[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680041234.4

[51] Int. Cl.
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 11 月 5 日

[11] 公开号 CN 101299996A

[22] 申请日 2006.9.28
[21] 申请号 200680041234.4
[30] 优先权
[32] 2005. 9.30 [33] US [31] 11/239,974
[86] 国际申请 PCT/US2006/038202 2006.9.28
[87] 国际公布 WO2007/041367 英 2007.4.12
[85] 进入国家阶段日期 2008.5.4
[71] 申请人 麦克内尔 - PPC 股份有限公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 R·鲁宾逊 D·W·怀恩
[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 余 颖
权利要求书 3 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

含有唾液诱生剂的口服组合物

[57] 摘要

本发明公开了含有唾液诱生剂的口服剂型及其所采用的颗粒。 所述唾液诱生剂可位于该剂型的核心中和/或位于施涂于其上的包衣中，或者可位于颗粒内和/或这类剂型的基质内，位于施涂于这类颗粒的包衣中，或位于这类包衣颗粒的表面。 可将这种颗粒生产成片剂形式，如可咀嚼片剂形式，以提供活性成分的立即释放。 其它口服剂型包括薄膜条、口香糖片、泡腾片和锭剂。

1.一种口服剂型，其包含：

a)核心；和

b)基本上覆盖了该核心的包衣，

其中所述包衣含有占该剂型总干重约0.1-10%的至少一种唾液诱生剂。

2.如权利要求1所述的口服剂型，其特征在于，所述唾液诱生剂选自无味毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂；N，N-二取代苯基烷基胺，其中的烷基含有约1-8个碳原子；螺氧硫杂环戊烷-奎宁环；赛菊芋长管根；胆碱酯酶抑制剂；及它们的混合物。

3.如权利要求1所述的口服剂型，其特征在于，所述唾液诱生剂选自匹罗卡品；N,N-二取代-2-苯基环丙基胺；螺氧硫杂环戊烷-奎宁环；赛菊芋长管根；胆碱酯酶抑制剂；及它们的混合物。

4.如权利要求1所述的口服剂型，其特征在于，所述唾液诱生剂的唾液诱生值至少约为12%。

5.如权利要求1所述的口服剂型，其特征在于，所述活性成分是非类固醇消炎药、对乙酰氨基酚、伪麻黄碱、苯基丙醇胺、氯苯那敏、右美沙芬、苯海拉明、茶苯海明、美克洛嗪、法莫替丁、洛哌丁胺、雷尼替丁、西咪替丁、阿司咪唑、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、西替利嗪、蚁酸、奥昔布宁、哌甲酯、它们的药学上可接受的盐、它们的代谢产物及它们的混合物。

6.如权利要求1所述的口服剂型，其特征在于，其符合含有特定活性成分的立即释放片剂的USP溶解规范。

7.一种颗粒，其包含以颗粒总干重计的：

a)含有活性成分的核心；和

b)基本上覆盖所述核心的质地遮掩包衣层，和

c)基本上覆盖所述质地遮掩包衣层的约0.1-25%的唾液诱生剂层。

8.如权利要求7所述的颗粒，其特征在于，所述唾液诱生剂选自无味毒蕈碱乙酰基胆碱受体激动剂；N，N-二取代苯基烷基胺，其中所述烷基含有约1-8个碳原子；螺氧硫杂环戊烷-奎宁环；赛菊芋长管根；胆碱酯酶抑制剂；及它们的混合物。

9.如权利要求8所述的颗粒，其特征在于，所述唾液诱生剂是匹罗卡品；N,N-二取代-2-苯基环丙基胺；螺氧硫杂环戊烷-奎宁环；赛菊芋长管根；胆碱酯酶抑制

剂；及它们的混合物。

10.如权利要求 7 所述的颗粒，其特征在于，所述唾液诱生剂的唾液诱导值至少约为 12%。

11.如权利要求 7 所述的颗粒，其特征在于，所述活性成分是非类固醇消炎药、对乙酰氨基酚、伪麻黄碱、苯基丙醇胺、氯苯那敏、右美沙芬、苯海拉明、茶苯海明、美克洛嗪、法莫替丁、洛哌丁胺、雷尼替丁、西咪替丁、阿司咪唑、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、西替利嗪、蚁酸、奥昔布宁、哌甲酯、它们的药学上可接受的盐、它们的代谢产物及它们的混合物。

12.如权利要求 7 所述的颗粒，其特征在于，所述颗粒符合含有特定活性成分的立即释放片剂的 USP 溶解规范。

13.一种包含权利要求 7 的颗粒的可咀嚼片剂。

14.一种包含占该剂型总干重约 0.1-10%的唾液诱生剂的口服剂型，其中，所述剂型选自可咀嚼片剂、薄膜条、泡腾片和口香糖片。

15.如权利要求 14 所述的口服剂型，其特征在于，所述唾液诱生剂选自无味毒蕈碱乙酰基胆碱受体激动剂；N，N-二取代苯基烷基胺，其中所述烷基约具有 1-8 个碳原子；螺氧硫杂环戊烷-奎宁环；赛菊芋长管根；胆碱酯酶抑制剂；及它们的混合物。

16.如权利要求 15 所述的口服剂型，其特征在于，所述唾液诱生剂选自匹罗卡品；N,N-二取代-2-苯基环丙基胺；螺氧硫杂环戊烷-奎宁环；赛菊芋长管根；胆碱酯酶抑制剂；及它们的混合物。

17.如权利要求 14 所述的口服剂型，其特征在于，所述唾液诱生剂的唾液诱导值至少约为 12%。

18.如权利要求 14 所述的口服剂型，其特征在于，所述活性成分是非类固醇消炎药、对乙酰氨基酚、伪麻黄碱、苯基丙醇胺、氯苯那敏、右美沙芬、苯海拉明、茶苯海明、美克洛嗪、法莫替丁、洛哌丁胺、雷尼替丁、西咪替丁、阿司咪唑、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、西替利嗪、蚁酸、奥昔布宁、哌甲酯、其药学上可接受的盐、其代谢产物及它们的混合物。

19.如权利要求 14 所述的口服剂型，其特征在于，所述剂型符合含有具体活性成分的立即释放片剂的 USP 溶解规范。

20.一种颗粒，包含以颗粒总干重计的：

a)含有活性成分的核心；和

b)基本上覆盖所述核心的包衣，所述包衣包含约 0.1-25%的唾液诱生剂。

21.如权利要求 20 所述的颗粒，其特征在于，所述唾液诱生剂选自无味毒蕈碱乙酰基胆碱受体激动剂；N，N-二取代苯基烷基胺，其中所述烷基含有约 1-8 个碳原子；螺氧硫杂环戊烷-奎宁环；赛菊芋长管根；胆碱酯酶抑制剂；及它们的混合物。

22.如权利要求 21 所述的颗粒，其特征在于，所述唾液诱生剂选自匹罗卡品；N,N-二取代-2-苯基环丙基胺；螺氧硫杂环戊烷-奎宁环；赛菊芋长管根；胆碱酯酶抑制剂；及它们的混合物。

23.如权利要求 20 所述的颗粒，其特征在于，所述活性成分是非类固醇消炎药、对乙酰氨基酚、伪麻黄碱、苯基丙醇胺、氯苯那敏、右美沙芬、苯海拉明、茶苯海明、美克洛嗪、法莫替丁、洛哌丁胺、雷尼替丁、西眯替丁、阿司咪唑、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、西替利嗪、蚁酸、奥昔布宁、哌甲酯、它们的药学上可接受的盐、它们的代谢产物及它们的混合物。

24.一种包含权利要求 20 的颗粒的可咀嚼片剂。

含有唾液诱生剂的口服组合物

发明领域

本发明涉及含有活性成分和唾液诱生剂的口服组合物。这些组合物可用于制造常规不必用水给药的剂型。

发明背景

旨在口服给药的药物通常有例如片剂、胶囊、丸剂、锭剂或颗粒剂的固体形式。片剂可以整体吞服、在口中咀嚼或在口腔中溶解。可咀嚼片剂通常由包含活性药物的颗粒和其它无活性成分(赋形剂)混合而制成，但常用于给药的片剂不适合整体吞服。就可咀嚼片剂而言，咀嚼动作有助于破碎片剂颗粒使药片崩解，从而可提高消化道的吸收率。常采用可咀嚼片剂来改进儿童和老年患者的服药。

已进行了各种尝试来改善药物颗粒的质地以防止它们在吞咽时粘着于口腔粘膜。例如，WO88/06893 公开了一种包含活性物质和在水载体中能在颗粒周围形成粘性介质的胶凝或溶胀剂的口服组合物。这种组合物的缺点是在咽下前必须先用水崩解成液体悬液以易于快速吞咽该组合物而无需咀嚼。美国专利号 6,709,678 用水合性聚合物和唾液增进剂包衣颗粒而克服了服药前必须将制剂悬浮于水载体中的需要。

需要一种吞咽时能有效增加唾液产生因此无需饮水的口服剂型，从而提高这类剂型的可吞咽性。

发明概述

本发明提供了如权利要求书中所述的药物组合物。

根据本发明，可用唾液诱生剂来制造各种形式的具有立即释放性能的药物制剂。诱发唾液量增加不仅能帮助吞咽所述剂型，而且无须用水即可方便地吞咽。

发明详述

相信本领域技术人员可根据本文的描述最大程度地利用本发明。以下具体实施方式仅是说明性的，而不以任何方式限制本发明的其余部分。

除非另有指明，本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所述领域普通技术人员共同理解的相同含义。同样，本文所提到的所有出版物、专利申请、专利和

其它参考文献均以其全文纳入作参考。除非另有说明，本文中用的所有百分比均以重量计。

除非另有指明，本文提供的所有范围还明确包括由该范围二端点内所有数字构成的所有范围组合。

本文所用的“浇注成型模具”指形成所需形状和大小的剂型的方法，其中将液体或流动态形式的可流动材料注入模具中，然后通过改变温度(正向或负向)使之在模具中固化，然后从模具中取出。相反，本文所用的“压制”指形成所需形状和大小的剂型的方法，其中通过加压将材料在冲压机两表面之间压制成片剂，然后取出。

本文所用某部分的“外表面”指包括完整剂型一部分外表面的表面。

本文所用的术语“基本上覆盖”或“基本上连续的”指所述包衣总体上连续覆盖了(药物)核心或基层的整个表面，使之几乎不暴露出任何活性成分或基层。

本文所用的术语“唾液诱生剂”指一种无味化合物，其唾液诱生值至少约为 10%，如至少约为 12%或至少约为 16%或至少约为 18%，其基本上不含有以下水溶性组分：a)水溶性酸如酒石酸、柠檬酸、苹果酸、延胡索酸和抗坏血酸；b)水溶性盐如氯化钠或钾、酒石酸氢钠或氢钾、柠檬酸氢钠或抗坏血酸钠；和 c)具有渗透作用的水溶性物质如葡萄糖、果糖、蔗糖、木糖醇、甘露醇；山梨糖醇、麦芽糖醇及它们的混合物。“基本上不含有”指产生的制剂中这类水溶性组分的含量少于约 0.1%，如少于约 0.5%或少于约 0.01%或少于 0.001%。

合适的唾液诱生剂的例子包括但不限于：那些无味的毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂如匹罗卡品和商品名“SN12011”由 IFF 销售的化合物；σσ 粘合剂如芳基烷基胺，其中所述烷基具有约 1-8 个碳原子，即，例如 N,N-二取代苯基烷基胺，其中所述烷基具有约 1-8 个碳原子和 N,N-二取代-2-苯基环丙基胺；螺氧硫杂环戊烷-奎宁环(spirooxathiolane-quinnuclidine)；赛菊芋长管根(Heliopsis longpipes root)；胆碱酯酶抑制剂；及它们的混合物。

本文所用的“无味”指基本上不含或者基本上感受不到香味、甜味、咸味、苦味或酸味。

本文所用的“唾液诱导值”是使用者消费含有用实施例 3 所述检测方法测定可能是唾液诱生剂化合物的剂型后，与类似消费含有相同成分但不含该化合物的片剂的使用者相比，经过约 30 秒，如经过约 1 分钟或约 3 分钟或约 5 分钟，吞咽此片剂或从使用者口腔中取出该药片后，其口腔中所额外分泌的唾液量，以百分比表示。

本文所用的“甜味指数”是用来描述所述剂型与蔗糖相比的甜味水平的术语。

定义为标准品蔗糖具有甜味指数 1。例如，多种已知甜味化合物的甜味指数列表如下：

山梨糖醇	0.54 – 0.7
右旋糖	0.6
甘露醇	0.7
蔗糖	1.0
高果糖玉米糖浆 55%	1.0
木糖醇	1.0
果糖	1.2 – 1.7
环磺酸盐	30
阿斯巴特	180
丁磺胺 K	200
糖精	300
三氯蔗糖	600
蹀蛋白	2000 – 3000

在一实施方式中，本发明剂型的甜味指数可小于约 0.6。添加甜味剂可将该剂型的甜味提高到至少约 0.9，如至少约 1.0，比方说至少约 1.5，或至少约 2.0。

本文所用的术语“剂型”应用于设计的咀嚼剂或可保留在服用者口中的任何可摄食形式，与设计的摄食时可立即吞咽的形式相反。合适的可摄食制剂的例子包括但不限于：固体、包含液体、粉末或固体核心的剂型；可咀嚼或可口腔崩解的片剂；薄膜条；口香糖片(gummi tablet)；泡腾片(foam tablet)；和包衣和/或颗粒基质中含有唾液诱生剂的包衣颗粒。在一实施方式中，剂型是设计的含有具体预定量(即剂量)某种成分，例如下面定义的活性成分的固体、半固体或液体组合物。合适的剂型可以是药学上的药物递送系统，包括口服给药、含服给药或粘膜递送；或者是用于递送矿物质、维生素和其它营养制品、口腔护理剂、调味剂等的组合物。在一实施方式中，本发明的剂型可以是固体；然而，他们可以含有液体或半固体组分。在另一实施方式中，所述剂型是用于将药物活性成分递送到人胃肠消化道的口服给药系统。在又一实施方式中，所述剂型是含有药学上无活性成分的口服“安慰剂”系统，所述剂型设计成具有相同外观的具体药物活性剂型，例如用作临床研究的对照以检测，例如具体药物活性成分的安全性和有效性。本文所用的“活性成分”包括，例如，药物、矿物质、维生素和其它营养制品、口腔护理剂、调味剂及它们的混合物。合适的药物包括镇痛药、消炎剂、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、抗凝血药、抗抑郁药、抗糖尿病药、止吐药、抗气胀药、抗真菌药、镇痉剂、食欲抑制剂、支气管扩张药、心血管药、中枢神经系统药、中枢神经系统兴奋剂、解充血药、利尿剂、祛痰剂、胃肠药、偏头痛制剂、晕动病制剂、粘液溶解药、肌肉松弛药、骨质疏松制剂、聚二甲基硅氧烷、呼吸剂、安眠药、尿路药及它们的混合物。合适的口腔护理剂包括口气清新剂、牙齿增白剂、抗微生物剂、牙齿矿化剂、腐牙抑制剂、局部麻醉剂、粘膜保护剂等。合适的调味剂包括薄荷醇、椒薄荷、薄荷香味剂、水果香味剂、巧克力、香草、泡泡糖香味剂、咖啡香味剂、利口酒香味剂和组合等。合适的胃肠剂例子包括蚁酸如碳酸钙、氢氧化镁、氧化镁、碳酸镁、氢氧化铝、碳酸氢钠、二羟基碳酸铝钠；刺激性泻药，如比沙可啶、美鼠李皮、丹蒽醌、旌那、酚酞、芦荟、蓖麻油，蓖麻毒蛋白油酸和去氢胆酸及它们的混合物；H2 受体拮抗剂，如法莫替丁、雷尼替丁、西咪替丁、尼扎替丁；质子泵抑制剂如奥美拉唑或兰索拉唑；胃肠细胞保护剂如硫糖铝和米索前列醇；促胃肠运动剂如普卢卡必利，抗幽门螺旋杆菌抗生素如克拉霉素、阿莫西林、四环素和甲硝唑；止泻药如地芬诺酯和洛哌丁胺；格隆溴铵；止吐药如奥坦西隆，镇痛药如美沙拉嗪。本发明一实施方式中，所述活性成分可选自：比沙可啶、法莫替丁、雷尼替丁、西眯替丁、普卢卡必利、地芬诺酯、洛哌丁胺、乳糖酶、美沙拉嗪、铋、蚁酸和它们的药学上可接受的盐、酯、异构体及混合物。在另一实施方式中，所述活性成分可选自：镇痛药、消炎药和解热药：如非甾体消炎药(NSAID)，包括丙酸衍生物：如布洛芬、萘普生、酮洛芬等；乙酸衍生物：如吲哚美辛、双氯芬酸、舒林酸、托美丁等；芬那酸(fenamic acid)衍生物：如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸等；联苯基苯酚(carbodylic acid)衍生物：如二氟尼柳、氟苯柳等；和昔康：如吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康、美洛昔康等。在一实施方式中，所述活性成分选自：丙酸衍生物NSAID，如布洛芬、萘普生、氟比洛芬、芬布芬、非诺洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、氟洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬、舒洛芬和它们的药学上可接受的盐、衍生物及组合。在本发明的另一实施方式中，所述活性成分可选自：对乙酰氨基酚、乙酰基水杨酸、布洛芬、萘普生、酮洛芬、氟比洛芬、双氯芬酸、环苯扎林、美洛昔康、罗非考昔、塞来考昔和它们的药学上可接受的盐、酯、异构体及混合物。

在本发明的另一实施方式中，所述活性成分可选自：伪麻黄碱、苯福林、苯丙醇胺、氯苯那敏、右美沙芬、苯海拉明、愈创甘油醚、阿司咪唑、特非那定、非索非那定、氯雷他定、地氯雷他定、多西拉敏(doxilamine)、诺阿斯米唑、西替利嗪、

苯佐卡因、其混合物和它们的药学上可接受的盐、酯、异构体及混合物。

在另一实施方式中，所述活性成分可以是哌甲酯、莫达非尼和适合于注意力缺陷型多动症或注意力缺陷症的其它活性药物；奥昔布宁；斯仃菲尔(sidenefil)；和环苯扎林。

合适的聚二甲基硅氧烷的例子包括但不限于：二甲基硅氧烷和二甲硅油，它们公开于美国专利号 4,906,478、5,275,822 和 6,103,260 中，均以其全文纳入本文作参考。本文所用的术语“二甲硅油”指聚二甲基硅氧烷大类，包括但不限于：二甲硅油和二甲基硅氧烷。

所述活性成分在本发明剂型中以治疗有效量存在，此有效量是口服给药能产生所需治疗反应的用量，不难由本领域技术人员确定。在确定这类用量时，如本领域所知，必须考虑给予的具体活性成分、该活性成分的生物利用度特性、给药方案、患者的年龄和体重和其它因素。在一实施方式中，所述剂型包含至少约 85 重量%的活性成分。所述活性成分在此剂型中可以任何形式存在。例如，所述活性成分可以分子水平散布，如融化或溶解于此剂型中，或者可以是有包衣或无包衣的颗粒形式。如果所述活性成分是以颗粒形式，则这种颗粒(无论有包衣或无包衣)的平均粒径通常约为 1-2000 微米。在一实施方式中，这种颗粒是平均粒度约为 1-300 微米的晶体。在又一实施方式中，所述颗粒是平均粒度约为 50-2000 微米，如约 50-1000 微米或约 100-800 微米的颗粒或丸药。

在某些实施方式中需要调节活性成分的释放，所述活性成分可任选用已知的释放调节性包衣包被。其优点是提供了一种额外的工具来调节活性成分从所述剂型中的释放模式。例如，所述剂型可以是含有一种或多种活性成分的包衣颗粒，如本领域所熟知，这种颗粒包衣具有调节释放的功能。合适的用于颗粒的释放调节性包衣的例子可见如美国专利号 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 中所述。也可采用市售的释放调节活性成分。例如，本发明可采用经凝聚方法用释放调节性聚合物胶囊包裹的对乙酰氨基酚颗粒。这类凝聚-胶中包裹的对乙酰氨基酚可购自，例如，优兰美国公司(Eurand America, Inc.)或瑟卡公司(Circa Inc)。

如果所述活性成分具有令人不快的味道，而所述剂型在吞咽前需要先在口中咀嚼或崩解时，那么可采用本领域已知的遮味包衣来包被所述活性成分。合适的遮味包衣的例子描述可见例如美国专利号 4,851,226； 5,075,114； 和 5,489,436。将遮味包衣运用到剂型的合适方法是本领域已知的，包括但不限于：流体床包衣法、凝

聚法、复合凝聚法、喷雾干燥和喷雾冷却法。也可用市售的遮味活性成分。例如，本发明可采用经凝聚方法用乙基纤维素或其它聚合物胶囊包裹的对乙酰氨基酚颗粒。这种凝聚-胶中包裹的对乙酰氨基酚可购自优兰美国公司或瑟卡公司。

所述活性成分通常与液体如水、胃酸、肠液等接触时能够溶解。在一实施方式中，所述活性成分的溶解特性符合含有该活性成分的立即释放片剂的 USP 规范。在需要所述活性成分被吸收入动物体循环的实施方式中，所述活性成分应能在接触液体如水、胃液、小肠液等时溶解。在一实施方式中，所述活性成分的溶解特性符合含有该活性成分的立即释放片剂的USP规范。例如，就对乙酰氨基酚片剂而言，USP 24 规定，配剂后在 pH 5.8 的磷酸缓冲液中，用 50 转/分的 USP 装置 2(桨)，在(搅拌)30 分钟内至少应释放出该剂型所含的 80%对乙酰氨基酚，对于布洛芬片剂而言，USP 24 规定，配制后在 pH 7.2 的磷酸缓冲液中，用 50 转/分的 USP 装置 2(桨)，在(搅拌)60 分钟内至少应释放出该剂型所含的 80%的布洛芬。参见 USP 24，2000 版，19-20 和 856 页(1999)。在另一实施方式中，可修饰所述活性成分的溶解特性：如可控制地、持续地、长期地、缓慢地、延长或延迟地溶解。

所述唾液(诱生)剂在该剂型中的位置不是关键，取决于，例如，所选择的剂型种类、所选择的活性药物、所需的加工步骤等。例如，可将所述唾液(诱生)剂放置在该剂型的核心中或放在施涂于该剂型核心的一层或多层包衣中。在另一实施方式中，所述唾液诱生剂可位于活性成分颗粒的包衣中和/或在颗粒基质中，以便之后将其压实或挤压得到此剂型。

除了所述活性成分和唾液诱生剂外，此剂型还可包含其它任选的成分，包括但不限于：填充剂，包括水溶性可压缩糖如蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、赤藓醇、乳糖、异麦芽糖、乳糖醇、右旋糖、聚右旋糖、一水合右旋糖、果糖、麦芽糖及它们的混合物；常规的干粘合剂包括纤维素、纤维素衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、改性淀粉、麦芽糖糊精及它们的混合物，具体是微晶纤维素、麦芽糖糊精和淀粉；甜味剂包括阿斯巴特、丁磺胺钾、三氯蔗糖和糖精；崩解剂如微晶纤维素、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素；防腐剂、调味剂、酸化剂、抗氧化剂、助流剂、表面活性剂和着色剂。

可以采用本领域已知的任何方法来制备本发明的剂型。例如，生产片剂的常规方法包括直接压缩(“干掺和”)制成干颗粒，压缩和制成湿颗粒然后干燥和压缩。其它方法包括采用加压滚筒技术如美式压片机(chilsonator)或滴辊(drop roller)或成型、铸造或挤压技术。所有这些方法均是本领域熟知的，详细描述可见例如，

Lachman，等的“《工业制药理论与实践(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy)》”第 11 章，(第 3 版. 1986)，以其全文纳入本文作参考。在用直接压缩方法制造片剂的实施方式中，将活性成分的所需混合物、唾液诱生剂和任选的成分混合，然后将预定体积的颗粒填入旋转式压片机的模腔内，作为“压模片”部分连续旋转从填充位置推进到压实位置。在上下冲头之间颗粒被压实直到排出位置，下冲头将产生的片剂从模腔中推出，由固定的“分置(take-off)”杆引导到排出滑槽中。

本发明一实施方式涉及的剂型含有基本上被包衣覆盖的核心，其中包衣含有占包衣总重量约 0.01-15%，例如约 0.1-5%的唾液诱生剂。合适的包衣成分和用这种包衣包被片剂核心的方法，例如有，通过浸渍包衣、喷涂包衣或注模成型，是本领域已知的其描述例如可见美国专利公开号 20030072729、0072731 和 0070584；和美国专利号 4,820,524、5,228,916；和 6,837,696。

本发明另一实施方式涉及具有任选用口味遮掩和/或质地遮掩包衣覆盖的活性药物颗粒的可咀嚼剂型。合适的遮味剂和/或质地遮掩剂是本领域已知的，其描述例如可见美国专利号 4,851,226、US 5,260,072 和 US 5,075,114。在此实施方式中，所述唾液诱生剂可放在基质中，含量约占该剂型总干重的约 0.01-10%，如约 0.05-5%。唾液诱生剂也可放在颗粒状活性药物颗粒中，和/或放在施涂于颗粒的包衣中，含量占包衣颗粒总干重的约 0.1-25%，如约 0.1-15%。在将唾液诱生剂加入到用遮味包衣和/或质地遮掩包衣预先包被的活性成分颗粒中的实施方式中，所述剂型含有的唾液诱生剂占用初始包衣以及唾液诱生剂包衣包被颗粒的总干重约 0.1-25%，例如约 0.1-15%。此种可咀嚼剂型的合适添加成分和它们的制造方法是本领域熟知的，其描述例如可见美国专利号 6,277,409、US 6,270,790 和 US 6,258,381。例如，所述可咀嚼剂型可包含活性成分、唾液诱生剂、甜味剂如蔗糖和上述可压缩糖之一，包括但不限于：一水合右旋糖、乳糖、甘露醇和木糖醇。

在需要可咀嚼片剂的实施方式中，可控制颗粒的压实程度使产生的片剂相对松软，即它们的硬度最高可达约 15 千磅/平方厘米(kp/cm^2)，如约 1-10kp/cm^2 或约 2-6kp/cm^2。“硬度”是本领域中用来描述常规药物硬度测量设备，如斯克林格硬度测量仪(Schleuniger Hardness Tester)测量沿直径断裂强度的术语。为了比较不同大小片剂的硬度值，对断裂强度按断裂面积(约等于片剂直径乘以厚度)进行标准化。表达为 kp/cm^2 的此标准化值在本领域中有时称为片剂的抗张强度。对片剂硬度测试的全面论述可参见 Leiberman 等的《药物剂型-片剂(Pharmaceutical Dosage Forms

– Tablets)》，第 2 卷，第二版，马塞尔德克出版社(Marcel Dekker Inc.)，1990，第 213–217、327–329 页(下文中以“Lieberman”表示)。

在另一实施方式中，所述剂型可以是含有占该剂型总干重约 0.1–10%，如约 0.1–5%的唾液诱生剂的薄膜条。薄膜条剂型所含的合适成分和制备它们的方法是本领域熟知的，其描述例如可见美国专利号 6,177,096；5,948,430；US 6,596,298 和 US 6,419,903。本文所用的“薄膜条”指能在口腔中快速崩解然后摄入的剂型，其包含至少一种水溶性聚合物和任选的一种活性成分，此剂型的厚度小于 200 微米。

在另一实施方式中，所述剂型是含有占该剂型总干重约 0.1–10%，如约 0.1–5%的唾液诱生剂的口香糖片。口香糖片所含的合适成分和制备它们的方法是本领域熟知的，其描述例如可见美国专利号 6,432,442。本文所用的“口香糖片”剂型指适合于人消费的含有明胶、一种或多种水胶体和任选的活性成分的胶状基质的可食用剂型，因此可在不到 20 秒内咀嚼和吞咽该剂型。这种树胶剂型还可任选含有上述的甜味剂、佐剂和调味剂。

在另一实施方式中，所述剂型是含有占剂型总重约 0.1–10%，如约 0.1–5%唾液诱生剂的泡腾片剂型。泡腾片剂型所含的合适成分和制备它们的方法是本领域熟知的，其描述例如可见美国专利号 6,090,401。本文所用的“泡腾片”剂型指适合人消费的密度小于 0.40 克/立方厘米的含有聚合发泡剂如羟丙甲纤维素、多糖和任选的活性成分的可食用剂型。这类泡腾片剂型还可任选含有上述的甜味剂、佐剂和调味剂。

以下实施例说明了本发明的具体实施方式。本发明不仅限于这些实施例中所述的具体限制，而是由附件权利要求书所限定的范围。除非另有说明，以下给出的百分比和比例均以重量计。

实施例

实施例 1：*制备不含唾液诱生剂的可咀嚼片剂*

用表 1 所述材料制备可咀嚼片剂的混合物。

表 1：可咀嚼片剂配方

成分	商品名	制造商	Mg/片剂
三氯蔗糖粉末 NF		泰特和莱尔公司 (Tate & Lyle)	10.0
一水合右旋糖 NF			957.3

交聚维酮 NF	Polyplasdone XL-10	国际专业产品公司 (International Specialty Products)	16.7
硬脂酸镁 NF			8.0
薄荷香味剂		国际调味剂和香精公司 (International Flavors and Fragrances)	8.0
总量			1000.0

将一水合右旋糖经 20 目筛网过筛，然后将约一半加入塑料瓶中。将三氯蔗糖粉末、薄荷香味剂和交聚维酮经 50 目筛网过筛，然后加入塑料瓶。将剩下的一水合右旋糖的一半经 50 目筛网过筛，然后加入塑料瓶。然后将所有剩下的、未过筛的一水合右旋糖加入该塑料瓶。将各组分在塑料瓶中颠倒混合 3 分钟。

然后将硬脂酸镁经 50 目筛网过筛后加入瓶中。再将该瓶颠倒混合 1 分钟，然后在配备有 5/8 英寸圆形平面斜边缘工件的旋转式压片机上压实到硬度约为 6.3 千磅。

实施例 2：*制备含有唾液诱生剂的可咀嚼片剂*

用下表 2 所述材料制备含有唾液诱生剂的可咀嚼片剂的混合物：

表 2：可咀嚼片剂配方

成分	**商品名**	**制造商**	**Mg/片剂**
三氯蔗糖粉末 NF		泰特和莱尔公司 (Tate & Lyle)	10.0
一水合右旋糖 NF			956.3
交聚维酮 NF	Polyplasdone XL-10	国际专业产品公司 (International Specialty Products)	16.7
硬脂酸镁 NF			8.0
薄荷香味剂		国际调味剂和香精公司 (International Flavors and Fragrances)	8.0
唾液诱生剂	Succulence SN061022	国际调味剂和香精公司 (International Flavors and Fragrances)	1.0
总量			1000.0

将一水合右旋糖经 20 目筛网过筛，然后将约一半加入塑料瓶中。然后将三氯蔗糖粉末、薄荷香味剂、交聚维酮和唾液诱生剂经 50 目筛网过筛后加入塑料瓶。将剩

下的一水合右旋糖的一半经 50 目筛网过筛，然后加入瓶中。将所有剩下的一水合右旋糖加入塑料瓶后，将各组分在塑料瓶中颠倒混合 3 分钟。将硬脂酸镁经 50 目筛网过筛后加入瓶中，再颠倒混合 1 分钟。然后将混合物在配备有 5/8 英寸圆形平面斜边缘工件的旋转式压片机上压实成为硬度约为 6.3 千磅的片剂。

实施例 3：确定唾液诱生剂的方法

专题小组成员接受实施例 1 生产的片剂并咀嚼该片剂，当他们慢慢吞咽下该片剂时令他们将唾液咳出(而不是吞下)到量筒中。咽下片剂后间隔 30 秒、2 分钟、3 分钟和 5 分钟，测量咳出的唾液量。让专题小组成员等待 4 小时，然后用实施例 2 生产的第二种片剂重复该过程。

另有 10 组独立的专题小组成员重复了该过程。结果见下表 3 和 4 所示。

表 3：咳出的唾液量

专题小组成员编号	30 秒		2 分钟		3 分钟		5 分钟	
	第一片剂(ml)	第二片剂(ml)	第一片剂(ml)	第二片剂(ml)	第一片剂(ml)	第二片剂(ml)	第一片剂(ml)	第二片剂(ml)
1	0.5	0.5	1.5	1.4	2.0	2.0	3.0	3.5
2	1.1	1.3	2.6	3.6	3.3	4.4	4.4	7.3
3	0.2	1.0	1.6	2.1	2.6	2.4	3.5	2.9
4	0.6	0.8	1.0	1.2	0.3	1.0	1.0	1.5
5	1.4	1.8	1.8	3.7	3.8	4.8	5.6	8.4
6	0.4	0.9	1.3	2.5	2.2	3.0	4.4	4.8
7	0.3	0.5	0.5	0.9	0.8	1.0	0.9	1.0
8	0.5	0	2.0	2.3	2.5	2.7	3.5	3.5
9	0.8	1.0	1.8	1.9	2.1	2.8	3.0	3.5
10	1.5	1.0	3.5	2.5	4.7	4.2	7.2	7.0
11	12.0	<1	2.5	2.5	3.0	3.1	3.9	4.1

表 4：唾液产量的差异

	第二片剂的唾液产量与第一片剂的唾液产量相比的差异(%)			
专题小组成员	*30 秒*	*1 分钟*	*3 分钟*	*5 分钟*
1	0	-7.1	0	14.3
2	15	27.8	25.0	39.7

3	80	23.8	-8.3	-20.7
4	25	16.7	70.0	33.3
5	22	51.4	20.8	33.3
6	56	48.0	26.7	8.3
7	40	44.4	20.0	10.0
8	0	13.0	7.4	0
9	20	5.3	25.0	14.3
10	-50	-40.0	-11.9	-2.9
11	0	0.0	3.2	4.9
平均值	*18.92*	*16.66*	*16.17*	*12.24*

此实施例显示11组专题小组成员中有8组用含有唾液诱生剂第二种片剂产生的唾液量比用不含(唾液诱生剂)的第一种片剂增加。

此实施例还显示，当咽下各片剂30秒后测量每种片剂所产生的唾液量时，含有唾液诱生剂的第二种片剂产生的唾液量平均比第一种片剂产生的量高18%。

对于设计能留在使用者口腔中的剂型，如锭剂而言，可修改该试验让使用者将这种片剂放入口中30秒后取出。然后测定取出该剂型后任何时间间隔的唾液产量。

实施例4：生产含有唾液诱生剂的薄膜剂型

表5-制备薄膜基质

成分	百分比(w/w)	毫克/条
对乙酰氨基酚	26.67	80.00
羟丙基甲基纤维素(HPMC 5)	62.68	188.04
角叉聚糖	1.00	3.00
丙二醇	7.00	21.00
柠檬酸USP(无水)	0.75	2.25
苯甲酸钠 NF	0.30	0.90
调味剂 NF	1.00	3.00
三氯蔗糖粉末 NF	0.50	1.50
唾液诱生剂	0.10	0.30
去离子(DI)水*	0.00	-----
总量	100.0	300.0

*经干燥除去去离子水。

用以下步骤将上表中的材料加工成薄膜。

每 10.0 克表 A 中生产薄膜混合物的总材料，需要 90.0 克 DI 水来构成约含有 10%固体的分散液。先将水加热到 85℃。为了制备此薄膜剂型，将苯甲酸钠、调味剂、三氯蔗糖、唾液诱生剂和柠檬酸加入 DI 水，用实验室搅拌器以 500 转/分搅拌直到溶解。然后在 500 转/分搅拌时加入 HPMC 和角叉聚糖。再加入对乙酰氨基酚，搅拌分散。

然后将混合液手工倒入设计用来产生厚度约 70 微米，10℃恒温下干重约为 300.0mg 的薄膜剂型的预成型模子中。然后从模子中取出薄膜剂型，在 50℃和 40%相对湿度下干燥直到基本上除去水。

实施例 5：制备含有唾液诱生剂的包衣溶液

室温下，在装有重量比为 50：50 的乙醇和纯净水的烧杯中依次加入以下固体成分：羟丙基甲基纤维素(5 厘泊级)；聚乙二醇 8000；和滑石粉来制备薄膜包衣溶液。制成的溶液含有占包衣溶液总重 10.0%的固体。

然后加入所述唾液诱生剂，室温 500 转/分混合 1 小时。该溶液使用前先除气最少 2 小时。该最终的包衣溶液含有下表 6 所列的成分，其含量以占最终包衣溶液重量百分比计：

表 6：包衣溶液的组成

组分	*重量百分比*
聚乙二醇 8000	[60].....57.6%
羟丙基甲基纤维素 5 厘泊	[40].....38.4%
滑石粉	2.0%
唾液诱生剂	2.0%
水	
乙醇	

实施例 6：*制备含有唾液诱生剂包衣的碳酸钙颗粒*

采用 Glatt GPC-3 Wurster 流体床包衣单元以约 10-15 克/分钟的喷雾速率、约 2-2.5 巴的雾化气压、约 28-35℃的产品温度和约 45℃的入口温度将实施例 5 的包衣溶液施涂到 500.0g 碳酸钙颗粒上，直到颗粒包被上使之增重 10.0%的包衣溶液。得到的包衣颗粒含有占该包衣颗粒总干重 0.2%的唾液诱生剂。

然后将颗粒在配备有 5/8 英寸圆形平面倾斜边缘工件的旋转式压片机上压实成为硬度约为 6.3 千磅的片剂。

实施例 7：*含有唾液诱生剂的锭剂*

用表 7 所述材料制备含有唾液诱生剂的锭型制剂。

表 7：锭剂配方

成分	商品名	制造商	Mg/单位
玉米糖浆 NF			400.0
蔗糖 NF		多米诺制糖公司(Domino Sugar Inc.)	600.0
40 号红色染料 NF			0.5
柠檬酸粉末 NF			3.0
樱桃香味剂		国际调味剂和香精公司 (International Flavors and Fragrances)	1.0
唾液诱生剂	Succulence	国际调味剂和香精公司 (International Flavors and Fragrances)	1.0
总量			1005.5

对每份 1000.0g 重量的表 7 混合物，需要加入 100.0g 去离子水来加工锭剂。

将玉米糖浆、蔗糖和水加入罐中，然后搅拌加热到 140℃。搅拌中加入染料和柠檬酸，然后搅拌加热所得到的溶液直到 155℃。然后将混合物从加热器上移走，使其冷却到 120℃，在该温度搅拌中加入调味剂和唾液诱生剂。

然后将得到的混合液手工倒入预成型模具中形成锭剂，达到室温后取出。

实施例 8：*含有唾液诱生剂的蚁酸可咀嚼片剂*

用表 8 中所述的材料制备含有唾液诱生剂的蚁酸可咀嚼片剂的混合物。

表 8：可咀嚼片剂配方

成分	**商品名**	**制造商**	**Mg/片剂**
三氯蔗糖粉末 NF		泰特和莱尔公司 (Tate & Lyle)	10.0
一水合右旋糖 NF			556.3
碳酸钙 USP			400.0
交聚维酮 NF	Polyplasdone	国际专业产品公司	16.7

	XL-10	(International Specialty Products)	
硬脂酸镁 NF			8.0
薄荷香味剂		国际调味剂和香精公司 (International Flavors and Fragrances)	8.0
唾液诱生剂	Succulence SN541850	国际调味剂和香精公司 (International Flavors and Fragrances)	1.0
总量			1000.0

将一水合右旋糖和碳酸钙经 20 目筛网过筛，然后将约一半加入塑料瓶中。将三氯蔗糖粉末、薄荷香味剂、交聚维酮和唾液诱生剂经 50 目筛网过筛后加入该塑料瓶。然后将剩下的一水合右旋糖的一半经 50 目筛网过筛。然后将所有剩下的一水合右旋糖和碳酸钙加入塑料瓶中。将各组分在塑料瓶中颠倒混合 3 分钟。然后将硬脂酸镁经 50 目筛网过筛后加入瓶中，再颠倒混合 1 分钟。

然后在配备有 5/8 英寸圆形平面倾斜边缘工件的旋转式压片机上将得到的混合物压实成为硬度约为 6.3 千磅的片剂。