

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61J 3/06
A61K 9/22

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01121669.7

[43] 公开日 2002 年 1 月 2 日

[11] 公开号 CN 1328811A

[22] 申请日 2001.6.19 [21] 申请号 01121669.7
[30] 优先权
[32] 2000.6.19 [33] DE [31] 10029201.1
[71] 申请人 BASF 公司
地址 联邦德国路德维希港
[72] 发明人 K·科尔特 D·弗利克
H·阿舍尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 周慧敏

权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 一种生产活性成分持续释放的固体口服
剂型的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种生产活性成分持续释放的固体口服
剂型的方法,所述剂型至少包括一种活性成分、预先调
配的聚乙酸乙烯酯和聚 乙烯吡咯烷酮的混合物,如果适
当的话,还包括水溶性聚合物或亲脂 性添加剂,以及如
果适当的话,还包括其它常规赋形剂;其中这种混 合物
或混合物中的一部分通过在 40℃ 至 130℃ 下加热使其成
为颗粒,该颗粒接着在与常规赋形剂混合之后成为片
剂。

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

权 利 要 求 书

1. 一种生产活性成分持续释放的固体口服剂型的方法，包括：
 - a) 聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物
 - b) 至少一种活性成分
 - 5 c) 如果适当的话，水溶性聚合物或低分子量或高分子量亲脂添加剂
 - d) 以及，如果适当的话，其它常规赋形剂，其中混合物 a) 至 d) 或 a) 至 c) 或 a) 和 b) 及 d) 或 a) 和 b) 通过在 40℃ 至 130℃ 温度下加热制成颗粒。
- 10 2. 根据权利要求 1 的方法，其中聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的比例为 6:4 至 9:1。
3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中用于组合物中的活性成分与降低释放速度的试剂的比例为 5:95 至 85:15。
4. 根据权利要求 1 至 3 任一的方法，其中聚乙酸乙烯酯和聚乙
- 15 烯吡咯烷酮各自分子量为 20,000 至 1,000,000。
5. 根据权利要求 1 至 4 任一的方法，其中通过加热至 45 至 100℃ 使混合物成为颗粒。
6. 根据权利要求 1 至 5 任一的方法，其中所使用的活性成分的粒径为 20 至 700 μm 。
- 20 7. 根据权利要求 1 至 6 任一的方法，其中所使用的常规赋形剂为填料、崩解剂和吸收剂、润滑剂、流动剂、染料、稳定剂、抗氧化剂、湿润剂、保存剂、松脱剂、矫味剂或甜味剂。
8. 根据权利要求 1 至 7 任一的方法，其中填料，如乳糖、纤维素粉、甘露醇、二磷酸钙或淀粉，用作赋形剂。
- 25 9. 根据权利要求 1 至 8 任一的方法，其中颗粒可通过利用混合器成粒、流化床成粒或挤出成粒的方法生产制得。
10. 根据权利要求 1 至 9 任一的方法，其中连续和成批生产均是可能的。
11. 根据权利要求 1 至 10 任一的方法，其中进一步加工处理可
- 30 以在热的状态下进行，也可以在冷的状态下进行，所述加工处理主要是加压过筛。
12. 根据权利要求 1 至 11 任一的方法，其中除了聚乙酸乙烯酯

和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物之外，还可在成粒之前、之中或之后进一步使用持续释放赋形剂。

13. 根据权利要求 1 至 12 任一的方法，其中为了进一步改进释放，可以使用水溶性、水溶性高度膨胀或亲脂性赋形剂。

5 14. 根据权利要求 1 至 13 任一的方法，其中所使用的水溶性高度膨胀物质为海藻酸盐、果胶、半乳糖甘露聚糖、角叉胶、右旋糖苷、乳凝胶、支链淀粉、胶凝剂、壳质、凝胶、黄原胶、半纤维素、纤维素衍生物类，如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素，淀粉衍生物类，如羧甲基淀粉、降解淀粉，
10 粉，麦芽糖糊精、聚丙烯酸、聚异丁烯酸、丙烯酸/异丁烯酸共聚物、聚乙烯醇、高分子量聚乙二醇、聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物、高分子量聚乙烯吡咯烷酮及其衍生物。

15. 根据权利要求 1 至 13 任一的方法，其中所使用的亲脂性物质为脂肪醇类，如硬脂醇；脂肪酸类，如硬脂酸；甘油酯；脂肪酸酯
15 类和脂肪醇酯类；亲脂性聚合物，如乙基纤维素，醋酸纤维素酯，丙烯酸酯/异丁烯酸酯共聚物，异丁烯酸/丙烯酸酯共聚物，邻苯二甲酸醋酸纤维素酯，琥珀酸醋酸纤维素酯，邻苯二甲酸醋酸羟丙基甲基纤维素酯，琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素酯及其衍生物。

16. 根据权利要求 1 至 13 任一的方法，其中所使用的水溶性聚
20 合物选自：聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物、聚乙烯吡咯烷酮及衍生物、乙酸乙烯酯/乙烯吡咯烷酮共聚物，优选聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯/乙烯吡咯烷酮共聚物或麦芽糖糊精，及其盐。

17. 一种口服剂型，包括：

25 a) 聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物
b) 至少一种活性成分
c) 如果适当的话，水溶性聚合物或低分子量或高分子量亲脂添加剂

d) 以及，如果适当的话，其它常规赋形剂，

30 其中混合物 a) 至 d) 或 a) 至 c) 或 a) 和 b) 及 d) 或 a) 和 b) 通过在 40℃ 至 130℃ 温度下加热制成颗粒。

18. 根据权利要求 17 的口服剂型，该剂型包括食品填充剂或添

加剂，维生素，矿物质或微量元素或活性药物成分。

19. 根据权利要求 17 或 18 的口服剂型，该剂型包括活性药物成分作为活性成分。

20. 根据权利要求 17 至 19 任一的口服剂型，其中活性药物成分选自：苯并二吡啶庚因、抗高血压药、维他命、抑制细胞生长剂、麻醉剂、安定剂、抗抑郁药、抗生素、抗霉菌素、抗真菌剂、化疗药、泌尿药、血小板聚集抑制剂、磺胺类药剂、解痉药、激素、免疫球蛋白、血清、甲状腺治疗药、精神病药物、治疗帕金森药物及其它治疗运动机能亢进药物、眼药、精神病制品、钙代谢调节剂、肌肉松弛剂、降脂药、肝治疗剂、冠状药物、强心剂、免疫治疗剂、调节肽及其抑制剂、催眠药、镇静剂、妇科药、治疗痛风药物、溶血纤维蛋白、酶制品及转运蛋白、酶抑制剂、催吐药、灌注促进剂、利尿药、诊断剂、肾上腺皮质类脂醇、胆碱功能药物、胆汁治疗剂、镇喘剂、支气管解痉药、 β -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、动脉硬化治疗剂、消炎药、抗凝血剂、抗低血压药、抗低血糖药、抗纤维蛋白药、抗癫痫药、止吐药、解毒剂、治疗糖尿病药、抗心律失常药、补血药、抗过敏药、驱虫剂、止痛药、兴奋剂、醛甾酮拮抗剂、减肥药。

21. 根据权利要求 17 至 20 任一的口服剂型，该口服剂型用于生产压缩片剂。

22. 含有缓释活性成分的药物制品，该药物制品为权利要求 17 至 20 任一的口服剂型。

23. 含有缓释活性成分的药物制品，该药物制品为通过压缩生产的权利要求 17 至 20 任一的口服剂型。

24. 权利要求 17 至 20 任一的口服剂型用于生产含有缓释活性成分的药物制品的用途。

25. 权利要求 17 至 20 任一的口服剂型用于以食品填充剂或添加剂、维生素、矿物质或微量元素形式存在的活性成分的缓释。

说明书

一种生产活性成分持续释放的固体口服剂型的方法

本发明涉及一种生产活性成分持续释放的固体口服剂型的方法，所述剂型至少包括一种活性成分、预先调配的聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的混合物，如果适当的话，还包括水溶性聚合物或亲脂性添加剂，以及如果适当的话，还包括其它常规赋形剂；其中这种混合物或混合物中的一部分通过在 40℃ 至 130℃ 下加热使其成为颗粒状，该颗粒接着在与常规赋形剂混合之后成为片剂。

特别是在制药技术中，所谓的储存释放剂型或缓慢释放剂型变得越来越重要。这是因为，通过选择适当的赋形剂，可以控制活性成分的释放，本发明就是要改进剂型的治疗作用。就此而论，释放机理源于活性成分的缓慢溶解，对生物侵蚀的化学控制释放建立起了扩散屏障或溶胀释放。实际上经常采用基质片剂机理。

这些缓释剂型（基质片剂）的生产通常是通过制成颗粒，再制成片剂而进行。特定的凝聚形式以熔化颗粒表示。与常规的湿颗粒（其中混合物由溶剂或粘合剂溶液湿润）相比，这种添加溶剂的方法不需要再添加。恰恰相反，在这种凝聚中，所使用的粘合剂在室温下为固体，而在高于大约 50℃ 下为熔融状态。省略添加溶剂是非常有趣的，由于没有干燥过程，所以处理时间会大大缩短，特别是在对水敏感的活性成分情况下，没有必要使用有机溶剂。

经常使用的基质物质选自纤维素衍生物以及脂肪类和石蜡类物质。然而，根据其物理性能，这些物质和活性成分通常在压片机中进行处理时，具有困难或一点困难也没有，所以制备颗粒一般是不可避免的。

另外，许多所使用的基质物质缺乏同时用作粘合剂的足够能力，允许片剂具有生产所需要的是当机械稳定性。因此通常需要使用其它的赋形剂，所述赋形剂既能得到稳定的颗粒，又能得到具有最佳性能的片剂。

在 DE 19729487 或 DE 2357503 中，发明人使用了粘合剂（如鲸蜡醇、硬脂醇或聚乙烯醇），所述粘合剂已经是熔融状态，或者在加工过程中转变成熔融形式的凝聚态。除了凝聚态改变的缺点之外，还

存在片剂性能也不令人满意的缺点。

DE 4408326 描述了含有环氟拉嗪-Na 的缓释片剂的生产。基质通过使用常用的甲基羟基丙基纤维素制成，这与下述致命缺陷相关：通过湿法制成颗粒的生产在流床中进行，因此干燥步骤必不可少。在这种情况下，调节活性成分的释放是特别复杂的，这是因为这种调节是通过双层片剂进行的。

DE 3829398 描述了一种固定的药物配方，其中尽管可以省略使用填料，但仍然需要单独使用基质物质硬脂醇和/或丙烯酸树脂，它们必须在熔融状态下处理。

EP 097 523 描述了缓释药物的生产，其中活性成分代表盐和游离碱的组合。为了获得最终的颗粒，这种精心设计的方法需要几个处理步骤。真实的颗粒是通过常规的湿法生产并干燥，然后在涂覆熔融疏水成分或者涂覆这类成分的混合物，这些成分通常是脂肪醇。

US 5 403 593 描述了缓释剂型的生产，其中使用亲水纤维素聚合物和熔点在 30℃ 以上的成粒介质的混合物。在这种情况下非常清楚，一方面为了获得所需的成粒作用，另一方面为了调节活性成分的释放，需要依次使用大量的赋形剂。尽管该方法可以在一台设备中进行，但在进行下一步处理之前将颗粒冷却至室温。

尽管 DE 4 031 881 描述了特别包含聚乙酸乙烯酯作为热塑性塑料的颗粒的生产，但是一方面颗粒是由熔化物生产的，另一方面熔融的活性成分在该方法中用作能够带来缓释作用的赋形剂的溶剂。

US 5 169 645 特别描述了含有石蜡的颗粒的生产，其性能受到添加其它物质（如聚乙酸乙烯酯）的影响。在这种情况下，一方面有必要熔化石蜡，另一方面有必要通过添加其它物质来调节性能（如释放性能）。美国专利 US 5 000 965 的情况类似，其中将聚乙酸乙烯酯熔化，再与乳化赋形剂混合。

DE 19729487 描述了生产具有从基质控制释放性能的活性成分制剂。在这种情况下，在流化床中通过热后处理调节释放性能。因为在制成颗粒后必须要有第二步骤，包括更换操作设备，其中必须再加热颗粒，直至达到粘合剂的熔点，所以这种生产方式非常不方便。

EP 0204596 描述了通过挤出方法生产微粒。在该方法中，必须要

加入非亲水性聚合物和至少两种脂质粘合剂的混合物，这就使得整个方法变得非常复杂。

DE 3612212 描述了通过挤出法或注塑法生产药物制剂，其中使用可溶解的 N-乙烯吡咯烷酮聚合物，如果适当的话，聚合物可包括另外的含氮和/或含氧共聚单体。然而，在这种情况下，该方法需要完全溶解混合物。

上文描述的制剂和方法通常包括使用非常亲脂且完全熔化的赋形剂。在聚集态为液态时，这些非常亲脂的赋形剂（如石蜡）溶解活性成分和/或完全截留它们。因此在释放过程中，对这些亲脂赋形剂具有很高亲合力的亲脂性药物不会完全释放。

一般性缺陷总在于存在非常亲脂的区域，这些亲脂区域不会通过亲水聚合物提供亲水性能。因此水不可通渗入这些区域。

另外一个因素在于这些亲脂性赋形剂的可压缩性能很差。所达到的硬度低，易碎性高，在生产中存在附着力，该附着力只有在存在大量脱模剂的情况下才能根本消除。

如果向熔融状态下粉末混合物加入溶化聚集助剂，那么会经常发生粉末熔化的均匀性问题，结果会产生不规则颗粒结构、冲模装填性差及脱模不均匀。

尽管生产缓释剂型的许多可能性是已知的，但是仍然需要简化、快速及具有成本效益的方法，该方法可以在不复杂的条件下既允许使用水溶性活性成分，又允许使用与水不溶的活性成分。

本发明的目的在于生产包含具有良好物理性能的颗粒的活性成分，所述活性成分能够通过加工成片剂而转变成具有缓释活性成分且机械性能良好的高剂量药物剂型。其次，该方法具有短的加工时间，允许生产机械复杂程度相对较小且既适于水溶性活性成分又适于与水不溶的活性成分的颗粒；利用该方法，还可以与另外的赋形剂充分地配制。

我们发现该目的可通过生产含有缓释活性成分的口服剂型的方法达到，该口服剂型包括：

- a) 聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物
- b) 至少一种活性成分
- c) 如果适当的话，水溶性聚合物或低分子量或高分子量亲脂添

加剂

d) 以及, 如果适当的话, 其它常规赋形剂, 其中混合物 a) 至 d) 或 a) 至 c) 或 a) 和 b) 及 d) 或 a) 和 b) 通过在 40℃ 至 130℃ 温度下加热制成颗粒, 然后在与常规赋形剂混合之后, 将该颗粒制成片剂。

本发明的方法应用了熔化成粒原理, 聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物既可用作粘合剂, 又可用作基质前体, 所述基质仅仅在制成片剂之后负责缓释。该方法的特征在于在成粒时不会出现熔化; 相反地, 仅仅由于聚乙酸乙烯酯的玻璃转变温度 (T_g) 低, 聚乙酸乙烯酯的表面在高于大约 35℃ 时变得有些粘, 因此产生成粒作用。该方法基本上与活性成分的物理化学性能无关。活性成分可以是与水相容、与水不溶、酸性或碱性或低熔点。

本发明还涉及由本发明方法生产的口服剂型。

对于活性药物成分, 优选使用上述剂型。但对于其它需要缓释的活性成分, 这种剂型也可使用。

活性成分或不同活性成分的混合物单独进行预混, 或与水溶性低分子量或高分子量亲脂性添加剂和/或与常规赋形剂及聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物混合, 所述混合优选地在混合器中进行, 通过将温度加热至 40 至 130℃ (优选 45 至 100℃), 在相同设备中连续或分批成粒。根据本发明, 颗粒也可以通过挤出法或在流化床中生产制得。另外一种选择趁热或在通过网眼宽度为 0.2mm 至 3.0mm 的筛子冷却后对颗粒施加压力, 然后通过添加常规成片赋形剂 (如填料或润滑剂), 将其压成片剂。颗粒的性能可以通过熟练工人进行调节, 特别是通过温度和驻留时间参数进行调节。更高的温度和更长的驻留时间通常意味着更好的成粒作用, 从而得到更粗糙的颗粒。

通过向剂型中加入少量水和溶剂 (< 5%), 可以增加表面湿度。

令人惊奇的是, 双锥铰头或 V 型混合器均可主要用于掺混, 西格马捏和机、行星混合捏和机、强力混合器或挤出机一般可用于药物成粒技术。对于在混合器中熔化表面所需要的能量可通过摩擦热或常规加热方法提供, 所述常规加热方法如夹套加热或微波加热。在这一点上出人意料地发现的特别优点在于: 在该方法中一直使用至今的冷却

设备并非绝对需要，这是因为该方法不包括常规意义上的熔体。由此可见，该方法在混合器器具或混和器器壁上不存在附着作用和淤积。

可以通过添加高度膨胀的水溶性聚合物或亲脂性添加剂几乎在任何范围内改变释放速度，与此同时成片混合物的流动性能优良，片剂具有高硬度和低易碎性。通过添加低粘度、非膨胀性水溶性聚合物，可以增加活性成分的释放速度，其中所述聚合物如聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物、聚乙烯吡咯烷酮及衍生物、乙酸乙烯酯/乙烯吡咯烷酮共聚物，优选聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯/乙烯吡咯烷酮共聚物或麦芽糖糊精。

所使用的这些添加剂的浓度为片剂总重量 1 至 40%，优选 2 至 30%。低剂量活性成分是必要的，其中构成剂型结构所需的聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物的量控制着释放速度，该速度被下降得太多。这也同样适用于具有的溶解性的活性成分，尽管少量的降低释放速度的试剂即可导致缓释，但是剂型结构不会完全形成且容易变形，并且片剂的机械稳定性不合适。当活性成分的可压缩性能差时，这种情况特别会发生。

活性成分的低流动性能不可能通过少量的聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物得到决然性改善。增加降低释放速度的试剂的含量可以改善这些性能，但会导致释放速度太低。考虑到全部外部作用 (to all external effects)，水溶性非膨胀聚合物可提高释放速度且可稳定释放速度。重复性也好得很多。常规的成片赋形剂，如乳糖、磷酸钙、山梨糖醇、甘露醇、微晶纤维素或淀粉，不能有效地做到这一点或完全不能做到。水溶性聚合物与聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮两种聚合物的调配混合物相互作用得到为常稳定且可重复的释放速度是可能的，所述释放速度与压力无关。片剂的硬度和易碎性也显示出优良的数值，而且事实上常常优于没有水溶性聚合物的混合物的情况。

具有水溶性但膨胀的高粘度聚合物可惊奇地导致更低的释放速度。人们一定很期望惰性结构能够被膨胀的聚合物破坏，活性成分可释放得更快。这种不可能发生的事实源于聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物的巨大弹性。由多孔结构中的水溶性膨胀聚合物形成的高粘性溶液阻塞了它们，由此降低了活性成分向外界的扩散。释

放速度的降低不仅仅是由于它们本身两种成分，这里存在着协同作用。另一因素在于初始释放速度也被表面成胶降低，释放轮廓由此呈“线性化”。片剂的机械性能仍保持在很高的水平。

可以使用的水溶性膨胀聚合物包括：海藻酸盐、果胶、半乳糖甘露聚糖、角叉胶、右旋糖苷、乳凝胶（curdlan）、支链淀粉、胶凝剂（gellan）、壳质、凝胶、黄原胶、半纤维素、纤维素衍生物（如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素）、淀粉衍生物（如羧甲基淀粉、降解淀粉）、麦芽糖糊精、聚丙烯酸、聚异丁烯酸、丙烯酸/异丁烯酸共聚物、聚乙烯醇、
10 高分子量聚乙二醇、聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物、高分子量聚乙烯吡咯烷酮及其衍生物。

活性成分与降低释放速度的试剂的比例为 5:95 至 85:15 之间。

降低释放速度的作用也可通过微粒亲脂性添加剂得到加强。这就需要这些添加剂，所述添加剂可收集在聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮结构的微孔和沟槽中且能够阻碍它们。这些物质应当以小颗粒尺寸应用是非常重要的，这是因为它们在粗糙形式下的作用很小或没有作用。可以使用的亲脂性添加剂既可以是聚合物，也可以是低分子量化合物。
15

这些添加剂包括：纤维素衍生物类，如乙基纤维素、醋酸纤维素酯、邻苯二甲酸醋酸纤维素酯、琥珀酸醋酸纤维素酯、邻苯二甲酸醋酸羟丙基甲基纤维素酯、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素酯；丙烯酸酯/异丁烯酸酯共聚物，特别是甲基丙烯酸酯/乙基丙烯酸酯共聚物、氨溶异丁烯酸酯共聚物 A 型和 B 型；异丁烯酸/丙烯酸酯共聚物，特别是异丁烯酸/丙烯酸乙酯共聚物；脂肪醇类，如硬脂醇；脂肪酸类，
20 如硬脂酸；脂肪酸酯类和脂肪醇酯类；甘油酯；石蜡；卵磷脂。

可以使用的水溶性添加剂如下：

聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物、聚乙烯吡咯烷酮及衍生物、乙酸乙烯酯/乙烯吡咯烷酮共聚物，优选聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯/乙烯吡咯烷酮共聚物或麦芽糖糊精，以及它们的盐。
30

所使用的这些添加剂的浓度为片剂总重量 1 至 40%，优选 2 至 30%。

本发明制剂中的聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物的浓度为 10 至 80%，优选 20 至 60%。各种情况下的聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的分子量为 20 000 至 1 000 000。

5 调配混合物中聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的比例为 6:4 至 9:1，优选 8:2。该调配设计成将聚乙烯吡咯烷酮非常细致地分散在聚乙酸乙烯酯中。

本发明的剂型包括口服剂型，如片剂、冲压剂型、丸剂或颗粒剂。更小的成型产品，如丸剂或微片剂，可以装入胶囊中。

10 本发明剂型的特征在于另外的赋形剂是绝对不需要的，由此可以生产具有高活性成分含量的固体药剂形式。尽管如此，如果需要赋形剂调节特定的性能，它们可从填料类物质中选择，如乳糖、纤维素粉、甘露醇、二磷酸钙或各种淀粉、硅酸盐，以及从崩解剂和吸收剂、润滑剂、流动剂、染料、稳定剂（如抗氧化剂）、湿润剂、保存剂、松脱剂、矫味剂或甜味剂中选择，优选从填料中选择。

15 可以使用的润滑剂为硬脂酸铝、硬脂酸钙、硬脂酸镁和硬脂酸锡，以及硅酸镁、硅酮等。

流动剂可以是如滑石或胶态氧化硅。

结合剂的实例为微晶纤维素。

20 崩解剂可以是交联聚乙烯吡咯烷酮或交联羧甲基淀粉钠。稳定剂可以是抗坏血酸或生育酚。

可以加入的填料的实例为无机填料，如镁、铝、硅的氧化物，碳酸钛或碳酸钙，磷酸钙或磷酸镁；或者为有机填料，如乳酸、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇。

25 染料的实例为用于着色剂的氧化铁、二氧化钛、三苯甲烷染料、偶氮染料、喹啉燃料、靛蓝染料、类胡萝卜素，为了降低透明度且节约染料，可使用遮光剂，如二氧化钛。

本发明的剂型可以包含任何需要缓释的活性成分。

优选使用的活性成分为食品填充剂或添加剂，维生素，矿物质或微量元素，但特别优选活性药物成分。

30 上述类型的药物制剂可利用常规方法，处理要求保护的化合物和活性药物成分以及使用公知及新活性成分而获得。活性成分可以另外取自任何所示的领域。

这里可提及的实例如下：

5 苯并二吡啶庚因、抗高血压药、维他命、抑制细胞生长剂、麻醉剂、安定剂、抗抑郁药、抗生素、抗霉菌素、抗真菌剂、化疗药、泌尿药、血小板聚集抑制剂、磺胺类药剂、解痉药、激素、免疫球蛋白、血清、甲状腺治疗药、精神病药物、治疗帕金森药物及其它治疗运动机能亢进药物、眼药、精神病制品、钙代谢调节剂、肌肉松弛剂、降脂药、肝治疗剂、冠状药物、强心剂、免疫治疗剂、调节肽及其抑制剂、催眠药、镇静剂、妇科药、治疗痛风药物、溶血纤维蛋白、酶制品及转运蛋白、酶抑制剂、催吐药、灌注促进剂、利尿药、诊断剂、肾上腺皮质类脂醇、胆碱功能药物、胆汁治疗剂、镇喘剂、支气管解痉药、 β -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、动脉硬化治疗剂、消炎药、抗凝血剂、抗低血压药、抗低血糖药、抗纤维蛋白药、抗癫痫药、止吐药、解毒剂、治疗糖尿病药、抗心律失常药、补血药、抗过敏药、驱虫剂、止痛药、兴奋剂、醛甾酮拮抗剂、减肥药。

15 令人惊奇的是，在所述温度下部分解且平均粒径为 20 至 700 μm （优选 30 至 500 μm ）的任何活性成分均是适用的。

20 片剂的形状可在很宽的范围内改变。由此可生产两面凸、两面平、圆形或多边形的片剂，也可以生产长方形或足球状片剂。尺寸的上限取决于吞咽能力，下限取决于机器设计的极限。常规的片剂尺寸为直径 1 至 16mm，优选 2 至 13mm。

25 生产双层或多层片剂也是可能的，其中一层包含全部活性成分或至少含有非常大量的活性成分，另一层含有非常大量的聚乙酸乙烯酯/聚乙烯吡咯烷酮混合物。在这种情况下，另外地影响活性成分的释放也是可能的。甚至可以使用两种或多种活性成分，通过将其全部或部分分别掺入到各层中去，使其以不同的速度释放。

除了聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物之外，可另外加入持续释放的赋形剂，可任意地在成粒之前或之后加入。

30 通过选择生产颗粒的方法，两种聚合物聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的混合物可使得生产过程在“一锅系”中进行，该方法可免去添加任何溶剂，既不需要进行另外的热后处理，又不需要使片剂增加涂层。另一优点在于压片能力公知较差的活性成分也可以以简单的方式加工。

生产颗粒的特别的优点在扑热息痛（细晶体型）的颗粒性能中表现得非常明显，人们公知扑热息痛难以处理。基于非常优越的流动性能特征，与其它常用的基质模型相比较，由比例为 8:2 的聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮（Kollidon SR）通过熔化成粒的方法生产颗粒的
5 的第一个优点是非常明显的。

表 1 扑热息痛颗粒的流动性能

颗粒组成	休止角	流动时间
扑热息痛/Kollidon SR (1:1) ¹	32.9°	7.84s
扑热息痛/Methocel K 15M (1:1) ¹	48.2°	流动停止
扑热息痛/硬脂醇(1:1) ²	45.6°	流动停止
扑热息痛/Kollidon SR (1:1) ³	34.2°	流动停止

¹ 在 UMC5 型电子 Stephan 混合器(购自 A. Stephan u. Söhne)中成粒
参数: 85℃ (夹套加热), 12.5min, 650rpm

² 在强烈混合器 (Diosna V20) 中成粒

10 参数: 12.5min

³ 物理混合物

休止角是通过 DIN 53916 中规定的 Pfrengle 方法测定的。

对于由颗粒生产的片剂，本发明的剂型具有优良的硬度和重量均匀性。扑热息痛/Methocel K 15M 组合的颗粒性能明显较差，使得片
15 剂质量的相对标准偏差为两倍大，硬度也差。为了改进片剂性能，通常有必要加入另外的结合剂和满意的可压缩填料。

表 2 扑热息痛片剂的性能

片剂性能	硬度	重量	Srel
扑热息痛/Kollidon SR(1:1) ¹	175N	319.0mg	0.4%
扑热息痛/Methocel K 15M(1:1) ^{1, 2}	112N	320.5mg	0.8%
扑热息痛/硬脂醇(1:1) ^{1, 2}	53N	311.8mg	0.6%

¹ 在 Korsch (Ek0 型) 偏心压力机中成片

赋形剂: 0.5%硬脂酸镁

20 冲孔: 10mm, 成斜角; 压力: 18kN

² 另外的赋形剂: 1.0% Aerosil 200

片剂性能 (硬度和片剂重量) 是利用由 Kraemer 购得的自动片剂

测试仪 (HT-TMB 型) 测定的。在使用聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物时, 在不添加其它填料的条件下获得的片剂性能非常优秀, 即使是成片能力差的产品也是这样。

与常规方法形成对比, 利用本发明方法, 通过简单的操作, 即可生产持续释放的片剂; 该片剂的显著特征就在于具有良好的机械性能且容易调节释放速度。

实施例 1

将 400g 包含 50% Kollidon SR 和 50% 扑热息痛的 Kollidon SR/扑热息痛混合物在带有夹套加热的 Stephan 混合器中预混, 在 650rpm 下于不同温度 (70 至 85℃) 下成粒不同时间。然后将颗粒趁热通过 1mm 筛, 得到非常均匀的颗粒。在混入 0.5% 硬脂酸镁之后, 在 Korsch Ek0 型偏心压力机中生产 10mm 呈斜角的片剂。

表 3 表示对成粒温度和驻留时间的依赖关系; 正如所期望的那样, 成粒时间较长且成粒温度较高情况下得到的成粒效果更好一些。

表 3 平均粒径对成粒温度和成粒时间的依赖关系

成粒时间 [min]	成粒温度 [℃]		
	75	80	85
7.5	147.4 μm	146.2 μm	279.2 μm
12.5	157.6 μm	164.6 μm	391.8 μm
17.5	179.7 μm	296.8 μm	416.6 μm

平均粒径是通过激光衍射测定的, 表达成 D[3, 4] 值。

实施例 2

将 400g 包含 50% Kollidon SR 和 50% 扑热息痛的 Kollidon SR/扑热息痛混合物在带有夹套加热的 Stephan 混合器中预混, 在 650rpm 下于大约 80℃ 下成粒 12.5min。为了确定活性成分颗粒对成粒的作用, 将所使用的扑热息痛已预先进行了分馏。将颗粒趁热通过 1mm 筛, 得到非常均匀的颗粒。在混入 0.5% 硬脂酸镁之后, 在 Korsch Ek0 型偏心压力机中生产 10mm 呈斜角的片剂。

表 4 表示即使是小的活性成分颗粒也可没有问题的成粒, 正如可能引起怀疑, 聚合物颗粒没有浮尘, 由此可以防止成粒。

表 4 颗粒的平均尺寸对活性成分平均粒径的依赖关系

活性成分的平均粒径 (μm)	颗粒的平均粒径 (μm)
58.0	182.6
63.1	178.3
92.8	287.9
116.8	502.2
179.4	590.2
412.2	640.1
557.6	655.3
685.2	672.7
930.9	707.1

平均粒径是通过激光衍射测定的，表达成 $D[4, 3]$ 值。

表 5 表明硬度的影响非常小，尽管起始原料差别非常明显。

表 5 硬度对活性成分平均粒径的依赖关系

活性成分平均粒径 (μm)	硬度 (N)
58.0	157
63.1	148
92.8	148
116.8	170
179.4	183
412.2	161
557.6	167
685.2	159
930.9	156

5 硬度是利用由 Kraemer 购得的自动片剂测试仪 (HT-TMB 型) 测定的。

表 6 表示利用搅拌方法 (paddle method)，活性成分在 37°C 下于去离子水中在 16 小时内从片剂中释放的情况。

表 6 活性成分的释放对平均粒径的依赖关系

时间 [h]	所释放的活性成分 [%]	
	颗粒的平均粒径=178 μm (活性成分=63 μm)	颗粒的平均粒径=590 μm (活性成分=179 μm)
0.5	12.5	13.4
1.0	17.8	18.8
1.5	21.5	23.0
2.0	25.1	26.4
3.0	31.2	30.0
4.0	35.0	33.6
6.0	40.4	40.3
8.0	44.2	44.7
12.0	50.7	52.2
16.0	58.1	57.9

实施例 3

将包含

a) 50% Kollidon SR 和 50%茶碱

5 b) 43.75% Kollidon SR 和 56.25%茶碱

c) 37.5% Kollidon SR 和 62.5%茶碱

d) 25% Kollidon SR 和 75%茶碱

10 的 400g Kollidon SR/茶碱的混合物在带有夹套加热的 Stephan 混合器中预混, 在 650rpm 下于大约 85℃ 下成粒 12.5min. 将颗粒趁热通过 1mm 筛, 得到非常均匀的颗粒. 在混入 0.5%硬脂酸镁和 1% Aerosil 200 之后, 在旋转式压力机 (Korsch PH 106 型) 中生产 10mm 呈斜角的片剂. 根据与实施例 2 类似的方法进行释放.

表 7 清楚地表明了 Kollidon SR 的量对活性成分释放及对硬度的影响.

表 7 茶碱片剂的性能

片剂组成	硬度	T ₅₀
a ¹	220N	> 16h
b ¹	202N	15.2h
c ¹	186N	12.3h
d ¹	153N	11.6h

¹ 在 Korsch 旋转式压力机 (Korsch PH 106) 中成片

赋形剂: 1.0% Aerosil 200; 0.5%硬脂酸镁

冲孔: 10mm, 呈斜角; 压力: 18kN

- 5 硬度是利用由 Kraemer 购得的自动片剂测试仪 (HT-TMB 型) 测定的。为了测定释放时间, 片剂的 t₅₀ 为 16h (搅拌方法; 试验介质: 0 至 2h: 0.1N HCl, 2 至 16h: 磷酸盐缓冲液 pH 6.8; 试验温度: 37 °C)。

实施例 4

- 10 将 400g 包含 47.5% Kollidon SR、47.5%扑热息痛和 5%海藻酸盐的 Kollidon SR/扑热息痛/海藻酸盐混合物在带有夹套加热的高速混合器 (Gral Collette 型) 中预混, 在大约 80°C 下成粒。将颗粒趁热通过 1mm 筛, 得到各个时间下的均匀颗粒。在大约 10min 成粒时间后, 将颗粒通过 1mm 筛, 在混入 0.5%硬脂酸镁之后, 在偏心压力机 (Korsch Ek0 型) 中生产 10mm 呈斜角的片剂。

即使在压力为 10kN 的条件下, 片剂的硬度大约为 160N。

实施例 5

降低释放速度的效果仅仅在成片后获得的事实可以通过下述从下列物质中的释放实验 (Kollidon SR/扑热息痛 1:1) 得到说明,

- 20 a) 物理混合物
b) 颗粒 (Stephan 混合器: 650rpm, 85°C, 12.5min)
c) 由物理混合物生产得到的片剂 (10mm, 呈斜角; 压力: 18kN)
d) 由颗粒生产得到的片剂 (10mm, 呈斜角; 压力: 18kN)

- 25 表 8 表明, 不论是物理混合物, 还是熔化颗粒, 均没有释放速度降低效果。效果只有在成为片剂之后才明显, 由熔化颗粒生产的片剂的缓释效果更好。此结果表明在含有聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮的调配混合物 (优选比例为 8:2) 的片剂中, 本发明熔化成粒方法能

够显著地增强缓释效果。

表 8 活性成分释放对剂型的依赖关系

时间 [h]	释放的活性成分 [%]			
	物理 混合物	颗粒 (650rpm, 85, 12.5min)	由颗粒得 到的片剂 ¹	由物理混合物 得到的片剂 ^{1, 2}
0.5	99.8	100.1	10.6	11.5
1.0			15.4	18.0
1.5			18.4	20.9
2.0			21.4	25.0
3.0			24.0	29.9
4.0			27.5	31.8
6.0			32.9	28.4
8.0			33.5	44.4
12.0			41.6	52.7
16.0			47.7	58.3

¹ 在 Korsch 偏心压力机 (Ek0 型) 中成片

赋形剂: 0.5%硬脂酸镁

5 冲孔: 10mm, 呈斜角; 压力: 18kN

² 另外的赋形剂: 1.0% Aerosil 200

活性成分从片剂中的释放可在 37℃ 下于去离子水中, 利用搅拌方法在 16 小时内进行。

实施例 6

10 将包含 50% Kollidon SR 和 50%咖啡因的 Kollidon SR/咖啡因混合物在转筒式混合器 (购自 Turbula, T 10B 型) 中混合。在 50℃ 下, 于单螺杆挤出机 (购自 Haake, Rheocord 90 型) 中捏合混合物, 得到均质组分。通过切割装置切割绳股, 得到颗粒, 再通过 1mm 筛, 在混合 0.5%硬脂酸镁之后, 在偏心压力机 (Korsch Ek0 型) 中压成
15 10mm 呈斜角片剂。

表 9 物理混合物与颗粒的平均粒径比较

	咖啡因/Kollidon SR (1:1)
物理混合物的平均粒径	80.23 μm
颗粒的平均粒径	553.88 μm

平均粒径是通过激光衍射测定的，表达成 D[3, 4] 值。

比较实施例羧丙基甲基纤维素

将 400g 包含 50% Methocel K15M 和 50%扑热息痛的 Methocel K15M/扑热息痛混合物在带有夹套加热的 Stephan 混合器中预混，在 650rpm 下于大约 85℃ 下成粒 12.5min。将颗粒趁热通过 1mm 筛。在混入 0.5%硬脂酸镁和 1% Aerosil 200 之后，在 Korsch Ek0 型偏心压力机中生产 10mm 呈斜角的片剂。

除了不存在成粒作用，流动性能也明显较差且片剂性能也较差。易碎扑热息痛事实上导致颗粒粉碎，从而引起晶体的破碎，而不是颗粒。

表 10 颗粒和片剂性能的比较

	扑热息痛/Kollidon SR (1:1) ^{1, 2}	扑热息痛/Methocel K 15M (1:1) ^{1, 2, 3}
粒径 D[4, 3] [μm] (物理混合物)	115.91	154.97
粒径 D[4, 3] [μm] (颗粒)	539.17	139.34
休止角 [°]	32.90	48.20
流动时间 [s]	7.84	流动停止
硬度 [N]	175.00	112.00
重量 [mg] (srel [%])	319 (0.4)	320.5 (0.8)
t ₅₀ [h]	> 16	12.9

¹ 在 Stephan 型 UMC5 电子混合器 (购自 A. Stephan u. Söhne) 中成粒
参数: 85℃ (夹套加热), 12.5min, 650rpm

15 ² 在 Korsch 电子压力机 (Ek0 型) 中成粒
赋形剂: 0.5%硬脂酸镁

冲孔：10mm，呈斜角；压力：18kN

³另外的赋形剂：1.0% Aerosil 200

平均是通过激光衍射测定的，表达成 D[4, 3]值。休止角是通过 DIN 53916 中规定的 Pfrengle 方法测定的。片剂性能是利用由 Kraemer 购得的自动片剂测试仪（HT-TMB 型）测定的。测定片剂 t_{50} 的释放时间为在 37℃ 下于去离子水中 16 小时（搅拌方法）。

比较实施例硬脂醇

在强力混合物中，将熔融硬脂醇加入到扑热息痛中，成粒 12.5min。将冷却的颗粒通过 1mm 筛。在混合 0.5%硬脂酸镁和 1% Aerosil 200 之后，在 Korsch Ek0 型偏心压力机中生产 10mm 呈斜角片剂。

除了流动特征差之外，片剂性能也明显较差。仅仅在与实施例 1 相同的条件下，压力为 18kN 的成片才是可能的，这是因为每个第二粒片剂均被覆盖在冲模的排出物上。完整的片剂具有很低的硬度和 100%的易碎性。

表 11 颗粒和片剂性能的比较

	扑热息痛/Kollidon SR (1:1) ^{1, 3}	扑热息痛/硬脂醇 (1:1) ^{2, 3, 4}
休止角[°]	32.9	45.57
流动时间[s]	7.84	流动停止
硬度[N]	175	53
重量[mg] (srel [%])	319 (0.4)	311.8 (0.6)
T_{50} [h]	> 16	4.8

¹在 Stephan 型 UMC5 电子混合器(购自 A. Stephan u. Söhne)中成粒
参数：85℃（夹套加热），12.5min，650rpm

²在强烈混合器（Diosna V20）中成粒，12.5min

³在 Korsch 偏心压力机（Ek0 型）中成粒
赋形剂：0.5%硬脂酸镁

冲孔：10mm，呈斜角；压力：18kN

⁴另外的赋形剂：1.0% Aerosil 200

休止角是通过 DIN 53916 中规定的 Pfrengle 方法测定的。片剂性能是利用由 Kraemer 购得的自动片剂测试仪（HT-TMB 型）测定的。

01.05.19

测定片剂 t_{50} 的释放时间为在 37℃ 下于去离子水中 16 小时（搅拌方法）。