



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102573755 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 11

(21) 申请号 201080041004. 4

B29C 45/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 09. 07

C08J 3/22 (2006. 01)

(30) 优先权数据

09170695. 2 2009. 09. 18 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/063090 2010. 09. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02011/032860 DE 2011. 03. 24

(71) 申请人 巴斯夫欧洲公司

地址 德国路德维希港

(72) 发明人 K·科尔特 D·久里奇 S·费舍尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 林柏楠 刘金辉

(51) Int. Cl.

A61J 3/00 (2006. 01)

A61K 9/14 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

制备具有低水溶性的物质的制剂的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种从具有低水溶性的活性物质的制剂生产模制品的方法,所述活性成分已经被包埋在两亲性共聚物中,所述方法的特征在于通过将所述制剂的熔体注塑以使制剂成型,所述熔体的模塑温度是 40-180℃。

1. 一种从微溶于水的活性成分的配料生产模制品的方法,所述活性成分已经被包埋在两亲性共聚物中,所述方法包括通过将所述配料的熔体注塑以使配料成型,所述熔体的模具温度是 40-180°C。

2. 权利要求 1 的方法,其中共聚物是通过以下物质的混合物进行自由基引发的聚合反应获得的:

i) 30-80 重量%的 N- 乙烯基内酰胺,

ii) 10-50 重量%的乙酸乙烯酯,和

iii) 10-50 重量%的聚醚,

前提是组分 i)、ii) 和 iii) 的总和是 100 重量%,其中微溶性物质在高于所述微溶性物质的熔点的温度下被包埋入共聚物中。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中使用从以下物质获得的共聚物:

i) 30-70 重量%的 N- 乙烯基内酰胺,

ii) 15-35 重量%的乙酸乙烯酯,和

iii) 10-35 重量%的聚醚。

4. 权利要求 1-3 中任一项的方法,其中使用采用 N- 乙烯基吡咯烷酮或 N- 乙烯基己内酰胺或它们的混合物作为组分 i) 获得的共聚物。

5. 权利要求 1-4 中任一项的方法,其中使用采用 N- 乙烯基己内酰胺作为组分 i) 获得的共聚物。

6. 权利要求 1-5 中任一项的方法,其中使用采用聚乙二醇作为组分 ii) 获得的共聚物。

7. 权利要求 1-6 中任一项的方法,其中使用采用分子量为 1000-10,000 道尔顿的聚乙二醇作为组分 ii) 获得的共聚物。

8. 权利要求 1-7 中任一项的方法,其中使用 K 值为 10-60 的共聚物。

9. 权利要求 1-8 中任一项的方法,其中使用 K 值为 15-40 的共聚物。

10. 权利要求 1-9 中任一项的方法,其中熔体的模具温度是 70-140°C。

11. 权利要求 1-10 中任一项的方法,其中将熔体经由储存容器供应到注塑设备。

12. 权利要求 1-11 中任一项的方法,其中储存容器的温度是 60-260°C。

13. 权利要求 1-12 中任一项的方法,其中储存容器的温度是 90-200°C。

14. 权利要求 1-13 中任一项的方法,其用于生产用于处理病症的药物制剂。

15. 权利要求 1-13 中任一项的方法,其用于生产化妆品配料。

16. 权利要求 1-13 中任一项的方法,其用于生产食品添加剂或营养组合物。

17. 权利要求 1-13 中任一项的方法,其用于生产染料的配料。

18. 权利要求 1-17 中任一项的方法,其中配料的熔体是在熔体挤出机中生产的。

19. 权利要求 1-18 中任一项的方法,其中所述包埋是在至多 260°C 的温度下进行的。

20. 权利要求 1-19 中任一项的方法,其中加入能防止活性成分重结晶的试剂。

制备具有低水溶性的物质的制剂的方法

[0001] 本发明涉及一种制备生产用于施用形式的模制品的方法,所述模制品是基于微溶于水的活性成分的配料,其中活性成分已经被包埋在两亲性共聚物中。

[0002] 包埋是通过挤出进行的,并且优选在高于所述微溶于水的物质的熔点的温度下进行,所述物质是以无定形形式存在于挤出的配料中。包埋也可以在低于微溶性活性成分的熔点的温度下进行。

[0003] 相应的共聚物适合作为用于微溶于水的物质的增溶剂。

[0004] 在均匀配料、尤其生物活性物质的生产中,疏水性、尤其微溶于水的物质的增溶已经非常重要。

[0005] 增溶理解为表示通过界面活性化合物、即增溶剂使得微溶于或不溶于特定溶剂、尤其水中的物质溶解。这些增溶剂能将微溶于水或不溶于水的物质转化成透明的、至多乳色的水溶液,且这些物质的化学性质在此过程中不会发生任何变化。

[0006] W02007/051743 描述了 N- 乙烯基内酰胺、乙酸乙烯酯和聚醚的水溶性或水分散性共聚物作为用于药物、化妆品、食品技术、农业化学或其它工业应用中的增溶剂的用途。其中总体描述了相应的接枝聚合物也可以与在熔体中的活性成分加工。

[0007] W02009/013202 公开了 N- 乙烯基内酰胺、乙酸乙烯酯和聚醚的这种接枝聚合物可以熔融在挤出机中,并且与粉末或液体活性成分混合,其中描述了挤出是在显著低于活性成分熔点的温度下进行。

[0008] 通常描述的是生产粒料,这些粒料可以随后压制成片料。但是,根据组成,这些粒料不是总是易于压制。此外,压制后的片料的形式多样性受到限制。

[0009] 本发明的目的是能提供一种改进的将在配料中的具有改进溶解性的微溶于水的活性成分加工成模制品的方法。

[0010] 因此,发现了一种从微溶于水的活性成分的配料生产模制品的方法,所述活性成分已经被包埋在两亲性共聚物中,所述方法包括通过将所述配料的熔体注塑以使配料成型,所述熔体的模具温度是 40-180°C。

[0011] 合适的两亲性共聚物尤其是聚醚、N- 乙烯基单体和其它乙烯基单体的共聚物。

[0012] 优先合适的是通过乙酸乙烯酯与 N- 乙烯基内酰胺在聚醚存在下的聚合反应获得的共聚物。

[0013] 相应的共聚物是通过以下物质的混合物进行自由基引发的聚合反应获得的:

[0014] i) 30-80 重量%的 N- 乙烯基内酰胺,

[0015] ii) 10-50 重量%的乙酸乙烯酯,和

[0016] iii) 10-50 重量%的聚醚,

[0017] 前提是组分 i)、ii) 和 iii) 的总和是 100 重量%。

[0018] 在本发明的一个实施方案中,使用从以下物质获得的优选共聚物:

[0019] i) 30-70 重量%的 N- 乙烯基内酰胺,

[0020] ii) 15-35 重量%的乙酸乙烯酯,和

[0021] iii) 10-35 重量%的聚醚。

[0022] 特别优选使用的共聚物可从以下物质获得：

[0023] i) 40-60 重量%的 N- 乙烯基内酰胺，

[0024] ii) 15-35 重量%的乙酸乙烯酯，和

[0025] iii) 10-30 重量%的聚醚。

[0026] 非常特别优选的共聚物可从以下物质获得：

[0027] i) 50-60 重量%的 N- 乙烯基内酰胺，

[0028] ii) 25-35 重量%的乙酸乙烯酯，和

[0029] iii) 10-20 重量%的聚醚。

[0030] 对于优选和特别优选的组合物，前提同样是组分 i)、ii) 和 iii) 的总和是 100 重量%。

[0031] 有用的 N- 乙烯基内酰胺是 N- 乙烯基己内酰胺或 N- 乙烯基吡咯烷酮或它们的混合物。优选使用 N- 乙烯基己内酰胺。

[0032] 所用的接枝基底是聚醚。有用的聚醚优选是聚亚烷基二醇。聚亚烷基二醇可以具有 1000-100,000 道尔顿 [Da] 的分子量，优选 1500-35,000Da，更优选 1500-10,000Da。分子量是根据 DIN 53240 从羟值检测的。

[0033] 特别优选的聚亚烷基二醇包括聚乙二醇。另外合适的是聚丙二醇、聚四氢呋喃或聚丁二醇，它们是从 2- 乙基环氧乙烷或 2,3- 二甲基环氧乙烷获得的。

[0034] 合适的聚醚也是从环氧乙烷、环氧丙烷和环氧丁烷获得的聚亚烷基二醇的无规或嵌段共聚物，例如聚乙二醇 - 聚丙二醇嵌段共聚物。嵌段共聚物可以是 AB 型或 ABA 型的。

[0035] 优选的聚亚烷基二醇也包括在一个羟基端基上被烷基化或在两个羟基端基上都被烷基化的那些。有用的烷基包括支化或未支化的 C₁-C₂₂ 烷基，优选 C₁-C₁₈ 烷基，例如甲基、乙基、正丁基、异丁基、戊基、己基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十三烷基或十八烷基。

[0036] 制备根据本发明使用的共聚物的一般方法是本身已知的。这些共聚物是通过自由基引发的聚合反应制备的，优选在溶液中、在非水性的有机溶剂中或在混合的非水性 / 含水溶剂中进行。合适的制备方法例如参见 W02007/051743 和 W02009/013202，将其中关于制备工艺的内容引入本文供参考。

[0037] 根据本发明，包埋在两亲性共聚物中的微溶性活性成分的配料是通过注塑加工成模制品的。

[0038] 本发明的一个特征是由具有微溶性活性成分的两亲性共聚物组成的配料用于注塑工艺。为此目的，此混合物可以通过在合适的容器中加热被转化成熔体。这也可以在用于注塑设备的温度受控的储存容器中进行，使得能确保所需的注塑温度。储存容器的温度可以是 60-260°C，优选 90-200°C。

[0039] 由此储存容器，熔体可以在压力下转移或注射到合适的注塑模具中。模具温度可以是 40-180°C，优选 70-140°C。在注射操作之后，模具然后进行冷却，从而能从注塑模具中取出注塑模制品。

[0040] 注塑模具可以具有各种结构。注塑模制品可以是片料形式。例如，不需要进一步加工步骤例如压片的固体药物形式可以通过注塑工艺获得。模制品可以是圆柱形、透镜状、菱形、三角形、四角形、多角形、椭圆形、卵圆形、具有双半径的卵圆形、正方形、垫层形、卡带形、箭形、桶形、杏仁形、盾牌形、半月形、心形、设计的形状或这些形式的组合。另外，注塑模

具也可以将断裂标记引入相应的模制品中。

[0041] 在本发明的另一个实施方案中,聚合物熔体可以通过熔体挤出机生产。为此目的,可以使用单螺杆挤出机或双螺杆挤出机。在这种情况下,将聚合物或聚合物活性成分混合物通过合适的计量装置以粉末形式计量加入挤出机中。粉末混合物在这里被螺杆拉入挤出机中。随后,各组分的混合物熔融。熔体然后通入注塑设备的储存容器中。在挤出机筒中的温度在经由入口机筒通入之后增加,直到确定最佳的挤出温度。有利的是,挤出温度等于储存容器的温度和注射设备的温度,使得熔体在加工期间具有均匀的性能。合适的温度范围是 60-260°C,优选 90-200°C。

[0042] 在注塑过程中将微溶性活性成分引入两亲性聚合物中的一个优点是微溶性活性成分像在常规挤出工艺中那样以无定形形式或以固溶体形式存在于所得的基质中。通过注塑进一步加工得到最终片料的操作使得此方法成为完全连续的生产工艺。

[0043] 除了活性成分之外,这些配料还可以含有例如用于调节玻璃化转变温度和熔体粘度的聚合物,崩解剂,其它增溶剂,增塑剂,染料,调味剂,甜味剂,稳定剂例如抗氧化剂,防腐剂,或润湿剂。结晶抑制物质例如 Kollidon 30 的添加允许固溶体的稳定性提高。

[0044] 另外,也可以向配料中引入能降低熔体粘度并进而降低挤出温度的表面活性剂。这些物质也可以有利地影响可能的结晶。合适的物质是例如 Solutol HS 15、Tween 80、Cremophor RH40、多库酯钠或月桂基硫酸钠。

[0045] 通过本发明方法获得的模制品可以原则上应用于其中仅仅微溶于水或不溶于水的活性成分用于含水配料中或在含水介质中显示它们的作用的所有领域中。

[0046] 根据本发明,术语“微溶于水”也包括基本上不溶性的物质,并且表示对于在 20°C 下此物质在水中的溶液,对于每克所述物质而言需要至少 30-100g 的水。在基本上不溶性物质的情况下,对于每克所述物质而言需要至少 10000g 的水。

[0047] 在本发明中,微溶于水的物质优选表示生物活性物质,例如用于人体和动物的活性药物成分,活性化妆品或农业化学成分,或食品添加剂或活性营养成分。

[0048] 另外,有用的要增溶的微溶性物质也包括染料,例如无机颜料或有机颜料。

[0049] 根据本发明,有用的生物活性物质包括原则上所有的固体活性成分,其熔点具有低于共聚物在挤出条件下的分解点。这些共聚物可以通常在至多 260°C 的温度下挤出。温度下限在每种情况下受要挤出的混合物的组成以及要加工的微溶性物质的影响。

[0050] 所用的活性药物成分是水不溶性物质或具有低水溶性的物质。根据 DAB 9 (Deutsches Arzneimittelbuch, 德国药典),活性药物成分的溶解性如下划分:低溶解性(能溶于 30-100 份溶剂中);微溶性(能溶于 100-1000 份溶剂中);基本上不溶性(能溶于超过 10000 份溶剂中)。这些活性成分可以来自任何所示范围。

[0051] 这里的例子包括苯二氮平类,抗高血压药,维生素,细胞抑制剂-尤其是泰素,麻醉剂,精神安定剂,抗抑制剂,抗病毒药,例如抗-HIV 药物,抗生素,抗真菌药,抗痴呆药(antidementives),杀真菌剂,化学治疗剂,泌尿病药,血小板凝集抑制剂,磺酰胺,抗痉挛药,激素,免疫球蛋白,血清,甲状腺治疗药,精神药物,帕金森药物(Parkinson's drugs)和其它抗高血压药物,眼药,神经病制剂,钙代谢调节剂,肌肉松弛剂,麻醉剂,降脂药,肝治疗药,冠心病治疗药,心血管药物,免疫治疗药,调节肽及其抑制剂,催眠剂,镇静剂,妇产科用药,糖尿病用药,纤维蛋白分解药,酶制剂以及转运蛋白,酶抑制剂,催吐药,血流刺激

剂,利尿药,诊断药 (diagnostics),皮质激素,胆碱能药物,胆道治疗药,止喘药,支气管扩张药, β -受体阻断剂,钙拮抗剂,ACE 抑制剂,动脉硬化心血管药物,抗炎药,抗凝血剂,抗低血压药,抗低血糖药,抗高血压药,抗纤维蛋白溶药,抗癫痫药,止吐药,解毒剂,抗糖尿病药,抗心律失常药,抗贫血药,抗过敏药,驱虫剂,止痛剂,苏醒药,醛固酮拮抗剂,减肥药。

[0052] 在上述药物制剂中,特别优选口服施用配料的那些。

[0053] 两亲性共聚物在药物配料中的含量根据活性成分是在 1-75 重量%的范围内,优选 5-60 重量%,更优选 5-50 重量%。

[0054] 一个特别优选的实施方案涉及药物配料,其中活性成分和共聚物是作为固溶体存在的。在这种情况下,除去溶剂和引入活性成分的操作可以在一个工艺步骤中进行。在这里,共聚物与活性成分的重量比优选是 1 : 1 至 4 : 1,但是可以至多为 100 : 1,尤其是至多为 15 : 1。唯一的因素是:当以最终的药物形式使用时,活性成分的有效量首先是以药物形式存在,并且其次这些剂型在口服药物形式的情况下不会变得太大。

[0055] 除了用于化妆品和药物中之外,根据本发明生产的模制品也适合用于食品领域中,例如用于引入微溶于水或不溶于水的营养品、助剂或添加剂,例如脂溶性的维生素或胡萝卜素。例子包括用胡萝卜素着色的饮料。

[0056] 根据本发明获得的配料在农业化学中的应用可以包括含有农药、除草剂、杀菌剂或杀虫剂的配料,和尤其是作物保护组合物的那些配料,其作为用于喷洒或浇灌的配料使用。

[0057] 在本发明方法的帮助下,可以按照简单的方式从所谓的含有微溶性物质的固溶体获得各种类型的模制品。根据本发明,固溶体表示其中没有观察到微溶性物质的结晶组分的那些体系。

[0058] 在目测评价稳定的固溶体时,无定形成分不是明显的。目测可以用光显微镜进行,其具有或不具有 40 倍放大率的偏振滤光片。

[0059] 另外,也可以在 XRD (X 射线衍射) 和 DSC (差示扫描量热法) 的帮助下检测这些配料的结晶度或无定形度。

[0060] 如上所述,通过本发明方法获得的配料是以无定形形式存在,这表示生物活性物质的结晶组分小于 5 重量%。无定形状态优选通过 DSC 或 XRD 检测。这种无定形状态也可以称为 X-射线无定形状态。

[0061] 本发明方法能生产稳定的配料,其具有高的活性成分载荷和在微溶性物质的无定形状态方面的优良稳定性。

[0062] 鉴于所用聚合物的较高分子量,无法预见到能通过简单可靠的方式通过注塑获得模制品。

实施例

[0063] 制备两亲性聚合物

[0064] 在搅拌下的设备中,在氮气气氛下将不含来自进料 2 的部分的初始装料加热到 77°C。在达到 77°C 的内部温度时,加入来自进料 2 的部分并且部分地聚合 15 分钟。随后,在 5 小时内计量加入进料 1 和在 2 小时内计量加入进料 2。一旦已经计量加入所有进料,就将反应混合物再聚合 3 小时。在进一步聚合之后,将溶液调节到固含量为 50 重量%。

- [0065] 初始装料 :25g 的乙酸乙酯
- [0066] 104.0g 的 PEG 6000,
- [0067] 1.0g 的进料 2
- [0068] 进料 1 :240g 的乙酸乙烯酯
- [0069] 456g 的乙烯基己内酰胺
- [0070] 240g 的乙酸乙酯
- [0071] 进料 2 :10.44g 的过新戊酸叔丁基酯 (在脂族混合物中的 75 重量%)
- [0072] 67.90g 的乙酸乙酯
- [0073] 随后,通过喷雾工艺除去溶剂,得到粉状产物。K 值是 36,是在乙醇中的 1 重量% 溶液中测定的。
- [0074] 生产模制品
- [0075] 锥形双螺杆挤出机 :
- [0076] Haake MiniLab, Thermo Fisher, Karlsruhe, 德国
- [0077] 注塑装置 :
- [0078] HAAKE MiniJet System, Thermo Fisher, Karlsruhe, 德国
- [0079] 双螺杆挤出机是在 50rpm 下且在不进行旁路选择的情况下操作。注塑装置的注射压力保持恒定在 8 巴。注射模具总是在取出模制品之前被冷却到室温。注射模具设计成能获得圆柱形模制品 :直径为 4cm,平均厚度为 3mm。
- [0080] 所生产的模制品通过 XRD 和 DSC 并使用以下设备和条件分析结晶度和无定形度 :
- [0081] XRD
- [0082] 仪器 :D8 高级衍射仪,具有 9 管样品更换器 (来自 Bruker/AXS)
- [0083] 检测方法 :反射中的 $\theta - \theta$ 几何形状
- [0084] 2θ 角度范围 : $2-80^\circ$
- [0085] 步长 : 0.02°
- [0086] 每个角度步长的检测时间 :4.8s
- [0087] 发散狭缝 :**Göbel**镜,具有 0.4mm 插孔
- [0088] 抗散射狭缝 :Soller 狭缝
- [0089] 检测器 :Sol-X 检测器
- [0090] 温度 :室温
- [0091] 发电机设置 :40kV/50mA
- [0092] DSC
- [0093] 来自 TA Instruments 的 DSC Q 2000,
- [0094] 参数 :
- [0095] 初始重量为约 8.5mg
- [0096] 加热速率 :20K/分钟
- [0097] 活性成分的释放是根据 USP(搅槽方法)2 检测,37 °C,50rpm(BTWS 600, Pharmatest)。所释放的活性成分通过 UV 光谱 (Lamda-2, Perkin Elmer) 检测。
- [0098] 实施例
- [0099] 实施例 1

- [0100] 用研钵手工预先混合 10g 聚合物和 4g 的桂利嗪（熔点 122℃）。
- [0101] 采用以下参数加工此混合物：
- [0102] ●挤出机温度：140℃
- [0103] ●螺杆速度：50rpm
- [0104] ●储存容器温度：140℃
- [0105] ●模具温度：120℃
- [0106] 模制品通过 XRD 和 DSC 分析，并且发现模制品是无定形的。最终的模制品也用于在没有任何进一步制备的情况下释放。在 0.1N HCl 中 1 小时之后，已经释放 100% 活性成分。
- [0107] 实施例 2
- [0108] 用研钵手工预先混合 10g 聚合物和 4g 的非诺贝特（熔点 81℃）。采用以下参数加工此混合物：
- [0109] ●挤出机温度：120℃
- [0110] ●螺杆速度：50rpm
- [0111] ●储存容器温度：120℃
- [0112] ●模具温度：95℃
- [0113] 模制品通过 XRD 和 DSC 分析，并且发现模制品是无定形的。最终的模制品也用于在没有任何进一步制备的情况下释放。在软化中 1 小时之后，已经释放 95% 活性成分。
- [0114] 实施例 3
- [0115] 用研钵手工预先混合 10g 聚合物和 4g 的伊曲康唑（熔点 166℃）和 2g 的 Lutrol F68。
- [0116] 采用以下参数加工此混合物：
- [0117] ●挤出机温度：170℃
- [0118] ●螺杆速度：50rpm
- [0119] ●储存容器温度：170℃
- [0120] ●模具温度：130℃
- [0121] 模制品通过 XRD 和 DSC 分析，并且发现模制品是无定形的。最终的模制品也用于在没有任何进一步制备的情况下释放。在 0.1N HCl 中 0.5 小时之后，已经释放 40% 活性成分。
- [0122] 实施例 4
- [0123] 用研钵手工预先混合 8g 聚合物和 3g 的达那唑（熔点 225℃）和 2g 的月桂基硫酸钠。
- [0124] 采用以下参数加工此混合物：
- [0125] ●挤出机温度：180℃
- [0126] ●螺杆速度：50rpm
- [0127] ●储存容器温度：180℃
- [0128] ●模具温度：150℃
- [0129] 模制品通过 XRD 和 DSC 分析，并且发现模制品是无定形的。最终的模制品也用于在没有任何进一步制备的情况下释放。在 pH 7 磷酸盐缓冲剂中 0.5 小时之后，已经释放 50%

活性成分。

[0130] 实施例 5

[0131] 用研钵手工预先混合 10g 聚合物和 5g 的卡马西平（熔点 192℃）和 5g 的 PEG 1500。

[0132] 采用以下参数加工此混合物：

[0133] ●挤出机温度：165℃

[0134] ●螺杆速度：50rpm

[0135] ●储存容器温度：165℃

[0136] ●模具温度：120℃

[0137] 模制品通过 XRD 和 DSC 分析，并且发现模制品是无定形的。最终的模制品也用于在没有任何进一步制备的情况下释放。在 0.1N HCl 中 1 小时之后，已经释放 73% 活性成分。

[0138] 实施例 6

[0139] 用研钵手工预先混合 10g 聚合物和 3g 的克霉唑 (clotrimazole) (熔点 145℃)。

[0140] 采用以下参数加工此混合物：

[0141] ●挤出机温度：160℃

[0142] ●螺杆速度：50rpm

[0143] ●储存容器温度：160℃

[0144] ●模具温度：120℃

[0145] 模制品通过 XRD 和 DSC 分析，并且发现模制品是无定形的。最终的模制品也用于在没有任何进一步制备的情况下释放。在软化水中 1 小时之后，已经释放 65% 活性成分。

[0146] 实施例 7

[0147] 用研钵手工预先混合 12g 聚合物和 4.5g 的吡罗昔康（熔点 199℃）。

[0148] 采用以下参数加工此混合物：

[0149] ●挤出机温度：170℃

[0150] ●螺杆速度：50rpm

[0151] ●储存容器温度：170℃

[0152] ●模具温度：140℃

[0153] 模制品通过 XRD 和 DSC 分析，并且发现模制品是无定形的。最终的模制品也用于在没有任何进一步制备的情况下释放。在 pH 为 4.5 的乙酸酯缓冲剂中 0.5 小时之后，已经释放 55% 活性成分。