(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1750814 B
(45)授权公告日 2010.05.12

(21)申请号 200480004468.2
(22)申请日 2004.01.20
(30)优先权数据
03003813.7 2003.02.20 EP
(85)PCT申请进入国家阶段日
2005.08.18
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2004/000371 2004.01.20
(87)PCT申请的公布数据
WO2004/073691 EN 2004.09.02
(73)专利权人 亚戈泰克股份公司
地址 瑞士穆腾兹
(72)发明人 A·萨利尼
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 黄革生 安佩东
(51)Int.Cl.
A61K 9/24(2006.01)

(56)对比文件
US 4139589 A,1979.02.13, 实施例2,图1,10,说明书第2栏第48－62行,第6栏第35－59行.
US 4753805 A,1988.06.28, 实施例4,说明书第3栏7－16行.

审查员 李晓林

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 1 页

(54)发明名称

多层片形式的口香糖

(57)摘要

公开了具有三明治样结构的包含至少一层包含一种或多种药学、饮食或营养学活性成分的胶状基质的内层和两个不连续的包含防止粘附到压片机的冲上的抗粘赋形剂和压缩助剂以及可能的与存在于所说内层中的活性成分相同或不同的活性成分的外层的片剂。所说的片剂是通过将各层的各种组分的混合物或颗粒直接压缩获得的。

CN 1750814 B

1. 包含一种或多种药学、饮食或营养学活性成分的片剂，其包含至少一层胶基内层和多层包含抗粘赋形剂和压缩助剂的外层，所述抗粘赋形剂和压缩助剂选自异麦芽酮糖醇、麦芽酚、麦芽糖糊精、麦芽糖醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、乳糖、脱脂乳、赤藓糖醇、低聚果糖、回生淀粉、聚山梨醇酯、聚氧乙烯、右旋糖酐、环糊精、低聚蔗糖、果糖、氢化淀粉水解物，所说的片剂具有一种三明治样结构，该包含所说抗粘赋形剂的外层彼此不相接触并且仅分别包覆所说的胶基内层的顶部和底部，其侧面未被包覆。

2. 如权利要求 1 所述的片剂，其包含一层或多层胶基内层，所述内层包含与位于其它层中的一种或多种活性成分相同或不同的一种或多种活性成分。

3. 如权利要求 1-2 中任意一项所述的片剂，其中所说的相同或不同的一种或多种活性成分还存在于一层或多层包含抗粘赋形剂和压缩助剂的外层中。

4. 如权利要求 1-2 中任意一项所述的片剂，其是通过将各层的不同组分的混合物或颗粒直接压缩获得的。

5. 如权利要求 1-2 中任意一项所述的片剂，其中所说的一种或多种活性成分选自镇痛剂、退热剂、麻醉剂、抗变态反应剂、抗炎剂、抗真菌剂和支气管扩张药、抗生素、作用于心血管系统的药物、减充血剂、消毒剂、祛痰剂、粘液溶解剂、镇咳药、减食欲物质、解痉剂、益生菌、益生元、酶和类药营养品草药提取物。

6. 如权利要求 1-2 中任意一项所述的片剂，其中一种或多种活性成分的含量为携带所说活性成分的层重量的 0.5％至 90％。

7. 如权利要求 6 所述的片剂，其中活性成分的含量为携带所说活性成分的层重量的 2 至 60％。

8. 如权利要求 1-2 中任意一项所述的片剂，其中胶基层包含选自山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、异麦芽酮糖醇、麦芽酚、甘露醇、麦芽糖糊精和环糊精的增塑剂。

9. 如权利要求 8 所述的片剂，其中所说增塑剂的存在百分比为片剂重量的 0.5 至 70.0％。

10. 一种制备如权利要求 1-9 中任意一项所述的片剂的方法，其包括在室温下在一种多漏斗机器中将胶基组合物抗粘赋形剂直接压片，首先从第一个漏斗中将第一部分抗粘赋形剂饲料到压片机冲模中，然后从另一个漏斗中将胶基饲料，然后从第三个漏斗中将第二部分抗粘赋形剂饲料并将所形成的这些层进行压缩。

多层片形式的口香糖

[0001] 本发明涉及可以通过直接压缩获得的多层片形式的口香糖。

现有技术

[0002] 口香糖正被越来越多地用作传递药学或营养学活性成分的方法。典型的制造方法需要在适宜的混合器中将基础胶状物加热至软化温度或者将其在大约 80℃的温度下熔化；向该被熔化的物质中加入诸如增塑剂、甜味剂、矫味剂之类的组分和该制剂中可能的其它活性组分。在混合后，将所得的物质拉成条状，冷却并将其切割成一定大小。

[0003] 虽然这种制造方法可用于耐热的产品，但是其不易用来制备携带不耐热物质如大多数药物和特定的活性物质如益生菌的系统。

[0004] 为了克服这些限制因素，已经提出了许多口香糖的制造方法，如在 US6,423,336(2002 年 7 月 23 日）和 WO 02/051258(2002 年 7 月 4 日）中所述的方法。最近对用压缩法获得的包含牙齿卫生保健产品（专利申请 US2002/0071858 ;2002 年 6 月 13 日）、呼吸清新物质 (US2002/0122843 ;2002 年 9 月 5 日）和类药营养品 (nutraceutical) 物质 (EP1254664 ;2002 年 11 月 6 日）的口香糖进行了描述。但是，在所有这些专利中，制造方法的描述都十分含糊，并且都没有谈到在对该胶状混合物进行压缩的过程中所发生的问题。在对胶状物质进行压缩的过程中遇到的一个主要的并且有时难以克服的问题是当对所说的胶状基质进行压缩时，该被压紧的物质强烈粘附到尤其是压片机的上下冲上，从而造成了大规模制备操作的速度和质量问题。由于该胶状基质本身的特性就是粘性的并且是该制剂的最大组成部分，所以这种现象特别明显 ；此外，该压缩过程放大了所说材料的这种行为。这些问题使得制造过程十分困难，并且一般需要十分低的生产速度和使用复杂的压片冷却系统。例如在 US 4139589 中公开了该类方法中的一种，其公开了包含一种颗粒状塑性胶状基质的核和非塑性片剂物质的外层的多层片的制备。为了防止塑性材料粘附到冲上，其提出将所说的塑性材料冷却至大约 -10℃和 / 或使用独立和顺序进行的压片步骤，这极大地限制了该过程的效率。此外，该片剂的表面既不规则又不均匀。需要另外的包衣和 / 或包膜法来掩盖这种缺陷，从而增加了制造成本。

[0005] WO 02/102357 公开了其中包含活性成分烟碱的胶状基质的核心被完全包埋到缓冲的包衣层中的咀嚼产品。所说的咀嚼产品不涉及任何压片步骤并且仅需要对用常规方法获得的预先形成的胶核进行包衣的步骤。WO96/03111 公开了包含任选地为包含被成膜的纤维素和聚乙二醇包覆着的胶状基质核的微球形式的药物组合物。该文献还公开了一种制备所说组合物的方法，其包括将所说的胶状物冷冻以获得可进行加工的颗粒。

[0006] 本发明的描述

[0007] 现在已经发现，可以通过制备包含一种或多种药学、饮食或营养学活性成分的直接压缩的片剂来克服所说现有技术的缺陷，所说的片剂包含至少一层胶状基质的内层和至少一层包含抗粘赋形剂和 / 或压缩助剂的外层。

[0008] 术语“抗粘赋形剂和压缩助剂”指的是能在胶状基质内层上涂覆一层或多层可促进系统的压缩过程并防止冲粘附到压片机上的层的任何物质或物质混合物。

[0009] 在压缩过程中仅外层与冲进行接触并解决了粘附过程。

[0010] 该类抗粘赋形剂的实例包括异麦芽酮糖醇 (isomalt)、麦芽酚、麦芽糖糊精、麦芽糖醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、乳糖、脱脂乳、赤藓糖醇 (eritritol)、低聚果糖、回生淀粉 (retrograded starch)、聚山梨醇酯类物质、聚氧乙烯、右旋糖酐、环糊精、低聚蔗糖 (oligosaccarose)、果糖、氢化淀粉 hydrosilates。

[0011] 特别优选的是异麦芽酮糖醇、麦芽糖糊精、麦芽糖醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、脱脂乳、赤藓糖醇、果糖、低聚果糖、右旋糖酐、低聚蔗糖。

[0012] 更优选的是异麦芽酮糖醇、麦芽糖糊精、麦芽糖醇、甘露醇、木糖醇、脱脂乳、低聚果糖。

[0013] 本发明的片剂优选由一层包含胶状基质和活性物质的中间层和两层包含所说的抗粘赋形剂和压缩赋形剂的外层所组成。

[0014] 由该制造方法制备的本发明的片剂具有一种三明治样结构，所说的外层彼此不相接触并且仅分别包覆所说胶状核的顶部和底部，使得其外周的侧面未被包覆。

[0015] 图 1 和 2 分别表示了本发明三层片的侧视图和透视图，其中数字 1 和 3 表示包含抗粘赋形剂的顶层包衣和底层包衣，而数字 2 表示所说的胶状核。

[0016] 或者，该片剂可包含两层、三层或多层胶状基质的内层，其各自可包含与存在于其它层中的活性成分相同或不同的活性成分，或者可以由其唯一的功能是将含有不相容活性物质的层分割开的制剂来进行构建。

[0017] 外层是所说制剂在压缩过程中与冲进行接触的唯一部分，从而完全解决了所有的粘附问题，并且克服了在仅对胶状基质进行压缩的过程中遇到的困难，特别是不再需要将该胶状物进行冷冻以对其进行制粒并随后与其它成分和赋形剂混合压缩。本发明还使得可以用常规压片机连续高速地进行制造。本发明的另一个优点是胶状基质及其所携带的活性物质在制造过程中不被加热，并且在压缩阶段被外层保护起来。

[0018] 本发明的方法可以携带不耐热的物质如药物、生物学活性物质、益生菌、益生元、营养品、食品和甜食物质，并且还可以同时携带其它物质。

[0019] 外层也可以包含与中间层中所含的活性成分相同或不同的活性成分。

[0020] 包含于本发明片剂的一层或多层中的药物的实例包括镇痛剂、退热剂、麻醉剂、抗变态反应剂、抗炎剂、抗真菌剂和支气管扩张药、抗生素、作用于心血管系统的药物、减充血剂、消毒剂、祛痰剂、粘液溶解剂、镇咳药、减食欲物质和解痉剂、以及益生菌、益生元、酶等等。

[0021] 所说药物的特定实例包括乙酰水杨酸、金诺芬、苄达酸、苄达明、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬钙、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸氨基丁三醇、甲芬那酸、萘普生、尼美舒利、对乙酰氨基酚、保泰松、吡罗昔康、舒林酸和舒洛芬；乙酰半胱氨酸、盐酸氨溴索、溴己新、羧甲半胱氨酸、右美沙芬、愈创木酚甘油醚、吐根、左丙氧芬、半胱甲酯、吗氯酮、福尔可定、potassium guaicolsulphonate、索布瑞醇和盐酸双苯哌丙醇；阿米三嗪二甲磺酸盐、安非他明、卡尼汀、乙酰卡尼汀、盐酸苯嘧吲哚、硫酸右苯丙胺、盐酸右芬氟拉明、盐酸安非拉酮、盐酸多沙普仑、盐酸芬氟拉明、盐酸苄非他明、卡西酮、右芬氟拉明、盐酸二乙胺苯酮、奥利司他、西布曲明、西地那非、盐酸阿朴吗啡、他达那非、伐地那非、盐酸哌甲酯、甲基安非他明、匹莫林、卡地阿唑、fentermine、丙己君；苯扎氯铵、苄

索氯铵、溴化十六烷基三甲胺、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定以及其盐、氯甲酚、对氯间二甲酚、chlorophene、甲酚、地喹氯铵、度米芬、海克替啶、己雷琐辛、富马酸酮替芬、奈多罗米钠、色甘酸钠、硫克司特、阿普唑仑、异戊巴比妥、溴哌立多、盐酸丁螺环酮、卡马西泮、利眠宁、氯美噻唑、氯丙嗪、氧巴占、氯氮平、地西泮、氟哌利多、氟硝西泮、氟奋乃静癸酸酯、氟哌啶醇、氟西泮、劳拉西泮、洛沙平、甲喹酮、盐酸咪达唑仑、硝西泮、奋乃静、普鲁氯嗪、丙嗪、舒必利、替马西泮、佐匹克隆；盐酸三氟拉嗪、四氢西泮、泰必利、盐酸多巴胺、盐酸麻黄碱、ethylephrine hydrochloride、氢溴酸非诺特罗、盐酸异波帕明、氢溴酸羟苯丙胺、异丙肾上腺素、酒石酸间羟胺、盐酸甲氧明、盐酸萘甲唑啉、盐酸去甲肾上腺素、盐酸苯丙醇胺、沙丁胺醇、舒丁喘宁、盐酸奥昔布宁、溴丙胺太林、盐酸纳洛酮、盐酸纳曲酮、阿莫西林、氨苄青霉素、阿齐霉素、两性霉素、盐酸氨苄青霉素碳酯、头孢克洛、头孢呋肟酯、环丙沙星、克拉霉素、盐酸克林霉素、盐酸多西环素、夫西地酸、米诺环素、诺氟沙星、利福平、氟康唑、伊曲康唑、制霉菌素、阿昔洛韦、异丙肌苷、利巴韦林、齐多夫定、皮质类固醇、倍他米松、地塞米松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松龙、曲安西龙、盐酸阿米替林、盐酸氯米帕明、盐酸地昔帕明、盐酸多塞平、盐酸氟西汀、盐酸丙咪嗪、盐酸米安色林、盐酸去甲替林、盐酸曲唑酮、色氨酸；维生素或广义的维生素物质、必需氨基酸、酶、辅酶、酵母菌、益生菌、益生元、营养的和饮食添加物草药提取物、蜂胶、氟化钠、比沙可啶、甘珀酸钠、药鼠李提取物、西米替丁、西沙必利、丹蒽醌、盐酸地芬诺酯、多库酯钙、多潘立酮、法莫替丁、吉法酯、乳果糖、洛派丁胺、兰索拉唑、美沙拉嗪、盐酸甲氧氯普胺、乙硫异烟胺、奥美拉唑、酚酞、雷尼替丁、番泻叶、硫糖铝、柳氮磺吡啶、曲昔匹特、阿伐斯汀、阿司咪唑、马来酸溴苯那敏、马来酸卡比沙明、马来酸氯苯那敏、盐酸赛庚啶、茶苯海明、苯海拉明、琥珀酸多西拉敏、盐酸氟桂利嗪、美吡拉敏、异丙嗪、特非那定、tripenellamine、曲普利啶、阿昔莫司、苯扎贝特、氯贝特、非诺贝特、吉非贝特、洛伐他汀、普罗布考、辛伐他汀和广义的他汀类物质、盐酸阿芬他尼、盐酸丁丙诺啡、可待因、右丙氧芬、盐酸美沙酮、喷他佐辛、黄嘌呤类物质如氨茶碱、咖啡因、二羟丙茶碱、茶碱、双硫仑、银杏、木瓜蛋白酶、胃蛋白酶、泛癸利酮和缬草提取物。

[0022] 这些成分可以单独或者联合被包含在所说口香糖的单层中，或者可以被携带在许多层中。活性组分的含量可以为携带所说活性物质的层重量的0.5％至90％，并且优选地为2至60％。

[0023] 可以用具有20％至98％，优选30至90％重量的胶含量的具有不同特性和复杂组成的胶状基质来制备口香糖。可以加入选自多元醇如山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、异麦芽酮糖醇、麦芽酚、甘露醇、麦芽糖糊精和环糊精的增塑剂以获得具有最佳的感官特性和咀嚼特性的口香糖。所说增塑剂的存在百分比为0.5至70.0％重量，并且优选地为1.0至50.0％重量。

[0024] 多层口香糖是通过对粉末和／或颗粒的混合物进行压缩来制备的；可以先对一些组分或组分的混合物进行常规处理如湿法制粒或干法制粒。优选使用多漏斗的旋转压片机，例如对于三层片而言将使用三漏斗机器：在一个漏斗中装填胶状基质组合物，而其它两个漏斗将装填抗粘赋形剂。对该机器进行适当编程从而使其首先将抗粘赋形剂从第一个漏斗中饲料到压缩冲模中，然后将胶状基质从第二个漏斗中饲料到冲模中，然后再将抗粘赋形剂从第三个漏斗中饲料到冲模中。位于所说的第一个和第三个漏斗中的赋形剂可以相同或不同。可以在室温下进行所说的过程。

[0025] 除上述抗粘赋形剂外，各层的配方中可包含制药工业中常用的其它压缩助剂，如乳糖、淀粉、改性淀粉、微晶纤维素、山梨醇、环糊精、蔗糖、果糖、葡萄糖、滑石粉、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、淀粉糊、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、果胶和其它已知的助剂。

[0026] 还可以加入甜味剂如蔗糖、糖精、糖精钠、阿司帕坦、乙酰舒泛酸以及其钾盐、环己氨磺酸、环己氨磺酸钙、环己氨磺酸钠、甘草酸铵以及食品和制药工业中常用的其它甜味剂，如低聚糖、果糖、葡萄糖、乳糖、葡萄糖、麦芽糖醇、麦芽酚、麦芽糖糊精、甘露醇、山梨醇和木糖醇。所说甜味剂存在的重量百分比为 0.5 至 50.0%，优选 1.0 至 25.0%，并且更优选地为 2 至 15%。该制剂还可以包含 0.5 至 20.0%，优选 2 至 10.0%重量的矫味剂。

[0027] 将用下面的实施例来对本发明进行更详细的说明。

[0028] 实施例 1

[0029] 在中间层中包含 100mg 乙酰半胱氨酸的三层片的制备。

[0030] 1-a 外层用混合物的制备

[0031] 各外层具有下面的单位组成：

[0032]

木糖醇(Xylisorb)	**100.00mg**
麦芽糖糊精	**100.00mg**
滑石粉(C. Erba)	**5.00mg**
硬脂酸镁(C. Erba)	**5.00mg**
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	**2.00mg**
薄荷矫味剂(Peppermint)	**5.00mg**
总重量	**217.00mg**

[0033] 将木糖醇 + 麦芽糖糊精混合 10 分钟。然后加入剩余的组分，再继续混合 20 分钟以制备一种均匀的混合物。

[0034] 1-b 组成中间层的混合物的制备

[0035] 该内层具有下面的单位组成：

[0036]

乙酰半胱氨酸(Moehs)	**100.00mg**
胶状基质(Flarer-PG Mondo TA)	**500.00mg**
滑石粉(C. Erba)	**10.00mg**
硬脂酸镁(C. Erba)	**10.00mg**
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	**5.00mg**
薄荷矫味剂(Peppermint)	**5.00mg**
阿司帕坦	**4.00mg**
总重量	**634.00mg**

[0037] 将活性组分和胶状基质与矫味剂、阿司帕坦以及滑石粉混合，继续混合 10 分钟。然后，加入其它的赋形剂，再继续混合 20 分钟，制得一种可流动的均匀混合物。

[0038] 1-c 通过压缩进行的三层口香糖的制备

[0039] 将根据众所周知的制造方法并如 1-a 和 1-b 段所述那样获得的粉末混合物装填到适于制备三层片的旋转压片机（例如 Manesty Layer-Press，Liverpool，UK）的三个装料漏斗中。具体地讲，将 1-a 段中所述的混合物装填到第一个和第三个漏斗中，并将 1-b 段中所述的混合物装填到第二个漏斗中。所说的压片机配有直径为 13.0mm 的圆形平面冲。调节所说的机器，制备由 217mg 1-a 段中所述混合物的第一层、634mg（包含 100mg 乙酰半胱氨酸）的第二层、以及 217mg 1-a 段中所述混合物的第三层并且也是最后一层所组成的三层片。第一和第三层中所含的量足以并且必需产生厚度约 1.5mm 的所述层。因此，该最终的系统的总重量为 1068.00mg，相当于 100mg 乙酰半胱氨酸的含量。由于存在该将胶层和压片机机械部分之间的接触面积最小化的外层，所以该压缩过程毫无困难，具有高产量，并且不会粘冲。在与机械部分直接接触的胶状基质混合物的压缩阶段存在的一个不能解决的问题是强力粘附，其可造成冲－冲模系统卡死并且在制备片剂时可能使得不能取出所说的片剂，从而使得该过程不能用于工业规模。用该实施例所述的新方法获得的片剂具有光滑、有光泽的表面。在咀嚼时其感官特性如下：令人愉快的味道且成胶时间迅速。在咀嚼时，该口香糖具有极佳的稠度，既使长时间咀嚼时也是如此，并且可咀嚼的体积很合适。没有遗后味觉。

[0040] 参考实施例 1b

[0041] 为了仅对该包含活性成分的层的压缩特性进行试验，制备具有包含 100mg 乙酰半胱氨酸的单层的片剂。

[0042] 1-bis-a 使用实施例 1 的 1-b 段中所述的组成。

[0043] 1-bis-b 通过压缩进行的单层口香糖的制备。

[0044] 将根据众所周知的方法并如上所述那样获得的粉末混合物装填到旋转压片机（例如 Korsch，Cologne，德国）的装料漏斗中。所说的压片机配有直径为 13.0mm 的圆形平面冲。调节将该机器，制备 634mg 的片剂（包含 100mg 乙酰半胱氨酸）。

[0045] 由于在压缩过程中遇到了困难而不能获得片剂。将所说的材料压实，但是所制备

的片剂仍然粘在上冲或下冲之一上。因为不能用压片机的自动装置取下片剂，所以必需立即中断制备过程；仅能用解剖刀或其它适宜的工具手工取出所制备的片剂，并且需要付出相当大的努力。在该操作过程中，片剂破碎，并且生产不能继续。因为被压缩材料的一部分被粘附到上冲上，一部分被粘附到下冲上，所以产生的另一个问题是片剂的脱盖。该比较试验的结果证明了用胶状基质制造片剂的困难性。

[0046] 实施例 2

[0047] 在中间层中包含 100mg 肉毒碱的三层片的制备

[0048] 2-a 外层用混合物的制备

[0049] 各外层具有下面的单位组成：

[0050]

麦芽糖糊精	**200.00mg**
滑石粉(C. Erba)	**5.00mg**
硬脂酸镁(C. Erba)	**3.00mg**
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	**1.00mg**
乙酰舒泛	**3.00mg**
橙矫味剂(Givaudan)	**5.00mg**
总重量	**217.00mg**

[0051] 将下面的物质在 Turbula 中混合 10 分钟：麦芽糖糊精 + 二氧化硅；然后加入剩余的组分，并且再继续混合 20 分钟。得到一种可流动的均匀混合物。

[0052] 2-b 组成中间层的混合物的制备

[0053] 该内层具有下面的单位组成：

[0054]

肉毒碱	**100.00mg**
胶状基质(Flarer-PG Mondo TA)	**500.00mg**
滑石粉(C. Erba)	**10.00mg**
硬脂酸镁(C. Erba)	**10.00mg**
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	**5.00mg**
橙矫味剂(Givaudan)	**5.00mg**
阿司帕坦	**4.00mg**
总重量	**634.00mg**

[0055] 将矫味剂、阿司帕坦以及滑石粉加入到胶中并继续混合 10 分钟。然后，加入其它赋形剂和活性组分并再继续混合 20 分钟，制得一种可流动的均匀混合物。

[0056] 2-c 通过压缩进行的三层口香糖的制备

[0057] 将根据众所周知的制备方法并如 2-a 和 2-b 段所述那样获得的粉末混合物装填到

适于制备三层片的旋转压片机（例如Manesty Layer-Press,Liverpool,UK）的三个装料漏斗中。具体地讲，将2-a段所述的混合物装填到第一个和第三个漏斗中，并且将2-b段所述的混合物装填到第二个漏斗中。所说的压片机配有直径为13.0mm的圆形平面冲。调节该机器，制备由217mg 2-a段所述混合物的第一层、634mg（相当于100mg肉毒碱）的第二层、以及217mg 2-a段所述混合物的第三层并且也是最后一层所组成的三层系统。第一和第三层中所包含的量足以并且必需产生厚度约1.5mm的所述层。

[0058] 因此，该最终的系统的总重量为1068mg，相当于100mg的肉毒碱含量。该压缩过程在高制备速度下可以毫无困难地进行，不粘冲。该试验证实了该创新的剂型和方法使得可以有效进行工业生产。

[0059] 所得的片剂（口香糖）具有光滑、有光泽的表面。在咀嚼时其感官特性如下：可接受的味道、成胶迅速、极佳的稠度、没有遗后味觉。

[0060] 实施例3

[0061] 在中间层中包含10mg咖啡因的三层片的制备

[0062] 3-a外层用混合物的制备

[0063] 各外层具有实施例1a中所述的单位组成。

[0064] 3-b组成中间层的混合物的制备

[0065] 该内层具有下面的单位组成：

[0066]

咖啡因(C. Erba)	**10.00mg**
胶状基质(Flarer-PG Mondo TA)	**500.00mg**
滑石粉(C. Erba)	**10.00mg**
硬脂酸镁(C. Erba)	**10.00mg**
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	**5.00mg**
薄荷矫味剂(Peppermint)	**10.00mg**
阿司帕坦	**5.00mg**
总重量	**550.00mg**

[0067] 将矫味剂、阿司帕坦以及滑石粉加入到混有咖啡因的胶状基质中并继续混合10分钟。然后向其中加入其它的赋形剂并再继续混合20分钟，制得一种可流动的均匀混合物。

[0068] 3-c通过压缩进行的三层口香糖的制备

[0069] 将根据众所周知的制备方法并如3-a和3-b段所述那样获得的粉末混合物装填到适于制备三层片的旋转压片机（例如Manesty Layer-Press,Liverpool,UK）的三个装料漏斗中。因此，该最终的系统的总重量为984.00mg，相当于10mg的咖啡因含量。

[0070] 该压缩过程在高制备速度下可以毫无困难地进行，不粘冲。所得的片剂具有光滑、有光泽的表面。在咀嚼时其感官特性如下：可接受的味道、成胶时间十分迅速、具有适宜的可咀嚼体积和极佳的稠度、以及略苦的遗后味觉。

[0071] 3-d 对活性组分的体内释放进行的评估 .

[0072] 为了确定活性组分从该口香糖中的释放，用包含 3 名志愿者的小组对该片剂进行试验。对于各试验而言，让所说的志愿者咀嚼一片口香糖并咀嚼设定的时间。在该段时间后，对该口香糖进行研磨并对活性组分的含量进行分析。用下面的咀嚼时间进行体内试验：5、10、15、20、30 和 40 分钟。对该口香糖残余物称重、冷冻并仔细研磨。然后，用 1000mL 37℃的水作为溶出液，根据美国药典对精确重量的这种粉末进行溶出试验，桨速为 100rpm。用分光光度法来进行该试验，在 273nm 下进行操作。通过从存在于所说药学形式中的咖啡因含量中减去位于残余物中的咖啡因含量来确定在体内所释放的活性组分的量。

[0073] 表 I 表示了在不同咀嚼时间后所释放咖啡因的百分比。

[0074] 表 I

[0075]

咀嚼时间	志愿者 1	志愿者 2	志愿者 3	在体内所释放的咖啡因（均值）	SD
5 分钟	71.52	77.02	75.07	74.54	2.79
10 分钟	86.03	83.66	84.94	84.88	1.19
15 分钟	90.18	90.97	91.07	90.74	0.49
20 分钟	89.45	91.58	89.61	90.21	1.19
30 分钟	93.92	92.25	92.49	92.89	0.90
40 分钟	92.79	93.34	92.34	92.82	0.50

[0076] 可以看出，在咀嚼 5 分钟后，释放了药物剂量的约 75％，在 15 分钟后，90％以上的活性组分被充分释放。再咀嚼 25 分钟对该口香糖所释放的活性组分的量不会有任何显著改变。该体内结果证实了在该药学剂型中所包含的活性组分易于被吸收。正如低标准偏差所证明的那样，各试验的结果具有高再现性，其证实了药物从该含药口香糖中的释放不依赖于志愿者的咀嚼功效，并且因此确保了这种创新药学形式的实用性。

[0077] 实施例 4

[0078] 在中间层中包含 3mg 盐酸苄达明的三层片（口香糖）的制备。

[0079] 4-a 外层用混合物的制备

[0080] 各外层具有下面的百分比组成：

[0081]

异麦芽酮糖醇	85.10%
果糖(C. Erba)	7.66%
滑石粉(C. Erba)	2.13%
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	0.85%
硬脂酸镁(C. Erba)	2.13%
薄荷矫味剂(Givaudan Roure)	2.13%
总重量	100.00%

[0082] 将所有其它组分加入到异麦芽酮糖醇和胶态二氧化硅的混合物中并继续混合 20 分钟，制得一种可流动的均匀混合物，随后将其进行下述压缩步骤。

[0083] 4-b 组成中间层的混合物的制备

[0084] 所说的中间层具有下面的单位组成：

[0085]

盐酸苄达明	3.00mg
胶状基质(Flarer-PG Mondo TA)	450.00mg
滑石粉(C. Erba)	5.00mg
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	2.00mg
硬脂酸镁(C. Erba)	5.00mg
薄荷矫味剂(Givaudan Roure)	5.00mg
柠檬矫味剂(Givaudan Roure)	10.00mg
阿司帕坦	10.00mg
总重量	490.00mg

[0086] 将事先用 25 目筛网（等于 710 微米）进行了筛分的所有组分倒入适宜的混合器中，并在搅拌 20 分钟后，得到一种可流动的均匀混合物，将其进行 4-c 段中所述的压缩步骤。

[0087] 4-c 通过压缩进行的三层片的制备

[0088] 将根据众所周知的制备方法并如 4-a 和 4-b 段所述那样获得的粉末混合物装填到适于制备三层片的旋转压片机（例如 Manesty Layer-Press，Liverpool，UK）的三个装料漏斗中。该最终的系统的总重量为 990mg，相当于 3mg 的盐酸苄达明含量。该压缩过程在高制备速度下可以毫无困难地进行，不粘冲。所得的片剂具有光滑、有光泽的表面。在咀嚼时其感官特性如下：成胶时间迅速、具有适宜的可咀嚼体积和极佳的稠度、味道略涩、没有遗后味觉。

[0089] 实施例 5

[0090] 在第 2 层中包含 50mg 左旋多巴和在第 3 层中包含 12.5mg 卡比多巴的四层片的制备。

[0091] 5-a 用于第一层和第四层的混合物的制备

[0092] 各层具有下面的单位组成：

[0093]

低聚果糖	150.00mg
果糖(C. Erba)	10.00mg
滑石粉(C. Erba)	5.00mg
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	1.00mg
硬脂酸镁(C. Erba)	2.00mg
巧克力矫味剂(Givaudan Roure)	10.00mg
榛子矫味剂(Givaudan Roure)	5.00mg
总重量	183.00mg

[0094] 将所有预先进行了筛分的组分置于适宜的容器中并将其混合 20 分钟。然后，将该可流动的均匀混合物进行下述压缩步骤。

[0095] 5-b 组成中间层的混合物的制备

[0096] 该中间层具有下面的单位组成：

[0097]

左旋多巴	50.00mg
胶状基质(Flarer-Unique 90％)	250.00mg
滑石粉(C. Erba)	2.00mg
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	0.50mg
硬脂酸镁(C. Erba)	1.00mg
巧克力矫味剂(Givaudan Roure)	5.00mg
总重量	308.50mg

[0098] 将事先用 25 目筛网（等于 710nm）进行了筛分的所有组分倒入适宜的混合器中，在搅拌 20 分钟后，得到一种可流动的均匀混合物，将其进行 5-d 段所述的压缩步骤。

[0099] 5-c 组成中间层的混合物的制备

[0100] 该中间层具有下面的单位组成：

卡比多巴	12.50mg
胶状基质(Flarer-Unique 90％)	250.00mg
滑石粉(C. Erba)	2.00mg
胶态二氧化硅(Syloid 244-Grace)	0.50mg
硬脂酸镁(C. Erba)	1.00mg
巧克力矫味剂(Givaudan Roure)	5.00mg
总重量	271.00mg

[0101]

[0102] 将事先用 25 目筛网（等于 710nm）进行了筛分的所有组分倒入适宜的混合器中，在搅拌 20 分钟后，得到一种可流动的均匀混合物，将其进行 5-d 段所述的压缩步骤。

[0103] 5-d 通过压缩进行的四层片的制备

[0104] 将根据众所周知的制备方法并如 5-a、5-b 和 5-c 段所述那样获得的粉末混合物装填到适于制备多层片的旋转压片机（例如 Korsch）的装料漏斗中。具体地讲，将 5-a 段所述的混合物装料到第一个和第四个漏斗中，将 5-b 段所述的混合物装料到第二个漏斗中，并将 5-c 段所述的混合物装料到第三个漏斗中。该压片机配有直径为 12.0mm 的圆形凸面冲并对其进行调节以制备由 183mg 5-a 的混合物的第一层、308.5mg（等于 50mg 左旋多巴）的第二层、271mg（等于 12.5mg 卡比多巴）的第三层、以及 183mg 5-a 段所述混合物的第四层所组成的四层系统。第一和第四层中所包含的量足以并且必须产生厚度约 1.5mm 的所述层。因此，该最终的系统的总重量为 945mg，相当于 50mg 左旋多巴和 12.5mg 卡比多巴的含量。该压缩过程在高制备速度下可以毫无困难地进行，不粘冲。所得的片剂具有光滑、有光泽的表面。在咀嚼时，该片剂成胶时间迅速、具有适宜的可咀嚼体积和极佳的稠度、味道略涩并且没有遗后味觉。

[0105] 然后，用 1000mL 37℃的水作为溶出液，根据美国药典的方法对该片剂进行溶出试验，桨速为 100rpm。用分光光度法来进行该试验，在 280nm 下进行操作。

[0106] 表 II 表明了该片剂所释放的左旋多巴和卡比多巴的百分比。

[0107] 表 II

[0108]

时间（分钟）	左旋多巴	左旋多巴的 SD	卡比多巴	卡比多巴的 SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00
5	63.52	8.08	78.23	2.54
15	90.00	4.74	92.63	0.96
20	92.47	4.46	94.97	0.74
25	94.04	4.08	96.55	0.82

时间（分钟）	左旋多巴	左旋多巴的 SD	卡比多巴	卡比多巴的 SD
30	94.90	4.01	98.18	0.71
35	95.66	3.92	98.77	0.77
40	96.28	3.84	100.00	0.00

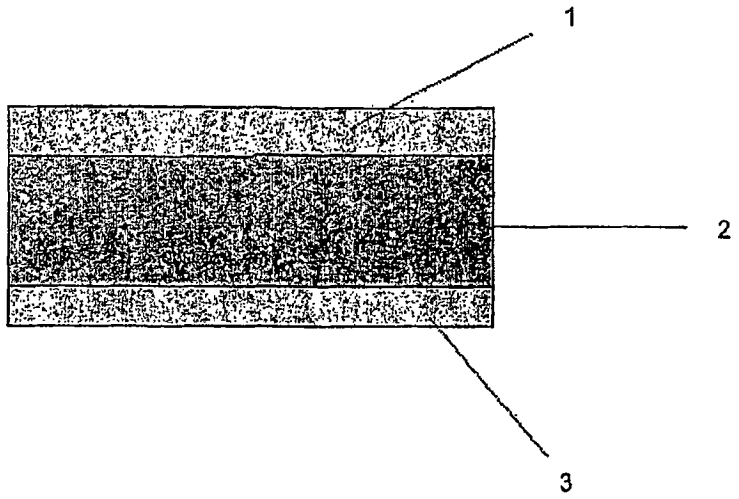


图 1

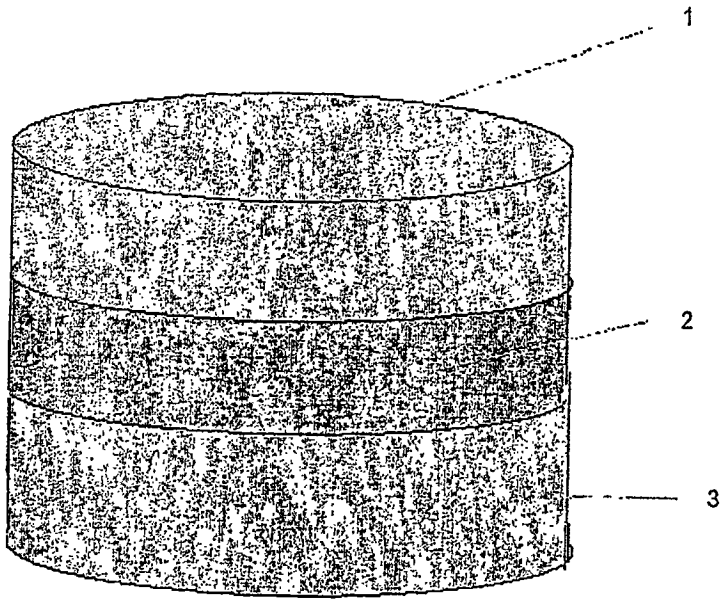


图 2