

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01812333.3

[51] Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年12月30日

[11] 授权公告号 CN 100574750C

[22] 申请日 2001.6.22 [21] 申请号 01812333.3
[30] 优先权

[32] 2000.7.4 [33] DE [31] 10032456.8

[86] 国际申请 PCT/EP2001/007051 2001.6.22

[87] 国际公布 WO2002/002085 德 2002.1.10

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.6

[73] 专利权人 LTS 罗曼治疗方法有限公司

地址 德国安德奈斯市

[72] 发明人 克莉丝汀·凡·福克恩豪森

马库斯·克鲁美 渥夫冈·劳克斯

[56] 参考文献

WO9826764A 1998.6.25

CN1321080A 2001.11.7

审查员 李晓林

[74] 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理有限公司

代理人 朱梅

权利要求书4页 说明书9页

[54] 发明名称

用于释放出活性成分的快速分解剂型

[57] 摘要

一种剂型，其特别为片状且在水性环境中会快速分解或溶解，以快速释放活性成分于口腔、体腔或体腔中，且该剂型包含至少一种活性成分，以及一含有把一种以上的水溶性聚合物当作基质的母质，其特征在于，此剂型具有出现于聚合物母质中的空隙或空腔，并且该空隙或空腔的内含物在聚集状态方面与母质不同。

1、一种片状口部剂型，其在水性环境中会快速分解或溶解，以快速释放活性成分于口腔、体口或体腔中，且该剂型包含至少一种活性成分，以及一含有把一种以上的水溶性聚合物当作基础物质的基质，其特征在于，该剂型的聚合物基质为固态或半固态，并具有含气态或液态内容物的空隙或空腔，该剂型的厚度在0.5mm至1mm之间，所述空隙或空腔的总体积占该剂型总体积的比例为5 - 98%，并且该剂型表面具有不平坦或不规则的外形。

2、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，所述剂型的表面为波状。

3、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，该空隙或空腔各自分离地出现于基质中。

4、如权利要求3所述的剂型，其特征在于，空隙或空腔在基质中以气泡形式存在。

5、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，该空隙或空腔被连接在一起。

6、如权利要求5所述的剂型，其特征在于，该空隙或空腔形成一贯穿基质的管道系统。

7、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，该空隙或空腔充填着一种气体或多种气体。

8、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，该空隙或空腔充填着一种液体或多种液体，该液体或液体混合物不与基质材料互溶。

9、如权利要求8所述的剂型，其特征在于，该一种液体或多种液体的混合物包含一种或多种活性成分。

10、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，该空隙或空腔的总体积占该剂型总体积的比例为50 - 80%。

11、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，该剂型的空隙或空腔在产生之后不包含活性成分。

12、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，该剂型基质的表现为一固化泡沫。

13、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，基质的聚合物成分包含一种或多种合成的聚合物、或是天然的生物高聚物，该聚合物或生物高聚物为成膜且水溶性，选自羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、羧基甲基纤维素、羟丙基纤维素和甲基纤维素、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、蔬菜或微生物来源的水溶性多糖、蛋白质和蛋白质水解产物中。

14、如权利要求13所述的剂型，其特征在于，所述水溶性多糖为支链淀粉、黄原胶、藻酸盐、葡聚糖、琼脂、果胶和角叉菜胶。

15、如权利要求13所述的剂型，其特征在于，所述蛋白质为明胶、酪蛋白或其它形成凝胶的蛋白质。

16、如权利要求1所述的剂型，其特征在于，该基质及/或空隙或空腔含有赋形剂或添加剂。

17、如权利要求16所述的剂型，其特征在于，该基质及/或空隙或空腔含有表面活性剂，或是形成气体的物质。

18、如权利要求1~17中任意一项所述的剂型，其特征在于，所述活性物质选自尼古丁和尼古丁氢酒石酸盐。

19、一种用于制造权利要求1所述的片状口部剂型的方法，该剂型在水性环境中会快速分解或溶解，其特征在于，其包括以下步骤：

a)制备包含至少一水溶性成膜聚合物和至少一活性成分的溶液或分散液；

b)通过导入一种或多种气体的混合物，或通过化学方法产生的气体，或通过已溶解的气体减压，而使溶液或分散液起泡沫；

c)把该溶液或分散液涂开于一涂膜的基础物质上;

d)通过干燥和去除溶剂而固化含空腔的膜。

20、如权利要求19所述的方法,其特征在于在发泡溶液或分散液之前,向该溶液或分散液中加入泡沫稳定剂。

21、一种用于制造权利要求1所述的片状口部剂型的方法,该剂型在水性环境中会快速分解或溶解,其特征在于,其包括以下步骤:

a)制备包含至少一水溶性成膜聚合物和至少一活性成分的溶液或分散液;

b)添加一疏水性溶剂,该溶剂不会与用于制备溶液或分散液的溶剂互溶,且制备一含有疏水性溶剂的乳液,该疏水性溶剂为细微分散小滴形式;

c)把该溶液或分散液涂开于一涂膜的基础物质上;

d)通过干燥并去除溶剂而固化含空腔的膜。

22、一种用于制造权利要求1所述的片状口部剂型的方法,该剂型在水性环境中会快速分解或溶解,其特征在于,其包括以下步骤:

a)制备包含至少一水溶性成膜聚合物和至少一活性成分的溶液或分散液;

b)添加能形成气体的赋形剂或赋形剂组合物;

c)把该溶液或分散液涂开于一涂膜的基础物质上;

d)通过干燥并去除溶剂而固化含空腔的膜。

23、一种用于制造权利要求1所述的片状口部剂型的方法,该剂型在水性环境中会快速分解或溶解,其特征在于,其包括以下步骤:

a)制备包含至少一水溶性成膜聚合物和至少一活性成分的含聚合物熔化物;

b)通过导入一种或多种气体的混合物，或通过化学方法产生的气体，或通过已溶解的气体减压，而使溶液或分散液起泡沫；

c)把该溶液或分散液涂开于一涂膜的基础物质上；

d)通过冷却使膜凝固。

24、如权利要求23所述的方法，其特征在于，在发泡熔化物之前，向熔化物中加入泡沫稳定剂。

25、如权利要求19至24中任一项所述的方法，其特征在于，步骤c)和d)被下述步骤c)和d)所置换或改进：

c)从溶液或分散液、或从熔化物开始制备块状的聚合物基质；

d)切割凝固的块状物，以得到片状的形式。

26、如权利要求19~24中任意一项所述方法，其特征在于，所述活性物质选自尼古丁和尼古丁氢酒石酸盐。

用于释放出活性成分的快速分解剂型

发明领域

本发明涉及一种较佳的片状剂型，其在水性环境中可快速分解，特别是指口部剂型，其使活性成分在口腔或其它体口或体腔中快速释出，并且其具有以水溶性聚合物为基础物质的基质。本发明特别涉及扁片型式的剂型，而且本发明也包括此种剂型的制造方法。

发明背景

例如口中或舌下片剂类的医药剂型，是在口腔中释放活性物质，然后经由口腔粘膜吸收，这在许多方面是有优势的。此方式对于某些服用其它口服剂型有困难的病人，例如吞咽困难的病人，可促进经由口部给药，因为此种经由口腔粘膜途径而避开肠胃道的吸收方式，已被确定为一种作用快速而可广泛使用活性成分的方式。所说的优点也能用于阴道、直肠及鼻内的给药型式上。

具有符合上述性质的口部剂型，除了舌下或口中片剂之外，也有片状、圆薄饼状（扁片）剂型。因为它们厚度薄，又能快速分解或溶解，特别是以能在口腔中快速释出药物或其它活性成分为区别特征。此种扁片状剂型常由成膜且水溶性的聚合物组成，例如某些纤维素衍生物。此聚合物一接触到水或唾液便随即溶解，剂型也随即崩解，而释放出其内含的活性成分。活性成分释放的起始时间和持续时间很大程度上取决于剂型（扁片）的厚度；厚度越薄，则在水性环境中分解进行得越快，因为溶剂能更快速渗透至药剂的内部；另一方面，为了要达到此种剂型（扁片）的预期功效，即释放活性成分，剂型必须具有一定的厚度。因此，此种剂型的厚度实质上需由剂型中所包含且预备释放的活性物质的性质及含量来决定的。当厚度增加时，扁片的分解或溶解也相对缓慢。特别是对于较厚的扁片，而且包括那些相对低厚度的扁片，它们因为片状、平滑的外形和延缓的分解，

而倾向于紧粘至口腔顶部或口腔粘膜的其它表面。这是因为在口腔粘膜表面溶解的聚合物层会形成一粘性的粘膜而造成紧粘的现象。

此种会形成紧粘至口腔顶部或口腔粘膜的其它表面的性质可能会导致相关人士或病人的不适感，因此有必要改善此种扁片剂型所产生于口腔内令人不快或不适的感觉。

欧洲专利EP 0 450 141 B2所揭露的用于给予药剂的载体材料，在口头吸收后，其一接触到唾液就会快速溶解。此载体材料具有多孔的脱水骨架结构，特别是以蛋白质及多糖类为主。并把脱水产生的空腔用于掺入液态的活性物质。上述的明胶/多糖类载体也能以扁片的型式使用。本文中未提供任何降低粘附可能性的措施；因此粘附的可能性确实仍然存在，实际上此脱水载体材料最终一接触到唾液，仍然会再度水化，因此还将获得一粘性的表面。

发明内容

因而，本发明目的在于提供一种剂型，特别是一种口部剂型，此剂型既显示出片状、快速分解剂型已知的优点，且同时具有较低的粘附于口腔粘膜的可能性，并以改良的口感为特征。

本发明目的是通过提供一种在水性环境中会快速分解或溶解，以快速释放活性成分于口腔、体口或体腔中的片状口部剂型来达到，其中，该剂型包含一含有把一种以上的水溶性聚合物当作基础物质的固态或半固态的基质，且进一步包含至少一种活性成分。该剂型具有含气态或液态内容物的空隙或空腔，该剂型的厚度在0.5mm至1mm之间，所述空隙或空腔的总体积占该剂型总体积的比例为5 - 98%，并且该剂型表面具有不平坦或不规则的外形。该剂型具有存在于该剂型的聚合物基质中的空隙或空腔，并且其内容物在聚集状态方面与基质不同。这特别意味着当聚合物基质本身为固态或半固态聚集状态时，该空隙或空腔包含气态或液态内容物。因此，本发明的剂型具有不同相的空间区域；所述的空隙或空腔代表第二相，其可能出现于聚合物基质（第一相）的内部，但第二相也可以延伸到外缘。

另一方面，本发明的空隙或空腔能促进水或唾液或其它体液进入剂型（如扁片）的内部，并因此加速剂型的溶解和活性成分的释出，该优点特别能在厚剂型（扁片）上表现出。在另一方面，所说的空隙和空腔的内壁厚度较薄，这是因为它们相当于如固化的气泡，因而能使这些空腔产生快速地溶解和分解。这改变了剂型的内部结构，因此也改变剂型的表面结构，从而使表面变得不平滑。例如，该表面为一波状结构或不平坦的状态。以上所述及本产品本身的硬度可防止该扁片粘至口腔粘膜。因为粘附的倾向性已被降低，本发明的剂型也因此以改善的口感为区别特征，此种改善后的口感最终可让使用者或病人对此剂型的接受度大增。

本发明剂型在给药位置（例如口腔）的滞留或崩解的时间范围较佳为1秒至5分钟，优选为5秒至1分钟，最优选为10秒至30秒。

然而，本发明并不仅限于在口腔内释放活性成分的口服剂型。相反地，此剂型也扩展至其它体腔或体口中用于释放活性成分，例如直肠、阴道或鼻内的剂型。被释出地活性成分不是在给药位置被吸收，例如口腔粘膜，就是进一步运送至其它地方再吸收（例如释出的活性物质经口腔吞咽后进入肠胃道）。

所述的该剂型的空隙可以各自分离地在聚合物基质中出现，优选以固化气泡出现。另一具体实施方案提供彼此间连接的空隙或空腔，优选形成一贯穿该基质的连接管道系统。

适合本发明具有空隙或空腔的剂型特别是指存在固化泡沫的聚合物材料。

所说的空隙或空腔优选充填有气体或混合气体，特别是空气；然而，若含有其它气体或气体混合物，也会具有同样的优点。进一步的一个实施例是在空隙或空腔中充填着液体或液体混合物（例如油），此液体不会与基质材料互溶，也不会分解聚合物骨架。所说的液体或液体混合物可同时包含一种或多种活性医药成分。

该空隙或空腔的总体积占剂型总体积的比例较佳为5% - 98%，优选为50% - 80%。以此种方式可达到预期的粘着性减弱效果，从而不必显著地减少该剂型中活性成分的含量。另一影响本发明剂型性质的重要因素是空腔或气泡的直径。优选使用打泡机来制造空腔或气泡。因此可以在所需的大范围内调整气泡的直径。从而使气泡或空腔的直径在0.01 - 50 μm 范围内，特别优选在0.1 - 10 μm 之间的范围内。

本发明剂型的空腔优选为不含活性成分；但含有赋形剂或添加剂却是有利的，优选的赋形剂或添加剂是表面活性剂或形成气体的物质。

为了进一步减少剂型可能的粘性倾向，可以另外采取措施，如给予剂型表面不平坦或不规则的外形，优选的外形为波状或似浮雕状，或具有内部结构化的表面。例如，可通过在聚合物基质中导入泡状空腔，和/或通过随后特殊的干燥处理来产生此种不规则的表面结构。

本发明剂型的基质是由当作基础物质的水溶性聚合物或此种聚合物的混合物组成。用于此种用途的聚合物优选是合成或部分合成的聚合物、或是天然来源的生物高聚物，它们具有成膜且水溶的性质，和/或适合于泡沫的形成。特别适合的聚合物优选为选自包含纤维素衍生物、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、及聚乙烯吡咯烷酮的族群。特别优选的纤维素衍生物是羟丙基甲基纤维素、羧基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、甲基纤维素及其它取代的纤维素衍生物。同样优选的是蔬菜、微生物或合成来源的水溶性多糖，特别是非纤维素衍生物类的多糖类，例如诸如支链淀粉、黄原胶、藻酸盐、葡聚糖、琼脂、果胶及角叉菜胶，特别优选的是最后者。也同样适合的聚合物是蛋白质，优选为明胶、或其它形成凝胶的蛋白质、以及蛋白质水解产物。合适的蛋白质水解产物包括酪蛋白、乳清和蔬菜蛋白质、明胶和蛋清及其混合物。

优选的蛋白质为来自喷雾干燥的奶制品的酪蛋白。

本发明的剂型优选为薄的，例如扁片的型式。该剂型的厚度优选在0.1mm - 5mm之间，特别优选在0.5mm - 1mm之间。该剂型的厚度的下限约为

50 μm 。

合适的活性物质是有疗效的活性化合物，此处无任何限制。这些活性物质可以来自以下的族群：治疗感染剂；抑制病毒剂；止痛剂，诸如芬太尼 (fentanyl)、舒芬太尼 (sufentanil)、丁丙诺啡 (buprenorphine)；麻醉剂；降食欲剂；用于治疗关节炎和哮喘的活性成分，诸如特布他林 (terbutaline)；抗痉挛剂；抗抑郁剂；糖尿病药；抗组胺剂；止泻剂；用于偏头疼、搔痒、恶心、反胃的药剂；长途旅行疾病，诸如东莨菪碱、昂丹司琼 (ondansetron)；抗帕金森氏病剂；抗精神病剂；退热剂、镇痉剂、抗胆碱药、抗溃疡剂，诸如雷尼替丁 (ranitidine)、拟交感神经作用剂；钙离子通道阻断剂，诸如硝苯地平 (nifedipine)； β 阻断剂； β 兴奋剂此类的多巴酚丁胺 (dobutamine)；抗心率不齐剂；抗高血压剂，诸如阿替洛尔 (atenolol)；血管紧张素转化酶抑制剂 (ACE inhibitors)，诸如依那普利 (enalapril)；抗焦虑剂 (benzodiazepine agonists)，诸如氟马西尼 (flumazenil)；冠状动脉、周边及脑血管扩张剂 (vasodilators)；中枢神经系统兴奋剂；荷尔蒙；安眠药；抑制免疫力的药剂；肌肉松弛剂；副交感神经阻断药；拟副交感神经药；前列腺素；蛋白质；缩氨酸；中枢神经系统兴奋剂；镇静剂；镇定剂。

适用于在口中或口腔粘膜上给药的活性成分，原则上皆能经由口部和/或肠胃道吸收，其中特别优选尼古丁。

每一剂量的活性成分含量的上限为50mg，优选为30mg，特别优选为20mg。

进一步合适的活性成分是：磨光器、研磨材料，例如二氧化钛、二氧化硅等等；氟化钠、磷酸二钙；芳香精油，例如大茴香油、小茴香油，桉树油，薄荷油、留兰香油、甜橙油、鼠尾草油、百里香油、柠檬油等等；熏香，例如樟脑、桉油精、桉叶油素、薄荷脑、蒎烯、肉桂醛、肉桂酸等等；蜂蜜、柠檬酸、维他命、抗氧化剂、山梨醇。

本发明的剂型也适合化妆品上的应用及在牙齿护理、牙齿清洁、口腔

卫生或牙齿卫生方面的应用。

可进一步个别或混合添加香草味、甜橙味、橘皮味、草莓味、覆盆子味或巧克力味的熏香。此外，也可添加一种或多种的甜味剂，例如蔗糖素、阿斯巴代糖、甜精和醋磺内酯及其盐类。

合适的赋形剂尤其来自以下族群：羧甲基纤维素、阿拉伯树胶、甲基纤维素、果胶、改性和未改性的淀粉、明胶、动物和/或植物蛋白质、蛋清、藻胶、Brij（一种乳化剂）、异丙醇、苯甲基乙醇、乙基醋酸盐、乙基柠檬酸盐、辛基没食子酸盐、1, 2-丙二醇、硬脂酸镁、硬脂酸、纤维素增稠剂、高度分散的硅胶、卵磷脂、非离子活性剂、丙基没食子酸盐、淀粉溶质。

同时也可能在泡沫中溶解糖（或糖的混合物）或其它碳水化合物物质。在泡沫干燥后，糖或碳水化合物增加了泡沫的质量。另外，糖或其它碳水化合物的干燥和结晶给予干燥的泡沫额外的强度及稳定性。糖或其它碳水化合物可以使干燥泡沫具有甜味，或以其它途径改善泡沫的感官性质。可以用于此种目的糖例如麦芽糖、乳糖、蔗糖、右旋糖（葡萄糖）及海藻糖，以及糖醇，诸如例如甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、及其类似物。其它合适的碳水化合物例如为麦芽糖糊精、（来自谷类的）淀粉糖浆、可溶性淀粉及其类似物。

在本发明剂型的制造过程中，可同时混合一个以上的酸类，以给予泡沫怡人的酸味。此类酸的例子包括柠檬酸、乳酸、醋酸、安息香酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸及酒石酸。该添加的酸类对于降低泡沫的pH值是必要和所需的，特别是出现于剂型中的活性成分在碱性条件下相对不溶解，例如布洛芬，或者具有在碱性条件下不稳定的活性成分时，添加酸类尤其是必须的。

为了改善该干燥的泡沫的美学性质及减低泡沫的易碎性或脆性，本发明剂型进一步可以添加润肤膏或湿润剂，特别是在泡沫部分。此种膏剂的例子如甘油、丙二醇和聚甘油酯。在干燥之前或之后，也可以添加表面活

性剂物质，以增进泡沫在干燥前或后的稳定性。合适的表面活性剂例如是取代的山梨糖衍生物，特别是表面活性剂Tween系列(ICI)。

以下方法用于制造本发明的具有改善口感及减少粘附倾向的剂型。

首先，制备包含至少一种水溶性成膜聚合物和至少一种活性成分的溶液或分散液，此种溶液或分散液也可为浓缩溶液或粘性组合物。接着，通过导入气体或混合气体(例如空气)而起泡沫。泡沫的产生可通过使用分散器或打泡机，也可通过其它方式，例如使用超声波来产生泡沫。也特别适合的气体是惰性气体，诸如氮、二氧化碳和氦，或其混合物。

为了稳定泡沫或含有以此方法产生的空气泡(或含有气泡)的组成物，在泡沫形成期间或之前可添加一种泡沫稳定剂。适合于此目的的稳定剂，例如表面活性剂，已为本领域技术人员所熟知。最后，含有空气泡或泡沫的组成物在一合适的基层上展开成膜或层，接着进行干燥。在泡沫因干燥凝固成气凝胶，并且成形的空腔已具有固定性结构的期间，将溶剂移除。通过把起泡的涂布组成物注入适当的模具中，把大面积薄片切割出个别扁片，而得到表面积或几何形状符合要求的扁片。以此方式得到的含有活性成分药剂的剂型具有本发明的特性及优点。此剂型所产生的空隙或空腔，其形状、数目或尺寸会受到种种过程因素影响，例如聚合物的性质或浓度、聚合物组合物的粘性、发泡过程的控制、泡沫稳定剂的选择等等。

本发明提供制造此剂型的方法，作为对上述方法的改进，通过导入疏水性溶剂，在聚合物基质内部形成空隙或空腔，该疏水性溶剂不与用于制备溶液或分散液的溶剂互溶。在此情况下，产生含有疏水性溶剂的乳液，该疏水性溶剂为细微分散小滴形式。在随后的干燥期间把溶剂移除，而在聚合物基质中留下的小滴状或气泡状的空腔。在两相系统的情况下，首先需移除内相的溶剂。

上述改进过程的另一可能性是把赋形剂加至含有聚合物及活性成分的溶液或分散液中，此赋形剂可形成一种或数种气体而产生此空腔，从而使该组成物发泡。释出气体的发泡现象发生于聚合物组合物的制造期间，

或是组成物涂布于基础物质期间，或者直到其后的干燥过程才发生。适合于气体形成的基础物质基质已为本领域技术人员所熟知。此发泡现象也可通过一事先已溶解的气体经减压过程而得到。使用的气体中，也可特别是惰性气体，诸如氮、二氧化碳或氦，或其混合物。

本发明剂型的制造方法可选择性地由基质聚合物或聚合物混合物的熔解开始。原则上此方法与在先技术中所知的热熔解涂膜组合物的制造方法相似。

通过前述方法其中之一把气体或气体混合物导入聚合物熔化物中，以产生熔化物的发泡现象。接着把熔化物涂开或挤压于合适的基础物质上，或注入模具，并静置待冷却和凝固。如果想要的活性成分在聚合物熔化物的熔点呈不稳定或易挥发，则自从熔化开始此过程也就是不合适的。如果必要，添加赋形剂可能降低聚合物熔化物的熔点。原则上可容许使用由现有技术中已知的热熔解涂膜组合物。

对上述制造方法做进一步的改进，即一开始便把聚合物熔化物制成块状，接着，通过切割块状物得到所需的片状剂型。

本发明的剂型特别适合在口腔内，或在直肠、阴道或鼻内给予药剂，并能在人类及兽医的医药中使用。

具体实施方案

导入111.43克蒸馏水；

把22.38克的Mowiol 8-88*边加入边搅拌；

把混合物加热至80℃；

搅拌（30分钟）；

冷却至40℃；

添加1.8克的PEG400；

添加1.8克的PEG4000;

均质化;

添加甜味剂(阿斯巴甜糖, 0.18克)及香料(5.58克);

搅拌;

添加26.46克尼古丁氢酒石酸盐;

添加1.8克的二氧化硅;

搅拌(2小时)且在温度低于50°C时打泡;

延展开;

在60°C干燥(15分钟);

*低粘度的部分水解的聚乙烯醇(由Clariant股份有限公司提供)。