



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1903182 B

(45) 授权公告日 2011.09.28

(21) 申请号 200610099177.7

审查员 孙镜沂

(22) 申请日 2006.07.31

(30) 优先权数据

2005-219766 2005.07.29 JP

(73) 专利权人 田边三菱制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 越智一树 野村达雄

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 丁业平 张天舒

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61K 9/28(2006.01)

A61K 31/14(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/34(2006.01)

(56) 对比文件

1. 1. 《三菱株式会社 Anplag 说明书》. 2002,

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 2 页

(54) 发明名称

小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂

(57) 摘要

本发明的课题在于提供一种盐酸沙格雷酯经口给药制剂,其通过小型化而容易服用。依据本发明,可以提供这样一种小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂,每一单位制剂中的盐酸沙格雷酯的含量高达 40% 以上,具有抑制压片障碍等的良好的制造性,盐酸沙格雷酯在消化道内自制剂溶出的速度快,具有良好的保存稳定性。

1. 一种片剂,其包含盐酸沙格雷酯、以及作为具有促进制剂崩解特征的添加物的羧甲基纤维素,并且每一单位片剂中盐酸沙格雷酯的含量为 40 ~ 95 重量%。
2. 如权利要求 1 所述的片剂,其含有盐酸沙格雷酯、羧甲基纤维素及结晶纤维素。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的片剂,其外加了水溶性包衣和 / 或遮光包衣。
4. 如权利要求 1 至 3 中任意一项所述的片剂,其显示在片剂中含有的盐酸沙格雷酯的 80 重量%以上在 15 分钟以内溶出的溶出行为。

小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种盐酸沙格雷酯经口给药制剂,通过将该经口给药制剂小型化,使其容易服用。

背景技术

[0002] 一般来讲,通过在原药中加入赋形剂等添加剂后进行造粒、进一步加入润滑剂等而进行压片的方法制造药品的经口给药制剂。但是,1次给药量多的药物的情况下,用于加工成制剂的添加剂量也与药物量成比例变多,其尺寸增大,且服用困难。

[0003] 盐酸沙格雷酯经口给药制剂的情况下,每1次的标准给药量为100mg。通过惯用的制剂技术制造成的盐酸沙格雷酯制剂100mg片剂(三菱制药株式会社制造的Anplag(注册商标)片剂100mg),1片中含有100mg盐酸沙格雷酯,总重量为291mg,具有直径8.8mm、厚度4.8mm的尺寸。

[0004] 因此,期望原药的含量及溶出速度保持不变,通过将经口给药制剂小型化使其容易服用。

发明内容

[0005] 本发明的课题在于,提供一种盐酸沙格雷酯经口给药制剂,通过将该制剂小型化,使其容易服用。

[0006] 本发明者为了解决该课题进行了认真的研究,结果发现:盐酸沙格雷酯由于相对来讲实际重量小,密度也非常小,故难以在小的片剂中含有大量的盐酸沙格雷酯。而且,也明确了这样的问题:盐酸沙格雷酯是附着性很强的药物,即使配合一般使用的添加剂,也引起压片时对杵臼的附着这样的压片障碍。另外发现:如果使片剂中的药物含量增加,则原药的溶解度特性对从制剂的溶出行为产生直接影响,在用于溶出试验的全部标准液中,难以提供显示快速的溶出速度的经口给药制剂。

[0007] 因此,本发明者进行了进一步的研究,结果发现:通过在盐酸沙格雷酯中添加羧甲基纤维素,将经口给药制剂小型化,可以得到与以前的经口给药制剂显示同样快的溶出速度的经口给药制剂,直至完成了本发明。

[0008] 即,本发明的要点,如下所述。

[0009] (1) 一种经口给药制剂,其包含盐酸沙格雷酯及具有促进制剂崩解特征的1种或2种以上的添加物。

[0010] (2) 如前述(1)所述的经口给药制剂,其中具有促进崩解特征的添加物,是选自纤维素衍生物、化学修饰过的淀粉或化学修饰过的纤维素衍生物、或交联聚乙烯吡咯烷酮中的1种或2种以上的添加物。

[0011] (3) 如前述(1)所述的经口给药制剂,其中具有促进崩解特征的添加物是选自Wicking型的添加物中的1种或2种以上的添加物。

[0012] (4) 如前述(3)所述的经口给药制剂,其中Wicking型的添加物是纤维素衍生物。

[0013] (5) 如前述 (1) 所述的经口给药制剂, 其中具有促进崩解特征的添加物, 是选自 Swelling 型的添加物中的 1 种或 2 种以上的添加物。

[0014] (6) 如前述 (5) 所述的经口给药制剂, 其中 Swelling 型的添加物是纤维素衍生物、化学修饰过的淀粉类或化学修饰过的纤维素衍生物。

[0015] (7) 如前述 (1) 所述的经口给药制剂, 其中具有促进崩解特征的添加物, 是选自不含有碱金属和碱土金属的添加物中的 1 种或 2 种以上的添加物。

[0016] (8) 如前述 (1) 所述的经口给药制剂, 其中具有促进崩解特征的添加物, 是低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基纤维素。

[0017] (9) 如前述 (1) 所述的经口给药制剂, 其含有盐酸沙格雷酯及羧甲基纤维素。

[0018] (10) 如前述 (1) 所述的经口给药制剂, 其含有盐酸沙格雷酯、羧甲基纤维素及结晶纤维素。

[0019] (11) 如前述 (1) ~ (10) 中任一项所述的经口给药制剂, 其中每一单位制剂中盐酸沙格雷酯的含量为 40 ~ 95 重量%。

[0020] (12) 如前述 (1) ~ (11) 中任一项所述的经口给药制剂, 其外加了水溶性包衣及/或遮光包衣。

[0021] (13) 如前述 (1) ~ (12) 中任一项所述的经口给药制剂, 其为片剂。

[0022] (14) 如前述 (1) ~ (13) 中任一项所述的经口给药制剂, 其显示的溶出行为是, 在制剂中含有的盐酸沙格雷酯的约 80 重量%以上在 15 分钟以内溶出。

[0023] (15) 一种经口给药制剂, 其中每一单位制剂中盐酸沙格雷酯的含量为 40 ~ 95 重量%, 显示的溶出行为是, 在制剂中含有的盐酸沙格雷酯的约 80 重量%以上在 15 分钟以内溶出。

[0024] (16) 如前述 (15) 所述的经口给药制剂, 其进一步含有具有促进制剂崩解特征的 1 种或 2 种以上的添加物。

[0025] (17) 如前述 (16) 所述的经口给药制剂, 其中具有促进崩解特征的添加物, 是选自纤维素衍生物、化学修饰过的淀粉或化学修饰过的纤维素衍生物或交联聚乙烯吡咯烷酮中的 1 种或 2 种以上的添加物。

[0026] (18) 如前述 (16) 所述的经口给药制剂, 其中具有促进崩解特征的添加物, 是选自 Wicking 型添加物中的 1 种或 2 种以上的添加物。

[0027] (19) 如前述 (18) 所述的经口给药制剂, 其中 Wicking 型添加物是纤维素衍生物。

[0028] (20) 如前述 (16) 所述的经口给药制剂, 其中具有促进崩解特征的添加物是选自 Swelling 型的添加物中的 1 种或 2 种以上的添加物。

[0029] (21) 如前述 (20) 所述的经口给药制剂, 其中 Swelling 型的添加物, 是纤维素衍生物、化学修饰过的淀粉类或化学修饰过的纤维素衍生物。

[0030] (22) 如前述 (16) 所述的经口给药制剂, 其中具有促进崩解特征的添加物, 是选自不含有碱金属和碱土金属的添加物中的 1 种或 2 种以上的添加物。

[0031] (23) 如前述 (16) 所述的经口给药制剂, 其中具有促进崩解特征的添加物, 是选自低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基纤维素中的 1 种或 2 种以上的添加物。

[0032] (24) 如前述 (16) 所述的经口给药制剂,其含有盐酸沙格雷酯、羧甲基纤维素及结晶纤维素。

[0033] 依据本发明,可以提供每一单位制剂中的盐酸沙格雷酯的含量高达 40 重量%以上、小型化的盐酸沙格雷酯经口给药制剂。

[0034] 依据本发明,可以提供盐酸沙格雷酯自制剂溶出的速度快的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂。

[0035] 依据本发明,可以提供一种小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂,其盐酸沙格雷酯的溶出速度快、显示水解受到抑制的良好保存稳定性。

[0036] 依据本发明,可以提供小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂,其每一单位制剂中盐酸沙格雷酯的含量高达 40 重量%以上,具有抑制压片障碍等的良好的制造性,且盐酸沙格雷酯自制剂溶出的速度快、具有抑制水解的良好保存稳定性。

附图说明

[0037] 图 1 是表示实施例 1 的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)的溶出行为的图。

[0038] 图 2 是表示以前制剂(100mg 制剂)的溶出行为的图。

[0039] 图 3 是表示实施例 2 的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)的溶出行为的图。

[0040] 图 4 是表示实施例 3 ~ 4 的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)的溶出行为的图。

[0041] 图 5 是表示实施例 5 的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)的溶出行为的图。

[0042] 图 6 是表示实施例 6 ~ 7 的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)的溶出行为的图。

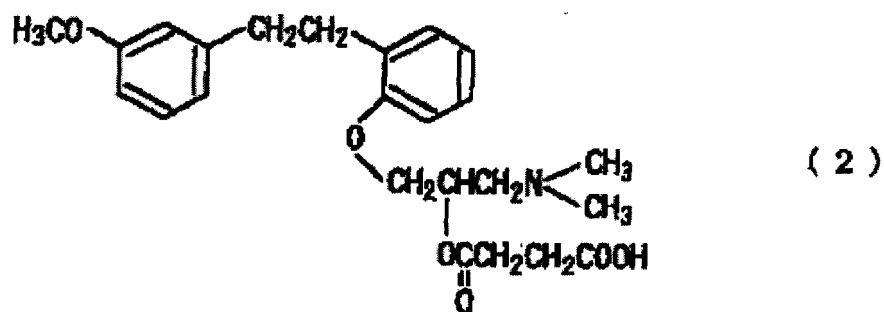
具体实施方式

[0043] 下面,详细地说明本发明。

[0044] 首先,对构成本发明的经口给药制剂的各成分予以说明。

[0045] 在本发明中使用的盐酸沙格雷酯,与用下述式表示的(±)-2-(二甲基氨基)-1-{[O-(m-甲氧基苯乙基)苯氧基]甲基}乙基氢琥珀酸酯的意义相同,通过特开昭 58-32847 号公报实施例 2 记载的制造方法可以容易地得到本化合物。为了达到本发明的目的,盐酸沙格雷酯的含量,优选每一单位制剂为 40 ~ 95 重量%,更优选为 50 ~ 90 重量%。

[0046]



[0047] 所谓本发明的“具有促进崩解特征的添加物”，一般来讲，有时也称为“崩解剂”，是指具有促进水溶液中制剂崩解性质的物质。具体地列举如下，但为了达到本发明的目的，对下面的添加物没有特别限定。

[0048] α 化淀粉、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素（下面，有时也仅称为“羧甲纤维素”）、羧甲纤维素钙、羧甲基纤维素钠、含水二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、轻质无水硅酸、结晶纤维素、结晶纤维素·羧甲基纤维素钠、小麦淀粉、大米淀粉、醋酸苯二甲酸纤维素、低取代度羟丙基纤维素、玉米淀粉、乳糖、马铃薯淀粉、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、部分 α 化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、D-甘露醇、甲基纤维素、无水柠檬酸。

[0049] 本发明的促进崩解的添加物，大致分为非修饰淀粉类（ α 化淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、羟丙基淀粉、部分 α 化淀粉等）、纤维素衍生物（羧甲纤维素、羧甲纤维素钙、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、结晶纤维素·羧甲基纤维素钠、醋酸苯二甲酸纤维素、低取代度羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素等）、化学修饰过的淀粉类或化学修饰过的纤维素衍生物（羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠等）、其他促进崩解的添加物（含水二氧化硅、交联聚乙烯吡咯烷酮、轻质无水硅酸、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、D-甘露醇、无水柠檬酸等）。其中，优选列举纤维素衍生物、化学修饰过的淀粉类或化学修饰过的纤维素衍生物及交联聚乙烯吡咯烷酮。

[0050] 该崩解剂，大致分为 Wicking 型的崩解剂和 Swelling 型的崩解剂。Wicking 型的崩解剂，由于接触角小故水的浸润速度快，且具有吸入接近崩解剂的粉体自身空隙的水量的性质。利用该水润湿性良好的性质，水立即浸透到片剂内，且具有这样的特征：通过该力破坏粒子间的结合力，使片剂中的组合物分散到水中。另一方面，Swelling 型的崩解剂具有这样的机理：崩解剂本身是不溶于水的，但是通过吸入比粉体自身的空隙大的水量而膨胀，通过该膨胀力破坏片剂。为了达到本发明的目的，对使用哪种类型的崩解剂没有特别限定。

[0051] 作为 Wicking 型的崩解剂，可以列举例如： α 化淀粉、羧甲纤维素、羧甲纤维素钠、含水二氧化硅、轻质无水硅酸、结晶纤维素、结晶纤维素·羧甲基纤维素钠、小麦淀粉、大米淀粉、醋酸苯二甲酸纤维素、玉米淀粉、乳糖、马铃薯淀粉、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、部分 α 化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、D-甘露醇、甲基纤维素、无水柠檬酸等。在本发明中的促进崩解的添加物中，优选例如有：Wicking 型的纤维素衍生物（羧甲纤维素、羧甲纤维素钙、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、结晶纤维素·羧甲基纤维素钠、醋酸苯二甲酸纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素等）。

[0052] 作为 Swelling 型的崩解剂，可以列举：羟丙基淀粉、低取代度羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮等。Swelling 型的崩解剂，由于具有优良的

崩解特性,故作为本发明中的促进崩解的添加物,是优选的添加物。更优选例如有:Swelling型的纤维素衍生物(低取代度羟丙基纤维素等)、Swelling型的化学修饰过的淀粉类或化学修饰过的纤维素衍生物(羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠等)、交联聚乙烯吡咯烷酮。

[0053] 在本发明中的“促进制剂崩解的添加物”中,为了确保盐酸沙格雷酯足够的保存稳定性,优选例如可以列举不含有碱金属(如钠等)和碱土金属(如钙等)的崩解剂。例如有: α 化淀粉、羧甲基纤维素、含水二氧化硅、交联聚乙烯吡咯烷酮、轻质无水硅酸、结晶纤维素、小麦淀粉、大米淀粉、低取代度羟丙基纤维素、玉米淀粉、乳糖、马铃薯淀粉、羟丙基淀粉、部分 α 化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、D-甘露醇、无水柠檬酸等。其中更优选列举:羧甲基纤维素、含水二氧化硅、交联聚乙烯吡咯烷酮、轻质无水硅酸、结晶纤维素、低取代度羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、D-甘露醇、无水柠檬酸。

[0054] 为了确保本制剂小型化的实现、适合的溶出行为的实现、盐酸沙格雷酯的保存稳定性、抑制压片障碍等的良好的制造性,还可以考虑与其他赋形剂的平衡而对本发明中的1种或2种促进制剂崩解的添加物的配合量(重量%)进行适当的选择。优选相对于制剂中的配合成分的总量为5~50重量%,优选5~30重量%,进一步优选10~20重量%。但是,即使在同处方、同含量的制剂中,如果制造方法(制造工艺、制造条件)不同,则由于有时显示不同的溶出行为,故制剂的配合量不应该被严格地理解。特别是造粒方法对制剂的溶出行为可以有影响。

[0055] 在本发明中所谓“含有”促进崩解的添加物,只要本添加物以能够充分发挥促进制剂崩解性质的状态含在制剂中就足够了,例如可以列举在未包衣片部存在本添加物。作为含有促进崩解的添加物的制剂之例,例如有通过将盐酸沙格雷酯和本添加物混合,其次进行造粒而制备的制剂。在服用了这样制备的盐酸沙格雷酯的制剂(片剂,散剂或颗粒剂等)时,使制剂崩解或分散到原药的粒子程度,具有盐酸沙格雷酯在生物体内容易吸收的效果。

[0056] 本发明的经口给药制剂,是含有盐酸沙格雷酯及羧甲基纤维素的经口给药制剂,优选可以列举:含有盐酸沙格雷酯、羧甲基纤维素及结晶纤维素的经口给药制剂。

[0057] 在本发明中使用的羧甲基纤维素,也称为羧甲基纤维素、纤维素羟基乙酸、CMC等,是作为粘合剂、悬浊(化)剂、粘接剂、赋形剂、崩解剂、崩解助剂等使用的添加剂。在本发明中,相对于配合成分的总量,例如可以添加5~30重量%,优选添加10~20重量%的羧甲基纤维素。

[0058] 在本发明中使用的低取代度羟丙基纤维素,称为L-HPC等,是用作增溶剂、粘合剂、包衣剂、赋形剂、分散剂、崩解剂等的添加剂。在本发明中,相对于配合成分的总量,例如可以添加0~30重量%,优选添加10~20重量%的低取代度羟丙基纤维素。

[0059] 在本发明中使用的结晶纤维素,是作为稳定剂、润滑剂、吸附剂、粘合剂、悬浊剂、包衣剂、糖衣剂、软化剂、赋形剂、分散剂、崩解剂、崩解助剂、流化剂等所使用的添加剂。在本发明中,相对于配合成分的总量,例如可以添加0~40重量%,优选添加15~25重量%的结晶纤维素。

[0060] 在此,羧甲基纤维素、低取代度羟丙基纤维素及结晶纤维素的总量,相对于配合成分的总量,优选在5~50重量%的范围。进一步优选为20~40重量%。

[0061] 本发明的经口给药制剂,在不影响本发明的目的的范围,可以使经口给药制剂中含有通常使用的任意添加剂。

[0062] 作为这样的添加剂,只要是在医学上容许的作为添加剂使用的各种添加剂就没有特别限制。作为所述的添加剂,可以列举例如:乳糖、淀粉及甘露醇等的赋形剂,羟丙基纤维素及聚乙烯醇等粘合剂,轻质无水硅酸之类的流化剂,柠檬酸之类的稳定剂,硬脂酸镁之类的润滑剂,甘味剂,保存剂、着色剂等。但不限于这些。

[0063] 而且,作为本发明中的经口给药制剂的优选组合,例如可以列举:(1) 盐酸沙格雷酯、羧甲基纤维素、结晶纤维素、乳糖及羟丙基纤维素的经口给药制剂;(2) 盐酸沙格雷酯、羧甲基纤维素、结晶纤维素、乳糖及聚乙烯醇的经口给药制剂;(3) 盐酸沙格雷酯、羧甲基纤维素、结晶纤维素、低取代度羟丙基纤维素、乳糖及羟丙基纤维素的经口给药制剂;(4) 盐酸沙格雷酯、羧甲基纤维素、结晶纤维素、低取代度羟丙基纤维素、乳糖及聚乙烯醇的经口给药制剂等。

[0064] 本发明中的经口给药制剂也可以外加水溶性包衣和/或遮光包衣。

[0065] 作为本发明中的水溶性包衣剂,例如可以列举:羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮等,优选羟丙基甲基纤维素。

[0066] 作为本发明中的遮光包衣剂,例如可以列举:氧化钛或黄色三氧化二铁等色素类,优选氧化钛。

[0067] 本发明的经口给药制剂,可以做成颗粒剂、细粒剂、散剂、片剂等剂型经口给药,但优选片剂。另外,作为片剂,例如优选包衣剂。

[0068] 以下,对本发明中所述的经口给药制剂的制造方法予以说明。

[0069] 即,作为本发明制剂的制造方法,在盐酸沙格雷酯中添加羧甲基纤维素及流化剂等添加物进行混合。然后,使用搅拌造粒机造粒后进行干燥,得到造粒的颗粒。在该颗粒上加入润滑剂,通过用旋转压片机压缩成形,得到片剂。将得到的片剂放入包衣盘内,通过喷雾包衣液,得到包衣的片剂。另外,片剂以外的各制剂的制造,可以按常规方法进行。

[0070] 根据本发明的制造方法,不产生压片障碍,可以得到显示良好的制造性的经口给药制剂。

[0071] 在此,作为压片障碍,例如可以列举:在压片过程中产生的粘附。

[0072] 所谓本发明中的“溶出行为”,是在下面条件下按照日本药典溶出试验法第2法(桨板法)得到的盐酸沙格雷酯自盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)溶出的行为。

[0073] 试验条件

[0074] 试验液量:900mL

[0075] 桨板旋转数:50 分⁻¹

[0076] 温度:37.5℃

[0077] 试验液:日本药典崩解试验液第一液(pH=1.2)、日本药典崩解试验液第二液(pH=6.8)

[0078] 本发明的盐酸沙格雷酯经口给药制剂的优选溶出行为,是在制剂中含有的盐酸沙格雷酯的约80重量%以上在15分钟以内溶出的行为,更优选约85重量%以上在15分钟以内溶出的行为。

[0079] 本发明的经口给药制剂,作为药物是有用的,具体来讲,可以作为慢性动脉闭塞症的治疗剂、慢性动脉闭塞症伴随的溃疡、疼痛及冷感的缺血性症状的改善剂、间歇性跛行的改善剂、缺血性脑血管障碍中的血栓/塞栓形成的抑制剂、带状疱疹后神经痛伴随的疼痛

的减轻剂使用。

[0080] 本发明中,将盐酸沙格雷酯作为药物有效成分使用时的给药量,根据年龄、体重、一般的健康状况、性别、饮食、给药时间、给药方法、排泄速度、药物组合、患者当时进行治疗的病况的程度,考虑这些或其他的要素而决定,例如其 1 天给药量为 100 ~ 500mg/ 人 / 日。因此,本发明的经口给药制剂,可以做成适当含有符合上述给药量的量的盐酸沙格雷酯的制剂。

[0081] [实施例]

[0082] 下面,通过实施例具体地说明本发明,但本发明不限于这些记载。需要说明的是,作为下面使用的盐酸沙格雷酯,使用通过特开昭 58-32847 号公报的实施例 2 记载的制造方法制造成的物质。

[0083] 实施例 1 :含羧甲基纤维素的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂的制造

[0084] (1) 将 56 重量 % 盐酸沙格雷酯、19 重量 % 结晶纤维素、14 重量 % 羧甲基纤维素 (NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 制造的、NS-300) 及 1 重量 % 轻质无水硅酸混合。然后,使用高速搅拌造粒机 (POWREX CORPORATION 制造的、立式制粒机),在含有 1 重量 % 柠檬酸及 2 重量 % 羟丙基纤维素的水溶液中造粒后进行干燥,得到造粒的颗粒。在该颗粒上加入 2.4 重量 % 硬脂酸镁,通过用旋转式压片机压缩成形 (直径 7.6mm),得到未包衣片。

[0085] (2) 将 3 重量 % 羟丙基甲基纤维素 (信越化学制造的、TC-5RG)、0.6 重量 % 氧化钛、0.6 重量 % 聚乙二醇 6000 及 0.4 重量 % 滑石在纯净水中溶解或分散,得到包衣液。

[0086] (3) 将由上述 (1) 得到的未包衣片放入包衣盘,通过喷雾上述 (2) 得到的包衣液得到包衣錠。

[0087] 结果可以得到 :1 片中含有盐酸沙格雷酯 100mg、总重量 178mg、直径 7.7mm、厚度 4.1mm 尺寸的经口给药制剂 ; 及 1 片中含有盐酸沙格雷酯 50mg、总重量 90mg、直径 6.6mm、厚度 3.0mm 尺寸的经口给药制剂。即,依据本发明,可以得到盐酸沙格雷酯含量为 50 重量 % 以上的经口给药制剂。

[0088] 另一方面,以前的 100mg 制剂 (三菱制药株式会社制造的 Anplag (注册商标) 片剂 100mg) 为 :1 片中的盐酸沙格雷酯的含量为 100mg,总重量为 291mg、直径 8.8mm、厚度 4.8mm 的尺寸。另外,以前的 50mg 制剂 (三菱制药株式会社制造的 Anplag (注册商标) 片剂 50mg) 为 :1 片中的盐酸沙格雷酯的含量为 50mg,总重量为 188mg、直径 7.7mm、厚度 4.1mm 的尺寸。

[0089] 因此,以前的经口给药制剂的盐酸沙格雷酯的含量为不足 35 重量 %。

[0090] 作为本发明的经口给药制剂,制造含有表 1 中所示组成的包衣片。

[0091] [表 1]

盐酸沙格雷酯	56
结晶纤维素	19
羧甲基纤维素	14
羟丙基纤维素	2
轻质无水硅酸	1

柠檬酸	1
硬脂酸镁	2.4
羟丙基甲基纤维素	3
氧化钛	0.6
聚乙二醇 6000	0.6
滑石	0.4

[0092] 实施例 2 : 含羧甲基纤维素钙的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂的制造

[0093] (1) 将 56 重量% 盐酸沙格雷酯、19 重量% 结晶纤维素、14 重量% 羧甲基纤维素钙 (NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 制造的、ECG505) 及 1 重量% 轻质无水硅酸混合。然后, 使用高速搅拌造粒机 (POWREX CORPORATION 制造的、立式制粒机), 在含有 1 重量% 柠檬酸及 2 重量% 羟丙基纤维素的水溶液中造粒后进行干燥, 得到造粒的颗粒。在该颗粒上加入 2.4 重量% 硬脂酸镁, 通过用旋转式压片机压缩成形 (直径 7.5mm), 得到未包衣片。

[0094] (2) 将 3 重量% 羟丙基甲基纤维素 (信越化学制造的、TC-5RG)、0.6 重量% 氧化钛、0.6 重量% 聚乙二醇 6000 及 0.4 重量% 滑石在纯净水中溶解或分散, 得到包衣液。

[0095] (3) 将由上述 (1) 得到的未包衣片放入包衣盘, 通过喷雾上述 (2) 得到的包衣液得到包衣錠。

[0096] 实施例 3 : 含羧甲基淀粉钠的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂的制造 (搅拌造粒)

[0097] (1) 将 56 重量% 盐酸沙格雷酯、23 重量% 结晶纤维素、10 重量% 羧甲基淀粉钠 (DMV 制、プリモジェル) 及 1 重量% 轻质无水硅酸混合。然后, 使用高速搅拌造粒机 (POWREX CORPORATION 制造的、立式制粒机), 在含有 1 重量% 柠檬酸及 2 重量% 羟丙基纤维素的水溶液中造粒后进行干燥, 得到造粒的颗粒。在该颗粒上加入 2.4 重量% 硬脂酸镁, 通过用旋转式压片机压缩成形 (直径 7.5mm), 得到未包衣片。

[0098] (2) 将 3 重量% 羟丙基甲基纤维素 (信越化学制造的、TC-5RG)、0.6 重量% 氧化钛、0.6 重量% 聚乙二醇 6000 及 0.4 重量% 滑石在纯净水中溶解或分散, 得到包衣液。

[0099] (3) 将由上述 (1) 得到的未包衣片放入包衣盘, 通过喷雾上述 (2) 得到的包衣液得到包衣錠。

[0100] 实施例 4 : 含羧甲基淀粉钠的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂的制造 (流化床造粒)

[0101] (1) 将 56 重量% 盐酸沙格雷酯、17 重量% 乳糖、7% 玉米淀粉, 使用流化床造粒机 (POWREX CORPORATION 制造的、MULTIPLEX), 在含有 1 重量% 柠檬酸及 2 重量% 羟丙基纤维素的水溶液中造粒后进行干燥, 得到造粒的颗粒。在该颗粒上加入 10 重量% 交联羧甲基纤维素钠 (DMV 制造的、アクチゾル) 及 2.4 重量% 硬脂酸镁, 通过用旋转式压片机压缩成形 (直径 7.5mm), 得到未包衣片。

[0102] (2) 将 3 重量%羟丙基甲基纤维素(信越化学制造的、TC-5RG)、0.6 重量%氧化钛、0.6 重量%聚乙二醇 6000 及 0.4 重量%滑石在纯净水中溶解或分散,得到包衣液。

[0103] (3) 将由上述(1)得到的未包衣片放入包衣盘,通过喷雾由上述(2)得到的包衣液得到包衣錠。

[0104] 实施例 5:含聚乙烯吡咯烷酮的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂的制造

[0105] (1) 将 56 重量%盐酸沙格雷酯、19 重量%结晶纤维素、14 重量%聚乙烯吡咯烷酮(ISP 制造的、Plasdone XL 10)及 1 重量%轻质无水硅酸混合。然后,使用高速搅拌造粒机(POWREX CORPORATION 制造的、立式制粒机),在含有 1 重量%柠檬酸及 2 重量%羟丙基纤维素的水溶液中造粒后进行干燥,得到造粒的颗粒。在该颗粒上加入 2.4 重量%硬脂酸镁,通过用旋转式压片机压缩成形(直径 7.5mm),得到未包衣片。

[0106] (2) 将 3 重量%羟丙基甲基纤维素(信越化学制造的、TC-5RG)、0.6 重量%氧化钛、0.6 重量%聚乙二醇 6000 及 0.4 重量%滑石在纯净水中溶解或分散,得到包衣液。

[0107] (3) 将由上述(1)得到的未包衣片放入包衣盘,通过喷雾由上述(2)得到的包衣液得到包衣錠。

[0108] 实施例 6:含交联羧甲纤维素钠的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂的制造(搅拌造粒)

[0109] (1) 将 56 重量%盐酸沙格雷酯、23 重量%结晶纤维素、10 重量%交联羧甲纤维素钠(FMC 制造的、アクチゾル)及 1 重量%轻质无水硅酸混合。然后,使用高速搅拌造粒机(POWREX CORPORATION 制造的、立式制粒机),在含有 1 重量%柠檬酸及 2 重量%羟丙基纤维素的水溶液中造粒后进行干燥,得到造粒的颗粒。在该颗粒上加入 2.4 重量%硬脂酸镁,通过用旋转式压片机压缩成形(直径 7.5mm),得到未包衣片。

[0110] (2) 将 3 重量%羟丙基甲基纤维素(信越化学制造的、TC-5RG)、0.6 重量%氧化钛、0.6 重量%聚乙二醇 6000 及 0.4 重量%滑石在纯净水中溶解或分散,得到包衣液。

[0111] (3) 将由上述(1)得到的未包衣片放入包衣盘,通过喷雾由上述(2)得到的包衣液得到包衣錠。

[0112] 实施例 7:含交联羧甲纤维素钠的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂的制造(流化床造粒)

[0113] (1) 将 59 重量%盐酸沙格雷酯、18 重量%乳糖、8%玉米淀粉,使用流化床造粒机(POWREX CORPORATION 制造的、MULTIPLEX),在含有 1 重量%柠檬酸及 2 重量%羟丙基纤维素的水溶液中造粒后进行干燥,得到造粒的颗粒。在该颗粒上加入 5 重量%交联羧甲纤维素钠(DMV 制造的、アクチゾル)及 2.4 重量%硬脂酸镁,通过用旋转式压片机压缩成形(直径 7.5mm),得到未包衣片。

[0114] (2) 将 3 重量%羟丙基甲基纤维素(信越化学制造的、TC-5RG)、0.6 重量%氧化钛、0.6 重量%聚乙二醇 6000 及 0.4 重量%滑石在纯净水中溶解或分散,得到包衣液。

[0115] (3) 将由上述(1)得到的未包衣片放入包衣盘,通过喷雾由上述(2)得到的包衣液得到包衣錠。

[0116] (试验例 1) 小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂的溶出试验

[0117] 按照日本药典溶出试验法第 2 法(桨板法)进行了由实施例 1 制造的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)和以前的制剂(100mg 制剂)的溶出试验。具体来讲,

将测定条件设定为试验液量 900mL、桨板旋转数 50 分⁻¹、温度 37.5℃。

[0118] 在此,作为小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)的试验液,使用了 pH 1.2 缓冲液(日本药典崩解试验液第一液)、pH5.0(McIlvaine 缓冲液:图 1)、pH6.8(日本药典崩解试验液第二液:图 1)。

[0119] 另一方面,作为以前制剂(100mg 制剂)的试验液,使用了 pH1.2 缓冲液(日本药典崩解试验液第一液)、pH4.0(醋酸·醋酸钠缓冲液:图 2)、pH6.8(日本药典试剂·试液的磷酸盐缓冲液(1→2):图 2)、水(日本药典纯净水)。

[0120] 在图 1 及图 2 中,表示本发明的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)及以前的制剂(100mL 制剂)的溶出速度。

[0121] 该结果表明:在由实施例 1 制造的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂中,作为有效成分的盐酸沙格雷酯的 80 重量%以上从试验开始在 15 分钟内溶出。因此表明:本发明中所述的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂,与以前的制剂相比,作为有效成分的盐酸沙格雷酯含量高,尽管被小型化,但仍是显示与以前的制剂同样快的溶出速度的药剂。

[0122] 试验例 2:小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂的溶出试验

[0123] 按照日本药典溶出试验法第 2 法(桨板法)进行了由实施 2~7 制造的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)的溶出试验。具体来讲,将测定条件设定为试验液量 900mL、桨板旋转数 50 分⁻¹、温度 37.5℃。

[0124] 在此,作为小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)的试验液,使用了 pH6.8(日本药典崩解试验液第二液)。

[0125] 其结果表明:在实施例 2~7 制造的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂中,作为有效成分的盐酸沙格雷酯的 80 重量%以上从试验开始在 15 分钟内溶出。因此表明:本发明中所述的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂,与以前的制剂相比,作为有效成分的盐酸沙格雷酯含量高,尽管被小型化,但仍是显示与以前的制剂同样快的溶出速度的药剂。

[0126] 试验例 3:保存稳定性试验

[0127] 进行了由实施例 1 制造的小型化盐酸沙格雷酯经口给药制剂(100mg 制剂)的保存稳定性试验。

[0128] 将由实施例 1 制造的制剂放入装有干燥剂的塑料容器(ポリ容器)中,在温度 40±1℃、湿度 75±5% RH 的条件下保存。从保存开始,在 1 个月、3 个月、6 个月的各个时刻取出制剂,进行了纯度试验。

[0129] 试验条件

[0130] 检测器:紫外吸光光度计(测定波长 272nm)

[0131] 柱:在内径 4.6mm、长度约 15cm 的不锈钢管中,填充 5 μm 的液相色谱用十八烷基甲硅烷基化硅胶(Inertsil ODS-3V 4.6mm φ×15cm)。

[0132] 柱温度:40℃左右的恒定温度

[0133] 流动相:水/乙腈/三氟醋酸混合液(65:35:0.05)

[0134] 流量:调整到盐酸沙格雷酯的保留时间为约 8 分钟(约 1mL/分)。

[0135] 面积测定范围:从溶剂峰之后盐酸沙格雷酯的保留时间约 2.5 倍的范围(约 20 分钟)。

[0136] 保存条件:温度 40±1℃、湿度 75±5% RH(加速试验)

[0137] 类似物质 1 :在上述条件下测定时约 6 分钟被检测的类似物质

[0138] 以得到的液相色谱的峰面积值为基础,算出相对于盐酸沙格雷酯的类似物质 1 的量,在表 2 中表示其结果。

[0139] [表 2]

试验项目		重复	一个月	三个月	六个月
纯度 试验	类似物质 1	1	0.33	0.52	0.76
		2	0.33	0.52	0.75
		3	0.32	0.54	0.74
		平均值	0.33	0.53	0.75

[0140] 通过该结果表明 :本发明的制剂显示抑制盐酸沙格雷酯的水解的良好保存稳定性。

[0141] [工业上的利用可能性]

[0142] 依据本发明,可以提供盐酸沙格雷酯的含量为 40 重量%以上的盐酸沙格雷酯经口给药制剂。而且,依据本发明,可以提供通过小型化做成容易服用的盐酸沙格雷酯经口给药制剂。

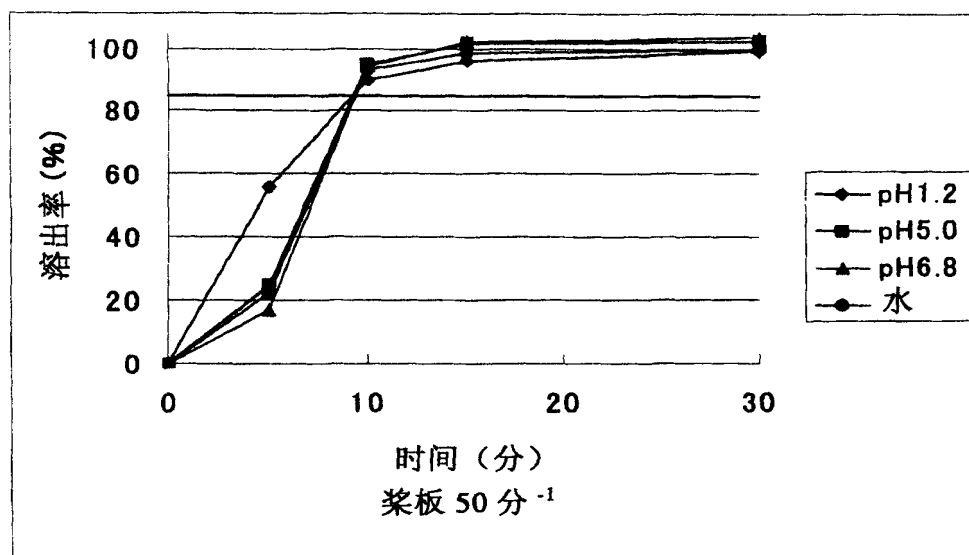


图 1

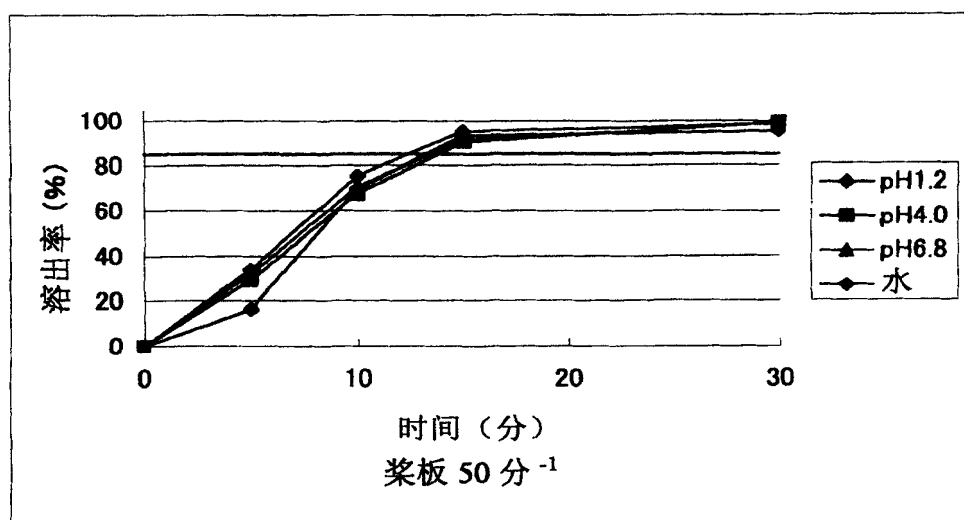


图 2

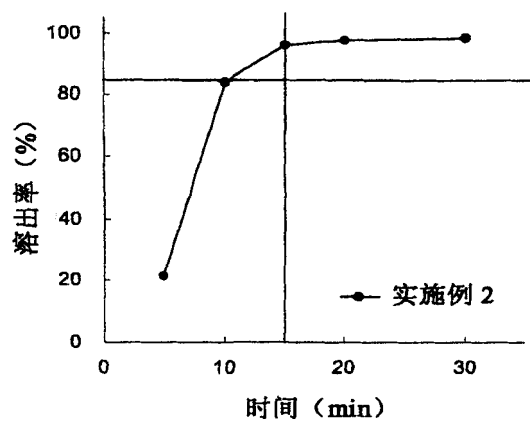


图 3

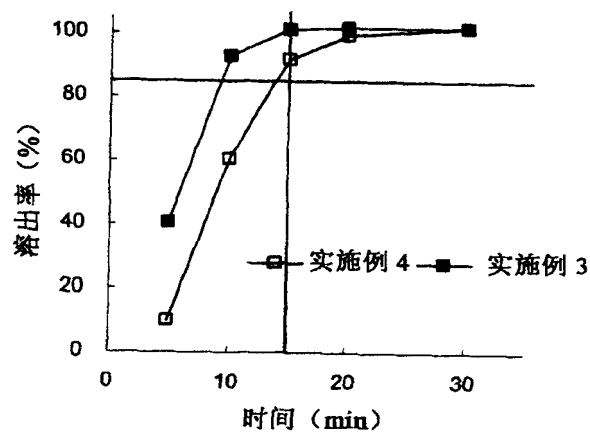


图 4

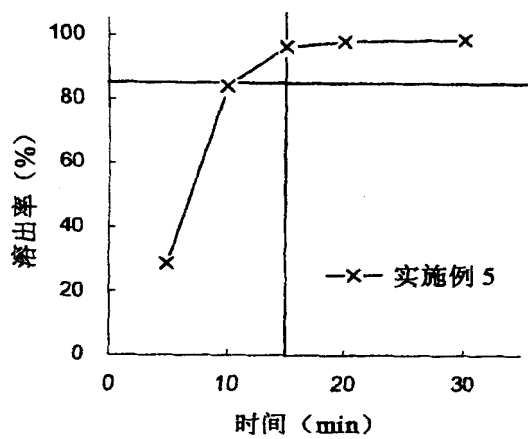


图 5

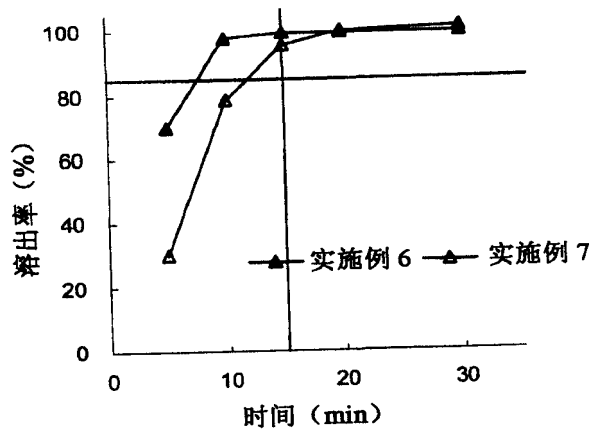


图 6