[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/32

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00135495.7

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1174745C

[22] 申请日 2000.12.20 [21] 申请号 00135495.7

[30] 优先权

[32] 1999.12.20 [33] DE [31] 19961897.6

[71] 专利权人 BASF 公司

地址 联邦德国路德维希港

[72] 发明人 K·科尔特尔 S·谢菲勒
H·埃尼格 R·波德梅尔

审查员 赵 超

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 杨丽琴

权利要求书 1 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 膜衣用作口服剂型的味道掩蔽包衣的用途

[57] 摘要

本发明涉及一种膜衣用作口服剂型的味道掩蔽包衣的用途，所述膜衣由以下成分组成：a)聚乙酸乙烯酯 b)亲水性添加剂 c)其它常规包衣成分 d)以及适当时，一种生理学上容许的酸，还涉及这类剂型的生产方法。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1. 一种生产味道掩蔽的口服剂型的方法，它包括下列步骤:

用掩蔽味道的膜包衣以晶体、颗粒或由活性成分、粘合剂、崩解剂和乳化剂得到的成型制品形式的药物，所述味道掩蔽包衣由以下成分组成: a）聚乙酸乙烯酯，b）选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、交联的聚乙烯吡咯烷酮、高分散的二氧化硅和细颗粒状的纤维素的亲水性添加剂，其中 a）和 b）之比为 1:0.1 到 1:0.75，c）0-20%的其它常规包衣成分，和 d) 0-30%的生理上可耐受的酸，其中的比例为重量比，条件是包衣膜所有组分的总和为 100%，和

将包衣的药物与常规片剂赋形剂一起压缩成片剂。

2. 按照权利要求 1 的方法，其中所述活性成分选自食品补充剂或添加剂、维生素、矿物质、微量元素和活性药物成分。

3. 按照权利要求 1 或 2 的方法，其中所述活性成分选自对乙酰氨基酚、布洛芬和乙酰水杨酸。

4. 按照权利要求 1 的方法得到的片剂。

膜衣用作口服剂型的味道掩蔽包衣的用途

技术领域

本发明涉及膜衣用作口服剂型、特别是药物剂型的味道掩蔽剂的用途，所述膜衣包含聚乙酸乙烯酯，选自成膜水溶性聚合物、水不溶性溶胀聚合物和/或细颗粒隔离剂的亲水性添加剂。还涉及这类剂型的生产方法。

背景技术

口服剂型是患者以溶液、乳液、悬浮液、胶囊和片剂形式服用的、具有最重要价值的是固体剂型，因为它们具有良好的给药性、包装、运输性、稳定性以及摄取容易等特点。许多药物都有苦味，这就是为什么必须阻止药物与口腔及咽部粘膜接触或者必须将苦味掩盖起来的原因。

对于不经咀嚼而吞咽的固体剂型来说，有可能将整个剂型保护起来，例如通过将其包装在胶囊中，通过给片剂加一个包衣层，或者通过生产成非常硬且缓慢分解的片剂。但是，这种掩蔽味觉的方法不能应用于在给药前或在给药过程中分解的剂型，例如通过咀嚼或溶解/分散于水中给药的剂型。儿童、老年人和许多其他患者在服用未分解的片剂和胶囊时都有困难。

不允许采用小的、容易吞咽的片剂剂型的活性成分应当制成液体剂型或咀嚼片剂。由于液体剂型没有上述的优点，因此后者是更可取的。

咀嚼片剂的一个众所周知的问题是在咀嚼过程中会出现活性成分的令人厌恶的味道。活性成分的味道可以通过加入调味剂和甜味剂使苦味在咀嚼过程中被掩蔽起来而得到改善。为了在咀嚼过程中用调味剂和甜味剂充分掩蔽活性成分的味道，经常需要加入高比例的物质，因此以这种方式可能仅能生产出活性成分浓度低的片剂。

这种味道掩蔽法可用于活性成分浓度较低的儿童用剂型，因此用于掩蔽味道的必需比例的调味剂和甜味剂不会使该片剂太大。对于许多活性成分，例如布洛芬，由于其味道非常重，因此不可能用这种方法达到足够的掩蔽效果。

另一种掩蔽咀嚼过程中活性成分味道的可能方法是包衣。将含有活性成分的成型制品用味道掩蔽包衣包敷，然后压缩成片。在咀嚼片

剂的过程中，包衣阻止了活性成分的释放，因而没有苦味产生．为了避免延迟发挥作用，必需要求咀嚼片剂被吞咽后活性成分迅速释放。

美国专利4415547中公开了一种用于生产延迟释放活性成分的片剂的包衣．其中小颗粒用一种有机喷雾溶液包敷，该溶液由亲水性聚合物（PVP）、疏水性聚合物（乙基纤维素）和其它常规包衣成分组成，然后加入其它赋形剂，压缩成片．

EP 317274公开了一种基于乙酸纤维素或乙酸丁酸纤维素和聚乙烯吡咯烷酮的味道掩蔽包衣．其中将聚合物溶于有机溶剂，喷雾溶液的固体含量在8%-10%之间．据称用于掩蔽味道所必需的量为12-15%重量．

EP 523847公开了一种由甲氨基乙基甲基丙烯酸酯和中性丙烯酸酯和一种纤维素酯加上PVP组成的聚合物混合物．其中将10%强度的有机溶液喷洒到想要包敷的药物活性组合物上。

在EP 570606中，利用疏水性聚合物（EA:MMA）和水不溶性膨胀聚合物的结合物来掩蔽味道。水不溶性聚合物的加入另外具有降低疏水性聚合物粘性的作用，从而避免包衣颗粒互相粘着．

本文中所列的包衣原料具有弹性太低的缺点．当这类包衣颗粒在压片过程中或在口腔里的咀嚼过程中受到较强的机械应力时，这会导致它们形成裂隙，活性成分在经过口腔的过程中通过这些裂隙扩散并产生苦味。

除了不佳的味道掩蔽效果外，这些膜衣中有许多会导致加工问题，诸如象颗粒或晶体粘着。

此外，已公开的用于掩蔽味道的大多数聚合物是加入到有机溶剂中。众所周知，有机喷雾溶剂具有高成本、对人和环境有危险等缺点，最后但重要的一点是，在药剂中有残留量。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种用于掩蔽口服剂型、特别是药物剂型味道的聚合物，它没有上面所列的那些缺点。

我们已发现，该目的是通过使用一种膜衣达到的，该膜衣包含：

a）聚乙酸乙烯酯

b）亲水性添加剂

c）其它常规包衣成分

d）以及适当时，一种生理学上容许的酸。

因此，本发明涉及一种生产味道掩蔽的口服剂型的方法，它包括下列步骤:

用掩蔽味道的膜包衣以晶体、颗粒或由活性成分、粘合剂、崩解剂和乳化剂得到的成型制品形式的药物，所述味道掩蔽包衣由以下成分组成: a）聚乙酸乙烯酯，b）选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、交联的聚乙烯吡咯烷酮、高分散的二氧化硅和细颗粒状的纤维素的亲水性添加剂，其中 a）和 b）之比为 1：0.1 到 1:0.75，c）0-20%的其它常规包衣成分，和 d) 0-30%的生理上可耐受的酸，其中的比例为重量比，条件是包衣膜所有组分的总和为 100%，和

将包衣的药物与常规片剂赋形剂一起压缩成片剂。

用于掩蔽含有药物的成型制品的味道的、基于聚乙酸乙烯酯和亲水性添加剂的包衣可以直接应用于片剂，或者随后与其它常规片剂赋形剂一起压缩成片剂。聚乙酸乙烯酯分散体不是用有机溶剂制备的，因此具有在含水分散体中固体含量高的优点，这可以使加工时间更短，从而大大节省能源和时间。

与溶液相比，它们还具有在喷雾悬浮液中固体含量高的优点，这可以使加工时间更短，从而大大节省能源和时间。

由于该包衣原料的可塑性强并因此具有与机械性能有关的高稳定性，所以它能完美地适用作含有药物的成型制品的味道掩蔽包衣，并可进行压片而不会对该包衣造成破坏。

所述包衣原料既不会在喷洒过程中表现得发粘，也不会在进一步的加工过程中粘合。压缩的包衣颗粒在咀嚼过程中分解，并随着液体的加入恢复成原始颗粒。

该包衣与乙基纤维素或先前描述的其它产品相比具有好得多的弹性，这在包衣颗粒的危险机械应力方面是有益的。包衣的柔韧性大意味着，无论是在压片过程中还是在咀嚼片剂的过程中都没有裂隙形成，这样，活性成分在经过口腔的时候就不会通过裂隙扩散而产生苦味。

尽管聚乙酸乙烯酯不溶于水，但它可以容易地溶胀而使水渗透进来。这是一个与其它亲脂性包衣聚合物相比非常重要的优点，亲脂性包衣聚合物几乎不会允许水渗入，由此大大延迟了活性成分的释放。本发明的包衣制剂不仅有可能良好地掩蔽味道，而且可以允许活性成分迅速释放。

本发明所述的包衣原料既不会在喷洒过程中表现得发粘，也不会在进一步的加工过程中粘合。这使得可能对颗粒进行重复包衣，而不会在喷洒过程中形成两重或多重包衣。聚乙酸乙烯酯具有极佳的延展特性，能非常好地附着于核芯。有可能对该包衣成型制品进行进一步加工，而不会产生粘着而导致剂量差异或与内含物的均匀性有关的一些问题。尽管随后将这些包衣颗粒压缩，但它们可在咀嚼过程中分解，并随着液体的加入分解成原始颗粒，由此显示出复合单位剂型的许多优点。

所用的聚乙酸乙烯酯与可溶性和不溶性亲水聚合物是相容的，二

者形成一个非常稳定的喷雾混合物.

将这种喷雾悬浮液用于包敷含有活性成分的成型制品，有可能通过调节聚乙酸乙烯酯分散体和亲水性添加剂的比例来调节味道掩蔽效果和释放速率。

这些包衣颗粒随后与其它常规片剂赋形剂一起压缩。由于包衣具有高机械稳定性，因此，压片和咀嚼过程都不会导致对所需功能的破坏。通过咀嚼过程和加入液体再次得到了原始颗粒。

既然最佳味道掩蔽效果是利用完整的包衣得到的，常常就可减少在咀嚼片剂中加入调味剂和甜味剂。

片剂一经咀嚼，包衣颗粒一经吞咽，活性成分就借助于通过包衣渗透而释放，或者通过溶解于包衣外的亲水部分而释放。

聚乙酸乙烯酯没有带电基团或可电离基团。它不溶于水，因此适于生产活性成分不依赖于 pH 释放的缓释制剂。

亲水物质的加入令人惊奇地达到了极佳的味道掩蔽效果，同时，还允许活性成分迅速释放。

当使用包衣原料来掩蔽活性成分的味道时，亲水部分决定了在通过口腔的过程中味道掩蔽作用的持续时间。亲水部分决定了膜的渗透性。出于这个原因，用纯聚乙酸乙烯酯包衣的颗粒生产的咀嚼片剂可达到极佳的味道掩蔽效果，但在吞咽后却不能足够快速地释放活性成分。

利用亲水性添加剂能在保持极佳味道掩蔽效果的同时加速活性成分的释放。

亲水性添加剂部分必须确保存在良好的味道掩蔽效果，同时确保片剂在口腔中咀嚼并在吞咽过程后，活性成分能迅速释放。聚乙酸乙烯酯与亲水性添加剂的比在 1:0.1 至 1:0.75 之间，优选在 1:0.2 至 1:0.5 之间。

常用的亲水性添加剂是水溶性成膜聚合物，水不溶性溶胀聚合物或细颗粒隔离剂，另外也可能加入象葡萄糖或蔗糖一类的糖，低聚糖或糖聚合物。

可以使用的水溶性成膜聚合物是聚(乙烯内酰胺)，乙酸乙烯酯/乙烯吡咯烷酮共聚物，聚乙烯醇或纤维素衍生物．具体实例是聚维酮，共聚维酮，聚乙烯醇，羟丙基纤维素，羟丙甲基纤维素，羟乙基

纤维素。

水不溶性溶胀聚合物包含交联聚乙烯吡咯烷酮，交联纤维素或纤维素衍生物，或交联淀粉或淀粉衍生物．其具体实例是聚乙烯聚吡咯烷酮，交联羧甲基纤维素和交联羧甲基淀粉钠。

可以使用的隔离剂是高分散二氧化硅，细颗粒淀粉或纤维素，或细颗粒磷酸盐。使用这些物质相互形成的组合物质常常是有益的。

该喷雾制剂中可以加入其它常规成分。这些成分包括用于调节包衣柔韧性的增塑剂。对聚乙酸乙烯酯合适的增塑剂的例子是丙二醇，甘油三乙酸酯，柠檬酸三乙酯，乙酰柠檬酸三丁酯，聚乙二醇，吡咯烷酮。其它成分是无粘性试剂，诸如象滑石或单硬脂酸甘油酯；染料，诸如象氧化铁或喹啉黄；湿润剂，诸如象十二烷基硫酸钠或 Cremophor RH 40（聚氧乙烯化脂肪酸甘油酯）；以及消泡剂，诸如象二甲基硅油。

可以使用的生理学上容许的酸的实例是：氨基磺酸，新戊酸，丙二酸，琥珀酸，庚二酸，富马酸，马来酸，乳酸，酒石酸，苹果酸，苯甲酸，水杨酸，2-苯基丙酸，柠檬酸，葡糖酸，抗坏血酸，烟酸，异烟酸，甲磺酸或乙磺酸，乙烷二磺酸，2-羟基乙磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸，萘一磺酸和萘二磺酸，十二烷基硫酸，丁烷二磺酸。

可以使用的碱的例子是氢氧化钠或氢氧化钾，碳酸钠或碳酸钾。

在膜衣中加入酸可降低活性成分的溶解性以及通过膜衣的渗透作用，并因此带来额外的味道掩蔽效果。

与其它专利中提到的制剂不同，该包衣还可以在一种含水基质上生成。聚乙酸乙烯酯分散体不用有机溶剂制备。亲水性添加剂首先溶解或悬浮于水中，然后加入到聚乙酸乙烯酯分散体中．这样制成的喷雾悬浮液具有高固体含量，这导致更短的加工时间，从而节省能源和时间．聚乙酸乙烯酯可以用作水敏感性活性成分的有机溶液，在这种情况下，甲醇或丙酮充当溶剂．亲水性添加剂也可直接加入聚合物分散体中。

对于味道掩蔽包衣，可以使用粉末物质和颗粒、小丸、晶体和片剂．为了达到最佳味道掩蔽效果以及在吞咽过程后迅速释放活性成分，也可能生产含有大比例崩解剂的活性成分小丸．小丸的致密圆形形状和光滑的表面使得可能得到均匀完整的膜衣，以致确保在咀嚼过

程中的味道掩蔽效果。在适当时候加入小丸中的崩解剂可确保颗粒迅速崩解，由此使活性成分迅速释放。这种结合实现了在通过口腔过程中达到最佳味道掩蔽效果和在胃中达到迅速释放。

生理学上容许的酸或碱的加入可通过随着水的进入形成微溶形式的活性成分而增强味道掩蔽作用。在这种情况下，微溶形式可以是活性成分的游离碱或酸或其微溶盐。

从粉末物质生产致密的成型制品是通过制粒法进行的，优选用高剪切混合器、转筒制粒法或挤塑。为了使成圆形并使表面光滑，该成型制品可以用一个球化器弄圆。成型制品的高密度和最大程度的圆形对于随后该包衣成型制品的压缩是至为重要的，因为高多孔性和不规则形状的成型制品会经受广泛的变形，使得包衣也受到影响。

小丸由 30-98%、优选 50-98%的活性成分组成，还包括 2-70%、优选 2-30%的粘合剂，0-5%、优选 0.1-1%的乳化剂，以及适当时，2-30%、优选 2-15%的崩解剂，和适当时，0-30%、优选 0-20%的生理学上容许的酸或碱。所给数据为%重量。

所用的活性成分可以是食品补充剂或添加剂、维生素、矿物质或微量元素，但特别优选活性药物成分。

需要掩蔽味道方式的活性药物成分是，例如：对乙酰氨基酚，布洛芬，萘普生，氯非尼腊明，右甲吗南，乙酰水杨酸，洛派丁胺，假麻黄碱，苯海拉明，法莫替丁，西咪替丁，雷尼替丁，尼唑替丁，其盐或混合物。

特别优选用本发明的聚合物来掩蔽布洛芬和对乙酰氨基酚的味道。

可能的粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素或麦芽糖糊精。可以使用的乳化剂是脂肪酸或植物油、脂肪醇或脱水山梨糖醇脂肪酸化合物的聚乙氧基化物。烷基硫酸酯的盐，诸如象十二烷基硫酸钠同样是合适的。可能的崩解剂是交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素或交联羧甲基淀粉钠。

用流化床生产包衣颗粒时，有可能使用带有旋转流化床的顶部喷洒方法或底部喷洒（Wurster）方法。这些方法描述在科学出版社（斯图加特）出版的“包衣给药剂型（Überzogene Darreichungsformen）”中，和 Marcel Dekker 公司出版的“用于药物剂型的含水聚合物包衣”

中；包衣药物剂型，CRC 出版社，医药科学出版社（斯图加特）1998 年；药物包衣技术，G. Cole 编辑，泰勒和弗朗西斯有限公司，1995 年；用于药物剂型的含水聚合物包衣，Marcel Dekker 1997 年。将喷雾悬浮液连续喷洒到预热的流化原料上。颗粒的包衣也可能在球状构造涂布机（Hüttlin Kugelcoater ）和旋转造粒机中进行。

根据颗粒大小和形状，需要应用 1-25%重量来达到味道掩蔽效果。所需片剂的大小同样起作用。较小的片剂可不经咀嚼而被吞咽，因此需要比高剂量片剂更薄的包衣层，而高剂量片剂是通过咀嚼使尺寸减小，因而在口腔中停留的时间更长。对于每种活性成分的实际用量必须用实验确定。

用于咀嚼片剂的成型制品应当具有 1.0mm 以下的平均粒径，优选小于 0.5mm，因为这样可减少咀嚼的危险。

将包衣成型制品与常规的直接制片赋形剂一起制成所述咀嚼片剂，所述直接制片赋形剂是诸如象 Ludipress，Ludipress LCE，山梨糖醇，甘露糖醇，葡萄糖，蔗糖，异麦芽糖（isomalt），微晶纤维素。也可能以常规方式使用干性粘合剂，流动调节剂，崩解剂和润滑剂。

味道掩蔽作用可以通过在制片混合物中使用生理学上容许的酸或碱得到进一步加强。这些加入物可调节片剂咀嚼过程中唾液的 pH 值，使活性成分在唾液中的溶解性降低，甚至因此有更少的活性成分到达粘膜；例如，布洛芬在唾液中的溶解性可以通过使用柠檬酸或酒石酸而大大降低。

为掩蔽味道而开发的膜衣也可以用于，例如，将在一个剂型中不能相容的两种活性成分分离开。

在特定情况下，两层包衣可能是有价值的。为此，将含有相对较大含量亲水性添加剂的第一层包衣喷洒到核芯上，然后喷洒含有减少含量亲水性添加剂的第二层，或者甚至在极端情况下，第二层中不含亲水性添加剂。这样就有可能减少包衣的总量，同时又保持味道掩蔽效果。

下列实施例中详细解释了本发明包衣的生产和使用。

实施例

以下详述的实施例是基于实验室规模的。包衣方法与现有技术状

况相一致，并且记载在教科书中，诸如象科学出版社（斯图加特）出版的“包衣给药剂型”和Marcel Dekker公司出版的“用于药物剂型的含水聚合物包衣”。所用的组分a:b:c的所述比例是基于固体的。

所用的活性成分和赋形剂如下所述:

－对乙酰氨基酚颗粒，Knoll AG，路得维希港，德国

－对乙酰氨基酚晶体，Knoll AG，路得维希港，德国

－布洛芬25，Knoll AG，路得维希港，德国

－乙酰水杨酸晶体，

－Kollicoat SR 30 D，BASF AG，路得维希港，德国

－Kollidon SR（聚乙烯吡咯烷酮），BASF AG，路得维希港，德国

－Kollidon 30（聚乙烯吡咯烷酮），BASF AG，路得维希港，德国

－Kollidon 90F（聚乙烯吡咯烷酮），BASF AG，路得维希港，德国

－Cremophor RH 40（聚氧乙烯化脂肪酸甘油酯），BASF AG，路得维希港，德国

－丙二醇，BASF AG，路得维希港，德国

－微晶纤维素PH 105，Lehmann & Voss，汉堡，德国

－Pharmacoat 603（羟丙基甲基纤维素），Shin-Etsu，东京，日本

－二氧化硅气凝胶，Degussa-Hüls AG，Frankfurt am Main，德国

使用含水喷雾悬浮液生产包衣成型制品

将喷雾制剂的固体成分溶于水中。将增塑剂加入并悬浮于聚合物溶液。边搅拌边将这种增塑剂溶液加入到含水聚乙酸乙烯酯分散体中。该喷雾悬浮液可以立即使用而无需放置一段时间。一方面，在流化床中生产包衣颗粒，在这种情况下，既可以使用顶部喷洒方法，也可以使用底部喷洒（Wurster）方法，或者用带有旋转流化床的设备诸如球状构造涂布机（Hüttlin Kugelcoater）或CF涂布机生产包衣颗粒。

将喷雾悬浮液连续喷洒到预热的流化原料上。参数设定值列在各个实施例的表中。包衣颗粒的熟化通常不是必需的，但在特定情况下可以改善味道掩蔽效果。

具体实施方式

实施例 1

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的(Aeromatic), Strea 1, 顶部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	41.65	109.34	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.25	3.28	对乙酰氨基酚颗粒		出口空气温度[℃]	35-40
Kollidon 30	6.25	16.41	a:b:c 比	1:0.5:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	50.85	133.47	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	262.5	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃, 3

实施例 2

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的, Strea 1, 顶部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	49.38	129.63	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.48	3.89	对乙酰氨基酚颗粒		出口空气温度[℃]	35-40
Mowiol 4/88	3.70	9.72	a:b:c 比	1:0.25:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	45.44	119.26	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	262.5	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃, 3

Mowiol 4/88 加热溶解. 该产物冷却后的进一步加工与上面的描述相一致.

实施例 3

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，顶部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	51.28	134.62	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.54	4.04	对乙酰氨基酚颗粒		出口空气温度[℃]	35-40
二氧化硅气凝胶	3.08	8.08	a:b:c 比	1:0.2:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	44.10	115.76	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	262.5	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃，3

实施例 4

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，顶部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	49.38	129.63	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.48	3.89	对乙酰氨基酚颗粒		出口空气温度[℃]	35-40
微晶纤维素 PH 105	3.70	9.72	a:b:c 比	1:0.25:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	45.44	119.26	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	262.5	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃，3

实施例 5

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，顶部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	49.38	129.63	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.48	3.89	对乙酰氨基酚颗粒		出口空气温度[℃]	35-40
Kollidon CL-M	3.70	9.72	a:b:c 比	1:0.25:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	45.44	119.26	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	262.5	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃，3

实施例 6

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，顶部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	41.65	109.34	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.25	3.28	对乙酰氨基酚晶体		出口空气温度[℃]	35-40
Kollidon 90 F	6.25	16.41	a:b:c 比	1:0.5:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	50.5	133.47	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	262.5	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃，3

实施例 7

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，底部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	49.38	129.63	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.48	3.89	布洛芬微丸		出口空气温度[℃]	35-40
Kollidon 30	3.70	9.72	a:b:c 比	1:0.25:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	45.44	119.26	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	262.5	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃，3

实施例 8

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，底部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	47.62	125.00	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.43	3.75	布洛芬微丸		出口空气温度[℃]	35-40
Kollidon 30	0.71	1.86	a:b:c 比	1:0.25:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
微晶纤维素 PH 105	3.57	9.37	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
去离子水	46.67	122.59	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃，3
总计	100.0	262.5				

实施例 9

组成，包衣 1			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，底部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	41.67	109.38	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.25	3.28	布洛芬微丸		出口空气温度[℃]	35-40
Kollidon 30	6.25	16.41	a:b:c 比	1:0.25:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	50.83	133.43	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	262.5	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃，3
组成，包衣 2			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，底部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	49.38	17.28	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.48	0.52	布洛芬微丸		出口空气温度[℃]	35-40
Kollidon 30	3.70	1.30	a:b:c 比	1:0.25:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	45.44	15.9	用量[%]	2	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	35.0	喷雾混合物的固体含量[%]	20	后干燥[℃,分钟]	45℃，3

在任何一个实施例中都没有检测到药物的苦味或令人厌恶的味道。

使用有机喷雾悬浮液生产包衣成型制品

将喷雾制剂的固体成分溶于丙酮或甲醇。将增塑剂加入并悬浮于聚合物溶液。该喷雾悬浮液可以立即使用而无需放置一段时间。一方面，在流化床中生产包衣颗粒，在这种情况下，既可以使用顶部喷洒方法，也可以使用底部喷洒（Wurster）方法，或者用球状构造涂布机（Hüttlin Kugelcoater）生产。

将喷雾悬浮液连续喷洒到预热的流化原料上。参数设定值列在各个实施例的表中。包衣颗粒的熟化是不必要的，但最好还是进行后干燥，以完全除去残余的有机溶剂。

实施例 10

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，底部喷洒		
Kollidon SR	9.35	32.81	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	0.95	3.28	布洛芬微丸		出口空气温度[℃]	35-40
Kollidon 30	4.70	16.41	a:b:c 比	1:0.5:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
丙酮	85.0	297.5	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	5-7
总计	100.0	350.0	喷雾混合物的固体含量[%]	15	后干燥[℃,分钟]	45℃，3

实施例 11

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，顶部喷洒		
Kollidon SR	11.11	38.89	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	1.11	3.89	对乙酰氨基酚颗粒		出口空气温度[℃]	35-40
微晶纤维素 PH 105	2.78	9.72	a:b:c 比	1:0.25:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
甲醇	85.0	297.5	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	5-7
总计	100.0	350.0	喷雾混合物的固体含量[%]	15	后干燥[℃,分钟]	45℃，3

没有检测到药物的苦味或令人厌恶的味道。

5

实施例 12

组成			工艺参数			
	[%]	[克]	设备	通气的，Strea 1，顶部喷洒		
Kollicoat SR 30 D	9.35	32.81	颗粒重量[克]	350	入口空气温度[℃]	60
丙二醇	0.95	3.28	乙酰水杨酸晶体		出口空气温度[℃]	35-40
Kollidon 30	4.70	16.41	a:b:c 比	1:0.5:0.1	喷雾压力[巴]	1.2
去离子水	85.0	297.5	用量[%]	15	喷雾速率[克/分钟]	3-5
总计	100.0	350.0	喷雾混合物的固体含量[%]	15	后干燥[℃,分钟]	45℃，3

咀嚼片剂的生产

将称重后的粉末成分通过一个网孔宽 0.8 毫米的筛子，然后在一个 Turbula 混合器中混合 10 分钟。调节压片参数，以使达到足够的硬度，其易碎性<1%。

组成			工艺参数	
	[%]	[克]	设备	Korsch EKO 压片机
包衣颗粒	40.0	600.0	冲床:	16 毫米带斜面的双面型
Ludipress LCE	59.5	892.5	硬度[N]	50-80N
硬脂酸镁	0.5	7.5		
总计	100.0	1500.0		

服用这些片剂时没有察觉到苦味或令人厌恶的味道。