



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102471524 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 02

(21) 申请号 201080028694. X

(22) 申请日 2010. 03. 17

(30) 优先权数据

PCT/EP2009/059861 2009. 07. 30 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 12. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/053447 2010. 03. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02011/012335 EN 2011. 02. 03

(73) 专利权人 赢创罗姆有限公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 E·罗特 R·亚历克索夫斯基

H-U·彼得赖特 C·迈尔

(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 11038

代理人 宓霞

(51) Int. Cl.

C08K 5/00 (2006. 01)

C08J 3/12 (2006. 01)

A61K 9/28 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6576255 B1, 2003. 06. 10, 第 5 栏, 38-44 行, 实施例 1.

US 2003/0064036 A1, 2003. 04. 03, [0026], 实施例 1-11.

审查员 刘宇雄

权利要求书1页 说明书16页

(54) 发明名称

包含共聚物、脂肪单羧酸盐和脂肪单羧酸和 / 或脂肪醇的粉末状或粒状组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种包含至少 30 重量%的以下组分的混合物的粉末状或粒状组合物:(a) 由丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-C₄- 烷基酯和在烷基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的聚合单元组成的共聚物,和(b)基于(a)计的 5-28 重量%的具有 10-18 个碳原子的脂肪单羧酸的盐,以及(c)基于(a)计的 10-30 重量%的具有 8-18 个碳原子的脂肪单羧酸和 / 或具有 8-18 个碳原子的脂肪醇。

1. 一种包含至少 30 重量 % 的以下混合物的粉末状或粒状组合物, 所述混合物是以下物质的混合物:

(a) 由丙烯酸或甲基丙烯酸的 C_1-C_4 -烷基酯和在烷基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的聚合单元组成的共聚物, 和

(b) 基于 (a) 计的 5 — 28 重量 % 的具有 10 — 18 个碳原子的脂肪单羧酸的盐, 以及

(c) 基于 (a) 计的 10 — 30 重量 % 的具有 8 — 18 个碳原子的脂肪单羧酸和 / 或具有 8 — 18 个碳原子的脂肪醇。

2. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于组分 (a) 是由 30 — 80 重量 % 的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C_1-C_4 -烷基酯和 70 — 20 重量 % 的在烷基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的聚合单元组成的共聚物。

3. 根据权利要求 1 或 2 的组合物, 其特征在于组分 (a) 是由 20 — 30 重量 % 甲基丙烯酸甲酯、20 — 30 重量 % 甲基丙烯酸丁酯和 60 — 40 重量 % 甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯的聚合单元组成的共聚物。

4. 根据权利要求 1 或 2 的组合物, 其特征在于组分 (b) 是癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸或硬脂酸的盐或者它们的混合物。

5. 根据权利要求 4 的组合物, 其特征在于组分 (b) 是癸酸钠。

6. 根据权利要求 1 或 2 的组合物, 其特征在于组分 (c) 是辛酸、癸酸、月桂酸、棕榈酸或硬脂酸, 或它们的混合物。

7. 根据权利要求 1 或 2 的组合物, 其特征在于组分 (c) 是辛醇或 1-十二烷醇。

8. 根据权利要求 1 或 2 的组合物, 其特征在于基于组分 (a)、(b) 和 (c) 的总重量, 包含至多 70 重量 % 的不同于组分 (a)、(b) 和 (c) 的药物、营养制品或化妆品用的赋形剂。

9. 根据权利要求 8 的组合物, 其特征在于所述赋形剂选自以下类别: 抗氧化剂、增白剂、调味剂、流动助剂、香料、助流剂、渗透促进剂、颜料、增塑剂、聚合物、成孔剂或稳定剂。

10. 根据权利要求 1 或 2 的组合物, 其特征在于所述组合物以具有 5 — 40 重量 / 体积 % 的干重量含量的含水分散体的溶解形式存在。

11. 根据权利要求 1 或 2 的组合物, 其特征在于从在室温下将干的粉末状或颗粒混合物搅拌加到水中, 进一步搅拌并且由此溶解各组分直到分别已经制得澄清溶液或分散体, 测得小于 3 小时的分散体或溶液制备时间。

12. 制备根据权利要求 1 — 11 中任一项的组合物方法, 其特征在于通过粉末混合物、干造粒、湿造粒、熔融造粒、喷雾干燥或冷冻干燥, 使组分 (a)、(b) 和 (c) 彼此互混。

13. 根据权利要求 12 的方法, 其特征在于通过湿造粒使组分 (a)、(b) 和 (c) 彼此互混, 其中聚合物组分 (a) 以有机溶液的形式使用。

14. 根据权利要求 1 — 11 中任一项的组合物作为用于药物、营养制品或化妆品组合物的涂覆剂或粘结剂的用途。

包含共聚物、脂肪单羧酸盐和脂肪单羧酸和 / 或脂肪醇的 粉末状或粒状组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及在药剂、营养制品或化妆品领域中作为用于活性成分的涂覆或粘结的即可使用的含水分散体的包含共聚物、脂肪单羧酸盐和 / 或脂肪单羧酸和 / 或脂肪醇的粉末状或粒状组合物。

背景技术

[0002] WO 02067906A1 (US20030064036A1) 描述了一种具有改进的储存稳定性的涂覆剂和粘结剂,其基本上由以下物质组成:

[0003] (a) 由自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C_1 - C_4 -烷基酯和包含官能叔氨基的其他(甲基)丙烯酸烷基酯单体组成的共聚物,所述共聚物为具有 1-40 μm 的平均粒子尺寸的粉末形式,

[0004] (b) 基于 (a) 计的 3-15wt% 的具有至少 14 的 HLB 值的乳化剂,

[0005] (c) 基于 (a) 计的 5-50wt% 的 C_{12} - C_{18} -单羧酸或 C_{12} - C_{18} -羟基化合物。

[0006] 该发明的有益效果之一是蒸气渗透性降低。化合物 (a) 优选为 **EUDRAGIT®** EPO。实施例优选的化合物 (b) 是月桂基硫酸钠,其可与作为化合物 (c) 的月桂酸、硬脂酸或月桂醇一起使用。该发明实施例的分散体加工时间约为 3-6 小时。

发明内容

[0007] 问题和解决方案

[0008] 持久需要用于制药、营养制品或化妆品目的的改进的涂覆剂和粘结剂。消费者优选在将它们分散于水中后可用于涂覆或粘结工艺的包含合适共聚物的即可使用的粉末状或粒状组合物。

[0009] 普遍的问题是,添加剂,比如乳化剂,必须加入将用于涂覆或粘结工艺的共聚物中以允许快速的分散时间。然而,另一方面,允许快速分散时间的添加剂有时可能以不利的方式影响分散体的粘度,或者增加水蒸气渗透性。尤其是如果分散体的粘度过高,则这可能导致在随后的涂覆或粘结工艺中的问题。

[0010] 此外,一些频繁使用的添加剂,例如月桂基硫酸钠(参见 WO 02067906A1),尽管通常是适合的并且被接受用于制药目的,但同时被认为表现出过高的毒性水平。这可能取决于在预期的药物、营养制品或化妆品形式的日常剂量中存在的聚合物和添加剂组合物的总量。然而,一般而言,当然优选具有尽可能低的毒性的添加剂。

[0011] 因此,本发明的一个目的是提供用于涂覆或粘结目的的粉末状或粒状组合物,其以尽可能短的加工时间变得完全分散在水中。用于支持快速分散时间的添加剂应表现出尽可能低的毒性水平。此外,分散体的粘度必须在允许随后成功的涂覆或粘结操作步骤的范围内。

[0012] 该问题通过包含至少 30 重量%的以下混合物的粉末状或粒状组合物解决,该混

合物是以下物质的混合物：

[0013] (a) 由丙烯酸或甲基丙烯酸的 C_1-C_4 -烷基酯和在烷基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的聚合单元组成的共聚物,和

[0014] (b) 基于(a)计的 5-28 重量%的具有 10-18 个碳原子的脂肪单羧酸的盐,以及

[0015] (c) 基于(a)计的 10-30 重量%的具有 8-18 个碳原子的脂肪单羧酸和/或具有 8-18 个碳原子的脂肪醇。

[0016] 本发明组合物意于作为在水中迅速溶解或分散的粉末或颗粒形式使用。分散的含水组合物表现出低粘度并且因此可以直接加工为制药、营养制品或化妆品目的用的涂覆剂和粘结剂。优选的实施方案可以制备成具有至多 30% (重量/体积) 的干重量含量的分散体。主要组分(a)、(b)和(c)优选表现出在 2000mg/kg LD50(老鼠)或者甚至更少的毒性的极低毒性数据。

[0017] 组分(a)

[0018] 组分(a)是由丙烯酸或甲基丙烯酸的 C_1-C_4 -烷基酯和在烷基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸烷基酯单体的聚合单元组成的共聚物。

[0019] 氨基甲基丙烯酸酯共聚物

[0020] 共聚物组分(a)可以是所谓的“氨基甲基丙烯酸酯共聚物(USP/NF)”、“碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物(Ph. Eur)”或者 **EUDRAGIT® E** 类型的“甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E(JPE)”。合适的 **EUDRAGIT® E** 类型共聚物例如从 EP 0058765B1 已知。

[0021] 氨基(甲基)丙烯酸酯共聚物可以例如由 30-80 重量%的自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C_1-C_4 -烷基酯和 70-20 重量%的在烷基中具有叔氨基的(甲基)丙烯酸酯单体组成。

[0022] 具有官能叔氨基的合适单体详述于 US 4705695, 第 3 栏第 64 行 - 第 4 栏第 13 行中。应特别提及丙烯酸二甲基氨基乙基酯、丙烯酸 2-二甲基氨基丙基酯、甲基丙烯酸二甲基氨基丙基酯、丙烯酸二甲基氨基苄基酯、甲基丙烯酸二甲基氨基苄基酯、丙烯酸(3-二甲基氨基-2,2-二甲基)丙基酯、甲基丙烯酸(二甲基氨基-2,2-二甲基)丙基酯、丙烯酸(3-二乙基氨基-2,2-二甲基)丙基酯、甲基丙烯酸(二乙基氨基-2,2-二甲基)丙基酯和甲基丙烯酸二乙基氨基乙基酯。特别优选甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯。

[0023] 共聚物中具有叔氨基的单体的含量可以有利地为 20-70 重量%, 优选 40-60 重量%。丙烯酸或甲基丙烯酸的 C_1-C_4 -烷基酯的比例为 70-30 重量%。应提及甲基丙烯酸甲酯、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。

[0024] 合适的氨基(甲基)丙烯酸酯共聚物可以例如由 20-30 重量%甲基丙烯酸甲酯、20-30 重量%甲基丙烯酸丁酯和 60-40 重量%甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯聚合的。

[0025] 特别合适的商业氨基(甲基)丙烯酸酯共聚物例如由 25 重量%甲基丙烯酸甲酯、25 重量%甲基丙烯酸丁酯和 50 重量%甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯形成 (**EUDRAGIT® E100** 或 **EUDRAGIT® E P0**(粉末形式))。 **EUDRAGIT® E100** 和 **EUDRAGIT® E P0** 在约 pH 5.0 以下是水溶性的并且因此也是胃液可溶性的。

[0026] 组分(b)

[0027] 组分(b)是一种或多种具有 10-18 个碳原子的脂肪单羧酸的盐。基于共聚物组分(a), 合适的量为 5-28, 优选 5-25, 优选 5-20, 优选 5-15 或优选 8-12 重量%。通常, 具有

10-18 个碳原子的脂肪单羧酸的盐是水溶性的或水分散性的。

[0028] 相对于聚合物组分 (a) 中的阳离子基团, 组分 (b) 可以 5-35, 优选 5-25 或优选 12-25mol% 的摩尔比存在。

[0029] 在本发明的另一个优选实施方案中, 关于组分 (b) 的盐选自碱金属盐或铵盐。

[0030] 在本发明的特别优选的实施方案中, 关于组分 (b) 的盐是饱和的, 优选未支化的, 优选未取代的具有 10-18, 优选 10-14 或 16-18 个碳原子的单羧酸 (脂肪酸) 的盐, 其可以选自癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸或硬脂酸的盐或者它们的混合物。甚至更优选它们的碱金属盐或铵盐。甚至进一步优选癸酸的盐, 特别优选癸酸钠 = 癸酸钠 ($C_9H_{19}COO^-Na^+$)。

[0031] 以下饱和单羧酸的盐适合于本发明的目的:

[0032] C_{10} : 癸酸 ($C_9H_{19}COOH$),

[0033] C_{12} : 月桂酸 ($C_{11}H_{23}COOH$),

[0034] C_{14} : 肉豆蔻酸 ($C_{13}H_{27}COOH$),

[0035] C_{16} : 棕榈酸 ($C_{15}H_{31}COOH$),

[0036] C_{18} : 硬脂酸 ($C_{17}H_{35}COOH$)

[0037] 不同于具有 10-18 个碳原子的单羧酸 (脂肪酸) 的盐的有机或无机酸的盐被认为不适合于本发明的目的。

[0038] 具有 10-18 个碳原子的饱和单羧酸 (脂肪酸) 不适合于本发明的目的, 只要它们不与碱金属氢氧化物或氢氧化铵一起应用以在原位反应成盐形式。

[0039] 饱和的, 优选未支化的, 具有 10-18, 优选 10-14 或 16-18 个碳原子的单羧酸 (脂肪酸) 的盐优选是未取代的。

[0040] 应理解的是, 在本发明的意义上合适的所有饱和的, 优选未支化的, 优选未取代的, 具有 10-18, 优选 10-14 或 16-18 个碳原子的单羧酸 (脂肪酸) 的盐应该可接受为药物或营养制品的成分。

[0041] 也可以通过加入相应的酸作为组分 (c), 和碱, 例如氢氧化钠 (NaOH) 或氢氧化钾 (KOH) 生成具有 10-18 个碳原子的脂肪单羧酸的盐。这通过原位成盐得到脂肪单羧酸的酸 (组分 (c)) 与相应的盐 (组分 (b)) 之间的平衡。需要的碱的量可以通过计算摩尔中和度而确定。

[0042] 组分 (c)

[0043] 组分 (c) 是一种或多种具有 8-18 个碳原子的脂肪单羧酸, 和 / 或一种或多种具有 8-18 个碳原子的脂肪醇。基于共聚物组分 (a), 合适的量为 10-30, 优选 10-28, 优选 10-20 或优选 12-18 重量%。

[0044] 相对于聚合物组分 (a) 中的阳离子基团, 组分 (c) 可以 10-50, 优选 15-40mol% 的摩尔比存在。

[0045] 具有 8-18 个碳原子的脂肪单羧酸

[0046] 以下单羧酸适合于本发明的目的:

[0047] C_8 : 辛酸 ($C_7H_{15}COOH$)

[0048] C_{10} : 癸酸 ($C_9H_{19}COOH$)

[0049] C_{12} : 月桂酸 ($C_{11}H_{23}COOH$)

[0050] C_{14} : 肉豆蔻酸 ($C_{13}H_{27}COOH$)

- [0051] C_{16} :棕榈酸 ($C_{15}H_{31}COOH$)
- [0052] C_{18} :硬脂酸 ($C_{17}H_{35}COOH$)
- [0053] 饱和的,优选未支化的,具有 8-18,优选 8 或 10 或 16 或 18 个碳原子的单羧酸(脂肪酸)优选是未取代的。优选癸酸 ($C_9H_{19}COOH$) 或硬脂酸 ($C_{17}H_{35}COOH$) 作为单个组分 (c) 或其混合物,最优选与作为组分 (b) 的癸酸钠 ($C_9H_{19}COONa$) 组合。
- [0054] 具有 8-18 个碳原子的脂肪醇
- [0055] 以下 C_8 - C_{18} 脂肪醇适合于本发明的目的:
- [0056] C_8 :辛醇 (1-辛醇)
- [0057] C_8 :2-乙基己醇(支化)
- [0058] C_9 :壬醇 (1-壬醇)
- [0059] C_{10} :癸醇 (1-癸醇,癸醇)
- [0060] C_{11} :十一烷醇
- [0061] C_{12} :月桂醇 (1-十二烷醇)
- [0062] C_{14} :肉豆蔻醇 (1-十四烷醇)
- [0063] C_{16} :鲸蜡醇 (1-十六烷醇)
- [0064] C_{16} :棕榈油醇 (顺式-9-十六碳烯-1-醇;不饱和)
- [0065] C_{18} :硬脂醇 (1-十八烷醇)
- [0066] C_{18} :异硬脂醇 (16-甲基十七烷-1-醇;支化)
- [0067] C_{18} :反油醇 (9E-十八碳烯-1-醇;不饱和)
- [0068] C_{18} :油醇 (顺式-9-十八碳烯-1-醇;不饱和)
- [0069] C_{18} :亚油醇 (9Z,12Z-十八碳烯-1-醇;多不饱和)
- [0070] C_{18} :反油酸亚油醇 (9E,12E-十八碳二烯-1-醇;多不饱和)
- [0071] C_{18} :亚麻醇 (9Z,12Z,15Z-十八碳三烯-1-醇;多不饱和)
- [0072] C_{18} :反油酸亚麻醇 (9E,12E,15-E-十八碳三烯-1-醇;多不饱和)
- [0073] C_{18} :蓖麻油醇 (12-羟基-9-十八烯-1-醇;不饱和,二醇)
- [0074] 优选 C_8 - C_{10} 脂肪醇。最优选辛醇 (1-辛醇) 和十二烷醇。
- [0075] 药物、营养制品或化妆品用赋形剂
- [0076] 根据本发明的组合物进一步特征在于,基于组分 (a)、(b) 和 (c) 的总重量,可以包含至多 200 重量%、至多 70 重量%、至多 60 重量%、至多 50 重量%、至多 40 重量%、至多 30 重量%、至多 20 重量%或至多 10 重量%的不同于组分 (a)、(b) 和 (c) 的药物、营养制品或化妆品用赋形剂。然而,根据本发明的组合物也可以包含任何或基本上任何药物、营养制品或化妆品用赋形剂。因此,所述组合物可以基本上由组分 (a)、(b) 和 (c) 组成或者以 100%由组分 (a)、(b) 和 (c) 组成。
- [0077] 术语“药物、营养制品或化妆品用赋形剂”是本领域技术人员公知的。这样的赋形剂常规用于药剂,但也用于营养制品或化妆品领域,偶尔它们也被称为常规添加剂。当然,使用的所有赋形剂或常规添加剂总是必须是毒理学可接受的并且可特别用于食品或药品而对于消费者或患者没有风险。
- [0078] 尽管在制药领域中的要求通常较高,但用于制药目的的赋形剂和用于营养制品目的的那些存在宽范围重叠。通常所有的药物赋形剂都可用于营养制品目的,并且至少大量

营养制品赋形剂也被允许用于药物目的。优选在粉末混合或者颗粒剂制备期间,可以将赋形剂加入本发明的配制剂,用于涂覆或粘结活性成分,涂覆固体或贴剂或分散半固体。

[0079] 出于实际原因,例如避免粘性或者添加颜色,可以包含不同于组分 (a)、(b) 和 (c) 的药物、营养制品或化妆品赋形剂。然而,这些赋形剂通常不会对这里要求保护的发明本身做出贡献或者表现出任何影响或几乎没有表现出影响。

[0080] 在基于组分 (a)、(b) 和 (c) 的相互作用的狭义上,不同于组分 (a)、(b) 和 (c) 的药物、营养制品或化妆品赋形剂对本发明没有贡献。应该避免并且可以排除不同于组分 (a)、(b) 和 (c) 并且可能对本发明的主要有益效果,例如制备时间或分散体粘度,具有显著不利影响的药物、营养制品或化妆品赋形剂。例如,应该避免加入显著量的十二烷基硫酸钠或者不同于组分 (b) 和 (c) 的具有乳化剂性能的类似物质。优选地,应该避免十二烷基硫酸钠或者不同于组分 (b) 和 (c) 的具有乳化剂性能的类似物质的任何加入。

[0081] 典型的不同于组分 (a)、(b) 和 (c) 的药物、营养制品或化妆品赋形剂是本领域技术人员熟知的。例子是抗氧化剂、增白剂、调味剂、流动助剂、香料、助流剂(隔离剂)、渗透促进剂、颜料、增塑剂、聚合物、成孔剂或稳定剂。它们可以用作加工助剂并且意在确保可靠并且可再现的制备工艺以及良好的长期储存稳定性,或者它们以药物形式实现另外的有利性能。它们在加工前加入聚合物配制剂中并且可以影响涂料的渗透性。如果必要,该性能可以用作另外的控制参数。

[0082] 可以排除可能与聚合物组分 (a) 相互作用的阴离子聚合物或阴离子(甲基)丙烯酸酯共聚物。还可以排除具有 3-10 个碳原子的二羧酸。

[0083] 增塑剂

[0084] 取决于加入量,增塑剂通过与聚合物的物理相互作用实现玻璃化转变温度降低并且促进成膜。合适的物质通常具有 100-20000 的分子量并且在分子中包含一个或多个亲水性基团,例如羟基、酯基或氨基。

[0085] 合适的增塑剂的例子是柠檬酸烷基酯、甘油酯、邻苯二甲酸烷基酯、癸二酸烷基酯、蔗糖酯、脱水山梨糖醇酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯和聚乙二醇 200 至 12000。优选的增塑剂是柠檬酸三乙酯(TEC)、乙酰基柠檬酸三乙酯(ATEC)、癸二酸二乙酯和癸二酸二丁酯(DBS)。另外应提及在室温下通常为液体的酯,例如柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、癸二酸酯或蓖麻油。优选使用柠檬酸和癸二酸的酯。

[0086] 增塑剂加入配制剂中可以已知的方式,直接在水溶液中或者在混合物的热预处理后进行。也可以使用增塑剂的混合物。

[0087] 助流剂/隔离剂/防粘剂:

[0088] 助流剂、隔离剂或防粘剂通常具有亲脂性能并且通常被加入以喷射悬浮液。它们防止在成膜期间芯附聚。优选使用滑石、硬脂酸 Mg 或 Ca、研磨的二氧化硅、高岭土或具有 2-8 的 HLB 值的非离子乳化剂。相对于组分 (a)、(b) 和 (c),在本发明的涂覆剂和粘结剂中隔离剂使用的标准比例为 0.5-70wt%。

[0089] 颜料:

[0090] 仅很少将颜料以可溶形式加入。通常,氧化铝或铁的氧化物颜料以分散形式使用。二氧化钛用作增白颜料。相对于组分 (a)、(b) 和 (c),在本发明的涂覆剂和粘结剂中颜料使用的标准比例为 20-200wt%。

[0091] 当然,使用的所有类型赋形剂必须当然是毒物学安全的并且将用于营养制品或药物而消费者或患者没有风险。

[0092] 制备工艺

[0093] 用于制备根据本发明的组合物的方法可以特征在于,通过粉末混合物、干造粒、湿造粒、熔融造粒、喷雾干燥或冷冻干燥,使组分(a)、(b)和(c)彼此互混。

[0094] 组分(a)、(b)和(c)可以在粉末状阶段或者通过造粒工艺彼此互混,所述造粒工艺可以是干、湿或熔融造粒工艺。作为选择,组分可以随后加入含水分散相。

[0095] 粉末混合物工艺

[0096] 组分(a)、(b)和(c)在粉末状阶段通过使用混合机设备彼此互混。粉末状阶段可以定义为组分的粒子可以具有小于1mm,优选小于0.5mm,尤其为100 μm或更小,优选10-100 μm的平均粒子尺寸。粉末混合工艺是本领域技术人员公知的。平均粒子尺寸可以通过筛分技术或通过激光衍射法确定。

[0097] 干造粒工艺

[0098] 组分(a)、(b)和(c)通过使用混合机设备以颗粒形式彼此互混。颗粒可以具有1mm或更大,优选1-5mm的平均粒子尺寸。

[0099] 湿造粒工艺

[0100] 组分(a)、(b)和(c)的粉末或颗粒剂在湿阶段通过用水或有机溶剂润湿粉末或颗粒并且然后使用混合机或捏合设备而彼此互混。湿阶段应是指存在可以手动捏合的具有的水含量例如为10-100重量%的湿物料。在润湿和分别混合或捏合后,干燥湿物料并且然后再次将其磨碎成颗粒剂或粉末。湿造粒工艺是本领域技术人员公知的。在湿造粒工艺中也可以使用组分(a)、(b)或(c)或者其组合于有机溶剂比如甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯或丙酮中的溶液。有机溶剂可以任选地包含至多50%(v/v)的水。

[0101] 熔融造粒工艺

[0102] 组分(a)、(b)和(c)的粉末或颗粒剂通常在不加入溶剂的条件下在升高的温度下彼此互混,其中至少所述共聚物处于熔融阶段。这可以在加热的混合机或挤出机中,优选在双螺杆挤出机中进行。混合后,使熔融物料冷却并且然后再次磨碎成颗粒剂或粉末。熔融造粒工艺是本领域技术人员公知的。

[0103] 喷雾干燥或冷冻干燥工艺

[0104] 将组分(a)、(b)和(c)单独或者作为预混物溶于或分散于水或有机溶剂或者水与有机溶剂的混合物,并且随后干燥并且可能地进行筛分。所述配混物可以具有10 μm-2mm或更大,优选20 μm-1.5mm的平均粒子尺寸。

[0105] 分散或溶解工艺

[0106] 在室温下用常规搅拌机温和搅拌的同时,将组分(a)、(b)和(c)作为粉末混合物、颗粒剂或者单个逐个地加入含水的分散或溶解剂,优选净化水。有利地,根据本发明,将不必需要高剪切混合机或特定的分散机。另外,将不必加热悬浮液。搅拌少于3小时后,形成能够在涂覆或造粒工艺中喷射和/或干燥后成膜的分散体或溶液。所述分散体或溶液可以具有小于35重量%,优选小于25重量%的总固体含量,和7-11的pH值。分散体或溶液的pH值可以为8-10,优选9-10。

[0107] 分散体制备时间

[0108] 分散体制备时间可以例如通过偏光显微镜观察和确定。当干燥的粉末状或粒状混合物搅拌加到水中时的时间被定义为起始点。分散的含水混合物在室温（约 22℃）下进一步搅拌。开始时存在混浊分散体，其首先变白并且然后在搅拌期间越来越澄清。然后每 10 分钟取出分散的含水混合物的液滴，并且在偏光显微镜下，采用相滤器支持，用 100 倍放大率观察。当在显微镜下在这样液滴的流中没有或几乎没有观察到粒子（视野中至少少于 10 个粒子）时的时间点被视为分散工艺的终点。在大多数情形中，该测量方法的精确度足以使不同分散体制剂的制备时间彼此区分开。本发明的组合物可以特征在于少于 3 小时，优选 2.5 小时或更少，最优选 1.5 小时或更少的分散体或溶液制备时间。制备时间从在室温下将干燥的粉末状或颗粒混合物加入水，进一步搅拌并且由此溶解各组分开始，到分别为澄清溶液或分散体结束。

[0109] 实际应用：

[0110] 根据本发明的分散体可以用于在营养增补剂、营养制品、化妆品、药用化妆品、药物中间体或药物的开发和制造中的造粒或涂覆工艺。由于保持在本发明的分散的化合物中的聚合物的物理化学性能，将多种功能，例如着色、味道掩蔽、保湿、光防护、气味掩蔽或易化溶胀，引入最终剂量形式。

[0111] 应用操作步骤和方法是本领域技术人员已知的并且公开于例如：

[0112] G. Cole, J. Hogan, M. Aulton, Pharmaceutical coating Technology Taylor & Francis, 1995

[0113] K. H. Bauer, K. Lehmann, H. P. Osterwald, G. Rothgang, “Coated Dosage Forms”, CRC Press 1998

[0114] Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, William Andrew Publishing ;第 3 版, 2005

[0115] Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第 3 版, Informa Healthcare, 2006

[0116] J. W. McGinity, L. A. Felton, aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, 第 3 版, Informa Healthcare, 2008

[0117] 营养制品

[0118] 营养制品可被定义为要求对人体健康具有医疗效果的食物提取物。营养制品通常以规定的剂量包含在医药形式例如胶囊、片剂或粉末中。营养制品的例子是得自葡萄产品的作为抗氧化剂的白藜芦醇，可溶的膳食纤维产品例如用于减少高胆固醇血症的亚麻籽壳，作为癌症防护剂的椰菜（硫烷），和改善动脉健康的大豆或三叶草（异类黄酮）。其他营养制品例子是类黄酮、抗氧化剂、得自亚麻籽的 α -亚油酸、得自金盏花花瓣的 β -胡萝卜素或者得自浆果的花青苷。有时表述“营养制品 (nutraceuticals)”与“中性药物 (neutraceuticals)”同义使用。

[0119] 化妆品

[0120] 化妆品是用于增强或保护人体的外观或气味的物质。典型的化妆品活性成分可以包括维生素、植物化学品、酶、抗氧化剂和精油。化妆品可以包括护肤霜、洗剂、粉、香水、唇膏、手指甲和脚指甲上光剂、眼睛和面部美容品、长效卷发剂、有色隐形眼镜、染发剂、发用喷剂和凝胶、除臭剂、婴儿产品、浴油、泡沫浴剂、浴盐、黄油和许多其他类型产品。它们的使用是

广泛的,尤其是在妇女中,但是也被男人使用。化妆品的子集被称为“美容品”,其主要是指意在改变使用者外观的有色产品。许多制造商在装饰化妆品与护理化妆品之间进行区分。术语“化妆品”意于包括局部施用形式,例如所谓的药用化妆品,以及口服形式,例如所谓的营养化妆品。

[0121] 活性成分

[0122] 本发明的组合物可与所有类型的药物、营养制品或药用化妆品活性成分组合用作涂覆剂和粘结剂。然而,与在味道掩蔽形式或者防湿形式中配制所需的那些类型的活性成分组合,可以获得额外的有益效果。

[0123] 药物、营养制品或化妆品活性成分共同之处在于,它们是对有机体的健康,例如人体健康具有积极影响的活性成分。它们还共同在于,它们的配方经常相同或非常相似。经常还将相同类型的赋形剂或添加剂与这些类型的活性成分组合使用。药物活性成分用于治疗疾病并且或多或少直接地影响有机体的健康,例如人体健康。营养制品活性成分用于增补营养并且因此间接支持有机体的健康,例如人或动物体的健康。化妆品活性成分意于例如通过平衡人皮肤的水含量而间接支持人体健康。

[0124] 方法

[0125] 本发明还涉及一种制备本发明组合物的方法,其特征在于通过粉末混合物、干造粒、湿造粒或熔融造粒,将组分(a)、(b)和(c)彼此互混。在湿造粒的情形中,组分(a)、(b)或(c)或者其组合可以有有机溶液的形式使用。

[0126] 用途

[0127] 本发明公开了所述组合物作为涂覆剂或粘结剂用于喷涂或粘结药物、营养制品或化妆品组合物的用途。优选的含活性成分的组合物可以为粉剂、丸剂、颗粒剂、小片剂、小药囊、干糖浆、片剂或胶囊或者营养制品组合物或化妆品组合物的形式。作为涂料溶液的用途应包括作为子涂层或顶涂层与其他涂料组合的使用。

具体实施方式

[0128] 实施例:

[0129] 在实施例中使用以下共聚物。

[0130] 共聚物:

[0131] 碱性丁基化甲基丙烯酸化共聚物**EUDRAGIT® E P0**或**EUDRAGIT® E 100**。

[0132] **EUDRAGIT® E**是由25重量%甲基丙烯酸甲酯、25重量%甲基丙烯酸丁酯和50重量%甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯组成的共聚物。

[0133] 模型药物

[0134] 使用采用硫酸奎尼定(立即苦涩的味道)或硅胶(550mg总重,11mm直径)作为标记物的片剂(300mg)进行研究。

[0135] 赋形剂

[0136] 所有赋形剂以制药品质使用

[0137] 崩解研究:

[0138] 根据USP 28<701>崩解(Disintegration)测试崩解

[0139] 溶解研究

- [0140] 根据 USP 28-NF23, 总章 <711>, 溶解 (Dissolution) 测试涂覆的片剂
- [0141] 溶解参数 :
- [0142] 装置 :USP 型号 -II (桨叶)
- [0143] RPM :50/min.
- [0144] 温度 : $37.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- [0145] 溶解体积 :900ml
- [0146] 波长 :250nm
- [0147] 溶解介质 1 :
- [0148] 0.1 摩尔盐酸 (HCl), (欧洲药典 = EP)
- [0149] 溶解介质 2 :
- [0150] 磷酸盐缓冲液 pH 6.0 (欧洲药典 = EP)
- [0151] 结果
- [0152] 下表解释了根据本发明的配制剂实施例 1-25 以及非本发明的比较例 :
- [0153] 通过将组分 (b)、(a) 和 (c) 以该顺序分开地, 或者将所有组分的经造粒或共混的预混物, 以提供特定的干固体含量的量加入净化水中而制备分散体。用磁力搅拌机或提供低剪切力的简单搅拌机进行搅拌。
- [0154] 在实施例 23、24 和 25 中, 使用有机溶剂用于造粒。在温和搅拌的同时将 **EUDRAGIT® E 100** 溶于异丙醇 (95% w/w) 而形成 15% (w/w) 溶液。随后加入组分 (b) 和 (c) 并且搅拌直到完全溶解。在也使用助流剂的情形中, 将其加入澄清溶液并且简单搅拌得到均匀悬浮液。在真空烘箱中在 50°C 完全干燥最终悬浮液 24h。将干燥的膜研磨得到约 0.5mm 粒子直径的粉末。对实施例 1-22 相应地测试粉末。

[0155]

表 1

组分	实施例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
组分 a.)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
基于 a.) 计算的组分 b.)	癸酸钠 (C ₁₀)	10 (16.0)	15 (24.1)	15 (24.1)	12 (19.3)	-	15* (24.1)	10 (16.0)	15 (24.1)	5 (8.0)	15 (24.1)	10 (16.0)
重量 [%]	硬脂酸钠 (C ₁₈)	-	-	-	-	15 (15.3)	-	-	-	-	-	-
(mol [%])												
基于 a.) 计算的组分 c.)	硬脂酸 (C ₁₈)	15 (16.4)	15 (16.4)	-	-	15 (16.4)	15 (16.4)	-	-	-	-	-
重量 [%]	癸酸 (C ₁₀)	-	-	20 (36.2)	10 (18.1)	-	-	-	-	-	-	-
(mol [%])	1-辛醇 (C ₈)	-	-	-	-	-	-	15 (35.9)	20 (47.9)	20 (47.9)	-	-
	1-十二烷醇 (C ₁₂)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15 (25.1)	15 (25.1)
含量(a+b+c) [%]		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
其他碱形剂的含量 [%]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
制备时间 [h]		1.8	1.5	2.0	1.5	2.5	2.0	0.5	0.5	2.0	2.5	1.0
分散体中的干含量	15	x	x	-	x	x	x	-	-	-	-	-
重量 [%]	20	-	-	x	-	-	-	-	-	-	x	-
	30	-	-	-	-	-	-	x	x	x	-	x
粘度		x	x	xx	x	xx	x	x	x	x		x
低 = x; 中等 = xx; 高 = xxx												

* 通过将 12.2 g 癸酸分散在水中并且加入 70.7ml 1M NaOH 原位制备癸酸钠
(mol [%])=相对于聚合物组分 (a) 中的阳离子基团, 组分 (b) 或 (c) 的 (mol [%])。

[0156]

表 2

组分	实施例	12 *	13	C14	C15	C16	C17
组分 a.)	EUDRAGIT® E PO	100	100	100	100	100	100
基于 a.) 计算的组分 b.) 重量 [%] (mol [%])	癸酸钠 (C ₁₀)	12 (19.3)	10 (16.0)	12 (19.3)	-	-	4 (6.4)
基于 a.) 计算的组分 c.) 重量 [%] (mol [%])	硬脂酸 (C ₁₈)	-	15 (16.4)	-	15 (16.4)	15 (16.4)	-
	癸酸 (C ₁₀)	10 (18.1)	-	5 (9.0)	-	-	-
	1-辛醇 (C ₈)	-	-	-	-	-	15 (35.9)
含量 (a+b+c) [%] 非本发明的乳化剂	(a+b+c) 月桂基硫酸钠	100	75.75	100	-	-	100
其他赋形剂的含量 [%] 基于 a.) 计算的其他赋形剂 重量 [%]	滑石 Candurin 红色光 泽	- - -	24.25 30 10	- - -	- - -	- - -	- - -
制备时间 [h]		1.3	2.0	> 4	> 4	> 4	> 4
分散体中的干含量 重量 [%]	15 20 30	- x -	x - -	x - -	x - -	- - -	- - -
粘度 低 = x; 中等 = xx; 高 = xxx 观察		x -	x -	- -	x -	xxx -	- -
		-	-	没有分散体 到低的 c.)	没有分散体	没有分散体 凝胶	没有分散体到低的 b.)

* 由实施例 4 与 EUDRAGIT® E 100 配制的挤出配混物
(mol [%]) = 相对于聚合物组分 (a) 中的阳离子基团, 组分 (b) 或 (c) 的 (mol [%])。

[0157]

表 3

组分	实施例	C18	C19	C20	C21	C22
组分 a)	EUDRAGIT® E P0	100	100	100	100	100
基于 a) 计算的非本发明的脂肪酸盐重量 [%] (mol [%])	花生酸钠 (C ₂₀)	10 (9.3)	-	-	-	-
	辛酸钠 (C ₈)	-	10 (18.8)	-	-	10 (18.8)
	琥珀酸二钠 (C ₄)	-	-	10 (19.2)	-	-
基于 a) 计算的组分 b) 脂肪酸盐重量 [%] (mol [%])	癸酸钠 (C ₁₀)	-	-	-	10 (16.0)	-
基于 a.) 计算的非本发明的脂肪酸盐重量 [%] (mol [%])	花生酸 (C ₂₀)	-	-	-	15 (15.0)	-
	己酸 (C ₆)	-	-	-	-	15 (40.3)
基于 a.) 计算的组分 c.) 脂肪酸/脂肪醇重量 [%] (mol [%])	硬脂酸 (C ₁₈)	17 (18.6)	15 (16.4)	15 (16.4)	-	-
含量 [%]	(a+b+c)	100	100	100	100	100
其他赋形剂的含量 [%]		-	-	-	-	-
制备时间 [h]		> 4	> 4	> 4	> 4	> 4
分散体中的干含量重量 [%]	15	x	x	x	x	x
	20	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-
粘度		xxx	xxx	xxx	xxx	
低 = x; 中等 = xx; 高 = xxx		xxx	xxx	xxx	xxx	
观察		没有分散体/溶液	没有分散体/溶液	没有分散体/溶液	没有分散体/溶液	没有分散体/溶液

(mol [%])=相对于聚合物组分 (a) 中的阳离子基团, 组分 (b) 或 (c) 的 (mol [%])。

[0158]

表 4

组分	实施例	23	24	25
组分 a.)	EUDRAGIT® E P0	100	100	100
基于 a.) 计算的组分 b.) 重量 [%] (mol [%])	癸酸钠 (C ₁₀)			
		10 (16.0)	12 (19.3)	12 (19.3)
基于 a.) 计算的组分 c.) 重量 [%] (mol [%])	癸酸 (C ₁₀)	-	10 (18.1)	10 (18.1)
	1-十二烷醇 (C ₁₂)	15 (25.1)	-	-
含量 (a+b+c) [%]		100	100	100
基于 a.) 计算的其他赋形剂含量 重量 [%]	Syloid 244 FP	-	35	-
	硬脂酸镁	35	-	-
异丙醇 [%]		-		
软化水 [%]		-		
制备时间 [h]		1.0	1.3	1.3
分散体中的干含量 重量 [%]	15	-	-	-
	20	x	x	x
	30	-	-	-
粘度 低 = x; 中等 = xx; 高 = xxx		x	x	x
观察		分散体	分散体	溶液

(mol [%]) = 相对于聚合物组分 (a) 中的阳离子基团，组分 (b) 或 (c) 的 (mol [%])。

[0159]

表 5

组分	实施例	26	27	28	29	30	31	32	33	C34
组分 a.)	EUDRAGIT® E P0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
基于 a.) 计算的组分 b.) 重量 [%] (mol [%])	癸酸钠 (C ₁₀)	10 (16.0)	15 (24.1)		20 (32)	20 (32)	10* (16)	-	15 (24.1)	15 (24.1)
	月桂酸钠 (C ₁₂)							17 (23.9)	-	-
	硬脂酸钠 (C ₁₈)	8 (8.1)	4 (4.1)	17 (17.3)	-	-	10 (10.2)	-	10 (10.2)	15 (15.3)
基于 a.) 计算的组分 c.) 重量 [%] (mol [%])	硬脂酸 (C ₁₈)	10 (10.9)	15 (16.4)	15 (16.4)	-	15 (16.4)	10 (10.9)	-	15 (16.4)	15 (16.4)
	癸酸 (C ₁₀)	10 (18.1)	-		15 (27.1)	-	-	-	-	-
	1-辛醇 (C ₈)	-	5 (12)	-	-	-	10 (23.9)	15 (35.9)	-	-
	1-十二烷醇 (C ₁₂)	-	-	10 (19.7)	-	-	-	-	-	-
含量 (a+b+c) [%]		100	100	100	100	100	100	100	100	100
其他赋形剂的含量 [%]		-	-	-	-	-	-	-	-	-
制备时间 [h]		1.8	1.5	4.0	1.5	1.5	2.0	1.5	2.5	2.8
分散体中的干含量 重量 [%]	15	x	x	x		x	x	-	x	x
	20	-	-	-	x	-	-	x	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
粘度 低 = x; 中等 = xx; 高 = xxx		x	x	xx	x	xx	x	x	xx	xxx

(mol [%])=相对于聚合物组分(a)中的阳离子基团, 组分(b)或(c)的(mol [%])。

- [0160] 实施例 35
- [0161] 涂料悬浮液制备：

[0162] 将实施例 1 的配制剂与滑石（相对于聚合物为 50% w/w）混合并且通过温和搅拌使粉末配混物分散在净化水中制备涂料组合物。涂料悬浮液具有 18% w/w 的干固体含量。继续搅拌贯穿整个涂覆工艺。

[0163] 涂覆工艺：

[0164] 将 1800g 硫酸奎尼定片剂装入侧面通风的涂料盘（Hi 涂覆机 LHC30, Loedige）并且在合适的条件，即约 7g/min 涂料悬浮液/kg 芯的喷射速率和约 30-35℃的床温下，用涂料悬浮液涂覆。将干聚合物重量增加量调节至 2mg/cm² 片剂表面。涂覆后，片剂在涂覆机中在 45℃下干燥 5min，并且在烘箱上在托盘上在 40℃下干燥 2 小时。

[0165] 结果：

[0166] 所有片剂在超过 10 分钟内提供中性味道。

[0167] 实施例 36

[0168] 涂料悬浮液制备：

[0169] 将实施例 1 的配制剂与滑石（相对于聚合物为 50% w/w）混合并且通过温和搅拌使粉末配混物分散在净化水中制备涂料组合物。涂料悬浮液具有 18% w/w 的干固体含量。继续搅拌贯穿整个涂覆工艺。

[0170] 涂覆工艺：

[0171] 将 1800g 硫酸奎尼定片剂装入侧面通风的涂料盘（Hi 涂覆机 LHC30, Loedige）并且在合适的条件，即约 7g/min 涂料悬浮液/kg 芯的喷射速率和约 30-35℃的床温下，用涂料悬浮液涂覆。将干聚合物重量增加量调节至 10mg/cm² 片剂表面。涂覆后，片剂在涂覆机中在 45℃下干燥 5min，并且在烘箱上在托盘上在 40℃下干燥 2 小时。

[0172] 结果：

[0173] 所有片剂在溶解介质 1 和 2 中测试药物释放，并且在两种介质中在 15min 内都提供超过 90% 的药物释放。在净化水中测试的相同片剂在 60min 后提供小于 5% 的药物释放。

[0174] 实施例 37

[0175] 涂料悬浮液制备：

[0176] 将实施例 11 的配制剂与滑石（相对于聚合物为 100% w/w）混合并且通过温和搅拌使粉末配混物分散在净化水中制备涂料组合物。涂料悬浮液具有 18% w/w 的干固体含量。继续搅拌贯穿整个涂覆工艺。

[0177] 涂覆工艺：

[0178] 将 1800g 硫酸奎尼定片剂装入侧面通风的涂料盘（Hi 涂覆机 LHC30, Loedige）并且在合适的条件，即约 7g/min 涂料悬浮液/kg 芯的喷射速率和约 30-35℃的床温下，用涂料悬浮液涂覆。将干聚合物重量增加量调节至 2mg/cm² 片剂表面。涂覆后，片剂在涂覆机中在 45℃下干燥 5min，并且在烘箱上在托盘上在 40℃下干燥 2 小时。

[0179] 结果：

[0180] 所有片剂在超过 10 分钟内提供中性味道。

[0181] 实施例 38

[0182] 涂料悬浮液制备：

[0183] 将实施例 11 的配制剂与滑石（相对于聚合物为 100% w/w）混合并且通过温和搅拌使粉末配混物分散在净化水中制备涂料组合物。涂料悬浮液具有 18% w/w 的干固体含

量。继续搅拌贯穿整个涂覆工艺。

[0184] 涂覆工艺：

[0185] 将 1800g 硫酸奎尼定片剂装入侧面通风的涂料盘 (Hi 涂覆机 LHC30, Loedige) 并且在合适的条件, 即约 7g/min 涂料悬浮液 /kg 芯的喷射速率和约 30-35℃ 的床温下, 用涂料悬浮液涂覆。将干聚合物重量增加量调节至 10mg/cm² 片剂表面。涂覆后, 片剂在涂覆机中在 45℃ 下干燥 5min, 并且在烘箱上在托盘上在 40℃ 下干燥 2 小时。

[0186] 结果：

[0187] 所有片剂在介质 1 中在 2-5min 内和在净化水中在 30-60min 内崩解。

[0188] 所有片剂在溶解介质 1 和 2 中测试, 并且在 15min 内提供超过 90% 的药物释放。在净化水中测试的相同片剂在 60min 后提供小于 5% 的药物释放。

[0189] 实施例 39

[0190] 涂料悬浮液制备：

[0191] 将实施例 1 的配制剂与滑石 (相对于聚合物为 50% w/w) 混合并且通过温和搅拌使粉末配混物分散在净化水中制备涂料组合物。涂料悬浮液具有 18% w/w 的干固体含量。继续搅拌贯穿整个涂覆工艺。

[0192] 涂覆工艺：

[0193] 将 1800g 硅胶片剂硫酸盐片剂装入侧面通风的涂料盘 (Hi 涂覆机 LHC 30, Loedige) 并且在合适的条件, 即约 7g/min 涂料悬浮液 /kg 芯的喷射速率和约 30-35℃ 的床温下, 用涂料悬浮液涂覆。将干聚合物重量增加量调节至 10mg/cm² 片剂表面。涂覆后, 片剂在涂覆机中在 45℃ 下干燥 5min, 并且在烘箱上在托盘上在 40℃ 下干燥 2 小时。

[0194] 结果：

[0195] 将涂覆和未涂覆的片剂储存在 40℃ 和 75% 相对湿度下的敞开的容器中。在测试 8 小时后, 与设置为 100% 的未涂覆的片剂相比, 涂覆的片剂的吸湿率小于 15%。

[0196] 实施例 40

[0197] 涂料悬浮液制备：

[0198] 将实施例 11 的配制剂与滑石 (相对于聚合物为 100% w/w) 混合并且通过温和搅拌使粉末配混物分散在净化水中制备涂料组合物。涂料悬浮液具有 18% w/w 的干固体含量。继续搅拌贯穿整个涂覆工艺。

[0199] 涂覆工艺：

[0200] 将 1800g 硅胶片剂硫酸盐片剂装入侧面通风的涂料盘 (Hi 涂覆机 LHC 30, Loedige) 并且在合适的条件, 即约 7g/min 涂料悬浮液 /kg 芯的喷射速率和约 30-35℃ 的床温下, 用涂料悬浮液涂覆。将干聚合物重量增加量调节至 10mg/cm² 片剂表面。涂覆后, 片剂在涂覆机中在 50℃ 干燥 5min, 并且在烘箱上在托盘上在 40℃ 下干燥 2 小时。

[0201] 结果：

[0202] 将涂覆和未涂覆的片剂储存在 40℃ 和 75% 相对湿度下的敞开的容器中。在测试 8 小时后, 与设置为 100% 的未涂覆的片剂相比, 涂覆的片剂的吸湿率小于 15%。