



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103920159 B

(45)授权公告日 2018.01.16

(21)申请号 201410012737.5

(22)申请日 2014.01.10

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103920159 A

(43)申请公布日 2014.07.16

(30)优先权数据

2013-003534 2013.01.11 JP

(73)专利权人 信越化学工业株式会社

地址 日本东京都

(72)发明人 横泽拓也 西山裕一 丸山直亮

(74)专利代理机构 北京市隆安律师事务所

11323

代理人 权鲜枝

(51)Int.Cl.

A61K 47/38(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

(56)对比文件

WO 02096392 A1, 2002.12.05,

审查员 齐丹丹

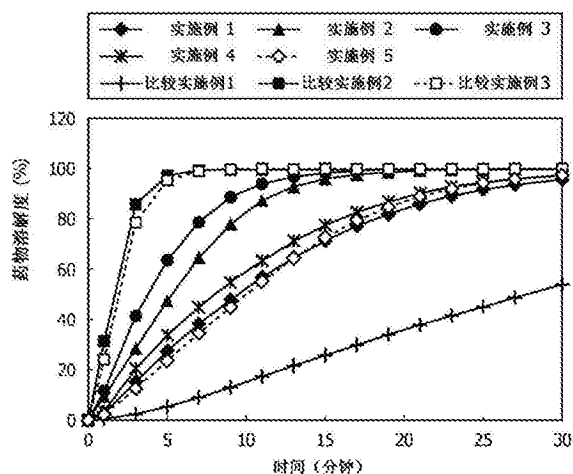
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54)发明名称

涂布组合物、含药物颗粒、固体制剂和用于制备含药物颗粒的方法

(57)摘要

提供一种含药物的颗粒,可抑制药物在口腔中的溶解来抑制其令人不快味道并且通过口腔后在消化道中具有优异的溶解度;一种用于制备该含药物颗粒的方法;一种用于制备该含药物颗粒的涂布组合物;和一种包含该含药物颗粒的固体制剂。更具体地说,提供一种涂布组合物,其包含100重量份的纤维素基肠溶基底和50重量份或更少的水溶性纤维素醚;一种含药物颗粒,其包含含药物芯和通过用该涂布组合物涂布该芯而获得的涂层部分;一种固体制剂,其包含该含药物颗粒;和一种用于制备含药物颗粒的方法,其包含用该涂布组合物涂布该含药物芯的步骤。



1. 一种涂布组合物,其包含:
100重量份的纤维素基肠溶基底,和
10至45重量份的水溶性纤维素醚,
其中所述纤维素基肠溶基底是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,其中所述水溶性纤维素醚是选自甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素中的至少一种。
2. 一种含药物颗粒,其包含:
含药物芯,和
在所述含药物芯上的涂层部分,其通过用如权利要求1所述的涂布组合物涂布所述含药物芯来获得。
3. 根据权利要求2所述的含药物颗粒,其中所述含药物颗粒的平均粒径为300 μm 或更少。
4. 一种固体制剂,其包含如权利要求2或3所述的含药物颗粒。
5. 根据权利要求4所述的固体制剂,其中所述固体制剂是口服崩解片。
6. 一种用于制备含药物颗粒的方法,其包含用如权利要求1所述的涂布组合物来涂布含药物芯的步骤。
7. 根据权利要求6所述的用于制备含药物颗粒的方法,其中涂布的所述步骤包含将通过在溶剂中溶解所述涂布组合物而获得的溶液涂覆至所述含药物芯。
8. 根据权利要求7所述的用于制备含药物颗粒的方法,其中所述溶剂是氨的水溶液。

涂布组合物、含药物颗粒、固体制剂和用于制备含药物颗粒的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种能够掩盖药物在口腔中令人不快味道并且在通过口腔之后平稳释放药物的涂布组合物；一种含药物颗粒；一种包含该含药物颗粒的固体制剂；和一种用于制备该含药物颗粒的方法。

背景技术

[0002] 近年来，已经需要发展可以由吞咽能力低的老年或儿科患者在无水情况下容易接受的口服崩解片。因为药物有时在口腔中开始溶解，当口服崩解片中所含药物具有令人不快味道如苦味时，使得其给药困难。为抑制药物在口腔中的溶解，可以考虑用水不可溶的涂布基底涂布该药物的方法。然而，该方法具有问题，即在消化器官中的药物溶解量也被抑制，并且阻止药物发挥其充分效果。

[0003] 能够抑制药物在口腔中令人不快味道并且在消化道中具有优异溶解度的颗粒的例子包括：用组合物涂布的含氨氯地平 (amlodipine) 颗粒，所述组合物包含用于形成连续层的载体 (JP2007-63263A)、具有用肠溶聚合物、崩解剂和抗凝剂涂布的含药物组合物的含药物颗粒，其中该药物具有令人不快味道 (JP2008-214334A)；和含药物颗粒，其包含含有具有苦味的药物的芯；和用于由其涂布该芯的掩蔽膜 (JP2011-63627A)。

发明内容

[0004] 虽然JP2007-63263A描述用于形成连续层的载体包含水溶性聚合物、水不可溶聚合物、胃溶聚合物、肠溶聚合物和热塑性物质，但JP2007-63263A对它们的混合比率只字未提。因此，药物的溶解度不容易控制。JP2008-214334A中所述的涂布组合物含有崩解剂，使得含药物颗粒在稳定性方面低劣。如其中用丙烯酸聚合物的水分散体涂布芯的JP2011-63627A所述的方法可能因为膜的均匀度低劣而具有控制溶解度的困难。因此，常规技术中难以同时满足口腔中令人不快味道的充分抑制和消化道中的充分溶解。

[0005] 鉴于前述，已经完成本发明。本发明的目的是提供一种含药物颗粒，其能够抑制药物在口腔中的溶解以便抑制该药物的令人不快味道并且在通过口腔之后在消化道中具有优异的药物溶解度；一种用于制备该含药物颗粒的方法；一种用于制备该含药物颗粒的涂布组合物；和一种包含该含药物颗粒的固体制剂。

[0006] 为了实现上述目的，本发明人已进行广泛研究。因此，通过用包含纤维素基肠溶基底和水溶性纤维素醚的涂布组合物涂布含药物芯来实现上述目的，进而完成本发明。

[0007] 根据本发明，提供一种涂布组合物，其包含100重量份的纤维素基肠溶基底和50重量份或更少的水溶性纤维素醚。还提供一种含药物颗粒，其包含含药物芯和在该含药物芯上的涂层部分，所述涂层部分通过用涂布组合物涂布该含药物芯而获得。还提供一种包含该含药物颗粒的固体制剂。还提供一种用于制备含药物颗粒的方法，其包含用涂布组合物涂布含药物芯的步骤。

[0008] 根据本发明,可以通过用包含纤维素基肠溶基底和水溶性纤维素醚的涂布组合物来涂布含药物芯以提供一种含药物颗粒,其能够抑制在口腔中所含药物的溶解以便抑制药物的令人不快味道并且在通过口腔之后在消化道中具有优异的药物溶解度。还可以提供包含含药物颗粒的口服固体制剂。

附图说明

[0009] 图1示出在实施例1至5和比较实施例1至3中获得的含药物颗粒和口服崩解片的溶解测试的结果。

具体实施方式

[0010] 该涂布组合物包含纤维素基肠溶基底和水溶性纤维素醚。

[0011] 纤维素基肠溶基底的例子包括乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(下文还称为“HPMCAS”)、羟丙基甲基纤维素酞酸酯和羧基乙酰基纤维素。这些当中,HPMCAS特别优选,因为其可容易均匀溶解于溶剂中。纤维素基肠溶基底可能单独地或作为其两种或两种以上混合物使用。

[0012] HPMCAS的取代基的含量无特别限制。甲氧基的含量优选为12至28重量%,更优选20至26重量%;羟基丙氧基的含量优选为4至23重量%,更优选5至10重量%;乙酰基的含量优选为2至16重量%,更优选为5至14重量%;并且琥珀酰基的含量为2至20重量%,更优选4至18重量%。可以根据日本药典第16版增刊I中所述方法来确定用于这种取代基的取代度。

[0013] HPMCAS的粘度无特别限制。2重量%HPMCAS水溶液在20℃粘度优选为1至50mPa·s,更优选1至25mPa·s,特别优选1至15mPa·s。当粘度小于1mPa·s时,可能不充分保持所得膜的强度,因为纤维素基肠溶基底的聚合度极度减少。当粘度大于50mPa·s时,涂布水溶液的浓度必须降低,这可能不可行。可以根据日本药典第16版和日本药典日本药典第16版增刊I中所述方法来确定该粘度。

[0014] 水溶性纤维素醚是通过醚化纤维素的葡萄糖环的羟基基团的一部分而获得的非离子聚合物。其例子包括:烷基纤维素,例如甲基纤维素(下文还称为“MC”);羟基烷基纤维素,例如羟丙基纤维素;和羟基烷基烷基纤维素,例如羟丙基甲基纤维素(日本药典中还称为“羟丙甲纤维素”,下文还称为“HPMC”)。水溶性纤维素醚可能单独地或以其两种或两种以上的组合来使用。

[0015] 水溶性纤维素醚的取代度无特别限制,并且可以使用日本药典中详述的羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素等等。例如,关于羟丙基甲基纤维素,甲氧基取代度优选为16.5至30.0重量%,更优选19.0至30.0重量%,特别优选28.0至30.0重量%;羟基丙氧基取代度优选为4.0至32.0重量%,更优选4.0至12.0重量%,特别优选7.0至12.0重量%。关于甲基纤维素,甲氧基取代度优选为26.0至33.0重量%,更优选28.0至31.0重量%。可以根据日本药典第16版中所述的用于测量羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和羟丙基纤维素的取代度的方法,确定这些基团的取代度。

[0016] 水溶性纤维素醚的粘度无特别限制。水溶性纤维素醚的2重量%水溶液在20℃的粘度优选为2至50mPa·s,更优选2至25mPa·s,特别优选2至15mPa·s。当粘度小于2mPa·s时,可能不充分保持所得膜的强度,因为水溶性纤维素的聚合度极度减少。当粘度大于

50mPa·s时,涂布水溶液的浓度必须降低,这可能不可行。可以根据日本药典第16版中所述的粘度测量方法确定粘度。

[0017] 关于涂布组合物中水溶性纤维素醚与纤维素基肠溶基底的比例,基于100重量份的纤维素基肠溶基底计,水溶性纤维素醚的量为50重量份或更少,优选10至45重量份,更优选10至25重量份。在缺乏水溶性纤维素醚的情况下包含纤维素基肠溶基底的涂布组合物可以降低药物的令人不快味道,但在消化道中药物的随后溶解度很低劣。另一方面,含量大于50重量份的水溶性纤维素醚的涂布组合物不可以降低令人不快味道,因为在口腔中出现药物的溶解。

[0018] 该涂布组合物可能任选地以常规使用量包含这一领域中常规可用的各种种类的添加剂,例如润滑剂、其它涂布基底、增塑剂、表面活性剂、着色剂、颜料、增甜剂和抗沫剂。

[0019] 任选润滑剂的例子包括滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、胶态硅石和硬脂酸。只要其不干扰本发明的有利效果,润滑剂的含量无特别限制。基于100重量份的纤维素基肠溶基底计,润滑剂的含量优选为200重量份或更少,更优选100重量份或更少。在上物当中,从涂布期间阻止颗粒之间粘附的观点来看,滑石是优选的。

[0020] 作为任选添加剂的其它涂覆基底的例子包括:水溶性乙烯基衍生物,例如聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇;水不可溶纤维素醚,例如乙基纤维素;和丙烯酸基共聚物,例如甲基丙烯酸共聚物LD和丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物分散体。只要其不干扰本发明的有利效果,其它涂布基底的含量无特别限制。基于100重量份的纤维素基肠溶基底计,其它涂布基底的含量优选为100重量份或更少,更优选50重量份或更少。

[0021] 任选增塑剂的例子包括甘油、聚乙二醇、丙二醇、柠檬酸三乙酯、甘油脂肪酸酯、三醋精和酞酸二丁酯。只要其不干扰本发明的有利效果,增塑剂的含量无特别限制。基于100重量份的纤维素基肠溶基底计,增塑剂的量优选为100重量份或更少,更优选50重量份或更少。

[0022] 接着,将描述含药物颗粒。

[0023] 含药物颗粒包含含药物芯和在该含药物芯上的涂层部分,通过用该涂布组合物涂布该含药物芯来获得所述含药物芯。

[0024] 只要药物可口服给药,任何药物可以用于该含药物颗粒。本发明对具有令人不快味道如苦味或涩味的药物特别有效。具有这种令人不快味道的药物的例子包括:扑热息痛(acetaminophen),阿斯匹林(aspirin),布洛芬(ibuprofen),乙柳酰胺(ethenzamide),非那西汀(phenacetin),甲灭酸(mefenamic acid),安替比林(antipyrine),苯基丁氮酮,安乃近(sulpyrine),双氯芬酸钠,酪洛芬(ketoprofen),萘普生(naproxen),氯索洛芬钠,依托度酸,依匹唑(epirizole),盐酸噻拉米特,消炎痛(indomethacin),镇痛新(pentazocine),氯化乙酰胆碱,酒石酸阿利马嗪,盐酸赛庚啶,盐酸苯海拉明,马来酸氯苯那敏,磷酸可待因,磷酸二氢可待因,氢溴酸右美沙芬,柠檬酸喷托维林,茶碱,氨茶碱,盐酸麻黄碱,盐酸肾上腺素,硫酸沙丁胺醇,盐酸特美奎诺,盐酸丙卡特罗,盐酸甲基麻黄碱,盐酸苯丙醇胺,愈创甘油醚(guaifenesin),氨甲环酸,无水咖啡因,咖啡因,水杨酸胆碱和水杨酸钠。该药物可能单独或其两种或两种以上的组合来使用。

[0025] 该含药物芯可能是药物物质;成粒颗粒,其由润湿成粒、干燥成粒等等获得;或成层颗粒,其通过用药物涂布芯例如结晶纤维素、甘露醇或乳糖或者使该药物在芯上成层获

得。当通过成粒或成层制备该含药物芯时,可以掺入这一领域中常规使用的各种添加剂,例如赋形剂、粘合剂和崩解剂。

[0026] 涂覆到含药物芯的表面上的涂布组合物的量可以取决于芯的形状或尺寸、该芯中所含药物或添加剂特性等等而改变。一般来说,就纤维素基肠溶基底和水溶性纤维素醚的总量而言,基于100重量份的含药物芯计,涂布量可以优选为1至500重量份,更优选5至100重量份,特别优选10至50重量份。当涂布量低于上述范围时,得不到可能的令人不快味道的充分抑制。当涂布量超过上述范围时,制备需花费很长时间,使得其可能不可行。

[0027] 只要其包含涂布组合物,涂层部分无限制。该涂层部分(涂布层)可以由涂布组合物组成或可以包含在涂布组合物的涂层下另一种涂布基底材料的底涂层。另一种涂布基底材料可以为在这一领域中常规可用的各种涂层,例如HPMC。该涂层部分可以呈任何形式,例如,分层形式或膜形式。

[0028] 通过用涂布组合物涂布该含药物芯来获得的含药物颗粒的平均粒径优选为300 μm 或更少,更优选250 μm 或更少,以便阻止该颗粒在口腔中导致令人不快的粗糙感。

[0029] 应注意的是,平均粒径为体积基粒径并且通过使用采用激光衍射的粉末粒径测量法来测量。例如,可以例如使用HELOS&RODOS (Japan Laser公司产品)来测量。

[0030] 接着,将描述用于制备含药物颗粒的方法。

[0031] 可以通过使用常规已知涂布设备用涂布组合物涂布含药物芯来制备含药物颗粒。

[0032] 涂布方法的例子包括在溶剂中溶解或分散该涂布组合物以制备涂布组合物的溶液并随后将所得溶液涂覆至含药物芯的方法。

[0033] 作为用于在其中溶解涂布组合物的溶剂,优选的是能够在其中溶解纤维素基肠溶基底和水溶性纤维素醚的溶剂。例如,优选的是选择0.01至1.0重量%氨水溶液、水和乙醇的混合溶液(水与乙醇的重量比优选为90:10至10:90)、或水和甲醇的混合溶液(水与甲醇的重量比优选为90:10至10:90)。因为不含有有机溶剂,特别优选0.01至1.0重量%氨水溶液。

[0034] 制备方法可以还包含以下步骤:用这一领域中常规可用的各种涂布基底例如HPMC来底部涂布该含药物芯,使得在含药物芯与涂布组合物的膜之间形成底涂层。因此,形成数个膜。

[0035] 涂布设备无特别限制。例如,可以使用盘涂设备、流化床成粒器、或转动流化床涂布设备。

[0036] 用涂布组合物涂布含有具有令人不快味道的药物的芯使得有可能抑制药物在口腔中溶解该药物并从而抑制该药物的令人不快味道。当通过注射器竖置/倒置测试(Syringe Erection/Inversion Test)(其为用于重现药物在口腔中溶解的简单溶解测试)(参照PharmTech Japan,第21卷(5),163-169,2005)评估本发明的含药物颗粒时,药物溶解度在30秒之后优选为10%或更少,更优选5%或更少。

[0037] 在通过口腔之后,含药物颗粒的药物溶解度很优异。当进行日本药典第16版中描述的溶解测试(在37 $^{\circ}\text{C}$,桨板法,100转每分钟,溶剂:900ml净化水),药物溶解度在30分钟之后优选为80%或更多、更优选90%或更多。

[0038] 接着,将描述包含含药物颗粒的固体制剂。

[0039] 固体制剂的例子包括片剂、颗粒、细粒和胶囊。它们还包括口服崩解片。除含药物颗粒之外,固体制剂可以包含在这一领域中常规可用的各种添加剂,例如赋形剂、粘合剂、

崩解剂、润滑剂、抗凝剂和用于药用化合物的增溶剂。

[0040] 赋形剂的例子包括：糖类，例如蔗糖、乳糖和葡萄糖；糖醇，例如甘露醇、山梨糖醇和赤藻糖醇；淀粉；结晶纤维素；磷酸钙；和硫酸钙。

[0041] 粘合剂的例子包括聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮、葡萄糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖、糊精、山梨糖醇、甘露醇、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇、阿拉伯胶、明胶、琼脂和淀粉。

[0042] 崩解剂的例子包括低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素或其盐、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、结晶纤维素和结晶纤维素-羧甲基纤维素钠。

[0043] 润滑剂和抗凝剂的例子包括滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、胶态硅石、硬脂酸、蜡、氢化油、聚乙二醇和安息香酸钠。

[0044] 用于药用化合物的增溶剂的例子包括有机酸，例如富马酸、琥珀酸、苹果酸和脂肪酸。

[0045] 可以在常规条件下以常规方式制备固体制剂。

[0046] 实施例

[0047] 虽然下文将通过实施例更具体地描述本发明，但不应该解释为本发明受这些实施例的限制。本领域技术人员可以在本发明的技术概念内实现许多修改。

[0048] <实施例1>

[0049] (芯的制备)

[0050] 在以下成层条件下按以下方式制备芯。

[0051] 通过在1008g乙醇和432g净化水的溶液中溶解324g扑热息痛(Yamamoto公司产品)和36g羟丙基甲基纤维素(甲氧基取代度:29重量%,羟丙基氧基取代度:10重量%,2重量%水溶液在20℃的粘度:3mPa·s),制备药物成层溶液。接着,将600g结晶纤维素球形颗粒(“CELPHERE CP-102”,Asahi Kasei Chemicals产品)放置在流化床成粒器(“MP-01”,SPC, Powrex Corp产品)中。随后,在以下条件下,以基于100重量份结晶纤维素球形颗粒计至多50重量份扑热息痛的量来喷洒该成层溶液以获得含药物芯。该含药物芯具有约200μm的平均粒径。

[0052] 成层条件

[0053] 进气的温度:50至60℃

[0054] 排气的温度:24至31℃

[0055] 空气流速:0.7至1.0m³/min

[0056] 喷洒速率:15至20g/min

[0057] 喷洒空气压力:0.2至0.3MPa

[0058] (含药物颗粒的制备)

[0059] 接着,通过在0.11重量%氨水溶液(92.1重量份净化水中的0.10重量份的氨)中溶解5.4重量份的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS,甲氧基:23重量%,羟丙基氧基:7重量%,乙酰基:9重量%,琥珀酰基:11重量%)作为纤维素基肠溶基底和0.6重量份的甲基纤维素(MC,甲氧基:30重量%,2重量%水溶液在20℃的粘度:4mPa·s)(MC与HPMCAS的比率:11重量%)并且向所得溶液添加1.8重量份的滑石,制备涂布溶液。

[0060] 接着,将以上制备的500g含药物芯放置在流化床成粒器中(“MP-01”,SPC, Powrex

Corp产品)。在以下条件下,基于100重量份含药物芯计以纤维素基肠溶基底和水溶性纤维素醚的总重量的至多30重量份的量来喷洒涂布溶液以获得含药物颗粒。该含药物颗粒具有约230 μ m的平均粒径。

[0061] 涂布条件:

[0062] 进气的温度:60至70℃

[0063] 排气的温度:29至36℃

[0064] 空气流速:0.7至1.0m³/min

[0065] 喷洒速率:10至15g/min

[0066] 喷洒空气压力:0.2至0.3MPa

[0067] <实施例2>

[0068] 以与实施例1相同的方式制备涂布溶液,不同的是使用4.8重量份的HPMCAS,1.2重量份的MC(MC与HPMCAS的比率:25重量%),氨的0.098重量%氨水溶液(92.11重量份的净化水中0.09重量份的氨)和1.8重量份的滑石。随后以与实施例1相同的方式获得含药物颗粒。

[0069] <实施例3>

[0070] 以与实施例1相同的方式制备涂布溶液,不同的是使用4.2重量份的HPMCAS,1.8重量份的MC(MC与HPMCAS的比率:43重量%),0.087重量%氨水溶液(92.12重量份的净化水中0.08重量份的氨)和1.8重量份的滑石。以与实施例1相同的方式获得含药物颗粒。

[0071] <比较实施例1>

[0072] 以与实施例1相同的方式制备涂布溶液,不同的是使用6.0重量份的HPMCAS,无MC,0.12重量%氨水溶液(92.09重量份的净化水中0.11重量份的氨)和1.8重量份的滑石。随后以与实施例1相同的方式获得含药物颗粒。

[0073] <比较实施例2>

[0074] 以与实施例1相同的方式制备涂布溶液,不同的是使用3.9重量份的HPMCAS,2.1重量份的MC(MC与HPMCAS的比率:54重量%),0.076重量%氨水溶液(92.13重量份的净化水中0.07重量份的氨)和1.8重量份的滑石。随后以与实施例1相同的方式获得含药物颗粒。

[0075] <实施例4>

[0076] 以与实施例1相同的方式制备涂布溶液,不同的是使用5.4重量份的HPMCAS,0.6重量份的羟丙基甲基纤维素(HPMC,甲氧基:29重量%,羟基丙氧基:10重量%,2重量%水性溶液在20℃的粘度:3mPa·s)作为水溶性纤维素醚(HPMC与HPMCAS的比率:11重量%),0.11重量%氨水溶液(92.1重量份的净化水中0.10重量份的氨)和1.8重量份的滑石。随后以与实施例1相同的方式获得含药物颗粒。

[0077] <实施例5>

[0078] 将285g D-甘露醇放置在流化床成粒器中。随后,以60℃的进气温度,27至30℃的排气温度,50m³/hr的空气流速,12g/min的喷洒速率和150kPa的喷洒空气压力,将低取代的羟丙基纤维素的214g7重量%水性分散体(羟基丙氧基取代度:14重量%,平均粒径:35 μ m)喷洒到其中,以获得成粒的甘露醇。将80重量份的所得成粒甘露醇和在实施例1中所得20重量份的含药物颗粒混合,并随后将作为润滑剂的0.5重量份的硬脂酸镁添加到其中并且混合。通过使用旋转制片机(KIKUSUI SEISAKUSHO有限公司产品)在7.5kN的制片压力下,将所得混合物制片成具有8mm直径、12mm曲率半径和200mg片剂重量的片剂,以获得包含含药物颗

粒的口服崩解片。

[0079] <比较实施例3>

[0080] 以实施例5相同的方式制备口服崩解片,不同的是使用比较实施例2的含药物颗粒。

[0081] <溶解性质的评估>

[0082] 根据日本药典第16版中描述的溶解测试(37℃,桨板法,100转每分钟,溶剂:900mL 净化水),评估实施例1至5和比较实施例1至3所得含药物颗粒和含药物颗粒口服崩解片的溶解性质。实施例1至5和比较实施例1至3中所得颗粒和片剂的溶解行为示于图1中。另外,关于实施例1至4和比较实施例1和2中所得的颗粒,溶解测试开始30分钟之后的药物溶解度示于表1中。

[0083] 显然,在图1和表1中,该含药物颗粒和该包含根据本发明的含药物颗粒的口服崩解片示出在测试开始30分钟之后90%或更多的药物溶解度,而比较实施例1的含药物颗粒示出约60%的较低溶解度。

[0084] <掩盖性质的评估>

[0085] 进行注射器竖置/倒置测试以便评估实施例1至4和比较实施例1和2中所得含药物颗粒的掩盖性质。换句话说,使含药物颗粒进入10mL注射器,使得封装300mg扑热息痛。随后,向其中添加10mL净化水。将所得注射器反复竖置和倒置,每三秒一次,持续30秒。随后,使用紫外线吸收仪(“UV-1700”,Shimadzu公司产品)以244nm波长,测量已通过过滤器的在溶液中的扑热息痛的量。关于实施例1至4和比较实施例1和2中所得颗粒,30秒之后的溶解度示于表1中。

[0086] 实施例1至4中所得颗粒示出直至30秒时10%或更少的溶解度,表明可以大体上抑制苦味。另一方面,比较实施例2中所得颗粒示出约20%的药物溶解度,表明未能抑制苦味。

[0087] <口服崩解片的掩盖性质的评估>

[0088] 将实施例5和比较实施例3中所得的口服崩解片各给药至10个健康成年人并且测试成年人在其口腔中是否感觉到苦味。所有10个成年人均从比较实施例3中所得口服崩解片感觉到强烈的苦味,而10个成年人中无人从实施例5中所得口服崩解片感觉到苦味。

[0089]

表 1

	脂溶 基底(A) HPMCAS (重量份)	水溶性		B/A	氨水溶液		滑石	溶解测试 30 分钟之后的溶解 度 (%)	注射器验证 / 倒置测试 30 秒之后的溶解度 (%)
		纤维素醚(B) MC (重量份)	HPMC (重量份)		氨 (重量份)	净化 水 (重量份)			
实施例 1	5.4	0.6	-	11	0.10	92.10	1.8	96	3
实施例 2	4.8	1.2	-	25	0.09	92.11	1.8	100	5
实施例 3	4.2	1.8	-	43	0.08	92.12	1.8	100	8
实施例 4	5.4	-	0.6	11	0.10	92.10	1.8	97	3
比较实施例 1	6.0	-	-	0	0.11	92.09	1.8	54	0
比较实施例 2	3.9	2.1	-	54	0.07	92.13	1.8	100	18

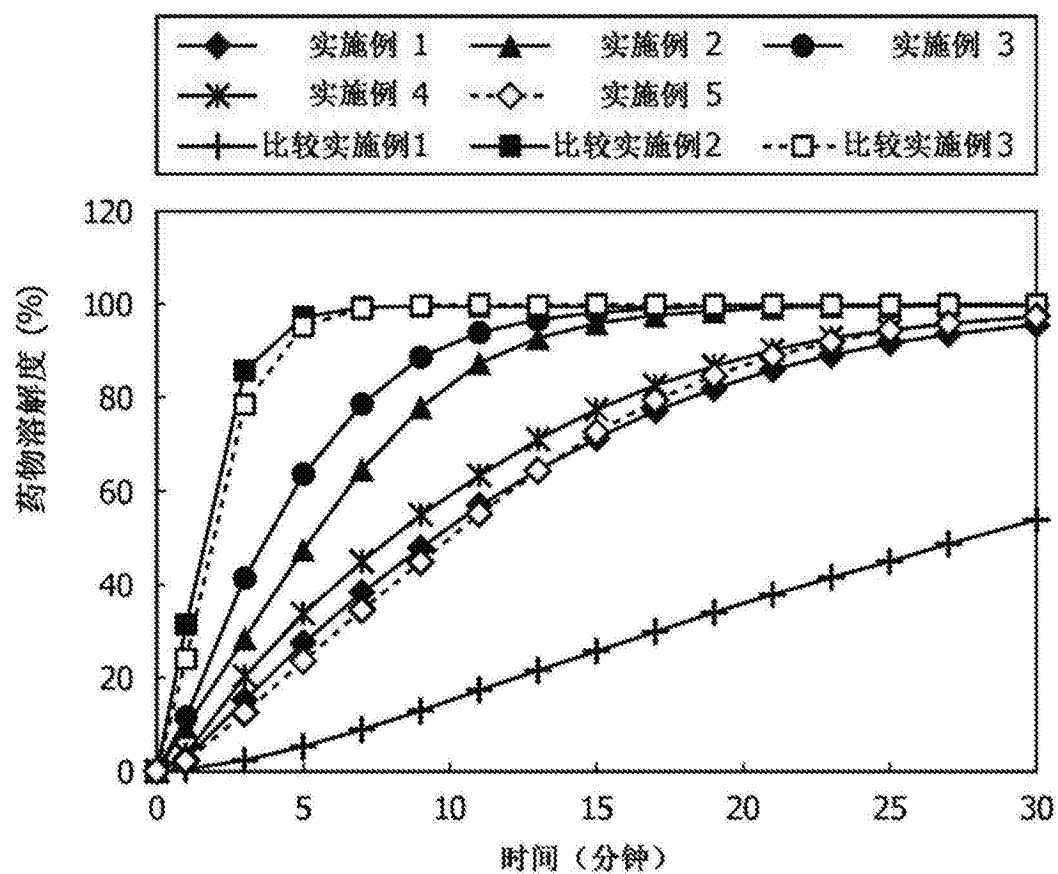


图1