



[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 96193804.8

[43]公开日 1998年6月3日

[11]公开号 CN 1183715A

[22]申请日 96.5.8

[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 黄淑辉

[30]优先权

[32]95.5.9 [33]GB[31]9509347.2

[32]95.10.5 [33]GB[31]9520302.2

[86]国际申请 PCT / GB96 / 01101 96.5.8

[87]国际公布 WO96 / 35413 英 96.11.14

[85]进入国家阶段日期 97.11.7

[71]申请人 科洛康有限公司

地址 英国肯特郡

[72]发明人 J·E·霍根 T·帕格 L·里维斯
J·N·斯坦福斯

权利要求书 4 页 说明书 23 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 适合药物基质静电包衣的粉末包衣物质

[57]摘要

一种粉末包衣物质，该包衣物质适合在片芯的静电粉末包衣中使用，该包衣物质具有下述性质：药物上可接受；能够经过处理在片芯表面形成涂层薄膜；以及包括复合颗粒，该复合颗粒包括两种或多种具有不同的物理性质和/或化学性质的成分。

权利要求书

1. 一种粉末包衣物质，该包衣物质适合在静电粉末包衣片芯中使用，并且是药物上可接受的；能够经过处理形成薄膜涂层；以及包括复合颗粒，该复合颗粒包括两种或多种具有不同的物理性质和/或化学性质的成分。
2. 根据权利要求 1 的物质，其中至少 50 wt% 的粉末颗粒是复合颗粒。
3. 根据权利要求 1 或 2 的物质，其中至少 30 vol% 的粉末颗粒的颗粒尺寸在 5 μm 至 25 μm 范围内。
4. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中至少 95 no% 的粉末颗粒的颗粒尺寸小于 50 μm。
5. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中至少 90 vol% 的颗粒物质的颗粒尺寸至少是 5 μm。
6. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中该物质具有电阻率，该电阻率在 $10^8 \Omega\text{m}$ 至 $10^{16} \Omega\text{m}$ 范围之内。
7. 根据上述的任何一项权利要求的物质，借助摩擦带电或电晕充电该物质能够带上电荷。
8. 根据上述的任何一项权利要求的物质，该物质是驻极体、磁体、或顺磁体。
9. 根据上述的任何一项权利要求的物质，该物质容易在静电力的作用下运动，其敏感性借助文中定义的试验确定。
10. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中该物质能够在低于 250 °C 的温度下经过处理形成薄膜涂层。
11. 根据权利要求 10 的物质，其中该物质能够在大气压下和低于 250 °C 的温度下融合成薄膜涂层。
12. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中该物质具有的熔点在 50 °C 至 180 °C 范围内。
13. 根据权利要求 12 的物质，其中该物质具有的熔点在 60 °C 至 100 °C 范围内。
14. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中该物质呈现玻璃化转变，

并且该物质的软化点在 30 °C 至 180 °C 范围内。

15. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中该物质包括聚合物，该聚合物能够固化形成交联聚合物薄膜。

16. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中该物质具有含水量(借助水分损失测量)，根据粉末物质的重量其含水量不超过 3 wt%。

17. 根据上述的任何一项权利要求的物质，包括第一成分，该成分能够在基质表面融合成连续的薄膜。

18. 根据权利要求 17 的物质，其中，第一成分在低于 250 °C 的温度下能够融合成薄膜涂层。

19. 根据权利要求 17 或 18 的物质，其中，以该物质重量为基础至少包括 10wt% 的第一成分。

20. 根据权利要求 17 至 19 中的任何一项的物质，包括第二成分，该成分能够摩擦带电。

21. 根据权利要求 17 至 20 中的任何一项的物质，包括第二成分，该成分是驻极体、磁体或顺磁体。

22. 根据权利要求 17 至 21 中的任何一项的物质，包括第二成分，该成分在静电力的作用下容易运动，其敏感性借助文中定义的试验确定。

23. 根据权利要求 20 至 22 中的任何一项的物质，其中第二成分包括一种或多种物质，这一种或多种物质在包括丙烯酸及其衍生物的聚合物、聚烯烃和它们的衍生物、聚乙烯基醇和酯和纤维素及其衍生物的一组物质之中。

24. 根据权利要求 20 至 23 中的任何一项的物质，其中，根据物质的重量至少包括 20wt% 的第二成分。

25. 根据权利要求 17 至 24 中的任何一项的物质，其中该物质包括改善第一成分和第二成分分散(作用)的分散剂成分。

26. 根据权利要求 25 的物质，其中分散剂成分包括表面活性剂。

27. 根据权利要求 25 或 26 的物质，其中基于该物质的重量至少包括 1wt% 的分散剂成分。

28. 根据上述的任何一项权利要求的物质，包括润滑剂。

29. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中包括崩解剂。
30. 根据上述的任何一项权利要求的物质，包括从遮光剂、着色剂和调味剂中选择的成分。
31. 根据上述的任何一项权利要求的物质，其中包括生物活性物质。
32. 根据权利要求 31 的物质，其中基于物质的重量至少包括 0.5wt% 的活性物质。
33. 一种适合静电包衣药物基质的包衣物质，该包衣物质包括活性物质。
34. 根据权利要求 33 的包衣物质，其中基于包衣物质的重量至少包括 0.5wt% 的活性物质。
35. 根据项权利要求 33 或 34 的包衣物质，其中该包衣物质是粉末包衣物质。
36. 根据权利要求 33 至 35 任一项的包衣物质，其中至少有 90no% 的粉末颗粒的颗粒尺寸不超过 50μm.。
37. 在基质的静电包衣中使用包括活性物质的包衣物质。
38. 一种用粉末物质静电涂敷片芯的方法，该粉末物质是按照上述任何一项权利要求的物质。
39. 根据权利要求 38 的方法，该方法包括将基质支撑在粉末包衣物质源附近，并且保持基质表面与包衣物质处于不同的电位，以致施加的电位引起粉末从粉末源向基质移动，并且使基质表面变成用粉末包衣物质包衣的表面。
40. 根据权利要求 39 的方法，其中该方法作为连续方法实施。
41. 根据权利要求 39 或 40 的方法，其中在输送设备上输送基质通过毗邻粉末包衣物质源的区域。
42. 根据权利要求 39 至 41 任一项的方法，其中当基质接近粉末包衣物质源时，给基质充电。
43. 根据权利要求 42 的方法，其中粉末包衣物质源是接地的。
44. 根据权利要求 39 至 43 中任何一项的方法，其中基质在上面固定，而粉末从粉末源向上朝基质的下表面移动。
45. 根据权利要求 39 至 44 中任何一项的方法，其中在基质被固定在粉末

包衣物物质源附近之前，向基质表面施加预处理合剂。

46. 根据权利要求 45 的方法，其中预处理合剂是液体。

47. 根据权利要求 46 的方法，其中该液体是聚乙二醇。

48. 根据权利要求 39 至 47 中任何一项的方法，其中该方法进一步包括下述步骤：在基质完成用粉末涂敷之后，该粉末经过处理形成连续的薄膜涂层紧固到基质上。

49. 根据权利要求 39 至 48 中任何一项的方法，其中该方法进一步包括将包衣过的基质支撑在粉末包衣物物质源附近，使基质未包衣的表面暴露出来，并且保持基质表面与包衣物质处于不同的电位，利用施加的电位使粉末从粉末源向基质移动，以致基质暴露的表面变成用粉末包衣物物质包衣的表面。

50. 一种生产粉末包衣物质的方法，该粉末包衣物质至少包括在基质的静电包衣中使用的两种不同的成分，该方法包括至少两种不同成分的共处理步骤。

51. 一种在基质的静电包衣中使用的粉末包衣物质，该包衣物质是按照权利要求 50 的方法获得的。

52. 一种包括片芯和粉末包衣物质的药片，其中粉末包衣物质同权利要求 1 至 36 中任何一项。

53. 一种药片，该药片已经借助根据权利要求 39 至 49 中任何一项的方法完成了静电包衣。

54. 一种在静电包衣方法中使用的粉末包衣物质，该包衣物质具有一种或多种下述性质：

- (a) 人和/或动物可食用；
- (b) 至少由两种不同的成分制作，优选经过共处理的；
- (c) 在大气压下、在低于 250 °C 的温度下能够融合成薄膜涂层；
- (d) 至少 30vol% 的颗粒的颗粒尺寸在 5μm 至 20μm 范围内
- (e) 在静电力的作用下容易运动，其敏感性借助文中的方法测量。

55. 一种用粉末包衣物质涂敷基质的方法，其中粉末包衣物质同权利要求 1 至 36 中任何一项或权利要求 54。

说 明 书

适合药物基质静电包衣的粉末包衣物质

本发明涉及用粉末包衣物质静电包衣药物基质，并涉及用于静电包衣药物基质的粉末包衣物质。具体地说，本发明涉及用粉末包衣物质静电包衣片芯以及用于静电包衣片芯的粉末包衣物质，但不仅限于此。在这份说明书中凡是提到药片以及将本发明具体应用于常规形状的药片的时候，该术语应当被理解为广义的解释，即还包括其它的口服产品，例如丸、胶囊、小球等。

静电包衣导电基质(如金属物品)是众所周知的。例如，在某些喷漆方法中，让油漆带电，然后将油漆的液滴喷涂到接地的金属物品上。这类方法已经成功地在基质上获得了均匀的涂层。

静电包衣非导电基质(尤其是涂敷片芯)就比较困难。多年来已有多项静电包衣药片的提议，例如，GB 1,075,404 申请了一种涂敷药片的装置，在该装置中利用雾化器在高压电场中将包衣物质溶液的微滴喷涂到药片上。然后，用加热器(如红外加热器)将涂层干燥。但是，这项申请尚未经过任何实质性的工业规模实践，而当前片芯的涂敷最通用的方法是作为间歇法在旋转桶中施加液体涂层。当然，在某些情况下液体包衣物质可能以粉末形式提供，但是，即便如此，在应用前还是将该包衣物质溶解或分散在液体中。所以它还不是以粉末形式施加到片芯上的。

在许多方面将液体涂层施加给片芯比将粉末涂层施加给片芯要容易。获得粉末与(药)片的粘接是困难的，以及为了使涂层紧固到片芯上，粉末必须在不损坏通常包括有机物质的片芯的情况下转变成膜。此外，需要的是均匀的涂层，而在片芯上获得均匀的粉末涂层是困难的。

在采用液体涂层时，涂层必须干燥。理论上这种干燥在某种环境中能够在室温下进行，但是，在工业实践中却不然，由于要保证加工速度，给药片加热是重要的，然而由于液体包衣物质中使用的溶剂蒸发需要输入大量的能量，这又将提高成本。液体包衣物质的另一个不足是不能使用在可用

液体(优先选用的是水)中不溶解或不能适当分散的包衣物质。

WO92/14451 涉及到药片的静电粉末包衣，且说明了所用的方法，在该方法中，在接地的传送带上运送片芯并且将带静电荷的粉末朝片芯喷射，以形成附着在片芯表面上的粉末涂层。然后，使粉末涂层熔融，以便获得紧固在片芯上的熔融薄膜涂层。

这个方法的缺点是朝片芯喷射的粉末的大部分并不带电也没有沉积在片芯上。这导致过喷和损耗粉末物料，并且很难获得均匀的涂层。

第一方面，本发明试图提供一种粉末包衣物质，该包衣物质适合在片芯的静电粉末包衣中使用，以及提供一种包衣方法，该方法适合在片芯上进行静电粉末包衣，并且在该方法中使用特殊的粉末包衣物质，以减少静电包衣的困难。

本发明的第一方面提供一种片芯静电粉末包衣中使用的(特别是在下文定义的包衣方法中使用的)粉末包衣物质，该粉末包衣物质具有的一些特殊的性质使它适合在这种方法中使用。下面将进一步阐明粉末包衣物质所具有的那些有利的特殊性质，以及在什么场合这些性质提供的好处取决于所用的包衣方法，那种方法也将进一步阐明。

按照本发明的第一方面，提供了一种适合在片芯的静电粉末包衣中使用的粉末包衣物质，该包衣物质是药物上可接受的、能够经过处理在片芯表面形成涂层薄膜，以及包括复合颗粒，该复合颗粒包括两种或多种具有不同的物理性质和/或化学性质的成分。

重要的是这种粉末包衣物质是药物上可接受的。这本身就将一些严格的限制强加给粉末包衣物质，因为至少大多数市售的用于静电粉末包衣工艺的粉末包衣物质在生理上是不允许的，即不是药物上可接受的，而适合片芯包衣物质的市售物质又因为该物质的其它性质不合适，在形式上不适合静电粉末包衣。

本发明的粉末包衣物质至少包括两种不同的成分，每种不同成分具有不同的物理性质和/或化学性质。提供由多种成分组成的符合要求的粉末包衣物质比提供单一成分的符合要求的粉末包衣物质要简单得多，这些要求参照上文以及说明书中其他的地方。对于包括两种或多种不同成分的粉末包

衣物质，我们已经发现，当粉末包括这些成分的复合颗粒时，可以获得改进的涂层。

有时，例如在采用下面的实施例中所叙述的包衣方法时，在有一种或多种成分包衣时不具备包衣到片芯上必要的电性能的场合，尤为重要的是一些包衣物质的颗粒包括不止一种成分。在颗粒不是复合颗粒的场合，那些不具备必要的电性能的颗粒成分可能简单地留在粉末源处，将不被包衣到片芯上。包括复合颗粒的意图是改进基质包衣效率以及改进涂层的均匀性。改进包衣效率可能有助于减少包衣每个基质所需的时间。

在这份说明书中使用的术语“复合颗粒”指的是由两种或多种不同成分制成的颗粒。复合颗粒是不均匀的，这就是说，它们有两个或多个区域，每个区域包含颗粒的不同成分。复合颗粒可能具有离散的复合颗粒形式，或者是以这些不同成分的离散颗粒的附聚物或集聚体形式存在，这些附聚物或集聚体呈现离散的复合颗粒特性。

有利的是，至少有 50wt%(重量百分比，下同)的粉末颗粒是复合颗粒。理想的是所有的颗粒基本上都是复合颗粒，但是，那是不现实的，特别是在复合颗粒的颗粒尺寸比较小的场合。在粉末包括不止两种具有不同的物理性质和/或化学性质的成分的场合，复合颗粒也包括那些其他的成分是有利的。理想的是所有的复合颗粒基本上都是包括各种不同成分的离散的复合颗粒。但是，各种独立成分的颗粒被制成如附聚物或集聚体那样的复合颗粒，实际上就能够获得令人满意的涂层。

有利的是，两种或多种成分已进行过共处理。共处理可以包括造粒、雾化凝聚、雾化干燥、或共研磨。在共处理的方法导致尺寸较大的颗粒时(例如造粒)，在某些情况下，进行后续的研磨步骤以减小颗粒尺寸可能是有利的。另一种办法可以是完成微粉化作业。

正象人们理解的那样，将粉末成分混合到一起通常形成各种成分的有序混合物。但是，在特殊的情况下，借助仔细地选择混合条件，例如成分的初始颗粒尺寸和混合方法，可以用混合法获得复合颗粒。

按照本发明的第一方面，粉末包衣物质是这样一种物质，该物质被包衣到片芯表面之后能够经过处理形成紧固在片芯上的薄膜涂层。因此，有利

的包衣方法包括下述步骤：在片芯表面用粉末包衣之后，对粉末层进行处理以形成紧固在片芯上的薄膜涂层。薄膜涂层有利的是连续的，它不被分隔成分立的独立部分，但是可能有肉眼看不到的细小间隙，例如，在处理期间彼此已经固结在一起的涂层颗粒之间可能有这种间隙。因此，涂层可以是熔结涂层。对于某些应用，优选的是薄膜涂层没有任何间隙并且基本上均匀。

当粉末包衣物质刚刚沉积到片芯上时，在大多数情况下它仅仅是微弱地附着在基质表面并且容易被除去。在包衣片芯时，形成薄膜涂层的处理是特别有利的，因为片芯本身很可能是低机械强度的，而薄膜涂层能够提高被包衣药片的强度，使它更经得起后续处理，如包装和打开包装。尽管这种薄膜涂层可以赋予片芯附加强度，但是，当它脱离片芯表面时，这种涂层薄膜往往是非常脆弱的。作为游离膜，涂层薄膜的抗张强度可能是(例如)8 MNm⁻²或者更低，并且已经发现抗张强度随着包衣物质中的 TiO₂含量的增加而下降。

在游离膜的抗张强度低的情况下，特别重要的是使该膜成为以良好的粘接附着在片芯表面的粘着涂层。

在形成薄膜涂层期间，如果粉末包衣物质转变成液相，优选的是粉末包衣物质的液相粘度低于 500 Pas，更优选的是低于 75 Pas。

粉末包衣物质能够在低于 250 °C 的温度下被处理成薄膜涂层是有利的，更优选的是处理温度低于 200 °C。粉末包衣物质在大气压下能够在低于 250 °C 的温度下融合是有利的，更优选的是融合温度低于 200 °C。重要的是粉末能够在不损坏片芯的情况下被处理成围绕着片芯的涂层，由于大多数包含有机物质的片芯对热的敏感性，这对包衣物质提出了附加要求。优选的是，粉末包衣物质的熔点在 50 °C 至 180 °C 范围内，更优选的是，该熔点在 60 °C 至 100 °C 范围内。对于呈现玻璃化转变的包衣物质，优选的是粉末包衣物质的软化点在 30 °C 至 180 °C 范围内。

上述要求对粉末包衣物质提出了进一步的限制。许多物质不能熔融而是在加热时焦化。另一些物质尽管能够熔融，但是熔融需要长时间地暴露在热源之下，以致损坏片芯的风险大大增加，而且出于经济原因在片芯上

形成薄膜花费如此长的时间也是不能接受的。

当然，处理粉末包衣物质需要的温度将取决于组成片芯的物质，对于某些物质，处理步骤涉及 250 °C 以上的温度或许是可能的。在这种情况下，在这样的高温下暴露的持续时间将是短暂的。

将粉末处理成薄膜涂层优先涉及加热步骤，优选利用红外辐射，但是其他的电磁辐射、传导、或感应加热等方式也可以使用。还可以借助降低片芯的环境压力部分或全面完成粉末物质的处理。在处理期间粉末包衣物质的变化可能是简单的物理变化，从固体变成液体，然后，在冷却时变成连续的固体薄膜。另一种情况，粉末包衣物质可以包括聚合物，该聚合物在处理期间固化形成交联的聚合物薄膜，例如借助 γ 射线、紫外线或无线电频段的辐射能进行处理使聚合物固化。

我们已经发现粉末包衣物质的颗粒尺寸对该物质在静电粉末包衣方法中的行为也有特别重要的影响。包衣物质具有较小的颗粒尺寸是有利的。优选至少有 95 no%(颗粒数百分比，下同)和至少 90 vol%(体积百分比，下同)的粉末包衣物质的颗粒尺寸小于 50 μm 。术语“颗粒尺寸”指的是颗粒等效粒径，并且是可以测量的，例如使用激光衍射测量。

在有关颗粒是包括颗粒的集聚体和附聚物的复合颗粒の場合，颗粒尺寸是复合颗粒的颗粒尺寸，而不是在附聚物或集聚体中个别颗粒的颗粒尺寸。

这样的颗粒尺寸对用于片芯的粉末包衣物质是出乎意料地小。确实应当承认如此小的颗粒尺寸有一些不足，例如使包衣物质更难生产，也更难靠其内聚性进行处理。但是，我们发现，对于静电方法包衣片芯，采用小颗粒尺寸有一些特殊的好处，而且好处要比不足多。例如，与惯性力相比，由细颗粒提供的高表面 - 质量比增加了颗粒上的静电力。增加颗粒上静电力的好处是增加颗粒上的作用力，该作用力使颗粒向片芯移动并与之接触，而降低惯性则减少了颗粒加速所需的力并且减少了颗粒抵达片芯时被弹出的可能性。我们已经发现如果至少有 90 vol% 的粉末包衣物质颗粒的颗粒尺寸低于 20 μm 是特别有利的。优选至少有 95 no% 的粉末包衣物质颗粒的颗粒尺寸低于 30 μm 。

特别是对选定的粉末物质，一旦发现颗粒有从片芯表面反弹出来的趋势，可以在将片芯支撑到粉末物质源附近之前将预处理合剂施加到片芯表面上。预处理合剂能够改善片芯表面俘获颗粒的能力并且能使大颗粒(甚至象 750 μm 那样大的颗粒)被用作包衣物质。预处理合剂可以是液体并且可以增加作用在颗粒上的力，使它们保留在片芯上。在采用预处理的场合，优选至少 90 no.% 的颗粒具有小于 300 μm 的尺寸，并且优选至少 50 no.% 的颗粒具有小于 200 μm 的尺寸。

如果颗粒尺寸缩减得太过分，与处理粉末相关的困难变得严峻。因此，有利的是至少 50 vol.% 的粉末的颗粒尺寸至少是 5 μm ，优选至少 75 vol.% 的粉末的颗粒尺寸至少是 5 μm ，更优选至少 90 vol.% 的粉末的颗粒尺寸至少是 5 μm 。

在一种优选的粉末包衣物质中，平均粒径大约是 10 μm ，并且基本上没有直径大于 100 μm 的颗粒。

优选至少 30 vol.% 的粉末的颗粒尺寸在 5 μm 至 25 μm 范围内。

我们发现，粉末颗粒具有狭窄的颗粒尺寸范围也是特别重要的。优选至少 30wt.% 更优选至少 75wt% 的颗粒的颗粒尺寸范围在 x 至 $2x$ 之间，更优选该颗粒尺寸范围在 x 至 $1.5x$ 之间，最优选该颗粒尺寸范围在 x 至 $1.25x$ 之间，其中 x 代表粉末中颗粒的尺寸。

例如，对于细颗粒粉末，优选至少 30 wt.% 颗粒的颗粒尺寸在 10 μm 至 20 μm 范围内，更优选在 10 μm 至 15 μm 范围内，最优选在 10 μm 至 12.5 μm 范围内。

在颗粒尺寸比较大的场合，例如在采用上述的预处理的场合，优选的颗粒尺寸相对变化与颗粒尺寸比较小的情况相比通常要小一些。

我们发现，在逐个给片芯均匀地包衣粉末方面，颗粒尺寸范围大的粉末与颗粒尺寸范围小的粉末相比，前者是不利的。我们认为这是因为具有某个尺寸的颗粒优先被包衣到片芯上，比该尺寸小的或比该尺寸大的颗粒可能要落后一步。这可能导致片芯上的涂层不均匀以及包衣质量的变化，这种变化表现在用新导入的一批包衣物质包衣的一批包衣好的片芯与用同一批包衣物质后来包衣的另一批包衣好的片芯之间的变化。

粉末包衣物质具有一定的含水量(借助干燥时的水分损失测定)是有利的，该含水量根据粉末包衣物质的重量以不超过 10 wt% 为宜，优选低于 5 wt%，更优选不超过 3 wt%。

一方面，有各种不同的可以在静电包衣方法中使用的静电效应，该包衣方法适合用依据本发明第一方面的粉末包衣片芯，另一方面，粉末有各种不同的电性质，这些性质特别适宜利用不同的效应。下面叙述三种不同的效应和与之相关的粉末性质，并且要意识到其中每项都可以独立地使用也可以与其它的一项或多项结合使用。

第一种可能是在粉末颗粒中引发暂时的偶极，于是，在粉末源和片芯之间区域中借助偶极与电场的相互作用，将颗粒直接引向片芯。这种包衣物质优选电阻率在 $10^8 \Omega\text{m}$ 至 $10^{16} \Omega\text{m}$ 范围内。

第二种可能是将净电荷施加给粉末颗粒。净电荷可以借助摩擦起电或电晕充电引入。所以，优选接受这种净电荷并且能够保持这种电荷的包衣物质(为了将该物质直接引导到片芯上需要保持足够长的时间)。

第三种可能是在粉末颗粒中提供永久偶极或准永久偶极。于是，这种“驻极体”能够在粉末源和片芯之间区域中借助与电场的相互作用直接被引向片芯。因此，包衣物质可以包括驻极体。

第四种可能是利用铁或其他的磁性材料或顺磁材料在粉末颗粒中提供磁性偶极。

优选的是粉末物质能够直接被引向片芯，而且既不依赖给粉末物质施加的任何全程净电荷又不依赖在粉末物质中植入任何永久电荷。因此，优选的是在静电力作用下容易运动的粉末物质，其敏感性用下面定义的试验确定。

为了确定粉末物质是否是在静电力作用下容易运动的物质，应当进行下述试验：

取 0.5g 粉末物质样品放在水平放置的导电金属板上，该金属板在相对湿度不超过 65 % 的环境中保持接地电位。将粉末物质铺开，铺成接近单层的厚度。在该环境中将粉末物质搁置 30 分钟之后，将直径 5mm 的球形导电金属探头置于粉末物质中心上方 10mm 处，然后，首先在探头上施加

+10kV 的高压电位，接下来将-10kV 的高压电位施加给探头(将电流限制在大约 $5\mu\text{A}$)，维持大约 10 秒。如果就总体看代表该粉末物质的颗粒在施加其中一种高压电位期间被向上吸引到与探头接触，那么，试验结果是该粉末物质在静电力作用下容易运动；如果粉末颗粒没有被向上吸引到与探头接触，或者如果只有某些种类的粉末颗粒被向上吸引到与探头接触，而这些被向上吸引的颗粒就总体看不代表该粉末物质，那么试验结果是该粉末物质在静电力作用下不容易运动。

粉末物质的敏感性当然取决于粉末的电性质与其它物理性质(如粉末中颗粒的大小)的组合。

对于包衣物质颗粒在附着到片芯表面上之前带电(如摩擦带电)，包衣物质颗粒基本上全部携带相同符号电荷是特别有利的。我们已经发现，在颗粒云包含正负电荷混合物的场合，在片芯表面上产生的涂层很少是令人满意的涂层。因此，如果粉末组成能使其中的颗粒在携带电荷时携带相同符号的电荷，那么该组成是有利的。此外，如果颗粒不携带相同符号的电荷，那么，会有更严重的粉末物质过喷，因此降低了包衣方法的效率。优选的是，大多数颗粒也将具有基本上相同的荷电量。

由于粉末物质包括不止一种成分，可以借助调整各种成分的相对比例改变该物质的性质。一般的说，在提到粉末物质性质的场合，指的是该物质总体呈现的性质，而该物质的一种或多种成分本身可能并不呈现这种性质。但是，如果粉末包衣物质中只有一种或若干种成分(而不是包衣物质总体)呈现涉及下述情况的性质也是令人满意的，例如，该包衣物质在低温下形成薄膜涂层的好处仅仅依靠该包衣物质诸成分中呈现那种性质的一种成分就能获得；其它成分可以作为固体颗粒保留下，而且它(们)的重量比例可能大于转变成薄膜涂层的颗粒的重量比例；在这种情况下，两种成分的颗粒尺寸可以有相当大的变化，例如，转变成薄膜涂层的颗粒尺寸可能在 $5\mu\text{m}$ 至 $20\mu\text{m}$ 范围内，而作为固体颗粒保留下来的颗粒可能大得多。

不同成分之一可能起赋予该粉末包衣物质必要的静电性质的作用。例如，其中某种成分可以借助摩擦带电和/或电晕充电使包衣物质携带电荷，和/或可以是驻极体或磁体，和/或可以使包衣物质在静电力作用下象文中所

述试验定义的那样容易运动。

粉末物质的化学性质在确定涂层的形成效率和外观时也是重要的。

在讨论物质的化学性质时，将该物质作为由多种成分组成的物质处理比较方便，但是同一化合物可以作为不止一种成分使用(这通过下面的叙述将明朗起来)，所以在下面的叙述中提到由两种以上成分组成的粉末物质不应当被看作是要求必定出现两种以上不同的成分，除非具体地指出这些成分是不同的。

粉末物质优先包括第一成分，该成分能够在片芯的表面融合成连续的薄膜，融合温度优选在低于 250 °C，更优选在低于 200 °C。正如前面讨论的那样，在上面指明的温度区间内，融合可以采取第一成分的熔融方式、或软化方式、或交联方式。

第一成分优选在水介质中基本上能够溶解的物质。通常第一成分能溶于中性水介质，但是，也可以在唯一选定的 pH 值范围内溶解，例如， pH3 至 pH6，或者 pH8 至 pH14。

第一成分优先包括一种或多种聚氧乙烯、糖醇、和不饱和或饱和脂肪酸或酯。第一成分可以包括在低于 250 °C 的温度下能够融合的纤维素衍生物，例如，羟丙基纤维素。不是所有的纤维素衍生物都适合用作第一成分，例如，羟丙基甲基纤维素就不具备需要的融合性质并且在加热时焦化。

第一成分可以包括聚乙二醇，它具有良好的可融合性，并且在处理后能够在基质表面上形成良好的连续涂层。

优选的糖醇是木糖醇，在片芯的包衣中，它是既有适当的电性质又能够在适合用作包衣物质的温度下融合的物质。

其它可能适合作第一成分的物质包括蜡和油，醇蜡或醇油，泊洛沙姆，酞酸烷基酯(例如酞酸二乙酯)，柠檬酸或酯。在粉末中有成分是液体的场合，该成分可以简单地以液体形式添加到其他成分中去，或者可以与载体物质一起以固体形式出现。

显然还有其他的化合物具有适当的融合性质，上面给出的物质仅仅作为实例。

第一成分可以恰好由一种化合物组成，也可以包括两种或多种化合

物。

在许多情况下，具有最符合需要的融合性质的成分将不具有最优先的电性质，和/或将不适合提供符合涂层需要的光洁度、覆盖率或外观。因此，优先提供的第二成分将具有符合上述要求的电性质。

应当理解第一成分可以有第二成分的符合需要的电性质，而第二成分也可以有第一成分的符合需要的融合性质。

例如，第二成分可以包括一种或多种丙烯酸、丙烯酸及其衍生物的聚合物和共聚物，例如，聚丙烯酸甲酯；聚烯烃和它们的衍生物，包括酯和芳基酯以及它们的衍生物；聚乙烯基醇和聚乙烯基酯；纤维素及其衍生物，例如，纤维素醚和纤维素酯(不论交联的还是未交联的)，如乙基纤维素；以及一种或多种肠道聚合物(*enteric polymers*)，如乙酸邻苯二甲酸纤维素和羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。第二成分可以包括一种或多种可生物降解聚合物，例如，一种或多种聚丙交酯、聚乙交酯、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚酐类(均聚物或杂聚物)。第二成分可以是聚氧乙烯。

如前所述，第一成分和第二成分包括一种或多种相同的化合物是可能的，但是，在大多数情况下第一成分和第二成分是不同的混合物。例如，第一成分和第二成分可能每个都包括木糖醇，但是在大多数情况下对于第二成分还应当添加粘度改良剂和结晶阻化剂以提供符合需要的融合性质。

包括两种或多种不同成分的包衣物质还优先包括分散剂，它改善不同成分的分散(作用)。分散剂优选表面活性剂，它可以是阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或非离子型表面活性剂，也可以包括另一种化合物，该化合物通常不称之为“表面活性剂”但具有类似的作用。分散剂可以是助溶剂。

例如，分散剂可以是下述化合物中的一种或多种化合物：十二烷基硫酸钠、多库酯钠、吐温类(脱水山梨醇脂肪酸酯)、泊洛沙姆和十八醇十六醇混合物(*cetostearylalcohol*)。分散剂也可以包括与第一成分和/或第二成分相同的一种或多种化合物。如前所述，第三成分和第一成分两者都可以包括泊洛沙姆。以包衣物质的重量计，包衣物质优选至少包括1 wt.%的分

散剂，更优选分散剂在 2 wt.% 至 5 wt.% 之间。

为了减少粉末包衣物质颗粒之间的摩擦力和/或其它的力，改善粉末的流动性，粉末包衣物质包括润滑成分是有利的。润滑成分可以是二氧化钛、胶体的二氧化硅、滑石粉或淀粉或这些成分的组合物。

在需要包衣物质“立即”释放药片的场合，粉末包衣物质包括崩解剂是有利的，该崩解剂可以使涂层破碎。就片芯上的涂层而论，一旦药片被食用，涂层中包括的崩解剂就会促进涂层破碎。

崩解剂可以是一种与水分接触就迅速膨大的物质，借此使涂层破碎。一些崩解剂可以在数秒内膨大到它们原来体积的 40 倍。适当的崩解剂的实例包括淀粉羟乙酸钠(交联的)和羧甲基纤维素钠(交联的)。

除此之外还有另一种办法，崩解剂可以是芯吸型的，这类崩解剂允许水分通过涂层渗透到片芯，但是，它阻止水分通过涂层从片芯返回，借此使涂层破裂。适当的芯吸型崩解剂的实例包括天然淀粉、交联的聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)。

崩解剂可以是产气型的，例如碳酸钠、碳酸氢钠和甘氨酸钠。

按体积计，粉末包衣物质优选包含低于 10 vol.% 的崩解剂。按重量计，粉末包含的崩解剂优选低于 5 wt.%，更优选低于 2 wt.%，再优选低于 1 wt.%，最优选的是包含大约 0.5 wt.% 的崩解剂。

粉末包衣物质进一步优选包括一种或多种遮光剂，例如二氧化钛、滑石粉。根据包衣物质重量，包衣物质优选包括低于 50 wt.% 的遮光剂更优选低于 40 wt.%，更优选低于 30 wt.% 或低于 10 wt.% 的遮光剂。

粉末包衣物质再进一步优选包括一种或多种着色剂，例如金属氧化物或金属色淀，如铝色淀、氧化铁、染料，以及一种或多种调味剂，例如阿斯巴甜、乙酰舒泛 K、环己氨基磺酸盐、糖精、糖、糖醇或香料。以包衣物质的重量计，包衣物质优选包含低于 10 wt.% 的着色剂，更优选的范围从 1 wt.% 至 5 wt.%；以及优选包含低于 5 wt.% 的香料，更优选包含低于 1 wt.% 的香料。在香料是甜香剂的场合，包衣物质优选包含低于 0.5 wt.% 的甜香剂。以包衣物质的重量计，包衣物质优选包含不足 5 wt.% 的着色剂和香料。要意识到润滑剂、遮光剂、着色剂和调味剂可以包括相同的一种或多

种化合物，该(组)化合物也可以与粉末包衣物质另一成分中的化合物相同。

粉末包衣物质可以包括生物活性物质，那是一种在生物环境中增加或降低过程速度的物质。生物活性物质可以是一种调节生理活性的物质。例如，包括活性物质的包衣物质既可以用于包含相同的或不同的活性物质的片芯，又可以用于不包含活性物质的片芯。活性物质可以包括一种或多种化合物。活性物质可以包括：胃酸和胃动性影响剂、轻泻药、止泻药、结肠—直肠病用药、胰酶和胆酸、抗心率失常药、抗心绞痛药、利尿剂、抗高血压药、抗凝血药、抗血栓药、纤维蛋白溶解剂、止血剂、低脂血剂、治疗贫血和嗜中性粒细胞减少剂、安眠药、抗焦虑药、抗精神病药物、抗抑郁药、止吐药、抗惊厥药、中枢神经系统（CNS）兴奋剂、镇痛药、退热剂、抗偏头痛药物、非甾体抗炎药、抗痛风剂、肌肉松弛剂、神经肌肉药物、甾体化合物、治疗低血糖药物、治疗高血糖药物、诊断用药物、抗生素、杀真菌剂、抗疟药、抗病毒剂、免疫抑制剂、营养剂、维生素、电解质、减食欲剂、食欲抑制剂、支气管扩张剂、祛痰剂、镇咳剂、粘液溶解剂、减充血剂、治疗青光眼的药物、口服避孕药、诊断和/或抗肿瘤的药物。

用粉末包衣物质包衣的片芯通常将包括一种或多种非活性剂。非活性制剂可以包括稀释剂，例如包括乳糖、蔗糖、右旋（葡萄）糖、淀粉、纤维素、微晶纤维素；粘接剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、淀粉浆、明胶、阿拉伯胶；崩解剂，例如交联的羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联的聚乙烯吡咯烷酮；润滑剂，例如硬脂酸镁、十八烷基三羟酸钠；滑移剂，例如硅胶、滑石粉；表面活性剂，例如润湿剂：月桂基硫酸钠、多库酯钠；着色剂；香料和/或气体发生剂，例如碳酸氢钠和柠檬酸。

片芯也可以包括一种或多种前面列出的活性物质。

根据粉末包衣物质的重量，粉末包衣物质优先包括至少 0.5 wt.% 的活性物质，更优先包括 1 wt.% 的活性物质。例如，药片上的 10mg 涂层可以至少包含接近 0.05mg 的活性物质。

粉末包衣物质中各种成分的混合比例在很大程度上取决于粉末包衣物质的组成和待包衣基质的性质。调整这个比例以使粉末包衣物质具备符合

需要的电性质和融合性质。通常，粉末包衣物质将至少包含 10 wt.% 的第一成分，优选至少包含 15 wt.% 的第一成分，优选的第一成分含量大约是 20 wt.%。通常，粉末包衣物质将至少包含 10 wt.% 的第二成分，优选至少包含 20 wt.% 的第二成分，更优选至少包含 40 wt.% 的第二成分。每种情况都根据粉末包衣物质重量进行计算。第二成分与第一成分的重量比优选 3:1。成分的重量比取决于第一成分和第二成分的组成物质。该比例可以是 2:1 或 1:1。

本发明进一步提供适合药物基质静电包衣的包衣物质，该包衣物质包括活性物质。如上所述，包括活性物质的包衣物质可以用于包含相同的或不同的活性物质的片芯，或可以用于不包含活性物质的片芯。

活性物质在以药片形式的给药剂量非常小的场合，为了生产剂量易于控制的药片，将活性物质与大量的非活性“填料”物质混合。迄今，已经将活性物质和填料物质简单地混合在一起，并且按获得的混合物的剂量制作药片。业已发现，精确地控制每片药片中包含的活性物质的剂量是非常困难的，从而导致剂量缺乏一致性。在每片药片中需要的活性物质剂量非常低的情况下，尤为如此。

业已发现，借助在药片表面施加活性物质，有可能精确地将非常小剂量的活性物质施加给药片，从而改善剂量的重现性。

当然，包衣物质中包含的活性物质的量将取决于准备施加给基质的活性物质的剂量大小和将形成的涂层厚度。通常，根据包衣物质的重量，包衣物质至少包括 0.5wt.% 的活性物质。

有利的是，包衣物质是粉末包衣物质。所以，包衣物质可以顺利地利用与上述方法类似的方法施加给基质，因此，可以精确地将包衣物质施加给基质并且几乎没有过喷现象。

包括活性物质的包衣物质优选至少 90 no.% 的粉末颗粒具有不高于 50 μm 的颗粒尺寸。优选至少 90 no.% 的粉末颗粒的颗粒尺寸低于 30 μm ，更优选低于 20 μm 。

本发明也提出了包括活性物质的包衣物质在基质的静电包衣中的用途，特别是在片芯的静电包衣中的用途。

本发明的第一方面提供了用前面定义的粉末物质静电包衣片芯的方法。

本发明的第一方面进一步提供了在静电包衣基质中使用的能用上述的方法获得的粉末包衣物质。

本发明的第一方面还进一步提供了一种药片，该药片包括片芯和前面定义的粉末包衣物质。

本发明的第一方面进一步提供了用粉末包衣片芯的方法，该方法包括在电场中将片芯支撑到粉末包衣物质源附近，并且至少有部分的片芯与粉末包衣物质保持在不同的电位，利用这个电位差将粉末从粉末源直接引向片芯，并且将片芯的表面变成用粉末包衣物质包衣的表面。

因为片芯的包衣涉及施加电场并且至少在部分片芯与粉末物质之间形成电位差，从而将粉末物质直接引向片芯，所以，如果将那个片芯表面安排成在粉末物质附近唯一的暴露表面并且相对粉末物质有适当的电位差，那么粉末物质运动的终点就能被限制在该片芯表面的范围内，至少主要是被限制在该表面的范围内。

该方法的特殊优点是能够作为连续方法实施。

有利的是，片芯是在传送设备上通过毗邻粉末包衣物质源的区域输送的。借助输送片芯，就有可能保证在包衣工艺的全过程中片芯得到轻柔的处理，这样即使是易碎的片芯也不会损坏。

这种方法可以用于包衣特别易碎而不能承受常规药片包衣方法的片芯。因此，借助本发明不仅能生产形状普通但组成范围宽的药片，也能生产形状不规范的药片，例如，生产对置表面平坦的药片，而不是常规拱形表面的药片。表面平坦的药片通常太易碎不能用常规方法包衣。此外，在采用常规包衣方法时，药片平坦的表面往往贴在一起，药片成对地叠在一起或几片药片叠在一起，因此不能适当地包衣。

可以在粉末包衣物质源附近的上面固定片芯，让粉末从粉末源向上朝基质的下表面运动并到达该表面。

借助上述包衣方法生产的片芯可能只有一部分被包衣，有利的是该包衣方法还包括下一个包衣步骤，这就是在电场中将涂敷过的片芯支撑到粉

未包衣物质源附近，并且至少有部分的片芯与粉末包衣物质保持在不同的电位，利用这个电位差将粉末从粉末源直接引向片芯，将片芯的未包衣的表面变成用粉末包衣物质包衣的表面。用这种方式可以在片芯完整的表面上顺利地提供涂层，并且可以用不同的包衣物质包衣片芯的不同部分。例如可以在片的每个对置表面上形成不同颜色的涂层。

本发明的第一方面还进一步提供药片，该药片是已经用上述方法包衣过的药片。

为了适合包衣片芯和满足该项应用强加给包衣物质的严格的条件，依据本发明的第一方面的粉末包衣物质和包衣方法都已经得到具体的发展。已经研制出适合包衣片芯的包衣物质和方法，我们还进一步考虑到其它应用，在这些应用中该包衣物质和方法可能是实用的。例如，在药物工业中该包衣物质和方法可以用于包衣其他的非口服药物产品，例如，阴道栓、塞药或栓剂，或者其他药物基质。

因此，依据本发明的第二方面，提供了粉末包衣物质，该包衣物质适合在药物基质的粉末静电包衣中使用，该物质具有一种或多种下述性质：

- (a) 人和/或动物可食用；
- (b) 至少由两种不同的成分制作，优选的颗粒是复合颗粒；
- (c) 在大气压下、在低于 250 °C 的温度下能够融合成薄膜涂层；
- (d) 至少 30vol% 颗粒的颗粒尺寸在 5μm 至 20μm 范围内；
- (e) 在静电力的作用下是易于运动的，对静电力的敏感性借助文中定义的方法测量。

特别有利的是该粉末包衣物质是生理上容许的物质并且优选药物上可接受的物质。如前所述，这样对所用的粉末包衣物质提出了严格的限制。

该包衣物质还具有上述的用于片芯包衣的包衣物质的其它性质。

本发明还提供了生产粉末包衣物质的方法，该包衣物质至少包括适合在基质的静电包衣中使用的两种不同的成分，该方法至少包括这两种不同成分的共处理步骤。

本发明的第二方面进一步提供前面定义的用粉末包衣物质静电包衣药物基质的方法。

在涉及颗粒数百分比的场合，例如具有某个具体的尺寸的颗粒数百分比，那么，颗粒中将优先有那个颗粒体积百分比的颗粒具有那个尺寸。此外，在涉及颗粒体积百分比的场合，颗粒中也将优先有那个颗粒重量百分比。

下面将参照附图通过实施例的方式介绍片芯的包衣方法和某些适合在包衣片芯中使用的粉末包衣物质。附图说明如下：

图 1 表示包衣片芯所用装置的侧视示意图。

图 2 表示图 1 所示装置中转鼓的横截面示意图。

图 1 所示装置用于包衣片芯的两个面。该装置包括通向第一转鼓 12 的倾斜的片芯喂料槽 10。鼓 12 是钢制的并且在鼓的外表面上有圆形凹陷区 14(图 2)，在每个凹陷区中借助抽吸能够吸住一个片芯，下面将进一步解释。

鼓 12 能够按照箭头所示方向旋转。毗邻鼓 12 的圆周，在片芯喂料槽 10 的下游是包括静电喷枪 16 的预处理台，该喷枪使暴露的片芯表面被来自喷枪 16 的荷电雾滴覆盖。在预处理台的下游是包括粉末震动盘 18 的包衣台 B，该粉末震动盘用于存放包衣片芯用的粉末并使粉末在包衣区 D 中流态化和循环。在包衣台的下游是融合台 C，该融合台包括加热器 20。在融合台 C 之后，包衣过的片芯通过冷却台(未示出)，在那里将冷却空气引向片芯的表面和周围，以便冷却融合的涂层。

第二鼓 12' 与第一鼓 12 毗邻，两个鼓的夹缝位于融合台 C 的下游。第二鼓 12' 转动方向与第一鼓 12 的转动方向相反，如箭头所示。也给第二鼓 12' 提供了包括静电喷枪 16' 的预处理台 A'、包括粉末盘 18' 的包衣台 B'、包括加热器 20' 的融合台 C' 和冷却台(未示出)。

片芯收集槽 22 在融合台 C' 的下游并且朝远离第二鼓 12' 的方向向下倾斜，收集包衣过的片芯以便进一步处理和包装。

下面将参照图 2 进一步详细叙述第一鼓 12。它包括能够旋转的壳 24，在壳的外表面有凹陷区 14。在图 2 中，只显示了五个示范凹陷区 14，应当意识到，无论鼓壳是连续的鼓壳还是一块挨一块拼装成的鼓壳，实际上围绕着壳 24 的圆周等间隔地排成一圈(称之为圆周列)凹陷区要多得多，并且在鼓的横向可以有若干圈圆周列。鼓上的凹陷区 14 的形状和大小应保证

片芯在鼓上时有一个完整的正面和半个深度的侧面暴露在外面。对于圆形片芯的情况，优选凹陷区的直径接近片芯直径。在某些应用中，凹陷区的深度应当允许片芯的厚度至少有 50% 暴露在包衣物质颗粒面前，以使暴露的片芯的第一面和其它部分获得完整的涂层。

每个凹陷区与鼓上其他的凹陷区是电绝缘的，并且每个凹陷区备有一个集电臂 26，该集电臂朝鼓中心沿着半径方向向内延伸，而且延伸到离鼓中心不远处结束。集电臂 26 与壳的内表面相连并且随壳旋转。每个配套的集电臂 26 与凹陷区 14 一起构成给凹陷区内的片芯充电的移动电极。每个凹陷区都有克服外力(如重力)固定片芯的装置，例如贯穿凹陷区壁的通道 28，该通道与抽吸管 30 相通，该抽吸管不随壳旋转并且沿着鼓内部的周边部分延伸，直接从片芯喂料槽 10 的上游一直延伸到毗邻第一鼓 12 和第二鼓 12' 之间的夹缝处。

接地的第一弧形固定电极 32 位于鼓的内部，处于相应于预处理台 A 的(角度)位置。第二弧形固定电极 34 与地之间有电位差，该电极位于鼓的内部，处于相应于包衣台 B 的(角度)位置。各固定电极的弧形外表面距鼓中心的径向距离与移动电极的集电臂 26 的自由端距鼓中心的径向距离相同。当壳旋转时，移动电极依次与第一和第二固定电极接触。保持鼓 12 与包衣粉末对地的电位差相同，优选保持接地电位，优选借助与粉末盘 18 连接保持接地电位。

第二鼓 12' 的结构与第一鼓类似，包括带凹陷区和集电臂的能旋转的壳、第一和第二固定电极、以及抽吸管。第一和第二固定电极的角度位置分别对应于第二预处理台 A' 和第二包衣台 B'，抽吸管直接从两个鼓夹缝的上游延伸到毗邻片芯收集槽 22 的位置。

在使用时，将片芯连续地供给片芯喂料槽 10。片芯通过片芯喂料槽 10 进入正在旋转的第一鼓 12 鼓壳 24 上的凹陷区 14。在这个角度位置，凹陷区与抽吸管 30 重叠，于是借助通过壳上通道 28 抽气，使片芯吸附在凹陷区中。壳 24 带着片芯一起旋转到预处理台 A 的位置，在这个位置上，与凹陷区相连的集电臂 26 与第一固定电极 32 接触，使移动电极接地，因此吸附在凹陷区中的片芯也接地。当接地的片芯经过静电喷枪 16 时，它的暴露

表面被喷上带电的俘获能力增强的液体雾滴，例如带电的聚乙二醇雾滴。

壳 24 继续旋转，使移动电极 26 与第一固定电极 32 脱离接触，并且在药片接近包衣台 B 时，使移动电极与第二固定电极 34 接触，用聚乙二醇处理过的片芯的暴露表面现在处于与地不同的电位，于是借助静电力的作用粉末包衣物直接从粉末盘 18 被引向该表面。鼓表面和粉末彼此保持相同的对地的电位差，而片芯保持在不同的对地电位差上，借此形成的电位保证了粉末只被片芯吸引，而鼓表面保持基本没有粉末。

壳 24 继续旋转，使移动电极 26 与第二固定电极 34 脱离接触，并且将片芯带到融合台 C，在这里加热器 20 使被包衣的片芯表面上的粉末融合，形成连续膜。

当壳 24 继续旋转时，片芯离开融合台 C，通过冷却台(未示出)，并且携带片芯的凹陷区不再与抽吸管 30 连通。片芯从第一鼓 12 落进第二鼓 12' 外表面上的凹陷区，并且在第二鼓 12' 上片芯的未包衣表面处于最外侧；该凹陷区与第二鼓的抽吸管 30 连通。在片芯依次通过第二预处理台 A'、第二包衣台 B'、第二融合台 C' 以及冷却台之后，片芯的包衣得以完成。第二包衣台的粉末包衣物可以与第一包衣台的相同，也可以不同。由此可以生产具有不同包衣表面的药片。当包衣过的药片接近收集槽 22 时，携带片芯的凹陷区不再叠置在抽吸管上，于是，包衣过的药片落进槽里，并进行进一步的处理和包装。

两个鼓本身优选直径至少是 60mm、宽度不低于最小的药片直径，并且至少以 1/2 r.p.m.(转/分钟)旋转。抽吸管中的真空压力要足以保持药片克服重力，优选在大气压以下，在 0.2 至 0.6 巴之间。

在预处理台 A、A' 处的静电喷枪 16、16' 中，以 0.1 至 1 毫升/分钟的速度将半导电的不挥发的液体(如聚乙二醇或其水溶液)供给内径为 0.05mm 至 2mm 的钢制毛细管。当鼓上的每个片芯经过该喷枪时，该毛细管被连接到限制电流的高压电位上(对地电压高达 50kV，电流为 30μA 至 100μA)，于是，荷电的液滴雾从毛细管朝鼓上的片芯排放：由于在预处理台鼓上的片芯是接地的，所以荷电的雾滴受毛细管和片芯之间的电场引导向暴露的片芯表面移动，在那里雾滴被片芯表面俘获。在预处理台，只要

片芯对毛细管有电位差，片芯可以保持对地有电位差。在这种情况下，第一弧形固定电极 32 对地也有电位差。在每个片芯离开预处理台时，借助切断电压并且将毛细管经过电阻(1 MΩ 至 10 MΩ)接地控制来自毛细管的雾滴供应，借此保证在片芯之间干净利索地截止雾滴。

在包衣台 B、B'，粉末包衣物质由震动送料器供给震动盘 18 和 18'。在盘中粉末的高度借助每个盘上方的刮平板确定。粉末可以被振动流化，并被连续循环利用。这些盘可以是位于相应的鼓上片芯掠过形成的弧的下面的备有接地金属带的塑料盘，或者是金属盘。使颗粒携带电荷的替代方法是摩擦带电。这些盘优选 50 mm 至 150mm 长、3 mm 至 40mm 宽。如果为了提供双色或多色表面或者为了提供包含多种聚合物成分的表面，使用不止一个盘，盘的尺寸将有适当的差别。片芯用 3 至 15 kV 充电，电流限制在 5μA。

在融合台或干燥台 C、C'，将能量赋予片芯表面，以使暴露的片芯表面上的粉末融合和提供均匀的涂层。能量由聚焦的辐射提供，该辐射优选红外频段的辐射；能量的功率要求将主要由包衣物质确定。在融合或干燥之后，利用吹风机使涂层冷却，固定下来。

按照本发明，优选的包衣装置每小时能够包衣 300,000 个片芯。

现在给出粉末包衣物质的实施例，这些包衣物质适合用于上述的包衣片芯的方法，该方法已参照图 1 和图 2 作了叙述。实施例如下：

实施例 1

干燥的粉末包衣物质是用下述方法制作的。

(a) 将包含下述成分的样品在高剪切的混合机中预混：

55.5 wt.% Eudragit RS(商标)，细粉状的氯 (ammonio-) 与异丁酸酯的共聚物；

18.5 wt.% 聚乙二醇(高分子量：近似 20,000)；

15.0 wt.% 二氧化钛；

5.0 wt.% 铝色淀；

5.0 wt.% 月桂基硫酸钠；

0.5 wt.% Explotab(商标)，淀粉羟乙酸淀粉钠；

0.5 wt.% Aerosil(商标), 胶体二氧化硅。

混合前，样品成分的颗粒尺寸是：

二氧化钛	50 vol.% 低于 5 μm
铝色淀	50 vol.% 低于 1 μm
月桂基硫酸钠	50 vol.% 低于 100μm
Eudragit	50 vol.% 低于 40 μm
聚乙二醇	50 vol.% 从 60 μm 至 70 μm 。

(b) 采用下述方法将预混的混合物润湿造粒。将水缓慢地添加到在步骤(a)获得的在高剪切混合机中的预混物中持续几分钟，直至获得混合物粒为止。添加水的重量大约是在预混物重量的 10%至 15%之间。

(c) 让步骤(b)获得的混合物粒在流动床干燥器中、在近似 45 °C 的温度下干燥 20 至 30 分钟，得到一种水分含量低于 3 wt.% 的物质(在干燥时测量失重)。

(d) 在步骤(c)中获得的颗粒在经受冲击磨研磨后，再用流能磨微粒化，使获得的粉末包含的颗粒具有这样的尺寸分布：50 vol.% 的颗粒尺寸小于 20μm，几乎 100 vol.% 的颗粒尺寸小于 60μm，颗粒尺寸分布的峰值出现在大约 10μm 的位置。

在如前定义的静电力作用下粉末容易运动。

(e) 利用上述的方法和装置将粉末包衣到片芯上。不使用增强捕获能力的液体进行预处理。然后，利用红外源将片芯上的包衣物质加热至 130 °C 以上维持大约 5 秒钟，使片芯表面上的粉末涂层融合。获得的涂层具有良好的不透明性，并且是平滑的、有光泽的且有鲜明的色彩。我们发现涂层厚度低于 100μm 。

在上述步骤(d)中生产的粉末颗粒的颗粒尺寸分布曾经作过测量。测出的颗粒尺寸分布是：

100 vol.% 小于 57.25μm

70.29 vol.% 小于 22.04μm

5.58 vol.% 小于 1.52μm

近似 50 vol.% 颗粒的颗粒尺寸从 15.05μm 至 32.29 μm

近似 35 vol.% 颗粒的颗粒尺寸从 18.21 μm 至 32.29 μm .

平均颗粒尺寸是 19.17 μm (作为众值计算的)。

实施例 2

借助在实施例 1 的步骤(a)至(d)中叙述的方法制作粉末包衣物质，采用包含下述成分的样品：

- 59.6 wt.% Eudragit RS， 氨与异丁酸酯的共聚物；
- 19.9 wt.% Klucel(商标)， 羟丙基纤维素；
- 15.0 wt.% 二氧化钛；
- 5.0 wt.% 铝色淀；
- 0.5 wt.% Croscarmelloose sodium， 交联的羧甲基纤维素钠盐；

借助实施例 1 步骤(e)所述的方法，将该粉末物质包衣到片芯的表面，并且在该表面上融合。得到的涂层是平滑的，呈高光泽的深颜色，并且有良好的不透明性。我们判断该涂层的光泽比常规涂膜片所能期望的要高。

实施例 3

借助实施例 1 的步骤(a)至(d)中叙述的方法制作粉末包衣物质，采用包含下述成分的样品：

- 39.75 wt.% Eudragit RS， 氨与异丁酸酯的共聚物；
- 39.75 wt.% Klucel， 羟丙基纤维素；
- 15.0 wt.% 二氧化钛；
- 5.0 wt.% 铝色淀；
- 0.5 wt.% Aerosil 200， 胶体二氧化硅。

借助实施例 1 中步骤(e)所述的方法，将该粉末包衣物质包衣到片芯的表面，然后融合。得到的涂层是平滑的，呈高光泽的深颜色，并且有良好的不透明性。

实施例 4

借助实施例 1 的步骤(a)至(d)中叙述的方法制作粉末包衣物质，采用包含下述成分的样品：

- 60.0 wt.% Eudragit RS， 氨与异丁酸酯的共聚物；

20.0 wt.% 单硬脂酸甘油；
15.0 wt.% 二氧化钛；
5.0 wt.% 铝色淀；

借助实施例 1 步骤(e)所述的方法，将该粉末包衣物质包衣到片芯的表面，然后融合。得到的涂层是平滑的，呈无光泽的深颜色，并且有良好的不透明性。

实施例 5

借助实施例 1 步骤(a)至(d)中叙述的方法制作粉末包衣物质，采用包含下述成分的样品：

60.0 wt.% Eudragit RS，氯与异丁酸酯的共聚物；
20.0 wt.% 木糖醇；
15.0 wt.% 二氧化钛；
5.0 wt.% 铝色淀；

借助实施例 1 步骤(e)所述的方法，将该粉末包衣物质包衣到片芯的表面，然后融合。得到的涂层呈半光泽的深颜色，并且有良好的不透明性。

实施例 6

借助实施例 1 步骤(a)至(d)中叙述的方法制作粉末包衣物质，采用包含下述成分的样品：

46.5 wt.% Eudragit RS，氯与异丁酸酯的共聚物；
28.0 wt.% Klucel，羟基丙基纤维素；
15.0 wt.% 二氧化钛；
5.0 wt.% 铝色淀；
5.0 wt.% 聚乙二醇 6000
0.5 wt.% Aerosil 200，胶体二氧化硅。

借助实施例 1 步骤(e)所述的方法，将该粉末包衣物质包衣到片芯的表面，然后融合。得到的涂层是平滑的，并且呈深颜色，有良好的不透明性。

实施例 7

(a) 利用高剪切混合机混合包含下述成分的样品：

56.25 wt.% 聚乙二醇；

20.0 wt.% 二氧化钛；

18.75 wt.% Eudragit RS，氯与异丁酸酯的共聚物；

5.0 wt.% 铝色淀。

在混合前，聚乙二醇和 Eudragit 具有类似的颗粒尺寸，至少有 50 vol.% 的颗粒的颗粒尺寸介于 100 μm 至 200 μm 之间；并且至少 50 vol.% 的二氧化钛和铝色淀的颗粒的颗粒尺寸小于 1 μm 。

(b) 然后研磨干混的混合物，得到一种粉末物质，该粉末物质的颗粒尺寸小于 300 μm 而且至少 50 vol.% 颗粒的颗粒尺寸介于 100 μm 至 200 μm 之间。

(c) 利用上述的方法和装置将该物质包衣到片芯上，包括聚乙二醇的喷雾预处理。然后，利用红外源将片芯表面上的包衣物质加热至 130 °C 以上维持大约 5 秒钟，使片芯表面上的粉末涂层融合。获得的涂层是平滑的、呈高光泽的深颜色，并且具有良好的不透明性。我们判断该涂层呈现的光泽比常规涂膜药片期望的光泽要高。

实施例 8

样品包含：

56.25 wt.% 聚乙二醇；

20.0 wt.% 二氧化钛；

18.75 wt.% Eudragit RS，氯与异丁酸酯的共聚物；

5.0 wt.% 铝色淀，

其中各种成分在混合前具有与实施例 7 类似的颗粒尺寸(聚乙二醇的颗粒尺寸与 Eudragit 的颗粒尺寸相似)，将这些成分用高剪切混合机干混，然后，用实施例 7 步骤(b)中所述方法研磨获得的干混的混合物。将获得的物质如实施例 7 步骤(c)中所述包衣到片芯上，获得的涂层是平滑的、呈高光泽的深颜色、并且有良好的不透明性。我们判断该涂层呈现的光泽高于常规涂膜药片期望的光泽。

在上述的实施例中所有的成分都是采用固体颗粒物质的形式，应当理解，粉末包衣物质可以包括液体形式的成分。

说 明 书 附 图

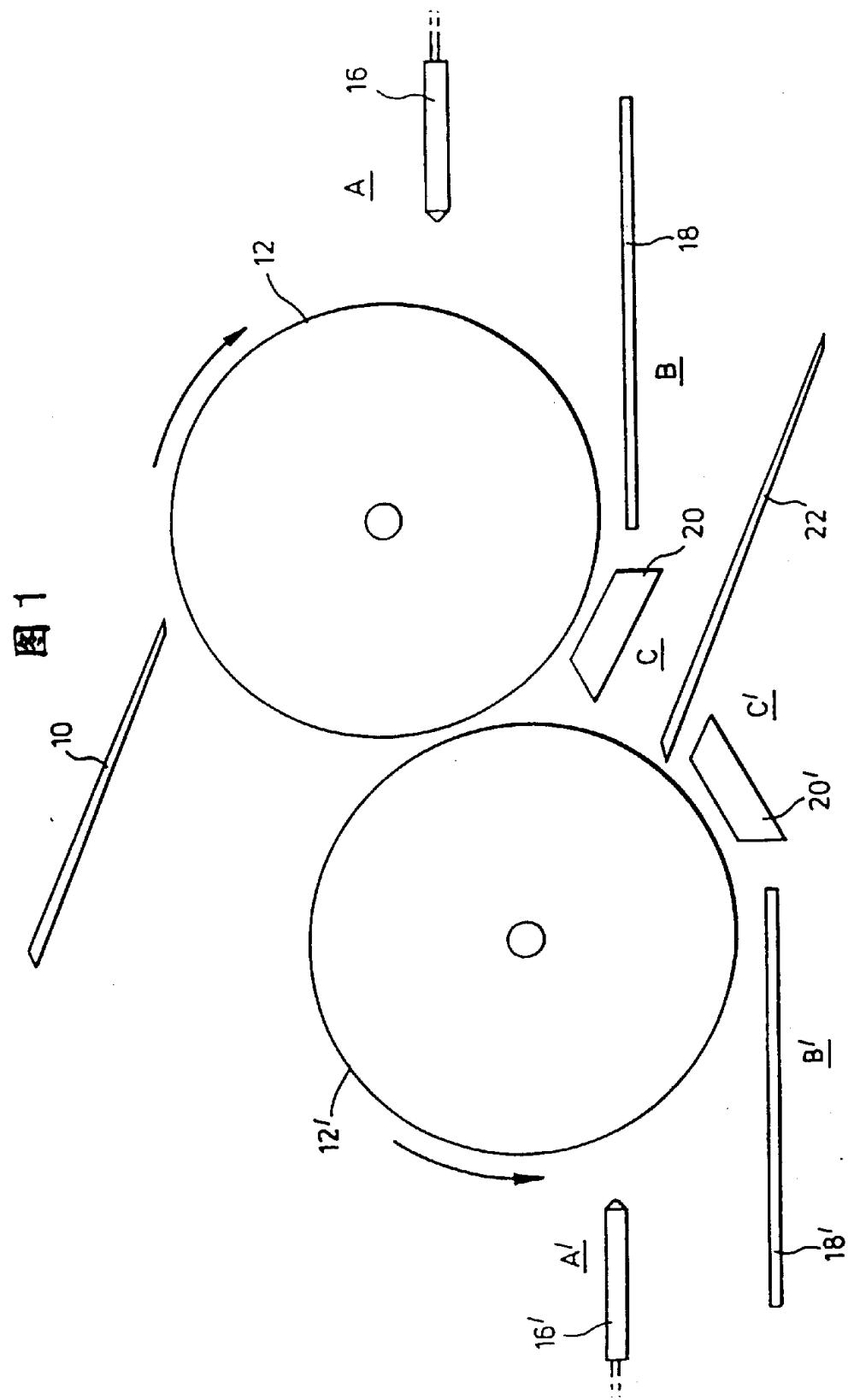


图 2

