

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/32

A61K 9/58



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98124382.7

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1127334C

[22] 申请日 1998. 10. 9 [21] 申请号 98124382.7

[30] 优先权

[32] 1997. 10. 9 [33] DE [31] 19744473.3

[71] 专利权人 BASF 公司

地址 联邦德国路德维希港

[72] 发明人 S · N · 金 A · 桑纳 K · 科尔特

[56] 参考文献

CA2140665A1 1994. 02. 17 C08G18/42

CA2148805A1 1994. 06. 23 C08G18/32

审查员 李 娟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

权利要求书 1 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 用水溶的或水分散的聚氨酯类作药物外表的包衣或粘合剂

[57] 摘要

水溶的或水分散的聚氨酯类的用途, 该聚氨酯类由下列成分组成: a) 重量百分比为 0.1 - 30% 的至少一种多元醇, b) 重量百分比为 20 - 45% 的至少一种多醚多元醇, c) 重量百分比为 10 - 45% 的至少一种含有离子基团的二胺, d) 重量百分比为 30 - 50% 的至少一种聚异氰酸酯, 有或没有 e) 其它添加剂该聚氨酯类用作药物表面包衣或粘合剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、水溶的或水分散的聚氨酯类的用途，其特征在于该聚氨酯类由下列成分组成：

- 5 a) 重量百分比为 0.1—30% 的至少一种其重均分子量为小于或等于 500 的多元醇，
 b) 重量百分比为 20—45% 的至少一种其重均分子量为 300—6000 的多醚多元醇，
 c) 重量百分比为 10—45% 的至少包括一种含有 SO_3 基团而重均分子量为低
10 于 500 的二胺，
 d) 重量百分比为 30—50% 的至少一种聚异氰酸酯，
 有或没有
 e) 选自乳化剂或保护胶的其它添加剂
 该聚氨酯类用作药物表面包衣或粘合剂。

- 15 2、如权利要求 1 所述的水溶的或水分散的聚氨酯类的用途，其中组分 a) 至少包括一种含有 2—10 个碳原子的二醇类。

3、如权利要求 1 所述的水溶的或水分散的聚氨酯类的用途，其中组分 b) 至少包括一种聚四氢呋喃，而每摩尔该聚四氢呋喃为 500—2000 克。

- 4、如权利要求 1 所述的水溶的或水分散的聚氨酯类的用途，其中组分 d)
20 至少包括一种分子式为 $\text{X}(\text{NCO})_2$ 的二异氰酸酯，其中 X 是带有 4—12 个碳原子的脂族烃基、带有 6—15 个碳原子的环脂或芳脂烃基，或者带有 7—15 个碳原子的芳烷基。

5、如权利要求 1 所述的水溶的或水分散的聚氨酯类的用途，其中该聚氨酯类具有的 K 值的范围为 20—150。

- 25 6、如权利要求 1 所述的水溶或水分散的聚氨酯类的用途，其中所述的包衣的厚度为 5—200 μm 。

7、如权利要求 1 的水溶的或水分散的聚氨酯类的用途，其中所述的包衣在胃液中是可溶解的或者在胃液中是可分散的。

- 8、如权利要求 1 的水溶的或水分散的聚氨酯类的用途，其中将该聚氨酯
30 类作为粘合剂用于固体药物剂量形式中。

9. 如权利要求 8 的应用，其中在固体药物剂量形式中，该粘合剂的浓度是 0.5—20wt%。

用水溶的或水分散的聚氨酯类
作药物外表的包衣或粘合剂

5

技术领域

本发明涉及将水溶的或水分散的聚氨酯类用作药物外表的包衣或粘合剂的用途。

背景技术

10 由于各种各样的原因，通常固体药物如片剂、胶囊、丸剂、颗粒、晶体等都有包衣，即提供一层薄膜包衣。由此用于掩盖令人不快的气味或味道，并改进吞咽性。通过涂渍包衣，可使很少的水蒸汽和氧气进到片剂的内部，由此可能增加活性成分的稳定性。药物有较好的外观，并能通过掺入的染料很好地区别开。此外，特别是，通过薄膜包衣还可以调节活性组分的释放速率。

15 通常可分为快释型和慢释型。

在快释型的情况下，片剂的崩裂和活性成分的释放应发生在外表任何可能的地方，且不受包衣的影响，因为薄膜包衣必须在胃液中迅速溶解。此外，它还要有良好的薄膜特性。其抗拉强度和极限伸长应当高，以便在药物生产过程中，尤其是包装，以及在运输和储存过程中，包衣薄膜经受住机械力的作用。

20 通常用于涂渍快释型片剂的材料是羟丙基甲基纤维素（HPMC）。当它在水溶液中浓度的增加，羟丙基甲基纤维素能使溶液粘度急剧增加。

由于对涂渍片剂来说，薄膜成形体的溶液必须很好地雾化，形成的液滴必须彻底湿润片剂的表面，并且很好地分散，其粘度不能超过一定的极限（从 150—250mPas），这取决于喷嘴的类型和设备的类型。因此，在使用 HPMC 的情况下，

25 只能采用较低浓度的薄膜成形体。

在文献中 Pharmacoat® 606（由 Shin -etsu 提供）的推荐浓度为 5—7%（wt%）（见药物包衣技术，由 Graham Cole, Taylor and Francis Ltd. 编辑 1995，以及厂商的工艺数据表）。这些低喷雾浓度会延长生产时间，由此增加成本。

30 此外，羟丙基甲基纤维素还有其它缺点，其中包括湿润特性，对片剂表面的粘附，颜料—粘合剂的容量，薄膜的机械性能，吸水性，对水蒸汽和氧气的渗透

性,以及在薄膜包衣与芯之间崩裂时间的差异。

在 DE-A-42 25 045 中描述了水溶的或水分散的聚氨酯类的用途,该聚氨酯类至少包含一种化合物、一种二异氰酸酯和带有酸或盐基团的二醇,上述化合物的每个分子中包含两个或两个以上的活性氢原子。带有羧酸盐基团的二醇有这样一个缺点,使聚合物在胃液中不可溶。

DE-A-42 41 118 描述了一种聚氨酯类,它包括聚酯二醇类/二醇类,含有叔胺的二醇类或二胺类/二异氰酸酯类,在酸性 pH 范围内水解不稳定,往往会形成发粘的薄膜。

DE-A-43 33 238 要求保护一种含有吡咯烷酮基团的聚酯类和聚胺类,作为药物配方中薄膜包衣的组成物。这里所述的聚酯类在胃酸状况下水解太不稳定。上述聚胺类有太粘稠和太发粘的缺点,因此不具备薄膜成形体所需的特性。

DE-A-31 51 923 描述了交联的聚醚氨基酯类,它可以用来作为制成片剂的辅助原料。然而,为了使交联的聚醚氨基酯类在水中达到需要的溶解度,必须选择很高的聚醚含量,由此使聚合物太发粘。

美国专利 4,743,673; 3,388,159 和 4,789,720 都公开过聚氨酯类,它们要么是不溶于水的,要么会形成不希望的发粘的薄膜。

发明内容

本发明的目的在于提供一种不具有上述缺点的水溶的或水分散的聚氨酯类作药物外表的包衣或粘合剂。

我们发现通过使用含有下列成分的水溶的或水分散的聚氨酯类可以实现本发明的上述目的:该聚氨酯类包括:

- a) 重量百分比为 0.1—30% 的至少一种多元醇,
- b) 重量百分比为 20—45% 的至少一种多醚多元醇,
- c) 重量百分比为 10—45% 的至少一种含有离子基团的二胺,
- d) 重量百分比为 30—50% 的至少一种聚异氰酸酯,
- 有或没有
- e) 其它添加剂。

作为辅助添加剂,药物的药方中已经公开了聚氨酯类和聚酯以及聚(酯—氨基酯类)。

下面详细描述本发明的聚氨酯类以及它们的组成成分 a) 到 d)。

用作组分 a) 的多元醇是低分子量的多元醇,尤其是含有 2—10 个碳原子且

MW $\leq$ 500g/mol 的二醇类。这类化合物中合适且优选的是乙二醇、1,2-丙二醇和1,3-丙二醇、1,4-丁二醇、1,3-丁二醇、1,4-丁烯二醇、1,4-丁炔二醇、1,5-戊二醇、1,6-己二醇、1,8-辛二醇、新戊二醇、环己烷二甲醇（1,4-双羟基甲基环己烷）、2-甲基-1,3-丙二醇，以及二甘醇、三甘醇、四甘醇、二丙二醇
5 和二丁二醇。三醇如甘油也是适用的。

特别优选的二醇类是1,6-己二醇和1,4-双羟基甲基环己烷。

在本发明的聚氨酯中，组分 a)的含量在 0.1—30%（wt%）范围内，优选地在 0.3—20%（wt%）范围内，更优选地在 0.5—15%（wt%）范围内。

组分 b)是多醚多元醇，尤其是多醚二元醇类，其每摩尔为 300—6000g，优
10 选地是每摩尔为 500—4000g，更优选地是每摩尔为 500—2000g。

所用的多醚二元醇尤其可通过下述方式得到，即例如在有 BF₃ 存在的情况下，通过环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷、四氢呋喃、氧化苯乙烯或表氯醇的自身聚合，或者以混合或顺序方式，将这些化合物加到带有活性氢原子的原材料上中，这些原材料是例如醇类或胺类，水、乙二醇、1,3-丙二醇或 1,2-丙二醇、4,4'-
15 二羟基二苯基丙烷或苯胺。

优选的多醚二元醇是每摩尔为 500—2000g 的聚四氢呋喃，每摩尔为 500—2000g 的聚乙二醇和聚丙二醇。

还可以用聚乳酸二元醇代替高达 30mol%的组分 b)。这些聚乳酸二元醇水解有优势，例如在胃酸中，它们可形成毒理学可接受的单体。

20 在本发明的聚氨酯中，组分 b)的含量在 20—45%（wt%）范围内，优选地在 22—40%（wt%）范围内，更优选地在 23—35%（wt%）范围内。

其它组分 c)包括那些至少有两个能与异氰酸酯基团相反应的氨基，以及离子基团或可以通过简单的中和或季铵化反应，转变成离子基团或潜在离子基团的化合物。单体 c)的引入使得聚氨酯类可自分散，也就是说，在这种情况下，在水中
25 分散时无需如保护胶或乳化剂的分散助剂。

通过使用带有（潜在）阳离子基团或（潜在）阴离子基团的二胺，可引入阳离子基团或阴离子基团。

然而，优选地通过使用较低分子量的化合物来引入离子基团，尤其是带有（潜在）离子基团的其每摩尔低于 500g 的二胺。

30 优选的（潜在）离子组分 c)是 N-烷基二乙醇胺如 N-甲基二乙醇胺、N-乙基二乙醇胺、二氨基磺酸盐如 N-（2-氨基乙基）-2-氨基乙烷磺酸、二氨基羧酸或羧

酸盐如赖氨酸的钠盐, 或者 N-(2-氨基乙基)-2-氨基乙烷羧酸的钠盐, 和具有至少一个附加叔胺氮的二胺, 如 N-甲基-双(3-氨基丙基)胺。

特别优选的是带有磺基的二胺和它们的盐, 如 N-(2-氨基乙基)-2-氨基乙烷磺酸和它的钠盐、钾盐或铵盐。

- 5 可用传统方式, 通过潜在阳离子或阴离子基团的中和, 或者通过叔胺氮原子的季铵化反应, 进行潜在离子基团的转变, 这些离子基团可初始结合成多加成体, 或至少结合成部分离子基团。

10 用于中和潜在阴离子基团如羧基或优选的磺酸基的物质是无机和/或有机碱, 如碱金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐、氨水或伯、仲及尤其优选的叔胺, 如三乙基胺或二甲基氨基丙醇。

15 合适的用于将潜在的阳离子基团如叔胺基转变成相应的阳离子如氨基的物质是, 作为中和剂的无机或有机酸, 例如盐酸、磷酸、甲酸、乙酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸或草酸; 作为季铵化剂的例如氯代甲烷、溴代甲烷、碘代甲烷、硫酸二甲酯、苄基氯、氯乙酸酯或溴乙酰胺。在美国专利 3,479,310 (第 6 栏) 中描述了其它中和剂或季铵化剂。

可在异氰酸酯的加聚反应之前和过程中, 进行上述潜在离子基团的中和或季铵化, 最好在异氰酸酯的加聚反应之后进行上述潜在离子基团的中和或季铵化。

在本发明的聚氨酯中, 组分 c) 的含量在 10 — 45 % (wt%) 范围内, 优选地在 15 — 43 % (wt%) 范围内, 更优选地在 20 — 43 % (wt%) 范围内。

20 上述特别提到的聚异氰酸酯(组分 d) 是二异氰酸酯 $X(NCO)_2$, 其中 X 是带有 4 — 12 个碳原子的脂族烃基、带有 6 — 15 个碳原子的环脂或芳脂烃基, 或者带有 7 — 15 个碳原子的芳烷基。这种类型的二异氰酸酯的例子是二异氰酸四甲酯、二异氰酸六甲酯、二异氰酸二甲酯、1,4-二异氰酸根合环己烷、1-异氰酸根合-3,5,5-三甲基-3-异氰酸根合甲基环己烷(异佛尔酮二异氰酸酯)、2,2-二(4-异氰酸根合环己基)丙烷、三甲基己烷二异氰酸酯、1,4-二异氰酸根合苯、2,4-二异氰酸根合甲苯、2,6-二异氰酸根合甲苯、二(4-异氰酸根合苯基)甲烷、对-二甲苯二异氰酸酯、间-或-对-四甲基苯二甲基二异氰酸酯, 以及由这些化合物组成的混合物。还可以使用少量的带有一个或大于两个异氰酸酯官能团的化合物。

30 优先选用的二异氰酸酯是异佛尔酮二异氰酸酯(isophorone diisocyanate)

和 1,6-己二异氰酸酯。

还可以用聚异氰酸酯如 Basocyanat® HI 100 (由 BASF 提供) 代替高达 10mol% 的上述二异氰酸酯。

在本发明的聚氨酯中, 组分 d) 的含量在 30 — 50 % (wt%) 范围内, 优选地在 32 — 48 % (wt%) 范围内, 更优选地在 32 — 45 % (wt%) 范围内。

另外还可使用的添加剂 (组分 e) 是乳化剂或保护胶。

上述乳化剂和保护胶的例子是长链脂肪酸的碱金属盐、烷基硫酸盐和烷基磺酸盐、烷基化的芳基磺酸盐或烷基化的氧联二苯基磺酸盐。

其它合适的乳化剂是烯化氧尤其是环氧乙烷或环氧丙烷与脂肪醇、脂肪酸、酚或烷基酚的反应产物。

可用的保护胶的例子是聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、明胶、酪蛋白等等。

聚合物的 K 值应当在 20 — 150 范围内, 优选地为 25 — 120, 更优选地在 30 — 80 范围内。可用传统方式, 通过原材料的组分调节每种情况需要的 K 值。用 Fikentscher, Cellulosechemie, 13 (1932) 58-64 和 71-74 法, 在 25 °C 的温度下, 在 0.1wt% 的 N-甲基吡咯烷酮溶液中测量 K 值。

通过配方和组分 c) 的浓度确定本发明聚氨酯的酸值 (或相应的盐值)。该酸值在 30 — 120 范围内, 尤其应在 40 — 90 之间。

可通过在有惰性、水混溶溶剂存在的情况下, 使单体 a、b 和 d 反应, 得到聚氨酯预聚物, 而临时制备本发明的水溶的或水分散的聚氨酯类。

合适的有机溶剂基本上是所有质子惰性的有机溶剂, 尤其是那些在大气压下沸点在 40 — 90 °C 之间的有机溶剂。上述有机溶剂的例子是四氢呋喃、乙酸乙酯, 尤其是甲基乙基酮和丙酮。

通常聚氨酯类的组成成分在上述溶剂中在 20 — 160 °C 的温度下会发生反应, 尤其是在 40 — 90 °C 的温度下会发生反应。

可用传统的催化剂, 如二月桂酸二丁锡、辛酸锡 (II) 或二氮二杂环辛烷。

在水中分散之前通常得到的有机溶液的固体含量为 20 — 90wt %, 尤其为 50 — 80wt %。

使仍含有游离异氰酸盐基团的聚氨酯预聚物, 也即聚氨酯类有机溶液, 在有或没有水存在的条件下与带有氨基的组分 c) 相反应, 由此得到最终产物。

可在聚氨酯类在水中分散之前或分散过程中,通过用碱或酸中和,或者通过叔氨基的季氨化,使借助于单体 c) 已经引入到聚氨酯中的潜在盐基,如磺酸基或叔氨基转变成相应的离子基团。

通常生成的聚氨酯水分散液或溶液的固体含量是 10 — 70wt%, 尤其是 15 — 50wt%。

可用各种干燥工艺,如喷雾干燥、流化床喷雾干燥、转鼓式干燥或冷冻干燥,将聚氨酯分散液或溶液转变成粉末形式,将粉末再在水中分散又可制成水分散液或溶液。

本发明的水溶的或水分散的聚氨酯类非常适于用作薄膜成形体和/或粘合剂,该薄膜或粘合剂用作药物的外表要能够在胃液中可溶解或分散。

因此,本发明还涉及带有包衣或粘合剂的固体药物外表,该包衣或粘合剂的组成如下:

- a) 重量百分比为 0.1 — 30 % 的至少一种多元醇,
- b) 重量百分比为 20 — 45 % 的至少一种多醚多元醇,
- c) 重量百分比为 10 — 45 % 的至少一种含有离子基团的二胺,
- d) 重量百分比为 30 — 50 % 的至少一种聚异氰酸酯,
- 有或没有
- e) 其它添加剂。

其中组分 a) 到 e) 的含义如上所述。

优选地外表是包衣的包括薄膜包衣片、薄膜包衣微片、糖衣片、包衣锭剂、胶囊、晶体、颗粒或丸剂。

优选地外表含粘合剂的包括片剂、微片、芯、颗粒或丸剂。

如表 1 所示,本发明的聚氨酯类水溶液的粘度明显低于羟丙基甲基纤维素溶液的粘度。

表 1

	粘度 (30wt%的水溶液) (mPas)	粘度 (20wt%的水溶液) (mPas)
聚氨酯 A 1)	8	—
聚氨酯 B 2)	40	—
聚氨酯 C 3)	21	—
Pharmacoat® 606	—	>2000

配方 (wt%) :

1) 31.35% 聚四氢呋喃 (MW650), 0.71% 1,6-己二醇, 40.21% 异佛尔酮二异氰酸酯, 27.73% N-(2-氨基乙基)-2-氨基乙烷磺酸钠。

2) 23.15% 聚四氢呋喃 (MW650), 0.95% 1,6-己二醇, 33.60% 异佛尔酮二异氰酸酯, 42.30% N-(2-氨基乙基)-2-氨基乙烷磺酸钠。

3) 29.46% 聚四氢呋喃 (MW650), 1.48% 1,4-环己烷二甲醇, 41.56% 异佛尔酮二异氰酸酯, 27.5% N-(2-氨基乙基)-2-氨基乙烷磺酸钠。

此外当用聚氨酯分散液涂渍片剂, 以及用于粘合剂的情况下, 还可以采用高度浓缩后的聚合物配方, 这可以显著地降低生产成本并降低时耗。

10 将粉末状或颗粒状的聚氨酯类再分散得到水分散液或溶液的过程明显快于带有其它薄膜成形体或粘合剂的聚氨酯类, 因为聚氨酯类能用水彻底润湿, 很少结块且能非常迅速地溶解。本发明聚氨酯类的水分散液具有很好的抗剪切性能, 并远远超过市售的药物分散液, 如丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯分散液。

与芯相比, 用本发明的聚氨酯类包衣的片剂能在胃液中溶解, 只是其崩裂时
15 间稍稍有所延长, 也就是说, 薄膜包衣能在模拟胃液中迅速溶解。

在使用羟丙基甲基纤维素的情况下, 当用 Pharmacoat® 606 作包衣材料时, 其崩裂时间明显延长 (见实施例 2、3 和比较例)。此外, 使用本发明的聚氨酯类还可以比使用羟丙基甲基纤维素更多地增加片剂的机械强度。

20 药片的膨胀程度取决于所用的助剂和活性成分, 以及贮存时间和条件, 如温度和湿度。当芯膨胀时, 刚性薄膜包衣会龟裂。这就是为什么薄膜成形体的弹性是一个重要变量的原因。聚氨酯类有优越的柔性和弹性。因此, 极限伸长可高达 300 %。即使芯发生严重膨胀时, 也不会出现龟裂。

可将纯的聚氨酯类或与传统助剂一起施加到含有活性成分的芯上。传统助剂的例子包括着色的彩色颜料, 增加覆盖能力的白颜料如二氧化钛, 作为抗粘剂的滑石和硅石, 作为增塑剂的聚乙二醇、甘油、丙二醇、三醋精、柠檬酸三乙酯,
25 以及各种改进湿润特性的表面活性物质, 如十二烷基硫酸钠、多乙氧基醚、Pluronic 和 Cremophors。上述这些物质是举例性的不是限定性的。还可以使用所有公知的适于用作薄膜包衣的且可在胃液中溶解的各种添加剂。

此外还可以将聚氨酯类与其它薄膜成形体或聚合物以 1:9 — 9:1 的比例相混合。
30 合。

可用于此用途的聚合物的例子如下:

聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、水溶的纤维素衍生物如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物、聚乙二醇、聚环氧乙烷/聚环氧丙烷嵌段共聚物。

- 5 可采用传统的涂渍工艺,如在流化床或水平转鼓涂渍器中进行涂渍,也可以利用浸涂和盘涂进行涂渍。除了可用于片剂之外,本发明的聚合物还可以用于涂渍其它药物配方,如颗粒、丸剂、晶体或胶囊。通常包衣的厚度是 5—200 μm , 优优选的是 10—100 μm 。

- 10 当用作粘合剂时,要根据生产方法区分湿式粘合剂和干式粘合剂。后者用于直接制片和干造粒或压制。在这种情况下,要将粘合剂与活性成分相混合,有或没有其它助剂都可以,然后直接进行制片,或造粒或压制。

湿式造粒与此相反,它在水或有机溶剂中用粘合剂溶液润湿活性成分/助剂的混合物,迫使湿组分通过一个筛网,然后进行干燥。此外,湿润和干燥还可以平行地进行,例如在流化床中造粒。

- 15 对最佳生产过程来说,粘合剂应当是低粘稠溶液,因为粘稠的溶液会导致颗粒不均匀。

粘合剂应当适于得到均匀、坚硬、抗磨的颗粒或片剂。对片剂来说,抗裂性是尤其重要的,因为许多活性成分难以进行压制,由此使片剂具有不适当的机械强度。

- 20 此外,药剂的崩裂、活性成分的释放速率都应当从忽略粘合剂反作用的经验中得到。

- 通常采用的粘合剂的例子是聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基乙酸酯/乙烯吡咯烷酮的共聚物、明胶、浆糊、麦芽糖糊精、羟烷基化的和羧烷基化的纤维素衍生物,如羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠,以及各种类型的天然胶,
25 如阿拉伯胶、果胶或藻酸盐。

许多这种粘合剂的溶液都有很高的粘度,且很难处理。高粘度意味着待造粒的粉末颗粒不能很好很均匀地被润湿,由此导致不适当的颗粒强度和不希望的粒度分布。

- 30 此外,当水被吸收后,许多粘合剂都吸湿和膨胀。这会导致颗粒和片剂的性质急剧变化。

令人惊奇的是，最新发现本发明的聚氨酯类有出色的粘结作用，此外，当它在全配方中的浓度为 0.5—20wt% 范围内，优选地在 1—10wt% 范围内时，可忽略崩裂作用的影响。由于聚氨酯类有良好的润湿性能，它还可以改进低溶解度的活性成分的释放。

- 5 当将聚氨酯类用作粘合剂时，得到的颗粒和片剂具有非常好的机械强度，即使长期贮存也很稳定。

具体实施方式

下面用实施例详细描述本发明的聚氨酯类的制备和使用方法。

实施例 1

- 10 聚氨酯水分散液的制备（具有下列组成成分的聚氨酯 D (wt%)：31.84% 聚四氢呋喃 (MW650)，1.95% 1,6-己二醇，2.38% 1,4-环己烷二甲醇，41.60% 异佛尔酮二异氰酸酯，22.58% N-(2-氨乙基)-2-氨基乙烷磺酸钠）。

- 将 1.2mol 的聚四氢呋喃 (MW650g/mol)、0.4mol 的 1,6-己二醇和 0.4mol 的 1,4-环己烷二甲醇溶解在甲基乙基酮（大约 70wt% 的溶液）中，同时并在装配有搅拌器、滴液漏斗、温度计、回流冷凝器和在氮气气氛下运行的装置的四颈瓶中
15 中进行搅拌，并加热到 50℃。然后，在混合物的温度不断升高的过程中，边搅拌边滴加 4.5mol 的异佛尔酮二异氰酸酯。在回流状况下对混合物进行搅拌，直到剩余的 NCO 含量实际恒定。然后对混合物进行冷却，并用丙酮稀释到大约 50wt% 的溶液。然后在小于 30℃ 的温度下，搅拌 2.5mol 的 N-(2-氨乙基)-2-氨基乙烷磺
20 酸钠（50wt% 的溶液）。在 50℃ 的温度下持续搅拌 30 分钟。然后加入水，并在大约 40℃ 的温度下，在加入一滴硅氧烷防沫剂之后，在降低压力的状况下通过蒸馏除去有机溶剂。于是得到聚氨酯的稳定分散液。产品的 K 值为 60。

实施例 2

心得安 HCl 薄膜包衣片剂（在胃酸中包衣可溶解）的制备

- 25 将含有 40mg 心得安 HCl（由 Knoll AG 提供）、195.0mg Ludipress®（由 BASF AG 提供）、12.50mg Kollidon® VA 64（由 BASF AG 提供）和 2.50mg 硬脂酸镁的 9mm 双凸面片剂芯装到一个具有下列配方的薄膜包衣的水平转鼓涂渍器（Manesty 24'' Accela-Cota）中，薄膜包衣的配方如下：

聚氨酯 A	10.0wt%
Lutrol® E 6000 (BASF AG)	1.0wt%
Sicovit® red (BASF AG)	1.5wt%
二氧化钛 BN 56 (Kronos)	3.0wt%
粉末滑石 (Riedel de Haen)	4.5wt%
水	80wt%

通过在水中溶解聚氨酯A和Lutrol® E 6000 (BASF AG)，加入Sicovit® red (BASF AG)、二氧化钛和滑石，然后在刚玉盘式磨粉机中均化，制备喷雾分散液。在200,000帕(2.0 bar)的压力下，用1.0mm宽的喷嘴，借助于60℃的进入空气，将1260g(包括超过10%的喷雾损耗)上述混合物以30g/min的速率喷到5000g片剂芯上。接着在60℃的温度下干燥5分钟。

得到的红薄膜包衣片剂是光滑而稍有光泽的，并具有下述特性：

外观：光滑的表面，印记清晰

崩裂时间(模拟胃液)：6分44秒

崩裂时间差(包衣片剂一芯)：1分15秒

10 抗裂性：115N

抗裂性差值(包衣片剂一芯)：46N

比较例

用Pharmacoat® 606(由Shin-etsu提供的羟丙基甲基纤维素)代替实施例2中的聚氨酯A。

15 得到的片剂具有下述特性：

外观：表面稍有些粗糙，印记模糊

崩裂时间(模拟胃液)：11分12秒

崩裂时间差(包衣片剂一芯)：6分43秒

抗裂性：87N

20 抗裂性差值(包衣片剂一芯)：18N

实施例3

用与实施例2相同的方法，制备聚氨酯E(具有下列组成成分(wt%)：28.7%聚四氢呋喃(MW1000)，6.8%1,6-己二醇，42.0%异佛尔酮二异氰酸酯，22.50%N-(2-氨基乙基)-2-氨基乙烷磺酸钠)。喷雾溶液的配方如下：

聚氨酯 E	20.0wt%
Lutrol [®] E 6000 (BASF AG)	1.0wt%
Sicovit [®] red (BASF AG)	1.5wt%
二氧化钛 BN 56 (Kronos)	3.0wt%
粉末滑石 (Riedel de Haen)	4.5wt%
水	70wt%

再一次得到了光滑稍带光泽的红薄膜包衣片剂。

外观: 光滑的表面, 印记清晰

崩裂时间 (模拟胃液): 6 分 55 秒

崩裂时间差 (包衣片剂一芯): 1 分 26 秒

5 抗裂性: 119N

抗裂性差值 (包衣片剂一芯): 50N

实施例 4

在优降糖片剂中用作粘合剂

使 910g 磷酸氢钙 (来自 Rhone Poulenc) 和 10 克优降糖 (Arzneimittelwerk
10 Dresden) 穿过一个 0.8mm 的筛网, 并在 Turbula 混合器 (由 Bachofen 提供) 中
混合 5 分钟。在 Stephan 混合器 (由 Stephan 提供) 中, 边搅拌边用 110g 27wt
% 的聚氨酯 A 水制剂缓慢润湿上述粉末混合物。在加入粘合剂组分后, 结束润湿
过程, 在 800rpm 转速下搅拌 2 分钟。然后使湿组分穿过 0.8mm 的筛网, 并在 25
°C 的温度下在盘上干燥 20 小时。加入 45g Kollidon[®] CL (由 BASF 提供) 和 5g
15 硬脂酸镁 (由 Barlocher 提供), 然后再一次在 Turbula 混合器中最后混合 5 分
钟。然后用 10kN 和 18kN 的力, 在 Korsch PH 106 滚压机 (由 Korsch 提供) 中,
将这种制片的混合物压缩成直径为 12mm、总重量为 500mg 的双平面、带有斜角的
片剂。

性质:	10kN 力	18kN 力
20 抗裂性:	31N	66N
脆性:	0.19%	0.13%
崩裂时间:	<15 秒	<15 秒

比较例

如实施例 4 那样制备产品, 只是用羟丙基甲基纤维素 (由 Shin-etsu 提供的

Pharmacoat® 603) 作粘合剂, 由于粘度的原因, 需要将粘合剂在溶液中的浓度降低到 20wt%。

	性质:	10kN 力	18kN 力
	抗裂性:	18N	45N
5	脆性:	6.3%	0.27%
	崩裂时间:	25 秒	35 秒

实施例 5

在双氢克尿塞(hydrochlorothiazide)片剂中用作粘合剂

在 WSG 15 流化床造粒装置(由 Glatt 生产)中, 与由 350g 聚氨酯 E 和 3000g 水组成的粘合剂组分一起, 对 8950g 细小的 Lactose (由 Meggle 生产)、350g 双氢克尿塞(由 Chemag 生产)和 350gKollidon® CL (由 BASF 生产)的混合物进行雾化, 并用这种方式, 在流化床中造粒。

设定下列处理参数:

	进口空气的温度:	90°C
15	出口空气的温度:	37°C
	喷雾速率:	143g/min
	喷雾压力:	400,000 帕 (4 巴)

通过在该装置中在 90°C 的温度下干燥 2.5 分钟进行造粒。使颗粒穿过 0.8mm 的筛网, 并在 Turbula 混合器(由 Bachofen 提供)中, 与 5g 硬脂酸镁(由 Barlocher 提供)混合 5 分钟。在 18kN 的力下, 用 Korsch PH 106 滚压机(由 Korsch 提供), 制成直径为 10mm、总重量为 300mg 的双平面、带有斜角的片剂。

颗粒的性质:

	休止角:	30 度
	外观:	非常均匀, 非常细小
25	片剂的性质:	
	抗裂性:	220N
	脆性:	<0.1%
	崩裂时间:	4 分 10 秒
	在模拟胃液中的释放(Ph. Eur.)	15 分钟后为 91%
30	比较例	

制备过程与实施例 5 相同, 只是将羟丙基甲基纤维素 (由 Shin-etsu 提供的 Pharmacoat® 603) 作粘合剂。

颗粒的性质:

休止角: 33 度

5 表观: 有些不均匀, 一些较大的块

片剂的性质:

抗裂性: 175N

脆性: 0.2%

崩裂时间: 5 分 10 秒

10 在模拟胃液中的释放(Ph. Eur.) 15 分钟后为 82%