



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102727456 A

(43) 申请公布日 2012.10.17

(21) 申请号 201210236262.9

(22) 申请日 2012.07.03

(71) 申请人 北京科信必成医药科技发展有限公司

地址 100190 北京市海淀区知春路 63 号卫  
星大厦 1410 室

(72) 发明人 蒋海松 王锦刚

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61K 47/04(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

难溶性药物口腔崩解片及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种具有快速释放药物、且味道良好的口腔崩解片制剂,具体来说是为难溶性药物设计的处方及制备方法。其制备方法通过在同一容器中将药物、各辅料依次进行喷雾干燥处理,得到呈粉末状或微颗粒状的混合物。由于采用分层喷雾干燥的方式,有部分包衣作用的同时且崩解迅速,而裸露药物部分能够率先溶解,依次为包衣部分,核心部分,形成较好的浓度梯度,使之药物能够充分被吸收。因此,不适用泡腾剂或者使用少量泡腾剂就能实现药物的快速崩解溶出。

1. 一种难溶性药物的口腔崩解片,按照重量比,他达那非及其药学上可接受盐 5-50%,粘合剂 1-10%,填充剂 20-90%,崩解剂 5-45%,助流剂 0-5%,润滑剂 0-3%,其中,在同一容器中将药物、粘合剂、填充剂、崩解剂依次进行喷雾干燥处理,得到呈粉末状或微颗粒状的混合物。

2. 权利要求 1 所述的口腔崩解片,按照重量比,他达那非及其药学上可接受盐 10-20%,粘合剂 3-5%,填充剂 40-90%,崩解剂 10-40%,助流剂 0-5%,润滑剂 0-3%。

3. 权利要求 1 或 2 所述的口腔崩解片,按照重量比,还可包括泡腾剂 5-20%。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的口腔崩解片,所述粘合剂选自于淀粉、预胶化淀粉、糊精、麦芽糖糊精、蔗糖、阿拉伯胶或明胶等天然胶类高分子聚合物、亲水性纤维素类聚合物、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、海藻酸及海藻酸盐、黄原胶、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC),可单独使用,也可组合使用;填充剂为无味或甜味化合物,包括但不限于甘露醇、木糖醇、山梨醇、麦芽糖、赤藓醇、微晶纤维素、PROSOLV® SMCC、聚合糖(EMDEX®)、偶合糖、葡萄糖、乳糖、蔗糖、糊精和淀粉,可以单独使用,也可以组合应用;崩解剂选择交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基甲基纤维素(L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠(CCNa)和大豆多糖(EMCOSOY®),可单独使用,也可组合使用;助流剂选自微粉硅胶、滑石粉、Cab-0-sil、Arosil、水合硅铝酸钠;润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、氢化植物油、硬脂富马酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯、单月桂蔗糖酸酯、月桂醇硫酸钠、月桂醇硫酸盐、十二烷基硫酸镁和滑石粉,可单独使用,也可组合使用。

5. 权利要求 4 所述的口腔崩解片,粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、阿拉伯胶、明胶、羟丙基纤维素;填充剂为甘露醇、木糖醇、山梨醇;崩解剂为交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP);润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙。

6. 权利要求 3 所述的口腔崩解片,泡腾剂包括但不限于苹果酸、柠檬酸或枸橼酸与碳酸氢钠或碳酸钠的混合物。

7. 权利要求 1-5 所述的口腔崩解片,处方组成,按照重量比为:

药物 15-20%,

粘合剂及崩解剂聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 10-15%,

填充剂甘露醇 40-80%,

助流剂硬脂酸镁 1-2%。

8. 权利要求 3 或 6 所述他达那非及其药学上可接受盐的口腔崩解片,处方组成,按照重量比为:

药物 15—20%,

粘合剂 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 10—15%

填充剂 甘露醇 40—80%

助流剂 硬脂酸镁 1-2%

泡腾剂 柠檬酸/碳酸氢钠 3-10%。

9. 权利要求 1-8 所述口腔崩解片的制备方法,包括:

①将药物、填充剂、崩解剂混合溶解于溶剂中,分别称为溶液 1,溶液 2,溶液 3;

②将溶液 1 先进行喷雾干燥,使药物呈“沸腾”状态后,再依次喷入溶液 2 和溶液 3,干燥,得到呈粉末状或微颗粒状的固体物;

③将第②步骤得到的固体物混合,与其他辅料混合,直接压片或制粒后压片;

其中,上述步骤②中,溶液 2 和 3 的喷入的顺序不受限制,而仅是依次喷入;

或者,在步骤①中,将崩解剂等量均分或任意比例溶于各溶液,即溶液 1 和 2 中,而不再制备溶液 3。

10. 如权利要求 9 所述口腔崩解片的制备方法,将部分黏合剂溶解于溶剂中形成溶液 4,在第②步骤中,在喷入溶液 1 使药物呈“沸腾”状态后喷入或者等量或任意比例溶于溶液 2,3 中一起喷入;

同样地,上述制备方法也可以将矫味剂亦可采取上述方法进行形成溶液 5 后待药物药物呈“沸腾”状态后喷入,亦可以等量或任意比例溶于溶液 2,3,4 中一起喷入。

## 难溶性药物口腔崩解片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及一种具有快速释放药物、且味道良好的口腔崩解片制剂,具体来说是为难溶性药物设计的处方及制备方法。

### 背景技术

[0002] 口腔崩解片是一种新型口服剂型。该类制剂可在无水的条件下(或仅有少量水存在)于口腔中快速崩解,随吞咽动作进入消化道,在口腔内无粘膜吸收,体内吸收、代谢过程与普通片剂一致。据估计,约有50%的人对吞服片剂和胶囊有困难,影响了药物治疗的顺应性。在儿科和老年医药学领域,对能在水中溶解或悬浮、可咀嚼或能在口中迅速溶解的固体制剂有很大的需求。

[0003] 开发速溶片的最大挑战就是片剂的物理性能和崩解性能都要良好。意大利Eurand公司开发了Ziplets技术,可适用于水不溶性药物。该技术主要是采用加入适量的水不溶性无机辅料和泡腾剂相组合,即使在压片力和片剂硬度均较低的情况下,速溶片也能同时具有良好的物理性能和崩解性能。然而,采用较大比例的水不溶性物质是,容易产生沙砾感,造成服用不变,同时泡腾剂的矫味作用有限,这是因为泡腾剂需要在水分作用下才能起到作用,而对于口腔环境来说,综合考虑到整个片剂的崩解及药物溶解需要,不宜大量使用,而较少时,又无法产生充分的气泡起到掩盖不良口味的作用。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于改进现有难溶性药物口腔崩解片的不足,提供一种服用方便、吸收起效快、口感良好且生物利用度高的难溶性药物口腔崩解片制剂。

[0005] 本发明所述及的难溶性药物口腔崩解片,按照重量比,难溶性药物5-50%,粘合剂1-10%,填充剂20-90%,崩解剂5-45%,泡腾剂0-30%,助流剂0-5%,润滑剂0-3%。

[0006] 进一步所述及的难溶性药物口腔崩解片,按照重量比,难溶性药物10-20%,粘合剂3-5%,填充剂40-90%,崩解剂10-40%,泡腾剂0-30%,还可包括助流剂0-5%,润滑剂0-3%。

[0007] 更进一步,上述难溶性药物口腔崩解片,按照重量比,泡腾剂5-20%,还可包括助流剂3-5%,润滑剂1-3%。

[0008] 其中,粘合剂包括但不限于淀粉、预胶化淀粉、糊精、麦芽糖糊精、蔗糖、阿拉伯胶或明胶等天然胶类高分子聚合物、亲水性纤维素类聚合物、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、海藻酸及海藻酸盐、黄原胶、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC),可单独使用,也可组合使用。优选为聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、阿拉伯胶、明胶、羟丙基纤维素。

[0009] 填充剂为无味或甜味化合物,包括但不限于甘露醇、木糖醇、山梨醇、麦芽糖、赤藓醇、微晶纤维素、PROSOLV® SMCC、聚合糖(EMDEX®)、偶合糖、葡萄糖、乳糖、蔗糖、糊精和淀粉等,可以单独使用,也可以组合应用。优选为甘露醇、木糖醇、山梨醇。

[0010] 崩解剂包括但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低

取代羟丙基甲基纤维素 (L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠 (CCNa) 和大豆多糖(EMCOSOY®) 等,可单独使用,也可组合使用。优选为交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVPP)。

[0011] 助流剂包括但不限于微粉硅胶、滑石粉、Cab-0-sil、Arosil、水合硅铝酸钠。润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、氢化植物油、硬脂富马酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯、单月桂蔗糖酸酯、月桂醇硫酸钠、月桂醇硫酸妹、十二烷基硫酸镁和滑石粉等,可单独使用,也可组合使用。

[0012] 泡腾剂包括但不限于苹果酸、柠檬酸或枸橼酸与碳酸氢钠或碳酸钠的混合物。

[0013] 上述口腔崩解片,其通过特殊的制备方法,即在同一容器中将药物、各辅料依次进行喷雾干燥处理,得到呈粉末状或微颗粒状的混合物。除了助流剂及润滑剂外,其余种类的辅料,例如粘合剂、填充剂、崩解剂,三者次序可以任意变动或者或者将其中一种以任意比例加入到另外两种中。当增加其他种类辅料也可以采取同样处理。

[0014] 具体制备方法包括:

[0015] ①将药物、填充剂、崩解剂混合溶解于溶剂中,分别称为溶液 1,溶液 2,溶液 3。

[0016] ②将溶液 1 先进行在流化床或喷雾干燥器中喷雾干燥,使药物呈“沸腾”状态后,再依次喷入溶液 2 和溶液 3,干燥,得到呈粉末状或微颗粒状的固体物。

[0017] ③将第②步骤得到的固体物混合,与其他辅料混合,直接压片或制粒。

[0018] 需要说明的是,上述溶液 2 和 3 喷入的顺序不受限制,仅需依次喷入。优选地,最后喷入崩解剂溶液 3。

[0019] 优选地,上述制备方法,可以将崩解剂等量均分或任意比例溶于各溶液,即溶液 1 和 2 中,而不再制备溶液 3。

[0020] 优选地,上述制备方法可以将部分黏合剂溶解于溶剂中形成溶液 4 后,在第②步骤中,在喷入溶液 1 使药物呈“沸腾”状态后喷入。亦可以等量或任意比例溶于溶液 2,3 中一起喷入。

[0021] 同样地,上述制备方法也可以将矫味剂亦可采取上述方法进行形成溶液 5 后待药物药物呈“沸腾”状态后喷入,亦可以等量或任意比例溶于溶液 2,3,4 中一起喷入。

[0022] 与普通喷雾干燥不同的是,本发明将药物与主要辅料,包括崩解剂,粘合剂,填充剂等依次进入喷雾干燥后,能够更好地掩盖药物的不良味道,同时,崩解迅速。在不需要泡腾剂的情况下亦能快速崩解。

[0023] 优选地,在有泡腾剂的情况下,在上述步骤③中加入,或者在步骤②中将酸部分 / 碱部分其中之一以等量或任意比例加入溶液中,剩余的碱部分 / 酸部分与其他辅料混合后直接压片或者制粒后压片。由于采用分层喷雾干燥的方式,有部分包衣作用的同时且崩解迅速,而裸露药物部分能够率先溶解,依次为包衣部分,核心部分,形成较好的浓度梯度,使之药物能够充分被吸收。因此,不适用泡腾剂或者使用少量泡腾剂就能实现药物的快速崩解溶出。

[0024] 需要说明地是,采取制粒压片工艺时,选择有助流剂、润滑剂时,在制粒后加入。优选地,处方组成,按照重量比为:

[0025]

难溶性药物 15—20%，

粘合剂及崩解剂 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 10—15%

填充剂 甘露醇 40—80%

润滑剂 硬脂酸镁 1-2%

[0026] 其中,上述辅料可以用优选的其他辅料代替。

[0027] 上述口腔崩解片,其制备方法包括:

[0028] ①将难溶性药物、填充剂、崩解剂、粘合剂分别溶解于溶剂中,分别称为溶液 A1,溶液 A2,溶液 A3。

[0029] ②将溶液 A1 先进行喷雾干燥,使药物呈“沸腾”状态后,再依次喷入溶液 A2 和溶液 A3,干燥,得到呈粉末状或微颗粒状的固体物。

[0030] ③将第②步骤得到的固体物混合,与其他辅料混合,直接压片。进一步,处方组成,按照重量比为:

[0031]

主药 难溶性药物 15—20%，

粘合剂 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 10—15%

填充剂 甘露醇 40—80%

润滑剂 硬脂酸镁 1-2%

泡腾剂 柠檬酸/碳酸氢钠 3-10%

[0032] 其中,上述辅料可以用优选的其他辅料代替。

[0033] 上述口腔崩解片,其制备方法包括:

[0034] ①将难溶性药物、填充剂、崩解剂、粘合剂分别溶解于溶剂中,分别称为溶液 A1,溶液 A2,溶液 A3。同时,将柠檬酸 / 碳酸氢钠其中之一溶解于溶液 A2 或 A3,或者等分后溶解于溶液 A2 和 A3。

[0035] ②将溶液 A1 先进行喷雾干燥,使药物呈“沸腾”状态后,再依次喷入溶液 A2 和溶液 A3,干燥,得到呈粉末状或微颗粒状的固体物。

[0036] ③将第②步骤得到的固体物混合,与其他辅料混合,直接压片。

[0037] 在本发明中,所涉及的溶剂,即使得药物、辅料等溶解的溶剂,不限于特定种类,只要使得化合物能够良好溶剂即可,可以选择有机溶剂,例如丙酮、乙醇等,也可以选择水。

[0038] 本发明所述的难溶性药物不限于具体治疗领域,不限于某类化合物结构,仅对药物的溶解性质有要求。

### 具体实施方式

[0039] 以下通过实施例来进一步解释或说明本发明内容。所述的实施例仅为了帮助理解本发明内容,不应被理解为对本发明主旨和保护范围的限定。

[0040] 本发明的释放度测定方法参见中国药典 2010 年版二部附录,以水为释放介质。

[0041] 实施例 1

[0042] 处方组成,按照重量比为:

[0043]

药物 他达那非 100g  
粘合剂/崩解剂 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 180g  
填充剂 甘露醇 500g  
填充剂 淀粉 220g  
润滑剂 硬脂酸镁 2g  
制成 1000 片。

[0044] 制备方法包括：

[0045] ①将难溶性药物、粘合剂 / 崩解剂、填充剂溶解于 95%乙醇中，分别称为溶液 B1，溶液 B2，溶液 B3。

[0046] ②将溶液 B1 先进行喷雾干燥，使药物呈“沸腾”状态后，再依次喷入溶液 B2 和溶液 B3，干燥，得到呈粉末状或微颗粒状的固体物。

[0047] ③将第②步骤得到的固体物混合，中间体含量检测后与硬脂酸镁混合，直接压片。

[0048] 实施例 2

[0049] 处方组成，按照重量比为：

[0050]

药物 维生素 C 150g

[0051]

粘合剂 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 70g  
崩解剂 交联羧甲基纤维素钠(CCNa) 100g  
填充剂 木糖醇 400g  
填充剂 微晶纤维素 260g  
润滑剂 硬脂酸镁 2g  
制成 1000 片。

[0052] 制备方法包括：

[0053] ①将难溶性药物、粘合剂、崩解剂 / 填充剂溶解于丙酮溶剂中，分别称为溶液 C1，溶液 C2，溶液 C3。

[0054] ②将溶液 C1 先进行喷雾干燥，使药物呈“沸腾”状态后，再依次喷入溶液 C2 和溶液 C3，干燥，得到呈粉末状或微颗粒状的固体物。

[0055] ③将第②步骤得到的固体物混合，中间体含量检测后，与硬脂酸镁混合，直接压片。

[0056] 实施例 3

[0057] 处方组成，按照重量比为：

[0058]

药物 葡萄糖酸钙 200g  
粘合剂 羟丙甲纤维素 200g  
填充剂 乳糖 150g  
填充剂 淀粉 150g  
崩解剂 大豆多糖 200g  
润滑剂 硬脂酸镁 2g  
制成 1000 片。

[0059] 制备方法包括：

[0060] ①将难溶性药物、粘合剂、填充剂溶解于丙酮中，分别称为溶液 D1，溶液 D2，溶液 D3，将崩解剂等分分别加入溶液 D2，溶液 D3。

[0061] ②将溶液 D1 先进行喷雾干燥，使药物呈“沸腾”状态后，再依次喷入溶液 D2 和溶液 D3，干燥，得到呈粉末状或微颗粒状的固体物。

[0062] ③将第②步骤得到的固体物混合，制粒，50℃干燥，过 20 目筛，中间体含量检测后，与硬脂酸镁混合，压片。

[0063] 实施例 4

[0064] 处方组成，按照重量比为：

[0065]

药物 他达那非 300g

[0066]

粘合剂 海藻酸钠 80g  
填充剂 乳糖 378g  
泡腾剂 柠檬酸 20g 碳酸氢钠 22g  
崩解剂 CMS-Na 200g  
润滑剂 硬脂酸镁 2g  
制成 1000 片。

[0067] 制备方法包括：

[0068] ①将难溶性药物、粘合剂、填充剂溶解于丙酮中，分别称为溶液 E1，溶液 E2，溶液 E3，将崩解剂和柠檬酸 / 碳酸氢钠其中之一等分分别加入溶液 E2，溶液 E3。

[0069] ②将溶液 E1 先进行喷雾干燥，使药物呈“沸腾”状态后，再依次喷入溶液 E2 和溶液 E3，干燥，得到呈粉末状或微颗粒状的固体物。

[0070] ③将第②步骤得到的固体物与剩余辅料混合中间体含量检测后，与硬脂酸镁混合，压片。

[0071] 将上述实施例样品进行检测：置于 2ml 水中，测定完全崩解时间及口感。详见下表。

[0072] 表 1 各实施例难溶性药物的崩解时间



[0073]	指标 项目	崩解时间 (s)	口感
	实施例 1	12	微甜, 无砂砾感
实施例 2	14	无苦味, 无砂砾感	
实施例 3	19	无苦味, 无砂砾感	
实施例 4	18	无苦味, 微咸	

[0074] 需说明的是, 以上的实施例仅仅为了举例说明本发明。在不偏离本发明的精神和实质的前提下, 本领域技术人员可以设计出本发明的多种替换方案和改进方案, 其均应被理解为在本发明的保护范围之内。