



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113874000 A

(43) 申请公布日 2021.12.31

(21) 申请号 202080038446.7

(22) 申请日 2020.04.21

(30) 优先权数据

2019-081372 2019.04.22 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/017254 2020.04.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/218310 JA 2020.10.29

(71) 申请人 尼普洛株式会社

地址 日本国大阪府

(72) 发明人 中野善夫 林田知大 帆足洋平

枝村圭祐 市川友贵

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

代理人 吴磊

(51) Int.Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/44 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61J 3/06 (2006.01)

权利要求书2页 说明书23页 附图2页

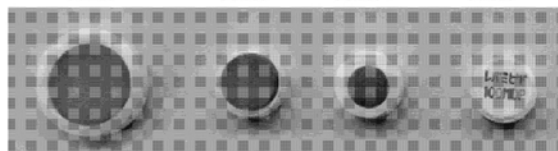
(54) 发明名称

医药制剂的制造方法

(57) 摘要

提供能够安全且简单地将少量的药物的含量均匀化的医药制剂的制造方法。医药制剂的制造方法包括：使用包含药物的分配用液体，利用分配法在片剂或胶囊剂的表面涂布药物的第1涂布工序。另外，根据本发明的药物制剂包含基剂、以及利用分配法在基剂的表面涂布的药物，基剂为片剂或胶囊剂。

实施例1 实施例2 实施例3 实施例4



1. 一种医药制剂的制造方法,其包括:使用包含药物的分配用液体,利用分配法在片剂或胶囊剂的表面涂布所述药物的第1涂布工序。

2. 根据权利要求1所述的制造方法,其中,所述第1涂布工序是利用喷墨印刷作为分配法来印刷药物的工序。

3. 根据权利要求1或2所述的制造方法,其包括对所述第1涂布工序中所涂布的药物进行被覆的包衣工序。

4. 根据权利要求1至权利要求3中任一项所述的制造方法,其中,所述第1涂布工序中所涂布的药物量为15mg以下。

5. 根据权利要求1至权利要求4中任一项所述的制造方法,其包括:利用分配法将与所述第1涂布工序中所涂布的药物不同的第2药物或赋形剂涂布于片剂或胶囊剂的表面的第2涂布工序,

所述第2涂布工序中所涂布的所述第2药物或赋形剂以与所述第1涂布工序中所涂布的所述药物分离的方式而被印刷。

6. 根据权利要求5所述的制造方法,其中,所述第2涂布工序是利用喷墨印刷作为分配法来印刷所述第2药物或赋形剂的工序。

7. 根据权利要求1至权利要求6中任一项所述的制造方法,其中,所述第1涂布工序在密闭体系中进行。

8. 根据权利要求1至权利要求7中任一项所述的制造方法,其中,所述第1涂布工序中所涂布的所述药物的涂布面积基于所述医药制剂中含有的所述药物的量来确定。

9. 根据权利要求1至权利要求8中任一项所述的制造方法,其中,所述第1涂布工序中所涂布的所述药物的含量的相对标准偏差即RSD小于3.8%。

10. 根据权利要求1至权利要求9中任一项所述的制造方法,其中,所述第1涂布工序中所涂布的所述药物或所述第2涂布工序中所涂布的所述第2药物的OEL即职业接触限值的等级为4以上。

11. 一种医药制剂中的药物含量的均匀化方法,其包括利用权利要求1至权利要求10中任一项所述的制造方法来制造医药制剂的工序。

12. 一种医药制剂的制造中的药物的飞散防止方法,其包括利用权利要求1至权利要求10中任一项所述的制造方法来制造医药制剂的工序。

13. 一种医药制剂,其包含:

基剂、以及

利用分配法在所述基剂的表面涂布的药物,

所述基剂为片剂或胶囊剂。

14. 根据权利要求13所述的医药制剂,其中,所述药物是利用喷墨印刷作为分配法而印刷的药物。

15. 根据权利要求13或14所述的医药制剂,其具备对利用所述分配法而涂布的药物进行被覆的包衣。

16. 根据权利要求13至权利要求15中任一项所述的医药制剂,其中,利用所述分配法而涂布的药物量为15mg以下。

17. 根据权利要求13至权利要求16中任一项所述的医药制剂,其包含:以与利用所述分

配法涂布的药物分离的方式利用分配法在所述基剂的表面涂布的、与所述药物不同的第2药物或赋形剂。

18. 根据权利要求17所述的医药制剂,其中,所述第2药物或赋形剂是利用喷墨印刷作为分配法而印刷的药物。

19. 根据权利要求13至权利要求18中任一项所述的医药制剂,其中,利用所述分配法而涂布的所述药物的含量的相对标准偏差即RSD小于3.8%。

20. 根据权利要求13至权利要求19中任一项所述的医药制剂,其中,所述药物和/或所述第2药物的OEL即职业接触限值的等级为4以上。

## 医药制剂的制造方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一般的医药制剂的制造方法,特定而言,涉及药物含量少的医药制剂的制造方法。

### 背景技术

[0002] 医药制剂的各种剂形中,片剂和胶囊剂是将包含药效成分(以下,也称为“药物”)和各种添加剂的混合物以圆形、圆盘形、椭圆形、丸形等进行压缩成型或填充而制得的。片剂和胶囊剂由于具有处理容易、或者能够大量生产等许多优点,因而是作为口服给药用固态制剂而最多用的剂形。

[0003] 片剂或胶囊剂根据药效成分、添加剂的物性,通常从直接粉末压缩法或填充法、干式颗粒压缩法或填充法、湿式造粒颗粒压缩法或填充法等中选择适当的制造方法来制造。在任意的制法中,将药效成分与各种添加剂分别过筛后,经由对两者进行混合、造粒、干燥等操作,而制备了供于压片或填充工序的颗粒。药效成分大多在混合操作的过程中进行倍散作业等,以依据一制剂中的成分含量而封入预定量。

[0004] 活性高的药效成分所需要的给药量少,因而片剂或胶囊剂中所含有的量极少。具体而言,例如,作为生理活性高且每次的给药量少的药物,主要有乙炔雌二醇等类固醇系的激素剂、或者作为骨质疏松症的治疗药而使用的活性维生素D类等。这些药物的一次给药量为1mg以下,每一制剂的片剂或胶囊剂中的药物含量必须是极少量的。

[0005] 将如此少量的药效成分与各种添加物一起,利用粉体彼此的直接混合作业,难以制成含量均匀的倍散。因此,片剂间或胶囊间的药效成分的含量易于产生波动。

[0006] 在通常的大规模(200~300kg)的制造中,很难抑制片剂或胶囊剂中的药效成分的波动而确保含量均匀性。另外,如果规模变大,则具有可能会产生含量的偏析或波动、向机械壁的附着所引起的损失等各种情况的可能性,在该制造工序中需要严格的管理,多成为制剂化上的瓶颈。

[0007] 在片剂的情况下,进一步地,从在体内的崩解性和药效成分的溶出性与生物学上的可利用性的观点出发,也必须选择适当的添加剂和制法、且含量是均匀的。

[0008] 此外,在药物成分具有强的吸湿性或附着性的情况、药效成分与添加剂的组合差的情况下,更加难以将片剂中的药效成分的含量维持为固定,成为成品率和稳定性变差的原因。

[0009] 因此,以往,作为将少量的活性物质即药物以不损害均匀性的方式加入至片剂或胶囊剂的方法,有均匀地稀释于其他赋形剂等并且耐心地进行分散的方法。

[0010] 例如,在日本特开2006-063030号公报(专利文献1)中,记载了第14次修订日本药典规定的含量均匀性试验中的判定值小于15%的、含有极少量的药效成分的片剂的制造方法,其特征在于,通过将含有药效成分的溶液滴下或喷雾至搅拌下的赋形剂而整体且均匀地添加,充分混合后,向干燥后的粉末加入造粒乳糖并均匀地混合,对混合后的粉末进行成型。

[0011] 如此,在以往的制造工序中,对于在制片(压片)或制胶囊(填充)中确保含量均匀性的方法而言,如上所述地在制剂的制造工序中的若干工序上花费功夫而组合混合工序、倍散工序和过筛工序,尽可能地提高混合粉体中的均匀性的方法是一般的制造方法。

[0012] 另外,例如,在美国专利第4322449号(专利文献2)中,提出了使用压电式的注入装置,将包含有效成分的液体或分散液以点状的方式载于用于压片或填充至胶囊剂的粉体等基剂上的方法。在专利文献2的实施例中,记载了将药物的水-乙醇液载于基剂上。

[0013] 现有技术文献

[0014] 专利文献

[0015] 专利文献1:日本特开2006-063030号公报

[0016] 专利文献2:美国专利第4322449号

## 发明内容

[0017] 发明要解决的课题

[0018] 然而,对于专利文献1中记载的方法而言,关于制造过程,在制造工序和分析工序中存在:需要用于使药效成分在制剂中均质地分散的严格的工序管理;以及颗粒、粉体的取样和分析非常细致等大的问题。

[0019] 另外,对于应用于少量含有制剂的药物而言,一般而言,药效强、毒性也强的成分多,在含有其的制剂的制剂化中,在其处理中需要在硬件和软件的方面加以注意。但是,对于专利文献1中记载的以往的方法而言,在各工序中多次地引入作业者的操作,作业者具有暴露于药物的危险性。

[0020] 作为表示药物的药效和毒性的强度的尺度,有OEL(职业接触限值)(国际制药技术协会日本总部“制药设备的粒子封入(密闭)性能评价”2007年)。该尺度以空间中的药物的量( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )表示,是作业者在该浓度环境中每日进行作业8小时的情况下即使暴露也可以说是安全的环境中的量。OEL的等级为1至6。随着等级变高,药效和毒性变强,必须在维持低的浓度以下的环境中进行作业。例如,等级4的药物如果为 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下即可,需要维持该环境的制造设施。

[0021] 一般在将高活性成分(OEL的等级为4以上)作为药物而进行制剂化的情况下,为了防止药物的扩散,以及为了极力地抑制作业者的暴露,从而进行了封入(密闭)。关于密闭,为了通过将作业室设为负压环境以防止药物等粉尘向外部的扩散,需要准备高活性药物用设施(硬件)、此外还需要准备作业者的作业方法的软件管理。对于专利文献1中记载的方法而言,为了在进行了密闭的基础上,施加以往的制造方法中的粉末的混合工序、片剂化工序、胶囊填充工序等工序而提高均匀性,不仅需要高活性成分用的特殊的制造设施,而且还必须采用伴随繁杂操作的倍散等多余的工序。

[0022] 此外,高活性药物用设施与以往的制造设施相比,HVAC等空调等的管理、作业室的多重化(隔离器内的操作)、空间尺寸与空气的换气次数的平衡、设施洗涤性等许多项目变得复杂,由于设施自身的建筑成本、作业性的复杂化,因而制剂的制造成本必然会变高。

[0023] 另外,对于使用高活性药物用设施内的设备的制造而言,也只能采用抑制药物分散的机械和工序,制造方法有时受到大的限制。

[0024] 另一方面,对于专利文献2中记载的方法而言,采用少的喷雾喷嘴数,以微小的点

状、且相当多的液滴数的方式将比较多的量的药物液体喷雾而载置于载体。因此,在含量少的药物的情况下,无法精度良好地使含量均匀。另外,专利文献2的实施例中,记载了将药物的水-乙醇液体喷雾至基剂,但溶剂的粘度不充分,因而有在溶剂分散后药物剥离的忧虑。

[0025] 因此,本发明的目的在于提供能够安全且简单地将少量的药物的含量均匀化的医药制剂的制造方法。

[0026] 用于解决课题的手段

[0027] 本发明人等深入研究了:安全且简单地,即以药物向作业者暴露的担忧小,通过简易的制造工序且以均匀的含量制造生理活性高的少量药物含有制剂(日文:少量薬物含有製剤)的方法。

[0028] 其结果发现,利用近年迅速发展的分配法(日文:ディスペンシング法),通过将含有药物的溶液或分散液涂布于片剂或胶囊剂,从而能够简易地、并且含量均匀性的精度良好地制造少量药物含有制剂。

[0029] 所谓的分配法,是涂布的方法的一种,是使用装置以接触或非接触的方式,每次以一定的量将少量的涂布物涂布于对象物的方法。分配法以往在制造小型电子部件时可用于涂布粘接剂等。

[0030] 即,通过利用分配法将药物涂布于片剂或胶囊剂的表面,从而使少量药物含有制剂的均匀性良好,进而能够效率良好且安全地制造少量药物含有制剂。

[0031] 基于以上的见解,本发明以如下方式构成。

[0032] 根据本发明的医药制剂的制造方法包括:使用包含药物的分配用液体,并利用分配法在片剂或胶囊剂的表面涂布药物的第1涂布工序。

[0033] 在根据本发明的医药制剂的制造方法中,优选第1涂布工序是利用喷墨印刷作为分配法来印刷药物的工序。

[0034] 根据本发明的制造方法优选包括:对第1涂布工序中所涂布的药物进行被覆的包衣工序。

[0035] 在根据本发明的制造方法中,优选在第1涂布工序中所涂布的药物量为15mg以下。

[0036] 根据本发明的制造方法,优选的是,包括利用分配法将与第1涂布工序中所涂布的药物不同的第2药物或赋形剂涂布于片剂或胶囊剂的表面的第2涂布工序,第2涂布工序中所涂布的第2药物或赋形剂以与第1涂布工序中所涂布的药物分离的方式而被印刷。

[0037] 在根据本发明的医药制剂的制造方法中,优选第2涂布工序是利用喷墨印刷作为分配法来印刷药物的工序。

[0038] 在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序在密闭体系中进行。

[0039] 在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序中所涂布的药物涂布面积基于医药制剂中含有的药物的量来确定。

[0040] 在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序中所涂布的药物含量的相对标准偏差(RSD)小于3.8%。

[0041] 在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序中所涂布的药物或第2涂布工序中所涂布的第2药物的OEL(职业接触限值)的等级为4以上。

[0042] 根据本发明的医药制剂中的药物含量的均匀化方法包括:利用上述任意的制造方

法来制造医药制剂的工序。

[0043] 根据本发明的医药制剂的制造中的药物的飞散防止方法包括利用上述任意的制造方法来制造医药制剂的工序。

[0044] 根据本发明的医药制剂包含基剂、以及利用分配法在基剂的表面涂布的药物,基剂为片剂或胶囊剂。

[0045] 在根据本发明的医药制剂中,优选药物与黏合剂一同地利用分配法而涂布于基剂的表面。

[0046] 在根据本发明的医药制剂中,优选药物是利用喷墨印刷作为分配法而被印刷的药物。

[0047] 根据本发明的医药制剂优选具备对利用分配法而涂布的药物进行被覆的包衣。

[0048] 在根据本发明的医药制剂中,优选利用分配法而涂布的药物量为15mg以下。

[0049] 在根据本发明的医药制剂中,优选包含:以与利用分配法涂布的药物分开的方式,而利用分配法在片剂或胶囊剂的表面涂布的、与上述药物不同的第2药物或赋形剂。

[0050] 在根据本发明的医药制剂中,优选第2药物或赋形剂是利用喷墨印刷作为分配法而印刷的药物。

[0051] 在根据本发明的医药制剂中,优选利用分配法而涂布的药物含量的相对标准偏差(RSD)小于3.8%。

[0052] 在根据本发明的医药制剂中,优选药物和/或第2药物的OEL(职业接触限值)的等级为4以上。

#### 附图说明

[0053] 图1是实施例1~4的片剂的照片。

[0054] 图2是实施例5~7的片剂的照片。

[0055] 图3是表示实施例1~7的片剂的药物含量与药物的印刷面积的关系的图。

[0056] 图4是表示实施例14~15和比较例5的药物含量与残存率的关系的图。

#### 具体实施方式

[0057] 以下,对本发明的实施方式进行说明。需要说明的是,在以下的说明中,只要没有特别说明,则浓度(%)是指重量%。

[0058] 根据本发明的医药制剂的制造方法包括:使用包含药物的分配用液体、优选包含药物和黏合剂的分配用液体,利用分配法在片剂或胶囊剂的表面涂布药物的第1涂布工序。根据本发明所制造的医药制剂包含基剂、以及利用分配法在基剂的表面涂布的药物,基剂是片剂或胶囊剂。在医药制剂中,药物优选与黏合剂一同地利用分配法而涂布于基剂的表面。

[0059] 利用本发明的分配法而涂布药物的基剂是片剂或胶囊剂。片剂可以是普通片(未包衣片、膜包衣片),也可以是口腔内崩解片。但是,优选表面具有不会因含有药物的液体(分散液)、含有赋形剂的液体(分散液)这样的分配用液体而过度润湿的程度的吸湿性(吸溶剂性)。胶囊剂可以是硬胶囊剂或软胶囊剂。

[0060] 分配法根据目的或喷出方式而有多种方式。例如有空压(注射器)式、容量计量式、

非接触式(空压、压电等)、管道(日文:チュービング)式、柱塞(日文:プランジャー)式等。这些是主要在电子部件关联、汽车关联、显示器关联、电池等的制作中所应用的技术。分配法在医药品领域中,作为分注或涂布试剂之类的实验辅助性的使用方法。

[0061] 对于在电子部件关联等以往的分配法的应用领域中所用的分配用液体,微少量的粘接剂、涂覆剂、密封剂、油脂等工业材料多。但是,在本发明的领域中,分配用液体是含有药物的溶液或分散悬浮液,与上述工业材料相比,物性上更易于操作。

[0062] 利用药物向片剂的分配法的涂布特别适于涂布量为数pL至数10 $\mu$ L的情况。分配法之中,对于后面详述的喷墨印刷而言,特别适于涂布量为数pL~数10nL的情况。

[0063] [药物]

[0064] 可适用于本发明的药物如果是治疗学或预防学上有效的医药活性成分,就没有特别限定。为了使片剂以均匀的含量而含有一次给药量为15mg以下、进一步地10mg以下的药物,本发明的制造方法是特别优选的。

[0065] 作为医药活性成分,例如,雄性激素、雌性激素、肾上腺皮质激素等类固醇激素剂或者作为骨质疏松症药的活性维生素D药被认为作为少量药物的代表,但除此以外,如果是药物活性高、给药量少的成分即可,除了上述以外,可举出:催眠镇静剂、睡眠诱导剂、偏头痛剂、抗焦虑剂、抗癫痫剂、抗抑郁药、抗帕金森剂、精神神经用剂、中枢神经系统用药、局部麻醉剂、骨骼肌松弛剂、自主神经剂、退热镇痛消炎剂、解痉剂、抗眩晕剂、强心剂、心律失常用剂、降血压剂、血管收缩剂、血管扩张剂、循环器官用剂、高血脂症剂、镇咳剂、祛痰剂、镇咳祛痰剂、支气管扩张剂、止泻剂、泌尿器官用剂、止血剂、肝脏疾病用剂、痛风治疗剂、糖尿病用剂、抗组胺剂、抗生素、抗菌剂、抗恶性肿瘤剂、化疗剂等。

[0066] 除了这样的药物以外,例如,免疫系统的抗原抗体反应的抗原物质(蛋白质)、增强基于该少量的抗原所带来的免疫反应的佐剂也能够代替上述药物而涂布于片剂。明确的是能够应用于通常的少量含有制剂,对于分配法而言,操作空间小,而且能够实现密闭体系中的操作,因而对于药物的OEL(职业接触限值)为4以上的药物,只要准备好装置的设置环境就能够应用。

[0067] [分配用液体]

[0068] 本发明的分配用液体至少包含药物。分配用液体优选包含黏合剂。分配用液体的粘度、溶剂、液温等性质依据目的、条件而适当地选择。

[0069] 粘度表示流体的粘性的程度(粘着性),并由单位Pa $\cdot$ s(帕斯卡 $\cdot$ 秒)表示。关于粘度,利用根据日本药典第17版的“一般试验法的2.53粘度测定法的2.第2法旋转粘度计法”的规定的粘度测定法,并使用2.1.2单一圆筒形旋转粘度计(Brookfield型粘度计)来测定。以下的实施例中使用的液体的粘度数据是在20 $^{\circ}$ C测定的结果。

[0070] 分配用液体的粘度优选为0.5mPa $\cdot$ s~200Pa $\cdot$ s,更优选为1mPa $\cdot$ s~100Pa $\cdot$ s,进一步优选为2mPa $\cdot$ s~50Pa $\cdot$ s,进一步优选为约5mPa $\cdot$ s~200mPa $\cdot$ s。例如,如实施例中详述地,在使用Musashi Engineering公司制的AEROJET作为分配器的情况下,分配用液体的粘度优选为1.0mPa $\cdot$ s~100Pa $\cdot$ s,更优选为2.0mPa $\cdot$ s~50Pa $\cdot$ s,进一步优选为5mPa $\cdot$ s~200mPa $\cdot$ s。另外,在使用喷墨印刷作为分配法的情况下,分配用液体的粘度优选为0.5mPa $\cdot$ s~200mPa $\cdot$ s,更优选为1mPa $\cdot$ s~100mPa $\cdot$ s,进一步优选为2mPa $\cdot$ s~50mPa $\cdot$ s,进一步优选为约5mPa $\cdot$ s~50mPa $\cdot$ s。在使用喷墨印刷以外的方法作为分配法的情况下,

分配用液体的粘度优选为约50mPa·s~约200mPa·s。

[0071] 分配用液体的溶剂或分散介质也可以使用各种溶剂体系。因此,通过适当地调整涂布所需的量、粘度、溶剂(分散介质)体系,从而能够选择分配用液体的最佳配方。

[0072] 分配用液体中的药物的浓度依据目的、条件而适当地选择。从涂布药物量少的分配用液体,到浆料状的量较多的分配用液体,可以选择各种分配用液体。

[0073] 在药物溶解于溶剂体系的情况下,可以使用药物溶液作为分配用液体。在药物不溶解于溶剂体系的情况下,可以使用将药物悬浮于溶剂体系、配合后述的膜包衣剂(日文:フィルムコーティング剤)而增稠后的液体作为分配用液体。

[0074] 作为分配用液体的配方,需要选择:药物为液体的状态(药物可以溶解或悬浮分散于溶剂中)、且在直至进行喷雾涂布为止的期间没有不稳定等影响的配方体系,例如用增稠剂使药物粒子不沉降的配方。

[0075] 分配法之中,特别是关于喷墨印刷所用的分配用液体的条件,具体地在后面说明,为了制成满足分配用液体的必要条件(粘度和表面张力)的配方体系,添加(a)作为溶剂的水和/或有机溶剂、(b)用于赋予粘性的高分子(黏合剂)、以及根据情况的(c)增塑剂。为了进一步控制表面张力,有时加入(d)表面活性剂。

[0076] 作为有机溶剂,优选乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇等低级醇、丙二醇、聚乙二醇(平均分子量为2000以下的聚乙二醇),其中最优选乙醇。关于这些有机溶剂的配合比例,在以低粘度使用(b)的水溶性高分子的情况下,优选它们以10重量%~80重量%溶解,更优选以15重量%~50重量%溶解。另外,作为用于赋予粘性的高分子,优选是水溶性的。

[0077] 分配用液体优选包含在通常的片剂的膜包衣配方中所广泛使用的高分子作为黏合剂。通过使分配用液体包含膜包衣剂,从而能够在片剂或胶囊剂的表面上固定药物。作为膜包衣剂,例如有纤维素系包衣剂(羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯等)、聚乙烯醇、共聚维酮等高分子。作为用作黏合剂的水溶性高分子的例子,更具体而言,优选聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液等。其中,从粘性和物性的观点出发,更优选聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮和聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物。

[0078] 作为除了这些水溶性高分子以外出于该目的而使用的物质,源自天然的糊精、多糖类(阿拉伯胶等)也作为替代的增稠剂(附着剂)而使用,如果具有相同效果,就也可以使用。

[0079] 这些(d)水溶性高分子有多种等级,高分子的性质也不同,因而无法用分子量来准确规定。另外,作为上述分散介质,可以根据需要在水与低级醇的混合液中添加表面活性剂以降低药物溶液或分散液的表面张力。

[0080] 作为表面活性剂,优选脱水山梨糖醇脂肪酸酯(聚山梨醇酯80、非离子OP80-R、日油)、蔗糖脂肪酸酯(SURFHOPE S-1570、三菱化学食品)的HLB值为15的程度的表面活性剂。另外,使用量优选小于1%。

[0081] 作为本发明中使用的(c)增塑剂,例如在水或低级醇中溶解或混和的增塑剂是良好的,可举出:芝麻油、蓖麻油、棉籽油、大豆油、橄榄油、菜籽油、油酸、二甲基聚硅氧烷-二氧化硅混合物、中链脂肪酸甘油三酯、柠檬酸三乙酯、甘油三乙酸酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻

苯二甲酸二丁酯、丁基邻苯二甲酰基甘醇酸丁酯、聚乙二醇等,其中,优选柠檬酸三乙酯和邻苯二甲酸二丁酯。这些增塑剂作为下述的释放控制皮膜剂和肠溶性皮膜剂的增塑剂也是有效的。

[0082] 该增塑剂不仅提高高分子的制膜性,而且在药物在水-有机溶剂体系中没有充分溶解、将药物本身微细化而得的颜料墨液这样的药物液体的情况下,还具有防止在喷墨喷雾时在喷嘴头部产生的堵塞、进而防止操作中的固体成分的固化干燥的作用。

[0083] 在分配法中,一般可以使用粘度区域相当宽泛的分配用液体。分配用液体的粘度优选为 $0.5\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 200.0\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。在使用喷墨印刷作为分配法的情况下,优选以分配用液体的粘度成为 $0.5\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 200.0\text{Pa}\cdot\text{s}$ 的范围内的方式进行调整。关于喷墨印刷,如果采用近年所开发的精度良好的喷墨方法,则即使是高达 $400\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的粘度也能够涂布。

[0084] 将这些水溶性高分子用作黏合、附着和分散剂,依据药物的目的,也会使用以胶乳的形式含有作为释放控制皮膜剂而使用的乙基纤维素、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵(日文:メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル)共聚物的粉末、以及乙基纤维素、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵共聚物、及丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物的水分散液等,也可以具有一定的缓释性。

[0085] 在药物在酸性条件下存在问题的这样的情况下,有时使用作为肠溶性皮膜剂而使用的羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物等。当然可以使用乙醇、异丙醇等有机溶剂而溶解后使用,使用以胶乳的形式含有这些水不溶性高分子的水分散液也是自由的。

[0086] 另外,在药物有苦味的情况下,出于掩蔽苦味的目的,除了上述的释放控制皮膜剂和肠溶性皮膜剂以外,还可以使用作为胃溶性皮膜剂的聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物等。

[0087] [分配装置]

[0088] 如上所述地具有各种喷出方式的分配器(分配装置)之中,依据目的、条件而选择适当的分配器。例如,在涂布量多的用途中,如果考虑到排液、喷出量的范围和精度、运行分配器的系统的完成度、液体的物性(浓度、粘度、溶剂)等,则喷射式(非接触)分配器是合适的。根据分配用液体的特性、喷出液量的范围,也能够应用注射器式、容量计量式的分配器等,这些之中,也有可随时设置于X-Y机器人等而使用的装置。

[0089] 在分配器中,优选在分配用液体、即分散液或含有药物的溶液所接触的接液部使用不会引起药物的吸附等问题的材质。另外,关于分配器,优选洗涤是简单的。

[0090] 在分配法中喷出一定量的微量液体的系统中,一般使用喷嘴。喷嘴直径与分配用液体中悬浮分散的药物的大小之间的关系是重要的。考虑目标涂布量和配方等而选择喷嘴直径。作为一例,可以使用19G(0.69mm)或26G(0.25mm)的喷嘴直径。如果是通常的数 $10\mu\text{m}$ 水平的粒度的药物,则能够没有问题地以上述量规直径(日文:ゲージ径)喷出。即,不需要如喷墨式这样地进行精度良好的药物的微粒化。

[0091] [喷墨印刷]

[0092] 在使用喷墨印刷作为分配法的情况下,作为分配器,具体而言例如现在所广泛使

用的喷墨式片剂印刷机的任意机种都可以使用。非限定性地,例如可以使用IIM-4001((株)松冈机械工作所制)、DP-i1100、DP-i1300((株)SCREEN公司制)、IMS-300D(Qualicaps(株)制)、APOLLO-2000KI((株)京都制作所制)、TABREX Rev(Freund产业(株))等。优选在片剂的搬运路径(流线上)不施加多余的力的机种是优选的。

[0093] 为了使用药物以代替墨液的染料或颜料,根据本发明而使用的喷墨印刷装置要注意到溶液或分散液的稳定性等几个方面,并考虑到喷墨样式、机械的洗涤性等而进行选择。具体而言,喷墨印刷装置在结构上优选为如下的装置:关于片剂、胶囊剂的通过路径及其周边的零件,涂布液的供给和喷嘴的更换等洗涤性良好,机械的拆下洗涤部分中各种墨液(本发明中为药物或活性物质)所接触的部分少,仅需要进行少量的零件的洗涤。

[0094] 另外,喷墨样式的喷嘴头部分不仅仅限于单纯的印刷,还具有多种新功能,例如即使在喷雾量、喷雾液的粘度大的情况下也能够准确地调整的喷嘴头部分;除了印刷以外还能够涂覆片剂表面的喷嘴头部分,因此,优选的是也能够容易地装备它们的机种。

[0095] 关于喷墨印刷的墨液喷出样式,若大致划分,则有连续方式和按需喷墨方式。优选本发明的各种印刷工序以能够喷射涂布(喷墨印刷)仅所需的必要量的墨液的按需喷墨方式来进行。

[0096] 按需喷墨方式的墨液滴的喷出样式有热感式和压电式。前者是瞬时热部分地施加于墨液,后述是仅施加压力。因此,作为本发明的各种印刷工序中所用的喷墨头的样式,在不耐热的药物的情况下优选压电式。然而,在耐热的药物的情况下,热感式也可以应用。

[0097] 关于本发明中所用的含有药物的溶液或分散液的配方,如果是基本上与在印刷业界所使用的墨液相同的这样的物性(粘度、表面张力等)的溶液或分散液,则任意的配方都可以应用于本发明的制造方法。针对片剂或胶囊剂的表面的喷墨印刷的墨液配方一般被认为是片剂的膜包衣的配方的延伸。对于该膜配方而言,为了提升对片剂的黏合性和氧化钛、氧化铁类等颜料的分散性,使用羟丙甲纤维素等高分子,为了提高其制膜性而添加10~30%的增塑剂。对于喷墨式的喷雾药物溶液或分散液的配方,设为考虑了那样的膜包衣的溶液或分散液,只要适用于喷墨是即可。

[0098] 作为墨液,可以使用:应用了作为食品添加剂而使用的添加物的可食性墨液;采用了作为医药品的添加物而通常使用的原料的同样的可食性墨液。

[0099] 一般而言,作为适用于喷墨印刷装置的墨液,有使染料溶解而得的染料型和使颜料分散而得的颜料型。在通常可食性的染料或颜料、水、醇、颜料的情况下,配方中有辅助分散的粘度低的高分子和增塑剂。

[0100] 本发明的制造方法的各种印刷工序之中,在第1印刷工序中,使用上述药物的溶液或分散液来替代以往的喷墨印刷的墨液,在作为基剂的片剂或胶囊剂的表面上喷墨印刷药物。作为第1印刷工序中所用的药物溶液或分散液,有替代墨液染料而将药物溶解于溶剂的染料型、以及替代颜料而将微细化后的药物分散于分散介质的颜料型。

[0101] 在将药物的染料型的溶液(药物溶液)用作墨液而喷墨印刷药物的情况下,当药物液体涂布于片剂的表面时,溶剂和药物略微渗入片剂内部,通过溶剂蒸发,由此完成向片剂或胶囊剂表面的药物的喷墨印刷。

[0102] 在药物不溶解于溶剂的情况下,将药物的颜料型的分散液(药物分散液)用作墨液。药物分散液可以通过用各种方法将药物微细化、为了不易沉降而用高分子赋予增稠性

来制备。

[0103] 另外,关于墨液的种类,在通常的向纸面的印刷中,根据所印刷的物的目的而区分使用,但在向片剂的印刷中,从印刷的鲜明性考虑而主要使用颜料型。

[0104] 由于在药物溶液和药物分散液的任一者中,表面张力均会产生影响,因而也可以添加表面活性剂。若药物溶液或药物分散液的表面张力低,则不易成为球形,若过高,则成为微粒球状,无法用数位(日文:デジット)控制为规定的量。

[0105] 作为适用药物,活性高、且含量少(约10mg以下)的药物是适合的,当应用与墨液的配方(液性适于喷墨)类似的配方而溶解药物时,每一片以喷墨方式被喷雾规定量而能够涂布于片剂。其量依赖于配方或药物的性质。

[0106] 在通常的墨液配方中,染料或颜料的配方量约为液体的15%以下,但必须要进行以下的考虑:药物的溶解性以及制备液体的粘度和表面张力能够保持适于喷墨方式的液性。

[0107] 在本发明中所使用的药物不溶解于水、醇或其混合液的情况下,与颜料的情况同样地,机械性地进行微细化而能够分散,且必须进行处理以使得在喷墨印刷期间不会沉降。由于类固醇、活性维生素D类对水而言是难溶性的,因而需要充分地考虑取代墨液而使用的药液配方。

[0108] 在颜料型的墨液配方中,颜料的微细化是重要的墨液制备的关键点,其使用:以高压从微小流路高速喷射、喷出的用于生成纳米粒子的湿式粉碎法、使用微珠的珠磨机(MICROFLUIDIZER、JET MILL、湿式的珠磨机)等而进行处理,以使得D90成为约0.2 $\mu\text{m}$ (200nm)以下。然而,该数值是与通常的600dpi的喷墨喷嘴相关的值,其依赖于喷嘴的孔径。因此,如果增大喷嘴直径,则即使是D90为0.2 $\mu\text{m}$ 以上的粗的粒度,如果能够确保不沉降这样的液性,则能够喷雾涂布。

[0109] 染料型的墨液广泛使用于通常的对纸的印刷,但它们的耐旋光性不良,此外所喷雾的墨液的附着性因印刷对象的表面状态而变化。另外,在如口腔内崩解片这样,在水中容易崩解的这样的性质的表面上,由于液体易于渗入,而有成为印刷文字的润渗的原因的倾向,因而在通常的喷墨式印刷机中主要使用颜料型的墨液。关于染料型的墨液组合物,由于色素溶解于墨液中,因而容器、液线中的沉淀、分离少,起因于这些主要原因的问题少。此外,虽然能够通过以适宜的比例混合红、蓝、黄的色素来表现多彩的颜色,但具有由于光而褪色的缺点。

[0110] 在颜料型的墨液中,由于片剂一般是水易于渗入的表面,因而颜料残留在表面,成为鲜明的印刷状态。在本发明中,由于根据药物的性质而成为染料型或颜料型的喷墨用药物液体,因而必须要考虑到两种配方体系而进行配方化并使用。

[0111] 在通过本发明的方法来制造制剂时,可使用的高分子不仅仅是在以往的膜包衣中所使用的高分子,如果在喷墨印刷用的分配用液体中能够确保粘度(0.5~200mPa·s)和表面张力(30~80mN/m)则可以是任意的高分子。当然,这些的物性也依赖于喷嘴直径及其数量。

[0112] 另外,可使用的对象根据作为喷墨印刷对象的片剂或胶囊剂的表面的状态而不同。

[0113] 如果药物溶液是无色透明的、或者分散了的少量药物是白色的,则在向白色片剂

的喷雾中不会产生由颜色引起的问题。另外, 涸渗等的影响也没有显著出现。然而, 由于喷雾后的部位有时会因经时的稳定性而变色, 因而应事先调查药物的温湿度和光稳定性。

[0114] 就如此地利用喷墨印刷技术将含有药物的液体涂布于片剂或胶囊剂的方法而言, 压电式或热感式的任一者的液体的物性和涂布量(数pL~数10nL)均受到限制。然而, 它们是能够精度良好地涂布极少量的物质的方法。

[0115] 在用分配法涂布含有药物的液体或悬浮分散液的情况下, 由于药物粒度等不会成为问题, 因而不需要施加过滤, 但对于应用于喷墨印刷的含有药物的液体等而言, 必须利用涂布系统的结构上的过滤器过滤, 防止装置内的堵塞。所用的液用过滤器通常使用孔径 $0.6\mu\text{m}$ 的过滤器, 虽然也取决于喷嘴的孔径, 但为了避免液线中的颜料的沉降、喷嘴头处的堵塞等问题, 应当对颜料的粒径加以注意。颜料的粉碎通过以高压从微小流路高速喷射、喷出的用于生成纳米粒子的湿式粉碎法、使用微珠的珠磨机(MICROFLUIDIZER、JET MILL、湿式的珠磨机)来进行。由于粉碎后的优选粒径以D90计而为200nm以下, 因而用该孔径的过滤器进行处理。

[0116] 另外, 在喷墨印刷的情况下, 药物在溶解于作为所使用溶剂的仅有水、或者水-有机溶剂体系的情况下, 能够成为溶液而直接供于喷墨印刷, 但即使在这样的情况下, 为了防止喷嘴头的堵塞, 溶液优选在用孔径 $0.6\mu\text{m}$ 的膜过滤器过滤后使用。

[0117] 在药物是难溶性的、且不溶于作为所使用的溶剂的水、水-有机溶剂体系和有机溶剂体系的情况下, 必须实施利用上述珠磨等的微细化。所得的分散液在供于喷墨前, 与溶液的情况同样地利用 $0.6\mu\text{m}$ 的膜过滤器过滤后使用。

[0118] 在喷墨印刷的情况下, 以喷墨式进行喷雾的药物溶液或药物分散液中, 配合有水、有机溶剂(多为乙醇)、高分子、增塑剂和表面活性剂, 但也需要确认该溶液一分散液状态下的稳定性和喷雾干燥后的混合物质的稳定性。实际上也必须确认与片剂表面或片剂配方(原料混合物)的配合性。

[0119] 本发明中说明的药物涂布技术基本上是将针对片剂或印刷基板等电子部件、显示器制品、电池、甚至通常的纸等印刷物的印刷技术作为针对药物的片剂的涂布技术而应用的情况的技术, 但是该分配法不仅应用于这些, 而且还应用于: 针对生物学上的实验方法的应用等、3D打印机的技术之类的各种领域。

[0120] 在利用分配法的药物的涂布工序中, 当应用上述方法中的任意者时, 涂布液的物性等的限制不同。在分配法中, 能够单纯地根据液体的浓度、粘度等来选择各种涂布方法。

[0121] 另一方面, 在喷墨印刷的技术中, 容易将一定量的各种颜色的墨液以一定大小的着色的点的方式准确地进行喷雾涂布。此时重要的参数是墨液溶液或分散液的粘度和表面张力, 但装置的性能也是很重要的。墨液的颜色、数位的大小、该点的密度(dpi)一定程度上由装置的性能确定。

[0122] 就通常的喷墨印刷装置而言, 会打出600dpi(1英寸(2.54cm)的长度有600个点)的带有颜色的点。由于它是二维地喷雾, 因而能够在一平方英寸( $645.16\text{mm}^2$ )之中喷雾涂布360000个点

[0123] 一个液滴的大小因墨液的配方或性质而改变, 但通常是从小尺寸的1~2pL(皮升: 1mL的1/1000000)到大尺寸的数10pL。现在, 若假定以10pL进行喷墨, 假定打出600dpi的点, 则对于向直径8mm的平片的印刷而言, 能够在 $50\text{mm}^2$ 的面积(8mm的圆形)上以该喷墨印刷方

法喷雾27900个点的10pL的液体。即,能够喷雾279nL的液体。如果认为该液体的药物浓度为10重量%,则在每一片上喷雾27.9 $\mu$ g的药物。

[0124] 从这些计算可知, $\mu$ g单位的药物能够容易地喷雾涂布至每一片。但对于涂布量稍多的物质、溶解度低的物质,可以通过提高喷雾液的浓度、或者调节喷雾涂布量来应对。此外,在那样的情况下,可以通过调节喷墨的喷雾条件(喷嘴直径、电压等)而自由地控制液滴尺寸和液滴数,因而能够确保宽范围的喷雾涂布量。

[0125] 此外,对于用该喷墨方式涂布药物的方法而言,可以在一系列的喷雾涂布工序中进行多次喷墨,或者可以一次性地喷雾涂布数滴相同的药物液体。另外,能够通过将配合性差的不同药物以不同的点或面而喷雾涂布至一个片剂、分开地涂布,从而能够制作稳定的配合剂,此外,为了避免药物从片剂剥离或剥落等问题,也能够施加保护层。

[0126] 如上所述,也可知:通过运用本发明记载的分配法而取得制造片剂或胶囊剂的制造方法,由此以往的制造中无法实现的一些新的优点(活性少量药物的封入、多种药物的涂布等药物的操作法、多重涂敷等高级的喷雾包衣法)也能够同时实施。

[0127] 通常,在处理活性高的药物时,为了使该药物不会飞散并扩散到外部,必须以密闭(封入)的应对来进行制造。基本上,作业室与外部完全地屏蔽,被迫进行负压环境(犹如置于吸尘器中的环境)下的作业。特别是,担忧类固醇等药物对于女性作业员的影响,必须严格地管理作业员的选择和作业时间(也包括上述硬件)。

[0128] 在本发明的方法中,对于分配法而言,药物以溶液或悬浮分散液的方式进行处理,并将它们供于制造,从而得到预定的制剂。在液体制备的工序中,如果能够控制药物的飞散等,对于作业员暴露于药物担心变小。

[0129] 通过用本发明的方法处理药物,从而不需要将造粒、混合、固形化、包衣等规模大的设备完全地封入(密闭)的实施方式,能够进行在安全上问题少的处理。具体而言,在用通常的设备制造的不含药物的片剂或胶囊剂的表面上,用密闭体系的喷墨印刷机这样的分配装置来涂布被覆药物即可,是高效的。另外,通过将分配装置的模块设为稍负压,或者施行局部排气,从而易于形成少量药物的扩散得以抑制,而且在洗涤时也能够拆下机械的一部分而洗涤干净的结构,因此作业者暴露于药物的危险性也变小。

[0130] 对于药物含量多的制剂而言,必须通过上述高活性用的大规模的设施进行制造,但在本发明所进行的含有少量药物的制剂的制造方法中,与药物的接触可以在片剂印刷装置或检查装置这样的小的空间内进行,封入可容易地进行。

[0131] 如此地,通过根据本发明的医药制剂的制造方法来制造医药制剂,由此能够防止药物的飞散。

[0132] 如此地,在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序在密闭体系中进行。

[0133] 另外,在第1涂布工序中,虽说是喷墨式的印刷,但可以宽泛地选择喷嘴直径、喷嘴数、液体粘度等以实现:将应用于片剂印刷机的多个喷嘴排成一列,喷雾数pL水平的墨液,用电脑控制图案的印刷,甚至能够喷雾涂布再稍微多的量的溶液或分散液,进而能够滴下各种量。另外,该方式的优点是能够将多种精度良好的液滴精度良好地涂布在规定的面积。因此,其是能够精度良好地喷雾的系统,最适合于一定量的药物等向制剂的涂布,因而制剂的含量均匀性得以严格地确保。

[0134] 在喷墨印刷以外的分配法中,根据喷嘴数、涂布方式,可以使液体粘度、涂布量的

选择变宽。然而,精度良好地喷雾涂布规定量的微量的喷墨印刷在少量涂布的情况下在精度上是有利的。

[0135] 此外,对于本发明中所得的制剂(片剂或胶囊剂)而言,为了药物不均匀地存在于表面,对于难溶性的药物而言可以制成易于溶出的制剂。

[0136] 另外,在药物是难溶性的情况下,当与某种高分子一起涂布于制剂时,也可以作为固体分散体以使其非晶化后的形式,而涂布于制剂表面,能够改善溶出性。

[0137] 在药物用赋形剂稀释而作为固态制剂存在的以往的制造方法的情况下,特别是对于药物含量少的制剂而言,由于赋形剂等的影响相对较大而变得不稳定,这是制剂研究中通常见到的现象。在本发明的制法中,是制剂中药物与少量赋形剂的混合状态,在通过以不均匀存在的方式进行涂布来制成制剂的情况下,抑制了药物向赋形剂的暴露,从稳定化的角度来看也是良好的。

[0138] 另外,根据本发明的制造方法在第1涂布工序中可以包括:对利用分配法涂布的药物进行包衣的包衣工序。

[0139] 利用本发明的少量药物含有制剂的制造方法,不仅能够一定程度地赋予溶解的高分子添加物所具有的缓释效果、肠溶效果、掩蔽效果等性质,而且在包衣工序中,可以在与制剂(片剂)相同的场所施与易溶性的高分子等的保护层,同时也能够进行防止最初一定量准确地涂布的药物剥落、扩散的处理。

[0140] 另外,优选的是,根据本发明的制造方法包括利用分配法将与第1涂布工序中所涂布的药物不同的第2药物涂布于片剂或胶囊剂的表面的第2涂布工序,第2涂布工序中利用分配法而涂布的第2药物,以与第1涂布工序中利用分配法而涂布的药物分离的方式被涂布。

[0141] 由此,由于能够减少第1涂布工序中所涂布的药物与第2药物的接触,因而即使是在第1涂布工序中所涂布的药物与第2药物的配合性差的情况下也能够提高药物的稳定性。

[0142] 如此地,通过将本发明中提出的方法应用于少量药物含有制剂的制造,从而能够克服以往技术上许多困难的问题。

[0143] 如上所述,作为将少量药物准确地涂布于片剂等制剂的方法,发现了应用分配法的新的制造方法。在不进行在以往制剂的制造工序中的混合工序等中所一直进行的多余的操作的情况下,能够制造少量药物含有制剂。另外,通过应用本发明中所提出的制造方法,从而是能够安全地进行以往无法实现的活性高的药物的操作、作为能够将附加价值赋予至制剂的方法等的新的制剂的制造方法。

[0144] 若概括本发明,则如下所述。

[0145] (1) 根据本发明的医药制剂的制造方法,其包括:使用包含药物的分配用液体,利用分配法在片剂或胶囊剂的表面涂布药物的第1涂布工序。

[0146] (2) 在根据本发明的医药制剂的制造方法中,优选第1涂布工序是利用喷墨印刷作为分配法来印刷药物的工序。

[0147] (3) 根据本发明的制造方法优选包括:对第1涂布工序中所涂布的药物进行被覆的包衣工序。

[0148] (4) 在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序中所涂布的药物量为15mg以下。

[0149] (5) 优选的是,根据本发明的制造方法包括利用分配法将与第1涂布工序中所涂布的药物不同的第2药物或赋形剂涂布于片剂或胶囊剂的表面的第2涂布工序,第2涂布工序中所涂布的第2药物或赋形剂以与第1涂布工序中所涂布的药物分离的方式而被印刷。

[0150] (6) 在根据本发明的医药制剂的制造方法中,优选第2涂布工序是利用喷墨印刷作为分配法来印刷药物的工序。

[0151] (7) 在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序在密闭体系中进行。

[0152] (8) 在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序中所涂布的药物涂布面积基于医药制剂中所含有的药物的量来确定。

[0153] (9) 在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序中所涂布的药物含量的相对标准偏差(RSD)小于3.8%。

[0154] (10) 在根据本发明的制造方法中,优选第1涂布工序中所涂布的药物或第2涂布工序中所涂布的第2药物的OEL(职业接触限值)的等级为4以上。

[0155] (11) 根据本发明的医药制剂中的药物含量的均匀化方法包括:利用上述任意的制造方法来制造医药制剂的工序。

[0156] (12) 根据本发明的医药制剂的制造中的药物的飞散防止方法包括:利用上述任意的制造方法来制造医药制剂的工序。

[0157] (13) 根据本发明的医药制剂,其包含基剂、以及利用分配法在基剂的表面涂布的药物,基剂为片剂或胶囊剂。

[0158] (14) 在根据本发明的医药制剂中,药物优选是利用喷墨印刷作为分配法而印刷的药物。

[0159] (15) 根据本发明的医药制剂优选具备对利用分配法而涂布的药物进行被覆的包衣。

[0160] (16) 在根据本发明的医药制剂中,优选利用分配法而涂布的药物量为15mg以下。

[0161] (17) 在根据本发明的医药制剂中,优选包含:以与利用分配法涂布的药物分离的方式利用分配法在片剂或胶囊剂的表面所涂布的、与上述药物不同的第2药物或赋形剂。

[0162] (18) 在根据本发明的医药制剂中,优选第2药物或赋形剂是利用喷墨印刷作为分配法而印刷的药物。

[0163] (19) 在根据本发明的医药制剂中,优选利用分配法而涂布的药物含量的相对标准偏差(RSD)小于3.8%。

[0164] (20) 在根据本发明的医药制剂中,优选药物和/或第2药物的OEL(职业接触限值)的等级为4以上。

[0165] 实施例

[0166] 以下,用实施例更具体地示出本发明,但本发明并不限于这些实施例。

[0167] [实施例1~7]

[0168] 药物涂布用未包衣片的制备

[0169] 制作配合有通常广泛使用的原料的以下2种(普通片、口腔内崩解片)未包衣片,进行了利用分配法的模拟药物的涂布和含量均匀性的评价。

[0170] 普通片(F1):

[0171] 使用旋转式压片机(菊水制作所制、VIRGO),对将造粒乳糖水合物(Dilactose(注册商标)F、Freund产业制)2970g和硬脂酸镁(太平化学制:植物性)30g在聚乙烯袋中混合而得的粉末进行压片。关于片剂的大小,以直径8.0mm的切角的平片(日文:隅角の平錠)、8.0mm的切角的平片和R1.2mm的围棋子状片的形式设为每片240mg。另外,10.0mm和13.0mm的切角的平片的重量分别制成400mg和500mg。

[0172] 口腔内崩解片(OD片)(F2):

[0173] 使用旋转式压片机(菊水制作所制、VIRGO),对将造粒D-甘露醇(Granutol(注册商标)R、Freund产业制)2970g和硬脂酸镁(太平化学制:植物性)30g在聚乙烯袋中混合而得的粉末进行压片。片剂的大小根据实施例而不同,如表1所示,以直径8.0mm的切角的平片的形式设为每片240mg。

[0174] 在这些片剂的表面上,喷墨印刷包含作为药物的替代(模拟药)的食用蓝色1号(亮蓝)的色素2.0重量%和作为黏合剂的羟丙甲纤维素3.0重量%的染料。在实施例1~4中,在表1所示的各个片剂上,用具备600dpi的喷墨头的小型喷墨印刷机(松冈机械工作所制:IIM-Labo型),使用绿色的染料型的墨液(色素食用蓝色1号、食用黄色4号:酒石黄和食用红色102号以2:2:1的比例配合而成的液体(粘度约5mPa·s)),对片剂表面实施印刷面积和印刷的形状不同的印刷。另外,在实施例5~7中,用装备有600dpi的喷墨头的SCREEN公司的小型喷墨式片剂印刷机(DP-i1000),使用蓝色的染料型的墨液(食用蓝色1号为2重量%)(粘度约5mPa·s),进行了印刷面积和印刷的形状不同的3种印刷。将各实施例的片剂的印刷后的照片示于图1和图2。

[0175] [表1]

	片剂			
	种类	形状	颜色	印刷面积(mm <sup>2</sup> )
实施例1	普通(F1)	平片13mmφ	绿	78.5
实施例2	OD(F2)	平片8mmφ	绿	38.5
[0176] 实施例3	普通(F1)	围棋子状片R8mmφ	绿	19.6
实施例4	普通(F1)	平片8mmφ	绿(文字)	7.1
实施例5	普通(F1)	平片10mmφ	蓝	30.2
实施例6	普通(F1)	围棋子状片8mmφ	蓝(标志)	10.3
实施例7	普通(F1)	平片10mmφ	蓝	7.1

[0177] 模拟药的含量的评价方法

[0178] 取各个实施例中所得的印刷后的片剂的10片,将每片放入5mL的容量瓶,加入5mL的提取溶剂(水:乙腈=3:1),进行超声波处理而使其崩解。用孔径0.45μm的过滤器过滤,弃去最初的2mL,将剩余的3mL作为试样。在ODS 4.6x150mm、5μm的柱(40℃)中以20mM磷酸铵缓冲液(pH7.3):乙腈=3:1液体作为流动相,注入50μL,以亮蓝的峰的保持时间成为4分钟的方式调节流速而以600nm进行检测。标准溶液通过用100mL的提取溶剂溶解20mg的亮蓝、将其0.5mL稀释至50mL来制作。由其面积值算出定量值。将结果示于表2和表3。

[0179] [表2]

	蓝色1号(亮蓝)的含量( $\mu\text{g}$ )			
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
印刷面积( $\text{mm}^2$ )	78.5	38.5	19.6	7.07
No. 1	4.63	2.13	1.15	0.33
No. 2	4.53	2.23	1.12	0.34
No. 3	4.62	2.13	1.13	0.35
No. 4	4.55	2.23	1.14	0.33
No. 5	4.54	2.18	1.13	0.33
No. 6	4.56	2.16	1.11	0.33
No. 7	4.50	2.07	1.13	0.34
No. 8	4.46	2.19	1.16	0.33
No. 9	4.49	2.21	1.16	0.34
No. 10	4.52	2.19	1.14	0.32
平均	4.54	2.17	1.14	0.33
RSD (%)	1.2	2.3	1.6	2.3

[0180]

[0181] [表3]

	蓝色1号(亮蓝)的含量( $\mu\text{g}$ )		
	实施例 5	实施例 6	实施例 7
印刷面积( $\text{mm}^2$ )	30.2	10.3	7.1
No. 1	6.17	2.00	1.43
No. 2	6.26	2.04	1.49
No. 3	5.84	1.90	1.45
No. 4	6.31	1.93	1.48
No. 5	5.98	2.08	1.50
No. 6	6.05	2.03	1.44
No. 7	5.88	2.07	1.49
No. 8	6.12	2.11	1.45
No. 9	6.19	2.04	1.42
No. 10	6.02	2.07	1.46
平均	6.08	2.02	1.49
RSD (%)	2.6	3.3	1.9

[0182]

[0183] 对于以圆形状进行印刷的情况,药物的含量的波动(日文:ばらつき)小,结果良好。对于以文字或图形状进行印刷的情况,认为由于形状复杂,因而波动变大,在SCREEN公

司的DP-i1000的情况下,由于装置的性质而出现印刷不均,具有波动变得稍大的可能性。可知无论如何,都能够用喷墨技术波动少地涂布少量的药物。

[0184] 印刷部的面积通过直接测定圆形的直径来估算,关于文字和标志,用ImaWorks这样的轮廓测定软件来计算大概的面积。对从喷墨的喷嘴头所喷雾涂布的墨液的含量( $\mu\text{g}$ )与印刷面积的关系进行作图。如图3所示,墨液的印刷面积与色素量成比例。另外,在这7个实施例中,相对标准偏差(RSD%)为1.2至3.3。可知:在各个装置-墨液的组中形成通过原点的直线,涂布有与含有率成比例的量。在改变装置和墨液的浓度的情况下,同样地喷雾涂布面积与染料的关系是明确的,因而定量值被认为能够以相当高的精度得以确保。因此,认为在使用药物溶液代替墨液的情况也能够确保同样的精度。

[0185] 因此,在根据本发明的医药制剂的制造方法中,优选第1涂布工序中所喷墨印刷的药物的印刷面积基于医药制剂中所含的药物的量来确定。

[0186] [比较例1~3]

[0187] 与实施例同样地,使用食用蓝色1号(亮蓝)作为模拟药,制备了表4所示的配方的色素倍散粒。

[0188] 在比较例1中,以表4所示的配方将色素(模拟药)加入至黏合剂溶液,造粒而得到色素倍散粒。将该粒混合至实施例中使用的F1的Dilactose配方,以包含硬脂酸镁且以总量计成为100g的方式,充分混合并压片。这些色素倍散粒的色素(模拟药)的浓度为0.36%。

[0189] 在比较例2中,使用直接用Dilactose F将色素(亮蓝)倍散而得的物质作为色素倍散粒,将余量与F1配方(Dilactose F+硬脂酸镁)混合而制成压片粒100g。

[0190] 在比较例3中,向比较例2中制作的色素倍散粒加入水,对使色素分散后的颗粒进行干燥整粒而制成色素倍散粒,将其56mg~556mg与F1配方混合并制作压片粒,制成片剂。虽然在所有的比较例中都是手动混合,但充分地进行了混合。

[0191] [表4]

原料		比较例 1	比较例 2	比较例 3
色素倍散粒	食用蓝色1号	72mg	24mg	12mg
	羟丙甲纤维素	0.700g	-	-
	交联聚维酮	5.895g	-	-
	Dilactose F		6.643g	6.655g
色素倍散粒合计		6.667g	6.667g	6.667g
色素倍散粒的投料量		56~556mg	56~556mg	56~556mg
Dilactose F (99%) + 硬脂酸镁 (1.0%)		合计 100g	合计 100g	合计 100g

[0193] 将上述的色素倍散粒配合至以Dilactose F为中心的F1配方100g而制作压片用的颗粒。在各个比较例中,向F1配方100g中的色素倍散粒的配合量设为56mg至556mg。即,在F1-001、F1-001-3和F1-001-4中设为56mg,在F1-002、F1-002-3和F1-002-4中设为111mg,在F1-003、F1-003-3和F1-003-4中设为222mg以及在F1-004、F1-004-3和F1-004-4中设为556mg。用旋转式压片机(菊水制作所制、VIRGO)对压片用的颗粒进行压

片,以250mg的重量制作直径8.5mm的切角的平片。

[0194] 各片剂的蓝色1号的含量的分析以与实施例相同的方法进行。将结果示于表5~7。

[0195] [表5]

[0196]

	蓝色1号(亮蓝)的含量( $\mu\text{g}$ )			
	比较例1 F1-001	比较例1 F1-002	比较例1 F1-003	比较例1 F1-004
No. 1	3.13	1.92	5.55	15.21
No. 2	1.41	1.64	10.89	13.77
No. 3	1.20	2.35	5.83	16.18
No. 4	1.12	1.74	9.32	12.07
No. 5	1.68	2.88	6.59	15.77
No. 6	1.56	2.52	4.29	14.61
No. 7	4.24	1.60	5.30	11.80
No. 8	2.73	1.58	5.04	13.04
No. 9	0.99	3.94	5.92	15.13
No. 10	0.84	3.40	5.17	17.90
平均	1.89	2.36	6.39	14.55
SD	1.11	0.83	2.08	1.93
RSD(%)	58.9	35.1	32.6	13.1

[0197] 对于比较例1的片剂而言,任意配方的片剂的波动都大。特别是在含量低的批次中,RSD接近60%。

[0198] [表6]

[0199]

	蓝色1号(亮蓝)的含量( $\mu\text{g}$ )			
	比较例2 F1-001-3	比较例2 F1-002-3	比较例2 F1-003-3	比较例2 F1-004-3
No. 1	0.33	0.58	1.33	4.49
No. 2	0.33	1.08	1.68	4.22
No. 3	0.40	0.67	2.60	3.28
No. 4	0.88	0.79	1.34	3.21
No. 5	0.83	0.65	1.24	4.59
No. 6	0.36	0.82	1.21	3.39
No. 7	0.54	0.66	1.70	3.52
No. 8	0.43	0.76	1.34	3.77
No. 9	0.35	0.91	1.46	3.43
No. 10	0.32	1.14	1.11	3.92
平均	0.48	0.81	1.50	3.78
SD	0.21	0.19	0.43	0.50
RSD(%)	44.1	23.2	28.6	13.3

[0200] 对于比较例2的片剂而言,与比较例1同样地,任意配方的片剂的波动都大。

[0201] [表7]

[0202]

	蓝色1号(亮蓝)的含量 ( $\mu\text{g}$ )			
	比较例3 F1-001-4	比较例3 F1-002-4	比较例3 F1-003-4	比较例3 F1-004-4
No. 1	0.18	0.59	1.16	3.04
No. 2	0.14	0.48	1.41	3.02
No. 3	0.23	0.51	1.15	3.13
No. 4	0.25	0.54	1.04	3.02
No. 5	0.24	0.46	1.14	2.91
No. 6	0.17	0.49	1.22	3.01
No. 7	0.16	0.52	1.25	2.98
No. 8	0.14	0.45	1.08	2.96
No. 9	0.26	0.49	1.22	3.32
No. 10	0.18	0.43	1.05	2.98
平均	0.19	0.50	1.17	3.04
SD	0.05	0.05	0.11	0.12
RSD(%)	23.8	9.6	9.4	3.8

[0203] 对于比较例3的片剂,使用在Dilactose F中充分地分散有色素的物质中添加水而捏合、进行干燥而提升了色素的分散性的片剂,但在这种情况下,波动也大。然而,其中,含量高的制剂中的波动比较小。

[0204] 由实施例1~7和比较例1~3的结果可知,对于以喷墨式喷雾涂布色素而得的制剂(实施例1~7)而言,含量的波动小。另外,实施例1~7的含量与涂布面积的关系是准确的,可以通过指定面积来规定涂布量。另一方面,如比较例1~3这样地以通常的制造工序所制成的例子之中,对于比较简单的直接压片和与其接近的工序而言,波动均大。

[0205] [实施例8~11]

[0206] 在实施例8~11中,如下详述,对各种不同的未包衣片进行药物的涂布,使用干燥后的试制片,进行定量试验。

[0207] 作为分配器,使用在高速桌面机器人SHOTmini200SX (Musashi Engineering公司制)上装配有非接触喷射分配器AEROJET (Musashi Engineering公司制)的设备。向这些设备装填含有药物的液体,以各种条件在排列后的未包衣片上涂布一定量的药液,制成片剂。喷嘴直径在所有实施例中均使用19G。

[0208] 作为药物,使用利培酮(3-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)哌啶-1-基]乙基}-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮)。

[0209] 作为未包衣片,使用圆形片(M1)和片剂(F2)这两种。圆形片(M1)是将在SmartEx(用甘露醇、聚乙烯醇和低取代羟丙基纤维素进行造粒而得的颗粒、信越化学制)中加入硬脂酸镁1%作为滑润剂并混合后的颗粒以240mg进行压片而得的8mm  $\phi$ 的圆形片(M1)。片剂(F2)是将在Granutol R(造粒甘露醇)中与M1同样地加入1%的滑润剂后的颗粒以相同尺寸进行压片而得的片剂(F2)。在实施例8、10中使用圆形状(M1),在实施例9、11中使用片剂

(F2)。

[0210] 作为分配用液体,使用含有1%的药物的、含有5%的羟丙甲纤维素(TC-5R、信越化学制)的80%乙醇-水混合液。需要说明的是,该分配用液体的粘度约为50mPa·s。

[0211] 在实施例8~9中,每1次喷射涂布约1mg,在实施例10~11中,每1次喷射涂布约680μg。在各个实施例中各制作10片。

[0212] 用HPLC法进行各制剂的药物含量测定。将结果示于表8。

[0213] [表8]

	药物含量 (μg)			
	实施例8 M1-1 喷射	实施例9 F2-1 喷射	实施例10 M1-5 喷射	实施例11 F2-5 喷射
No. 1	9.55	9.72	39.36	39.73
No. 2	9.63	9.86	39.27	38.87
No. 3	9.89	9.61	39.18	39.04
No. 4	9.71	9.81	38.77	38.86
No. 5	9.82	9.94	39.37	39.55
No. 6	9.67	9.73	39.24	38.96
No. 7	9.82	9.36	39.33	38.78
No. 8	9.62	9.76	39.17	39.39
No. 9	9.80	9.87	39.05	39.85
No. 10	9.64	9.75	39.25	39.37
平均	9.72	9.74	39.20	39.24
SD	0.11	0.16	0.18	0.39
RSD(%)	1.14	1.67	0.45	0.99

[0214] [0215] 实施例8~11均得到了RSD为1%的程度、波动少的结果,判定为药物的涂布精度良好地进行。

[0216] [实施例12~13]

[0217] 在实施例12~13中,如下所详述的那样,对未包衣片进行药物的涂布,使用干燥后的试制片进行稳定性试验。

[0218] 分配器使用与实施例8~11相同的分配器。

[0219] 作为药物,使用鲁比前列酮(7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-二氟戊烷-1-基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊并[b]吡喃-5-基]庚酸)。

[0220] 未包衣片使用膜包衣片(F3FC)和未包衣片(M3)这两种。膜包衣片(F3FC)是在向结晶纤维素喷涂羟丙基纤维素(HPC-L)并造粒后而得的颗粒中加入1%的硬脂酸镁(植物性)作为滑润剂,向8mmφ的R1.2mm的片剂(重量220mg)施加羟丙甲纤维素的膜包衣5mg而得的片剂(F3FC)。未包衣片(M3)是将在结晶纤维素70%中混合交联聚维酮(XL-10)30%、用硬脂酸镁滑润后的颗粒以重量130mg进行压片而得的未包衣片(M3)。

[0221] 分配用液体的配方如表9所述。

[0222] [表9]

[0223]	原料	配方量
	鲁比前列酮	90mg
	羟丙甲纤维素 (TC-5R)	2.91g
	乙醇	21.6g
	纯化水	5.4g
	合计	30.0g

[0224] 将以表9的配方制作的分配用液体(粘度约为200mPa·s)以每次喷射约720 $\mu$ g喷射2次的方式在实施例12中涂布在膜包衣片(F3FC)上,以每次喷射约720 $\mu$ g喷射5次的方式在实施例13中涂布在未包衣片(M3)上。在各个实施例中制作5片片剂。

[0225] 确认了所得片剂的苛刻稳定性(60 $^{\circ}$ C 75%RH)。关于定量,使用LC-MS/MS(Acquity H-Class UPLC system、coupled to a Xevo TQ-S Micro Tandem Mass Spectrometer, Waters),用内标法进行测定。将结果示于表10~11。

[0226] [表10]

制剂	药物含量 ( $\mu$ g)		残存率 (%) 2周
	初始	60 $^{\circ}$ C75%RH 2周	
No. 1	4.32	4.15	96.0
No. 2	4.32	4.10	94.9
No. 3	4.35	4.32	100.1
No. 4	4.28	4.35	100.6
No. 5	4.32	4.00	92.7
平均	4.32	4.18	96.9

[0228] [表11]

制剂	药物含量 ( $\mu$ g)		残存率 (%) 2周
	初始	60 $^{\circ}$ C75%RH 2周	
No. 1	10.16	10.69	98.1
No. 2	10.98	10.75	98.6
No. 3	11.12	11.16	102.4
No. 4	10.89	11.08	101.7
No. 5	11.34	10.73	98.4
平均	10.90	10.88	99.9

[0230] 如表10~11所示,即使2周后残存率也高,表示是稳定的。特别是,实施例13虽然使用了包含与原药的配合性不良的结晶纤维素的未包衣片(M3),但在苛刻条件下即使经过2周后也是稳定的。

[0231] [比较例4]

[0232] 将作为药物的鲁比前列酮溶于溶解有羟丙甲纤维素的乙醇80%水溶液,将所得的黏合剂液体与包含乳糖水合物、玉米淀粉、结晶纤维素和交联聚维酮的混合末(日文:混合末)在高速搅拌造粒机(VG-01:powrex公司制)中进行造粒,用流化床干燥机(MP-01:powrex公司制)干燥-整粒后,加入硬脂酸镁进行滑润混合,用旋转压片机(VIRGO:菊水制作所制)进行压片。每片中的各成分的含量如表12所示。

[0233] [表12]

成分	1片中的含量 (mg)
鲁比前列酮	0.024
羟丙甲纤维素	10
乳糖水合物	140
玉米淀粉	48.8
结晶纤维素	20
交联聚维酮	10
硬脂酸镁	1.2
合计	230.024

[0235] 对于所得的片剂,与实施例12~13同样地,在60℃75%RH进行2周的严苛试验。其结果是,鲁比前列酮的初始起的残存率下降至79%。

[0236] 由实施例12~13与比较例4的结果示出,由本发明的制造方法所得的鲁比前列酮的片剂比由以往的方法所制造的片剂更稳定。

[0237] [实施例14~15]

[0238] 在实施例14~15中,改变药物的涂布量而试验稳定性。

[0239] 作为药物,使用芬戈莫德(2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇盐酸盐)を用いた。

[0240] 作为基剂,使用上述的F1、F2、M1、M2。均为重量240mg、且8mmφ的平片。

[0241] 分配器使用与实施例8~11相同的分配器。

[0242] 关于分配用液体,考虑到芬戈莫德盐酸盐的溶解性,使用TC-5R 5%的90%乙醇-水且粘度约为60mPa·s的分配用液体。

[0243] 在实施例14中,将含有2.8%原药的上述溶液以250μg/1次喷射的方式,如表13所示地喷射1次、3次或5次而涂布。在实施例15中,将含有2.8%原药的液体以每片约为15μL的方式涂布。

[0244] [比较例5]

[0245] 使用芬戈莫德盐酸盐作为药物,以表15所示的浓度制作与作为赋形剂的乳糖或甘露醇良好混合后的粉末。

[0246] 将实施例13~14的各片剂和比较例5的各粉末供于稳定性试验(60℃75%RH烘箱中3天)。分析方法以HPLC法来进行。将结果示于表13~15。

[0247] [表13]

	基剂：原药浓度 ( ) 为规定涂布量	药物含量 ( $\mu\text{g}$ )		残存率 (%)
		初始	60° C75%RH烘箱 3天	
[0248] 实施例 1 4 - 1	M2-1 (6.8 $\mu\text{g}$ ) : 0.003%	7.8	6.4	82
实施例 1 4 - 2	M2-3 (20.5 $\mu\text{g}$ ) : 0.009%	21.6	20.5	95
实施例 1 4 - 3	M2-5 (34.2 $\mu\text{g}$ ) : 0.015%	31.9	29.7	93
实施例 1 4 - 4	F1-1 (6.8 $\mu\text{g}$ ) : 0.003%	6.1	4.5	74
实施例 1 4 - 5	F1-3 (20.5 $\mu\text{g}$ ) : 0.009%	16.4	14.5	88
实施例 1 4 - 6	F1-5 (34.2 $\mu\text{g}$ ) : 0.015%	22.8	22.7	99

[0249] [表14]

	基剂：原药浓度 ( ) 为规定涂布量	药物含量 ( $\mu\text{g}$ )		残存率 (%)
		初始	60° C75%RH烘箱 3天	
[0250] 实施例 1 5 - 1	F1 (420 $\mu\text{g}$ ) 0.17%	460	454	98.6
实施例 1 5 - 2	M1 (420 $\mu\text{g}$ ) 0.18%	457	452	98.7
实施例 1 5 - 3	M2 (420 $\mu\text{g}$ ) 0.18%	456	441	96.8

[0251] [表15]

	赋形剂	药物含量或浓度			60° C75%RH 烘箱3天 残存率(%)
		初始 浓度 (%)	初始 含量 ( $\mu\text{g}$ )	60° C75%RH 烘箱3天 含量 ( $\mu\text{g}$ )	
[0252] 比较例 5 - 1	甘露醇	1.1	103.5	103.1	99.6
比较例 5 - 2	甘露醇	0.6	56.3	56.1	99.9
比较例 5 - 3	甘露醇	0.06	6.84	4.32	63.2
比较例 5 - 4	乳糖	1.0	108.6	103.1	94.9
比较例 5 - 5	乳糖	0.6	57.9	51.3	88.6
比较例 5 - 6	乳糖	0.05	6.47	3.68	56.8

[0253] 若将通过分配而在片剂之上涂布芬戈莫德盐酸盐后的制剂的稳定性结果(实施例14和15)、以及混合了芬戈莫德盐酸盐与赋形剂的粉体的稳定性结果(比较例5)以横轴为对数的药物浓度、纵轴为残存率(%)的方式进行作图,则如图4。结果是实施例14~15的片剂的稳定性远比粉体的稳定性良好。

[0254] 如表13~15所示,即使是比较例5,在药物浓度高的情况下,稳定性也良好。但是,如实施例14~15所示,对于本发明的方法而言,即使是少量的药物,稳定性也高。特别是,相比于如实施例14这样涂布量少(相对于片剂重量为0.003~0.015%)的情况,如实施例15这样涂布量多的情况的稳定性更高。另外,在比较例5中,稳定性根据赋形剂的种类而不同,对于乳糖而言,比甘露醇更不稳定,但在实施例14~15中,基剂的种类(乳糖或甘露醇)没有对

稳定性带来大的影响。

[0255] 由以上结果可知,根据本发明的制造方法,无论药物的涂布面积如何,都能够在没有大的波动的情况下涂布于片剂表面。

[0256] 另外,示出了能够将少量的药物准确地涂布于片剂。示出了本发明的方法能够应用于实际的少量药物含有制剂的制造。此外,暗示了由本发明的制造方法制成的制剂能够实现由药物的局部存在化所带来的稳定化。

[0257] 一般而言,常识是对于含有少量的药物的制剂而言,以往为了确保均匀性而混合药物与赋形剂,供于造粒等制剂化工序。然而,在该制造方法的情况下,药物被赋形剂包围而受到它们的影响,尤其在赋形剂与药物的适配性差的情况下,存在稳定性变差的倾向。对于这样的以往的方法而言,在药物含量少的情况下,稳定性进一步变差。另外,在制剂研究者之间的常识是,即使为通常用量的制剂,含量越低,药物浓度越低,则稳定性变得越差。对于本发明的制造方法而言,通过将含有药物的液体涂布于空白对照片剂上,从而药物仅与少量的黏合剂和空白对照片剂表面的赋形剂接触,并且,能够以高的药物浓度进行涂布,因而能够将制剂稳定化。

[0258] 由上述内容可知,本发明的制造方法能够应用于实际的少量药物含有制剂的制造。另外,能够在小的空间中进行药物涂布工序等,此外对于生产而言,生产用印刷机的结构本身成为比较封闭的结构,如果稍加改动则会制成不易产生药物飞散的密闭结构,则活性高的药物的操作也容易且安全地进行,优点大。

[0259] 如此地,利用本发明的医药制剂的制造方法,能够提供医药制剂中的药物含量的均匀化方法。另外,利用本发明的医药制剂的制造方法,能够提供医药制剂的制造中的药物的飞散防止方法。

[0260] 应当认为,以上所公开的实施方式和实施例在所有方面都是例示,而不是限制性的。本发明的范围不是由以上的实施方式和实施例表示,而是由权利要求的范围表示,并且包括在与权利要求的范围等同的含义和范围内的所有修改和变形。

实施例 1

实施例 2

实施例 3

实施例 4

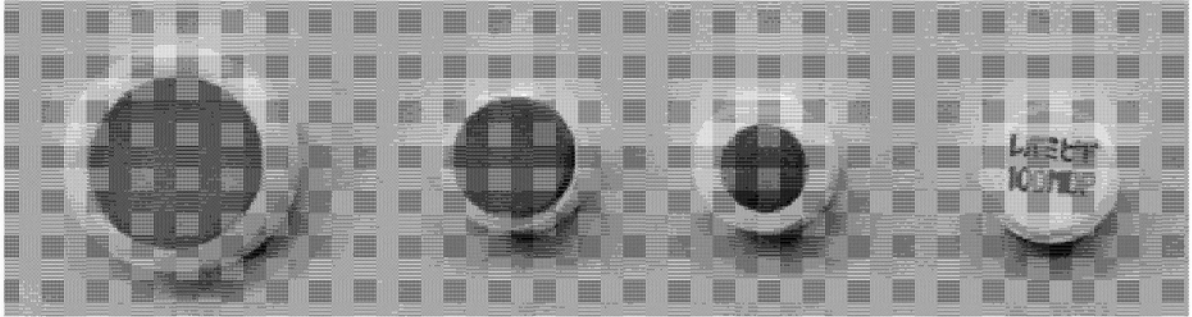


图1

实施例 5

实施例 6

实施例 7

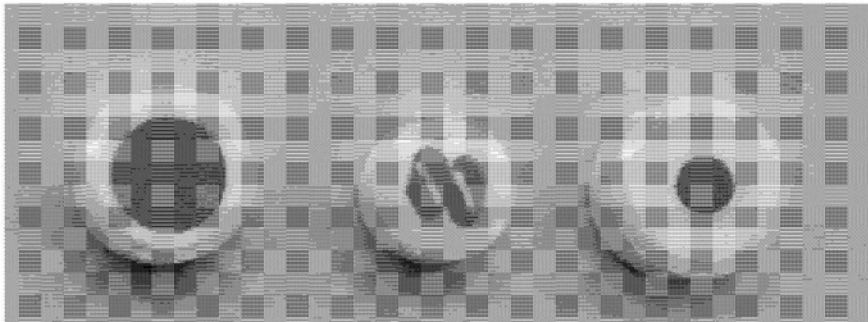


图2

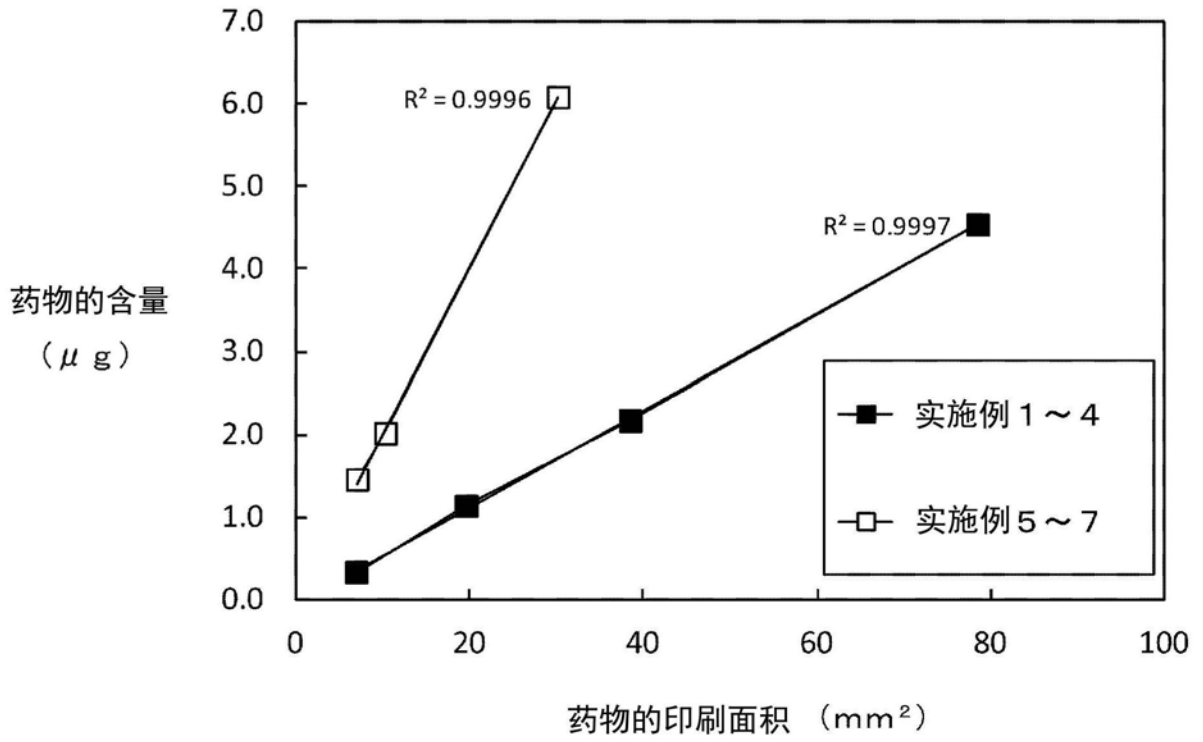


图3

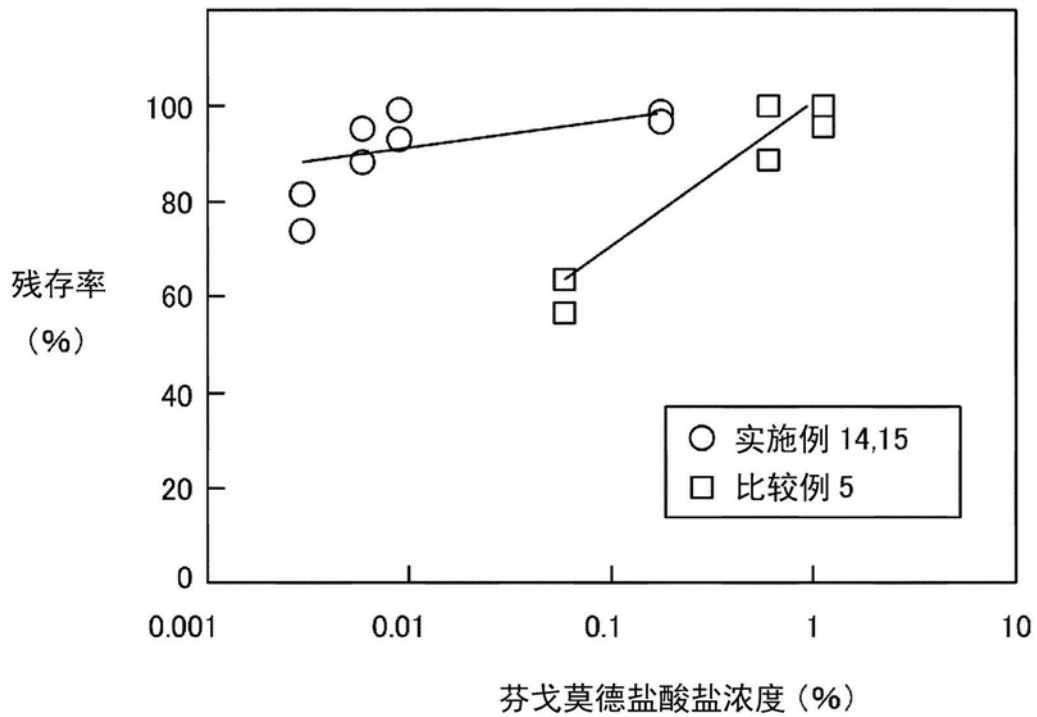


图4