(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102711754 A
(43)申请公布日 2012.10.03

(21)申请号 201080024592.0

(22)申请日 2010.05.28

(30)优先权数据
0953607 2009.05.29 FR

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.11.28

(86)PCT申请的申请数据
PCT/FR2010/051039 2010.05.28

(87)PCT申请的公布数据
WO2010/136740 FR 2010.12.02

(71)申请人 弗拉梅技术公司
地址 法国韦尼雪

(72)发明人 卡特琳·卡斯唐 菲利普·凯斯

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 吴亦华 谢燕军

(51)Int.Cl.
A61K 31/403(2006.01)
A61K 9/50(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 26 页 附图 11 页

(54)发明名称

中空颗粒的制备方法及其应用

(57)摘要

本发明涉及一种中空颗粒的制备方法，其包含：1)特别是在流化床中，将包衣喷雾-沉积到在液体介质M中部分可溶解的基底上，所述包衣包含：-40至100重量%的至少一种在pH小于5的水中不溶的化合物，所述在pH小于5的水中不溶的化合物包含至少一种聚合物，和-60至0重量%的至少一种水溶性化合物，2)将部分基底萃取到介质M中，和3)将步骤2得到的颗粒干燥。本发明还涉及得到的中空颗粒及其特别是在漂浮药物组合物中的用途。

CN 102711754 A

1. 中空颗粒的制备方法，其包含：

1) 通过喷雾，特别是在流化床中，将包衣沉积到在液体介质 M 中部分可溶解的基底上，所述包衣包含：

-40 至 100 重量％的至少一种在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物，所述在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物包含至少一种聚合物，和

-60 至 0 重量％的至少一种水溶性化合物，

2) 将部分基底萃取到介质 M 中，和

3) 将步骤 2 得到的颗粒干燥。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物包含 30 至 100％的聚合物。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于包衣比率 TP_1 在 5 至 90％之间，优选在 10 至 60％之间，优选在 15 至 40％之间，包衣比率 TP_1 计算如下：

TP_1 ＝（包衣的重量 / 包衣颗粒的重量）×100

该值相对于干物质计算。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项权利要求的方法，其特征在于基底是选自蔗糖 (saccharose)、蔗糖 (sucrose)、糖球、甘露醇、麦芽糖醇、乳糖、氯化钠、氯化钾及其混合物的材料。

5. 根据权利要求 1 至 4 任一项权利要求的方法，其特征在于在 0.1 巴下测定的基底的等效体积平均直径大于或等于 50μm，优选在 50μm 至 1000μm 之间，或也优选在 50μm 至 500μm 之间。

6. 根据权利要求 1 至 5 任一项权利要求的方法，其特征在于在 pH 小于 5 的水中不溶的聚合物选自烷基纤维素类，更特别地为乙基纤维素、羧甲基乙基纤维素 (CMEC)、羧甲基纤维素；纤维素酯类，例如醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、醋酸苯三酸纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；(甲基) 丙烯酸共聚物；聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶；及其混合物。

7. 根据权利要求 1 至 6 任一项权利要求的方法，其特征在于在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物选自：在至少最高达 37℃下呈固态的蜡和脂肪，例如氢化植物油、甘油棕榈酸酯、甘油山萮酸酯；或者选自疏水性增塑剂，例如癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二甲酯、柠檬酸三丁酯及其混合物。

8. 根据权利要求 1 至 7 任一项权利要求的方法，其特征在于水溶性化合物选自乳糖、甘露醇、麦芽糖醇、糖类，以及聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)；羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠；异麦芽酮糖醇；麦芽糖糊精；泊洛沙姆；聚乙二醇；聚乙烯醇；乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物；黄原胶；阿拉伯胶；卡拉胶；瓜尔豆胶；角豆胶；琼脂；聚葡萄糖；甲基乙烯基醚和马来酸酐或马来酸共聚物，及其混合物；或者选自亲水性增塑剂，例如三醋酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、表面活性剂及其混合物。

9. 根据权利要求 1 至 8 任一项权利要求的方法，其特征在于包衣包含：

- 至少一种在 pH 小于 5 的水中不溶的成膜聚合物 P1，

- 至少一种水溶性聚合物 P2，和

- 至少一种增塑剂 PL。

10. 根据权利要求 1 至 8 任一项权利要求的方法，其特征在于包衣包含：

- 在中性 pH 带离子基团的亲水性聚合物 A，特别是选自醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯；（甲基）丙烯酸和（甲基）丙烯酸的（甲基）烷基酯的共聚物，及其混合物，和

- 疏水性化合物 B，其为固态晶体，熔点 $T_{fB} \geq 40℃$，优选 $T_{fB} \geq 50℃$，甚至更优选 $40℃ \leq T_{fB} \leq 90℃$，特别是选自氢化植物油、甘油三酯及其混合物，

-B/A 重量比在 0.25 至 1.5 之间，优选在 0.5 至 1 之间。

11. 能够通过权利要求 9 的方法得到的中空颗粒。

12. 能够通过权利要求 10 的方法得到的中空颗粒。

13. 根据权利要求 11 或 12 的中空颗粒用作至少一种食品、化妆品、植物药或药物活性成分支持体的用途，所述活性成分任选地被控释包衣保护。

14. 根据权利要求 11 或 12 的中空颗粒的用途，用于赋予包含所述中空颗粒的微粒根据说明书中定义的漂浮试验在 1 小时后大于或等于 50％的漂浮性 F。

15. 包含根据权利要求 11 或 12 的中空颗粒的包衣颗粒，在其表面上沉积有至少一种活性成分。

16. 根据权利要求 15 的包衣颗粒，其特征在于包衣颗粒被控释包衣覆盖。

17. 包含根据权利要求 15 或 16 的包衣颗粒的制剂。

中空颗粒的制备方法及其应用

发明领域

[0001] 本申请涉及中空颗粒的制备方法。其还涉及所述颗粒及其应用，特别是用于生产控制释放活性成分（特别是药物活性成分）的漂浮系统。

背景技术

[0002] 低密度颗粒的制剂已被设想用于各种应用，特别是用于胃滞留药物系统的药物应用。

[0003] 设想了两种方法，第一种是生产多孔颗粒，第二种是生产中空颗粒。

[0004] 因此，通过挤出/滚圆法可制备多孔纤维素基质(WO 91/18590)。通过使用聚丙烯泡沫粉末，A.Streubel等人(International Journal of Pharmaceutics 241(2002)279-292)通过溶剂蒸发法制备微粒。相同的技术也被用于聚碳酸酯[N.J.Joseph等人，Journal of Controlled Release 79(2002)71-79]。通过在旋转盘雾化塔内使用NaCl或蔗糖晶体于聚乳酸中的悬浮液，离心生成球形微滴，并用溶剂（氯仿）溶解晶体，从而形成微孔颗粒[Y.Senuma，Biomaterials 21(2000)1135-1144]。这些方法使用氯化溶剂。

[0005] 通过电动雾化法，制备多孔的D，L-丙交酯-乙交酯共聚物微粒[Jingwey Xie等人，Journal of Colloid and Interface Science，302(206)103-112]。

[0006] 使用这些技术，很难得到具有均匀形状和可重现孔隙度（基本上是封闭的孔隙度）的颗粒。为了克服这些难题，已设想制备中空颗粒而不是多孔颗粒。

[0007] 例如，描述了通过以下类型的技术制备海藻酸钙珠的方法：离子胶凝(R.Talukder和R.Fassihi，Drug Development and Industrial Pharmacy，vol.30，No.4(2004)pp.405-412)，或造粒(Y.Murata等人，European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics，50(2000)pp.221-226)。所得到的珠并不是都具有好的球形度和机械强度。它们不是只有一个中心腔，而是几个腔，其大小随工艺参数变化。腔室的尺寸越大，它们的形状越随机，并且机械强度越低。WO 99/20254描述用不含任何氯化溶剂的溶剂乳化-扩散法制备中空微球。但是，其难以调整所有的工艺参数来只获得中空颗粒，而不会同时生产出多孔颗粒乃至实心颗粒。

[0008] 因此，真正需要一种能制备具有均匀形状性质、可控粒度分布和良好机械强度性质的中空颗粒的方法。而且，这种颗粒具有良好的漂浮性质。

[0009] 发明简述

[0010] 值得赞扬的是，发明人发现一种制备具有所述理想性质的中空颗粒的简单方法。

[0011] 本发明还涉及所述中空颗粒及其应用，特别是用于生产能释放其表面上沉积的活性物质的漂浮系统。本发明还涉及所述的漂浮系统和基于该漂浮系统的药物组合物。

[0012] 附图简述

[0013] -图1图示制备本发明活性物质的控释微粒的不同步骤A至F；

[0014] -图2a和2b显示实施例1的固体微粒的扫描电子显微镜照片（放大100倍），分

别为俯视图和截面图。

[0015] －图 3a 和 3b 显示实施例 1 的中空微粒的扫描电子显微镜照片（放大 100 倍），分别为俯视图和截面图。

[0016] －图 4 显示实施例 2 所得固体颗粒的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0017] －图 5 显示实施例 2 所得中空支持体的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0018] －图 6 显示实施例 3 固体颗粒的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0019] －图 7 显示实施例 3 所得中空支持体的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0020] －图 8 显示实施例 4 所得缓释颗粒的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0021] －图 9 显示代表实施例 3 的颗粒（黑三角）、实施例 2（白方块）和实施例 3（白三角）制备的中空支持体保留在液体介质表面上的分数随时间变化的图。

[0022] －图 10 显示代表实施例 4（黑方块）、实施例 5（白方块）、实施例 6（黑菱形）和实施例 7（黑三角）的颗粒或中空支持体保留在液体介质表面上的分数随时间变化的图。

[0023] －图 11 显示代表实施例 4 的卡维地洛磷酸盐控释颗粒的体外溶出曲线的图。

[0024] －图 12 显示代表实施例 5 的卡维地洛磷酸盐控释颗粒的体外溶出曲线的图。

[0025] －图 13 显示代表实施例 6 的控释颗粒的体外溶出曲线的图。

[0026] －图 14 显示代表实施例 7 的控释颗粒的体外溶出曲线的图。

[0027] －图 15 显示实施例 8 所得中空支持体的双目显微镜照片（放大倍数为 3.2×1.6）。

[0028] －图 16 显示代表实施例 8 的控释颗粒的体外溶出曲线的图。

[0029] －图 17 显示实施例 9 所得固体颗粒的双目显微镜照片（放大倍数为 3.2×1.6）。

[0030] －图 18 显示实施例 9 所得中空支持体的双目显微镜照片（放大倍数为 3.2×1.6）。

[0031] －图 19 显示实施例 10 中使用的乙酰水杨酸基底。

[0032] －图 20 显示实施例 10 所得固体颗粒的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0033] －图 21 显示实施例 10 所得中空支持体的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0034] －图 22 显示实施例 11 中使用的乙酰水杨酸基底。

[0035] －图 23 显示实施例 11 所得固体颗粒的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0036] －图 24 显示实施例 11 所得中空支持体的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0037] －图 25 显示实施例 16 所得固体颗粒的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0038] －图 26 显示实施例 17 所得中空支持体的双目显微镜照片（放大倍数为 1.6×1.6）。

[0039] 发明详述

[0040] 定义

[0041] 根据欧洲药典（第 6.4 版第 02.09.34 章）的定义，“密度”是指轻敲后的表观密度。粉末的表观密度是每单位体积的平均质量，该体积包括粉末的固体分数、颗粒内孔隙度和颗粒间孔隙度。由于该值取决于测定方法，因此下面参照试验部分描述所用的方法。

[0042] 从本发明的含义和本发明公开的整体看，术语“活性成分”不仅涵盖了活性成分本身，还涵盖了其盐、对映异构体、同分异构体、溶剂化物或多晶型物。

[0043] 术语“包衣”或“膜包衣”用来指以完整且均匀的方式覆盖支持体或颗粒的层。

[0044] 当包衣允许活性成分的释放被改变、延迟或延缓时，则称其为“控释”。这种包衣已广泛记载于文献中，那些特别适用于本发明的包衣特别在专利申请 EP 0,709,087、WO 03/030878、EP 1,524,968、EP 1,524,969 和 PCT/FR2009/050719 中有记载，它们通过参考的方式被包括。

[0045] “中空颗粒”是指包含包衣的颗粒，所述包衣分隔出包含有单个空腔的内部中心部分，空腔的体积对应中心区体积的至少 20％，优选中心部分体积的至少 30％，优选至少 40％，优选至少 50％，优选至少 60％，优选至少 70％，优选至少 80％，优选至少 90％，优选约 100％。

[0046] “空腔”是指主要含空气的腔室。

[0047] 中空颗粒的制备方法：

[0048] 本发明涉及中空颗粒的制备方法，其包含：

[0049] 1) 将包衣沉积到在液体介质 M 中部分可溶解的基底上，所述包衣包含：

[0050] -40 至 100 重量％、优选 70 至 100 重量％的至少一种在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物，所述在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物包含至少一种聚合物，和

[0051] -60 至 0 重量％、优选 30 至 0 重量％的至少一种水溶性化合物，和

[0052] 2) 将部分基底萃取到介质 M 中，

[0053] 3) 任选地，将步骤 2 得到的颗粒干燥。

[0054] “在介质 M 中部分可溶解”是指基底至少有 50 重量％、优选至少 75 重量％和更优选至少 85 重量％可溶解于介质 M。有利地，50 重量％的基底在少于 48 小时、优选少于 24 小时和甚至更优选少于 12 小时内溶解。当然，这种溶解程度可通过改变部分溶解基底的介质 M 的温度来调整。

[0055] 步骤 1) 进行的包衣沉积是物理沉积，即包衣被应用时不包含新的共价键。因此，包衣的物理沉积不包含通过聚合作用的沉积。

[0056] 本发明的中空颗粒的制备方法在图 1 中图示，其中用字母 A、B 和 C 表示的产物代表分别在步骤 1)、2) 和 3) 结束时得到的产物。

[0057] 因此，在步骤 1) 结束时得到的固体颗粒 1 包含用层 3 包衣的基底 2。然后，萃取基底，所得产物 4 表示为 B。该产物 4 在由层 3 限定的其中心部分 5 中包含萃取介质 M。然后，该产物 4 在本发明的方法的步骤 3 中被干燥，以生产 C，一种包含由壳或包衣 8 分隔出中心空腔 7 的中空颗粒 6。基底是固体基底，其可以具有任意的几何形状。优选地，基底基本上是球形的。

[0058] 所以，本发明的主题是一种制备中空颗粒 6 的方法，其包含下列步骤：

[0059] 1) 将包衣 3 物理沉积到在液体介质 M 中部分溶解的基底 2 上，所述包衣 3 包含：

[0060] -40 至 100 重量％、优选 70 至 100 重量％的至少一种在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物，所述在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物包含至少一种聚合物，和

[0061] -60 至 0 重量％、优选 30 至 0 重量％的至少一种水溶性化合物，

[0062] 以获得包含由层 3 包衣的基底 2 的固体颗粒 1，

[0063] 2) 将上述颗粒 1 与所述液体 M 接触，使得通过溶出将全部或部分基底从颗粒 1 中萃取出来，以获得包含中心部分 5 的颗粒 4，其中被萃取的基底被萃取液 M 代替，并被层 3 分隔开，

[0064] 3) 干燥颗粒 4，以消除中心部分 5 中的萃取液 M，从而获得具有被包衣 8 围绕的单个空腔 7 的中空颗粒 6。

[0065] 优选地，包衣 3 在基底 2 上的物理沉积通过喷涂进行，优选在流化床中。

[0066] 优选地，所述的接触通过将颗粒 1 浸没到液体 M 中完成。在实践中，包衣的物理沉积通过将包衣溶液或包衣悬浮液喷涂到多个或一组基底个体颗粒上完成。

[0067] 根据一个特殊的实施方式，本发明的方法通过使用选自药用级的基底来实施，其包含特别是选自蔗糖 (saccharose)、蔗糖 (sucrose)、糖球、甘露醇、麦芽糖醇、乳糖、氯化钠、氯化钾及其混合物的材料。基底的组成中可包括其它组分，特别是填充剂、压缩剂、润滑剂、着色剂、粘合剂、崩解剂等。

[0068] 优选地，本发明的方法所使用的基底在 0.1 巴测定的等效体积平均直径 (equivalent volume mean diameter) 大于或等于 50μm，优选在 50μm 至 1000μm 之间，或也优选在 50μm 至 500μm 之间。

[0069] 介质 M 可以是任意的液体介质。优选使用食品、化妆品或药用级介质，从而可以将获得的中空颗粒用于这些领域。

[0070] 根据本发明的一个特殊实施方式，介质 M 是水性介质，优选不含有机溶剂。由于成本和可用性等显而易见的原因，使用水性介质 M 作为萃取介质是非常有利的。

[0071] 介质 M 使得至少基底部分溶出。优选地，在本发明方法的步骤 2) 中，至少 20 重量%、优选至少 30 重量%、优选至少 40 重量%、优选至少 50 重量%、优选至少 60 重量%、优选至少 70 重量%、优选至少 80 重量%、优选至少 90 重量%、优选约 100 重量%的基底被从颗粒 1 中萃取出。

[0072] 介质 M 有利地用表面活性剂补充，特别是阴离子、非离子或阳离子表面活性剂。使用这种表面活性剂是为了增加包衣颗粒的润湿性，以促进它们的渗透性，从而通过溶出萃取基底。此外，它可以限制包衣颗粒的聚集。

[0073] 根据包衣和所选基底的类型，所属领域的技术人员能选择最合适的介质 M 和表面活性剂。当然，优选使用适用于所设想的最终用途的表面活性剂级别。

[0074] 为了优化基底的萃取速度，如有需要可加热介质 M，或者如果基底的溶解是 pH 依赖的，可调节其 pH。

[0075] 基底的溶出可以是全部的，但也可以在其完成前停止溶出，以限制制备方法中该步骤的持续时间。

[0076] 本发明方法步骤 2) 中基底萃取的持续时间必须足以获得中空颗粒，即具有如前定义的单个中心腔的颗粒。

[0077] 根据本发明的一个特殊实施方式，根据本发明方法获得的中空颗粒的性质之一，是它们在所用介质中的漂浮能力。因此，基底的溶出必须足以获得具有适宜密度的中空颗粒，使得它们漂浮。

[0078] 应用于基底上的包衣数量必须足以使所得中空颗粒具有充分的机械强度。有利地，包衣的数量还必须少到足以使所述中空颗粒漂浮在其将应用的介质上。

[0079] 包衣的数量由基底的包衣比率或膜 - 包衣比率 TP_1 确定，计算如下：

[0080] TP_1 = (包衣的重量 / 包衣颗粒的重量) × 100

[0081] 该值相对于干物质计算。

[0082] 所表述的数值对应干物质。

[0083] 包衣比率 TP_1 在 5 至 90％之间，优选 10 至 60％之间，优选 15 至 40％之间。参照图 1，该包衣比率等于层 3 的重量除以颗粒 1 的重量，全部相对于不同的成分的干物质计算。

[0084] 该包衣比率 TP_1 使得所述中空颗粒的密度小于或等于 0.6g/mL，优选小于或等于 0.5g/mL，甚至更优选小于或等于 0.4g/mL。

[0085] 优选地，本发明的中空颗粒的包衣厚度大于或等于 5μm，优选大于或等于 10μm。

[0086] 包衣的其它性质有助于所属领域的技术人员选择后者。特别值得一提的是包衣的均匀性，即其在基底整个表面上的厚度不变，易于应用性，其自身被另一种相同或不同性质的包衣覆盖的适用性及其疏水性。

[0087] 根据基底的性质以及根据所设想的应用，包衣可以是各种各样的。

[0088] 在 pH 小于 5 的水中不溶的聚合物可选自所属领域的技术人员已知的通常用于控释的成膜聚合物，例如烷基纤维素类，更特别地为乙基纤维素、羧甲基乙基纤维素 (CMEC)、羧甲基纤维素；纤维素酯类，例如醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、醋酸苯三酸纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；(甲基) 丙烯酸共聚物，例如来自 Evonik(达姆施塔特) 的 Eudragit L、FS、S、RL、RS、RD、NE 族，或来自其它供应商的相同产品；聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯；虫胶。可单独使用这些聚合物，也可使用几种。

[0089] 根据一个有利的实施方式，在 pH 小于 5 的水中不溶的聚合物为包衣中 30 至 100％的在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物。

[0090] 在 pH 小于 5 的水中不溶的化合物可选自在至少最高达 37℃下呈固态的蜡和脂肪，例如氢化植物油、甘油棕榈酸酯、甘油山萮酸酯；或者选自疏水性增塑剂，例如癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二甲酯、柠檬酸三丁酯。

[0091] 水溶性化合物可选自性质已知的赋形剂，例如乳糖、甘露醇、麦芽糖醇和糖类，以及聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)；可溶性纤维素衍生物，例如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠；异麦芽酮糖醇 (isomalt)；麦芽糖糊精；泊洛沙姆；聚乙二醇；聚乙烯醇；乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物；黄原胶；阿拉伯胶；卡拉胶；瓜尔豆胶；角豆胶；琼脂；聚葡萄糖；甲基乙烯基醚和马来酸酐或马来酸共聚物，及其混合物；或者选自亲水性增塑剂，例如三醋酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、表面活性剂。当然，这些化合物可用作单一的可溶性化合物，更优选作为混合物。

[0092] 包衣还可包含填充剂、表面活性剂、着色剂等，以及所属领域的技术人员已知的任何其它赋形剂。

[0093] 根据一个有利的实施方式，用于基底的包衣可以是通常用作控释包衣的包衣。特别是在专利申请 EP 0,709,087、WO 03/030878、EP 1,524,968、EP 1,524,969 和 PCT/FR2009/050719 中描述的那些，它们通过参考方式被包括。

[0094] 因此，根据本发明的一个变型，包衣包含至少一种在 pH 小于 5 的水中不溶的成膜聚合物 P1、至少一种水溶性聚合物 P2、至少一种增塑剂 PL，以及任选的至少一种表面活性剂和 / 或润滑剂。

[0095] 更特别地，该包衣包含：

[0096] -50 至 90％的在 pH 小于 5 的水中不溶的成膜聚合物 P1，选自水不溶性纤维素衍生物，特别是乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、A 型或 B 型氨（甲基）丙烯酸酯共聚物 (ammonio(meth)acrylate copolymer)、乙烯和醋酸乙烯酯共聚物，及其混合物，

[0097] -2 至 25％、优选 5 至 15％的水溶性聚合物 P2，选自聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)；可溶性纤维素衍生物，例如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠；异麦芽酮糖醇；麦芽糖糊精；泊洛沙姆；聚乙二醇；聚乙烯醇；乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物；黄原胶；阿拉伯胶；卡拉胶；瓜尔豆胶；角豆胶；琼脂；聚葡萄糖；甲基乙烯基醚和马来酸酐或马来酸共聚物，及其混合物，该聚合物优选为聚乙烯吡咯烷酮；

[0098] -2 至 20％、优选 4 至 15％的增塑剂 PL，选自甘油酯、邻苯二甲酸酯、柠檬酸酯、癸二酸酯，特别是癸二酸二丁酯、十六醇酯、蓖麻油、聚乙二醇，及其混合物；

[0099] -0 至 20％、优选 2 至 15％的润滑剂和 / 或表面活性剂，选自硬脂酸镁或聚氧乙烯化的氢化蓖麻油，及其混合物。

[0100] 更特别地，在该包衣中，P1 选自乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、A 型或 B 型氨（甲基）丙烯酸酯共聚物、乙烯和醋酸乙烯酯共聚物，P2 优选是聚乙烯吡咯烷酮，且增塑剂 PL 优选是蓖麻油或癸二酸二丁酯。

[0101] 例如，该包衣可包含 50 至 90％的乙基纤维素、2 至 25％的聚乙烯吡咯烷酮和 2 至 20％的蓖麻油。

[0102] 根据本发明的另一个变型，包衣包含在中性 pH 下带离子基团的亲水性聚合物 A，以及为固态晶体的疏水性化合物 B，该疏水性化合物 B 的熔点 $T_{fB} \geqslant 40℃$，优选 $T_{fB} \geqslant 50℃$，更优选 $40℃ \leqslant T_{fB} \leqslant 90℃$，B/A 重量比在 0.25 至 1.5 之间，优选在 0.5 至 1 之间。

[0103] 更特别地，在所述包衣中，A 选自纤维素衍生物：醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯；（甲基）丙烯酸和（甲基）丙烯酸的（甲基）烷基酯的共聚物 (EUDRAGIT ® S 或 L)，及其混合物，且 B 选自氢化植物油、甘油三酯及其混合物。由于甘油三酯是改性的天然产物，因此应理解为甘油三酯可以包含少量的特别是单 - 和 / 或二甘油酯。

[0104] 根据另一个变型，P1、P2 和 PL 的量符合下列特点：干重 P1 相对于包衣总质量的质量分数为 40 至 90％，干重 P2/P1+P2 的质量分数为 15 至 60％，并且干重 PL/P1+PL 的质量分数为 1 至 30％。

[0105] 根据另一个变型，包衣包含至少由下列成分构成的物质：

[0106] - 相对于所述包衣总重 10 至 75 重量％的至少一种在 pH ＜ 5 的水中不溶的聚合物 A，

[0107] - 相对于所述包衣总重 25 至 90 重量％的至少一种具有在 5 至 7 的 pH 范围内的增溶 pH 值的聚合物 B，和

[0108] - 相对于所述包衣总重 0 至 25 重量％的至少一种增塑剂，

[0109] 所述聚合物 A 和 B 以聚合物 B/ 聚合物 A 至少等于 0.25 的重量比存在。

[0110] 聚合物 A 选自乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸纤维素、氨（甲基）丙烯酸酯共聚物（特别是 A 型或 B 型）、聚（甲基）丙烯酸酯及其混合物，且聚合物 B 选自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物，甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物，纤维素衍生物例如醋酸邻苯

二甲酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、醋酸苯三酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素，虫胶，聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯，及其混合物。

[0111] 优选地，该包衣至少由乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素或“A”或“B”型氨（甲基）丙烯酸酯共聚物与至少一种甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物或其混合物的混合物形成。

[0112] 该包衣通过用于颗粒包衣的任何标准方法来应用，特别是在流化床中通过喷雾包衣。

[0113] 本发明的方法包含对萃取基底后所得颗粒进行干燥的步骤 3)。

[0114] 根据一个特殊的实施方式，干燥步骤 3) 以两个顺序进行，第一个顺序是在通风烘箱中干燥，然后第二个顺序是在流化床中干燥。

[0115] 使用这种两个顺序的干燥可使干燥缓慢而温和地开始，不会引起中空颗粒之间的碰撞，以限制撕裂由溶解的基底周围的包衣形成的壳的任何风险。

[0116] 一旦包衣或壳被固化，中空颗粒可经受碰撞，而不会有撕裂的风险。所以，在流化床干燥器中完成干燥。

[0117] 本发明还涉及根据前述方法得到的中空颗粒。

[0118] 本发明的中空颗粒的机械强度小于 30％，优选小于 20％，更优选小于 10％，其通过脆性试验（在后面的试验部分给出）测定的脆性来确定。

[0119] 为确保中空颗粒能承受它们在使用过程中必须经历的撞击和各种压力，这样的机械强度是必要的。

[0120] 本发明的另一个主题涉及所述中空颗粒用作食品、化妆品、植物药或药物中活性物质或活性成分支持体的用途，所述活性物质任选地被控释包衣保护。

[0121] 该颗粒在图 1 的 D 和 F 中显示。在 D 中，显示表面沉积有活性成分的层 10 的中空颗粒 8。在 F 中，显示包含活性成分的层 10 的中空颗粒，活性成分的层 10 用控释包衣 14 覆盖。在该图中，提供将活性成分的层 10 与控释包衣 14 隔开的保护层 12，该保护层是任选的。

[0122] 活性成分被置于漂浮的核的表面上，任选地使用粘合剂，从而形成被控释包衣覆盖的活性成分的层。该粘合剂使得活性成分更好地粘附在中性支持体上。在所属领域的技术人员已知的各种粘合剂中，根据本发明的一个有利的实施方式使用水溶性聚合物，例如羟丙基纤维素（来自 Aqualon 的 Klucel）、羟丙基甲基纤维素（来自 BASF 的 Methocel）、聚维酮（来自 ISP 的 Plasdone 或来自 BASF 的 Kollidon）、多糖、阿拉伯胶、琼脂、角豆树胶和类似物的聚合物。所选粘合剂的性质可取决于其与活性成分的相容性。从定量的角度看，该粘合剂在活性成分的层中所用的比例为 5 至 95％，优选 5 至 50％，甚至更优选 5 至 20％。活性成分的层还可包含所属领域的技术人员使用的其它标准赋形剂。值得一提的特别是分散剂、表面活性剂、防腐剂、缓冲剂、保护剂、填充剂、着色剂及其混合物。

[0123] 中空颗粒可以被用于它们能漂浮的液体介质中。

[0124] 本发明的中空颗粒根据下文试验章节描述的漂浮试验所测定的漂浮性 F 有利地为在至少 1 小时后大于或等于 50％，优选在至少 4 小时后大于或等于 50％。

[0125] 这样，它们的表观密度小于或等于 0.6g/mL，优选小于或等于 0.5g/mL，甚至更优

选小于或等于 0.4g/mL。

[0126] 优选地，本发明方法所用的基底在 0.1 巴下测定的平均体积等效直径大于或等于 50μm，优选在 50μm 至 1000μm 之间，或也优选在 50μm 至 500um 之间。因此，本发明涉及包含前述中空颗粒的包衣颗粒，在包衣颗粒的表面上沉积至少一种活性物质，任选地用控释包衣覆盖。根据一个特殊的实施方式，这些包衣颗粒预期能漂浮。

[0127] 为允许这种漂浮，控释包衣的数量必须不能太大。该数量通过膜 - 包衣比率 TP_2 确定，TP_2 根据下列等式计算 ：

[0128] TP_2 =（控释包衣的重量 / 包衣颗粒的总重量）×100

[0129] 因此，参照图 1，可以看出 TP_2 等于层 14 的重量除以中空微粒 13 的总重量。

[0130] TP_2 在 5 至 50％之间，优选在在 10 至 40％之间，更优选在 15 至 30％之间。

[0131] 这样，包衣颗粒的表观密度小于或等于 0.7g/mL，优选小于或等于 0.6g/mL，更优选小于或等于 0.5g/mL。

[0132] 本发明还涉及包含包衣颗粒的制剂，该包衣颗粒含有至少一种活性成分，以及任选地置于上述中空颗粒表面上的所述活性成分的控释包衣。

[0133] 在这些制剂中，包衣颗粒在 0.1 巴下测定的等效体积平均直径在 50 至 4000μm 之间，特别是落入下列一种范围之间 ：50 至 500μm，500 至 1000μm，1000 至 4000μm。

[0134] 本发明活性组合物的一个特别有用的应用，是在药物领域其可用来增加某些活性成分在胃内的滞留时间，从而优化它们的生物利用度。

[0135] 已知用来增加胃内滞留时间的方案是使用能在胃液表面漂浮的药物组合物。具有该性质的组合物特别是在申请人在同日以 No.0953601 提交的专利申请中有描述。

[0136] 因此，本发明涉及一种如前所述包含多个本发明颗粒的多颗粒组合物，其中活性成分是药物活性成分。

[0137] 药物活性成分

[0138] 该药物组合物对于吸收窗短或优先在胃内吸收的活性成分特别有利。它们还对于在胃内具有局部活性的活性成分有利。

[0139] 控释包衣

[0140] 控释包衣通过所属领域的技术人员已知的技术用于颗粒，例如通过在流化床中喷雾包衣的技术。

[0141] 赋予控制释放的任何类型的包衣均可用于本发明的药物组合物。特别值得一提的包衣特别是在专利申请 EP 0,709,087、WO 03/030878、EP 1,524,968、EP 1,524,969 和 PCT/FR2009/050719 中有记载，它们通过参考的方式被包括。所属领域的技术人员能调节包衣的性质和膜 - 包衣的比率，以获得理想的溶出曲线。

[0142] 因此，根据本发明的一个变型，控释包衣包含 ：

[0143] - 至少一种水不溶性成膜聚合物 P1，选自非水溶性纤维素衍生物，特别是乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素 ；A 型或 B 型氨（甲基）丙烯酸酯共聚物 ；乙烯和醋酸乙烯酯共聚物 ；及其混合物，

[0144] - 至少一种水溶性聚合物 P2，选自聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) ；可溶性纤维素衍生物，例如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素钠 ；异麦芽酮糖醇 ；麦芽糊精 ；泊洛沙姆 ；聚乙二醇 ；聚乙烯醇 ；乙烯吡

咯烷酮 / 乙烯醋酸酯共聚物 ;黄原胶 ;阿拉伯胶 ;卡拉胶 ;瓜尔胶 ;角豆树胶 ;琼脂 ;聚葡萄糖 ;甲基乙烯基醚和马来酸酐或马来酸共聚物 ;及其混合物,该聚合物优选为聚乙烯吡咯烷酮 ;

[0145] - 至少一种增塑剂 PL,选自甘油酯、邻苯二甲酸酯、柠檬酸酯、癸二酸酯,特别是癸二酸二丁酯、十六醇酯、蓖麻油、聚乙二醇,及其混合物 ;和

[0146] - 任选地至少一种表面活性剂和 / 或润滑剂,选自硬脂酸镁或聚氧乙烯化氢化蓖麻油,及其混合物。

[0147] 更特别地,该包衣可包含 :

[0148] -50 至 90%的水不溶性成膜聚合物 P1,

[0149] -2 至 25%、优选 5 至 15%的水溶性聚合物 P2,

[0150] -2 至 20%、优选 4 至 15%的增塑剂 PL,和

[0151] -0 至 20%、优选 2 至 15%的润滑剂和 / 或表面活性剂。

[0152] 更特别地,在该包衣中,P1 选自乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、A 型或 B 型氨 (甲基) 丙烯酸酯共聚物、乙烯和醋酸乙烯酯共聚物,P2 优选是聚乙烯吡咯烷酮,且增塑剂 PL 优选是蓖麻油或癸二酸二丁酯。

[0153] 例如,该包衣可包含 50 至 90%的乙基纤维素、2 至 25%的聚乙烯吡咯烷酮和 2 至 20%的蓖麻油。

[0154] 根据本发明的另一个变型,控释包衣包含在中性 pH 带离子基团的亲水性聚合物 A,以及为固态晶体的疏水性化合物 B,该疏水性化合物 B 的熔点 $T_{fB} \geq 40℃$,优选 $T_{fB} \geq 50℃$,更优选 $40℃ \leqslant T_{fB} \leqslant 90℃$,B/A 重量比在 0.25 至 1.5 之间,优选在 0.5 至 1 之间。

[0155] 包衣使得活性成分既可延迟释放又可控制释放。更特别地,在该包衣中,A 选自纤维素衍生物 :醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 ;(甲基) 丙烯酸和 (甲基) 丙烯酸烷基 (甲基) 酯共聚物 (EUDRAGIT®S 或 L) 及其混合物,且 B 选自氢化植物油、甘油三酯及其混合物。由于甘油三酯是改性的天然产物,因此应理解为甘油三酯可以包含少量的特别是单 - 和 / 或二甘油酯。

[0156] 根据另一个变型,P1、P2 和 PL 的量符合下列性质 :干重 P1 相对于包衣总质量的质量分数为 40 至 90%,干重 P2/P1+P2 的质量分数为 15 至 60%,并且干重 PL/P1+PL 的质量分数为 1 至 30%。

[0157] 根据另一个变型,包含基底的控释包衣至少由下列成分构成 :

[0158] - 相对于所述包衣总重 10 至 75 重量%的至少一种在水中不溶的聚合物 A,

[0159] - 相对于所述包衣总重 25 至 90 重量%的至少一种增溶 pH 值在 5 至 7 的 pH 范围内变化的聚合物 B,和

[0160] - 相对于所述包衣总重 0 至 25 重量%的至少一种增塑剂,

[0161] 所述聚合物 A 和 B 以聚合物 B/ 聚合物 A 至少等于 0.25 的重量比存在。

[0162] 聚合物 A 选自乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸纤维素、A 型或 B 型氨 (甲基) 丙烯酸酯共聚物、聚 (甲基) 丙烯酸酯及其混合物,且聚合物 B 选自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物,甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物,纤维素衍生物,例如醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、醋酸苯三酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙基

甲基纤维素琥珀酸酯、虫胶、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯，及其混合物。

[0163] 优选地，该包衣至少由乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素或“A”或“B”型氨（甲基）丙烯酸酯共聚物，与至少一种甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物或其混合物的混合物形成。

[0164] 根据本发明的一个特殊实施方式，在活性成分的层和控释包衣层之间可能需要应用附加层，用以保护活性成分，特别是相对于的氧气或空气湿度，和 / 或包衣层的成分之一。该附加层可用所属领域的技术人员已知的技术（例如在流化床中通过喷雾包衣技术）以几个重量百分比的速率应用，并且主要由选自所属领域的技术人员已知具保护作用的聚合物的成膜聚合物组成，例如 Colorcon 有限公司 (Dartford UK) 提供的羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇聚合物。

[0165] 因此，根据包衣及其组成的选择，有可能调整活性成分的释放，同时保留其漂浮性质，并因此使这种释放与在胃内的滞留时间以及活性成分的吸收动力学更好地同步。此外，很明显这些系统与基于溶胀和胶凝基质或甚至是泡腾介质的系统相比更有利：一旦被浸泡，包衣颗粒的尺寸几乎保持恒定，保证了释放的控制和重现性，漂浮是立即的，不需要水化、溶胀或泡腾反应的时段，在该时段内剂型不会漂浮，并且有排出幽门的风险。

[0166] 本发明的药物组合物以口服给药的小袋、明胶胶囊、悬浮液、片剂或口腔分散片形式提供。除了前面描述的微粒，其可包含所属领域的技术人员已知的赋形剂，例如特别是压缩剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、稠化剂、助流剂、着色剂、甜味剂等。

[0167] 本发明还涉及一种治疗方法，其基本上包括通过口服途径施予本发明的组合物。

[0168] 多颗粒组合物的制备方法

[0169] 本发明的多颗粒组合物可根据包含下列连续步骤的方法制备：

[0170] a) 选择根据本发明的中空颗粒；

[0171] b) 将活性成分，任选地在粘合剂的存在下，应用于中空颗粒上；

[0172] c) 任选地在步骤 b) 获得的颗粒上应用保护包衣，

[0173] d) 在步骤 b) 或 c) 获得的颗粒上应用控释包衣。

[0174] 该制备方法在图 1 中用图解表示，在步骤 a) 至 c) 结束时获得的每个产物分别在 C 至 F 中表示。因此，选择中空颗粒 6。活性成分的层 10 沉积在后者的表面上，并得到包含活性成分的中空颗粒 9。保护包衣 12 被应用于这些颗粒 9 的表面，以得到 E 中显示的颗粒 11，最后，在步骤 d) 中，应用控释包衣 14，并因此得到包含控释活性成分的中空颗粒 13，见图 1 的 F。

[0175] 根据本发明的一个特殊实施方式，在活性成分的层和控释包衣层之间可能需要应用附加层，用以保护活性成分，特别是相对于的氧气或空气湿度，和 / 或包衣层的成分之一。该附加层可用所属领域的技术人员已知的技术（例如在流化床中通过喷雾包衣技术）以几个重量百分比的速率应用，并且主要由选自所属领域的技术人员已知具保护作用的聚合物的成膜聚合物组成，例如 Colorcon 有限公司 (Dartford UK) 提供的羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇聚合物。

[0176] 该方法可任选地包含与赋形剂混合的附加步骤，任选地其次为压制步骤。

[0177] 步骤 a) 的中空颗粒的选择根据上述性质进行，即它们的密度、大小、机械阻力。

[0178] 步骤 b)、c) 和 d) 通过标准颗粒包衣技术进行，特别是在流化床中通过喷雾包衣。

[0179] 该制备过程很容易在任何类型的包衣微粒装置中进行。

[0180] 本发明通过使用以下的实施例和附图更详细地加以说明，这些实施例和附图是非限制性的，并且以仅供说明的方式给予。

[0181] 试验：

[0182] 轻敲后表观密度的测定

[0183] 该测定方法基于欧洲药典第 6.4 版第 02.09.34 章所记载的表观体积试验。该仪器由从 3mm 高 250mL 测量圆筒能每分钟进行 250 次降落的轻敲装置组成。将 100.0g 粉末引入到干燥的圆筒中。如果相应的体积大于 250cm^3，那么仅引入 50g 的量。在进行 1250 次降落后，读取粉末的体积。引入质量与体积读数之间的比率对应于轻敲表观密度，用 g/mL 表示。

[0184] 等效体积平均直径 D(4 ;3) 的测定

[0185] 根据所表征的尺寸规模，用激光衍射或筛分析来测定等效体积平均直径。

[0186] 最高达 1000μm 尺寸的粒径分布通过激光衍射用装有干燥粉末取样器的 Mastersizer 2000 装置测定。等效体积平均直径或 D(4 ;3) 根据下式用由宽范围测定的粒度分布计算：

[0187] $D(4;3) = \Sigma (d^4) / \Sigma (d^3)$

[0188] 对于大于 1000μm 的尺寸，使用分析筛法。通过参考欧洲药典第 6.4 版第 02.09.38 章，所属领域的技术人员很容易挑选筛。

[0189] 脆性测定

[0190] 脆性试验包括使用干模式的激光粒度测定仪先在 0.1 巴（即 $D_{0.1}$），然后在 2 巴（即 D_2）的压力下测定直径 D(4 ;3)，脆性等于：

[0191] $$\frac{D0.1 - D2}{D0.1} \times 100$$

[0192] 漂浮性 F 的测定

[0193] 使用漂浮试验测定药物组合物或其组分（微包衣颗粒、漂浮的核）的性能，这既可以评估它们在被浸泡水性介质表面的漂浮能力，又能评估它们通过搅拌介质被送至容器底部后回到表面的能力。该试验包括将 300 至 500mg 待测试产物倒入 500mL 含 0.5 重量％吐温 80 表面活性剂的常态 0.1N 盐酸溶液中，试验期间保持在 37℃。使用例如欧洲药典所述桨溶解试验 (paddle dissolutest) 的溶解装置。为使产物全部浸泡，用小铲 (spatula) 用力搅拌介质。然后，在观察期间将搅拌调整到 50rpm。在 1 小时、4 小时、6 小时和 / 或 8 小时后，除去漂浮的颗粒并称重（得到质量 Mf），收集沉降的颗粒并称重（得到质量 Mc），计算下值：

[0194] $F = (Mf/Mc+Mt) \times 100$

[0195] 如果本发明的药物组合物在 1 小时后，优选 4 小时后，更优选 6 小时后，甚至更优选 8 小时后的 F 大于或等于 50％，那么就被称为“漂浮系统”。

[0196] 卡维地洛磷酸盐溶出度的测定

[0197] 通过测定 0.5cm 的比色皿在波长 285nm 的 UV 吸光度，并与事先建立的测试图比较来监测卡维地洛磷酸盐在 0.1N HCl 介质中的溶出度。每个溶出装置容器内，将对应于约 80mg 卡维地洛磷酸盐的一些颗粒倒入 900mL 的介质中，溶出装置装有以 100rpm 旋转的搅拌

桨（欧洲药典的溶出装置 II），并保持在 37℃。在预定的间隔自动取样，并在读取吸光度后再循环。

[0198] 盐酸二甲双胍溶出度的测定

[0199] 通过测定 0.1cm 的比色皿在波长 232nm 的 UV 吸光度，并与事先建立的校正曲线比较来监测盐酸二甲双胍在 0.1N HCl+0.5％吐温 20 介质中的溶出度，。每个溶出装置容器内，将对应约 500mg 盐酸二甲双胍的一些颗粒倒入 900mL 的介质中，溶出装置装有以 100rpm 旋转的搅拌桨（欧洲药典的溶出装置 II），并保持在 37℃。在预定的间隔自动取样，并在读取吸光度后再循环。

实施例

[0200] 在实施例中，使用了下列缩写：

[0201] -Plasdone K29/32：聚乙烯吡咯烷酮，由 ISP 销售

[0202] -Ethocel 7premium：乙基纤维素，由 Dow Chemicals 销售

[0203] -TEC：柠檬酸三乙酯，由 Morflex 销售

[0204] -Eudragit L 100-55：甲基丙烯酸 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物，由 Evonik 销售

[0205] -Lubritab：氢化植物油 / 氢化油，由 JRS Pharma 销售

[0206] -Oil Blue N：蒽醌，由 Sigma Aldrich 销售

[0207] 实施例 1：中空球形支持体的制备

[0208] 向含有 2250g 丙酮和 1500g 异丙醇的反应器中搅拌加入 222gEthocel 7premium、24g 蓖麻油、24g Plasdone K29/32 和 30g 硬脂酸镁。使用来自 GEA-Niro 的 Combi-Coata 流化床，将所有制剂喷雾到 300g 盐结晶 (NaCl) 上，即 TP1 膜 - 包衣比率为 50％。通过这种方式，得到 582g 微粒。所得固体微粒用扫描电子显微镜观察（放大倍数 ×100），并对这些微粒中的一个进行整体（图 2a）和截面（图 2b）拍照。

[0209] 将保持在 37℃以 100rpm 用桨搅拌的 1L KH_2PO_4 缓冲液 (0.05M Ph7.4) 加入到 1L 不锈钢烧杯中。将 500mg 前面得到的微粒倒入该溶出介质中。

[0210] 在 22h 后，使微粒过 100μm 筛，然后在通风烘箱中 40℃下干燥 15h。所得中空支持体用扫描电子显微镜观察（放大倍数 ×100），并对这些中空支持体中的一个进行整体（图 3a）和截面（图 3b）拍照。最初的盐含量全部溶解，同时保持了包衣的完整性。直径约为 1000μm。

[0211] 实施例 2：中空球形支持体的制备

[0212] 向盛有 2160g 热异丙醇的反应器中搅拌加入 142.80g Eudragit L100-55、94.80g Lubritab 和 2.40g Oil Blue N。使用 GLATT GPCG1-1 流化床装置将该混合物喷雾到 560g Suglets 250-355μm 上（糖球），直到 TP1 膜 - 包衣比率为 30％。通过这种方式，得到 795.5g 固体微粒。将所得的固体微粒用双目显微镜观察（放大倍数 1.6×1.6）并拍照（图 4）。

[0213] 通过该方式得到的微粒的表观密度根据上述方法测定等于 0.814g/cm^3。

[0214] 参照上述试验，通过装有 Malvern Sirocco 2000 干模式组件的激光粒度测定仪，得到固体微粒在 0.1 巴和 2 巴的体积平均直径以及脆性。

[0215]

压力（巴）	直径[4;3]（μm）
0.1	364
2	365
脆性:	0%

[0216] 将 4L 0.1N HCl 加入到 10L 不锈钢烧杯中，并添加 20g Lutrol F68。将 750g 前面得到的颗粒倒入该溶出介质中。将介质保持在室温，并使用螺旋桨式搅拌器以 200rpm 搅拌 24h。在溶出过程中，于时间 t = 0、t = 18h 和 t = 24h 测定悬浮液中的折射率和糖浓度。

[0217] 所得结果见下表：

[0218]

	折射率	悬浮液中的糖浓度（g/L）	%溶解的糖
0	1.3340	0	0.0
18h	1.3350	7.58	5.8
24h	1.3475	111.75	85.1

[0219] 在 24h 后，将微粒过 100μm 筛，然后在通风烘箱中 40℃干燥 2.5h。在离开通风烘箱时，回收了 598.9g 颗粒，在 Glatt GPCG1.1 流化床装置中再次干燥 6 小时 40 分钟。这样得到 303.9g 中空支持体，将其过 630μm 筛布。得到 285.4g 直径＜ 630μm 的中空支持体。

[0220] 将得到的中空支持体用双目显微镜观察（放大倍数 1.6×1.6）并拍照。所得照片见图 5。绝大多数的初始糖含量被溶解，同时保持了颗粒的完整性。

[0221] 通过该方式得到的中空支持体的表观密度根据上述方法测定等于 0.361g/cm^3。

[0222] 参照上述试验，通过装有 Malvern Sirocco 2000 干模式组件的激光粒度测定仪，得到中空支持体在 0.1 巴和 2 巴的体积平均直径以及脆性。其脆性低，且得到接近固体微粒的平均直径。

[0223]

压力（巴）	直径[4;3]（μm）
0.1	381
2	361
脆性:	5%

[0224] 根据上述试验，将所得的 300mg 中空支持体在 0.1N HCl+0.5 重量%吐温 80 中进行漂浮试验（下表）。在 6h 后，90%中空支持体仍然保留在水性介质的表面。图 9 中带白方块的曲线表示在水性介质表面的中空支持体百分数随时间变化。

[0225]

时间（h）	在水性介质表面上的中空支持体百分数
0	100%
0.5	95%
1	95%
1.5	95%
2	95%
3	95%
3.5	95%
4	90%
5.5	90%
6	90%

[0226] 实施例 3：中空球形支持体的制备

[0227] 将 9.6g Cremophor RH40 和 24g 蓖麻油搅拌溶解于盛在 5L 烧杯中的 1518g 丙酮和 966g 异丙醇。先加入 33.6g Plasdone K29-32，然后加入 172.8g Ethocel 20。接着，加入 276g 水。使用 GLATT GPCG1-1 流化床装置将该混合物喷雾到 560g Suglets 250-355μm（糖球）上，直到达到 30％的膜 - 包衣比率。通过该方式，得到 795.50g 固体微粒。

[0228] 将所得的固体微粒用双目显微镜观察（放大倍数 1.6×1.6）并拍照。所得照片见图 6。

[0229] 参照上述试验，通过装有 Malvern Sirocco 2000 干模式组件的激光粒度测定仪，得到固体微粒在 0.1 巴和 2 巴的等效体积平均直径以及脆性。

[0230]

压力（巴）	直径[4;3]（μm）
0.1	366
2	366
脆性：	0%

[0231] 通过该方式得到的微粒的表观密度等于 0.788g/cm^3。

[0232] 漂浮试验在 pH 4.5 缓冲液 +0.5％吐温中进行。大多数颗粒立即下沉。图 9 中带黑三角的曲线表示在水性介质表面的固体颗粒百分数随时间变化。

[0233]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	40%
0.5	20%
1	5%
1.5	5%
2	5%
3	5%
3.5	5%
4	5%
5.5	5%
6	5%

[0234] 通过将 68.05g KH_2PO_4+20g Lutrol F68+ 软化水至 10kg 混合，制备 10kg 磷酸盐缓冲液。

[0235] 将 700g 前面得到的颗粒倒入 4L 磷酸盐缓冲液中。将介质保持在室温，并使用螺旋式搅拌器以 250rpm 搅拌 24h。在溶出过程中，测定时间 t = 0、t = 18h 和 t = 24h 悬浮液中的折射率和糖浓度。

[0236] 所得结果见下表：

[0237]

	折射率	悬浮液中的糖浓度（g/L）	%溶解的糖
0	1.3340	0	0.0
5h	1.3412	60.5	49.4
23h	1.3470	108.8	88.8

[0238] 在 24h 后，将微粒过 100μm 筛，然后在通风烘箱中 50℃干燥 2.5h。在离开通风烘箱时，回收了 598.9g 颗粒，在 Glatt GPCG1.1 流化床装置中再次干燥 1.5h。这样得到 318.9g 中空支持体，将其过 630μm 筛。回收了 293.7g 直径＜ 630μm 的颗粒。

[0239] 将得到的中空支持体用双目显微镜观察并拍照。所得照片见图 7。绝大多数的初始糖含量被溶解，同时保持了颗粒的完整性。

[0240] 将所得中空支持体进样到装有 Malvern Sirocco 2000 干模式组件的激光粒度测定仪中，以测定它们在 0.1 巴和 2 巴的体积平均直径及其脆性。结果如下：

[0241]

压力（巴）	直径[4;3]（μm）
0.1	393
2	389
脆性:	1%

[0242] 通过该方式得到的中空支持体的表观密度根据上述方法测定等于 0.322。

[0243] 漂浮试验在 pH 4.5 缓冲液 +0.5%吐温 80 中进行。75%颗粒在水性介质的表面保留 3.5h。图 9 中带白三角的曲线表示在水性介质表面的中空支持体百分数随时间变化。

[0244]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	80%
0.5	80%
1	75%
1.5	75%
2	75%
3	75%
3.5	75%
4	33%
5.5	20%
6	20%

[0245] 实施例 4：由实施例 1 的中空支持体制备卡维地洛磷酸盐控释漂浮颗粒

[0246] 向适宜尺寸的不锈钢烧杯中先加入 480g 软化水，然后加入 720g 乙醇。将 80g Plasdone K29/32 在搅拌下加入到该溶剂混合物中，直到实现溶出。然后加入 320g 卡维地洛磷酸盐。匀化后，将混合物倒入 3L 烧杯中。

[0247] 将 400g 中空支持体加入到 Glatt GPCG1-1 型流化床反应器中，并用 1600g 前面得到的卡维地洛磷酸盐悬浮液喷雾。这样，得到 712g 中空颗粒，其包含卡维地洛磷酸盐作为活性成分。

[0248] 将控释包衣如下应用于后者。向不锈钢烧杯中搅拌先加入 3g 蓖麻油和 8.25g TEC，然后加入 603.75g 乙醇。然后，添加 7.5g Plasdone K29/32，再添加 56.25g Ethocel 7 premium。然后添加 258.75g 软化水。

[0249] 将 300g 卡维地洛磷酸盐颗粒加入到 Glatt GPCG1-1 型流化床中，并用前面得到的

溶液喷雾，以获得 20％的膜－包衣比率 TP_2。

[0250] 将获得的包衣中空支持体在双目显微镜（放大倍数 1.6×1.6）下观察并拍照，所得照片见图 8。

[0251] 测得的轻敲表观密度为 0.472。

[0252] 测定体积平均直径和脆性。结果如下：

[0253]

压力（巴）	直径[4;3]（μm）
0.1	417
2	399
脆性:	4%

[0254] 溶出试验

[0255] 对于前面实施例制备的不同的卡维地洛磷酸盐控释颗粒，根据上述试验测定随时间变化的卡维地洛磷酸盐溶出速率。

[0256] 结果见图 11，其表明卡维地洛磷酸盐的释放被延缓。

[0257] 漂浮试验

[0258] 根据上述试验测定颗粒的漂浮性。随时间变化的水性介质表面的颗粒分数见下表，并在图 10 中说明（带黑方块的曲线）。

[0259]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	100%
0.5	100%
1	90%
1.5	90%
2	90%
3	90%
3.5	75%
4	66%
5.5	50%
6	50%

[0260] 实施例 5：由实施例 2 的中空支持体制备卡维地洛磷酸盐漂浮颗粒

[0261] 遵照上述实施例 4 的程序，将该实施例中的 TP_2 值调整为 15％。

[0262] 溶出试验

[0263] 对于实施例制备的卡维地洛磷酸盐控释颗粒，根据上述试验测定随时间变化的卡维地洛磷酸盐溶出速率。

[0264] 结果见图 12，其表明卡维地洛磷酸盐的释放被延缓。

[0265] 漂浮试验

[0266] 根据上述试验测定颗粒的漂浮性。随时间变化的水性介质表面颗粒百分数的变化见下表，并在图 10 中说明（带白方块的曲线）。

[0267]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	100%
0.5	100%
1	90%
1.5	90%
2	90%
3	90%
3.5	90%
4	90%
5.5	90%
6	90%

[0268] 实施例 6：由实施例 3 的中空支持体制备卡维地洛磷酸盐控释颗粒

[0269] 向适宜尺寸的不锈钢烧杯中先加入 480g 软化水，然后加入 720g 乙醇。将 80g Plasdone K29/32 在搅拌下加入到该溶剂混合物中，并以 600rpm 搅拌 15 分钟，直到实现溶出。然后加入 320g 卡维地洛磷酸盐。匀化后，将混合物倒入 3L 烧杯中。

[0270] 将 400g 实施例 3 得到的中空支持体加入到 Glatt GPCG1-1 型流化床反应器中，并用 1600g 前面得到的悬浮液喷雾。这样，得到包含卡维地洛磷酸盐作为活性成分的中空颗粒。

[0271] 将控释包衣如下应用于后者。向不锈钢烧杯中搅拌先加入 3.00g 蓖麻油和 8.25g TEC，然后加入 603.75g 乙醇。然后，添加 7.5g Plasdone K29/32，再添加 56.25g Ethocel 7 premium。然后添加 258.75g 软化水。

[0272] 将 300g 卡维地洛磷酸盐颗粒加入到 Glatt GPCG1-1 型流化床中，并用溶液喷雾，以获得 20％的膜－包衣比率 TP_2。

[0273] 测得的轻敲表观密度为 0.515g/cm^3。

[0274] 通过装有 Malvern Scirocco 2000 干模式组件的激光粒度测定仪测定体积平均直径和脆性。结果如下：

[0275]

压力（巴）	直径[4;3]（μm）
0.1	467
2	464
脆性:	1%

[0276] 溶出试验

[0277] 对于该实施例制备的卡维地洛磷酸盐控释颗粒，根据上述试验测定随时间变化的卡维地洛磷酸盐溶出速率。测试结果见图 13。

[0278] 漂浮试验

[0279] 根据上述试验测定颗粒的漂浮性。随时间变化的水性介质表面的颗粒的分数见下表，并在图 10 中说明（带黑菱形的曲线）。

[0280]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	100%
0.5	100%
2	40%
3	40%
4	50%
5	33%
6	33%

[0281] 实施例 7：由实施例 3 的中空支持体制备卡维地洛磷酸盐控释漂浮颗粒

[0282] 向适宜尺寸的不锈钢烧杯中先加入 480g 软化水，然后加入 720g 乙醇。将 80g Plasdone K29/32 搅拌下加入到该溶剂混合物中，并以 600rpm 搅拌 15 分钟，直到实现溶出。然后加入 320g 卡维地洛磷酸盐。匀化后，将混合物倒入 3L 烧杯中。

[0283] 将 400g 实施例 4 得到的中空支持体加入到 Glatt GPCG1-1 型流化床反应器中，并用 1600g 前面得到的悬浮液喷雾。这样，得到包含卡维地洛磷酸盐作为活性成分的中空颗粒。

[0284] 将控释包衣使用下述程序应用于后者。将溶于热溶剂的 45gEudragit L 100-55 和 30g Lubritab 搅拌加入到反应器中。将该溶液使用 Glatt GPCG1-1 型流化床装置喷雾，直到达到 20％的膜－包衣比率。通过该方式，获得 268g 卡维地洛磷酸盐控释颗粒。

[0285] 通过装有 Malvern Scirocco 2000 干模式组件的激光粒度测定仪测定体积平均直径和脆性。结果如下：

[0286]

压力（巴）	直径[4;3]（μm）
0.1	464
2	456
脆性:	8%

[0287] 测得的轻敲表观密度为 0.563g/cm^3。

[0288] 溶出试验

[0289] 对于该实施例制备的卡维地洛磷酸盐控释颗粒，根据上述试验测定随时间变化的卡维地洛磷酸盐溶出速率。试验结果见图 14。

[0290] 漂浮试验

[0291] 根据上述试验测定颗粒的漂浮性。随时间变化的水性介质表面的颗粒的分数见下表，并在图 10 中说明（带黑三角的曲线）。

[0292]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	100%
0.5	100%
1	100%
2	90%
3	90%
4	75%
5	50%
6	50%

[0293] 实施例 8：由实施例 2 的中空支持体制备盐酸二甲双胍控释漂浮颗粒

[0294] 在适宜尺寸的不锈钢烧杯内，使 400g 盐酸二甲双胍搅拌下溶于 552.38g 软化水中。

[0295] 将 400g 中空支持体加入到 Glatt GPCG1-1 型流化床反应器中，并用前面所得的盐酸二甲双胍溶液喷雾。这样，得到 732g 中空颗粒，其包含盐酸二甲双胍作为活性成分。

[0296] 将控释包衣如下应用于后者。在不锈钢烧杯内，将 35.0g Eudragit L100-55 和 52.5g Lubritab 搅拌溶于 787.5g 异丙醇。

[0297] 将 350g 前一步骤得到的盐酸二甲双胍颗粒加入到 Glatt GPCG1-1 型流化床反应器中，并用制备的溶液喷雾，以获得 20％的膜 - 包衣比率 TP_2。

[0298] 将获得的包衣中空支持体在双目显微镜（放大倍数 3.2×1.6）下观察并拍照，所

得照片见图 15。

[0299] 测得的轻敲表观密度为 0.52g/cm^3。

[0300] 测定体积平均直径和脆性。结果如下：

[0301]

压力（巴）	直径[4;3]（μm）
0.1	429
2	413
脆性:	4%

[0302] 溶出试验

[0303] 根据上述试验，测定了随时间变化的盐酸二甲双胍累积溶出速率。结果见图 16，其表明盐酸二甲双胍的释放被延缓。

[0304] 漂浮试验

[0305] 根据上述试验测定颗粒的漂浮性。随时间变化的水性介质表面的颗粒百分数见下表。

[0306]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	100%
1	100%
2	100%
4	97%
8	95%

[0307] 实施例 9：中空颗粒的制备

[0308] 在室温下将 124.67g Ethocel 20 Premium、23.23g Klucel EF、11.71g 蓖麻油、19.27g 酒石酸和 10.01g Cremophor RH 40 搅拌下加入到位于反应器内的 1303.33g 丙酮和 868.89g 异丙醇的混合物中。使用 Glatt GPCG1-1 型流化床装置，将该混合物喷雾到 1700g 乙酰水杨酸晶体上。通过该方式，得到 1784g 固体微粒。用激光粒度测定仪在 0.1 巴下得到的固体微粒的体积平均直径为 509μm。

[0309] 将 1L 的 0.1N HCl 加入到 1.0L 玻璃烧杯中，并加入 5.0g Lutrol F68。将约 5g 前面得到的颗粒倒入该溶出介质中。将介质保持在 37℃，并使用螺旋桨式搅拌器以 100rpm 搅拌 48h。在 24h 后，完全更新液体介质。在 48h 后，将微粒过 100μm 筛，然后在通风烘箱中 40℃干燥 24h。得到中空微粒。

[0310] 将固体微粒和中空颗粒用双目显微镜观察（放大倍数 3.2×1.6）并拍照。固体颗粒见图 17。中空颗粒见图 18。

[0311] 实施例 10 :中空颗粒的制备

[0312] 在室温下将 156.92g Ethocel 20 Premium、8.89g Plasdone k29/32、13.13g 蓖麻油、21.60g 酒石酸和 11.22g 硬脂酸镁搅拌下加入到位于反应器内的 1461.18g 丙酮和 974.12g 异丙醇的混合物中。使用 Glatt GPCG1-1 型流化床装置,将该混合物喷雾到 1200.0g 在水中溶解度为 3.5g/l 的颗粒(图 19 显示的微晶纤维素和乙酰水杨酸的颗粒)上。通过该方式,得到 1319g 在 0.1 巴的体积平均直径等于 322μm 的固体微粒。

[0313] 将得到的固体微粒用双目显微镜观察(放大倍数 1.6×1.6)并拍照。固体颗粒见图 20。

[0314] 将 1L 的 0.1N HCl 加入到 1.0L 玻璃烧杯中,并加入 5.0g Lutrol F68。将约 5g 前面得到的颗粒倒入该溶出介质中。将介质保持在 37℃,并使用螺旋桨式搅拌器以 100rpm 搅拌 48h。在 24h 后,完全更新液体介质。将微粒过 100μm 筛,然后在 40℃干燥。

[0315] 将得到的中空颗粒用双目显微镜观察。中空颗粒见图 21。用双目显微镜测定的所得中空颗粒的直径与那些固体颗粒相近。

[0316] 实施例 11 :中空颗粒的制备

[0317] 在室温下将 110.97g Ethocel 20 Premium、20.68g Klucel EF、10.42g 蓖麻油、17.15g 酒石酸和 8.91g Cremophor RH 40 搅拌下加入到位于反应器内的 1160.11g 丙酮和 773.41g 异丙醇的混合物中。使用 Glatt GPCG1-1 型流化床装置,将该混合物喷雾到 1700.0g 在水中溶解度为 3.5g/l 和直径为 287μm 的颗粒(图 22 显示的微晶纤维素和乙酰水杨酸的颗粒)上。通过该方式,得到 1868g 在 0.1 巴的体积平均直径等于 307μm 的固体微粒。

[0318] 将得到的固体微粒用双目显微镜观察(放大倍数 1.6×1.6)并拍照(图 23)。

[0319] 将 1L 的 0.1N HCl 加入到 1.0L 玻璃烧杯中,并加入 5.0g Lutrol F68。将约 5g 前面得到的颗粒倒入该溶出介质中。将介质保持在 37℃,并使用螺旋桨式搅拌器以 100rpm 搅拌 48h。在 24h 后,完全更新液体介质。在 48h 后,将微粒过 100μm 筛,然后在 40℃干燥。

[0320] 将得到的中空颗粒用双目显微镜观察(放大倍数 1.6×1.6)并拍照(图 24)。

[0321] 用双目显微镜测定的所得中空颗粒和固体颗粒的直径相近。

[0322] 实施例 12 :中空颗粒的制备

[0323] 将 57.12g Ethocel 20 Premium、15.12g Plasdone k29/32、8.40g 蓖麻油和 3.36g Cremophor RH 40 搅拌下溶解在位于反应器内的 531.3g 丙酮、338.1g 异丙醇和 96.6g 水的混合物中。使用 Glatt GPCG1-1 型流化床装置,将该混合物喷雾到 616.0g 直径为 422μm,由甘露醇、Klucel EF 和扑热息痛构成的颗粒上。通过该方式,得到 687g 在 0.1 巴的体积平均直径等于 441μm 的固体微粒。

[0324] 将 1L 的 0.1N HCl 加入到 1.0L 玻璃烧杯中,并加入 5.0g Lutrol F68。将 5g 前面得到的颗粒倒入该溶出介质中。将介质保持在 37℃,并使用螺旋桨式搅拌器以 100rpm 搅拌 48h。在 24h 后,完全更新液体介质。在 48h 后,将微粒过 100μm 筛,然后在 40℃干燥。

[0325] 根据上述试验,将 500mg 中空颗粒置于 0.1N HCl+0.5 重量%吐温 80 中进行漂浮试验(下表)

[0326]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	100%
1	80%
2	60%
4	40%
6	40%

[0327] 实施例 13：中空颗粒的制备

[0328] 将 97.92g Ethocel 20 Premium、25.92g Plasdone k29/32、14.40g 蓖麻油和 5.76g Cremophor RH 40 搅拌下溶解在位于反应器内的 910.8g 丙酮、579.6g 异丙醇和 165.6g 水的混合物中。使用 Glatt GPCG1-1 型流化床装置，将该混合物喷雾到 656.0g 直径为 119μm，由磷酸钙、羟丙基纤维素和扑热息痛构成的颗粒上。通过该方式，得到 750g 固体微粒。

[0329] 固体微粒在 0.1 巴由激光粒度测定仪得到的体积平均直径等于 137μm。

[0330] 将 1L 的 0.1N HCl 加入到 1.0L 玻璃烧杯中，并加入 5.0g Lutrol F68。将 5g 前面得到的颗粒倒入该溶出介质中。将介质保持在 37℃，并使用螺旋桨式搅拌器以 100rpm 搅拌 48h。液体介质在 24h 后完全更新。

[0331] 在 48h 后，将微粒过 100μm 筛，然后在通风烘箱中 40℃干燥。这样，得到约 1g 中空颗粒。

[0332] 实施例 14：中空颗粒的制备

[0333] 将 11.4g 醋酸丁酸纤维素、1.8g Plasdone k29/32、1.5g 蓖麻油和 0.3g Cremophor RH 40 搅拌下溶解在位于反应器内的 121.71g 丙酮、40.05g 乙醇和 12.94g 水的混合物中。使用微型 GLATT 流化床装置，将该混合物喷雾到 35.0g 直径为 472μm 的颗粒（微晶纤维素和二甲双胍的颗粒）上。通过该方式，得到在 0.1 巴的体积平均直径等于 536μm 的固体微粒。

[0334] 将 1L 的 0.1N HCl 加入到 1.0L 玻璃烧杯中，并加入 5.0g Lutrol F68。将 5g 前面得到的颗粒倒入该溶出介质中。将介质保持在 37℃，并使用螺旋桨式搅拌器以 100rpm 搅拌 48h。液体介质在 24h 后完全更新。在 48h 后，将微粒过 100μm 筛，然后在 40℃干燥。

[0335] 将获得的中空颗粒用双目显微镜观察。绝大多数基底被溶解，同时保持了颗粒的完整性。使用双目显微镜测定的所得中空颗粒和固体颗粒的直径相近。

[0336] 根据上述试验，将 500mg 获得的中空颗粒在 0.1N HCl+0.5 重量%吐温 80 中进行漂浮试验（见下表）。

[0337]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	100%
1	90%
2	80%
4	60%
6	30%

[0338] 实施例 15：中空颗粒的制备

[0339] 根据下表记载的用量，将醋酸丁酸纤维素、Plasdone k29/32、Cremophor RH 40 和蓖麻油或柠檬酸三乙酯或 PEG 搅拌下溶解在位于反应器内的丙酮、乙醇和水的混合物中。使用微型 GLATT 流化床装置，将溶液喷雾到 30.0g 基底（微晶纤维素和二甲双胍的颗粒）上。通过该方式，得到在 0.1 巴的体积平均直径等于 550-560μm 的固体微粒。

[0340]

制剂	15.a	15.b	15.c
成分	质量（g）	质量（g）	质量（g）
醋酸丁酸纤维素	10.3	10.3	10.3
Plasdone k29/32	1.0	1.0	1.0
Cremophor RH40	0.3	0.3	0.3
蓖麻油	1.3	-	-
柠檬酸三乙酯	-	1.3	-
PEG 400	-	-	1.3
丙酮	102.91	102.91	102.91
乙醇	33.86	33.86	33.86
水	10.94	10.94	10.94

[0341] 将 1L 的 0.1N HCl 加入到 1.0L 玻璃烧杯中，并加入 5.0g Lutrol F68。将约 5g 前面得到的颗粒倒入该溶出介质中。将介质保持在 37℃，并使用螺旋桨式搅拌器以 100rpm 搅拌 48h。液体介质在 24h 后完全更新。在 48h 后，将微粒过 100μm 筛，然后在 40℃干燥。

[0342] 根据上述试验，将 500mg 获得的中空支持体在 0.1N HCl+0.5 重量%吐温 80 中进行漂浮试验（下表）。所得三种类型的中空颗粒根据确定的标准漂浮。

[0343]

制剂	15.a	15.b	15.c
时间 (h)	%表面上	%表面上	%表面上
0	100	100	100
1	50	75	75
2	25	40	60
4	10	30	50
6	＜5	10	25

[0344] 实施例 16：中空颗粒的制备

[0345] 将 117.0g Eudragit L100-55 和 78.0g 醋酸丁酸纤维素搅拌下溶解在位于反应器内的 2242.5g 丙酮中。在 GLATT GPCG1-1 型流化床装置中将该溶液喷雾到 455.0g 基底（微晶纤维素和二甲双胍的颗粒）上。将所得的固体微粒用双目显微镜观察（放大倍数 1.6×1.6）并拍照（图 25）。固体微粒在 0.1 巴由激光粒度测定仪得到的体积平均直径等于 293μm。

[0346] 将 5g 这些颗粒分散在含 1L 0.1N HCl 和 5.0g Lutrol F68 的玻璃烧杯中。将介质保持在 37℃，并使用螺旋桨式搅拌器以 100rpm 搅拌 48h。液体介质在 24h 后完全更新。在 48h 后，将微粒过 100μm 筛，然后在 40℃干燥。这样，得到几克的中空颗粒。将得到的中空支持体用双目显微镜观察（放大倍数 1.6×1.6）并拍照（图 26）。使用双目显微镜测定的所得中空颗粒和固体颗粒的直径相近。

[0347] 根据上述试验，将 500mg 获得的中空支持体在 0.1N HCl+0.5 重量%吐温 80 中进行漂浮试验（下表）。在 1h 后，90%中空支持体仍然保留在水性介质的表面上，且在 6h 后约 75%。

[0348]

时间（h）	在水性介质表面上的颗粒百分数
0	100%
1	90%
2	90%
4	90%
6	75%

[0349] 实施例 17 :中空颗粒的制备

[0350] 将 48.6g Eudragit L100-55、113.4g 醋酸丁酸纤维素和 18.0g TEC 搅拌下溶解在位于反应器内的 1863.0g 丙酮和 207.0g 水中。在 GLATTGPCG1-1 型流化床装置中将该混合物喷雾到 420.0g 基底（微晶纤维素和二甲双胍的颗粒）上。通过该方式，得到 503g 在 0.1 巴体积平均直径等于 288μm 的固体微粒。

[0351] 将 1L 的 0.1N HCl 加入到 1.0L 玻璃烧杯中，并加入 5.0g Lutrol F68。将 5g 前面得到的颗粒倒入该溶出介质中。将介质保持在 37℃，并使用螺旋桨式搅拌器以 100rpm 搅拌 48h。液体介质在 24h 后完全更新。

[0352] 在 48h 后，将微粒过 100μm 筛，然后在 40℃干燥 2.5h。得到约 1.5g 中空颗粒。

[0353] 实施例 18 :中空颗粒的制备

[0354] 遵照如实施例 19 中相同的程序，但是将配方中的 18.0g TEC 用 18.0g 邻苯二甲酸二丁酯代替。通过该方式，得到 518g 在 0.1 巴体积平均直径等于 289μm 的固体微粒。

[0355] 在基底的溶出步骤和干燥颗粒后，在和前面实施例相同的条件下进行，得到约 1.5g 中空颗粒。

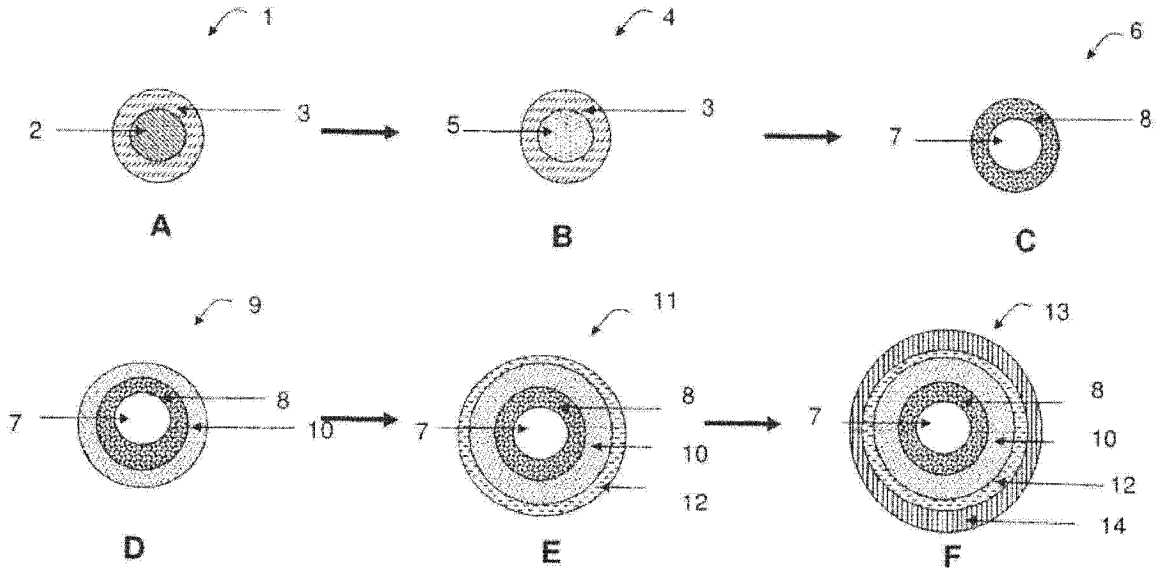


图 1

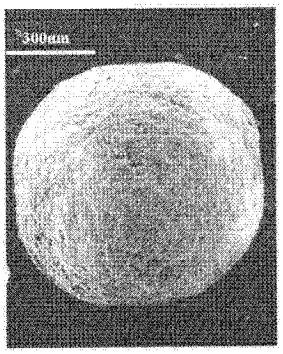


图 2a

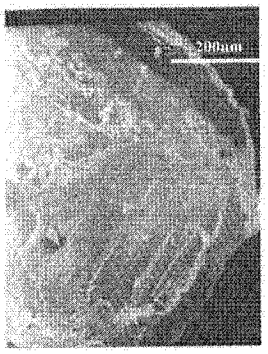


图 2b

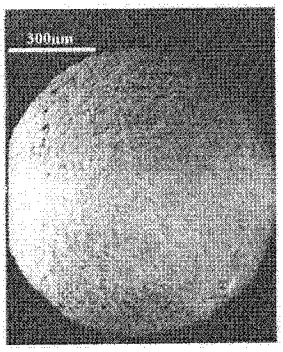


图 3a

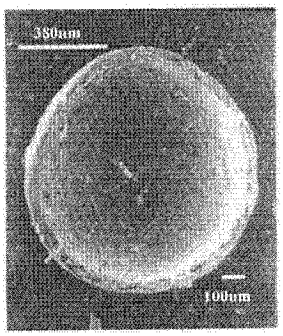


图 3b

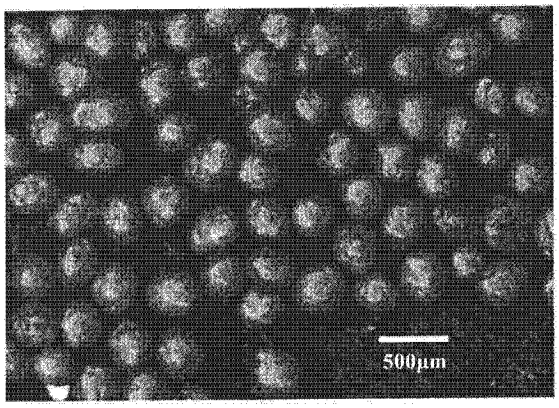


图 4

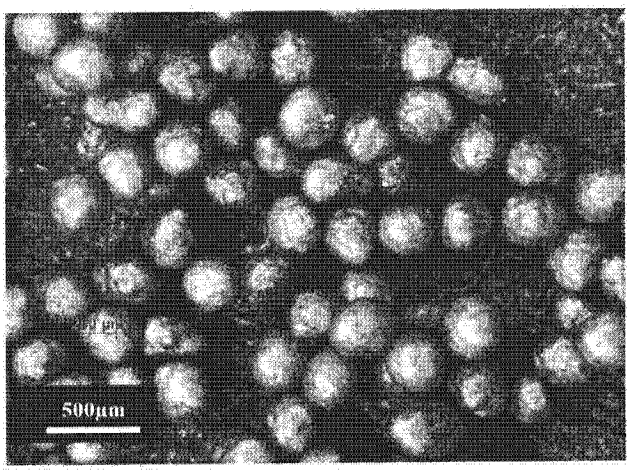


图 5

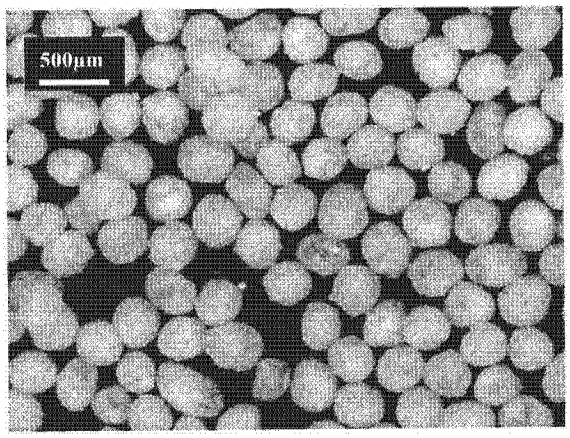


图 6

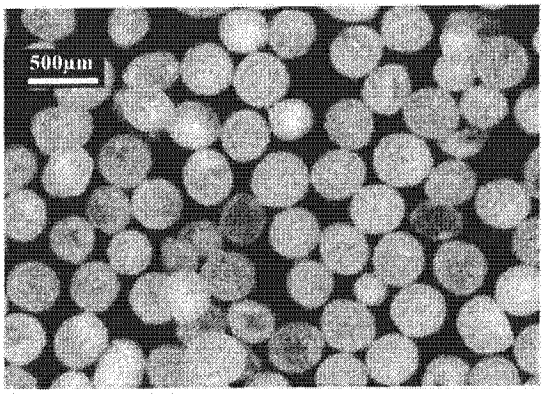


图 7

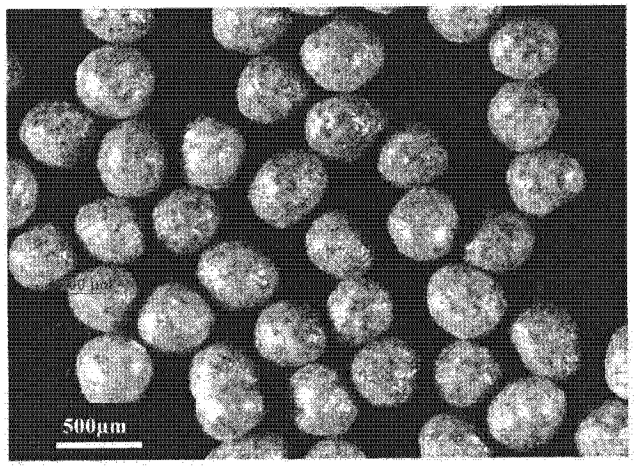


图 8

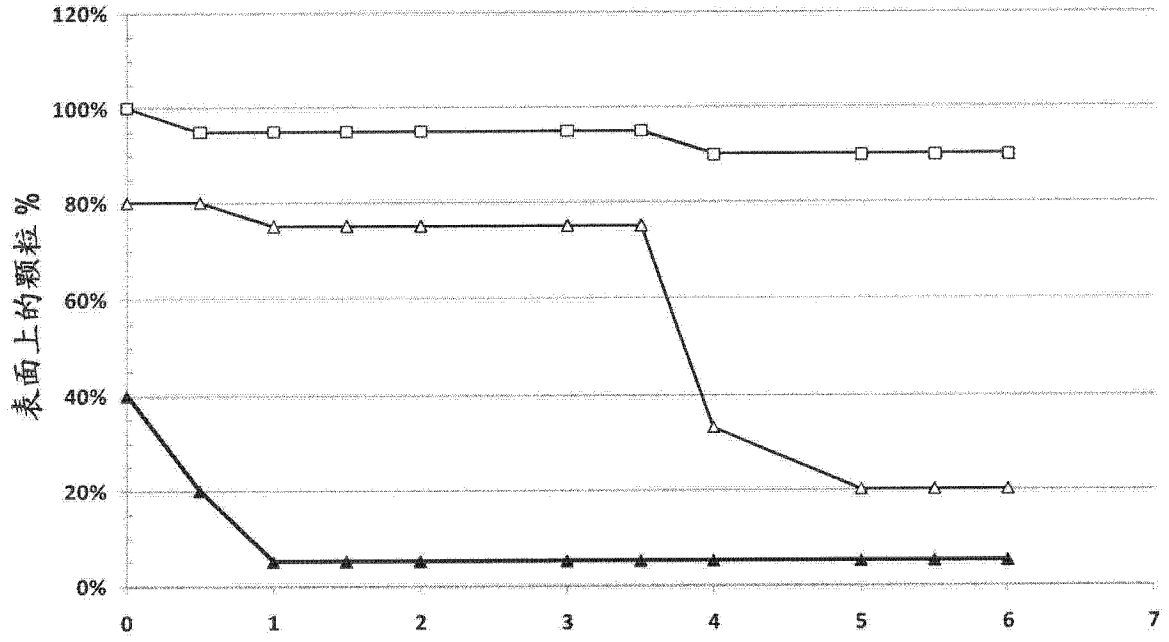

120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
表面上的颗粒 %
0
1
2
3
4
5
6
7

图 9

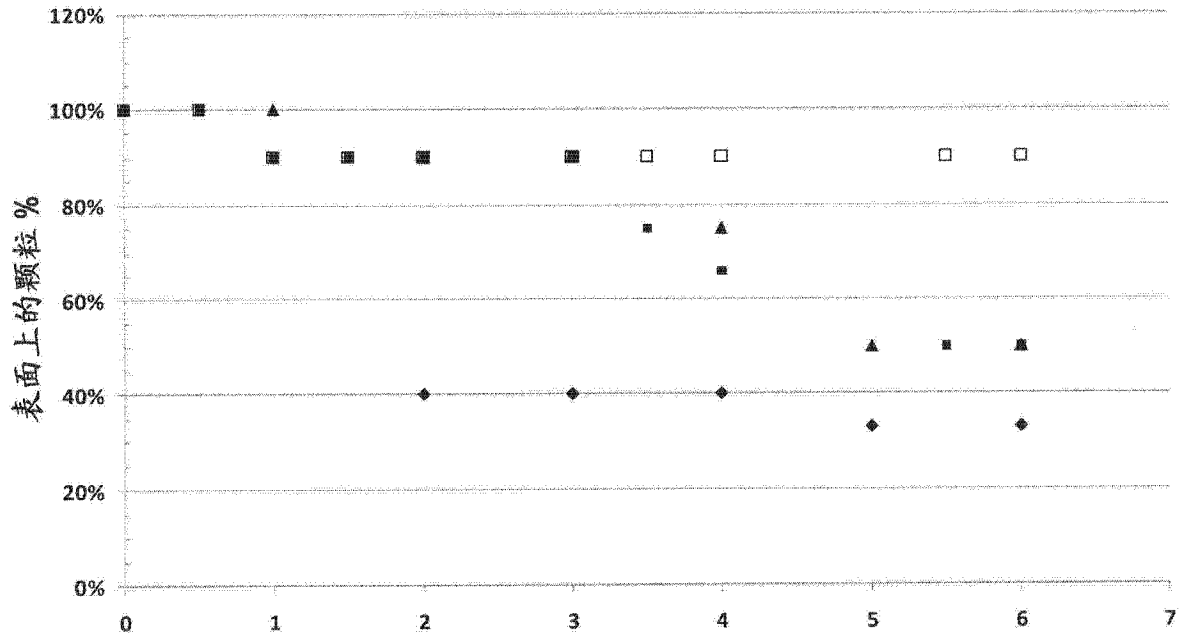

120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
表面上的颗粒 %
0
1
2
3
4
5
6
7

图 10

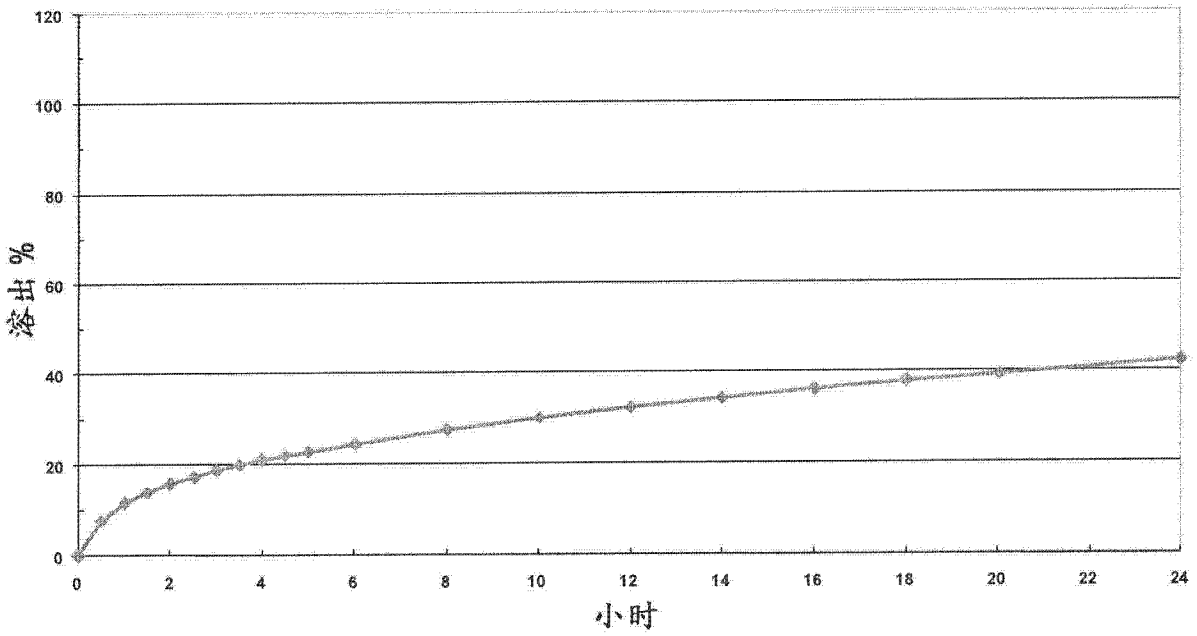

120
100
80
60
40
20
0
溶出 %
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
小时

图 11

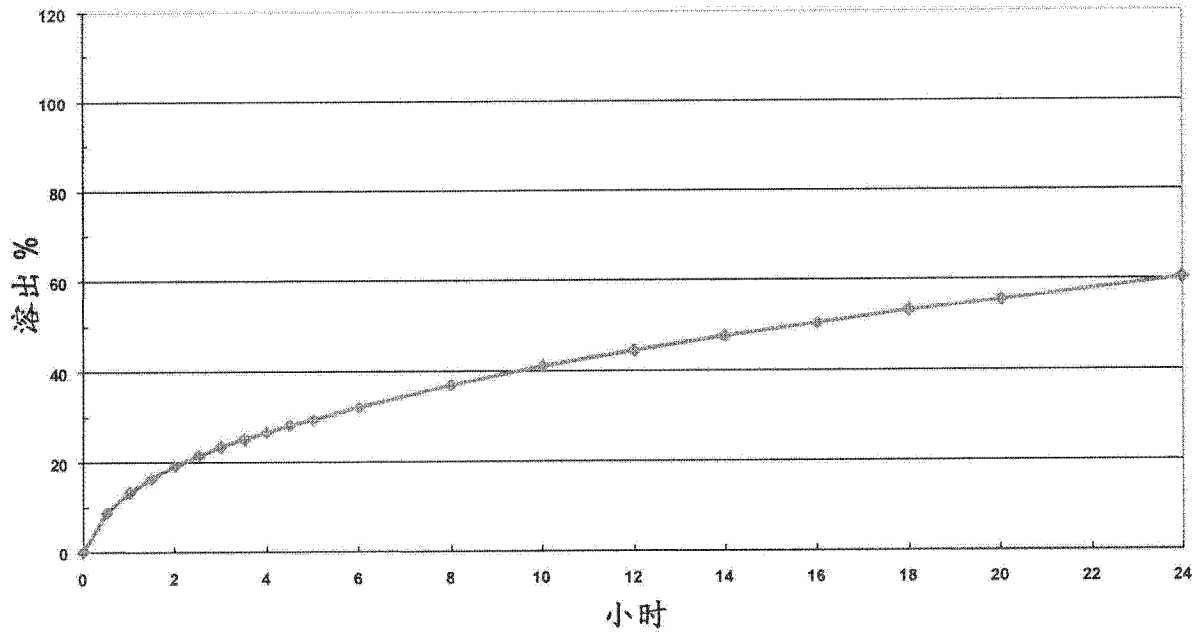

120
100
80
60
40
20
0
溶出 %
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
小时

图 12

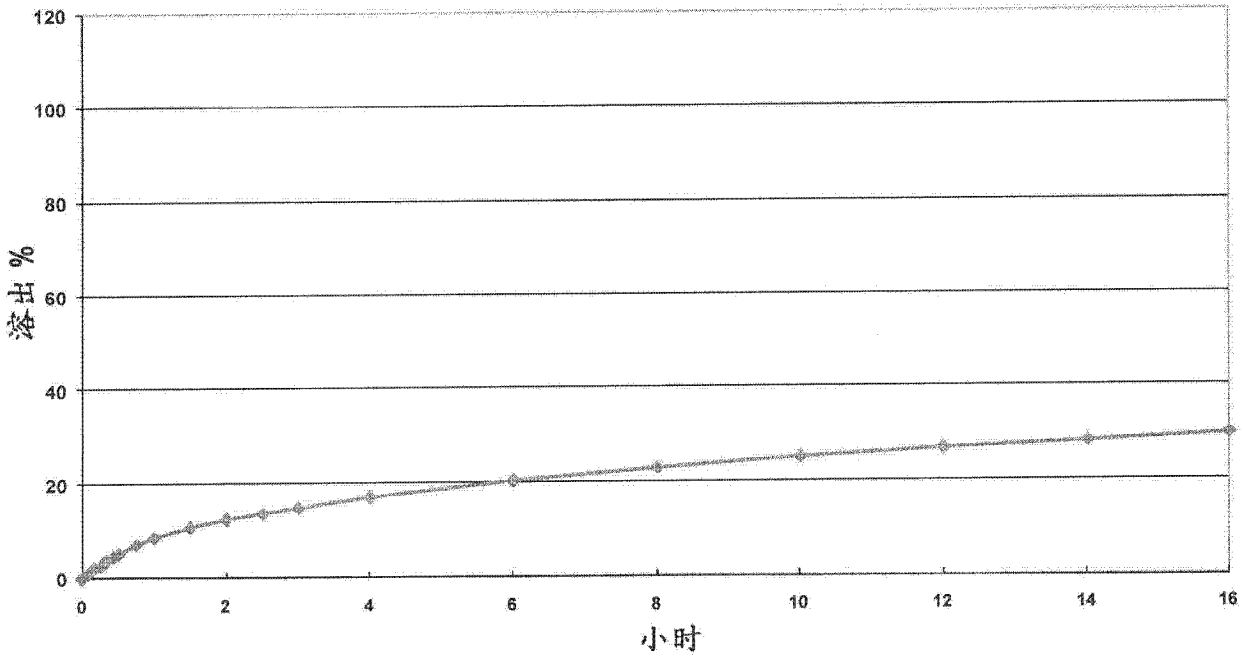

120
100
80
60
40
20
0
溶出 %
0
2
4
6
8
10
12
14
16
小时

图 13

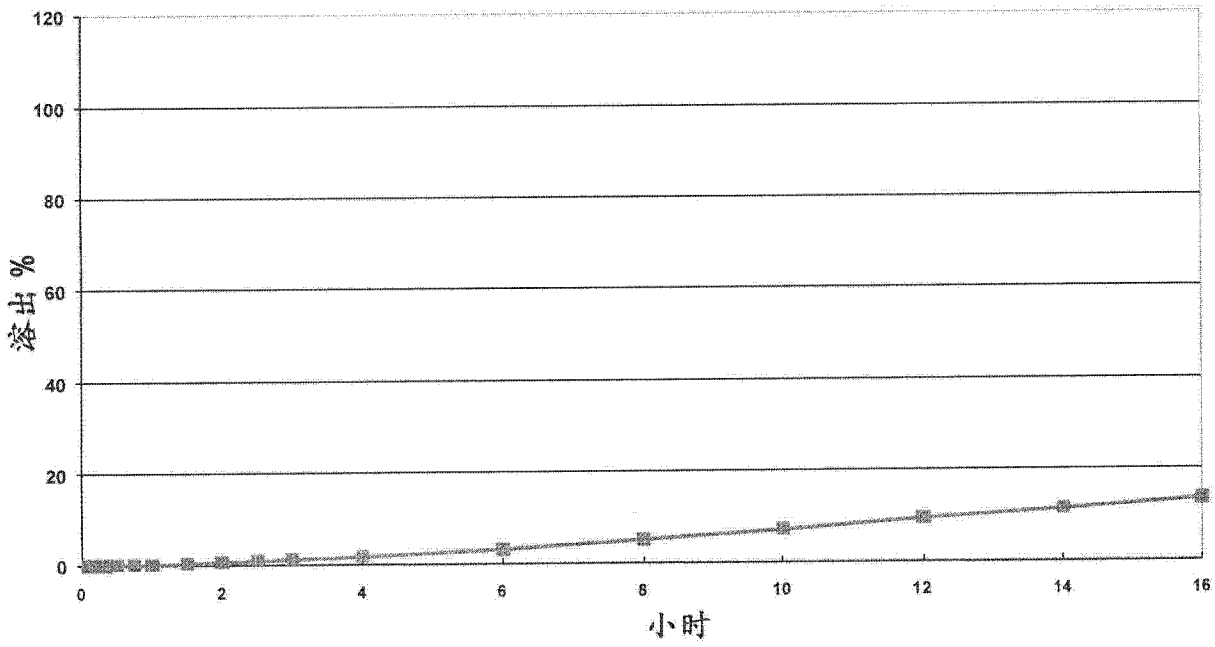

120
100
80
60
40
20
0
溶出 %
0
2
4
6
8
10
12
14
16
小时

图 14

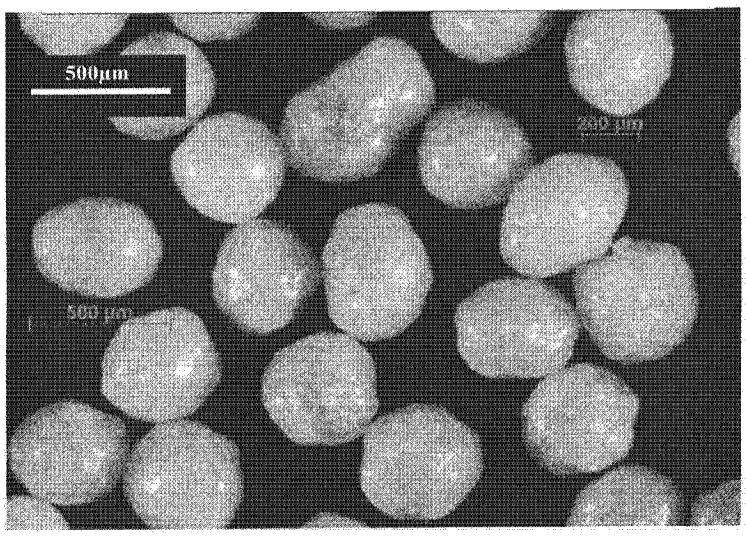


图 15

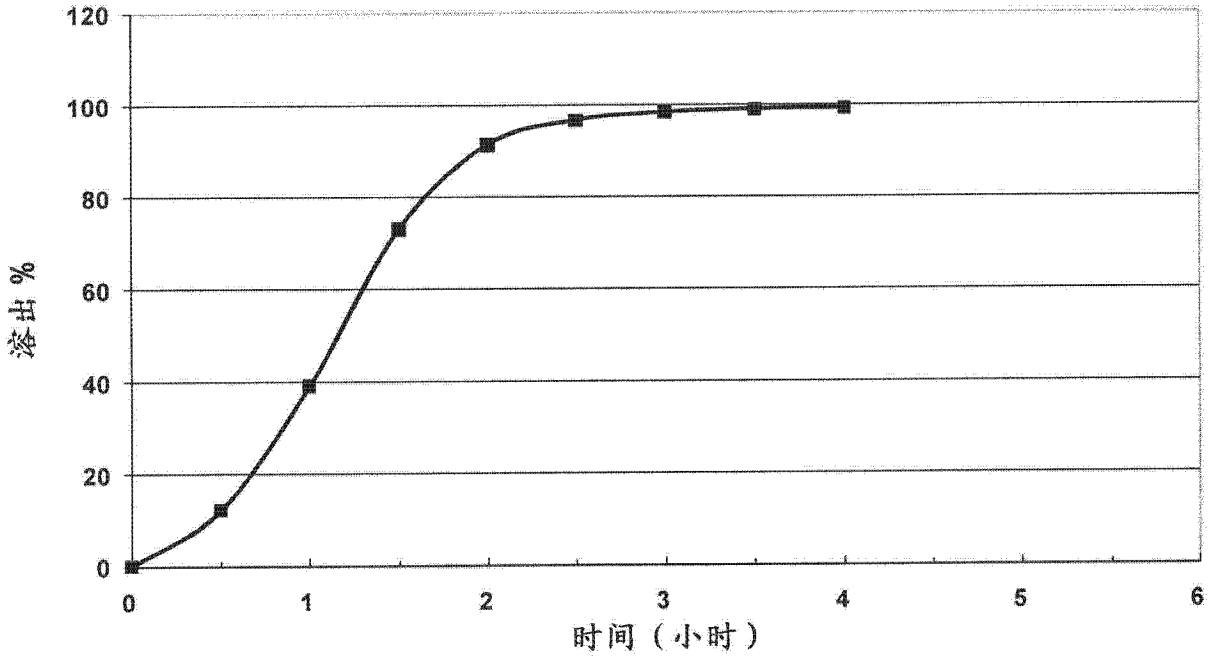


图 16

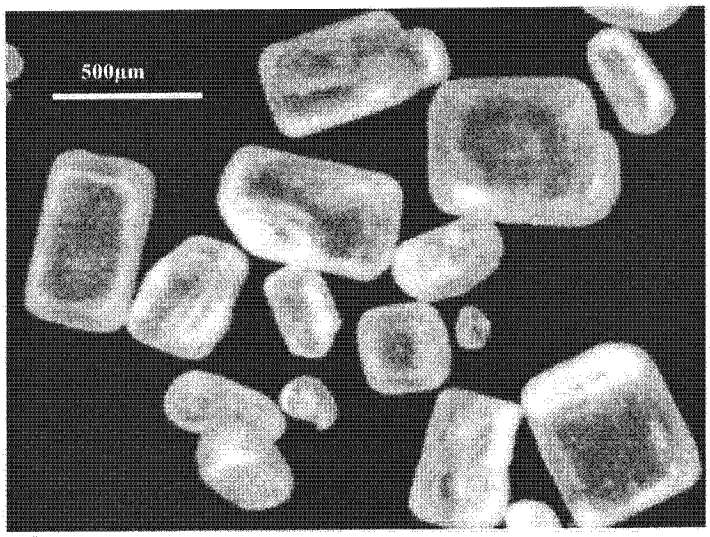


图 17

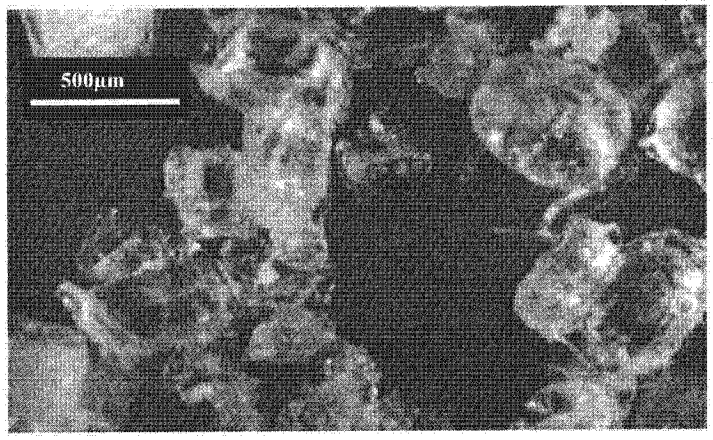


图 18

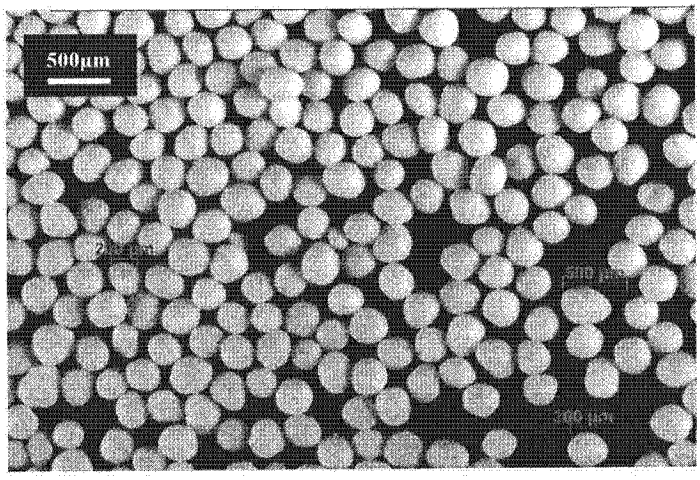


图 19

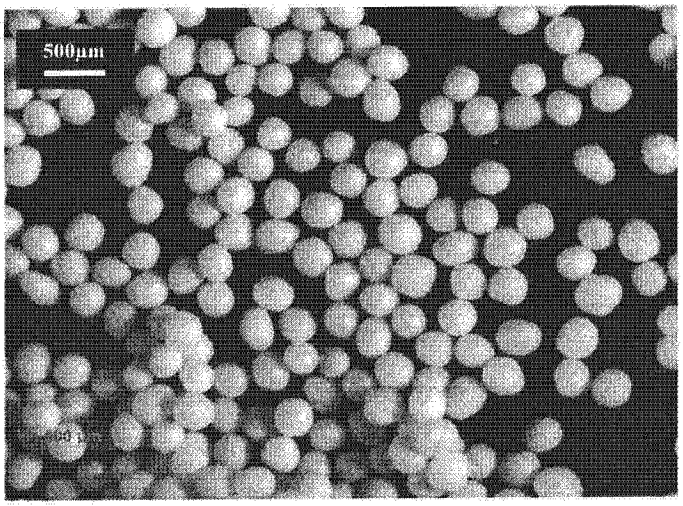


图 20

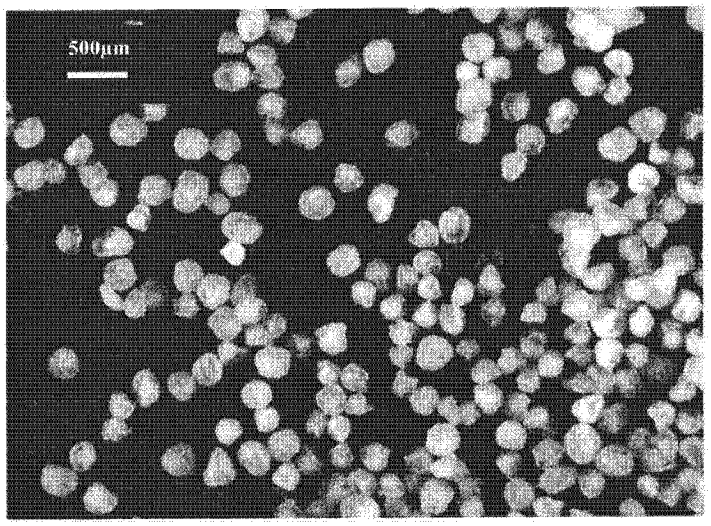


图 21

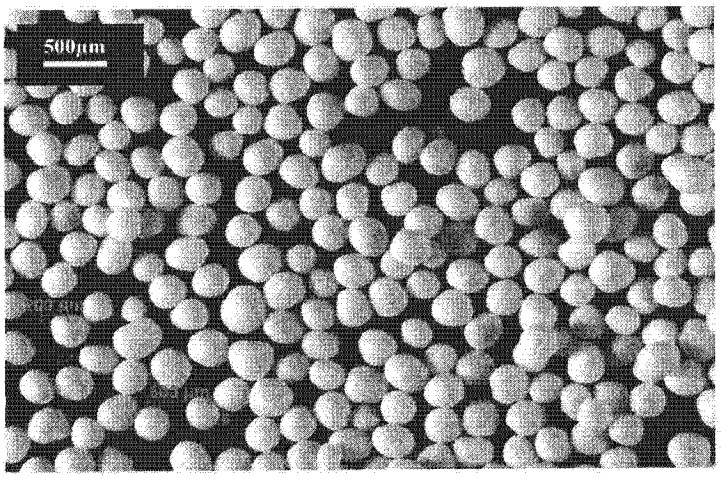


图 22

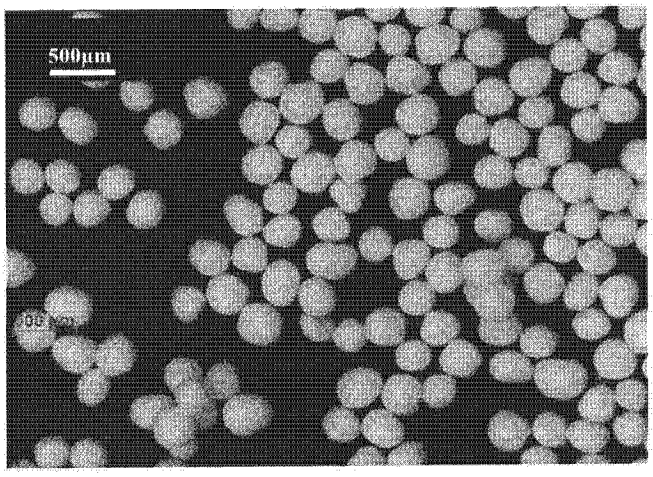


图 23

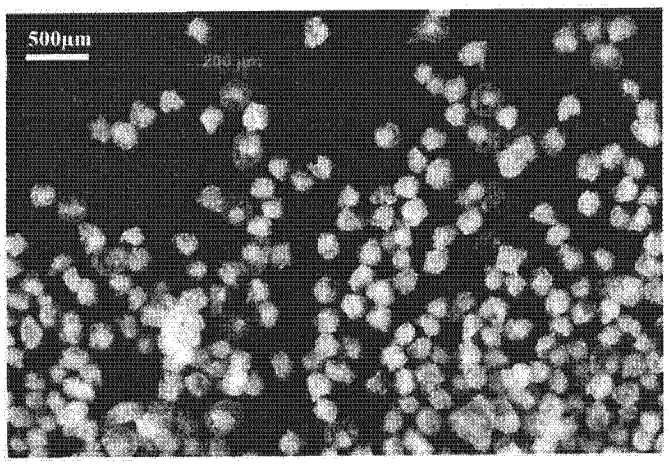


图 24

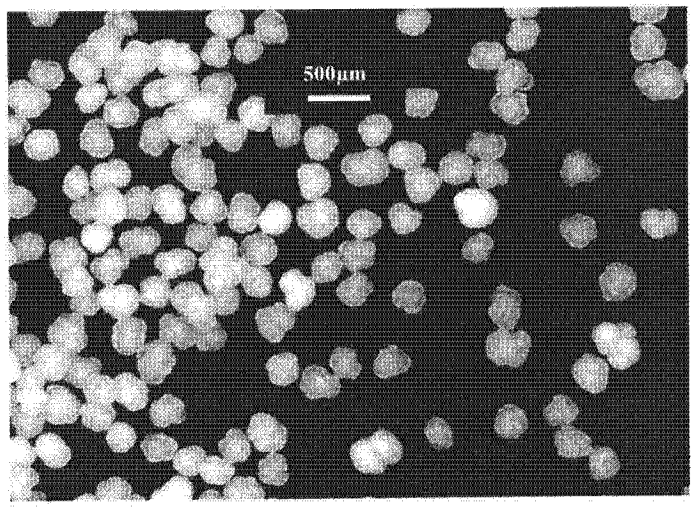


图 25

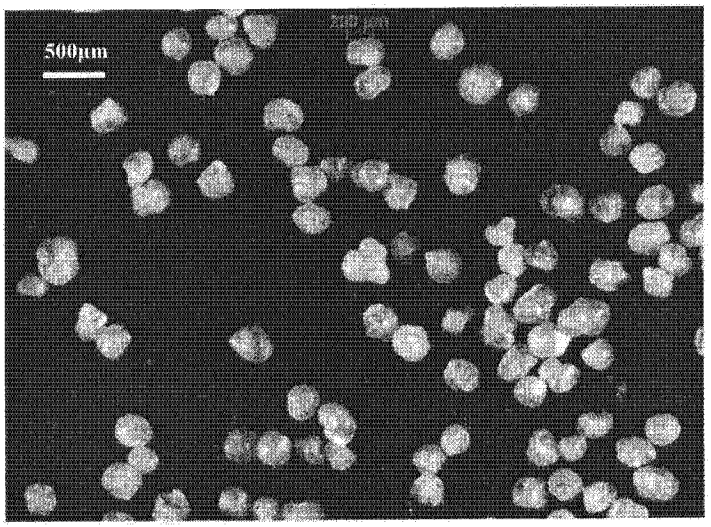


图 26