

[19]中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95194045.7

[51] Int. Cl⁷

C08L 89/00 C08L 5/04

C08L 1/26 C08K 5/15

C08K 3/34 A61K 9/28

A61K 9/30 A61K 9/42

A61K 9/34 A61K 9/36

[45]授权公告日 2003 年 1 月 1 日

[11]授权公告号 CN 1097619C

[22]申请日 1995. 7. 12 [21]申请号 95194045. 7

[30]优先权

[32]1994. 7. 12 [33]GB [31]9414045. 6

[32]1995. 6. 6 [33]US [31]08/466, 939

[86]国际申请 PCT/US95/08690 1995. 7. 12

[87]国际公布 WO96/01874 英 1996. 1. 25

[85]进入国家阶段日期 1997. 1. 9

[73]专利权人 伯温德药品服务公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 马丁·菲利普·乔丹

[56]参考文献

US3997674 1976. 12. 14

US4229360 1980. 10. 21 A23J7/00

US4341563 1982. 7. 27

US5206030 1993. 4. 27

WO93/16229A 1993. 8. 19

审查员 朱 芳

[74]专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 王维玉

权利要求书 4 页 说明书 9 页

[54]发明名称 隔潮膜涂层组合物及其生产方法以及
涂层制品

[57]摘要

一种用于对药片等形成隔潮膜包衣的干状隔潮膜涂层组合物,含有聚乙烯醇、大豆卵磷脂以及可选择的助流剂、着色剂和/或悬浮剂。一种用于对药片等形成隔潮膜包衣的液体涂层溶液或分散体,含有聚乙烯醇、大豆卵磷脂、水以及可选择的助流剂、着色剂和/或悬浮剂。一种用隔潮膜涂料涂敷药片等的方法,包括形成含有聚乙烯醇、大豆卵磷脂、水和可选性助流剂、着色剂和/或悬浮剂的用于药片等形成隔潮膜包衣的液体涂层溶液或分散体,将涂层溶液或分散体施加于片剂上,在片剂上形成膜状包衣,并且干燥片剂上的膜状包衣。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种用于对药片形成隔潮膜包衣的干状隔潮膜涂层组合物，含
有
5 聚乙烯醇；
大豆卵磷脂；和
所述聚乙烯醇占组合物的 20.0%-99.8%（重量），以及所述大豆
卵磷脂占组合物的 0.2%-10.0%（重量）。
- 10 2. 权利要求 1 的涂层组合物，其中聚乙烯醇占组合物重量的
30.0%-99.0%（重量），且大豆卵磷脂占组合物重量的 1.0%-6.0%（重
量）。
- 15 3. 权利要求 1 或 2 的涂层组合物，还含有助流剂。
4. 权利要求 3 的组合物，其中助流剂占组合物重量的 0.0%以上-
40.0%（重量）。
- 20 5. 权利要求 3 的组合物，其中助流剂占组合物重量的 14.0%-
25.0%（重量）。
6. 权利要求 3 的涂层组合物，其中助流剂是滑石、锻制二氧化硅、
乳糖或淀粉。
- 25 7. 权利要求 1 -6 中任一所述的涂层组合物，还含有着色剂。
8. 权利要求 7 的涂层组合物，其中着色剂占组合物重量的 0.0%
以上-60.0%（重量）。
- 30 9. 权利要求 7 的涂层组合物，其中着色剂占组合物重量的
25.0%-40.0%（重量）。
10. 权利要求 7 的涂层组合物，其中着色剂是任何食用色素、遮
光剂或染料。
- 35

11. 权利要求 1-10 中任一所述的涂层组合物, 还含有用于稳定涂层分散体的粘度调节剂。

5 12. 权利要求 11 的涂层组合物, 其中粘度调节剂占组合物重量的 0.0%以上-2.0% (重量)。

13. 权利要求 11 的涂层组合物, 其中粘度调节剂占组合物重量的 0.15%-1.0% (重量)。

10 14. 权利要求 11 的涂层组合物, 其中粘度调节剂是黄原胶。

15 15. 权利要求 11 的涂层组合物, 其中粘度调节剂是羟丙基甲基纤维素、藻酸盐、羟丙基纤维素、天然树胶、羧甲基纤维素、或其混合物。

16. 权利要求 1 的涂层组合物, 其中聚乙烯醇占组合物重量的 30.0%-99.0 (重量), 大豆卵磷脂占组合物重量的 1.0%-6.0% (重量); 并且还包含助流剂、着色剂、用于稳定涂层分散体的粘度调节剂; 助流剂占组合物重量 14%-25% (重量), 着色剂占组合物重量的约 25.0%-
20 40.0% (重量), 粘度调节剂占组合物重量的 0.15%-1.0% (重量); 助流剂是滑石、锻制二氧化硅、乳糖或淀粉, 着色剂是任何食用色素、遮光剂或染料, 粘度调节剂是黄原胶、羟丙基甲基纤维素、藻酸盐、羟丙基纤维素、天然树胶、羧甲基纤维素、或其混合物。

25 17. 一种用隔潮膜涂料涂敷药片的方法, 包括:

将根据权利要求 1-16 任一项的涂层组合物成分混合在水中, 形成涂层水溶液 / 分散液;

将涂层溶液 / 悬浮液施加于药片上, 在药片上形成薄膜状包衣, 和干燥所述药片上的薄膜状包衣。

30 18. 一种用于对药片形成隔潮膜包衣的液体隔潮膜涂层组合物, 含有

聚乙烯醇;

大豆卵磷脂; 和

35 水;

所述聚乙烯醇占干状组合物成分的 20.0%-99.8% (重量), 以及所述大豆卵磷脂占干状组合物成分的 0.2%-10.0% (重量)。

5 19. 权利要求 18 的液体隔潮膜涂层组合物, 其中聚乙烯醇占组合物重量的 5.0%-40.0% (重量), 且大豆卵磷脂占组合物重量的 0.04%-4.0% (重量)。

10 20. 权利要求 18 的液体隔潮膜涂层组合物, 其中聚乙烯醇占组合物重量的 7.0%-12.0% (重量), 且大豆卵磷脂占组合物重量的 0.3%-0.5% (重量)。

21. 权利要求 18-20 任一所述的液体隔潮膜涂层组合物, 还含有助流剂。

15 22. 权利要求 21 的液体隔潮膜涂层组合物, 其中助流剂占组合物重量的 0.0%以上的-16.0% (重量)。

20 23. 权利要求 21 的液体隔潮膜涂层组合物, 其中助流剂占组合物重量的 3.0%-5.0% (重量)。

24. 权利要求 21 的液体隔潮膜涂层组合物, 其中助流剂是滑石、锻制二氧化硅、乳糖或淀粉。

25 25. 权利要求 18-24 任一所述的液体隔潮膜涂层组合物, 还含有着色剂。

26. 权利要求 25 的液体隔潮膜涂层组合物, 其中着色剂占组合物重量的 0.0%以上-24.0% (重量)。

30 27. 权利要求 25 的液体隔潮膜涂层组合物, 其中着色剂占组合物重量的 4.8%-8.0% (重量)。

35 28. 权利要求 25 的液体隔潮膜涂层组合物, 其中着色剂是任何食用色素、遮光剂或染料。

29. 权利要求 18-28 任一所述的液体隔潮膜涂层组合物, 还含有

用于稳定涂层分散体的粘度调节剂。

30. 权利要求 29 的液体隔潮膜涂层组合物，其中粘度调节剂占组合物重量的 0.0%以上-0.8% (重量)。

5

31. 权利要求 29 的液体隔潮膜涂层组合物，其中粘度调节剂占组合物重量的 0.07%-0.12% (重量)。

10

32. 权利要求 29 的液体隔潮膜涂层组合物，其中粘度调节剂是黄原胶、羟丙基甲基纤维素、藻酸盐、羟丙基纤维素、天然树胶、羧甲基纤维素、或其混合物。

15

33. 权利要求 18-32 任一所述的液体隔潮膜涂层组合物，其中水占组合物重量的 60.0%-95.0% (重量)。

34. 权利要求 18-32 任一所述的液体隔潮膜涂层组合物，其中水占组合物重量的 75.0%-85.0% (重量)。

20

35. 一种涂敷有使用根据权利要求 1-16 中任一权利要求涂层组合物制成的隔潮膜包衣的药片。

36. 一种涂敷有使用根据权利要求 18-34 中任一权利要求液体隔潮涂层组合物制成的隔潮膜包衣的药片。

隔潮膜涂层组合物及其生产方法以及涂层制品

5

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及对诸如药片的基料涂层，具体说，本发明涉及用起隔潮作用的包衣对上述基料进行涂敷的涂层。

10

2. 现有技术的描述

许多医药用基料及其制成的药剂在贮存过程中由于和从空气中吸收的潮湿成份接触而产生降解。为防止这种降解，常常需要将这些对潮湿敏感的药剂包装入专门容器中，限制药剂暴露在大气中。

15

在气候非常潮湿的地区，进行专门的包装无法对潮湿降解起到完全满意的补偿。

20

除了需要专门包装，或者由这种包装提供增强潮湿保护的作用外，就固体药剂如片剂、胶囊剂和颗粒剂而言，可以通过涂敷用来降低药剂空气吸潮率的材料来实现。先前已有人从事这种类型的隔潮包衣研究与开发。要求隔潮包衣具有隔潮特征的传统方式是使用可溶于有机溶剂或相对不溶于水的聚合物。该方法的缺点是 1)应用这种水不溶性聚合物材料要么需要使用有机溶剂，要么使用不易含水的聚合物分散技术， 2)摄入时，包衣的低水溶性导致体内药剂分解时间延长，结果片剂中药性成分的活性受到延迟或降低。

25

30

以前曾有人建议使用聚乙烯醇聚合物即 PVA 作为隔潮包衣。但是，在制作包衣时为使它们较经济地使用，将其制成分散体，聚合物在水中具有足够快的速率形成溶液，其粘性阻碍了聚合物的实际使用。使用 PVA 的另一个问题是鉴别或者选择增塑剂，使其无法兼顾最终包衣的隔潮特性。

发明概述

35

制作干粉状隔潮涂层组合物，形成用于药片剂的隔潮膜状包衣，该组合物含有与大豆卵磷脂结合的聚乙烯醇，以及一种或多种下述增强最

终所得膜状包衣所需涂敷特性的成分：助流剂、着色剂和悬浮剂，或者不含这些成分。

5 制作本发明隔潮膜涂层粉末组合物的方法包括以下步骤：混合聚乙烯醇和大豆卵磷脂，并且选择性地和下列助流剂、着色剂及悬浮剂中的一种或多种成分混合，直至产生均匀的干粉混合物。优选将聚乙烯醇和大豆卵磷脂混合物，或者如果涂层组合中可包含下列助流剂、着色剂及悬浮剂中任何一种成分在内的话，将聚乙烯醇和大豆卵磷脂及任一种上述成分的混合物进行碾磨。所得的干粉涂层组合物可易溶于或分散于冷水，形成随时可以在 45 分钟内使用的液体涂层溶液或分散液。

15 制作本发明干状可食膜涂层组合物的另一方法包括使用任何一种下述方法将加工成颗粒状的各成份制成混合物，形成颗粒状涂层组合物：湿法块化、流化床造粒、喷雾造粒以及干压紧、滚式压紧或压制。

20 本发明还包括用于形成隔潮膜状包衣的液体涂层溶液或分散液，含有混合于水中的聚乙烯醇、大豆卵磷脂、可选的助流剂、可选的着色剂、以及可选的悬浮剂。

25 制作本发明液体涂层分散液的方法包括将干粉涂层组合物、颗粒涂层组合物分散于热水或冷水中，或者将涂层组合物的各个成份分别地分散于热水或冷水中，和 / 或碾磨和 / 或搅拌至产生具有所需适当粘度的均匀混合物。

30 包衣的膜形成材料是聚乙烯醇，例如可以是 NIPPON GOHSEI 制造的 GOHSENOL 聚乙烯醇。

35 若将热水可溶性级 PVA 用于本发明包衣中，则得到极佳的隔潮性能，但使用这个等级的 PVA 需要将液体涂层分散液的水加热。本发明的包衣可以使用冷水可溶性级 PVA 以提供隔潮保护，但它们起到的隔潮保护作用低于使用热水可溶性级 PVA 包衣提供的保护作用。一种用于本发明的优选等级的 PVA 包衣为该等级位于 PVA 的中间范围 (即 PVA 等级在只溶于热水等级和十分容易溶于冷水等级之间)，因为这样就可以没必要加热液体包衣分散液的水，同时仍保持本发明包衣显著的隔潮保护作用。

助流剂可以是滑石、锻制二氧化硅、乳糖或淀粉。

着色剂可以是任何食用色素 (food approved colors)、遮光剂或染料。例如，它们可以是铝色淀、氧化铁、二氧化钛、或天然颜料。

5

大豆卵磷脂，例如由 American Lecithin Company 制造的 ALCOLEC 大豆卵磷脂，起到防粘剂的作用。并且使人感到惊奇且意想不到的，它将水分封闭在包衣中，起到增塑剂作用，这样包衣保持了柔性而且不脆。出人意料并且惊奇的是当起到增塑作用的时候，这种包衣中的内封闭水分不会损害整个包衣的隔潮性能。

10

悬浮剂起到粘度调节剂的作用，使涂层分散液稳定。优选的悬浮剂是黄原胶。可替换它的合适悬浮剂包括羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、藻酸盐、羟丙基纤维素 (HPC)、天然树胶、和羧甲基纤维素。

15

本发明干状涂层组合物每种成分的范围如下，以重量计：

	允许范围	优选范围
聚乙烯醇	20.0%-99.8%	30-99.0%
助流剂	0.0%-40.0%	14.0-25.0%
着色剂	0.0%-60.0%	25.0-40.0%
大豆卵磷脂	0.2%-10.0%	1.0- 6.0%
悬浮剂	0.0%- 2.0%	0.15- 1.0%

本发明液体涂层分散液每种成分的范围如下，以重量计：

	允许范围	优选范围
聚乙烯醇	5.0 -40.0%	7.0-12.0%
助流剂	0.0 -16.0%	3.0-5.0%
着色剂	0.0 -24.0%	4.8-8.0%
大豆卵磷脂	0.04- 4.0%	0.3-0.5%
悬浮剂	0.0 - 0.8%	0.07-0.12%
水	60.0 -95.0%	75.0-85.0%

20

详细描述

以下说明本发明的实施例，所有成份皆以重量计。

实施例 1

5 将 455.2 g 聚乙烯醇、200.0 g 滑石、320.0 g 二氧化钛、4.8 g 黄原胶和 20.0 g 大豆卵磷脂装载入干粉碾磨机，如 PK 混合机，并且在其中强力混合 25 分钟，直至达到均匀混合的效果，得到本发明干粉状隔潮膜涂层组合物的一种配制品。

10 取该干粉状隔潮膜涂层组合物配制品 480 g，将其分散于 1701.8 g 纯化水中形成本发明的水分散液。具体说，将 1701.8 g 常温纯化水装入具有直径约等于最终悬浮液深度的器皿中。把低剪切混合器，优选具有混合头其直径大约为混合器皿直径 1/3 的混合器往下放到水中并且接通电源，从器皿的边缘向下至恰好到混合头的上部形成涡流而不将任何空气带入水中。然后将 480.0 g 隔潮膜层粉末组合物以一定速率添加到涡流中，使其没有多余量的干粉末产生。调整混合头的速度或高度，避免将空气带入悬浮体，以便防止产生泡末。将悬浮体搅拌 45 分钟，然后
15 随时准备将其喷到诸如药片的基料上。

在本实施例 1 中，要用本发明的涂层料进行包衣 10 kg 片剂，以便获得约 4.0% 的重量增量。在片剂上获得 4.0% 重量增量需要 400 g 干粉状隔潮膜层组合物，考虑到涂敷过程中涂层组合物有损失，在 400 g 之上算入额外 80 g 干粉状隔潮膜涂层组合物。将 10 kg 具有很多 LOGO 压纹的片剂装载入 Manesty Model 10 Accela-Cota 涂布机中，并以 12 rpm 旋转速率旋转涂布机中的片剂。片剂旋转的同时用本实施例 1 的涂层悬浮液喷涂片剂。使用 60 °C 热空气以便蒸发喷涂后涂层悬浮液中的水份并且保持片剂在 38 °C 下。
20

25 涂敷过程完成时，片剂显示出带有显著 logo 清晰轮廓的光滑表面。

在以下的实施例 2 至 14 中，将 220 g 本发明干粉状隔潮涂层组合物混合到 780 g 纯化水中，产生 1 kg 批量的涂层悬浮液。然后将这些涂层悬浮液喷涂到片剂上。用于实施例 2 至 14 中制作干粉状隔潮组合物，制作涂层悬浮液以及将涂层悬浮液喷涂到片剂上的过程如实施例 1 所述。实施例 2 至 14 的涂层片剂显示出带有明显 logo 清晰轮廓的光滑表面。
30

实施例 2

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	45.85	458.50
滑石	20.00	200.00
二氧化钛	32.00	320.00
黄原胶	0.15	1.50
大豆卵磷脂	<u>2.00</u>	<u>20.00</u>
	100.00	1000.00

实施例 3

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	44.80	448.00
滑石	20.00	200.00
二氧化钛	32.00	320.00
黄原胶	1.20	12.00
大豆卵磷脂	<u>2.00</u>	<u>20.00</u>
	100.00	1000.00

5

实施例 4

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	46.52	465.20
滑石	20.00	200.00
二氧化钛	32.00	320.00
黄原胶	0.48	4.80
大豆卵磷脂	<u>1.00</u>	<u>10.00</u>
	100.00	1000.00

实施例 5

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	41.52	415.20
滑石	20.00	200.00
二氧化钛	18.00	180.00
黄色氧化铁	14.00	140.00
黄原胶	0.48	4.80
大豆卵磷脂	<u>6.00</u>	<u>60.00</u>
	100.00	1000.00

实施例 6

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	31.64	316.40
滑石	34.09	340.90
二氧化钛	32.00	320.00
黄原胶	1.13	11.30
大豆卵磷脂	<u>1.14</u>	<u>11.40</u>
	100.00	1000.00

实施例 7

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	50.40	504.00
滑石	14.40	144.00
二氧化钛	32.00	320.00
黄原胶	1.20	10.00
大豆卵磷脂	<u>2.00</u>	<u>20.00</u>
	100.00	1000.00

5

实施例 8

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	99.00	990.00
大豆卵磷脂	<u>1.00</u>	<u>10.00</u>
	100.00	1000.00

实施例 9

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	99.80	998.00
大豆卵磷脂	<u>0.20</u>	<u>2.00</u>
	100.00	1000.00

实施例 10

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	44.00	440.00
滑石	20.00	200.00
二氧化钛	18.00	180.00
酒石黄铝色淀	14.00	140.00
黄原胶	2.00	20.00
大豆卵磷脂	<u>2.00</u>	<u>20.00</u>
	100.00	1000.00

实施例 11

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	50.80	508.00
滑石	14.00	140.00
二氧化钛	32.00	320.00
黄原胶	1.20	12.00
大豆卵磷脂	<u>2.00</u>	<u>20.00</u>
	100.00	1000.00

5 实施例 12

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	40.52	405.20
滑石	25.00	250.00
二氧化钛	32.00	320.00
黄原胶	0.48	4.80
大豆卵磷脂	<u>2.00</u>	<u>20.00</u>
	100.00	1000.00

实施例 13

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	25.52	255.20
滑石	40.00	400.00
二氧化钛	32.00	320.00
黄原胶	0.48	4.80
大豆卵磷脂	<u>2.00</u>	<u>20.00</u>
	100.00	1000.00

实施例 14

<u>成分</u>	<u>百分比</u>	<u>克数</u>
聚乙烯醇	45.52	455.20
滑石	20.00	200.00
二氧化钛	32.00	320.00
黄原胶	0.48	4.80
大豆卵磷脂	<u>2.00</u>	<u>20.00</u>
	100.00	1000.00

实施例 15

5 本发明一种优选的涂层分散液配方如下:

<u>成分</u>	<u>克数</u>
水	1170.00
聚乙烯醇	150.00
滑石	66.00
二氧化钛	105.75
黄原胶	1.65
大豆卵磷脂	<u>6.60</u>
	1500.00

利用实施例 1 所述过程制作并使用本实施例 15 的涂层分散液。

10 令人意想不到的是发现大豆卵磷脂将水分封闭在包衣中起到增塑剂的作用，再加上它粘性减低的特性，以致使包衣保持了柔性且不脆，而且发现这种水分起增塑作用的同时并不会损害到整个包衣的隔潮性能。

15 本发明提供了一种应用于药用固体药剂的隔潮包衣的制备方法，其中涂层组合物材料以易分散于冷水的无水微粒粉末或粗粒粉末的形式出现。所得的涂层溶液或分散液随时可以在 45 分钟内施加在片剂上。涂层溶液或分散液还可以以即时使用液体的形式出现，或者是使用前稀释的液体浓缩物。

20 与现有的使用水不溶性聚合物的隔潮包衣相比，用本发明包衣涂敷的包衣药剂对分解时间的影响是微不足道的。

使用旋转混合器或碾磨机制造本发明的无水涂层制品。将成份装入且碾磨至产生均质混合物。关于液体分散液，将成份分散于热水或冷水，搅拌或碾磨至产生具有所需适当粘度的均匀分散液或溶液。

5

本发明的无水涂层制品，含有 PVA 粉末和大豆卵磷脂，以及选择性的助流剂、着色剂和悬浮剂，将其分散在水中并且搅拌直至水合 PVA 且产生了均匀混合物。形成的液体溶液或分散液含有混合于水中的 PVA、大豆卵磷脂、和任何一种可选成分，它可以是即时使用的，或者在使用前需要简单稀释。将所得涂层分散液利用无空气或气流方式喷涂到药剂上。有空气在片剂层周围流动或穿过片剂层便于干燥片剂表面上的膜。

10