

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02828601.4

[51] Int. Cl.

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

C09D 101/28 (2006.01)

C09D 103/02 (2006.01)

C09D 105/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1330379C

[22] 申请日 2002.4.22 [21] 申请号 02828601.4

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 15 [33] US [31] 10/077,338

[86] 国际申请 PCT/US2002/013668 2002.4.22

[87] 国际公布 WO2003/070226 英 2003.8.28

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.20

[73] 专利权人 FMC 有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 M·奥吉罗

[56] 参考文献

US4725441A 1988.2.16

US3503769A 1970.3.31

US5082684A 1992.1.21

审查员 豆波建

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称

可食用 PGA 涂层组合物

[57] 摘要

公开了一种可食用可硬化的涂层组合物，其包含高含量的低粘度丙二醇藻酸酯，另外还可以包含表面活性剂，填料，颜料，和任选的少量次要成膜剂和/或增强聚合物。本发明的涂层组合物可以涂覆于药物和兽药固体剂型，糖果，种子，动物饲料，肥料，杀虫药片，和食品，形成迅速释放的完美涂层，不会延迟活性组分从该涂覆基片中释放。

1. 一种可食用，可硬化，迅速释放的涂层组合物，包含 91%到 100%的丙二醇藻酸酯和最高 9%的表面活性剂，其特征在于该丙二醇藻酸酯是该组合物的主要或唯一的成膜剂，其 1%水溶液在 25℃下具有 1 到 500 mPa·s 范围的粘度。
2. 如权利要求 1 所述的涂层组合物，其特征在于所述表面活性剂是卵磷脂。
3. 如权利要求 2 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物还包括填料和颜料中的至少一种。
4. 如权利要求 3 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物包含作为填料的麦芽糖糊精。
5. 如权利要求 3 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物包含 5%到 9%的一种颜料。
6. 如权利要求 3 所述的组合物，其特征在于颜料和填料的混合物占该组合物干重的 1%到 9%。
7. 如权利要求 1 所述的涂层组合物，其特征在于所述组合物包含 2%到 9%的卵磷脂，和 1%到 9%的麦芽糖糊精。
8. 如权利要求 1 所述的涂层组合物，其特征在于所述组合物包含 2%到 9%的卵磷脂，和 5%到 9%的颜料。
9. 如权利要求 7 或权利要求 8 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物还包含 3%到 9%的次要成膜剂或增强聚合物。
10. 如权利要求 9 所述的涂层组合物，其特征在于角叉菜胶占该组合物干重的 5%到 9%。
11. 如权利要求 9 所述的涂层组合物，其特征在于羟乙基纤维素占该组合物干重的 5%到 9%。
12. 一种干涂层组合物，包含权利要求 1 所述的涂层组合物的干混合料。
13. 一种湿涂料组合物，包含权利要求 1 所述的涂层组合物的水分散体。
14. 一种固体剂型，其涂覆有如权利要求 1 所述的组合物。
15. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于该成膜聚合物由丙二醇藻酸酯组成。
16. 一种可食用，可硬化，迅速释放的涂层组合物，包含 55%到 100%的丙二醇藻酸酯，其特征在于该丙二醇藻酸酯是该组合物的主要或唯一的成膜剂，其 1%

的水溶液在 25℃下具有 1 到 500mPa·s 范围的粘度，其条件是该涂层组合物包含小于 2%的表面活性剂。

17. 如权利要求 16 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物不含表面活性剂。

18. 如权利要求 16 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物还包含填料和颜料中的至少一种。

19. 如权利要求 18 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物包含作为填料的麦芽糖糊精。

20. 如权利要求 18 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物包含 5%到 15%的颜料。

21. 如权利要求 18 所述的涂层组合物，其特征在于颜料和填料的混合物占该组合物干重的 10%到 40%。

22. 如权利要求 21 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物还包含 3%到 12%的次要成膜剂或增强聚合物。

23. 如权利要求 22 所述的涂层组合物，其特征在于角叉菜胶占该组合物干重的 5%到 10%。

24. 如权利要求 22 所述的涂层组合物，其特征在于羟乙基纤维素占该组合物干重的 5%到 10%。

25. 一种湿涂料组合物，包含如权利要求 16 所述的涂层组合物的水分散体。

26. 一种固体剂型，其涂覆有如权利要求 16 所述的组合物。

27. 如权利要求 16 所述的涂层组合物，其特征在于该组合物还包含增塑剂。

28. 如权利要求 16 所述的涂层组合物，该组合物还包含占该组合物干重 30%到 45%的增塑剂，其特征在于所述丙二醇藻酸酯占该组合物干重的 60%到 75%。

29. 一种对固体剂型进行涂布的方法，该方法包括对权利要求 1 所述的迅速释放的涂层组合物进行水合，随后将水合的涂层组合物喷涂在所述固体剂型上的步骤。

30. 一种对固体剂型进行涂布的方法，该方法包括对权利要求 6 所述的迅速释放的涂层组合物进行水合，随后将水合的涂层组合物喷涂在所述固体剂型上的步骤。

可食用 PGA 涂层组合物

发明领域

本发明涉及可食用可硬化的迅速释放涂层组合物，包含成膜量的低粘度丙二醇藻酸酯，该组分作为涂层组合物中基本，主要或唯一的成膜剂。本发明的涂料能涂覆药物，包括类药剂营养品(neutraceutical)，和兽药固体剂型，固体底物，比如种子，动物饲料，肥料，杀虫药片和颗粒，还可以涂覆糖果和食品。它们能很容易地分散于水相介质中，而且，作为涂料涂覆时，能形成高光泽涂层，不会延迟或延长活性组分从涂覆基片中释放。

发明背景

通常对药物和兽药药片进行涂覆以获得若干益处。其中包括改善片剂的表面特性，使其容易吞咽，减轻对水或潮气的吸收，吸潮可能会使活性组分降解或促使片剂结构中发生其他不需要的变化，和仅是提供外观更完美的片剂。

药物或兽药药片涂层的另一个非常重要的功能是，加强药片本身的整体性。未经涂覆的药片经常会受到磨损或发生破裂，导致在处理过程中损失活性组分。更显著的情况是，会破裂成两片或更多片。对有用涂层的一种评估是其防止片剂结构发生这些物理降解的能力。通过易碎性测试对涂层物质防止片剂磨损，破损，或断裂的效果进行测定。

可以用一种配制物涂覆糖果和食品，从而防止糖果或食品因为接触大气中的氧和潮气而变质。涂层还能改善食品的外观和提供理想的感官特性，还能防止香味的损失。

可以对种子进行涂覆，防止潮气从而保持种子的生存能力。它们还能通过涂覆，增加粒度便于机械种植。涂料配方中可以包含染料，以识别种子的品质，种类，或一些其他名称。涂料配方中通常掺合杀虫剂，比如杀真菌剂，以保护种子本身，还保护种子发芽后长成的子苗。在所有情况下，在将种子种入土壤中时，该涂层必须不会降低种子的生存能力或影响其发芽。

可以对动物饲料进行涂覆，增加其流动性，外观和抗粉末或粉尘的能力。

在这些应用中，涂料配方中可以包含维生素，荷尔蒙，抗生素，或类似物质，以有利于食用这种饲料的牲畜。

可以对颗粒状或片状的肥料进行涂覆，保持其形状整体性，特别是保护肥料防止其受潮，在储存期间受潮会形成结块，导致将其迅速，均匀地施用于土壤中变得困难或不方便。

对药片状杀虫配制物进行涂覆，保持该片或颗粒的整体性直到其被置于水中，并迅速分解，形成能被施用于土壤或植物的溶液或浆料。含杀虫剂药片上涂层的另一个同样重要的作用是，防止人接触杀虫剂，从而提高处理和施用该杀虫剂的安全性。

在制备要喷涂的涂料配制物时，成膜剂和配方中的其他组分通常被溶解或分散在如水等溶剂中。在水体系中，由于许多聚合物需要较长时间才能完全水合，所以该涂料配制物必须在涂覆片剂之前提前制备。常用的方法是在涂覆操作的前一天制备涂料配制物，从而保证所用聚合物的充分水合。

主要基于 HPMC 的涂层的一个具体缺点是，该涂层会随时间的推移而硬化，从而增加片剂的崩解时间。崩解时间的增加对该活性组分生物利用度的延迟影响至少正比于崩解时间的增加。已知许多常用于涂层组合物中的其他试剂也会延迟药剂的释放，比如使用了不溶于水或胃液的聚合成膜材料的肠溶性涂层，特别选择部分材料能避开胃和小肠，产生结肠释放。

本发明的涂层符合关于活性组分从涂有它们的药片或其他固体剂型中迅速或立即溶解(U. S. P. 专题 23)的美国药典标准。它们所提供的迅速释放或溶解与未经涂覆药片或其他基片所产生的释放速率是一致的。因此，它们不会严重影响或延迟活性组分从涂有它们的基片中的释放。另外，本发明的涂层能很容易地在应用于涂覆基片的水介质中分散或迅速水合，提供外观完美的涂层，该涂层具有目前商用涂层的所有优点，而没有涂层常见缺点。

发明概述

通过本发明的涂层组合物能提供这些和其他优点，该涂层组合物包含低粘度的丙二醇藻酸酯作为涂层组合物中的基本或唯一的成膜组分，任选地含有表面活性剂。本发明涂层组合物利用低粘度的丙二醇藻酸酯(PGA)作为主要成膜剂，其 1% 水溶液在 25℃下具有约 1 到 500 mPa·s 范围的粘度。在本发明的一些实例中，该 PGA 是与表面活性剂组合使用的。在本发明的其他实例

中，该涂层组合物中含有小于 2%干重的表面活性剂。该涂层组合物任选含有其他组分，比如填料，增塑剂，着色剂，或其混合物，还可以包含少量次要成膜剂和/或增强聚合物作为附加组分。更具体地说，本发明提供了迅速释放，可食用，可硬化的 PGA 涂层组合物，及其干涂层，水分散体和被其涂覆的固体剂型。

发明的详细说明

在本申请中，术语“可食用”表示由管理机构批准的可用于药物或食物中的食品级或药物级物质。用术语“可硬化”说明本发明的涂层组合物，其只包括能由其水溶液或分散体干燥成抗磨损力的固体涂层的涂层组合物，该涂层硬化涂层，用以区别糖果上的“浸挂”涂层，“浸挂”涂层是一种软涂层，能处理和包装，但是明显不耐磨损力。术语“立刻”，“快速”，或“迅速”用于描述本发明涂层组合物或者涂覆有本发明组合物的片剂的溶解速度或时间，表示本发明的涂层符合关于涂覆有该涂层的片剂或其他固体剂型中活性组分快速或立刻溶解的美国药典标准(U.S.P. 专题 23)。因此，这些涂层所提供的迅速释放或溶解与未经涂覆的片剂或其他基片通常所得的释放速度是一致的。置于水中或服用之后，这些涂层不会严重影响或延迟具有这种涂层的片剂或其他剂型的释放或溶解。本发明制造的涂层被服用或置于水介质中之后，在小于 10 分钟之内就基本或完全崩解和/或溶解。除非清楚指明相反含义之外，这些定义适用于本申请全文。

丙二醇藻酸酯能提供形成完美涂层所需要的重要成膜特性，这种涂层特别适用于，比如涂覆药物和兽药药片，胶囊片，颗粒，和球体，药物和药片等包含要求在置于水介质中或服用之后能迅速释放的活性组分。

已知在将丙二醇藻酸酯的水分散体涂布在表面上并使之干燥时，丙二醇藻酸酯本身是一种成膜水胶体。但是，认为至今这种膜对形成令人满意的涂层而言其强度太小。不过，如果将低粘度丙二醇藻酸酯以高浓度与合适的表面活性剂混合，就能提供一种完美的，高性能的涂层配方，能很容易地作为水悬浮液分来涂覆基片。还可以在不含表面活性剂的情况下，使用高浓度的低粘度丙二醇藻酸酯，提供完美的，高性能的涂层配方。本发明所用丙二醇藻酸酯是低粘度丙二醇藻酸酯，当其在水中浓度为 1%时，能形成 25℃时的粘度在约 1 到 500 mPa·s 范围的水溶液。已经发现，粘度基本大于约 500 mPa·s

的 PGA 很难被配制成合适的涂料层，需要许多添加剂才能形成令人满意的涂料，而且对待涂覆材料的实际涂覆而言，往往是过于粘稠。低粘度丙二醇藻酸酯可以从 Pronova 以商品名 Profoam®和从 Kibun 以商品名 Duckloid SLF-3 购得。在本发明的一些实例中，在涂层组合物中所用的低粘度丙二醇藻酸酯占涂层组合物干重的约 91%到约 100%。在本发明的其他实例中，在涂层组合物中所用的低粘度丙二醇藻酸酯占该组合物干重的约 55%到约 100%，而且组合物中还包含小于其干重 2%的表面活性剂。

本发明可食用，可硬化涂层组合物中优选使用阴离子型或非离子型表面活性剂。有用表面活性剂是，比如，月桂基硫酸钠，羟基化大豆卵磷脂(卵磷脂)，聚山梨酸酯，和环氧丙烷与环氧乙烷的嵌段共聚物。这些表面活性剂用量最高可以占该组合物干重的约 9%。卵磷脂等表面活性剂能帮助干组合物的再分散，并提高该涂料组合物涂覆时的流动性，保证形成平滑均匀的涂层。

除了 PGA 和任选的表面活性剂之外，该组合物其余部分可以包含某些常用于涂料组合物的助剂，包括填料和/或用于有色涂层的颜料，还可以包含少量次要成膜剂，比如角叉菜胶或 HPMC 和/或增强聚合物，比如羟乙基纤维素。

适用于本发明组合物的填料包括，比如碳酸钙，磷酸二钙和碳水化合物，比如淀粉，麦芽糖糊精，乳糖，甘露醇和其他糖，交联羧甲基纤维素钠，或微晶纤维素。其中，麦芽糖糊精的用量最好最高约为该组合物干重的 9%，其他填料的用量也可以是这样。

可以在这些涂层组合物中使用着色剂和遮光剂或者将它们加入其悬浮液中，该着色剂包括铝色淀，不溶性颜料，水溶性染料，二氧化钛，和滑石。这些着色剂的适用量是该组合物干重的约 5%到约 9%。总的来说，这些着色剂可以与填料同时使用或者用来代替填料。在以下实施例中将进一步说明，填料和着色剂的总含量优选在最高约为该组合物干重的 9%的范围内。

还可以预期本发明组合物中包括或添加有某些其他添加剂。根据特定配方中 PGA 的量，可能最好包括次要成膜剂，比如角叉菜胶和/或增强聚合物，比如羟乙基纤维素。虽然通常并不需要这些附加添加剂，但是如果需要的话，其用量占该组合物干重的约 3%到约 9%。还可以包含这些含量的少量硬脂酸或其盐或酯，和/或常用增塑剂，用来增加涂层的光泽弹性，但是其含量也可以是其他数值。适用增塑剂包括，比如聚乙二醇，三醋精，癸二酸二丁酯，丙二醇，山梨糖醇，甘油，和柠檬酸三乙酯。

本发明的涂料配制物可以干粉配制物或现成的水中分散体出售。优选的水分散体是在无菌条件下制备的。在制备分散体前将水加热至升高温度，比如 85℃，表明能在至少 48 小时内防止琼脂注皿上生长细菌，霉菌，和酵母。因此，如果正确消毒分散体容器，并在装满之后直到使用分散体为止保持封闭，就能使分散体中几乎不可能生长细菌，霉菌，或酵母。或者，如果该配制物是作为一种需要储存一段时间的水分散体出售，则可以添加防腐剂。关于这方面，可以使用对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的混合物。

以干重百分比计，本发明一个实例的组合物包含 91%到 100%的所述丙二醇藻酸酯，2%到 9%的卵磷脂，和 1%到 9%的麦芽糖糊精。第二个实例包含大约 91%到 100%的丙二醇藻酸酯，2%到 9%的卵磷脂，和 5%到 9%的颜料。任何一个实例还可以包含占该组合物干重 3%到约 9%的次要成膜聚合物，比如角叉菜胶，或者增强聚合物，比如羟乙基纤维素。配方中还可以包含防腐剂，比如 0.75%到 1.50%的对羟基苯甲酸甲酯和/或 0.075%到 0.15%的对羟基苯甲酸丙酯。其他实例包含占该组合物干重约 55%到约 100%的丙二醇藻酸酯和小于 2%干重的表面活性剂，还可以包含次要成膜聚合物，增强聚合物，增塑剂，一种或多种填料，一种或多种颜料，和一种或多种防腐剂。比如，本发明一个具体实例包含 60%到 75%的丙二醇藻酸酯和 30%到 45%的增塑剂，更优选是 65%的丙二醇藻酸酯和 35%的增塑剂。

水合配制物的粘度是很重要的。理想值应低到足以被连续泵入喷涂器中，然后以一种有用的方式被均匀喷涂至待涂覆基片上。因此，水中干组分的重量百分比计可以是约 6%到约 15%，宜是 6.5%到 11%，优选是约 8%到约 11%。为了保证涂料组合物的均匀性，优选在将其喷涂至药物或兽药固体剂型，糖果，种子，动物饲料，肥料，杀虫药片，或食品上的整个阶段中，持续搅拌该水分散体。

本发明优选的可食用，可硬化，迅速释放的涂层配制物可以采用简单过程进行制备和应用。所需组合物中的丙二醇藻酸酯和其他干组分，包括表面活性剂，填料，增塑剂，次要聚合物，和/或防腐剂被一起干混成干涂层组合物。可以在制备最终涂层配制物所要求的水合步骤之前，加入可食用的着色剂，比如，水溶性染料或颜料。然后缓慢地将该干混合物加入搅拌的纯水涡流中。持续搅拌该混合物足够长的时间，使所有组分完全水合。如果需要有色涂料物质时，还可以加入水溶性染料或颜料，优选作为分散体或溶液，加

入水合的涂层组合物中。也可以在该方法的这个阶段加入任选的表面活性剂，和/或增塑剂。

在水合步骤中，使用简单的螺旋桨混合器就能为迅速水合提供足够的搅动。水合时间可以短至 0.5 小时。水合时间最好长一些，但是据信超过 3 小时是不必要的。水合可以在室温或在升高至 65.6°C (150° F) 的温度下发生，优选温度是约 48.9°C (120° F)。当分散体是在升高温度下制备而成时，完全水合需要的时间和该分散体的粘度都会显著降低，但是对于在室温下制备而成的涂料分散体而言，只需要增加水合时间和略微降低固体含量，就能产生完全令人满意的效果。如上所述，如果更方便的话，这些配制物可以在进行涂覆操作的前一天制备；但是，需要一定的混合时间，克服配制物在储存过夜期间产生的触变性。与主要基于纤维素的羟烷基醚，比如 HPMC 的涂料配方不同，不必在整个涂覆过程中对本发明基于丙二醇藻酸酯配制物进行持续恒定搅拌，但是优选进行连续搅拌。

可以使用任何商用喷涂机进行涂覆。适用涂布机的实例是由 Vector Corporation 制造的 Vector High Coaters 和由 Thomas Engineering 制造的 Accela-Coat。本领域技术人员能够控制并形成基于丙二醇藻酸酯的完美涂层的设备变量包括入口温度，出口温度，空气流速，涂布盘旋转速度，和涂料配制物被泵入涂布机中的速度。重要的是，要控制入口和出口温度，使其高到足以有效干燥涂层，防止已涂覆片剂发生翻滚，以避免在对该药片作进一步涂覆之前破坏刚涂覆的涂层。

涂覆于药物或兽药剂型上的涂层含量优选占未经涂覆剂型重量的约 0.5% 到约 4% 之间，更优选占未经涂剂型重量的约 2% 到约 3.5%。这种含量的涂层能为各种剂型提供完美耐用的涂层。在药片上涂覆较厚的涂层是不经济的，会严重影响药片的崩解或其他特性。涂层太薄则不能由涂层提供所需要的最佳特性。

对糖果而言，涂层含量占未经涂覆糖果重量的约 5% 到约 10%。种子涂层应占未经涂覆种子重量的约 3% 到约 6%。肥料和杀虫药片及颗粒的涂层含量最好占未经涂覆颗粒或药片重量的 1% 到约 3%。

本发明的涂层可以被成功涂覆于掺有各种活性组分的片剂上。比如，据报道，因为多种维生素片剂具有亲脂表面，很难对其进行涂覆。类似地，布洛芬也是一种很难涂覆的活性组分。可以使用本发明的涂层组合物很容易地

对含有这些难覆的活性组分的片剂进行涂覆，制成外观完美的片剂。另外，该涂层还能被涂覆于刻有字母或标志的片剂上，不会形成导致遮盖或甚至湮没压印图案的桥连现象。

在环境温度和湿度条件以及 40℃和 75%相对湿度条件下，储存涂覆片剂一到三个月，证明不会发生明显的降解。这些药片发生崩解的时间长度与同批新涂覆片剂的时间长度相同，而且在每种情况下，其注解速度和时间基本上等于作为涂覆用基片的未经涂覆片剂的溶解速度和时间。这是基于丙二醇藻酸酯的涂层的另一个意想不到的优点。

配方中的所有组分一般是药物可接受的，可食用级别的物质。

在以下实施例中，百分比都是重量百分比，用实施例对这些完美涂层的制备方法和涂覆进行说明，但这些实施例不是对所述片剂涂层的任选组分含量和种类或者其特定涂覆方法的限制。

实施例 1

在尺寸合适的 V 型混料机中装入 95.0 克 PGA SLF-3(Kibun)，2 克蔗糖(Domino)和 3 克 Red #40 混合料(Warner Jenkinson)，将这些物质混合 15 分钟。排出混好的物料，经#40 目筛网过筛。在室温下将混好的物料储存在干净的多衬里容器中。

在配备有带叶片(#3)高速混合器的尺寸合适的不锈钢容器中装入 1011.0 克去离子水。将上述混好的物料加入去离子水的涡流中，以中-高速混合 1.0 到 1.5 小时。

在 Vector LDCS 15" 涂布机中装入 2.0 千克 APAP 500 毫克胶囊片，按照以下参数对胶囊片进行涂覆。

表 1

		目标
入口温度	65-75℃	70℃
排气温度	32-38℃	35℃
产物温度	32-38℃	35℃
喷涂速度	9-11 克/分	10 克/分
RPM	13-16 转/分	15 转/分

对 APAP 胶囊片床进行喷涂，直到获得 3%重量增量或者良好的颜色均匀性。

将涂膜胶囊片排入干净的多衬里容器中。

实施例 2

在尺寸合适的 V 型混料机中装入 98.0 克 PGA SLF-3(Kibun), 1 克蔗糖 (Domino) 和 1 克 Red #40 混合料 (Warner Jenkinson), 将这些物质混合 15 分钟。排出混好的物料, 经 #40 目筛网过筛。在室温下将混好的物料储存在干净的多衬里容器中。

在配备有带叶片 (#3) 高速混合器的尺寸合适的不锈钢容器中装入 1011.0 克去离子水。将上述混好的物料加入去离子水的涡流中, 以中-高速混合 1.0 到 1.5 小时。

在 Vector LDCS 15" 涂布机中装入 2.0 千克 APAP 500 毫克胶囊片, 按照以下参数对胶囊片进行涂覆。

表 2

		目标
入口温度	65-75°C	70°C
排气温度	32-38°C	35°C
产物温度	32-38°C	35°C
喷涂速度	9-11 克/分	10 克/分
RPM	13-16 转/分	15 转/分

对 APAP 胶囊片床进行喷涂, 直到获得 3%重量示呈或者良好的颜色均匀性。将涂膜胶囊片排入干净的多衬里容器中。

实施例 3

在尺寸合适的 V 型混料机中装入 98.0 克 PGA SLF-3(Kibun) 和 2 克 Red #40 混合料 (Warner Jenkinson), 将这些物质混合 15 分钟。排出混好的物料, 经 #40 目筛网过筛。在室温下将混好的物料储存在干净的多衬里容器中。

在配备有带叶片 (#3) 高速混合器的尺寸合适的不锈钢容器中装入 1011.0 克去离子水。将上述混好的物料加入去离子水的涡流中, 以中-高速混合 1.0 到 1.5 小时。

在 Vector LDCS 15" 涂布机中装入 2.0 千克 APAP 500 毫克胶囊片, 按照以下参数对胶囊片进行涂覆。

表 3

		目标
入口温度	65-75℃	70℃
尾气温度	32-38℃	35℃
产物温度	32-38℃	35℃
喷射速度	9-11 克/分	10 克/分
RPM	13-16 转/分	15 转/分

对 APAP 胶囊片床进行喷涂，直到获得 3%重量增量或者良好的颜色均匀性。将涂膜胶囊片排入干净的多衬里容器中。

实施例 4

在 Patterson-Kelly 双壳混料机中装入 90 克低粘度丙二醇藻酸酯 (Duckloid SLF-3, Kibun) 和 10.00 克亲水氧化铁红 (WCD)。对干组分进行充分混合之后，用 Lightnin 混合器对混合料进行搅拌。在室温下搅拌悬浮液 4.5 小时，使该组合物完全水合。在 15" Vector LDCS 装料器中装入 1.9 千克醋氨酚 500 毫克胶囊片。涂布机工作时的入口温度是 74-75℃。出口温度是 34-35℃，速度是 14-16 转/分。喷涂过程需要 55 分钟，涂覆占胶囊片重量 3%的涂层。涂层组成和涂覆胶囊片的物理性质如下表 4 中实施例 4 所示。

实施例 5

在 Patterson-Kelly 双壳混料机中装入 80 克低粘度丙二醇藻酸酯 (Duckloid SLF-3, Kibun)，17 克聚乙二醇 8000 (PEG 8000, Union Carbide) 和 3.00 克麦芽糖糊精-180 (Maltrin-M-180, Grain Processing Corporation)。对干组分进行充分混合之后，将混合料缓慢加入用 Lightnin 混合器进行搅拌的 900.0 克去离子水的涡流中。在室温下搅拌悬浮液 1 小时，使该组合物完全水合。在 15" Vector LDCS 涂布机中装入 2.0 千克醋氨酚 500 毫克胶囊片。涂布机工作时的入口温度是 73-78℃，出口温度是 34-39℃，速度是 13 转/分。喷涂过程需要 57 分钟，涂覆占胶囊片重量 3%的涂层。涂层组成和涂覆胶囊片的物理性质如下表 4 中实施例 5 所示。

实施例 6

在 Patterson-Kelly 双壳混料机中装入 80.82 克低粘度丙二醇藻酸酯 (Duckloid SLF-3, Kibun), 10.1 克无水乳糖 (Sheffield Corporation) 和 9.1 克蓝色颜料混合物 (Chromatone, Warner Jenkinson)。对干组分进行充分混合之后, 将混合料缓慢加入用 Lightnin 混合器进行搅拌的 1011.0 克去离子水的涡流中。搅拌悬浮液 1 小时 45 分钟, 使该组合物完全水合。在 15" Vector LCD 中装入 2.0 千克布洛芬 200 毫克胶片。涂布机工作时的入口温度是 66-72 °C, 出口温度是 32-35 °C, 速度是 12-16 转/分。喷涂过程需要 1 小时 2 分钟, 涂覆占胶囊片重量 3% 的涂层。涂层组成和涂覆胶囊片的物理性质如下表 4 中实施例 6 所示。

实施例 7

在 Patterson-Kelly 双壳混料机中装入 65.0 克低粘度丙二醇藻酸酯 (Duckloid SLF-3, Kibun) 和 35.0 克聚乙二醇 8000 (PEG 8000, Union Carbide)。对组分进行充分混合之后, 将混合料缓慢加入用 Lightnin 混合器进行搅拌的 1011.0 克去离子水的涡流中。在室温下搅拌悬浮液 1 小时, 使该组合物完全水合。在 15" Vector LCD 涂布机中装入 1.9 千克醋氨酚 500 毫克胶囊片。涂布机工作时的入口温度是 73-78 °C, 出口温度是 32-35 °C, 速度是 12-17 转/分。喷涂过程需要 54 分钟, 涂覆占胶囊片重量 3% 的涂层。涂层组成和涂覆胶囊片的物理性质如下表 4 中实施例 7 所示。

实施例 8

在 Patterson-Kelly 双壳混料机中装入 85.0 克低粘度丙二醇藻酸酯 (Duckloid SLF-3, Kibun), 5.00 克无水乳糖 (Sheffield Corporation) 和 10.0 克黄色色淀混合物 (Warner Jenkinson)。对干组分进行充分混合之后, 将混合料缓慢加入用 Lightnin 混合器进行搅拌的 1011.0 克去离子水的涡流中。搅拌悬浮液 1 小时, 使该组合物完全水合。在 15" Vector LCD 中装入 1.9 千克醋氨酚 500 毫克胶囊片。涂布机工作时的入口温度是 77-80 °C, 出口温度是 33-36 °C, 速度是 13-17 转/分。喷涂过程需要 53 分钟, 涂覆占胶囊片重量 3% 的涂层。涂层组成和涂覆胶囊片的物理性质如下表 4 中实施例 8 所示。

表 4

实施例	4	5	6	7	8
组分	(干重%)				
PGA ¹	90.0	80	80.82	65.0	85
麦芽糖糊精 ²	--	3.0	--	--	--
颜料 ³	10.0	--	9.1	--	10.0
PEG 8000 ⁴	--	17.0	--	35.0	--
无水乳糖 ⁵	--	--	10.1	--	5.0
胶囊片组分					
醋氨酚	X	X		X	X
布洛芬			X		
涂层重量(%)	3	3	3	3	3
易碎性(10 分钟)	0%	0%	0%	0%	0%
外观(光泽) ⁶	5	5	5	5	5
初始溶解	(一定时间的百分比)				
10 分钟	87.0%	86%	N/A	N/A	N/A
15 分钟	N/A	N/A	50.0%	N/A	N/A
20 分钟	99.0%	97.0%	N/A	N/A	N/A
30 分钟	101.0%	99.0%	84.0%	N/A	N/A
45 分钟	N/A	N/A	96.0%	N/A	N/A
60 分钟	N/A	N/A	99.0%	N/A	N/A

¹ 聚丙二醇藻酸酯(Duckloid SLF-3, Kibun) (Spectrum Chem, USP/NF)

² 麦芽糖糊精, Maltrin M180

³ 颜料(Whittaker Clarke & Daniels, Warner Jenkinson)

⁴ 聚乙二醇 8000(Union Carbide)

⁵ 无水乳糖(Sheffield)

⁶ 5=优良; 4=可以接受的; 3=勉强合格; 2=差; 1=不可接受的