

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 9/20
A61K 47/26
A61K 47/36



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98813898.0

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 13 日 [11] 授权公告号 CN 1196476C

[22] 申请日 1998. 10. 13 [21] 申请号 98813898. 0
[30] 优先权
[32] 1998. 3. 16 [33] US [31] 60/078,761
[86] 国际申请 PCT/JP1998/004592 1998. 10. 13
[87] 国际公布 WO1999/047124 日 1999. 9. 23
[85] 进入国家阶段日期 2000. 9. 15
[71] 专利权人 山之内制药株式会社
地址 日本东京
共同专利权人 山之内药品技术股份有限公司
[72] 发明人 水本隆雄 增田义典 梶山笃司
柳泽正弘 J·R·尼沙德哈姆
审查员 于 杰

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 沙永生

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 1 页

[54] 发明名称 口腔内快速崩解片剂的制造方法
[57] 摘要

本发明涉及包含药物、糖类(A)和非晶质糖类(B),成型后加湿干燥而获得的口腔内快速崩解片剂。具体涉及使药物、糖类(A)及可转变为非晶质状态的糖类溶于医药上允许的溶剂后,从该溶液中除去溶剂,获得非晶质糖类(B)组成的混合物,使该混合物成型后加湿干燥而获得的口腔内快速崩解片剂。本发明片剂在制造过程中的加湿干燥步骤后,非晶质糖类不可逆地转变为结晶状态,这样在保存时的湿度条件下可保持稳定,而且,能够保持片剂强度的稳定。此外,由于本发明的片剂中的糖类和非晶质糖类可使用同1种,所以,可设计获得考虑到药物稳定性的制剂。另外,通过使用常用造粒机和压片机的制造方法能够获得本发明片剂。

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

1. 口腔内快速崩解片剂的制造方法，包括以下步骤：

5 (1)混合药物、糖类(A)及非晶质糖类(B)的步骤，其中所述的非晶质糖类(B)通过使可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂后从该溶液中除去溶剂并干燥而制得，其中所述医药上允许的溶剂选自水和醇，并且所述非晶质糖类(B)的添加量为整个制剂的 2~20 重量/重量%；

(2)成型为片剂的步骤；

10 (3)在步骤(2)之后加湿所述片剂的步骤，其中加湿在湿度为 50~90RH%、温度为 20~40℃的条件下进行；

(4)在步骤(3)之后干燥所述片剂的步骤，以除去非晶质糖类因加湿而吸收的水分。

2. 如权利要求 1 所述的口腔内快速崩解片剂的制造方法，其特征在于，所述的非晶质糖类(B)通过将可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂、并对所形成的溶液进行喷雾干燥而制得。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的口腔内快速崩解片剂的制造方法，其特征在于，使可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂，对药物及/或糖类(A)喷雾该溶液以进行覆盖及/或造粒。

20 4. 如权利要求 1 或 2 所述的口腔内快速崩解片剂的制造方法，其特征在于，所述药物的用量是治疗有效量，所述非晶质糖类(B)的添加量对应于前述糖类(A)为 2~20 重量/重量%。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的口腔内快速崩解片剂的制造方法，其特征在于，非晶质糖类(B)通过冷冻干燥法及/或各种造粒法制得。

25 6. 如权利要求 1 或 2 所述的口腔内快速崩解片剂的制造方法，其特征在于，所述的糖类(A)选自乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露糖醇、赤藓醇中的一种或多种。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的口腔内快速崩解片剂的制造方法，其特征在于，所述的非晶质糖类(B)选择葡萄糖、乳糖、麦芽糖、山梨醇、海藻糖、乳糖醇、果糖。

30 8. 如权利要求 1 或 2 所述的口腔内快速崩解片剂的制造方法，其特征在于，所述片剂的硬度为 3.1~9.1kp。

口腔内快速崩解片剂的制造方法

5 技术领域

本发明涉及口腔内快速崩解片剂及其制造方法。

背景技术

以往，经口服用的药物剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂和散剂等。但是，
10 这些剂型在服用时存在几个问题。例如，吞咽力较弱的老人和幼儿在服用片剂和胶囊剂时，很难吞下，甚至出现因咽喉和食道被堵而不愿意服用的现象。此外，颗粒剂和散剂因残留在口腔内未咽下，在服用时病人被呛着等原因，同样会出现不愿意服用的现象。由于上述现象的出现导致服用的顺从性减少，所以，希望开发出易于服用的制剂，在这种背景下，人们开始口腔内崩解型制剂的研究和开发。
15

例如，R. P. Scherer 公司生产了“Zydis®”，由于该制剂是利用冷冻干燥法制得的，所以，需要冷冻干燥机等特别的制造设备。而且，由于该制剂的片剂强度较小，所以，很难从 PTP(Press Through Package)的凹处挤出，而且，由于不容易取出，所以，不适合老人服用。

20 此外，也有不使用冷冻干燥法，而是通过压片法制造口腔内快速崩解片剂的报道。例如，日本专利公开公报平 6-218028 号(同族专利 EP590963)中记载了用水等混合药物、赋形剂和粘合剂等混合物，然后压缩湿润粉体，干燥后制得的口腔内快速崩解片剂。但是，为防止压缩时粉体粘合在冲头上等，需要压缩前可在片剂表面涂布润滑剂的特殊的压片机。日本专利公开公报平 5-
25 271054 号(同族专利 EP553777)中记载了以较小压力将包含药物、糖类和可润湿糖类的数量的水分的混合物压成片后，干燥而制得的口腔内快速崩解片剂。此外，国际公开公报 W093/15724(同族专利 EP627218)中也记载了同样的湿式压片后干燥制得的口腔内快速崩解片剂。但是，这些方法都直接使用了湿式压片的方式，都有原料残留在冲头上的问题，存在需要改进的地方。

30 本发明者们在先发明的国际公开公报 W095/20380(同族专利 US5, 576, 014)中记载了用成型性较高的糖类对成型性较低的糖类进行造粒后，用普通的压片

机压制颗粒而获得的口腔内快速崩解片剂。利用该方法，虽然在实际使用上的大问题少了许多，但需要至少 2 种糖类的组合，所以，受到在不同情况下因与药物的相互作用(例如，配比变化等)有所不同而需使用不同糖类的限制。因此，希望开发出不受糖的种类限制，例如，即使用 1 种糖也能够制得的口腔内快速崩解片剂及其制造方法。

此外，作为口腔内快速崩解片剂，还公开了记载了以下制造方法的专利或文献。

例如，日本专利公开公报平 9-48726 号记载了将药物和糖类及/或水溶性高分子的混合物装入片模中，在较小的压力下压缩后，加湿干燥的方法。但是，这种方法不是使非晶质糖类结晶化的制剂，而是利用片模制剂，所以，无法大量生产。

日本专利公开公报 8-291051 号记载了在较小的压力下，用压片机压缩药物和水溶性高分子及糖类的颗粒后，加湿干燥的方法。但是，该方法是利用水溶性高分子的吸湿作用提高片剂表面的硬度，由于实际上需要在非常高的湿度条件下加湿，所以，片剂与片剂可能会固着在一起。

日本第 13 届药剂学会演讲摘要第 116 页记载了对药物、甘露糖醇和白糖水溶液进行冷冻干燥，用回转式压片机将制得的非晶质白糖混合粉末压片成型，再将获得的片剂放置在一定环境(25℃，34RH%)使其陈化的方法(1998 年 3 月 5 日发行)。但是，糖类具体是指通过冷冻干燥可获得的糖类，对此范围以外的糖类无任何记载。

发明的揭示

本发明的目的是提供用普通造粒机和压片机就可制得的、片剂强度有所提高、制剂更稳定的口腔内快速崩解片剂及其制造方法。

本发明者们对糖的物理特性进行研究后发现，根据糖的种类，使糖的水溶液喷雾干燥，或将糖的水溶液作为粘合剂造粒时，所用的糖发生非晶质变化。进一步研究后发现，如果加湿干燥非晶质化的糖，则该非晶质化的糖转变为结晶状态，这样片剂硬度就有所提高，制得具有希望的片剂硬度的口腔内崩解片剂，从而完成了本发明。

即，本发明涉及包含药物、糖类(A)和非晶质糖类(B)，成型后加湿干燥而获得的口腔内快速崩解片剂。具体来讲，本发明涉及将药物、糖类(A)和可转

- 变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂后，从该溶液中除去溶剂，干燥后获得非晶质糖类(B)的混合物，使该混合物成型后加湿干燥制得的口腔内快速崩解片剂。此外，本发明还涉及将药物、糖类(A)和可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂后，对该溶液进行喷雾干燥后获得非晶质糖类(B)的混合物，使该混合物成型后加湿干燥制得的口腔内快速崩解片剂。本发明特别涉及使可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂，对药物及/或糖类(A)喷雾该溶液，使其被非晶质糖类(B)覆盖及/或造粒而形成的覆盖物及/或造粒物成型后，加湿干燥而获得的口腔内快速崩解片剂。
- 10 本发明所用的药物只要是可作为医药活性组分使用的药物即可，对其无特别限定。这些医药活性组分包括催眠镇静剂、睡眠导入剂、抗焦虑药、抗癫痫药、抗抑郁药、抗帕金森氏病药、精神神经用药、中枢神经用药、局部麻醉剂、骨骼肌松弛剂、植物神经剂、解热镇痛消炎剂、镇痉剂、镇晕剂、强心剂、心律不齐用药、利尿剂、降压剂、血管收缩剂、血管扩张剂、循环系统用药、高脂血症用药、呼吸促进剂、镇咳剂、去痰剂、镇咳去痰剂、支气管扩张剂、止泻剂、整肠剂、消化性溃疡用剂、健胃消化剂、抗酸剂、泻药、利胆剂、消化系统用药、肾上腺激素、激素、泌尿系统用药、维生素、止血剂、肝病用药、痛风治疗剂、糖尿病用药、抗组胺剂、抗生素、抗菌剂、抗恶性肿瘤剂、化疗剂、综合感冒用药、滋补保健用药、骨质疏松症用药等。这些药物的用量只要是一般的治疗有效量即可，对其无特别限定，一般在制剂的 50 重量/重量%以下，较好在 20 重量/重量%以下。
- 15 20

本发明用于味道不佳的药物时，最好采取适当的味觉遮蔽处理(例如，W092/09275)。

- 25 本发明用于缓释药物时，最好采用公知的方法，形成控制药物释放的粒子这样的缓释处理(例如，CA2038400-0)。

另外，由于本发明能够在口腔内崩解并溶解后服用，所以，根据需要还可用于药物被口腔吸收的情况。

- 30 本发明所用的糖类(A)只要是一般医药上允许的糖类即可，对其无特别限定。这种糖类(A)最好是可在口腔内溶解的糖或糖醇。包括乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露糖醇、赤藓醇等。糖类(A)可 1 种或 2 种以上组合使用。此外，本发明的快速崩解片剂中的糖类(A)由于具有在口腔内溶解的赋形剂的作用，所

以，一般糖类(A)在本发明的快速崩解片剂中的添加量只要是达到上述效果的有效量即可，对其无特别限定。糖类(A)的添加量可根据药物用量作适当调整。即，药物用量较少时，糖类(A)的添加量增加，药物用量较多时，糖类(A)的添加量减少。此外，糖类(A)的添加量还依赖于片剂的大小，可根据与其他赋形剂的配比作任意的调整。

本发明的“非晶质糖类(B)”一般是指医药上允许的非晶质状态或可转变为非晶质状态的糖类。这种非晶质糖类(B)通过使可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于水、醇等医药上允许的溶剂后，从该溶液中除去溶剂，然后干燥而获得。除去溶剂的方法可采用制剂时常用的方法，对其无特别限定。这些方法包括喷雾干燥法、冷冻干燥法或流化床造粒法、搅拌造粒法、滚动造粒法等各种造粒方法。从产率方面考虑，较好的是喷雾干燥法或各种造粒法。其中，更好的是各种造粒法中，使可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的水和醇等溶剂形成粘合剂，再用 2 液压喷嘴对药物及/或糖类喷雾上述粘合剂，在覆盖或造粒时达到非晶质化的方法。在采用上述方法时，也可使能够转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂，在造粒前对药物及/或糖类(A)喷雾上述溶液，使其被非晶质糖类(B)覆盖再造粒。非晶质糖类(B)包括葡萄糖、乳糖、麦芽糖、山梨醇、海藻糖、乳糖醇、果糖等。这些非晶质糖类(B)可单独使用也可 2 种以上组合使用。所以，本发明中的“非晶质糖类”实质上是指非晶质状态或可转变为非晶质状态的糖类。在非晶质化时包含部分不处于非晶质状态的情况也包括在本发明中。非晶质糖类(B)的添加量对应于前述糖类(A)为 2~20 重量/重量%，或为整个制剂的 2~20 重量/重量%。

本发明使用非晶质化糖的优点在于，加湿干燥后，易于提高片剂强度。一般，非晶质化糖的临界湿度较低，在进行加湿时，非晶质化糖能够以吸湿程度较低的湿度加湿，而且，吸湿水分周围的糖粒子表面被部分溶解，在其后的干燥过程中，因糖粒子间互相凝固而使片剂强度提高。另一方面，与本发明相比，仅用结晶状态的糖类制得片剂时，在较低的加湿条件下，由于不能够充分吸湿，所以，片剂强度难以提高，为使糖充分吸湿而在高加湿条件下进行处理时，片剂间可能固结，但实际操作时有困难。

本发明使用非晶质化糖的另一优点在于，由于非晶质化糖可通过加湿干燥过程发生不可逆的结晶化，所以，干燥后的片剂具有较高的临界湿度。其结果

是，相当于保存时的湿度，片剂强度能够保持稳定。而且，由于也可仅用结晶状态和非晶质状态中的1种糖制备片剂，所以，因糖类与药物的配比变化而导致糖类在使用上的限制也可避免。

5 本发明中的“成型”是指为了维持所希望的形状，在最低限度的压力之上获得片剂等形状。在成型过程中，可使用单冲压片机或回转式压片机等常用压片机。

本发明中的“加湿”是指加湿步骤在与其后干燥步骤组合进行时，使片剂强度提高的加湿步骤。加湿条件一般由包含药物、糖类(A)、非晶质糖类(B)的混合物的表观临界相对湿度决定，加湿至该混合物的临界相对湿度以上。例如
10 湿度一般为300~100RH%，较好为50~90RH%。此时的温度一般为15~50℃，较好为20~40℃。本发明的加湿步骤的意义在于，处于非晶质状态的糖类转变为结晶状态，使片剂强度有所提高，并使制剂更稳定。

本发明中的“干燥”是指除去处于非晶质状态的糖因加湿而吸收的水分的步骤。干燥条件只要是一般可除去水分的条件即可，对其无特别限定，例如，
15 在10~100℃的温度下，较好为20~60℃的温度。

本发明的口腔内快速崩解片剂中还可包含崩解剂、稳定剂、粘合剂、稀释剂、润滑剂等各种医药上允许的赋形剂。

以下，对本发明的口腔内快速崩解片剂的制造方法进行说明。

本发明的制造方法是混合药物、糖类(A)和非晶质糖类(B)，使混合物成型
20 后，加湿干燥的方法。具体来讲，本发明的制造方法是使药物、糖类(A)及可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂后，从溶液中除去溶剂并干燥而获得的非晶质糖类(B)组成的混合物成型后，加湿干燥的方法。本发明的制造方法还包括使药物、糖类(A)及可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂后，喷雾干燥上述溶液而获得的非晶质糖类(B)
25 组成的混合物成型后，加湿干燥的方法。本发明的制造方法进一步包括使可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂形成粘合剂，再用2
2 液压喷嘴对药物及/或糖类(A)喷雾，使其被非晶质糖类(B)覆盖及/或造粒而形成的覆盖物及/或造粒物成型后，加湿干燥的方法。

组分中的“药物”、“糖类(A)”和“非晶质糖类(B)”的含义及其较好例子等，以及为制造本发明的口腔内快速崩解片剂而采用的处理方法中的“成型”、“加湿”和“干燥”的含义及其较好的实施状态等都如前所述。

30

- 本发明中除去溶剂的方法只要是制剂时常用的方法即可，对其无特别限定。这些方法包括喷雾干燥法、冷冻干燥法或流化床造粒法、搅拌造粒法和滚动造粒法等各种造粒法。从产率方面考虑，较好的是喷雾干燥法或各种造粒法。其中，更好的是各种造粒法中，使可转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的水和醇等溶剂形成粘合剂，再用 2 液压喷嘴对药物及/或糖类(A)喷雾上述粘合剂，在覆盖或造粒时达到非晶质化的方法。在采用上述方法时，也可使能够转变为非晶质状态的结晶状态的糖类溶于医药上允许的溶剂，在造粒前对药物及/或糖类(A)喷雾上述溶液，使其被非晶质糖类(B)覆盖再造粒。
- 10 本发明的制造方法中，还可在所谓的制剂过程中添加崩解剂、稳定剂、粘合剂、稀释剂、润滑剂等各种医药上允许的赋形剂。

对附图的简单说明

- 图 1 是本发明的片剂的硬度经时稳定性示意图。图中，横轴表示时间，纵轴表示片剂硬度。

实施发明的最佳状态

- 以下，例举实施例对本发明进行说明，但本发明并不仅限于此。此外，评估本发明片剂的片剂强度和口腔内崩解时间，考虑到这些项目受添加的药物的影响较小，所以，片剂中可不包含药物。

实施例 1

- 混合 602g 甘露糖醇和 602g 乳糖，用筛子(14 筛目)过筛。然后，以 433g 葡萄糖水溶液(15w/v%)作为粘合剂，用流化床造粒机造粒。此时，157g 前述水溶液以 2.5kg/cm²的喷雾压力覆盖前述混合物，其后，以 1.5kg/cm²的喷雾压力造粒。造粒物干燥后，混入 10g 薄荷矫味剂、12g 硬脂酸、10g 硬脂酸镁，用回转式压片机压成每片为 540mg 的片剂(片剂硬度 1.4kp(n=5))。接着，将片剂保存在温度为 35℃、相对湿度为 85RH%的恒温恒湿机中，历时 20 分钟。最后，在 50℃的温度下(湿度为 30%)干燥 15 分钟，获得本发明的片剂。所得片剂的硬度为 9.1kp，在口腔内的崩解时间为 17 秒。

实施例 2

350g 乳糖(Domo 牛奶株式会社制)以 175g 乳糖水溶液(10w/v%)作为粘合剂,用流化床造粒机(大川原制作所制)造粒。此时,70g 前述水溶液以 $2.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 的喷雾压力覆盖乳糖,然后,以 $1\text{kg}/\text{cm}^2$ 的喷雾压力造粒。造粒物干燥后,混入 0.5%硬脂酸镁,用回转式压片机压成每片为 300mg 的片剂($\phi 10\text{mm}$, 10mmR),片剂硬度 2.3kp ($n=5$)。接着,将片剂保存在温度为 25°C 、相对湿度为 75RH%的恒温恒湿机(Tabiespec 株式会社制, PR-35C)中,历时 19 小时。最后,在 25°C 的温度下(湿度为 50%)干燥 2 小时,获得本发明的片剂。所得片剂的硬度为 4.1kp ($n=5$),在口腔内的崩解时间为 20 秒。

10

实施例 3

用筛子(20 筛目)过筛 378g 甘露糖醇(东和化成工业株式会社制)后,以 133g 含水结晶葡萄糖(日本食品化工株式会社制)水溶液(15w/v%)作为粘合剂,用流化床造粒机(大川原制作所制)造粒。此时,50g 前述水溶液以 $2.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 的喷雾压力覆盖甘露糖醇,然后,以 $1.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 的喷雾压力造粒。此时,用差示扫描热量分析装置(以下简称为 DSC)确认葡萄糖结晶的吸热峰的存在(葡萄糖为非晶质糖)。然后,在造粒物中混入 0.5%硬脂酸镁,以 0.18 吨/冲的压片力用回转式压片机压成每片为 150mg 的片剂($\phi 8\text{mm}$, 9.6mmR),片剂硬度 2.0kp ($n=5$)。接着,将片剂保存在温度为 25°C 、相对湿度为 70RH%的恒温恒湿机(Tabiespec 株式会社制, PR-35C)中,历时 24 小时。最后,在 30°C 的温度下(湿度为 40%)干燥 2 小时,获得本发明的片剂。所得片剂硬度 5.4kp ($n=5$),口腔内崩解时间为 20 秒。用 DSC 测定所得片剂,确认葡萄糖结晶的吸热峰的存在,确认葡萄糖的结晶化。

15

20

实施例 4

用筛子(20 筛目)过筛 425.25g 赤藓醇(日研化学株式会社制)后,以 150g 麦芽糖(商品名: Sanmalt-S, 林原商事株式会社制)水溶液(15w/v%)作为粘合剂,用流化床造粒机(大川原制作所制)造粒。此时,60g 前述水溶液以 $3.0\text{kg}/\text{cm}^2$ 的喷雾压力覆盖赤藓醇,然后,以 $1.4\text{kg}/\text{cm}^2$ 的喷雾压力造粒。接着,在造粒物中混入 0.5%硬脂酸镁,以 0.3 吨/冲的压片力用回转式压片机压成每片为 150mg 的片剂($\phi 8\text{mm}$, 9.6mmR),片剂硬度 2.0kp ($n=5$)。然后,将片剂保存在

30

温度为 25℃、相对湿度为 70RH% 的恒温恒湿机 (Tabiespec 株式会社制, PR-35C) 中, 历时 24 小时。最后, 在 30℃ 的温度下 (湿度为 40%) 干燥 2 小时, 获得本发明的片剂。所得片剂的硬度为 7.6kp (n=5), 口腔内的崩解时间为 20 秒。

5 实施例 5

用筛子 (20 筛目) 过筛 360g 甘露糖醇 (东和化成工业株式会社制) 后, 以 266g 果糖 (林原商事株式会社制) 水溶液 (15w/v%) 作为粘合剂, 用流化床造粒机 (大川原制作所制) 造粒。此时, 通过 DSC 发现造粒物中果糖结晶的吸热峰消失, 这样可确认果糖为非晶质糖。然后, 在造粒物中混入 0.5% 硬脂酸镁, 以 0.06 吨/冲的压片力用回转式压片机压成每片为 150mg 的片剂 ((ϕ 8mm, 9.6mmR), 片剂硬度 1.1kp (n=5))。接着, 将片剂保存在温度为 25℃、相对湿度为 70RH% 的恒温恒湿机 (Tabiespec 株式会社制, PR-35C) 中, 历时 12 小时。最后, 在 40℃ 的温度下干燥 2 小时, 获得本发明的片剂。所得片剂的硬度为 5.6kp (n=5), 口腔内的崩解时间为 15 秒。

15

实施例 6

380g 乳糖 (Domo 牛奶株式会社制) 以 133g 乳糖醇 (东和化成工业株式会社制, Milhen) 水溶液 (15w/v%) 作为粘合剂, 用流化床造粒机 (大川原制作所制) 造粒。此时, 通过 DSC 发现造粒物中乳糖醇结晶的吸热峰消失, 这样可确认乳糖醇为非晶质糖。然后, 在造粒物中混入 0.5% 硬脂酸镁, 以 0.1 吨/冲的压片力用回转式压片机压成每片为 150mg 的片剂 ((ϕ 8mm, 9.6mmR), 片剂硬度 1.0kp (n=5))。接着, 将片剂保存在温度为 25℃、相对湿度为 70RH% 的恒温恒湿机 (Tabiespec 株式会社制, PR-35C) 中, 历时 12 小时。最后, 在 40℃ 的温度下干燥 2 小时, 获得本发明的片剂。所得片剂的硬度为 3.7kp (n=5), 口腔内的崩解时间为 15 秒。用 DSC 对所得片剂进行测定, 确认乳糖醇结晶的吸热峰, 确认乳糖醇的结晶化。

20

25

实施例 7

380g 含水结晶葡萄糖 (日本食品化工株式会社制) 以 133g 海藻糖 (林原商事株式会社制) 水溶液 (15w/v%) 作为粘合剂, 用流化床造粒机 (大川原制作所制) 造粒。然后, 在造粒物中混入 0.5% 硬脂酸镁, 以约 0.1 吨/冲的压片力用回转

30

式压片机压成每片为 150mg 的片剂($\phi 8\text{mm}$, 9.6mmR), 片剂硬度 1.0kp(n=5))。接着, 将片剂保存在温度为 25℃、相对湿度为 70RH% 的恒温恒湿机(Tabiespec 株式会社制, PR-35C)中, 历时 12 小时。最后, 在 40℃ 的温度下干燥 2 小时, 获得本发明的片剂。所得片剂的硬度为 4.3kp(n=5), 口腔内的崩解时间为 20 5 秒。

实施例 8

用筛子(20 筛目)过筛 40g famotidine 和 336.8g 赤藓醇(日研化学株式会社制)后, 以 100g 乳糖醇(东和化成工业株式会社制, Milhen)水溶液(20w/v%)
10 作为粘合剂, 用流化床造粒机(大川原制作所制)造粒。然后, 在造粒物中混入 0.8%硬脂酸钙, 以约 0.14 吨/冲的压片力用回转式压片机压成每片为 200mg 的片剂($\phi 8.5\text{mm}$, 10.2mmR, 片剂硬度 1.1kp(n=5))。接着, 将片剂保存在温度为 25℃、相对湿度为 80RH% 的恒温恒湿机(Tabiespec 株式会社制, PR-35C)中, 历时 12 小时。最后, 在 30℃ 的温度下(湿度为 40%)干燥 2 小时, 获得本发明的
15 的片剂。所得片剂的硬度为 6.2kp(n=5), 口腔内的崩解时间为 20 秒。

实施例 9

用筛子(20 筛目)过筛 100g 对乙酰氨基酚和 227g 乳糖(Domo 牛奶株式会社制), 以 100g 海藻糖(林原商事株式会社制)水溶液(20w/v%)作为粘合剂, 用流
20 化床造粒机(大川原制作所制)造粒。然后, 在造粒物中混入 0.5%硬脂酸镁, 以约 0.3 吨/冲的压片力用回转式压片机压成每片为 200mg 的片剂($\phi 8.5\text{mm}$, 10.2mmR), 片剂硬度 1.4kp(n=5))。接着, 将片剂保存在温度为 25℃、相对湿度为 80RH% 的恒温恒湿机(Tabiespec 株式会社制, PR-35C)中, 历时 12 小时。最后, 在 30℃ 的温度下(湿度为 40%)干燥 2 小时, 获得本发明的片剂。所得
25 片剂的硬度为 3.1kp(n=5), 口腔内的崩解时间为 25 秒。

实施例 10

用喷雾干燥机(大和科学株式会社制, DL-41)喷雾干燥海藻糖(林原商事株式会社制)的水溶液(25w/v%), 获得非晶质海藻糖粉末。然后, 在乳糖中混
30 合 5 份海藻糖粉末和 95 份甘露糖醇(东和化成工业株式会社制), 用油压机将混合物压成每片为 150mg 的片剂($\phi 8\text{mm}$, 9.6mmR), 片剂硬度 1.1kp(n=5))。接

着, 将片剂保存在温度为 25℃、相对湿度为 80RH% 的恒温恒湿机(Tabiespec 株式会社制, PR-35C)中, 历时 12 小时。最后, 在 30℃ 的温度下(湿度为 40%)干燥 2 小时, 获得本发明的片剂。所得片剂的硬度为 6.1kp(n=5), 口腔内的崩解时间为 15 秒。

5

实施例 11

用筛子(20 筛目)过筛 380g 甘露糖醇(东和化成工业株式会社制)后, 以 133g 海藻糖(林原商事株式会社制)水溶液(15w/v%)作为粘合剂, 用流化床造粒机(大川原制作所制)造粒。然后, 在造粒物中混入 0.5%硬脂酸镁, 以约 0.4 10 吨/冲的压片力用回转式压片机压成每片为 150mg 的片剂((ϕ 8mm, 9.6mmR), 片剂硬度 2.8kp(n=5))。接着, 将片剂保存在温度为 25℃、相对湿度为 70RH% 的恒温恒湿机(Tabiespec 株式会社制, PR-35C)中, 历时 12 小时。最后, 在 30℃ 的温度下(湿度为 40%)干燥 2 小时, 获得硬度为 3.9kp(n=5)的本发明片剂。

15 比较例 1

用未转变为非晶质状态的木糖醇代替实施例 11 的海藻糖作为糖类(B)。具体过程是, 用筛子(20 筛目)过筛 380g 甘露糖醇(东和化成工业株式会社制)后, 以 133g 木糖醇(东和化成工业株式会社制)水溶液(15w/v%)作为粘合剂, 用流化床造粒机(大川原制作所制)造粒。该颗粒用 DSC 测定后发现, 木糖醇结 20 晶的吸热峰还有残存, 这样可确认木糖醇处于结晶状态。然后, 在造粒物中混入 0.5%硬脂酸镁, 以约 0.8 吨/冲的压片力用回转式压片机压成每片为 150mg 的片剂((ϕ 8mm, 9.6mmR), 片剂硬度 3.2kp(n=5))。接着, 将片剂保存在温度为 25℃、相对湿度为 70RH% 的恒温恒湿机(Tabiespec 株式会社制, PR-35C)中, 历时 12 小时。最后, 在 30℃ 的温度下(湿度为 40%)干燥 2 小时, 所得片剂硬 25 度为 3.5kp(n=5)。使用未变成非结晶状态的糖类时, 即使加湿干燥, 也无法大幅度提高片剂硬度。

试验例 1

对本发明的经过保存的片剂强度的稳定性进行评估。试验中使用实施例 11 30 获得的片剂(本发明产品), 作为对照使用比较例 1 制得的经过加湿干燥的片剂(比较例 1)及比较例 1 的未经过加湿干燥的片剂(比较例 2)。保存条件为温度

25℃，相对湿度 75%。试验结果如图 1 所示。从图 1 可看出，本发明产品即使在湿度条件下保存，也几乎未发现片剂硬度有所变化。另一方面，比较例的产品不论是否经过加湿干燥处理，在保存开始后马上可确认硬度有所下降，片剂硬度降至原来的约 1/2。因此，可确认本发明在保存时的湿度条件下能够保持
5 稳定。

产业上利用的可能性

本发明片剂在制造过程中的加湿干燥步骤后，非晶质糖类不可逆地转变为结晶状态，这样在保存时的湿度条件下可保持稳定，而且，能够保持片剂强度
10 的稳定。此外，由于本发明的片剂中的糖类和非晶质糖类可使用同 1 种，所以，可获得考虑到药物稳定性的制剂。另外，通过使用常用造粒机和压片机的制造方法能够获得本发明片剂。

由于使可转变为非晶质状态的糖类溶于医药上允许的溶剂后，对药物及/或糖类(A)喷雾该溶液，使其被覆盖及/或造粒的本发明的制造方法不需要冷冻
15 干燥机，只要用制剂过程中常用的造粒机和压片机即可，所以，本发明的制造方法也是 1 种生产效率较高的方法。

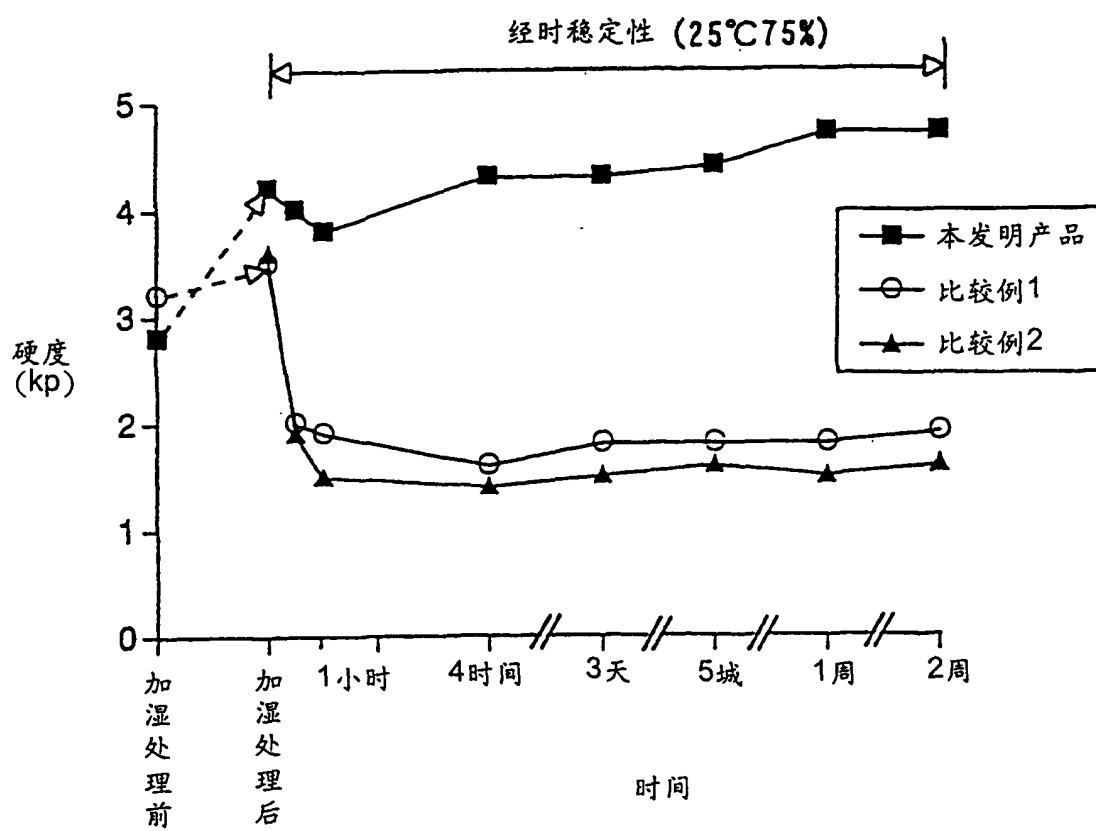


图 1