



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 102448444 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201080022653. X

A61K 31/44(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 03. 31

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/165, 778 2009. 04. 01 US

WO 2007117165 A1, 2007. 10. 18, 说明书第 53 页实施例 19, 第 16 页第 29-31 行.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 11. 24

WO 2008094053 A1, 2008. 08. 07, 说明书第 24 页实施例 1, 第 25 页实施例 2.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/PT2010/000014 2010. 03. 31

WO 2006061697 A1, 2006. 06. 15, 说明书第 7 页实施例 2-5, 第 3 页第 19-35 行.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/114404 EN 2010. 10. 07

US 2006257473 A1, 2006. 11. 16, 说明书第 3 页第 1 栏第 30-31 段, 第 3-4 页实施例 1-4.

审查员 吕茂平

(73) 专利权人 巴尔-波特拉及康邦亚股份有限公司

地址 葡萄牙圣马梅迪杜科罗纳杜

(72) 发明人 T·C·D·瓦斯康塞洛斯

R·J·D·S·利马

R·C·D·C·科斯塔

(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 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/4245(2006. 01)

权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

包括硝基儿茶酚衍生物的药物制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及包括至少一种选自本文中定义的式 I 的硝基儿茶酚衍生物及其盐、酯、水合物、溶剂化物和衍生物的活性药物成分的组合物和药物制剂, 以及制备所述组合物和药物制剂方法。

1. 组合物,包括至少一种选自 2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物及其盐、酯和溶剂化物的活性药物成分、至少一种磷酸盐、和至少一种聚乙烯吡咯烷酮化合物;

其中所述至少一种活性药物成分以颗粒状形式存在,并且其中所述组合物具有大于 0.3g/mL 的堆密度。

2. 权利要求 1 的组合物,其中所述活性药物成分还包括 5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇。

3. 任一项前述权利要求的组合物,其中所述活性药物成分占组合物的 0.02 重量%到 90 重量%。

4. 权利要求 3 的组合物,其中所述活性药物成分占组合物的 0.2 重量%到 50 重量%。

5. 任一项前述权利要求的组合物,其中所述颗粒另外包括至少一种磷酸盐和 / 或至少一种聚乙烯吡咯烷酮化合物。

6. 任一项前述权利要求的组合物,其中所述至少一种磷酸盐选自无水磷酸二钙、磷酸二钙二水合物、和磷酸三钙。

7. 权利要求 6 的组合物,其中所述至少一种磷酸盐是磷酸二钙二水合物。

8. 任一项前述权利要求的组合物,其中所述至少一种磷酸盐占组合物的 0.5 重量%到 99.5 重量%。

9. 权利要求 8 的组合物,其中所述至少一种磷酸盐占组合物的 10 重量%到 80 重量%。

10. 权利要求 9 的组合物,其中所述至少一种磷酸盐占组合物的 20 重量%到 60 重量%。

11. 任一项前述权利要求的组合物,其中所述至少一种聚乙烯吡咯烷酮化合物选自聚维酮或共聚维酮。

12. 权利要求 11 的组合物,其中所述聚乙烯吡咯烷酮化合物是聚维酮。

13. 任一项前述权利要求的组合物,其中所述至少一种聚乙烯吡咯烷酮化合物占组合物的 0.1 重量%到 40 重量%。

14. 权利要求 13 的组合物,其中所述至少一种聚乙烯吡咯烷酮化合物占组合物的 2 重量%到 20 重量%。

15. 权利要求 14 的组合物,其中所述至少一种聚乙烯吡咯烷酮化合物占组合物的 3 重量%到 10 重量%。

16. 任一前述权利要求的组合物,另外包括至少一种赋形剂。

17. 权利要求 16 的组合物,其中所述至少一种赋形剂选自硬脂酸钙、甘油单硬脂酸酯、甘油基山萘酸酯、甘油基棕榈硬脂酸酯、氢化蓖麻油、氢化植物油 I 型、月桂基硫酸镁、硬脂酸镁、中链甘油三酯、十二烷基硫酸钠、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、和硬脂酸锌。

18. 权利要求 17 的组合物,其中所述至少一种赋形剂为硬脂酸镁。

19. 任一前述权利要求的组合物,其中所述组合物的堆密度大于 0.4g/ml。

20. 任一前述权利要求的组合物,另外包括另一种 API。

21. 药物制剂,其包括任一项前述权利要求的组合物。

22. 权利要求 21 的药物制剂,其中所述制剂是选自片剂和胶囊的剂型。

23. 权利要求 22 的药物制剂,其中所述制剂是表观密度为 0.5g/mL 到 1.5g/mL 的片剂。

24. 权利要求 23 的药物制剂,其中所述制剂是表观密度为 0.8g/mL 到 1.2g/mL 的片剂。

25. 制备组合物或药物制剂的方法,包括:

将选自 2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物及其盐、酯和溶剂化物的至少一种活性药物成分造粒,以形成颗粒;

在造粒之前、期间或之后将至少一种磷酸盐与所述至少一种活性药物成分混合;和

在造粒之前、期间或之后将至少一种聚乙烯吡咯烷酮化合物与所述至少一种活性药物成分混合;

其中,在造粒后,所述组合物具有大于 0.3g/mL 的堆密度。

26. 权利要求 25 的方法,其中所述至少一种活性药物成分还包括 5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇。

27. 权利要求 25-26 中任一项的方法,其中所述至少一种磷酸盐选自无水磷酸二钙、磷酸二钙二水合物、和磷酸三钙。

28. 权利要求 27 的方法,其中所述至少一种磷酸盐为磷酸二钙二水合物。

29. 权利要求 25-28 中任一项的方法,其中所述至少一种聚乙烯吡咯烷酮化合物选自聚维酮或共聚维酮。

30. 权利要求 29 的方法,其中所述至少一种聚乙烯吡咯烷酮化合物是聚维酮。

31. 权利要求 25-30 中任一项的方法,其中所述造粒步骤使用造粒液体进行。

32. 权利要求 31 的方法,另外包括将颗粒干燥。

33. 权利要求 25-32 中任一项的方法,另外包括将颗粒过筛。

34. 权利要求 25-33 中任一项的方法,另外包括将所述颗粒与至少一种赋形剂共混。

35. 权利要求 25-34 中任一项的方法,其中在造粒之后,组合物的堆密度大于 0.5g/mL。

36. 权利要求 25-35 中任一项的方法,其中在制备药物制剂时,所述方法另外包括形成药物剂型。

37. 权利要求 36 的方法,其中形成药物剂型包括将组合物压制为片剂的步骤。

38. 权利要求 37 的方法,其中所述片剂的表观密度为 0.5g/mL 到 1.5g/mL。

39. 权利要求 38 的方法,其中所述片剂的表观密度为 0.8g/mL 到 1.2g/mL。

40. 权利要求 39 的方法,其中形成药物剂型包括用组合物填充胶囊的步骤。

包括硝基儿茶酚衍生物的药物制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及包括选自硝基儿茶酚衍生物及其盐的至少一种活性药物成分的组合物和药物制剂。

背景技术

[0002] 左旋多巴 (L-DOPA) 用于临床实践已有数十年,用于包括帕金森氏病在内的多种病况的对症治疗。L-DOPA 能够跨越血脑屏障,然后被转化为多巴胺并增加多巴胺的水平。然而,L-DOPA 到多巴胺的转化也可以在外周组织中发生,有可能在给药 L-DOPA 时引起副作用。因此,已经将外周氨基酸脱羧酶 (AADC) 抑制剂 (如卡比多巴或苄丝肼) (其阻止在外周组织中的向多巴胺的转化) 共同给药作为标准临床实践。

[0003] 这引起了对于开发酶儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 的抑制剂的兴趣,这种兴趣是基于如下的假设,即,对于所述儿茶酚-O-甲基转移酶的抑制可以在经历 L-DOPA 治疗的帕金森氏病患者中提供临床改善,原因是 COMT 催化 L-DOPA 的降解。

[0004] 已经发现,如国际公开 WO 2007/013830 和 WO 2007/117165 中所述的,其中公开的式 I 的化合物 (属于硝基儿茶酚衍生物) 是有效的和长效的 COMT 抑制剂。那些化合物是生物活性的和生物可利用的。因此,式 I 的化合物在其中对于儿茶酚胺的 O-甲基化的抑制可能具有治疗利益的某些中枢和外周神经系统病症的治疗中具有潜在有价值的药学性能,所述病症诸如例如情绪障碍;运动障碍,如帕金森氏病,帕金森氏障碍,多动腿综合征;胃肠道紊乱;水肿形成状态;和高血压。此外,这些化合物还可能在治疗与儿茶酚胺的 O-甲基化的抑制无关的其它疾病和病症方面有活性。

[0005] 然而,还已经发现,式 I 的化合物可能表现出极低的堆密度、差的溶解度和 / 或差的流动特征,这增加了配制和 / 或生产包含该活性化合物的剂型的难度。

发明内容

[0006] 本发明人现在发现了包括至少一种选自本文中定义的式 I 的硝基儿茶酚衍生物及其盐、酯、水合物、溶剂化物和及其它衍生物活性药物成分 (“API”) 的组合物及其制剂。优选地,所述至少一种硝基儿茶酚衍生物是 2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物或 5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇。所述至少一种硝基儿茶酚衍生物也可以是 2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物和 5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇的混合物。在至少一个实施方案中,所述 API 可以以颗粒状形式存在。在一些实施方案中,所述组合物和 / 或制剂可以包括另一种 API,例如,所述组合物和 / 或制剂可以包括除选自式 I 的硝基儿茶酚衍生物的至少一种 API 之外的另外的 API,诸如 L-DOPA、外周氨基酸脱羧酶 (AADC) 抑制剂 (如,卡比多巴或苄丝肼)。在其它实施方案中,所述组合物和 / 或制剂还可以包括至少一种磷酸盐衍生物和至少一种聚乙烯吡

咯烷酮 (“PVP”) 衍生物。在 API 为颗粒状的不同的示例性实施方案中,所述至少一种磷酸盐衍生物和至少一种 PVP 衍生物化合物可以独立地存在于颗粒内(即,与 API 一起造粒和/或包含在与 API 相同的颗粒内)、颗粒外(即,存在于 API 的颗粒之外)、或部分颗粒内和部分颗粒外。所述组合物可以表现出比单独的 API 的堆密度更大的堆密度,并且可能是显著的增加。所述组合物还可以表现出良好的流动能力,在某些实施方案中,其流动能力可能比单独的 API 的流动能力有显著的改善。所述组合物还可能表现出在其它特性方面的改善,诸如压缩性和含量均匀性(即,API 均匀地分布在组合物中,例如分布在颗粒中)。使用本文中所述的方法还可以引起所述组合物的颗粒性能的改善,诸如得以改善的粒度大小、和粒度大小和/或颗粒质量的均匀性。

[0007] 发明详述

[0008] 应该理解,上文的一般说明和以下的详细说明都只是示例性的和说明性的,并不是对要求保护的本发明的限制。

[0009] 本发明涉及组合物及其制剂,其包括至少一种选自本文中定义的式 I 的硝基儿茶酚衍生物及其盐、酯、水合物、溶剂化物和和其它衍生物的 API、至少一种磷酸盐衍生物、和至少一种 PVP 衍生物化合物。在至少一个实施方案中,所述 API 可以以颗粒状形式存在。

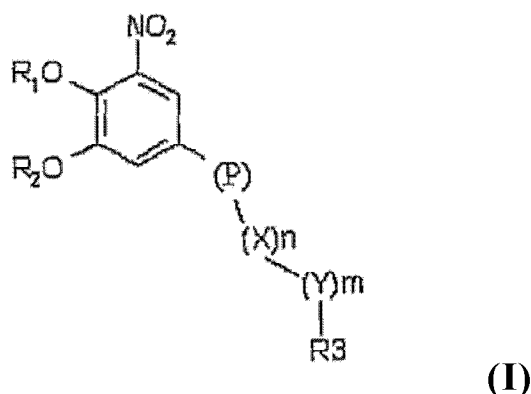
[0010] 如本文中使用的,术语“颗粒”“颗粒状形式”“API 颗粒”及其变体是指通过将选自本文中定义的式 I 的硝基儿茶酚衍生物及其盐、酯、水合物、溶剂化物和和其它衍生物的 API 进行湿法或干法造粒而产生的颗粒。所述颗粒还可以包括至少一种磷酸盐衍生物和/或至少一种 PVP 衍生物化合物。

[0011] 如本文中使用的,术语“组合物”及其变体意在表示包括至少一种 API、至少一种磷酸盐衍生物、和至少一种 PVP 衍生物化合物的复合物。在某些实施方案中,所述组合物可以包括两种或更多种式 I 的硝基儿茶酚衍生物(即,API),例如,所述组合物可以包括 2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物和 5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇,至少一种磷酸盐衍生物,和至少一种 PVP 衍生物化合物。在至少一个实施方案中,所述组合物可以包括至少一种 API 的颗粒,且在不同实施方案中,所述至少一种磷酸盐衍生物和至少一种 PVP 衍生物化合物可以独立地存在于颗粒内(即,与 API 一起造粒和/或包含在与 API 相同的颗粒内)、颗粒外(即,存在于 API 的颗粒之外)、或部分颗粒内和部分颗粒外。例如,所述磷酸盐衍生物可以有 10 重量%到 90 重量%、20 重量%到 80 重量%、30 重量%到 70 重量%、40 重量%到 60 重量%、或大约 50 重量%在颗粒内,其余部分存在于颗粒外。所述 PVP 衍生物化合物可以有 10 重量%到 90 重量%、20 重量%到 80 重量%、30 重量%到 70 重量%、40 重量%到 60 重量%、或大约 50 重量%在颗粒内,其余部分存在于颗粒外。所述组合物可以另外包括至少一种赋形剂,且在另一个实施方案中,所述组合物可以适合于填充胶囊、制片,和/或用于直接对患者给药如封装在药袋中。

[0012] 如本文中使用的,术语“制剂”、“药物制剂”及其变体意在包括进一步加工或配制为剂型的本文中所述的组合物。所述制剂可以包括本文中所述的组合物,其典型地为颗粒的形式,呈现为适合于对受试者给药的剂型,诸如胶囊或压制的形式如片剂。所述制剂可以包括本文中所述的组合物,其典型地为颗粒的形式,与至少一种赋形剂混合在适合于对受试者给药的剂型中,诸如胶囊或压制的形式如片剂。

[0013] 如本文中使用的,式 I 的硝基儿茶酚衍生物定义如下:

[0014]



[0015] 其中:

[0016] R_1 和 R_2 独立地选自氢或在生理学条件下可水解的基团,任选被取代的低级烷酰基或芳酰基;

[0017] X 为亚甲基基团;

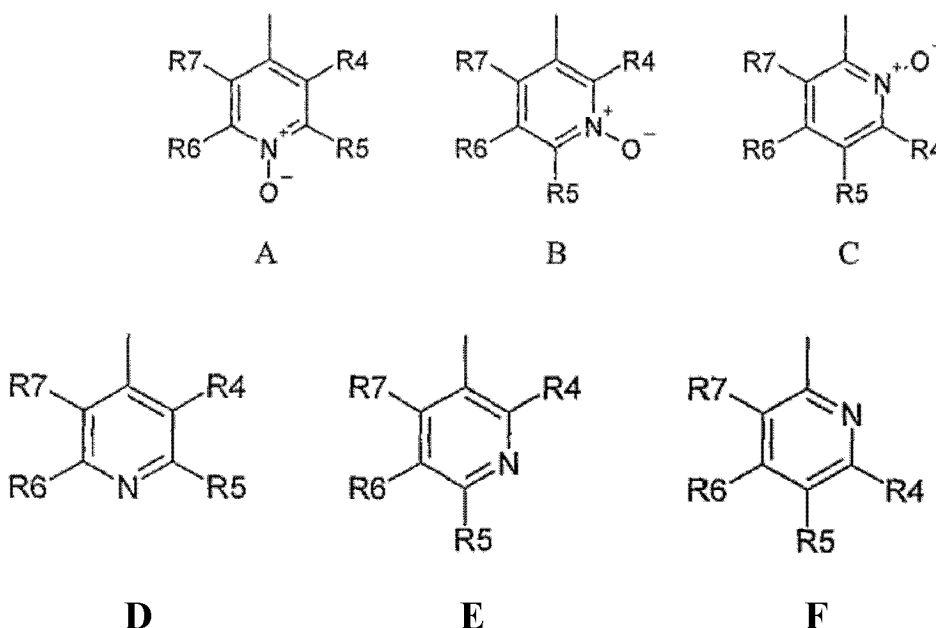
[0018] Y 为氧原子、氮原子、或硫原子,

[0019] n 选自 0、1、2、和 3;

[0020] m 为 0 或 1;

[0021] R_3 为选自式 A、B、C、D、E 和 F 的吡啶基团,其通过未标记的价键连接:

[0022]



[0023] 其中:

[0024] R_4 、 R_5 、 R_6 、和 R_7 独立地选自氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷硫基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_6 - C_{12} -芳氧基或 C_6 - C_{12} -芳硫基基团、 C_1 - C_6 -烷酰基或 C_7 - C_{13} -芳酰基基团、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_1 - C_6 -二烷基氨基、 C_3 - C_{12} -环烷基氨基、 C_3 - C_{12} -杂环烷基氨基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基、 C_6 - C_{12} -芳基磺酰基、卤素、 C_1 - C_6 -卤代烷基、例如三氟甲基、氰基、硝基或杂芳基基团;或者残基 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中的两个或更多个共同表示脂肪族或杂脂肪族环或芳香族或杂芳香族环;且

[0025] P 为中心单元,例如为平面单元,诸如选自 1, 3, 4- 噁二唑 -2, 5- 二基;1, 2, 4- 噁

二唑-3,5-二基、4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3,5-二基;1,3,5-三嗪-2,4-二基;1,2,4-三嗪-3,5-二基;2H-四唑-2,5-二基;1,2,3-噁二唑-4,5-二基;1-烷基-3-(烷氧基羰基)-1H-吡咯-2,5-二基(其中的烷基以甲基,乙基,正丙基和正丁基为代表,且其中烷氧基以甲氧基,乙氧基,正丙氧基和异丙氧基为代表);1-烷基-1H-吡咯-2,5-二基(其中的烷基以甲基,乙基,正丙基和正丁基为代表);噻唑-2,4-二基;1H-吡唑-1,5-二基;嘧啶-2,4-二基;噁唑-2,4-二基;羰基;1H-咪唑-1,5-二基;异噁唑-3,5-二基;呋喃-2,4-二基;3-烷氧基羰基呋喃-2,4-二基(其中的烷氧基以甲氧基、乙氧基、正丙氧基、和异丙氧基为代表);苯-1,3-二基;和(Z)-1-氰基乙烯-1,2-二基的位置异构体的那些。适合的在生理条件下可水解的基团是本领域中公知的,包括与O原子形成醚、酯、碳酸酯键的基团。

[0026] 优选地,P选自1,3,4-噁二唑-2,5-二基和1,2,4-噁二唑-3,5-二基。

[0027] 所述至少一种式I的硝基儿茶酚衍生物优选是2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶1-氧化物或5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇。所述至少一种式I的硝基儿茶酚衍生物也可以是2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶1-氧化物和5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇的混合物。在其中所述至少一种式I的硝基儿茶酚衍生物是两种硝基儿茶酚衍生物(如2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶1-氧化物和5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇)的混合物的实施方案中,两种组分的比例可为大约50:50或其任何变化,诸如大约60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、97:3、或99:1,或者一种硝基儿茶酚衍生物的比例可以为另一种硝基儿茶酚的量的最多5%(含5%)、最多3%(含3%)或最多1%(含1%),例如,5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇的量可以是2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶1-氧化物的量的最多5%(含5%)、最多3%(含3%)或最多1%(含1%)。

[0028] 所述选自本文中公开的式I的硝基儿茶酚衍生物及其盐、酯、水合物、溶剂化物和其生物衍生物的至少一种API可能表现出低的堆密度,由此使得配制和生产剂型变得困难。例如,2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶1-氧化物在造粒和/或配制之前表现出小于0.1g/ml的堆密度,而5-[3-(2,5-二氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-硝基苯-1,2-二醇可以在造粒和/或配制之前表现出大约0.2g/ml的堆密度,如通过以下描述的方法测定的。

[0029] 配制低堆密度的API可能经常引起许多问题,例如含量均匀性差、颗粒分离、流动性很小或没有、平均重量变化大、片剂的顶裂和分层、以及片剂的易碎性高。

[0030] 在至少一个示例性实施方案中,存在于本发明的组合物和/或制剂中的所述至少一种API的量(或剂量)优选是治疗有效量。如本文中使用的,“治疗有效量”是指治疗剂的量,该量足以以任何程度治疗、减轻、和/或预防可通过给药本发明的组合物治疗或预防的任何病况。该量可以是例如足以表现出可检测的治疗或预防或改善效果的量。所述效果可以包括例如对本文中所列举的病况的治疗、减轻、和/或预防。对于例如治疗任何特定

患者所需要的实际量可以取决于多种因素,包括要治疗和 / 或预防的病症,其严重程度,所使用的特定的药物组合物,患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、和膳食,给药方式,给药时间,给药途径,治疗剂的排泄速率,治疗的持续时间,与治疗剂联合或同时使用的任何药物,以及本领域技术人员公知的其它这种因素。在不同的实施方案中,例如,制剂(即,胶囊或片剂剂型)可以包含 1mg 或更多的 API,例如 2.5mg 或更多、5mg 或更多、10mg 或更多、20mg 或更多、40mg 或更多、50mg 或更多、或 100mg 或更多的 API。因此,所述组合物和 / 或制剂中的 API 含量可以从 0.02 重量%(wt%)到 90 重量%变化,例如从 0.1 重量%到 70 重量%,从 0.2 重量%到 50 重量%,或从 0.3 重量%到 45 重量%。

[0031] 本发明的所述至少一种磷酸盐衍生物是包括磷酸钙的任何物质,包括但不限于:无水磷酸二钙(例如,A-TABTM、Di-CafosTM A-N、EmcompressTM Anhydrous、和 FujicalinTM);磷酸二钙二水合物(例如,CafosTM、CalipharmTM、CalstarTM、Di-CafosTM、EmcompressTM);和磷酸三钙(例如,Tri-CafosTM、TRI-CALTM WG、TRI-TABTM)。

[0032] 在不同实施方案中,存在于本发明的组合物和 / 或制剂中的至少一种磷酸盐衍生物的量可以占组合物和 / 或制剂的 0.5 重量%到 99.5 重量%,例如,组合物和 / 或制剂的总重量的 10 重量%到 80 重量%、20 重量%到 60 重量%、或 25 重量%到 40 重量%,诸如例如 35 重量%。所述至少一种磷酸盐衍生物可以存在于颗粒内、颗粒外、或部分颗粒内和部分颗粒外。所述至少一种磷酸盐衍生物的量可以部分地随期望的剂量和堆密度而变化。

[0033] 本发明的所述至少一种 PVP 衍生物化合物是包括聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或其被取代形式的任何物质,包括但不限于:聚维酮(例如,聚乙烯吡咯酮(plasdoneTM)和聚乙烯吡咯酮(kollidonTM));共聚维酮(copovidone)(例如,plasdone S-630TM和 kollidon VA-64TM);和交联的 PVP(例如,交聚维酮)。

[0034] 在不同实施方案中,存在于本发明的组合物和 / 或制剂中的所述至少一种 PVP 衍生物化合物的量可以占组合物和 / 或制剂的 0.1 重量%到 40 重量%,例如,组合物和 / 或制剂的总重量的 1 重量%到 30 重量%、2 重量%到 20 重量%、3 重量%到 10 重量%、或 6 重量%到 8 重量%,诸如例如 7 重量%。所述 PVP 衍生物化合物可以存在于颗粒内、颗粒外、或部分颗粒内和部分颗粒外。所述至少一种 PVP 衍生物化合物的量可以部分地随期望的剂量和堆密度而变化。

[0035] 本发明还涉及制备本发明的组合物或制剂的方法,包括以下步骤:

[0036] - 将选自式 I 的硝基儿茶酚衍生物及其盐、酯、水合物、溶剂化物和其它衍生物的至少一种活性药物成分造粒,以形成颗粒;

[0037] - 在造粒之前、期间或之后将至少一种磷酸盐衍生物与所述至少一种活性药物成分混合;和

[0038] - 在造粒之前、期间或之后将至少一种聚乙烯吡咯烷酮衍生物化合物与所述至少一种活性药物成分混合。

[0039] 所述至少一种 API、至少一种磷酸盐衍生物、和至少一种 PVP 衍生物化合物可以通过混合来合并(在本文中也称为共混)。适合的装置和混合时间和速率可以由本领域技术人员基于例如存在的材料的量、所使用的混合操作的类型、和本领域技术人员已知的其它参数来确定。例如,在不同实施方案中,可以将各组分手动、使用 V 形混合器、高剪切混合器、或本领域技术人员已知的任何其它混合装置和 / 或方法来混合。作为另一个示例,在不

同实施方案中,可以将各组分混合任何适当的时间段,诸如 1 到 30 分钟或 2 到 10 分钟。

[0040] 可以通过干法或湿法造粒来形成颗粒。优选地,使用至少一种造粒液体湿法造粒形成颗粒。例如,所述至少一种造粒液体可选自水、乙醇、异丙醇、和 / 或丙酮。优选地,所述造粒液体是水。用于造粒的适合的装置和混合时间和速率可以由本领域技术人员基于例如材料的量和造粒液体(如果存在)的量来确定。在不同实施方案中,可以将各组分手动、使用高剪切混合器、行星式混合器、或本领域技术人员已知的任何其它造粒机装置和 / 或方法来造粒。作为另一个示例,在不同实施方案中,可以将各组分造粒任何适当的时间段,诸如 1 到 60 分钟或 2 到 30 分钟。造粒终点的确定在本领域技术人员的能力范围内,但是可以通过观察粒度大小的稳定化和引起颗粒内夹带的空气减少的颗粒内聚来确定,或者通过达到电压、传导性扭矩、功率消耗或近 IR 技术的稳态流变的或相关测定来确定。作为另一个示例,造粒速度可以从造粒机混合速度的 5% 到 100% 变化,诸如从 25% 到 100%。

[0041] 在湿法造粒过程结束后,可以将颗粒干燥。应该将颗粒干燥到干燥失重 (LOD) 值低于 6%, 优选低于 5%, 更优选为 1-3%。适合的用于测定 LOD 值的技术描述在 USP 31, 卷 1, 试验 <731>, 美国药典条例 (The United States Pharmacopeia Convention), 2008 中。该测试涉及精确称量待测试物质 (m_0) (例如使用 1 到 10g 的样品量)。然后将试样在 105°C 干燥, 直到实现恒重 (m_f)。可以通过下式计算湿度:

[0042] $LOD(\%) = [(m_0 - m_f) / m_0] * 100$

[0043] 适合的干燥装置和干燥时间和温度可以由本领域技术人员基于例如存在的材料量、材料的水分含量、和造粒液体来确定。作为非限制性的示例,可以使用流化床干燥器或厢式干燥器干燥颗粒,例如在 25°C 或更高、40°C 或更高、或 70°C 或更高的温度。例如,可以将颗粒在 66°C 的温度干燥。

[0044] 所述方法另外包括将颗粒过筛的步骤。将颗粒过筛可以形成均匀粒径的颗粒,并且可用于选择大小有利于配制剂型或生产剂型的颗粒。在不同实施方案中,可以将颗粒过筛通过 0.5mm 或更大的筛网,例如 0.6mm、0.8mm、1.0mm 和 1.6mm 的筛网。

[0045] 所述组合物可以另外包括至少一种赋形剂,可以将其与所述至少一种 API、至少一种磷酸盐衍生物、和至少一种 PVP 衍生物化合物共混。在一个实施方案中,所述至少一种赋形剂与 API 颗粒共混。所述至少一种赋形剂可以选自常规的赋形剂,诸如 a) 填充剂、稀释剂或增量剂,例如,碳酸钙、果糖或高岭土;b) 粘合剂,例如,阿拉伯胶、蔗糖和玉米蛋白;c) 崩解剂,例如,琼脂和碳酸钙;d) 润滑剂,例如,硬脂酸钙、甘油单硬脂酸酯、甘油基山萘酸酯、甘油基棕榈硬脂酸酯、氢化蓖麻油、氢化植物油 I 型、月桂基硫酸镁、硬脂酸镁、中链甘油三酯、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钠、氯化钠、十二烷基硫酸钠、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、滑石、蔗糖硬脂酸酯、和硬脂酸锌;和 e) 助流剂,例如,磷酸三钙、硅酸钙、纤维素、粉末的、胶体二氧化硅、硅酸镁、三硅酸镁、淀粉、和滑石。在某些实施方案中,组合物和 / 或制剂不包括任何这种另外的赋形剂。

[0046] 所述至少一种赋形剂可以在所述至少一种 API 的造粒之前或期间加入,并由此可作为颗粒内赋形剂存在。或者,所述至少一种赋形剂可以在造粒之后加入到制剂中,例如通过与颗粒共混来加入,并且由此可以作为颗粒外赋形剂存在。在不同实施方案中,至少一种第一赋形剂可以在造粒之前或期间加入,且至少一种第二赋形剂和 / 或更多的所述至少一种第一赋形剂可以在造粒之后加入到组合物中。例如,在不同实施方案中,填充剂、粘合剂

和崩解剂可以在造粒之前或期间加入,而流动性试剂(flowability agent)和助流剂可以在造粒之后加入。

[0047] 在一些示例性实施方案中,组合物和/或制剂包括以下物质:

[0048] API 0.2-50.0 重量%

[0049] 磷酸盐衍生物 5.0-50.0 重量%

[0050] 另外的填充剂 0.0-85.0 重量%

[0051]

聚维酮衍生物 1.0-15.0 重量%

润滑剂 1.0-15.0 重量%

崩解剂 1.0-15.0 重量%

API 0.2 – 30.0 重量%

磷酸盐衍生物 20.0-50.0 重量%

另外的填充剂 0.0-85.0 重量%

聚维酮衍生物 3.0-10.0 重量%

润滑剂 1.0-10.0 重量%

崩解剂 3.0-10.0 重量%

API 20.0 – 50.0 重量%

磷酸盐衍生物 20.0-50.0 重量%

另外的填充剂 0.0-55.0 重量%

聚维酮衍生物 3.0-10.0 重量%

润滑剂 1.0-10.0 重量%

崩解剂 3.0-10.0 重量%

[0052] 在不同的示例性实施方案中,包括至少一种 API 的颗粒、至少一种磷酸盐衍生物、和至少一种 PVP 衍生物化合物的颗粒的组合物可用于生产制剂,诸如例如,可用于填充胶囊或者可以被压制形成片剂。

[0053] 用于本发明的胶囊包括但不限于明胶胶囊和羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)胶囊。用本发明的实施方案的组合物填充这种胶囊的适合的方法是本领域技术人员公知的。

[0054] 本发明的片剂可以通过本领域技术人员已知的任何方法来形成,诸如压片。在本发明的至少一个实施方案中,片剂可以包衣,例如用水基薄膜衣、溶剂基薄膜衣和/或糖衣包衣。

[0055] 本发明的制剂也可以着色,例如通过在本发明的组合物中包含着色剂和/或通过

将组合物和 / 或制剂包衣来着色。

[0056] 所述组合物可以表现出相对于单独的 API 得以改善的堆密度和 / 或流动特性。如本文中使用的,术语“改善的堆密度”、“显著改善的堆密度”及其变体是指组合物的堆密度是单独的 API 的堆密度的大约至少两倍、至少三倍、至少四倍、或至少五倍。使用本领域中普遍接受的方法来测定化合物或组合物的堆密度在本领域技术人员的能力范围之内。然而,适合的方法包括例如,欧洲药典第六版,试验 2.9.15 “表观容积”,第 285-286 页,EDQM, 2007,和 USP 31,卷 1 试验 <616>,第 231-232 页,美国药典条例,2008。适合的方法描述如下:

[0057] 装置:

[0058] -能够每分钟产生从 3 ± 0.2 mm 的高度进行 250 ± 15 次拍击的沉降装置。带夹具的刻度量筒支架,质量为 450 ± 5 g

[0059] -250ml 刻度量筒 (2ml 间隔),质量为 220 ± 40 g

[0060] 方法:在干燥量筒中在不压缩的情况下引入 100.0g(mg) 的试验物质。将量筒固定在其夹具中。读取未经沉降的表观容积 (V_0),为最接近的毫升数。进行 10、500 和 1250 次拍击并读取相应的容积 V_{10} 、 V_{500} 、 V_{1250} ,为最接近的毫升数。如果 V_{500} 和 V_{1250} 之差大于 2ml,进行另一个 1250 次拍击。

[0061] 或者,如果不能做到选择 100.0g,可以选择任何质量的试验样品,但是体积在 50ml 到 250ml 之间,如上所述测量其表观容积 V_0 ,称量样品并在表达结果时说明质量数。然后可以使用下式测定堆积 / 表观密度,单位是 g/ml:

[0062] m/V_0

[0063] 其中 m 是以克为单位的质量数, V_0 是未沉降时的表观容积。

[0064] 然后可以使用下式测定拍击后的表观密度,单位是 g/ml:

[0065] M/V_{1250}

[0066] 其中 m 是以克为单位的质量数, V_{1250} 是 1250 次拍击之后的表观容积。

[0067] 例如,如上所述,2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物 (一种式 I 的硝基儿茶酚) 在造粒之前表现出小于 0.1g/ml 的堆密度。包括 2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物的本发明的组合物可以表现出 0.2g/ml 或更大,例如 0.4g/ml 或更大、或 0.5g/ml 或更大、或 0.6g/ml 或更大的堆密度。作为用于胶囊填充或压片的最终共混料且包括 2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物的本发明的组合物可以表现出 0.2g/ml 或更大,例如 0.4g/ml 或更大、0.5g/ml 或更大、和 0.6g/ml 或更大的堆密度或表观堆密度。

[0068] 在本发明的某些实施方案中,本发明的压制制剂,诸如片剂,表现出 0.5g/mL 到 1.5g/mL,如 0.6g/mL 到 1.4g/mL,0.7g/mL 到 1.3g/mL,或 0.8g/mL 到 1.2g/mL 的表观密度。

[0069] 压制制剂的表观密度是根据制剂的质量和体积来测量的,其测量在本领域技术人员的能力范围之内。

[0070] 使用本领域中普遍接受的方法来测定化合物或组合物的压缩性在本领域技术人员的能力范围之内。然而,适合的方法包括,例如,使用 USP 31,卷 1,试验 <1174>,美国药典条例,2008,以及测量颗粒的整体体积 (V_0) 和拍实体积 (V_t)。然后可以使用下式计算压缩

指数 (CI) :

$$[0071] \quad CI(\%) = 100x[(V_0 - V_f)/V_0]$$

[0072] 使用本领域中普遍接受的方法来测定化合物或组合物的流动性在本领域技术人员的能力范围之内。然而,适合的方法包括,例如,测试通过 USP 31, 卷 1, 试验 <1174>, 美国药典条例, 2008 中所述孔口的流速, 在所述情况中, 流动性可以测量为单位时间流动通过玻璃漏斗的 10mm 直径开口的质量。

[0073] 除非另有说明, 说明书和权利要求中使用的所有数字应该理解为在所有情况下受术语“大约”的修饰, 无论是否指明是这样。还应该理解, 说明书和权利要求中使用的精确数值构成了本发明的额外的实施方案。本发明人努力确保实施例中公开的数值的准确性。然而, 任何测量的数值可以固有地包含源于其相应测量技术中所发现的标准偏差的某些误差。

[0074] 如本文中使用的, “该”、“一”或“一个”表示“至少一个”, 而不是局限于“仅一个”, 除非明确表明不是这样。因此, 例如, 使用“该制剂”或“一种制剂”意在表示至少一种制剂。

[0075] 本发明的其它实施方案对于了解了本说明书和本发明的实践的本领域技术人员来说是显而易见的。意在说明书和实施例仅是示例性的, 本发明的真正范围和主旨由权利要求来表示。

实施例

[0076] 以下实施例并非意在限制要求保护的本发明。

[0077] 实施例 1

[0078] 如下制备四种实验室规模的高剂量胶囊, 首先将 API 和磷酸二钙和 / 或微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠和 / 或、聚维酮、和 / 或预胶化淀粉以以下表 1 中所示的量在实验室规模高剪切混合器 (Stephan) 中混合。在这些实施例中使用的 API 是 2,5- 二氯 -3-(5-(3,4- 二羟基 -5- 硝基苯基) -1,2,4- 噁二唑 -3- 基) -4,6- 二甲基吡啶 1- 氧化物。向每个混合物加入净化水, 并将混合物造粒。

[0079] 然后将颗粒在实验室规模流化床干燥器 (Aeromat) 中干燥。将经过干燥的颗粒过筛, 然后在 1L 滚筒混合机 (Turbula) 中将颗粒与表 1 中所述的其余成分混合。使用手动填充机用该组合物填充胶囊。

[0080] 使用上面描述的方法评价颗粒和最终组合物的堆密度和拍实密度。还通过测试通过 USP 31, 卷 1, 试验 <1174>, 美国药典条例, 2008 中所述孔口的流速来评价流动性。流动性可以测量为每单位时间流动通过玻璃漏斗的 10mm 直径开口的质量。

[0081] 表 1

[0082]

批次	A	B	C	D
成分(%)				
API	35.1	35.1	35.1	35.1
磷酸二钙(Di-Calcium-Phosphate)	33.3	33.3		
微晶纤维素(Avicel PH 102)	12.3	12.3	31.6	
微晶纤维素(Avicel PH 101)				45.6
交联羧甲纤维素钠	1.8			
聚维酮	7.0		7.0	
预胶化淀粉		8.8		8.8
净化水	适量	适量	适量	适量
微晶纤维素(Avicel PH 102)			15.8	
交联羧甲纤维素钠	3.5	3.5	3.5	3.5
胶态二氧化硅水合物	3.5	3.5	3.5	3.5
滑石	1.8	1.8	1.8	1.8
硬脂酸镁	1.8	1.8	1.8	1.8
颗粒的堆密度[g/mL]	0.425	0.365	0.323	0.236
10 次拍击后的颗粒拍实密度[g/mL]	0.462	0.388	0.359	0.248
1250 次拍击后的颗粒拍实密度[g/mL]	0.556	0.487	0.414	0.337
颗粒的流动性	+++	++-	++-	---
最终组合物的堆密度[g/mL]	0.485	0.395	0.360	0.240
10 次拍击后最终组合物的拍实密度[g/L]	0.527	0.416	0.387	0.247
1250 次拍击后最终组合物的拍实密度[g/L]	0.614	0.506	0.462	0.320
最终组合物的流动性	+++	++-	++-	---

[0083] 流动性：“+++”=非常好；“---”=不能流动

[0084] 从表 1 可以看出,尽管聚维酮或磷酸二钙的存在使得堆密度和流动性性能(参见,批次 B 和 C)与二者都不存在时(参见,批次 D)相比有所改善,在这两种赋形剂都存在时堆密度的改善显著更大(参见,批次 A)。颗粒和最终的混合物获得了相似的流动性数据,批次 A 的颗粒和最终混合物表现出非常好的流动性。

[0085] 实施例 2

[0086] 为制备低剂量胶囊,以实验室规模制备批次 A 制剂的两种变体。使用以下表 2 中所示的组成制备两个批次的低剂量胶囊。首先,将 API、磷酸二钙、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、和聚维酮以以下表 3 中所示的量在 V 形混合器中混合。在这些实施例中使用的 API 是 2,5- 二氯 -3-(5-(3,4- 二羟基 -5- 硝基苯基)-1,2,4- 噁二唑 -3- 基)-4,6- 二甲基吡啶 1- 氧化物。向混合物加入净化水,并将混合物手动混合并造粒。

[0087] 然后将颗粒在厢式干燥器中在 50℃干燥大约 300 分钟。将经过干燥的颗粒过筛。然后在 V 形混合器中将经过过筛的颗粒与表 3 中所述的其余的交联羧甲纤维素钠和胶态二氧化硅水合物混合。然后加入硬脂酸镁和滑石并混合。使用胶囊填充机用该组合物填充胶囊。

[0088] 使用上述实施例 1 中描述的方法评价颗粒和最终组合物的堆密度和拍实密度以及流动性。如下评价压缩指数:使用 USP 31, 卷 1, 试验 <1174>, 美国药典条例, 2008, 以及测量颗粒的整体体积 (V_0) 和拍实体积 (V_f)。然后使用下式计算压缩指数 (CI):

[0089] $CI(\%) = 100 \times [(V_0 - V_f) / V_0]$

[0090] 结果表示在以下表 2 中。

[0091] 表 2

[0092]

批次	E	F
成分(%)		
API	1.8	1.8
磷酸二钙二水合物(Ecompress)	33.3	57.9
微晶纤维素(Avicel PH 102)	45.6	21.0
交联羧甲纤维素钠	1.8	1.8
聚维酮	7.0	7.0
净化水	适量	适量
交联羧甲纤维素钠	3.5	3.5
胶态二氧化硅水合物	3.5	3.5
滑石	1.8	1.8
硬脂酸镁	1.8	1.8
颗粒的堆密度 [g/ml]	0.53	0.63
1250 次拍击后颗粒的拍实密度[g/ml]	0.63	0.74
压缩指数(%)	6.0	5.5
流速(g/sec)	17.6	19.4

[0093] 从上述表 2 中可以看出,批次 F 的颗粒的堆密度比先前研究的高剂量制剂的堆密度高得多;因此,用批次 F 的颗粒以适当的质量填充胶囊是不可能的。然而,批次 E 得到具有与实施例 1 的高剂量制剂相似性能的颗粒和胶囊。批次 E 还呈现良好的流动和压缩性性能。

[0094] 实施例 3:

[0095] 使用以下表 3 中所示的组成制备具有不同剂量的三个批次的中试规模胶囊。批次 H 是低剂量胶囊,批次 J 是中间剂量胶囊,批次 L 是高剂量胶囊。

[0096] 首先,将 API、磷酸二钙、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、和聚维酮以以下表 3 中所示的量在高剪切混合器造粒机中混合。在这些实施例中使用的 API 是 2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物。向混合物加入净化水,并将混合物在高剪切混合器造粒机中混合。

[0097] 然后将颗粒在流化床干燥器中干燥。将经过干燥的颗粒过筛。然后在 V 形混合器中将经过过筛的颗粒与表 3 中所述的其余的交联羧甲纤维素钠和胶态二氧化硅水合物混合。然后加入硬脂酸镁和滑石并混合。使用胶囊填充机用该组合物填充胶囊。

[0098] 另外,通过实施例 2 中所述的方法制备两个实验室规模批次,即批次 G(低剂量)和 K(高剂量)。这些批次的组成如以下表 3 中所示。

[0099] 以与实施例 2 中所述相同的方式评价颗粒、组合物、和胶囊,结果如以下表 3 中所示。另外,通过 20 个胶囊的各自重量来评价质量均匀性,并计算平均质量和标准差。这些结果也在表 3 中提供。

[0100] 表 3

[0101]

批次	G	H	J	K	L
成分(%)					
API	1.8	1.8	8.8	35.1	35.1
磷酸二钙(Di-Calcium-Phosphate) (Emcompress)	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3
微晶纤维素(Avicel PH 102)	45.6	45.6	38.6	12.3	12.3
交联羧甲纤维素钠	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
聚维酮	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
净化水	适量	适量	适量	适量	适量
交联羧甲纤维素钠	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5

[0102]

胶态二氧化硅水合物	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
滑石	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
硬脂酸镁	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
颗粒的堆密度 [g/ml]	0.53	0.88	0.82	0.36	0.76
颗粒的拍实密度 [g/ml, 1250 次拍击后]	0.63	0.91	0.87	0.43	0.83
压缩指数(%)	6.0	5.4	6.7	10.5	6.2
流速(g/sec)	17.6	23.5	24.6	18	23.4
尺寸为 0 的胶囊的质量均匀性(RSD%)	4.2	2.4	2.6	5.3	2.9

[0103] 上述表 3 中所示的结果表明,中试规模批次的大多数性能随工艺的放大有所改善(即,与上述实施例 1-2 中所示批次相比较)。此外,尤其是堆密度、拍实密度、和流速,显示得到的最终产品具有出人意料的优于 API 的性能。在本实施例和本文中所述其它实施例中各批次的 API 具有非常低的堆密度($< 0.1 \text{ g/ml}$)且不能流动,而本发明的一些批次的颗粒表现出高于 0.8 g/ml (超过 800% 的提高)的堆密度和高于 20 g/s 的流速。即使在高 API 剂量(例如,大约 35%),堆密度仍显著改善:从低于 0.1 g/mL 到 0.76 g/mL 。

[0104] 比较例 1

[0105] 如下制备五个高剂量胶囊, 首先将 API、微晶纤维素的第一量、乙基纤维素的第一量和玉米淀粉以表 4 中所示的量在高剪切混合器中混合。在这些实施例中使用的 API 是 2,5-二氯-3-(5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,6-二甲基吡啶 1-氧化物。向每个混合物加入净化水, 并将混合物造粒。

[0106] 然后将颗粒在流化床干燥器 (Aeromat) 中干燥。将经过干燥的颗粒过筛, 然后在 1L 滚筒混合机 (Turbula) 中将颗粒与表 4 中所述的其余成分混合。使用手动填充机用该组合物填充胶囊。

[0107] 表 4

[0108]

批次	CA	CB	CC	CD	CE
成分(%)					
API	35.1	35.1	35.1	35.1	35.1
微晶纤维素	17.5		17.5		15.8
乙基纤维素		1.8		1.8	1.8
玉米淀粉	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8
净化水	适量	适量	适量	适量	适量
微晶纤维素	28.1	43.9			14.0
乙基纤维素			28.1	43.9	14.0
交联羧甲纤维素钠	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
胶态二氧化硅水合物	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
滑石	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
硬脂酸镁	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
颗粒的堆密度 [g/mL]	0.175	0.120	0.150	0.100	0.114
10 次拍击后的颗粒拍实密度 [g/mL]	0.177	0.124	0.156	0.103	0.118
1250 次拍击后的颗粒拍实密度 [g/mL]	0.278	0.190	0.246	0.172	0.190
颗粒流动性	---	---	---	---	---
最终混合物的堆密度 [g/mL]	0.210	0.210	0.195	0.190	0.185
10 次拍击后最终混合物的拍实密度 [g/mL]	0.217	0.217	0.203	0.200	0.197
1250 次拍击后最终混合物的拍实密度 [g/mL]	0.292	0.292	0.275	0.271	0.253
最终混合物的流动性	+--	+--	+--	+--	+--

[0109] 如实施例 1 所述方式评价颗粒和最终组合物,结果在上述表 4 中提供。所述制剂在堆密度方面表现出很少到轻微的改善,且在流动性性能方面表现为差到不充分。