



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00816734.6

[43] 公开日 2003 年 4 月 2 日

[11] 公开号 CN 1407886A

[22] 申请日 2000.11.3 [21] 申请号 00816734.6

[30] 优先权

[32] 1999.11.11 [33] DE [31] 19954245.7

[86] 国际申请 PCT/EP00/10856 2000.11.3

[87] 国际公布 WO01/34121 德 2001.5.17

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.5

[71] 申请人 罗曼治疗系统股份公司

地址 德国安德纳赫

[72] 发明人 马库斯·克鲁姆

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南 封新琴

权利要求书 3 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 用于迅速释放活性物质呈亲水性聚合物薄膜形式的多层制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种薄膜形式的多层制剂，该薄膜由亲水聚合物组成，用于将薄膜层中所含的物质迅速地释放到液体环境中。该制剂的特征在于相邻层之间彼此不同，这些相邻层之一可溶于非水性溶剂中，而相应的邻接层不溶或难溶于该非水性溶剂中。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种薄膜形式的多层制剂，该薄膜由亲水聚合物组成，用于将薄膜层中所含的物质迅速地释放到液体环境中，该制剂的特征在于，相邻层之间的区别在于每一情况下均有一层可溶于非水性溶剂中，而相应的邻接层则不溶或仅微溶于其中。

2. 如权利要求 1 的制剂，其特征不在于该薄膜层可溶于水或水性系统中，优选可溶于人类或动物的体液中，不管其是否还可溶于非水性系统中。

3. 如权利要求 1 或 2 的制剂，其特征不在于可从薄膜层中释放出来的物质选自药理活性成分，具有提神作用的物质，调味剂，添味剂和甜味剂。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项的制剂，其特征不在于这种自薄膜层的物质的释放是通过生理液体或其人造模拟物，优选人类或动物体液溶解这些层而实现的。

5. 如前述权利要求中一项或多项的制剂，其特征不在于在生理液体或其人造模拟物中溶解面积不超过 10 平方厘米的制剂所需要的时间不超过 15 分钟，预选不超过 5 分钟，特别优选不超过 1 分钟。

6. 如前述权利要求中一项或多项的制剂，其特征不在于至少一层含至少一种药理活性物质。

7. 如前述权利要求中一项或多项的制剂，其特征不在于至少两层含有要释放的相同物质或相同的药理活性成分，或这些物质的相同混合物。

8. 如前述权利要求中一项或多项的制剂，其特征不在于至少两层含有彼此不同的可释放的物质或药理活性成分。

9. 如前述权利要求中一项或多项的制剂，其特征不在于该制剂是由两层水溶性层所构成，一层可另外溶于有机溶剂或有机溶剂的混合物，而另一层则不溶于其中。

10. 如前述权利要求中一项或多项的制剂，其特征不在于该制剂是由三层水溶性层所构成，两层外层可另外溶于有机溶剂或有机溶剂的混合物，而中间层则不溶于其中。

11. 如前述权利要求中一项或多项的制剂，其特征不在于薄膜层的亲水性聚合物在水中具有高溶解度，并且选自纤维素醚，聚乙烯醇，聚乙酸乙烯酯，聚乙烯基吡咯烷酮，所述聚合物的共聚物，海藻酸盐，明胶以及其它

20. 一种制备权利要求 1 至 18 中一项或多项的制剂的方法，其特征在于下列步骤：

- 制备含有活性成分的聚合物熔融体；
 - 利用刮刀或滚涂机，喷涂法或挤压法，将该聚合物熔融体涂布在惰
- 5 性基材上，随后进行冷却和/或干燥，制得初始薄膜；
- 在不会侵蚀或溶解该初始薄膜的溶剂或溶剂混合物中，制备另一含有活性成分的聚合物溶液；
 - 利用刮刀或滚涂机或者喷涂法，将该溶液涂布在初始薄膜的一侧或
- 10 两侧，随后进行干燥；
- 以类似方式，使用任何情况下均不会侵蚀或溶解先前制成的层的溶
- 剂，在薄膜复合物上涂布下一层或更多层。

21. 权利要求 1 至 18 中一项或多项的制剂的用途，其用于将物质，优选活性药物成分，释放到人类或动物的体液，或者其人造模拟物中。

22. 权利要求 1 至 18 中一项或多项的制剂的用途，其用于将药理活性
- 15 成分或其它物质释放到人体或动物的口腔，鼻腔或喉腔或其它体窍或体腔之中。

23. 权利要求 1 至 18 中一项或多项的制剂的用途，其用于制备治疗或预防人类或动物疾病的药物制剂，优选经口给药的药物制剂。

来源于合成、半合成或天然物质。

12. 如前述权利要求中一项或多项的制剂,其特征在于每种情况下两个相邻薄膜层中的一层,优选先制成的层,是由聚乙烯醇或其混合物构成的。

13. 如前述权利要求中一项或多项的制剂,其特征在于每种情况下两个
5 相邻薄膜层中的一层,优选先制成的该层,是由纤维素醚,优选羟甲基丙基纤维素,或纤维素醚的混合物构成的。

14. 如前述权利要求中一项或多项的制剂,其特征在于每种情况下两个相邻薄膜层中的一层是由聚乙烯基吡咯酮或其混合物构成的。

15. 如权利要求 9 或 10 的制剂,其特征在于这些层中的一层是由选自
10 聚乙烯醇-或聚乙烯醇混合物-和纤维素醚,优选羟甲基丙基纤维素-或纤维素醚混合物的聚合物构成的,并且还在于至少一层另外的层是由聚乙烯基吡咯烷酮或其混合物构成的。

16. 如前述权利要求中一项或多项的制剂,其特征在于至少一层另外的层是由(a)纤维素醚,优选羟甲基丙基纤维素,或纤维素醚混合物,或者(b)
15 聚乙烯基吡咯烷酮或其混合物,或者(c)聚乙烯醇或其混合物构成的。

17. 如前述权利要求中一项或多项的制剂,其特征在于这些层中至少一层包含助剂或添加剂,其选自增塑剂、颜料、崩解促进剂、湿润剂、吸收或渗透促进物,结构化剂和结构改良剂。

18. 如前述权利要求中一项或多项的制剂,其特征在于该薄膜形式的多
20 层制剂的厚度为至少 100 微米,特别优选至少 150 微米的厚度。

19. 一种制备前述权利要求中一项或多项的制剂的方法,其特征在于下列步骤:

- 制备含有活性成分的聚合物溶液;
- 利用刮刀或滚涂机或者通过喷涂法,将该聚合物溶液涂布在惰性基
25 材上,随后干燥制成初始薄膜;
- 在不会侵蚀或溶解该初始薄膜的溶剂或溶剂混合物中,制备另一含有活性成分的聚合物溶液;
- 利用刮刀或滚涂机或者通过喷涂法,将该溶液涂布在初始薄膜的一侧或两侧,随后进行干燥;
- 30 - 以类似方式,使用任何情况下均不会侵蚀或溶解先前制成的层的溶剂,在薄膜复合物上涂布下一层或更多层。

用于迅速释放活性物质呈亲水性 聚合物薄膜形式的多层制剂

5

技术领域

本发明涉及一种薄膜形式的多层制剂，该薄膜由聚合物构成，适于将其中所含的物质在短时间内输送到周围的环境中。本发明具体地涉及上述类型的制剂，该制剂的层中含有药理活性物质。本发明还涉及制备这种制剂的方法，以及该制剂的用途。

10

背景技术

在输送活性成分特别是药物形式的活性成分的系统，对于某些使用领域，需要在短时间内将相当大量的药理学活性物质释放到人类或动物体中。这可以如此来实现，例如，将药物形式的剂型瞄准于相对于体积尽可能大的表面积。根据扩散定律，这增加了组分到周围环境的输送速度。

15

但是，增加表面积是有限制的，因为物质输送性组合物在另一方面还必须尽可能地紧凑，以便赋予系统足够的强度并使之能够容易处置。因此，举例而言，口服剂型的面积就不能无限制地增加。

20

迅速释放活性成分同时又具有紧密性的要求，可通过其中含有溶解、乳化或悬浮形式的活性成分的薄膜形式的剂型来满足。因为沿薄膜厚度方向的尺寸较小，扩散途径短，因而溶解所需的时间也短，所以可以获得高的释放速度。

已知可以用亲水性聚合物作为成膜剂来制造这种薄膜，其中需要时，可以添加助剂来调整薄膜的物理化学参数，化学稳定性和/或味道。这种薄膜可以通过在亲水性溶剂(通常为水)中制备含有聚合物基质的溶液来获得。将该溶液与活性成分和助剂混合，并涂布在由塑料或金属制成的处理过的片材上。随后通过干燥除掉溶剂，留下的聚合物基质即为薄膜。不过，经由由此方法仅能获得一定的最大薄膜厚度，干燥动力学为其限制因素。可能的涂布速度，特别是对于水性系统，会因为相当高的蒸发热而在组合涂布和干燥机中较低，因而对以这种方式能够达到的薄膜厚度存在相应的限制。

30

的确, 这种较薄的薄膜具有较迅速地体内溶解因而迅速地释放活性成分的优点。不过, 由于制造方式限制了薄膜厚度, 因此也导致对活性成分装载量的限制。正因如此, 伴随单层薄膜的缺点是最大可能的总剂量低。

若需要有具有所述性质的组合产品，这些薄膜可能还存在两种或多种活性成分，或者其它组成成分例如添味剂(odorizer)的化学不相容性问题。

确实，原则上可以通过对已经存在的含活性成分的薄膜，再连续施用多个相同的成膜溶液层，每次施用之后都进行干燥而获得多层涂层。不过，实际上，在任何情况下，这都会导致已经存在的层遭受随后施加的聚合物溶液中的溶剂的侵蚀或溶解。这一方面可能干扰生产工艺，另一方面可能会妨碍其中的各层彼此分开的真正多层系统的形成。实际上，先制备的层的溶解可以通过诱导其中的某种结晶过程而得以防止。但是，与此举相关的是薄膜层在水溶液中的溶解度不合需要地降低，这反过来又对活性成分的释放具有不利的影响。

15 发明内容

因此，本发明的目的是提供一种用以输送药理或其它活性成分的组合物，其在具有紧密尺寸的同时，还能够装载大量的活性成分，且在给药部位的迅速释放。特别期望这种组合物易溶于水性介质，例如体液之内。另一项要求是这种组合物能够使互相不相容的活性成分或其它组成分的一起
20 给药。还打算提出一种低复杂性的方法，利用该方法可以制备所述的组合物。

该目的可以通过权利要求 1 及其从属权利要求的薄膜形式的多层制剂而意想不到地得以实现，其中还描述了更有用的实施方案以及有利的制备方法和应用。

25 根据本发明, 该目的可以通过亲水性聚合物薄膜形式的多层制剂中的相邻层彼此互不相同来实现, 其不同之处在于任何情况下均有一层可溶于非水性溶剂, 而相应的邻接层不溶或仅微溶于其中。

这种构造使该制备方法能够这样,即先由存在于溶液中(例如水中)的亲水聚合物制备含有活性成分的薄膜层(“基片”(basic sheet)),然后将另一成膜聚合物溶液施用于已存在的基片上,后面的聚合物溶解于先制成的基片所不溶或仅微溶的非水性溶剂中。举例来说,基片可以包括可溶于水中的

5 聚合物或聚合物混合物，而用于后续相邻片层的聚合物或聚合物混合物则可溶于高级醇或氯仿中，同时基片层中的聚合物却不溶于这些有机溶剂。不过，在后续施用的层中的聚合物可溶于有机溶剂的事实并不排除后者也易溶于水。能够按所述的方式，用第二(或更多)含活性成分的层涂布已经存在的层，使已经存在的层不被制备相邻薄膜层时使用的溶剂所侵蚀或溶解。

可以使各层保持小的厚度，因为由此能够制成多层结构，且具有制备期间能够降低干燥时间的优点。

10 根据本发明的多层系统能够装载比单层系统高的活性成分，总装载量是与所存在的层数成正比。这种较高的活性成分装载量是在不需要容忍薄膜表面增加及紧密性损失的情况下达到的。多层结构还能使彼此在化学上互不相容的活性成分或其它可释放的组分存在于相同制剂中，但在不同的层内。按这种方式，互相不相容的活性成分，添味剂或其它组分可以在空间上彼此互相隔开，并且使组合产品的制备成为可能，否则制备具有薄膜状剂型的组合产品将是不可能的。此外，还可以通过将彼此不相容的组分
15 分配在不同的薄膜层中提高这种药物形式的稳定性。

由于本发明的薄膜形式的多层制剂具有有利的表面积对体积的比例，因此，活性成分可以通过扩散迅速地释放到液体环境中。

特别优选的本发明的实施方案是其中的薄膜层可溶于水中或水性系统，特别是人类或动物体液之中，不论其是否也可溶于非水性系统中的
20 实施方案。按这种方式，可以进一步提高释放速度，特别是在生理条件下的释放速度。虽然多层结构的溶解时间比单层系统的长，不过对于适当的剂型其仍然是足够短的，因它并不是活性成分释放中的决定速度的步骤。

还可能因为其它的原因，例如制剂是用来制备在口腔中使用的药物形式的，而希望制剂快速溶解。这可以通过选择成膜聚合物来实现，该聚合物
25 一方面可溶于水，而另一方面也可溶于非水性溶剂或有机溶剂，只要后面的性质满足阻止已经制成的薄膜层在制备多层制剂的后续层中被溶解。

具体实施方案

在本发明的一个实施方案中能够实现的释放速度的特征在于，在生理
30 液体或其人造模拟物中溶解面积不超过 10 平方厘米的制剂所需的时间不超过 15 分钟，优选不超过 5 分钟，特别优选不超过 1 分钟。

考虑到本发明的制剂用于将药理活性物质施用于人或动物的一种可能用途，优选它们能够根据其结构通过生理液体或其人造模拟物，优选人类或动物体液溶解这些薄膜，来实现自薄膜层的物质的释放。这可以通过选择适当的水溶性成膜聚合物和其它的可溶性添加剂来实现，本领域的技术人员都熟悉这种适当的聚合物或添加剂。

5 本发明的薄膜形式制剂的聚合物层都适合作为基质以摄取及随后释放出多种类型的组分。优选用于此方面的物质选自药理活性成分，具有提神作用的物质，调味剂，添味剂及甜味剂。任何情况下，这些物质均可于单独或组合地存在于特定层中，不过需要考虑到这些物质彼此之间的相容性。

10 薄膜层含有溶解，乳化或悬浮形式的活性成分或其它组分。

特别优选的本发明的实施方案是在至少一层薄膜层内含有至少一种药理活性成分的实施方案。同样，一层或多层含有活性成分组合也是可能的。不过，也可以且有利地采用本发明制剂的变体，其包含至少两层彼此不同的物质或活性成分。以这种方式可以调配出含有相互不相容性物质的组合

15 产品。

该层状结构可以设计成可在很宽范围内变化的结构。这样，一方面可以是那些从基片层开始，按所述方式在其一侧连续施用其它层的复合物。另一方面，也可以是在基片层两侧(上侧和下侧)都施用其它层，且需要时施用更多层的对称结构。

20 在特别优选的实施方案中，该组合物包括两层水溶性层，其中一层可另外溶于有机溶剂或这种溶剂的混合物，而另一层则不溶于其中。

另一特别优选的组合物具有包括三层水溶性薄膜层的结构。这种情况下，其中两层外层另外可溶于有机溶剂或这种溶剂的混合物之中，而中间层则不溶于其中。这种情况下，该中间层对应于(就制备顺序而言)该基层。

25 适于制备本发明的薄膜状多层组合物的亲水性成膜聚合物为，特别是那些在水中具有高溶解度的聚合物，尤其是各种纤维素醚，聚乙烯醇，聚乙酸乙烯酯，聚乙烯塞吡咯烷酮，上述聚合物的共聚物，以及海藻酸盐，明胶和各种本领域技术人员所熟知的且可以是来源于合成、半合成或天然的其它物质。

30 特别优选的组合物是那些其中的基层是由聚乙烯醇或其混合物，例如具有低粘度的部分水解聚乙烯醇(Mowiol®8-88，由 Clariant 供给)构成的组合

物。聚乙烯醇易溶于水但不溶于例如乙醇中。因此,根据本发明,可利用后面的溶剂将其它薄膜层施用于该聚乙烯醇基层上。

进一步优选的本发明的实施方案是其中该基层是使用纤维素醚,优选羟甲基丙基纤维素或纤维素醚混合物制成的那些方案。除了所提及的用于
5 制造基层之外,也可以(当制备多层制剂采用适当不相同顺序时)使用聚乙烯醇或纤维素醚来制造后续(相邻)层。

在进一步优选的实施方案中,可以使用聚乙烷基吡咯烷酮如 Kollidon® (由 BASF 提供)作为亲水的水溶性成膜聚合物,来制造本发明多层制剂的一层或多层其它薄膜层。

10 本发明制剂的性质可以通过加入助剂或添加剂来最优化并适应特别的要求。这些包括,例如增塑剂,颜料,崩解促进剂,润湿剂,吸收或渗透促进剂,结构化剂及结构改良剂(texture modifier),并适当地选择本领域技术人员所熟知的添加方法。本发明的多层薄膜制剂优选具有至少 100 微米的厚度,特别优选至少 150 微米厚度。

15 薄膜形式的多层制剂可通过本发明所提出的方法以简单,省时且具成本效率的方式制成。为此,先制备含有所需活性成分及适当时的助剂的聚合物溶液。将此溶液涂布在塑料或金属制成的惰性处理片上,这可以通过刮刀或滚涂机或者喷涂方法来进行。随后进行干燥形成初始薄膜,也称为基层。在下一步骤中,使用相同的方法将另一含活性成分的聚合物溶液施
20 加到此基层上,该聚合物溶液是使用不会侵蚀或溶解该起始层的溶剂或溶剂混合物制成的。然后重复进行干燥,形成双层的复合物。可以随后在此双层复合物上施加一层或更多其它层,其中要考虑本发明的有关溶剂选择的叙述。另一种可能性是,如果该双层复合物同处理片分离,其后在该起始膜的尚未涂布的下侧同样可以所述方式涂布聚合物薄膜,从而获得三层
25 的复合物。这种情况下所添加的第三层也可以具有与第二层相同的组成,以便获得对称性的结构,也可以具有与第二层不同的组成。但是,根据本发明的教义,每种情况下,该第三层中的聚合物都必须在不会侵蚀或溶解该起始层的溶剂或其混合物中。

在本发明的另一制备方法中,第一层的制备是由含有所需活性成分及
30 适当时的助剂或添加剂的聚合物熔融体开始的。优选通过刮刀或滚涂机,喷涂或挤压工艺,将熔融体施加到惰性处理片或其它惰性基材上。随后对

其进行冷却和/或干燥，形成初始薄膜(也称为基层)。用其它含活性成分的聚合物薄膜涂布该初始薄膜以制得多层制剂，是按前述方式由聚合物溶液开始的，这种情况下还需要在聚合物和溶剂的选择中考虑到后者不会侵蚀或溶解该起始层或者适当时已经存在的其它薄膜层的事实。

- 5 本发明的方法可以连续方式和分批方式来进行。优选连续法所使用的惰性基材为处理片或者金属片或条，而在分批法中，原则上可以使用任何惰性基材。本发明的制剂优选是适合用来将活性药物成分输送到人类或动物体液或者其人造模拟物中。特别地，它们可以方便地以将药理活性成分或其它物质给用到人体或动物体的口腔，鼻腔或喉腔或其它体窍或体腔之内，特别优选经口给药。本发明制剂的另一项有利用途也源自下述事实，
- 10 即它们适合用来制备治疗或预防人类或动物疾病的药物，优选经口给药的药物制剂。

为了解释本发明，提出下面的实施例：

实施例

- 15 将具有低粘度的部分水解聚乙烯醇(Mowiol®8-88, 由 Clariant 所供应)溶解于热水中。加入适当的添加剂例如增塑剂，颜料，崩解促进剂和本领域的技术人员所熟知的类似添加剂，以及活性成分，由此制成粘稠的组合物，并将其涂布在惰性基材上。干燥而得初始薄膜 A，其容易处置，且易溶于水。该干燥后的初始薄膜具有下列组成：
- 20 28.6 重量%的 Mowiol®8-88
7.9 重量%的二氧化钛，
37.2 重量%的二氧化硅，
11.5 重量%的聚乙二醇 400，
4.6 重量%的聚乙二醇 4000，及
- 25 10.2 重量%的山梨糖醇。

然后基于将成膜聚合物聚乙烯基吡咯烷酮(Kollidon®; 由 BASF 所供应)溶解在乙醇中制成用于第二层 B 的第二组合物。第二组合物同样地含有活性成分及需要时的与第一层组合物类似的适当助剂。

干后的 B 层具有下列组成：

- 30 32.8 重量%的聚乙烯基吡咯烷酮，
11.5 重量%的羟丙基纤维素，

6.6 重量%的二氧化钛，
32.8 重量%的二氧化硅，及
16.4 重量%的聚乙二醇。

- 该起始 Mowiol® 薄膜不溶于为第二层 B 的聚合物所选择的溶剂(乙醇)，
- 5 因而对第二组合物呈惰性行为，所以其可以施加到初始薄膜上。再次干燥得到双层的薄膜复合物，其具有层顺序 A-B，且因为两层的组分都可溶于水，所以其可溶于水性溶剂系统中。

- 将此双层制剂从惰性基材分离之后，可于需要时，在该初始薄膜的仍然自由的下侧涂布另一薄膜。为此，同样可以使用制造 B 层所用的聚合物
- 10 溶液，因为它不会溶解起始层。这形成了层顺序为 B-A-B 的三层复合物。该三层制剂也可易溶于水性系统中。总之，在这种三层系统中，可以给用三倍于单层薄膜制剂可以装载的最大可能活性成分量的活性成分。在体内条件下，通过薄膜截面尺寸为 15×15 毫米的适宜剂型，可以获得 60 秒或更短的溶解时间。