



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104812416 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 29

(21) 申请号 201280077314. 0

代理人 宓霞

(22) 申请日 2012. 11. 27

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 47/32(2006. 01)

4063/CHE/2012 2012. 09. 28 IN

A61K 9/28(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 05. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/073705 2012. 11. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/048507 EN 2014. 04. 03

(71) 申请人 赢创工业集团股份有限公司

地址 德国埃森

(72) 发明人 S·S·乔什 A·S·古哈 V·加因

(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 11038

权利要求书2页 说明书13页

(54) 发明名称

制备水分散体的方法

(57) 摘要

本发明公开了制备包含组分 (a) 和 (b), 和任选的 (c) 或 (d) 或这两者的水分散体的方法, (a) 由自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C1- 至 C4- 酯和在烷基侧基中具有叔铵基的 (甲基) 丙烯酸烷基酯单体组成的共聚物, (b) 基于 (a) 计, 5 至 25 重量%的 C<sub>12</sub>- 至 C<sub>18</sub>- 单羧酸或 C<sub>12</sub>- 至 C<sub>18</sub>- 醇, (c) 基于 (a) 计, 0 至 10 重量%的具有 3 至 10 个碳原子的二羧酸, (d) 基于 (a) 计, 0 至 20 重量%的具有至少 14 的 HLB 的乳化剂, 所述方法通过将各组分分散在水中而进行, 其中水具有高于 40 并最高至 85°C 的温度, 其中所述分散体的固含量为 5 至 40 重量%和 其中在少于 30 分钟内获得澄清胶态分散体。

1. 制备水分散体的方法,所述分散体包含组分(a)、(b)和((c)或(d))或这两者  
(a)由自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的C<sub>1</sub>-至C<sub>4</sub>-酯和在烷基侧基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体组成的共聚物,  
(b)基于(a)计,5至25重量%的C<sub>12</sub>-至C<sub>18</sub>-单羧酸或C<sub>12</sub>-至C<sub>18</sub>-醇,  
(c)基于(a)计,0至10重量%的具有3至10个碳原子的二羧酸,  
(d)基于(a)计,0至20重量%的具有至少14的HLB的乳化剂
  - 所述方法通过将各组分分散在水中而进行
  - 其中所述水具有高于40并最高至85℃的温度,
  - 其中所述分散体的固含量为5至40重量%和
  - 其中在少于30分钟内获得澄清胶态分散体。
2. 根据权利要求1的方法,其中组分(a)是由30至80重量%丙烯酸或甲基丙烯酸的C<sub>1</sub>-至C<sub>4</sub>-烷基酯和70至20重量%在烷基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的聚合单元组成的共聚物。
3. 根据权利要求1或2的方法,其特征在于组分(a)是由20-30重量%的甲基丙烯酸甲酯、20-30重量%的甲基丙烯酸丁酯和60-40重量%的甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的聚合单元组成的共聚物。
4. 根据权利要求1至3的一项或多项的方法,其特征在于组分(a)以具有1-40微米的平均粒度的粉末形式存在。
5. 根据权利要求1至4的一项或多项的方法,其中组分(b)是月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、月桂醇、棕榈醇或硬脂醇。
6. 根据权利要求1至5的一项或多项的方法,其中组分(c)是富马酸、酒石酸、琥珀酸或它们的混合物。
7. 根据权利要求1至6的一项或多项的方法,其中组分(d)是十二烷基硫酸钠或聚山梨酯80。
8. 根据权利要求1至7的一项或多项的方法,其中所述分散体包含选自以下的其它辅料:抗氧化剂、增白剂、粘结剂、调味剂、流动助剂、香料、助流剂、促渗剂、颜料、增塑剂、聚合物、成孔剂、润滑剂或稳定剂。
9. 根据权利要求1至8的方法,其中所述分散体包含滑石作为其它辅料。
10. 根据权利要求1至9的一项或多项的方法,其中使用预热的水,或室温水 and 热水的混合物,以将所述组分分散在其中。
11. 根据权利要求1至10的一项或多项的方法,其中使用高剪切混合器分散所述组分。
12. 根据权利要求1至11的一项或多项的方法,其中待分散的组分是  
组分(a)和
  - (b)基于(a)计,5至25重量%硬脂酸,
  - (d)基于(a)计,5至20重量%十二烷基硫酸钠。
13. 根据权利要求1至11的一项或多项的方法,其中待分散的组分是  
组分(a)和
  - (b)基于(a)计,5至25重量%硬脂酸,
  - (c)基于(a)计,1至10重量%酒石酸。

14. 根据权利要求 12 或 13 的方法, 其中所述分散体另外包含选自以下的一种或多种辅料: 基于 (a) 计的 30 至 120 重量%的滑石、基于 (a) 计的 10 至 100 重量%的硬脂酸镁或基于 (a) 计的 10 至 100 重量%的二氧化硅。

## 制备水分散体的方法

### 技术领域

[0001] 本发明描述了制备包含(甲基)丙烯酸氨基酯共聚物的水分散体的方法。

### 背景技术

[0002] US 4,705,695 描述了将药物制剂包衣的方法,所述制剂包含由具有含叔胺取代基的侧基的丙烯酸类和/或甲基丙烯酸类单体制成的溶解的聚合物,其中胺的氮原子转化成铵盐形式,然后干燥所述包衣膜。将具有**EUDRAGIT® E**的单体组成的共聚物以粉末形式悬浮在水中。将该悬浮液剧烈搅拌大约2小时直至产生轻微浑浊的淡黄色溶液。

[0003] US 4,737,357 描述了在季铵单体和非离子单体之间形成的水可溶胀但水不溶性聚合物的水性包衣分散体。该聚合物在粉末形式的增塑剂存在下在温和搅拌和50至100°C的升高的温度下分散在水中。制备时间花费数小时。

[0004] EP 1098935B1 描述了口服或经皮给药用的包衣和赋形剂。通过将聚合物颗粒转化成粉末,实现**EUDRAGIT® E100**的分散体。该聚合物粉末在室温下在水中与洗涤剂聚山梨酯80和增塑剂柠檬酸三乙酯一起,在温和搅拌下混合大约90分钟。随后加入甘油单硬脂酸酯并用**Ultra-Turrax®**设备高速搅拌下将该混合物在3.500rpm下均化10分钟。在另一实例中,在高速搅拌阶段中加入消泡剂。

[0005] WO 02/67906 描述了口服或经皮药物剂型用的包衣和粘结剂的制造方法,所述包衣和粘结剂基本由下列组分组成:

[0006] (a) 由自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的C<sub>1</sub>-至C<sub>4</sub>-酯和具有官能叔胺基的其它(甲基)丙烯酸酯单体组成的共聚物,所述共聚物以具有1-40微米平均粒度的粉末形式存在(例如**EUDRAGIT® E P0**)

[0007] (b) 基于(a)计,3至15重量%的具有至少14的HLB的乳化剂

[0008] (c) 基于(a)计,5至50重量%的C<sub>12</sub>-至C<sub>18</sub>-单羧酸或C<sub>12</sub>-至C<sub>18</sub>-羟基化合物,

[0009] 组分(a)、(b)和(c)在添加或不添加水并任选地添加药物活性化合物和其它常规添加剂的情况下互相掺混或混合,并由该混合物通过熔融、流延、涂铺、喷涂或造粒制备包衣和粘结剂。在实施例中**EUDRAGIT® E P0**与十二烷基硫酸钠和硬脂酸的混合物的分散时间为2至5小时。用叶片搅拌器以大约400rpm进行搅拌。

[0010] WO 2011/012161A1 描述了一种粉状或粒状组合物,其包含至少30重量%的由组分(a)、(b)和(c)形成的混合物,其中

[0011] (a) 由丙烯酸或甲基丙烯酸的C<sub>1</sub>-至C<sub>4</sub>-烷基酯和在烷基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的聚合单元组成的共聚物和

[0012] (b) 基于(a)计,0.5至10重量%的具有3至10个碳原子的二羧酸和

[0013] (c) 基于(a)计,5至20重量%的具有8至18个碳原子的脂肪单羧酸。

[0014] 该发明的组合物旨在用作速溶于水的粉末或颗粒。经分散的水性组合物表现出低粘度并因此可直接加工为用于制药、营养品或化妆品目的的包衣和粘结剂。在室温下在用

常规搅拌器温和搅拌的同时,将组分(a)、(b)和(c)作为粉末混合物、颗粒或一个接一个地添加到水性分散剂或溶解剂,优选纯净水中。有利地,根据此发明,高剪切混合器或特定的分散器的需要将不是必要的。另外,将不必加热该悬浮液。在小于3小时的搅拌后,形成能在包衣或造粒工艺中喷涂和/或能在干燥后形成薄膜的分散体或溶液。实施例中的分散体制备时间为0.2至2.8小时(实施例9/24)。用磁力搅拌器或提供低剪切力的简单搅拌器进行搅拌。**EUDRAGIT® E P0**与3重量%酒石酸和15重量%硬脂酸的组合(实施例19)具有1.8小时的制备时间。

[0015] WO 2011/012335A1描述了一种粉状或粒状组合物,其包含至少30重量%的下列组分的混合物:

[0016] (a)由丙烯酸或甲基丙烯酸的C<sub>1</sub>-至C<sub>4</sub>-烷基酯和在烷基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的聚合单元组成的共聚物和

[0017] (b)基于(a)计,5至15重量%的具有10至18个碳原子的脂肪单羧酸的盐和

[0018] (c)基于(a)计,10至20重量%的具有8至18个碳原子的脂肪单羧酸和/或具有8至18个碳原子的脂肪醇。

[0019] 该发明的组合物旨在用作速溶于水的粉末或颗粒。经分散的水性组合物表现出低粘度并因此可直接加工为用于制药、营养品或化妆品目的的包衣和粘结剂。实施例中的分散体制备时间为0.5至2.5小时。

[0020] The **EUDRAGIT®** Application Guidelines, 第12.0版,第7.2章描述了掩味制剂的配制基础。描述了含有**EUDRAGIT® E P0**、10%十二烷基硫酸钠(SLS)、15%硬脂酸和50%滑石的制剂。该制剂可制备为喷雾溶液。首先,将水置于容器中。快速加入SLS和硬脂酸,然后通过完全覆盖液体表面而立刻加入**EUDRAGIT® E P0**。按此顺序增强聚合物溶解并有助于避免形成泡沫。在避免涡流的情况下继续中速搅拌以保持低起泡。在加入**EUDRAGIT® E P0**后,可以覆盖该容器。在连续搅拌过程中,聚合物粒子溶解,产生略微带黄色的超细分散体。该溶解过程持续大约1-1.5小时。使用加热的水(最多40°C),可以显著降低制备时间。然后加入滑石和颜料并在连续搅拌下分散。为了加速制备,可以考虑SLS和硬脂酸的共研磨作为预加工步骤。可以考虑滑石和颜料的单独均化。

## 发明内容

[0021] 问题和解决方案

[0022] 由自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的C<sub>1</sub>-至C<sub>4</sub>-酯和在烷基侧基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体组成的共聚物是制药和营养品工业中公知的,例如以商品名**EUDRAGIT® E P0**,该共聚物以具有1-40微米平均粒度的粉末形式存在。

[0023] EP 1098935B1描述了口服或经皮给药用的包衣和赋形剂。通过将聚合物颗粒转化成粉末,实现**EUDRAGIT® E100**的分散体。该聚合物粉末在室温下在水中与洗涤剂聚山梨酯80和增塑剂柠檬酸三乙酯一起,在温和搅拌下混合大约90分钟。随后加入甘油单硬脂酸酯,并用ultra turrax设备高速搅拌下将该混合物在3.500rpm下均化另外10分

钟。在另一实例中,在高速搅拌阶段加入消泡剂。

[0024] WO 02/67906 描述了口服或经皮药物剂型用的包衣和粘结剂的制造方法,所述包衣和粘结剂基于聚合物类型 **EUDRAGIT® E**。在实施例中 **EUDRAGIT® E** PO(粉末形式)与十二烷基硫酸钠和硬脂酸的混合物在室温下的分散时间为 2 至 5 小时。**EUDRAGIT® E** PO 与 10% 十二烷基硫酸钠和 15% 硬脂酸的分散体制备时间例如如指示为大约 6 小时(实施例 9)。提到 **EUDRAGIT® E** PO 与 7% 十二烷基硫酸钠和 30% 硬脂酸的组合物(实施例 7)在室温至 73°C 的结合下花费大约 4 小时。在所有情况中用叶片搅拌器以大约 400rpm 进行搅拌。

[0025] **EUDRAGIT® E** PO 与 10% 十二烷基硫酸钠和 15% 硬脂酸的组合物常用于药物组合物的包衣或用于将活性成分粘结在基体体系中。始终努力尽可能降低制造水分散体的制备时间。The **EUDRAGIT®** Application Guidelines, 第 12.0 版, 第 7.2 章描述了这种制剂分散时间为 1 至 1.5 小时。通过使用加热的水(最高为 40°C),可以显著降低制备时间。

[0026] 从 WO 02/67906 中获知更高水温的应用是不必要的和低效率的。由于由此方式生成大量泡沫的问题,通常避免应用高剪切混合器。EP1098935B1 推荐温和搅拌,并且无论何时使用高剪切混合,都推荐使用消泡剂以减少泡沫。但是,制药和营养品工业中的一般方法是在任何可能的时候避免添加任何种类的附加试剂并尽可能减少成分的数目。

[0027] 本发明的目的是提供一种制备基于由自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C1- 至 C4- 酯和在烷基侧基中具有叔铵基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体组成的共聚物的水分散体的方法,所述共聚物以具有 1-40 微米平均粒度的粉末形式存在,其中制备时间进一步降低并同时避免或至少减少了泡沫形成,且其中避免添加另外的加工辅料,如消泡剂。

[0028] 根据权利要求 1 的特征解决了该问题。

[0029] 发明详述

[0030] 定义

[0031] 高剪切混合器

[0032] 术语“高剪切混合器”、“高剪切混合”或“高剪切均化”是药学或植物药学(galencis)领域中的技术人员公知的。

[0033] 对术语“高剪切混合器”的定义可见于例如 Wikipedia([http://en.wikipedia.org/wiki/Highshear\\_mixer](http://en.wikipedia.org/wiki/Highshear_mixer)):

[0034] 高剪切混合器将一个相或一种成分(液体、固体、气体)分散或输送到通常与其不连续的主连续相(液体)中。在含有待混合的溶液的罐中或在溶液经过的管道中,使用与被称作定子的静止部件一起的转子或叶片,或一排转子和定子,以产生剪切。可以使用高剪切混合器制造乳液、悬浮液、水溶胶(分散在液体中的气体)和颗粒产品。其在粘合剂、化学、化妆品、食品、制药和塑料工业中用于乳化、均化、降低粒度和分散。

[0035] 公知的和广泛使用的高剪切混合器类型是例如 **ULTRA-TURRAX®** 类型。搅拌速度可以为至少 1000rpm,优选 2000-4000rpm。

[0036] 澄清胶态分散体

[0037] 当分散中的水性混合物的液滴,其可能例如每 5 分钟取一次并在辅以相过滤器的

100 倍放大率的偏光显微镜下观察,在显微镜下在这种液滴的流体中没有或几乎没有观察到粒子(在视场中至少少于 10 个粒子)时,获得澄清胶态分散体。这可以被视为分散过程的终点。在此时间点,获得澄清胶态分散体。这种测定方法的准确度在大多数情况下足以将不同分散体制备的制备时间互相区分开。

[0038] 本发明的方法的特征可在于,在少于 30 分钟,优选少于 25 分钟、少于 20 分钟或少于 15 分钟内获得澄清胶态分散体。

[0039] 制造澄清胶态分散体的制备时间是从在搅拌或剪切应用下将干粉状或颗粒状组分逐一或以混合物形式一起添加到预热的热水中开始的。

[0040] 平均粒度

[0041] 可以如下测定粉末,例如组分(a)的粉末的平均粒度:通过喷气筛分将研磨产品简单分离成几个级分。在本测量范围内,这种方法的准确度略低于替代方法。但是,按重量计(重量分布)至少 70%,优选 90%的粒子应落在预期粒度范围内。

[0042] 非常合适的测量方法是用于测定粒度分布的激光衍射(defraction)。商业仪器允许在空气(Malvern Co. S3.01 Particle Sizer)或优选在液体介质(LOT Co., Galai CIS 1)中测量。在液体中测量的先决条件在于该聚合物不溶解在其中或该粒子在测量过程中不以某种其它方式改变。合适的介质的一个实例是高度稀释的(大约 0.02%)聚山梨酯 80 水溶液。

[0043] 乳化剂

[0044] 乳化剂可以被定义为包含亲水和疏水(亲油)性质的平衡的分子或物质。这也可以被称作两亲性质。乳化剂可通过它们的 HLB 值表征(HLB 代表亲水-亲油平衡)。

[0045] Griffin 在 1950 年提出的 HLB 是非离子表面活性剂的亲水性或亲油性的量度。其可通过 Marszall 的苯酚滴定方法而以实验方式测定;参见“Parfümerie, Kosmetik”,第 60 卷,1979,第 444-448 页;另一参考文献是 **Römpp**, Chemie-Lexikon, 第 8 版,1983,第 1750 页。也参见例如 US 4795643(Seth)。只有对非离子乳化剂才能精确测定 HLB(亲水/亲油平衡)。对于阴离子乳化剂,这一值可以算术方式测定但几乎在大多数情况下都高于或远高于 20。

[0046] 方法

[0047] 本发明涉及一种制备水分散体的方法,所述分散体包含组分(a)、(b)和((c)或(d))或两者((c)和(d)),或基本由这些组分组成,或至少由这些组分组成,

[0048] (a) 由自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C1-至 C4-酯和在烷基侧基中具有叔铵基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体组成的共聚物,

[0049] (b) 基于(a)计,5至25重量%的 C<sub>12</sub>-至 C<sub>18</sub>-单羧酸或 C<sub>12</sub>-至 C<sub>18</sub>-醇,

[0050] (c) 基于(a)计,0至10重量%的具有3至10个碳原子的二羧酸,

[0051] (d) 基于(a)计,0至20,优选0至15重量%的具有至少14的HLB的乳化剂,

[0052] • 所述方法通过将组分分散在水,优选预热的热水或在室温(大约 22°C)下的冷水中,随后添加预热的热水而进行,

[0053] • 其中水直接或在混合后具有30至85,优选高于40并最高至85,最优选40-60°C的温度,

[0054] • 其中所述分散体的固含量为5至40,优选5至30,更优选10至20重量%和

[0055] • 其中在少于 30 分钟, 优选少于 25 分钟、少于 20 分钟或少于 15 分钟内获得澄清胶态分散体。

[0056] 组分 (a)

[0057] 组分 (a) 是由自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C<sub>1</sub>- 至 C<sub>4</sub>- 酯和在烷基侧基中具有叔氨基的 (甲基) 丙烯酸烷基酯单体组成的共聚物。

[0058] 组分 (a) 优选是由 30 至 80 重量% 丙烯酸或甲基丙烯酸的 C<sub>1</sub>- 至 C<sub>4</sub>- 烷基酯和 70 至 20 重量% 在烷基中具有叔氨基的 (甲基) 丙烯酸烷基酯单体的聚合单元组成的共聚物。

[0059] 组分 (a) 优选是由 20-30 重量% 的甲基丙烯酸甲酯、20-30 重量% 的甲基丙烯酸丁酯和 60-40 重量% 的甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的聚合单元组成的共聚物。

[0060] 组分 (a) 优选以具有 1-40, 优选 5 至 25 微米的平均粒度的粉末形式存在。

[0061] 组分 (a) 是可部分或完全由在烷基中具有叔氨基的丙烯酸烷基酯和 / 或甲基丙烯酸烷基酯组成的 (甲基) 丙烯酸氨基酯共聚物。例如从 EP0 058 765B1 中获知合适的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物。

[0062] 在 US 4 705 695, 第 3 栏第 64 行至第 4 栏第 13 行中详述了合适的具有官能叔氨基的单体。特别应该提到丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸 2- 二甲基氨基丙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基丙酯、丙烯酸二甲基氨基苄酯、甲基丙烯酸二甲基氨基苄酯、丙烯酸 (3- 二甲基氨基 -2, 2- 二甲基) 丙酯、甲基丙烯酸 (二甲基氨基 -2, 2- 二甲基) 丙酯、丙烯酸 (3- 二乙基氨基 -2, 2- 二甲基) 丙酯和甲基丙烯酸 (二乙基氨基 -2, 2- 二甲基) 丙酯。特别优选的是甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯。

[0063] 尤其合适的商业 (甲基) 丙烯酸氨基酯共聚物例如由 25 重量% 的甲基丙烯酸甲酯、25 重量% 的甲基丙烯酸丁酯和 50 重量% 的甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯形成 (**EUDRAGIT®** E100 或 **EUDRAGIT®** E P0 (粉末形式, 平均粒度为大约 15 微米))。 **EUDRAGIT®** E100 和 **EUDRAGIT®** E P0 在大约 pH 5.0 以下可溶于水并因此也可溶于胃液。

[0064] 合适的共聚物可以是“甲基丙烯酸氨基酯共聚物 (USP/NF)”、“碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物 (Ph. Eur)”或“甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E (JPE)”, 它们是 **EUDRAGIT®** E 类型的。

[0065] 另一合适的具有叔氨基的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物可以例如由 50-60, 优选 55 重量% 的甲基丙烯酸甲酯和 40-50, 优选 45 重量% 的甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯形成 (参见 W02009016258、W02010139654 和 W02012041788A1)。

[0066] 组分 (b)

[0067] 组分 (b) 是基于组分 (a) 计, 5 至 25, 优选 10 至 20 重量% 的 C<sub>12</sub>- 至 C<sub>18</sub>- 单羧酸或 C<sub>12</sub>- 至 C<sub>18</sub>- 醇。

[0068] 组分 (b) 可以是月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、月桂醇、棕榈醇或硬脂醇。

[0069] 组分 (c)

[0070] 组分 (c) 是具有 3 至 10 个碳原子的二羧酸。

[0071] 组分 (c) 是任选组分并可以以基于组分 (a) 计的 0 至 10, 1 至 10, 优选 0 至 5 重量% 的量包含或含有。

[0072] 组分 (c) 可以是例如富马酸、酒石酸、琥珀酸或它们的任何混合物。



[0073] 组分 (d)

[0074] 组分 (d) 是具有至少 14 的 HLB 的乳化剂。

[0075] 组分 (d) 是任选组分并可以以基于组分 (a) 计的 0 至 20, 优选 5 至 20 重量%的量包含或含有。

[0076] 组分 (d) 可以是例如十二烷基硫酸钠或聚山梨酯 80。

[0077] 就组分 (d) 而言的优选乳化剂是非离子或阴离子乳化剂。进一步优选地, 就组分 (b) 而言的乳化剂可选自但不限于脂肪烷基硫酸盐, 优选十二烷基硫酸钠、鲸蜡硬脂基硫酸钠、蔗糖硬脂酸酯、泊洛沙姆、聚山梨醇酯, 尤其是聚山梨酯 80 (**Tween®** 80), 或它们的混合物。

[0078] 其它辅料

[0079] 该分散体可包含或含有选自以下的其它辅料: 抗氧化剂、增白剂、粘结剂、调味剂、流动助剂、香料、助流剂、促渗剂、颜料、增塑剂、聚合物、成孔剂或稳定剂。所述其它辅料不同于组分 (a) 至 (d)。

[0080] 该分散体可包含或含有滑石、硬脂酸镁或二氧化硅或它们的任何组合作为其它辅料。

[0081] 该分散体可另外包含选自以下的一种或多种辅料: 基于 (a) 计的 30 至 120 重量%的滑石、基于 (a) 计的 10 至 100 重量%的硬脂酸镁或基于 (a) 计的 10 至 100 重量%的二氧化硅。

[0082] 所述其它辅料可以与组分 (a)、(b) 和 ((c) 或 (d)) 或这两者 ((c) 和 (d)) 一起添加到预热水或冷水 (室温大约 22°C) 中, 随后向其中加入热水直至达到所需混合温度, 并可以与其它组分分开地在一部分水中均化并然后可随后加入。

[0083] 在水中分散组分

[0084] 在水中分散组分意于指, 在一定量的水中或多或少均匀分布固体或液体组分, 优选在借助搅拌器或均化器设备进行搅拌的条件下。组分 (a) 和 (b) 和任选 (c) 或 (d) 或这两者和任选的一种或多种其它辅料可以全部一起或逐一分散在一部分水中, 或如果适用, 也可分开分散在不同的子部分的水中, 随后将它们添加到彼此中。

[0085] 水温

[0086] 用于在其中分散组分和任选的一种或多种其它辅料直至获得澄清胶态分散体用的水可具有 35 至 85、35 至 60、40 至 70、40 至 60, 优选高于 40 并且最高至 70、高于 40 并且最高至 60、42 至 60、45 至 60、48 至 60、50 至 60°C 的温度。如果该分散体具有不高于 60°C, 可能 30 至 60 或 45 至 60°C 的温度, 其可以不经冷却有利地直接用于喷施。可以使用预热水来分散组分 (a) 和 (b) 和任选的 (c) 或 (d) 或这两者和任选的一种或多种其它辅料。也可以首先将组分和任选的一种或多种其它辅料分散在 (冷) 水 (例如在大约 22°C 的室温下) 中, 随后向其中加入热水以获得高于 40 并且最高至 70、高于 40 并最高至 60、42 至 60、45 至 60、48 至 60、50 至 60°C 的混合温度。

[0087] 混合

[0088] 优选借助搅拌器或均化器设备混合组分。优选在温和搅拌 (小于 100rpm 搅拌器速度) 下或在剧烈搅拌 (100 至 500rpm 搅拌器速度, 例如通过顶置式搅拌器) 下或通过使用高剪切混合器或通过施加高剪切混合来混合组分。可以使用高剪切混合器施加搅拌和剪

切力。

[0089] 优选的分散体

[0090] 优选的分散体可包含或含有

[0091] 组分 (a) 和

[0092] 组分 (a) 和

[0093] (b) 基于 (a) 计, 5 至 25 重量%硬脂酸,

[0094] (d) 基于 (a) 计, 5 至 20 重量%十二烷基硫酸钠。

[0095] 用于分散组分 (a)、(b) 和 (d) 的水优选可具有高于 40 并且最高至 85、高于 40 并且最高至 70、高于 40 并且最高至 60、42 至 60、45 至 60、48 至 60 或 50 至 60℃ 的温度。

[0096] 该分散体可另外包含选自以下的一种或多种辅料: 基于 (a) 计的 30 至 120 重量%的滑石、基于 (a) 计的 10 至 100 重量%的硬脂酸镁或基于 (a) 计的 10 至 100 重量%的二氧化硅(**Syloid®**)。滑石、硬脂酸镁和 / 或二氧化硅可以与组分 (b) 和 (d) 一起或分开分散在相同温度范围内的水中。

[0097] 另一优选分散体可包含或含有

[0098] 组分 (a) 和

[0099] (b) 基于 (a) 计, 5 至 25 重量%硬脂酸,

[0100] (c) 基于 (a) 计, 1 至 10 重量%酒石酸。

[0101] 用于分散组分 (a)、(b) 和 (c) 的水优选可具有 35 至 85、40 至 70、高于 40 至 85、高于 40 并最高至 70、高于 40 并最高至 60、42 至 60、45 至 60、48 至 60 或 50 至 60℃ 的温度。该分散体可另外包含选自以下的一种或多种辅料: 基于 (a) 计的 30 至 120 重量%的滑石、基于 (a) 计的 10 至 100 重量%的硬脂酸镁或基于 (a) 计的 10 至 100 重量%的二氧化硅(**Syloid®**)。滑石、硬脂酸镁和 / 或二氧化硅可以与组分 (b) 和 (d) 一起或分开分散在相同温度范围内的水中。对于这种分散体, 当与如本文中公开的高剪切混合结合使用热水时, 有利地降低制备时间。

[0102] 固含量

[0103] 该水分散体的固含量可以为 5 至 30, 优选 10 至 20 重量%。水通常添加直到 100 重量%。因此水含量可以为 70-95, 优选 80 至 90 重量%。

[0104] 优点

[0105] 所公开的方法尤其有利于包含或含有高熔点物质, 如硬脂酸作为组分 (b) 的分散体。硬脂酸的熔点为 53-60℃。另一方面, 组分 (a) (甲基) 丙烯酸氨基酯共聚物, 如 **EUDRAGIT® E** 或 **EUDRAGIT® E P0** 具有大约 48℃ 的玻璃化转变温度 (T<sub>g</sub>)。不受限于理论, 本发明人假定, 热水, 任选与高剪切混合的结合促进成分或组分之间的物理反应, 其使得该分散体的制备时间缩短。在含乳化剂的制剂中, 高剪切混合器的使用通常伴有大量起泡。在这样的情况下使用热水特别有利, 因为其避免使用在其它情况下会不合意的消泡剂或至少将起泡降至可接受的程度。

[0106] 还令人惊讶地发现, 这种减少工艺时间的趋势并非与水温成正比, 而是仅限于相当窄的温度范围。这绝不可预见并具有实际优点。尤其对实践中广泛使用的包含组分 (a) 5 至 20 重量%硬脂酸和 5 至 15 重量%十二烷基硫酸钠或包含组分 (a) 5 至 20 重量%硬脂酸

和 1 至 10 重量%酒石酸的上述优选混合物或分散体而言,该方法是有利的。

### 具体实施方式

[0107] 实施例

[0108] **EUDRAGIT® E PO**(EPO) 是平均粒度为大约 15 微米的粉末形式的由 25 重量%的甲基丙烯酸甲酯、25 重量%的甲基丙烯酸丁酯和 50 重量%的甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的聚合单元组成的共聚物。

[0109] 辅料

[0110] 所有辅料以药物品质使用。

[0111] 实施例 1

[0112] 酒石酸制剂

[0113]

成分	数量(基于干聚合物计的%)
<b>EUDRAGIT® E PO</b>	
<b>硬脂酸</b>	<b>15%</b>
<b>酒石酸</b>	<b>3%</b>
<b>滑石</b>	<b>50%</b>
<b>水</b>	<b>加和总共到 100%</b>
<b>固含量</b>	<b>15%w/w</b>

[0114]

实施例 1/ 方法	程序	观察结果
使用室温 (大约 22°C) 水	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 在 70%水中溶解酒石酸</li> <li>2. 然后在连续均化 30 分钟下相继加入硬脂酸和 EPO</li> <li>3. 滑石和颜料单独使用 Ultra-Turrax®在剩余量的水中均化 30 分钟。</li> <li>4. 然后将步骤 3 的分散体添加到步骤 2 的分散体中</li> </ol>	<p>观察结果</p> <p>Ø 在正常水中，硬脂酸和 EPO 不容易分散，因此需要高剪切且所需时间为 30 分钟</p> <p>Ø 高起泡，其需要多于 2 小时以沉降 例如- 分散体的初始体积 (含泡沫) = 680 毫升 最终体积 (泡沫消失后) = 450 毫升 总泡沫体积 = 230 毫升</p> <p>Ø 当泡沫消失时在表面上观察到少量小粒子</p>
使用热水 (55°C)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 在 70%热水 (55°C) 中溶解酒石酸</li> <li>2. 然后在连续均化 15 分钟下相继加入硬脂酸和 EPO</li> <li>3. 滑石和颜料单独使用 Ultra-Turrax®在剩余量的水中均化 30 分钟。</li> <li>4. 然后将步骤 3 的分散体添加到步骤 2 的分散体中</li> </ol>	<p>Ø 在热水中，硬脂酸和 EPO 的可分散性改进且制备分散体所需的时间为 15 分钟</p> <p>Ø 起泡降低，其在 45 分钟内沉降 例如- 分散体的初始体积 (含泡沫) = 600 毫升 最终体积 (泡沫消失后) = 450 毫升 总泡沫体积 = 150 毫升</p> <p>Ø 当泡沫消失时获得澄清胶态分散体</p>

[0115]

制剂	搅拌器	温度(℃)	形成澄清胶态分散体花费的时间(min)	泡沫体积 初始体积-最终 体积(ml)	沉降泡沫 花费的时间(min)	观察结果	
酒石酸 制剂	高剪切混 合器(均化 器)	大约 22	30	680-450=230	>120 min	澄清胶态 分散体	
		40	20	670-450=170	80	澄清胶态 分散体	
		50	15	600-450=150	60	澄清胶态 分散体	
		55	15	610-450= 160	60	澄清胶态 分散体	
		60	15	610-450= 160	60	澄清胶态 分散体	
		70	15	610-450= 160	60	澄清胶态 分散体	
		90	-	-	-	团块	

[0116]

制剂	搅拌器	温度 (°C)	形成澄清胶 态分散体花 费的时间 (min)	泡沫体积 初始体积-最终 体积(ml)	沉降泡沫 花费的时间 (min)	观察结果	
酒石 酸制 剂	顶置式搅拌	大约 22	> 150 min	525-450=75	35	澄清胶态 分散体	
		50	120	480-450=30	20	澄清胶态 分散体	
		55	120	480-450=30	20	澄清胶态 分散体	
		60	120	480-450=30	20	澄清胶态 分散体	
		70	120	480-450=30	20	澄清胶态 分散体	
		90	-	-	-	团块	

[0117] 实施例 2

[0118] 标准 EPO 制剂

[0119]

成分	数量(基于干聚合物计的%)
<b>EUDRAGIT EPO</b>	
<b>硬脂酸</b>	<b>15%</b>
<b>十二烷基硫酸钠</b>	<b>10%</b>
<b>滑石</b>	<b>50%</b>
<b>水</b>	<b>加和总共到 100%</b>

**固含量****15%w/w**

[0120] 实施例 2

[0121]

方法	程序	观察结果
使用室温 (大约 22℃)水	1. 在 70%水中加入十二烷基硫酸钠,然后使用顶置式搅拌器慢速搅拌 5 分钟 2. 然后在连续搅拌大约 3 小时下相继加入硬脂酸和 EPO 3. 滑石和颜料单独使用 ULTRA_TURRAX® 在剩余量的水中均化 30 分钟。 4. 然后将步骤 3 的分散体添加到步骤 2 的分散体中 固含量- 15% w/w	Ø 制备分散体所需的时间(大约 3 小时) Ø 需要缓慢添加成分 Ø 形成团块的风险 Ø 少量小粒子仍未分散
使用热水 (50℃)	1. 在 70%热水(50℃)中加入十二烷基硫酸钠,然后使用顶置式搅拌器慢速均化 5 分钟 2. 然后在连续搅拌 15 分钟下相继加入硬脂酸和 EPO 3. 滑石和颜料单独使用 ULTRA_TURRAX® 在剩余量的水中均化 30 分钟。 4. 然后将步骤 3 的分散体添加到步骤 2 的分散体中。 固含量- 20% w/w	Ø 使用热水(50℃)通过慢速顶置式搅拌在 15 分钟内在没有形成泡沫的情况下产生胶态分散体

[0122]

制剂	搅拌器	温度(℃)	形成澄清胶态分散体花费的时间(min)	泡沫体积 初始体积-最终体积(ml)	沉降泡沫花费的时间(min)	观察结果
Std EPO 制剂	高剪切混合器(均化器)	大约 22	30	540-460=80	60	澄清胶态分散体
		40	15	530-460=70	50	澄清胶态分散体
		50	15	520-460=60	45	澄清胶态分散体

[0123]

		55	15	520-460=60	45	澄清胶态分散体
		70	10	520-460=60	40	澄清胶态分散体
		90	5	520-460=60	40	初始乳白色，静置时澄清

[0124]

制剂	搅拌器	温度(℃)	形成澄清胶态分散体花费的时间(min)	泡沫体积初始体积-最终体积(ml)	沉降泡沫花费的时间(min)	观察结果	
Std EPO 制剂	顶置式搅拌器	大约 22	180	470-460=10	10	澄清胶态分散体	
		40	15	480-460=20	10	澄清胶态分散体	
		50	15	480-460=20	10	澄清胶态分散体	
		55	15	480-460=20	10	澄清胶态分散体	
		70	10	480-460=20	10	澄清胶态分散体	
		90	-	-	-	团块	