



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101002765 B

(45) 授权公告日 2011. 10. 12

(21) 申请号 200610156462. 8

(22) 申请日 2006. 12. 31

(30) 优先权数据

2006-007331 2006. 01. 16 JP

(73) 专利权人 日商·爱诗爱诗制药股份有限公司

地址 日本东京都中央区日本桥滨町 2-12-4

(72) 发明人 小贯洋一 冈田实 高桥章  
村田操 金子哲男

(74) 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司 11006

代理人 黄韧敏

(56) 对比文件

JP 2004-149426 A, 2004. 05. 27, 第 3-4 页.

JP 2004-107273 A, 2004. 04. 18, 实施例.

JP 2004-26786 A, 2004. 01. 29, 第 4-6 页.

CN 1593411 A, 2005. 03. 16, 第 3 页实施例 1.

审查员 王晶晶

(51) Int. Cl.

A61K 31/375 (2006. 01)

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61P 17/00 (2006. 01)

A61P 3/02 (2006. 01)

A61K 31/198 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

压缩成型制剂

(57) 摘要

本发明的目的是提供一种小型锭剂,其含有高含量的 L- 半胱氨酸及抗坏血酸作为药效成分,同时制造性优良。本发明的目的是提供一种压缩成型制剂,其特征是含有 20 ~ 40 重量%的 L- 半胱氨酸或 L- 半胱氨酸换算含量为 20 ~ 40 重量%的 L- 半胱氨酸盐、30 ~ 70 重量%的抗坏血酸或抗坏血酸换算含量为 30 ~ 70 重量%的抗坏血酸盐、合计为 7.5 ~ 25 重量%的多种结晶纤维素及 1 ~ 20 重量%的高膨润性 (high-swellingproperty) 高分子。

1. 一种压缩成型制剂,其特征是含有 20 ~ 40 重量%的 L- 半胱氨酸或 L- 半胱氨酸换算含量为 20 ~ 40 重量%的 L- 半胱氨酸盐、30 ~ 70 重量%的抗坏血酸或抗坏血酸换算含量为 30 ~ 70 重量%的抗坏血酸盐、合计为 7.5 ~ 25 重量%的多种结晶纤维素及 1 ~ 20 重量%的高膨润性高分子;

所述多种结晶纤维素中的一种为总体密度在 0.3 克 / 立方厘米以上的结晶纤维素,另一种为总体密度小于 0.3 克 / 立方厘米的结晶纤维素;

所述总体密度在 0.3 克 / 立方厘米以上的结晶纤维素与总体密度小于 0.3 克 / 立方厘米的结晶纤维素的比例为 8 : 1 ~ 1 : 4。

2. 根据权利要求 1 所述的压缩成型制剂,其中所述高膨润性高分子是 1 种或 2 种以上选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲酸纤维素钠、或交联聚维酮的高分子。

3. 根据权利要求 1 所述的压缩成型制剂,其中进一步含有 1 种或 2 种以上选自水溶性高分子、轻质硅酸酐、糖类、糖醇、淀粉、滑石粉、及硬脂酸镁中的成分。

4. 根据权利要求 1 所述的压缩成型制剂,其中进一步使用水溶性薄膜剂来被覆制剂表面。

5. 根据权利要求 1 所述的压缩成型制剂,其中进一步使用糖衣来被覆制剂表面。

## 压缩成型制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种压缩成型制剂,更具体而言,涉及一种含有高含量的 L- 半胱氨酸及抗坏血酸作为药效成分的压缩成型制剂。

### 背景技术

[0002] 调配 L- 半胱氨酸及抗坏血酸而成的制剂,以往是用于老人斑、雀斑、晒黑、斑疹等色素沉淀症、全身倦怠、宿醉、青春痘、湿疹、荨麻疹、斑疹、药疹、牙床出血、鼻出血的预防、身体疲劳时、怀孕、哺乳期、病中病后的体力衰退时、老年期的维生素 C 补给等。

[0003] 而且,例如对于老人斑、雀斑、晒黑等色素沉淀症、全身倦怠、宿醉、青春痘、湿疹、荨麻疹、斑疹、药疹,是使用每天 L- 半胱氨酸的服用量为 240 毫克、抗坏血酸的服用量为 300 毫克及泛酸钙的服用量为 24 毫克的糖衣锭。而对于老人斑、雀斑、晒黑、斑疹等色素沉淀症、牙床出血、鼻出血的出血预防、身体疲劳时、怀孕、哺乳期、病中病后的体力衰退时、老年期的维生素 C 补给,是使用每天 L- 半胱氨酸服用量为 30 ~ 160 毫克及抗坏血酸的服用量为 300 ~ 1200 毫克的调配 L- 半胱氨酸及抗坏血酸而成的各种制剂。

[0004] 但是,由于 L- 半胱氨酸及抗坏血酸每天的服用量都大,特别是 L- 半胱氨酸的流动性差、压缩成型性也差,制剂化成为锭剂时,必须添加大量的赋形剂。而且,大量使用赋形剂,若 L- 半胱氨酸及抗坏血酸的含量变大时,会产生每锭重量变多而成为大型锭剂的问题。

[0005] 对此,虽然也可以考虑将每 1 锭的重量减少,使锭剂变小而服用,但是此时 1 次服用的锭剂数量增加,对患者而言会变为难以服用。另外,因为抗坏血酸的流动性及压缩成型性较佳,虽然在 1 锭中可以增加抗坏血酸的含量,但是如上所述,由于 L- 半胱氨酸的流动性差,要增加含量是困难的。

[0006] 如上所述,调配 L- 半胱氨酸及抗坏血酸而成的制剂,多半用于治疗老人斑、雀斑、晒黑、斑疹等色素沉淀症,但是皮肤的改变需要时间,亦因各人而异,其效果要显现出来必须连续服用大约 3 个月,在如此长时间内服用大型锭剂或多数量的锭剂,对患者而言不只是会感到便利性差、会导致顺服性 (compliance) 降低,也会成为效果无法充分发挥的原因之一。

[0007] 实际上,专利文献 1 的制剂实例 2. 2、制剂实例 2. 3、及制剂实例 2. 4 所示的同时含有 L- 半胱氨酸及抗坏血酸的锭剂,抗坏血酸的含量低至 18 重量%左右、L- 半胱氨酸的含量低至 9 ~ 15 重量%。另外,专利文献 2、专利文献 3、专利文献 4、专利文献 5、及专利文献 6,揭示出每 1 锭素锭的抗坏血酸及 L- 半胱氨酸的含量合计大于素锭的 60 重量%,但是此类素锭尽管抗坏血酸的含量多达 45 ~ 56%,但是它们中任一个的 L- 半胱氨酸含量都是低至 8 ~ 19 重量%的。

[0008] 而且,在专利文献 7 中,虽然清楚记载 L- 半胱氨酸的含量为 22 重量%,但是其抗坏血酸的含量少至 28 重量%;在素锭中 L- 半胱氨酸的含量为 20 重量%以上,且含有 30 重量%的抗坏血酸、制造性优良的素锭,到目前为止尚未提供。

[0009] 而且,含有 L- 半胱氨酸及抗坏血酸的锭剂,即使能够进行少量的打锭,但是若进行大量生产时,由于所调配的赋形剂等的制剂添加剂,其流动性差而无法打锭或产生黏结或压盖 (capping) 的打锭障碍、或成分含量的偏差变大、重量偏差变大,而无法有效率地制造。另外,即便能够打锭成为锭剂,为了达到防止半胱氨酸味道的目的,在素锭施加薄膜涂布或糖衣时,即使成分含量未降低,在保存中亦会有产生变色或破裂的情形。

[0010] [ 专利文献 1] 特开 2004-217655

[0011] [ 专利文献 2] 特开 2002-179559

[0012] [ 专利文献 3] 特开 2003-128543

[0013] [ 专利文献 4] 特开 2003-155232

[0014] [ 专利文献 5] 特开 2004-26786

[0015] [ 专利文献 6] 特开 2004-149426

[0016] [ 专利文献 7] 特开 2004-107273

## 发明内容

[0017] [ 发明所要解决的问题 ]

[0018] 因此,本发明的目的是提供一种小型且高质量的锭剂,其含有高含量的 L- 半胱氨酸及抗坏血酸,各自为 20 重量%以上及 30 重量%以上,用以发挥对老人斑、雀斑、晒黑、斑疹等色素沉淀症的最大限度的治疗效果。

[0019] [ 解决问题的手段 ]

[0020] 本发明为了解决上述课题,反复专心研讨的结果,发现通过先在组合 2 种以上结晶纤维素与高膨润性高分子而成的载体中,调配 L- 半胱氨酸或其盐、与抗坏血酸或其盐,再将其压缩成型,能够得到一种尽管 L- 半胱氨酸及抗坏血酸的含量高,锭剂的重量偏差却小、无成分含量偏差或打锭障碍而且能够大量生产的服用性优良的小型锭剂,而完成了本发明。

[0021] 亦即本发明的目的是提供一种压缩成型制剂,其特征是含有 20 ~ 40 重量%的 L- 半胱氨酸或 L- 半胱氨酸换算含量为 20 ~ 40 重量%的 L- 半胱氨酸盐、30 ~ 70 重量%的抗坏血酸或抗坏血酸换算含量为 30 ~ 70 重量%的抗坏血酸盐、合计为 7.5 ~ 25 重量%的多种结晶纤维素及 1 ~ 20 重量%的高膨润性高分子。

[0022] [ 发明的效果 ]

[0023] 本发明含有 L- 半胱氨酸及抗坏血酸等作为药效成分的压缩成型制剂,通过调配多种结晶纤维素及高膨润性高分子,在含有高浓度的 L- 半胱氨酸及抗坏血酸的同时,能够提供制造性优良的小型压缩成型制剂。

[0024] 因此,能够将 L- 半胱氨酸及抗坏血酸等所具有的作用,有效地作为药剂使用,能够提供一种对老人斑、雀斑、晒黑、斑疹等色素沉淀症、全身倦怠、宿醉、青春痘、湿疹、荨麻疹、斑疹、药疹、牙床出血、鼻出血的出血预防、身体疲劳时、怀孕、哺乳期、病中病后的体力衰退时、老年期的维生素 C 补给等,效果显现确实并且容易服用的压缩成型制剂。

## 具体实施方式

[0025] 本发明的压缩成型制剂(以下称为“本发明制剂”),是通过在含有多种结晶纤维

素及高膨润性高分子的载体中,先调配高含量的 L- 半胱氨酸或其盐、及抗坏血酸或其盐,再将其压缩成型来调制。

[0026] 在本发明制剂中,作为药效成分而被使用的 L- 半胱氨酸或其盐(以下称为“L- 半胱氨酸类”),除了 L- 半胱氨酸本身以外,虽然可使用 L- 半胱氨酸盐酸等的 L- 半胱氨酸的酸加成盐等,但是优选使用 L- 半胱氨酸。所述 L- 半胱氨酸类的服用量,换算为 L- 半胱氨酸时,通常成人是每天 10 ~ 1000 毫克的范围,优选 30 ~ 480 毫克,更优选 160 ~ 240 毫克。所述 L- 半胱氨酸类是 1 天服用 1 次或分成 2 ~ 4 次,优选分成 2 ~ 3 次服用。

[0027] 本发明制剂中的 L- 半胱氨酸类的含有比率,换算成 L- 半胱氨酸时,优选 20 ~ 40 重量%,更优选 25 ~ 35 重量%,特别优选 27.5 ~ 32.5 重量%。

[0028] 另一方面,在本发明制剂中,作为药效成分而被使用的抗坏血酸或其盐(以下称为“抗坏血酸类”),除了抗坏血酸本身以外,可使用抗坏血酸钙、抗坏血酸钠等的抗坏血酸盐或使用直接打錠用抗坏血酸、直接打錠用抗坏血酸钙及直接打錠用抗坏血酸钠中的任一种。另外,上述抗坏血酸类中优选使用直接打錠用抗坏血酸、直接打錠用抗坏血酸钙、直接打錠用抗坏血酸钠,它们可以购自 BASF-TAKEDA VITAMIN(股)。在本发明中,所述抗坏血酸类的服用量,换算为抗坏血酸时,通常成人是每天 50 ~ 2000 毫克的范围,优选 50 ~ 500 毫克,特别优选 200 ~ 400 毫克。所述抗坏血酸类是与 L- 半胱氨酸类同样地,1 天 1 次或分成 2 ~ 4 次,优选分成 2 ~ 3 次服用。

[0029] 在本发明制剂中的抗坏血酸类的含有比率,换算成抗坏血酸时,优选 30 ~ 70 重量%,更优选 32.5 ~ 60 重量%,特别优选 35 ~ 40 重量%。

[0030] 本发明制剂除了上述 L- 半胱氨酸类及抗坏血酸类以外,也可以调配其它药理活性成分。优选地,可举出的例子有泛酸、泛酸钙、泛酸钠、泛酸醇等泛酸、琥珀酸 d- $\alpha$ -生育酚、琥珀酸 dl- $\alpha$ -生育酚、琥珀酸 dl- $\alpha$ -生育酚钙、乙酸 d- $\alpha$ -生育酚、乙酸 dl- $\alpha$ -生育酚、d- $\alpha$ -生育酚、dl- $\alpha$ -生育酚等维生素 E、盐酸噻胺(thiamine hydrochloride)、硝酸噻胺、硝酸双噻胺、噻胺二硫醚(thiaminedisulfide)、噻胺二乙酰硫酸酯、福尔斯胺明盐酸(fursultiamine hydrochloride)、盐酸基世甲命(dicethiamine hydrochloride)、奥托噻胺(octothiamine)、塞可噻胺(cycotiamine)、舒布噻胺(bisibutiamine)、双苯酰噻胺(bisbentiamine)、苯磷噻胺(benfotiamine)等维生素 B<sub>1</sub>、核黄素(riboflavin)、丁酸核黄素、磷酸核黄素钠等维生素 B<sub>2</sub>、吡哆醇盐酸盐(pyridoxine hydrochloride)、磷酸吡哆醛(pyridoxalphosphate)等维生素 B<sub>6</sub>、氰钴胺(cyanocobalamin)、盐酸羟基钴胺(hydrocobalaminhydrochloride)、乙酸羟基钴胺(hydrocobalamin acetate)、甲钴胺(mecobalamin)等维生素 B<sub>12</sub>、烟碱酸、烟碱酰胺等烟碱酸、薏苡仁、乳清酸、生物素、 $\gamma$ -谷维醇、葡糖醛酸内酯、葡糖醛酰胺、癸烯醌(ubidecarenon)等。其中更优选泛酸、泛酸钙、泛酸钠、泛酸醇等泛酸,其服用量通常成人优选每天 5 ~ 30 毫克。

[0031] 另一方面,本发明制剂可使用多种结晶纤维素作为载体。所述多种结晶纤维素可举出的例子有总体密度(bulk density)在 0.3 克/立方厘米以上的结晶纤维素与总体密度小于 0.3 克/立方厘米的结晶纤维素的组合。

[0032] 其中,总体密度在 0.3 克/立方厘米以上的结晶纤维素,优选使用总体密度在 0.6 克/立方厘米范围内的结晶纤维素,其具体例子有 CEOLUS PH-301(总体密度 0.41 克/立方厘米;ASAHI KASEI CHEMICALS 公司生产)、CEOLUSPH-301D(总体密度 0.41 克/立方厘米;

同上)、CEOLUS PH-301Z(总体密度 0.41 克/立方厘米;同上)、CEOLUS PH-302(总体密度 0.43 克/立方厘米;同上)、CEOLUS PH-200(总体密度 0.33 克/立方厘米;同上)、CEOLUS PH-102(总体密度 0.30 克/立方厘米;同上)、VIVAPUR-103(总体密度 0.32 克/立方厘米;J. RETTENMAIER&SOEHNE 公司生产)、VIVAPUA-301(总体密度 0.38 克/立方厘米;同上)、VIVAPUA-102(总体密度 0.31 克/立方厘米;同上)、VIVAPUA-112(总体密度 0.35 克/立方厘米;同上)、VIVAPUA-12(总体密度 0.33 克/立方厘米;同上)、VIVAPUA-200(总体密度 0.34 克/立方厘米;同上)等。它们可通过 1 种或混合 2 种以上来使用。在它们之中,优选平均粒径为 90 微米以上的结晶纤维素,可举出的例子有 CEOLUS PH-302、CEOLUS PH-200、CEOLUS PH-102、VIVAPUA-112、VIVAPUA-102、VIVAPUA-12、VIVAPUA-200 等,更优选平均粒径为 120 微米以上的结晶纤维素,可举出的例子有 VIVAPUA-12、VIVAPUA-200、CEOLUSPH-200 等。

[0033] 另一方面,总体密度小于 0.3 克/立方厘米的结晶纤维素,优选使用总体密度到 0.10 克/立方厘米以上的结晶纤维素,其具体例子有 CEOLUS KG-802(总体密度 0.21 克/立方厘米;ASAHI KASEI CHEMICALS 公司生产)、CEOLUSPH-20JP(总体密度 0.23 克/立方厘米;同上)、CEOLUS PH-101(总体密度 0.29 克/立方厘米;同上)、CEOLUS PH-101D(总体密度 0.29 克/立方厘米;同上)、VIVAPUA-105(总体密度 0.23 克/立方厘米;J. RETTENMAIER&SOEHNE 公司生产)、VIVAPUA-101(总体密度 0.29 克/立方厘米;同上)等。它们可通过 1 种或混合 2 种以上来使用。在它们之中,优选平均粒径为 50 微米以上的结晶纤维素,可举出的例子有 CEOLUS KG-802、CEOLUS PH-101、CEOLUSPH-101D、VIVAPUA-101 等,更优选地,可举出的例子有总体密度最小的 CEOLUS KG-802。相对于本发明制剂的总重量,上述结晶纤维素的添加量是依照 L-半胱氨酸及抗坏血酸等的含量或锭剂的总重量而有所差异,总体密度在 0.3 克/立方厘米以上的结晶纤维素与总体密度小于 0.3 克/立方厘米的结晶纤维素的总量,优选 7.5~25 重量%,更优选 15~20 重量%的范围。各自的情况是相对于本发明制剂的总重量,总体密度在 0.3 克/立方厘米以上的结晶纤维素的添加量优选 5~23 重量%,更优选 10~15 重量%的范围。总体密度小于 0.3 克/立方厘米的结晶纤维素的添加量优选 1~20 重量%,更优选 2.5~10 重量%的范围。

[0034] 在本发明,总体密度在 0.3 克/立方厘米以上的结晶纤维素与总体密度小于 0.3 克/立方厘米的结晶纤维素优选以 8:1~1:4 的重量比组合使用,更优选 4:1~1:1 的重量比组合使用。特别优选以 2.5:1~1.5:1 的重量比组合使用。上述结晶纤维素之中,总体密度在 0.3 克/立方厘米以上的能够在保持良好的成型性的同时,提高含有高浓度 L-半胱氨酸的打錠用粉末在打錠时的流动性,总体密度小于 0.3 克/立方厘米的结晶纤维素,能够显著地提高打錠时的压缩成型性,有助于锭剂硬度的提高。

[0035] 而且,本发明制剂所使用的高膨润性高分子是不溶于水的且膨润性大。该高膨润性高分子的特点是反应性低,通过调配 L-半胱氨酸类及抗坏血酸等,在打錠前能够保持流动性,压缩成型性优良、成型后不会产生变色等。此种高膨润性高分子可举出的具体例子有交联羧甲纤维素钠(croscarmellosesodium)、低取代度羟基丙基纤维素或交联聚维酮(crospovidone),它们可通过 1 种或混合 2 种以上使用。在它们之中,优选地,可举出的具体例子有低取代羟基丙基纤维素(L-HPC),特别优选平均粒径为 50 微米的 L-HPC(LH-11 及 LH-B1),尤其特别优选是纤维状粉体的 L-HPC(LH-11)。

[0036] 相对于本发明制剂的总重量,所述高膨润性高分子的添加量,优选相对于总重量为 1 ~ 20 重量%,更优选 2.5 ~ 10 重量%的范围。

[0037] 本发明制剂是通过在上述的 L-半胱氨酸类及抗坏血酸类等药理活性成分、结晶纤维素及高膨润性高分子中,按照必要添加众所周知的医药用添加剂,例如赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、安定剂、表面活性剂、助溶剂、还原剂、缓冲剂、吸附剂、流动化剂、防静电剂、涂布剂、可塑剂、抗黏附剂、遮光剂、光泽剂、抗氧化剂、甜料、改味剂、清凉剂、着色剂、发香剂、香料、芳香剂等,调整压缩成型用粉粒体,通过常用方法进行压缩成型而制得。

[0038] 本发明制剂所使用的医药用添加剂,在与 L-半胱氨酸类及抗坏血酸类等的调配下,优选压缩成型后不会产生变色的水溶性高分子、轻质硅酸酐 (silicic acid anhydrides)、糖类、糖醇、淀粉、滑石粉、及硬脂酸镁中的 1 种或 2 种以上。

[0039] 在上述与 L-半胱氨酸类及抗坏血酸类等调配、压缩成型后不会产生变色的水溶性高分子,可举出的例子有羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基纤维素、聚乙二醇等。另外,淀粉可举出的例子有  $\alpha$ -淀粉、部分  $\alpha$ -淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、小麦淀粉、米淀粉等;糖类、糖醇可举出的例子有乳糖、甘露糖醇、木糖醇、糊精、山梨糖醇等。上述水溶性高分子淀粉、糖类、糖醇的添加量,因为依照压缩成型制剂的大小或压缩成型用粉体的制法而有差异,无法特定其量,相对于压缩成型制剂总重量,大致为 0 ~ 40 重量%。

[0040] 另外,在上述医药用添加剂之中,轻质硅酸酐能够增加压缩成型用粉体的流动性,同时具有防止压缩成型制剂的润湿或固着的作用。所述轻质硅酸酐优选平均粒径为 2 ~ 10 微米的,更优选使用平均粒径为 2 ~ 4 微米的轻质硅酸酐。相对于本发明制剂总重量,其添加量优选使用 0.1 ~ 3 重量%,更优选使用 0.2 ~ 1 重量%。

[0041] 而且,相对于本发明制剂总重量,滑石粉及硬脂酸镁的两者或任一个的添加量,优选添加 0.1 ~ 3 重量%,更优选使用 0.5 ~ 1.5 重量%。

[0042] 压缩成型用的粉粒体可直接使用混合上述成分而成的粉末或是将其一部分或全部造粒而使用。将该粉体造粒时,可利用通常使用的造粒法,例如使用含有水或有机溶剂的溶液或分散液的喷雾造粒法、搅拌造粒法、流动造粒法、转动造粒法、转动流动造粒法等湿式造粒法、使用粉粒状的结合剂的压密造粒法等等的干式造粒法等。

[0043] 本发明制剂是使用单发式打錠机、旋转式打錠机等,通过压缩成型来制造。此时的压缩成型的压力,优选调整在 200 千克/平方厘米以上的,更优选 400 ~ 2000 千克/平方厘米以上的。另外,本发明制剂的重量未受到限制,通常是约 50 ~ 约 400 毫克,优选约 100 ~ 约 200 毫克。优选该重量对应于每次服用的 1 服用单位或其整数分之一(例如作成每次可服用 1 錠 ~ 3 錠等的成分含量)。另外,本发明制剂的大小,例如成型为圆形的錠剂时,其直径通常约 4 ~ 约 12 毫米,优选约 6 ~ 约 10 毫米。如上述方法所得到的压缩成型制剂也可以通过盘式涂布法 (pan coating)、流动层涂布法、转动涂布法、干式涂布法或组合上述方法等,制成速溶性的涂布制剂或糖衣制剂。此时,也可以先将水溶性或胃溶性的皮膜剂,溶解或分散在水或有机溶剂中,进行喷雾涂布,或者直接喷洒此类皮膜剂,再加热或加压来进行干式涂布。而且,皮膜剂也可添加可塑剂、抗黏附剂、遮光剂、增量剂、着色剂及发香料等。

[0044] 以上所说明的本发明的压缩成型制剂的最佳实施方式,是使用含有 27.5 ~ 32.5 重量%的 L-半胱氨酸、35 ~ 40 重量%的抗坏血酸,并调配占总重量 15 ~ 20 重量%的总体密度在 0.3 克/立方厘米以上而其平均粒径为 120 微米以上的结晶纤维素、2.5 ~ 10 重

量%的总体密度小于0.3克/立方厘米而其平均粒径为50微米以上的结晶纤维素、0.1~5重量%的作为高膨润性高分子的低取代羟丙基纤维素、1~10重量%的轻质硅酸酐、0.1~3重量%的滑石粉和/或硬脂酸镁而得到的压缩成型用粉体。压缩成型时所使用的压力为400~2000千克/平方厘米以上,以每个制剂的重量为约100~约200毫克、直径约6~约10毫米的方式,压缩成型而制成压缩成型制剂。

[0045] [作用]

[0046] 制造本发明制剂所使用的打錠用粉末,尽管L-半胱氨酸类及抗坏血酸类的含量高,但因为含有2种总体密度不同的结晶纤维素及高膨润性高分子,流动性仍然非常良好,是压缩成型性优良产品。

[0047] 因此,使用该打錠用粉末,通过高速打錠机所制得的本发明制剂,即使进行大量生产也不会产生打錠障碍,是成分含量偏差或重量偏差小、服用性优良的小型錠剂。

[0048] [实施例]

[0049] 以下举出实施例,更具体地说明本发明,但是本发明未受到这些实施例任何限制。

[0050] 实施例1

[0051] 素錠的制造(1)

[0052] 将960克L-半胱氨酸、1237.2克直接打錠用抗坏血酸、96克泛酸钙、458.8克结晶纤维素(VIVAPUA-12;J.RETTENMAIER&SOEHNE公司生产)、200克结晶纤维素(CELOUS KG-802;ASAHI KASEI CHEMICALS公司生产)、200克低取代羟丙基纤维素(LH-11;信越化学工业公司生产)和16克轻质硅酸酐(ADOSORIDA-101;FREUND产业公司生产)混合15分钟,再添加32克硬脂酸镁,混合1分钟,再使用旋转式打錠机将所得到的用于压缩成型的细粒压缩成型,得到直径8毫米、厚度4.3毫米、重量200毫克的素錠(压缩成型制剂)。

[0053] 实施例2

[0054] 素錠的制造(2)

[0055] 将960克L-半胱氨酸、1237.2克直接打錠用抗坏血酸、147.6克泛酸钙类型S、336.4克结晶纤维素(VIVAPUA-12;J.RETTENMAIER&SOEHNE公司生产)、196克结晶纤维素(CELOUS KG-802;ASAHI KASEI CHEMICALS公司生产)、196克低取代羟丙基纤维素(LH-11;信越化学工业公司生产)和15.6克轻质硅酸酐(ADOSORIDA-101;FREUND产业公司生产)混合15分钟,再添加31.2克硬脂酸镁,混合1分钟,再使用旋转式打錠机将所得到的用于压缩成型的细粒压缩成型,得到直径7毫米、厚度3.8毫米、重量130毫克的素錠(压缩成型制剂)。

[0056] 实施例3

[0057] 薄膜涂布錠的制造

[0058] 将960克L-半胱氨酸、1237.2克直接打錠用抗坏血酸、147.6克泛酸钙类型S、407.2克结晶纤维素(VIVAPUA-12;J.RETTENMAIER&SOEHNE公司生产)、200克结晶纤维素(CELOUS KG-802;ASAHI KASEI CHEMICALS公司生产)、200克低取代羟丙基纤维素(LH-11;信越化学工业公司生产)和16克轻质硅酸酐(ADOSORIDA-101;FREUND产业公司生产)混合15分钟,再添加32克硬脂酸镁,混合1分钟,再使用旋转式打錠机将所得到的用于压缩成型的细粒压缩成型,得到直径8毫米、厚度4.3毫米、重量200毫克的素錠(压缩成型制剂)。

[0059] 接着,将该素锭放入涂布盘,使用含有 5 重量%羟基丙基甲基纤维素的乙醇:精制水=1:1 的涂布液,以 1 锭增加重量为 10 毫克的方式进行涂布,得到薄膜涂布锭。

[0060] 实施例 4

[0061] 糖衣锭的制造

[0062] 将 960 克 L-半胱氨酸、1237.2 克直接打锭用抗坏血酸、96 克泛酸钙、388 克结晶纤维素(VIVAPUA-12;J. RETTENMAIER&SOEHNE 公司生产)、196 克结晶纤维素(CELOUS KG-802;ASAHI KASEI CHEMICALS 公司生产)、196 克低取代羟丙基纤维素(LH-11;信越化学工业公司生产)和 15.6 克轻质硅酸酐(ADOSORIDA-101;FREUND 产业公司生产)混合 15 分钟,再添加 31.2 克硬脂酸镁,混合 1 分钟,再使用旋转式打锭机将所得到的用于压缩成型的细粒压缩成型,得到直径 7 毫米、厚度 3.8 毫米、重量 130 毫克的素锭(压缩成型制剂)。

[0063] 接着,将该素锭放入涂布盘中,使用含有 5 重量%羟基丙基甲基纤维素的乙醇:精制水=1:1 的涂布液,以 1 锭增加重量为 10 毫克的方式进行涂布。

[0064] 接着,利用含有 2 重量%、2 重量%氧化钛、3 重量%碳酸钙、1 重量%阿拉伯树胶粉末及 60 重量%精制白糖的水溶液,以每 1 锭增加重量为 85 毫克的方式进行涂布。随后,利用含有 60 重量%的精制白糖的水溶液,以每 1 锭增加重量为 15 毫克的方式进行涂布,得到糖衣锭。

[0065] 比较例 1

[0066] 比较素锭的制造(1)

[0067] 除了将实施例 1 的 458.8 克结晶纤维素(VIVAPUA-12;J. RETTENMAIER&SOEHNE 公司生产)及 200 克结晶纤维素(CELOUSKG-802;ASAHI KASEI CHEMICALS 公司生产),变更为 658.8 克结晶纤维素(CELOUS KG-802;ASAHI KASEI CHEMICALS 公司生产)以外,进行与实施例 1 同样的操作,制得比较素锭(比较压缩成型制剂)。

[0068] 比较例 2

[0069] 比较素锭的制造(2)

[0070] 除了将实施例 1 的 458.8 克结晶纤维素(VIVAPUA-12;J. RETTENMAIER&SOEHNE 公司生产)及 200 克结晶纤维素(CELOUSKG-802;ASAHI KASEI CHEMICALS 公司生产),变更为 658.8 克结晶纤维素(VIVAPUA-12;J. RETTENMAIER&SOEHNE 公司生产)以外,进行与实施例 1 同样的操作,制得比较素锭(比较压缩成型制剂)。

[0071] 比较例 3

[0072] 比较素锭的制造(3)

[0073] 除了将实施例 1 的 458.8 克结晶纤维素(VIVAPUA-12;J. RETTENMAIER&SOEHNE 公司生产)及 200 克低取代羟丙基纤维素(LH-11;信越化学工业公司生产),变更为 658.8 克结晶纤维素(VIVAPUA-12;J. RETTENMAIER&SOEHNE 公司生产)以外,进行与实施例 1 同样的操作,虽然制得比较素锭(比较压缩成型制剂),但是产生压盖(capping)。

[0074] 试验例 1

[0075] 重量偏差试验:

[0076] 对实施例 1~4 的素锭和比较例 1 及 2 的比较素锭各 20 锭,测定各自的重量来调查重量偏差。结果如表 1 的 CV 值(%)所示。本发明制剂的素锭任何一个的重量偏差都小,比较例 1 的素锭的重量偏差大。

[0077] [表 1]

[0078]

制剂	重量偏差 CV 值 (%)
实施例 1	0.66
实施例 2	0.75
实施例 3	0.58
实施例 4	0.69
比较例 1	2.03
比较例 2	0.62

[0079] 试验例 2

[0080] 錠剂硬度：

[0081] 对实施例 1 ~ 4 的素錠和比较例 1 及 2 的比较素錠各 10 錠, 使用錠剂硬度计 (TH-303MP 型錠剂破坏强度测定器 ; 富山产业 ( 股 ) 制), 测定各自的硬度。结果如表 2 所示。比较例 2 的比较素錠与同样大小的实施例 1 及 3 的素錠比较时, 硬度小很多。

[0082] [表 2]

[0083]

制剂	錠剂硬度 (N)
实施例 1	51.0
实施例 2	41.3
实施例 3	50.2
实施例 4	42.1
比较例 1	67.0
比较例 2	34.6