(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114126591 A
(43)申请公布日 2022.03.01

(21)申请号 202080042850.1

(22)申请日 2020.04.09

(30)优先权数据
19168673.2 2019.04.11 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/060277 2020.04.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/208201 DE 2020.10.15

(71)申请人 埃德先进药物输送技术有限责任公司
地址 瑞士普拉特恩

(72)发明人 R·诺瓦克 N·波林杰 A·格拉维 M·雅各布

(74)专利代理机构 深圳市百瑞专利商标事务所(普通合伙) 44240
代理人 金辉

(51)Int.Cl.
A61K 9/16(2006.01)
A61K 31/00(2006.01)

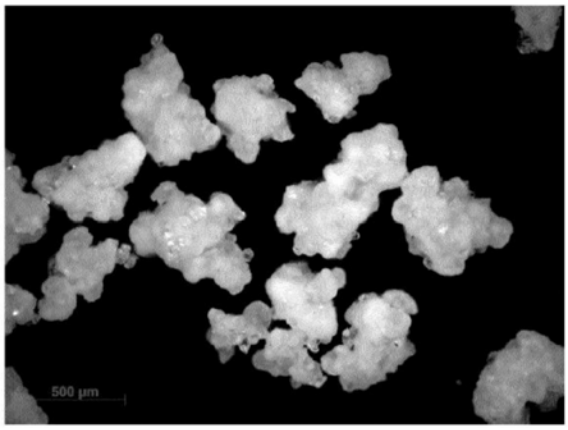
权利要求书1页 说明书13页 附图4页

(54)发明名称

连续制造有效成分颗粒的方法

(57)摘要

提供一种连续制造有效成分颗粒的方法,其包括以下阶段:(a)制造喷雾组合物,具体方式在于,将有效成分以及视情况可能需要的一个或多个助剂溶解或分散在液体中;(b)在处理室中提供固体微粒;(c)将由所述喷雾组合物构成的液滴导入所述处理室的喷射区中,所述液体在所述处理室中蒸发;(d)借助处理气体射流重复导引所述固体微粒经过所述处理室中的喷射的液滴,使得可能已失去部分所含液体的至少一部分液滴接触固体微粒并且通过积聚形成更大的固体微粒;(e)从所述处理室中取出形式为固体微粒的有效成分颗粒,其中所述有效成分包括二甲双胍或二甲双胍的酸加成盐、特别是盐酸二甲双胍。



CN 114126591 A

1.一种连续制造有效成分颗粒的方法,其包括以下阶段:

(a)制造喷雾组合物,具体方式在于,将有效成分以及视情况可能需要的一个或多个助剂溶解或分散在液体中;

(b)在处理室中提供固体微粒;

(c)将由所述喷雾组合物构成的液滴导入所述处理室的喷射区中,所述液体在所述处理室中蒸发;

(d)借助处理气体射流重复导引所述固体微粒经过所述处理室中的喷射的液滴,使得可能已失去部分所含液体的至少一部分液滴接触固体微粒并且通过积聚形成更大的固体微粒;

(e)从所述处理室中取出形式为固体微粒的有效成分颗粒,

其中所述有效成分包括二甲双胍或二甲双胍的酸加成盐、特别是盐酸二甲双胍。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述有效成分是盐酸二甲双胍。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述液体为水。

4.根据上述权利要求中任一项所述的方法,其中所述喷雾组合物还包含粘合剂。

5.根据上述权利要求中任一项所述的方法,其中所述喷雾组合物的干物质含量至少为25wt%。

6.根据权利要求5所述的方法,其中所述干物质含量中有效成分的比例至少为70wt%。

7.根据上述权利要求中任一项所述的方法,其中所述喷雾组合物为悬浮液。

8.根据上述权利要求中任一项所述的方法,其中根据阶段(b),通过将所述喷雾组合物喷射到所述空处理室中以及在所述处理室中蒸发所述液体来提供微粒。

9.根据上述权利要求中任一项所述的方法,其中在阶段(e)中取出达到确定尺寸的微粒。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中将未达到确定尺寸的固体微粒导回到所述处理室中。

11.根据上述权利要求中任一项所述的方法,其中在进行破碎之后将过大的微粒导回到所述处理室中。

12.根据上述权利要求中任一项所述的方法,其中以d_{50}值表示的所述取出的微粒的粒度为100至600μm。

13.一种有效成分颗粒,其根据上述权利要求中的任一项而制成,其中以d_{50}值表示的所述粒度为100至600μm。

14.根据权利要求1至12中的任一项而制成的有效成分颗粒,其配设有用于控释的包衣。

15.根据权利要求14所述的有效成分颗粒,其中所述包衣以某种方式进行控释,从而在回肠和结肠中释放至少60%、优选至少70%、特别是至少80%的有效成分。

16.一种根据权利要求1至12中的任一项方法而制成的用于制造片剂或胶囊的有效成分颗粒的用途。

17.根据权利要求16所述的用途,其中所述片剂或胶囊配设有用于控释的包衣。

18.根据权利要求17所述的用途,其中所述片剂或胶囊在回肠和结肠中释放至少60%、优选至少70%、特别是至少80%的有效成分。

连续制造有效成分颗粒的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种连续制造有效成分颗粒的方法、所述颗粒及其用途。本发明还涉及具有控释的剂型。二甲双胍及其酸加成盐、特别是盐酸二甲双胍用作有效成分。

背景技术

[0002] 在制造和提纯之后，药物有效成分通常呈某种形式，其需要执行多个进一步的再处理步骤，以便将有效成分转化为剂型。有效成分通常特别是不会呈易于配制的微粒形式。

[0003] 必要的再处理步骤包括破碎、研磨、筛分等。通过对有效成分溶液进行喷雾干燥来制造有效成分粉末也是已知的。

[0004] 但是，通常也必须在能制造剂型(例如片剂)之前对有效成分粉末进行进一步加工，因为有效成分的细粒形式具有加工技术上的缺点。这些缺点包括通常缺乏流动性。另一缺点在于，细粉通常具有较差的稳定性。这些细粉倾向于聚集和结块。

[0005] 为了避免此类缺点，通常会提供颗粒。

[0006] 包含有效成分并且视情况包含一个或多个助剂的颗粒可用于制造剂型，具体方式在于，例如将这些颗粒单独或与其他组分一起压成片剂。此外，也可也将含有效成分的微粒以装入胶囊中的方式或以粉末的形式用于混悬液或溶液。这些微粒也可以配设有包衣。

[0007] 已知一系列的制造颗粒的方法。这些方法通常用作成批处理法。使用经预加工的、通常是经研磨和过筛的有效成分。

[0008] 所得颗粒的品质并不总是令人满意，特别是在流动性和稳定性方面。

[0009] 现有技术还包含使用喷动床设备来生产颗粒的建议。由DE 103 22 062 A1已知通过将液体引入喷动床设备的固体流中来制造不同材料的颗粒。然而，所述及的申请既不涉及药物有效成分的特性，也不涉及适用于加工此类物质的条件。

[0010] DE 100 04 939 C1涉及一种用于喷动床设备的可控的气体流入装置。

[0011] WO 2004/108911 A2描述了用于酶颗粒和此类颗粒的制造方法。将喷动床设备用于进行制造。该申请不涉及片剂的制造或颗粒的制成片剂的适宜性。

[0012] WO 2008/110374 A2涉及包含断裂强度大于0.001牛的药物物质的丸剂、制造这些丸剂的方法以及基于此类丸剂的药物制剂。事实表明，可以用甘露醇溶液来制造具有均匀的粒度分布和光滑表面的球形甘露醇丸剂，并且可以通过有效成分分层借助有效成分层对此类丸剂进行包衣。

[0013] 虽然上述文件并未提及二甲双胍，但含有二甲双胍或其酸加成盐、特别是盐酸二甲双胍的剂型的制造是许多专利申请和公开案的主题。

[0014] O.R.Arndt和P.Kleinebudde在AAPS PharmSciTech(2018年7月;19(5):2068-2076)中指出，二甲双胍不宜制成片剂且具有较差的流动性，因此通常在制成片剂之前借助粘合剂进行湿法制粒。但是，由于相关的成本，此方案被认为是不利的。因此，提出了借助滚筒压制而实现的干法工艺。

[0015] US 6 667 054 B2描述了包含盐酸二甲双胍的片剂。这些片剂由盐酸二甲双胍和

甲基纤维素的干混合物制成。

[0016] US 6 117 451描述了一种由结晶盐酸二甲双胍粉末和粉末助剂构成的混合物,其可被直接压成片剂。

[0017] H.Takasaki等人在Results in Pharma Sciences 5(2015)1-7中描述了盐酸二甲双胍的水分活化干法制粒。

[0018] B.S.Barot等人在Acta Pharm.60(2010)165-175中指出,盐酸二甲双胍具有吸湿性且具有稳定性问题,并且描述了通过喷雾干燥开发可直接压缩的盐酸二甲双胍。这使得产品具有近似球形的微粒,这些微粒的直径通常小于50μm。

[0019] 此外,还对从剂型中释放二甲双胍进行了研究,以便确定有效成分应在胃肠道中的哪个部位释放才能达到良好的效果。在此情况下特别是提出,只有在较深的肠段中进行释放才特别有利(H.Schatz,Neue Erkenntnisse zu Metformin(2016)(二甲双胍的新认识)https://www.diabsite.de/aktuelles/nachrichten/2016/160503b.html)。

[0020] 但是,不论所有这些建议如何,仍然需要有所改进的制造含有二甲双胍的剂型的方法。

发明内容

[0021] 因此,本发明的一个目的是提供一种制造有效成分颗粒的连续方法,其中所述有效成分指的是二甲双胍或其酸加成盐、特别是盐酸二甲双胍。所述方法应能在实现可调节的颗粒特性(例如粒径、湿度、堆积密度)的情况下实现较高的产量和较高的产率。

[0022] 另一目的是提供一种能够调节颗粒微粒的粒度的方法。

[0023] 此外,本发明的一个目的是制造含有至少一个有效成分并且具有良好流动性的颗粒微粒。

[0024] 此外,一个目的是提供具有较高稳定性的颗粒。这些颗粒微粒特别是不应聚集或结块。

[0025] 另一目的是提供一种制造半成品的方法,其中所述半成品由一个有效成分和至少一个助剂组成并且优选可被进一步加工成片剂。

[0026] 还有一个目的是提供一种制造片剂的方法。

[0027] 最后,本发明的一个目的是提供具有控释的剂型、特别是仅在较深的肠段(例如回肠或结肠)中释放有效成分的剂型及其制造方法。

[0028] 根据本发明已确定,可以连续制造含有效成分的颗粒,具体方式在于,将包含有效成分的溶液或悬浮液的液滴引入处理室,液体在所述处理室中蒸发,其中借助适当调温的处理气体以某种方式对所述液滴进行导引,使得已处于处理室中的微粒与液滴发生接触,所述液滴包含至少足够多的液体,以便积聚在所述微粒上。

[0029] 因此,根据本发明的连续制造有效成分颗粒的方法包括以下阶段:

[0030] (a)制造喷雾组合物,具体方式在于,将有效成分以及视情况可能需要的一个或多个助剂溶解或分散在液体中;

[0031] (b)在处理室中提供固体微粒;

[0032] (c)将由所述喷雾组合物构成的液滴导入所述处理室的喷射区中,所述液体在所述处理室中蒸发;

[0033] (d)借助处理气体射流重复导引所述固体微粒经过所述处理室中的喷射的液滴，使得可能已失去部分所含液体的至少一部分液滴接触固体微粒并且通过积聚形成更大的固体微粒；

[0034] (e)从所述处理室中取出形式为固体微粒的有效成分颗粒，其中所述有效成分包括二甲双胍或二甲双胍的酸加成盐、特别是盐酸二甲双胍。

[0035] 与在常规喷雾塔中通过喷雾干燥来制造微粒不同，根据本发明，形成的微粒在处理室中循环，直到这些微粒通过溶液或分散体的液滴的重复积聚以及液体的蒸发而达到期望的尺寸。

[0036] 因此，在根据本发明的方法中，可以控制微粒的生长。

[0037] 所得颗粒可被加工成片剂。与已知的颗粒相比，这个颗粒特别是在稳定性和流动性方面具有有所改进的特性。

[0038] 所述颗粒也可以被加工成包衣的剂型、特别是仅在回肠或结肠中释放有效成分的剂型。

附图说明

[0039] 下面参照附图对本发明进行详细说明。

[0040] 图1示意性地示出用于事实根据本发明的方法的设备。

[0041] 图2示出典型的粒度分布。

[0042] 图3示出一个典型样品的显微图像。

[0043] 图4示出另一样品的显微图像。

具体实施方式

[0044] 根据本发明制造的颗粒微粒包含有效成分。这个有效成分包括二甲双胍或其酸加成盐中的一个、特别是盐酸二甲双胍。根据一种实施方式，所述有效成分指的是二甲双胍或其酸加成盐中的一个、特别是盐酸二甲双胍。

[0045] 根据一种实施方式，这些颗粒微粒由有效成分组成。

[0046] 但除了有效成分之外，这些颗粒微粒还可以包含一个或多个助剂。任何药学上合适的助剂都可以用作助剂。特别是使用通常用于制造颗粒和片剂的助剂。示例性助剂是粘合剂、润滑剂、崩解剂和填充剂。

[0047] 优选的助剂是粘合剂。在制成片剂的过程中，粘合剂会促进颗粒微粒的结合。

[0048] 在一种实施方式中，这些粘合剂还会辅助颗粒的形成，特别是在有效成分完全或部分分散在液体中时。

[0049] 示例性粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、羟丙基纤维素(HPC)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。优选是PVP。

[0050] 相对于干物质含量而言，粘合剂例如可以以0.1至10wt％、优选1至7wt％、特别是2.5至5wt％的量使用。

[0051] 在根据本发明的方法中，将喷雾组合物喷射到处理室中。这个喷雾组合物是溶液或悬浮液。

[0052] 任何与有效成分不发生反应或基本不发生反应并且可以在不会或基本上不会导

致有效成分分解的条件下被去除的液体都可以用作用于制造备溶液或悬浮液的液体。

[0053] 优选的液体包含水。所述液体特别是指的是水。

[0054] 喷雾组合物包含有效成分并且视情况包含一个或多个助剂。这个喷雾组合物优选包含较高浓度的有效成分和/或助剂。

[0055] 这个喷雾组合物还可包含未溶解形式的成分。在一种优选的实施方式中，超过一个或多个成分的饱和溶解度，从而存在悬浮液。

[0056] 在喷雾组合物中的干物质含量较高的情况下，需要蒸发较少的液体，以便获得期望的固体微粒，从而实现更高的产量。因此，优选较高的干物质含量。还优选使用悬浮液。

[0057] 喷雾组合物的干物质含量通常为至少25wt％，优选至少40wt％，特别是至少50wt％，尤其优选至少65wt％。

[0058] 在此情况下，干物质含量与相对于喷雾组合物的总质量而言所使用的固体的总质量有关。

[0059] 干物质含量中有效成分的比例通常为至少70wt％，优选至少80wt％，特别是至少90wt％。这个比例可以是100wt％。

[0060] 在根据本发明的方法中，液滴由喷雾组合物构成。由溶液或悬浮液构成的液滴是可流动的。

[0061] 在处理室中，这些液体由于蒸发而失去液体。在此情况下，可以由这些液滴形成较小的固体微粒。

[0062] 但是，根据本发明的方法的特征在于，已处于处理室中的微粒与液滴发生接触，这些液滴包含至少足够多的液体，以便积聚在这些微粒上。在与固体微粒进行接触时，这些液滴必须至少在表面上粘在一起。

[0063] 通过这种积聚可以形成足够大的微粒。

[0064] 为此，重要的是要实现这些微粒的结构，具体方式在于，所提供的、即已经以固体形式引入处理室中的微粒或通过喷射由喷雾组合物构成的微粒反复与喷雾组合物的液滴进行接触，从而形成聚集体。根据本发明生产的固体微粒通常是由彼此牢固连接的小球构成的聚集体。

[0065] 在根据本发明的方法中，这些微粒借助以定义的方式受到导引的处理气体射流在处理室内移动，从而产生循环的固体流。这个固体流进入这个装置的区域(喷射区)中，在这个区域中引入可以积聚在固体微粒上的液滴。

[0066] 根据一种实施方式，已达到期望尺寸的微粒可以离开处理室。较小的微粒留在处理室中，使得这些微粒可以再次与液滴接触。根据另一实施方式，从处理室移除一部分固体微粒。对所移除的材料进行分类，并且可以将较小的微粒导回到处理室中。过大的微粒也可以在破碎之后被导回到这个处理室中。

[0067] 这个处理气体例如可以是空气或惰性气体，例如氮气、二氧化碳或稀有气体。

[0068] 处理气体射流对于物质输送和热输运来说都是必不可少的。根据本发明，以某种方式选择处理气体射流的温度，使得喷射的液滴在形成更大的微粒的情况下与已固化的微粒接触。特别是在处理室中确保这类温度条件，使得产品不会暴露于损害其稳定性的温度条件下，但另一方面通过液体蒸发来确保充分进行干燥。

[0069] 处理气体射流的温度通常在60至100℃的范围内。产品温度通常为30至60℃。

[0070] 处理气体射流的温度优选在70至90℃的范围内。产品温度优选为35至50℃。

[0071] 在一种特别优选的实施方式中，处理气体温度为80℃，产品温度为40℃。

[0072] 根据本发明，使由喷雾组合物构成的液滴与固体微粒在喷动床中彼此接触。喷动床指的是完全流化的固体微粒处于时间上稳定的闭合固体流中。借助以定义的方式被导引的处理气体射流产生喷动床。在喷动床内划分有三个流化状态或区域。在第一区域或喷出区中，在以定义的方式被导引的处理气体射流的作用下对固体微粒进行加速，其中这些微粒在这个区域中沿处理气体射流的流动方向移动。通常垂直向上地导引处理气体射流。因此，在喷动床的喷出区中，主要是出现垂直的上升流。在随后的第二区域或喷泉区中，这些微粒会改变其流动方向。主要是产生横向流。最终，这些微粒进入第三区域或回流区。然后这些微粒在该处向下移动，直到这些微粒最终回到以定义的方式被导引的处理气体射流的影响中并在第一区域中再次被这个处理气体射流携带。在这个回流区中，这些微粒通常在重力的影响下移动。

[0073] 可以通过双组分和多组分喷嘴对喷雾组合物进行喷射。此外，也可以通过压力喷嘴进行喷射。作为替代方案，可以通过旋转喷雾器、射束切割器、超声波滴灌和本领域技术人员已知的其他装置来滴下液滴。

[0074] 根据本发明，通过将喷雾组合物的液滴喷射到处理室中并对这些液滴进行干燥，可以由固体微粒形成晶种，然后使这些晶种与其他液滴接触，以便形成期望尺寸的微粒。作为替代或补充方案，在这个方法中，可以从外部馈入固体微粒。例如可以将从过程中移除的过小的微粒作为晶种材料导回到处理室中。从过程中移除的过大微粒或团聚体可以被任何破碎设备破碎并作为晶种材料被导回到处理室中。

[0075] 从处理室取出按照根据本发明的方法形成的微粒。例如可以在从横向流到向下的固体流的过渡区域中，对处理室中的成品进行材料去除或者将材料输送到另一下游处理室中。根据一种实施方式，从处理室排出的颗粒不被分类。根据另一实施方式，以通过一个或多个筛分设备进行分类的方式移除从处理室排出的颗粒。

[0076] 例如可以借助如在DE 103 22 062 A1中所描述的装置来实施根据本发明的方法。该申请的内容通过引用成为本申请的主题。

[0077] 优选使用如附图所示的装置来实施根据本发明的方法。下面将对此进行详细说明。

[0078] 将处理气体10(通常是加热的空气)馈入具有矩形横截面9和限制侧壁5的送风腔17。处理气体10分布在送风腔17中并以气体射流2的形式通过气孔1进入处理室8。通过偏转部件3将优选水平进入间隙1的处理气流优选向上偏转至处理室8中，这个处理气流作为一种自由射流流入设备中。此外，设备横截面可以可选地在扩展区14中增大，使得处理气流的速度向上不断降低。这个气体作为废气11在扩展区14上方通过排风部件19离开这个设备，可以可选地将除尘系统(例如过滤器滤芯或织物过滤元件)集成到这个排风部件中。

[0079] 在处理室8中存在大量被处理气体射流向上携带的微粒。可以在开始这个过程时将固体微粒引入处理室中；但是，也可以通过由喷射的喷雾组合物产生固体微粒来开始这个过程。

[0080] 在处理室8的上部区域以及位于其上方的扩展区14中，气体速度降低，使得向上流动的微粒侧向地从气体射流23逸出并落回到处理室8中。处理室8在下部区域中由倾斜的侧

壁29界定。由于这个侧向倾斜，在重力的作用下通过回流区24朝进气间隙1的方向输送这些微粒，然后在该处，这些微粒又被处理气体携带到处理室8中。

[0081] 通过这个机制形成非常均匀的固体循环15，其由上升流和朝处理气体入口方向的回流构成。借此，即使在处理室8中具有极少量的微粒的情况下，在偏转部件3上方的核心区中也存在较大的颗粒密度。在这个区域中布置一个或多个喷雾嘴7，其以与处理气体射流对齐的方式向上喷射并且用于引入喷雾组合物。

[0082] 核心区中的较高的粒子负载在喷射区22中为传热和传质提供了非常有利的条件。喷雾组合物通过蒸发迅速失去液体。通过已处于处理室中的固体微粒与喷雾组合物的可能已失去一部分所含液体的液滴的接触，形成较大的微粒和微粒聚集体。

[0083] 处理气体可以从处理室8排出一部分粒子以及细料和灰尘作为载有固体的废气20。可以将可选地集成在排风部件19中的过滤系统或位于在这个设备下游的除尘设备用于分离这些微粒。在采用集成式除尘设备25的情况下，例如可以使用压缩空气脉冲18，以便将截住的粒子作为分离的固体21导回到处理室8中。

[0084] 与具有集成式过滤设备的流化床设备相比，通过以下方式简化灰尘的导回：向上的处理气流基本上是局部受限的，因此，待导回的微粒可以在气体射流外部安全地下沉。通过进气间隙1附近的拉动效应补充性地促进了这个机制。作为替代方案，可以将与废气分离的微粒导回到处理室8中。为此，在倾斜侧壁29的下部区域中可以布置有不同的馈线26。由于进气间隙1附近的处理气体射流的较大速度，较细的粒子被吸入并且被馈送至喷射区22，这些粒子在该处被喷雾组合物润湿并参与生长过程。

[0085] 可选地安装的导板16稳定粒子循环。

[0086] 为了实现连续过程控制，可以可选地为这个设备配备用于固体的不同的输入系统13。这样例如就可以将粒子馈送至这个过程，可以通过破碎例如(过大的)颗粒获得这些粒子以及/或者这些粒子由过小的颗粒组成。然后，这些微粒用作造粒晶种或起动填充物以缩短调试时间。此外，在此可以将固体形式的添加剂加入这个过程中，应将这些添加剂嵌入这些颗粒中。

[0087] 此外，还可以为这个设备配备排放机构4，以便能够从处理室8取出粒子。这一点例如可以通过溢流部或容积式排放机构(例如旋转阀)或重力筛分机(例如载有筛分气体的锯齿形筛分机或立管筛分机)来完成。

[0088] 可选地，可以在处理室8中，但优选在回流区24的区域中，将机械设备27安装在倾斜的壁部上，以便通过破碎产生足够细的材料作为用于颗粒形成过程的晶种。此外，可以可选地将回流区24用于定位加热器或其他传热装置28。这个设备壁例如可以以双壁的方式实施，以便例如在使用液体或气体热载体来对壁部进行加热或冷却。这样就能设定最佳的表面温度。

[0089] 可以可选地将喷雾嘴6布置在处理室8或位于其上的设备部件(即扩展区14和排风部件19)中，这些喷雾嘴优选向下喷射，但也部分向上喷射。在此，也可以喷射液体制剂，以便例如通过喷雾干燥/喷雾固化在设备中产生造粒晶种。作为替代方案，可以通过一些喷射装置6和7喷射液体形式的添加剂或其他组分，进而将其均匀地嵌入颗粒结构中。在喷雾嘴7穿过加载温度的送风腔17时，可以可选地为导液部件配设隔离装置或不同的冷却或加热系统12，以防止损坏液体制剂。

[0090] 根据本发明的工艺的优点是结构非常简单，这个结构将较高的操作可靠性和对故障的不敏感性与非常好的清洁方案结合在一起。借此特别是在更换产品时的制药和卫生要求方面实现了有所改进的生产条件。

[0091] 此外，另一优点是所使用的有效成分在进一步加工之前不需要进行研磨。在掺入制片助剂之后，可以进一步加工成片剂。

[0092] 根据本发明的方法允许以较高的产率来制造颗粒。实际上不会出现有效成分的损失，因为细粒的材料可被导回到这个过程中或者在进行内部分级的情况下甚至完全不被排出。

[0093] 本发明还涉及根据本发明而制造的颗粒。按照根据本发明的方法获得这些颗粒，并且这些颗粒的d_{50}为100至600μm，优选150至500μm。

[0094] 除此之外或与此无关地，这些颗粒的堆积密度为0.400至0.900g/ml，优选0.500至0.600g/ml。

[0095] 根据本发明的产品是可流动的。

[0096] 根据本发明的产品具有较高的稳定性。特别是在储存过程中不会发生聚集或结块。

[0097] 还可以将以如上方式获得的颗粒进一步加工成具有控释的剂型。此类剂型特别是包括只有在较深的肠段(例如回肠或结肠)中才会释放有效成分的剂型。

[0098] 根据一种实施方式，颗粒微粒配设有一个或多个功能性包衣用于控制有效成分的释放。适当选择的包衣只有在小肠的远侧部分(回肠)和随后的结肠中才会溶解。这些包衣以某种方式控制有效成分的释放，从而在回肠和结肠中释放至少60％、优选至少70％、特别是至少80％的有效成分。

[0099] 例如可以借助Wurster工艺来施加这类包衣。

[0100] 合适的包衣材料是聚合物组合物、特别是形成肠溶包衣的聚合物组合物，这些肠溶包衣在高于6.5、例如高于6.8以及特别是高于7.0的pH值下溶解。

[0101] 通过聚合丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯类而获得的聚合物是合适的。

[0102] 优选的聚合物是市售的名为Eudragit®S 100(粉末)和Eudragit®S 12.5(有机溶液)的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)以及市售的名为Eudragit®FS 30D(水性分散体)的聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1。

[0103] 这些聚合物可以单独使用或与其他聚合物(例如其他Eudragit®类型)组合使用，以便设置期望的释放性能。

[0104] 可以将常用的助剂和添加剂与这些聚合物混合。

[0105] 作为对颗粒微粒进行包衣的替代方案，还可以提供具有控释的剂型，具体方式在于，将按照根据本发明的方法获得的颗粒微粒加工成片剂或将其填充到胶囊中，然后为这些颗粒微粒配设一个或多个包衣。就这些包衣而言使用上述信息。

[0106] 以某种方式从包衣的片剂或胶囊中进行释放，从而在回肠和结肠中释放至少60％、优选至少70％、特别是至少80％的有效成分。

[0107] 研究方法

[0108] 借助光学图像评估系统Camsizer XT(Retsch)来进行颗粒分析。CAMSIZER XT利用

数字图像处理原理。分散的粒子流通过两个LED频闪光源。由两台数码摄像机来检测粒子的阴影投影。粒径被确定为微粒投影的最大弦的实测移动的最短弦。

[0109] 可以通过累积值Q3(x)来表征粒子群,这个累积值表示小于x的微粒相对于微粒总体积的百分比体积分数。值d_{50}表示Q3(x)为50%时的值x。

[0110] 借助水分测定仪Sartorius MA100(卤素聚光灯;105℃并且自动关断)来测定产品的水分含量。根据本发明的颗粒的水分含量通常小于1wt%。

[0111] 对于样品的光学评估,借助AXIO显微镜(蔡司)进行记录。

[0112] 为了进行材料鉴定,借助X射线衍射仪D2 Phaser(Brucker)来测量试样。

[0113] 在玻璃量筒中测量堆积体积/堆积密度。将样品小心地装入量筒中。不得进行压缩(敲击或碰撞)。

[0114] 在测定量筒中的堆积体积/堆积密度之后,在量筒中机械地振实同一样品(振实体积计ERWEKA SVM 20)并再次读取体积。这一直持续到实际上不再观察到进一步的体积变化为止。

[0115] 根据质量和堆积或振实体积的测量值计算出堆积密度和捣鼓密度。

[0116] 休止角是在从漏斗自由流动的产品在底座上形成锥体时产生的流动倾斜角。借助滴流测试仪RTG01进行测定。

[0117] 实例

[0118] 结合具体的应用实例对本发明进行说明,但不会以任何方式加以限制。

[0119] 实例1-喷雾组合物的制造

[0120] 待加工的盐酸二甲双胍完全结块成大块。首先必须将大块有效成分破碎成小块,然后借助转子-定子磨机对其进行进一步粉碎。

[0121] 由此制成蒸馏水中的干物质含量为50%的悬浮液。借助叶片式搅拌器对这个悬浮液进行搅拌,然后使其通过500μm的筛子,以防止喷嘴堵塞。在此情况下确定悬浮液中仍存在较粗的成分。借助Ultra Turrax T-50(IKA)以10,000转/分钟的速度再次搅拌悬浮液10分钟。以下试验的所有悬浮液均以相同方式制备。

[0122] 在进一步的试验中,制造了盐酸二甲双胍的溶液。可以获得干物质含量为28%的水溶液。为此还必须使用Ultra Turrax。

[0123] 实例2-在不添加助剂的情况下制造盐酸二甲双胍产品

[0124] 在具有喷动床嵌件的实验室系统中连续进行造粒试验。

[0125] 借助底部喷雾嘴(双组分喷嘴;喷嘴空气温度未加热)对喷雾组合物进行雾化。

[0126] 将干物质含量为28%的盐酸二甲双胍水溶液喷入设备中。

[0127] 借助软管泵将喷雾组合物从储存容器(5升容器;未加热)输送至喷嘴。

[0128] 在喷动床上方布置有过滤器。定期通过压缩空气脉冲对这些过滤器进行清洁,以使得灰尘留在处理室中。

[0129] 通过调速的排风机输送处理空气。使用电加热盘管来加热空气。

[0130] 借助锯齿形筛分机中的空气流来调节产品排放,从而在稳定的操作条件下,将等量的干物质作为无尘颗粒排出,借助喷雾组合物对这个颗粒进行馈送。

[0131] 将筛分机中的细尘送回到处理室中。

[0132] 根据所描述的方法,可以从溶液中获得由100%的有效成分组成的有效成分丸剂。

[0133] 这个过程非常稳定。

[0134] 首先,产生较小的粒子(样品A;d_{50}=123.2μm)。

[0135] 然后降低喷雾压力并提高喷雾速率,以便促进粒子生长。然后可以生产更大的粒子(样品B;d_{50}=300.9μm)。

[0136] 实例3-PVP和粒度

[0137] 就这个实例而言,制造了盐酸二甲双胍在水中的悬浮液,其中含有5wt%的PVP巴斯夫聚维酮K-30(Kollidon K-30)(基于干物质而言)。这个悬浮液的干物质含量为51.3%。这个过程从先前试验的其余层开始。

[0138] 使用了2.0mm的喷嘴。在喷雾期间对悬浮液进行搅拌。

[0139] 从处理室排出的产品的d_{50}为197.6μm。

[0140] 随后降低喷雾压力并提高喷雾速率,以便促进粒子生长。交换层物质之后排出的产品的d_{50}为423.6μm。

[0141] 图2示出了产品的粒度分布。图3示出了样品的显微图像。所得的产品粒子为由彼此牢固连接的小球构成的聚集体。

[0142] 可以生产PVP含量为5%的不同粒径的最终产品。

[0143] 实例4-产量

[0144] 在这个测试中,应进一步优化这个过程。为此,尝试以更高的浓度对盐酸二甲双胍和PVP在水中的悬浮液进行浓缩。获得干物质含量为69.4%的悬浮液。相对于干物质含量而言,悬浮液中PVP的含量又是5%。

[0145] 尽管粘度较高,但仍可以对这个悬浮液进行喷射。由于必须蒸发的水的量更少,因此可以实现产量的大幅增加(在实例3中为1.3kg/h;在本实例中为2.9kg/h)。

[0146] 首先,再次生产较小的粒径(d_{50}=186.8μm)。然后制造更大的粒子(d_{50}=475.3μm)。可以在不会出现喷嘴堵塞或其他问题的情况下结束这个过程。

[0147] 实例5-粘合剂含量的变化

[0148] 就这个试验而言,PVP含量从5%减少到2.5%(相对于干物质而言)。维持悬浮液的浓度(68.8%)。在交换层物质之后,首先制造较小的微粒(d_{50}=184.7μm),然后制造更粗的微粒(d_{50}=269.2μm)。

[0149] 针对另一试验,再次制造悬浮液(干物质含量为70.2%)。这次只添加了1%的PVP(相对于干物质而言)。在此,首先也再次生产较小的粒径(d_{50}=165.3μm)。而后制造更大的粒子(d_{50}=230.5μm)。

[0150] 因此,可以再次制造不同尺寸的微粒。

[0151] 实例6-流动性

[0152] 测定了不同的参数,这些参数允许得出关于产品流动性的推论。

[0153] 在测量时对纯有效成分进行略微解聚,从而完全可以进行研究。

[0154] Hausner系数被测定为振实密度与堆积密度的比率。就接近1的值而言,可以预期良好的定量精度;就远高于1的值而言,定量精度可能与振动有关。在当前情况下,与原材料相比,根据本发明的样品的Hausner系数的缩小表明定量精度的提高。

[0155] 根据公式100x(堆积体积-振实体积)/堆积体积来测定卡尔指数。卡尔指数较小表示流动性能更好。小于15的值表示自由流动的产品。

[0156] 较小的休止角表示良好的流动性能。

[0157] 表1

[0158]

样品	堆积体积	称量	堆积密度	振实体积	振实密度	Hausner系数	卡尔指数	休止角
	ml	g	g/ml	ml	g/ml			°
95 % 二甲双胍/5 % PVP	174	98.9	0.568	163	0.607	1.067	6.322	6.22
97,5 % 二甲双胍/ 2,5 % PVP	168	100	0.595	156	0.641	1.077	7.143	6.11

[0159] 实例7-稳定性

[0160] 在室温下将根据本发明的样品储存在密封塑料袋中3个月。保持了良好的流动性。

[0161] 实例8-片剂的制造

[0162] 使用如在前述实例中的某些中所获得的盐酸二甲双胍产品来制造片剂。

[0163] 所使用的盐酸二甲双胍产品的组成和特性见下表2：

[0164] 表2

[0165]

产品	PVP含量	d_{50}	堆积密度	残留水分
P1	5%	197.6μm	n.b.	0.71%
P2	5%	423.6μm	0.510g/ml	0.69%
P3	2.5%	184.7μm	0.582g/ml	0.29%
P4	2.5%	269.2μm	0.529g/ml	0.38%
P5	-	123.2μm	0.851g/ml	0.23%
P6	-	300.9μm	n.b.	1.06%

[0166] 为了制造片剂混合物，将1000质量份的盐酸二甲双胍产品与3质量份的作为脱模剂的硬脂酸镁和31质量份的作为崩解剂的交联羧甲基纤维素钠(AcDiSol®)混合。

[0167] 使用Fette(102i)的冲头直径约为10mm的压片机来制造双凸面片剂。填充深度为9mm。以每小时10,000片的速度工作。

[0168] 进一步的参数在下表3中给出。

[0169] 表3

[0170]

编号	产品	基边高度 mm	预压制力 kN	基边高度 mm	主压制力 kN	质量 mg
T1.1	P1	4.7	3	4.2	6.8	382
T1.2	P1	5.2	1.4	4.7	3	381
T1.3	P1	4.3	4	3.8	9.4	372
T2.1	P2	4.7	1.4	4.2	3	346
T2.2	P2	4	2.5	3.5	6.7	328
T2.3	P2	3.5	4.6	3.2	9.3	320
T3.1	P3	4.2	4	3.75	9.1	370

[0171]

编号	产品	基边高度 mm	预压制力 kN	基边高度 mm	主压制力 kN	质量 mg
T3.2	P3	4.3	3	3.85	7	376
T3.3	P3	4.7	1.6	4,3	3.1	359
T4.1	P4	4.9	1.5	4.5	3	373
T4.2	P4	4	4	3.5	9	350
T4.3	P4	3.9	2.7	3.5	6.2	332
T5.1	P5	5.5	3.3	5	7.2	453
T5.2	P5	5.2	4.4	4.7	10.5	445
T6.1	P6	4.9	3.8	4.4	11	442
T6.2	P6	5	1.3	4.5	4.7	414

[0172] 在所有情况下都可以获得具有可接受的崩解时间的片剂。

[0173] 实例9-包衣颗粒微粒的制造

[0174] 包衣颗粒微粒由盐酸二甲双胍颗粒制成。这个包衣确保有效成分主要在回肠和结肠中释放。

[0175] 示例性包衣悬浮液的配方：

[0176]

EUDRAGIT® FS 30 D（可从德国达姆施塔特的 Evonik Roehm GmbH 购得）	2000 g
滑石粉（可从德国达姆施塔特的 Merck KGaA 购得）	300 g
柠檬酸三乙酯（TEC）（可从美国格林斯伯勒的 Vertellus Inc. 购得）	37.5 g
水（脱矿物质）	2350 g

[0177] 为了制造包衣悬浮液，使用叶片式搅拌器(IKA GmbH&Co.KG，德国施陶芬)将EUDRAGIT®FS 30D、滑石粉和TEC混合。使这个悬浮液通过0.1mm的筛。

[0178] 这个悬浮液具有20.0%的固体含量和12.8%的聚合物含量。

[0179] 通过流化床工艺将这个悬浮液施加到盐酸二甲双胍颗粒(d_{50}＝350μm)上。为此，使用具有1.2mm的喷嘴(顶喷)和2bar的雾化空气压力的流化床设备Glatt GPCG 1(Glatt GmbH，德国宾岑)。进一步的过程参数是7-10g/min/kg的喷雾速率、38-40℃的入口空气温度和26-30℃的出口温度。

[0180] 将悬浮液喷入，直至相对于所使用的盐酸二甲双胍颗粒而言施加了30.0wt%的聚合物。

[0181] 随后在设备中对最终产品干燥。为了防止团聚，在干燥前加入0.5%的Aerosil® 200(热解二氧化硅)。

[0182] 附图标记表

[0183] 1 气孔

[0184] 2 气体射流

[0185] 3 偏转部件

[0186] 4 排放机构

[0187] 5 侧壁

[0188] 6 朝任意方向喷射的喷雾嘴

[0189] 7 向上喷射的喷雾嘴

[0190] 8 处理室

[0191] 9 处理阶段的横截面

[0192] 10 处理气体

[0193] 11 废气

[0194] 12 具有冷却或加热系统的隔离装置

[0195] 13 输入系统

[0196] 14 扩展区

[0197] 15 固体循环

[0198] 16 导板

[0199] 17 送风腔

[0200] 18 压缩空气脉冲

[0201] 19 排风部件

[0202] 20 载有固体的排风

[0203] 21 被分离且被导回的固体

[0204] 22 喷射区

[0205] 23 从气体射流排出的粒子

[0206] 24 回流区

[0207] 25 除尘设备

[0208] 26 馈线

[0209] 27 用于破碎的机械设备

[0210] 28 传热装置

[0211] 29 侧壁

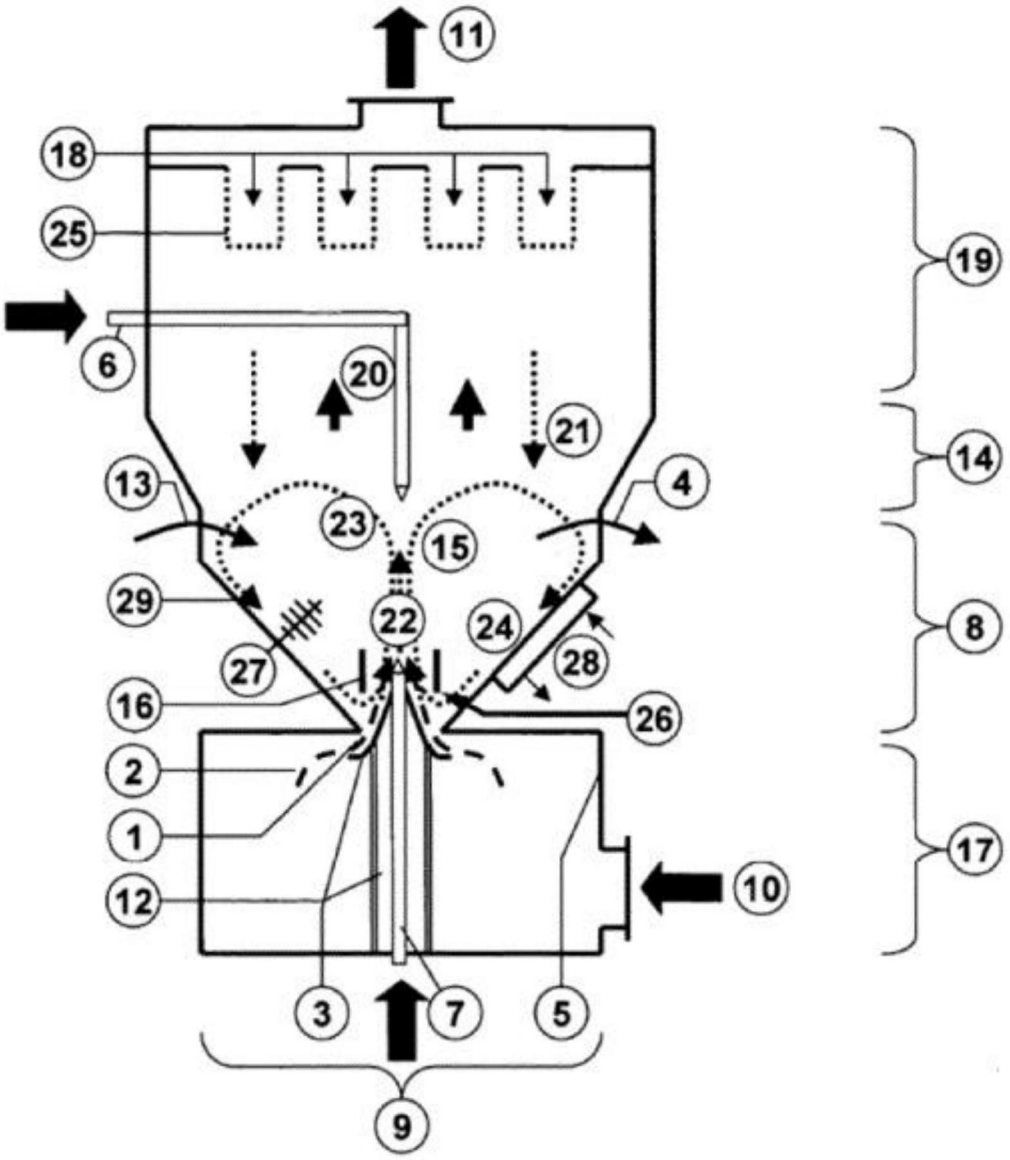


图1

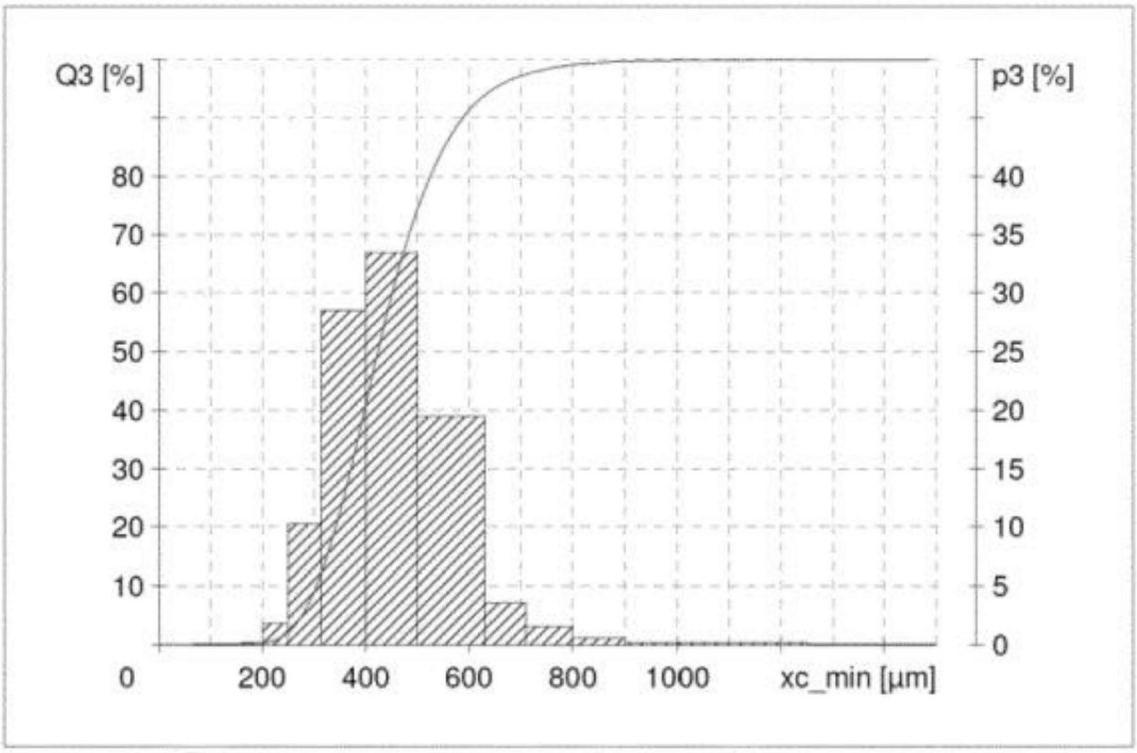

Q3 [%]
p3 [%]
80
70
60
50
40
30
20
10
0
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
200
400
600
800
1000
xc_min [µm]

图2

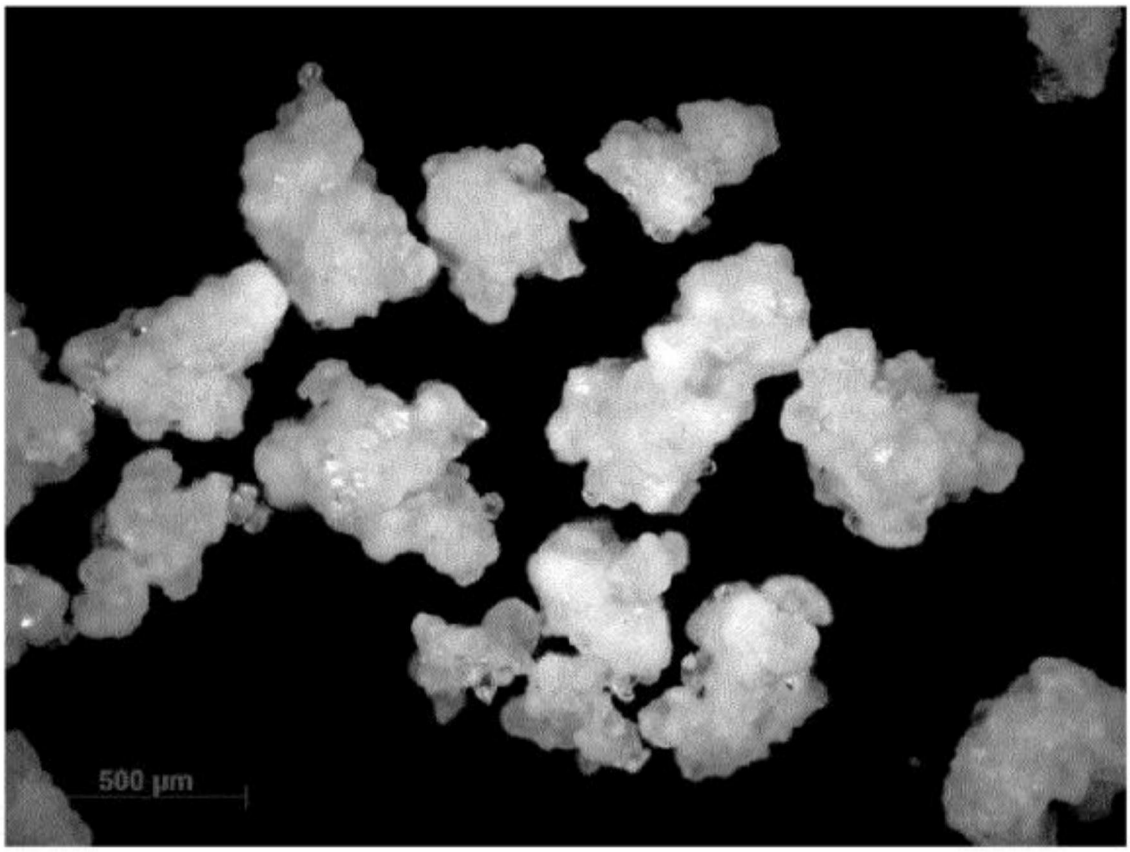


图3

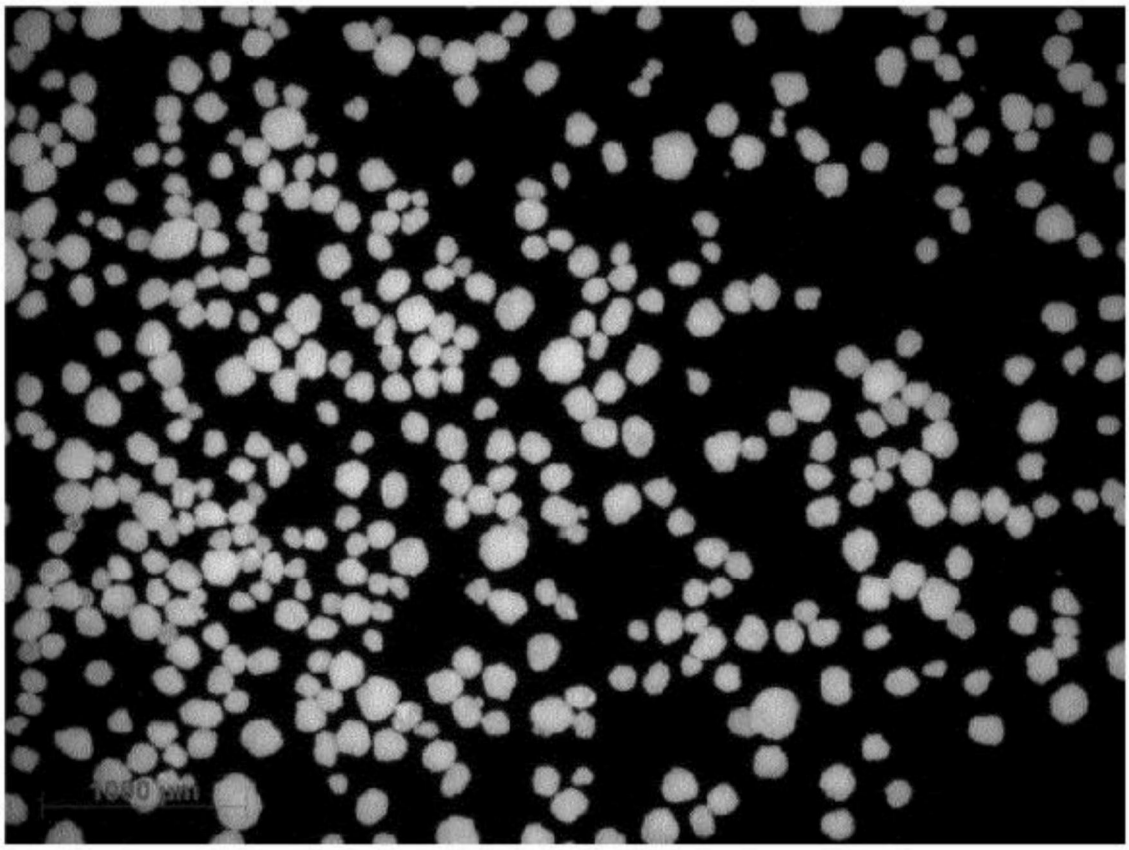


图4