

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/20 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480013099.3

[43] 公开日 2006年6月14日

[11] 公开号 CN 1787811A

[22] 申请日 2004.4.16

[21] 申请号 200480013099.3

[30] 优先权

[32] 2003.4.16 [33] US [31] 60/463,027

[86] 国际申请 PCT/EP2004/004119 2004.4.16

[87] 国际公布 WO2004/091585 英 2004.10.28

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.14

[71] 申请人 斯索恩有限公司

地址 荷兰奈梅亨

[72] 发明人 J·J·普拉特沃

D·J·M·范登赫沃尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 郭建新

权利要求书 3 页 说明书 23 页

[54] 发明名称

口腔崩解片

[57] 摘要

使用硅化微晶纤维素来提供口腔崩解片剂。该片剂包含至少 30% 的硅化微晶纤维素和有效量的药物活性剂。

1. 用于口腔施用的片剂，它包含有效量的活性剂和一定量的硅化微晶纤维素，以便所述片剂是口腔可崩解的。

2. 根据权利要求1的片剂，其中所述片剂在不超过60秒内显示口腔崩解性。

3. 根据权利要求1或2的片剂，其中所述片剂在不超过30秒内显示口腔崩解性。

4. 根据权利要求1~3的片剂，其中所述片剂在不少于0.5秒内显示口腔崩解性。

5. 根据权利要求4的片剂，其中所述片剂在不少于2秒内显示口腔崩解性。

6. 根据权利要求4的片剂，其中所述片剂在1~15秒范围内显示口腔崩解性。

7. 根据权利要求1~6的片剂，其中以至少30%，优选在50%~90%范围内的量包含所述硅化微晶纤维素。

8. 根据权利要求7的片剂，其中以在60~80%范围内的量包含所述硅化微晶纤维素。

9. 根据权利要求1~8的片剂，其中所述硅化微晶纤维素包含1~5%二氧化硅。

10. 根据权利要求1~9的片剂，其中所述硅化微晶纤维素具有20~200nm范围内的平均粒径。

11. 根据权利要求1~10的片剂，其进一步包含崩解剂。

12. 根据权利要求11的片剂，其中所述崩解剂选自低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉和它们的组合。

13. 根据权利要求12的片剂，其中所述崩解剂是低取代的羟丙基纤维素。

14. 根据权利要求11~13的片剂，其中以0.5%~20%的量包含所

述崩解剂。

15. 根据权利要求1~14的片剂,其不包含泡腾辅料。

16. 根据权利要求1~15的片剂,其具有20N~50N的硬度。

17. 根据权利要求1~16的片剂,其具有小于1%的脆碎度。

18. 根据权利要求1~17的片剂,其中所述片剂不包含水溶性粘合剂。

19. 根据权利要求1~18的片剂,其进一步包含至少一种另外的辅料,该辅料选自掩味剂、甜味剂、润滑剂、稳定剂、防腐剂和pH调节剂。

20. 根据权利要求1~19的片剂,其中所述活性剂选自药物活性剂、营养素、营养药和化妆品。

21. 根据权利要求20的片剂,其中所述活性剂是一种或多种维生素。

22. 根据权利要求20的片剂,其中所述活性剂是药物活性剂。

23. 根据权利要求22的片剂,其中所述药物活性剂以包含所述药物活性剂的包衣颗粒形式存在。

24. 根据权利要求23的片剂,其中所述包衣是延长释放或肠溶衣。

25. 根据权利要求22~24的片剂,其中药物活性剂选自抗炎剂、抗风湿药、止吐药、止痛药、抗癫痫剂、抗精神病药、抗抑郁药、安眠药、抗溃疡药、促运动药、止喘药、抗震颤麻痹药、心血管药、血管扩张剂、利尿药、降血脂药、抗糖尿病药和抗组胺药。

26. 根据权利要求22~25的片剂,其中所述药物活性剂选自布洛芬、对乙酰氨基酚、吡罗昔康、来氟米特、昂丹司琼、格拉司琼、扑热息痛、卡马西平、拉莫三嗪、氟氮平、奥氮平、利培酮、西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林、氟西汀、氟伏沙明、佐匹克隆、唑吡坦、西米替丁、雷尼替丁、奥美拉唑、甲氧氯普胺、西沙必利、多潘立酮、扎鲁司特、孟鲁司特、普拉克索、司来吉兰、唑吡坦、佐匹克隆、多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿替洛尔、比索洛尔、氟氯地平、硝苯地平、地尔硫革、依那普利、卡托普利、雷米普利、氟沙坦、三硝酸甘油酯、阿夫唑嗪、非那雄

胺、普伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、吉非贝齐、二甲双胍、特非那定、氯雷他定、塞来考昔、rifecoxib 和利凡斯的明，以及活性剂的药学上可接受的盐、酯、水合物或溶剂化物。

27. 药物口腔崩解片剂，其基本上由 50%~90%的硅化微晶纤维素、0%~20%的低取代羟丙基纤维素、润滑剂和有效量的药物活性剂组成，其中当在体外崩解试验中测试时，所述片剂在 1~15 秒内显示崩解。

28. 根据权利要求 27 的药物片剂，其中所述片剂进一步包含调味剂、着色剂或两者。

29. 硅化微晶纤维素用于制备口服崩解药物片剂的用途。

30. 从固体片剂快速释放活性剂的方法，其包括通过将片剂放在水环境中崩解权利要求 1~26 的片剂。

31. 按照权利要求 30 的方法，其中所述水环境是口腔。

32. 根据权利要求 30 的方法，其中所述水环境是盛满水的容器。

口腔崩解片

发明背景

本发明涉及含有硅化微晶纤维素的口腔崩解剂型。

用于传递药物的口腔崩解剂型在本领域中是已知的。这种系统的目的是允许对患者给予一种有益药物的固体剂型，例如片剂，而无需吞咽该剂型。口腔崩解片剂应该在唾液或某些情况下在少量水的帮助下，直接在口腔中崩解和任选地溶解。然后，得到的液体或分散体能够容易被吞咽。这使得溶解的或分散的有益药物容易和立即进入胃肠道。在某些情况下，当药物向下传送至胃时，它甚至可以被口腔粘膜或食管细胞吸收。口腔崩解片剂，与糖果或舌下片相反，应该在不超过大约一分钟的时间内在口腔中崩解。

口腔崩解或溶解给药系统在本领域中是已知的。一种这样的商业市售的给药系统是基于专有的 Zydis® 技术 (Scherer)。该系统是基于片剂形状的冻干固体明胶或淀粉基质网络，也包含水溶性糖，例如甘露醇。尽管有片剂的外观，但是这种形状实际上不是通过压片制备的，它是一种通过在片剂形状的“袋”中冷冻干燥成份的溶液制备的糯米纸囊剂 (wafer)。这种技术是复杂且昂贵的，需要特殊的设备。基于冷冻干燥的相似技术是 Lyoc 技术 (L. Lafon) 或 QuickSolv 技术 (Janssen)。

通过压片生产的口腔崩解片也是已知的。大体上，快速崩解/溶解性质是通过促进水向片剂基质的快速流入获得的。制备这种片剂的基本方法包括最大化片剂基质的多孔结构，掺入合适的崩解剂，和利用高水溶性辅料例如糖类或醇类。多种商业口服溶解片剂使用特别预先处理的辅料。

一个系统是 Flash Dose 技术 (Fuisz)，其中片剂是通过压制药物的微粒和棉花糖状的纤维状糖类基质（一种“絮状物”）制备的。

该系统需要制备该基质的特殊设备，对湿度敏感，并且通常导致高脆碎度的片剂。

OraSolv 技术(Cima)涉及泡腾的，微囊化的片剂。由于该片剂的柔软性和脆碎性，该技术需要特殊的包装技术。

快速溶解常规片剂的一个例子是基于 Wowtab 技术(Yamanouchi)，它是常规加工和包装的片剂，基于低和高塑模性能的糖类的组合作为片剂辅料(美国专利号 5,576,014)。

另一个例子是 FlashTab 技术(Prographarm)，其包括活性物质的包衣微颗粒(以压制令人不愉快的味道)和辅料。见 USP 5,464,632 和 6,106,861。在 6,106,861 中，例如，崩解剂和特殊类型的水溶性稀释剂被用来实现口腔崩解性质。

上述技术倾向于需要特殊制造和/或生产在水敏感性、硬度或脆碎度方面有问题的片剂。具有一种低脆碎度且可以通过普通压片技术制备的口腔崩解片剂将是理想的。

与有关口腔崩解的事分开，微晶纤维素已经被用作粘合剂，特别是在直接压片制剂中。在 US 5,585,115 中教导了微晶纤维素的改性形式，其中微晶纤维素与二氧化硅被共加工以形成紧密的混合物。这种改性的纤维素被称作硅化微晶纤维素。按照 US 5,585,115，硅化微晶纤维素具有增强的压缩性质，特别是在湿法制粒条件下，因此使其在更多种的片剂形成过程中作为粘合剂或稀释剂更有吸引力的。硅化微晶纤维素以商标名 PROSOLV 可从 Penwest 商业获得。

硅化微晶纤维素一直被用于改善某些制剂。例如，WO 99/15155 教导了包含氯膦酸盐作为活性成分和硅化微晶纤维素作为辅料的药物制剂。这种组合物能够提供良好的片剂强度、脆碎度、压缩性和更高的氯膦酸盐负载。在 WO 99/15155 中未提及崩解时间或获得口腔崩解。

相似地，US 6,190,696 教导了一种包含稳定剂的甲状腺素制剂。微晶纤维素，特别是硅化微晶纤维素被教导用来提高制剂的稳定性。更最近公开的美国专利申请 20030050312 教导了通过应用微晶纤维素和二氧化硅的混合物，优选硅化微晶纤维素形成片剂和胶囊，其具有

少量，例如少于3%的活性成分。该辅料被报道增加混合物的均匀性。再一次，这些专利公开都没有提及口腔崩解。

理想的将是提供另一种口腔崩解片剂，其在口腔中具有足够的崩解度和溶解度以及足够的机械强度，例如在生产、储存、运输和/或使用过程中抵制损坏。

发明概述

本发明基于如下出乎意料的发现：口腔崩解片剂可以从形成水不溶性基质的辅料来制备。因此，本发明的第一方面涉及口腔崩解药物片剂，其包含有效量的药物活性剂和足够量的硅化微晶纤维素，例如至少30%，优选至少50%。该片剂在少于90秒，优选60秒或更少，更优选30秒或更少时间内崩解。该片剂任选地包含崩解剂例如低取代的羟丙基纤维素。该片剂可以具有常规硬度，例如20N~50N，和低脆碎度，例如1%或更低，同时容易通过常规技术制备。优选的具体实施方案涉及口腔崩解片剂，其在30秒或更短时间内崩解，并且其包含活性剂，它的改进包括在片剂内以至少30%，优选至少50%的量提供一种硅化微晶纤维素的基质。另一优选的具体实施方案涉及药物口腔崩解片剂，其基本上由50%~90%硅化微晶纤维素，0%~20%低取代的羟丙基纤维素，润滑剂和有效量的药物活性剂组成，其中当在体外崩解试验中测试时，该片剂在1~15秒内显示崩解。

本发明的另一方面涉及硅化微晶纤维素在制备口腔崩解片剂中的应用。

本发明的还一方面涉及从固体片剂中快速释放活性剂的方法，该方法包括通过将片剂放在水环境中直到30秒崩解片剂，该片剂包含至少30%，优选至少50%的硅化微晶纤维素的基质和有效量的活性剂。

发明描述

本发明涉及如下出乎意料的发现：硅化微晶纤维素可以被用来提供口腔崩解片剂。该能力从上面引用的在先专利公开中是未知的。确

实，因为硅化微晶纤维素是一种形成水不溶性片剂基质的辅料，它在提供口腔崩解中的应用与在本领域中用于口腔崩解片剂的常规手段相反。本发明的口腔崩解片剂通常以至少 30%，通常 50%~90%，更通常 60%~80%的量包含硅化微晶纤维素作为形成基质的辅料。

本发明的口腔崩解片剂的各种具体实施方案可以提供下列特征的一种或多种：

- 可通过已知压片机压制并且可包装在已知包装中；
- 可携带而无易碎性担心，具有低脆碎度；
- 对于环境条件例如湿度和温度敏感性低；
- 能够负载大量的药物，导致更小的片剂尺寸；和
- 在口中没有残留物或最少化残留物，有令人愉快的口感，并能与掩味剂相容。

“口腔崩解”指当用在美国药典 701 中描述的，没有圆盘的体外崩解试验中测量时，片剂在 90 秒内崩解或分散。这种崩解试验结果合理地与当被放置在口腔中时（尽管这种口腔内的放置是非必需的）哺乳动物经历的实际崩解时间相关。片剂的崩解指片剂形状/形式被毁坏，但是不必指整个片剂溶解。例如，可以剩余不溶性碎片。通常在具有 2mm 筛孔尺寸的筛网上没有残留物剩余，或者仅剩余没有可触知的硬核的柔软物质。如果在片剂中包含活性剂的包衣颗粒，如后文所述的，这种颗粒可以存在于筛网上且无需进一步崩解，尽管这种颗粒通常太小不会被筛网筛孔截留，因此也不会作为残留物存在于筛网上。优选地，本发明的片剂在少于 80 秒，更优选地在少于 60 秒，包括少于 50 秒，甚至少于 40 秒，和最优选在少于 30 秒内崩解。在一些具体实施方案中，崩解不是瞬时的，而是花费至少 0.5 秒，更优选至少 2 秒钟。在一些优选的具体实施方案中，崩解在 1~30 秒，更优选 1~20 秒，还更优选 1~15 秒，并且时常在 1~10 秒的范围内发生。应该指出，相应的欧洲药典方法通常提供与上面引用的 USP 方法相似的结果。

如在美国专利号 5,585,115 中描述的，硅化微晶纤维素（在下文

中有时称作“硅化的纤维素”)是胶态二氧化硅与微晶纤维素的紧密物理混合物。其不仅仅是一种混合物,更是通常通过将二氧化硅和微晶纤维素的混悬液或浆液混合并例如通过喷雾干燥干燥该混合物而形成的紧密混合物。二氧化硅的量通常在0.1~20wt%范围内,优选大约0.5~10wt%,更通常1.25~5wt%,且方便地大约2wt%,基于硅化的纤维素的重量。二氧化硅通常具有不大于100微米的平均颗粒尺寸且一般在5~50微米。微晶纤维素无特别限制,通常具有20~200微米的平均颗粒。更小的颗粒具有实际的优点,即在应用时患者在口中没有或几乎没有固体残留物的感觉。在片剂压制过程中,为了最佳的粉末流动,优选更大的颗粒。因此,在大多数情况下,通过普通设计和测试实验,基于各种竞争性质的主观优选,可以确定最佳方案。例如,ProSolv 50和ProSolv 90(Penwest)是可商业获得的分别具有50和90微米的中数颗粒尺寸的硅化的(2%SiO₂)微晶纤维素,并且被方便地用在本发明中。出乎意料地,与ProSolv 90相比,ProSolv 50在口中通常具有较差的味道/感觉。因此,从这种观点看,具有75~125范围内,特别是大约90微米的中数颗粒尺寸的硅化微晶纤维素,可能是优选的。

在本发明的片剂中,传统胃崩解剂的存在可以增强硅化的纤维素的崩解性质。虽然这种辅助辅料不是必需的,但是崩解剂的存在允许片剂更均匀的分裂和断裂,更大范围的片剂压制条件,和活性物质的更高负载,其否则可能负面地影响崩解速率。通常,崩解剂的量在0~20%的范围内。当崩解剂存在时,它通常以片剂质量的0.1%~20%,更通常0.5%~15%,还更通常0.5%~10%的量被包含。

崩解剂的一个例子是羟丙基纤维素(HPC),特别是如在USP中定义的低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)。其它合适的崩解剂包括淀粉羟乙酸钠、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素(crosscarmellose)钠、交联聚维酮和淀粉。崩解剂可以是水溶性或水不溶性的,但是通常是水溶胀的,这解释了它的崩解能力。崩解剂可以是非吸湿性的。优选地崩解剂不是水溶性的。

另一种可以影响口腔崩解的辅料是润滑剂。倾向于促进更快的崩解速度的一种优选的润滑剂是硬脂酰富马酸钠，尽管也可以应用其它润滑剂例如硬脂酸镁。一般来说，润滑剂应该是亲水的。

影响崩解的另一因素是片剂硬度和/或用于制造片剂硬度的压片力。片剂硬度对崩解时间有影响，因为它影响基质的孔隙率，及因此影响水穿透基质的能力。硬度可以在10~50N之间变化，例如大约30N。如果孔隙率足够高，则水能够容易地穿透片剂。

片剂的尺寸和形状也会影响崩解时间。一般来说，在所有其它因素相同时，从质量方面，更小的片剂比更大的片剂具有更快的崩解时间。相似地，所有其它因素相同时，具有更大表面积的片剂形状通常比具有更少表面积的片剂形状具有更快的崩解时间。对于药物片剂，重量通常是大约400mg或更少，通常是大约100mg或更少，在一些具体实施方案中是大约80mg或更少，包括50mg。在药物片剂中，优选药物活性剂和硅化的纤维素占片剂质量的至少80%，优选至少85%，更优选至少90%。片剂的形状包括圆形、椭圆形和多角形，例如五角形、八角形等，其可以是扁平的或双面突起的。此外，片剂可以是有压痕和/或刻记的。圆形药片和椭圆形药片通常分别具有20mm或更小，例如5~20mm，更通常5~10mm，例如8mm、6mm或5mm的直径或长度，但是不限于此。

由于硅化的纤维素的存在，按照欧洲药典2.9.7测定时，片剂的脆碎度通常低于1.0%，例如低于0.5%，或低于0.2%。

对崩解性质没有或几乎没有影响的其它辅助辅料可以存在于片剂组合物中。辅助辅料的例子包括掩味剂、稳定剂、天然或人工甜味剂（例如阿斯巴甜）、调味剂（例如薄荷调味剂）、防腐剂和pH调节剂。可以按需要采用其它辅助辅料。通常用于其它口腔崩解片剂中的水溶性填充剂和粘合剂，例如糖类、糖醇类或多元醇类（例如甘露醇）是不需要存在的并且优选是被排除的。它们可以以少量存在，例如通常少于5%，优选地少于1%，最优选0%。实际上，在优选的具体实施方案中，任何种类的水溶性辅料被限制于不多于片剂总质量的10%，

更优选不多于 5%，更通常不多于 3%，并且在一些具体实施方案中是 0%。

相似地，泡腾的辅料如碳酸钙，不需要存在于本发明组合物中，并且优选从中被排除。术语泡腾的辅料包括放出气体的化合物。例如，泡腾对 (couple) 通过泡腾对与口中的水和/或唾液接触时发生的化学反应放出气体。气泡或气体产生反应最经常是水溶性酸源和碱金属碳酸盐或碳酸盐源反应的结果。在与唾液中包含的水接触时，这两大类的化合物的反应产生二氧化碳气体。

硅化的纤维素崩解后在口中可能呈现沙砾般感觉，虽然不是令人不愉快的。它自己没有味道且常规甜味剂或调味剂可以被用来掩盖可能由活性剂引起的令人不愉快的味道。如果这种味道没有被掩盖，活性物质可以在其被加入片剂基质前用本领域已知的措施进行预处理，例如通过包衣内微囊化或纳囊化。

对于适用于本发明快速分散片的活性剂没有限制。该活性成分可以是水溶性或水不溶性物质。它可以以固体、微粒、颗粒、晶体、无定形或油状形式被应用。通常该活性剂是药物活性剂、营养素、营养药或化妆品。营养素包括食品和食品添加剂。营养药包括提供有益作用的维生素、酶、蛋白质等。当合适时，活性剂的颗粒，任选地与其它辅料制粒，可以被包衣。例如，用于掩盖令人不愉快的味道，改善活性剂的稳定性和/或防止药物过早吸收（例如通过口腔粘膜），和/或控制药物在体液中释放或吸收的合适的包衣可以利用本领域已知的组合物和技术被应用。尤其肠溶衣和延长释放包衣可以被用于提供口腔崩解片剂，该片剂提供活性剂的持续和/或控制释放。包衣能够例如在流化床系统中进行。包衣材料可以例如由聚合物（即 Eudragit）或蜡（即 Precirol, Compritol）组成。流动性差的活性成分，例如辛伐他汀，可以通过用少量粘合剂和/或用抗粘剂制粒进行预处理。这种制粒可以通过湿法或干法进行。然后将包衣的颗粒（或预处理的药物物质）实施在标准片剂制剂中，这一点将在下面讨论。

在活性成分的治疗类别上没有限制。药物活性剂的治疗类别的例

子包括:

- 退热剂/止痛剂/抗炎剂,
- 抗精神病药/抗抑郁剂,
- 催眠剂/镇静剂,
- 胃肠功能调节剂,
- 止咳剂,
- 抗高血压药/心血管系统调节剂,
- 止喘药/抗过敏药,
- 抗震颤麻痹药/抗阿尔茨海默氏症药,
- 降血脂药,
- 抗微生物或抗病毒药,
- 化疗药

本发明的片剂也可以包含来自相同或不同治疗种类和/或活性剂种类的两种或更多种活性成分。

有许多理想用于经由口腔崩解剂型给药的药物候选者。例子包括:

- 速效药物 (例如治疗疼痛、炎症、偏头痛、心绞痛、哮喘、溃疡、腹泻或焦虑的药物)
- 顺应性-临界药物 (例如用于心血管疾病、高血压、帕金森氏病、精神病和癫痫的药物)
- 儿科药物 (例如咳嗽/感冒/过敏产品, 镇痛药, 退热药和抗生素)

可单独或组合配制到本发明片剂中的药物活性成分的说明性和非限制性例子包括: 布洛芬、对乙酰氨基酚、吡罗昔康(抗炎)、来氟米特(抗风湿药)、昂丹司琼、格拉司琼(止吐药)、扑热息痛(止痛药)、卡马西平、拉莫三嗪(抗癫痫药)、氟氮平、奥氮平、利培酮、西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林、氟西汀、氟伏沙明(抗精神病药/抗抑郁药)、佐匹克隆、唑吡坦(安眠药)、西米替丁、雷尼替丁、奥美拉唑(抗溃疡药)、甲氧氯普胺、西沙必利、多潘立酮(促运动药)、扎鲁司特、孟鲁

司特(止喘药)、普拉克索、司来吉兰(抗震颤麻痹)、唑吡坦、佐匹克隆(安眠药)、多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿替洛尔、比索洛尔、氯氯地平、硝苯地平、地尔硫革、依那普利、卡托普利、雷米普利、氯沙坦(心血管药)、三硝酸甘油酯(血管扩张药)、阿夫唑嗪、非那雄胺(泌尿科药)、普伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、吉非贝齐(降血脂药)、二甲双胍(抗糖尿病药)、特非那定、氯雷他定(抗组胺药)、塞来考昔、rifecoxib、利凡斯的明。

奥氮平、帕罗西汀、唑吡坦、孟鲁司特、匹格列酮、多奈哌齐、氯氯地平、阿那曲唑，匹格列酮是可以应用包衣预处理来掩盖它们的令人不愉快的味道的活性物质的例子。

在合适或可能时，活性剂可以作为基础化合物的药学上可接受的盐、酯、水合物或溶剂化物来应用。合适的与酸形成的药学上可接受的盐的例子是盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、碳酸盐、硝酸盐、磷酸盐、醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、己二酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和 2-羟基乙磺酸盐，都是半-、单-或二盐。与碱形成的盐的例子是钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐和 N-甲基葡萄糖胺盐。酯的例子是甲酯、乙酯、异丙酯、叔丁酯和苄基酯。水合物的例子是半水合物、一水合物、二分之三水合物、二水合物、二分之五水合物、三水合物和四水合物。溶剂化物的例子是甲醇化物、乙醇化物和丙酮酸盐。本发明也不限于这种活性成分的特定多晶型或对映异构体。

活性成分在单一片剂中的量通常是用于它想要的用途有效。有效量通常在 0.01~100mg，更通常在 0.1~40mg，特别在 1~20mg 的范围内。相对来说，活性剂通常以片剂质量的 0.01~50%，优选 1~30%，更通常 5~20%存在。

优选种类的片剂具有如下处方：

	%/片剂
活性剂 (优选药物活性剂)	X
硅化微晶纤维素	90.5-X
L-HPC	5.0
甜味剂 (例如阿斯巴甜)	2.0
调味剂 (例如薄荷调味剂)	2.0
润滑剂 (例如硬脂酰富马酸钠)	0.5
片重	100.0

本发明的片剂可以利用本领域公知技术，从已知的、可商业购得的或可经由已知的或类似的合成路线容易获得的成分制备。可以采用任何压片方法来制备本发明的口腔崩解片剂。片剂可以通过干法制粒、湿法制粒或直接压片法制备。直接压片法技术上简单且经济上有利。如上所述，该压片技术应该产生组合物的合适硬度，产生片剂的合适重量、形状等，以便允许口腔崩解。

在压制成片剂前无需特定的预处理步骤来改变形成片剂基质的可崩解组份的性质。直接压片法可以包括直接压制组份的均匀混合物。无需溶剂的帮助可进行混合物的匀化。另外，在匀化期间成分也不需要经历增加的温度。活性剂可以经历合适的预处理，例如制粒或包衣，例如改善压缩性质，改变其释放速率，或掩盖其味道。

湿法制粒也可以被用来制备本发明的片剂，其中活性剂是与所有或大部分硅化微晶纤维素湿法制粒来形成颗粒。将颗粒与剩余的辅料混合，通常是润滑剂和任何剩余的硅化微晶纤维素，来形成片剂混合物，然后压制成片剂。通常在湿法制粒过程中，所有硅化微晶纤维素都在颗粒内，不使用颗粒外的硅化微晶纤维素。这与直接压片法相反，

其中即使采用湿法制粒预处理，大多数和优选所有的硅化微晶纤维素是在颗粒外；即在预处理中不使用。

取决于尺寸和形状，片剂可以有利地在低于 $5\text{kg}/\text{cm}^2$ ，例如低于约 $4\text{kg}/\text{cm}^2$ 或低于 $3\text{kg}/\text{cm}^2$ 的压力下被制备。

该片剂制备方法导致有活性剂分散在其中的硅化的纤维素的粘合剂基质。制备片剂组合物的方法不需要应用改善片剂基质孔隙率或渗透性的化合物或方法。因此，孔形成剂、起泡剂或相似的工具可以用来或可以不用于制备本发明的片剂组合物。

本发明的片剂可以容易给药并且可以改善患者的顺应性。例如，常规阿仑膦酸盐片剂必须用一整杯水在醒后空腹给药，并且患者必须保持直立 30~60 分钟，因为如果片剂停留在食管区域可能发生食管炎。无需这种注意事项可给予口腔崩解片剂。

此外，有多种类型能够从口腔崩解剂型受益的患者，例如儿科患者、精神病患者、有肾障碍的患者或有吞咽障碍的患者。看来吞咽困难或下咽困难折磨几乎 35% 的普通人群。

除给药容易以外，口腔崩解剂型的另一个潜在优点是，它们能通过减少不顺从的发生率来改善药物的整个临床表现。

本发明的快速崩解片剂能提供从固体片剂快速释放活性剂的方法。特别地，在优选的具体实施方案中，可以通过将片剂放在水环境中直到 30 秒来使用它们。片剂在 30 秒或更短时间内在水环境中崩解，即该片剂不再存在或显现在水环境中，尽管它们的残留物可能存在。片剂的毁坏允许活性剂的释放；即作为自身化合物，作为颗粒例如包衣颗粒等，如上关于活性剂形式所讨论的。水环境可以是任何潮湿的环境包括口腔，水的容器例如崩解装置或一杯水等。在一杯水或其它相似水容器的情况下，患者可以在崩解后或者甚至在崩解过程中消耗产品。以此方式，曾经的固体剂型基本上作为液体被消耗，包括混悬液或浆液。出乎意料的是，包含硅化的纤维素的固体片剂能够通过使其与水接触 30 秒或更短时间被崩解，因为硅化的纤维素作为快速崩解剂和/或口腔崩解剂的应用在前面提及的专利公开中没有被描述。

当给予动物片剂时，可以使用一个或多个药片以便获得活性剂的预期剂量。这样的多个片剂可以同时或顺序地给予，通常在相互的几分钟内。

在每一个上面提及的专利和公开的专利申请中的公开内容以其全部被引入本文。将通过下面的实施例来进一步举例说明本发明。这些实施例是非限制性的并且不限制本发明的范围。

实施例

实施例 1: 包含来氟米特的口腔崩解片剂

这一实施例的组成显示在下面表 1 中。

表 1

实施例 1	mg/片	%/片
来氟米特	20.0	20.00
硅化微晶纤维素	74.5	74.5
L-HPC (低取代的羟丙基纤维素)	5.0	5.00
硬脂酸镁	0.5	0.50
片重	100.0	100.00

用 Turbula 混合器均匀混合来氟米特、硅化微晶纤维素和 L-HPC。加入硬脂酸镁并完成混合。在压片机中压制 6mm 圆形双面凸起的药片至硬度为 46N。

药片的脆碎度大大低于 1.0%。

用 USP 崩解装置测量的崩解时间少于 10 秒。

实施例 2~3

如实施例 1 中的描述制备这两个实施例，但如下所讨论的改变了组成并将片剂冲头换成长度为 6mm 且其中有刻字“ABO”的椭圆形、双面凸起的片剂冲头。

实施例 2: 含硬脂酰富马酸钠的来氟米特口腔崩解片剂

这一实施例的组成显示在下面的表 2 中。

表 2

	mg/片	%/片
来氟米特	10.00	20.00
硅化微晶纤维素	37.75	74.50
L-HPC	2.50	5.00
硬脂酰富马酸钠	0.25	0.50
片重	50.0	100.00

在该实例中片剂的崩解时间很短。在崩解试验中片剂在 5 秒钟内就消失。

实施例 3: 有双倍 L-HPC 的来氟米特口腔崩解片剂

这一实施例的组成显示在下面表 3 中。

表 3

	mg/片	%/片
来氟米特	20.0	20.00
硅化微晶纤维素	69.5	69.50
L-HPC	10.0	10.00
硬脂酰富马酸钠	0.5	0.50

该药片的崩解时间极短。在 1~2 秒内片剂就消失。

实施例 4: 包含昂丹司琼的口腔崩解片剂

这一实施例的组成显示在下面表 4 中。

表 4

	mg/片	%/片
昂丹司琼碱	8.0	13.9
硅化微晶纤维素	37.50	65.4
L-HPC	3.50	6.1
阿斯巴甜	7.70	13.4
薄荷调味剂	0.40	0.6
硬脂酰富马酸钠	0.25	0.4
片重	57.35	100.0

在 Turbula 混合器中混合昂丹司琼碱、硅化微晶纤维素、L-HPC、阿斯巴甜和薄荷调味剂 15 分钟。加入硬脂酰富马酸钠，并混合该混合物 5 分钟。使用 Korsch EK0 压片机在不同压力下压片。崩解时间直接取决于硬度。硬度在 10~40N 范围内的片剂符合理想的快速崩解标准。10~40N 硬度片剂的脆碎度仍旧接近于 0%。活性成分的味道和硅化微晶纤维素的沙砾感被阿斯巴甜和薄荷抵消。

实施例 5: 包含昂丹司琼游离碱的口腔崩解片剂

这一实施例的组成显示在下面表 5 中。

表 5

	mg/片	%/片
昂丹司琼碱	8.00	8.00
硅化微晶纤维素	82.50	82.50
L-HPC	5.00	5.00
阿斯巴甜	2.00	2.00
薄荷调味剂	2.00	2.00
硬脂酰富马酸钠	0.50	0.50
片重	100.00	100.00

在 Turbula 混合器中混合昂丹司琼碱、硅化微晶纤维素、L-HPC、阿斯巴甜和薄荷调味剂 15 分钟。加入硬脂酰富马酸钠，并混合该混合物 5 分钟。在 Korsch PH 106 压片机上在 30N 的目标硬度下压制 8mm 圆形两面凸的片剂。在压片期间没有观察到问题。当放在口中时，片剂在 30 秒内分散。

实施例 6~12: 包含一系列活性剂的口腔崩解片剂

在下述实施例中，相同的概念被应用于不同活性剂，在溶解度、剂量和/或治疗领域方面不同。

在下面表 6 中显示用于所有情况的通用配方：

表 6

	%/片
活性药物	X
硅化微晶纤维素	90.5-X
L-HPC	5.00
阿斯巴甜	2.00
薄荷调味剂	2.00
硬脂酰富马酸钠	0.50
片重	100.00

X=使用的药物的量

所有的制备过程都是相似的。在 Turbula 混合器中混合活性药物、硅化微晶纤维素、L-HPC、阿斯巴甜和薄荷调味剂 15 分钟。加入硬脂酰富马酸钠，并混合该混合物 5 分钟。在所有情况下，利用 Korsch EK0 压制 8mm 圆形两面凸的片剂。片剂硬度是 30N，脆碎度低于 1.0%。

实施例 6: 包含奥氮平的口腔崩解片剂

按照上述通用指示制备包含 20mg 奥氮平和 70.5mg 硅化微晶纤维

素的口腔崩解片剂。该产品在口中的崩解时间小于 30 秒。

实施例 7: 包含孟鲁司特钠的口腔崩解片剂

按照上述指示制备包含 10.4mg 孟鲁司特钠的口腔崩解片剂。利用欧洲药典仪器的崩解试验显示片剂在 30 秒内崩解。

实施例 8: 包含利培酮游离碱的口腔崩解片剂

按照上述通用指示制备口腔崩解片剂。在配方中加入 4mg 利培酮。片剂在口中的崩解花费少于 30 秒。另外, 利培酮的苦味被配方中的薄荷和阿斯巴甜掩盖。

实施例 9: 包含普拉克索的口腔崩解片剂

按照上述通用指示制备包含 1.5mg 普拉克索二盐酸盐的口腔崩解片剂。当放在口中时, 该片剂在 30 秒内崩解。

实施例 10: 包含阿仑膦酸钠的口腔崩解片剂

按照上述通用指示制备包含 13.05mg 阿仑膦酸钠三水合物的口腔崩解片剂。用欧洲药典方法测定的片剂的崩解时间少于 1 分钟。

实施例 11 和 12: 包含 10mg 氨氯地平 (以碱计算) 的口腔崩解片剂

按照上述通用指示用两种不同的氨氯地平盐即 14.28mg 氨氯地平苯磺酸盐一水合物 (实施例 11) 和 12.8mg 氨氯地平马来酸盐 (实施例 12) 制备包含 10mg 氨氯地平碱的口腔崩解片剂。在这两种情况下, 在口中的崩解时间少于 30 秒。

实施例 13 和 14: 包含 2.5mg 氨氯地平 (以碱计算) 的口腔崩解片剂

从在实施例 11 和 12 中描述的混合物制备包含 2.5mg 氨氯地平(以

碱计算) 的口腔崩解片剂。这些药片重 25mg, 且它们在给药后在 30 秒内崩解。

实施例 15: 包含用于控释目的预包衣的帕罗西汀甲磺酸盐的口腔崩解片剂

这一实施例的组成显示在下面表 7 中。

表 7

	Mg/片	%/片
帕罗西汀甲磺酸盐	25.83	17.22
Eudragit NE 30 D	10.00	6.66
硅化微晶纤维素	104.67	69.78
L-HPC	5.00	3.33
阿斯巴甜	2.00	1.33
薄荷调味剂	2.00	1.33
硬脂酰富马酸钠	0.50	0.33
片重	150.00	100.00

在流化床干燥器中用 Eudragit NE 30 D 包衣帕罗西汀甲磺酸盐。将包衣的颗粒与硅化微晶纤维素、L-HPC、阿斯巴甜和薄荷调味剂在自由降落混合器中混合。在加入硬脂酰富马酸钠后结束混合。在 EKO 压片机上制备长度为 8mm 的椭圆形两面凸的片剂。通过欧洲药典崩解试验测定的片剂的崩解时间少于 30 秒。包衣的颗粒保持完整。

实施例 16: 包含辛伐他汀的口腔崩解片剂

这一实施例的组成显示在下面表 8 中。

表 8

	mg/片
辛伐他汀	10.00
BHA (丁基化羟基茴香醚 (butylated hydroxyanisol))	0.02
淀粉羟乙酸钠	0.34
聚维酮	0.66
硅化微晶纤维素	49.46
L-HPC	4.20
阿斯巴甜	2.10
薄荷调味剂	2.10
硬脂酰富马酸钠	1.05
氧化铁黄	0.07
片重	70

预处理:

用聚维酮作为粘合剂将辛伐他汀与 BHA 和淀粉羟乙酸钠在高速剪切制粒机中制粒。随后使颗粒过筛并在流化床干燥器中干燥。

压片

将干燥的颗粒与硅化微晶纤维素、L-HPC、阿斯巴甜、薄荷调味剂和氧化铁黄在自由降落混合器中混合。在添加硬脂酰富马酸钠后结束混合。在 EK0 压片机上制备直径为 7mm 的椭圆形两面凸的片剂。通过欧洲药典崩解试验测定的片剂的崩解时间少于 30 秒。

实施例 17. 包含利培酮的口腔崩解片剂

	mg/片
利培酮游离碱	3.0
硅化微晶纤维素 Prosolv HD-90	78.90
L-HPC	5.0
阿斯巴甜	6.0
薄荷调味剂	6.0
乙酰舒泛 K	0.5
氧化铁红	0.10
硬脂酰富马酸钠	0.5

将氧化铁通过 100 μm 筛。

利用 turbula 混合器 (22rpm, 15 分钟) 混合利培酮游离碱、30%的 Prosolv、L-HPC、阿斯巴甜、薄荷调味剂、乙酰舒泛 K 和筛过的氧化铁。

加入 70%的 Prosolv 并在 22rpm 再混合 15 分钟。

将硬脂酰富马酸钠过筛通过 800 μm 筛。

加入筛过的硬脂酰富马酸钠并在 22rpm 再混合 5 分钟。

在 Korsch EK-0 上在 30~40N 压制 100mg 8mm 片剂。

生产的片剂在 30 秒内崩解。

实施例 17A: 包含利培酮的口腔崩解片剂

可按照如下配方制备片剂:

	mg/片
利培酮碱	4.0
硅化微晶纤维素	78.0
L-HPC	5.0
阿斯巴甜	6.0
薄荷调味剂	6.0
乙酰舒泛 K	0.5
硬脂酰富马酸钠	0.5

通过在自由降落混合器中混合利培酮、阿斯巴甜、薄荷调味剂、乙酰舒泛 K 和一半硅化微晶纤维素制备片剂。加入另一半硅化微晶纤维素并再次混合。加入硬脂酰富马酸钠并再次混合。压制平均重量为 100mg 且平均硬度在 30~40N 之间的 8mm 片剂。

实施例 18: 包含帕罗西汀甲磺酸盐的口腔崩解片剂

颗粒	%
POT-甲磺酸盐	10
硅化微晶纤维素 Prosolv 90HD	71
PVP	6
淀粉乙醇酸钠	3
角叉菜胶 911	10

混合所有成分，在高速剪切制粒机中制粒并干燥。

预制片混合物	mg/片
颗粒	90.9
L-HPC	4.55
喷雾干燥的薄荷调味剂（粉末）	1.8
阿斯巴甜粉末	2.3
硬脂酰富马酸钠	0.45

将筛过的颗粒与 L-HPC、薄荷和阿斯巴甜在 Turbula 混合器中在 22rpm 混合 20 分钟。

加入硬脂酰富马酸钠并在 22rpm 混合 5 分钟。

在 EK-0 上用 8mm 冲头压制片剂。目标片重=100mg。片剂硬度 30N。片剂在 30 秒内崩解。

实施例 19: 包含多奈哌齐的口腔崩解片剂

颗粒	%
多奈哌齐盐酸盐	5
硅化微晶纤维素 Prosolv 90HD	78
PVP	6
淀粉乙醇酸钠	6
角叉菜胶 812	5

混合所有成分，在高速剪切制粒机中制粒并干燥。

预制片混合物	mg/片
颗粒	90.9
L-HPC	4.55
喷雾干燥的薄荷调味剂（粉末）	1.8
阿斯巴甜粉末	2.3
硬脂酰富马酸钠	0.45

将筛过的颗粒与 L-HPC、薄荷和阿斯巴甜在 Turbula 混合器中在 22rpm 混合 20 分钟。

加入硬脂酰富马酸钠并在 22rpm 混合 5 分钟。

在 EK-0 上用 8mm 冲头压制片剂。目标片重=100mg。

片剂硬度 30N。片剂在 30 秒内崩解。

实施例 20: 包含唑吡坦的口腔崩解片剂（掩味）：

颗粒	mg/片
唑吡坦半酒石酸盐	5.0
Compritol	0.5
硅化微晶纤维素 Prosolv HD-90	44.3
L-HPC	0.25
阿斯巴甜	0.1
薄荷调味剂	0.1
硬脂酰富马酸钠 (Pruv)	0.05
总重	50

通过应用 Compritol 经由流化床方法包衣唑吡坦颗粒。之后，在自由降落混合器中混合包衣的唑吡坦颗粒、Prosolv、L-HPC、阿斯巴甜和薄荷调味剂，然后混入硬脂酰富马酸钠。在 Korsch EK-0 压片机上在 30N 的硬度下制备片剂。片剂在 30 秒内崩解。

实施例 21: 有肠溶衣的包含坦洛新盐酸盐的口腔崩解片剂

	mg/片
坦洛新盐酸盐	0.25
Eudragit	0.038
柠檬酸三乙酯	0.004
Prosolv HD-90	49.225
L-HPC	0.25
阿斯巴甜	0.1
薄荷调味剂	0.1
硬脂酰富马酸钠 (Pruv)	0.05
总重	50

在流化床系统中用 Eudragit 包衣坦洛新颗粒。

将包衣颗粒与 L-HPC、薄荷和阿斯巴甜在 Turbula 混合器中在 22rpm 混合 20 分钟。

加入硬脂酰富马酸钠并在 22rpm 混合 5 分钟。

在 EK-0 上用 8mm 冲头压制片剂。目标片重=50mg。

片剂硬度 30N。片剂在 30 秒内崩解。

鉴于本发明的上述说明，对本领域技术人员来说显然的是，可不偏离本发明精神，以多种方式变化本发明，并且这样的变化包含在下述权利要求阐明的本发明的范围内。