



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101686942 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 26

(21) 申请号 200880022469. 8

(22) 申请日 2008. 06. 25

(30) 优先权数据

10-2007-0063757 2007. 06. 27 KR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 12. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2008/003623 2008. 06. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02009/002084 EN 2008. 12. 31

(73) 专利权人 韩美药品株式会社

地址 韩国京畿道

(72) 发明人 李昌铉 禹锺守 李鸿基 金京洙

林昊泽

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司

公司 11002

代理人 谢顺星

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1473036 A, 2004. 02. 04, 说明书第 24 页
实施例 3.

CN 1473036 A, 2004. 02. 04, 说明书第 24 页
实施例 3.

WO 2005105049 A2, 2005. 11. 10, 说明书全
文.

CN 1878542 A, 2006. 12. 13, 权利要求 10 和
18.

CN 1878542 A, 2006. 12. 13, 权利要求 10 和
18.

US 20060134199 A1, 2006. 06. 22, 说明书全
文.

审查员 涂海华

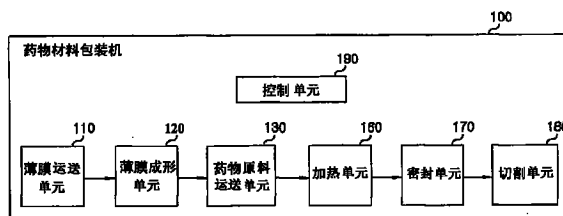
权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 4 页

(54) 发明名称

用于快速制备用于口服的崩解剂的方法及其
产品

(57) 摘要

本发明公开了一种制备用于口服的快速崩解
剂的方法和包装机。本发明的特征在于将包含药
物活性成分和糖或糖醇粉末的粉状混合物,装入
包装材料中,然后对该装入包装材料中的混合物
进行加热。本发明能简单而经济地制备一种口服
制剂,其能在口腔内快速崩解并高质量施与患者。



CN 101686942 B

1. 一种制备用于口服的快速崩解剂的方法,其包含步骤:

(A) 将药物活性成分与糖或糖醇粉末混合以得到粉状混合物,并将所述粉状混合物填装到包装材料中;以及

(B) 在 200 ~ 1000 度的温度范围加热在步骤 (A) 中得到的填装到所述包装材料中的所述混合物 1 ~ 60 秒以凝固所述混合物。

2. 按照权利要求 1 所述的方法,其中,在步骤 (A) 中,压实填装后的所述粉状混合物。

3. 按照权利要求 1 所述的方法,其中,在步骤 (A) 中所用的包装材料是底部口袋膜,其用作底部模具。

4. 按照权利要求 3 所述的方法,其在步骤 (B) 后,进一步包含用顶部覆盖膜覆盖所述底部口袋膜。

5. 按照权利要求 1 所述的方法,其中通过辐射加热对所填装的混合物进行加热。

6. 按照权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (A) 中所用的药物活性成分是解热剂、镇痛剂、抗炎剂、抗胃溃疡剂、心血管药、血管舒张药、抗生素、止咳药、平喘药、止吐药、胃功能调节剂、治疗阳痿药剂、治疗痴呆药剂、治疗良性前列腺增生药剂、治疗偏头疼药剂、精神兴奋剂、抗菌剂、抗组胺剂、口服抗糖尿病药剂、抗过敏剂、避孕药、维生素、抗凝血剂、肌肉松弛剂、脑代谢改善剂、抗利尿剂、抗痉挛剂、帕金森病治疗剂、抗精神病药,或其混合物。

7. 按照权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (A) 中所用的药物活性成分选自以下成分构成的组:曲马多、布洛芬、右布洛芬、阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、双氯芬酸钠、酮洛芬、异丙基安替比林、非那西丁、氟洛芬、保泰松、依托度酸、塞来昔布、依托昔布、西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁、尼扎替丁、罗沙替丁、硝苯地平、氨氯地平、维拉帕米、卡托普利、盐酸地尔硫卓、普萘洛尔、氧烯洛尔、硝酸甘油、依那普利、氨必西林、阿莫西林、头孢氨苄、头孢呋辛、头孢地尼、头孢羟氨苄、头孢丙烯、头孢泊肟、头孢托仑、头孢克洛、头孢克肟、头孢拉定、氯碳头孢、头孢布坦、头孢曲嗪、Cefcarpen、红霉素类、四环素类、喹诺酮类、茶碱、氨基比林、可待因、磷酸盐、盐酸甲麻黄碱、右美沙芬、那可丁、沙丁胺醇、氨溴素、克仑特罗、特布他林、孟鲁司特、昂丹司琼、甲氧氯普胺、多潘立酮、马来酸曲美布汀、西沙比利、左舒必利、西地那非、伐地那非、他达拉非、乌地那非、多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、乙酰基卡尼汀、美金刚、Xaliprodone、坦洛新、舒马普坦、佐米曲普坦、利扎曲普坦、氯雷他定、非索非那定、格列美脲、托拉赛米、呋塞米、加巴喷丁、普瑞巴林、丙戊酸盐、托吡酯、卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、司来吉兰、利培酮、齐拉西酮、喹硫平、奥氮平、氯氮平、帕潘立酮,其在药学上可接受的盐,和其混合物。

8. 按照权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (A) 中所用的药物活性成分的量按粉状混合物总重量计为 0.01-90%重量。

9. 按照权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (A) 中所用的糖或糖醇选自以下成分构成的组:乳糖、葡萄糖、蔗糖、果糖、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、赤藻糖醇、核酮糖、麦芽糖醇、麦芽糖、麦芽糊精、帕拉金糖、海藻糖、葡聚糖,和其混合物。

10. 按照权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 (A) 中所用的糖或糖醇的量按粉状混合物总重量计为 10-99.99%重量。

11. 按照权利要求 1 所述的方法,其中步骤 (A) 中所述粉状混合物进一步包含药学上可接受的添加剂,其选自以下成分构成的组:低温融化粘结剂、崩解剂、润滑剂、填充剂,和

其混合物。

12. 按照权利要求 11 所述的方法,其中药学上可接受的添加剂所用的量为 0.01-50 重量份,按粉状混合物总重量为 100 份计。

13. 按照权利要求 11 所述的方法,其中低温融化粘结剂选自由以下成分构成的组:聚乙二醇、泊洛沙姆、氢化蓖麻油、甘油、丙二醇、甘油酯、和其混合物。

14. 按照权利要求 11 所述的方法,其中所述崩解剂选自由以下成分构成的组:交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙,和其混合物。

15. 一种用于口服的快速崩解剂,使用权利要求 1 至 14 的任一项所述的方法制备。

用于快速制备用于口服的崩解剂的方法及其产品

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备在口腔中快速崩解的口服剂型的方法和包装机,以及依此制备的快速崩解剂。

背景技术

[0002] 快速崩解剂通常是由使用冻干法、崩解剂、升华样的原料、增湿或去湿的不同方法制备的。

[0003] 例如,专利号为 5631023 和 5976577 的美国专利公开了一种通过使用含有药物的溶液经历冻干获得的制剂。这种制剂最近用于制备 Merck、GlaxoWellcome 和 Schering-Plough 公司分别以 Pepcid RPD(一种法莫替丁制剂)、Zofran zydis(一种奥坦西隆制剂)和 Claritin RediTabs 商标市售的产品。这些制剂在口腔中 2-3 秒内即可崩解,但是制备它们的过程中需要使用特殊的设备和包装材料,导致产量降低和高制造成本。

[0004] 为了解决这一问题,公开号为 WO 99/47126 的国际专利提出了一种用于,通过将活性成分与水溶聚合物粘结剂压缩而形成药片,并将得到的药片在高的湿度条件下进行湿化,然后进行干燥来制备不含残余有机溶剂的制剂的方法。这种方法作为日本 Yamanouchi 制药公司开发的 WOWTAB 技术而被大家所知。另外,公开号为 WO 93/12769 的国际专利公开了一种用于通过在模具中放置含有活性成分、琼脂和糖的悬浮液,然后在 30°C、760mmHg 压强下干燥该悬浮液来制备剂型的方法,。但是这种方法带来低生产率并且产品质量不均匀。

[0005] 可替代地,制备快速崩解剂的 Orasolv 技术由 Cima 实验室开发并在号为 5178878 和 6024981 的美国专利中公开。由 Orasolv 技术得到的市售产品标注 Zimig Rapimelt(一种佐米曲坦剂型)商标,被 Astrazeneka 公司推向市场,但它没有产生令人满意的口中崩解效果,并且因为产生起泡的气体而在服用时给人一种不舒服的感觉。

[0006] 专利号为 3885026 的美国专利公开了一种用于通过混合活性赋形剂例如尿烷、尿素、碳酸铵和萘与其它药片组分,压缩混合物形成药片,加热药片移走活性赋形剂制备多孔药片的方法。

[0007] 更进一步地,美国专利号 4134943 描述了一种用于通过混合具有溶点在 -30°C 至 25°C 之间的溶剂(水、环己烷、苯、三代丁醇)和药片组分,冷却混合物以凝固所述溶剂,压缩该固体混合物以形成药片,然后通过蒸发从中移走溶剂来制备多孔药片的方法,但是这样的多孔药片由于残余的赋形剂或有机溶剂而可能有毒性。

[0008] 如上所述,传统的快速崩解剂通过形成一种包含可通过提纯、蒸发或除湿移除的特殊材料的药片,然后从中移走相应的特殊材料来制备,这样它们变得多孔,并允许唾液的快速渗入。但是这种传统剂型具有任意形成的气孔,导致显著的物理性能的恶化或不期望的尺寸改变。

[0009] 因此,有必要开发快速崩解剂,其能够容易生产并为患者在服用时提供舒服的感觉,而不引起上述传统方法产生的问题。

发明内容

[0010] 因此,该发明的一个目的是提供一种用于制备口服制剂的简单的方法和包装机,该口服制剂在口腔中产生快速分解并为患者在服用时提供改善的舒适度。

[0011] 依照本发明的一个方面,提供了一种制备用于口服的快速崩解剂的方法,包含:(A) 将药物活性组分与糖或糖醇粉末混合得到粉状混合物,并将粉状混合物装入包装材料中;以及(B) 加热在步骤(A)中得到的装入包装材料中的混合物以凝固该混合物。

[0012] 依照本发明的另一个方面,提供了一种由上述方法制备的用于口服的快速崩解剂。

[0013] 仍然依照本发明的另一个方面,提供了一种制备用于口服的快速崩解剂的包装机,包含:薄膜输送单元用以输送组成薄膜;薄膜成型单元用以成型该组成薄膜,从而构成了一个底部口袋膜(lower pocket film),设计有容器形状的口袋;一个药物原料输送单元用以装填粉状混合物或药片至该底部口袋膜的袋中,其通过压制该粉状混合物使其具有预定的形状而形成;一个加热单元用以加热填装的混合物或药片,因此融化和结合该填装的混合物或药片;以及一个密封单元用以将上部覆盖膜(upper cover film)附在底部口袋膜上。

[0014] 依照本发明,一种在口腔中产生快速崩解并考虑患者服用时的舒适度改善的口服制剂,其可通过一条单一加工路线以简单和经济的方式制备,而避免在使用一种含有任意孔隙形成步骤的传统方法时所引起的预期物理性能的恶化或产生不期望的尺寸变化。

附图说明

[0015] 本发明的上述和其他目的,特点和优势将在下面与所附图示一起的详细说明中得到更清晰的理解,其中:

[0016] 图1是示出了依照本发明实施方式的制备用于口服的快速崩解剂的包装机的结构方框图;

[0017] 图2是依照本发明的制备用于口服的快速崩解剂的包装机的药物原料输送单元的横截面图;

[0018] 图3是示出了依照本发明的制备用于口服的快速崩解剂的包装机的药物原料输送单元的一个关键部分的投影图;

[0019] 图4是依照本发明的制备用于口服的快速崩解剂的包装机的加热单元的横截面图;

[0020] 图5是示出了依照本发明另一实施方式的制备用于口服的快速崩解剂的包装机结构的方框图;

[0021] 图6是依照图5中实施方式的制备用于口服的快速崩解剂的包装机的压制单元的横截面图;

[0022] 图7是依照本发明的另一实施方式的制备用于快速崩解剂的包装机结构的方框图;

[0023] 图8是依照图7实施方式的制备用于口服的快速崩解剂的包装机的抽吸单元的横截面图。

具体实施方式

[0024] 下面对该发明进行详细的说明。

[0025] 发明方法的特点在于将药物活性成分和糖或具有很多内在气孔的糖醇的混合物进行融化结合,通过填装混合物到包装材料内(步骤A)和加热(步骤B)而形成一种具有内在气孔的快速崩解剂,其不同于通过提纯、蒸发或干燥而任意地产生气孔的传统方法。

[0026] 该发明的方法不会导致制剂物理性能的恶化或不期望的尺寸改变,而且它非常简单和便宜。

[0027] <步骤(A)>

[0028] 一种用于制备发明制剂的组合物(混合粉末),其包含药物活性成分和糖或糖醇,并且该组合物可进一步包含一种药学上可接受的添加剂。

[0029] 由此,用于一种快速分散制剂的发明组合物的成分被详细描述如下:选自下组:坦洛新、舒马普坦、佐米曲普坦、利扎曲普坦、氯雷他定、非索非那定、格列美脲、托拉赛米、呋塞米、加巴喷丁、普瑞巴林、丙戊酸盐、托吡酯、卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、司来吉兰、利培酮、齐拉西酮、喹硫平、奥氮平、氯氮平、帕潘立酮,药学上可接受的盐和其混合物。

[0030] (1) 药物活性组分

[0031] ①解热剂、镇痛剂或抗炎剂,例如曲马多、布洛芬、右布洛芬、阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、双氯芬酸钠、酮洛芬、异丙基安替比林、非那西丁、氟洛芬、保泰松、依托度酸、塞来昔布、依托昔布和其药学上可接受的盐类。

[0032] ②抗胃溃疡制剂,例如西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁、尼扎替丁、罗沙替丁和其药学上可接受的盐类。

[0033] ③心血管药剂或血管舒张药剂,例如硝苯地平、氨氯地平、维拉帕米、卡托普利、盐酸地尔硫卓、普萘洛尔、氧烯洛尔、硝酸甘油、依那普利和其药学上可接受的盐类。

[0034] ④抗生素,例如氨必西林、阿莫西林、头孢氨苄、头孢呋辛、头孢地尼、头孢羟氨苄、头孢丙烯、头孢泊肟、头孢托仑、头孢克洛、头孢克肟、头孢拉定、氯碳头孢、头孢布坦、头孢曲唑、Cefcarpen、红霉素类、四环素类、喹诺酮类和其药学上可接受的盐类。

[0035] ⑤止咳药或平喘药,例如茶碱、氨基比林、可待因、磷酸盐、盐酸甲麻黄碱、右美沙芬、那可丁、沙丁胺醇、氨溴素、克仑特罗、特布他林、孟鲁司特和其药学上可接受的盐类。

[0036] ⑥止吐药或胃功能调节剂,例如昂丹司琼、甲氧氯普胺、多潘立酮、马来酸曲美布汀、西沙比利、左舒必利和其药学上可接受的盐类。

[0037] ⑦治疗阳痿药剂,例如西地那非、伐地那非、他达拉非、乌地那非和其药学上可接受的盐类。

[0038] ⑧治疗痴呆药剂,例如多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、乙酰基卡尼汀、美金刚、Xaliproden 和其药学上可接受的盐类。

[0039] 除上述成分之外,其它活性成分可包含一种治疗良性前列腺增生药剂例如坦洛新;一种治疗周期性偏头疼药剂例如舒马普坦、佐米曲普坦和利扎曲普坦;一种精神兴奋剂;一种抗菌素药剂;一种抗组织胺剂例如氯雷他定和非索非那定;一种口服抗糖尿病药剂例如格列美脲;一种抗过敏剂;一种避孕药;一种维生素;一种抗凝血剂;一种肌肉松弛剂;一种大脑新陈代谢改善剂;一种抗利尿剂例如托拉赛米和呋塞米;一种抗痉挛药剂例如加加巴喷丁、普瑞巴林、丙戊酸盐、托吡酯、卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平;一种帕金森病

治疗剂例如司来吉兰；一种精神抑制药例如利培酮、齐拉西酮、喹硫平、奥氮平、氯氮平和帕潘立酮；以及其药学上可接受的盐类；和一种生物疫苗。

[0040] 活性成分可采用的量按粉状混合物总重量计为 0.01-90%，最好为 0.02 至 70%。

[0041] (2) 糖或糖醇

[0042] 糖或糖醇起到保持制剂形状的作用，决定其溶解率，并提供甜味，可溶性和在口腔中的舒适感觉。因此最好糖或糖醇是甜的和可溶的。其代表性示例包含乳糖、葡萄糖、蔗糖、果糖、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、赤藻糖醇、核酮糖、麦芽糖醇、麦芽糖、麦芽糊精、帕拉金糖 (Paratinose)、海藻糖、葡聚糖和一种其混合物。

[0043] 糖或糖醇可采用的量按粉状混合物总重量计为 10 至 99.99%，优选 20 至 95%。当含量小于 10% 时，口腔中的甜味和舒适感较差。

[0044] (3) 药用添加剂

[0045] 为了提高粉末混合物在填装前的流动性以及制剂的物理特性，也为了在服用时为患者提供舒适感，除药物活性成分和糖或糖醇之外，另一种药学上可接受的添加剂可以加入到发明制剂中。其示例为一种低温融解粘结剂、一种分散剂、一种润滑剂和一种赋形剂（例如甜味剂、填充剂）。

[0046] 低温融解粘结剂的作用是保持快速崩解剂在处理 and 储存时的硬度和形状。低温融解粘结剂可以是传统粘结剂中的任何一种并具有一个 100°C 或更低的融解温度，其示例包含聚乙二醇、泊洛沙姆、氢化蓖麻油、甘油、丙二醇、甘油酯，其衍生物和其混合物。它们之中优选聚乙二醇 200、300、400、600、1000、1500、2000、3000、4000、6000、8000 和 20000、泊洛沙姆 188、237、338 和 407、氢化蓖麻油 -50、氢化蓖麻油 -60、甘油、甘油山萘酸盐、甘油单硬脂酸酯、甘油一油酸、丙二醇、中链甘油三酯和脂肪酸甘油酯。

[0047] 用于在口腔中更快速分散制剂的崩解剂可选自下组：交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙和其混合物。

[0048] 润滑剂可选自下组：硬脂酸镁、滑石、二氧化硅、硬脂酰富马酸钠、缬氨酸、蔗糖脂肪酸酯、氢化蓖麻油和其混合物。

[0049] 作为赋形剂，可选用甜味剂例如阿斯巴甜、甜菊苷、三氯蔗糖和乙酰舒泛，或填充剂例如微晶纤维素、磷酸钙、碳酸钙和淀粉。

[0050] 按混合物重量为 100 份计，每种添加剂可被使用的量为 0.01 至 50 重量份，最好为 0.1 至 30 重量份。

[0051] 在本发明中，药物活性成分，糖或糖醇粉末，以及可选择的药学上可接受的添加剂可按照传统干法或湿法混合法进行混合。所有组分在一个混合器中以干法混合方式均匀混合。湿法混合方式包括将部分或全部组分制成湿的粒状组织并干燥所得的湿的颗粒。

[0052] 随后，一种包装材料，例如一个具有底部包装模具作用的底部口袋膜中填入预定量的如此得到的混合粉末。合适的包装材料可以是铝、PVC 或 PVDC。特别地，优选为铝，其所承受的加热范围为 200 至 1000°C。在使用 PVC 或 PVDC 的情况下，所填充的粉末单独可选择地被加热，由此防止包装材料的热变形。带有一个特殊字符或图案的包装用底部口袋膜可被用作获得以这种字符或图案为标示记号的制剂。优选是在填充后，包装材料中的混合粉末可用一种压实棒被压实以提高其一致性。

[0053] < 步骤 (B) >

[0054] 在本发明中获得的填入包装材料的混合物加热到温度范围为 200 至 1000°C 经过 1 到 60 秒的时间, 优选为 1 至 30 秒, 使用辐射加热以固化所填充的混合物并获得所希望的快速崩解剂。通过调整混合粉末组分比例和加热条件可防止制剂与包装材料表面的粘连。

[0055] 在本发明中, 混合物暴露于高温经过很短的时间, 减少了活性成分的热分解。暴露时间可取决于每种所用组分的性质。加热装置可使用例如卤素灯、红外线加热器和加热通道, 优选是卤素灯。

[0056] 然后, 可以将上部覆盖薄膜放置并盖在底部口袋膜上并形成一定外形的制剂, 以完成制剂的装壳。上部覆盖薄膜可以由铝制成, 但不限于此, 并且它可以是任意一种能容许轻松剥皮的传统材料。

[0057] 依照传统方法, 在步骤 (B) 中所得的固化混合物可以制成片剂、丸剂、胶囊或崩解剂, 优选片剂。

[0058] 如上所描述, 依照本发明的方法, 一种在口腔中产生快速崩解并在患者服用时提供改善的舒适性的口服制剂可以一种简单和经济的方法制备, 避免在使用涉及任意气孔形成步骤的传统方法时所产生的物理性能的恶化或不期望的尺寸变化。

[0059] 下面的实施例用于进一步说明本发明而不是限制它的范围。

[0060] 实施例 1

[0061] 20 毫克的法莫替丁作为活性组分和 300 毫克的木糖醇作为糖醇被均匀混合, 并且混合粉末被填入袋状铝薄膜中 (底部口袋膜)。然后, 装在袋状薄膜中的混合物使用红外线灯在大约 800°C 加热 6 秒钟以完成固化。然后, 铝薄膜盖 (上部覆盖薄膜) 放在底部口袋膜上并密封, 以获得所发明的快速崩解剂药片。

[0062] 实施例 2

[0063] 重复例 1 的步骤, 除了填装的混合物使用红外线灯大约在 400°C 加热 20 秒以获得所发明的快速崩解剂药片。

[0064] 实施例 3

[0065] 重复例 1 的步骤, 除了填装的混合物使用红外线灯在大约 600°C 加热 15 秒以获得一个所发明的快速崩解剂药片。

[0066] 实施例 4

[0067] 重复例 1 的步骤, 除了填装的混合物使用红外线灯在 400°C 加热 30 秒, 以获得所发明的快速崩解剂药片。

[0068] 实施例 5

[0069] 重复例 1 的步骤, 除了填装的混合物使用红外线灯在大约 1000°C 加热 2 秒钟, 以获得一个所发明的快速崩解剂药片。

[0070] 实施例 6 至 10

[0071] 重复例 1 的步骤, 使用 300 毫克山梨糖醇、150 毫克木糖醇和 150 毫克山梨糖醇的混合物、300 毫克的麦芽糖醇、300 毫克的甘露醇和 300 毫克的赤藻糖醇之一作为糖醇成分, 而不是 300 毫克木糖醇, 以获得各自的快速崩解剂药片。

[0072] 实施例 11 至 20

[0073] 重复例 1 的步骤, 使用 300 毫克乳糖、葡萄糖、蔗糖、果糖、麦芽糖、帕拉金糖 (Paratinose)、核酮糖、麦芽糊精、海藻糖和葡聚糖之一作为一种糖的成分, 而不是使用木

糖醇作为糖醇成分,以获得各自的快速崩解剂药片。

[0074] 实施例 21 至 45

[0075] 重复实施例 1 的步骤,使用 50 毫克盐酸曲马多、50 毫克布洛芬、30 毫克右布洛芬、50 毫克阿司匹林、50 毫克塞来昔布、20 毫克盐酸伐地那非、5 毫克氨氯地平、50 毫克头孢地尼、50 毫克 teofilin、4 毫克昂丹司琼、50 毫克西地那非、5 毫克多奈哌齐、4 毫克加兰他敏、0.2 毫克盐酸坦索洛司、4 毫克舒马普坦、4 毫克孟鲁司特、10 毫克氯雷他定、2 毫克格列美脲、30 毫克非索非那定、5 毫克托拉赛米、50 毫克托吡酯、2 毫克利培酮、10 毫克奥氮平、2.5 毫克佐米曲普坦、和 5 毫克孟鲁司特之一作为一种活性组分的成分,而不是 200 毫克法莫替丁,以获得各自的快速崩解剂药片。

[0076] 实施例 46 至 51

[0077] 重复实施例 1 的步骤,除了用 10 毫克 PEG 6000、20 毫克 PEG 6000、40 毫克 PEG 6000、10 毫克泊洛沙姆 188、20 毫克泊洛沙姆 188 和 40 毫克泊洛沙姆 188 之一作为一种低温熔解粘结剂被进一步加入混合粉末中,以得到各自的快速崩解剂药片。

[0078] 实施例 52

[0079] 重复实施例 1 的步骤,除了 300 毫克的甘露醇溶解在 10 毫克水和 10 毫克乙醇的混合液中,该溶液被施以湿法粒化处理,所得的湿的颗粒被干燥并作为糖醇,而不是用 300 毫克的木糖醇,以得到所发明的快速崩解剂药片。

[0080] 实施例 53

[0081] 重复实施例 1 的步骤,除了 150 毫克的木糖醇和 150 毫克的甘露醇溶解在 5 毫克水和 10 毫克乙醇的混合液中,该溶液被施以湿法粒化处理,而所得的湿的颗粒被干燥并作为糖醇,而不是用 300 毫克的木糖醇,以得到所发明的快速崩解剂药片。

[0082] 实施例 54

[0083] 重复实施例 1 的步骤,除了 50 毫克的木糖醇和 250 毫克的甘露醇溶解在 5 毫克水、10 毫克乙醇和 5 毫克中链甘油三酯(MTC 油)的混合液中,该溶液被施以湿法粒化处理,而所得的湿的颗粒被干燥并作为糖醇,而不是用 300 毫克的木糖醇,以得到所发明的快速崩解剂药片。

[0084] 实施例 55

[0085] 重复实施例 1 的步骤,除了 50 毫克的木糖醇和 250 毫克的甘露醇溶解在 5 毫克水、10 毫克乙醇和 5 毫克中链甘油三酯(MTC 油)的混合液中,该溶液被施以湿法粒化处理,而所得的湿的颗粒被干燥并作为糖醇,而不是用 300 毫克的木糖醇,并且 30 毫克的交联的 PVP 作为一种崩解剂被进一步加入到混合粉末中以得到所发明的快速崩解剂药片。

[0086] 比较例 1

[0087] 从 Dong-A 制药有限公司商业化获得的 Gaster 商标的口服分散药片(含有 20 毫克的法莫西丁)被用作比较剂。Gaster 商标的口服分散药片用传统的 WOWTAB 技术制备。

[0088] 试验例 1 分解试验

[0089] [崩解速率]

[0090] 药片的崩解速率(秒)依据韩国制药公司所公开的基本试验而确定,通过将其投入 5 毫升蒸馏水(在一个勺中)保持在室温下,然后测量它完全分解的时间。

[0091] [试管中的崩解速率]

[0092] 一张 90 毫米直径的滤纸被放在 100×10 毫米的培养皿上。7 毫升的蒸馏水泼在培养皿上,并且培养皿允许倾斜,以将滤纸完全浸湿。试管中药片的崩解速率(秒)的确定是通过将它放在湿的滤纸上,然后测量它由于毛细管现象而被完全浸湿的时间。

[0093] [口腔中的崩解速率]

[0094] 药片在口腔中的崩解速率(秒)的确定是通过将它放在一位健康成年男性的干的舌头上,然后测量它当摩擦时完全分解和融化的时间。

[0095] 在实施例 1 至 55 以及比较例 1 得到的药片的崩解速率和总体味道被如上所述而确定。结果列于表 1 中。

[0096] 表 1

[0097]

	崩解速率 (秒)	试管中的崩解 速率(秒)	口腔中的崩 解速率	口感
实施例 1	1	2	2	非常顺滑
实施例 6	2	3	3	非常顺滑
实施例 7	2	2	3	非常顺滑
实施例 8	4	15	20	顺滑
实施例 9	3	8	15	顺滑
实施例 10	3	7	10	非常顺滑
实施例 11	5	14	18	顺滑
实施例 12	4	8	12	顺滑
实施例 13	4	9	12	顺滑
实施例 14	4	10	14	顺滑
实施例 15	3	8	12	顺滑
实施例 16	5	11	22	顺滑
实施例 17	4	15	30	顺滑
例 18	6	20	33	顺滑
例 1 实施例 19	3	7	10	顺滑
实施例 20	3	8	14	顺滑
实施例 46	1	2	3	非常顺滑
实施例 47	1	2	3	非常顺滑
实施例 48	2	5	7	非常顺滑
实施例 49	2	3	4	非常顺滑
实施例 50	3	4	6	非常顺滑
实施例 51	3	5	8	非常顺滑

[0098]

实施例 52	1	2	2	非常顺滑
实施例 53	2	3	3	非常顺滑
实施例 54	2	2	3	非常顺滑
实施例 55	1	2	3	非常顺滑
比较例 1	10	56	45	顺滑

[0099] 如表 1 所见,在例子中获得的发明药片在口腔中用 2 到 33 秒的时间完全崩解,而产生的延迟对于口服具有令人满意的味道。相比较,比较例 1 的 Gaster™ 口服分散药片需要大于 40 秒时间在口腔中完全崩解。

[0100] 由此,使用该发明的制备方法以大批量生产的方式制备快速崩解剂的包装机将详细地进行描述。

[0101] 气泡包装机是典型的制药包装机。术语气泡包装意思是一种包装方法,其中容器形状的部分在合成物或金属制造的平面薄膜上形成,该容器形状的部分被填充入一个物体,该容器形状的部分被一个通过粘合剂封口的盖子覆盖,并被拉成预定尺寸并切断,这样形成了包装物体的单元。最初,在制药公司中这种气泡包装方法得到开发并用于在包装物中包装药片或胶囊。目前气泡包装方法广泛地用于甜食生产或制造化妆品或家居用品的工序中。不同于其他的包装方法,在气泡包装方法中因为使用透明的薄膜,产品容易观察到,而且因为产品使用薄膜包装,由薄膜包装得产品的形状,能容易的通过改变成型模具的形状而改变,该模具例如具有与产品对应的形状或其它各种形状。更进一步,由于硬质薄膜的使用,产品能得到可靠的保护。另外,当希望使用产品的时候,因为容易将产品打开,任何人都可以使用该产品。而且,其具有携带性很强的优势。

[0102] 这样一种典型的制药包装机具有如下的组成部分:

[0103] (1) 薄膜输送单元,用于输送平面成形薄膜,该薄膜用于制造包装用的底部口袋膜。该薄膜输送单元包含一个拆卷机,成形薄膜可从其上拆下并运送,和一个取下工具,它可将成形薄膜从拆卷机上以一恒定速度取下来。

[0104] (2) 薄膜成型单元,包含模具,其具有与产品所需的形状相对应的形状,其通过将成形薄膜放置在模具上而工作,并且通过向下移动压制杆而压制成形薄膜,这样在成形薄膜上形成了压下的口袋。该薄膜成型单元可包含预热部分,它可以预热成形薄膜以提高薄膜的塑性。

[0105] (3) 内含物输入单元,具有一个其中装内含物的加料斗,并输入该内含物到薄膜口袋中。

[0106] (4) 密封单元,用于将上部覆盖薄膜封口在放入内含物的底部口袋膜上。该封装部件包含一拆卷机,覆盖薄膜以卷轴形状环绕在上面,以及密封设备。

[0107] (5) 切割单元,用于将产品切成包装单元。根据需要,该切割单元可包含浮凸设备以标示产品号码或生产日期、裂缝设备以形成打孔线和冲击设备以进行冲击操作。

[0108] (6) 控制单元,安装在该机械的前表面。该控制单元依照工人的操纵指令而控制机械的运行。例如该控制单元可由控制板实现。

[0109] 具有上述构造的制药包装机的操作将在下面进行说明。绕在薄膜输送单元的拆卷

机上的成形薄膜,以一定的速度被运送并被薄膜成型单元的预热部件在一定的适于成型的温度下进行预热。成形薄膜随后立即被压制杆进行压制,这样其中装有内含物的口袋就在成形薄膜中形成。每个口袋都具有该容器的形状。依照这样,带有口袋的成形薄膜变成用于包装的底部口袋膜。然后,内含物(例如药丸)被内含物输入单元填入各个口袋。其中含有内含物的底部口袋膜被送到密封单元并与上部覆盖薄膜通过压制而合在一起,因此将内含物封上。随后,它被切割单元切成包装单元。

[0110] 原则上,依照本发明的制药包装机有上述构造和操作方式,但是其具体的形状和功能没有被限制。换句话讲,任何包装机都能以本发明的方法使用,只要其具有基本的气泡包装功能。

[0111] 图 1 示出了依照本发明的一个实施方式的制备用于口服的快速崩解剂的包装机构造的方框图。图 2 是包装机的药物原料输送单元 130 的横截面图。

[0112] 依照本发明的制备用于口服的快速崩解剂的包装机 100 具有薄膜输送单元 110、薄膜成型单元 120、密封单元 170、切割单元 180 和控制单元 190 作为基本的组元,与典型的制药包装机相似。但是,该包装机 100 进一步包含药物原料运送单元 130,它将粉末状混合物 20 或通过压制粉末状混合物 20 以形成一预定形状而制成的药片 22,输入到底部口袋膜 10 的口袋 10a 中,并不像典型的制药包装机具有内含物输入单元。另外,该包装机 100 进一步包含加热单元 160,其加热放入底部口袋膜 10 中的混合物或药片以融化和融合该混合物或药片。

[0113] 因此,按照位置顺序排列是薄膜输送单元 110、薄膜成型单元 120、药物原料运送单元 130、加热单元 160、密封单元 170 和切割单元 180。

[0114] 药物原料运送加热 130 输入粉末状混合物 20,其通过混合药物活性成分与糖或糖醇粉末而获得,或输入药片 22,其通过将粉末状混合物 20 压制进入底部口袋膜 10 上形成的口袋 10a 中而制成。

[0115] 例如在药物原料运送单元 130 中,适当数量的粉末状混合物 20 被放入粉末压制位置的洞中,并进行压制,这样形成了预定形状的药片 22。随后,药片 22 被投放进底部口袋膜 10 的口袋 10a 中,其预先被放置在与药物原料排出位置对应的位置上。

[0116] 在这个实施例中,药物原料运送单元 130 包含填充盘 132,其至少有两个填充孔 132a,它在粉末压制位置和药物原料排出位置之间交替排列。粉末状混合物 20 堆放在填充盘 132 的上表面。药物原料运送单元 130 进一步包含底盘 134,其设置在填充盘 132 的下面并有开口 134a,它开口于填充孔 132a,被设置在药物原料排出位置,同时设置在粉末压制位置的填充孔 132a 被底盘 134 关闭。药物原料运送单元 130 进一步包含压制杆 136,其设置在各个填充孔 132a 上以便压制杆 136 向下移动进入相应的填充孔 132a 中,同时压制粉末状混合物 20 或排出药片 22,然后向上移动,并含有加料斗 138,其将粉末状混合物 20 传送到填充盘 132 上。

[0117] 这里,填充盘 132 是圆形盘。至少有两个填充孔 132a 穿过填充盘 132 形成于相互之间以规律的角度在空间间隔分开的位置上。填充孔 132a 通过填充盘 132 的旋转被移动,并且因此交替地置于粉末压制位置和药物原料排出位置上。

[0118] 因此,在粉末状混合物 20 从加料斗 138 被传送到填充盘 132 上之后,当填充盘 132 旋转而填充孔 132a 因此分别向着粉末压制位置和药物原料排出位置移动,一些堆积的粉

末状混合物 20 自然被吸入相应的填充孔 132a 中。当该填充孔 132a 到达粉末压制位置时填充盘 132 被停住。接着,相应的压制杆 136 移入该填充孔 132a 中以压制粉末状混合物 20 进入填充孔 132a 中,这样形成的药片 22 具有令人满意的整合力。随后,压制杆 136 向上移动,并且填充盘 132 以预定角度旋转,因此这个填充孔 132a 就被置于药物原料排出位置上。接着,相应的压制杆 136 被向下移入该填充孔 132a 中,这样向下排出药片 22 到填充孔 132a 的外面。所排出的药片 22 落下进入底部口袋膜 10 的口袋 10a 中,该口袋预先置于药物原料排出位置。

[0119] 当然,因为所有的压制杆 136 同时上下移动,粉末压制操作和药片排出操作同时进行。

[0120] 概括讲,药物原料运送单元 130 的操作包含将粉末状混合物 20 装入相应的填充孔的步骤、压制所填充的粉末状混合物 20 的步骤和排出药片 22 的步骤。

[0121] 这里,每一个填充步骤和压制步骤被执行两次或更多次以便将药片 22 的含量固定到适当程度。为此,填充孔 132a 的数量以及压制杆 136 的数量可以随需要而增加。在此情况下,填充盘 132 的旋转步骤被进一步再划分。

[0122] 当然,在进一步考虑填充和压制步骤的数量时,如果一种目标产品,即快速崩解剂的活性成分的需要量相对较小,或如果活性成分的密度相对较高,步骤数量可能会减少。

[0123] 同时,当在粉末压制位置成形一个药片 22 时,当移动成形的药片 22 从粉末压制位置到药物原料排出位置时,或当药片 22 放在药物原料排出位置时,一些粉末状混合物 20,其处于其中含有药片 22 的填充孔 132a 的周围,必须防止其意料不到地进入填充孔 132a,以提高药片 22 的市场化率和上部覆盖薄膜与底部口袋膜 10 之间的密封性能。为了达到上面的目的,如图 3 所示,粉末阻挡工具 137,从粉末压制位置前面的位置延伸到药物原料排出位置之后的位置,可放置于填充盘 132 的上表面上。粉末阻挡工具 137 可具有板状外形。

[0124] 在图中,参考数字 112 代表导向块,其引导底部口袋膜 10 的运动,并且参考数字 139 代表一个泄露阻止片,其防止在填充盘 132 上的粉末状混合物 20 与填充盘 132 意料不到地分离。

[0125] 尽管本发明的机械被演示的构造为粉末状混合物 20 被成形为药片然后被输入到底部口袋膜 10 中,它可能被构造为粉末状混合物 20 直接被输入到底部口袋膜 10 中。

[0126] 同时,加热部件 160 在 200 度至 1000 度的温度范围加热输入到底部口袋膜 10 中的混合物或药片经历相对短的时间,从几秒至几十秒,这样,融解和融合混合物或药片,同时减少一种药物活性成分的分解。在粉末状混合物的例子中,粉末状混合物被融解和融合,这样形成了融合的药片形状。在药片的例子中,其融合力能够进一步加强。

[0127] 图 4 示出了加热单元 160 的一个代表性实例结构的示意图;

[0128] 加热单元 160 包含热量产生器 162,其被置于设置在导向块 112 上的底部口袋膜 10 上以使其可移动。热量产生器 162 加热填充入底部口袋膜 10 中的混合物或药片,这样融解和融合混合物或药片。加热单元 160 进一步包含挡板 164,其往返的插入热量产生器 162 和底部口袋膜 10 之间的空间中以允许或阻挡热量从热量产生器 162 传导到混合物或药片上,这样控制混合物或药片暴露于热量的时间,并能够反复实施加热操作。

[0129] 这里,卤素灯、红外线灯或类似物,它能够在 200 度或更高温度加热物体,可以用作热量产生器 162。如果需要,几个灯可以用作热量产生器 162。

[0130] 此外,板,它能够覆盖在底部口袋膜 10 上并阻挡热量从热量产生器 162 传导到底部口袋膜 10 上,可以被用作挡板 164。通过挡板 164 的缩进而使底部口袋膜 10 暴露于热源的时间,可以依据药物原料中的组分种类或底部口袋膜 10 所用材料的种类而变化。

[0131] 当底部口袋膜 10 前进时,挡板 164 的开启和关闭被重复进行,以便位于底部口袋膜 10 中的混合物或药片以一个预定的暴露时间被加热。这一操作可重复和连续地进行。

[0132] 同时,如图 5 所示,依照本发明制备用于口服的快速崩解剂的包装机 100 可进一步包含一个压制单元 140,其位于药物原料运送单元 130 和加热单元 160 之间。压制单元 140 用于压制混合物或药片,其通过药物原料运送单元 130 输入相应的底部口袋膜 10 的口袋 10a 中,这样形成了具有与口袋 10a 相应形状的药片 22。

[0133] 如图 6 所示,压制单元 140 包含压实杆 142,其向下移动进入相应的底部口袋膜 10 的口袋 10a 中以压制混合物或药片然后向上移动。

[0134] 这里,为了以多个步骤压制混合物或药片并这样形成与相应的口袋 10a 形状更相似的混合物或药片,几个具有不同形状的压实杆可以置于前部和后部位置以压制混合物或药片。在图中,压实杆 142 被示意为包含第一压实杆,它首要压制混合物或药片的周围部分,以及第二压实杆,其次压制混合物或药片的中心部分。

[0135] 此外,每个压实杆 142,在被填入袋状薄膜中的相应的混合物或药片处于被压制的状态时,能够以细小的角度转动。所以,混合物或药片能够成形以便在口袋 10a 中具有一种均匀的形状而没有产生形状被破坏或向一侧倾斜。

[0136] 同时,如图 7 所示,依照本发明的制备用于口服的快速崩解剂的包装机 100 进一步包含抽吸单元 150,其置于药物原料输送单元 130 和加热单元 160 之间。抽吸单元 150 在其中填装有混合物或药片的底部口袋膜 10 上产生抽吸压力,这样从底部口袋膜 10 中抽取和移走不需要的细小粉末,由此提高了产品的市场化率和上部覆盖薄膜与底部口袋膜 10 间的密封性能。

[0137] 如图 8 所示,抽吸单元 150 包含抽气嘴 152,其与工厂的真空设施线路或真空泵连接以便在底部口袋膜 10 上产生真空抽取压力,并且 屏风 154,其置于抽气嘴 152 和底部口袋膜 10 之间的位置,以防止填装在底部口袋膜 10 中的混合物或药片通过真空抽取压力被向上抽走。

[0138] 这里,抽气嘴 152 可以向下或向上移动以便它靠近底部口袋膜 10 或从那里移开。

[0139] 依据本发明,具有上面所提构造的用以制备一种用于口服的快速崩解剂的包装机 100 的总体操作将如下所述。

[0140] 首先,从薄膜输送单元 110 以一恒定速度输送一个成形薄膜。该成形薄膜被预热并被薄膜成形部件 120 压制,这样具有容器形状的口袋 10a 在该成形薄膜上形成,因此形成了底部口袋膜 10。

[0141] 随后,粉状混合物或药片通过药物原料输送单元 130 被放入所形成的底部口袋膜 10 的相应的口袋 10a 中。填入口袋薄膜中的混合物或药片在底部口袋膜 10 的相应的口袋 10a 中通过压制单元 140 而被压制,这样形成了具有与口袋 10a 形状相应形状的药片 22。

[0142] 随后,在底部口袋膜 10 上的不需要的细小粉末,通过抽吸单元 150 的真空压力而被除掉。

[0143] 在底部口袋膜 10 中的混合物或药片在其后通过加热单元 160 被加热,因此每个混

合物或药片被融解和融合以保证一定牢固的结合力,由此成形为一种用于口服的快速崩解剂。

[0144] 然后,包含快速口服崩解剂型的底部口袋膜 10,通过密封单元 170 被压制到上部覆盖薄膜上而被这样密封,因此完成了包装操作。随后,产品被切割单元 180 切成预先确定的包装单元。

[0145] 最后,包装好的该用于口服的快速崩解剂产品,在室温下以包装的状态缓慢地冷却。

[0146] 由此,用于口服的快速崩解剂能够方便和经济地通过单独生产线使用大批量生产方法而制备。

[0147] 在本发明中,尽管加热处理被示意为使用加热单元 160 作为包装处理的一个中间步骤而被实施,加热处理也可以在上部覆盖薄膜附着在底部口袋膜上的处理完成之后实施,即在包装处理完成之后进行。为此,快速崩解剂产品的包装处理完成后,产品可以置于加热腔体中,因此产品单独地加热。

[0148] 当参照上面具体实施例的本发明被描述时,应理解为本领域技术人员针对该发明实施的各种改变和变化也归入被附加权利要求所定义。

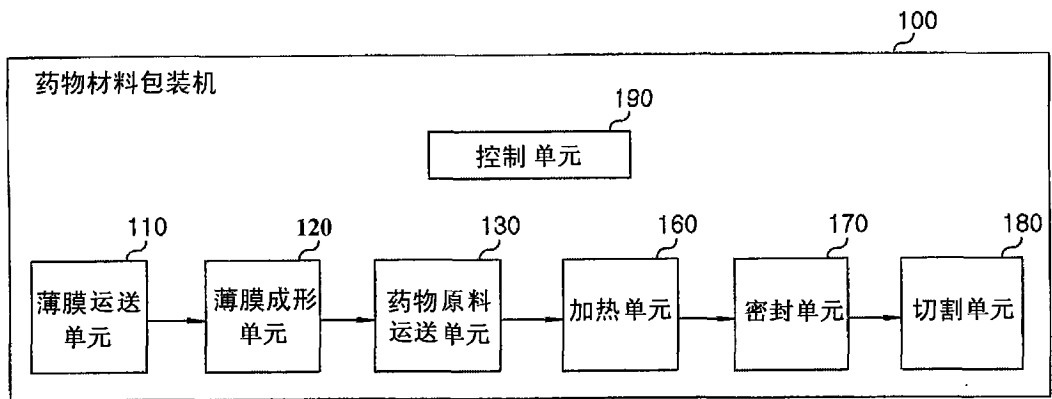


图 1

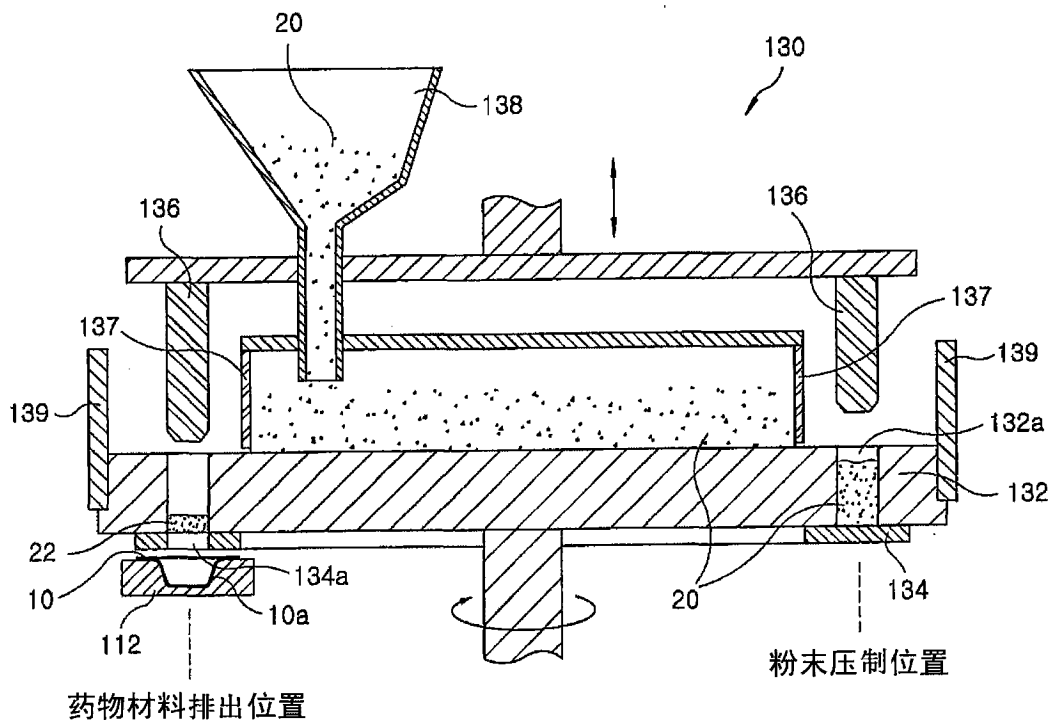


图 2

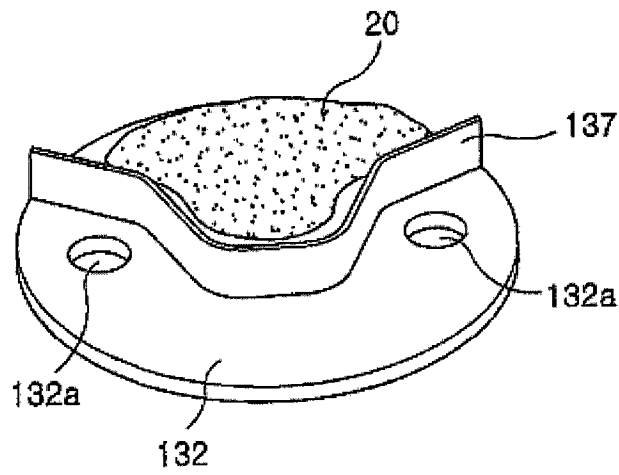


图 3

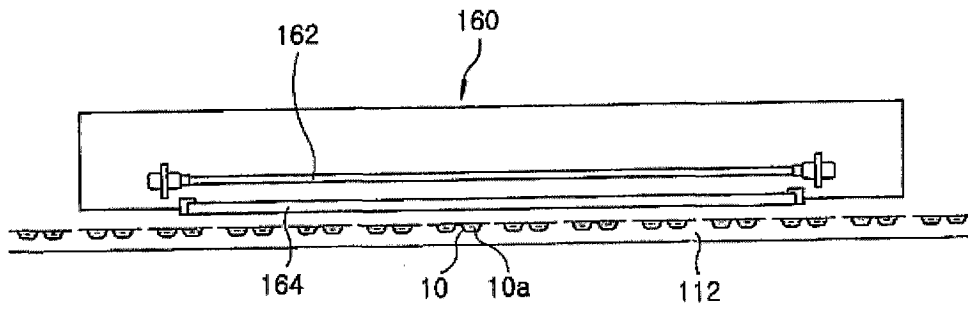


图 4

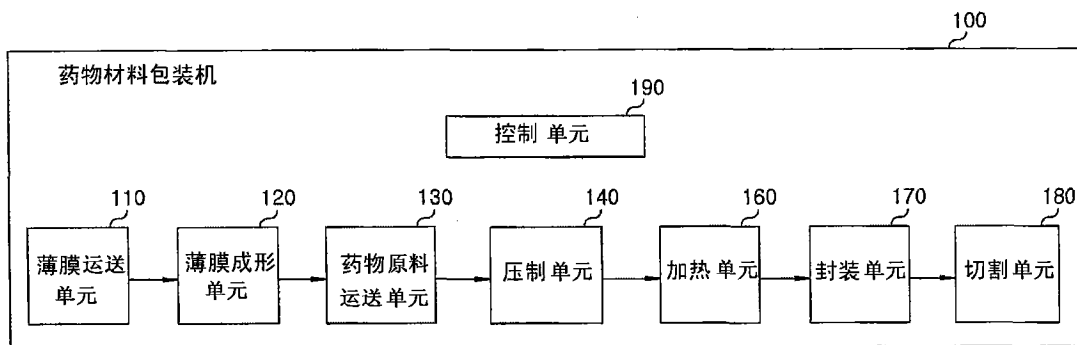


图 5

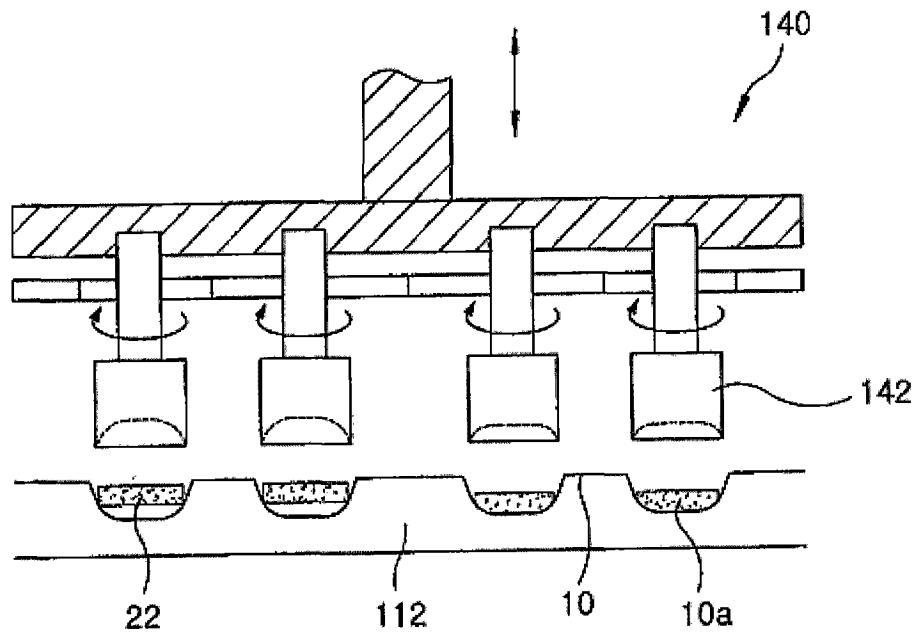


图 6

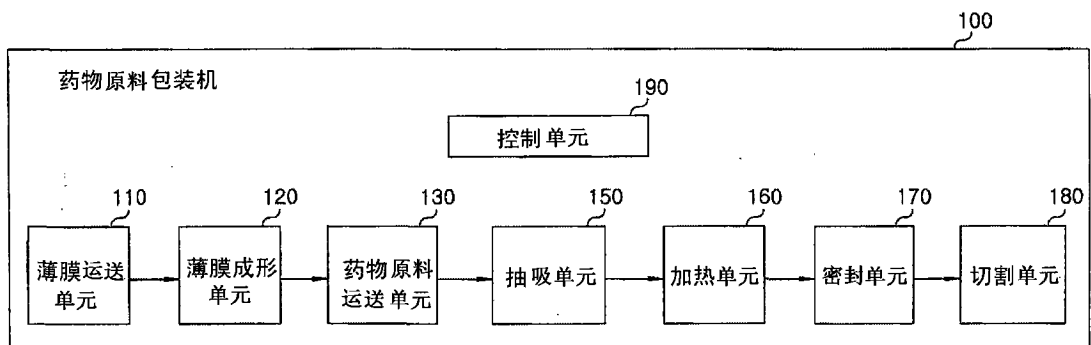


图 7

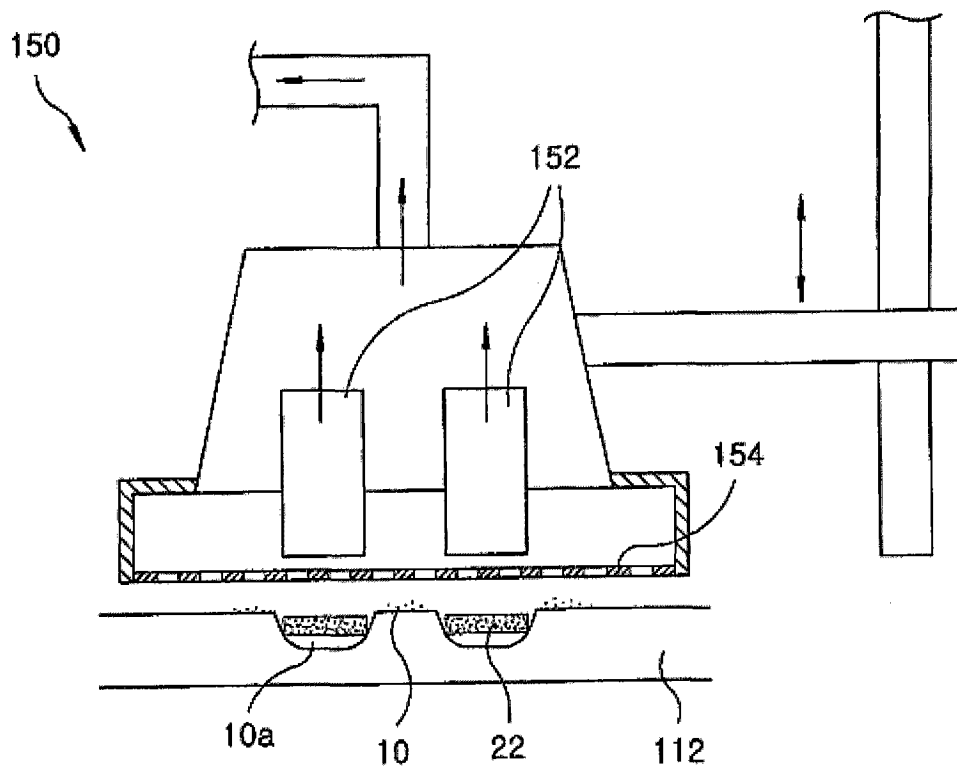


图 8