



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02810485.4

[43] 公开日 2005 年 6 月 29 日

[11] 公开号 CN 1633282A

[22] 申请日 2002.4.17 [21] 申请号 02810485.4

[30] 优先权

[32] 2001.4.20 [33] FR [31] 01/05389

[86] 国际申请 PCT/FR2002/001321 2002.4.17

[87] 国际公布 WO2002/085336 法 2002.10.31

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.24

[71] 申请人 爱的发

地址 法国乌当

[72] 发明人 P·德尔马斯 J·M·祖卡莱利

C·马拉德 J·W·迈克基尼蒂

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 2 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 可分散在口中的泡腾片剂

[57] 摘要

本发明涉及一种可分散在口中的泡腾片剂，它含有至少一种有效组分，赋形剂的混合物，它含有至少一种崩解剂、稀释溶解剂、润滑剂和任选的内部脱水剂、溶胀剂、渗透剂、甜味剂和调味剂和着色剂，以及基于混合物的泡腾颗粒，所述混合物主要由酸性剂、热挤出粘合剂和碱性剂，以及任选的脱水剂和润滑剂构成，所述泡腾颗粒是在没有水和溶剂时通过热挤出制备的，且所述片剂与唾液接触后能够在小于 60 秒，最好是在 40 秒之内在咽中崩解。

1. 一种可分散在口中的泡腾片剂，其特征在于，所述片剂含有：
- 至少一种有效组分，
- 5 — 赋形剂的混合物，它含有至少一种崩解剂、稀释溶解剂、润滑剂和任选的内部脱水剂、溶胀剂、渗透剂、甜味剂和调味剂和着色剂，
- 以及基于混合物的泡腾颗粒，所述混合物主要由酸性剂、热挤出粘合剂和碱性剂，以及任选的脱水剂和润滑剂构成，
- 所述泡腾颗粒是在没有水和溶剂时通过热挤出制备的，且所述片剂与唾液接
- 10 触后能够在小于 60 秒，最好是在 40 秒之内在口腔中崩解。
2. 一种可分散在口中的泡腾片剂，其特征在于，所述片剂含有：
- 赋形剂的混合物，它至少含有至少一种崩解剂、稀释溶解剂、润滑剂和任
- 选的内部脱水剂、溶胀剂、渗透剂、甜味剂、调味剂和着色剂，
- 和基于至少一种有效组分和由酸性剂、热挤出粘合剂和碱性剂和任选的脱
- 15 水剂和润滑剂构成的混合物的泡腾颗粒，
- 所述泡腾颗粒是在没有水和溶剂时通过热挤出制备的，且所述片剂与唾液接
- 触后能够在小于 60 秒，最好是在 40 秒之内在口腔中崩解。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的片剂，其特征在于，所述有效组分有包衣涂布，
- 该包衣具有掩盖味道、稳定、增强耐胃液或修饰释放的特性。
- 20 4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的片剂，其特征在于，所述赋形剂混合物/有效组分的比例为 0.4-6，优选 1-4。
5. 如权利要求 1、3 和 4 中任一项所述的片剂，其特征在于，它含有：
- 2%-90%，优选 3%-40%的泡腾颗粒，
- 15%-70%，优选 20%-50%的涂布的有效组分，
- 25 — 1%-15%，优选 2%-7%的崩解剂，
- 0%-30%，优选 2%-15%的脱水剂，
- 最多到 1.5%，优选 0.25%-1%的润滑剂，
- 0-10%，优选 0.5%-5%的渗透剂，
- 0-3.5%，优选 0.5%-3%的着色剂，
- 30 — 0-3%，优选 0.5%-2.5%的调味剂，
- 稀释溶解剂加起来等于 100%，

该比例是以相对于片剂总重量的重量计算的。

6. 如权利要求 2-4 中任一项所述的片剂，其特征在于，它含有：

- 2%-85%，优选 3%-40%的泡腾颗粒含有未涂布的有效组分，
- 1%-15%，优选 2%-7%的崩解剂，
- 5 — 0%-30%，优选 2%-15%的脱水剂，
- 最多到 1.5%，优选 0.25%-1%的润滑剂，
- 0-10%，优选 0.5%-5%的渗透剂，
- 0-3.5%，优选 0.5%-3%的着色剂，
- 0-3%，优选 0.5%-2.5%的调味剂，
- 10 — 稀释溶解剂加起来等于 100%，

该比例是以相对于片剂总重量的重量计算的。

7. 如权利要求 2-4 中任一项所述的片剂，其特征在于，它含有：

- 15%-70%，优选 20%-50%的含有涂布的有效组分的泡腾颗粒，
- 1%-15%，优选 2%-7%的崩解剂，
- 15 — 0%-30%，优选 2%-15%的脱水剂，
- 最多到 1.5%，优选 0.25%-1%的润滑剂，
- 0-10%，优选 0.5%-5%的渗透剂，
- 0-3.5%，优选 0.5%-3%的着色剂，
- 0-3%，优选 0.5%-2.5%的调味剂，
- 20 — 稀释溶解剂加起来等于 100%，

该比例是以相对于片剂总重量的重量计算的。

## 可分散在口中的泡腾片剂

5 本发明涉及可分散在口中的泡腾片剂。

出于本发明的目的，可分散在口中的片剂是指在没有任何咀嚼作用下与唾液接触后能够在小于60秒，最好是40秒之内在口中崩解的片剂，从而形成易于咽下的悬液。

一些患者，尤其老人和儿童患者吞咽困难，因此他们不愿咽下片剂或胶囊，  
10 即使是与液体一起摄入。这些困难使得所开处方药未被服用，因此治疗效果受到了严重的影响(H. Seager, 1998, J. Pharm. Pharmacol. 50, 375-382)。

估计有50%的人吞咽片剂或胶囊有困难。

因此，制药实验室已经在寻找令患者更加乐意接收的药物剂型。

申请公司在专利FR 99 02516、FR 97 09233、FR 98 14034、FR 92 08642和  
15 FR 91 09245中已经描述了迅速崩解的多颗粒片剂。这些含有活性物质的片剂呈涂布的微晶体或涂布的微颗粒形式，涂布具有掩盖味道、增强耐胃液抗的稳定性或修饰释放有效组分的特性。

然而，从对这种可分散在口中的片剂的日益增长的要求来看，能够提供适用于任何类型的有效组分，且非常容易并使患者非常乐意摄取的新剂型是重要的。

20 申请公司的研究发现，当将通过热挤出获得的泡腾颗粒掺入可分散在口中的片剂中时可实现这些特性，所述片剂含有至少一种有效组分和赋形剂的混合物，所述赋形剂含有至少一种崩解剂、溶解剂、润滑剂以及任选的一种溶胀剂、渗透剂、甜味剂和调味剂。

申请公司在专利US 6,071,539中描述的工作实际上显示，泡腾颗粒一方面可  
25 促进片剂的崩解，另一方面有利于感官效果，尤其是从掩盖有效组分的味道而言，必要时，可在口腔中获得愉快感觉，儿童特别喜欢这种感觉。

因此，本发明提供了可分散在口中的泡腾片剂，它含有：

—至少一种有效组分，

— 赋形剂的混合物，它含有至少一种崩解剂、稀释溶解剂、润滑剂和任选的  
30 内部脱水剂、溶胀剂、渗透剂、甜味剂和调味剂和着色剂，

— 以及基于混合物的泡腾颗粒，所述混合物主要由酸性剂、碱性剂和热挤出粘合剂，以及任选的润滑剂和内部脱水剂构成，

所述泡腾颗粒是在没有水和溶剂时通过热挤出制备的，且所述片剂与唾液接触后能够在小于 60 秒，最好是在 40 秒之内在口腔中崩解。

5 在本发明的片剂中，所述有效组分可存在于泡腾颗粒内或泡腾颗粒外，与所述片剂的各种赋形剂混合。

根据第一个实施方案，其中，有效组分存在于泡腾颗粒内，本发明的片剂包括：

10 — 赋形剂的混合物，它至少含有至少一种崩解剂、稀释溶解剂、润滑剂和任选的内部脱水剂、溶胀剂、渗透剂、甜味剂、调味剂和着色剂，

— 和基于至少一种有效组分和由酸性剂、碱性剂以及热挤出粘合剂和任选的润滑剂和内部脱水剂构成的混合物的泡腾颗粒，

所述泡腾颗粒是在没有水和溶剂时通过热挤出制备的。

15 根据第二个实施方案，其中，有效组分不存在于泡腾颗粒内，本发明的片剂包括：

— 赋形剂的混合物，它至少含有至少一种崩解剂、稀释溶解剂、润滑剂和任选的内部脱水剂、溶胀剂、渗透剂、甜味剂、调味剂，

— 基于由酸性剂、碱性剂以及热挤出粘合剂和任选的润滑剂和内部脱水剂构成的混合物的泡腾颗粒，

20 — 和至少一种有效组分，

所述泡腾颗粒是在没有水和溶剂时通过热挤出制备的，该方法如专利 US 6, 071, 539 所述。

根据另一个有利的实施方案，其中，所述有效成分或者掺入或者不掺入在泡腾颗粒内，它含有掩饰味道的涂层。

25 根据另一个有利的实施方案，当所述有效组分不掺入在泡腾颗粒中时，它含有一涂层。

该实施方案特别适用于当所述有效成分有令人不愉快的味道时。

此时所用的涂层是常规的掩饰味道的涂层，它可由聚合物或聚合物的混合物构成。该涂层还具有稳定、耐胃液和修饰有效成分的释放的惰性。

30 在本发明的片剂中使用的有效组分是治疗化合物，维生素、矿物质盐或营养补剂。因此，本发明的应用领域可以是人类或兽医药物和营养食品方面。

因此，可以使用以下治疗化合物：合成的吡啶酮-羧酸类型的低水溶性的抗微生物剂，如苯并氟沙星 (benzofloxacin)，萘定酸，依诺沙星，氧氟沙星，氨氟沙星，氟甲喹，托斯氟沙星，吡咯米酸，吡哌酸，米洛沙星，奥喹酸，西诺沙星，诺氟沙星、环丙沙星、帕尔沙星、洛美沙星、恩洛沙星、达诺沙星、宾氟沙星、沙拉沙星、依巴沙星、二氟沙星和它们的盐。根据本发明可配制的其它治疗化合物包括青霉素、四环素、红霉素，头孢菌素和其它抗生素。

根据本发明，可配制在片剂剂型中的其它有效组分包括抗细菌物质、抗组胺剂和减轻充血药、消炎药、抗寄生虫药、抗病毒剂、抗焦虑药、吗啡衍生物、血清素拮抗剂、甲状腺素的左旋异构体、降低胆固醇水平的药物、 $\alpha$ -肾上腺素能阻断剂、局部麻醉剂、抗真菌剂、杀阿米巴药或杀毛滴虫药、镇痛药、抗风湿药、平喘药、抗凝药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗肿瘤药、抗精神病药、抗高血压药、菲衍生物、止泻药、利尿药和肌肉松弛药。

所述抗细菌物质包括 $\beta$ -内酰胺型抗生素、四环素、氯霉素、新霉素、短杆菌肽、杆菌肽、磺胺类药、氨基糖苷型抗生素、托普霉素、呋喃西林、萘定酸及其类似物以及抗微生物组合物氟氘丙氨酸/戊齐酮。所述菲衍生物包括硫酸吗啡。所述止泻药包括盐酸洛哌丁胺。所述抗焦虑药包括丁螺环酮。所述利尿药包括氢氯噻嗪。所述吗啡衍生物包括盐酸氢化吗啡酮。所述抗组胺药和减轻充血药包括perilamine、氯那敏、四氢唑啉和安他唑啉。所述消炎药包括可的松、氢化可的松、倍他米松、地塞米松、氟可托龙、波尼松龙、曲安西龙、吲哚美辛、舒林酸及其盐，以及相应的硫化物。所述抗寄生虫药包括双氢除虫菌素。所述抗病毒化合物包括阿昔洛韦和干扰素。所述镇痛药包括二氟尼柳、阿斯匹林或醋氨酚。所述抗风湿药包括苯丁唑酮、吲哚美辛、舒林酸、它的盐和相应的硫化物、地塞米松、布洛芬、别嘌醇、羟布宗或丙磺舒。所述抗哮喘药包括茶碱、麻黄碱、倍氯米松二丙酸盐和肾上腺素。所述抗凝血药包括肝素、双羟基香豆素和华法林。所述抗惊厥药包括二苯乙内酰脲和安定。所述抗抑郁药包括阿米替林、氯氮草、奋乃静、盐酸氟西汀、普罗替林、丙咪嗪和多虑平。所述降低胆固醇水平的药剂包括昔伐司汀。所述 $\alpha$ -肾上腺素能阻断剂包括酒石酸麦角胺。所述血清素拮抗剂包括琥珀酸舒马曲品。所述甲状腺素的左旋异构体包括左旋甲状腺素钠。所述抗糖尿病药包括胰岛素、促生长素抑制素及其类似物、甲苯磺丁脲、妥拉磺、acetchexamide和氯磺丙脲。所述抗肿瘤药包括阿霉素、氟尿嘧啶、氨甲喋呤和天冬酰胺酶。所述抗精神病药包括甲哌氯丙嗪、碳酸锂、柠檬酸锂、甲硫哒嗪、吗茛酮、氟非那嗪、三氟拉嗪、奋乃

静、阿米替林和二氟丙嗪。所述抗高血压药包括螺内酯、甲基多巴、胍苯哒嗪、可乐定、氯噻嗪、脱甲氧利血平、噻吗洛尔、心得安、美托洛尔、盐酸哌唑嗪和利血平。所述肌肉松弛药包括盐酸琥珀酰胆碱、danbrolene、环苯扎林、美索巴莫和安定。

- 5 存在于本发明片剂中的药物化合物可以其药学上可接受的盐的形式或以任何多形的形式(外消旋混合物、对映异构体等)存在。“药学上可接受的盐”是指所述化合物的衍生物,其中具有药物活性的亲本化合物被转化成其碱性或酸性的盐;药学上的盐的例子特别包括有机或无机酸与碱性残基如胺形成的盐;酸性残基如羧酸的碱性衍生物或有机盐,等等。药学上可接受的盐包括亲本化合物的常规的无毒盐或季铵盐,例如由无毒的无机酸或有机酸形成。例如,这种常规的无毒盐包括由以下无机酸获得的盐,如盐酸、氢溴酸、硫酸、磺酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸等;以及用有机酸如氨基酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、帕姆酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸和异硫羧酸等制备的盐。
- 10
- 15

本发明的药学上可接受的盐可用常规的方法,由含有酸性或碱性成分的亲本治疗化合物合成。通常所述的这些盐可将游离的酸性或碱性形式与预定量的合适的碱或酸在水或在有机溶剂或在水和有机溶剂的混合物中反应制得。一般优选非水介质。合适的盐可在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 第 1418 页中找到。

20

表述“药学上可接受的”用在这里是指那些化合物、材料、组合物和/或植物制剂形式,根据医疗判断,它们适合与人类或动物组织接触,且没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症与合理的好处/风险比率有关。

用于本发明片剂的有效组分还可以是维生素。当用在这里时,术语维生素是指在饮食中有用的任何痕量的有机物。术语维生素特别包括硫胺、核黄素、烟酸、pentotenic acid,吡哆醇、生物素、叶酸、维生素 B12、硫辛酸、抗坏血酸、维生素 a、维生素 d、维生素 E 和维生素 K。术语维生素还包括它们的辅酶。辅酶是维生素特殊的化学形式。辅酶包括硫胺素焦磷酸(TPP)、黄素单核苷酸(FMM)、磺酸腺嘌呤二核苷酸(FAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(AND)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)、辅酶 A (CoA)、吡哆醛磷酸、生物胞素、四氢叶酸、辅酶 B12、硫辛酰基赖氨酸(lipoyllysine)、11-顺-视黄醛和 1, 25-二羟胆钙化醇。术语维生素还包

25

30

括胆碱、肉碱和  $\alpha$ -、 $\beta$ -以及  $\gamma$ -胡萝卜素。

当用在这里时，术语“矿物质”是指人类饮食所需的无机物、金属等。因此，术语“矿物质”特别包括钙、铁、锌、硒、铜、碘、镁、磷、铬等，以及它们的混合物。

- 5 术语“营养补剂”用在这里是指当以小量施用时有可评估营养功效的物质。营养补剂特别包括蜜花粉蜂、糠、麦胚、海藻、鳕鱼肝油、人参、以及鱼油、氨基酸、蛋白质和它们的混合物之类的物质。营养补剂可掺入维生素和矿物质盐。

掺入每片片剂中的有效组分的量可按照制药领域已知的原则进行选择。通常掺入了有效量的有效组分。

- 10 所述碱性剂和酸性剂选自那些药学上可接受的、在水存在时可释放气体的物质。泡腾混合物的目标有多个：

— 释放药学上可接受的气体以使片剂与唾液接触后迅速崩解并赋予所需的感官特性(掩盖味道、愉快的感觉等)。

- 诱导口的服微-pH，这可通过影响例如有效组分的溶解度以减轻它在口腔  
15 中的知觉或诱导愉快的微酸味道而促进所需的感官特性。

释放出气体的体积在 2-60 cm<sup>3</sup> 之间，最好在 5-40 cm<sup>3</sup> 之间。

产生的气体体积超过 60 cm<sup>3</sup> 则太多了，会使口腔内不舒服。这一特征使本发明不同于常规的溶解在水中的泡腾片剂，后者产生的气体体积通常较大，根据形式和片剂的组成在 100-300 cm<sup>3</sup> 之间。

- 20 所述酸性剂是质子供体化合物，它能够与碱性剂反应以生成气体，这使得液体中的气体释放到泡腾中。

所述酸性剂可由任何无机或有机酸构成，所述酸为游离酸、酸酐或酸式盐的形式。

根据一个有利的实施方案，在室温为固体形式的酸的 pH 小于或等于 4.5。

- 25 所述酸特别选自酒石酸、柠檬酸、马来酸、延胡索酸、苹果酸、脂肪酸、琥珀酸、乳酸、乙醇酸、 $\alpha$  羟酸、抗坏血酸和氨基酸，还包括这些酸的盐和衍生物。

所述碱性剂包括和质子供体化合物反应能够产生气体的化合物。所形成的气体是二氧化碳、氧气或二氧化氯，或任何类型的生物相容的气体。

- 30 根据一个有利的实施方案，所述碱性剂选自硫酸钾、硫酸锂、硫酸钠、硫酸钙或硫酸铵或 L-赖氨酸碳酸盐、精氨酸碳酸盐、甘氨酸碳酸钠、氨基酸碳酸钠、无水过硼酸钠、泡腾过硼酸盐、过硼酸钠一水合物、过碳酸钠、二氯异氰尿酸钠、



次氯酸钠、次氯酸钙以及它们的混合物。

在本发明文中，术语“碳酸盐”等同于碳酸盐、倍半碳酸盐和碳酸氢盐。

调节酸性剂和碱性剂的量以使碱性剂和酸释放的质子之间的反应可产生足量的气体以得到满意的泡腾效果。

- 5 根据一个有利的实施方案，尤其是当有效组分有令人不愉快的味道时，使用了过量的碱性剂或酸性剂以在有效组分周围保持特定的 pH 环境，该环境可削弱此有效组分的味道。

根据一个有利的实施方案，酸性剂和碱性剂以粉末或颗粒形式用于泡腾颗粒。

- 10 根据一个有利的实施方案，可在所述泡腾混合物中添加内部脱水剂，其作用是使产品稳定，尤其是当片剂中存在一定量的水时，以避免在产品的贮存期过程中引起泡腾反应。常规使用的内部脱水剂是碳酸-钠、无水二柠檬酸三镁或任何其它药学上可接受的盐是水净化剂。

所述脱水剂可直接用在泡腾颗粒中，或通过粉末混合将其加在片剂的其它赋形剂的外相，或部分加在泡腾颗粒和片剂的赋形剂混合物之间。

- 15 热挤出粘合剂是在室温室和压力下足够坚固的粘合剂，但它在高温或高压下可变形或形成半液体物质。

根据一个特殊的实施方案，这种粘合剂的熔点或软化温度小于 150℃。

- 20 不过，也可以使用熔点或软化温度超过 150℃的粘合剂，只要同时使用增塑剂。用于本发明的增塑剂可特别选自低分子量的聚合物、低聚物、共聚物、油类、小的有机分子、含有脂肪族羟基的低分子量多羟基化合物、酯类增塑剂、乙二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物(multiblock polymer)、单嵌段聚合物(monoblock polymer)、低分子量聚(乙二醇)、柠檬酸酯类型增塑剂、三醋精、丙二醇和甘油。

- 25 这些增塑剂还可以是乙二醇、1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯代乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇以及聚(乙二醇)类型的其它化合物、单丙二醇单异丙醚、丙二醇单乙醚、山梨糖醇乳酸盐、丁基乳酸盐、乙基羟乙酸盐、二丁基癸二酸盐、乙酰基三丁基柠檬酸盐、三乙基柠檬酸盐、乙酰基三乙基柠檬酸盐、三丁基柠檬酸盐和烯丙基羟乙酸盐，以及它们的混合物。

- 30 当需要时还可以加入药物相容的抗氧化剂，所述抗氧化剂选自抗氧剂、还原剂或抗氧增效剂。特别地，对于第一类这种化合物包括生育酚衍生物，在还原剂抗坏血酸的情况下，和在第三类柠檬酸、酒石酸和卵磷脂范围内。

所述可挤出的粘合剂可特别选自黄蓍胶、明胶、淀粉、纤维素衍生物如羧甲

基纤维素钠、甲基纤维素、聚维酮衍生物、甲基丙烯酸衍生物、海藻酸及其盐、聚乙二醇、瓜尔胶、多糖、蔗糖硬脂酸盐(sucrostearate)、波洛沙姆(普卢兰尼克 F68, 普卢兰尼克 F127)、胶原、白蛋白、明胶以及它们的混合物。

其它粘合剂可特别选自丙二醇、聚氧乙烯-聚丙烯共聚物、聚乙烯酯、聚乙烯山梨聚糖酯、聚乙烯氧化物等。

根据一个特别有利的实施方案, 所述粘合剂是聚乙二醇, 优选分子量在 1000 和 8000 Da 之间。

所述粘合剂可以任何形式使用, 尤其是以粉末、颗粒、薄片形式或以融化状态使用。

10 根据一个有利的实施方案, 用于泡腾颗粒的粘合剂的量相对于泡腾颗粒的重量为小于 60%, 优选在 3-8%之间。

当有效组分被掺入泡腾颗粒中, 且只要所述有效组分为酸的形式, 该有效组分本身即可作为质子供体的一部分以在碱性剂存在时产生气泡。

15 所述有效组分为微粒、微颗粒或任何颗粒形式, 颗粒中由沉积在有效组分晶体上的中性芯(neutral core)构成。

在有效组分被涂布, 涂布聚集物有利地选自纤维素聚合物、丙烯酸聚合物、乙烯基聚合物、蜡以及它们的衍生物和混合物。

在纤维素聚合物中, 选择乙基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)是有利的, 它们可单独使用或混合使用, 或邻苯二甲酸纤维素。

20 在丙烯酸聚合物中, 选择氨-甲基丙烯酸酯共聚物(ammonio-methacrylate copolymer)(Eudragit® RL 和 RS)、聚丙烯酸(Eudragit® NE)和聚甲基丙烯酸酯(尤其是名称为 Eudragit® E)是有利的, Eudragit®是 Röhm & Haas 的注册商标。

相对于有效组分的涂布颗粒的重量, 所述涂布聚合物的比例范围达 50%(按重量计), 优选为 10-35%(按重量计)。

25 根据另一个有利的实施方案。所述掩饰味道的涂层是肠溶衣。

本发明的片剂含有赋形剂的混合物, 它含有

— 崩解剂,

— 具有粘合特性的稀释溶解剂,

— 润滑剂, 和

30 — 任选的内部脱水剂、溶胀剂、渗透剂、甜味剂、调味剂和着色剂。

根据一个有利的实施方案, 所述赋形剂/涂布或未涂布的有效组分的比例为

0.4-6, 优选为 1-4。

所述崩解剂选自交联的羧甲基纤维素钠, 它在此领域中被称为交联羧甲基纤维素、交聚维酮、淀粉和衍生物, 如预胶化改良淀粉和羧甲基淀粉、具有低取代度的羟丙基淀粉衍生物。

- 5 具有粘合特性的稀释溶解剂包括小于 13 个碳原子的多元醇, 它以直接可片剂的产品形式出现, 其平均粒径为 100-500 $\mu\text{m}$ , 或以粉末形式出现, 其平均粒径小于 100 $\mu\text{m}$ , 所述多元醇优选选自甘露醇、乳糖醇、赤藓醇和衍生物、木糖醇、山梨糖醇和麦芽糖醇, 条件是, 山梨糖醇不能单独使用, 且所述具有粘合特性的稀释溶解剂单独使用, 以直接可片剂的产品形式使用, 反之, 至少两种稀释溶解剂具有粘  
10 合特性, 一种为直接可片剂形式, 另一种为粉末形式, 所述多元醇可以是相同是, 直接可片剂的多元醇与粉末状多元醇的比例为 99/1-20/80, 优选为 80/20-20/80。

相对于片剂的质量, 崩解剂和用于构建所述赋形剂的溶解剂的比例分别是, 前者为 1-15%, 优选为 2-7%, 后者为 30-85%, 优选为 40-70% (按重量计)。

- 所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰延胡索酸钠、微粒化的聚氧乙二  
15 醇(微粒化的聚乙二醇 6000)、亮氨酸、苯甲酸钠以及它们的混合物。

润滑剂的量为每 1000 份中有 0.2-20 份(润滑剂的重量/片剂的总重), 优选每 1000 份中有 5-10 份。

根据一个有利的实施方案, 所述润滑剂可分散在赋形剂内, 或者所有的润滑剂都分布在片剂表面(专利申请 WO 00/51568)。

- 20 泡腾颗粒中可任选的含有润滑剂。

所用渗透剂是使用选自对含水溶剂具有强亲和性的二氧化硅, 如熟知的商标名为 Syloid®的沉淀二氧化硅、麦芽糊精、 $\beta$ -环糊精以及它们的混合物。

渗透剂可促使亲水网络的形成, 这有利于唾液的渗透, 因此有助于片剂更好地崩解。

- 25 渗透剂相对于片剂质量的比例为 0%-10% (按重量计)。

所述甜味剂可选自阿斯巴坦、乙酰舒泛钾、糖精钠、新桔皮苷二氢查耳酮、三氯半乳糖、单铵甘草酸盐以及它们的混合物。

所述调味剂和着色剂是制药业中制备片剂常用的那些。

- 有利地是, 尤其是当有效组分有可接受的味道或其味道与 pH 环境有关时, 所  
30 述片剂含有:

— 2%-85%, 优选 3%-40%的泡腾颗粒含有未涂布的有效组分,

- 1%-15%，优选 2%-7%的崩解剂，
  - 0%-30%，优选 2%-15%的脱水剂，
  - 最多到 1.5%，优选 0.25%-1%的润滑剂，
  - 0-10%，优选 0.5%-5%的渗透剂，
  - 5 — 0-3.5%，优选 0.5%-3%的着色剂，
  - 0-3%，优选 0.5%-2.5%的调味剂，
  - 稀释溶解剂加起来等于 100%，
- 该比例是以相对于片剂总重量的重量计算的。
- 当有效组分有令人非常不愉快的味道时必需用掩饰味道的涂层将其涂布。满
- 10 足这一要求的一种片剂含有：
  - 2%-90%，优选 3%-40%的泡腾颗粒，
  - 15%-70%，优选 20%-50%的涂布的有效组分，
  - 1%-15%，优选 2%-7%的崩解剂，
  - 0%-30%，优选 2%-15%的脱水剂，
  - 15 — 最多到 1.5%，优选 0.25%-1%的润滑剂，
  - 0-10%，优选 0.5%-5%的渗透剂，
  - 0-3.5%，优选 0.5%-3%的着色剂，
  - 0-3%，优选 0.5%-2.5%的调味剂，
  - 稀释溶解剂加起来等于 100%，
- 20 该比例是以相对于片剂总重量的重量计算的。
- 根据第二个实施方案，该实施方案特别适合味道令人非常不愉快的有效组分，
- 所述片剂含有：
- 15%-70%，优选 20%-50%的含有涂布的有效组分的泡腾颗粒，
  - 1%-15%，优选 2%-7%的崩解剂，
  - 25 — 0%-30%，优选 2%-15%的脱水剂，
  - 最多到 1.5%，优选 0.25%-1%的润滑剂，
  - 0-10%，优选 0.5%-5%的渗透剂，
  - 0-3.5%，优选 0.5%-3%的着色剂，
  - 0-3%，优选 0.5%-2.5%的调味剂，
  - 30 — 稀释溶解剂加起来等于 100%，
- 该比例是以相对于片剂总重量的重量计算的。

本发明所述的片剂可在与唾液接触而无需咀嚼后 60 秒之内，优选在 40 秒之内在口中崩解。所述崩解时间是指，一方面，片剂被放在口中与唾液接触的时刻，另一方面，无需咀嚼，片剂与唾液接触解集而形成的悬液被咽下的时刻之间的消逝时间。

- 5 这些片剂的硬度和磨损性足以抵抗包装和储存所需的各种操作。  
它们有令人满意的感官品质。

通过以下实施例将更好地理解本发明，这些实施例不是限制性的，而是本发明优选的实施方案。

- 10 实施例 1: 按第一种方法制备的不含有效组分的泡腾颗粒:

制备了 10 种泡腾颗粒，分别以字母 A-J 表示，其组成如下。

这些泡腾颗粒是在控制湿度的环境下制备的，在使用过于潮湿的组分之前可任选进行干燥。以下各种成分可预先在外部混合机中混合，或直接在热挤出机中混合。

- 15 在热挤出机中，以一定速度使混合物的温度升高至不超过约 120°C，并保持一段时间，这段时间应足以融化或软化粘合剂。

被回收压出物并切碎或研磨压出物。

然后将由此制得的泡腾颗粒通过目径为 710 微米的筛子，然后保存在低湿度环境下。

20

颗粒 A

组分	量(重量%)
NaHCO <sub>3</sub>	52
柠檬酸	14
酒石酸	28
PEG 1000	6

颗粒 B

组分	量(重量%)
NaHCO <sub>3</sub>	55
柠檬酸	13.5
酒石酸	24
PEG 4000	7.5

颗粒 C

组分	量(重量%)
甘氨酸碳酸钠	58
柠檬酸	15
酒石酸	21
普卢兰尼克 F68	6

5

颗粒 D

组分	量(重量%)
NaHCO <sub>3</sub>	54
柠檬酸	16
酒石酸	24
PEG 20000	3
PEG 400	3

颗粒 E

组分	量(重量%)
NaHCO <sub>3</sub>	50
柠檬酸	14
酒石酸	28
PEG 8000	8

颗粒 F

组分	量(重量%)
KHCO <sub>3</sub>	62
延胡索酸	5
柠檬酸	8
酒石酸	18
PEG 6000	7

颗粒 G

组分	量(重量%)
NaHCO <sub>3</sub>	55
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	37.5
普卢兰尼克 F127	7.5

5

颗粒 H

组分	量(重量%)
NaHCO <sub>3</sub>	54
延胡索酸	3
马来酸	5
柠檬酸	13
酒石酸	18
PEG 3350	6
普卢兰尼克 F68	4

颗粒 I

组分	量(重量%)
NaHCO <sub>3</sub>	56
柠檬酸	37
鲸蜡醇	4
十八烷醇	5

颗粒 J

组分	量(重量%)
NaHCO <sub>3</sub>	51
柠檬酸	34
木糖醇	15

实施例 2: 含有泡腾颗粒和涂布的有效组分的片剂的制备

制备了有效组分的涂布颗粒, 其百分比组成如下:

Celecoxib	85%
沉淀二氧化硅	1%
乙基纤维素 N7	12%
羟丙基甲基纤维素	2%

5 这些涂布的有效组分的颗粒被用于本发明的片剂, 其 celecoxib 含量为 100 mg 或 200 mg, 并有以下百分比组成:

成分	百分比组成
涂布的 celecoxib 颗粒	40%
泡腾颗粒 A	10%
粉末状甘露醇	15%
颗粒状甘露醇	15%
交聚维酮	8%
沉淀二氧化硅	3%
阿斯巴坦	1.7%
乙酰舒泛钾	0.9%
薄荷香精	0.35%
硬脂酸镁	0.05%

将上述各种成分混合并用旋转式制片机将所得混合物压片。

100mg 剂量的片剂直径为 10mm, 200mg 剂量的片剂直径为 13 mm。

100mg 剂量的片剂重 294mg, 200mg 剂量的片剂重 588 mg。

10 其硬度为 15-50 牛顿。

其在口中的崩解时间小于 60 秒。所述崩解时间是指, 一方面, 片剂被放在口中与唾液接触的时刻, 另一方面, 无需咀嚼, 片剂与唾液接触解集而形成的悬液被



咽下的时刻之间的消逝时间。

这些片剂的口感是令人满意的。

**实施例 3: 含有泡腾颗粒和涂布的有效组分的片剂的制备**

5 制备了有效组分的涂布颗粒，其百分比组成如下：

昂丹司琼	75%
沉淀二氧化硅	1%
Eudragit E100	24%

这些涂布的有效组分的颗粒被用于本发明的片剂，其昂丹司琼含量为 4 mg 或 8 mg，并有以下百分比组成：

成分	百分比组成
涂布的昂丹司琼颗粒	3%
泡腾颗粒 A	28%
粉末状甘露醇	29%
颗粒状甘露醇	29%
交聚维酮	6%
沉淀二氧化硅	1%
阿斯巴坦	3.6%
薄荷香精	0.35%
硬脂酸镁	0.05%

将上述各种成分混合并用旋转式制片机将所得混合物压片。

4mg 剂量的片剂直径为 8mm，8mg 剂量的片剂直径为 10 mm。

10 4mg 剂量的片剂重 183mg，8mg 剂量的片剂重 366 mg。

其硬度为 15-30 牛顿。

其在口中的崩解时间小于 60 秒。崩解时间按实施例 2 的方法测量。

这些片剂的口感是令人满意的。

15 **实施例 4: 含有泡腾颗粒的片剂的制备，该泡腾颗粒本身含有未涂布的有效组**

分

制备了泡腾颗粒，其百分比组成如下：

洛罗塔丁	7%
碳酸氢钠	54%
柠檬酸, 无水	27%
木糖醇	6%
波洛沙姆	6%

按实施例 1 的方法制备这些泡腾颗粒, 只是有效组分被掺入粉末状混合物中。

这些含有有效组分的泡腾颗粒被用于本发明的片剂, 其洛罗塔丁含量为 10 mg, 并有以下百分比组成:

含有洛罗塔丁的泡腾颗粒	45%
甘露醇颗粒	22%
甘露醇粉末	22%
交联羧甲纤维素	5%
沉淀二氧化硅	2%
阿斯巴坦	3%
桔子香料	0.9%
硬脂酸镁	0.1%

用旋转式制片机将所得混合物压片。

5 片剂直径为 9mm。

片剂重 318mg, 其硬度为 20-50 牛顿。

其在口中的崩解时间小于 60 秒。崩解时间按实施例 2 的方法测量。

这些片剂的口感是令人满意的。

10 实施例 5: 含有泡腾颗粒的片剂的制备, 该泡腾颗粒本身含有未涂布的有效组分

以实施例 1 的颗粒 A 作为泡腾颗粒并以西登那菲作为有效组分, 制备了本发明的片剂。

15 制备了三种类型的片剂, 其西登那菲剂量为 25 mg, 50 mg 和 100 mg, 分别有以下百分比组成:

成分	百分比组成
西登那非	14.7%
泡腾颗粒 A	23.8%
甘露醇粉末	24%
甘露醇颗粒	24%
交聚维酮	7%
碳酸一钠	2.4%
沉淀二氧化硅	1.8%
阿斯巴坦	1.3%
乙酰舒泛钾	0.7%
薄荷香料	0.23%
硬脂酸镁	0.07%

用旋转式制片机将所得混合物压片。

片剂直径分别为，25mg 剂量的片剂直径为 7mm，50mg 和 100mg 剂量的片剂直径为 10 mm。

- 5 25mg 剂量的片剂重 170mg，50mg 剂量的片剂重 340 mg，100mg 剂量的片剂重 680mg。

其硬度为 15-50 牛顿。

其在口中的崩解时间小于 60 秒。崩解时间按实施例 2 的方法测量。

这些片剂的口感是令人满意的。

10

实施例 6: 含有泡腾颗粒的片剂的制备，该泡腾颗粒本身含有未涂布的甲泼尼龙(剂量:5 mg)

制备了含有甲泼尼龙作为有效组分的泡腾颗粒。

按实施例 1 的方法制备这些颗粒，只是在粉末混合物中加入甲泼尼龙。所述

- 15 泡腾颗粒有以下百分比组成:

涂布的甲泼尼龙颗粒	9.825%
碳酸氢钠	45%
柠檬酸, 无水	35%
微晶纤维素	8.175%
蔗糖硬脂酸盐	2%

用于泡腾颗粒的涂布的甲泼尼龙颗粒有以下百分比组成:

甲泼尼龙	80%
沉淀二氧化硅	4%
Eudragit NE30D	16%

含有涂布的甲泼尼龙颗粒的泡腾颗粒被用于本发明的片剂，其甲泼尼龙含量为 5 mg 并有以下百分比组成：

成分	百分比组成
泡腾涂布的甲泼尼龙颗粒	50%
甘露醇颗粒	20%
甘露醇粉末	20%
交联羧甲纤维素	4%
沉淀二氧化硅	2%
阿斯巴坦	3%
桔子香料	0.9%
硬脂酸镁	0.1%

将上述各种成分混合并用旋转式制片机将所得混合物压片。

片剂直径为 8mm。

5 片剂重 200mg，其硬度为 15-40 牛顿。

其在口中的崩解时间小于 60 秒。崩解时间按实施例 2 的方法测量。

这些片剂的口感是令人满意的。

实施例 7: 含有泡腾颗粒的片剂的制备，该泡腾颗粒本身含有未涂布的甲泼尼龙(剂量:20 mg)

制备了含有甲泼尼龙作为有效组分的泡腾颗粒。

按实施例 1 的方法制备这些颗粒，只是在粉末混合物中加入甲泼尼龙。所述泡腾颗粒有以下百分比组成：

成分	百分比组成
涂布的甲泼尼龙颗粒	29.475%
碳酸氢钠	22.4%
柠檬酸, 无水	38.125%
微晶纤维素	8%
蔗糖硬脂酸盐	2%

用于泡腾颗粒的涂布的甲泼尼龙颗粒有以下百分比组成：

甲泼尼龙	80%
沉淀二氧化硅	4%
Eudragit NE30D	16%

含有涂布的甲泼尼龙颗粒的泡腾颗粒被用于本发明的片剂，其甲泼尼龙含量为 20 mg 并有以下百分比组成：

泡腾涂布的甲泼尼龙颗粒	41.67%
甘露醇颗粒	24.165%
甘露醇粉末	24.165%
交联羧甲纤维素	4%
沉淀二氧化硅	2%
阿斯巴坦	3%
桔子香料	0.9%
硬脂酸镁	0.1%

将上述各种成分混合并用旋转式制片机将所得混合物压片。

5 片剂直径为 10mm。

片剂重 300mg，其硬度为 15-40 牛顿。

其在口中的崩解时间小于 60 秒。崩解时间按实施例 2 的方法测量。

这些片剂的口感是令人满意的。