



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102018962 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 06

(21) 申请号 201010227666. 2

实施例 2.

(22) 申请日 2010. 07. 16

US 5798119 A, 1998. 08. 25, 说明书第 11 栏

(73) 专利权人 钟术光

实施例 1.

地址 610066 四川省成都市锦江区静安路 1
号万科花园 87 幢 D-101

审查员 沈小春

(72) 发明人 钟术光

(51) Int. Cl.

A61K 47/38 (2006. 01)

A61K 47/32 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0425023 A2, 1991. 05. 02, 说明书第 6 页
实施例 1.

US 5126146 A, 1992. 06. 30, 说明书第 7 栏实
施例 1-2.

US 5286493 A, 1994. 02. 15, 说明书第 10 栏

权利要求书 13 页 说明书 36 页

(54) 发明名称

在控释制剂中的聚合物增强剂

(57) 摘要

本发明揭示了一种聚合物增强剂在控释制剂特别是零级释放的控释制剂的生产或贮藏中的用途。本发明也揭示了一种性能改善的控释制剂特别是零级释放的控释制剂, 该控释制剂包含含有生物活性物质的芯料及外覆于上述芯料的含有众多充有空气的释药微孔的及含有聚合物增强剂的聚合物控释衣膜, 其中, 上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° , 上述上述释药微孔是经升华可升华的物质和 / 或降解可降解成无害气体的物质而获得的。该制剂在释药方面具有较高贮藏稳定性、较高生产重现性及较好的释药性能, 此外, 其控释膜有较对较好的机械性能, 因此其具有较低的剂量倾释的可能性及较高的用药安全性。

1. 一种聚合物增强剂在外被含有众多充有空气的释药微孔的聚合物控释衣膜覆盖的控释制剂中用作延缓所述释药微孔的孔径在生产过程和 / 或贮藏过程中减少的用途, 其中, 上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° , 上述释药微孔是经升华掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和 / 或降解掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而获得的, 在升华和 / 或降解掉上述的可升华性的物质和 / 或可降解成无害气体的物质形成释药微孔前, 将上述已包覆聚合物控释衣膜的芯料置于高于上述聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度的温度下愈合处理, 直至该包衣芯料具有稳定的溶出特性, 愈合处理终点通过比较刚结束愈合处理的包衣芯料与在 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度及不低于 50% 且不高于上述的可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质的吸湿临界相对湿度的相对湿度下的加速贮存条件中放置 3 个月和 / 或 6 个月的包衣芯料的溶出特性而确定, 在上述愈合处理过程中及上述加速贮存条件中放置过程中, 位于上述聚合物衣膜中的上述可升华的物质及可降解成无害气体的物质的净固体量不减少, 上述可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质颗粒选自苯甲酸、香草醛、乙基香草醛、天然或合成樟脑、外消旋薄荷脑、左旋薄荷醇、天然或合成冰片、右旋龙脑、左旋龙脑、右旋异龙脑、左旋异龙脑、外消旋异龙脑、二硫代草酰胺、6-甲基-2-硫脲嘧啶、叔丁基对羟基茴香醚、二特丁基羟基甲苯、水杨酸、阿司匹林、乙水杨胺、咖啡因 1 水合物、咖啡因无水物、柠檬酸咖啡因、咖啡因苯甲酸盐、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、尿素、乌拉坦、卤化铵、碳酸氢铵、碳酸铵、醋酸铵或它们混合物, 上述控释制剂包括:

1)、含有至少一种生物活性物质的芯料;

2)、外覆于上述芯料的含有众多充有空气的释药微孔的孔隙率为 5% ~ 95% 的控释衣膜, 该控释衣膜包含用量为 10% ~ 40% 重量比的增塑剂、药学上可接受的用量为 55% ~ 85% 重量比的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物及药学上可接受的用量为 1% ~ 30% 重量比的聚合物增强剂, 上述用量均基于聚合物控释衣膜组分的干的总重量,

其中, 上述增塑剂选自生理学相容的由 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{40}$ 脂肪族或芳香族一至三元羧酸与 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 脂肪族醇形成的亲脂性的酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、蓖麻油,

上述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素、聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物), 上述的聚合物增强剂选自已用聚丙烯酸酯吸附包裹处理方式进行了表面改性的极性刚性无机粒子的细或超细颗粒,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、三十二酸纤维素、三棕榈酸纤维素、二棕榈酸纤维素或它们的混合物, 上述的聚合物增强剂选自用表面活性物质吸附包裹处理方式进行了表面改性的极性刚性无机粒子,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素或它们的混合物, 上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸乙烯酯-羰基三聚物、乙

烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物，
或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物)，上述的聚合物增强剂选自聚甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸酐-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物、丙烯酸树脂类抗冲击改性剂或它们的混合物，

或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、氯乙烯-乙酸酯共聚物或它们的混合物，上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸酐-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物，

或者

上述的聚合物选自聚氯乙烯，上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸酐-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物及它们的混合物。

2. 一种聚合物增强剂在外被含有众多充有空气的释药微孔的聚合物控释衣膜包覆的控释制剂中用于提高其释药速率在贮藏过程中的稳定性的用途，其中，上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° ，上述释药微孔是经升华掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和 / 或降解掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而获得的，在升华和 / 或降解掉上述的可升华性的物质和 / 或可降解成无害气体的物质形成释药微孔前，将上述已包覆聚合物控释衣膜的芯料置于高于上述聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度的温度下愈合处理，直至该包衣芯料具有稳定的溶出特性，愈合处理终点通过比较刚结束愈合处理的包衣芯料与在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 的温度及不低于 50% 且不高于上述的可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质的吸湿临界相对湿度的相对湿度下的加速贮存条件中放置 3 个月和 / 或 6 个月的包衣芯料的溶出特性而确定，在上述愈合处理过程中及上述加速贮存条件中放置过程中，位于上述聚合物衣膜中的上述可升华的物质及可降解成无害气体的物质的净固体量不减少，上述可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质颗粒选自苯甲酸、香草醛、乙基香草醛、天然或合成樟脑、外消旋薄荷脑、左旋薄荷醇、天然或合成冰片、右旋龙脑、左旋龙脑、右旋异龙脑、左旋异龙脑、外消旋异龙脑、二硫代草酰胺、6-甲基-2-硫脲嘧啶、叔丁基对羟基茴香醚、二特丁基羟基甲苯、水杨酸、阿司匹林、乙水杨胺、咖啡因 1 水合物、咖啡因无水物、柠檬酸咖啡因、咖啡因苯甲酸盐、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、尿素、乌拉坦、卤化铵、碳酸氢铵、碳酸铵、醋酸铵或它们混合物，上述控释制剂包括：

1)、含有至少一种生物活性物质的芯料；

2)、外覆于上述芯料的含有众多充有空气的释药微孔的孔隙率为 5% ~ 95% 的控释衣

膜,该控释衣膜包含用量为 10% ~ 40% 重量比的增塑剂、药学上可接受的用量为 55% ~ 85% 重量比的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物及药学上可接受的用量为 1% ~ 30% 重量比的聚合物增强剂,上述用量均基于聚合物控释衣膜组分的干的总重量,

其中,上述增塑剂选自生理学相容的由 $C_6 \sim C_{40}$ 脂肪族或芳香族一至三元羧酸与 $C_1 \sim C_8$ 脂肪族醇形成的亲脂性的酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、蓖麻油,

上述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素、聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物),上述的聚合物增强剂选自已用聚丙烯酸酯吸附包裹处理方式进行表面改性的极性刚性无机粒子的细或超细颗粒,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、三十二酸纤维素、三棕榈酸纤维素、二棕榈酸纤维素或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自用表面活性物质吸附包裹处理方式进行表面改性的极性刚性无机粒子,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸乙烯酯-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物),上述的聚合物增强剂选自聚甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸乙烯酯-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物、丙烯酸树脂类抗冲击改性剂或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、氯乙烯-乙酸乙烯酯共聚物或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸乙烯酯-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自聚氯乙烯,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸乙烯酯-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物及它们的混合物。

3. 一种聚合物增强剂在外被含有众多充有空气的释药微孔的聚合物控释衣膜包覆的

控释制剂中用于提高其释药速率在生产过程中的重现性的用途,其中,上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° ,上述释药微孔是经升华掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和/或降解掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而获得的,在升华和/或降解掉上述的可升华性的物质和/或可降解成无害气体的物质形成释药微孔前,将上述已包覆聚合物控释衣膜的芯料置于高于上述聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度的温度下愈合处理,直至该包衣芯料具有稳定的溶出特性,愈合处理终点通过比较刚结束愈合处理的包衣芯料与在 $40\pm 2^\circ\text{C}$ 的温度及不低于50%且不高于上述的可升华的物质颗粒和/或可降解成无害气体的物质的吸湿临界相对湿度的相对湿度下的加速贮存条件中放置3个月和/或6个月的包衣芯料的溶出特性而确定,在上述愈合处理过程中及上述加速贮存条件中放置过程中,位于上述聚合物衣膜中的上述可升华的物质及可降解成无害气体的物质的净固体量不减少,上述可升华的物质颗粒和/或可降解成无害气体的物质颗粒选自苯甲酸、香草醛、乙基香草醛、天然或合成樟脑、外消旋薄荷脑、左旋薄荷醇、天然或合成冰片、右旋龙脑、左旋龙脑、右旋异龙脑、左旋异龙脑、外消旋异龙脑、二硫代草酰胺、6-甲基-2-硫脲嘧啶、叔丁基对羟基茴香醚、二特丁基羟基甲苯、水杨酸、阿司匹林、乙水杨胺、咖啡因1水合物、咖啡因无水物、柠檬酸咖啡因、咖啡因苯甲酸盐、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、尿素、乌拉坦、卤化铵、碳酸氢铵、碳酸铵、醋酸铵或它们混合物,上述控释制剂包括:

1)、含有至少一种生物活性物质的芯料;

2)、外覆于上述芯料的含有众多充有空气的释药微孔的孔隙率为5%~95%的控释衣膜,该控释衣膜包含用量为10%~40%重量比的增塑剂、药学上可接受的用量为55%~85%重量比的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物及药学上可接受的用量为1%~30%重量比的聚合物增强剂,上述用量均基于聚合物控释衣膜组分的干的总重量,

其中,上述增塑剂选自生理学相容的由 $\text{C}_6\sim\text{C}_{40}$ 脂肪族或芳香族一至三元羧酸与 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 脂肪族醇形成的亲脂性的酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、蓖麻油,

上述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素、聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物),上述的聚合物增强剂选自己用聚丙烯酸酯吸附包裹处理方式进行了表面改性的极性刚性无机粒子的细或超细颗粒,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、三十二酸纤维素、三棕榈酸纤维素、二棕榈酸纤维素或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自用表面活性物质吸附包裹处理方式进行了表面改性的极性刚性无机粒子,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸酯-羰基三聚物、乙烯- $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯- $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物),上述的聚合物增强剂选自聚甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸共聚物、丙烯酸树脂类抗冲击改性剂或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、氯乙烯-乙酸酯共聚物或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自聚氯乙烯,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸共聚物及它们的混合物。

4. 一种聚合物增强剂在外被含有众多充有空气的释药微孔的聚合物控释衣膜包覆的控释制剂中用于改善其释药性能的用途,其中,上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° ,上述释药微孔是经升华掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和/或降解掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而获得的,在升华和/或降解掉上述的可升华性的物质和/或可降解成无害气体的物质形成释药微孔前,将上述已包覆聚合物控释衣膜的芯料置于高于上述聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度的温度下愈合处理,直至该包衣芯料具有稳定的溶出特性,愈合处理终点通过比较刚结束愈合处理的包衣芯料与在 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度及不低于50%且不高于上述的可升华的物质颗粒和/或可降解成无害气体的物质的吸湿临界相对湿度的相对湿度下的加速贮存条件中放置3个月和/或6个月的包衣芯料的溶出特性而确定,在上述愈合处理过程中及上述加速贮存条件中放置过程中,位于上述聚合物衣膜中的上述可升华的物质及可降解成无害气体的物质的净固体量不减少,上述可升华的物质颗粒和/或可降解成无害气体的物质颗粒选自苯甲酸、香草醛、乙基香草醛、天然或合成樟脑、外消旋薄荷脑、左旋薄荷醇、天然或合成冰片、右旋龙脑、左旋龙脑、右旋异龙脑、左旋异龙脑、外消旋异龙脑、二硫代草酰胺、6-甲基-2-硫脲嘧啶、叔丁基对羟基茴香醚、二特丁基羟基甲苯、水杨酸、阿司匹林、乙水杨胺、咖啡因1水合物、咖啡因无水物、柠檬酸咖啡因、咖啡因苯甲酸盐、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、尿素、乌拉坦、卤化铵、碳酸氢铵、碳酸铵、醋酸铵或它们混合物,上述控释制剂包括:

1)、含有至少一种生物活性物质的芯料;

2)、外覆于上述芯料的含有众多充有空气的释药微孔的孔隙率为5%~95%的控释衣膜,该控释衣膜包含用量为10%~40%重量比的增塑剂、药学上可接受的用量为55%~85%

重量比的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物及药学上可接受的用量为 1% ~ 30% 重量比的聚合物增强剂,上述用量均基于聚合物控释衣膜组分的干的总重量,

其中,上述增塑剂选自生理学相容的由 C₆ ~ C₄₀ 脂肪族或芳香族一至三元羧酸与 C₁ ~ C₈ 脂肪族醇形成的亲脂性的酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、蓖麻油,

上述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素、聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物),上述的聚合物增强剂选自已用聚丙烯酸酯吸附包裹处理方式进行了表面改性的极性刚性无机粒子的细或超细颗粒,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、三十二酸纤维素、三棕榈酸纤维素、二棕榈酸纤维素或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自用表面活性物质吸附包裹处理方式进行了表面改性的极性刚性无机粒子,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物),上述的聚合物增强剂选自聚甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物、丙烯酸树脂类抗冲击改性剂或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、氯乙烯-乙烯乙酸酯共聚物或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自聚氯乙烯,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物及它们的混合物。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物增强剂具有“硬壳-软核”结构。

6. 根据权利要求 5 的用途,其中所述的聚合物增强剂的熔点或 / 和维氏软化点不低于所述控释衣膜中的聚合物的玻璃化转变温度,且其中心玻璃化温度不高于 0°C。

7. 根据权利要求 5 的用途,其中所述的聚合物增强剂的熔点或 / 和维氏软化点高出 10°C 于所述控释衣膜中的聚合物的玻璃化转变温度,且其中心玻璃化温度为 -10 ~ -200°C。

8. 根据权利要求 5 的用途,所述的聚合物增强剂的断裂伸长率为 200 ~ 5000%。

9. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物选自乙基纤维素,所述的聚合物增强剂选自表面被硬脂酸包覆的碳酸钙粒子。

10. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素或它们的混合物,所述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯 - 苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯 - 丁二烯 - 苯乙烯三聚物、乙烯 -C1 ~ C4 烷基丙烯酸 - 羰基三聚物或它们的混合物。

11. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素或它们的混合物,所述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯 - 苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯 - 丁二烯 - 苯乙烯三聚物或它们的混合物。

12. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物选自不溶于水或几乎不溶于水及消化液的聚乙烯乙酸酯,所述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯 - 苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯 - 丁二烯 - 苯乙烯三聚物、乙烯 -C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物。

13. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物增强剂的平均粒径不大于 400nm。

14. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物增强剂的平均粒径不大于 100nm。

15. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物增强剂的平均粒径不大于 20nm。

16. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物增强剂的平均粒径不大于 5nm。

17. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度为 25 ~ 80°C。

18. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项的用途,其中所述的聚合物增强剂的用量为 2% ~ 20% (重量比),这是基于聚合物控释衣膜组分的干的总重量。

19. 一种性能改善的有外覆于芯料的含有众多充有空气的释药微孔的孔隙率为 5% ~ 95% 的控释衣膜的控释制剂的制备方法,该制备方法包括:

1)、制备含有至少一种生物活性物质的芯料;

2)、用含有药学上可接受的在包衣液中的用量为 5% ~ 95% 体积比的可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质颗粒、增塑剂及药学上可接受的聚合物增强剂的药学上可接受的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物的溶液或水分散液对上述芯料包覆聚合物控释衣膜,上述可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质颗粒的用量基于上述聚合物控释衣膜的体积,上述可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质颗粒选

自苯甲酸、香草醛、乙基香草醛、天然或合成樟脑、外消旋薄荷脑、左旋薄荷醇、天然或合成冰片、右旋龙脑、左旋龙脑、右旋异龙脑、左旋异龙脑、外消旋异龙脑、二硫代草酰胺、6-甲基-2-硫脲嘧啶、叔丁基对羟基茴香醚、二特丁基羟基甲苯、水杨酸、阿司匹林、乙水杨胺、咖啡因 1 水合物、咖啡因无水物、柠檬酸咖啡因、咖啡因苯甲酸盐、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、尿素、乌拉坦、卤化铵、碳酸氢铵、碳酸铵、醋酸铵或它们混合物，其中，上述可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质及上述聚合物增强剂不溶于或几乎不溶于上述聚合物的溶液或水分散液，上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° ，

上述增塑剂选自生理学相容的由 $C_6 \sim C_{40}$ 脂肪族或芳香族一至三元羧酸与 $C_1 \sim C_8$ 脂肪族醇形成的亲脂性的酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、蓖麻油，

上述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、聚乙烯乙酸酯、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物)，上述的聚合物增强剂选自已用聚丙烯酸酯吸附包裹处理方式进行表面改性的极性刚性无机粒子的细或超细颗粒，

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、三十二酸纤维素、三棕榈酸纤维素、二棕榈酸纤维素或它们的混合物，上述的聚合物增强剂选自表面活性物质吸附包裹处理方式进行表面改性的极性刚性无机粒子，

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素或它们的混合物，上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸乙烯酯-羰基三聚物、乙烯-C1~C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物，

或者

上述的聚合物选自不溶于水及消化液的聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物)，上述的聚合物增强剂选自聚甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸乙烯酯-羰基三聚物、乙烯-C1~C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4 烷基丙烯酸共聚物、丙烯酸树脂类抗冲击改性剂或它们的混合物，

或者

上述的聚合物选自不溶于水及消化液的聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、氯乙烯-乙酸乙烯酯共聚物或它们的混合物，上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸乙烯酯-羰基三聚物、乙烯-C1~C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物，

或者

上述的聚合物选自聚氯乙烯,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸共聚物及它们的混合物,

上述控释衣膜包含用量为 10%~40% 重量比的上述增塑剂、用量为 55%~85% 重量比的上述聚合物及用量为 1%~30% 重量比的上述聚合物增强剂,上述用量均基于聚合物控释衣膜组分的干的总重量;

3)、在升华和 / 或降解掉上述的可升华性的物质和 / 或可降解成无害气体的物质形成释药微孔前,将上述已包覆聚合物控释衣膜的芯料置于高于上述聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度的温度下愈合处理,直至该包衣芯料具有稳定的溶出特性,愈合处理终点通过比较刚结束愈合处理的包衣芯料与在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 的温度及不低于 50% 且不高于上述的可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质的吸湿临界相对湿度的相对湿度下的加速贮存条件中放置 3 个月和 / 或 6 个月的包衣芯料的溶出特性而确定,在上述愈合处理过程中及上述加速贮存条件中放置过程中,位于上述聚合物衣膜中的上述可升华的物质及可降解成无害气体的物质的净固体量不减少;

4)、升华掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和 / 或降解掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质。

20. 根据权利要求 19 的制备方法,其中所述的聚合物增强剂具有“硬壳-软核”结构。

21. 根据权利要求 20 的制备方法,其中所述的聚合物增强剂的熔点或 / 和维氏软化点不低于所述控释衣膜中的聚合物的玻璃化转变温度,且其中心玻璃化温度不高于 0°C 。

22. 根据权利要求 20 的制备方法,其中所述的聚合物增强剂的熔点或 / 和维氏软化点高出 10°C 于所述控释衣膜中的聚合物的玻璃化转变温度,且其中心玻璃化温度为 $-10 \sim -200^\circ\text{C}$ 。

23. 根据权利要求 20 的制备方法,所述的聚合物增强剂的断裂伸长率为 200~5000%。

24. 根据权利要求 19 的制备方法,其中所述的聚合物选自乙基纤维素,所述的聚合物增强剂选自表面被硬脂酸包覆的碳酸钙粒子。

25. 根据权利要求 19 的制备方法,其中所述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素或它们的混合物,所述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-丙烯酸丁酯-羰基三聚物或它们的混合物。

26. 根据权利要求 19 的制备方法,其中所述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素或它们的混合物,所述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物或它们的混合物。

27. 根据权利要求 19 的制备方法,其中所述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚乙烯乙酸酯,所述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物。

28. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的聚合物增强剂的平均粒径不大于 400nm。

29. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的聚合物增强剂的平均粒

径不大于 100nm。

30. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的聚合物增强剂的平均粒径不大于 20nm。

31. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的聚合物增强剂的平均粒径不大于 5nm。

32. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的释药微孔平均大小为 50 ~ 900 μm 。

33. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的释药微孔平均大小为 100 ~ 600 μm 。

34. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度为 25 ~ 80 $^{\circ}\text{C}$ 。

35. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的聚合物控释衣膜的孔隙率为 40% ~ 80%。

36. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的聚合物增强剂的用量为 2% ~ 20% (重量比),这是基于聚合物控释衣膜组分的干的总重量。

37. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的芯料为规则或不规则形式的片、颗粒、丸、晶体或载药树脂。

38. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的生物活性物质选自中枢兴奋药、镇痛药、抗痛风药、抗震颤麻痹药、抗精神病药、抗焦虑药、抗抑郁症药、抗癫痫药、镇静药、催眠药、抗惊厥药、植物神经系统药物、治疗慢性心功能不全的药物、抗心律失常药、防治心绞痛药、降血压药、调节血脂药及抗动脉粥样硬化药、呼吸系统药物、抗酸药及治疗消化性溃疡病药、胃肠解痉药、助消化药、止吐药、催吐药及肠胃推动药、肝胆疾病辅助用药、泌尿系统药物、抗组胺药、过敏反应介质阻释剂、肾上腺皮质激素及促肾上腺皮质激素、性激素及促性激素、胰岛激素、甲状腺激素类药物及抗甲状腺药物、 β -内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类、四环素类、大环内酯类、抗结核病药、抗真菌药、抗病毒药、抗肿瘤药物、营养类药、减肥药及它们的混合物。

39. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的生物活性物质选自中枢兴奋药、解热镇痛药、抗炎镇痛药、抗痛风药、抗震颤麻痹药、抗精神病药、抗焦虑药、抗抑郁症药、抗癫痫药、镇静药、催眠药、抗惊厥药、植物神经系统药物、治疗慢性心功能不全的药物、抗心律失常药、防治心绞痛药、周围血管扩张药、调节血脂药及抗动脉粥样硬化药、呼吸系统药物、抗酸药及治疗消化性溃疡病药、胃肠解痉药、助消化药、止吐药、催吐药及肠胃推动药、肝胆疾病辅助用药、泌尿系统药物、抗组胺药、过敏反应介质阻释剂、肾上腺皮质激素及促肾上腺皮质激素、性激素及促性激素、胰岛激素、甲状腺激素类药物及抗甲状腺药物、青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、四环素类、大环内酯类、抗结核病药、抗真菌药、抗病毒药、抗肿瘤药物、维生素、减肥药及它们的混合物。

40. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的生物活性物质选自 SRA-333、阿莫西林、阿司达莫、阿魏酸哌嗪、阿昔洛韦、别嘌醇、丙硫氧嘧啶、丙戊酸镁、布洛芬、醋氯芬酸、单硝酸异山梨酯、地西洋、泛昔洛韦、非洛地平、非诺贝特、氟伐他汀钠、阿昔莫司、维生素 B6、富马酸喹硫平、富马酸美托洛尔、富马酸依美斯汀、格列喹酮、格列齐特、枸

橡酸钾、枸橼酸他莫昔芬、琥珀酸去甲文拉法辛、环丙沙星、茴拉西坦、己酮可可碱、甲硝唑、酒石酸托特罗定、酒石酸唑吡坦、克拉霉素、苦参素、雷诺嗪、利巴韦林、磷酸苯丙哌林、磷酸川芎嗪、硫普罗宁、硫酸吗啡、硫酸沙丁胺醇、罗格列酮、罗红霉素、洛伐他汀、马来酸曲美布汀、美沙拉嗪、美托法宗、咪唑斯汀、萘哌地尔、萘普生钠、尼可他汀、尼美舒利、尼群地平、尼索地平、帕潘立酮、帕普拉唑、氢溴酸达非那新、氢溴酸加兰他敏、石杉碱甲、双环醇、司他夫定、天麻素、酮洛芬、头孢克洛、头孢克肟、维生素 C、维生素 E 烟酸酯、乌拉地尔、烟酸、盐酸安非他酮、盐酸氨溴索、盐酸奥昔布宁、盐酸倍他司汀、盐酸二甲双胍、盐酸伐昔洛韦、盐酸环丙沙星、盐酸拉贝洛尔、盐酸尼卡地平、盐酸帕罗西汀、盐酸哌唑嗪、盐酸普罗帕酮、盐酸普萘洛尔、盐酸氢吗啡酮、盐酸曲马多、盐酸曲美他嗪、盐酸坦洛新、盐酸坦索罗辛、盐酸左旋沙丁胺醇、盐酸左氧氟沙星、氧氟沙星、依托度酸、吲达帕胺、愈创甘油醚、左羟丙哌嗪、苯扎贝特、吡贝地尔、茶碱、长春胺、甲磺酸二氢麦角碱、甲磺酸多沙唑嗪、酒石酸美托洛尔、酒石酸双氢可待因、硫酸庆大霉素、硫酸亚铁、氯化钾、吗多明、萘呋胺、尼莫地平、双氯芬酸钠、维拉帕米、维铁、硝苯地平、盐酸地尔硫卓、盐酸普萘洛尔、格列吡嗪、吲哚美辛、阿西美辛、地塞米松、对乙酰氨基酚、格列齐特、琥珀酸亚铁、卡马西平、磷酸可待因、洛芬待因、马洛替酯、萘普生、碳酸锂、头孢氨苄、盐酸阿夫唑嗪、盐酸丁咯地尔、盐酸噻氯匹啉、异丁司特、右美沙芬、青藤碱、丙戊酸钠、多巴丝肼、马来酸氯苯那敏、巴尼地平、布那唑嗪、戈洛帕米、盐酸哌甲酯、盐酸羟考酮。

41. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的生物活性物质选自阿莫西林—克拉维酸钾复方、阿司匹林—磷酸川芎嗪复方、阿司匹林—双嘧达莫复方、扑热息痛—盐酸伪麻黄碱—顺丁烯二酸右旋溴苯吡胺复方、单硝酸异山梨酯—阿司匹林复方、二甲双胍—罗格列酮复方、盐酸非索那定—盐酸伪麻黄碱复方、非洛地平—酒石酸美托洛尔复方、洛伐他汀—烟酸复方、西替利嗪—盐酸伪麻黄碱复方、盐酸非索非那定—盐酸伪麻黄碱复方、愈创甘油醚—伪麻黄碱—右美沙芬复方、格列吡嗪—盐酸二甲双胍复方、格列美脲—二甲双胍复方、氯雷他定—扑热息痛—伪麻黄碱复方、氯雷他定—伪麻黄碱复方、马来酸依那普利—非洛地平复方、伪麻黄碱—萘普生钠复方、烟酸—辛伐他汀复方、愈创甘油醚—盐酸伪麻黄碱复方、卡比多巴—左旋多巴复方、茶碱—沙丁胺醇复方、硫酸庆大霉素—二氧化锆复方。

42. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质在 1 标准大气压下的熔点及其开始升华或降解的温度高出 10°C 于所述的聚合物的混合包衣液的最低成膜温度或所述聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度。

43. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质在 1 标准大气压下的熔点及其开始升华或降解的温度高出 20°C 于所述的聚合物的混合包衣液的最低成膜温度或所述聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度。

44. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质选自苯甲酸、水杨酸或它们混合物。

45. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中所述的愈合处理在大于或等于所述的愈合处理进行时温度下的所述可升华的物质的平衡分压和 / 或在大于或等于所述的愈合处理进行时温度下的所述可降解成无害气体的物质的所有降解产物的平衡分压下或者在低于所述的愈合处理进行时压力下的所述可降解的物质的最低降解温度的温度下

进行。

46. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,其中升华所述的可升华性的物质和 / 或降解掉所述的可降解成无害气体的物质是在减压或真空下及在低于衣膜玻璃化转变温度 5°C 以下的温度下进行的。

47. 根据权利要求 19 至 27 中任意一项的制备方法,所述的聚合物控释衣膜外进一步包覆水溶性衣膜。

48. 一种性能改善的控释制剂,该控释制剂包含:

1)、含有至少一种生物活性物质的芯料;

2)、外覆于上述芯料的含有众多充有空气的释药微孔的孔隙率为 5% ~ 95% 的控释衣膜,该控释衣膜包含药学上可接受的用量为 55% ~ 85% 重量比的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物、用量为 10% ~ 40% 重量比的增塑剂及药学上可接受的用量为 1% ~ 30% 重量比的聚合物增强剂,上述用量均基于聚合物控释衣膜组分的干的总重量,上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° ,

其中,上述增塑剂选自生理学相容的由 C₆ ~ C₄₀ 脂肪族或芳香族一至三元羧酸与 C₁ ~ C₈ 脂肪族醇形成的亲脂性的酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、蓖麻油,

上述的聚合物选自醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素、聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物),上述的聚合物增强剂选自己用聚丙烯酸酯吸附包裹处理方式进行了表面改性的极性刚性无机粒子的细或超细颗粒,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、三十二酸纤维素、三棕榈酸纤维素、二棕榈酸纤维素或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自用表面活性物质吸附包裹处理方式进行了表面改性的极性刚性无机粒子,

或者

上述的聚合物选自乙基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素或它们的混合物,上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸酯-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基氨基甲基丙烯酸乙酯氯化物),上述的聚合物增强剂选自聚甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙酸酯-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1 ~ C4 烷基丙烯酸共聚物、丙烯酸树脂类抗冲击改性剂或它们的混合物,

或者

上述的聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、氯乙烯-乙酸酯共聚物或它们的混合物,上述的聚合

物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙烯醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物，

或者

上述的聚合物选自聚氯乙烯，上述的聚合物增强剂选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物、乙烯-乙烯醋酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸-羰基三聚物、乙烯-C1~C4烷基丙烯酸共聚物及它们的混合物；

其中，上述释药微孔是经升华掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和/或降解掉位于上述控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而获得的，在升华和/或降解掉上述的可升华性的物质和/或可降解成无害气体的物质形成释药微孔前，将上述已包覆聚合物控释衣膜的芯料置于高于上述聚合物控释衣膜的玻璃化转变温度的温度下愈合处理，直至该包衣芯料具有稳定的溶出特性，愈合处理终点通过比较刚结束愈合处理的包衣芯料与在 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度及不低于50%且不高于上述的可升华的物质颗粒和/或可降解成无害气体的物质的吸湿临界相对湿度的相对湿度下的加速贮存条件中放置3个月和/或6个月的包衣芯料的溶出特性而确定，在上述愈合处理过程中及上述加速贮存条件中放置过程中，位于上述聚合物衣膜中的上述可升华的物质及可降解成无害气体的物质的净固体量不减少，上述可升华的物质颗粒和/或可降解成无害气体的物质颗粒选自苯甲酸、香草醛、乙基香草醛、天然或合成樟脑、外消旋薄荷脑、左旋薄荷醇、天然或合成冰片、右旋龙脑、左旋龙脑、右旋异龙脑、左旋异龙脑、外消旋异龙脑、二硫代草酰胺、6-甲基-2-硫脲嘧啶、叔丁基对羟基茴香醚、二特丁基羟基甲苯、水杨酸、阿司匹林、乙水杨胺、咖啡因1水合物、咖啡因无水物、柠檬酸咖啡因、咖啡因苯甲酸盐、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、尿素、乌拉坦、卤化铵、碳酸氢铵、碳酸铵、醋酸铵或它们混合物。

在控释制剂中的聚合物增强剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种聚合物增强剂在控释制剂特别是零级释放的控释制剂的生产或贮藏中的用途。它也涉及一种控释制剂特别是零级释放的控释制剂及其制备方法。更具体地说,它涉及一种性能改善的控释制剂特别是零级释放的控释制剂,该控释制剂包含含有生物活性物质的芯料及外覆于上述芯料的含有众多充有空气的释药微孔的及含有聚合物增强剂的聚合物控释衣膜,其中,上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° ,上述上述释药微孔是经升华可升华的物质和/或降解可降解成无害气体的物质而获得的。

背景技术

[0002] 一些水不溶性聚合物在控释制剂,特别是零级释放的控释制剂中通过包衣控制药物释放。由于聚合物的水不溶性,常常需要衣膜的微孔来改善控释衣膜的通透性(permeability)以利于水分的渗透及药物的释放,特别是药物的溶解性偏低及制剂总表面积较小时。

[0003] 例如,已有技术提出一些控释制剂制备方法,其通过挥发在薄膜中的具有挥发性的成分或降解在薄膜中的可降解成无害气体的成分来形成微孔的方法来控释药物释放。例如:EP0425023(或US42561989、US5126146)揭示了一种含有微孔的纤维质薄膜衣的通过渗透压控释释放药物的装置,此微孔的平均孔径为10埃-100微米,占薄膜衣体积的5-95%。在此专利技术实施方案中,发明人提及了一种通过在薄膜愈合(固化,curing)处理过程中在薄膜中产生气体使薄膜形成微孔的方法。所述产气的方法是挥发在薄膜中的具有挥发性的成分或通过化学反应生产气体。

[0004] 此外,US5798119揭示了一种含有微孔的薄膜衣及一释药开口的在非水环境中控释释放有效成分的渗透泵装置,此微孔被气体充满,其平均孔径为0.1-30微米,占薄膜衣体积的5-95%。在此专利技术实施方案中,发明人提及了利用薄荷脑、萘、樟脑、苯酚、乙酸铵、碳酸铵等可升华的或可降解的成分颗粒在薄膜衣中形成微孔的方法。

[0005] 上述提及的二专利技术没有对利用挥发在薄膜中的具有挥发(或升华)性的成分(物质)或降解在薄膜中的可降解成无害气体的成分(物质)来形成微孔的方法作进一步的说明,同时至今没有此类其他相关技术。本发明人对此方法作进一步深入的研究,结果发现,制成的控释制剂制具有一些较严重的问题,特别中聚合物增塑后其玻璃化温度(T_g)较低时。

[0006] 例如,制剂的稳定性有较大的问题:此技术制备的控释制剂存放一段时间后,其释药性能或释药的速率常常较大幅度的下降,而制剂中的药物含量基本没有变化或者变化幅度相对小得多。用显微镜对这些贮藏一定时间后的产品进行观测,结果发现其薄膜中的微孔的大小较起始阶段缩小甚至完全闭合了。微孔缩小的程度与贮藏时间有关,时间愈长,孔径缩小愈大;微孔缩小的程度还与原始孔径大小有关,原孔径愈大,孔径缩小愈小,原孔径愈小,孔径缩小愈大。

[0007] 再如,较差的生产重现性:有时有些批次药物释放相对较快,但大都非常缓慢甚至

不释放；即使用同一批次（颗粒大小一致）的可升华的物质颗粒来制备控释制剂，结果制成的控释制剂的药物释放速率在不同批次间差异非常大，在实际生产非常难控制。用显微镜对上述不同批次的产品进行观测，结果发现其薄膜中的微孔的大小较原挥发性的成分颗粒大小大幅缩小甚至完全闭合；在不同批次间平均孔径差异非常大，尽管原挥发性的成分颗粒平均大小一致。

[0008] 又如，此技术制备的控释制剂的释药性能或释药的速率常常明显低于采用颗粒同等大小的水溶性较好的物质作致孔剂的膜控释制剂，而理论上采用颗粒同等大小的中空（无致孔剂存在）的微孔来控释药物的膜控释制剂应快于或至少不低于含有颗粒同等大小的致孔剂的膜控释制剂，因为致孔剂需要溶解成微孔才能控释药物，而致孔剂需要溶解需要一定的时间，使药物释放时会出现一定的时滞性。

[0009] 此外，按上述方法制得的制剂的机械强度常常不令人满意，特别是聚合物衣膜的玻璃化温度（T_g）较高时，因机械强度不够，控释衣膜受外力作用可能破裂，因而，可能引起控释制剂的剂量倾释（dose-dumping），影响用药安全。

[0010] 然而，现实中大多数情况下，包衣工艺是在较低的聚合物的玻璃化温度（T_g）下进行的，如常用的乙基纤维素（EC）（Aquacoat®和Surelease®）及丙烯酸树脂（Eudragit）等。因此，现实中还需要对上述控释制剂特别是零级释放的控释制剂制备方法作进一步的技术改进。

[0011] 发明目的

[0012] 本发明主要目的之一就是提供一种聚合物增强剂在上述的控释制剂特别是零级释放的控释制剂中的用途。

[0013] 本发明主要目的之一就是提供一种上述的控释制剂特别是零级释放的控释制剂及其制备方法，该制剂在释药方面具有相对较高贮藏稳定性。

[0014] 本发明主要目的就是提供一种上述的控释制剂特别是零级释放的控释制剂及其制备方法，该制剂在释药方面具有相对较高生产重现性。

[0015] 本发明主要目的就是提供一种上述的控释制剂特别是零级释放的控释制剂及其制备方法，该制剂在释药方面的性能获得相对较大的改善。

[0016] 本发明另一个主要目的就是提供一种上述的控释制剂特别是零级释放的控释制剂及其制备方法，该制剂的控释膜具有相对较好的机械性能，具有较低的剂量倾释的可能性及较高的用药安全性。

[0017] 其它目的详见下列说明书。

发明内容

[0018] 本发明提供一种聚合物增强剂在外被含有众多充有空气的释药微孔的聚合物控释衣膜包覆的控释制剂特别是零级释放的控释制剂中的用途，特别是上述释药微孔是经升华掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和 / 或降解掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而得的，该聚合物增强剂被用作延缓上述充有空气的释药微孔的孔径在生产过程和 / 或贮藏过程中的减少，其中，上述聚合物增强剂与上述聚合物控释衣膜中的聚合物的接触角低于 90°。

[0019] 本发明提供一种聚合物增强剂在外被含有众多充有空气的释药微孔的聚合物控

释衣膜包覆的控释制剂特别是零级释放的控释制剂中的用途,特别是上述释药微孔是经升华掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和 / 或降解掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而得的,该聚合物增强剂被用作提高上述控释制剂的释药速率在贮藏过程中的稳定性,上述聚合物增强剂与上述聚合物控释衣膜中的聚合物的接触角低于 90° 。

[0020] 本发明提供一种聚合物增强剂在外被含有众多充有空气的释药微孔的聚合物控释衣膜包覆的控释制剂特别是零级释放的控释制剂中的用途,特别是上述释药微孔是经升华掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和 / 或降解掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而得的,该聚合物增强剂被用作提高上述控释制剂的释药速率在生产过程中的重现性,上述聚合物增强剂与上述聚合物控释衣膜中的聚合物的接触角低于 90° 。

[0021] 本发明提供一种聚合物增强剂在外被含有众多充有空气的释药微孔的聚合物控释衣膜包覆的控释制剂特别是零级释放的控释制剂中的用途,特别是上述释药微孔是经升华掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和 / 或降解掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而得的,该聚合物增强剂被用作改善上述控释制剂释药性能,如提高释药速度,上述聚合物增强剂与上述聚合物控释衣膜中的聚合物的接触角低于 90° 。

[0022] 本发明提供了一种性能改善的控释制剂特别是零级释放的控释制剂,该控释制剂包含:1)、含有至少一种生物活性物质的芯料;2)、外覆于上述芯料的含有众多充有空气的释药微孔的控释衣膜,其中,该控释衣膜包含有药学上可接受的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物及药学上可接受的聚合物增强剂,上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° ,上述释药微孔是经升华掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和 / 或降解掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质而获得的。

[0023] 本发明提供了一种性能改善的外被含有众多充有空气的释药微孔的聚合物控释衣膜包覆的控释制剂特别是零级释放的控释制剂的制备方法,该制备方法包含下列几个基本步骤:1)、制备含有至少一种生物活性物质的芯料;2)、用含有药学上可接受的可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质颗粒及药学上可接受的聚合物增强剂的药学上可接受的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物的溶液或水分散液对上述芯料包覆聚合物控释衣膜,其中,上述可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质及上述聚合物增强剂不溶于或几乎不溶于上述聚合物的溶液或水分散液,上述聚合物与上述聚合物增强剂的接触角低于 90° ;3)、升华掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可升华的物质和 / 或降解掉位于上述聚合物控释衣膜中的药学上可接受的可降解成无害气体的物质。

[0024] 本发明使用的术语“控释衣膜”是指包覆于控释制剂的核芯外表面上的含有足够量的疏水性(聚合物)材料的并具有足够机械强度维持控释制剂在置于水溶液释药过程中的不破裂的包衣膜,该包衣膜能延缓释放上述控释制剂被置于水溶液时其所含的药物或治疗活性剂。

[0025] 本发明使用的术语“聚合物增强剂”是指以独立的形态(分散相)分布于聚合物衣膜中的聚合物相(连续相)并能改善或增强聚合物衣膜包括机械(力学)强度和刚度在

内的机械性能的药学上可接受的添加剂。

[0026] 本发明使用的术语“接触角”是指处于流体态的聚合物位于聚合物增强剂固体表面时在液（聚合物）-固（聚合物增强剂）-气（空气）三态交接处平衡时所形成的角度；尤其是指上述流体态的聚合物进一步固化并冷却至室温 25℃后，在固（聚合物）-固（聚合物增强剂）-气（空气）三态交接处平衡时所形成的角度。

[0027] 本发明使用的术语“众多”是指外覆于制剂的聚合物（控释）衣膜上的释药微孔的数量不只是一个，有多个，一般地不低于 20 个，通常不低于 50 个，尤其是不低于 100 个，更尤其是不低于 1000 个，特别是不低于 5000 个。

[0028] 本发明使用的术语“活性成分”、“生物活性成分”、“药用活性组分”、“活性物”、“活性剂”及“生物活性物质”、“药物”等是指任何物质当其施予活体时具有可检测的生物效应包括任何生理学的、诊断的、预防性的或药理学效应。此术语旨在包括但不限于任何药学的、治疗学的、预防性的、营养学的物质。

[0029] 本发明使用的术语“包含”及“含有”是指包括但不限于或除了此物还可以包含其他成分等类似的含义。

[0030] 本发明使用的术语“一种”是指至少为一种，可以为只有一种，也可以为二种或多种。

[0031] 本发明使用的术语“药学上可接受的”是指在制剂中能彼此混合且相互无有害作用而不会降低制剂稳定性和 / 或效力且适用于局部或全身给药的意思。

具体实施方式

[0032] 下面详细介绍上述控释制剂的聚合物衣膜（控释衣膜）中的主要成分。

[0033] 本发明采用药学上可接受的可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的的物质作为聚合物衣膜（控释衣膜）中的致孔物质（以下把药学上可接受的可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的的物质称作致孔物质），通过升华在聚合物衣膜（控释衣膜）中的具有升华性的成分或降解在薄膜中的可降解成无害气体的成分来形成释药微孔来控释药物释放。

[0034] 上述致孔物质影响聚合物衣膜（控释衣膜）及控释制剂的性能的重要因素主要是其熔点及其可升华的或可降解的温度、在包衣液中的溶解度及其平均粒径。上述致孔物质在 1 标准大气压 (101. 325ka) 下的熔点及其在 1 标准大气压 (101. 325ka) 下的开始升华（升华点）或降解的温度通常高于 40℃，较佳地不低于 60℃，更佳地不低于 80℃，最佳地不低于 100℃；且上述致孔物质在 1 标准大气压 (101. 325ka) 下的熔点及其开始升华（升华点）或降解的温度应高于上述聚合物的混合包衣液的最低成膜温度或上述聚合物衣膜的玻璃化转变温度，通常高出（含）10℃，较佳地高出（含）20℃，更佳高出（含）30℃，最佳地高出（含）40℃。上述致孔物质在包衣液中的溶解度（温度 25℃，较佳地为包衣工艺进行时的温度）应不高于 30mg/ml，较佳地不高于 10mg/ml，更佳地不高于 1mg/ml，最佳地不高于 0. 1mg/ml。上述致孔物质的平均粒径应为 30 ~ 1200 μ m，较佳地为 50 ~ 900 μ m，更佳地为 100 ~ 600 μ m，最佳地为 150 ~ 400 μ m。由于致孔物质的平均粒径是影响或决定聚合物衣膜（控释衣膜）中释药微孔大小的主要因素，故衣膜中释药微孔平均大小应基本位于 30 ~ 1200 μ m，较佳地位于 50 ~ 900 μ m，更佳地位于 100 ~ 600 μ m，最佳地位于 150 ~ 400 μ m。

[0035] 过低的熔点、过低可升华的或可降解的温度不利于包衣及释药微孔的形成，还会

使可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质在包衣过程中可能大量升华及降解,过早从衣膜中损失,从而影响制剂的释药性能及生产重现性。过小的释药微孔可能在生产引起生产重现性及贮藏稳定性较差等的问题,更重要的是,过小的释药微孔将产生较大的微孔附加压 (ΔP) (因 $\Delta P = 2\sigma / r$, 其中, ΔP 表示微孔附加压, σ 聚合物 - 空气表面张力, r 表示微孔半径), 而较大的微孔附加压 (ΔP) 将使微孔在生产或贮藏过程自行缓缓缩小,从而使膜控释制剂的药物释放变得不够稳定,生产重现性较差。经反复实验证实,其稳定性与控释膜微孔孔径大小相关,微孔孔径愈大,其稳定性愈好,微孔孔径愈小,其稳定性愈差,其稳定性增加 (或减少) 的幅度较微孔孔径增加 (或减少) 的幅度更大。故,本发明采用相对较大的释药微孔来控制药物释放,以提高制剂的药物释放的稳定性。但过大的释药微孔也易在生产引起生产重现性较差等的问题。

[0036] 致孔物质在包衣液中的用量由此技术领域技能熟练的技术人员依据药物的性质及所期望的释药速率决定。致孔物质的用量通常依其粒径、聚合物的种类及其用量、药物的性质、所希望的释药速率等决定,通常为 5% ~ 95% (重量比或体积比),较佳地为 25% ~ 90%,更佳地为 40% ~ 80%,这是基于聚合物衣膜 (控释衣膜) 组分的干的总重量或聚合物衣膜 (控释衣膜) 体积。

[0037] 致孔物质的用量是影响或决定聚合物衣膜 (控释衣膜) 的孔隙率的主要因素,因此,聚合物衣膜 (控释衣膜) 的孔隙率应基本位于 5% ~ 95%,较佳地位于 25% ~ 90%,更佳地位于 40% ~ 80%。此处所用的术语“孔隙率”是指除去聚合物衣膜 (控释衣膜) 中的致孔物质后所留下的空间占整个原聚合物衣膜 (控释衣膜) 的体积的比例。

[0038] 适合本发明的作为致孔物质的可升华的组分或可降解成无害气体的组分优选实例包括但不限于苯甲酸 (mp 121.5 ~ 123.5°C, 100°C 开始升华 (1atm))、苯甲酸酯及苯甲酸盐类化合物 (如苯甲酸乙酯、苯甲酸苯酯、苯甲酸丙酯、苯甲酸苄酯、苯甲酸甲酯、苯甲酸盐如钠盐)、香草醛 (mp 81 ~ 83°C)、乙基香草醛 (mp 76 ~ 81°C, 纯品 mp 77 ~ 78°C)、天然或合成樟脑 (天然樟脑 mp 176 ~ 181°C, 合成樟脑 mp 174 ~ 179°C)、右旋樟脑 (mp 约 179.8°C, 204°C 开始升华 (1atm))、左旋樟脑 (mp 约 178.6°C, 204°C 开始升华 (1atm))、外消旋薄荷脑 (醇) (mp 42 ~ 44°C)、左旋薄荷醇 (mp 41 ~ 45°C)、天然或合成冰片 (mp 205-210°C)、右旋龙脑 (mp 约 208°C)、左旋龙脑 (mp 约 204°C)、右旋异龙脑 (mp 约 214°C)、左旋异龙脑 (mp 约 214°C)、外消旋异龙脑 (mp 约 212°C)、二硫代草酰胺 (二硫代二酰胺) (mp 约 41°C)、6-甲基-2-硫脲嘧啶 (甲基硫氧嘧啶) (mp 约 330°C, 326 ~ 331°C 分解)、萘磺酸盐如钠盐、叔丁基对羟基茴香醚 (mp 57 ~ 65°C)、二特丁基羟基甲苯 (2,6-二特丁基对甲酚) (mp 69 ~ 71°C)、水杨酸 (mp 158°C, 76°C 开始升华)、阿司匹林、乙水杨胺、咖啡因类化合物 (如咖啡因 1 水合物 (mp 238°, 178° 升华)、咖啡因无水物、柠檬酸咖啡因、咖啡因苯甲酸盐如钠盐)、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、尿素、乌拉坦、卤化铵如氯化铵、碳酸氢铵、碳酸铵、醋酸铵及其混合物。

[0039] 适合本发明的包衣聚合物可以为药学上可接受的不溶于或几乎不溶于水及消化液的嵌段聚合物或共聚物。合适的聚合物可选自但不限于不溶于或几乎不溶于水及消化液的纤维素酯类、丙烯酸 (酯) 类聚合物、聚醋酸乙烯酯类、聚氯乙烯类及其组合物。优选的示例的合适的聚合物实例包括但不限于乙基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素 (cellulose acetate propionate)、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、

三十二酸纤维素、三棕榈酸纤维素、二琥珀酸纤维素、二棕榈酸纤维素、聚乙烯乙酸酯、甲基丙烯酸(酯)聚合物、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、聚碳酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯-间丙烯酸甲酯聚合物、氯乙烯-乙烯乙酸酯共聚物、聚氯乙烯、聚乙烯、聚异丁烯、poly(ethylacrylate, methylmetacrylate, trimethylammonioethylmetacrylate chloride)。

[0040] 可采用上述聚合物商业上可供应的胶乳、伪胶乳及乳状液进行包衣,如乙基纤维素(EC)有: Aquacoat®和 Surelease®, 丙烯酸树脂有: Eudragit® RS30D、Eudragit® RE30D 及 Eudragit® RL30D, 醋酸纤维素(CA)有: CA398-10。

[0041] 一个可采用的实例为 US4557925 所提供的含 80~95% 的聚氯乙烯、0.5~19% 的聚乙烯乙酸酯及 0.5~10% 聚乙烯醇的三元共聚物的水分散体包衣液。

[0042] 另一个可用的实例为含 50~100% 聚氯乙烯及 0~50% 聚乙烯乙酸酯共聚物的水分散体包衣液。

[0043] 包衣聚合物在干衣中的比例依所选择的聚合物的种类、致孔物质的种类及其用量、药物的性质、所选择的剂型及其所希望的释药模式等决定,通常为 40%~95% 重量比,较佳地 50%~90% 重量比,更佳地 55%~85% 重量比,这是基于聚合物衣膜(控释衣膜)组分的干的总重量。

[0044] 为改进衣膜的质量,常在包衣处方中添加增塑剂以降低聚合物的玻璃化转变温度(Tg)至合适的范围内,并提高包衣材料的成膜能力,增强衣膜的柔韧性和强度,改善衣膜对底物的粘附状态。通常在一般的包衣过程中,聚合物的玻璃化转变温度(Tg)采用较低的值,如 25~80°C。在本发明中,增塑后聚合物的玻璃化转变温度(Tg)通常要求不高于 90°C,不低于 15°C,优选为 25~80°C,更优选为 35~70°C,更优选为 45~65°C;聚合物衣膜的玻璃化转变温度(Tg)还应低于该可升华的物质和/或可降解成无害气体的物质在 1 标准大气压(101.325ka)下开始升华或降解的温度,通常低出 10°C,较佳地低出 20°C,更佳地低出 20°C,最佳地低出 40°C。在本发明采用较低的玻璃化转变温度(Tg),从而可以在包衣过程中采用较低的温度,这样有利于包衣工艺的顺利进行,特别是有利于减少致孔物质在加工中的升华或降解,因而有利于提高制剂的释药性能、工艺稳定性及生产重现性。聚合物衣膜的玻璃化转变温度(Tg)不应太高,因较高将增加工艺难度及成本。

[0045] 增塑剂通常为高沸点、低挥发性并能与聚合物混溶的小分子(Mr 约为 150~800,较佳地为 300~500)的液体物质或低熔点的固体物质。可用增塑剂的实例如生理学相容的由 C₆~C₄₀(优选 C₆~C₃₀、特别优选 C₁₀~C₁₆)脂肪族或芳香族一至三元羧酸与 C₁~C₈(优选 C₂~C₆、特别优选 C₂~C₅)脂肪族醇形成的亲脂性的酯。这种增塑剂的实例如邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、枸橼酸三乙基酯、乙酰柠檬酸三乙酯、甘油三乙酸酯、三丁基葵二酸酯、脱水山梨醇酯、蔗糖酯。其他可用增塑剂的实例如甘油、丙二醇、聚乙二醇、蓖麻油。

[0046] 增塑剂的用量依据所期望衣膜的性质,如玻璃化转变温度、机械性能等,增塑剂的种类,成膜剂(即水不溶性成膜聚合物)的种类、用量等而定,通常用量为 5~50%(重量比),优选 10~40%(重量比),特别优选 10~30%(重量比),这是基于聚合物衣膜(控释衣膜)组分的干的总重量。

[0047] 需要特别指出的是,聚合物衣膜采用较低的玻璃化转变温度(Tg)通常会降低制

得的制剂释药贮藏稳定性、释药生产重现性,因聚合物衣膜的玻璃化转变温度较低,聚合物分子自由“流动”或“滑动”的能力或趋势较强,释药微孔较易生产和 / 或贮藏(在本发明术语“贮藏过程”通常是指制剂从生产结束时起至被使用者(患者)使用时的过程)过程中减少甚至完全闭合;此外,上述聚合物衣膜的机能性能如抗拉性能仍有改善的空间。为了提高制得的制剂的这些性能,本发明在包衣液需要加入特定聚合物增强剂。具体地说,在包衣液或包衣中加入与上述的聚合物的接触角(θ)低于 90° 的聚合物增强剂,较佳地上述的接触角(θ)低于或等于 60° ,更佳地低于或等于 30° ,最佳地低于或等于 10° 。此处所述的“聚合物增强剂”是指以独立的形态(分散相)分布于聚合物衣膜(控释衣膜)中的聚合物相(连续相)并能改善聚合物衣膜包括机械(力学)强度和刚度在内的机械性能的药学上可接受的添加剂。此处所述的“聚合物增强剂与聚合物接触角”是指处于流体态的聚合物位于聚合物增强剂固体表面时在液(聚合物)-固(聚合物增强剂)-气(空气)三态交接处平衡时所形成的角度;更佳地,是指上述流体态的聚合物进一步固化后,特别是固化并冷却至室温 25°C 后,在固(聚合物)-固(聚合物增强剂)-气(空气)三态交接处平衡时所形成的角度。在本发明,通常是指静止(态)接触角(θ)。一种可用于本发明的静止(态)接触角(θ)测定方法实例如下:加热使温度大于聚合物的流变温度 T_f ,使聚合物处于流体态,滴加聚合物液并使之静止位于聚合物增强剂的表面(通常为清洁光滑水平平面)待其形态稳定后(更佳地进一步固化并冷却至室温 25°C 后)用适当方法测得的接触角,例如,用显微镜直接测定或者从电视图象或照片上直接测定的接触角。

[0048] 希望不完全受此原理的限制,接触角(θ)通常认为是固体被液体湿润的量化指针,接触角(θ)愈小,固体被液体湿润的程度愈大,二者间的相容性愈好,二者间的亲合力愈强。当聚合物与聚合物增强剂的接触角低于 90° ,更甚地低于或等于 60° ,尤其是低于或等于 30° ,特别是低于或等于 10° 时,聚合物与聚合物增强剂间相容性较好,二者间有较强的亲合力,能发生“表面润湿”甚至“展铺”。此时,因聚合物与聚合物增强剂相互间作用力较强,且聚合物增强剂以颗粒物(分子聚合体)或者形象地说以“岛屿”的形式分散于聚合物中,聚合物分子自由“流动”或“滑动”的能力则被聚合物增强剂减弱,聚合物分子的自由“流动”或“滑动”的范围被聚合物增强剂限制在相对较小的范围内,聚合物宏观上表现出“粘度”上升,“流动性”下降。因而,上述聚合物增强剂可以减弱或延缓在生产和 / 或贮藏过程中(如升华和 / 或降解掉位于上述聚合物衣膜中的上述可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质等)已形成的释药微孔自行缩小或闭合等的变化趋势,具有稳定释药微孔大小的作用。因此,上述聚合物增强剂可以提高(或改善)制剂贮藏稳定性及生产重现性、释药性能等,而且还可以增加衣膜的机械强度,降低制剂的剂量倾释的可能性,提高用药安全性。

[0049] 上述的接触角间接地反应了聚合物与聚合物增强剂间的相容性或亲合力。聚合物与聚合物增强剂间的相容性或亲合力也可应用“相似相容”原则来评价或预测,如极性或非极性的相似性。

[0050] 当聚合物增强剂为聚合物时,可以用能表征聚合物分子间内聚力的大小的溶解度参数用来评价聚合物与聚合物增强剂间的相容性。通常情况下,尤其对于非极性无定形聚合物共混物,当两聚合物的溶度参数之差小于0.5或聚合物与有机溶剂的溶度参数之差小于1.5时,二者便能以任意比例混容,二者具有很好的相容性。对于含有结晶聚合物的共混

体系或者聚合物分子具有很强的极性及能形成氢键时,可以采用二维或三维溶解度参数来判断体系的相容性(参见:Shaw M. T., J Appl Polym Sci, 1974, 18:449)。

[0051] 本发明推荐应用下列较简便的方法来证明或预测聚合物与聚合物间的相容性: 1)、共同溶剂法,把两种高分子分别溶解到同一种溶剂中,然后相混合,根据两溶液混合情况来判断高分子相容性大小。2)、显微镜法,用相差显微镜法特别是电子显微镜法可直接观察其混相容程度。3)、溶液粘度法,溶液的粘度可以揭示共混聚合物溶液的相容程度,在不同聚合物浓度下,以粘度对聚合物的百分组成作图,如其关系成线性,表明聚合物间达到分子水平的完全相容;如其关系成非线性,则是部分相容;当是完全不相容共混体系,则其关系呈 S 型曲线。4)、热方法及动态力学分析方法(测玻璃化温度 T_g),本发明特别推荐此方法,聚合物合金体系会出现三种 T_g 变化趋势,假设二元合金体系中两种聚合物的 T_g 分别为 T_{g_1} 和 T_{g_2} ($T_{g_1} < T_{g_2}$), (1)、完全相容体系:只出现一个 T_g , $T_{g_1} < T_g < T_{g_2}$; (2)、完全不相容体系:出现二个 T_g , 分别为 T_{g_1} 及 T_{g_2} ; (3)、部分相容体系:出现二个 T_{g_1}' 、 T_{g_2}' , $T_{g_1} < T_{g_1}' < T_{g_2}' < T_{g_2}$ 。

[0052] 更多或更为详细的聚合物与衣膜聚合物间的相容性的评价或预测方法可参考相关文献,如,聚合物合金相容性的预测和表征,叶佳佳等,工程塑料应用,2007年,第35卷,第12期,第81~83页;改善聚合物共混材料界面相容性的研究进展,董萌等,涂料涂装与电镀,2006年10月,第4卷第5期,第24~29页;高分子合金膜的聚合物间相容性预测及表征,谷晓昱等,高分子材料科学与工程,2004年1月,第20卷第1期,第5~8页;聚合物共混:II. 聚合物的相容性,姜胶东,高分子通报,1993年9月,第3期,第178~184页;聚合物共混的相容性及其理论计算,吕飞杰等,热带农业科学,1985年02期,第15~19页。

[0053] 可用于本发明的聚合物增强剂包括但不限于药学可接受的填料增强剂、微纤维增强剂及其混合物。

[0054] 可用于本发明的填料增强剂可以为药学可接受的刚性无机粒子及刚性有机粒子。可用于本发明的刚性无机粒子包括但不限于碳酸盐类、硫酸盐类、金属氧化物、金属粉、碳素化合物、含硅化合物(如硅氧化物、硅酸盐)及其混合物的细或超细颗粒。可用于本发明的刚性无机粒子优选的实例包括但不限于绿坡缕石、皂粘土、碳酸钙、硫酸钙、硫酸钡、炭黑、二氧化硅、氧化铝、氧化锌、二氧化钛、白陶土、云母、滑石、磷酸钙、碳酸镁、氧化镁、硅酸镁、三硅酸镁。用于本发明的刚性无机粒子较佳地已用表面活性物质(如高级脂肪酸、高级脂肪酸盐、高级脂肪酸酯)或高分子分散剂(如聚烯烃、聚酯、聚丙烯酸酯或聚醚)吸附包裹处理或用有机硅烷偶联剂、钛酸酯偶联剂、锆铝酸酯偶联剂、铝酸酯偶联剂等偶联剂处理或在粒子表面上接枝或嵌段聚合或胶囊化聚合或用其他合适方式进行了表面改性。可用于本发明的刚性有机粒子优选的实例包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚苯乙烯(PS)、甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物(MMA/ST)及苯乙烯/丙烯腈共聚物(SAN)。

[0055] 上述刚性粒子的平均粒径(直径)通常不大于 $1\mu\text{m}$, 较佳地不大于 400nm, 更佳地不大于 100nm, 更更佳地不大于 20nm, 最佳地不大于 5nm。纳米级的粒子(不大于 100nm)可以更大程度地同时提高强度、韧性、抗冲击能力及释药微孔尺寸稳定性,因而为优选。

[0056] 可用于本发明的微纤维增强剂包括无机微纤维、有机微纤维和金属微纤维。无机微纤维是以矿物质为原料制成的化学微纤维,可用的实例如玻璃微纤维、石英玻璃微纤维、硼微纤维、陶瓷微纤维和金属微纤维等。可用的有机微纤维实例如合成微纤维如芳纶微纤

维、奥纶微纤维、聚酯微纤维、尼龙微纤维、维尼微纶纤维、聚丙烯微纤维、聚酰亚胺微纤维等；天然微纤维如棉微纤维、剑麻微纤维、木微纤维等。金属微纤维的实例如银、铜、镍等金属微纤维。

[0057] 本文此处所使用的术语“微纤维”是指由于它们的长宽比可通常描述为纤维的颗粒材料，用于本文的优选的微纤维的长宽比为约 10 : 1- 约 500 : 1，更优选约 25 : 1-300 : 1。上述纤维的平均直径通常不大于 1 μm ，较佳地不大于 400nm，更佳地不大于 100nm，更更佳地不大于 20nm，最佳地不大于 5nm。上述纤维的平均长度通常不大于 100 μm ，较佳地不大于 10 μm ，更佳地不大于 1 μm ，最佳地不大于 100nm。

[0058] 用于本发明的聚合物增强的刚性粒子特别是刚性聚合物还可以外覆于聚合物增韧剂（此处述的“聚合物增韧剂”是指具有降低衣膜脆性和提高衣膜抗冲击性能的药学可接受的成分，下同），从而形成“硬壳 - 软核结构”。上述的“核 - 壳结构”中，“壳”可以完全或部分包覆“核”；“壳”内可以含有一个或多个“核”；“壳”中还可以含有更小的“核”；壳”内的“核”中也可以包含“壳”的组分或更小的“核 - 壳结构”；还可以是更复杂的硬 / 软 / 硬三层；软 / 硬 / 软 / 硬四层等模态的粒子。上述的“核 - 壳结构”粒子同时具有较好的增强及增韧的作用，作用优于单纯的聚合物增强剂或聚合物增韧剂，故为优选。上述的“核 - 壳结构”中，“壳”通常占整个结构体积的 0.5-50%，较佳地 1-30%，更佳地 2-10%。

[0059] 据信，上述“核 - 壳结构”粒子还具有增加衣膜聚合物在温度高于其玻璃化转变温度 (T_g) 时的“流动性”及“延展性”，减少“熔体”内部张力且同时还能维持较高的“熔体”强度，加快“熔融”，促进“塑化”，改善“加工性”，这些有利于聚合物衣膜（控释衣膜）的包衣及愈合，缩短它们加工所需的时间，减少上述致孔剂在上述加工过程中的挥发或降解，因而具有更强的稳定释药微孔大小的作用。因此，上述“核 - 壳结构”粒子在本发明最优选。

[0060] 适宜作为“核 - 壳结构”中“核”的成分即聚合物增韧剂包括天然和合成弹性聚合物，如天然橡胶、合成橡胶和热塑性弹性体。它们通常衍生自各种单体，如烯烃（如 C₂-C₈ 烯烃中的乙烯、丙烯、1-丁烯、4-甲基-1-戊烯）、链烯基芳族单体（如 C₂-C₈ 烯基芳族单体中的苯乙烯和 α -甲基苯乙烯）、共轭二烯（如 C₄-C₈ 共轭二烯中的丁二烯、异戊二烯和氯丁二烯）和乙烯基羧酸及其衍生物（如乙酸乙烯酯、丙烯酸、烷基丙烯酸、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯腈）。它们可以是均聚物，也可以是共聚物。

[0061] 更具体地说，包括不限于所有聚合物橡胶基材料，如从丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯 - 丁二烯 - 苯乙烯 (MBS) 型耐冲击性改进剂衍生的那些；含硅的橡胶聚合物和共聚物，如硅氧烷，硅酮等等；合成橡胶，如丁二烯橡胶，苯乙烯 - 丁二烯橡胶 (SBR)，和异戊二烯，等等；含有柔性链以降低玻璃化转变温度的聚合物，如聚酯；聚烯烃类；乙烯基芳族烃 - 二烯烃嵌段共聚物；聚氨酯类；橡胶状聚醚，如乙二醇和丙二醇型的聚合物，等等；以及它们的共混物，接枝物，和共聚物。

[0062] 适宜本发明的“核 - 壳结构”中“核”的成分即聚合物增韧剂可以包括聚烯烃聚合物，其为 C_nH_{2n} 的一般结构，包括聚乙烯、聚丙烯和聚异丁烯，优选的均聚物为聚乙烯、ULDPE（超低密度聚乙烯）、LLDPE（线性低密度聚乙烯）、HDPE（高密度聚乙烯）和 MDPE（中密度聚乙烯）以及全同立构聚丙烯。该一般结构的聚烯烃树脂及其制备方法在本领域中是众所周知的，并见述于例如美国专利号 2933480、3093621、3211709、3646168、3790519、3884993、3894999、4059654、4166055 和 484334 中。

[0063] 适宜本发明的“核-壳结构”中“核”的成分即聚合物增韧剂也可以包括各种聚烯烃的共聚物,如乙烯与 α -烯烃类的丙烯和4-甲基-1-戊烯的共聚物。一个合适的例子如乙烯与C3-C10单烯烃和非共轭二烯的共聚物(此处称之为EPDM共聚物)。

[0064] 适宜的“核-壳结构”中“核”的成分即聚合物增韧剂还可以包括共轭二烯均聚物和无规共聚物。其例子包括聚丁二烯、丁二烯-苯乙烯共聚物、丁二烯-丙烯酸酯共聚物、异戊二烯-异丁烯共聚物、氯丁二烯聚合物、丁二烯丙烯腈聚合物、聚异戊二烯。

[0065] 一个适宜作为机械性能改善剂(聚合物增强剂)的“核-壳结构”粒子例子包括AB(双-嵌段)、 $(AB)_m-R$ (双-嵌段)和 ABA' (三-嵌段)嵌段共聚物。嵌段A和A',通常为链烯基芳族单元,嵌段B通常为共轭二烯单元。对式 $(AB)_m-R$ 的嵌段共聚物而言,整数m为至少2,R为用于结构AB的嵌段的多官能偶合剂。特别合适的例子如聚苯乙烯-聚丁二烯(SBR),聚苯乙烯-聚(乙烯-丙烯)、聚苯乙烯-聚异戊二烯、聚(α -甲基苯乙烯)-聚丁二烯、聚苯乙烯-聚丁二烯-聚苯乙烯,聚苯乙烯-聚(乙烯-丙烯)-聚苯乙烯、聚苯乙烯-聚异戊二烯-聚苯乙烯及聚(α -甲基苯乙烯)-聚丁二烯-聚(α -甲基苯乙烯)以及其选择性氢化产物等。也可使用前述嵌段共聚物的混合物。这类共聚物可购自多种渠道,如包括Phillips Petroleum的名为S OLPRENE的商品、Shell Chemical Co.,的名为KRATON的商品、Dexco名为VECTOR的商品及Kuraray的名为SEPTON的商品。

[0066] 另一个适宜作为机械性能改善剂(聚合物增强剂)的“核-壳结构”粒子例子如包含乙烯基芳族单体和共轭二烯单体的星形嵌段共聚物。该类型的共聚物一般包含约60%至95%(重量)的聚合乙烯基芳族单体和约40%至5%(重量)的聚合共轭二烯单体。所述共聚物具有至少3个形成星形构型的聚合物链。各链的末端为其上连接有弹性聚合物链段的基本上为非弹性的链段。有时将这些嵌段共聚物称为“支化的”聚合物(如美国专利号4097550中所述),并且其用量类似于其它共轭二烯基作为机械性能改善剂。

[0067] 适宜作为机械性能改善剂(聚合物增强剂)的“核-壳结构”粒子例子还包括但局限于聚乙烯-乙酸乙烯(EVA)、乙烯-乙烯醋酸-羰基(碳单氧化物)三聚物(E-VA-CO)、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸-羰基(碳单氧化物)三聚物、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸共聚物和聚丙烯腈-丁二烯-苯乙烯(ABS)。

[0068] 本发明所用的上述“核-壳结构”粒子以一定的形状及大小的粒子存于聚合物衣膜(控释衣膜)中作为机械性能改善剂(聚合物增强剂)。关于其形状,构成所述“核-壳结构”的粒子典型地为球形。但它们可有任何适合的形状,各种形状的粒子可通过聚合物粒子技术领域已知的方法制备。其他适合的粒子形状的例子包括但不限于:长径比大于1:1的椭圆体粒子、莓形粒子、多瓣形粒子、哑铃形粒子、凝聚粒子、双瓣形粒子和空心球粒子等。关于其大小,通常其平均粒径(直径)不大于 $1\mu\text{m}$ 。更佳地,其平均粒径不大于400nm,更佳地不大于100nm,更更佳地不大于20nm,最佳地不大于5nm。一般地,较小的粒子有利于改善抗冲强度。

[0069] 适宜本发明的机械性能改善剂(聚合物增强剂)的“核-壳结构”粒子的熔点(或晶体熔化温度, Crystalline Melt Temperature)或/和维氏软化点(Vicat Softening Point)通常不低于上述控释衣膜中的聚合物的玻璃化转变温度(T_g),更佳地高出其 5°C (含),更佳地高出 10°C (含),最佳地高出 20°C (含);而其(中心)玻璃化温度(Glass Transition Temperature)通常要求低于上述控释衣膜中的聚合物的玻璃化转变

温度 (Tg), 通常不高于温度 15°C, 最佳地不高于温度 0°C; 此外, 上述“核-壳结构”粒子还应具有较好的机械性能, 如较高的抗拉能力, 有较高断裂伸长率或断裂拉伸强度。

[0070] 适宜作为机械性能改善剂 (聚合物增强剂) 的“核-壳结构”粒子其他参数优选如下: 熔点 (或晶体熔化温度, Crystalline Melt Temperature) (DSC, via ASTM D3418 ISO 3146) 或 / 和维氏软化点 (Vicat Softening Point, via ASTM D1525 ISO 306) 优选为 60 ~ 2000°C, 更优选为 80 ~ 1000°C, 特别优选为 100 ~ 500°C; 维氏软化点 (Vicat Softening Point, via ASTM D1525 ISO 306) 优选为 45 ~ 150°C, 更优选为 45 ~ 100°C, 特别优选为 50 ~ 80°C; 断裂伸长率 (Tensile Elongation@Break) 优选为 200 ~ 5000% (via ASTM D638/ISO 527-2); 断裂拉伸强度 (Tensile Strength @ Break) 优选为 1 ~ 50MPa (via ASTM D638/ISO 527-2); (中心) 玻璃化温度 (Glass Transition Temperature) 优选为 -10 ~ -200°C (via ASTM D5418 loss modulus peak at 1hz); 熔体流动速率 (Melt Flow Rate) (190°C / 2.16kg) 优选为 0.5 ~ 150g/10min (via ASTM D1238 ISO 1133), 更优选为 1 ~ 100g/10min, 特别优选为 2 ~ 50g/10min。

[0071] 聚合物增强剂通常用量 0.5 ~ 50% (重量比), 较佳地 1% ~ 30% (重量比), 更佳地 2% ~ 20% (重量比), 这是基于聚合物衣膜 (控释衣膜) 组分的干的总重量。

[0072] 一个衣膜聚合物与聚合物增强剂联合应用的实例为, 衣膜聚合物选自含极性基团的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物, 如纤维素酯类聚合物、丙烯酸 (酯) 类聚合物、聚醋酸乙烯酯类, 而聚合物增强剂选自极性的刚性无机粒子的细或超细颗粒 (粒径优选不大于 100nm (直径)), 如碳酸盐、硫酸盐、金属氧化物、硅氧化物、硅酸盐及其混合物, 更佳地为其已用极性高分子分散剂 (如聚丙烯酸酯) 吸附包裹处理方式进行了表面改性的细或超细颗粒 (粒径优选不大于 100nm (直径))。上述含极性基团的纤维素酯类聚合物的实例如醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素 (cellulose acetate propionate)、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素。上述上述含极性基团的丙烯酸 (酯) 类聚合物、聚醋酸乙烯酯类的可应用实例包括但不限于聚乙烯乙酸酯、甲基丙烯酸 (酯) 聚合物、氯乙烯-乙烯醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯-间丙烯酸甲酯聚合物、聚乙烯乙酸酯、丙烯酸乙酯-丙烯酸乙酯-氯化三甲基氨基乙基间丙烯酸甲酯聚合物 (poly(ethylacrylate, methylmetacrylate, trimethylammonioethylmetacrylatechloride))。

[0073] 一个优选衣膜聚合物与聚合物增强剂联合应用的实例为, 衣膜聚合物选自含非极性基团的不溶于或几乎不溶于水及消化液的纤维素酯类聚合物 (如乙基纤维素、三十二酸纤维素、三棕榈酸纤维素、二棕榈酸纤维素), 而聚合物增强剂选自表面活性物质 (如高级脂肪酸、高级脂肪酸盐、高级脂肪酸酯) 吸附包裹处理方式进行了表面改性的极性刚性无机粒子, 如碳酸盐、硫酸盐、金属氧化物、硅氧化物、硅酸盐及其混合物的细或超细颗粒 (粒径优选不大于 100nm (直径)), 特别优选表面被硬脂酸包覆的纳米级碳酸钙粒子 (粒径优选不大于 100nm (直径))。

[0074] 另一个优选衣膜聚合物与聚合物增强剂联合应用的实例为, 衣膜聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的纤维素酯类聚合物, 而聚合物增强剂粒子选自同时含有极性 & 非极性基团的甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物 (MMA-ST)、苯乙烯-丙烯腈共聚物 (SAN)、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物 (ABS)、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物 (MBS)、乙

烯-乙烯醋酸-羰基(碳单氧化物)三聚物(E-VA-CO)、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸-羰基(碳单氧化物)三聚物、乙烯-(C1~C8)(优选C1~C4)烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物(粒径优选不大于400nm(直径),更优选不大于100nm(直径)),其中甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物(MMA-ST)、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物(MBS)为更优选。上述纤维素酯类聚合物的可应用实例包括但不限于乙基纤维素、醋酸纤维素、丙烯酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素(cellulose acetate propionate)、硝酸纤维素、三戊酸纤维素、二琥珀酸纤维素及它们的混合物。

[0075] 另一个优选衣膜聚合物与聚合物增强剂联合应用的实例为,衣膜聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的丙烯酸(酯)类聚合物,而聚合物增强剂粒子选自聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物(MMA-ST)、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物(MBS)、乙烯-乙烯醋酸-羰基(碳单氧化物)三聚物(E-VA-CO)、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸-羰基(碳单氧化物)三聚物、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸共聚物、丙烯酸树脂类抗冲击改性剂或它们的混合物(粒径优选不大于400nm(直径),更优选不大于100nm(直径))。上述聚合物的可应用实例包括但不限于不溶于或几乎不溶于水及消化液的甲基丙烯酸(酯)聚合物、聚甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯-间丙烯酸甲酯聚合物、丙烯酸乙酯-丙烯酸乙酯-氯化三甲基氨基乙基间丙烯酸甲酯聚合物(poly(ethylacrylate, methylmetacrylate, trimethylammonioethylmetacrylatechloride))及它们的混合物。

[0076] 另一个优选衣膜聚合物与聚合物增强剂联合应用的实例为,衣膜聚合物选自不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚醋酸乙烯酯类,而聚合物增强剂粒子选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物(MMA-ST)、苯乙烯-丙烯腈共聚物(SAN)、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物(ABS)、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物(MBS)、乙烯-乙烯醋酸-羰基(碳单氧化物)三聚物(E-VA-CO)、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸-羰基(碳单氧化物)三聚物、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸共聚物及它们的混合物(粒径优选不大于400nm(直径),更优选不大于100nm(直径))。上述聚合物的可应用实例包括但不限于聚乙烯乙酸酯、氯乙烯-乙醇-醋酸乙烯酯的三元共聚物、氯乙烯-醋酸乙烯酯共聚物及它们的混合物。

[0077] 另一个优选衣膜聚合物与聚合物增强剂联合应用的实例为,衣膜聚合物选自聚氯乙烯,而聚合物增强剂粒子选自甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物(MMA-ST)、苯乙烯-丙烯腈共聚物(SAN)、苯乙烯-丁二烯-丙烯腈三聚物(ABS)、甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物(MBS)、乙烯-乙烯醋酸-羰基(碳单氧化物)三聚物(E-VA-CO)、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸-羰基(碳单氧化物)三聚物、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸共聚物或它们的混合物(粒径优选不大于400nm(直径),更优选不大于100nm(直径))。

[0078] 上述乙烯-乙烯醋酸-羰基(碳单氧化物)三聚物(E-VA-CO)、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸-羰基(碳单氧化物)三聚物、乙烯-C1~C8(优选C1~C4)烷基丙烯酸共聚物的可有上市的商品如DuPont公司的Elvaloy®系列产品(如Elvaloy AC 1、2、3系列,Elvaloy HP系列)。丙烯酸树脂类抗冲击改性剂可有上市的商品如Rohm and Haas公司生产的纳米级产品PARALOID BP系列产品。

[0079] 在发明涉及的包衣液中可以添加衣膜通用添加剂材料。衣膜通用添加剂材料在药物包衣层中的加入量和应用是专业人员熟悉的。通用的添加剂包括但不限于抗粘着剂（分离剂）、稳定剂、颜料、消泡剂、抗氧化剂、促渗透剂、光泽剂、香料或调味剂。它们用作加工助剂，并应该保证安全和可重现的制备方法以及长时间贮存稳定性或赋予药物剂型附加的有利特性。它们在加工前加入配制的聚合物中，能影响衣层的渗透性，这同样可以用作附加的调节参数。

[0080] 一些常用的添加剂的介绍如下。

[0081] • 抗粘着剂（分离剂）

[0082] 分离剂通常为有益的疏水材料，一般加入喷射悬浮液中。它们阻止成膜期间核的聚集。优选使用滑石，硬脂酸镁或硬脂酸钙，研细的硅酸，高岭土或 HLB 值为 3 ~ 8 的非离子型乳化剂。在本发明的衣层中的通常用量为聚合物的 0.5 ~ 100%（重量比）。在特别有利的实施方案中，分离剂以浓缩形式作为最终涂层加入。涂覆以粉末形式或由 5 ~ 30% 固含量的悬浮液通过喷涂而进行。需要量比加工入聚合物层中时的量少，占药物剂型重量的 0.1 ~ 2%。

[0083] • 稳定剂

[0084] 稳定剂优选为乳化剂或表面活性剂，有界面活性物质，对水分散体起稳定作用。合适的稳定剂实例如有二乙醇胺、单乙醇胺、三乙醇胺、脂肪酸类、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟丙基纤维素（HPC）、壬苯醇醚、辛苯昔醇、油酸、泊洛沙姆、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、聚乙二醇脂肪酸类（Polyoxyl fatty acid）、聚乙二醇烷基醚（Polyoxyl hydrocarbon ether）、聚山梨醇酯（Tween）、脱水山梨糖醇酯（Span）、脂肪酸盐类、聚维酮、月桂基硫酸钠、十六烷基硬脂基硫酸钠、蔗糖硬脂酸脂、多乙氧基醚及其混合物。稳定剂的含量为 1 ~ 15%（重量比），优选 5 ~ 10%（重量比），这是基于水分散体包衣液组分的湿重量。

[0085] • 颜料

[0086] 很少以可溶性颜料形式加入。一般将氧化铝或氧化铁颜料分散加入。二氧化钛用作白色颜料。在本发明的衣层中颜料的加入量为聚合物混合物的 20 ~ 60%（重量比）。然而由于颜料结合能力高，加入量也可以高至 100%（重量比）。

[0087] • 消泡剂

[0088] 消泡剂一般地为二甲基硅油。

[0089] 特别有利的实施方案中，直接以浓缩形式用作最终涂层。涂覆以粉末形态或以 5 ~ 30% 固含量的含水悬浮液喷涂而进行。需要量低于加工入聚合物层中时的用量，占药物剂型重量的 0.1 ~ 2%。

[0090] 衣膜中所有使用的物质原则上必须是药学上可接受的、无毒的，在药物中对病人无危险。

[0091] 下面对本发明所用的芯料作说明。

[0092] 可用于本发明的被包衣的芯料（载体）包括但不限于规则或不规则形式片、颗粒、（微）丸、晶体、载药树脂。颗粒、（微）丸或晶体的尺寸通常为 0.01 ~ 2.5mm，片的尺寸通常在 2.5 ~ 30mm。它们通常含有最高达 95%（重量比，以下无特别说明同此）的生物活性物质（活性物质）以及最高达 99.9% 的其它制药助剂。

[0093] 用于本发明的生物活性物质（活性物质）除了那些在制备过程中因热效应发生降

解、挥发、失活而造成药效损失的外,就没有其他的限制,但如果应用一定的方法(如环糊精包合、微囊化技术)能防止生物活性物质在制备过程中发生降解、挥发、失活,这些生物活性物质也可以用于本发明。

[0094] 作为本发明所用的活性成分,可以是上述的任何药学上的或营养学上的具有治疗作用的或预防作用的物质。本发明可用的活性成分实例列举如下:

[0095] - 中枢神经系统药物:

[0096] - 中枢兴奋药:艾地苯醌、苯甲曲秦、吡拉西坦、吡硫醇、长春西丁、二甲弗林、茴拉西坦、甲氯芬酯、咖啡因、莫达非尼、戊四氮。

[0097] - 镇痛药:布桂嗪、丁丙诺啡、二氢埃托啡、夫洛非宁、荷包牡丹碱、可待因、罗通定、吗啡、麦角胺、美普他酚、美沙酮、奈福泮、哌替啶、匹米诺定、羟考酮、氢吗啡醇、曲马多、舒马普坦、四氢帕马丁、右丙氧芬、右美沙芬、左啡诺、左吗拉胺。

[0098] - 解热镇痛药:阿司匹林、对乙酰氨基酚、非那西丁、羟布宗、噻拉米特、水杨酸镁、水杨酸咪唑、异丙安替比林。

[0099] - 抗炎镇痛药:阿明洛芬、阿西美辛、阿扎丙宗、安吡昔康、奥古蛋白、奥沙拉秦、贝诺酯、吡洛芬、布洛芬、布西拉明、醋氯芬酸、丁苯羟酸、二氟尼柳、芬布芬、氟比洛芬、氟芬那酸、胍西替柳、环氯茛酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸、金硫葡萄糖、金诺芬、来氟米特、氯芬那酸、洛索洛芬、马兜铃酸、美洛昔康、美沙拉秦、萘丁美酮、萘普生、尼氟酸、依托度酸、扎托洛芬、愈创蓝油烃、依托芬那酯、伊索昔康、酮洛芬、替诺昔康。

[0100] - 抗痛风药:氨基葡萄糖、苯溴马隆、别嘌醇、秋水仙碱、丙磺舒、伊替马唑。

[0101] - 抗震颤麻痹药:苯海索、比哌立登、多瑞肽、恩他卡朋、金刚烷胺、卡比多巴、喹高利特、雷沙吉兰、美金刚、司来吉兰、托卡朋、溴隐亭、左旋多巴、莫非吉兰、莫西芬辛、帕立太特、多奈哌齐。

[0102] - 抗精神病药:阿立必利、阿尼哌醇、阿扎哌隆、安哌齐特、氨磺必利、奥卡哌酮、奥沙氟嗪、奥昔哌汀、丙氯拉嗪、氟奋乃静、氟哌啶醇、氟哌利多、氟哌噻吨、氟司必林、利培酮、林卡唑、硫必利、硫利达嗪、氯氮平、氯哌帕生、氯哌噻吨、氯普噻吨、洛沙平、莫沙帕明、奈莫必利、哌泊噻嗪、匹莫齐特、普拉克索、瑞莫必利、舒必利、五氟利多、佐替平、溴哌利多、奥氮平。

[0103] - 抗焦虑药:阿普唑仑、艾司唑仑、丁螺环酮、氟他唑仑、劳拉西洋、氯美扎酮、美他沙酮、珠氯噻醇、依替唑仑、氟地西洋。

[0104] - 抗抑郁症药:阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、奥匹哌醇、地昔帕明、地美替林、氟伏沙明、氟西汀、卡匹帕明、氯米帕明、马普替林、米安色林、帕罗西汀、哌甲酯、普罗替林、曲米帕明、舍曲林、圣·约翰草提取物片、维洛沙秦、文拉法辛、西布曲明、西酞普兰、异卡波肼。

[0105] - 抗癫痫药:奥卡西平、贝克拉胺、苯妥英、丙戊酸及其钠、镁盐、甲乙双酮、卡马西平、卡西尼特、拉莫三嗪、利鲁唑、扑米酮、托吡酯、依沙双酮、依他西平、乙苯妥英、乙琥胺、唑尼沙胺、噻加宾、美芬妥英。

[0106] - 镇静药、催眠药、抗惊厥药及其他:奥沙唑仑、巴比妥、苯巴比妥、格鲁米特、喹硫平、尼唑苯酮、天麻素、溴米索伐、依托咪酯、乙酰天麻素、扎来普隆、佐匹克隆、唑吡坦、倍他司汀、长春胺、氟桂利嗪、氟美烯酮、氟替尔、环扁桃酯、己酮可可碱、甲磺双氢麦角胺、利扎曲普坦、美西麦角、那拉曲坦、尼可占替诺、尼麦角林、血管舒缓素、烟酸、伊普吡啶、依来曲

普坦、依前列醇、异丙佐罗、罂粟碱、佐米曲普坦、左乙拉西坦。

[0107] - 植物神经系统药物：阿罗洛尔、阿普洛尔、阿替洛尔、艾司洛尔、苯扎托品、比索洛尔、东莨菪碱、酒石酸美托洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、美托洛尔、莫普洛尔、莫西赛利、纳多洛尔、山莨菪碱、塞利洛尔、塞他洛尔、噻吗洛尔、坦洛新、索他洛尔、育亨宾、樟柳碱、卡维地洛、坦洛新、托吡卡胺、溴丙胺太林。

[0108] - 循环系统药物：

[0109] - 钙拮抗药：阿尼帕米、巴尼地平、贝尼地平、苜普地尔、地伐帕米、法利帕米、桂利嗪、拉西地平、马尼地平、噻帕米、维拉帕米、右维拉帕米。

[0110] - 治疗慢性心功能不全的药物：布拉地新、地高辛、地诺帕明、毒毛花苷 K、多巴酚丁胺、多卡巴胺、黄夹苷、米力农、依诺昔酮、左西孟旦、阿利非君。

[0111] - 抗心律失常药：阿普林定、胺碘酮、吡西卡尼、丙吡胺、氟卡尼、奎尼丁、莫地卡尼、莫雷西嗪、普鲁卡因胺、普罗帕酮、伊伐布雷定、伊曲卡尼、托西溴苄铵、美西律、司替卡尼。

[0112] - 防治心绞痛药：奥昔非君、单硝酸异山梨酯、川芎嗪、地尔硫卓、丁四硝酯、海索苯定、环磷腺苷、利多氟嗪、麝香酮、双嘧达莫、戊四硝酯、硝酸甘油、伊莫拉明、依他苯酮、环磷腺苷。

[0113] - 周围血管扩张药：阿扑长春胺、长春胺、吡那地尔、长春考酯、长春培醇、达加帕米、丁咯地尔、法舒地尔、戈洛帕米、胍屈嗪、卡屈嗪、米诺地尔、尼可地尔、萘呋胺、曲匹地尔、双胍屈嗪、乌拉地尔、溴长春胺、烟酸肌醇、依那地平、异丙地、异丙沙明、罂粟林、甾伐地尔、左依莫帕米、佐勒汀。

[0114] - 降血压药：阿夫唑嗪、阿拉普利、阿那立肽、氨氯地平、倍他尼定、贝那普利、八厘麻毒素、布那唑嗪、地巴唑、地拉普利、地来洛尔、丁吡考胺、多沙唑嗪、厄贝沙坦、非洛地平、福辛普利、粉防己碱、甲基多巴、黄豆苷元、酒石酸喷托铵、卡托普利、坎地沙坦、喹那普利、可乐定、赖诺普利、雷米普利拉、利美尼定、利舍平、螺普利、洛非西定、美卡拉明、尼伐地平、尼卡地平、尼莫地平、尼群地平、尼索地平、帕吉林、培哌普利、群多普利、特拉唑嗪、替莫普利、托洛尼定、西拉普利、硝苯地平、缬沙坦、伊拉地平、依利沙坦、依那吉仑、依那普利、依那普利拉、依普罗沙坦、吡啶拉明、左洛非西定、佐芬普利、佐芬普利拉、替米沙坦。

[0115] - 调节血脂药及抗动脉粥样硬化药：阿托伐他汀、阿昔莫司、苯丙醇胺、苯赖加压素、苯扎贝特、吡卡酯、苯氯贝特、达伐他汀、弹性酶、多巴胺、多培沙明、非诺贝特、氟伐他汀、环丙贝特、吉非贝齐、考来替泊、考来烯胺、克伐他汀、克利贝特、来西贝特、氯贝丁酯、氯贝酸铝、洛伐他汀、美伐他汀、尼卡那汀、尼可贝特、普伐他汀、普罗布考、西立伐他汀、辛伐他汀、亚油酸、益多酯、右甲状腺素钠、猪去氧胆酸。

[0116] - 呼吸系统药物：氨茶碱、氨溴索、奥西那林、奥昔拉定、苯丙哌林、比托特罗、苯佐那酯、吡布特罗、地布酸钠、地美索酯、地普托品、厄多司坦、非诺特罗、福尔可定、海索那林、克仑特罗、氯丁替诺、马布特罗、孟鲁司特、匹考哌林、特布他林、愈创甘油醚、愈创木酚磺酸钾、扎莫特罗、左丙氧芬、异米尼尔、乙酰半胱氨酸、酮替芬、特布他林、妥洛特罗、依普拉酮、萘品醇。

[0117] - 消化系统药物：

[0118] - 抗酸药及治疗消化性溃疡病药：奥美拉唑、巴柳氮、奥诺前列素、恩前列素、法莫

替丁、甘羟铝、枸橼酸铋钾、兰索拉唑、雷贝拉唑、硫糖铝、铝镁加、铝酸铋、铝碳酸镁、罗沙前列醇、罗沙替丁、米索前列醇、尼扎替丁、哌仑西平、普劳诺托、泮托拉唑、曲昔派特、索法酮、替仑西平、维生素 U、伊索拉定、依卡倍特。

[0119] - 胃肠解痉药 :阿地芬宁。

[0120] - 助消化药 :奥西肽、促胰酶素淀粉酶、枸橼酸、卡尼汀、胃蛋白酶、西沙必利、胰蛋白酶、胰酶、胰脂肪酶。

[0121] - 止吐药、催吐药及肠胃推动药 :昂丹司琼、多潘立酮、格拉司琼、甲氧氯普胺、氯波必利、托烷司琼、伊托必利、岩白菜素、左舒必利、四羟黄酮、来立司琼、林托必利、莫吉司坦、莫沙必利。

[0122] - 肝胆疾病辅助用药 :奥拉米特、鹅去氧胆酸、非布丙醇、茴三硫、肌醇、肌苷、联苯双酯、亮菌甲素、硫普罗宁、硫辛酸、马洛替酯、葡醛内酯、齐墩果酸、羟甲香豆素、羟甲烟胺、去氢胆酸、去氢胆酸钠、去氧胆酸、乳果糖、水飞蓟宾、水飞蓟素、西阿尼醇、腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、原卞啉钠。

[0123] - 泌尿系统药物 :阿米洛利、阿佐塞米、氨苯蝶啶、贝美噻嗪、泊利噻嗪、布美他尼、吡咯他尼、呋塞米、环戊噻嗪、氯索隆、螺利酮、美替拉酮、螺内酯、美夫西特、赖氨加压素、吡达帕胺、依匹噻嗪、依索唑胺、依他尼酸、依他尼酸钠、依托唑啉、乙噻嗪、乙酰唑胺、异丙碘铵、异波帕胺、去氨加压素、双氯非那胺、替普瑞酮、美替拉酮。

[0124] - 影响血液及造血系统的药物 :沙格雷酯、乙双香豆素、乙双豆乙酯、华法林、苯茛二酮、醋硝香豆素、硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、亚叶酸钙、叶酸、右旋糖酐铁、甲钴胺、富马酸亚铁、葡庚糖酐铁、阿魏酸钠、核苷酸、茴香脑、茜草双酯、鲨肝醇、小檗胺、阿卡地新、阿那格雷、阿前列素、奥扎格雷、贝前列素、吡吗格雷、达美格雷、达唑氧苯、呋格雷酸、利马前列素、氯吡格雷、罗拉格雷、咪唑格雷、莫地帕泛、那法格雷、帕米格雷、前列地尔、曲克芦丁、噻氯匹定、三苯格雷、沙替格雷、舒那格雷、西洛他唑、西前列烯、烟格雷酯、氧格雷酯、伊他格雷、羟苯磺酯钙。

[0125] - 抗变态反应药物 :

[0126] - 抗组胺药 :阿伐斯汀、阿利马嗪、阿司咪唑、奥沙米特、奥索马嗪、苯海拉明、苯茛胺、丙酰马嗪、布克力嗪、茶苯海明、茶氯酸异丙嗪、氮卓斯汀、丁夫罗林、多拉斯汀、多西拉敏、恩布拉敏、非尼拉敏、非索非那定、二甲茛定、氯雷他定、氯马斯汀、氯哌斯汀、马来酸氯苯那敏、美海屈林、美克洛嗪、美喹他嗪、尼普拉嗪、赛庚啶、司他斯汀、依巴斯汀、依美斯汀、依匹斯汀、右溴苯那敏、扎鲁司特、左卡巴斯汀。

[0127] - 过敏反应介质阻释剂及其他 :阿扎他定、氨来咕诺、洛度沙胺、曲尼司特、色甘酸钠、西替利嗪、扎普司特、普克罗米、普昔罗米、他扎司特。

[0128] - 肾上腺皮质激素及促肾上腺皮质激素 :地夫可特、地塞米松、甲泼尼龙、甲泼尼松、可的松、曲安西龙。

[0129] - 性激素及促性激素 :比卡鲁胺、雌酮、雌三醇、醋酸甲羟孕酮、达那唑、夫拉扎勃、氟他胺、己二烯雌酚、己烷雌酚、己烯雌酚、甲地孕酮、甲羟孕酮、雷洛昔芬、尼鲁米特、孕三烯酮、托瑞米芬、司坦唑醇、炔诺孕酮。

[0130] - 胰岛激素及其它影响血糖的药物 :阿卡波糖、吡格列酮、二甲双胍、伏格列波糖、格列本脲、格列吡脲、格列吡嗪、格列丙唑、格列波脲、格列喹酮、格列美脲、格列齐特、甲苯

磺丁脲、米格列醇、曲格列酮、瑞格列奈、妥拉磺脲。

[0131] - 甲状腺激素类药物及抗甲状腺药物：奥替瑞林、泊替瑞林、氮替瑞林、碘塞罗宁、二溴酪氨酸、甲状丙酸、甲状米登、甲状球蛋白、孟替瑞林、咪匹马唑、双碘酪氨酸、替拉曲考、左甲状腺素、左甲状腺素钠、氨噻唑、丙硫氧嘧啶、碘硫氧嘧啶、甲硫氧嘧啶、甲巯咪唑、卡比马唑、硫苯唑林。

[0132] - 抗微生物药物 / 抗生素：

[0133] - 青霉素类：阿莫西林、氨苄西林、巴氨西林、苯唑西林、氟氯西林、海他西林、环己西林、磺苄西林、卡茛西林、氯唑西林、仑氨西林、萘夫西林、匹氨西林、匹美西林、青霉素 V、舒他西林、双氯西林、酞氨西林。

[0134] - 头孢菌素类：氯碳头孢、头孢氨苄、头孢丙烯、头孢泊肟、头孢布烯、头孢克洛、头孢克肟、头孢拉定、头孢拉宗、头孢来星、头孢羟氨苄、头孢沙定、头孢特仑、头孢地尼。

[0135] - β -内酰胺酶抑制剂：克拉维酸、舒巴坦、溴巴坦。

[0136] - 氨基糖苷类：巴龙霉素、卡那霉素、庆大霉素、新霉素。

[0137] - 四环素类及其他：地美环素、多西环素、胍甲环素、美他环素、米诺环素、土霉素、四环素、氯霉素。

[0138] - 大环内酯类：阿奇霉素、醋竹桃霉素、地红霉素、红霉素、琥乙红霉素、吉他霉素、交沙霉素、克拉霉素、罗红霉素、罗他霉素、螺旋霉素、麦白霉素、麦迪霉素、司丙红霉素、依托红霉素、乙酰螺旋霉素。

[0139] - 其他抗细菌感染药：左氧氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星、多粘菌素 E、克林霉素、林可霉素、磷霉素、米卡霉素、制霉素、黄藤素、小檗碱、雪胆素、鱼腥草素钠。

[0140] - 抗结核病药：吡嗪酰胺、对氨基水杨酸、对氨基水杨酸钠、丙硫异烟胺、环丝氨酸、利福布汀、利福喷汀、利福平、乙胺丁醇、异烟肼。

[0141] - 抗真菌药：氟胞嘧啶、氟康唑、灰黄霉素、咪康唑、伊曲康唑、酮康唑、制霉菌素。

[0142] - 抗病毒药：阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、拉米夫定、利巴韦林、吗啉胍、齐多夫定、去氧氟尿苷、去羟肌苷、扎西他滨。

[0143] - 抗肿瘤药物：白消安、环磷酰胺、洛莫司汀、司莫司汀、硫鸟嘌呤、巯嘌呤、伊达比星、氨鲁米特、他莫昔芬、阿那曲唑、丙卡巴肼、斑蝥素、卡培他滨、来曲唑、美法仑。

[0144] - 影响机体免疫功能的药物：阿克他利、丙帕锗、硫唑嘌呤、咪唑立宾、他克莫司。

[0145] - 蛋白质：DNA 酶、藻酸酶、超氧化物歧化酶及脂肪酶、多肽、寡肽。

[0146] - 核苷酸。

[0147] - 维生素及营养类药：维生素 A、B、C、D、E、K 等及其衍生物、氨基酸；

[0148] - 减肥药：阿米雷司、安非拉酮、安非雷司、安非氯醛、奥替他明、苯氟雷司、苯托雷司、苄非他明、丙己君、对氯苯丁胺、非尼雷司、芬布酯芬、氟拉明、芬美曲秦、芬普雷司、芬特明、吠芬雷司。

[0149] - 其他药物：非那雄胺、阿仑膦酸钠、阿洛司琼、奥利司他、依立雄胺、依帕司他、托特罗定、托瑞司他、中草药提取物。

[0150] 更优选用于本发明的药物实例包括但不限于 LECOZOTAN (SRA-333)、阿莫西林、阿莫西林 - 克拉维酸钾复方、阿司达莫、阿司匹林 - 磷酸川芎嗪复方、阿司匹林 - 双嘧达莫复方、阿魏酸哌嗪、阿昔洛韦、扑热息痛 - 盐酸伪麻黄碱 - 顺丁烯二酸右旋溴苯吡胺复方、别

嘌呤、丙硫氧嘧啶、丙戊酸镁、布洛芬、醋氯芬酸、单硝酸异山梨酯-阿司匹林复方、单硝酸异山梨酯、地西洋、二甲双胍-罗格列酮复方、泛昔洛韦、非洛地平、非诺贝特、盐酸非索那定-盐酸伪麻黄碱复方、氟伐他汀钠、阿昔莫司及复方、非洛地平-酒石酸美托洛尔复方、洛伐他汀-烟酸复方、维生素 B6 复方、西替利嗪-盐酸伪麻黄碱复方、盐酸非索非那定-盐酸伪麻黄碱复方、愈创甘油醚-伪麻黄碱-右美沙芬复方、富马酸喹硫平、富马酸美托洛尔、富马酸依美斯汀、格列吡嗪-盐酸二甲双胍复方、格列喹酮、格列美脲-二甲双胍复方、格列齐特、枸橼酸钾、枸橼酸他莫昔芬、枸橼酸他莫昔芬、琥珀酸去甲文拉法辛、环丙沙星、茴拉西坦、己酮可可碱、甲硝唑、酒石酸托特罗定、酒石酸唑吡坦、克拉霉素、苦参素、雷诺嗪、利巴韦林、磷酸苯丙哌林、磷酸川芎嗪、硫普罗宁、硫酸吗啡、硫酸沙丁胺醇、氯雷他定-扑热息痛-伪麻黄碱复方、氯雷他定-伪麻黄碱复方、罗格列酮、罗红霉素、洛伐他汀、马来酸曲美布汀、马来酸依那普利-非洛地平复方、美沙拉嗪、美托法宗、咪唑斯汀、萘哌地尔、萘普生钠、尼可他汀、尼美舒利、尼群地平、尼索地平、帕潘立酮、帕普拉唑、氢溴酸达非那新、氢溴酸加兰他敏、石杉碱甲、双环醇、司他夫定、天麻素、酮洛芬、头孢克洛、头孢克肟、维生素 C 阴道控释片、维生素 E 烟酸酯、伪麻黄碱-萘普生钠复方、乌拉地尔、烟酸、烟酸-辛伐他汀复方、盐酸安非他酮、盐酸氨溴索、盐酸奥昔布宁、盐酸倍他司汀、盐酸二甲双胍、盐酸伐昔洛韦、盐酸环丙沙星、盐酸拉贝洛尔、盐酸尼卡地平、盐酸帕罗西汀、盐酸哌唑嗪、盐酸普罗帕酮、盐酸普萘洛尔、盐酸氢吗啡酮、盐酸曲马多、盐酸曲美他嗪、盐酸坦洛新、盐酸坦索罗辛、盐酸左旋沙丁胺醇、盐酸左氧氟沙星、氧氟沙星、依托度酸、吲达帕胺、愈创甘油醚、愈创甘油醚-盐酸伪麻黄碱复方、左羟丙哌嗪、苯扎贝特、吡贝地尔、茶碱、长春胺、甲磺酸二氢麦角碱、甲磺酸多沙唑嗪、酒石酸美托洛尔、酒石酸双氢可待因、卡比多巴-左旋多巴复方、硫酸吗啡、硫酸庆大霉素、硫酸亚铁、氯化钾、吗多明、萘呋胺、尼莫地平、双氯芬酸钠、维拉帕米、维铁、硝苯地平、盐酸地尔硫卓、盐酸普萘洛尔、格列吡嗪、盐酸地尔硫、吲哚美辛、阿西美辛、茶碱-沙丁胺醇复方、地塞米松、对乙酰氨基酚、格列齐特、琥珀酸亚铁、卡马西平、磷酸可待因、洛芬待因、马洛替酯、萘普生、碳酸锂、头孢氨苄、盐酸阿夫唑嗪、盐酸丁咯地尔、盐酸噻氯匹啶、异丁司特、右美沙芬、正清风痛宁、5-单硝酸异山梨醇酯、丙戊酸钠、多巴丝肼、硫酸庆大霉素-二氧化锆复方、马来酸氯苯那敏、巴尼地平、布那唑嗪、戈洛帕米、盐酸哌甲酯、盐酸羟考酮、中草药提取物。

[0151] 由于，本发明涉及的控释制剂特别是渗透泵型控释制剂能同步地把中草药提取物中的各种成分推出制剂，不存在因成分性质不一样而出现的活性成分释放不同步的问题，因此，本发明涉及的控释制剂特别是渗透泵型控释制剂特别适用于需要控释中草药提取物。

[0152] 用于本发明活性物包括以下活性成分其药学上可选用的盐形式、游离酸形式、游离碱形式、水合物、各种晶型及光学异构体。

[0153] 芯料除了生物活性物质还可以含有其它制药助剂，如缓控释材料、致孔剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、促崩解剂、润滑剂（包括助流剂、抗粘着剂）、渗透压活性物质（即渗透压促进剂）、促渗透聚合物（助渗剂）等基本成分。此外，还可以包含增溶剂、助悬剂、甜味剂、芳香剂、色素、吸收剂及表面活性剂（如起润湿、分散、增溶、乳化等作用）。制药助剂及其用量由此领域技术熟练的技术人员根据实际情况如药物的性质、所希望的释药速率等选择。

[0154] 下面就控释制剂的制备方法中的各个基本步骤作详细说明。

[0155] 1)、制备含有至少一种生物活性物质的芯料

[0156] 用于本发明的芯料的制备方法在本发明无特别的限制。通常,芯料制备方法可采用直接挤压方法,干、湿或烧结颗粒的挤压方法,挤出和随后倒圆法,湿或干态造粒或直接造丸(例如在圆盘上)法,或者采用将粉末(粉末层)粘结到无活性物质的球(粒子)或含活性物质的颗粒上的方法,或者采用以一定方式如压制制成片剂的方法,或者混合使用上述方法。

[0157] 2)、包衣步骤:用含有可升华的物质和/或可降解成无害气体的物质颗粒及聚合物增强剂的不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物的溶液或水分散液对上述芯料包覆衣膜,该可升华的物质和/或可降解成无害气体的物质不溶于或几乎不溶于该聚合物的溶液或水分散液,该聚合物与聚合物增强剂的接触角低于 90° 。

[0158] 在本发明,对含有至少一种生物活性物质的芯料包覆衣膜的步骤更详细地,通常还包含下列步骤(过程)。

[0159] a)、将可升华的物质和/或可降解成无害气体的物质颗粒及聚合物增强剂分散并混悬或溶解于不溶于或几乎不溶于水及消化液的聚合物的溶液或(水)分散体混悬液中,必要时,还可加入其他聚合物衣膜(控释衣膜)通用添加剂如聚合物增塑剂,甚至还可以加入生物活性物质,混合均匀得混合包衣液。需特别指出的是,上述可升华的物质和/或可降解成无害气体的物质不溶于或几乎不溶于上述聚合物的溶液或水分散液,上述聚合物与聚合物增强剂的接触角低于 90° 。上述聚合物的溶剂或分散剂为药学上可接受的有机溶剂及水或它们的混合物。当上述可升华的物质和/或可降解成无害气体的物质不溶于或几乎不溶于某种药学上可接受的有机溶剂,且此有机溶剂能溶解上述聚合物时,可选用此有机溶剂作为上述聚合物的溶剂;当上述可升华的物质和/或可降解成无害气体的物质不溶于或几乎不溶于水时,较佳地选用水作为该聚合物的分散剂,即选用聚合物的水分散体。可用本发明的有机溶剂包括但不限于乙醇、丙二醇、四氢呋喃、正丁醇、2-丁醇、甲乙酮、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、甲酸乙酯、戊烷、正丙醇、2-丙醇、二氯甲烷、丙酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯及它们的混合物。上述聚合物在有机溶液中的含量通常为 $0.5 \sim 12\%$,较佳地 $1 \sim 8\%$,更佳地 $2 \sim 5\%$ 。上述聚合物在水分散体混悬液中的含量通常为 $5 \sim 30\%$,较佳地 $8 \sim 20\%$,更佳地 $10 \sim 15\%$ 。

[0160] b)、利用上述所得的混合包衣液通过熔融、浇铸、涂刷或喷涂等涂层方法对上述制得的芯料制备衣层。较佳地采用喷涂方式进行。成膜过程不依赖于涂层方法而通过能量输入来进行。这可以通过对流(热)、辐射(红外或微波)或传导来完成。由此将为涂覆而作为溶剂或悬浮剂使用的有机溶剂或水蒸发掉,必要的话也可能应用真空加速蒸发。此过程需要较高干燥效率,因此本发明常采用高效率包衣设备(如流化床、高效包衣锅)。

[0161] 芯料包衣前,还可根据实际对芯料包隔离层衣,这有助于:①避免药物随溶剂或分散剂(水)而迁移至衣膜;②改善芯料脆碎度,避免包衣过程中的破碎现象;③提高芯料的表面平整性,减小孔隙率,保证衣膜连续性;④改善芯料表面疏水性,以利于水性包衣液的铺展;⑤避免水敏感性药物在包衣过程中水解。根据实际情况,可选择水溶性聚合物(如羟丙基甲基纤维素溶液和羟丙基纤溶液)进行隔离层包衣。然而,此任一包衣都应充分薄,以免妨制剂的释药性能。

[0162] 包衣时芯料表面温度应高于聚合物的最低成膜温度 (MFT) (最低成膜温度是指聚合物形成连续性衣膜的最低温度,在最低成膜温度以下,聚合物粒子不能变形融合而成膜),通常高出最低成膜温度 10 ~ 20℃,但芯料表面温度不应高到使包衣物料的一些物质完全软化或熔化从而使衣膜发生粘连,且也不应高到芯料中的一些成分被完全软化或熔化或者降解,芯料表面温度尤其是不应高到使包衣物料的可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质大量升华及降解,因此,芯料表面温度较佳地低于可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质的熔点或其可升华的或可降解的温度至少 10℃,更佳地 20℃,最佳地 30℃。芯料表面温度在本发明不能过低,因芯料表面温度过低使衣膜易脆可能出现裂缝,影响制剂释药特性;同时,芯料表面温度不能过高,因芯料表面温度过高则过分软化聚合物,导致衣膜粘连,而且还会使可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的物质大量升华及降解,过早从衣膜中损失。

[0163] 包衣时,芯料通常预热(采用聚合物有机溶液时此温度相对较低,采用聚合物水分散体时此温度相对较高)至 20 ~ 70℃,较佳地 30 ~ 60℃,更佳地 30 ~ 50℃,先以较低喷液速率包衣,至芯料表面已包覆一薄层衣膜后,再提高喷液速率至包衣结束,此操作可避免溶剂尤其是分散剂(水)渗入芯料内部,造成储存过程芯料性质发生变化。

[0164] 最合适或较合适的工艺参数由此领域技术熟练的技术人员根据包衣材料和芯料性质及实验结果等确定。以流化床包衣为例,包衣温度、流化风量、雾化压力和喷液速率等工艺条件均可根据实际情况优化定量控制。

[0165] 为了保护不稳定的活性成分在愈合处理中免于降解,可以使用氮气置换密闭的环境(如密闭的箱体)中的空气。

[0166] 3)、挥去致孔物质

[0167] 在本发明中,制剂衣膜中的致孔物质需要挥去以获得一定孔隙率的释药速率控制满意的衣膜。

[0168] 使致孔物质挥去,通常在低于衣膜玻璃化转变温度及常压、减压或真空下进行,较佳地在低于衣膜玻璃化转变温度 5℃ 以下的温度下进行,最佳地在低于衣膜玻璃化转变温度 10℃ 以下的温度下进行。过高的温度可能使已形成的释药微孔缩小甚至完全愈合,最严重者导致衣膜粘连。

[0169] 4)、愈合(固化)处理

[0170] 本发明为了提高制剂的药物释放的稳定性,较佳地在步骤 2) (包衣) 过程中和 / 或步骤 2) (包衣) 结束后,及步骤 3) (挥去致孔物质) 前,愈合处理上述衣膜以消除衣膜中在包衣过程中产生众多极小的微孔并形成致密的衣膜,以确保药物释放的相对稳定。

[0171] 包衣结束后,在衣膜中聚合物的溶剂或分散剂基本已挥发,在衣膜中留有許多极小的微孔,衣膜中聚合物粒子往往未完全融合。据信,在聚合物-空气间的界面张力产生的微孔附加压 (ΔP) 作用下,这些极小的微孔自动缓缓缩小,存放过程中发生融合现象,使衣膜的通透性发生不断的改变,从而使制剂的药物释放行为变得不稳定。依微孔附加压 (ΔP) 的公式 ($\Delta P = 2\sigma / r$, 其中, ΔP 表示微孔附加压, σ 聚合物-空气表面张力, r 表示微孔半径) 可得推得,融合所需时间通常与膜微孔径大小、聚合物-空气间的界面张力大小等相关。聚合物-空气表面张力一定时,膜微孔径越小,微孔附加压越大,融合所需时间越短,膜微孔径越大,微孔附加压越小,融合所需时间越长。正因为此,本发明采用相对较大的微孔

来控制药物释放,并消除包衣过程中因溶剂或分散剂挥发而产生的众多极小的微孔。

[0172] 本发明通过升华在薄膜中的具有升华性的成分或降解在薄膜中的可降解成无害气体的成分来形成微孔控释药物释放,而这些相对较大的微孔在愈合处理过程仍然会产生一定的微孔附加压(ΔP),使微孔一定程度上缩小(如微孔小于 $30\mu\text{m}$ 时,特别是小于 $1\mu\text{m}$ 时)。为了防止或延缓这些已产生的用来控释药物释放的相对较大的微孔在愈合处理缩小,提高衣膜的通透性能的稳定性和生产重现性,提高衣膜机械性能等方面的稳定性和生产重现性,在本发明中,衣膜愈合处理过程最佳地在用来控释药物释放的相对较大的微孔形成前(即挥去致孔物质前)完成。

[0173] 愈合处理过程在挥去致孔物质前完成较挥去致孔物质与愈合处理同时进行及愈合处理在较挥去致孔物质之后完成有许多无法比拟的优势。愈合处理与挥去致孔物质同时进行及愈合处理在较挥去致孔物质之后进行或完成无法达到预期的愈合处理终点,或者虽然愈合到达终点,但药物释放非常缓慢甚至基本不释药,因在愈合处理过程中,已形成的包括用来控释药物释放的微孔也在不断地缩小甚至直至完全闭合,并使衣膜的通透性能或释药特性、机械性能等难以稳定及重现。愈合处理过程在挥去致孔物质前完成即可以使可升华和/或降解的致孔物质始终净固体量不变地位于衣膜中,避免由致孔物质产生的释药微孔在衣膜愈合过程中缩小,又可以使衣膜完全愈合,可以完全消除衣膜中在包衣过程中由溶剂挥发产生的众多极小的微孔并形成致密的衣膜,从而稳定、重现并提高衣膜的通透性能或释药性能、机械性能等。

[0174] 在本发明中,愈合处理(curing treating)包括下列过程:上述衣膜中溶剂或分散剂(水)基本蒸发后,在封闭环境中,将上述已包覆聚合物衣膜的芯料置于高于上述衣膜的玻璃化转变温度的温度下足够长时间直至终点,使上述制剂衣膜中的聚合物粒子融合完全或基本完全,消除或基本消除包衣过程中形成的极小微孔并形成完整致密或基本完整致密的衣膜,上述控释衣膜的渗透性能或者说释药性能达到稳定的状态或者说基本不变的状态。更具体地说,就是在高于上述衣膜的玻璃化点的温度下愈合处理上述包衣制剂直至制剂在例如约 $40\pm 2^\circ\text{C}$ 的温度及不低于50%且不高于上述的可升华的物质颗粒和/或可降解成无害气体的物质的(吸湿)临界相对湿度的相对湿度下的加速贮存条件下放置3个月和/或6个月或更长如9个月或12个月其溶出特性基本上不受影响为止。或者换言之,将刚愈合处理后的生物活性物质的体外溶出与在约 $40\pm 2^\circ\text{C}$ 的温度及不低于50%且不高于上述的可升华的物质颗粒和/或可降解成无害气体的物质的(吸湿)临界相对湿度的相对湿度下的加速贮存条件下被放置3个月和/或6个月或更长如9个月或12个月的生物活性物质的体外溶出相比,愈合处理的包衣制剂具有稳定的溶出特性。此外术语“稳定的”的意思是与刚固化结束的、固化包衣制剂的溶出特性比较,其体外溶出处于可接受的限度内,可接受的限度由管理机构,如中国药品食品管理监督局、美国食品和药品管理局等确定。基本不受加速贮存条件影响的稳定的溶出特性。上述溶出试验较佳地采用含有上述的控释聚合物衣膜中的所有成分(但不包括上述水溶性的致孔物质(即上述可升华的物质颗粒和/或可降解成无害气体的物质颗粒),这里是因需要其溶出致孔)的且上述所有成分均饱和的释放介质(溶出介质)。采用上述控释聚合物衣膜中的所有成分的饱和溶液可以在上述溶出试验中,上述控释聚合物衣膜中的所有成分的净溶出量为0(不包括上述水溶性的致孔物质的溶出),从而有利于判断溶出的药物是从原控释聚合物衣膜微孔中溶出的而不是

因其中的成分溶出而产生的微孔中溶出的,因从更有利于判断上述控释聚合物衣膜已愈合完全或已至终点状态或者愈合基本完全或已基本至终点状态。

[0175] 在本发明,愈合处理所需的时间通常为数十小时甚至更长。愈合处理所选择的温度应高于衣膜玻璃化转变温度,较佳地高于衣膜玻璃化转变温度 10℃ 以上,更佳地高于衣膜玻璃化转变温度 20 ~ 30℃,愈合处理所选择的温度且应以不使包衣物料中的成分完全软化或熔化或不发生衣膜粘连为度。愈合处理时较佳地使用一定的湿度,因控释衣膜在水分或湿气的作用下,其玻璃化转变温度会显著下降,从而有利于加速愈合处理。所选择的湿度通常不低于相对湿度 50%,较佳地不低于相对湿度 60%,更佳地不低于相对湿度 70%,所选择的湿度通常不要过低,因湿度过低会使愈合处理的时间较长。但所选择的湿度通常通常不应高于上述的可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质的(吸湿)临界相对湿度,因高于上述的可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质的(吸湿)临界相对湿度后,上述的可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质会显著吸湿,特别是水溶性的可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质,显著吸湿后上述可升华的物质颗粒和 / 或可降解成无害气体的物质将出现局部或全部的溶解 - 结晶现象,从而可能从衣膜中析出,出现“泛霜”现象,进而可能使释药微孔在愈合过程中缩小,影响释药稳定性。

[0176] 在上述愈合处理过程中及上述的加速贮存条件下放置过程中,要求位于上述聚合物衣膜中的上述可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的致孔物质的净固体量不减少。为了防止可升华或可降解性致孔物质在衣膜未完全融合前挥去或损失,防止微孔比预期的小,或者说使上述可升华的物质和 / 或可降解成无害气体的致孔物质的净固体量不减少,从而进一步地防止微孔用同一批次的致孔剂也能出现的批间差异性,提高制剂的生产重现性、稳定性及释药速率,通常愈合处理过程在大于或等于所处条件如温度下的可升华性致孔物质的平衡分压和 / 或在大于或等于所处条件如温度下的可降解性致孔物质的所有降解产物的平衡分压下或者在低于所处条件如压力下的可降解性致孔物质的最低降解温度的温度下进行,在该过程中,位于上述聚合物衣膜中的上述可升华的和 / 或可降解成无害气体的致孔物质的净固体量不会减少。致孔物质(或其降解产物)的平衡分压是指封闭环境中一定温度下,气相中的致孔物质(或其所有降解产物)及其固相中的致孔物质处于平衡状态时即致孔物质的固体净增或净减量为零时的分压。为了获得大于或等于可升华性或可降解性致孔物质的平衡分压,通常的做法是在密闭的环境(如密闭的箱体)中吹(充)入大于或等于可升华性致孔物质的平衡分压的可升华性致孔物质气体和 / 或入大于或等于可降解性致孔物质的降解产物的平衡分压的所有降解产物气体,或者在密闭的环境(或箱体)中放入过量(即通常总有一部分余量固体存在)的可升华性或可降解性致孔物质,升高温度一定时间使气相中的可升华性致孔物质或可降解性致孔物质的降解产物与固相中的可升华性致孔物质或可降解性致孔物质处于平衡状态。

[0177] 愈合处理可以以烘箱和流化床等热处理方式进行。流化床热处理具有高效、省时等特点,可在同一设备中完成包衣和热处理操作,产业化适用性较高。包衣结束后升高系统温度,物料在同一流化床设备中继续流化干燥,短时间内可促进膜愈合平衡。但与烘箱方式相比,流化床方式对衣膜机械性能的要求较高,且热处理后膜愈合程度相对较低。故本发明较佳地采用烘箱热处理方式。

[0178] 最合适或较合适的工艺参数,如愈合温度、湿度、时间由此领域技术熟练的技术人员根据实验结果等确定。

[0179] 用上述任一方法制备的制剂都可以包上一薄层水溶性包衣材料以改善制剂的表面整体性或防止在贮存过程中制剂相互粘结或防止或延缓在贮存过程中释药微孔发生变化。合适的包衣材料包括但不限于二糖如蔗糖、多糖如麦芽糖糊精和果胶、和纤维素衍生物如羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素,然而,任一包衣都应充分薄并且是水溶性的,以免妨碍制剂的释药性能。包上此薄层后,可水溶性包衣材料会部分封闭挥去致孔物质而留下的释药微孔(占有原部分空气),故对已形成的释药微孔有(尺寸)稳定作用。

[0180] 用上述任一方法制备的药物剂型基本上可直接使用,如直接口服。用上述制备的颗粒、丸或颗粒也可用计量设备装入如明胶胶囊、袋(小药囊)或合适的多计量容器中。可能的话在与其它助剂混合后通过压制得到,制剂在服用后分解,大部分包覆的小单元释放出来。同样可以考虑将聚集物包埋入聚乙二醇或脂质中以制备栓剂或阴道用药物剂型。包覆的片剂用半球形容器或多剂量容器包装,病人服用前直接取出。

[0181] 由此已详细地描述了本发明,对本领域技术人员而言在本发明的范围内显然还可有各种改变,本发明并不受说明书所述的限制。

[0182] 实施例

[0183] 以下非选择性实施例进一步描述了本发明范围内的优选实施例。在本发明的范围内这些实施例还可有许多变化。

[0184] 实施例 1 及对照例 1

[0185] 1、制备实施例 1 样品

[0186] 1)、按下列处方及工艺制备片芯：

组分	mg/片
盐酸地尔硫卓	90
乳糖	255
[0187] 羟丙纤维素(Klucel HXF)	250
聚维酮(K29/32)	25
硬脂酸镁	10
总计	630

[0188] 将盐酸地尔硫卓、乳糖、羟丙纤维素和聚维酮混合均匀,用乙醇进行造粒;将湿的粒状物料强制穿过一个 18 目的筛子并干燥 24 小时;整粒后,加入硬脂酸镁混匀,用一个 12mm 的标准凹形圆形冲模压制片,所用的压制力为 1200 ~ 2000kg,压制时间 2s。硬度为 6 ~ 10kg。

[0189] 2)、对片芯按下列处方及工艺包衣：

[0190] 包衣液处方：

组分	含量(g)
Aquacoat (乙基纤维素水分散体)	96.0
癸二酸二丁酯	4.8
水杨酸(61~80 μm)	37.05
[0191] 表面被硬脂酸包覆的碳酸钙 (WINNOFIL® FX) * (平均料径约 20nm)	3.45
去离子水	321.9
总计	463.2

[0192] ※,表面被硬脂酸包覆的碳酸钙(WINNOFIL® FX),Solvay 公司生产,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 21° 。

[0193] 将片芯在 Hicoater/Fruend 包衣机上包衣。包衣条件参数:入口温度, $50 \sim 60^\circ\text{C}$; 出口温度, $40 \sim 42^\circ\text{C}$; 片芯温度 40°C ; 片芯增重 16%。

[0194] 在包上述控释衣膜前包一水溶性薄膜衣。包水溶性薄膜衣用的包衣料为含 4.5% 羟丙基甲基纤维素 (Pharmacoat, 603/ShinEtsu)、0.52% 的 PEG 400 及 1.5% 微粉化的滑石的水溶液。包衣条件参数入口温度, 55°C ; 出口温度, 30°C 。水溶性薄膜衣包衣增重约为 1%。

[0195] 3)、愈合控释衣膜

[0196] 愈合处理在密闭烘箱中进行。烘箱内置足量(即总有剩余固体量)的水杨酸。愈合处理前充入含饱和量的水杨酸气体的温度 65°C 的热空气。愈合温度为 50°C , 愈合时间为 56 小时。

[0197] 4)、挥去致孔剂

[0198] 在温度 20°C 及近似真空的条件下抽去衣膜中的水杨酸。

[0199] 2、制备对照例 1 样品

[0200] 把包衣液处方中的表面被硬脂酸包覆的碳酸钙去掉,其他不变,依实施例 1 方法制备对照例 1。

[0201] 实施例 2 及对照例 2

[0202] 1、制备实施例 2 样品

[0203] 1)、制备片芯:

组分	mg/片
格列吡嗪	20
聚氧化乙烯 (PEO-100K)	380
[0204] 氯化钠	100
硬脂酸镁	2
总计	502

[0205] 将格列吡嗪、聚氧化乙烯和氯化钠混匀,再与硬脂酸镁混合后模压制成 502mg 的片芯,用一个 12mm 的标准的凹形圆形冲模压制片,所用的压制力为 1200 ~ 1800kg,压制时间 1 ~ 2s,6 ~ 8kg。

[0206] 2)、制备包衣液:

[0207] 将醋酸纤维素加入乙酸乙酯-乙醇 (95 : 5) 中制得 5% 的溶液作为油相,以 3mg/ml 的十二烷基硫酸钠水溶液为水相;用高速乳匀机,在搅拌速度不小于 3000 转/分钟的条件把水相缓缓滴加入油相中形成 W/O 型乳剂,继续滴加直至形成 O/W 型的初乳。将初乳通过高压匀质机,反复 6 次。使用旋转蒸发仪在 40℃,减压条件下将有机溶剂从所得乳剂中除去。

[0208] 3)、包衣:

[0209] 控释衣膜包衣前包隔湿保护涂层。隔湿保护涂层用的包衣料为含 4.5% 羟丙基甲基纤维素 (Pharmacoat, 603/ShinEtsu)、0.52% 的 PEG 400 及 1.5% 微粉化的滑石的混悬液。包衣条件参数:喷洒时间约 20 秒,鼓风时间约 30 ~ 40 秒,鼓风温度 50 ~ 55℃,片芯温度 30 ~ 40℃。隔湿保护涂层包衣增重约为 1%。

[0210] 在上述制得的醋酸纤维素加水分散体中加入乙基香草醛 (60 ~ 80 目)、聚丙烯酸酯包覆的纳米氧化铝分散浆 (平均粒径 10nm,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 70°) 及作增塑剂用的二乙酸甘油酯,其中醋酸纤维素:乙基香草醛:纳米氧化铝 (以干重计):二乙酸甘油酯为 1 : 2 : 0.06 : 1 (重量比),用水稀释至含 3% 的醋酸纤维素混悬液制得包衣液。用制得的包衣液对片芯包控释衣膜。控释衣膜包衣增重为 18%。

[0211] 用定时自动薄膜包衣机包衣,包衣条件参数为:喷洒时间约 20 秒,鼓风时间约 30 ~ 40 秒,鼓风温度 50 ~ 70℃,片芯温度 45 ~ 50℃。

[0212] 4)、愈合控释衣膜

[0213] 愈合处理在密闭烘箱中进行。烘箱内置足量 (即总有剩余固体量) 的乙基香草醛。愈合处理前充入含饱和量的乙基香草醛气体的温度 70℃ 的热空气。愈合温度为 65℃,愈合时间为 64 小时。

[0214] 5)、挥去致孔剂

[0215] 在温度 35℃ 及近似真空的条件下抽去衣膜中的乙基香草醛。

[0216] 2、制备对照例 2 样品

[0217] 把包衣液处方中的纳米氧化铝去掉,其他不变,依实施例 2 方法制备对照例 2。

[0218] 实施例 3 及对照例 3

[0219] 1、制备实施例 3 样品

[0220] 1)、按下列处方及工艺制备片芯：

组分	mg/片
盐酸地尔硫卓	300
柠檬酸二氢钠	218
[0221] 聚维酮(K25)	42.4
硬脂酸镁	12.6
总计	573

[0222] 将盐酸地尔硫卓、柠檬酸二氢钠和聚维酮混合均匀,用无水乙醇溶液进行造粒;将湿的粒状物料强制穿过一个 18 目的筛子并干燥 24 小时;整粒后,加入硬脂酸镁混匀,用一个 12mm 的标准的凹形圆形冲模压制片,所用的压制力为 1200 ~ 2000kg,压制时间 2s。硬度为 6 ~ 10kg。

[0223] 2)、对片芯按下列处方及工艺包衣：

[0224] 包衣液处方(1000 片用量)：

组分	含量(g)	干重 g
Kollicoat SR 30 D (聚乙烯乙酸酯水分散体)	77.8	21
[0225] 苯甲酸(38~58 μm)	49	49
甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物(MMA/ST) * (平均粒径 15nm)	2.52	2.52
去离子水	323.93	
总计	453.25	72.52

[0226] ※,甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物(MMA/ST),其中甲基丙烯酸甲酯含量约 52%,苯乙烯约 48%,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 12°。

[0227] 将片芯在 Hicoater/Fruend 包衣机上包衣。包衣条件参数:入口温度,50 ~ 60°C;出口温度,35 ~ 37°C;片芯温度 36 ~ 38°C;片芯增重 12.6%。

[0228] 3)、愈合控释衣膜

[0229] 愈合处理在密闭烘箱中进行。烘箱内置足量(即总有剩余固体量)的苯甲酸。愈合处理前充入含饱和量的苯甲酸气体的温度 50°C 的热空气。愈合温度为 45°C,愈合时间为 48 小时。

[0230] 4)、挥去致孔剂

[0231] 在温度 20°C 及近似真空的条件下抽去衣膜中的苯甲酸。

[0232] 2、制备对照例 3 样品

[0233] 把包衣液处方中的甲基丙烯酸甲酯 / 苯乙烯共聚物 (MMA/ST) 去掉, 其他不变, 依实施例 3 方法制备对照例 3 样品。

[0234] 实施例 4 及对照例 4

[0235] 1、制备实施例 4 样品

[0236] 1)、按实施例 3 的处方及工艺制备片芯

[0237] 2)、对片芯按下列处方及工艺包衣：

[0238] 包衣液处方 (1000 片用量)：

组分	含量(g)	干重 g
EUDRAGIT® RS 30 D	54.6	16.38
EUDRAGIT® RL 30 D	15.4	4.62
[0239] 叔丁基对羟基茴香醚 (96~150 μ m)	49	49
PARALOID BPM-500*	2.1	2.1
柠檬酸三乙脂	3.15	3.15
去离子水	346.05	
总计	470.3	75.25

[0240] ※, PARALOID BPM-500 为 Rohm and Haas 公司生产的纳米级丙烯酸树脂类硬壳 - 软核结构型抗冲击改性剂, 与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 7° 。

[0241] 将片芯在 Hicoater/Fruend 包衣机上包衣。包衣条件参数: 入口温度, $50 \sim 60^\circ\text{C}$; 出口温度, $30 \sim 35^\circ\text{C}$; 片芯温度 $31 \sim 36^\circ\text{C}$; 片芯增重 12.6%。

[0242] 3)、愈合控释衣膜

[0243] 愈合处理在密闭烘箱中进行。烘箱内置足量 (即总有剩余固体量) 的叔丁基对羟基茴香醚。愈合处理前充入含饱和量的叔丁基对羟基茴香醚气体的温度 50°C 的热空气。愈合温度为 45°C , 愈合时间为 60 小时。

[0244] 4)、挥去致孔剂

[0245] 在温度 10°C 及近似真空的条件下抽去衣膜中的叔丁基对羟基茴香醚。

[0246] 2、制备对照例样品 4。

[0247] 把包衣液处方中的 PARALOID BPM-500 去掉, 其他不变, 依实施例 4 方法制备对照例 4 样品。

[0248] 实施例 5 及对照例 5

[0249] 1、制备实施例 5 样品

[0250] 1)、按实施例 1 的处方及工艺制备片芯

[0251] 2)、对片芯按下列处方及工艺包衣：

[0252] 包衣液处方：

组分	含量(g)
Aquacoat (乙基纤维素水分散体)	96
癸二酸二丁酯	4.32
二特丁基羟基甲苯(96~150 μm)	36
[0253] 甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物 (MBS)胶乳* (粒径: 200-300nm) (以干 重计)	2.88
去离子水	适量
总计	450

[0254] ※, 甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物 (MBS), 其中聚丁二烯含量约 70%, 苯乙烯含量约 20%, 甲基异丁烯酸含量约 10%, 与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 47°。

[0255] 将片芯在 Hicoater/Fruend 包衣机上包衣。包衣条件参数: 入口温度, 50 ~ 60°C; 出口温度, 40 ~ 42°C; 片芯温度 40°C; 片芯增重 16%。

[0256] 在包上述控释衣膜前包一水溶性薄膜衣。包水溶性薄膜衣用的包衣料为含 4.5% 羟丙基甲基纤维素 (Pharmacoat, 603/ShinEtsu)、0.52% 的 PEG 400 及 1.5% 微粉化的滑石的水溶液。包衣条件参数入口温度, 55°C; 出口温度, 30°C。水溶性薄膜衣包衣增重约为 1%。

[0257] 3)、挥去致孔剂

[0258] 在温度 15°C 及近似真空的条件下抽去衣膜中的二特丁基羟基甲苯。

[0259] 2、制备对照例样品 4。

[0260] 把包衣液处方中的甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯 (MBS) 去掉, 其他不变, 依实施例 5 方法制备对照例 5 样品。

[0261] 实施例 6 及对照例 6

[0262] 1、制备实施例 6 样品

[0263] 1)、制备片芯:

	组分	mg/片
	辛伐他汀	40
	卡波普(CARBOPOL) 974P	26.7
	柠檬酸钠(二水)	26.7
[0264]	α -乳糖	26.6
	聚乙烯吡咯烷酮(K29-32)	6.0
	叔丁基对甲氧酚(BHA)	0.08
	硬脂酸镁	0.6
	总计	126.68

[0265] 将辛伐他汀、卡波普、磨碎并过 200 目筛的柠檬酸钠、乳糖和聚乙烯吡咯烷酮混合均匀,并用含水 10% (按重量计) 的乙醇溶液(含所需的 BHA) 进行造粒。将湿物料过 18 目筛并干燥整夜,整粒,加入硬脂酸镁润滑混匀,用一个 1/4 英寸的标准的凹形圆形工具压制均匀的混合物,所用的压制力为 1000 磅。压制后片剂的厚度为 3.89mm,硬度为 8-10kg。

[0266] 2)、对片芯包水溶性薄膜衣

[0267] 用定时自动薄膜包衣机包衣对上述片芯包一水溶性薄膜衣。包水溶性薄膜衣用的包衣料为含 4.5% 羟丙基甲基纤维素(Pharmacoat,603/ShinEtsu)、0.52% 的 PEG 400 及 1.5% 微粉化的滑石的水溶液。水溶性薄膜衣包衣增重约为 2%。

[0268] 3)、对包水溶性薄膜衣片芯按下列处方及工艺包控释衣:

[0269] 控释包衣液处方

	组分	含量(g)
[0270]	醋酸纤维素丁酸酯CAB381-20	80
	三乙基柠檬酸酯	适量*
	甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯(MBS)*	9.6
	尿素(96~150 μ m)	120
[0271]	氯仿	4000ml

[0272] ※,甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯(MBS),其中丁二烯含量约 70%,苯乙烯含量约 15%,甲基异丁烯酸含量约 15%,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 16°。

[0273] 采用一个 Freand 型 HCT 微型高性能涂覆机(8 英寸盘),给片剂涂上一个厚度为 200 微米的涂层。

[0274] 注:※,依需要调整至衣膜(干)的玻璃化温度(Tg)为 50°C 所需的量。

[0275] 4)、挥去致孔剂

[0276] 在温度 30°C 及近似真空的条件下抽去衣膜中的尿素。

[0277] 2、制备对照例 6 样品

[0278] 把包衣液处方中的聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 去掉,其他不变,依实施例 6 方法制备对照例 6 样品。

[0279] 实施例 7

[0280] 把实施例 2 中的聚丙烯酸酯包覆的纳米氧化铝分散浆换成等重(干重)的甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物胶乳(平均粒径约 15nm,其中,甲基丙烯酸甲酯含量约 60%,苯乙烯含量约 40%,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 39°)同法制备实施例 7。

[0281] 实施例 8

[0282] 仅把实施例 2 中的聚丙烯酸酯包覆的纳米氧化铝分散浆换成等重(干重)的 Elvaloy® HP662 胶乳(乙烯/丁烷基丙烯酸/羧基(碳单氧化物)三聚物,平均粒径约 60nm,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 30°)同法制备实施例 8。

[0283] 实施例 9

[0284] 把实施例 3 中的甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物换成等重(干重)的 Elvaloy® AC 2618 胶乳(乙烯/乙基丙烯酸共聚物),平均粒径约 200nm,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 5°)同法制备实施例 9。

[0285] 实施例 10

[0286] 把实施例 3 中的甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物换成等重(干重)的甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯三聚物胶乳(平均粒径约 100nm,其中,丁二烯含量约 70%,苯乙烯含量约 15%,甲基异丁烯酸含量约 15%,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 12°)同法制备实施例 10。

[0287] 实施例 11

[0288] 把实施例 4 中的 PARALOID BPM-500 换成等重(干重)的甲基丙烯酸甲酯胶乳(平均粒径约 4nm,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 4°)同法制备实施例 11。

[0289] 实施例 12

[0290] 把实施例 4 中的 PARALOID BPM-500 换成等重(干重)的甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物胶乳(平均粒径约 55nm,其中,甲基丙烯酸甲酯含量约 70%,苯乙烯含量约 30%,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 21°)同法制备实施例 12。

[0291] 实施例 13

[0292] 把实施例 6 中的甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯 (MBS) 换成等重(干重)的 DuPont™ Elvaloy® HP4051 胶乳(平均粒径约 150nm,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 14°)同法制备实施例 13。

[0293] 实施例 14

[0294] 把实施例 6 中的甲基丙烯酸甲酯-丁二烯-苯乙烯 (MBS) 换成等重(干重)的 DuPont™ Elvaloy® HP441 胶乳(平均粒径约 150nm,与包衣聚合物的接触角 θ 测定为 28°)同法制备实施例 14。

[0295] 检测例 1 体外释药性能(释放度)试验

[0296] 取样方法:在每一批次样品取 12 片制剂,以其平均值计每批释药速率,共取 9 批次样品(每批次生产工艺相同,且所有批次所用原辅料均源于同一批次产品),即 $n = 9$ 。

[0297] 盐酸地尔硫释放度测试方法:采用中国药典 2005 年版浆法测定。转速为 100r/min,温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$,递质用人工胃液 (pH1.2 盐酸液)及人工肠液 (pH7.5 磷酸盐缓冲

液)各 1000mL。将实施例及对照用样品分别直接投入溶出杯中,每隔一定时间取样 5mL,并补充同体积溶出递质。用 HPLC 法测定盐酸地尔硫进入溶出介质中的量,计算出每片在不同溶出时间的释放度。

[0298] 格列吡嗪释放度测试方法:取样品,在 37℃下照释放度测定法(中国药典 2005 年版附录 XD 第一法),以 Tris 缓冲液(0.004M Tris,pH8.7)1000ml 为溶剂,转速为每分钟 100 转,依法操作。每隔一定时间取样 5mL,并补充同体积溶出递质。用 HPLC 法测定格列吡嗪进入溶出介质中的量。计算格列吡嗪各溶出时间的释放度。

[0299] 辛伐他汀释放度测试方法:每次取样后在 37℃下,用 USP 2 型装置按每分钟 50 转在实验室条件下进行向 PH 值为 7.4、含十二烷基硫酸钠 0.4%的磷酸盐缓冲溶液 1000ml 中释放药物的试验。每隔一定时间取样 5mL,并补充同体积溶出递质。用 HPLC 法测定辛伐他汀进入溶出介质中的量。计算出辛伐他汀各溶出时间的释放度。测试结果见表 1-6。

[0300] 表 1 实施例 1 及其对照例 1 样品药物释放速率测试结果($\bar{x} \pm S_r(\%)$) (n = 9)

[0301]

测试品	4 小时 (%)	8 小时 (%)	16 小时 (%)
实施例 1	35.4±8.2	63.7±8.6	91.8±8.8
对照例 1	19.6±32.6	37.5±33.9	72.8±34.4

[0302] 表 2 实施例 2 及其对照例 2 样品药物释放速率测试结果($\bar{x} \pm S_r(\%)$) (n = 9)

[0303]

测试品	2 小时 (%)	4 小时 (%)	6 小时 (%)
实施例 2	33.7±5.7	62.7±5.9	85.5±6.2
实施例 7	38.7±6.8	75.3±7.7	91.3±9.8
对照例 2	20.4±12.7	41.3±13.2	60.2±13.5

[0304] 表 3 实施例 3 及其对照例 3 样品药物释放速率测试结果($\bar{x} \pm S_r(\%)$) (n = 9)

[0305]

测试品	4 小时 (%)	8 小时 (%)	12 小时 (%)
实施例 3	32.2±7.7	59.8±7.6	85.4±7.8
实施例 10	33.6±8.2	64.2±7.9	89.5±8.6
对照例 3	18.8±21.8	35.6±22.6	53.2±23.7

[0306] 表 4 实施例 4 及其对照例 4 样品药物释放速率测试结果($\bar{x} \pm S_r(\%)$) (n = 9)

[0307]

测试品	2 小时 (%)	4 小时 (%)	8 小时 (%)
实施例 4	33.7±7.2	58.3±7.5	92.5±8.7
实施例 11	35.3±7.9	67.8±8.6	95.4±9.3
[0308] 对照例 4	17.2±31.6	32.4±31.4	57.2±32.8

[0309] 表 5 实施例 5 及其对照例 5 样品药物释放速率测试结果($\bar{x} \pm S_r(\%)$) (n = 9)

[0310]

测试品	3 小时 (%)	6 小时 (%)	9 小时 (%)
实施例 5	38.7±5.3	72.3±5.8	94.5±6.2
对照例 5	23.7±30.7	42.7±30.9	70.6±32.3

[0311] 表 6 实施例 6 及其对照例 6 样品药物释放速率测试结果($\bar{x} \pm S_r(\%)$) (n = 9)

[0312]

测试品	2 小时 (%)	4 小时 (%)	6 小时 (%)
实施例 6	30.6±5.0	57.3±5.1	84.5±6.4
实施例 13	32.8±5.0	61.7±6.7	90.2±8.3
对照例 6	18.5±15.6	32.7±16.6	52.9±17.4

[0313] 实施例 1-6 及对照例 1-6 的试验结果显示, 实施例药物制剂释药性能及生产重现性较对照例好(释药速率相对较大, 相对偏差 S_r 相对较少)

[0314] 检测例 2 制剂药物释放稳定性测试

[0315] 测定样品: 实施例 1-6 及对照例 1-6 第 1 批中的的样品。

[0316] 检测方法: 样品在温度 25℃, 相对湿度 60% 的同一环境下放置(其中, 实施例 2、6 与对照例 2、6 置入温度 42℃, 相对湿度 80% 的加速环境下), 定期取样并测定制剂未进行药物释放测试时的药物含量及药物释放度(测定 12 片, 以平均值计), 其中, 药物释放度(%) = 溶出进入溶出介质中的药物量 / 制剂中的药物量 × 100%。溶出进入溶出介质中的药物量的测试方法: 参见检测例 1; 制剂中的药物量测试方法: 药物完全提取制剂中后以 HPLC 法测定。测试结果见表 7-12。

[0317] 表 7 实施例 1 与其对照例 1 样品 8 小时的药物释放量测试结果

[0318]

测试品	0 月 (%)	12 月 (%) *	24 月 (%) *	36 月 (%) *
实施例 1	65.3/100	97.5	95.1	91.3
对照例 1	40.5/100	76.5	52.6	28.2

[0319] 表 8 实施例 2 与其对照例 2 样品 4 小时的药物释放量测试结果

[0320]

测试品	0 月 (%)	加速 3 月 (%) [*]	加速 6 月 (%) [*]
[0321]			
实施例 2	57.6/100	92.7	87.9
实施例 7	61.7/100	95.3	91.7
实施例 8	64.5/100	96.7	93.2
对照例 2	42.3/100	85.3	64.5

[0322] 表 9 实施例 3 与其对照例 3 样品 8 小时的药物释放量测试结果

[0323]

测试品	0 月 (%)	12 月 (%) [*]	24 月 (%) [*]	36 月 (%) [*]
实施例 3	58.6/100	96.2	90.4	82.1
实施例 9	58.6/100	97.3	93.6	88.6
实施例 10	59.2/100	96.9	90.1	83.4
对照例 3	33.7/100	86.6	50.1	30.6

[0324] 表 10 实施例 4 与其对照例 4 样品 4 小时的药物释放量测试结果

[0325]

测试品	0 月 (%)	12 月 (%) [*]	24 月 (%) [*]	36 月 (%) [*]
实施例 4	56.6/100	95.9	92.0	88.9
实施例 11	58.7/100	97.5	94.3	91.6
实施例 12	52.2/100	92.3	89.2	82.5
对照例 4	30.8/100	76.0	51.6	21.8

[0326] 表 11 实施例 5 与其对照例 5 样品 6 小时的药物释放量测试结果

[0327]

测试品	0 月 (%)	12 月 (%) [*]	24 月 (%) [*]	36 月 (%) [*]
实施例 5	72.6/100	97.1	93.4	89.0
对照例 5	45.7/100	84.2	61.7	39.6

[0328] 表 12 实施例 6 与其对照例 6 样品 4 小时的药物释放量测试结果

[0329]

测试品	0 月 (%)	加速 3 月 (%) [*]	加速 6 月 (%) [*]
实施例 6	60.7/100	96.2	92.2
实施例 13	59.6/100	97.7	93.8
实施例 14	57.4/100	93.7	84.8
对照例 6	35.8/100	65.1	37.1

[0330] 注, ※, 表示与 0 月原始量相比的百分比例 (%)。

[0331] 实施例及其对照例的测试结果显示, 实施例药物制剂释药稳定性较对对照例优。

[0332] 检测例 3 制剂控释衣膜机械性能测试

[0333] 取检测例 1 体外释药 (释放度) 测试试验中实施例 1-6 及其对照例 1-6 的测试后的一半的湿残留物 (即从溶出液直接取出的控释衣膜) 及另一半在温度低于 0°C 时真空干燥得的干残留物, 测定其在温度 25°C 时受拉力作用发生断裂时的最大拉力及其被拉断时伸长长度与原有长度的百分比 (即断裂伸长率)。测试结果见表 13。

[0334] 表 13 实施例 1-6 及其对照例 1-6 制剂控释衣膜机械性能测试结果

[0335]

测试品	断裂最大拉力 (N)		断裂伸长率 (%)	
	湿	干	湿	干
实施例 1	9	4	250	180
对照例 1	2	1	120	80
实施例 2	25	18	340	240
实施例 7	31	23	450	320
实施例 8	37	28	870	450
对照例 2	12	7	210	130
实施例 3	11	5	330	170
实施例 9	15	8	520	330
实施例 10	13	6	410	220
对照例 3	4	1	220	60
实施例 4	13	7	440	370
实施例 11	15	9	470	380
实施例 12	10	5	380	220
对照例 4	3	1	120	90
实施例 5	15	7	390	290
对照例 5	2	1	110	70
实施例 6	24	17	350	250
实施例 13	26	19	390	280
实施例 14	21	14	310	230
[0336]				
对照例 6	9	5	180	120

[0337] 实施例其对照例测试结果显示：实施例制剂控释衣膜的机械性能较对照例优。这寓示实施例制剂具有更好的抗药物倾释的性能，更高的用药安全性。

[0338] 检测例 4 聚合物衣膜释药微孔平均孔径测试

[0339] 方法：在第一批制剂样品取 0 月样品（刚制备好的样品）及其在温度 25℃，相对湿度 60% 的同一环境下放置 24 个和 36 个月的样品，分离剥取聚合物衣膜，用 IM4000 型画面概念分析器 (Analytical Imaging Concepts, IM4000) 根据显微画面测定衣膜的释药微孔（算术）平均（定向）孔径，结果见表 14。

[0340] 表 14 聚合物衣膜释药微孔平均孔径测试结果 (μm)

[0341]

	0 月	24 月	36 月
实施例 1	74.6	72.2	70.3
对照例 1	57.1	40.9	31.0
实施例 2	223.6	217.8	212.4
实施例 8	233.5	231.5	228.6
对照例 2	180.4	150.4	130.5
实施例 3	52.7	50.1	48.2
实施例 9	55.6	54.7	52.8
对照例 3	36.8	24.6	18.9
实施例 4	116.8	112.2	109.4
实施例 12	114.6	108.7	103.7
对照例 4	78.3	55.6	36.8
实施例 5	103.7	100.8	96.8
对照例 5	80.5	64.2	47.2
实施例 6	125.8	123.8	120.9
实施例 14	122.6	119.6	115.7
对照例 6	94.6	74.2	55.8

[0342] 结果显示,在聚合物衣膜中添加有效的聚合物增强剂有利于延缓释药微孔在生产过程及贮藏过程中缩小。