



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102665695 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 12

(21) 申请号 200980162478. 1

(22) 申请日 2009. 11. 16

(85) PCT申请进入国家阶段日  
2012. 05. 16

(86) PCT申请的申请数据  
PCT/EP2009/065244 2009. 11. 16

(87) PCT申请的公布数据  
W02011/057676 EN 2011. 05. 19

(71) 申请人 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·亚力克索夫斯基  
H-U·彼得赖特 K·诺伦伯格  
C·梅尔

(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.  
*A61K 9/28* (2006. 01)  
*A61K 9/50* (2006. 01)  
*A61K 9/70* (2006. 01)  
*C08J 3/03* (2006. 01)  
*C08J 3/05* (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 21 页

### (54) 发明名称

借助分散剂将固体(甲基)丙烯酸酯共聚物  
转化成分散形式的方法

### (57) 摘要

本发明提供将固体(甲基)丙烯酸酯共聚物转化成分散形式的方法,其通过混合组分(a)、(b)和(c)以产生在固体(甲基)丙烯酸酯共聚物转化成分散形式的过程中变成水分散体的悬浮液来制备包含下列组分的水分散体:(a)以作为粉末或颗粒剂的固体形式存在的由自由基聚合的甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸2-三甲铵乙酯盐构成的(甲基)丙烯酸酯共聚物,(b)基于(甲基)丙烯酸酯共聚物(a)计算的最多50重量%的选自(b)i)与乳化剂组合的增塑剂和/或(b)ii)含官能团的具有6至18个碳原子的制药上可接受的碳水化合物的分散剂,和(c)水,其特征在于,在低于50°C的温度下借助所述分散剂的存在将所述(甲基)丙烯酸酯共聚物转化成分散形式。

1. 将固体（甲基）丙烯酸酯共聚物转化成分散形式的方法，其通过混合组分（a）、（b）和（c）以产生在固体（甲基）丙烯酸酯共聚物转化成分散形式的过程中变成水分散体的悬浮液来制备包含下列组分的水分散体：

（a）以作为粉末或颗粒剂的固体形式存在的由自由基聚合的甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯盐构成的（甲基）丙烯酸酯共聚物，

（b）基于（甲基）丙烯酸酯共聚物（a）计算的最多 50 重量%的分散剂，其选自

（b）i）与乳化剂组合的增塑剂和 / 或

（b）ii）含官能团的具有 6 至 18 个碳原子的制药上可接受的碳水化合物和

（c）水

其特征在于，

在低于 50℃ 的温度下借助分散剂的存在将所述（甲基）丙烯酸酯共聚物转化成分散形式。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，分散剂（b）ii）选自下列中的一种或多种

（b）ii-i）具有 6 至 18 个碳原子的脂肪醇，

（b）ii-ii）具有 6 至 18 个碳原子的饱和或不饱和羧酸的水溶性盐，

（b）ii-iii）具有 6 至 18 个碳原子的未取代单羧酸，

（b）ii-iv）具有 6 至 18 个碳原子的羟基羧酸。

3. 根据权利要求 2 的方法，其特征在于组分（b）ii-i）至（b）ii-iv）与增塑剂组合使用。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项的方法，其特征在于就组分（b）而言，增塑剂选自柠檬酸烷基酯、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、柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯或聚乙二醇或它们的混合物。

5. 根据权利要求 1 至 3 任一项的方法，其特征在于就组分（b）而言，乳化剂选自脂肪烷基硫酸盐，优选十二烷基硫酸钠、鲸蜡基硬脂基硫酸钠；蔗糖硬脂酸酯、聚山梨醇酯或它们的混合物。

6. 根据权利要求 1 至 4 任一项的方法，其特征在于就组分（b）ii-i）而言，脂肪醇选自己醇、辛醇、癸醇、十二烷醇、十四烷醇和十六烷醇及它们的混合物。

7. 根据权利要求 1 至 6 任一项的方法，其特征在于就组分（b）ii-ii）而言，水溶性盐是选自如下的羧酸的盐：辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、桐酸和花生四烯酸或它们的混合物。

8. 根据权利要求 1 至 7 任一项的方法，其特征在于就组分（b）ii-iii）而言，未取代的单羧酸选自己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、亚油酸、肉豆蔻酸或它们的混合物。

9. 根据权利要求 1 至 8 任一项的方法，其特征在于就组分（b）ii-iv）而言，羟基羧酸是二羟基乙基甘氨酸、3-羟基-4-三甲胺基丁酸盐、柠檬酸、环丁酸醇、3-脱氢奎尼酸、2,3-二羟基-3-甲基戊酸、2,3-二羟基苯甲酸、2,3-二羟基扁桃酸、5-羟基水杨酸（龙胆酸）、高柠檬酸、异柠檬酸、异己糖酸、扁桃酸、甲羟戊酸、莽那亭、扑酸、预苯酸、蓖麻油酸、水杨酸、莽草酸或它们的混合物。

10. 根据权利要求 1 至 9 任一项的方法，其特征在于组分（a）是由 85-98 重量%的甲基

丙烯酸 C<sub>1</sub>-至 C<sub>4</sub>-烷基酯和 15 至 2 重量%的甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯盐构成的(甲基)丙烯酸酯共聚物。

11. 包含根据权利要求 1 至 10 任一项的组分 (a) 和 (b) 的干混合物的即用组合物, 其 在与温度低于 50°C 的水混合时产生悬浮液, 其变成至少包含分散形式的(甲基)丙烯酸酯 共聚物的水分散体。

12. 由根据权利要求 1 至 10 任一项的方法产生或由根据权利要求 11 的即用组合物产 生的水分散体作为口服或皮肤用药物、营养品或药用化妆品制剂用的包衣剂或粘结剂的用 途。

## 借助分散剂将固体（甲基）丙烯酸酯共聚物转化成分散形式的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及借助分散剂将固体（甲基）丙烯酸酯共聚物转化成分散形式的方法。该水分散体含有阳离子型（甲基）丙烯酸酯共聚物和促进分散步骤的分散剂。分散步骤可以在较低温度下进行。

### 背景技术

[0002] US 4737357 描述了制造包含由自由基聚合的甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物构成的（甲基）丙烯酸酯共聚物的成膜水分散体和药物包衣剂的方法，其中分散步骤在 60 至 80°C 的温度下进行。

[0003] EP-A 0 463 877 描述了由含活性药物成分的芯和包含拒水盐以及由丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸三甲铵乙酯氯化物的水不溶性共聚物的单层包衣膜构成的具有延迟的活性成分释放的药物组合物。该拒水盐可以是例如硬脂酸钙或硬脂酸镁。获得 S 形释放曲线。

[0004] EP-A 0 436 370 描述了由含活性药物成分和有机酸的芯和通过含水喷涂施加并且是丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸三甲铵乙酯氯化物的共聚物的外包衣膜构成的具有延迟的活性成分释放的药物组合物。在这种情况下，同样获得 S 形释放曲线。

[0005] WO 00/19984 描述了由 (a) 包含活性成分、如果适当，载体和常规药物添加剂和在芯重量中的比例为 2.5 至 97.5 重量%的有机酸盐的芯，和 (b) 由一种或多种（甲基）丙烯酸酯共聚物和如果适当，常规药物赋形剂构成的外包衣膜构成的药物制剂，其中 40 至 100 重量%的（甲基）丙烯酸酯共聚物由 93 至 98 重量%的自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>4</sub> 烷基酯和 7 至 2 重量%的在烷基中含季氨基的（甲基）丙烯酸酯单体构成，并且如果适当，可与 1 至 60 重量%的一种或多种不同于前述（甲基）丙烯酸酯共聚物并由 85 至 100 重量%的自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>4</sub> 烷基酯和如果适当，最多 15 重量%的在烷基中含碱性基团或酸性基团的另外的（甲基）丙烯酸酯单体构成的另外的（甲基）丙烯酸酯共聚物混合存在。特别地，使用 65 重量%甲基丙烯酸甲酯、30 重量%丙烯酸乙酯和 5 重量%甲基丙烯酸三甲铵乙酯氯化物的共聚物 (EUDRAGIT®RS) 或 60 重量%甲基丙烯酸甲酯、30 重量%丙烯酸乙酯和 10 重量%甲基丙烯酸三甲铵乙酯氯化物的共聚物 (EUDRAGIT®RL)。

[0006] 未审公开 KR1996-000227 (Reg. No. KR0128855 ;Appl. No. KR1994-014987) 的机器译文描述了制备缓释丸剂制剂的方法。Dilitiazem 丸剂利用由现成和市售 EUDRAGIT®RS 30D 分散体制成的水分散体包衣，所述分散体中溶解硬脂酸、阿拉伯胶和十二烷基硫酸钠以产生最终包衣组合物。

[0007] 在 US 2008/0152595A1 中描述了阻止口服药品滥用的方法和组合物。包含药物活性成分，如氧可酮 (oxycodone)、粉末形式的 EUDRAGIT®RS、增塑剂和乳化剂的干组合物用于通过直接压实制造控释胶囊。该直接压实组合物意于用于口服。

## 发明内容

### [0008] 问题和解决方案

[0009] 就包含由甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯构成的(甲基)丙烯酸酯共聚物的分散体而言,在背景技术中没有提供允许在较低温度下制备作为口服或皮肤用药物制剂用的包衣剂或粘结剂的水分散体的方法。相反,在作为口服或皮肤用药物制剂用的包衣剂或粘结剂的水分散体(所述分散体含有所述阳离子型(甲基)丙烯酸酯共聚物)的制备的现有技术中,所述分散体的制备包括加热至大约 60 至 85°C 的高温的步骤,其是昂贵的并涉及相应的复杂设备。

[0010] 此外,希望使所述水分散体的制备便利。

[0011] 因此,本发明的目的是提供制备作为口服或皮肤用药物制剂用的包衣剂或粘结剂的分散体的方法,所述分散体含有阳离子型(甲基)丙烯酸酯共聚物,其中分散步骤可以在较低温度下进行,即所述目的是提供允许更快且更容易制备所述分散体的方法。

[0012] 通过将固体(甲基)丙烯酸酯共聚物转化成分散形式的方法解决了该技术问题,其通过混合组分(a)、(b)和(c)以产生在固体(甲基)丙烯酸酯共聚物转化成分散形式的过程中变成水分散体的悬浮液来制备包含下列组分的水分散体:

[0013] (a) 以作为粉末或颗粒剂的固体形式存在的由自由基聚合的甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯盐构成的(甲基)丙烯酸酯共聚物,

[0014] (b) 基于(甲基)丙烯酸酯共聚物(a)计算的最多 50 重量%的分散剂,其选自

[0015] (b) i) 与乳化剂组合的增塑剂和 / 或

[0016] (b) ii) 含官能团的具有 6 至 18 个碳原子的制药上可接受的碳水化合物,和

[0017] (c) 水

[0018] 其特征在于,

[0019] 在低于 50°C 的温度下借助分散剂的存在将所述(甲基)丙烯酸酯共聚物转化成分散形式。

[0020] 本发明的优点之一在于,提供在它们的制备中不涉及昂贵加热步骤的即用分散体。本发明的方法完全不同于所谓的溶剂蒸发法—其中首先使用大量有机溶剂溶解一定的聚合物,此后在通过蒸发除去有机溶剂后将它们转化成水分散体。

### [0021] 分散体的总组成

[0022] 水分散体由合计达 100% 的水和干物质(固含量)组成。水分散体的干物质可包含至少 10、至少 20、至少 30、至少 40、至少 50、至少 60、至少 70、至少 80、至少 90 重量%的组分(a)和(b),和最多 90、最多 80、最多 70、最多 60、最多 40、最多 30、最多 20、最多 10 重量%的活性的药物、营养品或药用化妆品成分或不同于组分(a)和(b)的另外的药物、营养品或药用化妆品赋形剂。组分(a)和(b)和如果存在,活性的药物、营养品或药用化妆品成分或所述不同于组分(a)和(b)的另外的药物、营养品或药用化妆品赋形剂合计为该水分散体的固含量的 100%。最优选,该水分散体的干物质可以 100% 由组分(a)和(b)构成。

[0023] 该分散体的固含量可以为基于分散体总重量计的 10 至 50,优选 15 至 40,优选 15 至 30 重量%。因此,水(c)的含量可以为基于分散体总重量计的 90 至 50,优选 85 至 60,优选 85 至 70 重量%。

[0024] 组分 (a)

[0025] 组分 (a) 是由自由基聚合的甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯盐构成的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物。这些种类的共聚物可用于缓释包衣组合物或缓释基质组合物。

[0026] 组分 (a) 在本发明的方法中可以以作为例如平均粒子尺寸为 1 至 500 微米的粉末或作为平均粒子尺寸为高于 500 至 5000 微米的颗粒剂的固体 (干燥) 形式使用以变得转化成分散形式。

[0027] 组分 (a) 优选可以是由 85-98 重量%的甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯和 15 至 2 重量%的甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯盐, 优选甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物构成的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物。重量百分比合计为 100%。

[0028] 此外, 组分 (a) 可以是由 50 至 70 重量%甲基丙烯酸甲酯、20 至 40 重量%丙烯酸乙酯和 7 至 2 重量%甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯盐, 优选甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物构成的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物 (EUDRAGIT®RS 类型), 其中重量百分比合计为 100%。

[0029] 特别合适的共聚物包含 65 重量%甲基丙烯酸甲酯、30 重量%丙烯酸乙酯和 5 重量%甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物 (EUDRAGIT®RS)。

[0030] 此外, 组分 (a) 优选可以是由 50 至 70 重量%甲基丙烯酸甲酯、20 至 40 重量%丙烯酸乙酯和多于 7 至 12 重量%甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯盐, 优选甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物构成的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物 (EUDRAGIT®RL 类型), 其中重量百分比合计为 100%。特别合适的共聚物包含 65 重量%甲基丙烯酸甲酯、30 重量%丙烯酸乙酯和 10 重量%甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物 (EUDRAGIT®RL)。

[0031] 例如在 EP-A 181 515 或 DE 专利 1 617 751 中公开了适当的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物。它们是可溶或可溶胀 (与 pH 值无关) 并适用于药物包衣的聚合物。要提到的可能的制造方法是在形成自由基并溶解在单体混合物中的引发剂存在下的本体聚合。该聚合物同样可通过本体、溶液或沉淀聚合制造。

[0032] 可由此方式以细粉形式—在本体聚合的情况下可通过研磨或碾磨实现和在溶液和沉淀聚合的情况下例如可通过喷雾干燥实现—获得聚合物 (a)。

[0033] 玻璃化转变温度

[0034] 包含 65 重量%甲基丙烯酸甲酯、30 重量%丙烯酸乙酯和 5 重量%甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物的所述共聚物 (EUDRAGIT®RS) 的玻璃化转变温度为大约 65°C。

[0035] 包含 60 重量%甲基丙烯酸甲酯、30 重量%丙烯酸乙酯和 10 重量%甲基丙烯酸 2-三甲铵乙酯氯化物的所述共聚物 (EUDRAGIT®RL) 的玻璃化转变温度为大约 70°C。

[0036] 可以作为根据 DIN ISO 111357 在第二次加热周期中以 20K/min 的加热速率的玻璃化转变区间中的平均值测定玻璃化转变温度。

[0037] 借助本发明, 可以在相当低于共聚物 (a) 的玻璃化转变温度的温度下, 优选在低于 50°C, 更优选低于 45°C, 再更优选低于 35°C, 再更优选低于 30°C 的温度下, 最优选在 15°C 至 25°C 的温度下, 进行分散步骤。

[0038] 制备共聚物 (a) 的方法

[0039] 通过单体的自由基聚合制备该共聚物本身是本领域中公知的 (参见例如 EP 0 704 207 和 EP 0 704 208)。可以例如根据 DE-C 2 135073 中描述的操作程序, 通过在水相

中在优选阴离子乳化剂存在下的乳液聚合制造该共聚物。优选通过本体聚合制造。

[0040] 可以根据常用的自由基聚合方法在形成自由基的引发剂存在下和任选在调节剂存在下制造该共聚物,以实现一定分子量。平均分子量可以为 20,000 至 200,000 (g/mol)。优选,通过本体聚合制造该共聚物。

[0041] 分散剂 (b)

[0042] 分散剂 (b) 可选自选自下列的分散剂

[0043] (b) i) 与乳化剂组合的增塑剂和 / 或

[0044] (b) ii) 含官能团的具有 6 至 18 个碳原子的制药上可接受的碳水化合物

[0045] 因此,分散剂 (b) 可选自

[0046] (b) i) 类 :与乳化剂组合的增塑剂,或选自

[0047] (b) ii) 类 :含官能团的具有 6 至 18 个碳原子的制药上可接受的碳水化合物

[0048] 或选自

[0049] 选自 (b) i) 类和选自 (b) ii) 类的所选成员的组合

[0050] 分散剂 (b) 的功能

[0051] 以基于 (甲基) 丙烯酸酯共聚物 (a) 计算的最多 50,最多 40,最多 20,优选 5 至 50 重量%的量的分散剂 (b) 的存在是将 (甲基) 丙烯酸酯共聚物转化以在低于 50°C,优选低于 45°C,再优选低于 35°C,再更优选低于 30°C 的温度下,最优选在 15°C 至 25°C 的温度 (室温) 下变得分散在水中所必须的。

[0052] 在不存在分散剂 (b) 的情况下, (甲基) 丙烯酸酯共聚物在低于 50°C 的温度下会以悬浮液形式保留在水中而不会变得被分散,因此不能充分加工成包衣剂和粘结剂。

[0053] “被分散”意味着在最初与水接触后简单悬浮在水中的原始固体 (甲基) 丙烯酸酯共聚物组分 (a) 变得以至少 90,优选至少 99%,或多或少均匀地分布成平均粒子尺寸为 50-1000 纳米,优选 100-500 纳米的球形聚合物粒子。最优选的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物组分 (a) 变成以 100%或几乎 100%,或多或少完全地被分散。

[0054] 优选通过搅拌辅助分散过程。优选搅拌该悬浮液以辅助组分 (a) 和 (b) 和任选的另外的赋形剂在水中的分布。可以使用简单搅拌器或施加高剪切力的分配器进行搅拌。搅拌时间可以为最多 18 小时 (过夜),最多 12、最多 8、最多 4 或最多 2 小时。通常可以在 30 分钟至 2 小时内就已经获得包含完全被分散形式的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物组分 (a) 的水分散体。

[0055] 组分 (a) 和 (b) 可以以任何次序,作为干混的备用组合物或一起作为一个单一组分或相继地添加到水 (c) 中。

[0056] 组分 (b) i) 与乳化剂组合的增塑剂

[0057] 可以在与乳化剂组合的增塑剂存在下进行该方法。增塑剂含量优选可以为基于 (甲基) 丙烯酸酯共聚物 (a) 重量计的 1 至 50,优选 5 至 40,10 至 30 重量%。乳化剂含量可以为基于 (甲基) 丙烯酸酯共聚物 (a) 重量计的 1 至 30,优选 5 至 25 重量%。

[0058] 组分 (b) i) 可以单独或与组分 b ii) 组合使用。

[0059] 增塑剂

[0060] 增塑剂可能根据类型 (亲脂或亲水) 和添加量而定影响聚合物层的功能性。根据添加量而定,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的降低和促进成

膜。合适的物质通常可以具有 100 至 20000g/mol 的分子量并在分子中包含一种或多种亲水基团,例如羟基、酯基或氨基。

[0061] 合适的增塑剂的实例是柠檬酸烷基酯、甘油酯、邻苯二甲酸烷基酯、癸二酸烷基酯、蔗糖酯、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) 和癸二酸二丁酯 (DBS)。应该额外提到在室温下通常是液体的酯,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。

[0062] 可以以已知方式直接在水溶液中或在该混合物的热预处理后,将增塑剂添加到该制剂中。也可以使用增塑剂的混合物。

[0063] 乳化剂

[0064] 就组分 (b) 而言优选的乳化剂是非离子或阴离子乳化剂。更优选地,就组分 (b) 而言乳化剂可选自脂肪烷基硫酸盐,优选十二烷基硫酸钠、鲸蜡基硬脂基硫酸钠、蔗糖硬脂酸酯、聚山梨醇酯,尤其是吐温 80 (Tween® 80) 或其混合物。

[0065] 阴离子乳化剂

[0066] 合适的阴离子乳化剂的实例是脂肪醇硫酸钠盐,例如十二烷基硫酸钠或鲸蜡基硬脂基硫酸钠,

[0067] 磺基丁二酸盐,例如二辛基磺基丁二酸钠。

[0068] 非离子乳化剂

[0069] 合适的非离子乳化剂的实例是多价醇的脂肪酸偏酯,例如甘油单硬脂酸酯,

[0070] 脱水山梨糖醇的脂肪酸偏酯,例如脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯,

[0071] 聚羟基乙烯脱水山梨糖醇的脂肪酸偏酯(单酯),例如聚乙二醇(20)-脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙二醇(20)-脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚乙二醇(20)-脱水山梨糖醇单油酸酯,

[0072] 脂肪醇和聚羟基乙烯的醚,例如聚羟基乙烯-鲸蜡基硬脂基醚(=Cetomacrogol)、聚羟基乙烯(4)-十二烷基醚、聚羟基乙烯(23)-十二烷基醚,

[0073] 脂肪醇和聚羟基乙烯的酯,例如聚羟基乙烯(8)硬脂酸酯、聚羟基乙烯(40)硬脂酸酯、聚羟基乙烯(100)硬脂酸酯,

[0074] 环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物,例如聚羟基乙烯和聚羟基丙烯的缩合物。

[0075] 组分 (b) ii)

[0076] 组分 (b) ii) 是含官能团的具有 6 至 18 个碳原子的制药上可接受的碳水化合物。优选的是具有 6 至 18 个碳原子的未支化的碳水化合物。

[0077] 组分 (b) ii) 可以单独使用或与组分 (b) i) 组合使用。

[0078] “制药上可接受的”是指所用的组分 (b) ii) 物质应在毒理学方面是可接受的并特别可用于药剂、营养品或药用化妆品,而对患者或消费者没有危险。

[0079] 官能团可以是例如羟基或羧基。该官能团优选在具有 6 至 18 个碳原子的碳水化合物的侧链中存在或作为其端基存在。可存在一个或多个官能团。

[0080] 组分 bii) 可分成(亚)组分 (b) ii-i)、(b) ii-ii)、(b) ii-iii) 和 (b) ii-iv) 的进一步实施方案。



- [0081] 组分 (b) ii-i) 至 iv)
- [0082] 本发明方法的特征可进一步在于,分散剂 (b) ii) 选自下列中的一种或多种:
- [0083] (b) ii-i) 具有 6 至 18 个碳原子的脂肪醇,
- [0084] (b) ii-ii) 具有 6 至 18 个碳原子的饱和或不饱和羧酸的水溶性盐,
- [0085] (b) ii-iii) 具有 6 至 18 个碳原子的未取代单羧酸,
- [0086] (b) ii-iv) 具有 6 至 18 个碳原子的羟基羧酸。
- [0087] 组分 (b) ii-i) 具有 6 至 18 个碳原子的脂肪醇
- [0088] 组分 (b) ii-i) 是一种或多种具有 6 至 18 个碳原子的脂肪醇或其混合物。
- [0089] 在一个优选实施方案中,具有 6 至 16 个碳原子的脂肪醇选自己醇、辛醇、癸醇、十二烷醇、十四烷醇或十六烷醇或其混合物,优选辛醇。优选,脂肪醇的含量为基于共聚物 (a) 重量计的 1 至 50、5-40、8-30 重量%。
- [0090] 组分 (b) ii-ii) 具有 6 至 18 个碳原子的饱和或不饱和羧酸的水溶性盐
- [0091] 组分 (b) ii-ii) 是一种或多种具有 6 至 18 个碳原子的饱和或不饱和羧酸的水溶性盐或其混合物。
- [0092] 在本发明的一个特别优选的实施方案中,就组分 (b) ii-ii) 而言,该盐是具有 6 至 18, 优选 8 至 18 或 10 至 16 个碳原子的饱和、优选未支化的、优选未取代的单羧酸 (脂肪酸) 的盐。
- [0093] 就组分 (b) 而言,优选的具有 6 至 18 个碳原子的饱和或不饱和羧酸的水溶性盐可以是选自以下的羧酸的盐:辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、桐酸和花生四烯酸或其混合物。优选的是碱金属盐或铵盐。再更优选的是钠或钾盐。最优选的是癸酸或硬脂酸的盐或其混合物。该羧酸盐的含量优选为基于共聚物 (a) 重量计的 0.1 至 20, 优选 1 至 10 重量%。
- [0094] 组分 (b) ii-iii) 具有 6 至 18 个碳原子的未取代单羧酸
- [0095] 组分 (b) ii-iii) 是一种或多种具有 6 至 18, 优选 6 至 14 个碳原子的未取代单羧酸或其混合物。“未取代”是指在分子内除羧基外不存在官能团的意义上是未取代的。
- [0096] 优选的具有 6 至 14 个碳原子的未取代单羧酸是饱和的。优选的具有 6 至 14 个碳原子的未取代单羧酸是未支化的。
- [0097] 在另一优选实施方案中,具有 6 至 14 个碳原子的饱和或不饱和羧酸选自己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、亚油酸、肉豆蔻酸,优选癸酸。优选,该羧酸的含量为基于共聚物 (a) 重量计的 1 至 50, 优选 5-30 重量%。
- [0098] 组分 (b) ii-iv) 具有 6 至 18 个碳原子的羟基羧酸
- [0099] 组分 (b) ii-iv) 是一种或多种具有 6 至 18, 优选 6 至 14 个碳原子的羟基羧酸或其混合物。
- [0100] 优选的具有 6 至 18 个碳原子的羟基羧酸是例如柠檬酸 ( $C_6H_8O_7$ ) 和蓖麻油酸 ( $C_{18}H_{34}O_3$ )。
- [0101] 具有 6 至 18 个碳原子的羟基羧酸的另一一些实例是二羟基乙基甘氨酸 (N-二(羟乙基)甘氨酸 (bicine))、3-羟基-4-三甲基铵基 (ammonio) 丁酸盐 (肉毒碱)、柠檬酸、环丁酸醇、3-脱氢奎尼酸、2,3-二羟基-3-甲基戊酸、2,3-二羟基苯甲酸、2,3-二羟基扁桃酸 (dihydroxymendelicacid)、5-羟基水杨酸 (龙胆酸)、高柠檬酸、异柠檬酸、异己糖酸、扁桃

酸、甲羟戊酸、莽那亭 (monatin)、扑酸、预苯酸、水杨酸或莽草酸。

[0102] 羟基羧酸的含量优选为基于共聚物 (a) 重量计的 1 至 50, 优选 5-30 重量%。

[0103] 组分 (b) ii) 与增塑剂组合使用

[0104] 在一个优选实施方案中, 可以如下方式进行本发明的方法: 组分 bii) 中的一种或多种与增塑剂组合使用。在这种情况下, 不需要存在乳化剂。增塑剂的含量优选可以为基于 (甲基) 丙烯酸酯共聚物 (a) 重量计的 1 至 50, 优选 5 至 40, 10 至 30 重量%。

[0105] 水 (c)

[0106] 本文所述的水分散体可含有 50-90%, 最多 50%, 最多 60%, 最多 70%, 最多 80% 或最多 90 重量% 水, 优选软化水。水和固体分通常合计达 100%, 其中组分 (b) 或以液体形式存在和加工的其它赋形剂在此可简化地作为固体分计算。水应是指至少 95, 至少 97, 至少 98, 至少 99% 或 100% 纯水。水可含有, 但对本发明而言不是决定性的, 最多 5, 最多 3, 最多 2 或最多 1% 有机溶剂, 如乙醇、丙酮或异丙醇, 例如用于稳定化以防微生物生长或用于降低该分散体的表面张力。但是, 最优选根本不存在有机溶剂。

[0107] 进一步加工

[0108] 根据本发明的另一方面, 提供制造药物剂型的方法, 其中在本发明的上述方法之后接着制造步骤, 其中该水分散体用在制药常规工艺中, 如涂铺或喷涂工艺, 并获得药物剂型。

[0109] 细节可见于常规教科书, 例如:

[0110] Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim-Deerfield Beach/Florida-Basel.

[0111] Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), 尤其是第 15 和 16 章, 第 626-642 页。

[0112] Gennaro, A. R. (编者), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), 第 88 章, 第 1567-1573 页。

[0113] List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

[0114] 即用组合物

[0115] 本发明还涉及包含组分 (a) 和 (b) 的干混合物的“即用”组合物。

[0116] 本发明的即用组合物不同于例如意于直接用于口服且无意于以水分散体形式进一步加工以用于产生包衣或粘结组合物的基质片剂或胶囊亚单位形式的直接压实组合物。因此可以从本发明的即用组合物中明确排除例如所引用的参考文献 US 2008/0152595A1 中描述的用于直接口服的直接压实组合物。

[0117] 该即用组合物通常可以是例如平均粒子尺寸为 1 至 500 微米的粉末或平均粒子尺寸为高于 500 至 5000 微米的颗粒剂形式。

[0118] 干混合物应该以至少组分 (a) 以固体形式存在的意义理解。组分 (b) 可以以固体或液体形式存在。如果组分 (b) 以液体形式存在, 其将被干组分 (a) 吸收以致在任何情况下, 组分 (a) 和 (b) 的混合物得到干混合物。这些化合物可以以固体形式合并, 随后干燥, 或它们可以以熔融形式合并, 例如通过熔体挤出。

[0119] 该“即用”组合物可含有至少 20, 至少 30, 至少 40, 至少 50, 至少 60, 至少 70, 至少

80,至少 90,至少 95 或 100 重量%的组分 (a) 和 (b)。按重量计,组分 (b) 与组分 (a) 的关系可以为 1 : 2 至 1 : 20,优选 1 : 2 至 1 : 5。

[0120] 任选地,该“即用”组合物可另外包含不同于组分 (a) 和 (b) 的药物、营养品或化妆品赋形剂,例如颜料或调味料。该“即用”组合物通常可包含至少 30、至少 50、至少 70、优选至少 90 重量%的组分 (a) 和 (b) 和不多于 70、不多于 50、不多于 30、不多于 10 重量%的不同于组分 (a) 和 (b) 的药物、营养品或化妆品赋形剂,或由它们组成。

[0121] 在将该“即用”组合物与温度低于 50°C,优选低于 45°C,更优选低于 35°C,更优选低于 30°C,最优选温度为 15°C 至 25°C 的水混合时,其首先产生悬浮液,其随后变成至少包含分散形式的(甲基)丙烯酸酯共聚物的水分散体。

[0122] 优选搅拌该悬浮液以辅助组分 (a) 和 (b) 和任选其它赋形剂在水中的分布。通常在 30 分钟至 2 小时内就已经可以获得包含完全分散形式的(甲基)丙烯酸酯共聚物组分 (a) 的水分散体。

[0123] 用途

[0124] 本发明还提供由如本文所述的本发明的方法产生或由如本文所述的本发明的即用组合物产生的水分散体作为口服或皮肤用药物、营养品或药用化妆品制剂用的包衣剂或粘结剂的用途。典型施用方法可以是湿法造粒、喷涂、粉末涂布、流延、辊涂、刮涂或层压。

[0125] 药物、营养品或药用化妆品赋形剂

[0126] 本文所述的水分散体的特征进一步在于,可以含有基于水分散体的总固含量或干重量计的最多 90、最多 80、最多 70、最多 60、最多 40、最多 30、最多 20、最多 10 重量%的不同于组分 (a)、(b) 的药物、营养品或化妆品赋形剂。但是,本发明的组合物还可以含有任何或基本上任何药物、营养品或化妆品赋形剂。因此,该组合物可基本由组分 (a) 和 (b) 构成或以 100%由组分 (a) 和 (b) 构成。

[0127] 术语“药物、营养品或药用化妆品赋形剂”是本领域技术人员公知的。此类赋形剂是药剂学中以及营养品或化妆品领域中常规的,它们有时也被称作常规添加剂。当然所用的所有赋形剂或常规添加剂始终必须是毒理学可接受的并特别可用于食品或药剂,而对消费者或患者没有危险。

[0128] 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与用于营养品目的的那些存在宽范围重叠。通常所有药物赋形剂都可用于营养品目的,至少大量的营养品赋形剂也允许用于制药目的。赋形剂可添加到本发明的制剂中,优选在颗粒剂的粉末制造的混合过程中,以用于活性成分的包衣或粘结、固体或贴剂的包衣或分散半固体。

[0129] 可出于实际原因含有不同于组分 (a)、(b) 和 (c) 的药物、营养品或化妆品赋形剂,例如为了避免粘着或增加颜色。但是,这些赋形剂通常对如本文要求保护的发明本身没有贡献或对其没有表现出任何或几乎没有任何作用。

[0130] 不同于组分 (a) 和 (b) 的药物、营养品或化妆品赋形剂在基于组分 (a) 和 (b) 的相互作用的狭义上对本发明没有贡献。应避免和可排除不同于组分 (a) 和 (b) 并对本发明的主要有益效果,例如制备时间或分散体的粘度可能具有实质不利作用的药物、营养品或化妆品赋形剂。

[0131] 不同于组分 (a) 和 (b) 的典型的药物、营养品或化妆品赋形剂是本领域技术人员熟悉的。实例是抗氧化剂、增白剂、调味剂、流动助剂例如硅酸盐,如气相或沉淀法二氧化

硅、香料、助流剂（隔离剂）、促渗剂、颜料、聚合物、成孔剂或稳定剂。它们可用作加工助剂并意于确保可靠和可再现的制备方法以及良好的长期储存稳定性，或它们在药物剂型中实现额外的有利性能。它们在加工前添加到该聚合物制剂中并可影响包衣的渗透性。如果必要，这种性能可用作附加控制参数。

[0132] 当然所用的所有药物、营养品或化妆品赋形剂始终必须是毒理学可接受的并特别可用于药剂、营养品或药用化妆品，而对患者或消费者没有危险。

[0133] 药物、营养品或化妆品赋形剂的用量和用途是本领域技术人员熟悉的。它们在加工前添加到聚合物制剂中并可能影响包衣或基质的渗透性，在适当情况下，可以利用这作为附加控制参数。

[0134] 隔离剂：

[0135] 隔离剂通常具有亲脂性质并通常添加到喷雾悬浮液中。它们在薄膜包衣过程中防止芯团聚。优选使用滑石、硬脂酸镁或硬脂酸钙、研磨硅石或高岭土。隔离剂的常用量为基于（甲基）丙烯酸酯共聚物（a）干重量计的 0.5 至 100 重量%。

[0136] 颜料：

[0137] 与包衣剂相容的颜料特别是如果以例如基于（甲基）丙烯酸酯共聚物（a）干重量计的 20 至 200 重量%的常用量直接添加到（甲基）丙烯酸酯共聚物分散体（例如通过搅入）中，不会造成分散体失稳定、聚结、造成不均匀迹象或类似地不想要的效果的那些颜料。要使用的颜料另外当然是无毒并适合制药目的的。关于此，也参见例如：Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard(1978) ;Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, 第 4 期, 第 156 页 (1978) ;Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV, 1980 年 8 月 25 日。

[0138] 颜料可以是例如氧化铝颜料。颜料的其它实例是橙黄、胭脂红色淀、基于氧化铝或偶氮染料的有色颜料、磺酸染料、橙黄 S(E110, C. I. 15985, FD&C Yellow 6)、靛胭脂红 (E132, C. I. 73015, FD&C Blue2)、酒石黄 (E 102, C. I. 19140, FD&C Yellow 5)、丽春花红 4R(E 125, C. I. 16255, FD&C Cochineal Red A)、喹啉黄 (E 104, C. I. 47005, FD&C Yellow 10)、赤藓红 (E 127, C. I. 45430, FD&C Red 3)、偶氮玉红 (E 122, C. I. 14720, FD&C Carmoisine)、苋菜红 (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2)、酸性亮绿 (E 142, C. I. 44090, FD&C GreenS)。

[0139] 指示颜料的 E 值涉及 EU 编号。关于此，也参见“Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard(1978) ;Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, 第 4 期, 第 156 页 (1978) ;Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV, 1980 年 8 月 25 日。FD&C 值涉及在 U. S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors :Code of Federal Regulations–Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications(CFR 21 Part 82) 中描述的美国食品药品监督管理局 (FDA) 在食品、药品和化妆品方面的批准。

[0140] 聚合物

[0141] 作为进一步赋形剂，该水分散体中可含有不同于（甲基）丙烯酸酯共聚物（a）或

不同于可能的聚合物组分 (b) 的聚合物。但是,这仅是指不会实质影响或干扰主要由 (甲基) 丙烯酸酯共聚物 (a) 的存在造成和决定的该水分散体的基本功能或基本特征的浓度。因此,如果存在另外的聚合物,它们的浓度通常低于 (甲基) 丙烯酸酯共聚物 (a)。相对于 (甲基) 丙烯酸酯共聚物 (a),优选含有不多于 90 重量%、不多于 50 重量%、不多于 25 重量%、不多于 10 重量%、不多于 5 重量%的这样的另外的聚合物。最优选不含另外的聚合物。

[0142] 水溶性聚合物的实例可选自羟基丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和 / 或聚乙烯醇。

[0143] 阴离子聚合物材料的实例可选自聚甲基丙烯酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯 (HPMC-AS)、偏苯三酸乙酸纤维素或 Schellack (紫胶)。

[0144] 制造药物剂型 (丸剂) 的方法

[0145] 可以以本身已知的方式通过常用制药工艺制造药物剂型,如直接压实,干、湿或烧结颗粒剂的压实,挤出和随后圆整,湿或干法造粒或直接制丸 (例如在板上) 或通过粉末粘结 (粉末成层 (layering)) 到无活性成分的珠粒或芯 (nonpareilles (中性核)) 或含活性成分的粒子上,通过喷雾法或流化床造粒。可以通过已知和常用工艺,例如聚合物溶液或聚合物分散体的喷涂进行包衣形式的施涂。

[0146] 营养品

[0147] 营养品可定义为是据称对人体健康具有医疗作用的食物提取物。营养品通常以规定剂量包含在医疗形式,如胶囊、片剂或粉剂中。营养品的实例是来自葡萄产品的白藜芦醇作为抗氧化剂,可溶性膳食纤维产品,如用于降低高胆固醇血症的车前籽壳、作为癌症预防剂的花椰菜 (硫烷) 和用于改善动脉健康的大豆或三叶草 (类异黄酮)。其它营养品实例是类黄酮、抗氧化剂、来自亚麻籽的  $\alpha$ -亚油酸、来自金盏草花瓣的  $\beta$ -胡萝卜素或来自浆果的花青苷。术语“保健品 (neutraceuticals)”有时用作营养品的同义词。

[0148] 药用化妆品

[0149] 术语“药用化妆品”用于主要被化妆品工业内的技术人员称作具有类似药物的益处的化妆产品。通常标记为药用化妆品的产品的实例包括抗老化霜和保湿剂。该词语是词语“化妆品”和“药品”的组合。

[0150] 药用化妆品可含有活性成分,如维生素、植物化学品、酶、抗氧化剂和精油。但是,这些成分可不一定有效,如果它们有效,该药用化妆品可能没有在有效制剂中或在有效浓度下具有活性成分。

[0151] 重要差别在于输递方法。“药用化妆品”标签仅适用于局部施用的产品,如霜、洗剂和油膏。察觉到的益处方面类似但口服的产品被称作美容营养品。

[0152] 活性药物、营养品或药用化妆品成分

[0153] 该水分散体或即用组合物可以与所有种类的药物、营养品或药用化妆品活性成分组合用作包衣剂和粘结剂。药物、营养品或化妆品活性成分的共同点在于,它们是对生物体的健康,例如人类健康具有有利作用的活性成分。它们的共同点还在于,它们的配方经常相同或非常类似。相同种类的赋形剂或添加剂经常也与这些种类的活性成分组合使用。药用活性成分用于治疗疾病和或多或少直接地正面影响生物体的健康,例如人类健康。营养品

活性成分用于补充营养和因此间接辅助生物体的健康,例如人类或动物健康。化妆品活性成分意在间接辅助人类健康,例如通过平衡人皮肤的含水量。

### 具体实施方式

[0154] 实施例

[0155] 通过下列实施例将更详细地进一步解释本发明,它们不应被理解为以任何方式限制本发明的范围。

[0156] 实施例 1 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0157] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时,将 50.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 237.2 克软化水中,随后加入 1.0 克辛酸钠和 8.4 克癸二酸二丁酯。在 48°C 下搅拌 4.5 小时后,获得低粘度分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0158] 对比例 2 :EUDRAGIT®RS 分散体 :

[0159] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RS 分散在 138.0 克软化水中,随后加入 4.5 克癸二酸二丁酯。

[0160] 在 24 小时后,获得低粘度悬浮液,其中聚合物团聚。所得悬浮液在室温下干燥时没有形成透明均匀薄膜,表明缺乏功能性。

[0161] 对比例 3 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0162] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 138.0 克软化水中,随后加入 4.5 克癸二酸二丁酯。

[0163] 在 24 小时后,获得低粘度悬浮液,其中聚合物团聚。所得悬浮液在室温下干燥时没有形成透明均匀薄膜,表明缺乏功能性。

[0164] 实施例 4 :EUDRAGIT®RS(粉末)分散体 :

[0165] 在搅拌的过程中将 15.0 克吐温 (Polysorbat)80 溶解在 580.0 克软化水中并在搅拌的过程中加入 100.0 克 EUDRAGIT®RS,随后加入 30.0 克柠檬酸三乙酯并在室温下进一步搅拌另外 1 小时。

[0166] 作为搅拌器,应用 Ultraturrax,1-2 档。结果获得不透明的纳米聚合物分散体。使用 0.2 毫米筛对该分散体进行筛分步骤,其中 2-3 重量%未分散的保留物保留在筛中。该分散体在室温下干燥时形成非常挠性的薄膜。

[0167] 实施例 5 :EUDRAGIT®RS(粉末)分散体 :

[0168] 在搅拌的过程中将 20.0 克吐温 80 溶解在 680.0 克软化水中并在搅拌的过程中加入 100.0 克 EUDRAGIT®RS,随后加入 50.0 克柠檬酸三乙酯并在 30°C 下进一步搅拌另外 1 小时。

[0169] 作为搅拌器,应用 Ultraturrax,1-2 档。结果获得不透明的纳米聚合物分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明的非常挠性的粘合薄膜。

[0170] 实施例 6 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0171] 在 85.0 克软化水中溶解 3.0 克 Tween®80 和 6.0 克柠檬酸三乙酯,缓慢加入 30.0 克 EUDRAGIT®RL 100(粒子尺寸 10 微米)并在室温下进一步搅拌。

[0172] 在已经完全加入该聚合物后,粘度极大提高。在 1.5 小时后,粘度开始降低。在 4 小时后,获得具有低粘度的不透明分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明挠性薄膜。

[0173] 实施例 7 :EUDRAGIT®RS 分散体 :

[0174] 在 58.0 克软化水中溶解 4.5 克 Tween®80 和 7.5 克柠檬酸三乙酯,缓慢加入 30.0 克 EUDRAGIT®RS 100(粒子尺寸 10 微米)并在室温下进一步搅拌。

[0175] 在已经完全加入该聚合物后,粘度极大提高。在该混合物中加入 1.25 克酮洛芬并用刮刀搅拌 10 分钟,但粘度保持高。将该混合物稀释至 35%干重量以便能制造薄膜。在用刮刀搅拌 1.5 小时后,粘度开始降低。在 4 小时后,获得具有中等粘度的不透明分散体。该分散体在室温下干燥时形成发粘、透明和非常挠性的粘合膜。

[0176] 实施例 8 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0177] 在 154.2 克软化水中混合 7.5 克吐温 80 和 15.0 克 TEC 并加入 50.0 克 EUDRAGIT®RL P0。在室温下搅拌 2.5 小时后,获得具有低粘度的不透明分散体。

[0178] 该分散体在室温下干燥时形成透明、有光泽和非常挠性的薄膜。

[0179] 实施例 9 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0180] 在 165.4 克软化水中混合 2.31 克 Tween®80 和 4.62 克柠檬酸三乙酯 2 分钟,缓慢加入 23.07 克 EUDRAGIT®RL(粒子尺寸 10 微米),并在从 25 至低于 50°C 的温度下进一步搅拌。

[0181] 一旦该混合物达到 30°C 的温度,粘度极大提高。在 15 分钟后,在显微镜下无法检测到聚合物粒子。在另外 10 分钟后,将该混合物冷却至室温,并获得低粘度分散体,其在室温下干燥时形成透明、挠性和有光泽的薄膜。

[0182] 实施例 10 :形成粘合膜的 EUDRAGIT®RS 分散体 :

[0183] 在磁力搅拌器上在 84.5 克软化水中搅拌 2.14 克吐温 80 和 4.29 克柠檬酸三乙酯 2 分钟,随后加入 8.57 克 EUDRAGIT®RS 并进一步搅拌。在室温下搅拌 24 小时后,获得低粘度分散体,其在室温下干燥时形成粘性透明薄膜。

[0184] 这种粘合薄膜不能从涂有 Teflon®的玻璃板上移除。

[0185] 实施例 11 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0186] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 132.1 克软化水中,随后加入 18.0 克吐温 80,33.33%,和 9.0 克柠檬酸三乙酯。

[0187] 在 48°C 下搅拌 2 小时后,获得低粘度分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明、非常挠性、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0188] 实施例 12 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0189] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 50.0 克 EUDRAGIT®RL 粉末分散在 230.0 克软化水中,随后加入 15.0 克吐温 80,33.33%,和 5.0 克柠檬酸三乙酯。

[0190] 在 48°C 下搅拌 2 小时后,获得低粘度分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0191] 实施例 13 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0192] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 50.0 克 EUDRAGIT®RL 100 颗粒剂分散在 230.0 克软化水中,随后加入 15.0 克吐温 80,33.33%,和 5.0 克柠檬酸三乙酯。

[0193] 在 48°C 下搅拌 3 小时后,获得低粘度分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0194] 实施例 14 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0195] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 10.0 克吐温 80、10.0 克柠檬酸三乙酯在 480.0 克软化水中混合 5 分钟,随后加入 100.0 克 EUDRAGIT®RL。

[0196] 在 45℃下搅拌 2 小时后,获得分散体,其在室温或 40℃下干燥时形成透明挠性薄膜。

[0197] 向这种分散体中加入 12 克 HPMC、18.0 克硬脂酸镁和 120.0 克软化水的混合物并搅拌 2 小时。在搅拌的过程中将 HPMC-硬脂酸镁悬浮液倾倒入 RL 分散体中并进一步搅拌 1 小时。然后将该分散体-悬浮液冻干。

[0198] 通过在室温下用螺旋桨搅拌器温和搅拌,将 40.0 克冻干产物再分散在 160 克软化水中。无问题地在二羟丙茶碱丸剂上涂布该“即用”喷雾悬浮液。按干物质计以 20%施加量获得立即释放的包衣。

[0199] 实施例 15 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0200] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 144.0 克软化水、3.0 克 PS 80 中,随后加入 6.0 克甘油,在搅拌 1 小时后加入 6 克 ATBC。

[0201] 在进一步搅拌 2 小时后,获得低粘度分散体。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成透明、挠性、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0202] 实施例 16 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0203] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL(粉末)分散在 132.0 克软化水中,随后加入 9.0 克吐温 80,33.5%溶液,和 1.5 克 ATEC。

[0204] 在 45℃下搅拌 2.5 小时后,获得低粘度分散体。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成透明、有光泽的薄膜,表明功能性。

[0205] 实施例 17 :EUDRAGIT®RS 分散体 :

[0206] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 43.0 克 EUDRAGIT®RS(粉末)分散在 165.0 克软化水中,随后加入 13.5 克吐温 80 和 9.0 克 ATBC。

[0207] 在 48℃下搅拌 6 小时后,获得低粘度分散体。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成透明、非常挠性和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0208] 实施例 18 :EUDRAGIT®RL(粉末)分散体 :

[0209] 在室温下搅拌的过程中将 70.4% EUDRAGIT®RL PO、10.6%硬脂酸、4.9% SDS、7.0%滑石和 7.0%颜料 Candurin 的 20.0 克均匀混合物添加到 113.3 克软化水中并搅拌 20 分钟,随后将温度提高至 48℃。在 2.5 小时后,该混合物用 Ultra Turrax 均化 5 分钟,形成均匀的分散体-悬浮液,获得纳米聚合物分散体。使用 0.2 毫米筛对该分散体进行筛分步骤,其中 0.2 重量%未分散的保留物保留在筛中。该分散体在室温下干燥时形成挠性薄膜。

[0210] 对比例 19 :EUDRAGIT®RS(粉末)分散体 :

[0211] 在搅拌的过程中将 10.0 克 SDS 溶解在 256.7 克软化水中并在搅拌的过程中加入 100.0 克 EUDRAGIT®RS,并在室温下进一步搅拌另外 24 小时。作为搅拌器,应用螺旋桨搅拌器。结果没有获得不透明的纳米聚合物分散体。该悬浮液在室温下干燥时不形成薄膜。

[0212] 对比例 20 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0213] 在磁力搅拌器上搅拌的同时将 1.5 克 SDS 溶解在 60 克软化水中,随后加入 15.0 克 EUDRAGIT®RL(粉末),随后加热至 65℃。



[0214] 在搅拌 48 小时后,该悬浮液具有低粘度。并在室温或 40℃ 下干燥时形成白色、非常脆和龟裂的物质,表明缺乏功能性。

[0215] 实施例 21 :EUDRAGIT®RS(粉末)分散体:

[0216] 在搅拌的过程中将 10.0 克 SDS 溶解在 520.0 克软化水中并在搅拌的过程中加入 100.0 克 EUDRAGIT®RS,随后加入 20.0 克癸二酸二丁酯并在室温下进一步搅拌另外 1 小时。

[0217] 作为搅拌器,应用 Ultraturrax,1 档。结果获得不透明的纳米聚合物分散体。使用 0.2 毫米筛对该分散体进行筛分步骤,其中 < 1 重量%未分散的保留物保留在筛中。该分散体在室温下干燥时形成挠性薄膜。

[0218] 实施例 22 :EUDRAGIT®RS 分散体:

[0219] 在 85.0 克软化水中加入 10.34 克 EUDRAGIT®RS(粉末)、1.55 克 SDS 和 3.1 克癸二酸二丁酯并在磁力搅拌器上搅拌。在室温下搅拌过夜后获得低粘度分散体,其在室温或 40℃ 下干燥时形成挠性、透明的微粘薄膜。

[0220] 实施例 23 :EUDRAGIT®RS(粉末)分散体:

[0221] 在 85.0 克软化水中将 1.83 克 SDS、2.42 克癸二酸二丁酯混合 2 分钟,加入 10.75 克 EUDRAGIT®RS 并在磁力搅拌器上搅拌。在室温下搅拌 24 小时后,获得低粘度分散体,其在室温或 40℃ 下干燥时形成挠性薄膜。

[0222] 实施例 24 :EUDRAGIT®RS(粉末)分散体:

[0223] 在 85.0 克软化水中将 1.73 克 SDS 和 1.73 克癸二酸二丁酯混合 2 分钟,然后加入 11.54 克 EUDRAGIT®RS 并在磁力搅拌器上搅拌。在室温下搅拌 24 小时后,获得低粘度分散体,其在室温或 40℃ 下干燥时形成挠性透明薄膜。

[0224] 实施例 25 :EUDRAGIT®RS 分散体:

[0225] 在 140.0 克软化水中加入 41.38 克 EUDRAGIT®RS、6.21 克 SDS 和 12.41 克癸二酸二丁酯并在磁力搅拌器上搅拌。在室温下搅拌 24 小时后,获得具有 30 重量%干重量含量的低粘度分散体,其在室温或 40℃ 下干燥时形成非常挠性的、透明至浑浊的薄膜。

[0226] 实施例 26 :Eudragit®RS(粉末)分散体:

[0227] 在搅拌的过程中将 15.0 克十二烷基硫酸钠 (SDS) 溶解在 338.3 克软化水中并在搅拌的过程中加入 100.0 克 EUDRAGIT®RS,随后加入 30.0 克癸二酸二乙酯并在室温下进一步搅拌另外 2-3 小时。

[0228] 作为搅拌器,应用以 600rpm 运行的旋转盘(德语表述: "Dissolverscheibe" (溶解器盘))。结果获得不透明的纳米聚合物分散体。使用 0.2 毫米筛对该分散体进行筛分步骤,其中 2 重量%未分散的保留物保留在筛中。该分散体在室温下干燥时形成柔软挠性薄膜。

[0229] 实施例 27 :EUDRAGIT®RS(粉末)分散体:

[0230] 在搅拌的过程中将 10.0 克十二烷基硫酸钠 (SDS) 溶解在 520.0 克软化水中并在搅拌的过程中加入 100.0 克 EUDRAGIT®RS,随后加入 20.0 克癸二酸二乙酯并在室温下进一步搅拌另外 2 小时。

[0231] 作为搅拌器,应用 Ultraturrax,1 档。结果获得不透明的纳米聚合物分散体。使用 0.2 毫米筛对该分散体进行筛分步骤,其中 4 重量%未分散的保留物保留在筛中。该分散体在室温下干燥时形成透明挠性薄膜。

[0232] 实施例 28 :EUDRAGIT®RL(粉末)分散体:

[0233] 将 69.7% RL PO、13.9% PEG 6000、2.4% SDS、7.0%滑石和 7.0%颜料 Candurin 的 20.0 克均匀混合物在室温下搅拌的过程中添加到 113.3 克软化水中并搅拌 20 分钟,随后将温度提高至 48°C。在 2.5 小时后,形成均匀分散体-悬浮液,获得纳米聚合物分散体。使用 0.2 毫米筛对该分散体进行筛分步骤,其中 0.2 重量%未分散的保留物保留在筛中。该分散体在室温下干燥时形成有光泽的薄膜。

[0234] 实施例 28A :Eudragit®RL(粉末)分散体:

[0235] 在搅拌的过程中将 3.3 克十二烷基硫酸钠(SDS)溶解在 480.0 克软化水中并在搅拌的过程中加入 100.0 克 EUDRAGIT®RL,随后加入 16.7 克癸二酸二丁酯并在 48°C 下进行进一步搅拌另外 2-3 小时。

[0236] 作为搅拌器,使用 600r pm 运行的旋转盘(德语表述:"Dissolverscheibe")。结果获得不透明的纳米聚合物分散体。使用 0.2 毫米筛对该分散体进行筛分步骤,其中 1 重量%未分散的保留物保留在筛中。该分散体在室温下干燥时形成透明挠性薄膜。

[0237] 实施例 29 :EUDRAGIT®RS 分散体:

[0238] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RS 分散在 165,8.0 克软化水中,随后加入 2.4 克鲸蜡醇、6.0 克辛酸和 3.0 吐温 80。在 45°C 下搅拌 24 小时后,获得低粘度分散体。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成白色挠性薄膜。

[0239] 实施例 30 :EUDRAGIT®RL 分散体:

[0240] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 129.6 克软化水中,随后加入 2.4 克癸醇。

[0241] 在 45°C 下搅拌 1 小时后,获得低粘度分散体。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0242] 实施例 31 :EUDRAGIT®RL 分散体:

[0243] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 25.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 108.0 克软化水中,随后加入 2.0 克己醇。

[0244] 在 40°C 下搅拌 2 小时后,获得低粘度分散体。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0245] 实施例 32 :EUDRAGIT®RL 分散体:

[0246] 在用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 50.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 140.0 克软化水中,随后在室温下搅拌的同时加入 10.0 克 1-辛醇。

[0247] 在 10 分钟后,形成高粘凝胶。加入 200.0 克水并进一步搅拌 2 小时。获得低粘度分散体并在室温下干燥时形成透明、挠性和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0248] 实施例 33 :EUDRAGIT®RL 分散体:

[0249] 在用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 50.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 128.33 克软化水中,随后在室温下搅拌的同时加入 5.0 克 1-辛醇。

[0250] 在 10 分钟后,形成高粘凝胶。加入 91.7 克水并进一步搅拌 5 小时。获得低粘度分散体并在室温下干燥时形成透明、挠性和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0251] 实施例 34 :EUDRAGIT®RS 分散体:

[0252] 在磁力搅拌器上搅拌的同时将 20.0 克 EUDRAGIT®RS 分散在 56.0 克软化水中,随

后在室温下搅拌的同时加入 4.0 克乳酸。

[0253] 在搅拌 3 小时后加入 6.0 克辛酸并进一步搅拌 2 小时。随后将温度提高至 40℃ 并过夜（大约 12 小时），获得低粘度分散体并在室温下干燥时形成透明、挠性和有光泽的薄膜，表明功能性。

[0254] 对比例 35 :EUDRAGIT®RL 分散体：

[0255] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 144.0 克软化水中，随后加入 6.0 克山嵛酸。

[0256] 在 45℃ 下搅拌 48 小时后，获得悬浮液。该悬浮液在室温或 40℃ 下干燥时没有形成薄膜。

[0257] 实施例 36 :EUDRAGIT®RL 分散体：

[0258] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 144.0 克软化水中，随后加入 3.0 克辛酸和 3.0 克硬脂酸。

[0259] 在 48℃ 下搅拌 3 小时后，获得低粘度分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜，表明功能性。

[0260] 实施例 37 :EUDRAGIT®RL 分散体：

[0261] 在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 91.0 克软化水中，随后在室温下搅拌的同时加入 9.0 克辛酸。

[0262] 在 50 分钟内获得低粘度分散体。所得分散体在室温下干燥时形成透明、挠性和有光泽的薄膜，表明功能性。

[0263] 实施例 38 :EUDRAGIT®RS 分散体：

[0264] 在磁力搅拌器上搅拌的同时将 20.0 克 EUDRAGIT®RS 分散在 53.7 克软化水中，随后在室温下搅拌的同时加入 3.0 克 Lutrol F 127。

[0265] 在搅拌 3 小时后加入 6.0 克辛酸并进一步搅拌 2 小时。随后将温度提高至 40℃ 并过夜（大约 12 小时），获得含极少 RS- 粒子的 35.4% 分散体并在室温下干燥时形成透明、挠性和有光泽的薄膜，表明功能性。

[0266] 实施例 39 :EUDRAGIT®RL 分散体：

[0267] 在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 156.0 克软化水中，随后在室温下搅拌的同时加入 9.0 克辛酸。

[0268] 在 30 分钟内获得低粘度分散体。所得分散体在室温下干燥时形成透明、挠性和有光泽的薄膜，表明功能性。

[0269] 实施例 40 :EUDRAGIT®RL 分散体：

[0270] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 20.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 80.0 克软化水中，随后加入 2.0 克羟丙基甲基纤维素 (MethocelE5)。

[0271] 在室温下搅拌 10 分钟后，加入 3.0 克辛酸并在室温下进一步搅拌 3 小时。形成低粘度分散体，其在室温下干燥时形成透明、挠性和有光泽的薄膜。

[0272] 实施例 41 :EUDRAGIT®RL 分散体：

[0273] 在磁力搅拌器上搅拌的同时将 20.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 96.0 克软化水中，随后在室温下搅拌的同时加入 4.0 克辛酸。

[0274] 在 30 分钟内获得低粘度分散体。所得分散体在室温下干燥时形成透明、挠性和有

光泽的薄膜,表明功能性。

[0275] 实施例 42 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0276] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 126.0 克软化水中,随后加入 9.0 克柠檬酸。

[0277] 在 48℃下搅拌 1.5 小时后,获得低粘度分散体。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0278] 对比例 43 :EUDRAGIT®RS 分散体 :

[0279] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RS 分散在 91.0 克软化水中,随后加入 9.0 克柠檬酸。

[0280] 在 60+80℃下搅拌 4 小时后,获得高粘度白色凝胶。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0281] 实施例 44 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0282] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 50.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 240.0 克软化水中,随后加入 10.0 克柠檬酸。

[0283] 在 40℃下搅拌 3 小时后,获得低粘度分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0284] 实施例 45 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0285] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 50.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 340.0 克软化水中,随后加入 10.0 克月桂酸。

[0286] 在 45℃下搅拌 5 小时后,获得低粘度分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0287] 实施例 46 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0288] 在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 132.0 克软化水中,随后在 45℃下搅拌的同时加入 0.4 克亚油酸。

[0289] 在 3 小时内获得具有中等粘度的分散体。所得分散体在室温下干燥时形成透明和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0290] 实施例 47 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0291] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 50.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 237.2 克软化水中,随后加入 1.0 克辛酸钠和 8.4 克辛酸。

[0292] 在 48℃下搅拌 2 小时后,获得低粘度分散体。该分散体在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜,表明功能性。

[0293] 实施例 48 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0294] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 2.0 克辛酸钠、17.0 克辛酸在 480.0 克软化水中混合 5 分钟,随后加入 100.0 克 EUDRAGIT®RL。

[0295] 在 45℃下搅拌 2 小时后,获得分散体,其在室温或 40℃下干燥时形成透明挠性薄膜。

[0296] 向这种分散体中加入 6.0 克 HPMC、17.1 克甘油三硬脂酸酯、92.4 克软化水的混合物并搅拌 1 小时。在搅拌的过程中将该 HPMC-甘油三硬脂酸酯-悬浮液倾倒入 RL 分散体中并进一步搅拌 1 小时。

[0297] 然后将该分散体 - 悬浮液冻干。

[0298] 通过在室温下用螺旋桨搅拌器温和搅拌, 将 40.0 克冻干产物再分散在 160 克软化水中。无问题地在二羟丙茶碱丸剂上涂布该“即用”喷雾悬浮液。按干物质计以 20% 施加量获得立即释放的包衣。

[0299] 实施例 49 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0300] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 2.0 克辛酸钠、17.0 克辛酸在 480.0 克软化水中混合 5 分钟, 随后加入 100.0 克 EUDRAGIT®RL。

[0301] 45°C 下搅拌 2 小时后, 获得分散体, 其在室温或 40°C 下干燥时形成透明挠性薄膜。

[0302] 向这种分散体中加入 11.8 克 HPMC、11.8 克 AEROSIL® 200、94.4 克软化水的混合物并搅拌 1 小时。在搅拌的过程中将该 HPMC-AEROSIL® 200- 悬浮液倾倒入 RL 分散体中并进一步搅拌 1 小时。然后将该分散体 - 悬浮液冻干。

[0303] 通过在室温下用螺旋桨搅拌器温和搅拌, 将 40.0 克冻干产物再分散在 160 克软化水中。无问题地在二羟丙茶碱丸剂上涂布该“即用”喷雾悬浮液。按干物质计以 20% 施加量获得立即释放的包衣。

[0304] 实施例 50 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0305] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 144.0 克软化水中, 随后加入 6.0 克蓖麻油酸。

[0306] 在 40°C 下搅拌 2 小时后, 获得低粘度分散体。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成透明、均匀和有光泽的薄膜, 表明功能性。

[0307] 对比例 51 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0308] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 186.0 克软化水中, 随后加入 16.5 克硬脂酸。

[0309] 在 45°C 下搅拌 48 小时后, 获得悬浮液。该悬浮液在室温或 40°C 下干燥时不形成薄膜。

[0310] 对比例 52 :EUDRAGIT®RS 分散体 :

[0311] 在室温下在磁力搅拌器上搅拌的同时将 30.0 克 EUDRAGIT®RS 分散在 213.6 克软化水中, 随后加入 14.4 克酒石酸和 9.0 克 TEC。

[0312] 在 45°C 下搅拌 24 小时后, 获得低粘度分散体。该分散体悬浮液在室温下干燥时形成白色薄膜。

[0313] 对比例 53 :EUDRAGIT®RL 分散体 :

[0314] 在室温下用螺旋桨搅拌器搅拌的同时将 20.0 克 EUDRAGIT®RL 分散在 80.0 克软化水中, 随后加入 2.0 克羟丙基甲基纤维素 (MethocelE5)。

[0315] 在室温下搅拌 30 分钟后, 没有发生任何改变, 因此将温度提高至 45°C, 进一步提高至 65°C, 随后提高至 90°C。在此温度下 1 小时之间, 粘度提高, 并在另外搅拌 4 小时的过程中缓慢降低。该分散体在室温下干燥时形成透明的非常脆的薄膜。

[0316] 实施例 54 :EUDRAGIT®RS-RL 喷涂和释放试验

[0317] 搅拌 117.0 克实施例 24 并加入 9.73 克实施例 28A。通过 Ultra Turrax 将另外 10.0 克硬脂酸镁在 42.3 克软化水中分散 10 分钟。将该硬脂酸镁悬浮液倾倒入 RS-RL- 分散体中。

[0318] 150 克茶碱丸剂 (1.0 至 1.25 毫米尺寸) 在 Hüttlin Mycrolab 装置中使用此实施例中制成的分散体 - 悬浮液包衣。

[0319] 表 1 概括茶碱丸剂的包衣条件。

[0320] 表 1 :茶碱丸剂的包衣条件

[0321]

制剂	实施例 54
入口温度 (°C)	45
床温度 (°C)	30-33°C
出口温度 (°C)	26-29
空气流速 (m <sup>3</sup> /h)	16-18m <sup>3</sup> /h
喷嘴孔 (毫米)	0.8
雾化压力 (巴)	0.8
喷雾速率 (毫升 / 分钟)	1.3-2.2

[0322] 基于聚合物重量计的 10 重量%颗粒的喷涂时间为 68 分钟 (179.0 克根据实施例 54 获得的分散体)。测试通过喷涂方法获得的包衣丸剂的茶碱释放。

[0323] 使用 BP Method II 桨式装置 (型号 PTWS, Pharmatest, Hainburg, 德国) 进行包含茶碱作为活性成分的包衣丸剂的溶出试验。溶出介质的体积为 900 毫升, 保持在 37±0.5°C 下, 并使用 100rpm 的桨速度。对茶碱而言, 通过 UV 分光光度计在 271 纳米下测定从包衣片剂或丸剂释放的茶碱量。将丸剂放入 0.1N HCl 中 120 分钟。

[0324] 与标准相比, 缓释包衣茶碱丸剂的实施例 (按聚合物制剂计, 10% w/w): 左列中的 (对比) 实施例分别基于市售 EUDRAGIT<sup>®</sup>RS, EUDRAGIT<sup>®</sup>RL 分散体 (EUDRAGIT<sup>®</sup>RS 30D/ EUDRAGIT<sup>®</sup>RL 30D)。右列中的实施例是本发明的实施例, 其中水分散体由 EUDRAGIT<sup>®</sup>RS 和 EUDRAGIT<sup>®</sup>RL 粉末制成。

[0325]

组成		90% EUDRAGIT® RS (干重量) 10% EUDRAGIT® RL (干重量) + 20%柠檬酸三乙酯 (TEC) + 50%滑石	90% EUDRAGIT® RS PO 10% EUDRAGIT® RL PO + 13.9% SDS + 15.2%DBS + 50%滑石
介质	[min]	药物释放 [%] 0.1N HCl	药物释放 [%] 0.1N HCl
0.1N HCl	0	-0.02	0.05
0.1N HCl	30	0.31	0.33
0.1N HCl	60	0.80	1.52
0.1N HCl	90	1.44	3.03
0.1N HCl	120	2.20	4.80

[0326] 实施例 55 :茶碱丸剂在流化床包衣机中使用实施例 14 和 48 的分散体应用与实施例 54 中类似的包衣条件包衣。在干燥后,丸剂被有光泽的薄膜均匀包衣。在软化水和 0.1N HCl 中与实施例 54 类似地测试药物释放 [%]。

[0327] (RLPO = EUDRAGIT® RL (粉末))

[0328]

	实施例 14	实施例 48	实施例 14	实施例 48
组成	66. %RLPO 6. 7%TEC 6. 7% PS80 12. 0%硬脂酸 镁 8. 0% HPMC	70. 0%RLPO 1. 4%辛酸钠 11. 8%辛酸 12. 5%甘油三 硬脂酸酯 4. 2% HPMC	66. /%RLPO 6. 7%TEC 6. 7% PS80 12. 0%硬脂酸 镁 8. 0% HPMC	70. 0%RLPO 1. 4%辛酸钠 11. 8%辛酸 12. 5%甘油三 硬脂酸酯 4. 2% HPMC
[min]	药物释放[%] 软化水	药物释放[%] 软化水	药物释放[%] 0. 1N HCl	药物释放[%] 0. 1N HCl
0	-0. 12	0. 00	0. 01	-0. 01
5	44. 95	48. 10	56. 20	40. 50
15	99. 32	97. 81	99. 08	97. 51
30	99. 90	99. 23	100. 04	99. 25
45	99. 79	99. 44	99. 79	99. 48
60	99. 91	99. 66	99. 72	99. 16
90	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00