[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
A61K 9/20
C05G 5/00 C11D 17/00
C11D 17/06

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 99108468.3

[43]公开日 2000年1月12日

[11]公开号 CN 1240645A

[22]申请日 1999.6.16 [21]申请号 99108468.3

[30]优先权

[32]1998.6.17 [33]FR [31]9807643

[71]申请人 罗姆和哈斯公司

地址 美国宾夕法尼亚

[72]发明人 Y·杜斯尼 F·高茨尔 J·塔丁

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 黄泽雄

权利要求书2页 说明书11页 附图页数0页

[54]发明名称 丸粒配剂

[57]摘要

本发明涉及丸粒形式的化学组合物，它在水介质中崩解快而有效。这种丸粒包括a)至少一种有药物，农业化肥，水处理，水软化，织物软化或洗涤活性的组分；以及b)至少一种崩解剂，它包括一种或多种交联聚丙烯酸酯吸水性聚合物，其凝胶成型为30秒或更短。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 丸粒形式的化学组合物，它包括:

a) 至少一种有药物，农业化肥，水处理，水软化，织物软化或洗涤活性的组分;

b) 至少一种崩解剂，它包括一种或多种交联聚丙烯酸酯吸水性聚合物，其凝胶成型时间为 30 秒或更短。

2. 权利要求 1 的化学组合物，它含有至少 1 % 重量的至少一种崩解剂的丸粒。

3. 权利要求 1 或 2 的化学组合物，其中凝胶成型时间为 10 秒或更短。

4. 权利要求 1， 2 或 3 的化学组合物，其中崩解剂来自至少一种水溶性烯属不饱和单体的自由基聚合和交联，单体选自（甲基）丙烯酸，（甲基）丙烯酸的碱金属或铵盐，（甲基）丙烯酸酯，马来酸，马来酸酐和（甲基）丙烯酰胺。

5. 权利要求 1 ~ 4 中任何一项的化学组合物，其中丸粒形式是一种固体配剂，它选自片剂，方块，条，颗粒剂，球丸或块以及聚集材料。

6. 通过加入以下物质提高丸粒形式化学组合物的崩解速度的方法。

a)至少一种有药物，农业化肥，水处理，水软化，织物软化或洗涤活性的组分;

b)至少一种崩解剂，它包括一种或多种交联聚丙烯酸酯吸水性聚合，其凝胶成型时间为 30 秒或更短。

7. 权利要求 6 的方法，其中化学组合物含有至少 1 % 重量的至少一种崩解剂的丸粒。

8. 权利要求 6 或 7 的方法，其中凝胶成型时间为 10 秒或更短。

9. 权利要求 6 、 7 或 8 的方法，其中崩解剂来自至少一种水溶性烯属不饱和单体的自由基聚合和交联，单体选自:（甲基）丙烯酸，（甲基）丙烯酸的碱金属或铵盐，（甲基）丙烯酸酯，马来酸，马来酸酐和

（甲基）丙烯酰胺。

10. 权利要求 6 - 9 中任何一项的方法，其中丸粒是一种固体配剂，它选自片剂，方块，条，颗粒剂，球丸或块，以及聚集材料。

说　　明　　书

丸粒配剂

本发明涉及改进的丸粒形式的化学组合物，丸粒在水介质中崩解快而有效。“丸粒”，我们指的是任何一种固体配剂，包括（但并限制于这些）片剂，方块，条，颗粒剂，球丸，块，聚集材料，如由于在储存期间特别在高湿度条件下，材料相互粘连所形成的聚集材料。

众所周知，例如在医药和农业领域以及最新的其它领域如洗涤剂方面使用了丸粒形式的化学组合物。丸粒比颗粒组合物有一定优越性；因为它们在运输和储存过程中是压缩的并且成份间不会分离，所以它们是无粉尘，不需要采取措施，占空间少。但是，问题出现在使用时丸粒的溶解和崩解上。在制造过程中，必须保持一种平衡，一方面丸粒压力要足够高以确保很好地形成丸粒而且耐加工处理，而另一方面丸粒压力要足够低以得到适当的溶解性/分散性分布。为了解决这个问题，大家都知道使用一种加工添加剂以提高丸粒凝聚力而不使用高的造丸粒压力或者以提高片剂的分散性，这是有用的。

具体地看看提高分散性的添加剂，医药科学杂志（第 61 卷，第 11 期，1972，1695 ~ 1711 页）综述各种不同的现有崩解剂；例如 i) 通过逐渐产生的气体进行崩解的材料，如柠檬酸或酒石酸存在下的碳酸氢钠；ii) 促进吸水的材料，如淀粉，胶态二氧化硅，羧甲基纤维素和稻米淀粉；iii)溶胀性材料，例如交联聚丙烯酸，交联阿拉伯树胶，羧甲基纤维素；iv) 增加孔隙率的材料，如土豆和玉米淀粉，以及 v)物化键合的材料，如微晶纤维素和高岭土。

也有许多现有文献涉及含有崩解剂的洗涤片剂。这些的例子包括：EP - A - 0 799 886，它公开了使用淀粉衍生物，纤维素化合物，聚乙烯吡咯烷酮化合物，聚乙烯基聚吡咯烷酮化合物，膨润土化合物，藻酸盐，明胶和果胶作为崩解剂，和 EP - A - 0 522 766，它列出了玉蜀黍，玉米，稻米和土豆淀粉，淀粉衍生物，纤维素和纤维素衍生物和各种不

同的合成有机聚合物如聚乙二醇，交联聚乙烯吡咯烷酮和溶胀性无机材料如膨润土作为崩解剂。

EP-A-0 481 547 讲述了用于洗碟机的多层洗涤片剂，它含有一外层，一阻挡层和一内层。片剂连续性释放洗涤成份，首先从外层，接着从内层，在两种溶解之间的滞后时间受到隔离内外层之间的阻挡层的厚度和成份选择的控制。阻挡层中成份之一是一种崩解剂，它优选包括一种马来酸/丙烯酸共聚物或它们的盐，乙烯马来酸酐交联聚合物和聚乙二醇。

EP－A－0 238 341 把螯合剂，例如次氮基三乙酸或者二亚乙基二胺四乙酸或者由烯属不饱和单体例如，不饱和羧酸，磺酸或膦酸单体形成的低分子量阴离子聚合物作为崩解剂。另外，此文献，在讨论背景技术文献 EP－A－0 075 818 和 EP0 037 026 内容时，指出其中公开的常用非溶性而水溶胀的崩解剂如高分子碳水化合物如淀粉，粉末状纤维素如磨木浆，或聚乙烯吡咯烷酮等等，要么没有产生满意的崩解作用要么崩解作用在低温下十分缓慢。

对于用于自动洗碟机中的洗涤剂组合物片剂，它们的溶解或崩解一般要受控以确保其溶解是正常而不能太快以避免在预洗中消耗太多的洗涤剂组合物。但是，在洗碟的主要过程中所剩的片剂快速溶解是有利的以便不存在残余的片剂固体留在碗具上的问题。相反，对洗衣服用的洗涤剂组合物主要的要求是尽可能多地释放洗涤组合物以臻于在洗涤的初期中就可得到。如果洗碟机没有预洗过程，也是这样的。因为在洗涤水中钙和镁硬离子在洗涤过程的一开始就已存在，存在螯合剂浓度太低和它们与这些硬离子一起沉降的高度危险。这会导致洗涤的衣物上形成非溶性结垢以及在洗涤剂组合物中可用于清洗的有效物质量减少。对于用在洗涤剂组合物中某些助洗剂，例如三磷酸钠（ STPP ），这个问题是严重的因为 Ca/STPP 沉降物可以形成很难去除的结垢。片剂的尺寸和施用条件也会影响片剂分散性能分布：例如用于洗衣服的片剂典型地比自动洗碟机或水处理中的要大得多：洗衣服要用 40 ~ 55g 片剂而对于洗碟和水处理则为 20 ~ 25g 。这个事实以及结合洗衣服用片剂易于埋在洗涤的衣物当中意味着相比于其它方面的应用在洗衣服方面使用的片剂特别

难以满足溶解性的要求。

因此，本发明的目的是将提供丸粒配方，它们一接触水会很快崩解或溶解，这使它们适于用在要求快速释放有效成份的应用方面。这些丸粒也必须有足够的强度以便它们在储存，运输或加工处理时不会弄碎或破碎；它们在温度和湿度波动起伏的不同的气候条件下有好的储存性能。丸粒对水敏感而对湿度不敏感，这是特别可取的。它们也必须有好的活性，这要求有高含量的活性成份，以及它们能够在不同温度下和一较宽的施用条件范围内，如对洗涤剂而言在水硬度范围内，表现出好的活性。

因此，本发明提供一种丸粒形式的化学组合物，该组合物包括：

a) 至少一种具有药物，农业化肥，水处理，水软化，织物软化或清洗活性的组分；

b) 至少一种崩解剂，它包括一种或多种交联聚丙烯酸酯类吸水性聚合物，其凝胶成型时间为 30 秒或更少。优选，交联聚丙烯酸酯类吸水性聚合物有 10 秒或更少的凝胶成型时间。

本发明也涉及一种通过添加以下物质提高丸粒形式的化学组合物的崩解速度的方法：

a)至少一种具有药物，农业化肥，水处理，水软化，织物软化或清洗活性的组分；

b) 至少一种崩解剂，它包括一种或多种交联聚丙烯酸酯类吸水性聚合物，其凝胶成型时间为 30 秒或更短。

“提高崩解速度”的意思是本发明的丸粒崩解时间相比于不含凝胶成型时间为 30 秒或更短的交联聚丙烯酸酯吸水性聚合物的丸粒要短。

在丸粒中使用凝胶成型时间为 30 秒或更短的交联聚丙烯酸酯吸水性聚合物得到极出色的崩解性能，我们的这个发现以医药科学杂志，第 61 卷，11 期，1972，1695 ~ 1711 页中所述的观点是十分令人奇怪的，该杂志解释尽管一种材料在凝胶成型时溶胀，但这本身并不意味着这必定将制得一种好的崩解剂。

本发明所使用的交联聚丙烯酸酯类吸水性聚合物典型的是那些来自至少一种水溶性烯类不饱和单体的自由基聚合和交联所形成的聚合物，

这些单体选自：（甲基）丙烯酸，（甲基）丙烯酸的碱金属或铵盐，（甲基）丙烯酸酯，马来酸，马来酸酐和（甲基）丙烯酰胺。

可以使用至少以下三种方法的一种进行交联反应：

i) 用一种至少包括两个双键的共聚单体自由聚合交联。这种共聚单体的例子有：三羟甲基丙烷二(三)（甲基）丙烯酸酯，N,N-亚甲基二（甲基）丙烯酰胺，乙二醛二丙烯酰胺，二（甲基）丙烯酸乙二醇酯；

ii) 用一种所谓官能化单体自由基共聚合交联，官能化单体包括一个双键（在共聚合中是活性的）和至少一个官能基团，功能基团能够在官能基团和水溶性主单体的化学活性部分之间形成交联反应。这种类型的交联剂包括：N－羟甲基（甲基）丙烯酰胺和缩水甘油基（甲基）丙烯酸酯；

iii) 通过加入一种非聚合性官能化交联剂进行交联，交联剂至少含有可以与水溶性单体的化学活性部分反应的两个官能基团。这种类型的交联剂的例子包括：乙二醛，乙二醇，（聚）乙二醇二缩水甘油醚，（聚）丙二醇二缩水甘油醚，（二）甘油聚缩水甘油醚，聚甘油聚缩水甘油醚，3－氯－1,2－环氧丙烷，乙二胺和醋酸锌。

制备吸水性聚合物所需的交联剂量典型的是在0.001～10%重量，最优选在0.01～5%重量，这基于水溶性烯属不饱和单体的总量。

可以用任一种适当的自由基聚合反应方法制备本发明所用的交联聚丙烯酸酯类吸水性聚合物。最经常采用的溶液类聚合反应方法（也叫凝胶方法）是在EP－A－0 530 438中公开的过程，典型的相转化悬浮聚合法是在EP－A－0 258 120中描述的方法。在本发明中所用的交联聚丙烯酸酯类吸水性聚合物的基本特征是它们的凝胶成型时间少于30秒。

除了组合物包括至少一种具有药物，农业化肥，水处理，水软化，织物软化或洗涤活性的组分，组合物也可包括其它成份，例如包括一种或多种的以下物质：加工添加剂，辅助剂，涂层材料，酶，增效助剂，结垢抑制剂，乳化剂，表面活性剂，肥皂，分散剂，沸石，去油脂剂，防泡剂，磷酸盐，膦酸盐，漂白剂，荧光增白剂，填充剂，增量剂，去污剂，抗絮凝剂，阻凝剂，防漂浮剂，稀释剂和载体。

现在将用以下实施例描述本发明。

所使用的测试过程有意模拟真实的应用。使用制备片剂的常用设备制备使用典型洗衣物用的洗涤组合物的洗涤片剂。片剂中有各种不同的崩解剂。然后测试含有这些崩解剂的片剂的崩解效率，接着与没有崩解剂的类似片剂（参照物）或与含有其它已知的崩解剂的片剂（对比物）进行对比。下面的表 1 中是具体描述所用的衣物洗涤组合物。

表 1

组分	洗涤剂组合物				
	1	2	3	4	5
阴离子型表面活性剂	5-15%	5-15%	-	5-15%	5-15%
非离子型表面活性剂	5-15%	<5%	5-15%	5-15%	5-15%
阳离子型表面活性剂		<5%	-	-	-
肥皂	<5%	-	-	<5%	<5%
TPP	–	–	>30 %	15-30%	15-30%
沸石	>30%	15-30%	-	<5%	–
聚合物增效助剂	<5%	<5%	–	<5%	<5%
膦酸盐	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%
漂白剂	5-15%	15-30%	5-15%	5-15 %	5-15 %

下面的表 2 中是具体描述所测试的崩解剂:

表 2

崩解剂	分子量	产商
A	-	Elf Atochem S.A.
B	-	Elf Atochem S.A.
C	-	NSKK
D	-	Elf Atochem S.A.
E	1600	Polyscience
F	1200-1600	Elf Atochem S.A.
G	2400/3200	Elf Atochem S.A.
H	1600 – 2200	Elf Atochem S.A.
I	3800 – 5100	Elf Atochem S.A.
J	-	-

崩解剂 A， B， C 和 D 是交联的聚丙烯酸酯吸水性聚合物;

E 是比例为 60/40 的苯乙烯/马来酸酐的共聚物;

F 是 SMA 1000（比例为 50/50 的苯乙烯/马来酸共聚物）;

G 是 SSMA 1000（比例为 50/50 并经磺化的苯乙烯/马来酸共聚物）;

H 是 SMA 3000（比例为 75/25 的苯乙烯/马来酸共聚物）;

I 是 SSMA 3000（比例为 75/25 并经磺化的苯乙烯/马来酸共聚物);

J 是微晶纤维素。

我们发现交联的聚丙烯酸酯类吸水性聚合物 A – D 的崩解性能是凝胶成型时间的函数。聚合物 A – D 的凝胶成型时间是按以下的方法进行测试，这在本领域中经常是指涡旋测试或涡旋溶胀率测试。

通过在软化水中溶解分析纯氯化钠制备氯化钠水溶液，盐在最终溶液中的重量浓度可达 0.9%。这 0.9%重量氯化钠水溶液是通常用于表征吸水性聚合物的参考测试液（“测试液”）。在一温度可控（20 ℃）的空间中，内径为 55mm 的烧杯(200ml)中加入 3 克交联的聚丙烯酸酯吸水

性聚合物。烧杯放在一电磁搅拌器上并放入一磁棒（ 45mm × 8mm ）用于搅拌。搅拌速度设在 600 ± 20rpm，烧杯迅速注入测试液 100 克。一当完成测试液的加入，以零开始计时，并测定从该时间起的点，当由于吸水性聚合物形成凝胶使搅拌涡旋消失时停止时间测量。对于极其快胶凝的聚合物，可能有必要把聚合物和测试液加入烧杯中的顺序填倒过来。

下面表 3 具体描述崩解剂 A － D 的凝胶成型时间。

表 3

崩解剂	凝胶形成时间（秒）
A	5
B	180
C	44
D	95

如同从下面的实施例中可证实的，我们观察到 A － D 崩解剂的崩解活性是与这些试剂的凝胶成型时间相关联。

崩解剂的效率使用下面的测试方法进行测定。

含有表 1 中所给出的洗涤组合物的片剂都是用常用片剂的制备装置进行制备的，组合物要么没有崩解剂要么有一种表 2 中详细列出的崩解剂。每一片剂的崩解速率按如下进行测量。一预先称量的片剂在一支撑物上放在 5 升的烧杯中，加入温度 16 － 17 ℃的冷自来水 4.5 升。使用磁棒和磁棒搅拌装置以 400rpm 搅拌溶液 15 分钟。在测试过程结束时，残余物放入一杯子中，在 80 ℃烘烤干燥 2 小时，重新称量。残余百分比例按如下进行计算:

$$\frac{\text{残余重量} \times 100}{\text{起始的片剂重量}}$$

测试结果在下面的表 4 ~ 7 中:

表 4

洗涤剂配方－1。片剂重量= 26.5g

崩解剂	片剂中崩解剂的百分比	制片剂条件 压力	体积(cm^3)	%剩余
无(参照)	0	15.5	18	51
A	1.5	15.5	18	13
B(对比)	1.5	15.5	18	47
C(对比)	1.5	15.5	18	34
E(对比)	1.5	15.5	18	50
F(对比)	1.5	15.5	18	52
G(对比)	1.5	15.5	18	50
H(对比)	1.5	15.5	18	45
I(对比)	1.5	15.5	18	51
J(对比)	1.5	15.5	18	20

表 5

洗涤剂配方－2

崩解剂	片剂中崩解剂的百分比	制片剂条件 压力	体积(cm^3)	片剂重量(g)	%剩余
无(参照)	0	16.5	17.5	25.4	92
无(参照)	0	16.5	18.0	25.9	91
无(参照)	0	16.0	19.0	26.0	91
无(参照)	0	16.0	19.0	25.8	91
A*	1.5	16.0	19.0	26.5	77
A*	1.5	15.0	19.0	26.3	66
B(对比)	1.5	15.0	19.0	26.4	83
D(对比)	1.5	15.0	19.0	26.5	85
J(对比)	1.5	15.0	19.0	26.0	86

A*与交联聚丙烯酸聚合物A有着完全一致的化学组成，唯一的差别是A*比试剂A磨成更细小的颗粒尺寸，尽管这个差别，相比于A没有观察到对A*的活性有明显的影响。

这些结果似乎显示了就在测试结束时所剩的残余物%而言崩解剂A*要略好于微晶纤维素。但是，有必要指出由微晶纤维素形成的片剂明显地要比由崩解剂A*形成的片剂脆，因此不能满足本发明片剂所需的储存和加工处理的要求。

表6

洗涤剂配方－3

崩解剂	片剂中崩解剂的百分比	制片剂条件 压力 体积(cm^3)		片剂重量(g)	%剩余
无(参照)	0	16.5	18.0	22.9	77
无(参照)	0	17.0	18.0	25.5	76
A*	0.5	16.5	18.0	23.5	63
A*	0.8	16.5	18.0	23.4	45
A*	1.0	16.5	18.0	23.1	24
A*	1.5	16.5	18.0	23.2	0(4分钟后)
A*	1.5	17.0	18.0	23.4	0(4分钟后)
B(对比)	1.5	16.5	18.0	23.4	80
C(对比)	1.5	16.5	18.0	23.6	75
D(对比)	1.5	16.5	18.0	23.6	80

表 7

洗涤剂配方 - 4

崩解剂	片剂中崩解剂的百分比	制片剂条件 压力	体积(cm^3)	片剂重量(g)	% 剩余
无(参照)	0	17.0	18.0	21.2	85
无(参照)	0	18.0	18.5	21.2	85
无(参照)	0	18.0	18.75	21.5	86
A*	1.5	18.0	18.75	20.5	(2 分钟后)
B(对比)	1.5	18.0	18.75	20.3	80
C(对比)	1.5	18.0	18.75	20.4	65
D(对比)	1.5	18.0	18.75	20.2	78

表 8

洗涤剂配方 - 5

崩解剂	片剂中崩解剂的百分比	30 分钟后%剩余
无(参照)	0	57
A	0.8	3.5
A	1.5	0
B	0.8	56
B	1.5	18
E	1.5	35

表 9

洗涤剂配方 - 3

崩解剂	片剂中崩解剂的百分比	10 分钟后 % 剩余
无(参照)	0	62
A	1.5	15
E	1.5	56
F	1.5	28

虽然崩解度取决于所用的洗涤剂配方在某种程度上变化，但很明显崩解剂 A 在崩解活性或片剂的脆性或两种性能上要优于 i)含有相比较崩解剂的片剂，或 ii)其它交联聚丙烯酸酯吸水性聚合物。