[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/16
B01J 2/18

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 95190851.0

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1213735C

[22] 申请日 1995.4.6 [21] 申请号 95190851.0
[30] 优先权
[32] 1994. 8. 3 [33] IT [31] B094A000379
[86] 国际申请 PCT/IT1995/000048 1995.4.6
[87] 国际公布 WO1996/003979 英 1996.2.15
[85] 进入国家阶段日期 1996.5.3
[71] 专利权人 萨伊泰克公司
地址 意大利波劳格纳
[72] 发明人 L·罗德里古兹 M·希尼
C·卡瓦拉里 G·莫塔
审查员 黄轶洁

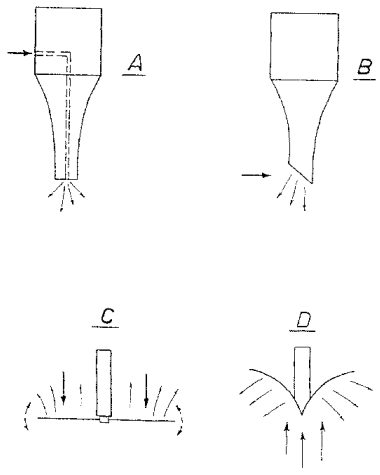
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐晓峰

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 15 页

[54] 发明名称 制备活性组分控释的固体剂型的装置和方法

[57] 摘要

按照雾化干燥和雾化凝结技术，制备活性组分控释的固体剂型的改进的装置和方法。该改进涉及使用雾化器，利用可引起共振的金属元件或喷嘴的机械振动，得到具有极短雾化长度(25－30cm)的极小的液。这些液滴降落时，由于所含溶剂的蒸发或熔化的蜡状成分的骤冷固化，产生球形粉颗粒。



ISSN1008-4274

1. 按照雾化干燥和雾化凝结技术制备活性组分控释的固体剂型的装置，其特征是包含:

a)利用可引起共振的金属元件的机械振动以超声频率进行雾化的装置，该装置将液体雾化成细小的液滴，所述液体含在一种或多种不同极性溶剂中的一种或多种活性组分和/或赋形剂的溶液，悬浮液或乳浊液，或者含在一种或多种熔化的蜡状赋形剂中一种或多种活性组分的溶液，悬浮液或乳浊液;

b)里面具有垂直轴的圆柱形的室，由于所含溶剂的挥发或因熔化的蜡状成分骤冷固化，使得在 a)中获得的液滴降落时产生球形粉状颗粒，和

c)最后回收使用的挥发性溶剂的装置。

2. 权利要求 1 的装置，其特征是可引起共振的金属元件包含适宜形状的声极。

3. 权利要求 1 的装置，其中所述的金属元件为平面振动的薄片。

4. 权利要求 1 的装置，其中所述金属元件为有尖头的振动薄片。

5. 权利要求 1 的装置，其中所述金属元件为有成角度反射末端的声极。

6. 权利要求 1 的装置，其特征是在 a)中得到的液滴的直径为 5－500 微米。

7. 权利要求 1 的装置，其特征是该装置还包括一个雾化液体的喷射器，所述雾化液体的喷射器的长度为 25－30cm，装载量为

50l/h。

8. 权利要求 1 的装置，其特征是圆柱形室 b)的高度低于 2m 并且直径为 1m。

9. 权利要求1的装置，其特征是超声频率为20KHZ－150KHZ。

10. 制备活性组分控释的固体剂型的方法，其特征是将在一种或多种不同极性溶剂中的一种或多种活性组分和/或赋形剂的溶液，悬浮液或乳浊液，或一种或多种活性组分在一种或多种熔化的蜡状赋形剂中的溶液，悬浮液或乳浊液加到获得超声频率的可引起共振的金属元件上，在具有垂直轴的圆柱形室中由此得到的细小液滴降落产生球形粉状颗粒，并且最后回收所使用的溶剂。

11. 权利要求 10 的方法，其特征是加到可引起共振的金属元件上的溶液，悬浮液或乳浊液是含水的组合物。

12. 权利要求 10 的方法，其特征是至少以 50l/h 的量将溶液，悬浮液或乳浊液加到可引起共振的金属元件上。

13. 权利要求 10 或 11 的方法，其特征是使用适宜形状的声极作为引起共振的金属元件。

制备活性组分控释的固体剂型的装置和方法

本发明涉及制备活性组分控释的固体剂型的装置和方法。尤其涉及利用公知的喷雾干燥和喷雾凝结技术来制备活性组分控释的固体剂型的装置和用上述装置制备上述固体剂型的方法。在药学领域中，可利用如此获得的固体剂型口服给予控释的粉剂，或作为中间体进一步获得如胶囊剂，片剂，悬浮剂等剂型，或者它们也用于美容，香料，防腐，营养及兽医领域，或者，当为了释放植物激素，杀虫剂或肥料时，也可以用于农业(agroindustrial)领域。

固体剂型中所含的活性组分的控释是本技术领域中公知的。通常，所述系统含 a)一种或多种发挥崩解剂或增溶剂，湿润剂等的作用来调节释放的赋形剂，和/或 b)一种或多种发挥屏障作用限制释放并且能控制治疗剂的释放速度的聚合的或类脂类物质。所述赋形剂在逻辑上应该是与活性组分和给药部位相容的，在作用部位是稳定的，能够与活性组分和生物液体相互作用以便提供需要的控释作用。它们也应该是容易获得并且不贵的。因此显而易见，为满足不同的需要，寻求更高级和更适宜的赋形剂目前尚未结束。

因此，在美国专利—A—2,828,206 中描述了离散的自由流动的颗粒，每个颗粒至少含一个脂溶性维生素物质的核心，所述核心用选自蛋白质，树胶，糖类和果胶等脂溶性物质的外壳包衣，然后用熔

点为 45°—95°的脂肪和蜡依次包衣。

英国专利—A—1,044,572 声称，可以在胃肠道中缓慢释放药物的药用组合物含有大量由脂肪酸包衣层随机包衣的药丸，所述包衣层含有每分子具有 12—22 个碳原子的饱和脂肪酸或饱和脂肪酸的混合物，该包衣层由用于形成通往其它连续包衣层的通道或孔道的惰性粉尘改性。

在美国专利—A—4,341,759 中描述了含有在药学上具有活性的物质和至少一种在药学上无活性的控制释放的成分的颗粒，其中所述颗粒具有核心和外层，所述外层含有至少一种具有活性的化合物和至少一种无活性的控制释放的物质，经过一段时间，所含物质足以在每个核心上形成所述的单元层，得到大小为 0.3—2mm 的颗粒。

美国专利—A—4,572,833 涉及了制备药用口服控释组合物的方法，其中，各组合物单位含有要控释的活性物质单位，该控释作用是通过用实际上水不溶解，但水中可扩散的控释包衣层包衣活性物质单位来实现的，所述包衣过程包括应用包含溶剂的膜包衣混合物，溶解在该溶剂中的成膜物质和实际上微分散于熔化但非溶解状态的膜包衣层中的疏水性物质，在超过疏水性物质熔点的温度下应用膜包衣物质。

美国专利 3,078,216 描述了含有大量基本上为 12 目—80 目药物颗粒的具有缓释作用的口服药物制剂，其中每个颗粒用一层水不溶解、可部分消化的疏水性物质包衣，包衣厚度直接随颗粒大小而变化，由此，在口服应用时，极细小的颗粒快速释放其中的药物并且随着颗粒大小的增加药物释放越来越慢。

在美国专利3,922,339中描述了制备缓释药用制剂的方法，它包括(1)将药物与需要的惰性物质混合，(2)用足够的液体物质湿润混合物以便在压紧时发挥粘合剂的作用，(3)通过挤压使湿润的混合物压紧，形成象细条实心面一样的物质，(4)将挤压成形的物质干燥，打碎并过筛，得到需要的颗粒大小，(5)用成膜物质的溶液喷雾该颗粒，(6)把粉末撒在喷雾过的颗粒上并且干燥，这样在颗粒上形成密封层，和(7)用赋形剂的溶液包衣密封的颗粒以便在密封的颗 粒上形成肠溶包衣。

从美国专利3,432,593中知道了含有吸收在复合胶态硅酸镁铝上的活性药物的颗粒，胶囊剂和片剂。各个颗粒可能进一步含有一种或多种适宜的缓释剂包衣，每种包衣都预先测定其缓释期。

从以上所述可清楚地看到，控释技术已在广泛地应用和研究当中，但在此基础上实现新的改善的尝试还不停地在继续着。通常，据阐明用特殊的基质包衣或用胶包裹活性组分存在几种不同的原因。即：a)防止环境试剂的作用，b)从液态转变为固态，c)减小胃刺激，d)掩盖味道和气味，e)分开不相容的物质，f)控释，g)减小并且消除粉末和静电荷。

目前，为获得固体剂型，尤其是粉剂，所利用的大多数技术是利用基质的固化作用，即所谓喷雾干燥和喷雾凝结技术。

喷雾干燥技术基本包含下列步骤：

—在适宜的温度下，将活性组分溶解或以核心的形式分散于包囊物质的溶液中；

—通过在干燥室内旋转喷雾器或喷嘴的方法，以细小液滴(雾化)的形式喷雾混合物；

—在干燥器中，在同样温度下，除所述混合物外导入可通过与混合物顺流或逆流方式导入的热空气流。但使一滴与空气流充分混合是必要的。

在干燥室中，由于具有较大的蒸发表面，溶剂从液滴开始汽化是迅速的，所述汽化作用可以保持液滴的温度在较低的水平并且可以将加热时间减到最小。

—在干燥室的底部收集干燥的产品或将产品传送到旋风分离器中。

用该技术，通常获得有气孔的微球，例如适于掩盖味道，但不太适于制备控释药物。

喷雾凝结与喷雾干燥非常类似，与之不同的是包衣物质在使用时不需要溶剂。所述包衣物质在适当温度下应该可熔化并且当在喷雾干燥器中喷雾时，为了使液滴固化，要求用冷空气代替热空气。在所述技术中，非常重要的是要与形成基质的物质一起使用添加剂。它们能加速或减慢药物(例如维生素)的释放或肠吸收。

使用两种技术中的任意一种时，在逻辑上都应该考虑所用设备的大容积。在检查表面活性剂对用磺胺乙基噻二唑和蜡配制包衣物质的作用的试验性工作中，例如试验室装置的收集室约高 274.3cm (9 英尺)(Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 57, no. 4, April 1986, Paye 584 - 589)。该室的直径必须几乎为高的一半，否则，熔化的物质可能把室壁弄得太脏。减小室的大小是不可能的，因为总是用雾化用大喷射器。

因此显而易见，所述相当先进的技术，以及其它为获得控释组合物的技术，例如压紧，挤压成形，成膜等同样存在问题和优点。

已尝试用超声能至少部分解决这此问题。在欧洲专利0467743中描述了将粉状混合物压紧的方法，其中将非热塑性产品与热塑性产品混合并且给由此得到的混合物施加超声能和压力。由此制得能浸透香料且在皮肤上应用的吸附片，或浸透药物的吸附条。

在美国专利4,657,543中描述了按要求转运在逻辑上具有生物活性物质的方法，所述方法包括下列步骤，将生物活性物质与生物学相容性聚合物混合起来成为混合物，将所述混合物制成一定形状的固体聚合基质，在体内预先选好的位置植入所述固体聚合基质并使得植入的固体基质处于液体环境中，将所述植入固体聚合基质在超声能中暴露预定的时间，由于所述固体聚合基质周围液体或固体的随后膨胀迅速压所述固体聚合基质，使其产生空穴并因此控制所述生物活性物质在特定的时间内从所述基质中释放的速度，其中在所述时间内，释放速度是可变的。

从美国专利4,779,806中至少可知道按要求转运组合物的方法，它包括将所述组合物混合到聚合的基质中，用液体溶媒包围所述组合物和聚合的基质，在超声能中，将所述聚合基质暴露预定的时间并且以一定的频率使所述聚合基质产生空穴，使得以控释的方式，在特定的时间内从所述基质中释放所述组合物。

在日本专利9091084中描述了控释药物的制剂，它是通过用超声将在含生物相容性聚合物的有机溶剂中的药物的水溶液乳化来得到的。

在日本专利47020327中描述了用超声来结合夹层，它包括两片相同或不同的聚合物包围在活性组分外。

在日本专利60094403中，至少描述了环糊精和α—生育酚的混

合物，它是通过在超声辅助下紧密搅拌混合物得到的。

在上述的有的文献中，药物的控释几乎总是指延缓释放，即让药物慢慢地释放到体内。在最后提到的两个美国专利中，应用超声能使聚合基质产生空穴，而且通过这种方式获得缓释并且为获得需要的释放，将基质植入体内并且使基质降解是必要的。已知空穴作用也存在一些不利之处，主要为降低功效和对健康有危险。

本发明的目的是克服上述缺点并且提供，利用雾化干燥和喷雾凝结技术获得活性组分控释的固体剂型的改进的装置和方法。本发明的目的是将利用所述技术必需的的总容积降低到最小，以及避免与溶剂回收有关的缺点和爆炸的危险。同时，本发明进一步的目的是提供固体剂型，根据选择的赋形剂，活性组分可以控释的方式缓慢或迅速从该固体剂型中释放出来，并且在药学，美容，营养和农业领域中，该固体剂型和实际上在控释组合中使用的大多数活性组分一起使用。

实际上，按照喷雾干燥和喷雾凝结过程的典型方式，但用超声雾化器代替通常使用的雾化方法，即用压缩空气，无空气或离心机喷雾，使装置运转，可以意外地实现本发明的目标。

本发明相应地提供制备活性组分控释的固体剂型的改进的装置，它包含：

a)将待处理的液体雾化成细小液滴的雾化器，所述液体在喷雾干燥情况下是溶解在一种或多种不同极性溶剂中的一种或多种活性组分和/或赋形剂的溶液，悬浮液或乳浊液，或者在雾化凝结情况下是一种或多种活性组分在一种或多种象蜡一样熔化的赋形剂中形成的溶液或悬浮液；

b)具有垂直轴的圆筒形的室，在室的内侧通过 a)获得的液滴落下并且转为成粉状的球形颗粒，这是由于液滴中所含溶剂的蒸发或象蜡一样熔化组分的骤冷固化形成的，和

c)适于最后定量回收所使用的挥发性溶剂的装置。

根据所用的强度和机械频率，以及机械装置的几何形状和待处理液体的理化性质，如粘滞度，表面张力，重量密度等，雾化器 a)选用可引起共振的金属元件或适宜的喷嘴的振动得到直径为 5—500μm 的液滴。本文在以上和以下说明书中所使用的机械振动是指超声，声或亚声振动。

就可引起共振的金属元件而言，可适当地使用制成一定形状的元件或能够使元件振动的声极(Sonotrodes)例如薄片，或喷嘴。当使用喷嘴时，在逻辑上其直径依赖于用来得到相应粉剂的液体。

图 1 说明了三种类型的声极，并且粗线箭头表示加入待处理液体，同时细线表示由此得到的液滴，尤其 A)具有通过轴向穿孔的喷嘴，B)无喷嘴，具有成角度反射的末端，C)具有平面振动的薄片。D)具有产生振动作用的另一种特殊形状，有尖头的薄片被认为能够较好地反射待处理产品。

所使用的薄片可由钢或其它能获得抵抗力的物质制造，当薄片与液体接触时不能被其腐蚀或熔化。用不锈钢片已获得良好的结果。就制造薄片的物质而言，也可以使用钛和 Avional 2024 和 2018 (铝合金的商品名)。

在 b)中指出的室可提供冷的或热的空气环流，并且与下落的粉剂顺流或逆流，以便促进干燥或固化过程。因此，该步骤可利用能够从空气中除掉粉剂的工具，例如旋风分离器，过滤器等来进行。

就本发明使用的装置运行及所得优点而言，有必要指出下列内容。

雾化液体喷射器的形状(尤其长度通常为25—30cm)限制雾化室的最大直径在1米范围内，不会陷于 弄脏客观存在壁的危险中，并且由于用来获得粉剂的液体大大稀释，减慢了粉剂的降落，强化和干燥速度，所以室的高度可低于2米，已知的设备不能获得这两个特点(直径和高度)。可能使用常规的喷嘴，同时装上几米长的雾化器而不象本发明那样为25—30cm。

当设备以若干KHZ的频率运转时，超声喷嘴能够逸散出相对较高的能量并且雾化大量液体(50l/h)，由此获得大量粉剂，由于喷嘴本身在工作，加上自身清洗，所以在设备运转期间，不必维修并且也可能很容易地雾化液体如蜡，甘油酯，熔化的聚乙二醇，由于液体不适宜的理化性质(尤其粘滞度或表面张力)，用常规喷嘴来雾化是困难的。事实上，已知具有平坦表面的液滴的表面张力依赖于原料和温度，而液滴应该是凸面的，表面张力与液滴的弯曲半径成反比关系。因此非常小的液滴具有非常高的干燥速度。

由于超声喷嘴在工作时不使用压缩空气，可以在减压下工作，因此限制或完全避免将空气导入设备中，并且最后可以完全回收使用的挥发性溶剂。通过简单的压缩蒸气方法，在室温下用压缩机且无需润滑作用可以很容易地凝聚它们。而且在不含氧或在所用溶剂易燃性和爆炸性范围之外，整个装置可以很简单地操作。

本发明进一步的目的是提供制备活性组分控释的固体剂型的方法，所述方法的特征是将在一种或多种不同极性溶剂中的一种或多种活性组分和/或赋形剂的溶液，悬浮液或乳浊液，或者一种或多种

活性组分在一种或多种熔化的赋形剂中的溶液，悬浮液或乳浊液加到共振的金属元件上或以亚声，声或超声频率共振的喷嘴中，得到很小的液滴，由于溶剂的蒸发或熔化的蜡样组分骤冷固化使液滴在降落时变成球形的粉状颗粒，并且最后回收溶剂。

用于实现本发明的频率为20KHZ－150KHZ。

按照雾化干燥和雾化凝结技术制备活性组分控释的固体剂型的装置，其特征是包含:

a)利用可引起共振的金属元件的机械振动以超声频率进行雾化的装置，该装置以极小的液滴进行雾化液体，所述液体含在一种或多种不同极性溶剂中的一种或多种活性组分和/或赋形剂的溶液，悬浮液或乳浊液，或者含在一种或多种熔化的蜡状赋形剂中一种或多种活性组分的溶液，悬浮液或乳浊液;

b)里面具有垂直轴的圓柱形的室，由于所含溶剂的挥发或因熔化的蜡状成分骤冷固化，使得在a)中获得的液滴降落时产生球形粉状颗粒，和

c)最后回收使用的挥发性溶剂的装置。

上述一种方案中，在a)中得到的液滴的直径为5－500微米。

本发明也提供了制备活性组分控释的固体剂型的方法，其特征是将在一种或多种不同极性溶剂中的一种或多种活性组分和/或赋形剂的溶液，悬浮液或乳浊液，或一种或多种活性组分在一种或多种熔化的蜡状赋形剂中的溶液，悬浮液或乳浊液加到获得超声频率的可引起共振的金属元件上或喷嘴中，在具有垂直轴的圓柱形室中由此得到极小的液滴降落产生球形粉状颗粒，并且最后回收所使用的溶剂。

能够按照本发明方法雾化得到粉剂的生物活性物质的说明性实例为:维生素，酶，抗生素(如四环素类，青霉素类，头孢菌素类)，利尿药，镇静药，止痛药，支气管扩张药，类胡萝卜素，β受体阻滞剂，消炎

药，抗抑郁药，抗糖尿病药，类脂类，抗高血压药，血管舒张药，血管收缩药，激素，甾类化合物，抗组胺药，镇咳药，生物碱，氨基酸，解热药，抗菌剂，苯丙胺类(amphetamins)，催眠药，安定药，拟交感神经药，巴比妥类，抗帕金森剂，抗疟药，解痉药，几种局部用眼药等等。还有干扰素，抗原，抗体，多糖，生长因子、抗癌剂，植物激素，杀虫剂，信息素，香料，防腐剂等。

适宜药物的典型实例包括：地塞米松，氢化泼尼松，异丙肾上腺素，心得安，可待因 ，阿托品，莨菪碱，链霉素，可的松，5—单硝异山梨醇酯，异戊巴比妥，东莨菪碱，茶碱，麻黄碱，乌拉地尔，苯酮苯丙酸，扑热息痛，消炎痛，硫氮卓酮，diacerhein，苯丙醇胺和胆汁酸。还有干扰素，抗体，抗原，多糖，生长因子，抗癌药，植物激素，杀虫剂，信息素，香料，香水等。

用于制备基质或用作包衣制剂的聚合物或共聚物可单独或以任何混合物形式使用，它包括所有那些已经在控释药学，美容或农业用组合物中使用的物质，例如纤维素及其衍生物，聚酰胺，丙烯酸聚合物，聚酯，聚乙烯吡咯烷酮，淀粉，聚乙二醇，聚苯乙烯，聚乙烯醇，十

四烷醇和十八烷醇的聚合物，聚乙酸乙烯基酯，聚丁二烯，聚乙烯醇缩甲醛，聚乙烯醇缩丁醛，氟乙烯—乙烯基乙酸酯共聚物，乙烯—乙烯基乙酸酯共聚物，氟乙烯—丙烯—乙烯基乙酸酯共聚物及其任何混合物。本发明不对使用的共聚物或活性组分进行限定。

最后，本发明可使用的溶剂包括例如丙酮，丙异醇，二氯甲烷。也可以使用增塑剂如邻苯二甲酸二丁酯和柠檬酸三甲酯。也可以使用水溶液。

由此获得的粉剂可能是极好的胃抑制剂，而且药用组合物形式的粉剂(例如使用 Eudragit S100)在中性或碱性 PH 下可迅速溶解。或者可假设它们释放的动力学非常接近零级并且释放常数在较宽范围内(例如使用 Eudragit RS, RL 或它们的混合物或纤维素酯)。

由此获得的粉剂可以直接用作口服控释粉剂，又可以作为进一步生产控释剂型，如片剂，胶囊剂，悬浮剂等等的中间体。

为了评估本发明装置和方法的功效，已用某些活性组分来制备粉剂并且已将释放作为时间的函数进行评估。结果概括于附图中，其中：

图 2 显示布洛芬先在酸性，然后在碱性介质中释放的速度；

图 3 显示苯酮苯丙酸在相同条件下的释放；

图 4 显示苯酮苯丙酸在相同条件下，而且含几种赋形剂时的释放；

图 5 显示甲氧萘丙酸在相同条件下的释放，和

图 6 显示在超声辅助下通过将苯酮苯丙酸与滑石粉，Eudragit S100 和硬脂酸镁压紧，比较活性组分从按照 Co－Pending 申请 WO 94/14421 得到的药物剂型中释放的情况。

其它图形的说明可由下列实施例推断，用本发明装置得到的剂型也在下列实施中说明。因为所给出的实施例只用于说明的目的，不认为它们限制本发明。

显然，任何本领域技术人员，通过利用其它药物或不同的物质获得粉剂，都能够修改本发明。因此显然没必要指出所述修改完全属于上述本发明，并且因此不能认为它们不同于下文所报道的权利要求。

实施例 1

制备含 1.5g 苯酮苯丙酸，1.5gEedragit S 100（商标），0.15gEudraflex(商标)和 20g 2:1 丙酮:二氯甲烷混合物的溶液。将该混合物以 50l/h 的速度转移到以 40KHZ 频率振动的雾化器上。由于溶剂蒸发得到很小的液滴，它们在空中降落 1.5m 后转变成完美的球形和基本上无孔的颗粒。通过模拟胃和肠液的方法评估活性组分的释放，得到如图 4 所示的结果。

实施例 2

重复实施例 1 所述的步骤，不同的是用 1.5 份的甲氧萘丙酸代替苯酮苯丙酮。由胃和肠模拟液中进行释放试验的结果得到如图 5 所示的曲线。

实施例 3

重复实施例 1，但是用布洛芬代替苯酮苯丙酸作为活性组分。图 2 中报道了释放速度的结果。

实施例 4

仿效实施例 1 的步骤，得到含 45% 氢化蓖麻油(商标为 Cctina HR)，30%o 烛果油，25% 三氧化二铁颜料的微球。图 7 和 8 显示出

所述微球的照片(大小放大 100 倍;此处和下文中,显微照片的放大倍数是指当幻灯片为 24×36mm 时)。该产品要用作化妆用组合物的组分。

实施例 5

仿效实施例 1 的步骤,得到含 45% 氢化蓖麻油(Cutina HR),30% 烛果油,25% β—胡萝卜素的微球。照片(大小放大 100 倍)见图 9 和 10。应用如实施例 4。

实施例 6

图 11 为现在市售可可溶液的显微照片(65 倍)同时图 12 和 13 显示按照本发明雾化冻结技术制备的可溶性可可粉的的显微照片(65 倍)。所述可可粉含有:27.5% 氢化蓖麻油(Cutina HR),12.5% 水分散性大豆卵磷脂,5% 蔗糖,50% 脱脂可可粉。图 14 和 15 进一步显示可溶性可可的显微照片,它含有:22.5% 氢化蓖麻油(Cutina HR),22.5% 大豆卵磷脂,5% 蔗糖,50% 脱脂可可粉。所使用的技术是雾化凝结:用超声雾化。

实施例 7

仿效本发明雾化凝结步骤和超声雾化,得到的微球含:24% BRIJ 72(商标),56% 氢化蓖麻油(Cctina HR),20% 甲氨甲酸萘酯马拉硫磷(Curbaryl malathion)。该产品显示于图 16 和 17 中。用作农业杀虫剂。

实施例 8

图 18 和 19 显示的微球(65 倍)含 16% BRIJ 72;64% 氢化蓖麻油(Cctina HR),29% 甲氨甲酸萘酯马拉硫磷。

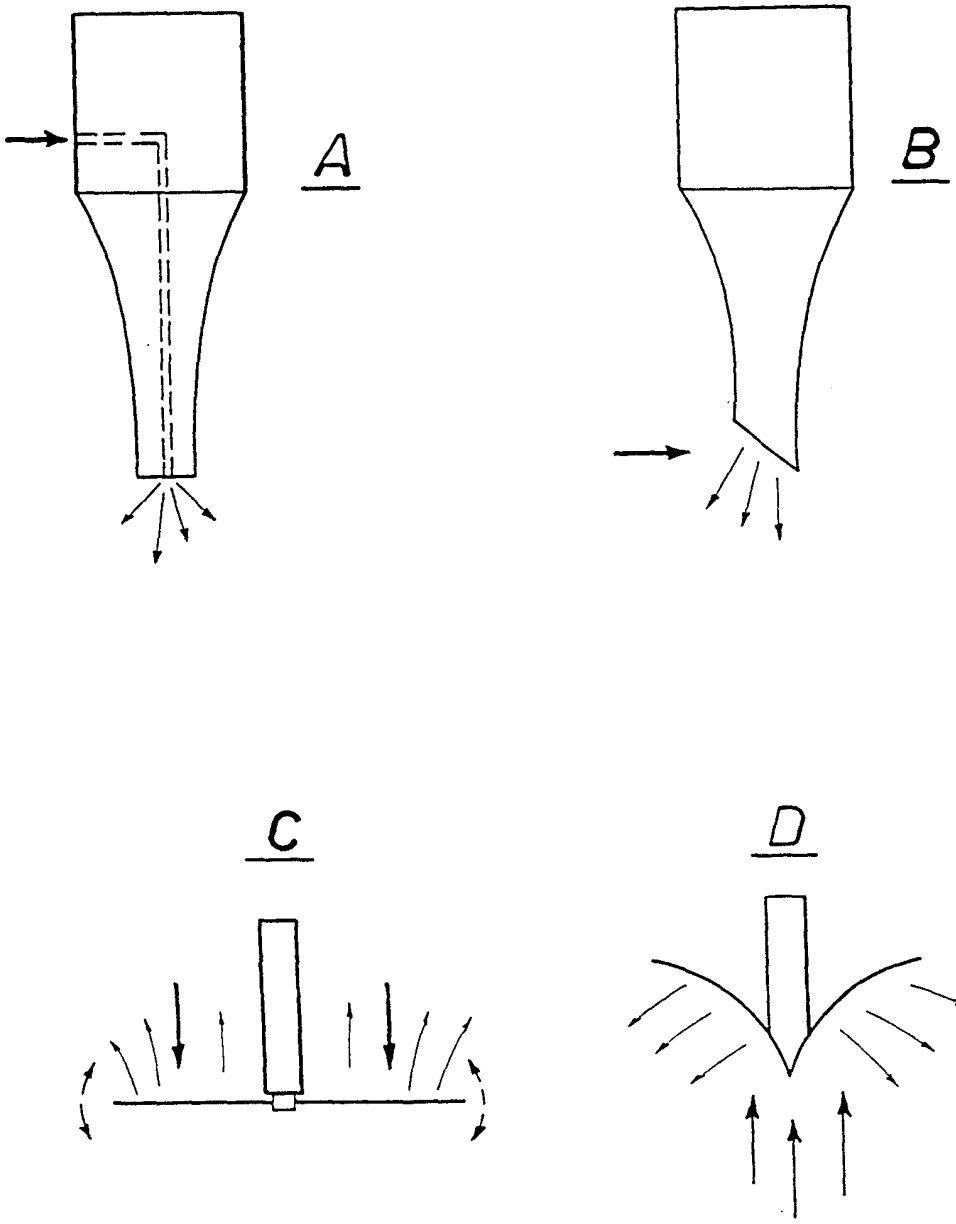
实施例 9

图 20 和 21 显示用雾化干燥技术和超声雾化得到的全脂奶粉的照片(65 倍)。

实施例 10

图 22 和 23 显示含 50% 氢化蓖麻油(Cutina HR),15% 硬脂酸精,20% 猪油,15% 3—α—丙酮基—苄基—4—羟基—香豆素(Coumarine)的微球的照片。用雾化凝结技术,超声雾化来制备。用作杀老鼠药。

图 1



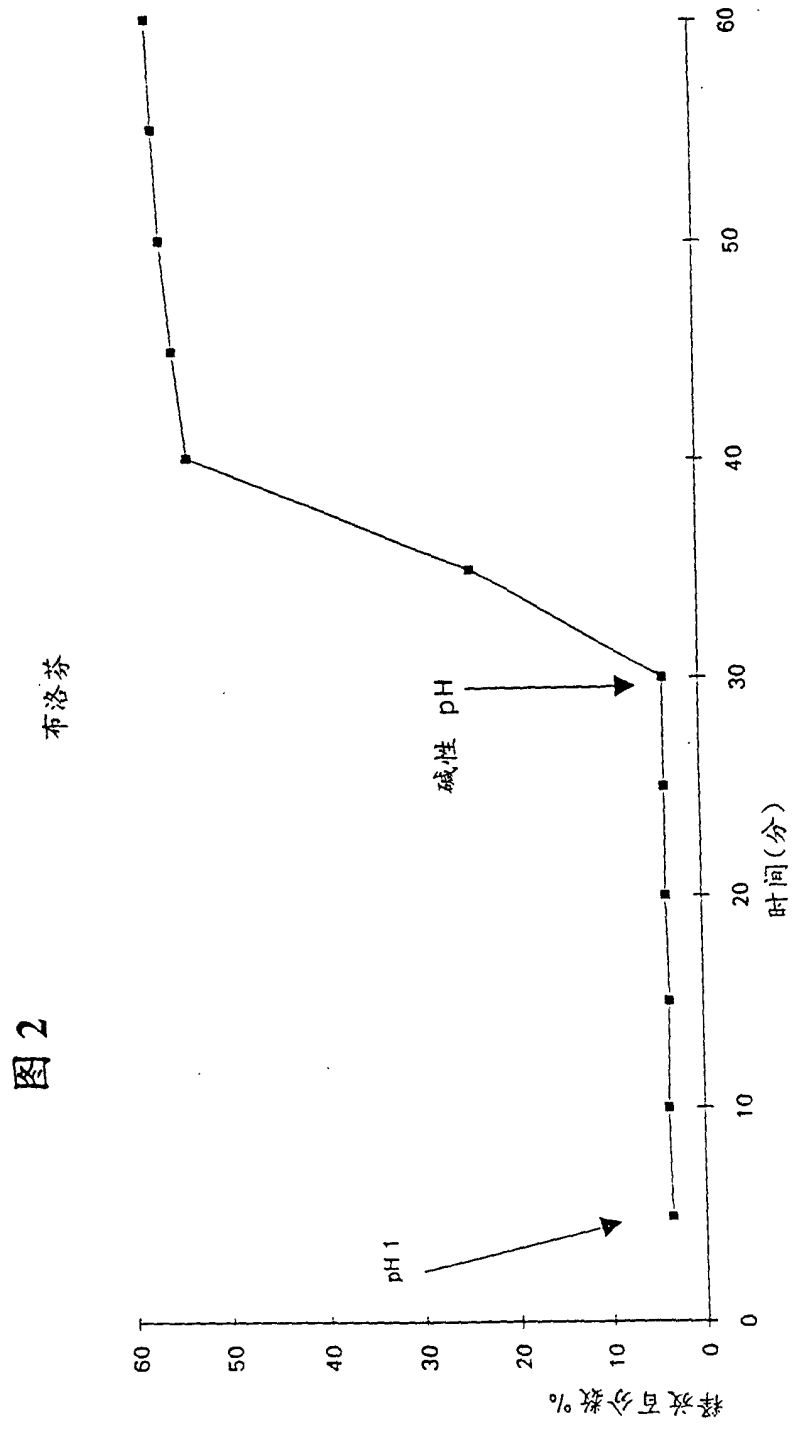


图 2

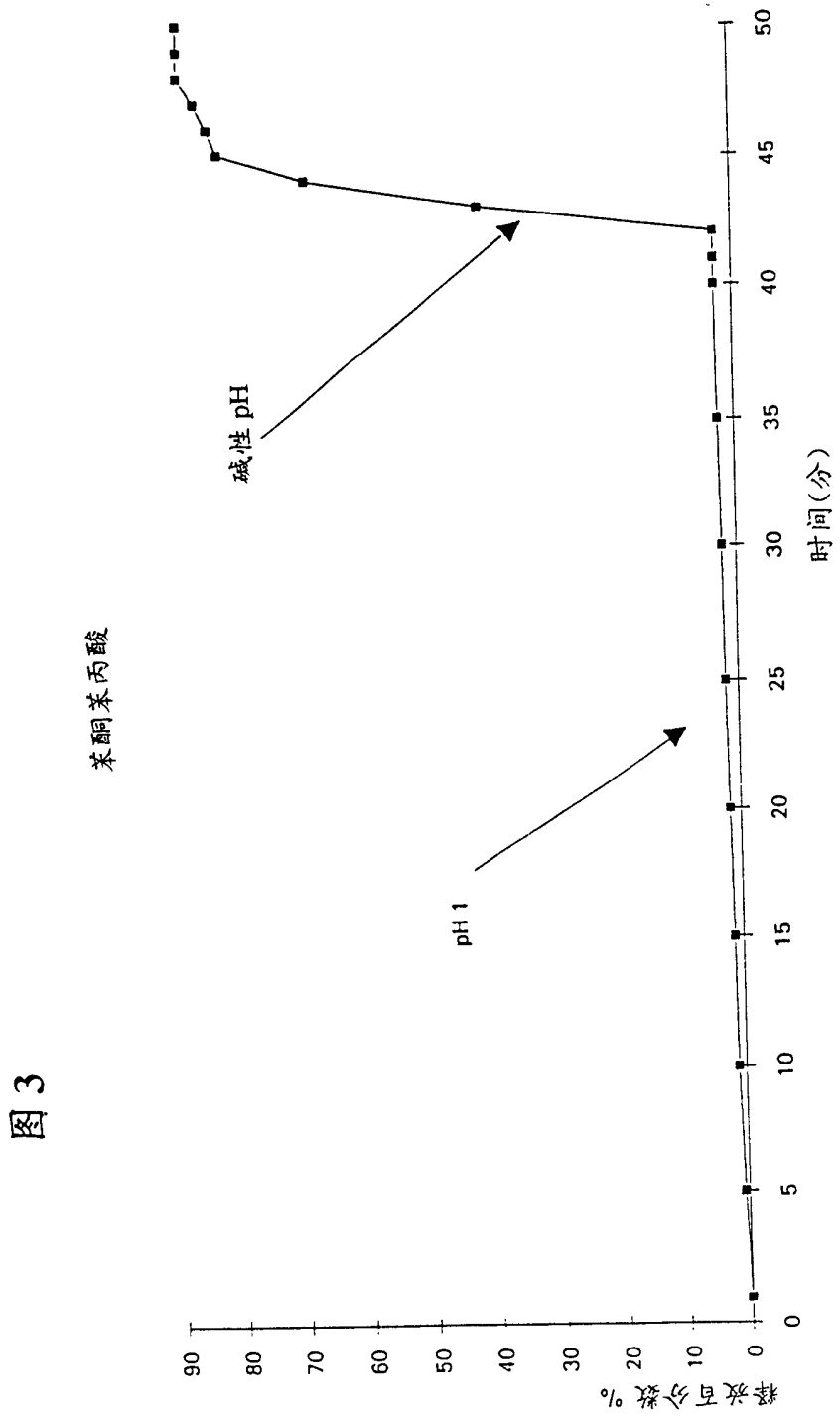

苯酮苯丙酸
碱性 pH
pH 1
释放百分数 %
时间(分)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

图 3

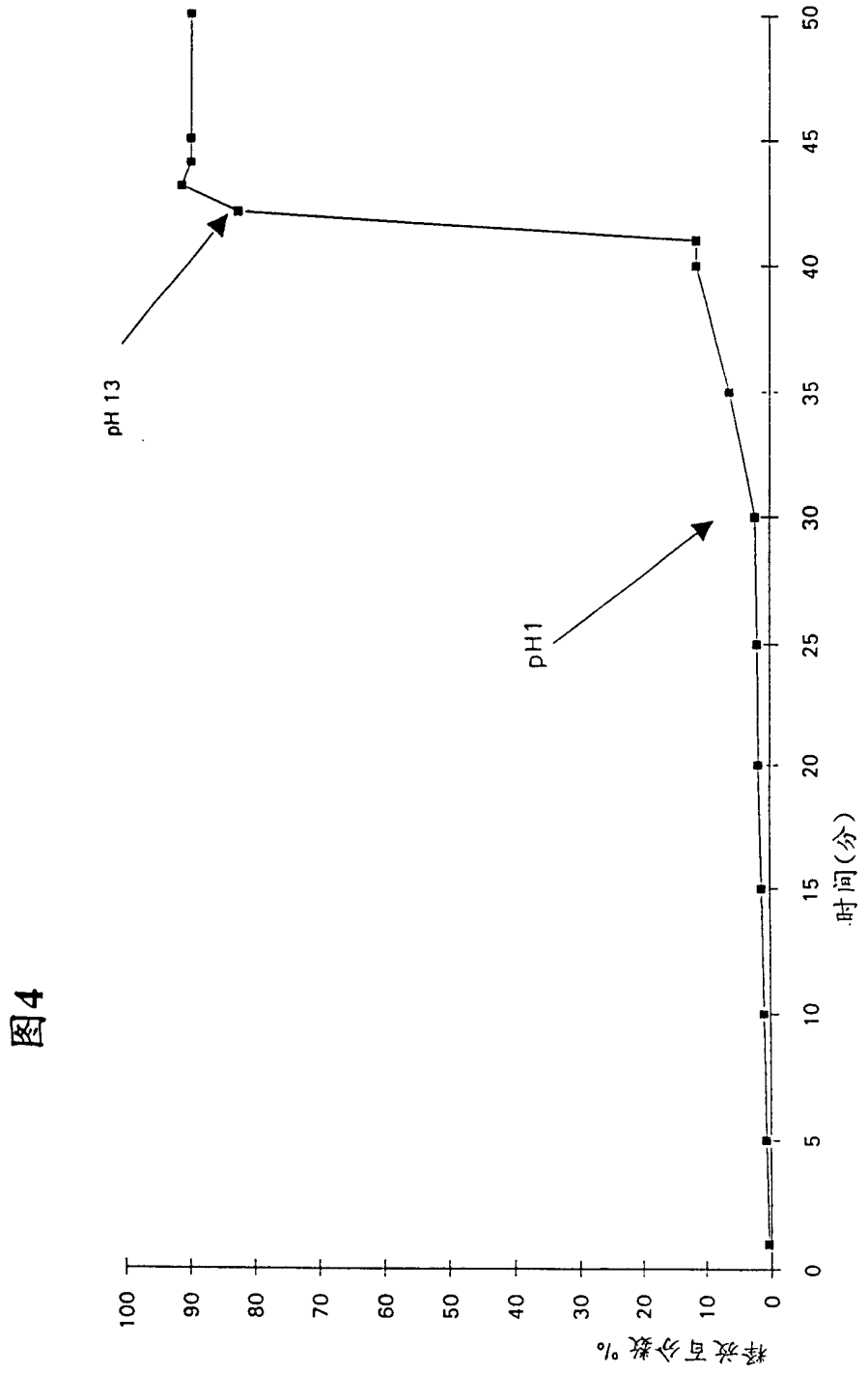

pH 13
pH1
释放百分数 %
时间(分)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

图4

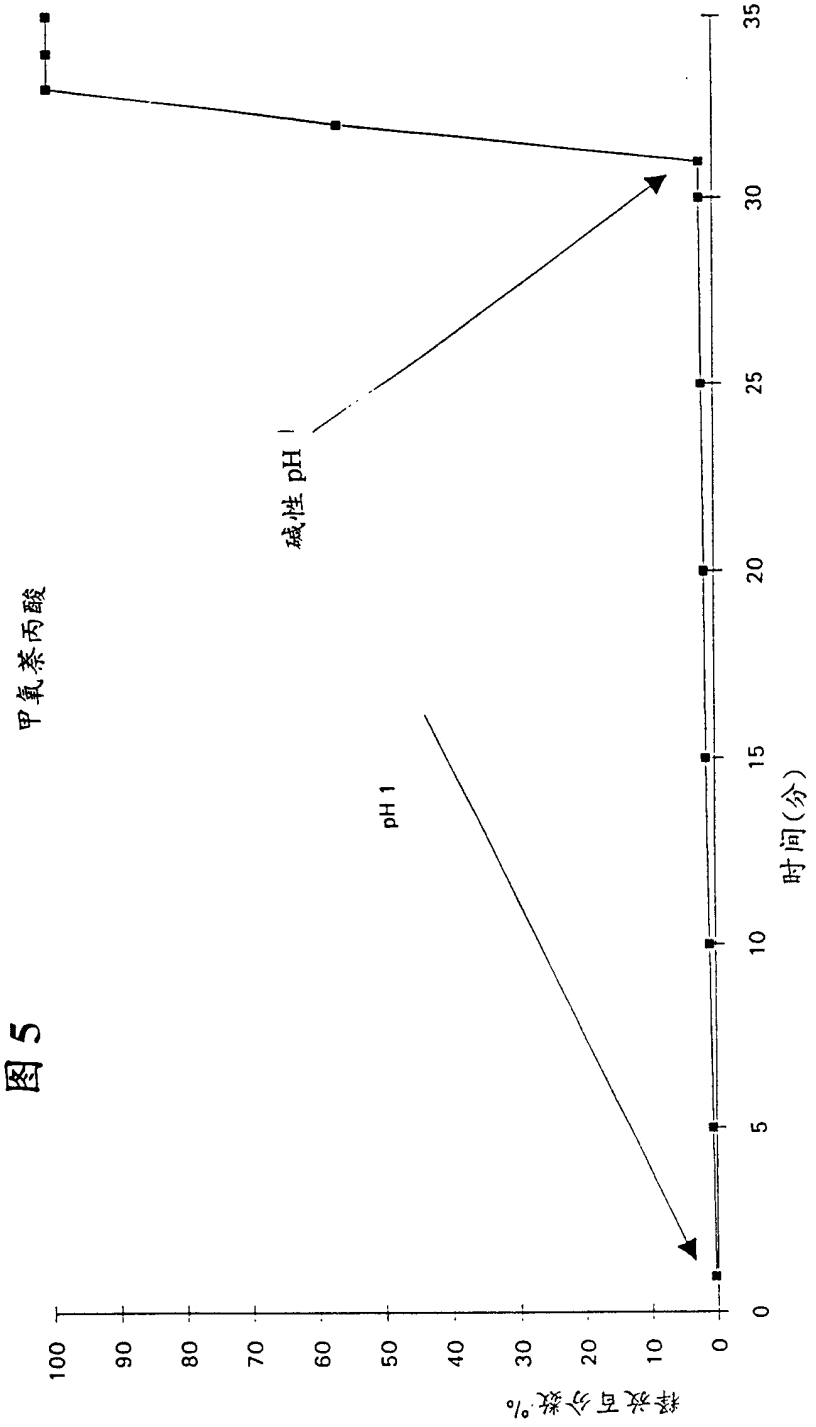

甲氧萘丙酸
碱性 pH
pH 1
释放百分数,%
时间(分)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30
35

图 5

图 6

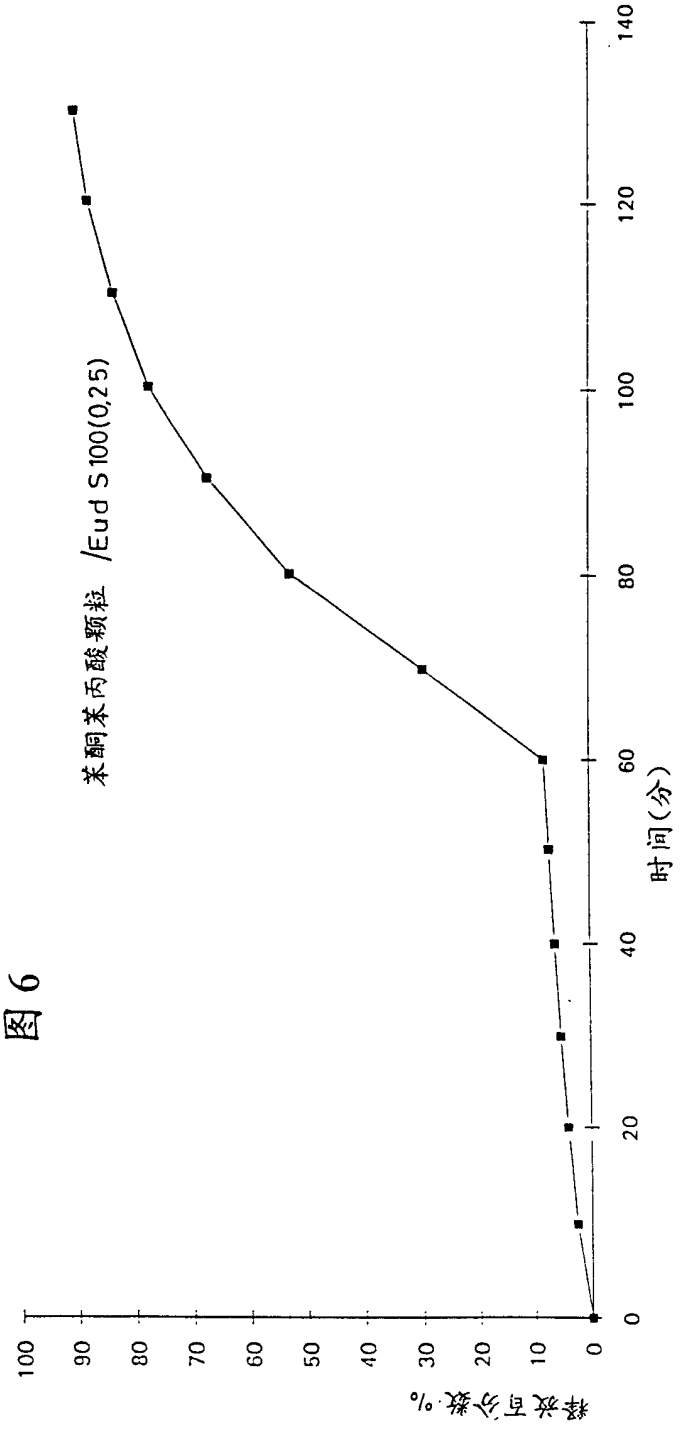

苯酮苯丙酸颗粒 /Eud S100(0,25)
释放百分数 %
时间(分)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
20
40
60
80
100
120
140

图 7

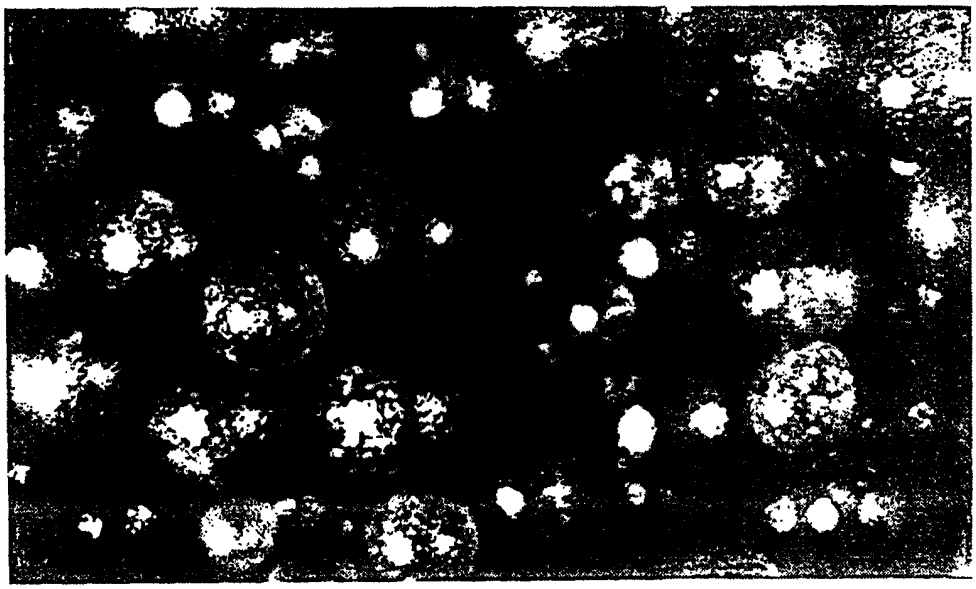


图 8

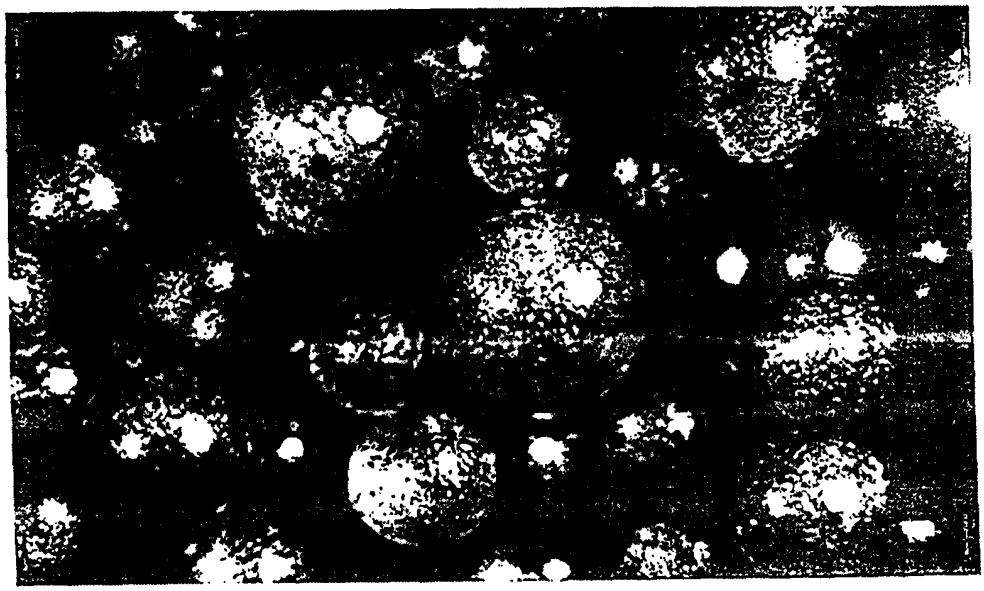


图 9

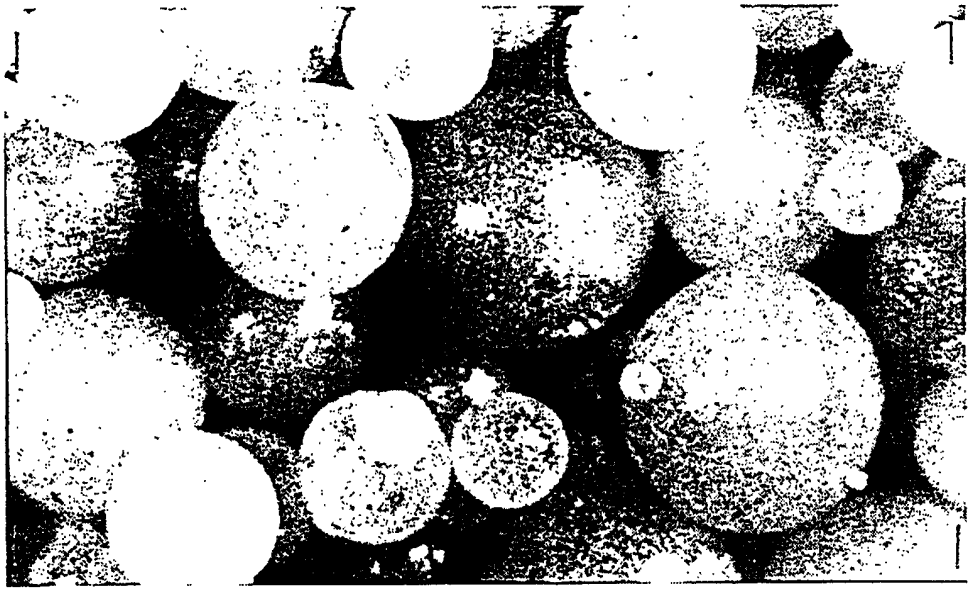


图 10

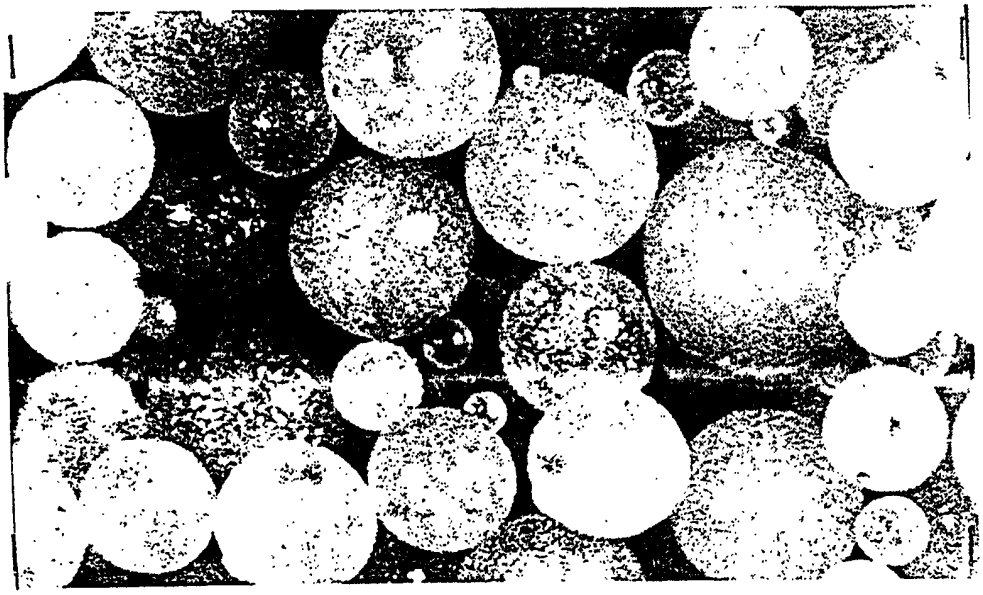


图 11

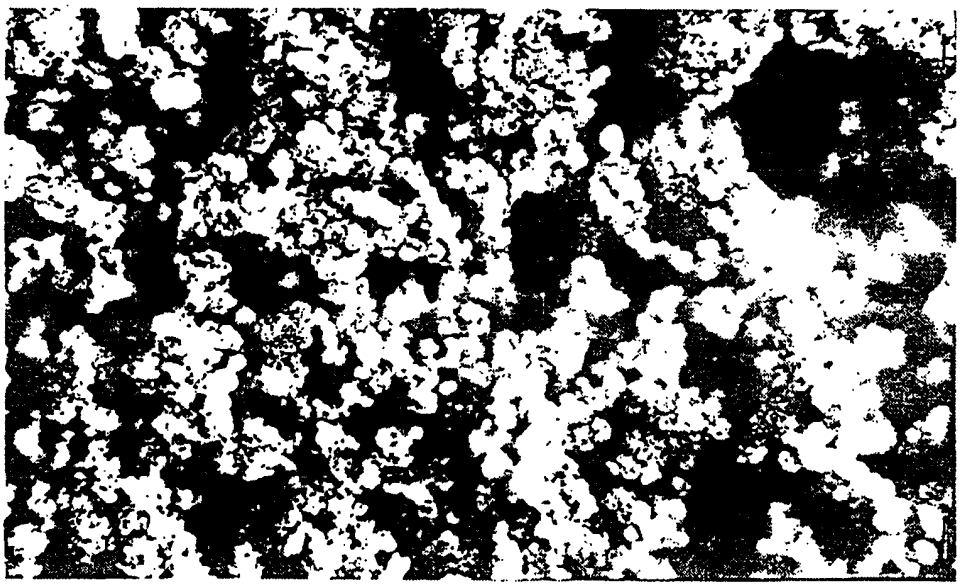


图 12

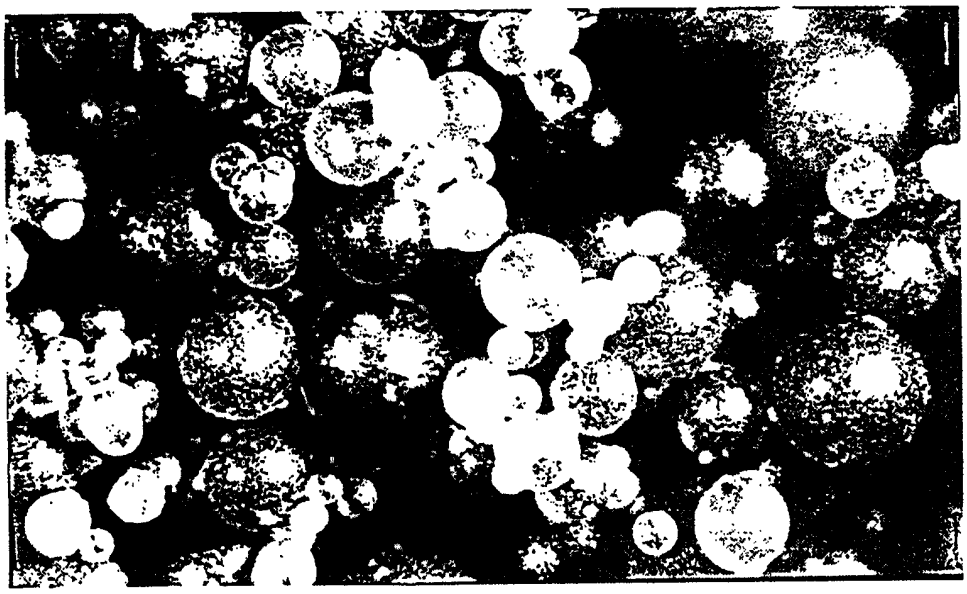


图 13

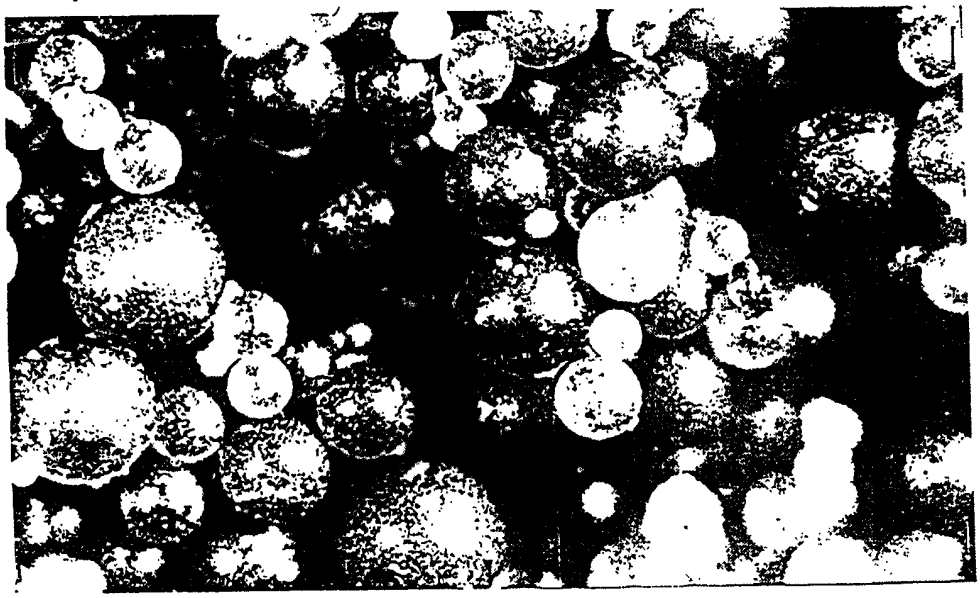


图 14

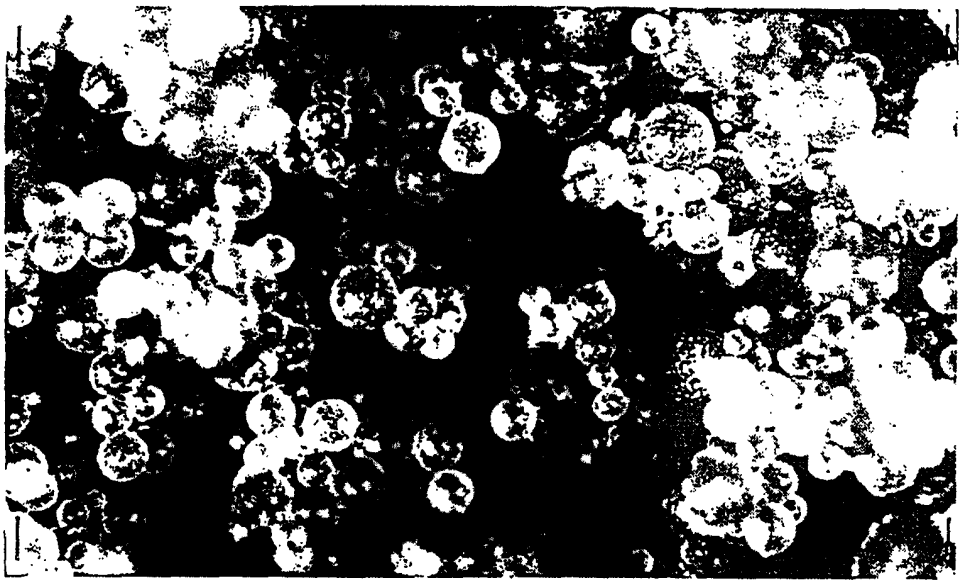


图 15

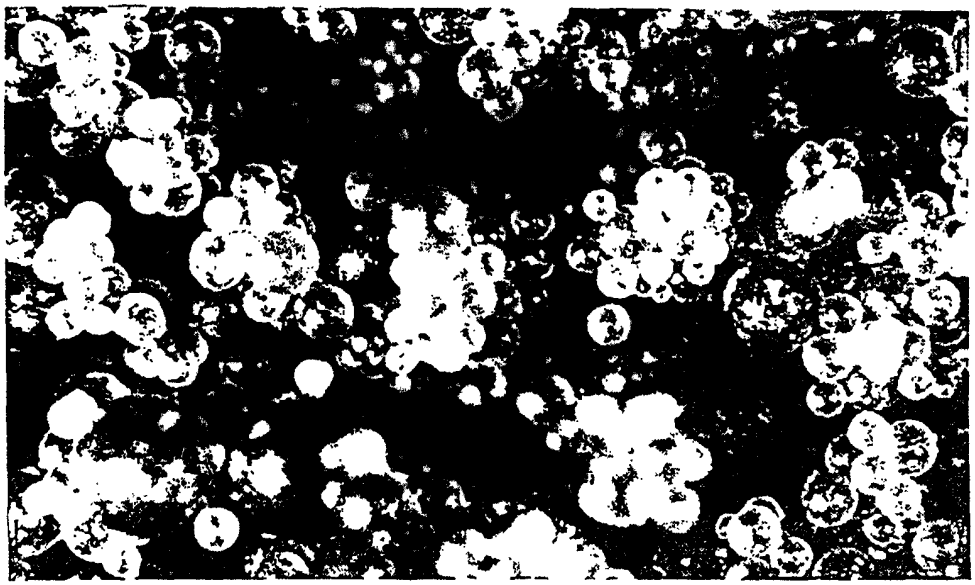


图16

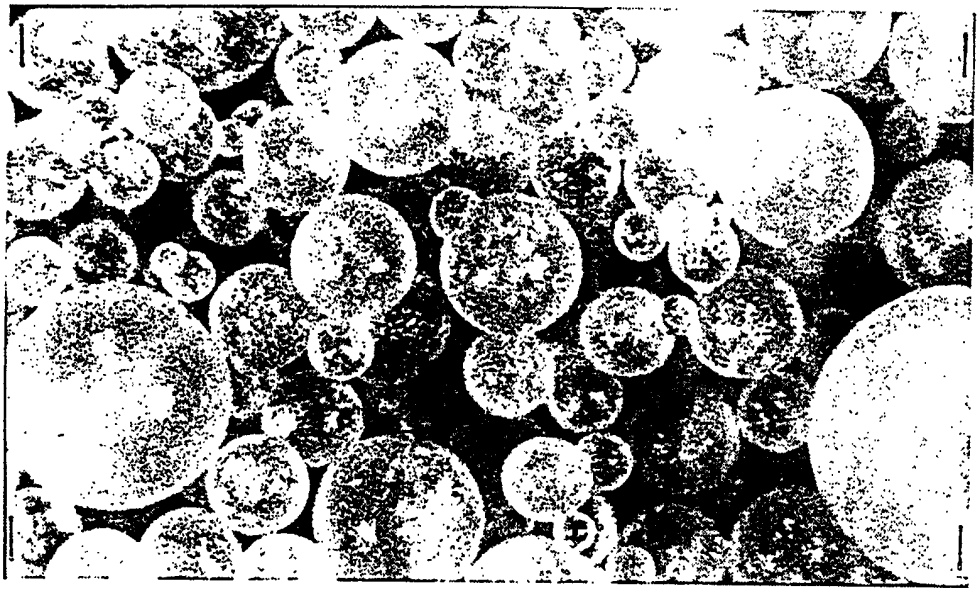


图17 17

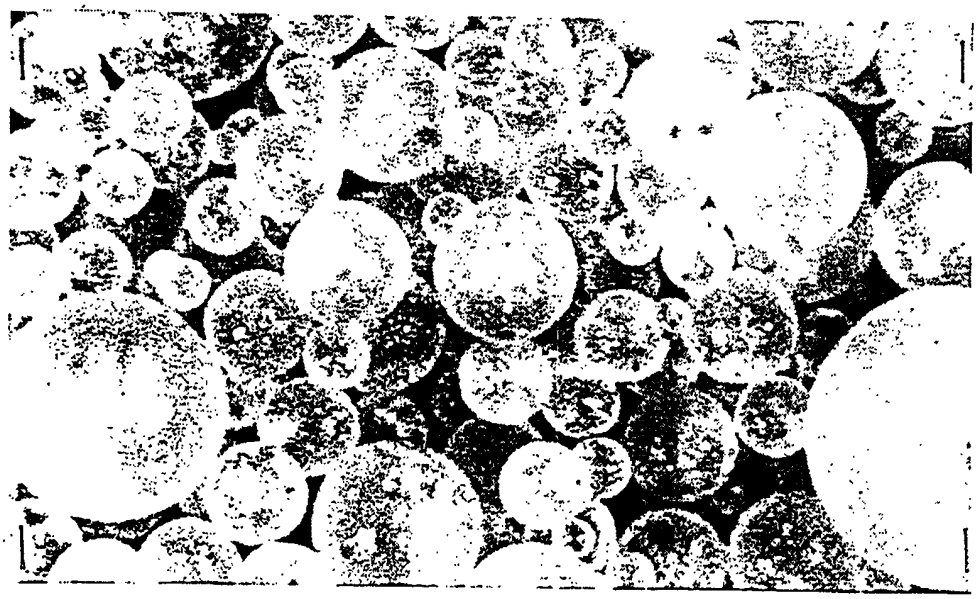


图 18

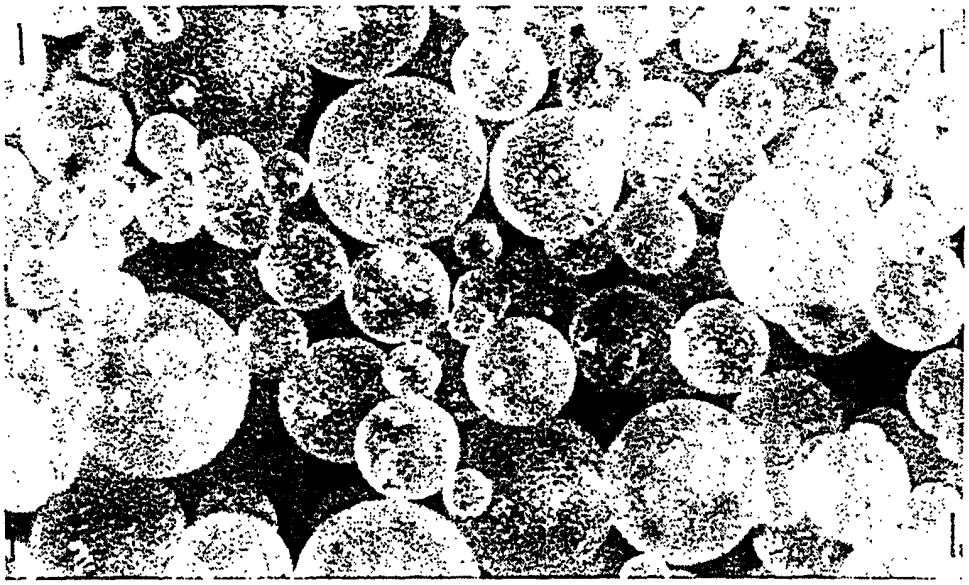


图19

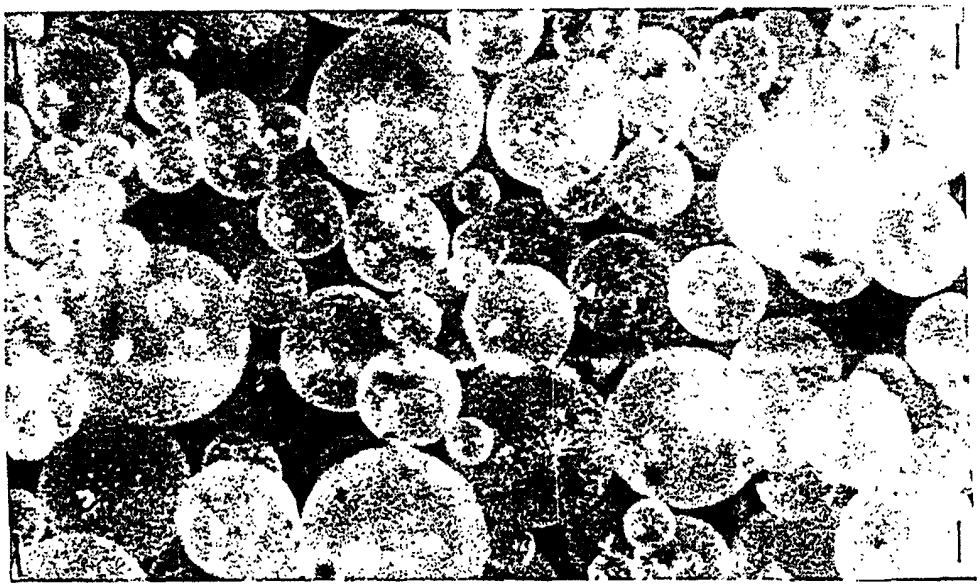


图 20

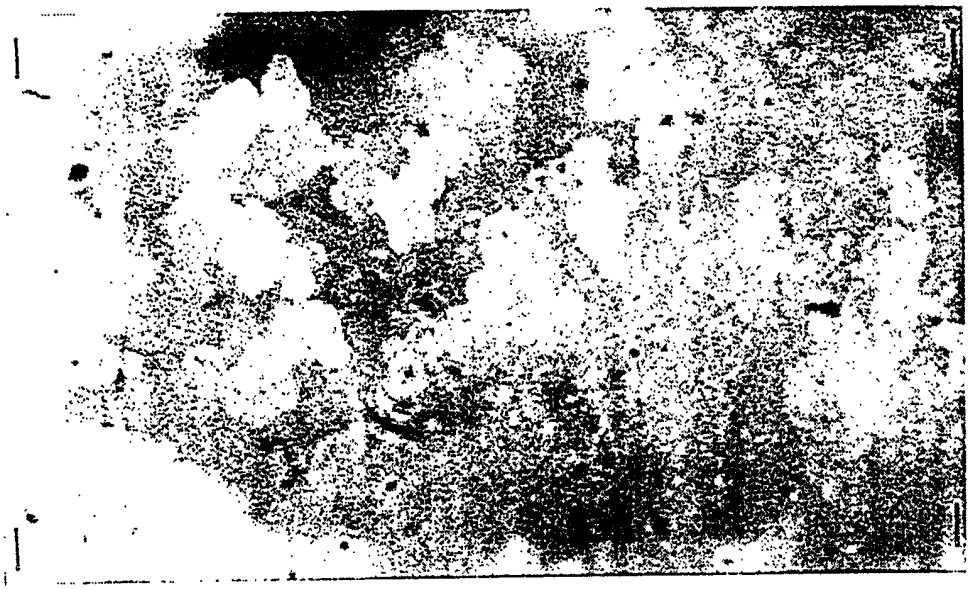


图 21



图 22

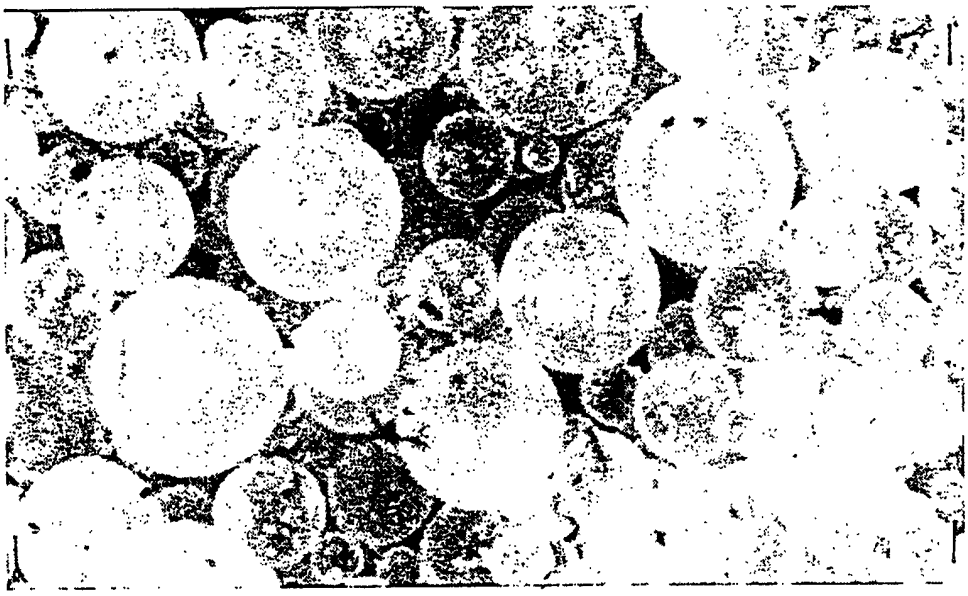


图 23

