



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102753196 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201080063457. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 12. 10

A61K 47/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/14 (2006. 01)

61/285, 301 2009. 12. 10 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/059851 2010. 12. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02011/072208 EN 2011. 06. 16

(71) 申请人 莫诺索尔克斯有限公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 A·M·斯高贝尔 K·戴维森

L·米勒索夫 P·萨格维

M·哈里哈兰

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张静

权利要求书 2 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

口服薄膜条内掩味的 pH 敏感性化合物

(57) 摘要

本发明涉及一种可食用膜剂型, 其包含成膜聚合物和能够对包含于其中的活性物质进行掩味的经包衣的活性组合物。还公开了一种可食用膜, 其包含可食用的水溶性成膜聚合物和具有至少两个包衣层的活性物质。

1. 一种治疗性膜剂型,其包含:

膜组合物,其包含:

(i) 成膜聚合物;和

(ii) 经包衣的活性组合物,其包含至少一种颗粒活性物质和包衣组合物,所述包衣组合物包含掩味有效量的反向肠溶聚合物组合物和水不溶性聚合物组合物,其中所述反向肠溶聚合物组合物和所述水不溶性聚合物组合物按所述包衣组合物的重量计以约 9 : 1 至约 1 : 9 的量存在,

其中所述包衣组合物至少部分地围绕所述活性组分且所述至少部分包衣的活性组分在中性 pH 下不溶于水。

2. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其中所述包衣组合物防止水接触所述活性组分。

3. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其中所述包衣组合物基本上防止对口中活性物质的感官上的察觉。

4. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其中所述包衣组合物在约 5 至约 9 的 pH 范围内不溶于水。

5. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其中所述包衣组合物在约 1 至约 4.5 的 pH 范围内是水溶性的。

6. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其中所述包衣组合物在约一分钟至约两小时内基本上不溶于水。

7. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其中所述反向肠溶聚合物组合物选自:甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、中性甲基丙烯酸酯及其组合。

8. 根据权利要求 7 所述的可食用膜剂型,其中所述水不溶性聚合物组合物选自:乙纤维素、乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯及其组合。

9. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其中所述包衣组合物还包含酸反应性组分。

10. 根据权利要求 9 所述的可食用膜剂型,其中所述酸反应性物质选自:碳酸钙、磷酸钙及其组合。

11. 根据权利要求 10 所述的可食用膜剂型,其中所述碳酸钙的粒度范围为约 0.5 μm 至约 25 μm 。

12. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其还包含选自以下的非 pH 依赖性物质:蔗糖、天然甜味剂、人工甜味剂及其组合。

13. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其还包含选自以下的不溶性疏水材料:硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠及其组合。

14. 根据权利要求 1 所述的治疗剂型,其中所述颗粒为粒状的。

15. 根据权利要求 14 所述的治疗剂型,其中所述粒状颗粒还包含含有三硅酸镁的活性吸收质。

16. 根据权利要求 1 所述的可食用膜剂型,其中所述包衣组合物包含含有三硅酸镁的活性吸收质。

17. 一种用于递送活性物质的治疗性膜,其包含:

可食用膜剂型,其包含:

(a) 可食用的水溶性成膜聚合物;和

(b) 活性组合物,其包含:

(i) 选自以下的活性组分:化妆品试剂、药剂、维生素、生物活性剂及其组合;

(ii) 大体上围绕所述活性组分的第一包衣层;和

(iii) 大体上围绕所述第一包衣层的第二包衣层;

其中所述可食用膜剂型是自支承的。

18. 根据权利要求 17 所述的可食用膜,其中所述第一包衣层包含乙基纤维素。

19. 根据权利要求 17 所述的可食用膜,其中所述第一包衣层不溶于水。

20. 根据权利要求 17 所述的可食用膜,其中所述第二包衣层在约 5 至约 9 的 pH 范围内不溶于水。

21. 根据权利要求 17 所述的可食用膜,其中所述第二包衣层包含选自以下的化合物:甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、中性甲基丙烯酸酯或其组合以及水不溶性、非 pH 依赖性基础聚合物组分。

22. 根据权利要求 17 所述的可食用膜剂型,其中所述第一包衣组合物包含含有三硅酸镁的活性吸收质。

23. 根据权利要求 17 所述的可食用膜剂型,其中所述第二包衣组合物包含含有三硅酸镁的活性吸收质。

口服薄膜条内掩味的 pH 敏感性化合物

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 12 月 10 日提交的美国临时申请号 61/285,301 的权益,该临时申请的全部内容以引用的方式并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及与包含活性药剂的膜有关的组合物。本发明更具体地涉及自支承剂型,其包含活性组分和对活性组分提供掩味作用的 pH 敏感性组分。一些实施方案还包含 pH 敏感性组分的多重包衣层。

[0004] 相关技术背景

[0005] 虽然可将诸如药物制剂的活性剂包括在片剂或类似型式中以提供准确和一致的剂量,但此类型式在药物的施用和制备方面具有若干缺点。此外,在此类口服剂型(如片剂或乳剂)中,药物经包衣以提供调节释放。颗粒状药物的粒径在此类剂型中并不关键,并且通常使用大粒径,即大于 200 微米。

[0006] 已进行若干尝试以提供替代剂型,例如包含药物活性物质的膜。然而,此类尝试还未成功提供包含具有足够均匀度的药物以提供准确给药的膜。

[0007] 此外,由于对口服膜剂型如较薄、小剂量单位的物理限制,使得递送活性物质如药物而不会使使用者感觉到该活性物质的不良味道的能力面临极大挑战。此类膜通常在口中溶解,使得活性物质易于被味觉受体所感知。

[0008] 因此,需要治疗性膜,包括可经口摄取的膜,所述膜包含掩味的活性剂,所述掩味活性剂被设计为克服与递送膜剂型中具有不良味道的活性物质相关的问题。

发明内容

[0009] 在本发明的一个实施方案中,提供了一种膜组合物,其包含:(i) 成膜聚合物;和(ii) 活性组合物,其包含含有至少一种选自药剂、生物效果剂、生物活性剂、化妆品、营养品、维生素、抗原和此类其它活性物质及其组合的活性物质的粒状颗粒,和至少部分地对活性物质进行包衣的包衣组合物,所述包衣包含掩味有效量的反向肠溶聚合物组合物和水不溶性聚合物组合物,其中所述反向肠溶聚合物组合物和所述水不溶性聚合物组合物按包衣组合物的重量计以约 9 : 1 至约 1 : 9 的量存在,并且至少部分包衣的活性组分在中性 pH 下基本上不溶于水。

[0010] 在另一个实施方案中,提供一种用于递送活性物质的包含可食用膜剂型的可食用膜,所述可食用膜剂型包含:(a) 可食用的水溶性成膜聚合物;和(b) 活性组合物,其包含(i) 选自化妆品试剂、药剂、维生素、抗原、生物活性剂、生物效果剂及其组合的活性组分;(ii) 大体上围绕所述活性组分的第一包衣层;和(iii) 大体上围绕所述第一包衣层的第二包衣层;其中所述可食用膜剂型是自支承的。

[0011] 优选实施方案的详细描述

[0012] 本发明提供一种用于摄取或局部施用的治疗性膜组合物膜,其包含具有均匀分布

的聚合物、极性溶剂和掩味活性成分的组合物。呈其干燥膜形式的组合物保持形成其的组分的均匀分布。

[0013] 治疗性膜剂型组合物优选地包含聚合物载体基体。可使用任何所需的聚合物载体基体,条件是可经口腔溶解并且适于人类使用,即摄取、植入或局部使用。将膜设计为在接触粘液如唾液时溶解,但掩味活性包衣保持不溶以保护活性物质并防止使用者察觉出活性物质的味道。快速释放、控制释放和持续释放的组合物在所涵盖的各个实施方案中。

[0014] 本发明的膜产品可通过形成基体来制备,所述基体包含至少一种成膜聚合物和极性溶剂,任选地包含本领域中已知的其它填充剂。活性组合物可在基体形成期间添加,但有利地在制备基体之后添加以防止活性物质与溶剂过度接触。溶剂可为水、极性有机溶剂,包括但不限于乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷或其任何组合。在一些实施方案中,例如当使用热熔挤出方法时,所述组合物可采用极少溶剂或不采用溶剂。膜可通过利用浇注或沉积方法以及控制干燥方法或通过包括热熔挤出在内的多种挤出方法进行制备。就湿包衣而言,可通过控制干燥方法来制备膜,所述控制干燥方法包括将热能和/或辐射能施加至湿膜基体以形成粘弹性结构,从而控制膜内容物的均匀度。此类方法在共同转让的美国专利第 7,425,292 号中有更详细的描述,该专利的内容以引用的方式整体并入本文。或者,可按照共同转让的美国申请第 10/856,176 号(其提交于 2004 年 5 月 28 日,并以美国专利申请第 2005/0037055 A1 号公布)中所述来对膜进行挤出,该专利的内容以引用的方式整体并入本文。有利地,干燥处理通过在开始的 4 至 10 分钟干燥期间形成粘弹性基体来锁定膜中的内容物均匀度。

[0015] 形成膜基体的聚合物,即成膜聚合物,可为水溶性的、水可溶胀的、水不溶性的,或一种或多种任意水溶性、水可溶胀的或水不溶性聚合物的组合。所述聚合物可包括纤维素或纤维素衍生物。可用水溶性聚合物具体实例包括但不限于:聚环氧乙烷、支链淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、海藻酸钠、聚乙二醇、黄原胶、黄芪胶、瓜尔胶、金合欢树胶、阿拉伯树胶、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧乙烯基共聚物、淀粉、明胶及其组合。可用水不溶性聚合物的具体实例包括但不限于:乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸纤维素及其组合。

[0016] 如本文所用,短语“水溶性聚合物”及其变体是指至少部分地可溶于水,以及有利地全部或大部分可溶于水或吸收水的聚合物。吸收水的聚合物通常被称为水可溶胀性聚合物。可与本发明一起使用的材料在室温下和其它温度(如超过室温的温度)下可为水溶性的或水可溶胀性的。此外,所述材料在低于大气压的压力下可为水溶性的或水可溶胀性的。有利地,水溶性聚合物为具有至少 20 重量%吸水率的水溶性或水可溶胀性聚合物。还可使用具有 25 重量%或更大吸水率的水可溶胀性聚合物。在一些实施方案中,由此类水溶性聚合物形成的膜可具有足够的水溶性以在与体液接触时可溶解。

[0017] 可用于掺入膜中的其它成膜聚合物包括:可生物降解的聚合物、共聚物、嵌段聚合物及其组合。已知的满足上述标准的可用聚合物或聚合物类别为:聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸)(PLA)、聚二氧杂环己酮、聚草酸酯、聚(α -酯)、聚酸酐、聚乙酸酯、聚己酸内酯、聚(原酸酯)、聚氨基酸、聚氨基碳酸酯、聚氨酯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚(氰基丙烯酸烷基酯)以及它们的混合物和共聚物。其它可用的聚合物包括左旋乳酸和右旋乳酸的立体聚合物、

双（对羧基苯氧基）丙烷酸和 癸二酸的共聚物、癸二酸共聚物、己内酯的共聚物、聚（乳酸）/ 聚（乙醇酸）/ 聚乙二醇共聚物、聚氨酯和（聚（乳酸）的共聚物、聚氨酯和聚（乳酸）的共聚物、 α -氨基酸的共聚物、 α -氨基酸和己酸的共聚物、 α -谷氨酸苄酯和聚乙二醇的共聚物、琥珀酸酯和聚（乙二醇）的共聚物、聚磷腈、多羟基-链烷酸酯以及它们的混合物。涵盖二元和三元体系。

[0018] 可用的其它特定聚合物包括以商标 Medisorb 和 Bidel 市售的那些。Medisorb 材料由杜邦公司 (Wilmington, Delaware) 市售, 并且一般被认为是含有“丙交酯/ 乙交酯共聚物”的“丙交酯/ 乙交酯共聚物”。四种此类聚合物包括丙交酯/ 乙交酯 100L, 认为其为熔点在 $338^{\circ} - 347^{\circ} \text{F}$ ($170^{\circ} - 175^{\circ} \text{C}$) 范围内的 100% 丙交酯; 丙交酯/ 乙交酯 100L, 认为其为熔点在 $437^{\circ} - 455^{\circ} \text{F}$ ($225^{\circ} - 235^{\circ} \text{C}$) 范围内的 100% 乙交酯; 丙交酯/ 乙交酯 85/15, 认为其为熔点在 $338^{\circ} - 347^{\circ} \text{F}$ ($170^{\circ} - 175^{\circ} \text{C}$) 范围内的 85% 的丙交酯和 15% 的乙交酯; 和丙交酯/ 乙交酯 50/50, 认为其为熔点在 $338^{\circ} - 347^{\circ} \text{F}$ ($170^{\circ} - 175^{\circ} \text{C}$) 范围内的 50% 丙交酯和 50% 乙交酯的共聚物。Bidel 材料代表一类化学性质不同的多种聚酸酐家族。

[0019] 尽管可以使用多种不同的聚合物, 但是希望选择对膜提供粘膜粘附性质以及所需溶解和/ 或崩解速率的聚合物。具体而言, 膜与粘膜组织接触的期望保持时段取决于在第二递送媒介物中所包含的活性物质的类型。某些活性物质可只需要几分钟便递送通过粘膜组织, 而其它活性物质可能需要高达数小时或者甚至更长的时间。因而, 在一些实施方案中, 如上所述的一种或多种水溶性聚合物可用于形成膜。然而, 在其它实施方案中, 可能有利的是使用水溶性聚合物与水可溶胀性、水不溶性和/ 或可生物降解性聚合物的组合, 如以上所提供。含有一种或多种水可溶胀性、水不溶性和/ 或可生物降解性聚合物可提供溶解或崩解速率比单独由水溶性聚合物形成的膜更低的膜。因此, 膜可以粘附于粘膜组织并保持较长的时间, 例如最高达数小时, 这对于递送某些活性组分而言可能是有利的。

[0020] 口腔溶解膜可定义为三大类: 速溶型、适度缓溶型和缓溶型。速溶膜通常在约 1 秒至约 30 秒内溶解。适度缓溶膜通常在约 1 至约 30 分钟内溶解, 缓溶膜的溶解通常多于 30 分钟。速溶膜可由低分子量亲水性聚合物(即, 分子量介于约 1,000 至 9,000 之间的聚合物)组成。相比之下, 缓溶膜通常具有高分子量 聚合物(即, 具有数百万的分子量)。

[0021] 适度缓溶膜倾向于落在速溶膜和缓溶膜之间。适溶膜溶解得相当快, 但也具有良好的粘膜粘附水平。适溶膜还具有柔性、快速润湿性, 并且通常对于使用者无刺激性。对于本发明而言, 优选使用落在速溶和适溶类别之间的膜。此类膜提供足够快的溶解速率(介于约 1 分钟和约 5 分钟之间), 同时提供可接受的粘膜粘附水平, 使得膜一旦置于使用者的口腔内就不容易取出。

[0022] 有利地, 个别膜剂型具有介于约 0.5-1 英寸 $\times$ 约 0.25-1.5 英寸之间的小尺寸。最优选地, 膜剂型为约 0.75 英寸 $\times$ 约 0.5 英寸。膜剂型在置于使用者的口腔内或舌下区时应当具有良好的粘附性。此外, 膜剂型应当以适中的速率, 即在介于约 1 分钟至约 30 分钟之间, 并且最有利地在介于约 10 分钟和约 20 分钟之间分散和溶解。然而, 在一些实施方案中, 可能希望使个别膜剂型能够溶解得更缓慢, 即在多于约 30 分钟的时间内溶解。在此类缓溶实施方案中, 优选的是膜剂型具有强的粘膜粘附性。涵盖舌下和口腔膜, 并且可将尺寸和厚度以及具体的掩味组合物和膜基体组合调整为实现所需的溶解速率和时间。

[0023] 聚合物可为水溶性的、水可溶胀性的、水不溶性的,或一种或多种任意水溶性、水可溶胀的或水不溶性聚合物的组合。所述聚合物可包括纤维素或纤维素衍生物。可用的水溶性聚合物的具体实例包括但不限于聚环氧乙烷 (PEO)、支链淀粉、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基纤维素 (HPC)、羟丙基纤维素、聚葡萄糖、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮 (乙烯吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物)、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯、角叉菜胶、聚乙二醇、黄原胶、黄芪胶、瓜尔胶、金合欢树胶、阿拉伯树胶、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、泊洛沙姆聚合物、丙烯酸和丙烯酸烷基酯的共聚物 (以 Pemulen® 聚合物获得)、羧乙基共聚物、淀粉、明胶、果胶及其组合。

[0024] 如本文所用,短语“水溶性聚合物”及其变体是指至少部分地可溶于水,以及有利地全部或大部分可溶于水或吸收水的聚合物。吸收水的聚合物通常被称为水可溶胀性聚合物。可与本发明一起使用的材料在室温下和其它温度 (如超过室温的温度) 下可为水溶性的或水可溶胀性的。此外,所述材料在低于大气压的压力下可为水溶性的或水可溶胀性的。有利地,水溶性聚合物为具有至少 20 重量 % 吸水率的水溶性或水可溶胀性聚合物。还可使用具有 25 重量 % 或更大吸水率的水可溶胀性聚合物。由此类水溶性聚合物形成的本发明的膜或剂型 可具有足够的水溶性以在与体液接触时可溶解。

[0025] 可用水不溶性聚合物的具体实例包括但不限于:乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、丙烯酸类聚合物、乙酸乙烯酯、磺化聚酯钠、羧化丙烯酸类、三甲基戊二醇 / 己二酸 / 甘油交联聚合物、聚甘油 -2- 二异硬脂酸酯 / IPDI 共聚物、羧化乙酸乙烯酯共聚物、乙烯吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯 / 氨基丙烯酸烷基酯三元共聚物及其组合。

[0026] 可用于掺入本发明膜中的其它聚合物包括可生物降解的聚合物、共聚物、嵌段聚合物及其组合。已知的满足上述标准的可用聚合物或聚合物类别为:聚 (乙醇酸) (PGA)、聚 (乳酸) (PLA)、聚二氧杂环己酮、聚草酸酯、聚 (α - 酯)、聚酸酐、聚乙酸酯、聚己酸内酯、聚 (原酸酯)、聚氨基酸、聚氨基碳酸酯、聚氨酯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚 (氰基丙烯酸烷基酯) 以及它们的混合物和共聚物。其它可用的聚合物包括左旋乳酸和右旋乳酸的立体聚合物、双 (对羧基苯氧基) 丙烷酸和癸二酸的共聚物、癸二酸共聚物、己内酯的共聚物、聚 (乳酸) / 聚 (乙醇酸) / 聚乙二醇共聚物、聚氨酯和 (聚 (乳酸) 的共聚物、聚氨酯和聚 (乳酸) 的共聚物、 α - 氨基酸的共聚物、 α - 氨基酸和己酸的共聚物、 α - 谷氨酸苄酯和聚乙二醇的共聚物、琥珀酸酯和聚 (乙二醇) 的共聚物、聚磷脂、多羟基 - 链烷酸酯以及它们的混合物。涵盖二元和三元体系。

[0027] 可用的其它特定聚合物包括以商标 Medisorb 和 Bidel 市售的那些。Medisorb 材料由杜邦公司 (特拉华州威尔明顿市 (Wilmington, Delaware)) 市售,并且一般被认为是含有“丙酸、2- 羟基 - 聚合物以及含羟基乙酸的羟基聚合物”的“丙交酯 / 乙交酯共聚物”。四种此类聚合物包括丙交酯 / 乙交酯 100L, 认为其为熔点在 $338^{\circ} - 347^{\circ} \text{F}$ ($170^{\circ} - 175^{\circ} \text{C}$) 范围内的 100% 丙交酯;丙交酯 / 乙交酯 100L, 认为其为熔点在 $437^{\circ} - 455^{\circ} \text{F}$ ($225^{\circ} - 235^{\circ} \text{C}$) 范围内的 100% 乙交酯;丙交酯 / 乙交酯 85/15, 认为其为熔点在 $338^{\circ} - 347^{\circ} \text{F}$ ($170^{\circ} - 175^{\circ} \text{C}$) 范围内的 85% 的丙交酯和 15% 的乙交酯;和丙交酯 / 乙交酯 50/50, 认为其为熔点在 $338^{\circ} - 347^{\circ} \text{F}$ ($170^{\circ} - 175^{\circ} \text{C}$) 范围内的 50% 丙交酯和 50% 乙交酯的共聚物。

[0028] Bidel 材料代表一类化学性质不同的多种聚酸酐家族。

[0029] 尽管可以使用多种不同的聚合物,但希望选择在干燥前对混合物提供所需粘度的聚合物。例如,如果活性物质或其他组分不溶于所选溶剂,则希望提供较大粘度的聚合物有助于保持均匀度。另一方面,如果组分可溶于溶剂,则提供较低粘度的聚合物可能是优选的。

[0030] 聚合物在影响膜的粘度方面起到重要作用。粘度为液体的一种性质,其控制活性物质在乳液、胶体或悬浮液中的稳定性。一般而言,基体的粘度为约 400cps 至约 100,000cps,优选为约 800cps 至约 60,000cps,并且最优选为约 1,000cps 至约 40,000cps。有利地,干燥过程一开始,成膜基体的粘度将迅速增大。

[0031] 可以基于所选择活性物质根据基体内的其它组分对粘度进行调节。例如,如果组分不溶于所选溶剂,则可选择适当的粘度以防止组分沉降,这会对所得膜的均匀度产生不利影响。可以不同的方式来调节粘度。为了增加膜基体的粘度,可选择较高分子量的聚合物或可加入交联剂,如钙盐、钠盐和钾盐。还可通过调节温度或通过加入增粘组分来调节粘度。会增大粘度或稳定乳液/悬浮液的组分包括较高分子量的聚合物和多糖以及胶,其非限制性地包括:海藻酸盐、角叉菜胶、羟丙基甲基纤维素、刺槐豆胶、瓜尔胶、黄原胶、葡聚糖、阿拉伯树胶、结冷胶及其组合。还可通过改变制剂中所用聚合物的浓度或改变制剂中所用固体的总百分比来进行进一步调节。

[0032] 还已经观察到,当单独使用时通常需要增塑剂来获得柔性膜的某些聚合物可在无增塑剂的情况下进行组合而仍然获得柔性膜。例如,HPMC 或 HPC 在与 PEO 组合使用时提供具有适于制备和储存的塑性和弹性的柔性坚韧膜。对于柔性,不需要其它增塑剂或者多元醇。

[0033] 另外,聚环氧乙烷 (PEO) 在单独使用或与至少一种其它聚合物组合使用时获得柔性坚韧膜。对于柔性,不需要其它增塑剂或者多元醇。与 PEO 组合的合适的纤维素聚合物的非限制性实例包括 HPC 和 HPMC。PEO 和 HPC 基本上不存在胶凝温度,而 HPMC 的胶凝温度为 58-64°C (来自陶氏化学品公司 (Dow Chemical Co.) 的 Methocel EF)。这些膜即使基本上不含有机溶剂也具有足够的柔性,可除去有机溶剂而不损害膜的性质。因此,如果不存在溶剂,则膜中不存在增塑剂。当聚合物组分包含适当含量的 PEO 时,基于 PEO 的膜还表现出良好的抗撕裂性,几乎没有或完全没有卷曲,并且具有快速溶解速率。

[0034] 为实现所需膜性质,聚合物组分中 PEO 的含量和/或分子量可变化。改变 PEO 含量可影响诸如抗撕裂性、溶解速率和粘附倾向性的性质。因此,一种控制膜性质的方法是改变 PEO 含量。例如,在一些实施方案中,需要速溶膜。通过改变 PEO 聚合物组分的含量,可实现所需的溶解特性。

[0035] 根据本发明,PEO 有利地在聚合物组分中占约 5 重量%至约 100 重量%,更具体地含量为约 20 重量%至约 100 重量%,甚至更具体地含量为约 30%至约 70 重量%。在一些实施方案中,PEO 的存在量为聚合物组分的约 40%重量至约 60 重量%。在一些实施方案中,PEO 的含量有利地为约 1mg 至约 200mg。亲水性纤维素聚合物为聚合物组分的约 0%至约 80 重量%,更具体地含量为约 30%至约 70 重量%,甚至更具体地含量为约 40%至约 60 重量%,或与 PEO 的比率最高达约 4 : 1,并且有利的比率约为 1 : 1。

[0036] 在一些实施方案中,可能有利的是改变 PEO 含量以增强某些膜性质。为获得具有

高抗撕裂性和快速溶解速率的膜, PEO 在聚合物组分中的含量约为 50% 或更高是有利的。为实现防粘性, 即防止膜粘附于上颚, 约 20% 至 75% 的 PEO 含量是有利的。然而, 在一些实施方案中, 可能需要实现上颚粘附性, 例如对动物或儿童施用。在这种情况下, 可采用较高含量的 PEO。更具体地讲, 根据所需用途, 可控制膜的结构完整性和溶解性, 使得膜可粘附粘膜且易于除去, 或者更牢固地粘附而难以除去。

[0037] PEO 的分子量也可变化。可能需要高分子量(例如约 4,000,000) PEO 来提高膜的粘膜粘附性。更有利地, 分子量的范围为约 100,000 至 900,000, 更有利地为约 100,000 至 600,000, 并且更有利地为约 100,000 至 300,000。在一些实施方案中, 可能有利的是将高分子量(600,000 至 900,000) 与低分子量(100,000 至 300,000) PEO 在聚合物组分中进行组合。

[0038] 例如, 某些膜性质, 例如快速溶解速率和高抗撕裂性可通过将少量高分子量 PEO 与大量的低分子量 PEO 进行组合来实现。有利地, 此类组合物在 PEO 共混聚合物组分中包含约 60% 或更高含量的低分子量 PEO。

[0039] 为平衡防粘性、快速溶解速率和良好的抗撕裂性, 理想的膜组合物可包含约 50% 至 75% 的任选地与少量高分子量 PEO 组合的低分子量 PEO, 聚合物组分的其余部分包含亲水性纤维素聚合物(HPC 或 HPMC)。

[0040] 在一些实施方案中, 膜可包含单独的或与至少一种其它聚合物组合的聚乙烯醇(PVA)。其它聚合物的实例包括: 纤维素聚合物、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚环氧乙烷(PEO)、海藻酸盐、果胶或其组合。PVA 可用于膜中来提高膜强度和/或改变及减缓溶解时间。膜尤其可用于递送化妆品、营养品和药物。在一个优选的实施方案中, 膜包含 PVA 而无任何添加的增塑剂。例如, 膜可同时包括对膜提供强度的 PVA 和对膜提供柔性的且可避免对增塑剂的需求的 PEO。

[0041] PVA 可以各种量使用, 这取决于所需产品应用和特性。例如, 通常而言, 较大量的 PVA 会增加膜强度并增长溶解时间。对于需要高活性给药的膜而言, 可以按膜的 0.5 重量%, 优选 1%, 更优选 5% 的最小量有效使用 PVA 以提高膜强度。可按膜的例如 80 重量%, 优选重量 50%, 更优选 25 重量% 的最大量有效使用 PVA。对于减缓溶解时间, 可以高达 80% 的含量使用 PVA。可将包含活性物质的膜涂覆在一个或两个具有含 PVA 层的表面上, 以改变膜的溶解性和活性物质从膜的释放。

[0042] 高负载的活性物质可降低膜的强度和柔性。将 PVA 单独地与至少一种其它聚合物组合地包含在膜中可增加膜的抗拉强度。另外, 药物颗粒或掩味或包衣或调节释放的药物颗粒可具有较大的粒度, 这可使得将这些颗粒载入膜中变得困难。PVA 可增加膜溶液的粘度以实现改善的药物负载。

[0043] 膜可包含经包衣的活性组合物以对活性组分提供掩味作用。例如, 膜可包含离子交换树脂, 包括但不限于水不溶性有机或无机基体材料, 所述材料具有离子性的或在适当条件下能够被离子化的共价结合的官能团。有机基体可以是合成的(例如聚合物或共聚物或丙烯酸、甲基丙烯酸、磺化苯乙烯或磺化二乙烯基苯)或部分合成的(例如, 改性纤维素或葡聚糖)。无机基质可以是例如通过添加离子基团改性的硅胶。大部分的离子交换树脂是通过例如二乙烯基苯的交联剂交联的。

[0044] 经包衣的活性组合物可包含掩味有效量的反向肠溶聚合物和水不溶性聚合物组

合物。反向肠溶聚合物的实例可包括以下物质的共聚物：甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和中性甲基丙烯酸酯例如由 Evonik Industries 出售的 **Eudragit® E-100**，和水不溶性的非 pH 依赖性基础聚合物组分例如乙酸纤维素或乙基纤维素，将所述物质在采用、顶喷、底喷或 Wurster 柱底喷构造的流化床干燥器中由诸如丙酮的有机溶液施加到药物颗粒或微粒上。水不溶性聚合物的实例可包括如上所述的任何聚合物。

[0045] 甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和中性甲基丙烯酸酯与乙酸纤维素的相对比率的范围为约 9 : 1 至约 1 : 9。在一些实施方案中，该比率的范围可为约 4 : 1 至约 1 : 4。在其它实施方案中，该比率的范围可为约 2 : 1 至约 1 : 2。在其它实施方案中，该比率可为约 1 : 1。更通常而言，范围为 3 : 7 至约 7 : 3。在一些实施方案中，还可使用 100%E-100。所用实际比率取决于所需的掩味程度以及在酸性、中性或碱性条件下所需的药物释放速率。此外，比率可根据掩味 API 的溶解度和其它特性而变化。

[0046] 当将包含药物颗粒的口服薄膜施用给消费者时，掩味包衣可避免薄膜制备过程中或由口腔唾液提供的中性或接近中性的环境内药物从颗粒中的释放或使其最小化。包衣中的不溶性乙酸纤维素连同条件溶解性反向肠溶聚合物在制备过程中用作水的屏障并且在消费者使用剂型时用作唾液的屏障。在接触酸性环境时，反向肠溶聚合物可溶解以在整个包衣结构中形成孔，从而允许药物从胃肠道中待吸收的颗粒中扩散出来。

[0047] 在一些实施方案中，可将赋形剂添加到包衣组合物中以进一步增加药物从膜中释放的速率。有利地，在添加这些赋形剂之后仍保持掩味性质。用于口服膜剂型中的可用赋形剂的一个实例为酸反应物质，例如碳酸钙或磷酸钙。或者，可采用其它酸反应物质例如碱将 pH 保持在有助于口中的不溶性但一旦完全摄入便易溶于酸性 pH 的水平。

[0048] 一些可用的掩味包衣材料可在水中溶胀而与 pH 无关。例如，**Eudragit® E-100** 聚丙烯酸酯聚合物在置于水中时可溶胀而与 pH 无关。聚合物的此类吸水性和溶胀提高了活性物质扩散透过包衣的风险并且会使掩味作用无效。本发明的一个方面包括一种使药物透过包衣的扩散最小化，从而防止对不良口味的活性物质的感知。这可通过调节包衣中聚合物的比率来实现。虽然调节包衣中聚合物的比率可用于使活性物质透过包衣扩散的风险最小化，但胃中的溶解可能变长。此问题可通过掺入水不溶性、酸反应物质如碳酸钙（掺入掩味组合物中）来解决。当聚合物层内的微环境的 pH 为中性（例如在口中）时，酸反应物质不反应且不可溶。一旦掩味颗粒与胃酸进行接触，酸反应物质如碳酸钙就会与胃酸反应而释放二氧化碳。以此方式，二氧化碳的发泡作用在胃酸的存在下选择性地使破包衣层破裂并且促进活性物质的溶解、释放和吸收。

[0049] 酸反应物质的粒度还在促进包衣破裂方面起一定的作用。在一些实施方案中，例如，碳酸钙可具有较大的反应表面积并且产生较高量的二氧化碳，从而增强包衣的破裂。在一些实施方案中，酸反应物质如碳酸钙的粒度可为约 0.5 μm 至约 25 μm 。在一些实施方案中，在一些实施方案中，粒度可为约 1.0 μm 至约 15 μm 。在一些实施方案中，颗粒可在 1 μm 至 10 μm 的范围内。在一些实施方案中，粒度可为约 5.0 μm 至约 10 μm 。酸反应物质可用于造粒工艺、掩味工艺或两者中。

[0050] 在一些实施方案中，口服薄膜可包含非 pH 依赖性物质，例如蔗糖、天然甜味剂或人工甜味剂、表面活性剂、填充剂、着色剂、调味剂、崩解剂、盐类及其它非 pH 依赖性物质、崩解增强剂及其组合。在这些实施方案中，非 pH 依赖性物质可随着聚合物层的逐渐水化和

溶胀而释放。这通过在包衣内形成连续沟槽而进一步增加了包衣的渗透性,药物可透过所述沟槽从颗粒芯中扩散出来。

[0051] 在本发明的其它实施方案中,可将不溶性和疏水性材料添加到掩味层内的聚合物组合物中,以使得颗粒具有疏水性并且抵抗制备期间的水渗透。此类组分可具有通过减少静电荷积聚而改善流化床包衣期间的加工性的附加有益效果,所述静电荷积聚可导致包衣在颗粒上的不当施加。可以这种能力使用的化合物的实例可包括硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠或滑石、二氧化硅及其组合。

[0052] 还可添加诸如甘油三乙酸酯、癸二酸二丁酯和柠檬酸三乙酯以及邻苯二甲酸二乙酯的增塑剂以改善掩味包衣的性质。

[0053] 在一些实施方案中,提供了一种两层膜途径以进一步改善掩味用反向肠溶聚合物包衣体系的功能性。制成的包衣颗粒可分散在待浇注成口服薄膜的聚合物水溶液中。然后可在制备过程中使包衣颗粒与水在聚合物水溶液中接触 1 小时或更长的时间。

[0054] 在此过程中,反向肠溶聚合物可保持其完整性但将吸收水和溶胀。某些治疗活性物质如具有高扩散速率的药剂可透过溶胀的聚合物层扩散至显著的程度,致使活性物质预先释放到口服薄膜中,并在口服使用期间产生苦涩或其它不良味觉。

[0055] 为了将可能扩散的量减至最小,使用双重包衣方法,其中乙基纤维素基包衣溶液(“底部包衣”)喷洒到包含活性物质的芯颗粒/微粒上。“顶部包衣”施加在底部包衣上,顶部包衣由反向肠溶聚合物组合物制成。乙基纤维素层相对不溶于水、不明显溶胀并且形成防止唾液预先渗透穿过顶部包衣的临时水分屏障。当颗粒接触中性 pH 时,外侧顶部包衣可随着其吸收水而溶胀,但由于底部包衣而会防止水抵达活性物质。

[0056] 一旦吞咽并且接触酸性介质,顶部包衣就会溶解并且乙基纤维素底部包衣在此刻充分与水接触,这又导致药物从芯中释放。在这种情况下,顶部包衣可包含类似的如上所述的其它非 pH 依赖性添加剂。

[0057] 因此,在包衣颗粒位于含水的中性环境期间,例如在制备期间或当存在于口中时,底部包衣充当临时水分屏障以防止药物及伴随的不良味道浸出。

[0058] 在一些实施方案中,将针对活性物质的清除剂或其它络合剂掺入顶部包衣、底部包衣或与活性物质一起粒化。清除剂可吸引活性物质,例如药物分子和其它带电粒种,并将其封存。例如,带电药物分子可吸引到细碎三硅酸镁的空隙空间。这样,将药物从含水环境中移除或清除,从而降低或避免使用者尝到药物味道的可能性。还可使用其它吸收质材料。另外,还可采用诸如环糊精的材料,其可与药物组分和其它活性物质形成包含络合物。

[0059] 可以产生掩味作用的量使用此类清除剂、吸收质和其它类似试剂。清除剂、吸收质或其它类似试剂的量可取决于所得膜中预期的游离药物的量。例如,在一些实施方案中,其可以按游离药物的重量计约 1 : 10 至约 10 : 1 的范围存在于膜中。在其它实施方案中,其可以按游离药物的重量计约 1 : 5 至约 5 : 1 的范围存在于膜中。在其它实施方案中,其可以按游离药物的重量计约 1 : 3 至约 3 : 1 的范围存在于膜中。在一些实施方案中,其以与游离药物为 1 : 1 的比率存在于膜中。

[0060] 消泡和/或去泡组分还可与膜一起使用。这些组分有助于将空气如夹带的空气从成膜组合物中除去。此类夹带的空气可产生不均匀的膜。二甲基硅油是一种特别有用的消泡剂和/或去泡剂。然而,本发明不限于此,并且可使用其它合适的消泡剂和/或去泡剂。

[0061] 此外,二甲硅油和相关试剂可用于致密化的目的。更具体而言,此类试剂有助于除去空隙、空气、水分和类似的不利组分,从而能提供更致密且因而更均匀的膜。执行此功能的试剂或组分可称为稠化剂(densification agent)或稠密剂(densifying agent)。如上所述,夹带的空气或不利组分可产生不均匀的膜。

[0062] 二甲硅油通常在医疗领域中用作婴儿胀气或疝气的治疗剂。二甲硅油是包含聚二甲基硅氧烷的重复单元的完全甲基化线形硅氧烷聚合物与二氧化硅的混合物,所述聚二甲基硅氧烷用三甲基甲硅烷氧基封端单元稳定。其通常包含 90.5-99%的聚甲基硅氧烷和 4-7%的二氧化硅。所述混合物是不溶于水的灰色、半透明、粘稠流体。

[0063] 为防止在膜中形成气泡,可在真空下进行混合步骤。然而,一旦混合步骤完成且膜溶液回到正常大气环境条件下,空气会被再次引入混合物中或与混合物接触。在许多情况下,微小的气泡仍会夹带在此聚合物粘稠溶液中。在成膜混合物中掺入二甲硅油可在混合期间或混合后显著降低或消除气泡形成。

[0064] 上文提到的共同转让的美国专利第 7,425,292 号和美国申请第 10/856,176 号中所描述的任何其它任选组分也可包含在本文所述的膜中。

[0065] 口服薄膜的湿法浇注制备过程需要使活性物质在水溶液或溶剂中悬浮至少 1 分钟。在某些情况下,使活性物质在水溶液或溶剂中悬浮至少两小时。在口服薄膜中添加苦涩或味道不良的活性药剂需要施加在活性物质上以防止消费者感觉到该不良味道的包衣。此包衣充当防止诸如水的溶剂进入活性物质的屏障。此外,屏障必须在中性 pH 条件下实际上不溶于水。

[0066] 本发明中采用的聚合物水溶液可经配制以具有大于 6 的 pH。在某些情况下,聚合物水溶液可经配制以具有介于约 5 和约 9 之间的 pH。

[0067] 还可向膜中加入各种任选的组分和填充剂。这些任选的组分和填充剂包括但不限于:表面活性剂;增塑剂;多元醇;消泡剂,例如含硅酮的化合物,其通过从膜释放氧而促使膜表面更平滑;热固型凝胶,例如果胶、鹿角菜胶和明胶,这些凝胶有助于使组分维持分散;包合化合物(inclusion compound),例如环糊精和笼状分子;着色剂;和调味剂。在一些实施方案中,可将不止一种活性组分包含在膜中。

[0068] 可将添加剂包含在膜中。各类添加剂的实例包括赋形剂、润滑剂、缓冲剂、稳定剂、发泡剂、颜料、着色剂、填充剂、增量剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、释放改性剂(release modifier)、佐剂、增塑剂、流动加速剂(flow accelerator)、脱模剂(mold release agent)、多元醇、成粒剂、稀释剂、粘结剂、缓冲液、吸收剂、助流剂、粘合剂、抗粘附剂(anti-adherent)、酸化剂、软化剂、树脂、缓和剂、溶剂、表面活性剂、乳化剂、弹性体以及它们的混合物。这些添加剂可与一种或多种活性组分一起加入。

[0069] 可用的添加剂包括例如:明胶;植物蛋白,如向日葵蛋白、大豆蛋白、棉籽蛋白、花生蛋白、葡萄籽蛋白、乳清蛋白、乳清蛋白分离物、血蛋白、卵蛋白、丙烯酸化蛋白;水溶性多糖,如海藻酸盐、角叉菜胶、瓜尔胶、琼脂、黄原胶、结冷胶、阿拉伯树胶和相关胶(印度树胶、刺梧桐树胶、黄耆胶)、果胶;纤维素的水溶性衍生物:烷基纤维素,羟烷基纤维素和羟烷基纤维素,如甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素;纤维素酯和羟烷基纤维素酯,如乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);羧烷基纤维素、羧烷基烷基纤维素、羧烷基纤

纤维素酯,如羧甲基纤维素及它们的碱金属盐;水溶性合成聚合物,如聚丙烯酸和聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸和聚甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯 (polyvinylacetatephthalate) (PVAP)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、PVY/ 乙酸乙烯酯共聚物和聚巴豆酸;合适的还有邻苯二甲酸化明胶、明胶琥珀酸酯、交联的明胶、虫胶、淀粉的水溶性化学衍生物、阳离子改性的丙烯酸盐和甲基丙烯酸盐(其具有例如叔氨基或季氨基,例如二乙基氨基乙基,需要时可以使其季铵化);以及其它类似聚合物。

[0070] 此类增容剂可任选以所需的任何量添加,以所有膜组分的重量计,其添加量有利地在最多约 80% 的范围内,有利地为约 3% 至 50%,并且更有利地在 3% 至 20% 的范围内。

[0071] 其它添加剂可以是无机填充剂,例如镁、铝、硅、钛等的氧化物,以所有膜组分的重量为基计,添加浓度有利地在约 0.02% 至约 3 重量% 并且有利地在约 0.02% 至约 1% 的范围内。

[0072] 添加剂的其它实例是增塑剂,包括:聚环氧烷,如聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇-丙二醇;低分子量有机增塑剂,例如甘油、甘油单乙酸酯、二乙酸酯或三乙酸酯、甘油三乙酸酯、聚山梨醇酯、鲸蜡醇、丙二醇、山梨醇、二乙基磺基琥珀酸钠、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯等,以聚合物的重量计,添加浓度的范围为约 0.5% 至约 30%,并且有利地为约 0.5% 至约 20%。

[0073] 还可添加能提高淀粉材料流动性质的化合物,例如动物油脂或植物油脂,有利地呈它们的氢化形式,尤其是室温下为固体的那些化合物。这些油脂的熔点有利地为 50℃ 或更高。优选的是 C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₂₀- 和 C₂₂- 脂肪酸的三甘油酯。这些油脂可以单独加入而不加入增容剂或增塑剂,或者可与单甘油酯和 / 或二甘油酯或磷脂(尤其是卵磷脂)一起加入。所述单甘油酯和二甘油酯有利地衍生自上述油脂类型,即具有 C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₂₀- 和 C₂₂- 脂肪酸。以膜组合物的总重量计,油脂、单甘油酯、二甘油酯和 / 或卵磷脂的总量最高达约 5%,并且优选地在约 0.5% 至约 2% 的范围内。

[0074] 以组合物总重量为计,还可添加浓度约 0.02 至约 1% 的二氧化硅、硅酸钙或二氧化钛。这些化合物用作调质剂 (texturizing agent)。

[0075] 卵磷脂是本文所述膜所用的一种表面活性剂。原料中卵磷脂的含量为约 0.25 重量% 至约 2.00 重量%。其它表面活性试剂,即表面活性剂包括但不限于:鲸蜡醇、月桂基硫酸钠, Spans[™] 和 Tweens[™] (可从 ICI 美洲公司 (ICI Americas, Inc) 商购获得)。还可以使用乙氧基化油,包括乙氧基化蓖麻油,如从 BASF 商购获得的 **Cremophor® EL**。Carbowax[™] 是另一种非常适用于本发明的改性剂。可使用 Tweens[™] 或表面活性试剂的组合来获得所需的亲水亲油平衡 (“HLB”)。

[0076] 其它成分包括有助于方便地形成膜和膜的通用特性的粘结剂。粘结剂的非限制性实例包括淀粉、预凝胶化的淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚丙烯酰胺、聚乙烯噁唑烷酮和聚乙烯醇。如果需要,膜可包含其它添加剂,例如角蛋白或蛋白,包括可用于形成例如明胶的蛋白。

[0077] 其它潜在的添加剂包括溶解度增强剂,例如形成包含活性组分的包合化合物的物质。此类试剂可用来改善难溶和 / 或不稳定活性物质的特性。通常而言,这些物质是具有疏水内腔和亲水外部的环形分子。不溶性和 / 或不稳定活性物质可以配置在该疏水腔内,从而产生可溶于水的包合配合物。因此,形成包合配合物使得难溶和 / 或不稳定的活性物

质可溶于水中。此类试剂的一个特别有利的实例是环糊精,其是衍生自淀粉的环状碳水化合物。然而,其它类似物质也视作完全属于本发明的范围。

[0078] 合适的着色剂包括食品、药物和化妆品色素 (FD&C)、药品和化妆品色素 (D&C),或外用药物和化妆品色素 (Ext. D&C)。这些色素是染料、其相应的色淀以及某些天然着色剂和衍生的着色剂。色淀是吸收在氢氧化铝上的染料。

[0079] 着色剂的其它实例包括已知的偶氮染料、有机或无机颜料、或天然来源的着色剂。优选无机颜料,如铁或钛的氧化物,以所有组分的重量计,这些氧化物的添加浓度范围为约 0.001 至约 10%,并且优选约 0.5 至约 3%。

[0080] 调味剂可选自天然和合成的调味液。此类试剂的示例性清单包括挥发性油、合成调味油、调味芳香剂、油、液体、油树脂或植物、叶、花、果实、茎干的提取物,及其组合。非限制性的代表性实例清单包括薄荷油、可可油和柑橘油,如柠檬、桔子、葡萄、酸橙和葡萄柚,以及水果香精,包括苹果、梨、桃、葡萄、草莓、红莓、樱桃、李子、菠萝、杏或其它水果调味剂。

[0081] 其它可用的调味剂包括醛类和酯类,如苯甲醛(樱桃、杏仁)、柠檬醛,即 α -柠檬醛(柠檬、酸橙)、橙花醛,即 β -柠檬醛(柠檬、酸橙)、癸醛(桔子、柠檬)、C-8 醛(柑橘类水果)、C-9 醛(柑橘类水果)、C-12 醛(柑橘类水果)、甲基苯基醛(樱桃、杏仁)、2,6-二甲基辛醇(绿色水果)和 2-十二醛(柑橘类、桔子),它们的组合等。

[0082] 甜味剂可选自以下非限制性清单:葡萄糖(玉米糖浆)、右旋糖、转化糖、果糖;糖精及其各种盐,如钠盐;二肽类甜味剂,如天冬甜素;双氢查耳酮化合物、甘草素;甜叶菊(*Stevia Rebaudiana*) (甜叶菊苷);蔗糖的氯化衍生物,如三氯蔗糖(sucralose);糖醇,如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇等。还涵盖氢化淀粉水解物和合成甜味剂 3,6-二氢-6-甲基-1-1-1,2,3-噁嗪-4-酮-2,2-二氧化物,特别是它的钾盐(乙酰舒泛钾)、钠盐和钙盐,以及天然的强甜味剂,如罗汉果。也可使用其它甜味剂。

实施例

[0083] 实施例 1:双重包衣颗粒的组成

[0084] 双重包衣膜的组分在表 1 中连同各组分占包衣活性颗粒的重量百分比一起示出。

[0085] 表 1

[0086]

双重包衣活性颗粒的组成	重量 %
活性成分	46.44
粒化成分	4.85
底部包衣(水分屏障)成分	15.38
顶部包衣(掩味)成分	33.33
总计	100

[0087] 膜剂量单位的组分在表 2 中连同各组分占包衣活性颗粒的重量百分比一起示出。

[0088] 表 2

[0089]

膜剂量单位的组成	重量 %
双重包衣活性颗粒	33.65
水溶性聚合物	33.26
填充剂	9.45

着色剂	0.54
甜味剂	6.50
调味剂	10.60
多价螯合剂	6.00
总计	100

[0090] 由于上文示出的实施例,形成内聚的经准确包衣的包衣颗粒,将该颗粒置于聚合物基体中以形成独立的膜剂量单位,这些剂量单位基本上瞬时溶于口腔内,从而基本上同时释放所有组分。经包衣的活性组合物将保持包衣,直到其 达到为大约 4 的 pH 水平且因此口腔中觉察不到时。

[0091] 因此,虽然已经描述了目前被认为是本发明的优选实施方案,但本领域的技术人员将意识到可使用本发明得到其它和另外的实施方案,并且旨在包括所有落在所附权利要求限定的本发明的真实范围内的此类另外的实施方案。