(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1913877 B
(45)授权公告日 2012.07.18

(21)申请号 200580003756.0

(22)申请日 2005.02.16

(30)优先权数据
10/898,061 2004.07.23 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2006.07.31

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2005/001075 2005.02.16

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/022805 EN 2006.03.02

(73)专利权人 麦克内尔-PPC股份有限公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 R·A·林克 N·J·卡萨勒
J·H·考姆利 B·泊洛克 A·艾尔
J·格瑞克 M·柯斯特洛
D·维亚德 K·帕里克

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 陈文青

(51)Int.Cl.
A61K 9/40(2006.01)
A61K 9/44(2006.01)

(56)对比文件
US 4965089 A,1990.10.23, 全文.
US 6126767 A,2000.10.03, 图1-2;权利要求8.
WO 9502395 A1,1995.01.26, 权利要求1-10.

审查员 张玲玲

权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 1 页

(54)发明名称

快速崩解的胶状包衣片

(57)摘要

本发明涉及一种改进的胶状包衣剂型,其具有胶状材料包衣的两端区域和暴露的圆周带。至少在暴露带中提供开口,以暴露芯体材料。本发明还涉及生产这种胶状包衣剂型的方法。

CN 1913877 B

1. 一种剂型，所述剂型包括：

a) 具有外表面及第一和第二端的芯体；

b) 芯体外表面部分上的底衣；

c) 至少一部分底衣上的第一胶状包衣；和

d) 至少一部分底衣上的第二胶状包衣；

其中，通过凝胶浸渍方法使所述第一和第二胶状包衣位于所述芯体的所述第一和第二端上；

所述第一和第二胶状包衣形成间隙，底衣通过间隙暴露；并且

至少一个开口至少通过暴露的底衣，以暴露芯体的外表面。

2. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述底衣含有聚合物材料且不含明胶。

3. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，提供多个仅通过底衣的孔形开口。

4. 如权利要求 3 所述的剂型，其特征在于，提供的多个开口仅在所述第一和第二胶状包衣之间暴露的间隙内通过底衣。

5. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述芯体是压制片。

6. 如权利要求 5 所述的剂型，其特征在于，所述压制片为长形。

7. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述第一胶状包衣和第二胶状包衣含有除白色以外的色料或着色剂。

8. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，在所述第一和第二胶状包衣中至少一个的外表面上提供印刷品。

9. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，对于含特定活性成分的片剂来说，活性成分的溶出符合速释特征。

10. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述芯体包含至少一种活性成分，并且，采用 USP II 型溶出装置，桨叶转速 50rpm 下测定，900 毫升水中 3 分钟内，所述至少一种活性成分至少 40％，发生溶解。

11. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述芯体包含至少一种活性成分，并且，采用 USP II 型溶出装置，桨叶转速 50rpm 下测定，900 毫升水中 3 分钟内，所述至少一种活性成分 60％发生溶解。

12. 如权利要求 10 或 11 所述的剂型，其特征在于，所述至少一种活性成分选自：对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、布洛芬、奈普生、酮洛芬、氟比洛芬、双氯芬酸、环苯扎林、伪麻黄碱、苯丙醇胺、氯苯那敏、右美沙芬、苯海拉明、阿司咪唑、特非那定、非索非那定、氯雷他定、地洛他定、西替利嗪及其药学上可接受的盐、酯和异构体。

13. 一种剂型，所述剂型包括：

a) 具有外表面及第一和第二端的芯体；

b) 芯体外表面部分上的底衣；

c) 至少一部分底衣上的第一胶状包衣；和

d) 至少一部分底衣上的第二胶状包衣；

其中，通过凝胶浸渍方法使所述第一和第二胶状包衣位于所述芯体的所述第一和第二端上；

所述第一和第二胶状包衣形成间隙，底衣通过间隙暴露；并且

底衣重量增加小于或等于 3%。

14. 如权利要求 13 所述的剂型，其特征在于，所述底衣含有聚合物材料且不含明胶。

15. 如权利要求 13 所述的剂型，其特征在于，提供多个通过底衣的孔形开口。

16. 如权利要求 15 所述的剂型，其特征在于，底衣层重量增加小于或等于 2.75%。

17. 如权利要求 13 所述的剂型，其特征在于，所述芯体是压制片。

18. 如权利要求 17 所述的剂型，其特征在于，所述芯体为长形。

19. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述第一和第二胶状包衣包含明胶。

20. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述第一和第二胶状包衣形成间隙，底衣通过间隙暴露；并且

间隙宽度为未包衣芯体总长度的 3-21%。

21. 如权利要求 1 所述的剂型，所述剂型还包括芯体外表面部分上的底衣，其中，所述第一和第二胶状包衣覆盖至少部分底衣。

22. 如权利要求 1 所述的剂型，其特征在于，所述第一和第二胶状包衣形成间隙，底衣通过间隙暴露；并且，间隙宽度至少为未包衣芯体总长度的 5%。

23. 一种生产剂型的方法，所述方法包括：

a) 用底衣材料涂覆具有两个相对端的压制片；

b) 将包衣压制片的一端浸渍在胶状材料中；

c) 将包衣压制片的第二端浸渍在胶状材料中；以及

d) 在剂型中形成暴露压制片的开口；

其中，步骤 b) 和 c) 得到的胶状包衣形成间隙，暴露步骤 a) 的包衣，所述的开口通过步骤 (a) 的所述包衣位于所述间隙中。

24. 如权利要求 23 所述的方法，其特征在于，压制片是长形片形式，具有不通过两个相对端的对称轴，并且，所述间隙围绕与所述对称轴相同平面的圆周。

25. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于，底衣不透明且是除白色以外的颜色。

26. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于，至少一种胶状材料不透明并含有除白色以外的着色剂。

27. 如权利要求 23 所述的方法，其中所述的开口由激光消融制备。

快速崩解的胶状包衣片

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2004 年 1 月 13 日提交的美国序列号为 10/756,528 的共同待批申请的部分继续的优先权。

[0003] 本发明涉及一种包含具有两端的片芯的剂型。优选呈压制形式的片芯的外表明上具有聚合物底衣。而且，该剂型的两端上包含胶状包衣。胶状端帽在长形片芯的相对端或圆形片芯的相对侧上，它们不会接触或形成圆周间隙或带而使包底衣可见。剂型中具有延伸通过底衣到达长形片或圆形片芯外表面的开口。优选开口仅位于底衣暴露的间隙中。

[0004] 发明背景

[0005] 早已认可胶囊是口服递送活性成分的优选的剂型，活性成分可以是不同组分的粉末、液体或颗粒形式，以递送至人体胃肠道。胶囊剂型的优点包括形状和颜色组合的多样（包括不同颜色的胶囊帽和主体）、促进其独特的鉴别、其光泽优雅外观及其易吞服性。一种类型的常用胶囊是两片硬壳胶囊，通常由明胶、淀粉或纤维素衍生物构成。硬壳胶囊典型地包含具有外径的较长主体，以及具有正好匹配主体外径的内径的较短帽。帽适宜地装在主体上，形成胶囊的重叠部分。

[0006] 鉴于用可拆开的不同直径的硬壳胶囊半制备的老式胶囊的可夯实性，1980 年以来已采取措施，生产一旦组装，不破坏则不能拆卸的胶囊。一个例子是 CapsugelCONI-SNAP_ 胶囊，它具有填充胶囊后可将帽和主体锁定在一起的槽。另一个例子是 Parke-Davis KAPSEAL_ 胶囊，用明胶带将主体和帽密封在一起。虽然密封或带扎两半胶囊硬壳在很大程度上证明至少给消费者留下夯实的印象，一些公司宁愿生产具有紧密压制芯体的固体剂型以进一步降低夯实的可能性。

[0007] 第一种类型的膜包衣的长形压制片称为“囊片”。类似于胶囊，由于囊片的长形形状和膜包衣表面，比未包衣片剂具有更强的可吞咽性。但是，它不能实现胶囊的多色彩光泽表面外观。虽然今天囊片仍然流行，可提供胶囊所有这些优点的下一代剂型是具有明胶或类似光泽材料包衣的紧密压制芯体，通常两部分具有不同的颜色。美国专利 5,089,270 ；5,213,738 ；4,820,524 ；4,867,983 和 4,966,771 阐述了提供具有包衣的长形片形式的胶囊形产品的不同方法，包衣提供外观，以及以前流行胶囊的消费者接受性。

[0008] 美国专利 5,415,868 和 5,317,849 描述了不同方式，将硬壳胶囊半收缩包裹到片剂上（′ 868 专利），或片芯的相对端涂覆有软明胶胶囊壳，然后干燥以模拟胶囊样药物（′ 849 专利）。美国专利 5,464,631 提示，研究还表明提供多色彩的胶囊外观固体剂型对消费者的功能重要性。采用两种颜色可功能上鉴别药物类型以及提供具有心理学上感觉的药物效力的胶囊外观产品。并且，在美学上，消费者显然喜欢多色彩胶囊吸引人的外观而不喜欢单色胶囊。

[0009] 因此，药物工业领域急需提供一种模拟胶囊外观的非处方胶状包衣剂型，它具有鉴别药物类型的多种颜色，使得消费者可容易地鉴别，例如，若产品是一种特定类型的镇痛药，或其是否包含抗组胺药或其它活性成分与镇痛药组合。优选这种固体剂型为长形片的形状，当固体长形芯体覆盖有胶状包衣时称为软明胶胶囊 (gelcaps)，或者，当芯体为具有

胶状包衣的圆形片形状时是凝胶片 (geltabs)。

[0010] 本发明进一步深入上述研究，制备相对于市售胶状包衣产品，具有较快崩解和 / 或溶出时间的改进的软明胶胶囊或凝胶片。

[0011] 附图简要说明

[0012] 图 1 是通常圆柱形的长形片形式的压制芯体的放大等轴视图，称为“软明胶胶囊芯”。

[0013] 图 2 是中间剂型的放大等轴视图。

[0014] 图 3 是本发明最终剂型。

[0015] 发明详述

[0016] 在此所用的术语“剂型”指的是任何固体物、半固体或液体组合物，根据设计它们含有特定预设量（剂量）的某种成分，例如象下文所定义的活性成分。合适的剂型可以是药物递送系统，包括用于口服给药、颊给药、直肠给药、局部或粘膜给药、皮下植入给药，或其它植入给药递送系统；或用来递送矿物质、维生素和其他营养剂、口腔护理剂、食用香料等的组合物。本发明剂型优选是固体，但它们可含有液体或半固体成分。在特别优选的实施方式中，剂型是一口服给药系统，可将药物活性成分递送至人体胃肠道。在另一个优选的实施方式中，剂型是口服给予的包含非药物活性成分的“安慰剂”系统，将该剂型设计成与特定药物活性剂型相同的外观，例如可用作临床试验中的对照，以测定特定药物活性成分的安全性和效力。

[0017] 如本文所用，术语“片剂”指通过在压片机上压制粉末制备的固体剂型，如药物领域所公知的那样。片剂可以是各种形状，包括圆形、长形如扁平卵形或圆柱形。如本文所用，“软明胶胶囊芯体”指一种长形、通常圆柱形或胶囊形片剂，具有直边或稍稍弯曲的边缘，通常为圆形截面，长度与直径比约为 2-5，例如约为 2.5-3.5，如约为 3。

[0018] 囊片是一种涂覆有膜包衣的长形片。如图 1 所示，芯体 10 为长形片的形状，纵轴的相对侧具有两端 12。压制期间片剂与模具壁接触时，沿纵向圆周形成腹带 14。

[0019] 芯体可以是任何药学上可接受的片剂形状。片剂包涵广义成形的压制剂型。长形片是一种具有长形的片剂。一种图 1 所示软明胶胶囊芯具有一半圆形截面，通常从中间截面到头端或尾端逐渐变细。在本发明中，纵轴通过软明胶胶囊芯体两端的中心。

[0020] 芯体（或基质）可以是任何固体或半固体形式。可由任何合适的方法制备芯体，例如芯体可以是压制的剂型，或是模制的。如这里所用，“基质”指表面或下面支持，另一种物质通过其保留或起作用，“芯体”指至少部分地被另一种材料包膜或包裹的材料。在本发明中，术语可互换使用：即术语“芯体”也可用于指“基质”。优选地，芯体包括实心，例如，芯体可以是压制或模制片剂、硬或软胶囊、栓剂；或是糖果形式，例如糖锭、牛轧糖、焦糖、软糖或脂肪基组合物。在某些其它的实施方式中，最终剂型中芯体可以是半固体或液体形式。

[0021] 在一个实施方式中，芯体具有一个或多个主面。芯体可以是多种不同的形状。例如，在一个实施方式中，芯体可为截锥形。在另一个实施方式中，芯体可为多面体形状，例如立方体，棱锥体、棱柱等；或是具有一些非平面的空间轮廓的几何形状，例如锥体、圆柱体、球体、环形圆纹曲面等。可采用的示例性芯体形状包括通过“伊丽莎白公司片剂设计培训手册”(" The Elizabeth Companies Tablet DesignTraining Manual")(Elizabeth Carbide Die Co.，Inc.，第 7 页 (McKeesport，Pa.)（纳入本文作为参考）所述的压制工具

模型形成的片剂形状，如下所示（片剂形状相反地对应于压制工具的形状）：

[0022] 浅凹形

[0023] 标准凹形

[0024] 深凹形

[0025] 超凹形

[0026] 经修饰的球形凹面形

[0027] 标准平分凹面形

[0028] 标准双平分凹面形

[0029] 标准欧式平分凹面形

[0030] 标准部分平分凹面形

[0031] 双半径形

[0032] 斜切凹面形

[0033] 平面形

[0034] 平面斜边形 (F.F.B.E)

[0035] 平分的 F.F.B.E

[0036] 双平分的 F.F.B.E

[0037] 圆环形

[0038] 微凹形

[0039] 椭圆形

[0040] 卵圆形

[0041] 管形

[0042] 四边形

[0043] 正方形

[0044] 三角形

[0045] 六边形

[0046] 五边形

[0047] 八边形

[0048] 钻石形

[0049] 箭头形

[0050] 子弹形

[0051] 桶形

[0052] 半月形

[0053] 盾形

[0054] 心形

[0055] 杏仁形

[0056] 本垒板形

[0057] 平行四边形

[0058] 梯形

[0059] 数字 8/ 杠铃形

[0060] 领结形

[0061] 不规则三角形

[0062] 压制合适的活性成分与辅料的混合物制备芯体 10，它可以是其天然颜色，包括白色，或是可根据需要常规地着色以提供任何所需颜色的常规、或长形芯体。

[0063] 本发明剂型优选包含一种或多种活性成分。合适的活性成分广泛地包括，例如，药物、矿物质、维生素和其他营养剂、口腔护理剂、食用香料以及它们的组合。合适的药物包括：镇痛药、抗炎药、抗关节炎药、麻醉药、抗组胺药、镇咳药、抗生素、抗感染药、抗病毒药、抗凝药、抗抑郁药、抗糖尿病药、止吐药、抗胃肠气胀药、抗真菌药、解痉药、食欲抑制剂、支气管扩张剂、心血管药、中枢神经系统用药、中枢神经系统兴奋剂、充血缓解药、口服避孕药、利尿剂、祛痰药、胃肠道用药、偏头痛用药、运动病用药、粘液溶解药、肌肉松弛药、骨质疏松症用药、聚二甲基硅氧烷类、呼吸道用药、助眠剂、泌尿道药物以及它们的组合。

[0064] 合适的食用香料包括：甲醇、薄荷油、薄荷香料、水果香料、巧克力、香草、泡泡糖香料、咖啡香料、利口酒香料以及它们的组合等。

[0065] 合适的胃肠道用药的例子包括：抗酸剂，例如碳酸钙、氢氧化镁、氧化镁、碳酸镁、氢氧化铝、碳酸氢钠、碳酸二羟铝钠等；刺激性轻泻药，例如双醋苯啶、波希鼠李皮、丹蒽醌、番泻叶、酚酞、芦荟、蓖麻油、蓖麻油酸、脱氢胆酸以及它们的组合等；H_2 受体拮抗剂，例如法莫替丁、雷尼替丁、西咪替丁、尼扎替丁等；质子泵抑制剂，例如奥美拉唑或兰索拉唑等；胃肠道细胞保护剂，例如硫糖铝和米索前列醇；胃肠促动力药，例如卡普比利；针对幽门螺旋杆菌的抗生素，例如克拉霉素、阿莫西林、四环素和甲硝唑；止泻药，例如地芬诺酯和氯苯哌酰胺；格隆溴铵；止吐药，例如昂丹司琼；镇痛药，例如氨基水杨酸。

[0066] 合适的聚二甲基硅氧烷的例子包括但不限于，二甲硅油和西甲硅油，如美国专利 4,906,478、5,275,822 和 6,103,260 中所述，这些专利的内容被明确纳入本文作为参考。如本文所用，术语“西甲硅油”指聚二甲基硅氧烷的广义类型，包括但不限于西甲硅油和二甲硅油。

[0067] 在本发明的一个实施方式中，至少一种活性成分可选自：双醋苯啶、法莫替丁、雷尼替丁、西咪替丁、卡普比利、地芬诺酯、氯苯哌酰胺、乳糖酶、氨基水杨酸、铋、抗酸剂及其药学上可接受的盐类、酯类、异构体以及它们的组合。

[0068] 在本发明的另一个实施方式中，至少一种活性成分系选自：止痛药；抗炎药；退热剂，例如非甾体抗炎药 (NSAID)，包括 a) 丙酸衍生物，如布洛芬、奈普生、酮洛芬等；b) 乙酸衍生物，如吲哚美辛、双氯芬酸、舒林酸、托美丁等；c) 芬那酸衍生物，如甲芬那酸、甲氯那酸、氟芬那酸等；d) 联苯羧酸 (biphenyl carbodylic acid) 衍生物，如二氟苯水杨酸、氟苯乙酰水杨酸等；e) 昔康类，如吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康、美洛昔康等；f) 环氧化酶 -2(COX-2) 选择性 NSAID；和 g) 上述物质药学上可接受的盐。

[0069] 在一个特别优选的实施方式中，至少一种活性成分系选自：丙酸衍生物 NSAID，它是具有游离 $-CH(CH_3)COOH$ 或 $-CH_2CH_2COOH$ 或药学上可接受的盐基，例如 $-CH(CH_3)COO^-Na^+$ 或 $CH_2CH_2COO^-Na^+$ 的药学上可接受的镇痛药 / 非甾体抗炎药，一般直接连接环系统或通过羰基官能团与环系统连接，优选是芳香环系统。

[0070] 有用的丙酸衍生物的例子包括：布洛芬、奈普生、苯噁洛芬、萘普生钠、芬布芬、氟比洛芬、非诺洛芬、芬不洛芬 (fenbuprofen)、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬

(carpofen)、奥沙洛芬 (oxaprofen)、普拉洛芬、米科洛芬 (microprofen)、硫噁洛芬、舒洛芬、阿明洛芬、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸及其药学上可接受的盐、衍生物和组合。在本发明的一个实施方式中，丙酸衍生物选自布洛芬、酮洛芬、氟比洛芬及其药学上可接受的盐和组合。在另一个实施方式中，丙酸衍生物是布洛芬、2-(4- 异丁基苯基）丙酸或其药学上可接受的盐，例如布洛芬的精氨酸、赖氨酸或组氨酸盐。布洛芬其它药学上可接受的盐如美国专利 4,279,926、4,873,231、5,424,075 和 5,510,385 所述，这些专利的内容被纳入本文作为参考。

[0071] 在本发明的另一个具体的实施方式中，至少一种活性成分可以是选自以下的镇痛药 :对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、布洛芬、奈普生、酮洛芬、氟比洛芬、双氯芬酸、环苯扎林、美洛昔康、罗非昔布、塞来昔布，及其药学上可接受的盐类、酯类、异构体和组合。

[0072] 在本发明的另一个具体的实施方式中，至少一种活性成分选自 :伪麻黄碱、苯丙醇胺、氯苯那敏、右美沙芬、苯海拉明、阿司咪唑、特非那定、非索非那定、氯雷他定、地洛他定、西替利嗪及它们的组合 ;药学上可接受的盐类、酯类、异构体及它们的组合。

[0073] 在本发明另一个具体的实施方式中，至少一种活性成分是 NSAID 和 / 或对乙酰氨基苯酚及其药学上可接受的盐。

[0074] 活性成分以治疗有效量存在于剂型中，该量在口服给药后可产生所希望的治疗效应，而且本领域技术人员可以容易地测定。按照本领域所知，在测定这种量时，必须考虑到所给予的特定活性成分、活性成分的生物利用度特性、给药方案、患者的年龄体重及其他因素。通常，剂型包含至少约 1 重量%，优选剂型包含至少约 5 重量%，例如约 20 重量%的一种或多种活性成分的组合。在一个优选的实施方式中，芯体总共包含至少约 25 重量%（以芯体重量计）的一种或多种活性成分。

[0075] 活性成分可以任何形式存在于剂型中。例如，一种或多种活性成分可以分子水平（熔化或溶解）分散在剂型中，或者也可以以颗粒的形式存在，颗粒也可以是包衣或未包衣的。如果活性成分是颗粒的形式，颗粒（无论是包衣的还是未包衣的）的平均粒经一般约 1-2000 微米。在一个较佳的实施方式中，这种颗粒是平均粒经约 1-300 微米的晶体。在另一个较佳的实施方式中，颗粒是具有约 50-2000 微米平均粒经的颗粒或小丸，其优选约 50-1000 微米，更优选约 100-800 微米。

[0076] 在某些实施方式中，可任选地用有释放调节作用的包衣层包裹一种或多种活性成分的至少一部分，正如本领域中为人们所知的那样。这样可有利地提供额外的工具以改善活性成分从剂型中的释放曲线。例如，芯体可包含一种或多种活性成分包衣颗粒，其中颗粒包衣层起到调节释放的作用，正如本领域人们所熟知的那样。对于合适的颗粒的释放调节包衣，有关实例在美国专利 4,173,626 ;4,863,742 ;4,980,170 ;4,984,240 ;5,286,497 ;5,912,013 ;6,270,805 和 6,322,819 中有描述。也可采用商品化的释放调节包衣的活性颗粒。相应地，芯体中一种或多种活性成分的全部或一部分都可以用释放调节材料来进行包衣。

[0077] 在某些实施方式中，希望至少一种活性成分被吸收入动物的体循环，活性成分最好在接触如水、胃液、肠液等的溶出介质时能够溶出。

[0078] 在一个实施方式中，至少一种活性成分的溶出特征遵循“速释曲线”。如本文所用，速释曲线指活性成分的溶出不会因为剂型而有明显滞后或延迟。这与调节释放的溶出（例

如本领域已知的延迟或控制的释放剂型）相反。在一个实施方式中，速释活性成分从本发明剂型的溶出速率在活性成分从所述活性成分纯晶体粉末的溶出速率的约 20％以内，例如，活性成分从剂型中溶出 50％、75％、80％或 90％所需的时间不会比活性成分从所述活性成分纯晶体粉末溶出 50％、75％、80％或 90％所需的时间长 20％。在另一个实施方式中，速释活性成分从本发明剂型的溶出符合美国药典 (USP) 关于含该活性成分的速释片剂、软明胶胶囊或胶囊的规格。例如，就对乙酰氨基酚片而言，USP24 规定在 pH5.8 磷酸缓冲液中，采用 USPII 型装置（桨叶法），在 50rpm 下，30 分钟内至少 80％的对乙酰氨基酚从剂型中释出；对于对乙酰氨基酚和磷酸可待因胶囊，USP24 规定在 900ml 0.1N 的盐酸中，采用 USP II 型装置（桨叶法），在 50rpm 转速下，30 分钟内至少 75％的对乙酰氨基酚从剂型中释出；而对于布洛芬片，USP24 规定在 pH7.2 的磷酸缓冲液中采用 USP II 型装置（桨叶法），在 50rpm 转速下，60 分钟内至少 80％的布洛芬从剂型中释出。见 USP24，2000 版，19-20 及 856 页 (1999)。在又一个实施方式中，速释活性成分是对乙酰氨基酚，在 37℃水中，采用 USP II 型装置（桨叶法），在 50rpm 转速下，30 分钟内至少 80％，优选至少 85％的对乙酰氨基酚从剂型中释出。

[0079] 在又一个实施方式中，至少 80％，优选至少 85％的至少一种活性成分从剂型中释出所需的时间不大于美国新药审批中心所述溶出方法对该特定活性成分规定的时间的约 50％，例如不大于约 40％。

[0080] 在一个尤其优选的实施方式中，速释活性成分是对乙酰氨基酚，在 37℃水中，采用 USP II 型装置（桨叶法），在 50rpm 转速下，约 6 分钟内，例如约 5 分钟内，或约 3 分钟内，至少 80％的对乙酰氨基酚从剂型中释出。

[0081] 在另一个实施方式中，一种或多种活性成分的溶出特性经过修饰：例如其释出为受控的、持续的、扩展的、迟缓的、延长的、延迟的等。在一较佳实施方式中，一种或多种活性成分以改进的方式释出，调节释放的活性成分优选包含在芯体中。如本文所用，术语“调节释放”指除速释方式以外，即除剂型或其一部分与液体基质立即接触以外，活性成分从剂型或其一部分中的释出。如本领域所知，调节释放的类型包括延迟和控制的。控制释放包括延长、持续、扩展、迟缓等。囊括延迟释出特征的调节释放曲线包括脉动、重复作用等。如本领域所知，实现活性成分调节释放的适宜机制包括扩散、侵蚀、通过几何形状的表面积控制和 / 或不渗透或半渗透屏障，以及其它已知的机制。溶出试验的一般信息参见美国药典 <711> 部分。对于不符合采用水或速释片特定介质的溶出规定的硬软明胶胶囊来说，USP 允许加入不多于 3.2g 纯化的胃蛋白酶，活性 800-2500 单位 / 毫克蛋白；或每 1000 毫升介质不多于 5g 胰酶。

[0082] 在一些优选的实施方式中，芯体 10 涂覆有底衣 12，底衣 12 可以是任何医学上可接受的涂层。采用底衣是本领域公知的，例如参见美国专利 5,234,099，该专利被纳入本文作为参考。任何适合用作片剂膜包衣的组合物可用作本发明底衣。合适的底衣的例子如美国专利 4,683,256、4,543,370、4,643,894、4,828,841、4,725,441、4,802,924、5,630,871 和 6,274,162 所述，这些专利被纳入本文作为参考。可用作底衣的合适的组合物包括 Colorcon(Berwind Pharmaceutical Services,Inc. 分部，415Moyer Blvd.，West Point,PA 19486) 生产的，以商品名 " OPADRY_" （包含膜形成聚合物和任选增塑剂、着色剂和其它有用的辅料的干浓缩物）销售的产品。其它合适的底衣包括一种或多种以下成分：纤维素醚，

如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素；聚碳水化合物，如黄原胶、淀粉和麦芽糊精；增塑剂，例如包括甘油、聚乙二醇、丙二醇、癸二酸二丁酯（dibutyl sebecate）、柠檬酸三乙酯、植物油（如蓖麻油）；表面活性剂如聚山梨酯-80、月桂硫酸钠和磺琥辛酯钠；聚碳水化合物、色素和遮光剂。

[0083] 在一个实施方式中，底衣包含约2-8％，例如约4-6％的水溶性纤维素醚和约0.1-1％的蓖麻油，如美国专利5,658,589详细所述，该专利被纳入本文作为参考。在另一个实施方式中，底衣包含约20-50％，例如约25-40％的HPMC；约45-75％，例如约50-70％的麦芽糊精；和约1-10％，例如约5-10％的PEG400。以芯体干重计，干底衣存在的量通常约为0-5％。一般通过在包衣锅或流化床中喷雾，以常规方式涂覆片剂进行底包衣。任选地用着色剂如色素、染料或其混合物染色或着色底衣组合物。

[0084] 在一个实施方式中，先将底衣12施涂于芯体10的整个外表面。可以澄清、透明包衣施涂底衣12，以使芯体肉眼可见。选择取决于生产者的喜好和产品的经济学。在优选的实施方式中，底衣组合物中包含足量的市售色素，形成相对于芯体肉眼可辨的不透明膜。

[0085] 从改良的凝胶浸渍方法得到的意想不到的改进是底衣需要的改变。底衣常规量为采用足量底衣，至少3.5％，一般至少4％重量增加（即包衣芯体的重量比未包衣芯体重量大3.5-4％）。常规凝胶浸渍方法要求底衣重量增加至少3.5％以防止不能接受的浸渍衣料（在这里称为胶状包衣）起泡和其它加工过程中的问题。现在发现对于本发明包衣剂型（其中，施涂可一种以上非重叠胶状包衣），以重量增加计算，底衣重量增加的量可降低至不大于约3％，例如不大于约2.75％、或不大于约2.5％、或不大于约2.1％、如约为2％，仍然得到可接受的胶状包衣剂型。重量增加的计算是本领域技术人员熟知的。

[0086] 图2显示了中间剂型20，其包括不相互毗连或重叠的具有胶状包衣24的两端12。胶状包衣24相互分离并形成间隙26。然后将底衣22施涂到芯体10上，芯体10的两端12涂覆有胶状包衣24，优选含有着色剂。剂型20的相对端12可涂覆有澄清的胶状材料或具有与芯体10相同颜色的胶状材料，与底衣22相同颜色的胶状材料，与芯体10和/或底衣22不同颜色的胶状材料，并且相互相同或不同。胶状包衣24的着色可以是胶状材料中包含合适的墨、染料或色素的结果。在优选的实施方式中，采用足量色素以产生不透明的有色包衣。

[0087] 在本发明一些优选的实施方式中，剂型在底衣的暴露部分中还包含一个，或更优选多个开口。开口可以是任何形状或大小，任选地以一定图案排列。在一些由激光消融制备开口的实施方式中，最小开口的宽度或直径通常是所采用激光提供的波长的至少1-2倍。至少一些开口大到足以肉眼可见，宽度或直径从约400纳米到和暴露底衣的任何尺寸一样。通常，这种开口的最小宽度或直径至少约为500纳米，例如至少约为700纳米或至少约为70微米。通常，可见开口的最大宽度或直径不大于片剂的宽度，或不大于暴露的底衣带的宽度，例如不大于约6.5毫米，或不大于约3.5毫米，如不大于约2.5毫米。或者，一些或所有开口都为显微大小，宽度或直径从约1到小于约400纳米。在肉眼看不见的一些或所有开口的实施方式中，多个开口以一定图案排列，在膜上形成穿孔或弱点，促进崩解。尤其是采用水溶性底衣时，虽然初始开口大到足以允许水份流入对本发明不是关键，但应注意，已发现对于某些优选实施方式来说，宽度或直径约为0.030英寸的开口大小允许水份通过。

[0088] 在本申请中，胶状材料的定义为，当通过浸渍衣料施涂时，产生类似胶状包衣的表

面光泽的膜包衣材料。“表面光泽”在这里指采用实施例所述方法，60 度入射角测定的光反射量。优选地，胶状包衣的表面光泽大于约 150，更优选大于约 200。

[0089] 明胶传统上用作主要的浸涂材料。因此，短语“明胶状”材料。近来，为扩展能提供所需光泽产品且基本上不含明胶的材料范围，进行了进一步的工作。

[0090] 明胶是一种天然的、热胶凝性聚合物。它是一种无味无色的白蛋白类衍生蛋白的混合物，一般溶解在温水中。通常采用的是两类明胶 -A 型和 B 型。A 型明胶系经酸处理的原材料的衍生物。B 型明胶系经碱处理的原材料的衍生物。明胶的含水量、Bloom 强度、组成以及明胶的初始加工条件，决定了其液体 - 固体间转变温度。Bloom 是标准的明胶凝胶的强度衡量度，它大致上与分子量相关联。Bloom 的定义是 :10℃下，将一个半英寸直径的塑料柱塞推入放置 17 小时的 6.67％含量的明胶中达 4mm 所需的重量（克）。

[0091] 在本发明一些实施方式中，明胶水平约占胶状材料重量的 20-50％。在一个具体的实施方式中，明胶是明胶混合物，其中，第一部分的 Bloom 值约为 275，第二部分的 Bloom 值约为 250。在一些实施方式中，浸渍分散液中的明胶水平约占浸渍分散液重量的 25-45％，例如约 30-40％，如约 33％。在这些实施方式中，明胶水平约占最终胶状包衣重量的 99-99.9％。

[0092] 浸涂片剂或通过浸渍模制方法生产胶囊的合适的水溶性、基本不含明胶膜成形组合物参见 2002 年 4 月 12 日提交的共同待批申请 10/122,999，出版号 US2003-0070584A1 所述，该申请被纳入本文作为参考。一种胶状组合物包含，由和 / 或基本上由以下成分组成 : 成膜剂如纤维素醚，例如羟丙基甲基纤维素 ;和增稠剂如水胶体，例如黄原胶或角叉菜胶。在另一个实施方式中，胶状组合物包含，由和 / 或基本上由以下成分组成 :成膜剂如改性淀粉，选自蜡状玉米淀粉、木薯糊精及其衍生物和混合物 ;增稠剂，选自蔗糖、葡萄糖、果糖、麦芽糊精、聚葡萄糖及其衍生物和混合物 ;以及增塑剂，例如聚乙二醇、丙二醇、植物油如蓖麻油、甘油及其混合物。

[0093] 在又一个实施方式中，胶状组合物包含，由和 / 或基本上由以下成分组成 :成膜剂如纤维素醚，例如羟丙基甲基纤维素 ;任选的增塑剂如植物油，例如蓖麻油 ;且任选地基本上不含增稠剂如水胶体，例如黄原胶。在另一个实施方式中，胶状组合物包含，由和 / 或基本上由以下成分组成 :成膜剂如纤维素醚，例如羟丙基甲基纤维素 ;膨胀剂如聚碳水化合物，例如麦芽糊精 ;和任选的增塑剂如多元醇，例如聚乙二醇 ;且任选地基本上不含增稠剂如水胶体，例如黄原胶。

[0094] 另一种明胶材料包含，由和 / 或基本上由以下成分组成 :a) 角叉菜胶 ;和 b) 三氯半乳蔗糖 (sucralose)，如 2002 年 6 月 21 日提交的以 US 2003-0108607A1 出版的共同待批申请 10/176,832 所述，该申请被纳入本文作为参考。

[0095] 另一种胶状组合物包含，由和 / 或基本上由以下成分组成 :a) 成膜剂，选自蜡状玉米淀粉、木薯糊精、蜡状玉米淀粉衍生物、木薯糊精衍生物、以及它们的混合物 ;b) 增稠剂，选自蔗糖、葡萄糖、果糖以及它们的混合物 ;和 c) 增塑剂，其中，当通过浸涂施涂于基质时，该组合物的表面光泽至少为 150。

[0096] 另一个实施方式涉及的胶状组合物包含，由和 / 或基本上由以下成分组成 :a) 羟丙基淀粉成膜剂 ;b) 增稠剂，选自 κ 角叉菜胶、ι 角叉菜胶、麦芽糊精、胶凝树胶、琼脂、胶化淀粉、以及它们的衍生物和混合物 ;和 c) 增塑剂，其中，当通过浸涂施涂于基质时，该组

合物的表面光泽至少为 150。上述两个实施方式都可参见 2002 年 4 月 15 日提交的、以 US 2003-0072731A1 出版的共同待批申请 10/122,531，该申请被纳入本文作为参考。

[0097] 以组合物的总固体干重计，另一种胶状组合物包含，由和 / 或基本上由以下成分组成 :a) 约 10-70％的成膜剂，包含（甲基）丙烯酸或其衍生物的聚合物或共聚物，或（甲基）丙烯酸或其衍生物的聚合物或共聚物的混合物 ;b) 约 2-20％的第一增塑剂，包含对羟基苯甲酸酯 ;和 c) 约 1-50％的第二增塑剂，选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、其药学上可接受的盐、以及它们的混合物 ;其中，当通过浸涂施涂于基质时，该组合物的表面光泽至少为 150。

[0098] 以组合物的总固体干重计，另一个实施方式的胶状组合物包含，由和 / 或基本上由以下成分组成 :a) 约 10-70％的成膜剂，包含（甲基）丙烯酸或其衍生物的聚合物或共聚物，或（甲基）丙烯酸或其衍生物的聚合物或共聚物的混合物 ;和 b) 约 3-70％的增塑剂，选自三醋汀、乙酰单酸甘油酯、菜籽油、橄榄油、蓖麻油、柠檬酸乙酰三丁酯、甘油山梨糖醇、草酸二乙酯、苹果酸二乙酯、富马酸二乙酯、琥珀酸二丁酯、丙二酸二乙酯、邻苯二甲酸二辛酯、琥珀酸二丁酯柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、三丁酸甘油酯、丙二醇、聚乙二醇、氢化蓖麻油、脂肪酸、取代的甘油三酯和甘油酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、其药学上可接受的盐以及它们的混合物，其中，当通过浸涂施涂于基质时，该组合物的表面光泽至少为 150 光泽单位。上述（甲基）丙烯酸共聚物组合物各自参见 2002 年 8 月 2 日提交的共同待批申请 10/211,139，该申请被纳入本文作为参考。

[0099] 如本文所用，“基本上不含明胶”指组合物中的明胶少于约 1％，例如少于约 0.5％，“基本上不含增稠剂”指组合物中增稠剂少于约 1％，例如少于约 0.01％。

[0100] 一种优选的生产中间剂型 20 的方法首先将片芯 10 压制或压实成所需药物形状。如本文所用，“压实”和“压制”可互换使用，以描述根据本领域熟知的常规药物压片技术，将粉末压制成片的常用方法。一种典型的方法采用旋转压片机，常称为“压机”或“压制机”，在上下两个成形模冲头间将粉末压制成片。该方法产生具有两个相对面和腹带的芯，两个相对面由上下冲头接触形成，腹带则通过接触模具壁而形成。典型地，这种压制片具有至少一个主面，且至少与主面间腹带区域的高度一样长间。或者，现有技术所述方法能够“纵向压制”片芯。当采用纵向压制片时，发现长径比（主面间的高度与主面的宽度或直径）约为 1.5-3.5，例如约为 1.9，以便于操作。

[0101] 一般将片剂压制成靶重量和“硬度”。术语硬度在本领域中用于描述通过常规药物硬度试验设备，例如 Schleuniger 硬度计测定的沿直径断裂强度。为了比较横跨不同大小片剂的值，将断裂强度标准化为断裂面积（大约为片剂直径 × 厚度）。这种以 kp/cm^2 表示的标准化值，本领域有时也称为“片剂拉伸强度”。片剂硬度测定的一般论述参见 Leiberman 等著录的《药物剂型 - 片剂》，第 2 卷，第二版，MarcelDekker Inc.，1990，第 213-217，327-329 页所述，其内容被纳入本文作为参考。

[0102] 通过将芯体 10 的一端 12 插入套筒，将暴露端 12 浸入选定的胶状材料，并对芯体 10 的相对端 12 重复步骤，得到胶状包衣 24。实施该过程的一种方法如美国专利 5,234,099 所述，该专利被纳入本文作为参考。所得胶状包衣 24 中，胶状包衣 24 不互相接触，事实上形成围绕芯体 10 的非纵向圆周的可见的间隙或带 26。或者，制备片剂时，可沿和围绕腹

带形成间隙。在优选的实施方式中，由于间隙或带区域 26，底衣 22 暴露在环境中。通常，可获得的间隙最小宽度取决于机器加工公差。目前常规凝胶－浸渍设备的定位公差约为 +/-0.015 英寸。感觉评价的结果表明，对于长约 0.750 英寸、宽约 0.250 英寸的剂型，且间隙位于所述剂型的长轴的大约中点，间隙宽度约为 0.024-0.160 英寸，例如，间隙宽度约为 0.088-0.135 英寸，该剂型的光滑性不受影响，大多数小组成员不能检测到高度转变，即从底衣带到凝胶浸渍端的“升高”。在某些实施方式中，间隙的宽度约是未包衣芯体长度的 3-21％，近似于剂型长度。

[0103] 另一种施涂胶状包衣 24 的方法是将明胶帽收缩包裹到基质上。收缩包裹方法是已知的，参见授权于 Perrigo 的美国专利 6126767、5415868、5824338、5089270、5213738（这些专利的内容被纳入本文作为参考）及美国专利 5317849、5609010、5460824、6080426、6245350、5464631、5795588 和 5511361 所述。

[0104] 在某些优选的实施方式中，接着使上述任何方法制备的中间剂型 20 经受机械或激光钻孔方法。横向激发气体 (TEA) 激光是该步骤的优选装置，尤其是与已知片剂输送装置如 Hartnett 的市售装置联用时。

[0105] 在一个实施方式中，将底包衣和短浸渍软明胶胶囊送入第一料斗，从料斗通过斜槽流入 R.W.Hartnett 公司出品的“δ”印字机的初始料斗。软明胶胶囊帽从该初始料斗落入向上取向，即纵轴垂直取向，进入载体连接，并以约 45 度角向上输送。

[0106] 载体连接中的软明胶胶囊在橡胶印模辊间输送，橡胶印模辊可设置为“开放”位置，或“印字”位置。然后，载体连接中的软明胶胶囊输送通过“钻孔段”，在钻孔段中激光束快速脉冲，每 10 微秒一次，以符合软明胶胶囊通过该部分。

[0107] 激光束的来源是 Lumonics Inc. 生产的“Impact 2015”横向激发气体 CO2 激光。激光首先向转向镜和球形场透镜发射 4 焦耳能量 1 平方英寸的激光束，转向镜将激光束 90 度（向上）再次导入一系列转向镜，球形场透镜将激光束从 1×1 英寸降低至约 0.75×0.75 英寸。聚焦的激光束继续导向另一个转向镜，然后通过具有开口的不锈钢掩模，使得只有一部分光束继续。一系列透镜和镜的实际构型不是本发明所必需的，主要取决于空间和成本的考虑。

[0108] 通过掩模后，一系列转向镜再次将具图案的光束导向入最终的聚光镜，将具图案的光束尺寸减少约 5 倍。降低尺寸的图案光束最终驱动软明胶胶囊通过“钻孔段”，使底衣消融并以掩模确定的图案形成成形开口。调节最终转向镜的高度，可改进图案光束的驱动位置。镜和透镜是如 LightMachinery，Inc. 等公司市售的。

[0109] 图 3 显示了具有端部 12 的最终剂型 30，端部 12 涂覆有形成间隙 26 的胶状包衣 24。间隙 26 中形成开口 32，间隙 26 暴露芯体 10 的外涂覆的外部表面。在一个实施方式中，机械钻孔或激光产生至少一个，优选多个开口或孔 32，完全通过底衣 22 以暴露芯体 10。在另一个实施方式中，机械钻孔或激光产生至少一个，优选多个开口 32，通过底衣 22、一层胶状包衣 24、两层胶状包衣 24 或其组合。在优选的实施方式中，提供多个仅通过底衣 22 的开口 32。在某些任选的实施方式中，开口 32 大到足以肉眼可见。在这种情况下，本领域技术人员可理解，采用具有不同于外涂覆芯体 10 颜色的底衣 22 和／或胶状包衣 24 来突出开口 32 的存在的优点。

[0110] 颜色差异可来自底衣 22 和／或胶状包衣 24 中包含着色剂。在一个可选的实施方

式中，将着色剂掺入用于制备芯体 10 的压实材料中，而底衣 22 和 / 或胶状包衣 24 具有一种或多种不同于芯体 10 的颜色。

[0111] 在又一个实施方式中，最终剂型 30 具有通过底衣 22 和 / 或一层或多层非视觉突出的胶状包衣 24 的开口 32。该实施方式包括底衣 22 和任选地一层或多层透明的胶状包衣 24。或者，底衣 22 和任选地一层或多层胶状包衣 24 具有与外涂覆芯体 10 相同或相似的颜色。未着色芯体 10 通常为白色，可使用各种白色色素如二氧化钛相匹配。或者，可修饰芯体 10 以包含除白色以外的颜色，也可通过在底衣 22 和 / 或胶状包衣 24 中或上提供着色剂相匹配。

[0112] 在又一个实施方式中，最终剂型 30 包括以孔或开口 32 出现的印制材料。该实施方式不具有本发明的所有优点，虽然具有视觉上相似的外观。

[0113] 间隙或带区域 26 可偏离最终剂型 30 的中心或以最终剂型 30 为中心。在一个实施方式中，对于长形片形芯 10，间隙 26 的宽度约为 80-120 密耳。间隙 26 也可表示为沿其纵轴测定的长形片长度的百分比。间隙 26 的特征在于，约是长形片长度的 3-33％，例如约 3-21％，如约 5-15％。当间隙变得太小时，改善的溶出水平消失，为芯体提供开口的面积减小，间隙的视觉效果消失。另外，当间隙变得太大时，对于软明胶胶囊剂型则损害了一些消费者的喜好如可吞咽性。

[0114] 因此，本发明生产的药物具有固体剂型所需的形状、可吞咽性和外观，基本上消除药物的夸实。而且，不连续的凝胶包衣和改性的底衣可提供改善的溶出和崩解性质，而意外地不损害剂型的可吞咽性。

[0115] 又一个实施方式中，最终剂型 30 具有底衣 22，与未包衣芯体的重量相比，其水平不大于约 3.0％，例如不大于约 2.5％，或不大于约 2.1％，如约为 2％；和 / 或一层或多层形成间隙 26 的胶状包衣 24，其中，间隙 26 的宽度至少约为未包衣芯体总长度的 5％，并且胶状包衣 24 基本上不含可见“气泡”缺陷。上一代具有重叠或邻近胶状包衣的凝胶浸渍剂型的显著限制是气泡缺陷的出现。不希望被理论所限制，认为是空气从压实芯体通过底衣向浸渍胶状包衣表面迁移，导致可见缺陷。过去尝试将底衣浓度降低至约 3.5％以下（以未包衣压实芯体重量计），导致不能接受的气泡缺陷水平。

[0116] 意外地发现，本发明非连续胶状包衣可得到精致的最终浸涂剂型，以未包衣芯体重量计，底衣水平小于 3.6％，例如不大于约 3.0％，或不大于约 2.5％，或不大于约 2.1％，如不大于约 2％，其中，所述浸涂剂型基本上不含可见的气泡缺陷。如本文所用，基本上不含气泡缺陷指每 100 片不多于 4 片，例如每 100 片不多余 1 片，例如每 1000 片不多余 1 片，具有直径大于或等于 2 毫米的可见缺陷，并且每 100 片不多余 13 片，例如每 100 片不多余 3 片，或每 100 片不多余 1 片，例如每 1000 片不多余 2 片具有直径小于 2 毫米的可见缺陷。

[0117] 本发明优选实施方式的各种改进对本领域技术人员是显而易见的，并且本领域技术人员不背离所附权利要求书限定的本发明精神或范围可进行改进。

[0118] 实施例

[0119] 实施例 1（对比）市售囊片

[0120] 对乙酰氨基酚 (500 毫克）膜包衣片（特强度 TYLENOL_ 囊片）获得自生产商 McNeil-PPC 公司的 McNeil 消费者和特殊药物部，用于对比溶出试验（参见实施例 7）。

[0121] 实施例 2（对比）制备常规软明胶胶囊

[0122] 2A.）制备常规软明胶胶囊的未包衣压实芯体

[0123] 根据美国专利 5,658,589（“’589 专利”）实施例 1 所述方法制备压实芯体，其内容被纳入本文作为参考。

[0124] 2B) 制备常规软明胶胶囊的底衣分散液

[0125] 以缓慢的混合机速率，温度 80℃，环境条件下的不锈钢夹套真空罐中，将 HPMC 和蓖麻油与一半的水混合，然后“快速”继续混合 15 分钟，制备含表 A 所示成分的水性分散液。然后将另一半水加入到真空罐中，“慢速”继续混合。然后，将溶液真空脱气，冷却至 35℃，继续“慢速“混合。然后，终止混合，释放真空，将溶液转移至压力罐中，用于喷雾在片芯上。

[0126] 表 A :对比软明胶胶囊的水性分散液底衣组成

[0127]

成分	份*
以商品名“Methocel E-5”得自 Dow Chemical 公司的 HPMC(2910,5mPs)	61.2
蓖麻油	0.24
水	620.0
总的包衣液	681.44
包衣液中的固体百分比	9%

[0128] *除非另有说明，以重量份数表示

[0129] 2C) 制备常规软明胶胶囊的底包衣芯

[0130] 然后，根据‘589 专利实施例所述方法，将包衣分散液通过喷雾施涂到压制片上。域无底衣压制芯体的重量相比，施涂于压制芯体的包衣分散液的量足以使平均重量增加 4.5%。

[0131] 2D) 制备无色明胶基浸渍分散液

[0132] 采用下表所示成分制备 1200 升无色明胶基浸渍溶液。将温度约为 85℃的纯化水加入到装有夹套真空的混合罐中。将月桂硫酸钠 (SLS) 加入到水中，然后在混合下加入明胶 275Bloom 和明胶 250Bloom。加入明胶混合物后，混合液的温度约为 57℃。将明胶溶液混合 10 分钟，然后真空脱气 4 小时。

[0133]

成分	分散液的重量百分比	软明胶胶囊的重量百分比
USP 纯化水	67.01	--
月桂硫酸钠	0.03	0.006
明胶 NF(275 Bloom Skin)	10.15	1.8

明胶 NF(250 Bloom Bone)	22.80	4.2

[0134] 2E) 制备黄色明胶基浸渍溶液

[0135] 将 96kg 根据实施例 2D 制备的无色明胶基浸渍溶液转移至夹套混合罐中。加入 4.30kg 多用途液态色素分散液 (Opatint) 黄色 DD2125。低速混合溶液 4 小时 (环境压力下) 以脱气,同时保持罐的溶液温度约为 55℃。

[0136] 2F) 制备红色明胶基浸渍溶液

[0137] 将 96kg 根据实施例 2D 制备的无色明胶基浸渍溶液转移至夹套混合罐中。加入 4.30kg 多用途液态色素分散液红色 DD1761。低速混合溶液 4 小时 (环境压力下) 以脱气,同时保持罐的溶液温度约为 55℃。

[0138] 2G) 常规软明胶胶囊的底包衣芯体的凝胶浸渍

[0139] 将根据上述实施例 2A-2C 方法制备的底包衣芯置于 (在塑料托盘中) 凝胶浸渍装置的片剂进口台上,如美国专利 5,234,099 所述,该专利的内容被纳入本文作为参考。

[0140] 将根据实施例 2E 制备的黄色凝胶浸渍溶液转移至第一明胶进料罐中。将根据实施例 2F 制备的红色凝胶浸渍溶液转移至第二明胶进料罐中。使各明胶进料罐中的物质流入独立的浸渍盘中。根据美国专利 5,234,099 所述方法并采用其所述设备,各个底包衣芯体的第一末端浸渍入黄色凝胶浸渍溶液,各个底包衣芯体的第二末端浸渍入红色凝胶浸渍溶液。采用下述操作限进行凝胶浸渍操作 :

[0141] 供气温度 :26-32℃

[0142] 供气露点 :6-12℃

[0143] 供气体积 :9450-10550CFM

[0144] 浸渍区域温度 :15-25℃

[0145] 浸渍区域空气体积 :230-370CFM

[0146] 浸渍盘温度 (红色和黄色) :44-46℃

[0147] 黄色凝胶浸渍溶液粘度 :525-675cps

[0148] 红色凝胶浸渍溶液粘度 :675-825cps

[0149] 浸渍到截至线 (cutline) 的深度 (黄色) :0.406”-0.437”

[0150] 浸渍到截至线的深度 (红色) :0.375”-0.406”

[0151] 最终软明胶胶囊的含水量 (150℃下干燥的损失百分比) :2.0-3.0%

[0152] 实施例 3 :制备 3.0 和 4.5% 包衣水平的底包衣软明胶胶囊芯体

[0153] 根据实施例 1A 所述方法制备压制芯体。将 316kg 压制芯装载入 48- 英寸直径的侧面通气的包衣锅 (Accela Cota) 中,该包衣锅装有 4 个合适的 [型号 JAU,得自 Spraying Systems Inc.]2- 流体喷雾枪,喷雾枪离开片剂床的距离约为 12 英寸。

[0154] 根据实施例 2B 所述方法制备水性底衣分散液。将 160kg 底衣分散液 2B 计量加入到装有混合器和真空装置的加压包衣分散罐中。加入 1.17kg 多用途液态色素分散液红色 DD1761,700rpm 下混合 10 分钟。将红色底衣分散液真空下脱气 10 分钟。

[0155] 然后,将红色底衣喷涂到压制芯体上,与未包衣压制芯体重量相比,量 (107.4kg) 足以使平均重量增加 3.0%。取出 20kg3.0% 底包衣芯体样品。3.0% 底包衣芯体在这里称为样品“3A”。然后,再用额外的 53.7g 底衣分散液对包衣锅装载的其余成分进行包衣,与未

包衣压制芯体重量相比，得到总的平均重量增加 4.5%。4.5%底包衣芯体在这里称为样品“3B”。

[0156] 整个喷雾过程中，300rpm 下混合红色底衣分散液。采用以下参数进行包衣过程：

[0157] 包衣分散罐压力：74.0-74.5PSI

[0158] 雾化空气压力：71.9-73.9PSI

[0159] 分散液喷涂速率：0.63-0.66kg/ 分钟

[0160] 供气体积流速：4190-4319 立方英尺 / 分钟

[0161] 包衣锅压力：-0.25--0.30 英寸水柱

[0162] 供气温度：69.3-80.4℃

[0163] 排气温度：62.3℃ -64.6℃

[0164] 翻转速率（第一个 40kg 溶液）：4.11rpm

[0165] 翻转速率（第一个 40kg 溶液以后）：6.92rpm

[0166] 实施例 4：制备 2.0%包衣水平的底包衣软明胶胶囊芯体

[0167] 将 316kg 根据实施例 1A 所述方法制备的压制芯体装载入 48- 英寸直径的侧面通气的包衣锅 (Accela Cota) 中，该包衣锅装有 4 个合适的 [型号 JAU，得自 SprayingSystems Inc.]2- 流体喷雾枪，喷雾枪离开片剂床的距离约为 12 英寸。

[0168] 根据实施例 2B 所述方法制备水性底衣分散液。将 160kg 底衣分散液 2B 计量加入到装有混合器和真空装置的加压包衣分散罐中。加入 2.63kg 多用途液态色素分散液红色 DD1761，700rpm 下混合 10 分钟。将红色底衣分散液真空下脱气 10 分钟。

[0169] 然后，将红色底衣分散液喷涂到压制芯体上，与未包衣压制芯体重量相比，量 (72.2kg) 足以使得平均重量增加 2.0%。2.0%底包衣芯体在这里称为样品“4”。

[0170] 整个喷雾过程中，300rpm 下混合红色底衣分散液。采用以下参数进行包衣过程：

[0171] 包衣分散罐压力：75.0PSI

[0172] 雾化空气压力：70.2-70.6PSI

[0173] 分散液喷涂速率：0.62-0.65kg/ 分钟

[0174] 供气体积流速：4179-4182 立方英尺 / 分钟

[0175] 包衣锅压力：-0.15--0.26 英寸水柱

[0176] 供气温度：70.8-81.1℃

[0177] 排气温度：61.5℃ -62.7℃

[0178] 翻转速率（第一个 40kg 溶液）：3.92rpm

[0179] 翻转速率（第一个 40kg 溶液以后）：6.82rpm

[0180] 实施例 5：凝胶浸渍底包衣芯体，以制备本发明剂型

[0181] 5A) 将 96kg 根据实施例 2D 制备的无色明胶基浸渍溶液转移至夹套混合罐中。加入 4.3kg 多用途液态色素分散液蓝色 DD-10516。低速混合该溶液 4 小时（环境压力下）以脱气，同时加热混合罐以维持溶液温度约为 55℃。

[0182] 将蓝色凝胶 - 浸渍溶液转移至第一明胶进料罐中。将蓝色凝胶 - 浸渍溶液转移至第二明胶进料罐中。使各明胶进料罐中的物质流入独立的浸渍盘。

[0183] 5B) 将根据实施例 (2.0%底衣水平）制备的底包衣芯体转移至凝胶 - 浸渍设备的料斗中，如美国专利 5,234,099 所述。

[0184] 根据美国专利 5,234,099 所述方法并使用该专利所述设备，将各底包衣芯体的第一端浸渍入蓝色凝胶－浸渍溶液，将各底包衣芯体的第二端浸渍入第二蓝色凝胶－浸渍溶液。采用以下操作限进行凝胶－浸渍操作：

[0185] 供气温度：28℃

[0186] 供气露点：9℃

[0187] 供气体积：10013CFM

[0188] 浸渍区域温度：21℃

[0189] 浸渍区域空气体积 300CFM

[0190] 浸渍盘温度（第一和第二）：44.6-44.9℃

[0191] 蓝色 (1) 凝胶－浸渍溶液粘度：680cps

[0192] 蓝色 (2) 凝胶－浸渍溶液粘度：793cps

[0193] 浸渍到截至线的深度（第一蓝色端）：0.320”-0.333”

[0194] 浸渍到截至线的深度（第二蓝色端）：0.320”-0.335”

[0195] 最终软明胶胶囊的含水量 (150℃下干燥的损失百分比）：2.0％

[0196] 凝胶－浸渍包衣水平（底包衣芯体的重量百分比）：5.3％

[0197] 5C) 然后，将“短－浸渍”软明胶胶囊转移至装有 TEA- 激光的 Hartnett Delta 印制机的料斗中，如上所述。将多个开口消融成图案中暴露的底衣部分，如图 3 所示。

[0198] 实施例 6：凝胶浸渍实施例 3(4.5％底衣水平）的底包衣芯体

[0199] 6A) 将根据实施例 3 制备的底包衣芯体浸渍入实施例 5A 和 B 所述方法的蓝色凝胶浸渍溶液中，留下一条暴露的红色底衣带。

[0200] 6B) 根据实施例 5C 的方法，将多个开口消融成图案中暴露的底衣部分。

[0201] 实施例 7：

[0202] 500 毫克对乙酰氨基酚固体剂型的对比溶出数据

[0203] 对根据上述实施例制备的各种 500 毫克对乙酰氨基酚固体剂型 (1-6，如下表所示）进行溶出试验。采用 USP II 型装置（桨叶法），在 50rpm 转速下，37℃，900mL 水中，在 6 个重复样品上进行试验。在指定的时间点取样，过滤，分析测定溶解的对乙酰氨基酚的浓度。结果如下表所示，表示为理论的百分比，即 100％＝ 500mg 对乙酰氨基酚 /900mL 水。报道的结果是各时间点 6 管样品的平均值。

[0204]

时间（分钟）：	3	6	9	12	15	30
实施例 1：囊片	82	97	99	100	100	100
实施例 2A：未包衣芯体	81	99	100	101	101	101
实施例 2C：底包衣芯体 (4.5％）	4	84	99	101	101	102
实施例 2G：软明胶胶囊	0	51	94	99	100	100
实施例 3B：底包衣芯体 (4.5％）	17	90	98	99	99	100

实施例 6A :实施例 3B 的短浸渍	0	47	91	95	97	98
实施例 6B :具有激光开口的 6A	63	95	98	99	99	100
实施例 4 :底包衣芯体 (2.0％)	77	96	98	99	99	99
实施例 5B :实施例 4 的短浸渍	40	89	96	97	98	99
实施例 5C :具有激光开口的 5B	80	95	97	98	98	99

[0205] 实施例 8 :间隙宽度的感觉评价

[0206] 根据暴露的底衣带的宽度，分拣实施例 5B 制备的短浸渍软明胶胶囊，并分成以下类别 :

[0207]

样品	最小间隙宽度 （英寸）	最大间隙宽度 （英寸）
C	0.08766	0.09766
A	0.09846	0.10051
E	0.10110	0.11535
D	0.11206	0.13454
B	0.14008	0.16916

[0208] 然后，由 11 位专门小组成员评估各个间隙宽度类别中的样品，根据以下标准评定 :

[0209] 1 ＝不能检测到暴露的底衣带和凝胶浸渍端之间的质地差异

[0210] 2 ＝若仔细检查可发现一些质地差异，但剂型的光滑性不受影响，且不能检测到高度转变，即从底衣带到凝胶浸渍端的“升高”

[0211] 3 ＝凝胶浸渍端和暴露的底衣带之间明确可察觉的质地转变

[0212] 4. ＝可感觉到高度差异，即从底衣带到凝胶浸渍端的“升高”

[0213] 评价结果如下 :

[0214]

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	平均值	标准差
C	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	1.45	0.52
A	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1.36	0.50
E	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	1.36	0.50
D	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	2	1.45	0.52
B	1	1	1	1	2	2	3	3	2	1	1	1.64	0.81

[0215] 该评价结果表明，间隙宽度为 0.088-0.135 英寸，剂型的光滑性不受影响，小组成员不能检测到高度转变，即从底衣带到凝胶浸渍端的“升高”。

[0216] 实施例 9- 间隙宽度的感觉评价

[0217] 背景 :根据本发明方法制备本发明剂型。底包衣芯体，然后在该囊片的每一端上凝

胶浸渍（“短－浸渍”），使得该剂型长轴中央的底包衣暴露。6 个样品中，中央暴露的底衣的程度（间隙宽度）约为 0.024-0.160 英寸。

[0218] 结果：样品中不易测定的底包衣带宽和凝胶浸渍端之间的质地差异。对于所有评价的样品，44％ -57％的专门小组成员没有检测到软明胶胶囊中央暴露的底衣间隙和凝胶浸渍端之间的质地差异。

[0219] 方法：采用连续一元设计，将软明胶胶囊放入受试对象的口中约 5 秒，然后咳出软明胶胶囊。咳出软明胶胶囊后，询问专门小组成员，指出以下四种描述（见结果）哪一种最好地表达他们对底衣和胶状包衣之间质地差异的观点。然后，指导专门小组成员对另外五个样品重复该过程。软明胶胶囊按随机、平衡次序分布。本研究中共有 99 位来自内部接受小组的参与者。

[0220] 请专门小组成员指出“下列描述中哪一种最好地描述了你对刚才口中的软明胶胶囊的观点？”

[0221] 1. 不能检测到软明胶胶囊中央暴露的底衣带和凝胶浸渍端之间的质地差异。

[0222] 2. 若仔细检查可发现一些质地差异，但剂型的光滑性不受影响，且不能检测到高度转变，即从软明胶胶囊中央的底衣带到凝胶浸渍端的“升高”。

[0223] 3. 凝胶浸渍端和软明胶胶囊中央暴露的底衣带之间明确可察觉的质地转变。

[0224] 4. 可感觉到高度差异，即从软明胶胶囊中央底衣带到凝胶浸渍端的“升高”

间隙宽度（英寸）	(1)	(2)	(3)	(4)	平均值*
0.160	53％	29％	14％	4％	1.7
0.140	44％	32％	15％	8％	1.9
0.110	51％	26％	16％	7％	1.8
0.060	48％	34％	13％	4％	1.7
0.040	51％	30％	10％	9％	1.8
0.024	57％	27％	8％	8％	1.7

[0225] *方差分析（ANOVA）表明，平均分数之间没有统计学显著性差异。通常，实施例 9 的结果提示，间隙宽度为 0.024-0.160 英寸，大多数专门小组成员不能检测到剂型光滑性，或高度转变，即从具有暴露底衣的间隙到凝胶浸渍端的“升高”的差异。为了证实这些观察结果，进行 T- 检验来评价总共 6 个样品中分数 1 和 2 组合的反应水平与分数 3 和 4 组合的反应水平之间的差异。列 1 和 2 中 6 个计分的平均值为 80.333％，标准偏差 3.141。列 3 和 4 中 6 个计分的平均值为 19.333％，标准偏差 3.011。p 水平小于 0.0005 时差异显著，代表置信度为 100.0％。

[0226] 实施例 10- 包衣片的表面光泽测定

[0227] 采用一来自 TriCor Systems Inc.(Elgin，IL) 的商品名为“Tri-Cor 型号 805A/806H 表面分析系统”的仪器并总体上按“TriCor 系统 WGLOSS 3.4 型号 805A/806H 表

面分析系统参考手册”(1996)(在此被本文引为参考资料)中描述的程序(除在以下特别作出改进的部分之外),测定下述片剂的表面光泽。

[0228] 该仪器运用了一 CCD 照相机探测器、一个平面扩散光源,将药片样品与参考标准比较,在 60 度入射角下测定平均光泽度。操作过程中,仪器生成灰度图像,在它当中出现更亮的像素表明在该位置处有更高的光泽度。该仪器还结合有运用归类法对光泽度进行定量的软件,即:具有相似亮度的像素被归集在一起作平均计算。

[0229] “满量程百分数”(“percent full scale”)或“理想值百分数”(“percentideal”)设置(也称为“样品归类百分数”设置)由操作者来指定,指定将被当作一组和该组内作平均计算处理的处于阈值之上最亮像素所占份额。这里所称“阈值”的定义是正好被排除在平均光泽度值计算之外的最高光泽度值。因此样品的背景或无光泽区域是不包括在平均光泽度值计算范围内的。在 K.Fegley 和 C.Vesey 发表的文献“药片形状对高光泽度薄膜包衣系统的影响”(“TheEffect of Tablet Shape on the Perception of High Gloss Film CoatingSvstems”)(2002 年 3 月 18 日发布于 www.colorcon.com 网站,并在此被本文引用为参考资料)中所描述的方法,可被用来弱化由药片形状不同导致的不利效应,而且报告的量度在行业中具可比性。(选取 50%样品组设置作为设定哪些最佳近似模拟数据来自片剂表面粗糙度测定。)

[0230] 在首先用一校正参比板校正仪器 (190-228 ;294 度标准 ;无掩蔽,旋转 0,深度 0)之后,使用来自 McNEIL-PPC, Inc. 的商品名为特强度扑热息痛软明胶胶囊的凝胶包衣的囊片,形成一标准的表面光泽度量度。来作为表面光泽度标准。当采用 25mm 的全视野掩蔽 (190-280) 并按以下条件设置仪器时,测得这种凝胶包衣的囊片样品的平均光泽度值为 112。

[0231] 旋转 :0

[0232] 深度 :0.25 英寸

[0233] 光泽度阈值 :95

[0234] 满量程百分比 :50%

[0235] 散射指数 :1.57

[0236] 采用 50%理想设置 (50%满量程) 测得的参比标准的平均表面光泽度值为 269。根据上述方法,测定市售凝胶包衣片。结果如下表所示 :

[0237] 市售包衣片的光泽度值

[0238]

产品	Excedrin** 不含阿司匹林的囊片 (红色)	Excedrin** 偏头痛凝胶片 (绿色面)	Excedrin** 偏头痛凝胶片 (白色面)	特强度扑热息痛凝胶片 * (黄色面)	特强度扑热息痛凝胶片 * (红色面)
包衣类型	喷涂膜	胶状包衣	胶状包衣	浸渍	浸渍
受试片编号	40	10	10	112	112

光泽度值(50%理想设置)	119	270	264	268	268

[0239] *获得自 McNeil-PPC, Inc.

[0240] **获得自 Bristol-Myers, Squibb, Inc.

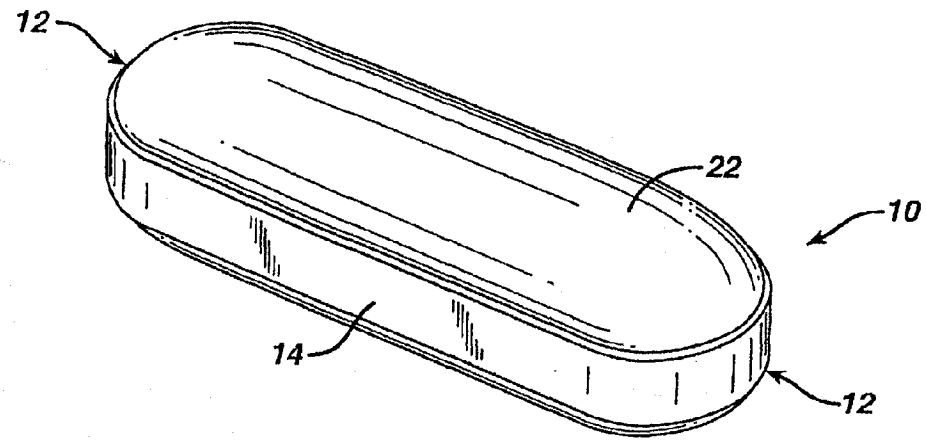


图 1

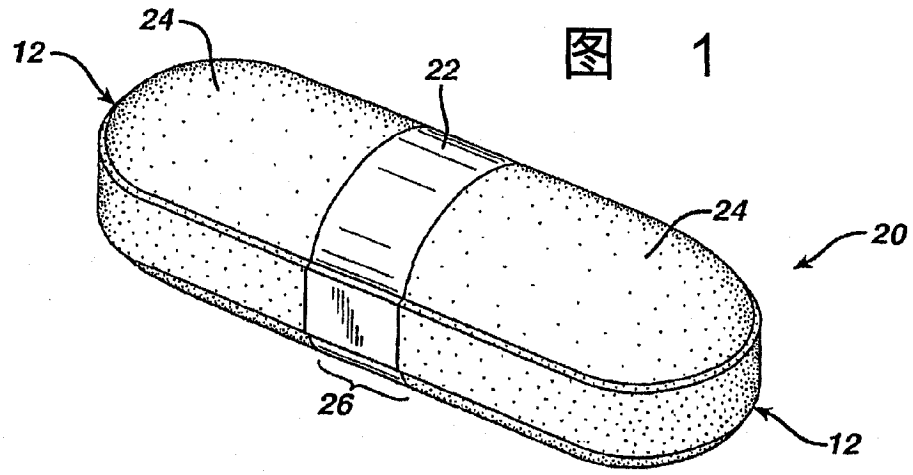


图 2

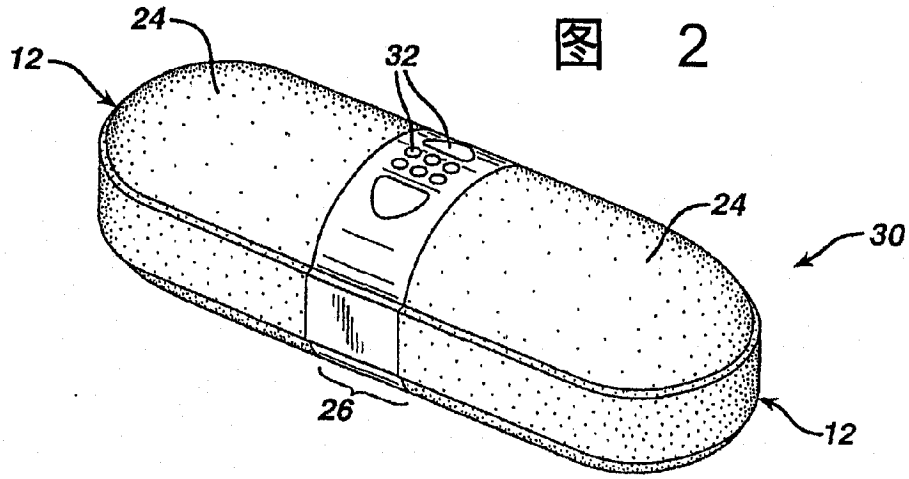


图 3