

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/00

A61K 9/20 A61K 47/48

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97182512.2

[43] 公开日 2001 年 3 月 7 日

[11] 公开号 CN 1286629A

[22] 申请日 1997.12.29 [21] 申请号 97182512.2
[86] 国际申请 PCT/US97/24122 1997.12.29
[87] 国际公布 WO99/33445 英 1999.7.8
[85] 进入国家阶段日期 2000.7.31
[71] 申请人 宝洁公司
地址 美国俄亥俄州
[72] 发明人 A·P·卢哈迪伊亚 S·V·德苏查

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 陈文青

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 片剂组合物

[57] 摘要

本发明揭示了一种片剂组合物,包括:(a) 药物活性物;(b) 增剂;和(c) 糖剂,其中组合物为固体形式,其中增稠剂与糖剂的比率使组合物与唾液接触时成糊剂。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1.一种组合物，包括

(a)药物活性物；

5 (b)增稠剂；和

(c)糖剂，

其中组合物为固体形式，增稠剂与糖剂的比率使组合物与唾液接触时变成糊剂。

2. 根据权利要求1所述的组合物，其中增稠剂与糖剂的比率至少约1:7。

10 3. 根据权利要求1所述的组合物，其中组合物是可咀嚼片剂。

4. 根据权利要求3所述的组合物，其中组合物进一步包括水不溶稀释剂。

5. 根据权利要求4所述的组合物，其中糖剂是糖、糖醇或它们的混合物；增稠剂是预明胶化的淀粉、树胶、纤维素衍生物或它们的混合物。

15 6. 根据权利要求4所述的组合物，其中药物活性物是未包衣的药物树脂络合物。

7. 根据权利要求4所述的组合物，其中药物活性物被水渗透扩散屏障：甲基丙烯酸聚合物包衣。

8. 一种组合物，包括：

(a)约0.5-16.0%药物-树脂络合物；

20 (b)约0.2-5.5%增稠剂；和

(c)约20-80%糖剂；

其中组合物为片剂。

9. 根据权利要求8所述的组合物，其中组合物进一步包括约10-80%选自水不溶稀释剂、片剂助剂、着色剂、调味剂和它们的混合物的制片载体。

25 10. 根据权利要求9所述的组合物，其中组合物包括约0.5-70%水不溶稀释剂。

片剂组合物

5 领域

本发明涉及包含药物活性成分的片剂组合物。

背景

口服给药组合物以许多形式，如包括凝胶剂、乳剂和悬浮液的液体溶液；或
10 诸如粉末剂、颗粒剂和片剂的固体剂型，给予病人。以固体形式，特别是片剂给药的组合物通常趋于整个吞服或咀嚼。

许多消费者，特别是难以吞服片剂的人（如老年人或孩子）更喜欢能通过咀嚼容易地摄入的片剂。这类人群需要在口腔里咀嚼时马上溶解的片剂。

但是，常规的片剂对使用者产生不可接受的口感（即产品在口腔里的总体感
15 觉）。产生不可接受口感的产品属性包括苦味（典型地由包含在片剂里的药物活性物产生）和砂砾感（即由舌头和上腭感受到的组成片剂的颗粒质感）。这类不可接受的口感性质会使使用者难以吞下（咀嚼或非咀嚼形式的）片剂。

通过吞服和/或咀嚼口服给药后出现不受欢迎的苦味特征的活性组分包括，如
20 用于药物组合物的扑热息痛、氨苄青霉素、阿齐红霉素(azithromycin)、扑尔敏、西咪替丁、右甲吗喃、苯海拉明、红霉素、布洛芬、青霉素、保泰松、假麻黄碱、雷尼替丁、安体舒通和茶碱。参见 Keating 的美国专利 2,990,332, Koff 的美国专利 3,138,525, Raghunathan 的美国专利 4,221,778 和 Kelleher 的美国专利 4,996,047。

已颁布了各种用于解决苦味和/或砂砾感的制剂。例如，美国专利
25 3,138,525(Koff, 1964, 6, 23 颁布)；美国专利 4,221,778 (Raghunathan, 1980, 9, 9)；和美国专利 4,996,047(Kelleher 等, 1991, 2, 26)。

根据上述内容，人们很需要具有改善的口感和/或易于吞服的药物传送片剂组合物。

概述

本发明涉及一种包含药物活性物；增稠剂；和糖剂的组合物；其中组合物为固体形式，增稠剂与糖剂的比例会使组合物与唾液接触时成糊剂。

阅读了下面的说明书和所附的权利要求书后可以更好地理解本发明的这些和其它特征、方面和优点。

详述

说明书有特别指出和清楚地要求本发明保护范围的权利要求书，同时，下列阐述可以使人们更好地理解本发明。

除非另指，本文所有的百分数和比率以总组合物的重量为基。

10 除非特别指出，本文所有的测量在 25℃ 作出。

除非特别指出，本文所有组分的百分数、比率和水平基于组分的真实用量，不包括市售的产品中混入的溶剂、填料或其它物质。

本文述及的所有公开物、专利申请和已颁专利全文并入本文供参考。任何参考文献的引用不是承认它作为现有技术对本发明有可用性。

15 本文中“包括、包含”表示可加入不影响最终结果的其它步骤和其它组分。该术语涵盖了术语“由…构成”和“基本上由…构成”。

本文中的“固体片剂”表示具有硬质形状的物质，它通过将预混合的颗粒压制成预定形状或直接压制成所含的组分而制得，包括如丸剂、锭剂(lozenges)和糖锭(troches)。

20 本文的“糊剂”表示一种具有较高或较低粘度的光滑液体形式的物质，如凝胶形式和霜剂形式。

本发明涉及一种包含药物活性物；增稠剂；和糖剂的组合物；其中组合物为固体形式，增稠剂与糖剂的比例会使组合物与唾液接触时成糊剂。据信，当片剂用水湿润时，水开始渗透，溶胀其结构，溶解并破坏其形状，从而片剂的结构变
25 成糊剂。

本申请的实施方案有许多优点，包括改善的口感和/或在口腔里的溶解改善。例如，本发明的一个方面，当片剂与口腔里的唾液接触时，片剂组合物转变为糊剂。这类糊剂使使用者易于吞下组合物。本发明的另一方面，糊剂通过，如掩盖由药物活性物产生的苦味和/或减少使用者经历的任何砂砾感来提供改善的口感。

在一个优选的实施方案里，包含在组合物里的增稠剂与糖剂的比至少约 1: 7。据信，这样的比率在组合物与口腔里的唾液接触时能使增稠剂的单个颗粒保持分隔（即防止它们在一起结块）。

在本发明的另一方面，糊剂组合物可防止使用者感觉到药物活性物的苦味。

5 不希望为理论所束缚，据信增稠剂和糖剂的合用使药物活性物“悬浮”在糊剂里，结果药物活性物不会完全与口腔里的苦味味蕾接触。而常规的制剂有时对药物活性物（如药物树脂络合物）包衣，以防止这样的苦味感觉，这样的制剂步骤不是本发明组合物所必需的。例如，本发明的一个实施方案包括一种未包衣的药物树脂络合物，它对使用者也几乎不产生或完全不产生苦味感觉。

10 在本发明的另一方面，组合物可含有与常规片剂或锭剂相比浓度较高的药物活性物。例如，组合物可含有相对于含有未包衣树脂组合物的常规组合物，是未包衣药物树脂活性物的约 2—6 倍。

A. 药物活性物

15 本发明组合物包括药物活性物。本文的“药物活性物”指被输送到使用者（如被摄入）供治疗的组分。优选的药物活性物是药物树脂络合物，药物树脂络合物含有常规地用于药厂的活性组分，它与离子交换树脂（如阳离子交换树脂）组合，从而延缓了给药时活性组分的释放，如直到组合物到达胃肠道时才释放。

20 适合用于药物树脂络合物的可列举的活性组分可为酸性、碱性或两性。酸性药物的例子包括，但不限于，去氢胆酸、二氟苯水杨酸、利尿酸、非诺洛芬、呋塞米、吉非贝齐、布洛芬、蔡普生、苯妥因、丙磺舒、舒林酸、茶碱、水杨酸和乙酰水杨酸。

25 碱性的活性组分的例子包括，但不限于，乙酰奋乃静、阿米替林、苯丙胺、苯扎托品、比哌立登、溴马秦、溴苯那敏、卡比沙明、氯环利嗪、扑尔敏、氯苯氧胺、氯丙嗪、氯苯苄氯、氯芪酚胺、可氯定、可待因、赛克利嗪、胺苯环庚烯（cyclobenzaprine）、赛庚啉、去甲丙咪嗪、右旋溴苯吡胺、右扑尔敏、右旋苯丙胺、右甲吗喃、双环胺、二苯甲哌、苯海拉明、多虑平、苯吡甲醇胺、麦角胺、氟奋乃静、氟哌啶醇、二氢可待因、羟氯喹、羟嗪、莨菪碱、丙咪嗪、左旋丙氧芬、麦普替林、美可洛嗪、美喷酯、哌替啶、美芬丁胺、美索达嗪、美沙酮、甲地嗪、甲东莨菪碱（methscopolamine）、二甲麦角新碱、美托洛尔、去甲替林、那

可丁、苄丙酚胺(nylindrin)、邻甲苯海拉明、罂粟碱、镇痛新、苯双甲吗啉、苯基叔丁胺、苯丙醇胺、美吡拉敏、曲吡那敏、吡咯吡胺、丙嗪、丙氧芬、心得安、假麻黄碱、奎尼丁和东莨菪碱。

5 本文使用的两性药物包括，但不限于，6-氨基己酸、氨基水杨酸、二氢吗啡酮、苯氧丙酚胺、羟甲左吗喃、苯丙氨酸氮芥、吗啡、萘啶酸和对氨基水杨酸。

10 本文使用的右旋的离子交换树脂（下面称为“离子交换剂”）是水不溶的树脂，包含了药理学上惰性的有机或无机基质，它含有共价连接的官能团，它为离子的或在合适的 pH 条件下被离子化。该有机基质可合成（如丙烯酸、甲基丙烯酸、磺化的苯乙烯、磺化的二乙烯基苯的聚合物或共聚物）或部分合成（如改性纤维素和葡聚糖）。

无机基质也可为，如通过加入离子基团修饰的硅胶。共价连接的离子基团可以是强酸性基团（如磺酸）、弱酸性基团（如羧酸）、强碱性基团（如季铵）、弱碱性基团（如伯胺）或酸基团和碱基团的组合。一般来说，适合用于离子交换色谱层析和在水的去离子化中的应用的离子交换剂适合用于本发明的组合物。

15 这类离子交换剂的例子如 H.F. Walton 在 Chromatography 中的“离子交换原理” (pp312-343) 和“离子交换色层的技术及应用 (Techniques and Applications of Ion-Exchange Chromatography)” (pp. 344-361) (E. Heftmann 编辑) 所述，Van Nostrand Reinhold Company, 纽约 (1975)。

20 优选的是，离子交换剂的粒径约 40—150 微米。粒径明显低于限定下限的颗粒难以在所有加工步骤中进行处理。当进行干燥—水合循环时，粒径明显高于限定上限的颗粒（如具有球形，其直径直到约 1000 微米的市售的离子交换树脂）会在固体剂型里产生砂砾，且易于破裂。

25 通过本技术领域已知的任何方法使药物组分和树脂结合，方法的选择根据构成所需药物树脂络合物的药物组分和离子交换剂而定。药物组分和树脂的浓度也可根据供满足治疗需求的所得药物树脂络合物的特征而定。

本文使用的药物树脂络合物可以是未包衣的或包衣的。优选的包衣材料包括水可渗透的扩散组分。在优选的实施方案里，药物活性物（如药物树脂络合物）是不包衣的。

药物树脂络合物未包衣的粒径优选的约 10—150 微米。在包衣的药物活性物

实施方案里，这类粒径范围会增加，相当于包衣的厚度。据信，若药物树脂络合物粒径较大，当片剂在口腔里转变为糊剂形式时会产生不可接受的砂砾口感。粒径较小使加工期间产生加工损失并导致难以处理。

在优选的实施方案里，本文使用的药物活性物存在水平是约 0.5-16.0%，优选的是约 1.0-12.0%。在没有包衣片剂中的药物树脂络合物水平最多达常规片剂中的 6 倍。

B. 增稠剂

本发明组合物也包括增稠剂。本文的“增稠剂”指与口腔里的唾液和/或水接触时能产生所需稠度的物质。组合物中的这类增稠剂的特征在于与水和/或唾液接触时，能快速湿润和吸收液体，从而溶胀和转变为糊剂。据信，水被吸收入组合物的结构，保持了组合物结构的粘着性。当越来越多的水进入组合物结构时，发生更多的溶胀，形成了糊剂。

本文使用的非限定性增稠剂的例子包括：预明胶化的淀粉，诸如琼脂、洋槐豆树胶、瓜耳树胶和刺云实树胶的树胶；角叉菜聚糖剂；藻酸盐；黄原胶；糊精；和纤维素衍生物，如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠。也可以使用天然树胶，如刺梧桐树胶、阿拉伯树胶和黄芪胶。诸如胶体状的硅酸镁铝或细分散的二氧化硅的合成硅酸盐可用于增稠剂的一部分，以进一步改进质地。增稠剂优选的存在量为组合物的约 0.2-5.5% 重量。

C. 糖剂

本发明组合物也包括糖剂。本文的“糖剂”指可用于增加唾液分泌并帮助溶解组合物的物质。糖剂在组合物里的存在会给制剂提供甜度，并赋予组合物所需的溶解性质，并有助于将组合物加工成片剂。据信糖剂能使增稠剂的单个颗粒分离，与唾液和/或水接触时，能防止增稠剂结块。

这里使用的糖剂优选的是糖、糖醇或它们的混合物。这里使用的非限定性例子包括乳糖、葡萄糖、麦芽糖糊精和蔗糖。这里使用的糖醇包括山梨糖醇、木糖醇、甘露醇和麦芽糖醇。

糖剂的总量根据它与其它组分、特别是药物活性物的相容性，和诸如溶解和口感组合物的所需性质，如片剂的苦味和砂砾感而定。糖剂以有效水平存在，优选的是约 20-80% 重量，更优选的是约 20-65% 重量。

优选的是，本发明的糖剂是糖和糖醇的组合，更优选的是这类组合中的糖比率低于糖醇比率。优选的组合是蔗糖（糖）与较高比率的甘露醇（糖醇）组合。据信，糖和糖醇组合作为糖剂改善了糖剂与增稠剂组合所产生的令人愉快的溶出。包括甘露醇与只包括糖的情况相比，组合物的溶出速率变慢。没有为理论所束缚，
5 据信具有较快溶出速度的糖剂的溶出会在增稠剂、未溶解的糖剂和在与组合物中的其它颗粒的单个颗粒周围形成厚膜。这类厚膜会进一步阻止水渗透进入组合物结构和尚未溶解的颗粒；从而阻止组合物作为整体完全和/或均匀溶出。

优选的是，组合物包括，占组合物重量的约 1.0-50%糖和约 20—80%重量糖醇。

10 在一个实施方案中，糖剂可进一步包括粘合剂。当包括诸如甘露醇的糖剂对用于组合物的组分的粘合能力有限时，再包括粘合剂是特别有用的。据信，粘合能力不足会导致片剂破裂，如在加工过程期间沿片剂长度裂解成两片。这个片剂的裂开一般称为“顶裂”。粘合剂的水平和类型根据载体的特性、与其它组分的相容性和最终产品的所需特性而定。

15 另外，当组合物为片剂时，人们认识到本发明的一些糖剂也有作为供制备片剂用的粘合剂性质。这里的大多数糖剂，优选的是糖，可用来提供片剂组合物里的粘合性质，可以防止片剂裂开成两片。

有用的粘合剂例子，除了前述糖剂外，还包括诸如淀粉糊和与明胶化的淀粉等的淀粉；聚乙烯吡咯烷酮；纤维素衍生物；明胶；树胶；和它们的混合物。在
20 特定的实施方案中，粘合剂和片剂载体可由相同的物质制成。另外，粘合剂和糖剂可完全不同。粘合剂存在的有效量优选的是约 0.1-5%重量，更优选的是约 0.5-3%重量。

D. 水不溶稀释剂

本发明组合物可进一步包括水不溶稀释剂。这里，“水不溶稀释剂”表示能
25 改善片剂组合物崩解或分散性质的物质。不为理论所束缚，据信水不溶稀释剂能赋予组合物所需的多孔性。这类多孔性能提供通道，让水进入片剂结构，从而让水渗透，和使更多的组合物表面暴露于水。这里使用的水不溶稀释剂是在水中不溶，相对于不含有该类物质的组合物其组合物的溶出得以改善的任何物质。这里使用的水不溶稀释剂包括，但不限于，碳酸钙、磷酸钙之类。优选的是，水不溶

稀释剂存在的有效水平占片剂组合物的约 0.5-70%。

E. 制片载体

5 本发明组合物可进一步包括制片载体。这里“制片载体”表示一种或多种相容的固体或液体物质，优选的是为固体形式，它适合对人体口服给药，通常用于制备片剂。制片载体的纯度必须足够高，毒性足够低，使片剂适合对人类给药。有用的制片载体例子包括水不溶的稀释剂、制片助剂、着色剂、调味剂、颗粒化液体和它们的混合物。优选的是，制片载体的存在量为约 10-80%重量，更优选的是约 30-80%重量。

1. 制片助剂

10 本文的“制片助剂”指在制备期间向组合物加入少量的组分，使制造时提供流动性，它可减少磨擦和/或易于从制片机上除去片剂。本文使用的制片助剂包括，如硬脂酸镁、硬脂酸、气雾剂、滑石粉和它们的混合物。优选的是，制片助剂的存在量足以防止片剂裂成两片，其存在量优选的是约 2-8%重量。

2. 着色剂

15 本发明的片剂组合物可进一步包括着色剂。优选的是，着色剂与颗粒化液体一起加入，以便均匀分布和混合。着色剂的存在有效水平约 10-500ppm（重量），更优选的是约 20-250ppm（重量）。

3. 调味剂

20 调味剂也可加到本发明的片剂组合物里。这里使用的调味剂例子包括薄荷油、黄樟油、丁香芽油、薄荷、薄荷醇、茴香脑、麝香草酚、水杨酸甲酯、桉树脑、桂皮、乙酸 1-萜酯、鼠尾草、丁子香酚、欧芹油、oxanone、冬青油、 α -紫罗兰酮、留兰香油、牛至属植物、柠檬、橙、丙烯基愈创木酚、肉桂和它们的混合物。片剂组合物中使用的调味剂水平约 0.01-5%重量。

25 本发明的片剂组合物可进一步任选地包括能增加甜味剂亲和性的其它已知化合物。加入这些化合物能增加总的甜味效果。这类化合物包括，但不限于，糖精、天冬甜素、丁磺氨 K 和甘草甜素。

F. 制备片剂的方法

片剂形式的本发明组合物可通过本技术领域已知的形成常规片剂的任何方法来制备。这些常规的方法包括制粒方法：湿粒法或干粒法，优选的是湿粒法。根

据被配制成颗粒的组分性质（如，药物树脂络合物、增稠剂、药学上可接受的载体、调味剂、着色剂之类），一个方法可比其它方法有更好的最终产品。广泛地使用湿粒法，通常在片剂里产生最令人满意的结果。参见如 E. J. de Jong; “微颗粒的制备,改进的制片技术”Pharmaceutical Weekblad, 104(23), pp. 469-474, 1969 和 E. J. de Jong, 美国专利 3,266,992。

对本发明组合物也可选择直接压制，只要所产生非砂砾片剂不会引起顶裂。参见，如 Blaaze, T. Palermo 等，美国专利 3,384,546。

在另一个实施方案里，制备本发明片剂组合物的方法包括：(1)加入药物活性物、糖剂和，需要时，在前述方法里稳定的任何附加的组分（如着色剂），以制备颗粒；(2)使颗粒过 #10 号筛；(3)用常规干燥技术干燥过筛的颗粒；(4)使干燥过的颗粒经过 #14 号筛；(5)使步骤 (4) 的颗粒与增稠剂和任何其它组分（如甜味剂、调味剂、片剂助剂）混合；和 (6) 通过常规的方法压制步骤 (5) 的混合物，形成片剂。

实施例

下列实施例进一步描述和显示了在本发明范围里的实施方案。实施例仅供阐述用，不是用来限制本发明，因为其许多变化不背离本发明的精神和范围。

下面显示的组合物可通过本技术领域已知的任何常规方法来制备。合适的方法和制剂如下：

实施例 1-2

组分	%w/w	
	实施例 1	实施例 2
假麻黄碱-IRP 69 络合物* ¹	11.12	-
右甲吗喃-Dow YYS40010 络合物* ²	-	3.32
甘露醇	37.29	70.20
糖	8.00	4.15
碳酸钙	34.94	-
磷酸二钙	-	12.50
天冬甜素	0.35	0.28
黄原胶	1.25	0.10
羧甲基纤维素	2.15	0.15
合成硅酸盐	0.20	4.60
硬脂酸镁	2.00	2.00
滑石粉	2.50	2.50
调味剂	0.19	0.19
着色剂	0.01	0.01

*1 假麻黄碱-IRP 69 络合物：含 35.69%w/w 假麻黄碱的药物-树脂络合物，没有包衣，由 Rohm & Haas 提供

*2 右甲吗喃-Dow YYS40010 络合物：含 56.2%w/w 右甲吗喃的药物-树脂络合物，没有任何包衣，由 HCRC-P&G（美国）提供

有实施例 1 配方的片剂根据“制备片剂的方法”部分来制备。

有实施例 2 配方的制剂除了颗粒混合期间，在步骤 5 加入药物活性物，而不是在步骤 1 加入外，其它按照“制备片剂的方法”部分所述的方法制备。

上述实施例揭示和代表的实施方案有许多优点，如，它们与唾液接触时成糊剂，从而提供了所需的溶出的性质和令人愉快的口感，如无苦味。

应当明白，本文揭示的实施例和实施方案仅供阐述用，熟悉本领域的人员能对其作出各种合适的改变或修饰，这些改变或修饰包括在本发明的精神和权利要求书的范围里。