



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109562076 B

(45) 授权公告日 2022.01.28

(21) 申请号 201780048719.4

(73) 专利权人 BPSI控股有限责任公司

(22) 申请日 2017.07.26

地址 美国特拉华州

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 J·R·金贝儿 D·杜 J·特克伊

申请公布号 CN 109562076 A

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(43) 申请公布日 2019.04.02

代理人 封新琴

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

62/370,944 2016.08.04 US

A61K 9/34 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/00 (2006.01)

2019.02.02

A61K 9/20 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 9/28 (2006.01)

PCT/US2017/043923 2017.07.26

A61K 47/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 47/26 (2006.01)

W02018/026596 EN 2018.02.08

A61K 47/36 (2006.01)

审查员 秦林燕

权利要求书2页 说明书16页

(54) 发明名称

易于吞咽的涂层和涂覆有该涂层的底物

(57) 摘要

本发明涉及薄膜包衣组合物，其用于口服剂型例如压制片剂和含有水溶性聚合物和瓜尔豆胶的其它口服可摄取底物。薄膜包衣组合物可以直接施涂到底物上，或者在底物涂覆有底涂层之后施涂。在优选的方面，水溶性聚合物是纤维素聚合物或乙烯基聚合物。还公开了含有本发明的薄膜包衣组合物和涂覆的底物本身的含水悬浮液。所得涂覆的底物在湿表面上具有相对低的静摩擦系数和动摩擦系数，使得它们比现有技术的组合物更容易吞咽。

1. 粉末形式的薄膜包衣组合物,其由以下组成:

水溶性聚合物,所述水溶性聚合物选自:纤维素聚合物、乙烯基聚合物及它们的混合物,其中所述水溶性聚合物占干粉组合物的5wt%至35wt%;和

瓜尔豆胶,所述瓜尔豆胶的量为所述薄膜包衣组合物的4-25wt%,

助流剂、增塑剂和颜料中的一种或多种;以及

麦芽糊精,

所述瓜尔豆胶当以1%w/w浓度溶解于水中2小时的最小粘度为约700厘泊,基于Brookfield RVT粘度计在25°C测量,和所述瓜尔豆胶的存在量足以提供涂覆有含有所述薄膜包衣组合物的含水分散体的底物,从而重量增加为至少约0.25wt%,具有以下中的至少一种:

a) 小于约3的静摩擦系数;或

b) 小于约1.5的动摩擦系数。

2. 权利要求1的组合物,其中所述瓜尔豆胶占所述组合物的4-20wt%。

3. 权利要求1的组合物,其中所述纤维素聚合物是水溶性纤维素聚合物,其选自:羟丙甲纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠。

4. 权利要求1的组合物,其中所述乙烯基聚合物选自:聚乙烯醇,聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物6:4。

5. 权利要求3的组合物,其中所述水溶性纤维素聚合物是羟丙甲纤维素。

6. 权利要求5的组合物,其中当羟丙甲纤维素以2%wt/v解于水中时,其水溶液粘度为1、3、5、6、15或50厘泊。

7. 权利要求1的组合物,其中所述水溶性聚合物是纤维素聚合物,瓜尔豆胶的量是4-8wt%。

8. 权利要求1的组合物,其中所述水溶性聚合物是乙烯基聚合物,瓜尔豆胶的量是6-20wt%。

9. 权利要求1的组合物,其中所述助流剂是滑石。

10. 权利要求1的组合物,其中所述增塑剂包含中链甘油三酯。

11. 权利要求1的组合物,其中所述麦芽糊精占所述薄膜包衣组合物的0.1-80wt%。

12. 权利要求1的组合物,其中所述麦芽糊精占所述薄膜包衣组合物的5-60wt%。

13. 权利要求1的组合物,其中所述麦芽糊精的DE小于20。

14. 权利要求1的组合物,其中所述麦芽糊精的DE是11至14。

15. 权利要求1的组合物,其中所述水溶性聚合物占干粉组合物的10wt%至20wt%。

16. 权利要求1的组合物,其由以下组成:

10至20wt% 的水溶性聚合物;

4至20wt% 的瓜尔豆胶;

5至60wt% 的麦芽糊精;

10至20wt% 的助流剂;

2.5至10wt% 的增塑剂;和

4至32wt% 的颜料,

总和不超过所述组合物的100 wt%。

17. 权利要求1的组合物,其由以下组成:

10至20 wt% 的水溶性聚合物;

4至20 wt%的瓜尔豆胶;

50至80 wt%的麦芽糊精;

10至20 wt%的助流剂;和

2.5至10 wt%的增塑剂,

总和不超过所述组合物的100 wt%。

18. 含水分散体,其通过将权利要求1-17中任一项的组合物在水中混合制备。

19. 权利要求18所述的含水分散体,其中所述水处于环境温度。

20. 含水分散体,其包含权利要求1-17中任一项的组合物和水。

21. 权利要求18-20中任一项的含水分散体,其粘度小于约450厘泊。

22. 口服可摄取底物,其涂覆有权利要求18-21中任一项的含水分散体。

23. 权利要求22的口服可摄取底物,其中将包衣进行施涂从而重量增加为0.25%至5%。

24. 权利要求22的口服可摄取底物,其中将包衣进行施涂从而重量增加为1.0%至4.5%。

25. 权利要求22的口服可摄取底物,其中将包衣进行施涂从而重量增加为2.0%至4.0%。

26. 权利要求22的涂覆的口服可摄取底物,其具有小于约3.0的平均静摩擦系数和/或小于约1.5的动摩擦系数。

27. 降低口服可摄取底物的静摩擦系数和/或动摩擦系数的方法,所述方法包括:

将口服可摄取底物用包含水溶性聚合物和瓜尔豆胶的含水分散体涂覆,所述瓜尔豆胶当以1%w/w浓度溶解于水中2小时的最小粘度为约700厘泊,基于Brookfield RVT粘度计在25°C测量,和所述瓜尔豆胶的存在量足以提供涂覆有所述含水分散体的口服可摄取底物从而重量增加至少约0.25wt%,

由此降低涂覆的口服可摄取底物的静摩擦系数或动摩擦系数中的至少一种,其中涂覆的口服可摄取底物具有小于约3的静摩擦系数和/或小于约1.5的动摩擦系数,

其中所述含水分散体包含:含有水溶性聚合物和瓜尔豆胶的粉末形式的薄膜包衣组合物和水,

其中所述水溶性聚合物选自:纤维素聚合物、乙烯基聚合物及它们的混合物,所述水溶性聚合物占干粉组合物的5wt%至35wt%,所述瓜尔豆胶的量为所述薄膜包衣组合物的4-25wt%。

易于吞咽的涂层和涂覆有该涂层的底物

[0001] 1. 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求了2016年8月4日提交的美国临时申请No. 62/370,944的优先权权益，将其内容并入本申请以作参考。

2. 技术领域

[0003] 本发明涉及薄膜包衣制剂，其当涂覆在口服可摄取底物上时，允许这种涂覆的底物在潮湿时滑爽得多，因此相对于未涂覆的片剂或涂覆有现有技术的涂层的片剂更容易吞咽。本发明也涉及具有这种薄膜包衣的药物和营养底物及其制备方法。

3. 背景技术

[0004] 认识到用于口服可摄取底物的薄膜包衣为所得涂覆的药物和营养剂型带来许多益处。这些益处包括赋予品牌识别颜色和减少药物错误，以及通过提供对水蒸气和氧气的阻隔来改善剂型的稳定性。通常也期望所述涂层至少保持剂型相对于未包衣剂型的吞咽能力，特别是对于较大的片剂和胶囊。然而在该行业中，剂型的吞咽能力的改善仍然不能完全满足需要，特别是对于较大的剂型和在吞咽时具有困难的患者群体（例如老年和小儿群体）。

4. 发明内容

[0005] 令人惊讶地发现，包含水溶性聚合物和足以降低静摩擦或动摩擦或静摩擦和动摩擦的量的瓜尔豆胶（作为助滑剂）的薄膜包衣制剂形成具有可加工粘度的含水分散体，并且当所述含水分散体涂覆在口服可摄取底物上时，导致在湿润时即在摄取后，涂覆的底物具有相对低水平的静摩擦和动摩擦。与现有技术的涂覆的底物相比，由于相对低水平的静摩擦和动摩擦，使用本发明的薄膜包衣导致涂覆的底物更容易吞咽。

[0006] 本发明也涉及包含水溶性聚合物和瓜尔豆胶的全配方薄膜包衣系统。本发明进一步涉及包含水溶性聚合物和瓜尔豆胶的含水分散体；制备含水分散体的方法，所述方法将薄膜包衣材料（系统）分散在环境温度的水中，将口服可摄取底物薄膜用本申请所述涂层涂覆，即包含水溶性聚合物和瓜尔豆胶；以及用含水分散体涂覆底物的方法。

[0007] 在本发明的一方面，提供用于药物、营养和相关领域的干粉薄膜包衣组合物。干粉薄膜包衣组合物包括水溶性聚合物、瓜尔豆胶和任选的增塑剂、助流剂、颜料，和薄膜包衣制剂中常用的其它添加剂。在一些实施方式中，可以有利地将麦芽糊精添加到组合物中以降低含水分散体的粘度和/或增加涂覆的口服可摄取底物的光泽度。在本发明的优选方面，瓜尔豆胶的水平有利地保持在约3-25%或优选约4-20%的范围内。随着干薄膜包衣制剂中瓜尔豆胶水平的增加，包衣片剂的摩擦力降低；然而，将瓜尔豆胶浓度增加到约25wt%以上会导致含水分散体太粘稠而不能在许多情况下有效地用于涂覆口服可摄取底物。

[0008] 在本发明的另一方面，提供上述薄膜包衣组合物的含水分散体，含水分散体在水中制备，优选在环境温度的水。分散体优选包含约5%至约30%的非水成分含量。更进一步

的方面包括如下制备的涂覆的底物：将含水分散体作为薄膜包衣施涂到底物（例如口服固体剂型）上，任选地在底物上具有底涂层，直至达到所需的薄膜包衣厚度或重量增加。这种涂覆的底物可以包括一种或多种活性药物成分（API），并且这些API可以立即或在延长的时间段内在胃肠道中释放，这取决于整个制剂的特征。

[0009] 在本发明的优选方面，制备薄膜包衣，其当涂覆在口服可摄取底物上时，在湿润时分别具有小于3和1.5的静摩擦系数和动摩擦系数。本发明的薄膜包衣也是本发明另一方面的一部分，本发明的另一方面提供降低底物、优选口服片剂的静摩擦系数和动摩擦系数的方法。此外，由本发明的干粉薄膜包衣组合物制备的含水分散体的粘度不大于约450厘泊。涂覆的可摄取底物具有美观的外观和相对高的光泽度，并且没有裂缝、折痕和其它表面缺陷。涂层系统的这种性能组合明显优于现有技术和现有市售产品。

5. 具体实施方式

[0010] 出于的本发明目的，进一步说明以下术语的含义：

[0011] “口服可摄取底物”应理解为是指任何药学上可接受的剂型，例如片剂、胶囊、囊片等，或任何其它意在吞咽的兽医制品、营养品或糖果制品；

[0012] “干粉”应理解为是指触摸时相对干燥的粉末而不是基本没有液体内含物的粉末；

[0013] “环境温度”应理解为通常在约20°C (68°F) 至约30°C (86°F) +/- 3°C 范围内的温度；

[0014] “甘油(glycerin)”与“甘油(glycerol)”同义，“甘油酯(glycerol esters)”与甘油酯(glycerides)同义；和

[0015] 当用于修饰任何数值时，“约”应理解为包括可以变化约+/-10%的值。

[0016] 本发明的薄膜包衣组合物包含水溶性聚合物、瓜尔豆胶和任选的麦芽糊精、助流剂、颜料、表面活性剂或其它薄膜包衣辅料。根据本发明的这个主要方面，提供粉末形式的薄膜包衣组合物，所述薄膜包衣组合物含有水溶性聚合物；和瓜尔豆胶。瓜尔豆胶优选当以1% w/w 浓度溶解于水中2小时的最小粘度为约700厘泊，基于Brookfield RVT粘度计在25°C 测量。干燥薄膜包衣组合物中包括的瓜尔豆胶的量是如下量，该量足以提供涂覆有含有薄膜包衣组合物的含水分散体的底物（例如片剂），从而重量增加至少约0.25wt%，以赋予小于约3的静摩擦系数；或小于约1.5的动摩擦系数的一种或多种有益特性。

[0017] 水溶性聚合物可以是用于薄膜包衣领域的水溶性聚合物中的任一种。这些可包括水溶性纤维素聚合物、乙烯基聚合物或它们的组合。水溶性纤维素聚合物可包括羟丙甲纤维素（羟丙基甲基纤维素）、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠。优选等级的羟丙甲纤维是低粘度等级，例如当以2% wt/v 溶解于水中时，水溶液粘度为1、3、5、6、15或50厘泊的那些。水溶性乙烯基聚合物可包括源自具有不同取代和分子量的乙烯基单体的聚合物。水溶性乙烯基聚合物可以是均聚物（即由一种类型的乙烯基单体制成）或共聚物（即由一种或多种乙烯基单体和可能的其它类型的单体制成）。优选的水溶性乙烯基聚合物包括聚乙烯醇，聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物（例如Kolllicoat IR）和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物6:4（例如Kollidon VA-64）。优选地，水溶性聚合物具有足够小的粒度，优选小于250微米，以便于在形成含水涂层溶液时溶解到环境水中。这些聚合物中的两种或更多种可以一起使用。

[0018] 在大多数实施方式中，包括在本发明的粉末混合物中的水溶性聚合物的量为约

5wt%至约35wt%。在一些优选的实施方式中,其范围为约10%至约20%。当两种或更多种水溶性聚合物一起使用时,聚合物的总和为约5wt%至约35wt%,优选约10wt%至约30wt%。

[0019] 当包含足够的量时,瓜尔豆胶当作为薄膜包衣的一部分涂覆到口服可摄取底物上时赋予本发明的粉末混合物提高的滑爽性。虽然具有在其上施涂本发明薄膜包衣的片剂或其它底物具有薄膜包衣产品在干燥状态的预期物理性质,但与涂覆有现有技术薄膜包衣的片剂相比,具有本发明薄膜包衣的片剂当湿润时表现出静和/或动摩擦值显著降低。因此,摄取后,这种包衣片剂表现出提高的吞咽能力。

[0020] 瓜尔豆胶可以是药物和营养制品等中常用等级的任一种。优选较高粘度等级的瓜尔豆胶,例如,当以1%w/w浓度溶解于水中2小时时,当在Brookfield RVT粘度计上在25°C和20rpm测量时的最小粘度为约700厘泊的那些。或者,优选的较高粘度瓜尔豆胶等级当以1%w/w浓度溶解于水中并且在TA Instruments流变仪ARG2上在25°C和80/秒的剪切速率测量时具有约180厘泊的最小粘度。在大多数实施方式中,与不含本发明涂层的口服底物相比,本发明粉末混合物中包括的瓜尔豆胶的量足以减少静摩擦、动摩擦中的至少一种或静摩擦与动摩擦两者。在本发明的一些方面,改善的范围为至少约10%、更优选至少约20%。在进一步的实施方式中,瓜尔豆胶的量是如下量,该量提供涂覆本发明薄膜包衣的口服底物,其具有小于约3的静摩擦系数和/或小于约1.5的动摩擦系数中的至少一种;因为这样的值表示提高的滑爽/吞咽能力。

[0021] 鉴于上述,在本发明的许多方面,干粉组合物中包括的瓜尔豆胶的量为约3wt%至约25wt%。在一些优选的实施方式中,瓜尔豆胶的量范围为约4%至约20%。随着干膜包衣制剂中瓜尔豆胶水平的增加,包衣片剂的摩擦力降低。然而,将瓜尔豆胶浓度增加到约25wt%以上可导致含水分散体在大多数情况下过于粘稠而不能有效地用于涂覆口服可摄取底物。

[0022] 应理解,含水分散体的粘度也取决于薄膜包衣制剂在水中的浓度。粘度随着含水分散体中薄膜包衣浓度的增加而增加。优选含水分散体中薄膜包衣的浓度尽可能高,同时仍然是可泵送和可喷涂的以减少所需的涂覆时间并且提高生产率。含水分散体的粘度随着薄膜包衣中的瓜尔豆胶浓度和含水分散体中的薄膜包衣浓度的增加而增加。因此,含水分散体中的薄膜包衣浓度必须根据薄膜包衣中的瓜尔豆胶浓度来确定。如果在薄膜包衣分散体中使用较高的瓜尔豆胶浓度,即基于干粉成分的重量为大于20%的瓜尔豆胶量,则优选含水分散体中的较低浓度的薄膜包衣组合物,即约5%至约15%,使得含水分散体的粘度小于约450厘泊(cP)。如果在薄膜包衣组合物中使用较低的瓜尔豆胶浓度,即小于10%,则优选含水分散体中的较高浓度的薄膜包衣,即约15%至约25%,以使涂覆时间最小化并且使生产率最大化。

[0023] 含水分散体的粘度也取决于薄膜包衣制剂中所用聚合物的性质。当以相同浓度用于薄膜包衣制剂时,纤维素聚合物经常赋予比乙烯基聚合物高的溶液粘度。因此,在许多情况下,较高的瓜尔豆胶浓度可与乙烯基聚合物而不是纤维素聚合物一起用于薄膜包衣制剂中。参见下表:

聚合物类型	优选的瓜尔豆胶范围(wt%)
纤维素聚合物	约3-8

乙烯基聚合物	约6-20
--------	-------

[0025] 因此,在某些实施方式中,将优选使用瓜尔豆胶与乙烯基聚合物的组合使得瓜尔豆胶浓度可以最大化并且相应地使包衣片剂的摩擦力最小化,同时仍然允许含水分散体中的薄膜包衣浓度足够高,同时保持可加工的粘度,使得涂覆工艺会有效。纤维素聚合物和乙烯基聚合物两者均可用于相同的制剂中,并且从前述将会理解,瓜尔豆胶的量应该根据纤维素与乙烯基聚合物的比率而变化,以确保所得含水分散体(即含有薄膜包衣组合物)的粘度小于约450厘泊。因此,当使用纤维素聚合物和乙烯基聚合物的组合时,优选的瓜尔豆胶浓度在3-20%的范围内,这取决于纤维素聚合物和乙烯基聚合物的比率。

[0026] 麦芽糊精任选地用于降低含水分散体的粘度和/或增加涂覆的口服可摄取片剂的光泽度。麦芽糊精可以是药物和营养制品等中常用等级的任一种。优选葡萄糖当量(DE)<20的麦芽糊精。特别优选DE为11-14的麦芽糊精。葡萄糖当量值是淀粉-聚合物水解程度的量度,并且相应地,相对于葡萄糖(dextrose)(也称为葡萄糖(glucose)),存在于糖制品中的还原糖的量,以干基百分比表示。例如,DE为10的麦芽糊精将具有10%的还原的葡萄糖粉末(其DE为100)。在大多数实施方式中,当包括在本发明的粉末混合物中时麦芽糊精的含量为约0.1wt%至约80wt%。对于没有添加着色剂的制剂(即透明制剂),粉末混合物中麦芽糊精的优选量为约50%至约80%。对于添加颜料的制剂,粉末混合物中麦芽糊精的优选量为约5%至约60%。

[0027] 助流剂任选地用于帮助片剂相对于彼此流动,从而产生光滑的表面光洁度。优选的助流剂是滑石。助流剂(当存在时)的量将取决于需要,但在粉末混合物中的范围可大致为0.1%至约30%。优选地,该范围为约10%至约20%。

[0028] 任选使用增塑剂来帮助成膜。优选的增塑剂是已知可使水溶性纤维素聚合物或乙烯基聚合物增塑的那些,并且可包括聚乙二醇、甘油、三乙酸甘油酯、中链甘油三酯和中链甘油单酯/中链甘油二酯。优选中链甘油三酯。增塑剂(当存在时)的量将取决于需要,但在粉末混合物中可大致为约1wt%至约10wt%。优选地,该范围为约2.5%至约10%。

[0029] 颜料也进行任选添加并且可以是任何食品或药学上认可的颜料、遮光剂或染料。例如,颜料可以是铝色淀、氧化铁、二氧化钛、天然颜料或珠光颜料(例如以Candurin商品名出售的基于云母的颜料)。这种颜料的实例列于美国专利No.4543570中,将其内容并入本申请以作参考。当包括时,颜料可以在粉末混合物中使用的范围(按重量计)为约大于0至约40%颜料,优选地,约4%至约32%,并且更优选地,约7%至约30%。然而,将会理解,本发明的粉末混合物中使用的颜料的量是足以将外涂层的所需外观赋予待涂覆的底物表面的量或有效地将外涂层的所需外观赋予待涂覆的底物表面的量。

[0030] 此外,粉末混合物也可包括通常在薄膜包衣中发现的补充成分或辅助成分。这种辅料的非限制性列举包括表面活性剂、悬浮助剂、增甜剂、食用香料等,以及它们的混合物。

[0031] 粉末混合物使用本领域技术人员已知的标准干混或混合技术制备。例如,将成分单独称重,加入合适的装置中并且共混足够的时间直至得到基本均匀的成分的混合物。当然,实现这种基本均匀性所需的时间取决于所用的批量大小和设备。添加液体增塑剂例如中链甘油三酯和中链甘油单酯/中链甘油二酯,使得不会发生明显的附聚或分离。这可以通过将液体逐渐添加到干燥成分中同时共混来实现。也可以使用预混物,其中首先将液体增塑剂添加到一部分干燥成分中,然后添加剩余的干燥物质。预混物可以批量制备并且根据

需要使用以减少较小批次所需的混合时间。在所有情况下,当将液体增塑剂添加到干燥成分中时,必须将组分混合足够的时间以确保均匀性。

[0032] 如上所述,批量大小将根据需要而变化。合适的共混装置的非限制性列举包括扩散共混机,例如交叉流动、V型共混机或轮毂共混机,可购自Patterson-Kelly,或者可以使用对流共混机,例如Ruberg或CVM共混机,可分别购自Azo、Servolift和Readco。也可以如下实现上述制剂的共混:将成分加工成颗粒形式以通过包括但不限于湿法制丸块(wet massing)、流化床造粒、喷雾造粒和干法压实、碾压或压制药片的方法制备无尘颗粒状涂层组合物。其它共混方式对于本领域技术人员来说将是显而易见的。

[0033] 根据本发明的一些优选的干燥薄膜包衣组合物包括:

成分	wt%	优选
	约	约
水溶性聚合物	5-35	10-20
瓜尔豆胶	3-25	4-20
麦芽糊精	0-80	5-60 (着色制剂) 50-80 (未着色制剂)
助流剂	0-30	10-20
增塑剂	0-10	2.5-10
颜料	0-40	4-32
任选或辅助成分	0-20	---

[0034] [0035] 从上述表中将会理解,优选的干燥薄膜包衣组合物将包括如本申请所述的至少水溶性聚合物和瓜尔豆胶。其它成分(如果包括)将导致水溶性聚合物和瓜尔豆胶的量按比例减少,但两种组分仍然在本申请所述的范围内,使得干共混物中所有成分的总量为100wt%。

[0036] 出于说明而非限制的目的,可以如下形成具有约20%非水成分的含水分散体:将100份上文所述的共混粉末混合物分散到400份环境温度水中。将水称入合适的容器,即直径大约等于最终悬浮液深度的容器。将低剪切混合机(优选具有直径约为混合容器直径三分之一的混合叶片的那种)降低到水中并且打开以从容器边缘向下至混合叶片刚好上方周围产生涡流以防止夹带空气。将100份干燥薄膜包衣组合物以不过度积聚干粉的速率添加到涡流中。调节混合叶片的速度和深度以避免空气吸入悬浮液中从而避免发泡。将悬浮液以低速(优选350rpm或更小)搅拌足以确保形成均匀混合物的时间。使用上述批量大小作为指导,需要约45分钟的混合时间。然后准备悬浮液用于喷洒到药物底物等上。本领域技术人员也将认识到,有许多方法在水中制备基本均匀的固体混合物,本发明的范围从不取决于所使用的设备。预期合适的含水分散体中将含有约5%至约30%和优选约10%至约20%的非水成分。

[0037] 在本发明的又一实施方式中,提供涂覆有本发明的薄膜包衣制剂的口服可摄取底

物。涂覆的底物具有相对低的静摩擦系数和动摩擦系数以及美观的外观,即相对高的光泽度和不含颗粒物质的标志。

[0038] 如以下实施例将会描述的,方法包括将薄膜包衣组合物作为含水悬浮液施涂到口服可摄取底物的表面上。薄膜包衣可以作为通常用于涂覆这些制品的锅包衣或喷涂工艺的一部分施用。涂层的施涂量将取决于几个因素,包括薄膜包衣的性质和功能、待涂覆的底物和用于施涂涂层的设备等。在本发明的一些速释应用中,底物将是片剂并且将会涂覆至约0.25%至约5.0%的理论重量增加。优选地,理论重量增加是约1.0%至约4.5%,更优选地,理论重量增加是所述底物的约2.0wt%至约4.0wt%。如上所述,除了粉末混合物和水之外,本发明的涂料溶液也可包括辅助成分。出于本发明的目的,应理解“理论重量增加”和“重量增加”可互换地用于表示施涂到底物的薄膜包衣的量。工业的实践是在包衣锅中称量固定量的底物或片剂,将薄膜包衣分散体施涂到底物上,直至达到整批的所需重量增加,即0.5%。所得底物单独接受为具有0.5%的重量增加而不测量各底物。用于确定施涂到底物的薄膜包衣量的这种测量作为各底物和批次的理论重量增加而被接受。

[0039] 上述涂覆的口服可摄取底物也可包括口服可摄取底物和本发明的薄膜包衣之间的底涂层薄膜包衣。选择的底涂层优选地基于可食用薄膜包衣组合物,所述组合物与口服可摄取底物和本发明的涂层两者可相容并且粘附至口服可摄取底物和本发明的涂层两者。因此,本领域技术人员可以从各种药物或食品可接受的涂料中选择用作本发明中的底涂层。底涂层也施涂到底物上,以向口服可摄取底物提供约0.25%至约5.0%的重量增加。

[0040] 无论所采用的方法或薄膜包衣组合物中包括的具体物质如何,本发明的口服可摄取底物将包括含有水溶性聚合物和足量瓜尔豆胶的薄膜包衣,当与不含本发明涂层的口服底物相比时,所述瓜尔豆胶的量足以使静摩擦、动摩擦中的至少一种或静摩擦与动摩擦两者减少优选至少约10%。

[0041] 在本发明的另一个方面,提供减少口服可摄取底物例如压制片剂的静摩擦系数和/或动摩擦系数的方法。方法包括用含有水溶性聚合物和滑爽增强量的瓜尔豆胶的含水分散体涂覆底物,直到其上干燥的薄膜包衣的量是足以减少底物的静摩擦、动摩擦中的至少一种或静摩擦与动摩擦两者的量。换言之,方法包括施涂含有水溶性聚合物和瓜尔豆胶的薄膜包衣分散体,所述薄膜包衣分散体当以1% w/w浓度溶解于水中2小时时在Brookfield RVT粘度计上在25°C的最小粘度为约700厘泊,瓜尔豆胶的存在量足以提供口服可摄取底物,其涂覆有所述含水分散体从而重量增加至少约0.25wt%,同时使涂覆的口服可摄取底物的静摩擦系数和/或动摩擦系数减少。

[0042] 在优选的方面,将薄膜包衣施涂于底物,到底物的静摩擦系数小于约3和/或直至动摩擦系数小于约1.5。在许多实施方式中,施用含有约5%至约30%非水含量(即本发明的薄膜包衣组合物)的含水分散体,直至达到至少约0.25%的重量增加。优选地,由施用薄膜包衣分散体引起的底物重量增加为约5%或更少。

[0043] 6. 实施例

[0044] 以下实施例用于提供对本发明的进一步解释,但并不意味着以任何方式限制本发明的有效范围。所有成分均表示为wt%。除非另有说明,以下实施例中使用的瓜尔豆胶得到1%的水溶液,其中粘度等于约207厘泊,在TA Instruments ARG2流变仪上在25°C和80/秒的剪切速率测量。

[0045] 实施例1

[0046] 用于本发明的干涂层组合物的优选着色制剂如下：

组分	Wt %
麦芽糊精 (DE = 11-14)	36.5
滑石	15.0
羟丙甲纤维素, 5 cP 等级	7.5
羟丙甲纤维素, 15 cP 等级	7.5
[0047] 瓜尔豆胶	6.0
中链甘油三酯	2.5
二氧化钛	20.0
蓝色#2 铝色淀颜料	5.0
	100.0

[0048] 制备干薄膜包衣组合物：

[0049] 干薄膜包衣组合物如下制备：将所有干燥成分（麦芽糊精，滑石，羟丙甲纤维素，瓜尔豆胶，二氧化钛和蓝色#2铝色淀）加入实验室共混机中，共混5分钟直至产生均匀混合物。然后将唯一的液体组分中链甘油三酯逐渐加入干混合物中，并且在引入所有液体后将总的混合物共混另外2分钟。

[0050] 制备含水分散体：

[0051] 将干薄膜包衣组合物（100份）分散到400份环境温度水中，制成含有20% w/w 非水成分的含水涂料悬浮液。将水称量到直径大约等于最终分散体深度的容器中。将低剪切混合器降低到水中并且打开以产生从容器边缘向下到混合叶片刚好上方的涡流，以防止夹带空气。将100份干薄膜包衣组合物以不过度聚积干粉或泡沫的速率加入到涡流中。调节混合叶片的速度和深度以避免空气吸入悬浮液中从而避免发泡。将悬浮液在低速（350rpm或更小）搅拌45分钟，以形成适于涂覆的均匀含水分散体。所得含水分散体的粘度在剪切速率80/s时为213厘泊(cP)。

[0052] 涂覆片剂：

[0053] 将混合批量的50克10毫米圆形平面安慰剂片剂和950克10毫米双凸圆形安慰剂在配备有12英寸全穿孔锅的Labcoat I (O'Hara Technologies Inc., Canada) 中以8克/分钟的喷涂速率用实施例1的含水分散体涂覆。将理论涂层重量增加3.0%施用到片剂上。所得涂覆的片剂光滑、无粘性、有光泽、无裂缝或其它表面缺陷。

[0054] 测定静摩擦系数和动摩擦系数：

[0055] 通过测定平面片剂上的静摩擦系数和动摩擦系数来表征各薄膜包衣系统的湿滑性能。将0.5N法向力施重的三个片剂用Instron测试系统（5542, Instron, USA）以500mm/min 拖曳经过水饱和底物(SAS)。静摩擦系数是启动片剂运动所需的力与法向力之间的比率。动摩擦系数是片剂运动期间的平均力与法向力之间的比率。静摩擦和动摩擦平均值(n=5) 分别为2.553和1.455。

[0056] 实施例2

[0057] 用于本发明的干涂层组合物的优选未着色(透明)制剂如下:

组分	Wt %
麦芽糊精 (DE = 11-14)	61.5
滑石	15.0
羟丙甲纤维素, 5 cP 等级	7.5
羟丙甲纤维素, 15 cP 等级	7.5
瓜尔豆胶	6.0
中链甘油三酯	2.5
	100.0

[0059] 制备干薄膜包衣组合物:

[0060] 干薄膜包衣组合物如下制备:将所有干燥成分(麦芽糊精,滑石,羟丙甲纤维素,和瓜尔豆胶)加入实验室共混机中,共混5分钟直至产生均匀混合物。然后将唯一的液体组分中链甘油三酯逐渐加入干混合物中,并且在引入所有液体后将总的混合物共混另外2分钟。

[0061] 制备含水分散体:

[0062] 根据实施例1中描述的方法,将干薄膜包衣组合物(40份)分散到360份环境温度水中,制成含有10%w/w非水成分的含水涂料悬浮液。所得含水分散体的粘度在剪切速率80/s时为23cP。

[0063] 涂覆片剂:

[0064] 将混合批量的50克10毫米圆形平面安慰剂片剂和950克10毫米双凸圆形安慰剂在配备有12英寸全穿孔锅的Labcoat I (O' Hara Technologies Inc., Canada)中以8克/分钟的喷涂速率用实施例2的含水分散体涂覆。将理论涂层重量增加3.0%施用到片剂上。所得涂覆的片剂光滑、无粘性、有光泽、无裂缝或其它表面缺陷。

[0065] 测定静摩擦系数和动摩擦系数:

[0066] 根据实施例1的方法测定各薄膜包衣系统的湿滑性能。静摩擦和动摩擦平均值(n=5)分别为2.262和1.075。

[0067] 实施例3-4

[0068] 另外的本发明未着色制剂根据以下比率制备:

		实施例 3	实施例 4
组分		Wt %	Wt %
	麦芽糊精 (DE = 5)	76.0	74.0
[0069]	羧甲基纤维素钠	10.0	10.0
	瓜尔豆胶	4.0	6.0
	单辛癸酸甘油酯	10.0	10.0
		100.0	100.0

[0070] 对比例A-B

[0071] 对比的未着色制剂根据以下比率制备：

		对比例 A	对比例 B
组分		Wt %	Wt %
	麦芽糊精 (DE = 5)	79.0	78.0
[0072]	羧甲基纤维素钠	10.0	10.0
	瓜尔豆胶	1.0	2.0
	单辛癸酸甘油酯	10.0	10.0
		100.0	100.0

[0073] 含水分散体制剂和涂覆方法以与实施例2中所述类似的方式进行。实施例3-4和对比例A-B的平均静摩擦系数和动摩擦系数汇总于下表中。

实施例	瓜尔豆胶水平 (wt %)	静摩擦系数		动摩擦系数
		1	2	
[0074]	对比例 A	1	3.172	1.937
	对比例 B	2	3.025	1.824
	实施例 3	4	2.762	1.379
	实施例 4	6	2.741	1.215

[0075] 当瓜尔豆胶以4-6%存在时,静摩擦系数和动摩擦系数分别小于3和1.5,这表明滑爽/吞咽能力增强。当瓜尔豆胶水平处于1-2%水平时,静摩擦系数和动摩擦系数分别大于3和1.5,这表明滑爽/吞咽能力相对差。来自实施例3和4的所得涂覆的片剂也是光滑、无粘性、有光泽、无裂缝或其它表面缺陷。

[0076] 对比例C

[0077] 制备以下现有技术制剂用于比较：

组分	Wt %
羟丙基纤维素	42.0
[0078] 羟丙甲纤维素, 6 cP 等级	42.0
二氧化钛	<u>16.0</u>
	100.0

[0079] 根据实施例1中描述的方法,将12份该干粉制剂分散在88份水中。根据实施例1中描述的方法制备涂覆的片剂,并且完成摩擦分析。静摩擦和动摩擦平均值($n=5$)分别为3.454和1.769。

[0080] 对比例D

[0081] 制备以下现有技术制剂用于比较:

组分	Wt %
聚乙烯醇	45.52
滑石	20.00
[0082] 大豆卵磷脂	2.00
黄原胶	0.48
二氧化钛	<u>32.00</u>
	100.00

[0083] 根据实施例1中描述的方法,将20份该干粉制剂分散在80份水中。根据实施例1中描述的方法制备涂覆的片剂,并且完成摩擦分析。静摩擦系数和动摩擦系数的平均值($n=5$)分别为3.331和2.793。

[0084] 因此,对比例C和D(两者均不含瓜尔豆胶)的现有技术制剂的静摩擦系数和动摩擦系数分别大于3和1.5,这表明滑爽/吞咽能力相对差。

[0085] 实施例5-7

[0086] 薄膜包衣组合物和包含薄膜包衣组合物的含水分散体如下制备:使用聚乙烯醇作为水溶性聚合物,通过类似于实施例1中所述的方法制备。含水分散体和包衣片剂的性质进行类似地评估。

实施例	5	6	7
组分	Wt %	Wt %	Wt %
麦芽糊精	36.5	32.5	27.5
滑石	15.0	15.0	15.0
聚乙烯醇	15.0	15.0	15.0
瓜尔豆胶	6.0	10.0	15.0
中链甘油三酯	2.5	2.5	2.5
二氧化钛	25.0	25.0	25.0
[0087] 总计	100	100	100
性能			
含水分散体的在 20%固体、剪切速率 80/s 的粘度(厘泊)	33	93	296
涂覆工艺性能	通过	通过	通过
涂覆的片剂的定性外观	通过	通过	通过
静摩擦系数(涂覆的片剂)	2.32	2.22	2.06
动摩擦系数 (涂覆的片剂)	1.23	1.05	0.89

[0088] 实施例5-7表明静摩擦系数和动摩擦系数随着瓜尔豆胶浓度的增加而降低。“通过”的涂覆工艺性能表明含水分散体是可泵送的，并且涂层涂覆时没有喷枪堵塞、片剂粘连或工艺中断。“通过”的定性外观表明涂覆的片剂光滑、无粘性、有光泽、无裂缝或其它表面缺陷。

[0089] 实施例8-11

[0090] 薄膜包衣组合物和包含薄膜包衣组合物的含水分散体如下制备：使用聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物作为水溶性聚合物，通过类似于实施例1中所述的方法制备。含水分散体和包衣片剂的性质进行类似地评估。

实施例	8	9	10	11
组分	Wt %	Wt %	Wt %	Wt %
麦芽糊精	36.5	32.5	27.5	22.5
滑石	15.0	15.0	15.0	15.0
聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物	15.0	15.0	15.0	15.0
瓜尔豆胶	6.0	10.0	15.0	20.0
中链甘油三酯	2.5	2.5	2.5	2.5
二氧化钛	25.0	25.0	25.0	25.0
总计	100	100	100	100
性能				
含水分散体的在 20% 固体、剪切速率 80/s 的粘度(厘泊)	19	36	92	222
涂覆工艺性能	通过	通过	通过	通过
涂覆的片剂的定性外观	通过	通过	通过	通过
静摩擦系数(涂覆的片剂)	2.18	2.05	1.93	1.83
动摩擦系数 (涂覆的片剂)	1.24	1.17	1.00	0.95

[0091] [0092] 实施例8-11再次表明,静摩擦系数和动摩擦系数随着瓜尔豆胶浓度的增加而降低。“通过”的涂覆工艺性能表明含水分散体是可泵送的,并且涂层涂覆时没有喷枪堵塞、片剂粘连或工艺中断。“通过”的定性外观表明涂覆的片剂光滑、无粘性、有光泽、无裂缝或其它表面缺陷。

[0093] 实施例12-15

[0094] 薄膜包衣组合物和包含薄膜包衣组合物的含水分散体如下制备:使用聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物作为水溶性聚合物,通过类似于实施例1中所述的方法制备。含水分散体和包衣片剂的性质进行类似地评估。

实施例	12	13	14	15
组分	Wt %	Wt %	Wt %	Wt %
麦芽糊精	36.5	32.5	27.5	22.5
滑石	15.0	15.0	15.0	15.0
乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(6:4)	15.0	15.0	15.0	15.0
瓜尔豆胶	6.0	10.0	15.0	20.0
中链甘油三酯	2.5	2.5	2.5	2.5
二氧化钛	25.0	25.0	25.0	25.0
总计	100	100	100	100
性能				
含水分散体的在 20% 固体、剪切速率 80/s 的粘度(厘泊)	19	38	150	354
涂覆工艺性能	通过	通过	通过	通过
涂覆的片剂的定性外观	通过	通过	通过	通过
静摩擦系数(涂覆的片剂)	2.11	2.09	1.97	1.89
动摩擦系数 (涂覆的片剂)	1.20	1.13	1.04	1.00

[0095] [0096] 实施例12-15再次表明,静摩擦系数和动摩擦系数随着瓜尔豆胶浓度的增加而降低。“通过”的涂覆工艺性能表明含水分散体是可泵送的,并且涂层涂覆时没有喷枪堵塞、片剂粘连或工艺中断。“通过”的定性外观表明涂覆的片剂光滑、无粘性、有光泽、无裂缝或其它表面缺陷。

[0097] 实施例16-17

[0098] 薄膜包衣组合物和包含薄膜包衣组合物的含水分散体如下制备:使用羟乙基纤维素和羟丙基纤维素作为水溶性聚合物,通过类似于实施例1中所述的方法制备。含水分散体和包衣片剂的性质进行类似地评估。

[0099]

实施例	16	17
组分	Wt %	Wt %
麦芽糊精	36.5	36.5
滑石	15.0	15.0
羟乙基纤维素	15.0	
羟丙基纤维素		15.0
瓜尔豆胶	6.0	6.0
中链甘油三酯	2.5	2.5
二氧化钛	25.0	25.0
总计	100	100
性能		
含水分散体的在 20% 固体、剪切速率 80/s 的粘度(厘泊)	251	332
涂覆工艺性能	通过	通过
涂覆的片剂的定性外观	通过	通过
静摩擦系数(涂覆的片剂)	1.86	2.16
动摩擦系数 (涂覆的片剂)	0.80	1.06

[0100] 实施例16-17表明替代水溶性纤维素聚合物可以成功地使用。“通过”的涂覆工艺性能表明含水分散体是可泵送的，并且涂层涂覆时没有喷枪堵塞、片剂粘连或工艺中断。“通过”的定性外观表明涂覆的片剂光滑、无粘性、有光泽、无裂缝或其它表面缺陷。

[0101] 实施例18-20和对比例E

[0102] 薄膜包衣组合物和包含薄膜包衣组合物的含水分散体使用实施例1中所述的方法制备。含水分散体和包衣片剂的性质进行类似地评估。

[0103]

实施例	18	19	20	E
组分	Wt %	Wt %	Wt %	Wt %
麦芽糊精	63.5	12.0	9.5	61.5
滑石	15.0	20.5	20.5	15.0
羟丙甲纤维素, 5 cP 等级				7.5
羟丙甲纤维素, 6 cP 等级	5.0	10.0	10.0	
羟丙甲纤维素, 15 cP 等级	10.0			7.5
聚乙烯醇		15.0	17.5	
瓜尔豆胶	4.0	15.0	15.0	
瓜尔豆胶 (1%水溶液在 25°C 和剪切速率为 80/秒的粘度 = 56 cP)				6.0
中链甘油三酯	2.5	2.5	2.5	2.5
二氧化钛		20.0	20.0	
黄色#6 铝色淀		5.0		
蓝色#2 铝色淀			5.0	
总计	100	100	100	100
性能				
含水分散体的在 20% 固体、剪切速率 80/s 的粘度(厘泊)	*	348	339	354
涂覆工艺性能	通过	通过	通过	通过
涂覆的片剂的定性外观	通过	通过	通过	失败
静摩擦系数(涂覆的片剂)	2.08	2.38	2.35	2.61
动摩擦系数 (涂覆的片剂)	1.18	1.13	1.12	1.60

[0104] *在8%固体和剪切速率为80/秒的粘度为13.5厘泊。

[0105] 实施例18-20表明静摩擦系数和动摩擦系数分别低于所需的最大值3和1.5。“通过”的涂覆工艺性能表明含水分散体是可泵送的,并且涂层涂覆时没有喷枪堵塞、片剂粘连或工艺中断。“通过”的定性外观表明涂覆的片剂光滑、无粘性、有光泽、无裂缝或其它表面缺陷。含有低粘度瓜尔豆胶的对比例E得到涂覆的片剂的光泽度低并且发粘,因此外观测试失败。来自对比例E的所得涂覆的片剂的动摩擦系数也高于所需最大值1.5。

[0106] 实施例21-22

[0107] 另外的薄膜包衣组合物根据本发明制备。

[0108]

实施例	21	22
组分	Wt %	Wt %

滑石	30	25
羟丙甲纤维素,6cP等级	10	10
聚乙烯醇	17.5	17.5
瓜尔豆胶	15	15
中链甘油三酯	2.5	2.5
二氧化钛	20	25
蓝色#2铝色淀	5	5
总计	100	100

[0109] 虽然已经描述了目前认为是本发明优选实施方式的内容,但本领域技术人员将会认识到,在不脱离本发明的精神的情况下,可以对其进行改变和修改。意在要求保护落入本发明的真实范围内的所有这些改变和修改。