

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/50 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580023017.8

[43] 公开日 2007 年 11 月 28 日

[11] 公开号 CN 101080218A

[22] 申请日 2005.7.9

[21] 申请号 200580023017.8

[30] 优先权

[32] 2004.7.23 [33] DE [31] 102004035938.5

[86] 国际申请 PCT/EP2005/007468 2005.7.9

[87] 国际公布 WO2006/010457 德 2006.2.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.8

[71] 申请人 罗姆有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H-U·彼得赖特 W·魏斯布罗德
H·贝尔

[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
代理人 殷 骏

权利要求书 3 页 说明书 29 页

[54] 发明名称

制备具有稳定的释放活性成分特性的包衣药物的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备具有稳定的活性成分释放特性的药物的方法，所述药物因烯类(共)聚合物包衣而显示控释的特性。本发明的方法特征在于包衣的药物剂型在流化床包衣设备或滚筒包衣设备中干燥处理至少 10 分钟直到在 30 至 70℃ 温度下达到稳定的活性成分释放特性。在干燥处理过程中空气湿度设定为 5 至 30%。

1. 一种制备具有稳定的活性成分释放特性的药物剂型的方法，该药物剂型由于烯类(共)聚合物的包衣而具有控释的特性，

其特征在于

将包衣的药物剂型在流化床包衣设备或滚筒包衣设备中在 30 - 70℃ 的温度下干燥处理至少 10 分钟直到达到稳定的活性成分释放特性，在干燥处理过程中大气湿度设置为 5 - 30%。

2. 权利要求 1 要求保护的方法，其特征在于包衣药物剂型的制备如下：在第一制备步骤中在流化床包衣设备或滚筒包衣设备内通过用烯类(共)聚合物对含活性成分的核或丸粒核包衣和任选地干燥，在其制备后立即在第二步中在相同的设备内进行包衣药物剂型的干燥处理。

3. 权利要求 1 或 2 中要求保护的方法，其特征在于通过喷入水来调节必需的大气湿度。

4. 权利要求 1-3 中一项以上要求保护的方法，其特征在于喷入以混悬液为基准包含 0.1 - 5 重量%的脱模剂的水混悬液。

5. 权利要求 4 中要求保护的方法，其特征在于所使用的脱模剂为滑石粉、硬脂酸镁或硅酸。

6. 权利要求 1-5 中一项以上要求保护的方法，其特征在于药物剂型的包衣由(甲基)丙烯酸酯(共)聚合物或聚醋酸乙烯酯或聚醋酸乙烯酯的衍生物构成。

7. 权利要求 6 要求保护的方法, 其特征在于药物剂型的包衣由(甲基)丙烯酸酯(共)聚合物构成, 所述(共)聚合物由 95 重量%以上至 100%含中性基团的单体聚合而成。

8. 权利要求 7 要求保护的方法, 其特征在于(甲基)丙烯酸酯共聚物由 20-40 重量%的丙烯酸乙酯和 60-80 重量%的甲基丙烯酸甲酯聚合而成。

9. 权利要求 6 要求保护的方法, 其特征在于药物剂型的包衣由阳离子型(甲基)丙烯酸酯(共)聚合物构成。

10. 权利要求 9 要求保护的方法, 其特征在于药物剂型的包衣由含季胺基的(甲基)丙烯酸酯共聚物构成。

11. 权利要求 10 要求保护的方法, 其特征在于药物剂型的包衣由(甲基)丙烯酸酯共聚物构成, 所述(甲基)丙烯酸酯共聚物由以下自由基聚合的单元合成: 50-70 重量%的甲基丙烯酸甲酯、20-40 重量%的丙烯酸乙酯和 12-2 重量%的甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物。

12. 权利要求 9 要求保护的方法, 其特征在于药物剂型的包衣由含叔胺基的(甲基)丙烯酸酯共聚物构成。

13. 权利要求 12 要求保护的方法, 其特征在于药物剂型的包衣由(甲基)丙烯酸酯共聚物构成, 所述(甲基)丙烯酸酯共聚物由 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%的甲基丙烯酸二甲氨基乙酯合成。

14. 权利要求 6 要求保护的方法, 其特征在于药物剂型的包衣由

阴离子型(甲基)丙烯酸酯(共)聚合物构成。

15. 权利要求 14 要求保护的方法,其特征在于药物剂型的包衣由阴离子型(甲基)丙烯酸酯(共)聚合物构成,其中阴离子型(甲基)丙烯酸酯(共)聚合物由 25-95 重量%的自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-至 C₄-烷基酯和 5-75 重量%的在烷基中含阴离子基团的(甲基)丙烯酸酯单体组成。

制备具有稳定的释放活性成分特性的包衣药物的方法

本发明涉及制备具有稳定的释放活性成分特性的药物剂型的方法，该药物剂型由于烯类(共)聚合物的包衣而具有控释的特性。

先有技术

US 4,600,645 描述了一种制备具有稳定的释放活性成分特性的包衣剂型的方法。对此，含药物的底物据称用延迟活性成分释放的聚合物包衣，此后立即提供水溶性的第二层包衣。然后将所得到的剂型干燥 15 至 60 分钟。在一实施例中，含药物的丸粒首先用乙基纤维素(Aquacoat[®])包衣随后用羟丙基甲基纤维素(HPMC)包衣。在用于包衣的流化床设备中直接进行干燥，例如在 70℃ 下干燥 30 分钟且转速为 100 rpm。已在 58℃ 下干燥 60 分钟的含药物的包衣丸粒与在加热箱 60℃ 下干燥一周的情形具有大致相同的释放特性。

EP 0 553 392 A1 描述了具有丙烯酸类聚合物包衣的药物剂型，其由水分散体制备，具有稳定化的释放活性成分的特性。例如，该包衣可由 EUDRAGIT[®] RL/RS 型的聚合物组成。稳定的释放活性成分的特性通过在加热箱中于约 45℃ 的温度下将包衣药物剂型干燥处理 24 至 48 小时而获得。

US 5,273,760 描述了用乙基纤维素包衣的药物剂型，其由水分散体制备，具有稳定化的释放活性成分特性。此时，在 60℃ 和 60-80% 大气湿度下贮存若干天例如 72 小时与在 37℃ 和 80% 大气湿度下贮存一个月效果大致相同。

目的和实现方式

由于烯类(共)聚合物包衣而显示控释特性的药物剂型在施加喷雾混悬液之后还不能立即显示可重现的释放特性。根据经验,此效果在由水分散体制备的包衣情况下最显著,而且在已经施加由有机溶液制得的包衣情况下开始产生。通常,生产适宜的烯类(共)聚合物的厂家建议他们的以其制备药物剂型的顾客在施加包衣之后随即增加较长的干燥相,例如16至48小时,以获得稳定的释放活性成分的特性。此工序在实践中已经得到证实,但较费劳力,特别是在大批量药物的情况下。

类似于上述的厂家建议,EP 0 553 392 A1 提出在加热箱中于约45℃的温度下干燥处理24至48小时以使采用由水分散体制备的丙烯酸类聚合物包衣达到药物剂型可重现的释放特性。此工序在实践中已经得到证实,但特别是在大批量药物的情况下较费劳力。

US 4,600,645 描述了一种干燥处理方法,其中药物剂型据称干燥15至60分钟。然而,该发明人已经发现该方法显然只对基于纤维素的包衣是适宜的,对于用烯类(共)聚合物包衣的药物剂型不适用。按照US 4,600,645 烯类(共)聚合物的包衣在干燥处理的情况下可能容易开裂。这种开裂,在显微镜下可见,导致活性成分的释放不受控制并妨碍从一开始的稳定状态的实现。

可见目的是提供一种用于药物剂型的方法,该药物剂型因烯类(共)聚合物包衣而具有控释的特性,其使得在短时间内和几乎没有耗损的情况下达到稳定的活性成分释放特性。

该目的通过以下方法实现:

制备具有稳定的活性成分释放特性的药物剂型的方法，该药物剂型因烯类(共)聚合物包衣而具有控释的特性，

其特征在于

包衣的药物剂型在流化床包衣设备或滚筒包衣设备中在 30 至 70 °C 温度下干燥处理至少 10 分钟直到达到稳定的活性成分释放特性，在干燥处理过程中大气湿度设定为 5 至 30%。

本发明的实施

本发明涉及制备具有稳定的释放特性的药物剂型的方法，其中药物剂型由于烯类(共)聚合物的包衣而具有控释特性。

控释特性

术语“控制”释放特性为本领域技术人员已知。例如，本领域技术人员对该术语理解为对于某些活性成分的释放特性可通过药物剂型的配方、尤其通过选择外包衣以可重现性的方式来配合活性物质。已知的“控制”释放特性为活性成分的 pH 控制释放或活性成分的延迟释放（也称为延缓释放）。在待售的药物剂型释放之后，释放特性即使在相对长的贮存之后必须不再显著地变化，以保证在体内的治疗作用。测定释放特性的标准化方法为本领域技术人员充分已知。USP27-NF22 增补本 1<711>溶出度和<724>药物释放描述了测定释放特性和允许公差的方法。

赋予药物剂型控制释放特性的烯类(共)聚合物包衣充分已知。尤其可提及的是由(甲基)丙烯酸酯(共)聚合物组成的一类或由聚醋酸乙烯酯包括聚醋酸乙烯酯衍生物组成一类烯类(共)聚合物的包衣。

由于其 pH 独立的、在肠液中缓慢溶胀的特性，含中性基团的（甲基）丙烯酸酯共聚物、含功能性季胺基的（甲基）丙烯酸酯共聚物和聚醋酸乙烯酯的包衣能导致活性成分延缓、控制释放。由于肠内的碱性环境，含阴离子官能团的（甲基）丙烯酸酯共聚物包衣能导致活性成分 pH 控制的控制释放。含功能性叔胺基的（甲基）丙烯酸酯共聚物包衣起味道隔离的作用且由于胃的酸性介质导致活性成分 pH 控制释放、快速的控制释放。

该方法尤其适合于具有烯类（共）聚合物包衣的药物剂型，其已经由水分散体施加。此外该方法尤其适合于具有导致活性成分延缓释放的包衣的药物剂型。

稳定的活性成分释放特性

按照 USP27-NF22 增补本 1 <711>溶出度和<724>药物释放中的思路，对于各药物剂型或单个剂量所声称的活性成分的量偏离 $\pm 10\%$ 以上可被认为是显著的、不容许的变化，其可能在体内导致治疗作用变化。在这种情况下，药物剂型可能被描述为不稳定。因此术语“稳定的活性成分释放特性”由本领域技术人员考虑 USP-NF 对其理解而定义。

在本发明含义之内的稳定的活性成分释放特性被理解为指如下的活性成分释放特性：其与已经在空气循环的干燥箱中于 40℃干燥处理 24 小时的参比制剂的活性成分释放特性相比，相差不超过 $\pm 10\%$ 。在这里%数据与许可当局（例如欧洲的 EMEA 或美国的 FDA）声称的各药物剂型单个剂量中活性成分的含量以及声明的测量时刻有关。

例如，对于片剂形式的药物剂型“X”针对片剂的活性成分量可以

称为“Y”。在时刻“Z₁”和“Z₂”和“Z₃”下，各自规定的等份量“T₁”、“T₂”和“T₃”量的活性成分“Y”必须在限定的条件下释放。在所述时刻下指的容许偏差，从所指的等份量“T₁”、“T₂”和“T₃”各自的理论值开始，不超过活性成分量“Y”的+/- 10%。例如，假如值“T₂”为 50%，在 40 至 60%范围内的值将被认为是稳定的。

在这里该参考值相应于 EP 0 553 392 A1 中建议的方法，用该方法在药物剂型中获得稳定的释放特性，其中药物剂型由于某些烯类(共)聚合物包衣而具有控释的特性。发明人已经发现 EP 0 553 392 A1 的方法作为具有控释特性的烯类(共)聚合物的参考值通常是适合的。

作为活性成分释放曲线或释放特性，对于具体的药物剂型在所需治疗作用方面要求的或与之相关的活性成分释放曲线或释放特性在这里将作为基础被运用。这对于每种药物剂型几乎都不同，分别取决于所含的活性成分和聚合物包衣的类型。

可对具有延缓聚合物包衣类型的药物剂型的活性成分释放曲线进行记录，例如在恒定的 pH 下记录 4 至 12 小时。具有阴离子聚合物包衣类型的药物剂型的活性成分释放曲线通常只记录在 pH 1.2 下 2 小时，用于抗胃液试验，随后记录在恒定的较高的 pH 下若干小时，用于活性成分释放试验。具有含叔胺基的阳离子聚合物包衣类型的药物剂型的释放曲线可记录例如在恒定的 pH 下 10 至最少 60 的短时间，因为这类包衣类型溶解得相对快。

用烯类(共)聚合物包衣的药物剂型的制备

以本来已知的方式，使含活性成分的核或丸粒核形成用于烯类(共)聚合物包衣的基础。做成丸状可在无活性成分的球体(惰性核)或无核的丸粒上进行，可制备丸粒核。首先，制备圆形的、含活性成分的有

核或无核的底物。通过流化床法, 可将液体涂于空白丸粒或其它适宜的载体材料上, 蒸发溶剂或助悬剂。按照该制备方法, 可增加干燥步骤。例如, 将仍未包衣的、圆形层根据尺寸称为核或丸粒核。

通常将活性成分加入到有机溶剂或水中并混合。为保证混合物令人满意的喷雾性, 通常配制相对低粘度的混合物是必要的。加入浓度为 0.1-20、优选 0.5-10 重量%的洗涤剂例如吐温, 对于降低表面张力可能是有利的。

除活性成分之外, 它们可含其它药物助剂: 粘合剂如纤维素及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、保水剂、崩解促进剂、润滑剂、崩解剂、(甲基)丙烯酸酯、淀粉及其衍生物、糖增溶剂或其它助剂。

例如, 适宜的施加方法可从 Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 第 7 章, 第 165-196 页中获知。

此外细节对于本领域技术人员可从教科书中获知。例如参见:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basel.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), 尤其第 15 和 16 章, 第 626-642 页。

- Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), 第 88 章, 第 1567-1573 页。

- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

丸粒核可通过诸如旋转聚集法、沉淀法或喷雾法尤其是超声涡流喷雾法的方法变圆,得到规定尺寸例如 50 至 1000 μm 的仍未包衣的核或丸粒核。这有下列好处,即整个核体积可利用来负载活性成分。因此在有关含惰性核的实施方案中活性成分负载可再次增加。

在含活性成分的核或丸粒核制备之后,用烯类(共)聚合物的外包衣喷雾法提供这些,这样获得包衣的丸粒。丸粒通过喷涂有机溶液、或优选喷涂水分散体的方式来制备。对于实施,结果形成均匀、无孔的包衣此时是至关重要的。通常,在干燥处理过程开始之前还在喷涂之后对包衣的丸粒随后干燥几分钟。通常,聚合物包衣含常规的药用助剂如,例如,脱模剂或增塑剂。

干燥处理方法

包衣的药物剂型在流化床包衣设备(流化床包衣机)或滚筒包衣设备(滚筒包衣机)中干燥处理至少 10 分钟直到获得稳定的活性成分释放特性。该干燥处理通常满足干燥时间 10-120、15-90、尤其是 15-60 分钟。干燥温度为 30-70、优选 35-65、尤其优选 40-60 $^{\circ}\text{C}$ 。

设备,流化床包衣机(Wirbelschicht-Coater)或滚筒包衣机(Trommel-Coater)为盖仑制剂领域的技术人员已知。在流化床包衣机中,可为含活性成分的核或含活性成分的丸粒提供例如烯类(共)聚合物的包衣。为此,将含活性成分的核或含活性成分的丸粒在空气流中流化产生持久的上下运动,同时将(甲基)丙烯酸酯共聚物以细雾化的分散体形式喷入。聚合物分散体在含活性成分的核或含活性成分的丸粒上沉积并在上面形成薄膜。所含的水在空气流中蒸发,其中温度通常设定在 30 - 70 $^{\circ}\text{C}$ 。在滚筒包衣机(Trommel-Coater)中,含活性

成分的核或含活性成分的丸粒依靠滚筒的运动进行。

如果干燥处理进行的时间比必要的时间显著长，例如让设备过夜运行，可能由于磨损产生不利的机械效果，从而使最初获得的稳定的活性成分释放特性又失去。因此干燥只进行到获得稳定的活性成分释放特性，或只进行到在稳定的活性成分释放特性的范围内而不是或显著超出该范围。

在干燥过程中，设置大气湿度为 5 - 30、优选 10 - 25%。大气湿度与相应的干燥温度有关，例如，可在过滤装置后采用适宜的传感器在流化床包衣设备废气中测量或测定。必需的大气湿度可通过喷入水方便地产生。

为了避免粘着性和增加机械强度，可有利地喷入包含以混悬液为基准的 0.1-5、优选 0.2-1 重量%的脱模剂，例如滑石粉、硬脂酸镁或硅酸(例如 Syloid® 型)。该方法可优选地非常有效地进行：如果在第一步中在流化床包衣设备或滚筒包衣设备内通过用(甲基)丙烯酸酯共聚物对含活性成分的核或丸粒包衣制备包衣的药物剂型并在该制备后立即在第二步中在相同的设备内进行包衣的药物剂型的干燥处理。

优选地对所获得的经干燥处理的丸粒可利用常规的药用赋形剂和本来已知的方式进一步处理，得到多颗粒药物剂型，尤其得到含丸粒的片剂、微型片、胶囊、囊剂或浓缩汁。

中性烯类(共)聚合物的包衣

a) 中性(甲基)丙烯酸酯共聚物，EUDRAGIT® NE 型

本发明的方法适合于包衣由(甲基)丙烯酸酯(共)聚合物构成的药

物剂型,所述(共)聚合物由 95 重量%以上至 100 重量%含中性基团的单体聚合而成。含中性基团的单体尤其可以是丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-至 C₄-烷基酯,尤其是甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯。

例如,可提及的是由 20 - 40 重量%的丙烯酸乙酯和 60 - 80 重量%的甲基丙烯酸甲酯构成的中性(甲基)丙烯酸酯共聚物(EUDRAGIT® NE 型)。任选地,所述的基本上中性的(甲基)丙烯酸酯共聚物可含小部分例如 0 至不到 5、优选 0 至 2 重量%的在烷基中含阴离子基团例如丙烯酸、但优选甲基丙烯酸的(甲基)丙烯酸酯单体。主要或完全中性的共聚物优选具有在 pH 5.0 以上的水或在肠液环境中膨胀和释放活性成分的性质。

EUDRAGIT® NE 为 30 重量%的丙烯酸乙酯和 70 重量%的甲基丙烯酸甲酯的共聚物。该聚合物可以使用例如 30%浓度的水分散体的形式的 EUDRAGIT® NE 30D。

b) 聚醋酸乙烯酯

内包衣层可含聚醋酸乙烯酯的(共)聚合物或聚醋酸乙烯酯。术语“聚醋酸乙烯酯”包括聚醋酸乙烯酯的衍生物。聚醋酸乙烯酯可为分散体系的形式(例如 Kollicoat® SR 30 D 型的分散体系,由 BASF 制造,以聚维酮和月桂基硫酸钠稳定的聚醋酸乙烯酯分散体系)。

含阴离子官能团的(甲基)丙烯酸酯共聚物

该方法适合于具有(甲基)丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型,所述共聚物由 25-95 重量%自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-至 C₄-烷基酯和 5-75 重量%在烷基中含阴离子基团的(甲基)丙烯酸酯单体构

成。

通常，所述的各部分合计达 100 重量%。不过，在不产生对基本性质有不利影响或变化的情况下，还可存在 0-10 重量%例如 1-5 重量%范围内少量的其它烯类可共聚单体例如甲基丙烯酸羟乙酯或丙烯酸羟乙酯。

丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-至 C₄-烷基酯尤其为甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯。

例如，在烷基中含阴离子基团的(甲基)丙烯酸酯单体可为丙烯酸，但优选甲基丙烯酸。

EUDRAGIT[®] L、L100-55、S 和 FS 包衣类型

该方法适合于具有(甲基)丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型，所述共聚物由 40 - 60 重量%的甲基丙烯酸和 60 - 40 重量%的甲基丙烯酸甲酯或 60 - 40 重量%的丙烯酸乙酯(EUDRAGIT[®] L 或 EUDRAGIT[®] L100 - 55 型)构成。

EUDRAGIT[®] L 为 50 重量%的甲基丙烯酸甲酯和 50 重量%的甲基丙烯酸的共聚物。EUDRAGIT[®] L 30D 为包含 30 重量%的 EUDRAGIT[®] L 的分散体。

EUDRAGIT[®] L100-55 为 50 重量%的丙烯酸乙酯和 50 重量%的甲基丙烯酸的共聚物。EUDRAGIT[®] L 30-55 为包含 30 重量%的 EUDRAGIT[®] L 100-55 的分散体。

该方法适合于具有(甲基)丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型,所述共聚物由 20 - 40 重量%的甲基丙烯酸和 80 - 60 重量%的甲基丙烯酸甲酯(EUDRAGIT[®] S 型)构成。

该方法适合于具有(甲基)丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型,所述共聚物由 10 - 30 重量%的甲基丙烯酸甲酯、50 - 70 重量%的丙烯酸甲酯和 5 - 15 重量%的甲基丙烯酸构成(EUDRAGIT[®] FS 型)。

EUDRAGIT[®] FS 为 25 重量%的甲基丙烯酸甲酯、65 重量%的丙烯酸甲酯和 10 重量%的甲基丙烯酸的共聚物。EUDRAGIT[®] FS 30D 为包含 30 重量%的 EUDRAGIT[®] FS 的分散体。

具有中等含量甲基丙烯酸的 EUDRAGIT[®] 包衣类型

该方法适合于具有由阴离子型(甲基)丙烯酸酯共聚物组成的(甲基)丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型,所述阴离子型(甲基)丙烯酸酯共聚物由 20 - 34 重量%的甲基丙烯酸和/或丙烯酸、20 - 69 重量%的丙烯酸甲酯和 0 - 40 重量%的丙烯酸乙酯和任选的 0 - 10 重量%的其它烯类可共聚单体构成,条件是按照 ISO 11357-2 第 3.3.3 项该共聚物的玻璃转变温度为最高 60℃。(具有中等含量甲基丙烯酸的 EUDRAGIT[®] 包衣类型)。

该共聚物尤其由以下自由基聚合的单元的组成:

20-34、优选 25-33、尤其优选 28-32 重量%的甲基丙烯酸或丙烯酸; 优选甲基丙烯酸,

20-69、优选 35-65、尤其优选 35-55 重量%的丙烯酸甲酯和任选的

0-40、优选 5-35、尤其优选 15-35 重量%的丙烯酸乙酯，条件是按照 ISO 11357-2 第 3.3.3 项该共聚物(在不加入增塑剂的情况下)的玻璃转变温度为最高 60、优选 40 - 60、尤其优选 45 - 55℃。

该(甲基)丙烯酸酯共聚物可基本上至仅仅由上述数量比例的甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯构成。通常，所述的各部分合计达 100 重量%。不过，在不产生对基本性质有不利影响或变化的情况下，还可存在 0-10 例如 1-5 重量%范围内少量的其它烯类可共聚单体，例如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸丁酯或甲基丙烯酸羟乙酯。

含阳离子官能团的(甲基)丙烯酸酯共聚物

a) 含叔胺基的(甲基)丙烯酸酯共聚物，EUDRAGIT® E100 和 EPO 型

该方法适合于具有(甲基)丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型，所述共聚物为 30-80 重量%的自由基聚合的丙烯酸的或甲基丙烯酸的 C₁-至 C₄-烷基酯和 70-20 重量%的在烷基中含叔胺基的(甲基)丙烯酸酯单体的共聚物。

适宜的含官能叔胺基的单体列于 US 4 705 695 第 3 栏第 64 行至第 4 栏第 13 行。尤其可提及的是丙烯酸二甲氨基乙酯、丙烯酸 2-二甲氨基丙酯、甲基丙烯酸二甲氨基丙酯、丙烯酸二甲基-氨基苄酯、甲基丙烯酸二甲氨基苄酯、丙烯酸(3-二甲氨基-2,2-二甲基)丙基酯、甲基丙烯酸(二甲氨基-2,2-二甲基)丙基酯、丙烯酸(3-二乙氨基-2,2-二甲基)丙基酯以及甲基丙烯酸(二乙氨基-2,2-二甲基)丙基酯。尤其优选甲基丙烯酸二甲氨基乙酯。

共聚物中含叔胺基单体的含量可为 20 至 70 重量%，优选 40 至 60 重量%。丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-至 C₄-烷基酯的比例为 70-30 重量%。可提及的是甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯。

例如，常规的含叔胺基的(甲基)丙烯酸酯共聚物可由 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%的甲基丙烯酸二甲氨基乙酯构成。

例如，市售的常规的含叔胺基的(甲基)丙烯酸酯共聚物由 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%的甲基丙烯酸二甲氨基乙酯合成(EUDRAGIT® E100)。

其它市售的常规的含叔胺基的(甲基)丙烯酸酯共聚物是例如 EUDRAGIT® E P0：比例为 25:25:50 的甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的共聚物，其平均粒径为 15 μm。

b) 含季胺基的(甲基)丙烯酸酯共聚物，EUDRAGIT® RS 或 RL 型

该方法尤其适合于具有含季铵基团的(甲基)丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型，尤其是由以下自由基聚合的单元构成的共聚物：50-70 重量%的甲基丙烯酸甲酯、20-40 重量%的丙烯酸乙酯和 12-2 重量%的甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物(EUDRAGIT® RS 或 RL 型)。该方法尤其适合于具有含季铵基团的(甲基)丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型，其由水分散体施加。

该方法尤其适合于具有(甲基)丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型，尤其是由以下自由基聚合的单元合成的共聚物：65 重量%的甲基丙烯

酸甲酯、30 重量%的丙烯酸乙酯和 5 重量%的甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物 (EUDRAGIT[®] RS)。

该方法尤其适合于具有 (甲基) 丙烯酸酯共聚物包衣的药物剂型，尤其是由以下自由基聚合的单元合成的共聚物：60 重量%的甲基丙烯酸甲酯、30 重量%的丙烯酸乙酯和 10 重量%的甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物 (EUDRAGIT[®] RL)。

该方法尤其适合于具有由 EUDRAGIT[®] RS 和 EUDRAGIT[®] RL 混合物构成的包衣的药物剂型。

活性成分

本发明的方法原则上适合于所有用烯类 (共) 聚合物包衣的药物剂型。例如，该药物剂型可含下列活性成分、活性成分类别或活性成分类型。

常规的药物可采集自工具书，例如 Rote Liste 或 Merck Index (默克索引)。

生物活性物质：

经确定在人或动物体身上或体内使用的药物，以

1. 治疗、减轻、预防或识别疾病、痛苦、身体损伤或病理症状。
2. 能够诊断身体的状况、状态或功能或精神状态。
3. 代替人或动物体产生的活性物质或体液。
4. 防止、清除或导致无害的病原体、寄生虫或外源性物质或
5. 影响身体的状况、状态或功能或精神状态。

治疗剂类别

这些药理学活性物质可归于一种或多种活性成分类别, 如 ACE 抑制剂、肾上腺素能药物、肾上腺类固醇、痤疮治疗剂、醛糖还原酶抑制剂、醛固酮拮抗剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、 $\alpha 1$ 拮抗剂、抗醇类滥用剂、氨基酸、抗阿米巴药、合成代谢剂、回苏药、麻醉添加剂、麻醉剂(非吸入性)、麻醉剂(局部)、镇痛药、雄激素、绞痛治疗剂、拮抗剂、抗过敏药、诸如 PDE 抑制剂、治疗哮喘的抗过敏药、其它抗过敏药(例如白细胞三烯拮抗剂)的抗过敏药、抗贫血药、抗雄激素、抗焦虑药(Antianxiolytika)、抗关节炎药、抗心律失常药、抗动脉粥样硬化药、抗生素、抗胆碱能药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药、止泻药、抗利尿药、解毒剂、止吐药、抗癫痫药、抗纤维蛋白溶解药、抗癫痫药、驱蠕虫药、抗组胺药、抗低血压药、抗高血压药、抗高渗剂、抗低渗剂、抗凝血剂、抗霉菌药、抗雌激素、抗雌激素(非类固醇类)、抗震颤麻痹剂、抗炎药、抗增生活性剂、抗原虫活性剂、抗风湿药、杀血吸虫剂(Antischistosomizide)、解痉药(Antispasmodika)、抗血栓药、镇咳药、食欲抑制剂、抗动脉硬化剂、抑菌剂、 β -阻断剂、 β 受体阻断剂、支气管扩张药、碳酸酐酶抑制剂、化学治疗剂、利胆药、胆碱能药物、胆碱能激动剂、胆碱酯酶抑制剂、溃疡性结肠炎治疗剂、环加氧酶抑制剂、利尿药、杀外寄生虫药、催吐药、酶、酶抑制剂、酶抑制剂、抗呕吐活性剂、纤溶剂、制真菌剂、加巴喷丁、痛风治疗剂、青光眼治疗剂、糖皮质激素、糖皮质类固醇、止血药、强心苷、组胺 H2 拮抗剂、激素及其抑制剂、免疫治疗剂、强心药、球虫病防治剂、通便剂、降脂剂、胃肠道治疗剂、疟疾治疗剂、偏头痛治疗剂、杀微生物剂、克隆氏病、转移抑制剂、偏头痛治疗剂、矿物质制剂、运动增强活性剂、肌肉松弛药、安定药、治疗雌激素、骨质疏松症、耳科疾病的活性剂、帕金森治疗剂、植物药、匹伐他汀、质子泵抑制剂、前列腺素、治疗良性前列腺增生的活性剂、治疗瘙痒的活性剂、银屑病治疗活性剂、精神治疗药、自由基清除剂、凝乳酶拮抗

剂、甲状腺治疗剂、治疗皮脂溢的活性剂、抗晕船活性剂、解痉药、 α -和 β -拟交感神经药、替那拉唑、血小板聚集抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、镇静剂、溃疡治疗剂、其它溃疡治疗剂、治疗尿石病的治疗剂、病毒抑制剂、病毒抑制剂、维生素、细胞因子、与细胞抑制剂联合治疗的活性剂、细胞抑制剂。

活性剂

适宜的活性剂的实例是阿卡波糖、乙酰水杨酸、阿巴卡韦、醋氯芬酸、阿柔比星、无环鸟苷、放线菌素、阿达木单抗、阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、腺苷甲硫氨酸、肾上腺素和肾上腺素衍生物、Agalsidase α 、Agalsidase β 、阿仑单抗、阿莫曲坦、Alphacept、别嘌呤醇、阿莫曲坦、阿洛司琼、前列地尔、金刚烷胺、氨溴醇、氨磺必利、氨氯地平、阿莫西林、5-氨基水杨酸、阿米替林、氨氯地平、阿莫西林、安泼那韦、阿那格雷、阿那白滞素、阿那曲唑、雄激素和雄激素衍生物、阿朴吗啡、阿立哌唑、三氧化二砷、蒿甲醚、氨酰心安、阿伐他汀、阿托西班、硫唑嘌呤、壬二酸、巴比土酸衍生物、巴柳氮、巴利昔单抗、Beclaparin、倍氯米松、Bemiparin、地西泮、 β -氯苯吡醇胺、贝沙罗汀、苯扎贝特、比卡鲁胺、比马前列素、波生坦、肉毒杆菌毒素、溴莫尼定、布林唑胺、布地奈德、布地品、丁苯羟酸、丁尿胺、丁丙诺啡、丁氨苯丙酮、Butizine、降钙素、钙拮抗剂、钙盐、坎地沙坦、卡培他滨、卡托普利、酰胺咪嗪、Carifenacin、卡维地洛、卡泊芬净、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢菌素、头孢噻吩、头孢托仑、头孢丙烯、头孢氨苄、塞来考昔、Cepecitabin、西立伐他汀、西替立嗪、西曲瑞克、西妥昔单抗、鹅脱氧胆酸、绒膜促性腺激素、环孢素、西多福韦、甲咪替丁、环丙沙星、顺铂、克拉屈滨、克拉霉素、克拉维酸、克林霉素、氯苯胺丁醇、可乐宁、氯吡格雷、可待因、咖啡因、消胆胺、色甘酸、磺胺甲基异恶唑、香豆素和香豆素衍生物、Darbepoetin、半胱胺、半胱氨酸、阿糖胞苷、环磷酰胺、

环丙孕酮、阿糖胞苷、达珠单抗、达福普汀、达那肝素、达哌唑、Darbepoetin、去铁酮、地昔帕明、地西卢定、Desloaratadin、去氨加压素、去氧孕烯、地奈德、右布洛芬、右酮洛芬、Disoproxil、安定和安定衍生物、去羟肌苷、双胍酞嗪、地尔硫卓、茶苯海明、二甲亚砷、二甲基硅油、Dipivoxil、Dipyridarnol、多拉司琼、多潘立酮和 Domperidan 衍生物、Donepezil、多巴胺、多沙唑嗪、多柔比星、多西拉敏、双氯芬酸、双丙戊酸钠、屈大麻酚、屈螺酮、Ertrecogin α 、度他雄胺、依巴斯汀、益康唑、依法韦仑、依立曲坦、Emidastin、恩曲他滨、依那普利、Encepur、恩他卡朋、Enfurvitid、麻黄素、肾上腺素、依普利酮、红细胞生成素和红细胞生成素衍生物、依普沙坦、依替巴肽、Ertapenem、艾美拉唑、雌激素和雌激素衍生物、依那西普、乙柳酰胺、Ethinöstradiol、依托芬那酯、依托贝特、乙羟茶碱、依托孕烯、依托泊苷、依西美坦、依泽替米贝、泛昔洛韦、法莫替丁、Faropenandaloxat、非洛地平、非诺贝特、芬太尼、芬替康唑、非索非那定、非那雄胺、氟康唑、氟达拉滨、氟桂嗪、氟尿嘧啶、氟西汀、氟比洛芬、氟吡汀、氟他胺、氟伐他汀、促滤泡素、福米韦生、磺达肝素、福莫特罗、磷霉素、夫罗曲普坦、呋喃苯胺酸、梭链孢酸、扎贝酸盐、加兰他敏、戈洛帕米、更昔洛韦、加尼瑞克、加替沙星、Gefitinib、降胆固醇药、Gemopatrilate、庆大霉素、吉哌隆、孕酮和孕酮衍生物、银杏、格拉默、优降糖、格列甲嗪、胰高血糖素、葡萄糖醇和葡萄糖醇衍生物、葡萄糖胺和葡萄糖胺衍生物、糖苷抗生素、谷胱甘肽、甘油和甘油衍生物、下丘脑激素、戈舍瑞林、格帕沙星、促旋酶抑制剂、胍乙啶、促旋酶抑制剂、氯高铁血红素、卤泛群、氟哌啶醇、口服的抗糖尿病药脲衍生物、肝素和肝素衍生物、强心苷、透明质酸、胍苯哒嗪、双氢氯噻嗪和双氢氯噻嗪衍生物、羟奥美拉唑、羟嗪、Ibritumomab、布洛芬、伊达比星、Iflximab、异环磷酰胺、依洛前列素、伊马替尼、咪达普利、伊米苷酶、丙咪嗪、咪喹莫特、咪达普利、吲哚美辛、吲哚拉明、英夫利昔单抗、胰岛素、长效胰岛素制剂、干扰素、厄贝沙坦、依立替康、异康唑、异丙肾上腺素、伊曲康唑、

伊伐布雷定、碘和碘衍生物、St John 氏麦芽汁、钾盐、酮康唑、酮洛芬、甲哌噻庚酮、拉西地平、拉莫三嗪、兰索拉唑、Laronidase、拉坦前列素、来氟米特、来明拉唑、Lepirudine、乐卡地平、来普立宁、来曲唑、左旋乙酰美沙醇、左乙拉西坦、左西替利嗪、左旋多巴、左羟丙哌嗪(Levodrpropicin)、左氧氟沙星、左美沙酮、Licofelone、Linezolid、Lipinavir、硫辛酸和硫辛酸衍生物、赖诺普利、麦角乙脞、洛非帕明、洛度沙胺、洛美沙星、环己亚硝脞、洛哌丁胺、洛匹那韦、氯雷他定、氯诺昔康、氯沙坦、本芴醇、Lutropine、镁盐、大环内酯类抗生素、锰福地吡、马普替林、甲苯达唑、美贝维林、敏克静、甲灭酸、甲氟喹、美洛昔康、美金刚、甲引哌心安、甲丙氨酯、美罗培南、美沙拉秦、甲琥胺、安乃近、二甲双胍、美沙酮、甲氨蝶呤、甲基 5-氨基-4-氧戊酸酯、甲基纳洛酮、甲基纳曲酮、利他林、甲基强的松龙、美噻吨、灭吐灵、美托洛尔、甲硝唑、米安色林、米贝拉地尔、咪康唑、米非司酮、米格列醇、Miglustad、米那普仑、米诺环素、米诺地尔、米索前列醇、丝裂霉素、咪唑斯汀、莫达非尼、莫昔普利、孟鲁司特、莫罗凝血素、吗啡喃、咖啡和咖啡衍生物、莫西沙星、麦角生物碱类、纳布啡、纳洛酮、萘普生、纳拉曲坦、那可汀、那他霉素、那格列奈、奈必洛尔、奈法唑酮、那非那韦、新斯的明、Neramexan、奈韦拉平、麦角溴烟酯、尼可刹米、硝苯吡啶、尼氟灭酸、尼莫地平、尼莫唑、尼莫斯汀、奈西立肽、尼索地平、诺氟沙星、甲哌氯丙嗪砒、那可汀、制霉菌素、氧氟沙星、Octotride、奥氮平、奥美沙坦、奥沙拉嗪、奥塞米韦、Omapatrilate、奥美拉唑、奥莫康唑、昂丹司琼、奥利斯特、奥塞米韦、奥沙西罗、苯唑西林、奥沙利铂、恶丙嗪、奥卡西平、Oxicodone、奥昔康唑、羟甲唑啉、帕利珠单抗、帕洛诺司琼、泮托拉唑、扑热息痛、帕瑞考昔、帕罗西丁、培门冬酶、Peg-干扰素、Pegfilgrastim、喷昔洛韦、口服的青霉素、镇痛新、喷替茶碱、己酮可可碱、肽类抗生素、培哌普利、奋乃静、哌替啶、植物提取物、非那宗、非尼拉敏、苯丁酸、苯妥英、吩噻嗪、Phenserine、苯基保泰松、二苯乙内酰脞、吡美莫司、匹莫齐特、引

哌洛尔、吡格列酮、哌嗪、吡乙酰胺、哌仑西平、吡贝地尔、吡叻哌、吡罗昔康、泊沙康唑、普拉克索、普兰林肽、普伐他汀、哌唑嗪、普鲁卡因、普马嗪、丙哌维林、普萘洛尔、丙酸衍生物、异丙安替比林、前列腺素、丙硫异烟胺、羟丙茶碱、喹硫平、喹那普利、Quinaprilat、奎奴普丁、雷米普利、雷尼替丁、雷贝拉唑、雷洛昔芬、雷诺嗪、拉布立酶、瑞波西汀、瑞格列奈 (Repaglinide)、茶丙特罗、利血平、Revofloxacin、病毒唑、利福平、利鲁唑、利美索龙、利塞膦酸盐、利培酮、利托那韦、美罗华、Rivastimen、Risatriptan、罗非考昔、罗匹尼罗、罗哌卡因、罗西格列酮、罗替戈汀、罗沙替丁、罗红霉素、鲁斯可皂苷元、罗苏伐他汀、芦丁和芦丁衍生物、沙巴草、柳丁氨醇、水杨酸酯、沙美特罗、沙康唑、甲状腺激素、莨菪胺、司来吉兰、舍他康唑、舍吡哌、舍曲林、司维拉姆、西布曲明、昔多芬、硅酸盐、辛伐他汀、西罗莫司、谷甾醇、索他洛尔、醋天谷氨酸、司帕沙星、大观霉素、螺旋霉素、螺普利、螺内酯、双脱氧胸苷、链霉素、硫糖铝、舒芬太尼、舒巴坦、磺酰胺、柳氮磺吡啶、舒必利、舒他西林、舒塞美、舒马普坦、氯琥珀酰胆碱、他克林、他克莫司、Tadalafil、Taliolol、他沙利定、他莫西芬、坦洛新、他索纳明、他扎罗汀、替加氟、替加色罗、泰利霉素、替米沙坦、替莫泊芬、替莫唑胺、替那拉唑、替奈普酶、替尼泊苷、替诺福韦、替诺昔康、特立帕肽、特拉唑嗪、特比萘芬、叔丁喘宁、特非那定、特立帕肽、特利加压素、特他洛尔、睾酮和睾酮衍生物、四环素、四氢唑林、替唑生坦、可可碱、茶碱、茶碱衍生物、甲硫咪唑、硫替派、Thr. 生长因子、噻加宾、硫必利、替勃龙、噻氯匹定、痛立停、噻吗洛尔、磺甲硝咪唑、噻康唑、硫鸟嘌呤、Tiotropium、噻克索酮、Tirazetam、苯酰胺桂胺、Trofiban、替扎尼定、妥拉苏林、甲苯磺丁脲、托卡朋、托萘酯、甲苯丙酮、托特罗定、托吡酯、托泊替康、托拉塞米、曲马多、曲马唑啉、群多普利、反苯环丙胺、曲匹地尔、曲妥单抗、曲伏前列素、曲唑酮、Trepstinil、曲安西龙和曲安西龙衍生物、氨苯喋啶、三氟哌啶醇、曲氟尿苷、三甲氧苄嗪、甲氧苄啶、三甲丙咪嗪、曲吡那敏、曲普利

啉、Trifosfamide、醋胺金刚烷、缓血酸胺、Tropalpine、曲伐沙星、曲克芦丁、妥洛特罗、胰蛋白酶、酪胺、短杆菌素、呱胺甲尿啉、熊去氧胆酸、茶碱熊去氧胆酸、伐昔洛韦、伐地考昔、更昔洛韦、丙戊酸、缬沙坦、万古霉素、伐地那非、氯化万科罗宁、文拉法辛、维拉帕米、维替泊芬、阿糖腺苷、氨己烯酸、乙氧苯氧甲基吗啉、长春碱、长春胺、长春新碱、去乙酰长春酰胺、长春瑞滨、长春西丁、奎尼辛、维生素 D 和维生素 D 的衍生物、伏立康唑、华法林、脉栓通、Ximelagatran、氯磺水杨胺、扎鲁司特、扎西他滨、扎来普隆、扎那米韦、齐多夫定、齐拉西酮、唑来膦酸、佐米曲坦、唑吡坦、Zoplicon、佐替平等。

活性成分还可任选地以其可药用盐或衍生物的形式使用，在手性活性成分的情况下既可使用旋光异构体又可使用外消旋物或非对映异构体混合物。任选地，该药物剂型还可以含两种或更多的药物活性成分。

实施例

对所有实施例通用的实验步骤：

核材料：1000 g 的茶碱颗粒 0.3 - 0.8 mm

喷雾混悬液:

	功能	材料	处方 量 [g]
1.	成膜剂	EUDRAGIT® RS 30 D	300.0
		EUDRAGIT® RL 30 D	33.3
2.	增塑剂	枸橼酸三乙酯 (TEC)	20.0
3.	脱模剂	硅酸 (Syloid 244 FP)	30.0
4.	稀释剂	净化水	366.7
		合计:	750.0
		聚合物含量[重量%]:	13.3
		固体含量[重量%]:	20.0
		聚合物涂层 (application) [重量%]:	10.0
		总的涂层 (application) [重量%]:	15.0

喷涂:

设备: 带有顶部喷雾部件的 GPCG 1.1

喷嘴直径: 1.2 mm

喷嘴离产品的距离: 10 cm

喷雾压力: 1.8 bar

输送空气量 [m³/小时]: 77-94

输送空气温度 [°C]: 32-38

喷雾速率 [g/min × kg]: 6.0-8.2

喷雾时间 [min]: 92-94

产品温度 [°C]: 25.0-29.0

废气的相对湿度 [%]: 23.5-34.9

在喷涂之后，将混合物在设备中在平缓的涡流下干燥 5 分钟。接着，进行稳定化步骤最多 2 小时，在规定的时之后取样。对所有样品相对于活性成分的输料速度进行研究。为了确认稳定化，另外将剩余量的产物按照先有技术填充于栏架（Horden）上，接着在空气循环的干燥箱中于 40℃ 后处理 24 小时（对照样品）。

活性成分释放的测定：

类似于 USP27 - NF22 <724> 药物释放，延长释放，仪器 2 进行活性成分释放的测定。

首先，将待研究的样品在 800 ml 的模拟胃液中试验 2 h，之后用 100 ml 的磷酸盐缓冲液将其再次缓冲至 pH 6.8。

介质 1:

缓冲液 pH 1.2 (模拟胃液)

HCl, 1 mol/l	1000 ml
水	9000 ml

介质 2:

通过添加以下物质再次缓冲至 pH 6.8:

Na ₃ PO ₄	304 g
水	2000 ml

仪器参数:

样品量:	300 mg
每份试样分析:	n = 2
搅拌速度	150 rpm
缓冲液体积:	800 ml + 100 ml
分析周期:	8 小时
波长:	271 nm

稳定的活性成分释放特性

本发明的实施例只用于举例说明本发明。假设药物剂型具有声称的 300 mg 丸粒的单个剂量，其中 X = 260 mg 活性成分，在这里为茶碱，= 100%活性成分在声称的时刻 4 小时和 8 小时释其部份量 T。此外，还在时刻 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、1.5 小时、2 小时、2.5 小时、3 小时、3.5、5 小时、6 小时和 7 小时进行测量。为了清楚起见，不列举各单个的测量。不过，就本发明所有“稳定的”药物剂型而言，它们也在这些时刻都在规定的公差容许偏差范围内。

干燥处理的成功可通过将本发明的干燥处理药物剂型的曲线过程与参比条件进行比较来监测。因为在这里这种描述由于大量重叠的曲线和单个测试点将不清楚，所以以简化的方式将一个或多个代表点以列表的形式显示。

实施例 1 (按照本发明)

通过采用以下参数在 30 分钟内喷入 240 的水进行后处理:

喷雾速率 [g/kg × min]:	7.7 - 8.2
输送空气温度 [°C]:	75.0
输送空气量 [m ³ /h]:	83-87
产品温度 [°C]:	49.0 - 52.0

废气中的相对湿度 [%]: 8.1% - 10.1%

活性成分的释放:

测量点 [分钟]	在喷涂之后 [%]	在再次干燥 5 分钟之后 [%]	在稳定化 30 分 钟之后 [%]	在再次干燥 24 h 之后 [%]
240	73.08	76.00	44.43	47.56
480	97.60	98.26	61.17	63.55

评价:

后处理导致活性成分的释放减慢, 在 30 分钟之后产生稳定的活性成分释放特性。

实施例 2 (按照本发明)

通过采用以下参数在 32 分钟内喷入 487 g 的水进行后处理:

喷雾速率 [g/kg × min]: 10.1 - 14.4
输送空气温度 [°C]: 80
输送空气量 [m³/h]: 74 - 76
产品温度 [°C]: 47.0 - 49.0
废气中的相对湿度 [%]: 11.8 - 16.9

活性成分的释放:

测量点 [分 钟]	在喷涂之后 [%]	在再次干燥 5 分钟之后 [%]	在稳定化 30 分钟之后 [%]	在再次干燥 24 h 之后 [%]
240	66.09	72.15	42.91	42.81
480	94.50	95.59	61.83	61.82

评价:

后处理导致在 30 分钟之后稳定的活性成分释放特性。

实施例 3 (按照本发明)

按照处方 1 和方法 A 喷涂

通过采用以下参数在 30 分钟内喷入 950 g 的水:

喷雾速率 [g/kg × min]:	24.7 - 34.8
输送空气温度 [°C]:	86 - 90
输送空气量 [m ³ /h]:	81 - 88
产品温度 [°C]:	42.0 - 45.0
废气中的相对湿度 [%]:	19.7 - 29.6

活性成分的释放:

测量点 [分 钟]	在喷涂之后 [%]	在再次干燥 5 分钟之后 [%]	在稳定化 30 分钟之后 [%]	在再次干燥 24 h 之后 [%]
240	75.55	67.39	53.68	50.72
480	96.79	91.13	73.77	70.31

评价:

后处理导致活性成分的释放减慢。在 30 分钟之后获得稳定的活性成分释放特性。

实施例 4 (按照本发明)

通过采用以下参数在 30 分钟内喷入 240 的水:

喷雾速率 [g/kg × min]:	8.5
输送空气温度 [°C]:	75 - 80
输送空气量 [m ³ /h]:	71 - 86
产品温度 [°C]:	47 - 48
废气中的相对湿度 [%]:	8.9 - 10.2

活性成分的释放:

测量点 [分钟]	在喷涂之 后 [%]	在再次 干燥 5 分钟之 后 [%]	在稳定 化 10 分 钟之后 [%]	在稳定 化 20 分 钟之后 [%]	在稳定 化 30 分 钟之后 [%]	在再次 干燥 24 h 之后 [%]
240	98.94	86.81	75.52	63.58	58.40	60.87
480	99.48	98.95	95.02	83.34	76.43	78.07

评价:

后处理导致活性成分的释放持续减慢。在 20 分钟之后获得稳定的活性成分释放特性。

长期贮存稳定性(在铝罐中贮存):

为了检测相对较长时间贮存的特性,将由实施例 4 按照本发明稳定化 30 分钟的九粒在铝罐中贮存 1 或 3 个月随后再进行试验。

测试 点[分 钟]	在稳定 30 分钟之后 [%]	在 1 个月的贮存之后			在 3 个月的贮存之后		
		25℃, 60%相 对湿 度 [%]	30℃, 60%相 对湿 度 [%]	40℃, 75% 相 对湿度 [%]	25℃, 60% 相 对湿度 [%]	30℃, 60% 相 对湿度 [%]	40℃, 75% 相 对湿度 [%]
240	58.40	59.67	59.69	55.73	58.75	58.86	52.23
480	76.43	78.37	77.65	73.19	77.22	77.03	71.31

结果: 期望的释放特性的差异在预期的容许范围之内。因此该药物剂型被认为是稳定的。

实施例 5 (按照本发明)

通过采用以下参数在 30 分钟内喷入 240 g 的 10%浓度的沉淀硅酸 (Syloid) 在水中的混悬液进行后处理:

喷雾速率 [g/kg × min]:	8.2
输送空气温度 [°C]:	75
输送空气量 [m ³ /h]:	71 - 78
产品温度 [°C]:	42-46
废气中的相对湿度 [%]:	9.2%-10.1%

活性成分的释放:

测量点 [分 钟]	在喷涂之后 [%]	在再次干燥 5 分钟之后 [%]	在稳定化 30 分钟之后 [%]	在再次干燥 24 h 之后 [%]
240	42.46	56.66	35.83	35.59
480	65.69	82.70	52.06	51.82

评价:

后处理导致活性成分的释放减慢。在 30 分钟之后获得稳定的活性成分释放特性。

实施例 6 (按照本发明)

按照处方 1 和方法 A 喷涂

通过采用以下参数在 30 分钟内喷入 240 g 的 10%浓度的沉淀硅酸 (Syloid) 在水中的混悬液进行后处理:

喷雾速率 [g/kg × min]:	8.5
输送空气温度 [°C]:	75 - 80
输送空气量 [m ³ /h]:	75 - 82
产品温度 [°C]:	47 - 49

废气中的相对湿度[%]: 9.8 - 10.1

活性成分的释放:

测量点 [分钟]	在喷涂之 后 [%]	在再次干 燥 5 分钟 之后 [%]	在稳定化 10 分钟之 后 [%]	在稳定化 20 分钟之 后 [%]	在稳定化 30 分钟之 后 [%]	在再次干 燥 24 h 之 后 [%]
240	98.58	60.20	40.73	40.62	36.67	38.9
480	99.55	86.90	60.17	58.33	55.08	56.6

评价:

后处理导致活性成分的释放单调减慢。在 10 分钟之后获得稳定的活性成分释放特性。

长期贮存稳定性(在铝罐中贮存):

为了检测相对长时间贮存的特性,将由实施例 6 按照本发明稳定化 30 分钟的丸粒在铝罐中贮存 1 或 3 个月随后再进行试验。

测试点 [分钟]	在稳定化 30 分钟 之后 [%]	在 1 个月的贮存之后			在 3 个月的贮存之后		
		25℃, 60% 相对湿度 [%]	30℃, 60% 相对湿度 [%]	40℃, 75% 相对湿度 [%]	25℃, 60% 相对湿度 [%]	30℃, 60% 相对 湿度 [%]	40℃, 75% 相对 湿度 [%]
240	36.67	40.59	40.09	31.50	35.46	35.88	28.64
480	55.08	61.82	59.21	48.48	54.20	53.79	46.39

结果: 期望的释放特性的差异在预期的容许范围之内。因此该药物剂型被认为是稳定的。

实施例 7 (不按照本发明的干燥处理温度)

为了证实干燥处理温度的温度(相应于产品的温度)和大气湿度(废气中的相对湿度)的影响, 将两者设置在本发明的范围之外。

通过采用以下参数在 30 分钟内喷入 240 g 的 10%浓度的沉淀硅胶(Syloid)在水中的混悬液进行后处理:

喷雾速率 [g/kg × min]:	8.5
输送空气温度 [°C]:	30 - 33
输送空气量 [m ³ /h]:	84 - 88
产品温度 [°C]:	24 - 26
废气中的相对湿度 [%]:	36.9 - 40.2

活性成分的释放:

测量点 [分钟]	在喷涂之 后 [%]	在再次干 燥 5 分钟 之后 [%]	在稳定化 10 分钟 之后 [%]	在稳定化 20 分钟 之后 [%]	在稳定化 30 分钟之 后 [%]	在再次干 燥 24 h 之 后 [%]
240	98.04	97.91	98.95	98.73	98.87	92.75
480	99.07	99.00	99.18	98.92	99.30	99.07

评价:

该后处理在 30 分钟以后不导致活性成分的延迟释放特性。包衣的通透性很高, 在 4 或 8 小时之后释放约 100%, 表明在较高的湿度下由于粘结而损害。