

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 9/20
A61K 47/10 A61K 47/26
A61J 3/10



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97195520.4

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1154479C

[22] 申请日 1997. 6. 12 [21] 申请号 97195520.4
[30] 优先权
[32] 1996. 6. 14 [33] JP [31] 153553/1996
[32] 1997. 3. 25 [33] JP [31] 71107/1997
[86] 国际申请 PCT/JP1997/002032 1997. 6. 12
[87] 国际公布 WO1997/047287 日 1997. 12. 18
[85] 进入国家阶段日期 1998. 12. 14
[71] 专利权人 协和发酵工业株式会社
地址 日本东京
[72] 发明人 太田元洋 早川荣治 伊藤邦雄
德野三二 森本清 渡边靖
审查员 费碧华

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 口腔内快速崩解片剂
[57] 摘要

按照本发明能够提供含有平均颗粒直径 30 μ m 以下的糖醇或者糖类、活性成分和崩解剂的片剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种片剂，其含有：

平均颗粒直径 30 μm 以下的糖醇或者糖类，

活性成分，和

崩解剂，其选自于交联聚维酮、羧甲基纤维素钠以及低取代度羟丙基纤维素，

其中所述糖醇或者糖类的量为片剂重量的 60—95 重量%，而且，

所述崩解剂的量为所述片剂重量的 1—10 重量%。

2、如权利要求 1 所述的片剂，其中，所述糖醇或者糖类的量为片剂重量的 80—95 重量%。

3、如权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中，所述糖醇是 D-甘露糖醇。

4、如权利要求 1 或 2 所述的片剂，其中，所述糖类是乳糖。

5、如权利要求 1~4 之一所述的片剂，其中，所述活性成分的量 of 片剂重量的 0.01—30 重量%。

6、一种片剂的制造方法，其特征在于，将含有以下物质的混合物压缩成形：

平均颗粒直径 30 μm 以下的糖醇或者糖类，

活性成分，和

崩解剂，其选自于交联聚维酮、羧甲基纤维素钠以及低取代度羟丙基纤维素，

其中所述糖醇或者糖类的量为片剂重量的 60—95 重量%，而且，所述崩解剂的量为所述片剂重量的 1—10 重量%。

7、如权利要求 6 所述的方法，其中，所述糖醇或者糖类的量为片剂重量的 80—95 重量%。

8、如权利要求 6 或 7 所述的方法，其中，所述糖醇是 D-甘露糖醇。

9、如权利要求 6 或 7 所述的方法，其中，所述糖类是乳糖。

10、如权利要求 6~9 之一所述的方法，其中，所述活性成分的量 为片剂重量的 0.01—30 重量%。

口腔内快速崩解片剂

技术领域

本发明是关于在口腔内快速崩解的片剂。

背景技术

在药品的经口给药的剂型中，例如有片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、糖浆剂等。然而，对于这些经口制剂，存在一些问题。例如，片剂和胶囊剂，对于吞咽力弱的老年人和儿童是难以服用的剂型。颗粒剂和散剂服用后在口中产生不愉快感，或者也有作为粉体进入气管和肺中的情况，并且，服用时必须要有水，因此在无水的场所，往往不能服用。糖浆剂在服用时需要计量，因此较费功夫，并且，对老年人和孩子来说，不能指望正确的计量。与此相反，如果是在口腔内快速溶解或者崩解的固体成形物，就不需要花费计量的功夫，对于老年人和儿童也能够容易服用。另外，该固体成形物没有水也能够服用。像这样在口腔内快速溶解或者崩解的制剂，已经知道一些。例如，在特公昭 62—50445 号公报中已记载，通过冻干以含有活性成分的明胶作为主成分的水溶液，而得到固体制剂。另外，在 W093/12769 中已记载：通过干燥包含琼脂的悬浮液，而得到固体制剂。但是，这些制剂中存在以下问题：固形物的强度弱，很难从 PTP(压紧包装, Press Through Pack) 包装中挤出，需要特殊的制剂技术，需要庞大的设备投资。另外，在特开平 5—271045 号公报或者 W0 93/15724 中已记载：在包含糖类的混合物中适当地添加水、

在低压下压缩成形后进行干燥的片剂调制法。但是，该方法需要特殊的制剂技术，在以湿润状态压缩时，有粉体附着在成形金属模面上的危险，因此难以适用于工业生产。

发明的公开

本发明人对不需要特殊的制剂技术、以一般的设备就能够简便且容易地调制的口腔内快速崩解片剂进行了研究。其结果发现，将含有以平均颗粒直径 $30\mu\text{m}$ 以下的 D-甘露糖醇和乳糖等的糖醇或者糖类作为主成分、活性成分和崩解剂的混合物压缩成形，得到以往的压缩成形机调制困难的、在 1 分钟内在口腔中快速崩解、保持实用上没有问题的硬度的口腔内快速崩解片剂。

即，本发明是关于含有平均颗粒直径 $30\mu\text{m}$ 以下之糖醇或者糖类、活性成分和崩解剂的片剂。

另外，本发明是关于片剂的制造方法，其特征是，将含有平均颗粒直径 $30\mu\text{m}$ 以下之糖醇或者糖类、活性成分和崩解剂的混合物压缩成形。

作为糖醇可举出在药品和食品中广泛使用的，例如 D-甘露糖醇、山梨糖醇等。作为糖类可举出在药品和食品中广泛使用的，例如乳糖、葡萄糖等。使用至少 1 种糖醇或者糖类。

作为活性成分可举出例如下述记载的活性成分，如果是以经口给药为目的，就不加特别的限制。

<中枢神经用药>

睡眠镇静剂、抗焦虑剂…异戊巴比妥、阿尔唑仑、盐酸氟西洋、安定等。

抗癫痫剂…丙戊酸钠、硝基安定、苯妥英等。

镇痛解热消炎剂…阿司匹林、扑热息痛、布洛芬、双氯灭痛、止痛灵、吲哚美辛等。

抗帕金森氏剂…左旋多巴、盐酸金刚胺、盐酸苯海索、盐酸吡咯庚丁等。

精神神经用剂…依替唑仑、阿米替林、舒必利等。

<末梢神经系用药>

骨骼肌松弛剂…氨基甲酸氯苯甘油醚、氯美酮等。

自主神经剂…苯戊溴铵、托非索泮等。

镇痉剂…氯□生宁磷酸盐等。

<循环器官用药>

强心剂…癸烯醌、氨茶碱、盐酸乙苯福林等。

心律不齐用剂…氨酰心安、心得宁等。

利尿剂…螺旋内酯、三氯噻嗪、呋罗酰胺等。

降压剂…盐酸托酞嗪、盐酸尼力地平、盐酸胍苯吡嗪等。

血管收缩剂…甲磺酸双氢麦角胺等。

血管扩张剂…盐酸比尼地平（ベニジピン）、盐酸硫氮卓酮、硝酸异山梨醇等。

高血脂用剂…克利贝特、尼可莫尔等。

其他…盐酸氟桂嗪、盐酸氯酯醒、肉桂苯哌嗪等。

<呼吸器官用药>

止泻剂…盐酸氯苯哌酰胺、二甲硅油等。

消化性溃疡用剂…苕菊环烃、L-谷氨酰胺、乙酰谷酰胺铝、盐酸

西曲酸酯、西米替丁等。

利胆剂…胆维他、鹅脱氧胆酸等。

其他…吗丁啉、马来酸トチメブチン、胃复安、西沙必利（シサプ
ライド）等。

<代谢性药品>

维生素剂…阿耳法钙化醇（アルファカルシドール）、盐酸硫胺、
维生素 B₁₂、磷酸吡哆醛制剂、丁酸维生素 B₂、抗坏血酸、维生素 K₁ 等。

糖尿病用剂…格利丁唑、甲苯磺丁脲等。

<过敏性用药>

抗组胺剂…盐酸高氯环嗪、富马酸吡咯醇胺、马来酸氯苯吡胺等。

其他…苯咪唑嗪、富马酸甲哌嗪庚酮、盐酸卓苳酞嗪等。

<肿瘤用药>

代谢拮抗剂…氟尿嘧啶、呋喃氟尿嘧啶等。

<抗生素制剂>

硫酸巴龙霉素、羟氨苄青霉素、氯氨苄头孢菌素、头孢菌素 IV、乙
酰螺旋霉素、盐酸米诺环素等。

崩解剂可举出在药品和食品中广泛使用的，例如交联聚维酮、交联
羧甲基纤维素钠、低取代度羟丙基纤维素等，使用至少 1 种崩解剂。

下面，说明本发明的片剂制造方法。

本发明的片剂，可以使用锤式粉碎机、喷射磨机等，将含有平均颗
粒直径为 30 μ m 以下的糖醇或者糖类、活性成分和崩解剂的混合物造粒
后，进行压缩成形而得到。另外，本发明的片剂也可以使用锤式粉碎机、
喷射磨机等，在容易挥发的崩解助剂的存在下，将含有平均颗粒直径为
30 μ m 以下的糖醇或者糖类、活性成分和崩解剂的混合物造粒后，进行

压缩成形，接着使崩解助剂挥发而得到。

糖醇或者糖类的使用量，在片剂中以 60～95% 为佳，最佳是 80～95%。

活性成分的使用量随活性成分的种类、给药量等不同而不同，但在片剂中以 0.01～30% 为佳，最佳是 0.01～10%。

崩解剂的使用量，对于在 1 次给药份额最好是 1～30 mg，在片剂中最好是 1～10%。

容易挥发的崩解助剂例如可举出有升华性的樟脑、氨基甲酸乙酯、尿素、重碳酸铵、苯甲酸等，但最好是樟脑。容易挥发的崩解助剂的使用量，在片剂中以 1～20% 为佳，最佳是 1～10%。

造粒方法以使用蒸馏水、乙醇等的湿式造粒为佳，例如使用一般的流动层造粒机、转动搅拌造粒机、挤出造粒机等进行，将造粒物干燥后，添加润滑剂进行混合，然后压缩成形。此时，作为添加剂也可以添加粘结剂、酸味剂、发泡剂、甜味剂、香料、着色剂等。润滑剂可举出硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂醇、蔗糖脂肪酸酯、滑石、轻质二氧化硅等。粘结剂可举出羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、部分皂化聚乙烯醇、甲基纤维素、支链淀粉（プルラン）等。酸味剂可举出柠檬酸、苹果酸、己二酸、抗坏血酸等。发泡剂可举出碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钙等。甜味剂可举出天冬糖精（Aspartame，注册商标）、糖精、甘草甜等。香料可举出柠檬、橙、菠萝、薄荷、薄荷醇等。着色剂可举出氧化铁黄、氧化铁红、タール系色素等。润滑剂的使用量，在片剂中以 0.01～1% 为佳，最佳是 0.01～0.5%。

压缩成形方法没有特别的限制，但最好使用生产率优良的旋转打片机、油压压力机或者单发打片机。在使用容易挥发的崩解助剂时，压缩成形后，通过加热等进行干燥。另外，压缩成形时，在造粒物中不含润

滑剂时，也可预先将润滑剂涂布在打片机的捣杵和臼上，然后进行压缩成形，借此更加增大本发明的效果。压缩成形压力，在使用旋转打片机时，最好是 300 Kg 以上。

按照本发明得到的片剂的形状，也可以是圆形片或者具有普通 R 面、糖衣 R 面、スミカク平面、スミマル平面、二段 R 面等表面形状的各种异形片。

另外，该片剂作为划有分割线的分割片也可以使用。

发明的最佳实施方式

以下，根据实施例和比较例更具体地说明本发明。

比较例 1

将 1890 g 的 D-甘露糖醇（东和化成：平均颗粒直径约 60 μ m）和 100 g 交联聚维酮（ポリプラスドン XL-10:GAF 公司）放入流动层造粒干燥机（グラット公司制造，WSG-5 型）中，将蒸馏水喷雾，经造粒、干燥工序，得到造粒物。在造粒物中添加 10 g 硬脂酸镁，混合后，使用旋转型打片机（菊水制作所制造，クリーンプレスコレクト 12 型）进行压缩成形。成形条件规定为：片剂重量 200 mg、金属模直径 8 mm、平型，压缩成形压力在 150、300、450、600 和 800 Kg 变化，进行打片。

实施例 1

预先使用喷射磨机（日本ニューマチック公司制造:PJM-1-1.5 型）将 D-甘露糖醇（东和化成：平均颗粒直径约 60 μ m）粉碎，得到平均颗粒直径约 20 μ m 的 D-甘露糖醇。将 1890 g 的该 D-甘露糖醇粉碎品和 100 g 交联聚维酮（ポリプラスドン XL-10:GAF 公司）放入流动层造粒干燥机（グラット公司制造，WSG-5 型）中，将蒸馏水喷雾，

经造粒、干燥工序，得到造粒物。在造粒物中添加 10 g 硬脂酸镁，混合后，使用旋转型打片机（菊水制作所制造，クリーンプレスコレクト 12 型）进行压缩成形。成形条件和比较例 1 相同。

比较例 2

将 100 g 消化道运动改善剂吗丁啉、1790 g 乳糖（DMV 公司：平均颗粒直径约 80 μ m）和 100 g 交联聚维酮（ポリプラスドン XL-10：GAF 公司）放入流动层造粒干燥机（グラット公司制造，WSG-5 型）中，将蒸馏水喷雾，经造粒、干燥工序，得到造粒物。在造粒物中添加 10 g 硬脂酸镁，混合后，使用旋转型打片机（菊水制作所制造，クリーンプレスコレクト 12 型）进行压缩成形。成形条件和比较例 1 相同。

实施例 2

预先使用喷射磨机（日本ニューマチック公司制造：PJM-1-1.5 型）将乳糖（DMV 公司：平均颗粒直径约 80 μ m）粉碎，得到平均颗粒直径约 15 μ m 的乳糖。将 1790 g 的该乳糖粉碎品、100 g 吗丁啉和 100 g 交联聚维酮（ポリプラスドン XL-10：GAF 公司）放入流动层造粒干燥机（グラット公司制造，WSG-5 型）中，将蒸馏水喷雾，经造粒、干燥工序，得到造粒物。在造粒物中添加 10 g 硬脂酸镁，混合后，使用旋转型打片机（菊水制作所制造，クリーンプレスコレクト 12 型）进行压缩成形。成形条件和比较例 1 相同。

实施例 3

使用在实施例 1 中得到的造粒物，在油压压力机（理研精机社制，P-1B 型）的金属模（8 mm 直径、平型）和臼上预先涂布极少量的硬

脂酸镁，以片剂重量 200 mg、压缩成形压力 50 Kg/cm²，得到片剂。

实施例 4

将 140 g 实施例 1 使用的 D-甘露糖醇粉碎品、10 g 吗丁啉、10g 交联聚维酮（ポリプラスドン XL-10:GAF 公司）和 40 g 樟脑放入乙烯袋中，混合后，使用单发打片机（冈田精工社制造，N-20E 型双压式粉末片剂机），金属模直径 9 mm，以压缩成形压力约 1500 Kg/cm²，得到片剂，片剂重量 200 mg。在真空干燥机中、在真空下于 80℃将该片剂干燥 10 分钟。

接着，以试验例说明本发明片剂的片剂硬度和崩解时间。

试验例

对实施例 1、2 和比较例 1、2 得到的片剂测定片剂硬度和崩解时间。使用片剂破坏强度测定机（富山产业制造:TH-203CP 型）测定片剂硬度。另外，关于片剂的崩解时间，将片剂放置在 10 号金属网上，以 4 ml/min 的速度从上部将水滴下，测定片剂从金属网上消失的时间，以该时间作为崩解时间。

评价结果示于表 1 中。

表 1

试料/压缩压力		150Kg	300Kg	450Kg	600Kg	800Kg
比较例 1	硬度	制片困难	制片困难	制片困难	1.9Kgf	2.3Kgf
	崩解	—	—	—	20 秒	22 秒
实施例 1	硬度	1.9Kgf	3.9Kgf	5.1Kgf	6.2Kgf	7.3Kgf
	崩解	10 秒	15 秒	16 秒	19 秒	27 秒
比较例 2	硬度	制片困难	制片困难	制片困难	1.5Kgf	2.1Kgf
	崩解	—	—	—	18 秒	21 秒
实施例 2	硬度	1.6Kgf	4.0Kgf	4.9Kgf	5.8Kgf	6.5Kgf
	崩解	10 秒	16 秒	20 秒	25 秒	29 秒

在比较例 1 和 2 中,至压缩成形压力 450 Kg 成形是困难的,从 600 Kg 渐渐能够成形。但是,成形物的硬度弱,还不能满足要求。在实施例 1 和 2 中,在压缩成形压力 300 Kg 以上,得到足够的片剂硬度,并且,崩解时间也非常快速。以实施例 1 的压缩成形压力 450 Kg 得到的片剂若实际服用,在口腔内在 10 秒就崩解。

对实施例 3 和 4 得到的各片剂也和上述同样地测定片剂硬度和崩解时间。其结果,实施例 3 得到的片剂具有硬度约为 6.5 Kgf 的足够硬度,但崩解时间是约 10 秒。另外,实施例 4 得到的片剂的硬度是约 4 Kgf,在口腔内的崩解时间是约 2 秒,是非常快速的。

产业上的应用可能性

按照本发明能够提供在口腔内快速崩解的片剂。