

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/28 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02811162.1

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1240376C

[22] 申请日 2002.5.29 [21] 申请号 02811162.1

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 2 [33] GB [31] 0113403.0

[86] 国际申请 PCT/GB2002/002506 2002.5.29

[87] 国际公布 WO2002/098394 英 2002.12.12

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.2

[71] 专利权人 生物进展技术国际公司

地址 美国乔治亚州

[72] 发明人 S·R·凯塞尔 I·D·波维

E·Z·诺瓦克

审查员 王 冬

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 黄力行

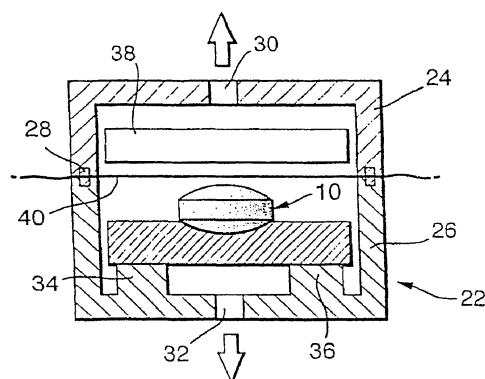
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 3 页

[54] 发明名称

片剂包裹方法

[57] 摘要

可食的, 例如药物, 片剂(10)通过在其表面真空形成优选羟丙基甲基纤维素的物质薄膜(40, 46)进行包裹, 以产生显现窜改的包裹。



- 1、一种包裹片剂的方法，包括通过将片剂和薄膜暴露到横过薄膜的不同压力以使薄膜符合片剂的外表面，由此将材料薄膜真空形成在片剂表面上。
- 5 2、按照权利要求1所述的方法，其特征在于，所述薄膜含有真空成形之前受热的热塑性材料。
- 3、按照权利要求2所述的方法，其特征在于，所述薄膜材料是羟丙基甲基纤维素。
- 4、按照权利要求1、2或3所述的方法，其特征在于，所述薄膜的厚度在20-200
10 微米范围内。
- 5、按照权利要求1、2或3中任一项所述的方法，其特征在于，包括在薄膜材料的片剂上形成两个分开的、重叠的包裹部分。
- 6、按照权利要求5所述的方法，其特征在于，包括在重叠的薄膜包裹之间施加粘合材料。
- 15 7、按照权利要求6所述的方法，其特征在于，所述片剂包括大致圆柱形的侧壁部分，所述两包裹部分重叠在该侧壁部分上。
- 8、按照权利要求1、2或3中任一项所述的方法，其特征在于，包括在薄膜真空成形之前，将粘合材料施加在片剂表面上。
- 9、按照权利要求1、2或3中任一项所述的的方法，其特征在于，同时包裹
20 多个片剂。
- 10、按照权利要求1、2或3中任一项所述的方法所包裹的片剂。
- 11、按照权利要求4所述的方法，其特征在于，包括在薄膜材料的片剂上形成两个分开的、重叠的包裹部分。
- 12、按照权利要求11所述的方法，其特征在于，包括在重叠的薄膜包裹之
25 间施加粘合材料。
- 13、按照权利要求12所述的方法，其特征在于，所述片剂包括大致圆柱形的侧壁部分，所述两包裹部分重叠在该侧壁部分上。
- 14、按照权利要求4所述的方法，其特征在于，包括在薄膜真空成形之前，将粘合材料施加在片剂表面上。
- 30 15、按照权利要求5所述的方法，其特征在于，包括在薄膜真空成形之前，

将粘合材料施加在片剂表面上。

16、按照权利要求6所述的方法，其特征在于，包括在薄膜真空成形之前，将粘合材料施加在片剂表面上。

17、按照权利要求4所述的方法，其特征在于，同时包裹多个片剂。

5 18、按照权利要求5所述的方法，其特征在于，同时包裹多个片剂。

19、按照权利要求6所述的方法，其特征在于，同时包裹多个片剂。

20、按照权利要求8所述的方法，其特征在于，同时包裹多个片剂。

21、按照权利要求4所述的方法所包裹的片剂。

22、按照权利要求5所述的方法所包裹的片剂。

10 23、按照权利要求6所述的方法所包裹的片剂。

24、按照权利要求8所述的方法所包裹的片剂。

25、按照权利要求9所述的方法所包裹的片剂。

片剂包裹方法

5 技术领域

本发明涉及片剂包裹，就是用适当的可食材料给例如药物、维生素、食品补充剂等的可食片包裹从而使得该片剂成为可显现窜改的（tamper-evident），也就是说，例如通过掺杂窜改该片剂的任何尝试，其结果都将会造成对包裹产生甚为明显可见的破坏。本发明还可用于药物等其他固体制剂如胶囊形片剂、胶囊以及片剂，但为了简要，所有这些形式在本文中都被称之为片剂。

背景技术

当今由于人们对安全性的警惕，在对提供药物等片剂显现窜改的包装要求之外，对提供显现窜改的片剂要求或必要性也日益增加。为了实现这种目的，人们都熟知将片剂浸泡在明胶液中并使该明胶溶液干燥形成包裹来用明胶包裹片剂。明胶溶液可以被上色，最普遍的就是生产双色明胶包裹，如先用比如黄色明胶给整个片剂包裹，干燥后，再用比如红色明胶给片剂的一半包裹。这样就生产出了吸引人的显现窜改的片剂。但是，该工艺包括了好多步骤并且费时，即使是单层包裹的工艺，也涉及较长的干燥时间。而且，由于明胶是一种来源于动物的材料，从诸如小牛等动物的骨头和皮毛中获得，所以问题就与食品中使用明胶有关，并且从人们对动物相关疾病如牛海绵状脑病(BSE)的恐惧来看，人们越来越关注食品中这类物质的使用。

本发明提供了不需使用明胶包裹的另外一种片剂包裹方法。

25 发明内容

根据本发明，提供了一种包裹片剂的方法，包括通过将片剂和薄膜暴露到横过薄膜的不同压力以使薄膜符合片剂的外表面，由此将材料薄膜真空形成在片剂表面上。

在实施本发明方法中，片剂和包裹薄膜材料会暴露于穿过薄膜的不同压力条件下，在靠近片剂的薄膜材料面上是真空或几乎减压，从而引起薄膜材料的

变形从而在不同压力的作用下与片剂的外表面相符，在至少部分的片剂表面上形成了贴身包裹，与该片剂表面合身。用这种方法中可以生产包裹贴身、显现窄改的薄膜片剂。为了用薄膜材料完全密封片剂，在将其暴露于压力差之前，紧靠薄膜材料的片剂的不同部分必需进行两步或多步真空成型步骤。真空成型时可以使用真空室或真空床设备，在该设备中可以将片剂放于形状合适的支持物上并暴露于真空（或几乎减压）条件。这类设备以商业上可购买到的真空室或真空床设备为主。真空成型技术产生了在片剂周围真空紧密包装的包裹，包裹和片剂之间的除去了空气，与不包裹的片剂相比，形成了潜在更好的保存特性并因此使包裹片剂的保存期更长。

10 薄膜应当是适合人消化的物质，并且有足够的弹性和可塑性从而是真空可成型的。一些薄膜材料本身就具有这样适当特性，但通常而言，必需预处理这些薄膜材料使其在真空可成形。为此，例如，可以将这些薄膜材料适当暴露于溶剂；例如一定等级的聚乙烯醇(PVA)在其表面涂敷少量水分或者在高湿度条件下将会真空成型。更进一步讲，通常优选的可能性是使用热塑性物质（即加热变形的材料）的薄膜，这种薄膜在暴露于真空热变形之前要将其加热到热软化条件下。合适的热塑性材料包括改性纤维素材料，具体来说羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯醇(PVA)、聚环氧乙烷(PEO)、胶质、藻酸盐、淀粉、改良淀粉，还有蛋白质薄膜，如大豆和乳清蛋白质薄膜。通常优选的薄膜材料是HPMC。合适的薄膜材料都可以从商业上获得。

20 当使用热塑性薄膜时，在用于片剂之前（并且通常在暴露在压力差的条件之前）该薄膜一般要进行加热，从而使该薄膜处于加热软化变形的条件。这可以通过将薄膜置于热源处如红外加热器、红外灯、加热板、热气源等方法实现。

薄膜材料可包括任意着色剂，如食品染料形式，例如F，D和C黄色5号，和/或任意的调味剂，如甜味料，和/或任何熟知方式的纹理。

25 薄膜材料中一般包括增塑剂，从而以熟知方式对该薄膜赋予所需的弹性。用作增塑剂的物质包括 α -羟基酸类，如乳酸及其盐类，二乙酸甘油酯，乙酸甘油酯，丙二醇，甘油或其混合物。典型的热塑薄膜制剂是重量百分比为77%的HPMC和23%的增塑剂。

该薄膜适合有在20-200微米之间的厚度，一般在50-100微米，如80微米左右，适当的薄膜厚度取决于片剂的大小和外形等因素。

本发明的方法包括在片剂的薄膜材料上形成两层分离的、叠加部分（通常是一半）的包裹。因此此方法优选包括首先给该片剂的部分（通常是一半）包裹，如通过切割除去没有包覆在片剂上的剩余薄膜材料，然后对剩余的片剂部分（通常是一半）进行包裹，两部分包裹重叠的部分密封在一起从而形成对该片剂的密封的完全包裹，并再一次除去残留的没有包覆在片剂上的薄膜材料。在重叠的薄膜包裹间如在一个或两个薄膜层的表面必需使用粘合剂材料或胶水，从而确保形成有效的密封并使包裹片剂显现窜改。粘合剂材料一般与薄膜含有相同的成分，但是其增塑剂比例更高，如增塑剂的重量百分比达到93% -98%，从而提供更少的粘性物质。粘合材料可以例如使用滚筒、喷涂等形式来涂敷。典型的粘合剂构成，用重量百分比%表示，HPMC为 4%，乳酸为77%和水为19%。

片剂通常包括一个圆柱侧壁部分，两个半面包裹叠加在侧壁上。具有圆柱侧壁的对称圆形片剂是非常普遍的，但其它的形状如一般的长方形或椭圆形，又包括圆柱侧壁的片剂也是常见的。

如上文所述，包裹前在片剂表面涂敷粘合物质来促进薄膜与片面粘合也是有益的或必要的。这一步可以再次使用滚筒、喷涂等方法来实现。

用一张大小合适的薄膜片，可以将多个排列好的片剂同时包裹。

另外一方面，本发明提供了一种使用本发明方法包裹的片剂。

附图说明

下面参考附图进一步详细描述本发明，其中：

图1-9示意性地显示按照本发明方法使用一分离真空室对片剂的包裹，

图1-5， 7和8为剖视图，

图6， 9为放大的透视图，

图6A， 9A分别为图6和9的进一步放大显示其细节。

具体实施方式

图1-9示意性地显示按照本发明方法使用真空成形技术的热塑薄膜包裹片剂的方法。在实施中，一般同时包裹一排多个片剂，但为了简化，在这些图中仅仅显示了一个片剂。

如图1所示,片剂10呈圆形对称,并包括一大致圆形的圆柱侧壁部分12以及两个好像部分球形的上下部分14和16。

在图1中,显示了位于一滚筒或支架18上的片剂10,此滚筒或支架18包括一个与片剂下部16(和片剂上部14)形状互补的凹槽20。

- 5 如图2所示,支架18和片剂10位于一般传统结构的分开式真空室22。该真空室是一个密封的立方体箱,并且包括中间用一周边密封件28封闭合在一起的上室部分24和下室部分26。上室部分24包括一真空口30,下室部分26包括真空口32,但相对于外部,真空室是封闭并密封的。

- 10 支架18位于两个从下室部分26向上伸入室腔内的伸长突起34和36上。按照图38所示加热板38位于上室部分24中。一张80微米厚的羟丙基甲基纤维素(HPMC)薄膜40位于上、下室部分之间,受困并定位于密封件28和腔室部分之间并向外延伸。HPMC薄膜包含重量百分比为77%的HPMC和23%的乳酸增塑剂。

- 15 在使用这些设备时,将板38加热至150-200°C范围内,一般在180°C左右。然后把真空口30连接到一真空泵上,而真空口32保持与大气相通,将上室抽真空。如图3所示,所产生的压力差就会令到薄膜40被拉至与受热板38下表面接触面。

- 20 然后将真空口32连接到真空泵并且保持上室内的真空,将下室抽真空。当下室完全抽空并且薄膜40因加热板38(一般为与板38接触约5秒后)达到加热成形的适当温度时,真空口30向大气开放,使空气再进入上室。所生产的压力差令到处于热软化状态的薄膜40被拉到片剂10的上面和侧面,如图4所示。下室中不存在空气使薄膜精确地吻合片剂外形。

当完成真空成形后(一般约10秒后),空气重新进入下室,打开真空室。

从室中的滚筒18上移开真空成形的HPMC薄膜网和片剂(保留在网中)。

- 25 如图5所示,用一个合起来的中空圆柱形刀片42将片剂切离薄膜网。这样就形成了如图6和6A所示的半包裹片剂,用薄膜44包裹该片的上部14和圆柱侧壁部分12直到稍微低于片剂中心面,在图6A中显示的很清楚。

如图7所示,将半包裹片剂倒转放回滚筒18上,使包裹部分与凹槽20接触。

- 30 按照上述描述的对薄膜40相同方式,将滚筒18连同另外一张介于上、下室部分之间的HPMC薄膜46放回到真空室中。参考图3和4,重复以上所述的真

空成形过程，并将所产生的真空形成的HPMC薄膜网和片剂从滚筒18上的真空室移除。

如图8所示，用一个合起来的中空圆柱形、直径比刀片42稍大的刀片48将片剂切离薄膜网。这样就形成了通过两层薄膜44和46完全封闭和包裹的片剂，

5 该片被包裹并，并具有如图9和9A所示的周边重叠的密封。

为了在重叠的薄膜层之间形成有效的密封，在第一次真空成形过程之后和第二次真空成形过程之前，将胶水涂在重叠表面的至少一面上（如覆盖在片剂侧壁部分12的薄膜44的圆柱形部分的外表面）。胶水的成分与HPMC的化学成分相同，但有较高比例的增塑剂，含有重量百分比为4%的HPMC、77%的乳

10 酸和19%的水。通常用辊子或喷涂方法施用胶水。

在上述描述的设备和方法的一个修改例中，用上室部分内的一排红外灯替代加热板38。在使用该设备时，通过将真空口30和32连接到真空源，在上、下室部分24和26抽真空。通过保持真空室两个半部等压，将薄膜片40保持在适当位置同时通过吸收来自红外灯发射的红外线受热。保持这种状况直到薄膜达到

15 热塑成形的恰当温度。然后将真空口30向大气开放，使空气重新进入上室部分24。现在一般认为对加热板式优选该修改例。

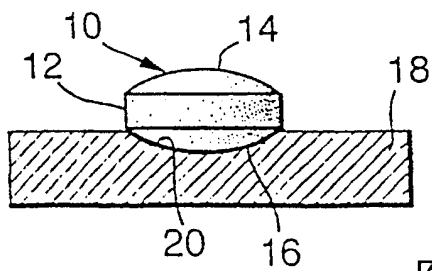


图 1

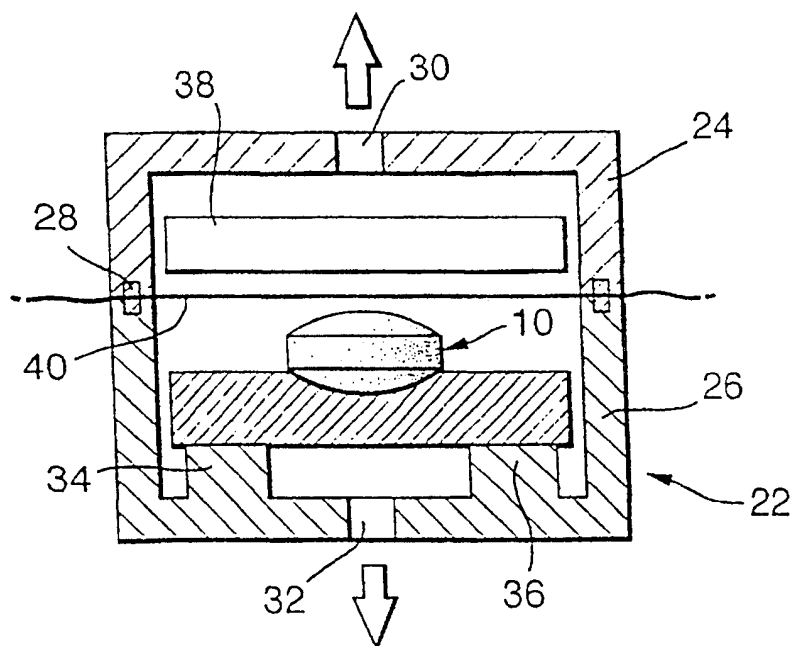


图 2

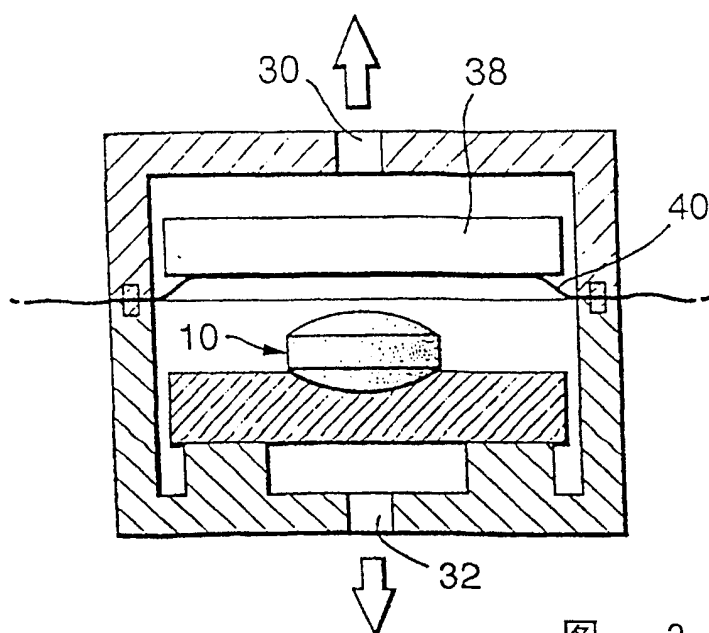


图 3

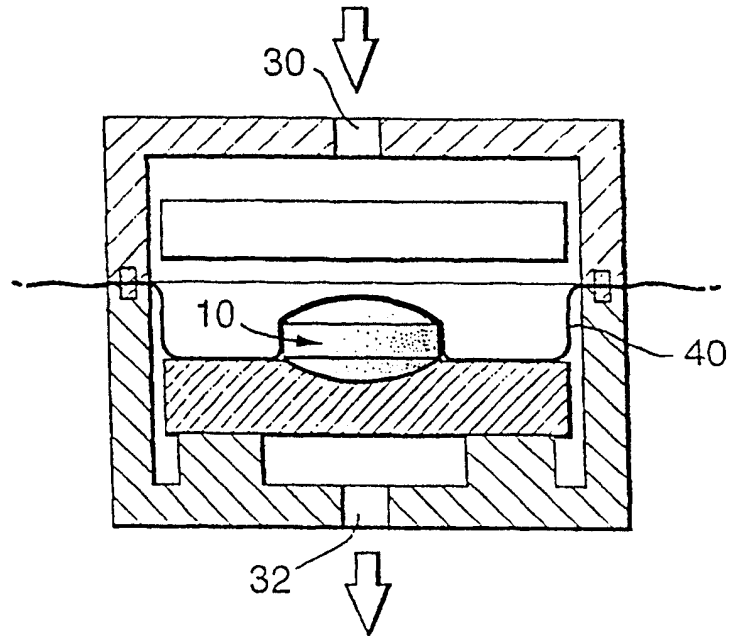


图 4

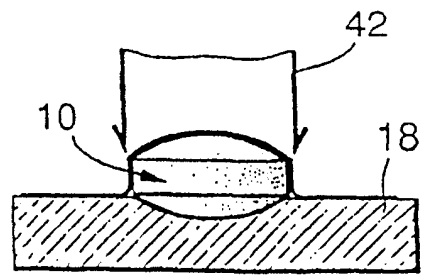


图 5

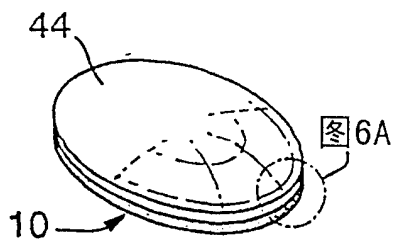


图 6

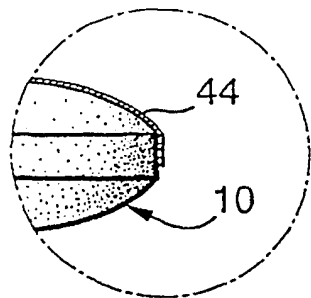


图 6A

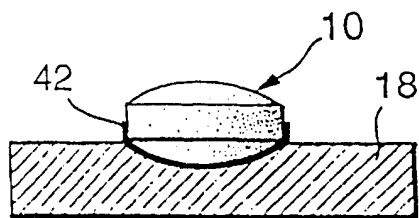


图 7

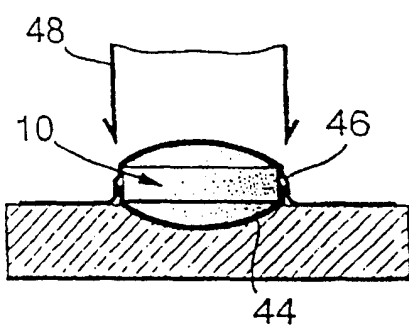


图 8

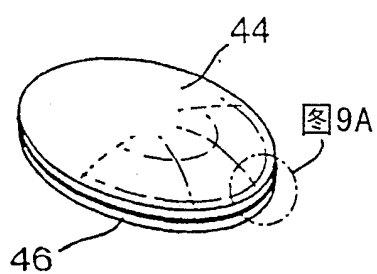


图 9

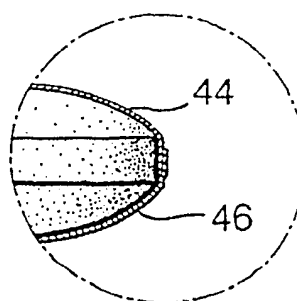


图 9A