12541 A, 2002. 01. 15, 说明书 [0011]-[0019] 段.

地址 日本东京都

CN 1419445 A, 2003. 05. 21, 说明书第 2 页第 2 段 - 第 9 页第 3 段.

(72) 发明人 吉井良二 林有纪 藤崎由记

J. M. Lagaron and A. Fendler. High Water Barrier Nanobiocomposites of Methyl Cellulose and Chitosan for Film and Coating Applications. 《Journal of Plastic Film and Sheeting》. 2009, 第 25 卷 (第 1 期), 第 47-59 页.

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公司

司 72001

代理人 孔青 高旭轶

(51) Int. Cl.

A61K 47/38 (2006. 01)

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 9/28 (2006. 01)

A61K 9/36 (2006. 01)

审查员 赵菁

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

固体制剂用的薄膜包衣剂和使用该包衣剂的固体制剂

(57) 摘要

本发明的目的在于提供一种水蒸气隔离性优异、即使是固体制剂在无包装的状态下长期保管的情况下也可以稳定地保持药效成分的品质的固体制剂用的薄膜包衣剂。本发明提供固体制剂用的薄膜包衣剂,其含有水溶性纤维素衍生物、膨胀性粘土、阳离子性表面活性剂和脂肪酸,其中,上述膨胀性粘土与上述水溶性纤维素衍生物的质量比为 2:8 ~ 8:2,上述阳离子性表面活性剂的含量相对于上述膨胀性粘土的阳离子交换当量为 0.5 当量以上且 3.0 当量以下。

1. 固体制剂用的薄膜包衣剂,含有水溶性纤维素衍生物、膨胀性粘土、阳离子性表面活性剂和脂肪酸,其中:

上述膨胀性粘土与上述水溶性纤维素衍生物的质量比为 2:8 ~ 8:2;

相对于上述膨胀性粘土的阳离子交换当量,上述阳离子性表面活性剂的含量为 0.5 当量以上且 3.0 当量以下;

上述膨胀性粘土为膨润土或硅酸镁铝;

相对于 1 当量的上述阳离子性表面活性剂,上述脂肪酸的含量为 0.2 ~ 2 当量。

2. 权利要求 1 所述的薄膜包衣剂,其中,上述水溶性纤维素衍生物为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或甲基纤维素。

3. 权利要求 1 所述的薄膜包衣剂,其中,上述脂肪酸为硬脂酸、癸酸或油酸。

4. 权利要求 2 所述的薄膜包衣剂,其中,上述脂肪酸为硬脂酸、癸酸或油酸。

5. 权利要求 1 ~ 4 中任一项所述的薄膜包衣剂,其中,上述阳离子性表面活性剂为苯扎氯铵、苜索氯铵或氯化二硬脂基二甲基铵。

6. 固体制剂,其用权利要求 1 ~ 5 中任一项所述的薄膜包衣剂包覆。

固体制剂用的薄膜包衣剂和使用该包衣剂的固体制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及固体制剂用的薄膜包衣剂 (film coating) 和使用该包衣剂的固体制剂。

背景技术

[0002] 已知药品中对水蒸气不稳定的药品较多,若将药品在无包装的状态下放置,则由于吸湿而品质下降,不仅无法发挥所期待的药效,还会对服用的患者产生副作用。因此,市售药品、特别是固体制剂中的大部分都用压紧包装 (PTP, press through pack) 片材等包装材料包装,想办法防止与水蒸气的直接接触。近年来,有人开发了层合水蒸气隔离性(防湿性)优异的聚偏二氯乙烯得到的 PTP 片材并已实际应用。

[0003] 作为提高固体制剂本身对水蒸气的稳定性的方法,有将固体制剂包糖衣的方法或用高分子物质进行薄膜包衣的方法。在后一种方法中,作为发挥水蒸气隔离性的高分子物质,已知有聚乙烯醇或甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E (Eudragit EPO (注册商标); Degussa 社),最近有人开发了下述薄膜包衣剂:将吸湿性药物分散在水溶性纤维素衍生物中,以具有用包衣层捕获水蒸气的性能的薄膜包衣剂(专利文献 1);在聚乙烯醇中添加疏水性大豆卵磷脂以提高防湿性能的薄膜包衣剂(专利文献 2);或在甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E 中混合硬脂酸以提高防湿性能的薄膜包衣剂(专利文献 5)。

[0004] 需要说明的是,在不同于药品领域的包装用薄膜领域,作为提高高湿度下的水蒸气隔离性能的方法,已知有将无机层状化合物分散在聚乙烯醇中得到的包装用薄膜(专利文献 3 和 4),但是该包装用薄膜只要达到防湿性即可,关于作为药品的服用后的安全性或崩解性则不必考虑。

[0005] 另一方面,在医疗现场或配药药房,为了防止忘记服用处方药或服用剂量的错误,将一次服用的多种药品分别从 PTP 片材等包装材料中取出,集中在 1 个袋中来提供的一包化配药已经普及,从与上述的利用薄膜包衣来提高固体制剂自身对水蒸气的稳定性的方法不同的观点考虑、即从患者有利的角度考虑先行实施。而且,在欧美患者将从 PTP 片材等包装中取出的药品分成小份儿保管在药丸盒等中的情况也较多,因此人们要求开发用于提高固体制剂自身的水蒸气隔离性的方法。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献 1:日本特开 2008-201712 号公报;

[0009] 专利文献 2:美国专利第 5885617 号说明书;

[0010] 专利文献 3:日本特开平 11-315222 号公报;

[0011] 专利文献 4:日本特开平 9-150484 号公报;

[0012] 专利文献 5:日本特表 2004-518750 号公报。

发明内容

[0013] 发明所要解决的课题

[0014] 但是,虽然配成一包的药品在流通阶段通过 PTP 片材等包装材料来确保对水蒸气的稳定性,但在医疗现场等中由于在无包装的状态下长期保管,因此有可能引起药品的品质下降。

[0015] 对固体制剂实施包糖衣或现有的薄膜包衣方法时,虽然也许可以在某种程度上减轻水蒸气所引起的品质下降,但包糖衣的操作步骤需要长时间,而且包糖衣后的固体制剂有时会过大而难以服用,因此无法适用于所有的固体制剂,即使是现有的薄膜包衣方法,在高湿度下也无法发挥充分的水蒸气隔离性能,这是现状。而且,包装用薄膜领域的薄膜包衣剂是与聚氯乙烯等基材薄膜形成的层合膜,所以没有作为药品添加物的使用的实际成果,从安全性的角度考虑,无法直接应用于固体制剂,这是现状。

[0016] 因此,本发明的目的在于提供一种固体制剂用的薄膜包衣剂,该薄膜包衣剂的水蒸气隔离性优异,即使是固体制剂在无包装的状态下长期保管的情况下也可以稳定地保持药效成分的品质。

[0017] 用于解决课题的方法

[0018] 为了达到上述目的,本发明人等反复进行了深入研究,结果发现:在水溶性纤维素衍生物中膨胀性粘土具有特定的层合结构的薄膜包衣剂显示出与 PTP 片材同等或其以上的水蒸气隔离性能(40℃、75% 相对湿度环境下,水蒸气透过度:小于 $1 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$)。

[0019] 即,本发明提供固体制剂用的薄膜包衣剂,该薄膜包衣剂含有水溶性纤维素衍生物、膨胀性粘土、阳离子性表面活性剂和脂肪酸,其中,上述膨胀性粘土与上述水溶性纤维素衍生物的质量比为 2:8 ~ 8:2,相对于上述膨胀性粘土的阳离子交换当量,上述阳离子性表面活性剂的含量为 0.5 当量以上且 3.0 当量以下。

[0020] 用上述薄膜包衣剂对固体制剂进行薄膜包衣时,可以赋予固体制剂与 PTP 片材同等或其以上的水蒸气隔离性能,可以用薄的被膜包覆,因此不会给包覆后的固体制剂的服用带来障碍。

[0021] 上述水溶性纤维素衍生物优选为羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、羟丙基纤维素或甲基纤维素;上述膨胀性粘土优选为膨润土或硅酸镁铝;上述阳离子性表面活性剂优选为苯扎氯铵、苄索氯铵或氯化二硬脂基二甲基铵;上述脂肪酸优选为硬脂酸、癸酸或油酸。

[0022] 本发明还提供:用上述薄膜包衣剂包覆的固体制剂。

[0023] 发明效果

[0024] 利用本发明的薄膜包衣剂,可以用薄的被膜包覆固体制剂,可以赋予所包覆的固体制剂与 PTP 片材同等或其以上的水蒸气隔离性能。因此,用本发明的薄膜包衣剂包覆固体制剂时,即使是固体制剂在无包装的状态下长期保管的情况下,也可以稳定地保持药效成分的品质,制成适于配成一包的固体制剂。

[0025] 另外,本发明的薄膜包衣剂的崩解性也优异,因此不仅适用于缓释性制剂的包覆,还适用于速释性制剂的包覆。而且,本发明的薄膜包衣剂可以使用制药领域通常使用的包衣装置(例如连续通气式包衣装置、流化床包衣装置、包衣锅等)进行固体制剂的包覆,因此通用性和包覆作业的简便性极高。

具体实施方式

[0026] 以下,对用于实施本发明的优选实施方式进行说明。但本发明并不限于以下的实施方式。另外,只要没有特别说明,则“%”表示“质量比质量百分率(w/w%)”。

[0027] 本发明的固体制剂用薄膜包衣剂的特征在于:含有水溶性纤维素衍生物、膨胀性粘土、阳离子性表面活性剂和脂肪酸,其中,上述膨胀性粘土与上述水溶性纤维素衍生物的质量比为 2:8 ~ 8:2;相对于上述膨胀性粘土的阳离子交换当量,上述阳离子性表面活性剂的含量为 0.5 当量以上且 3.0 当量以下。

[0028] “薄膜包衣剂”是指,在固体制剂的表面形成薄的被膜以包覆固体制剂,防止由氧、水蒸气或光等引起的药效成分的分解等的组合物。薄膜包衣剂可以是将各构成要素分散或溶解于适当的溶剂中来制备。

[0029] 将薄膜包衣剂涂布或喷在固体制剂上等,之后干燥除去溶剂,从而可以在固体制剂的表面形成薄的被膜。此外,若在薄膜包衣剂中直接加入药效成分后干燥除去溶剂,则还可以得到薄膜制剂。

[0030] 作为制备薄膜包衣剂的溶剂,例如有水、碳原子数为 1 ~ 5 的链式醇(低级醇)或它们的混合溶剂,但优选水。

[0031] “水溶性纤维素衍生物”是指均一分散或溶解于水、低级醇或它们的混合溶剂中的纤维素或其衍生物,例如有羟丙基甲基纤维素(以下简记为“HPMC”)、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠或它们的混合物,但优选 HPMC、羟丙基纤维素或甲基纤维素,更优选 HPMC。

[0032] 这里,HPMC 是指向纤维素的一部分羟基中导入羟基丙氧基和甲基以进行水溶性衍生物化的纤维素,例如有各种的 METOLOSE(注册商标;信越化学)、Methocel(注册商标;Dow Chemical)。

[0033] HPMC 的 2% 水溶液在 20℃ 下的平均粘度优选 3 ~ 100000 cps,更优选 3 ~ 15 cps。

[0034] 相对于纤维素所具有的羟基,HPMC 的羟基丙氧基和甲基的取代度分别优选 4 ~ 12% 和 19 ~ 30%,更优选 7 ~ 12% 和 28 ~ 30%。

[0035] 需要说明的是,可以将 HPMC 的 2% 水溶液在 20℃ 下的平均粘度或取代度不同的两种以上的 HPMC 混合使用。

[0036] “膨胀性粘土”是指具有膨胀性的粘土,更详细而言,是指含有适量的水时显示出粘性和可塑性的微粉物质中具有膨胀性的物质。

[0037] 膨胀性粘土优选由于金属盐种的组成平衡而带负电荷的粘土,优选如蒙皂石这样的具有 3 层结构的含水硅酸铝。

[0038] “带负电荷”是指膨胀性粘土具有阳离子交换性的状态,其带电量以阳离子交换容量(CEC:Cation Exchange Capacity)来标记。需要说明的是,阳离子交换容量的单位为毫当量/100 克(以下简记为“meq/100g”)。通常以相当于一价离子的摩尔浓度的当量数的形式标记。

[0039] 作为蒙皂石,例如有贝得石、绿脱石、皂石、锂蒙脱石、锌蒙脱石、膨润土(以下简记为“BT”)、硅酸镁铝或它们的混合物,但优选硅酸镁铝或 BT,更优选 BT。

[0040] “阳离子性表面活性剂”是指,分子内具有亲油基部分和亲水基部分,溶于水时亲

水基部分解离成离子并带有正电荷的化合物。

[0041] 作为“阳离子性表面活性剂”，优选可用于药品、食品、化妆品的阳离子性表面活性剂，例如有苯扎氯铵、苜索氯铵、氯化二硬脂基二甲基铵或它们的混合物，但更优选苯扎氯铵、苜索氯铵。

[0042] “脂肪酸”是指作为油脂、蜡或脂质等的构成成分的有机酸，更详细而言，是指长链烃的一价羧酸化合物，其中烃部分为直链、支链或环状。

[0043] 作为脂肪酸，优选可用于药品、食品、化妆品的脂肪酸，例如有硬脂酸、油酸、棕榈酸、癸酸、辛酸、肉豆蔻酸、花生四烯酸、亚油酸、亚麻酸、棕榈炔酸、肉豆蔻烯酸或它们的混合物，但更优选硬脂酸、油酸、棕榈酸或癸酸，进一步优选硬脂酸。

[0044] “固体制剂”是指固体形状的制剂，例如有片剂（包括舌下片、口腔内崩解片）、胶囊剂（包括软胶囊、微囊）、颗粒剂、细粒剂、散剂、丸剂、锭剂或膜剂。

[0045] 膨胀性粘土优选在由上述的药物固体制剂用包衣剂形成的膜中均匀分散。“均匀分散”虽然最优选膨胀性粘土以一层带状结构体的形式分散的状态，但在通常制药所使用的制造设备中难以剥离至一层。实际上，膨胀性粘土优选以 10 ~ 100 层的带状结构体堆积的带状层合结构体的形式分散的状态，带状层合结构体的层合数优选更少。即，这是由于在由某一定的 BT 和聚合物含量的本发明包衣剂形成的膜中，以层合数少的带状层合结构体的形式均匀分散时，得到更长的迷宫效果，水蒸气隔离性能提高。

[0046] 在由本发明的药物固体制剂用包衣剂形成的薄膜的厚度方向的截面中，上述带状层合结构体优选分散成网状且平面取向。薄膜厚度方向的截面中的带状层合结构体的状态可以使用透过型电子显微镜 (TEM) 等来观察。

[0047] “网状”是指当二维表示薄膜厚度方向的截面中的带状层合结构体的分散状态时，膨胀性粘土的带状结构体如所述的那样形成网眼的状态。

[0048] “平面取向”是指膨胀性粘土的带状结构体沿薄膜的厚度方向堆积的状态。

[0049] 为了使膨胀性粘土在由本发明的药物固体制剂用包衣剂形成的膜中以带状层合结构体的形式分散，优选包衣剂中所含的膨胀性粘土为膨胀状态。

[0050] 膨胀性粘土的“膨胀状态”是指，膨胀性粘土包含分散介质而膨胀的状态。作为膨胀状态的膨胀性粘土，可以列举如：使膨胀性粘土悬浮于分散介质中并用均质器等搅拌而得到的分散液，但在过滤该分散液时，优选分散至所有的膨胀性粘土均可通过滤纸的程度的状态。需要说明的是，作为上述的过滤操作所使用的滤纸，例如有玻璃纤维滤纸 GF/D：粒子保持能为 $2.7\mu\text{m}$ (Whatman 公司)。

[0051] 上述膨胀性粘土与上述水溶性纤维素衍生物的质量比为 2:8 ~ 8:2 时，可以赋予固体制剂与 PTP 片材同等或其以上的水蒸气隔离性能，但该质量比更优选 3:7 ~ 8:2，进一步优选 4:6 ~ 8:2。

[0052] 这是由于，当上述质量比中的膨胀性粘土的比例小于 2 时，膨胀性粘土的层合体之间的交织程度降低，而且膨胀性粘土所产生的迷宫效果也变小，因此无法得到高的水蒸气隔离性能；而当上述质量比中的膨胀性粘土的比例大于 8 时，膨胀性粘土的层合体之间难以排列整齐，未排列部分形成结构缺陷，因此无法得到高的水蒸气隔离性能。

[0053] 需要说明的是，为了充分得到膨胀性粘土所产生的迷宫效果，由上述的药物固体制剂用包衣剂形成的膜中的膨胀性粘土的比例优选为 20% 以上。

[0054] 由本发明的药物固体制剂用包衣剂形成的膜的水蒸气透过度优选为与 PTP 片材同等的 $1.0 \times 10^{-5} \sim 1.0 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$, 更优选为 $1.0 \times 10^{-5} \sim 6.5 \times 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$, 进一步优选为 $1.0 \times 10^{-5} \sim 3.0 \times 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$ 。

[0055] 上述阳离子性表面活性剂的含量相对于上述膨胀性粘土的阳离子交换当量为 0.5 当量以上且 3.0 当量以下时, 可以赋予固体制剂与 PTP 片材同等或其以上的水蒸气隔离性能, 但更优选该含量相对于上述膨胀性粘土的阳离子交换当量为 0.5 当量以上且 2.0 当量以下, 进一步优选为 0.5 当量以上且 1.5 当量以下。

[0056] 这是由于, 上述阳离子性表面活性剂的含量相对于膨胀性粘土的阳离子交换当量不足 0.5 当量时, 膨胀性粘土与阳离子性表面活性剂的静电相互作用变小, 因此无法得到充分的水蒸气隔离性能。

[0057] 需要说明的是, 关于上述脂肪酸的含量, 从通过与阳离子性表面活性剂共存而均匀分散的角度考虑, 更优选相对于 1 当量的阳离子性表面活性剂, 上述脂肪酸的含量为 0.2 ~ 2 当量。

[0058] 作为用上述薄膜包衣剂包覆固体制剂的方法, 当固体制剂为片剂状时, 例如使用包衣锅或片剂用包衣机。当固体制剂为颗粒状或粉末状时, 例如使用流化床包衣机或旋转流化床包衣机。

[0059] 在上述薄膜包衣剂中可以加入药学上可接受的添加剂, 当提高被膜的崩解性时, 例如可以添加麦芽糖、麦芽糖醇、山梨醇、木糖醇、果糖、葡萄糖、乳糖醇、异麦芽糖、乳糖、赤藓糖醇、甘露糖醇、海藻糖或蔗糖等糖类和糖醇类; 交联羧甲基纤维素钠; 或低取代羟丙基纤维素作为膨胀性崩解剂, 当提高被膜的强度时, 例如可以添加枸橼酸三乙酯、聚乙二醇或甘油作为可塑剂。

[0060] 在上述薄膜包衣剂中, 可以进一步加入药品领域中通常用于薄膜包衣的添加剂, 作为该添加剂, 例如有作为遮蔽剂的植物提取色素等着色剂、氧化钛、碳酸钙或二氧化硅。

[0061] 用上述薄膜包衣剂包覆的固体制剂可以是预先用胃溶性或肠溶性的高分子物质等包覆的固体制剂。另外, 用本发明的薄膜包衣剂包覆的固体制剂可以进一步用胃溶性或肠溶性的高分子物质等的被膜包覆。

实施例

[0062] 以下, 列举实施例以具体地说明本发明, 但本发明并不限于这些实施例。

[0063] (被膜的水蒸气透过度测定方法)

[0064] 作为显示利用本发明的薄膜包衣剂形成的被膜的水蒸气隔离性能的指标的水蒸气透过度, 通过对 JIS K8123 (1994 年) 进行部分改变后再来测定。

[0065] 具体而言, 使光透过由薄膜包衣剂形成的被膜, 选择无针孔且厚度均匀的部分, 剪成圆形使直径达到 3.5 cm, 在任意 5 个位置测定被膜的厚度。接下来, 将 3 g 氯化钙 (粒度为 $850 \sim 2000 \mu\text{m}$) 放入铝杯 (直径为 30 mm) 中, 在铝杯上依次放置剪成圆形的被膜和被膜固定用的环, 在环上放置重物以固定环, 在此状态下沿铝杯的边缘流入熔融的石蜡。石蜡固化后除去重物, 称量铝杯整体的质量, 作为开始时的质量。之后, 将铝杯放入 40°C 、75%RH 的恒温槽中, 每隔 24 小时取出测定质量, 利用下式算出水蒸气透过系数。其中, 在以下记载的所有水蒸气透过度的测定试验中, $r = 1.5 \text{ cm}$ 、 $t = 24 \text{ 小时}$ 、 $C = 1 \text{ atm}$ 。

[0066] 水蒸气透过度 P ($\text{g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$) = $(W \times A) / (B \times t \times C)$

[0067] W :24 小时增加的质量 (g);

[0068] A :5 个位置的被膜厚度的平均值 (mm);

[0069] B :透过面积 πr^2 (cm^2);

[0070] t :经过时间 (小时);

[0071] C :气压 (atm)。

[0072] (实施例 1)

[0073] 向蒸馏水中加入苯扎氯铵并使之溶解,之后加热至约 70°C ,再向其中加入硬脂酸并搅拌,使之均匀分散。之后,将所得的分散液放置冷却至室温,加入 HPMC (METOLOSE (注册商标) TC-5R;信越化学)使之溶解,得到分散液 I。

[0074] 向已搅拌的蒸馏水中添加 BT (Kunipia (注册商标)-F;KUNIMINE 工业、阳离子交换能:115 meq/100g),使用均质器 (Polytron (注册商标) 型号 KR) 使之均匀分散后用滤纸吸引过滤,将所得滤液 (BT 水分散液) 作为分散液 II。

[0075] 将分散液 I 与分散液 II 混合,通过静电相互作用使之凝胶化,再使用均质器捣碎搅拌后用滤纸吸引过滤,从而得到单一喷雾制膜用分散液。

[0076] 将上述的单一喷雾制膜用分散液喷在聚丙烯平衡塔盘的背面,并立即通过干燥器的热风干燥。重复进行几次喷雾和用干燥器干燥后,连同平衡塔盘一起在 50°C 的烘箱中静置、干燥一夜。之后,从平衡塔盘上剥离被膜,利用单一喷雾制膜法制成被膜 (以下简称“实施例 1 的被膜”)。

[0077] 需要说明的是,在上述单一喷雾制膜用分散液制备中 BT 与 HPMC 的质量比为 BT:HPMC = 7:3,苯扎氯铵相对于 BT 的阳离子交换当量为 0.5 当量,脂肪酸与作为阳离子性表面活性剂的苯扎氯铵相同也混合成 0.5 当量。另外,分散液 I 和 II 的固体成分浓度均调整成 3.2%。

[0078] (实施例 2)

[0079] 制备实施例 1 所述的分散液 I 和分散液 II,向聚丙烯平衡塔盘的背面喷一次分散液 I,接着向同一聚丙烯平衡塔盘的背面喷一次分散液 II,立即通过干燥器的热风进行干燥。重复该操作数次,之后连同平衡塔盘一起在 50°C 的烘箱中静置、干燥一夜。之后,从平衡塔盘上剥离被膜,利用交替喷涂两种分散液的双重喷雾制膜法制成被膜 (以下简称“实施例 2 的被膜”)。

[0080] (实施例 3)

[0081] 除了将实施例 1 的苯扎氯铵变更为苄索氯铵以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜 (以下简称“实施例 3 的被膜”)。

[0082] (实施例 4)

[0083] 除了将实施例 1 的苯扎氯铵变更为氯化二硬脂基二甲基铵以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜 (以下简称“实施例 4 的被膜”)。

[0084] (实施例 5)

[0085] 除了将实施例 1 的硬脂酸变更为油酸以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜 (以下简称“实施例 5 的被膜”)。

[0086] (实施例 6)

[0087] 除了将实施例 1 的硬脂酸变更为癸酸以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“实施例 6 的被膜”。)。

[0088] (比较例 1)

[0089] 除了使用分散液 II 来代替实施例 1 的单一喷雾制膜用分散液以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“比较例 1 的被膜”。)。

[0090] (比较例 2)

[0091] 除了将实施例 1 的单一喷雾制膜用分散液变更为 10%HPMC 水溶液以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“比较例 2 的被膜”。)。

[0092] (比较例 3)

[0093] 除了将实施例 1 的分散液 I 变更为 3.2%HPMC 水溶液以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“比较例 3 的被膜”。)。

[0094] (比较例 4)

[0095] 除了未向实施例 1 的分散液 I 中加入硬脂酸以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“比较例 4 的被膜”。)。

[0096] (比较例 5)

[0097] 除了未向实施例 1 的分散液 I 中加入苯扎氯铵以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“比较例 5 的被膜”。)。

[0098] (比较例 6)

[0099] 除了未向实施例 1 的分散液 I 中加入 HPMC 以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“比较例 6 的被膜”。)。

[0100] (比较例 7)

[0101] 除了将实施例 1 的 BT 变更为轻质硅酸酐(AEROSIL (注册商标);日本 Aerosil)以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“比较例 7 的被膜”。)。需要说明的是,由于轻质硅酸酐不具有离子交换能力,所以苯扎氯铵与硬脂酸的添加量均与实施例 1 相同。

[0102] (比较例 8)

[0103] 除了将实施例 1 的硬脂酸变更为硬化油(三荣源 F. F. I.)以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“比较例 8 的被膜”。)。

[0104] (比较例 9)

[0105] 除了将实施例 1 的苯扎氯铵变更为聚氧乙烯·聚氧丙烯·二醇(Pluronic (注册商标);旭电化工业。以下简记为“POE·POP·二醇”。)以外,进行与实施例 1 相同的操作,制成被膜(以下简记为“比较例 9 的被膜”。)。需要说明的是,由于 POE·POP·二醇为非离子性,所以苯扎氯铵和硬脂酸的添加量均与实施例 1 相同。

[0106] (各被膜的水蒸气透过性评价)

[0107] 分别测定实施例 1~6、比较例 1~9 中得到的各被膜的水蒸气透过度,结果见表 1。需要说明的是,表 1 的制膜法中的 S 表示采用单一喷雾制膜法, D 表示采用双重喷雾制膜法。

[0108] [表 1]

[0109]

被膜	无机颗粒	水溶性纤维素衍生物	无机颗粒/水溶性纤维素衍生物(重量比)	表面活性剂(0.5当量)	疏水性物质(0.5当量)	制膜法	水蒸气透过度(g·mm/cm ² ·24 hr·atm)
实施例 1	BT	HPMC	7/3	苯扎氯铵	硬脂酸	S	7.3×10^{-5}
实施例 2	BT	HPMC	7/3	苯扎氯铵	硬脂酸	D	5.0×10^{-5}
实施例 3	BT	HPMC	7/3	苜蓿素氯铵	硬脂酸	S	4.8×10^{-5}
实施例 4	BT	HPMC	7/3	氯化二硬脂基二甲基铵	硬脂酸	S	6.5×10^{-5}
实施例 5	BT	HPMC	7/3	苯扎氯铵	油酸	S	5.9×10^{-5}
实施例 6	BT	HPMC	7/3	苯扎氯铵	癸酸	S	3.4×10^{-5}
比较例 1	BT	无	10/0	无	无	S	4.3×10^{-3}
比较例 2	无	HPMC	0/10	无	无	S	6.0×10^{-4}
比较例 3	BT	HPMC	7/3	无	无	S	2.2×10^{-4}
比较例 4	BT	HPMC	7/3	苯扎氯铵	无	S	2.5×10^{-4}
比较例 5	BT	HPMC	7/3	无	硬脂酸	S	2.2×10^{-4}
比较例 6	BT	无	10/0	苜蓿素氯铵	硬脂酸	S	3.7×10^{-4}
比较例 7	轻质硅酸酐	HPMC	7/3	苯扎氯铵	硬脂酸	S	7.6×10^{-4}
比较例 8	BT	HPMC	7/3	苯扎氯铵	硬化油	S	6.4×10^{-4}
比较例 9	BT	HPMC	7/3	POE·POP·二醇	硬脂酸	S	2.2×10^{-4}

。

[0110] 使用轻质硅酸酐来代替膨胀性粘土(比较例 7)、使用硬化油来代替脂肪酸(比较例 8)、或者使用 POE·POP·二醇来代替阳离子性表面活性剂(比较例 9)时,各被膜的水蒸气透过度均达到 $1 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$ 以上,无法得到所期望的水蒸气隔离性能。另一方面,由本发明的薄膜包衣剂形成的被膜的水蒸气透过度均小于 $1 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$ 。由上述表 1 的结果可知:以水溶性纤维素衍生物、膨胀性粘土、阳离子性表面活性剂和脂肪酸作为必须构成要素的本发明的薄膜包衣剂可以赋予固体制剂与 PTP 包装材料同等水平的显著的水蒸气隔离性能。需要说明的是,根据制膜法的不同(单一喷雾制膜法(实施例 1)或双重喷雾制膜法(实施例 2)),在水蒸气透过度上并没有确认到大的差异。

[0111] (实施例 7~13 和比较例 10、比较例 11)

[0112] 除了将实施例 1 的 BT 和 HPMC 的质量比变更为表 2 的数值以外,进行与实施例 1 相同的操作,制备实施例 7~13 以及比较例 10 和 11 的被膜(以下分别简记为“实施例 7 的被膜”、“实施例 8 的被膜”、“实施例 9 的被膜”、“实施例 10 的被膜”、“实施例 11 的被膜”、“实施例 12 的被膜”、“实施例 13 的被膜”、“比较例 10 的被膜”、“比较例 11 的被膜”)。

[0113] (BT:HPMC 的质量比的研究)

[0114] 分别测定实施例 7~13 以及比较例 10 和 11 中得到的各被膜的水蒸气透过度,其结果见表 2。

[0115] [表 2]

[0116]

被膜	BT/HPMC (重量比)	苯扎氯铵 (每 BT 阳离子交 换当量的当量)	硬脂酸 (每 BT 阳离子交 换当量的当量)	水蒸气透过度 ($\text{g}\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot$ $24\text{ hr}\cdot\text{atm}$)
比较例 10	1/9	0.5	0.5	2.0×10^{-4}
实施例 7	2/8	0.5	0.5	9.3×10^{-5}
实施例 8	3/7	0.5	0.5	6.5×10^{-5}
实施例 9	4/6	0.5	0.5	4.5×10^{-5}
实施例 10	5/5	0.5	0.5	4.4×10^{-5}
实施例 11	6/4	0.5	0.5	3.5×10^{-5}
实施例 12	7/3	0.5	0.5	3.1×10^{-5}
实施例 13	8/2	0.5	0.5	2.7×10^{-5}
比较例 11	9/1	0.5	0.5	3.1×10^{-4}

[0117] 由表 2 的结果可知:BT 与 HPMC 的质量比处于 BT:HPMC = 2:8 ~ 8:2 的范围时,被膜的水蒸气透过度小于 $1 \times 10^{-4} \text{ g}\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot 24 \text{ hr}\cdot\text{atm}$,可以赋予固体制剂与 PTP 包装材料同等水平的显著的水蒸气隔离性能。

[0118] (实施例 14 ~ 18 和比较例 12、比较例 13)

[0119] 除了将实施例 1 的苯扎氯铵和硬脂酸的当量变更为表 3 的数值以外,进行与实施例 1 相同的操作,制备实施例 14 ~ 18 和比较例 12 的被膜(以下分别简记为“实施例 14 的被膜”、“实施例 15 的被膜”、“实施例 16 的被膜”、“实施例 17 的被膜”、“实施例 18 的被膜”、“比较例 12 的被膜”。)。需要说明的是,在比较例 13 的操作中无法形成被膜。

[0120] (相对于 BT 的阳离子交换当量的阳离子性表面活性剂和脂肪酸当量数的研究)

[0121] 分别测定实施例 14 ~ 18 和比较例 12 中得到的各被膜的水蒸气透过度,结果见表 3。

[0122] [表 3]

[0123]

被膜	BT/HPMC (重量比)	苯扎氯铵 (每 BT 阳离子交 换当量的当量)	硬脂酸 (每 BT 阳离子交 换当量的当量)	水蒸气透过度 ($\text{g}\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot$ $24\text{ hr}\cdot\text{atm}$)
比较例 12	7/3	0.1	0.1	1.3×10^{-4}
实施例 14	7/3	0.5	0.5	3.1×10^{-5}
实施例 15	7/3	1.0	1.0	1.4×10^{-5}
实施例 16	7/3	1.5	1.5	2.0×10^{-5}
实施例 17	7/3	0.5	0.1	5.5×10^{-5}
实施例 18	7/3	0.5	1.0	3.4×10^{-5}
比较例 13	7/3	0.5	1.5	硬脂酸析出

[0124] 由表 3 的结果可知:当苯扎氯铵的添加量相对于 BT 的阳离子交换当量为 0.5 当量以上时,被膜的水蒸气透过度小于 $1 \times 10^{-4} \text{ g}\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot 24 \text{ hr}\cdot\text{atm}$,可以赋予固体制剂与 PTP 包装材料同等水平的显著的水蒸气隔离性能。

[0125] 同样,由表 3 的结果可知:当硬脂酸的添加量相对于 BT 的阳离子交换当量为 0.1 当量以上时,被膜的水蒸气透过度小于 $1 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm}$,可以赋予固体制剂与 PTP 包装材料同等水平的显著的水蒸气隔离性能。但是,当相对于 1 当量的作为阳离子性表面活性剂的苯扎氯铵,硬脂酸的添加量多于 2 当量时(比较例 13),观察到分散液 I 中的硬脂酸析出,无法均匀分散,无法形成被膜。

[0126] (实施例 19)

[0127] 进行与实施例 1 相同的操作,制备单一喷雾制膜用分散液,将其作为片剂包衣用分散液。

[0128] 将 200 g 的丙戊酸钠片剂(200 mg 的 Depakene(注册商标);协和发酵·Kirin)装入包衣锅(DRC-200;powrex 公司)中,用上述的片剂包衣用分散液包覆片剂,使厚度达到 $20 \mu\text{m}$,得到包衣固体制剂(以下简称“实施例 19 的片剂”)。

[0129] (比较例 14)

[0130] 将丙戊酸钠片剂(200 mg 的 Depakene(注册商标);协和发酵·Kirin)直接作为比较对象用的固体制剂(以下简称“比较例 14 的片剂”)。

[0131] (比较例 15)

[0132] 向 875 g 蒸馏水中添加 15 g 十二烷基硫酸钠并搅拌,使其完全溶解。接下来,添加 100 g 甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E(Eudragit EPO(注册商标);Degussa 公司)并搅拌,在使其均匀分散的阶段添加 10 g 硬脂酸,进一步搅拌,得到包衣溶液。

[0133] 将 200 g 丙戊酸钠片剂(200 mg 的 Depakene(注册商标);协和发酵)装入包衣锅(DRC-200;powrex 公司)中,用上述的包衣溶液包覆片剂,使厚度达到 $20 \mu\text{m}$,得到比较对象用的固体制剂(以下简称“比较例 15 的片剂”)。

[0134] (含药模型片剂中的水蒸气隔离性能评价)

[0135] 将实施例 19、比较例 14 和比较例 15 中得到的各片剂在 40°C 、75%RH 的条件下放置,随时间观察是否存在潮解性(外观变化)。其结果见表 4。

[0136] [表 4]

片剂	丙戊酸钠片剂是否存在潮解性	
	保存 1 天	保存 20 天
实施例 19	外观没有变化	外观没有变化
比较例 14	片剂有潮解	片剂有潮解
比较例 15	片剂有潮解	片剂有潮解

[0138] 由表 4 的结果可知:现有片剂(比较例 14 的片剂)和用公知的防湿薄膜包覆的片剂(比较例 15 的片剂)保存 1 天即确认到片剂的潮解,相对于此,通过本发明的水蒸气隔离性薄膜包衣包覆的片剂(实施例 19 的片剂)实现了抑制丙戊酸钠的潮解性,因此可以赋予固体制剂(模型片剂)与 PTP 包装材料同等水平的显著的水蒸气隔离性能。

[0139] 产业实用性

[0140] 本发明的薄膜包衣剂适用于药品领域,特别是适于用作含有对水蒸气不稳定的药物的固体制剂的被膜。