



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106924199 A

(43)申请公布日 2017. 07. 07

(21)申请号 201610934162.1 *A61K 47/32*(2006.01)

(22)申请日 2011.04.26 *A61K 47/34*(2017.01)

(30)优先权数据 *A61K 47/38*(2006.01)

10161114.3 2010.04.27 EP *A61K 47/26*(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180020548.7 2011.04.26

(71)申请人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72)发明人 A.施尼韦斯 T.莱希

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 赵苏林 万雪松

(51)Int.Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 31/702(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

包含阿卡波糖的口腔崩解片

(57)摘要

包含阿卡波糖的口腔崩解片。本发明的一个目的是提供一种用于糖苷酶抑制剂阿卡波糖的口腔崩解片(ODT)。所述目的通过一种包含1-30%阿卡波糖和40-90%水溶性载体的口腔崩解片实现。为了获得所需性能,所述成分必须被预压缩并与水不溶性载体预混。

1. 口腔崩解片,其包含
 - a) 1-30% 预压缩的阿卡波糖,在压片之前,所述预压缩的阿卡波糖具有的平均粒径为100至800 μm 之间,至少15%的颗粒的大小 $>250 \mu\text{m}$,并且具有0至5%之间的水分含量,
 - b) 40-90% 水溶性载体,其由90%的甘露醇、5%的交联聚维酮和5%的聚乙酸乙烯酯组成,和
 - c) 1-50% 水不溶性载体,其是微晶纤维素。
2. 根据权利要求1的片剂,其含有预压缩的阿卡波糖,所述阿卡波糖具有的平均粒径为100-600 μm 之间。
3. 根据权利要求1或2的片剂,其具有小于60秒的崩解时间。
4. 根据权利要求1或2的片剂,其具有0至8%之间的整体水分。
5. 制备包含阿卡波糖的权利要求1至4中任一项的口腔崩解片的方法,其包括以下步骤
 - a) 预压缩阿卡波糖,以获得100至800 μm 之间的平均粒径,和至少15%的颗粒的大小 $>250 \mu\text{m}$
 - b) 与水不溶性载体混合,所述水不溶性载体是微晶纤维素,
 - c) 与水溶性载体混合,所述水溶性载体由90%的甘露醇、5%的交联聚维酮和5%的聚乙酸乙烯酯组成
 - d) 压片,其特征在于使用具有0至5%的水分含量的阿卡波糖。
6. 根据权利要求5的方法,其特征在于使用具有100至600 μm 的平均粒径的阿卡波糖。
7. 权利要求1至4中任一项的口腔崩解片在制备用于治疗糖尿病的药物中的用途。

包含阿卡波糖的口腔崩解片

[0001] 本申请是分案申请，其母案是申请日为2011年4月26日、申请号为201180020548.7、发明名称为“包含阿卡波糖的口腔崩解片”的申请。

[0002] 本发明的一个目的是提供一种用于糖苷酶抑制剂阿卡波糖的口腔崩解片（ODT）。所述目的通过一种包含1-30% 阿卡波糖和40-90%水溶性载体的口腔崩解片实现。为了获得所需性能，所述成分必须与不溶性润滑剂预压缩并与水不溶性载体预混。

[0003] 糖苷酶抑制剂作为抗糖尿病药的最优作用是借助于活性成分在所摄入食物中的尽可能均匀的分布。这样的均匀分布能够在口腔崩解片的帮助下实现。所述片剂和活性成分在口中溶解，并且活性成分作为溶液被吞咽，在胃里进入溶液状的摄入食物，并可以很容易地分布在其中。

[0004] 制备活性成分阿卡波糖的口腔崩解片是有问题的，因为活性成分由于其理化性质导致非常硬的、溶解缓慢的片剂。当大部分(<50%)水不溶性载体被引入片剂时，可以获得快速溶解的口腔崩解片。但是，这些片剂的口感并不能让人满意，因为大部分的不溶性赋形剂在舌头上被感知为粗糙异物。

[0005] 因此，本发明的开发工作集中于具有低水不溶性比例的制剂。

[0006] 通过选择合适的赋形剂和适当的工艺（预压缩阿卡波糖），找到了口感愉悦且释放非常迅速的制剂。

[0007] 该目的是通过下面给出的制剂和相关方法获得的：

根据本发明的制剂是一种包含1-30% 阿卡波糖和40-90%水溶性载体的口腔崩解片。其具有小于60秒，优选小于45秒，更优选小于30秒，甚至更优选小于20秒的崩解时间。所述水溶性载体是产品Ludiflash®。Ludiflash®由以下成分组成：90%甘露醇，5%交联聚维酮，和5%聚乙酸乙烯酯。同样地，可以任选地将水溶性载体与粘合剂混合使用，其中粘合剂为甘露醇，异麦芽酮糖醇(isomalt)，山梨醇，乳糖，淀粉，改性淀粉和麦芽糖糊精。为了性能和快速溶解性，口腔崩解片的整体水分在0-8%之间，优选在1-5%之间是非常重要的。该剂具有低于1%的磨损，并且具有20-50 N之间，优选25-45 N之间的断裂强度。在压片之前，使阿卡波糖的平均粒径为100至800 μm，优选100-600 μm之间。

[0008] 实施例：

制剂1

	量 [mg]
成分	
阿卡波糖	50 000
Ludiflash®	111 100
微晶纤维素	67 650
交联聚维酮	12 500
柠檬酸	2500
苹果香	2500
绿色染料	1250

硬脂酸镁	2500
重量	250 000

制剂2

	量 [mg]
成分	
阿卡波糖	100 000
Ludiflash®	222 200
微晶纤维素	135 300
交联聚维酮	25 000
柠檬酸	5000
苹果香	5000
绿色染料	2500
硬脂酸镁	5000
重量	500 000

制剂3

	量 [mg]
成分	
阿卡波糖	50 000
Ludiflash®	111 100
微晶纤维素	67 650
交联聚维酮	12 500
柠檬酸	2500
苹果香	2500
绿色染料	1250
十八烷基富马酸钠	2500
重量	250 000

制剂4:

	量 [mg]
成分	
阿卡波糖	100 000
Ludiflash®	222 200
微晶纤维素	135 300
交联聚维酮	25 000

柠檬酸	5000
苹果香	5000
绿色染料	2500
十八烷基富马酸钠	5000
重量	500 000

制剂5

	量 [mg]
成分	
阿卡波糖	50 000
Ludiflash®	111 100
微晶纤维素	67 650
交联羧甲基纤维素钠	12 500
柠檬酸	2500
苹果香	2500
绿色染料	1250
硬脂酸镁	2500
重量	250 000

制剂6:

	量 [mg]
成分	
阿卡波糖	100 000
Ludiflash®	222 200
微晶纤维素	135 300
交联羧甲基纤维素钠	25 000
柠檬酸	5000
绿色染料	5000
硬脂酸镁	5000
重量	500 000

在制备的第一步,将阿卡波糖同润滑剂制粒;然后将制粒得到的物质与微晶纤维素例如Avicel混合。优选通过干法制粒来实现所述制粒步骤。为了这个目的,可使用例如辊式碾压机进行,其中粉末通过一个在两个旋转辊之间限定的窄隙被计量,并且仅通过压力被压缩来形成平面的、拉长的线(strand),被称为带状物(ribbon)。这些带状物在后续步骤中需要缩小尺寸,以便使它们可以直接被计量到压片机中。压缩物的优选平均粒径为100至800

μm, 优选100-600 μm。最优选地, 使用的压缩物具有至少15% >250 μm的平均粒径。

[0009] 在与其它赋形剂混合后, 然后通过压片方法将该压缩物制备成包含1-30% 阿卡波糖和40-90%水溶性载体和1-50% 水不溶性载体的口腔崩解片。通过预压缩阿卡波糖和随后与各组分混合, 可以最小化崩解所需的阿卡波糖和赋形剂之间的接触面积。因此, 以这种方法制备的片剂具有小于60秒, 优选小于45秒, 更优选小于30秒, 甚至更优选小于20秒的崩解时间。该口腔崩解片的整体水分在0至8%之间, 优选在1至5%之间。本发明还涉及一种制备包含阿卡波糖和其它赋形剂的口腔崩解片的方法, 其包括以下步骤:

- 1) 预压缩阿卡波糖
- 2) 与水不溶性载体例如微晶纤维素混合
- 3) 与水溶性载体混合, 并且随后
- 4) 压片。

[0010] 任选的, 步骤2和3可以合并。

[0011] 所使用的阿卡波糖具有0至5%之间, 优选1至4%之间的水分含量。阿卡波糖压缩物的优选平均粒径为1至200 μm。该片剂具有低于1%的磨损, 并且具有10-50 N之间, 优选15-45 N之间的断裂强度。最优选地, 所使用的阿卡波糖压缩物具有15% >250 μm的粒径。

[0012] 对于所有制剂, 通常没有将阿卡波糖以纯品的形式与水溶性填充剂进行处理。使用纯品形式会导致硬的片剂。通过在中间步骤使用Avicel包裹, 加入水溶性填充剂也可以实现片剂的快速崩解。水溶性填充剂的一个优点是制剂的口感更好, 并且片剂的崩解时间具有更好的稳定性。所述片剂的特征为具有至少2年, 优选3年的稳定性。

[0013] 实施例: 测定包含纯阿卡波糖和预压缩阿卡波糖的片剂的崩解时间

	阿卡波糖, 纯的	阿卡波糖, 预压缩颗粒
崩解		
开始	13 s	9 s
6 周, 25°	13 s	7 s
6 周, 40°	41 s	12 s
12 周, 25°	17 s	11 s
12 周, 40°	43 s	15 s