

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/16 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00808161.1

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1240373C

[22] 申请日 2000.5.25 [21] 申请号 00808161.1

[30] 优先权

[32] 1999.5.27 [33] US [31] 60/136,323

[32] 1999.10.8 [33] US [31] 60/158,659

[32] 1999.11.4 [33] US [31] 09/433,486

[32] 2000.3.2 [33] US [31] 60/186,310

[86] 国际申请 PCT/US2000/014578 2000.5.25

[87] 国际公布 WO2000/072827 英 2000.12.7

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.27

[71] 专利权人 阿库斯菲尔公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 朱莉·斯特劳布 霍华德·伯恩斯坦

唐纳德·E·奇克林三世

萨尔瓦特·哈塔克 格雷格·兰德尔

审查员 梁敬臣

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 林 潮 王维玉

权利要求书 5 页 说明书 32 页 附图 5 页

[54] 发明名称

多孔药物基质及其制造方法

[57] 摘要

以多孔基质形式，优选微粒形式提供药物，特别是具有较低水溶性的药物，其中多孔基质能够增强药物在含水介质中的溶解度。药物基质的制造优选通过包括以下步骤的方法进行：(i) 将一种药物，优选一种具有较低水溶性的药物溶解于一种挥发性溶剂中形成药物溶液，(ii) 将至少一种造孔剂与药物溶液合并形成乳液、悬浮液或第二溶液，(iii) 从乳液、悬浮液或第二溶液中除去挥发性溶剂和造孔剂，产生多孔药物基质。造孔剂可以是不与药物溶剂混溶的挥发性液体或挥发性固体化合物，优选挥发性盐。在一个优选实施方案中，使用喷雾干燥除去溶剂和造孔剂。所得的多孔基质与非多孔的基质形式的药物相比，在对病人给用后具有更快的溶解速率。在一个优选实施方案中，使用含水介质重构多孔药物基质的微粒，并经肠胃

外给用，或使用标准技术将其加工成片剂或胶囊以用于口服。紫杉醇或紫杉萜可以多孔基质形式提供，这使得不用增溶剂就可将药物制成制剂，并可以药丸的形式给用。

1. 一种制备药物的多孔基质的方法，包括：

(a) 在一种有机挥发性溶剂中溶解药物形成药物溶液；

5 (b) 将至少一种挥发性固体造孔剂与药物溶液混合形成含有造孔剂的乳状液、悬浮液或第二溶液；

(c) 将至少一种湿润剂加入乳状液、悬浮液或第二溶液中；

(d) 从乳状液、悬浮液或第二溶液中除去挥发性溶剂和造孔剂，获得药物的多孔基质。

10

2. 权利要求 1 所述的方法，其中的药物具有低水溶性。

3. 权利要求 1 所述的方法，其中步骤(c) 使用选自喷雾干燥、蒸发、流化床干燥、冻干法、真空干燥或其组合的方法进行。

15

4. 权利要求 1 所述的方法，其中的药物溶液或造孔剂还进一步包括选自由亲水聚合物、蔗糖、PEG 化的赋形剂和等渗剂所组成的组。

5. 权利要求 1 所述的方法，其中的造孔剂是一种挥发性的盐。

20

6. 权利要求 5 所述的方法，其中的挥发性盐选自由碳酸氢铵、乙酸铵、氯化铵、苯甲酸铵及其混合物所组成的组。

7. 权利要求 1 所述的方法，该方法获得由湿润剂和药物的微粒形成的多孔基质，其中微粒的平均直径在 0.01-5 微米之间，总表面积高于 0.5 平方米/毫升并且其中的多孔基质是干粉末的形式。

25

8. 一种含有由湿润剂和药物的微粒形成的多孔基质的药物组合物，

30

所述多孔基质由以下步骤制备：

(a) 在一种有机挥发性溶剂中溶解药物形成药物溶液；

(b) 将至少一种挥发性固体造孔剂与药物溶液混合形成含有造孔剂的乳状液、悬浮液或第二溶液；

(c) 将至少一种湿润剂加入乳状液、悬浮液或第二溶液中；

5 (d) 从乳状液、悬浮液或第二溶液中除去挥发性溶剂和造孔剂，获得药物的多孔基质；

其中微粒的平均直径在 0.01-5 微米之间，总表面积高于 0.5 平方米/毫升，以及其中干燥的多孔基质是干粉末的形式。

10 9. 权利要求 8 所述的组合物，其中的多孔基质是 TAP 密度低于或等于 1.0 克/毫升的干粉末形式。

10. 权利要求 8 所述的组合物，其中的药物是一种低水溶性药物。

15 11. 权利要求 10 所述的组合物，其中的基质在与含水介质接触后产生具有平均直径在 0.1-5 微米之间的微粒并且总表面积高于 0.5 平方米/毫升，并且其中干燥的多孔基质是 TAP 密度低于或等于 1.0 克/毫升的干粉末形式。

20 12. 权利要求 8 所述的组合物，其中的药物是紫杉碱。

13. 权利要求 12 所述的组合物，其中的紫杉碱是紫杉醇或紫杉萜。

25 14. 权利要求 10 所述的组合物，其中的药物选自由沙丁胺醇、adapalene、布地奈德、甲磺酸多沙唑嗪、糠酸莫米松、熊去氧胆酸二醇、两性霉素、马来酸依那普利、非洛地平、盐酸奈法唑酮、valrubicin、阿苯达唑、结合雌激素、甲羟孕酮醋酸酯、盐酸尼卡地平、酒石酸唑吡坦、氨氯地平苯磺酸盐、炔雌醇、奥美拉唑、rubitecan、氨氯地平
30 苯磺酸盐、盐酸贝那普利、依托度酸、盐酸帕罗西汀、阿托唑酮、非

洛地平、podofilox、paricalcitol、二丙酸倍他米松、芬太尼、普拉克索二盐酸盐、维生素 D₃ 和相关的类似物、非那司提、富马酸 quetiapine、前列地尔、坎地沙坦、cilexetil、氟康唑、利托那韦、白消安、卡马西平、氟马西尼、利螺环酮、卡马西平、卡比多巴/左旋多巴、更昔洛韦、沙奎那韦、安泼那韦、卡铂、格列本脲、盐酸舍曲林、rofecoxib 卡维地洛、丙酯卤倍他索、柠檬酸 sildenafil、celecoxib、尿嘧啶、咪喹莫特、西伐他汀、西酞普兰、环丙氟哌酸、盐酸依立替康、斯帕沙星、efavirenz、西沙必利一水合物、兰索拉唑、盐酸 tamsulosin、mofafinil、阿齐红霉素、克红霉素、来曲唑、盐酸特比萘芬、马来酸 rosiglitazone、双氯芬酸钠、盐酸洛美沙星、盐酸 tirofiban、替米沙坦、地西泮、氯雷他定、柠檬酸托瑞米芬、沙利度胺、地列前列酮、盐酸甲氟喹、群多普利、盐酸米托蒽醌、维 A 酸、依托度酸、醋酸曲安西龙、雌二醇、熊去氧胆酸二醇、甲磺酸那非那韦、印地那韦、二丙酸倍氯米松、噁丙嗪、氟他胺、法莫替丁、硝苯吡啶、泼尼松、头孢呋辛、劳拉西泮、地高辛、洛伐他汀、灰黄霉素、蔡普生、布洛芬、异维 A 酸、柠檬酸它莫西芬、尼莫地平、胺碘酮和阿普唑仑所组成的组。

15. 权利要求 8 所述的组合物，其中的药物是水溶性的。

16. 权利要求 15 所述的组合物，其中的药物选自由头孢曲松、酮康唑、头孢他啶、噁丙嗪、沙丁胺醇硫酸盐、伐昔洛韦、尿促卵泡素、法昔洛韦、氟他胺、依那普利、甲福明、伊曲康唑、丁螺环酮、加巴喷丁、福辛普利、曲马朵、阿卡波糖、芬拉西泮、促卵泡激素、格列吡嗪、奥美拉唑、氟西汀、赖诺普利、盐酸左咪唑、左氟沙星、zafirlukast、干扰素、生长激素、白介素、促红细胞生成素、粒细胞刺激因子、尼唑替丁、安非他酮、培哚普利、erbumine、腺苷、阿仑膦酸钠、前列地尔、贝那普利、倍他洛尔、硫酸博来霉素、右芬氟拉明、地尔硫卓、芬太尼、氟卡尼、吉西他滨、醋酸 glatiramer、格兰西龙、拉米夫定、mangafodipir 三钠、氨基水杨酸、富马酸美托洛尔、甲硝唑、米格列脲、莫西普利、monteleukast、醋酸奥曲肽、olopatadine、

paricalcitol、生长激素、琥珀酸舒马坦、他克林、维拉帕米、蔡丁美酮、曲伐沙星、dolasetron、齐多夫定、非那司提、妥布霉素、伊拉地平、tolcapone、伊诺肝素、氟康唑、兰索拉唑、特比萘芬、昂米酸盐、二脱氧肌苷、双氯芬酸、西沙必利、文拉法星、曲格列酮、氟伐他停、洛沙坦、imiglucerase、donepezil、奥兰氮平、缬沙坦、非索那汀、降钙素和异丙托铵所组成的组。

17. 权利要求 8 所述的组合物，其中的基质还包括选自由亲水聚合物、糖、等渗剂、PEG 化的赋形剂及其组合所组成的组中的一种赋形剂。

18. 权利要求 8 所述的组合物，其中微粒的平均直径在 0.01-5 微米之间。

19. 权利要求 18 所述的组合物，其中微粒的平均直径在 1-5 微米之间。

20. 权利要求 8 所述的组合物，其中的微粒悬浮于适于注射给药的水溶液中。

21. 权利要求 8 所述的组合物，其中的基质被加工成适于口服给药的片剂或胶囊。

22. 权利要求 8 所述的组合物，其中的基质形成适于阴道或直肠给药的栓剂。

23. 权利要求 8 所述的组合物，其中的基质是适于肺部给药的干粉末形式。

24. 一种药物组合物在制备向患者给药的制剂中的应用，所述药

物组合物含有由润湿剂和治疗或预防有效量的药物微粒形成的多孔基质，所述多孔基质由以下步骤制备：

- (a) 在一种有机挥发性溶剂中溶解药物形成药物溶液；
- (b) 将至少一种挥发性固体造孔剂与药物溶液混合形成含有造孔剂的乳状液、悬浮液或第二溶液；
- (c) 将至少一种湿润剂加入乳状液、悬浮液或第二溶液中；
- (d) 从乳状液、悬浮液或第二溶液中除去挥发性溶剂和造孔剂，获得药物的多孔基质；

其中微粒的平均直径在 0.01-5 微米之间，总表面积高于 0.5 平方米/毫升，以及其中干燥的多孔基质是干粉末的形式。

25. 权利要求 24 所述的应用，其中的制剂适于通过选自由注射、粘膜、口服和局部给药所组成的组的途径给药。

26. 权利要求 25 所述的应用，其中的注射途径选自由静脉内、动脉内、心脏内、膜内、骨内、关节内、滑膜内、皮内、皮下和肌肉内给药所组成的组。

27. 权利要求 25 所述的应用，其中的粘膜途径选自由肺部、口腔、舌下、鼻内、直肠和阴道给药所组成的组。

28. 权利要求 24 所述的应用，其中的制剂适于眼内或结膜内给药。

29. 权利要求 24 所述的应用，其中的制剂适于颅内、病变组织内或瘤内给药。

30. 权利要求 24 所述的应用，其中的制剂是适于注射给药的水溶液。

多孔药物基质及其制造方法

5 发明背景

本发明总体上涉及药物，特别是具有低溶解度药物的制剂，更具体来讲，涉及制造此类药物的制剂以增强其溶解速率的方法。

10 给药后，药物在水性体液中的不良溶解可能会限制药物的生物利用度。因此该限速步骤对于快速地达到具有疗效的药物水平是关键的。

肠胃外给用溶解不好的药物的传统方法包括使用大量的水稀释剂、增溶剂、清洁剂、非水溶剂或非生理性 pH 溶液。然而这些制剂
15 能够增加药物组合物的全身毒性或损害给药部位的身体组织。

例如，紫杉醇是一种被证明具有细胞毒素和抗肿瘤活性的天然产物。但当还不确定其是否具有巨大的治疗潜力时，紫杉醇作为一种治疗药剂具有一些与患者相关的缺点。这些缺点部分是来源于其在水中
20 极低的溶解度，这使得很难提供合适的剂量形式。由于紫杉醇在水中具有较差的溶解性，目前核准的(美国 FDA)临床制剂含有 6m 克/毫升的紫杉醇在 50% 聚氧乙基化的蓖麻油(CREMOPHOREL™)和 50% 无水乙醇中的溶液。美国医院药学学报(Am. J. Hosp. Pharm.), 48: 1520-24(1991)。在某些情况下，会发生与用于补偿紫杉醇在水中的低溶解
25 度而结合给用的 CREMOPHOR™有关的严重反应，包括超敏性。由于商品紫杉醇制剂会出现超敏性反应，并且紫杉醇有在病人血液中之发生沉淀的可能性，因此该制剂必须在几个小时内注入。另外，在注入之前，病人必须用类固醇和抗组胺剂预选治疗。由于发生 CREMOPHOR™有关的超敏性，对紫杉醇作为一种有希望的抗肿瘤药的不断认可，以及
30 令人讨厌地必须在几个小时内注入紫杉醇，因此仍然需要开发改进

的紫杉醇制剂，可以作为药丸注射给用。类似地，以药丸注射给用紫杉萜而不是象目前的方法那样将药物溶解在 100% 的聚山梨醇酯 80 中后注入具有优势。

5 其它肠胃外给用溶解性不好的药物的方法集中在药物本身的物理形式。由于药物粒子的溶解速率与其可用来与在给药部位或吸收部位的含水介质接触的表面积直接相关，因此已经开发了制备纳米微粒形式的药物的方法，力图使其表面积最大化，例如在授予 De Castro 的美国专利 5,534,270 和授予 Wong 的美国专利 5,587,143 中的描述。但是，纳米微粒可能很难制造，并且由于纳米微粒有絮凝或聚集的倾向，特别是微粒上不存在吸附或包被的表面改性剂时，很难使其保持稳定形式。另外，通常用于纳米化的研磨或湿磨技术可能也不理想，因为仅处理一批可能就得花几天的时间，大规模的碾磨或研磨处理可能很困难和/或昂贵，该过程也难于在无菌状态下进行，并且难以除去脱落
10 到产品中的研磨介质。
15

 其它旨在增强溶解速率的努力集中在将药物制成在一种可水溶的或可生物降解的基质中的分散体给药，通常是以聚合的微粒形式。例如，据报道通过将地塞米松夹在通过喷雾干燥制造的脱乙酰几丁质微粒
20 球体中，可以改善其溶解速率(Genta 等，S.T.P.药物科学(Pharma Sciences)5(3): 202-07(1995))。同样地，其它文献报道通过将一种溶解性不好的药物粉末与一种据称能使药物的表面亲水的、水溶性的明胶混合增大其溶解度(Imai 等，药物药理学学报(J.Pharm.Pharmacol.)，42: 615-19(1990))。
25

 有关的努力旨在形成低溶解度药物的较大的、多孔基质。例如，Roland & Paeratakul， “水不溶性药物的球形聚集体”，药物科学学报(J.Pharma.Sci.)，78(11): 964-67(1989)公开了制备低溶解度药物含量最高达 98% 的小球，其中小球具有多孔的内部结构。但是，如此大的小球并不适合于肠胃外给用，而且小球比更小的微粒表面积小且溶解速
30

率低。

因此，本发明的一个目的是提供增大药物，特别是具有低水溶性药物的溶解速率的组合物，并提供制造此种组合物的方法。

5

本发明的另一个目的是提供以适于通过多种途径，包括但不限于肠胃外、粘膜、口服和局部给用的制剂形式的、增强了药物，特别是低水溶性药物的溶解性的组合物，以产生局部、区域或全身效果。

10

本发明的另一个目的是提供以适于通过多种途径，包括但不限于肠胃外、粘膜、口服和局部给用的制剂形式的、增强了紫杉醇的溶解性的组合物，以产生局部、区域或全身效果。

15

本发明还有一个目的是提供不含目前商业品制剂中必须存在的增溶剂的紫杉醇或紫杉萜的组合物。

本发明的另外一个目的是提供以药丸注射而不是通过注入给用的组合物，特别是紫杉醇或紫杉萜。

20

发明概述

25

以多孔基质形式提供药物，其中当基质与含水介质接触时，药物的溶解速率增大。在一个优选实施方案中，以多孔基质形式提供具有较低水溶性的药物，当基质与含水介质接触时，多孔基质形成微粒。当带有低水溶性药物的多孔基质与含水介质接触时，就会产生平均直径在约 0.01-5 μ m 之间、总表面积大于约 0.5 平方米/毫升的微粒。优选干燥的多孔基质是干粉的形式，具有小于或等于 1.0 克/毫升的 TAP 密度。

30

在一个优选实施方案中，药物为紫杉碱(taxane)。例如，紫杉醇或紫杉萜可以以多孔基质的形式提供，当基质与含水介质接触时，形

成药物的纳米粒子和微粒。

5 优选包含药物的多孔基质通过包括以下步骤的方法制备：(i)将药物溶解在一种挥发性溶剂中，形成药物溶液，(ii)将至少一种造孔剂与药物溶液混合，形成乳状液、悬浮液或第二溶液，和(iii)从乳状液、悬浮液或第二溶液中除去挥发性溶剂和造孔剂，形成药物的干燥的、多孔基质。所获得的多孔基质与药物的非多孔基质形式相比，对病人给用后的溶解速率更快。造孔剂可以是不与药物溶剂混溶的挥发性液体或挥发性固体化合物，优选一种挥发性盐。如果造孔剂是液体，则该试剂被药物溶液乳化。如果造孔剂为固体，则该试剂(i)溶于药物溶液，(ii)溶于不与药物溶液混溶的溶剂中，然后被药物溶液乳化，或(iii)以固体颗粒在药物溶液中悬浮。或者，可以将亲水赋形剂、湿润剂和/或等渗剂(tonicity agent)加入到药物溶剂、造孔剂溶剂或二者中。然后处理造孔剂在药物溶液中形成的溶液、乳状液或悬浮液，除去药物溶剂和造孔剂，以及任何造孔剂溶剂。在一个优选实施方案中，使用喷雾干燥法，然后选择性地进行冻干、流化床干燥或真空干燥除去溶剂和造孔剂。

20 在一个优选实施方案中，使用含水介质再生多孔药物基质，并经肠胃外如肌肉内、皮下或静脉内给药。作为选择，多孔药物基质可以使用标准技术进一步加工成用于口服给药的片剂或胶囊或直肠栓剂，使用一种干粉吸入器输送以进行肺部给药，或混合/加工成用于局部给药的乳膏或药膏。

25 当药物，如紫杉醇通常必须注入以避免药物沉淀时，多孔药物基质制剂的一个优点是可以作为药丸给药。通过避免药物在体内沉淀，制剂也可以通过动脉内、静脉内、局部、头颅内、鞘内，或如果合适直接进入肿瘤给药。另一个优点是制剂可以减少的体积给药。

30 在一个实施方案中，基质还包括一种药物的 PEG 化的赋形剂，

如 PEG 化的磷脂。PEG 化的赋形剂使药物免于被巨噬细胞摄取，这延长了药物的半衰期或增大了药物的生物利用度。

附图简述

5 图 1 为未形成制剂的强的松和处于多孔基质形式的强的松在体外的溶解速率曲线(溶解百分比对时间)。

图 2 为未形成制剂的灰黄霉素和处于多孔基质形式的灰黄霉素在体外的溶解速率曲线(溶解百分比对时间)。

10 图 3 为未形成制剂的硝苯吡啶和处于多孔基质形式的硝苯吡啶在体外的溶解速率曲线(溶解百分比对时间)。

图 4 为未形成制剂的萘普生和处于多孔基质形式的萘普生在体外的溶解速率曲线(溶解百分比对时间)。

图 5 为未形成制剂的紫杉醇和处于多孔基质形式的紫杉醇在体外的溶解速率曲线(溶解百分比对时间)。

15 图 6 为不同的多孔基质形式的硝苯吡啶在体外的溶解速率曲线(溶解百分比对时间)。

图 7 为不同的多孔基质形式的灰黄霉素在体外的溶解速率曲线(溶解百分比对时间)。

20 图 8 为在狗体内通过静脉给用再生的硝苯吡啶后，硝苯吡啶的血浆浓度对时间的曲线。

图 9 表示紫杉碱化合物，包括紫杉醇和紫杉萜的化学结构。

发明的详细说明

25 药物的溶解速率可以通过将药物制成多孔基质形式而提高，实质上是增大了药物在药物组合物的给用部位可与含水的生物流体接触的表面积。制造药物多孔基质的方法包括以下步骤：(a)将药物溶解在一种挥发性溶剂中，形成药物溶液，(b)将至少一种造孔剂与药物溶液混合，形成乳状液、悬浮液或第二溶液，和(c)从乳状液、悬浮液或第二溶液中除去挥发性溶剂和造孔剂，产生药物的多孔基质。

30

在一个优选实施方案中，提供分别不含 CREMOPHOR™或聚山梨醇酯 80 增溶剂的紫杉醇或紫杉萜的药物组合物，其中药物组合物可以药丸的形式给用。该组合物为多孔的干燥粉末，在加入含水介质时，就会形成药物的纳米颗粒或微粒的悬浮液。

5

I. 药物基质组合物

多孔的药物基质中药物的含量至少为 1-95 重量%，优选至少为约 10 重量%，更优选为约 10-70 重量之前。基质中还可以包含亲水赋形剂如水溶性的聚合物或糖、湿润剂如表面活性剂和等渗剂。

10

药物基质的形式(干粉)对溶解速率十分关键。基质必须包含药物的微粒，优选其平均直径为约 0.01-5 μm 之间，更优选为约 0.1-5 μm 之间。在一个实施方案中，微粒的平均直径为约 1-5 μm 之间。典型的干粉形式的多孔基质中所包含的微粒的平均总表面积为 0.5 平方米/毫升或以上，优选为 0.9 平方米/毫升或以上。微粒的总表面积值可以使用标准库耳特颗粒计数器(Coulter Counter)设备和技术测定。

15

药物基质的孔必须足够多，以保证当与含水介质接触时产生具有这些参数的微粒。用于表征药物基质的孔隙度的量度单位为干燥的多孔基质(干粉)的堆积密度或跨轴压力(“TAP”)密度和干燥的多孔基质的总表面积(内表面积与外表面积之和)。优选 TAP 密度小于或等于 1.0 克/毫升，更优选小于 0.8 克/毫升。由密度表征的基质的此种水平的孔隙度提供了促进干燥的多孔基质的湿润并增大药物的溶解度的足够的表面积。多孔基质的总表面积可以通过例如 BET 表面积分析进行测量。在一些实施方案中，优选多孔基质的总表面积大于 0.1 m^2/g ，更优选大于或等于 0.2 m^2/g 。此种水平的总表面积提供了促进干燥的多孔基质的湿润并增大药物溶解性的足够的表面积。

20

25

1. 药物

30

有多种药物可用在本文描述的方法和组合物中。在一个优选实施

方案中，药物为低水溶性的药物。本文使用的术语“低水溶性”是指药物在接近生理温度和 pH 的条件下，药物在含水介质中的溶解度小于约 10m 克/毫升，优选小于约 5m 克/毫升。本文使用的术语“药物”是指在体内提供治疗、诊断或预防效果的化学或生物分子。特别优选的药物类别为紫杉碱。

(i)紫杉碱

紫杉碱为稳定细胞微管的抗癌细胞毒素。可用在本文所述的组合物和方法的紫杉碱化合物包括紫杉醇和紫杉萜，及其具有抗癌或抗血管由来活性的天然或合成类似物。紫杉醇和紫杉萜具有显著的活性，并且其一种或两种已广泛用作治疗进行性乳腺癌、肺癌和卵巢癌的组分。紫杉醇最近已经在美国被批准用于早期阳性瘤乳腺癌的辅助治疗。图 9 中表示了紫杉碱，包括紫杉醇和紫杉萜的化学结构。

(ii)其它药物

预期用于本文所述的组合物中的其它药物包括以下类别和实例的药物以及这些药物的可选择形式，如选择的盐形式、自由酸形式、自由碱形式和水合物形式：

镇痛剂/退热剂(如阿斯匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、萘普生钠、丁丙诺啡、盐酸丙氧芬、萘磺酸丙氧芬、盐酸杜冷丁、盐酸二氢吗啡酮、吗啡、羟考酮、可待因、重酒石酸二氢可待因、喷他佐辛、重酒石酸氢可酮、左诺啡、二氟尼柳、三乙醇胺水杨酸盐、盐酸纳布啡、甲芬那酸、布托诺啡、胆碱水杨酸盐、布他比妥、苯托沙敏柠檬酸盐、苯海拉明柠檬酸盐、盐酸甲氧异丁嗪和甲丙氨酯)；

平喘药(如酮替芬和曲萆诺)；

抗生素(如新霉素、链霉素、氯霉素、头孢霉素、氨苄西林、青霉素、四环素和环丙氟哌酸)；

抗抑郁剂(如奈福泮、和奥昔哌汀、多塞平、阿莫沙平、曲唑酮、阿米替林、马普替林、苯乙肼、地昔帕明、去甲替林、反苯环丙胺、氟西汀、多塞平、米帕明、双羟萘酸丙咪嗪、异卡波肼、曲米帕明和

普罗替林);

抗糖尿病药剂(例如缩二脲和磺脲衍生物);

杀真菌剂(例如灰黄霉素、酮康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、制霉菌素和克念珠菌素);

- 5 抗高血压药剂(例如蔡心安、普罗帕酮、oxyprenolol、硝苯吡啶、降压平、咪噻芬、酚苄明、盐酸帕吉林、地舍平、二氮嗪、硫酸胍乙啶、米诺地尔、瑞西那明、硝普钠、萝芙木蛇根碱、阿舍西隆和酚妥拉明);

- 10 消炎药(例如(非甾族的)吲哚美辛、酮洛芬、氟比洛芬、蔡普生、布洛芬、雷米那酮、吡罗昔康, (甾族的)可的松、地塞米松、氟扎可特、celecoxib、rofecoxib、氢化可的松、泼尼松龙和泼尼松);

- 15 抗肿瘤药(例如环磷酰胺、放线菌素、博米霉素、柔红霉素、阿霉素、表柔比星、丝裂霉素、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、卡铂、卡莫司汀(BCNU)、甲基-1-洛莫司汀、顺铂、依托泊甙、喜树碱及其衍生物、胆甾醇对苯乙酸氮芥、长春碱、长春新碱、他莫昔芬和哌泊舒凡);

抗焦虑剂(例如劳拉西泮、丁螺环酮、普拉西泮、氯氮草、奥沙西泮、氯氮草二钾、地西泮、双羟萘酸羟嗪、盐酸羟嗪、阿普唑仑、氟哌利多、哈拉西泮、氯美扎酮和丹曲林);

- 20 免疫抑制药剂(例如环孢菌素、硫唑嘌呤、咪唑立宾和 FK506(免疫抑制剂));

抗偏头痛药剂(例如麦角异胺、蔡心安、半乳糖二酸甲异辛烯胺和氯醛比林);

镇静剂/催眠药(例如巴比妥类如戊巴比妥和司可巴比妥; 和苯并二氮草类如盐酸氟西泮、三唑仑和咪达唑仑);

- 25 抗心绞痛药剂(例如 β -肾上腺素阻断剂; 钙通道阻断剂如硝苯吡啶和地尔硫草; 和硝酸酯如硝酸甘油、硝酸异山梨醇酯、季戊四醇四硝酸酯和赤藓醇四硝酸酯);

- 30 抗精神病药剂(例如氟哌啶醇、琥珀酸洛沙平、盐酸洛沙平、硫利达嗪、盐酸硫利达嗪、替沃噻吨、氟奋乃静、氟奋乃静癸酸酯、氟奋乃静庚酸酯、三氟拉嗪、氯丙嗪、奋乃静、枸橼酸锂和丙氯拉嗪);

- 抗躁狂药剂(例如碳酸锂);
- 抗心律失常药剂(例如溴西铵托西酸盐、艾司洛尔、维拉帕米、胺碘酮、恩卡尼、地高辛、洋地黄毒甙、美西律、磷酸丙吡胺、普鲁卡因胺、硫酸奎尼丁、葡萄糖酸奎尼丁、奎尼丁聚半乳糖醛酸盐、醋酸氟卡尼、妥卡尼和利多卡因);
- 5 抗关节炎药剂(例如保泰松、舒林酸、青霉胺、双水杨酯、吲罗昔康、硫唑嘌呤、吲哚美辛、甲氯灭酸盐、金硫丁二钠、酮洛芬、金诺芬、金硫葡萄糖和甲苯酰吡酸钠);
- 抗痛风药剂(例如秋水仙碱和别嘌呤);
- 10 抗凝血剂(例如肝素、肝素钠和苄丙酮香豆素钠);
- 血栓溶解剂(例如尿激酶、链激酶和阿克伐司);
- 抗纤维蛋白溶解剂(例如氨基己酸);
- 血液流变药剂(例如己酮可可碱);
- 抗血小板药剂(例如阿斯匹林);
- 15 抗惊厥药剂(例如丙戊酸、双丙戊酸钠、苯妥英、苯妥英钠、氯硝西洋、扑米酮、苯巴比妥、卡马西平、异戊巴比妥钠、甲琥胺、美沙比妥、甲苯比妥、美芬妥英、苯琥胺、甲乙双酮、乙苯妥英、苯乙酰脲、司可巴比妥钠、氯氮草二钾和三甲双酮);
- 抗帕金森氏症药剂(例如乙琥胺);
- 20 抗组胺药剂/止痒剂(例如羟嗪、苯海拉明、氯苯那敏、马来酸溴苯那敏、盐酸赛庚啶、特非那定、富马酸氯马斯汀、曲普利啶、卡比沙明、二苯拉林、苯茚胺、阿扎他定、曲吡那敏、马来酸右氯苯那敏和甲地嗪);
- 钙代谢调节药剂(例如降钙素和甲状旁腺激素);
- 25 抗菌剂(例如硫酸阿米卡星、氨基糖苷、氯霉素、氯霉素棕榈酸酯、环丙氟哌酸、克林霉素、克林霉素棕榈酸酯、克林霉素磷酸酯、甲硝唑、盐酸甲硝唑、硫酸庆大霉素、盐酸林可霉素、硫酸妥布霉素、盐酸万古霉素、硫酸多粘菌素 B、多粘菌素 E 甲磺酸钠和硫酸多粘菌素 E);
- 30 抗病毒药剂(例如干扰素 α 、 β 或 γ 、齐多夫定、盐酸金钢烷胺、利

巴韦林和阿昔洛韦);

- 5 抗微生物药剂(例如头孢菌素如头孢唑林钠、头孢拉定、头孢克洛、头孢吡硫钠、头孢唑肟钠、头孢哌酮钠、头孢替坦二钠、头孢呋辛 c zaotil、头孢氨噻肟钠、头孢羟氨苄一水合物、头孢氨苄、头孢噻吩钠、盐酸头孢氨苄一水合物、头孢孟多酯钠、头孢西丁钠、头孢尼西钠、头孢雷特、头孢三嗪钠、头孢他啶、头孢羟氨苄、头孢拉定和头孢呋辛钠; 青霉素类如氨苄西林、阿莫西林、苄星青霉素 G、环青霉素、氨苄西林钠、青霉素 G 钾、青霉素 V 钾、哌拉西林钠、苯唑西林钠、盐酸巴氨西林、邻氯青霉素钠、羧噻吩青霉素钠、阿洛西林钠、羧苄青霉素钠、普鲁卡因青霉素 G、甲氧苄青霉素钠和萘夫西林钠; 红霉素如红霉素琥乙酯、红霉素、无味红霉素、乳糖醛酸红霉素、红霉素硬脂酸酯和红霉素乙基琥珀酸酯; 以及四环素类如盐酸四环素、盐酸强力霉素和盐酸二甲胺四环素、阿齐红霉素、克红霉素);
- 10

抗感染药物(例如粒-巨噬细胞集落刺激因子);

- 15 支气管扩张药剂(例如拟交感神经药物如盐酸肾上腺素、硫酸奥西那林、硫酸特布他林、乙基异丙肾上腺素、甲磺酸乙基异丙肾上腺素、盐酸乙基异丙肾上腺素、沙丁胺醇硫酸酯、沙丁胺醇、甲磺酸比托特罗、盐酸异丙肾上腺素、硫酸特布他林、重酒石酸肾上腺素、硫酸奥西那林、肾上腺素和重酒石酸肾上腺素; 抗胆碱能药剂如异丙托溴铵; 黄嘌呤如氨茶碱、双羟丙茶碱、硫酸奥西那林和氨茶碱; 肥大细胞稳定剂如色甘酸钠; 皮质类固醇吸入剂如二丙酸倍氯米松(BDP)和二丙酸倍氯米松一水合物; 沙丁胺醇; 异丙托溴铵; 布地奈德; 酮替芬; 沙美特罗; xinafoate; 硫酸特布他林; 曲安西龙; 茶碱; 奈多罗米钠; 硫酸奥西那林; 沙丁胺醇; 氟尼缩松; 丙酸氟替卡松;
- 20

- 25 甾族化合物和激素(例如雄激素如达那唑、环戊丙酸睾酮、氟甲睾酮、乙睾酮(ethyltestosterone)、庚酸睾酮、甲睾酮、氟甲睾酮和环戊丙酸睾酮; 雌激素如雌二醇、硫酸雌酮哌嗪和结合雌激素; 孕酮如醋酸甲羟孕酮和醋酸炔诺酮; 皮质类固醇如曲安西龙、倍他米松、倍他米松磷酸酯钠、地塞米松、磷酸钠地塞米松、乙炔地塞米松、泼尼松、醋酸甲强龙悬浮液、曲安奈德、甲泼尼龙、强的松龙磷酸钠、琥钠甲
- 30

强龙、琥钠氢可松、己曲安奈德、氢化可的松、氢化可的松环戊丙酸酯、泼尼松龙、醋酸氟氢可松、醋酸帕拉米松、强的松叔丁乙酯、强的松龙醋酸酯、强的松龙磷酸钠和琥钠氢可松；和甲状腺激素如左甲状腺素钠)；

5 降血糖药剂(例如人体胰岛素、纯化的牛胰胰岛素、纯化的猪胰胰岛素、格列本脲、氯磺丙脲、格列吡嗪、甲苯磺丁脲和扫妥拉磺脲)；

降血脂药剂(例如氯贝特、右甲状腺素钠、普罗布考、普伐他汀、阿伐他汀、洛伐他汀和烟酸)；

10 蛋白质(例如脱氧核糖核酸酶、藻酸酶、超氧化物歧化酶和脂肪酶)；

核酸(例如编码任何药学上有用的蛋白质，包括本文所述的任何蛋白质的同义或反义核酸)；

红血球生成刺激试剂(例如促红细胞生成素)；

抗溃疡药/抗反流试剂(例如法莫丁、甲氰咪胍和盐酸雷尼替丁)；

15 止吐药/抗呕药(例如盐酸美克洛嗪、大麻隆、甲哌氯丙嗪、茶苯海明、盐酸异丙嗪、硫乙拉嗪和东莨菪碱)；

油溶性维生素(例如维生素 A、D、E、K 等)；

 以及其它药物如米托坦、卤代亚硝基脲(halonitrosoureas)、蒽环霉素(anthrocyclines)和椭圆玫瑰树碱。对这些及其它有用的药物类别的描述和每一类中各类药物的列表可以在 Martindale 的《药典增刊》(The Extra Pharmacopoeia)，第 30 版(The Pharmaceutical Press，London,1993)中找到。

20

 其它可用于本文所述的组合物和方法的药物例子包括头孢曲松、
25 酮康唑、头孢他啶、噁丙嗪、沙丁胺醇、伐昔洛韦、尿促卵泡素、法
 昔洛韦、氟他胺、依那普利、甲福明(mefformin)、伊曲康唑、丁螺环
 酮、加巴喷丁、福辛普利、曲马朵、阿卡波糖、芬拉西泮、促卵泡激
 素、格列吡嗪、奥美拉唑、氟西汀、赖诺普利、盐酸左咪唑(tramsdol)、
 左氟沙星、zafirlukast、干扰素、生长激素、白介素、促红细胞生成素、
30 粒细胞刺激因子、尼唑替丁、安非他酮、培哌普利、erbumine、腺苷、

阿仑膦酸钠、前列地尔、贝那普利、倍他洛尔、硫酸博来霉素、右芬
氟拉明、地尔硫草、芬太尼、氟卡尼、吉西他滨、醋酸 glatiramer、格
兰西龙、拉米夫定、mangafodipir 三钠、氨基水杨酸、富马酸美托洛
尔、甲硝唑、米格列脲、莫西普利、monteleukast、醋酸奥曲肽、
5 olopatadine、paricalcitol、生长激素、琥珀酸舒马坦、他克林、维拉帕
米、萘丁美酮、曲伐沙星、dolasetron、齐多夫定、非那司提、妥布霉
素、伊拉地平、tolcapone、伊诺肝素、氟康唑、兰索拉唑、特比萘芬、
昂米酸盐、二脱氧肌苷、双氯芬酸、西沙必利、文拉法星、曲格列酮、
氟伐他停、洛沙坦、imiglucerase、donepezil、奥兰氮平、缬沙坦、非
10 索那汀、降钙素和异丙托溴铵。这些药物通常被认为是水溶性的。

优选的药物包括沙丁胺醇或硫酸沙丁胺醇、adapalene、布地奈德、
甲磺酸多沙唑嗪、糠酸莫米松、熊去氧胆酸二醇(ursodiol)、两性霉素、
马来酸依那普利、非洛地平、盐酸奈法唑酮、valrubicin、阿苯达唑、
15 结合雌激素、甲羟孕酮醋酸酯、盐酸尼卡地平、酒石酸唑吡坦、氨氯
地平苯磺酸盐、炔雌醇、奥美拉唑、rubitecan、氨氯地平苯磺酸盐、
盐酸贝那普利、依托度酸、盐酸帕罗西汀、阿托喹酮、非洛地平、
podofilox、paricalcitol、二丙酸倍他米松、芬太尼、普拉克索二盐酸
盐、维生素 D₃ 和相关的类似物、非那司提、富马酸 quetiapine、前列
20 地尔、坎地沙坦、cilexetil、氟康唑、利托那韦、白消安、卡马西平、
氟马西尼、利螺环酮、卡马西平(carbamazepine)、卡比多巴、左旋多
巴、更昔洛韦、沙奎那韦、安泼那韦、卡铂、格列本脲、盐酸舍曲林、
rofecoxib、卡维地洛、丙酯卤倍他索、柠檬酸 sildenafil、celecoxib、
尿嘧啶酮、咪喹莫特、西伐他停、西酞普兰、环丙氟哌酸、盐酸依立替
25 康、斯帕沙星、efavirenz、西沙必利一水合物、兰索拉唑、盐酸
tamsulosin、mofafinil、阿齐红霉素、克红霉素、来曲唑、盐酸特比萘
芬、马来酸 rosiglitazone、双氯芬酸钠、盐酸洛美沙星、盐酸 tirofiban、
替米沙坦、地西洋、氯雷他定、柠檬酸托瑞米芬、沙利度胺、地列前
列酮、盐酸甲氟喹、群多普利、紫杉萜、盐酸米托蒽醌、维 A 酸、依
30 托度酸、醋酸曲安西龙、雌二醇、熊去氧胆酸二醇、甲磺酸钠非那韦、

印地那韦、二丙酸倍氯米松、噁丙嗪、氟他胺、法莫替丁、硝苯吡啶、泼尼松、头孢呋辛、劳拉西泮、地高辛、洛伐他汀、灰黄霉素、萘普生、布洛芬、异维 A 酸、柠檬酸它莫西芬、尼莫地平、胺碘酮和阿普唑仑。

5

2. 赋形剂

基质可以包含亲水赋形剂如水溶性聚合物或糖类，它们可以充当填充剂或湿润剂；湿润剂如表面活性剂或糖类；和等渗剂。一旦与含水介质接触，水就会穿透高度多孔性基质，而溶解基质中的水溶性赋形剂。对于低水溶性的药物，保持药物颗粒在含水介质中处于悬浮状态。所得的低水溶性药物微粒的总表面积相对于未加工的药物有所增加，并且药物的溶解速率增大。

10

本领域的技术人员能够根据多种因素，如待给用的药物、给用途径、剂量和优选的溶解速率，选择用于药物基质组合物中的合适的赋形剂。例如，赋形剂可以充当填充剂、释放调节剂、湿润剂、等渗剂或其结合。优选的赋形剂包括亲水聚合物、湿润剂和糖。基于药物基质的重量，赋形剂在药物基质中的含量小于约 95%，更优选小于约 80%。

15

20

在制造基质的过程中，可以往药物溶液、造孔剂或二者中加入亲水赋形剂、湿润剂和等渗剂。

(i)亲水聚合物

可以用于本文所述的基质中的聚合物包括合成的和天然聚合物，即可以是非生物降解的也可以是可生物降解的。有代表性的合成聚合物包括聚乙二醇(“PEG”)、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸酯、聚赖氨酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚环氧乙烷和聚乙基噻唑啉。有代表性的天然聚合物包括白蛋白、藻酸盐、明胶、阿拉伯树胶、脱乙酰几丁质、纤维素葡聚糖、水溶性聚蔗糖、淀粉、羟乙基纤维素、

25

30

羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、透明质酸、羧乙基纤维素、羧甲基纤维素、脱乙酰的几丁质、硫酸葡聚糖及其衍生物。优选的亲水聚合物包括 PEG、聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素。

5

选定的用于特殊的药物基质制剂中的亲水聚合物基于多种因素，如聚合物的分子量、聚合物的亲水性和聚合物的固有粘度。亲水聚合物可以用作填充剂或湿润剂。

10

(ii)糖

可以用于药物基质中的有代表性的糖包括甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、葡糖醇、半乳糖醇、纤维醇、阿拉伯糖醇、阿糖醇、半乳糖醇、艾杜糖醇、蒜糖醇、果糖、山梨糖、葡萄糖、木糖、海藻糖、阿洛糖、右旋糖、阿草糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔罗糖、核糖、阿拉伯糖、木糖、来苏糖、蔗糖、麦芽糖、乳糖、乳果糖、岩藻糖、鼠李糖、松三糖、麦芽三糖和棉子糖。优选的糖包括甘露醇、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、海藻糖、葡萄糖，并且如果经肠胃外给药，糖可以被调节以提供重量克分子渗透浓度，或者使在基质内使多孔药物基质或药物微粒湿润。

20

(iii)湿润剂

湿润剂可以用来促进水进入基质中，并且为促进溶解，将药物颗粒湿润。有代表性的湿润剂的例子包括明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、金合欢胶、胆固醇、黄芪胶、硬脂酸、氯化苄烷铵、硬脂酸钙、甘油单硬脂酸酯、十六醇十八醇混合物、聚丙托醇乳化蜡、山梨糖醇酐、聚氧乙烯烷基醚(例如聚乙二醇醚如聚丙托醇 1000)、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如 TWEEN™系列)、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸酯、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶纤维素、硅酸

30

铝镁、三乙醇胺、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。四丁酚醛(一种非离子型的烷基芳基聚醚醇型液体聚合物,也称为四丁酚醛(superinone)或屈立通(triton))是另一种有用的湿润剂。这些湿润剂中的大部分为已知的药用赋形剂,并在由美国医药协会(American Pharmaceutical Association)和英国医药协会(The Pharmaceutical Society of Great Britain)联合出版的《药用赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients)(药物出版社(The Pharmaceutical Press), 1986)中有详细描述。

10 优选的湿润剂包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、四丁酚醛、泊咯沙姆如 PLURONIC™F68、F127 和 F108, 其为环氧乙烷和环氧丙烷的封端共聚物, 和 polyamines 如 TETRONIC™908, 其是衍生自环氧丙烷和环氧乙烷对乙二胺的连续加成的四官能团封端共聚物(可从 BASF 公司购买)、葡聚糖、卵磷脂、磺基丁二酸钠的二烷基酯如
15 AEROSOL™OT, 其是磺基丁二酸钠的二辛酯(可从美国 Cyanimid 公司购买)、DUPONOL™P, 其为十二烷基硫酸钠(可从 Dupont 公司购买)、TRITON™X-200, 其为烷基芳基聚醚磺酸酯(可从罗姆和哈斯公司购买)、TWEENT™20 和 TWEENT™80, 其为聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(可从 ICI 特种化学品公司购买)、Carbowax 3550 和 934, 其为
20 聚乙二醇(可从联合碳化物(Union Carbide)公司购买)、Crodesta F-110, 其为蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物和 Crodesta SL-40(均可从 Croda 公司购买)和 SA90HCO, 其为 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ 。

25 发现特别有用的湿润剂包括 Tetronic 908、Tweens、Pluronic F-68 和聚乙烯吡咯烷酮。其它有用的湿润剂包括癸酰基-N-甲基葡酰胺; 正癸基-β-D-吡喃型葡萄糖苷; 正癸基-β-D-吡喃型麦芽糖苷; 正十二烷基-β-D-吡喃型葡萄糖苷; 正十二烷基-β-D-麦芽糖苷; 庚酰基-N-甲基葡酰胺; 正庚基-β-D-吡喃型葡萄糖苷; 正庚基-β-D-硫代葡萄糖苷;
30 正己基-β-D-吡喃型葡萄糖苷; 壬基-N-甲基葡酰胺; 正壬酰基-β-D-吡

喃型葡萄糖苷；辛酰基-N-甲基葡酰胺；正辛基-β-D-吡喃型葡萄糖苷；和辛基-β-D-吡喃型硫代葡萄糖苷。另一种优选的湿润剂为对异壬基苯氧基聚缩水甘油，也称为 Olin-10G 或表面活性剂 10-G(可购买 Olin Chemicals 公司的 10G 产品)。可以将两种或多种湿润剂结合使用。

5

(iv)等渗剂或重量克分子渗透浓度试剂

多孔的药物基质可以包括一种或多种等渗试剂，如盐(例如氯化钠或氯化钾)或糖(如甘露醇、葡萄糖、蔗糖或海藻糖)以将低渗的药物溶液调节至等渗，从而使药物当处于溶液中时，与病人的身体组织细胞生理相容。等渗剂的类型的用量可由本领域的专业人员使用已知的技术进行选择。

10

(v)PEG 化的赋形剂

在一个实施方案中，基质还包括一种 PEG 化的赋形剂。此类 PEG 化的赋形剂包括，但不限于 PEG 化的磷脂、PEG 化的蛋白质、PEG 化的肽、PEG 化的糖、PEG 化的多糖、具有一个 PEG 封端的 PEG 化的封端共聚物和 PEG 化的疏水化合物如 PEG 化的胆固醇。PEG 化的赋形剂能够有效地包围或避免巨噬细胞摄取药物，这延长了药物的半衰期或增强了药物的生物利用度。

15

20

有代表性的 PEG 化的磷脂的例子包括 1,2-二酰基-sn-丙三氧基-3-磷酸乙醇胺-N-[聚乙二醇 2000](“PEG2000PE”)和 1,2-二酰基-sn-氧三基-3-磷酸乙醇胺-N-[聚乙二醇 5000](“PEG5000PE”)，其中的酰基例如选自二肉豆蔻酰基、二棕榈酰基、二硬脂酰基、二油酰基和 1-棕榈酰基-2-油酰基。

25

可以用其它的聚环氧烷代替聚乙烯。

II.挥发性溶剂

30

依据药物选择挥发性溶剂。在一个优选的实施方案中，该溶剂为

有机挥发溶剂，其具有较低的沸点，或可以在真空下除去，并且以痕量给用到人体中时是可接受的。有代表性的溶剂包括乙酸、乙醛二甲基缩醛、丙酮、乙腈、氯仿、含氯氟烃、二氯甲烷、二丙醚、二异丙醚、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、甲酰胺、二甲亚砜(DMSO)、二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、甲酸乙酯、乙基乙烯基醚、甲基乙基酮(MEK)、甘油、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、异丙醇、丁醇、三乙胺、硝基甲烷、辛烷、戊烷、四氢呋喃(THF)、甲苯、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烯、水、二甲苯及其结合。一般来讲，药物溶解在挥发性溶剂中以形成药物浓度为 0.01-80 重量/体积%(w/v)之间，更优选在 0.025-30%(w/v)之间的药物溶液。

可以使用水溶剂或水与有机溶剂的混合物，如水-醇混合物溶解药物。

15 III.造孔剂

造孔剂为挥发性物质，用于该方法过程中以在最终的基质中产生孔隙。造孔剂可以为可挥发的液体或可挥发的固体。

1. 液体造孔剂

20 液体造孔剂必须与药物溶剂不能混溶，并且在与药物相容的处理条件下可以挥发。为实现孔的形成，造孔剂首先被药物溶剂乳化。然后，进一步处理乳液，使用蒸发、真空干燥、喷雾干燥、流化床干燥、冻干或这些技术的结合同时或相继除去药物溶剂和造孔剂。

25 液体造孔剂的选择将有赖于药物溶剂。有代表性的液体造孔剂包括水；二氯甲烷；醇如乙醇、甲醇或异丙醇；丙酮；乙酸乙酯；甲酸乙酯；二甲亚砜；乙腈；甲苯；二甲苯；二甲基甲酰胺；醚如 THF、二乙醚或二氧六环；三乙胺；甲酰胺；乙酸；甲基乙基酮；吡啶；己烷；戊烷；呋喃；水和环己烷。

30

液体造孔剂占药物溶剂乳剂的用量在 1-50 体积%之间，优选在 5-25 体积%之间。

2. 固体造孔剂

5 固体造孔剂在不损害药物组合物的处理条件下必须可以挥发。固体造孔剂可以(i)溶于药物溶液中，(ii)溶解于不与药物溶剂混溶的溶剂中，形成溶液，然后该溶液与药物溶液乳化，(iii)以固体颗粒的形式加入到药物溶液中。然后通过蒸发、喷雾干燥、流化床干燥、冻干、真空干燥或这些技术的结合，进一步处理造孔剂在药物溶液中形成的
10 溶液、乳液或悬浮液以同时或相继除去药物溶剂、造孔剂，和如果适合，造孔剂使用的溶剂。

 在一个优选的实施方案中，固体造孔剂为挥发性盐，如挥发性碱与挥发性酸化合而成的盐。挥发性盐为在加热和/或真空条件下可以由
15 固态或液态转变为气态的物质。挥发性碱的例子包括氨、甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺、甲乙胺、三甲胺、三乙胺和吡啶。挥发性酸的例子包括碳酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸和苯甲酸。优选的挥发性盐包括碳酸氢铵、乙酸铵、氯化铵、苯甲酸铵及其混合物。

20

 其它固体造孔剂的例子包括碘、苯酚、苯甲酸(以酸形式而不是盐)，和萘。

 固体造孔剂占药物的用量在 0.5-1000%(重量/重量 w/w)之间，优选在 10-600%(w/w)之间，更优选在 1-100%(w/w)之间。
25

IV.制造多孔药物基质的方法

 多孔药物基质优选的制造步骤为：(i)将药物，优选一种具有低水溶性的药物溶解于一种挥发性溶剂中形成药物溶液；(ii)将至少一种造
30 孔剂与药物溶液合并形成乳液、悬浮液或第二溶液，和(iii)从乳液、

悬浮液或第二溶液中除去挥发性溶剂和造孔剂。在一个优选的实施方案中，使用喷雾干燥，然后选择性地使用冻干或真空干燥除去溶剂和造孔剂。造孔剂的去除可以与足够的溶剂同时或在其后进行，以使液滴凝固。可以使用连续、间歇或半连续过程制造。

5

首先，将选定的药物溶解于一种合适的溶剂中。药物在最终的药物溶液中的浓度通常在约0.01-80%(w/v)之间，优选为约0.025-30%(w/v)之间。

10

然后，通常是在混合条件下，将药物溶液与造孔剂或其溶液合并。如果使用的是液体造孔剂，则首先用药物溶液将其乳化以使造孔剂形成分散在整个药物溶液中的液滴。如果使用固体造孔剂，则其直接溶解于药物溶液中以形成药物溶液/造孔剂，或其首先溶解于一种第二溶剂中。如果第二溶剂不与药物溶液混溶，则用药物溶液将造孔剂溶液乳化，使造孔剂形成分散于整个药物溶液中的液滴。如果第二溶剂与药物溶液混溶，则将两个溶液混合以形成单一的药物溶液。可以选择性将一种固体造孔剂以固体颗粒的形式直接加到药物溶液中，优选颗粒尺寸在约100nm-10 μ m之间，以形成造孔剂在药物溶液中的悬浮液。随后，可以使用例如本领域已知的均质化或超声技术，通过进一步处理所得的悬浮液减小固体造孔剂颗粒的尺寸。

15

20

25

30

然后，使用蒸发、喷雾干燥、流化床干燥、冻干、真空干燥或这些技术的结合进一步处理溶液、悬浮液或乳液以同时或相继除去药物溶剂和造孔剂。在一个优选的实施方案中，喷雾干燥溶液、乳液或悬浮液。本文使用的“喷雾干燥”是指将溶液、乳液或悬浮液雾化以形成细雾状的液滴(含有分散的固体或液体造孔剂的药物溶液)，这些液滴立即进入一个干燥室(例如器皿、罐、管或筒)中，在那里液滴与一种干燥气体接触。溶剂和造孔剂从液滴中蒸发进入干燥气体中以使液滴固化，同时形成遍布该固体的孔。然后从干燥气体中分离固体(通常是以粉末、颗粒形式)并收集。

可以控制干燥室出入口的温度，以及进料溶液、雾化气体和干燥气体的流速以制造所需要的产品。在一个特别优选的实施方案中，授予 Straub 等人的美国专利 5,853,698 中描述的喷雾干燥方法适合制造药物基质。

存在于产品固体或粉末中的药物可以是晶体或无定形状态，或这些状态的混合物。其状态通常取决于液滴的干燥方法和存在的赋形剂。

乳状液稳定性

在至少一种造孔剂被加入药剂溶液中形成乳状液的实施方案中，可以加入一种表面活性剂或乳化剂以提高乳状液的稳定性。在这一过程中，可以加入多种表面活性剂，优选加入量为 0.1-5 重量%。可以使用的乳化剂和表面活性剂的例子包括大多数生理上可以接受的乳化剂，例如卵磷脂或大豆卵磷脂，或合成卵磷脂，如饱和合成卵磷脂，例如，二肉豆蔻酰卵磷脂、二棕榈酰卵磷脂或二硬脂酰卵磷脂，或不饱和合成卵磷脂，例如二油基卵磷脂或二亚油基卵磷脂。其他疏水或两性化合物可以用于代替磷脂，例如胆固醇。乳化剂也包括表面活性剂如游离脂肪酸，脂肪酸与聚氧化烯化合物如聚丙二醇和聚乙二醇所形成的酯；脂肪醇与聚亚烷基二醇所形成的醚；脂肪酸与聚烷氧基化的脱水山梨糖醇所形成的酯；脂肪酸盐；聚亚烷基硬脂酸甘油酯；聚氧化乙烯蓖麻油甘油酯；聚亚烷基二醇的均聚物或共聚物；聚乙氧基化的大豆油或蓖麻油以及加氢衍生物；蔗糖或其他碳水化合物与选择性聚烷氧基化的脂肪酸、脂肪醇所形成的酯或醚；饱和或不饱和脂肪酸的单、二和三甘油酯，大豆油和蔗糖的甘油酯。

其他乳化剂包括天然和合成形式的胆汁酸盐或胆汁酸，二者均与氨基酸共扼或非共扼，例如牛磺脱氧胆酸盐和胆酸。

V. 多孔药物基质的应用

在此所描述的多孔药物基质用于制备制剂，向需要药物的患者给药。在此所述的“患者”是指动物，包括哺乳动物，优选人类。该制剂向患者给予治疗或预防有效量的药物。

5

在一个优选的实施方案中，在制剂中使用了紫杉醇或紫杉萜基质用于向需要的患者给药。优选这些药物的药物组合物以药丸的形式给药且不含 CREMOPHOR™，聚山梨醇酯 80，或其他增溶剂。该组合物是多孔的干粉末，在向该粉末中加入含水介质时，形成药物纳米粒子或微粒的悬浮液。

10

多孔基质或其制剂适合通过不同的途径给药，例如注射、粘膜、口服，局部/经由皮肤给药，从而获得局部，区域或全身的效果。注射途径的例子包括静脉内、动脉内、心脏内、膜内、骨内、关节内、滑膜内、皮内、皮下和肌肉内给药。粘膜途径的例子包括肺部(呼吸系统内)、口腔、舌下、鼻内、直肠和阴道给药。多孔基质还可以用于眼内、结膜、耳、尿道、颅内、病变内和瘤内给药。

15

在一个优选实施方案中，药物基质是粉末的形式，该粉末可以与含水的介质，例如生理盐水，再生并注射给药，如肌肉内、皮下或静脉内注射。在此所描述的制剂的一个优点是其可以用于转换必须注入药丸制剂的药物(例如，为避免药丸注入后药物的沉积)，避免药物在体内不可接受地沉降或用于局部给药。

20

或者，可以使用标准技术进一步将该基质加工成片剂或胶囊用于口服给药、加工成直肠栓剂、加工成干粉吸入剂用于肺部给药或混合/加工成乳剂或软膏用于局部给药。这些标准的技术在例如 Ansel 等人的《药物剂型和给药体系(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)》第 6 版(Williams & Wilkins 1995)中有描述。

25

30

结合下文中的非限制性实施例，能够进一步理解本发明。

概述

5 实施例 1-10 使用不同的造孔剂、不同的药物和不同的溶剂示范多孔药物基质的生产。实施例 1-8 使用乳化剂制剂生产基质，而实施例 9 和 10 使用溶液制剂生产基质。实施例 11-13 描述了用于证实实施例 1-10 中所生产的多孔药物基质的特征的分析方法。这些特征包括密度、药物的完整性和溶解性能。

10 实施例 14 描述了对与多孔药物基质结合的低水溶性药物粒子的粒子尺寸分析和表面积分析。实施例 15-17 描述了证实使用造孔剂生产的多孔药物基质提高了的内表面积的分析。实施例 18-21 描述了在多孔药物基质中含有湿润剂组分的需要或其优点的实验。实施例 22 描述了证实多孔药物基质以静脉内药丸的形式给药的实验。实施例 23
15 和 24 描述了用造孔剂和 PEG 化的磷脂生产多孔药物基质。

材料和设备

在实施例中使用了下列材料和设备：PEG3350，PEG8000，聚乙烯吡咯烷酮 K-15，硝苯吡啶、蔡普生、强的松、SPANTM40、卵磷脂、
20 TWEENTM80、PLURONICTM F127、氯化铵、碳酸氢铵和乙酸铵来自 Spectrum Chemicals (Gardena,CA)。灰黄霉素来自 Aldrich Chemicals(Milwaukee, WI)。紫杉醇来自 Hauser(Boulder, CO)。1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[聚(乙二醇)-5000](PEG 5000 PE)和 1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[聚(乙二醇)-
25 2000](PEG 2000 PE)来自 Avanti Polar Lipids Inc.(Alabaster, AL)。二氯甲烷来自 EM Science(Gibbstown, NJ)。所有乳化剂均使用 Virtis IQ² 均化器(Virtis, Gardiner, NY)制备。所有制剂均使用气力雾化喷嘴在长工作台面的喷雾干燥器上喷雾干燥。

30 实施例 1：使用碳酸氢铵作为造孔剂，SPANTM40 和 PEG8000 作为湿

润剂生产多孔强的松基质

将 5.46g PEG8000, 0.545g 强的松和 0.055g SPANTM40 溶解在 182mL 二氯甲烷中。将 3.27g 碳酸氢铵溶解在 18.2mL 去离子(DI)水中制备水溶液。将水溶液加入有机溶液中(相比为 1: 10)并以每分钟转数 (RPM)16,000 均化 5 分钟。使用气力雾化喷嘴和氮气作为干燥气体将所获得的乳状液在长工作台面的喷雾器上喷雾干燥, 喷雾干燥操作的条件为溶液流速 20mL/min, 干燥气体速率 60kg/hr, 出口温度 36℃。

实施例 2: 使用碳酸氢铵作为造孔剂, PEG8000、TWEENTM80 和卵磷脂作为湿润剂生产多孔强的松基质

将 5.46g PEG8000, 0.545g 强的松和 0.003g TWEENTM80 和 0.003g 卵磷脂溶解在 182mL 二氯甲烷中。按照实施例 1 中的方法制备水溶液。将水溶液加入有机溶液中(相比为 1: 10)并按照实施例 1 中的描述均化 15 分钟。按照实施例 1 中的描述将所获得的乳状液喷雾干燥, 喷雾干燥操作的条件为溶液流动速率 20mL/min, 干燥气体速率 60kg/hr, 出口温度 35℃。

实施例 3: 使用乙酸铵作为造孔剂, PEG8000 、TWEENTM80 和卵磷脂作为湿润剂生产多孔强的松基质

按照实施例 2 的描述制备一种负载强的松的有机溶液。将 3.27g 乙酸铵溶解在 18.2mL 去离子水中制备水溶液。按照实施例 2 中的描述将水溶液和有机溶液均化和喷雾干燥。

实施例 4: 使用氯化铵作为造孔剂, PEG8000 、TWEENTM80 和卵磷脂作为湿润剂生产多孔强的松基质

按照实施例 2 的描述制备一种负载强的松的有机溶液。将 3.27g 氯化铵溶解于 18.2mL 去离子水中制备水溶液。按照实施例 1 的描述将水溶液和有机溶液均化。按照实施例 2 的描述将所获得的乳状液喷雾干燥。

实施例 5：使用碳酸氢铵作为造孔剂，PEG3350、TWEEN™80 和卵磷脂作为湿润剂生产多孔灰黄霉素基质

5 将 9.09g PEG3350，4.55g 灰黄霉素，0.01g TWEEN™80 和 0.01g 卵磷脂溶解在 182mL 二氯甲烷中。将 3.27g 碳酸氢铵和 1.09g PEG3350 溶解在 18.2mL 去离子水中制备水溶液。按照实施例 1 的描述将水溶液和有机溶液均化。按照实施例 1 的描述喷雾干燥所获得的乳状液，喷雾干燥操作的条件为溶液流速 20mL/min，干燥气体速率 80kg/hr，出口温度 12℃。

10 实施例 6：使用碳酸氢铵作为造孔剂，PEG3350 和卵磷脂作为湿润剂生产多孔硝苯吡啶基质

15 将 9.09g PEG3350，2.27g 硝苯吡啶和 0.009g 卵磷脂溶解在 182mL 二氯甲烷中。将 3.27g 碳酸氢铵溶解在 18.2mL 去离子水中制备水溶液。按照实施例 1 的描述均化水溶液和有机溶液。按照实施例 1 的描述喷雾干燥所获得的乳状液，所使用的操作条件为溶液流动速率 20mL/min，干燥气体速率 60kg/hr，出口温度 20℃。

实施例 7：使用氯化铵作为造孔剂，PEG3350 和卵磷脂作为湿润剂生产多孔蔡普生基质

20 将 10.91g PEG3350，2.73g 蔡普生和 0.109g 卵磷脂溶解在 182mL 二氯甲烷中制备负载蔡普生的有机溶液。按照实施例 4 的描述制备水溶液。按照实施例 1 的描述均化水溶液和有机溶液。使用下列操作条件喷雾干燥所获得的乳状液，溶液流速 20mL/min，干燥气体速率 100kg/hr，出口温度 20℃。

25

实施例 8：使用碳酸氢铵作为造孔剂，PEG3350 和卵磷脂作为湿润剂生产多孔紫杉醇基质

30 将 3.0g 紫杉醇，15.0g PEG3350 和 15.7 mg 卵磷脂溶解在 100mL 二氯甲烷中。将含有 1.8g 碳酸氢铵和 0.6g PEG3350 的 10mL 去离子水的水溶液加入有机溶液中(相比为 1：10)。在 16,000RPM 下将混合

物均化 5 分钟。使用下列操作条件将所获得的乳状液喷雾干燥，溶液流速 10mL/min，干燥气体速率 60kg/hr，出口温度 25℃。

5 实施例 9：使用碳酸氢铵作为造孔剂，PEG3350 和 TWEEN™80 作为湿润剂，聚乙烯吡咯烷酮作为填充剂，乙醇作为溶剂生产多孔硝苯吡啶基质

10 将 0.76g 硝苯吡啶，0.28g PEG3350 和 2.72g 聚乙烯吡咯烷酮 K-15 溶解在 170mL 乙醇中制备含有硝苯吡啶的有机溶液。将由 1.62g 碳酸氢铵和 3mg TWEEN™80 的 30mL 去离子水的溶液组成的水溶液加入乙醇溶液中并混合。使用下列操作条件将所获得的溶液喷雾干燥：溶液流速 20mL/min，干燥气体速率 100kg/hr，出口温度 36℃。

15 实施例 10：使用碳酸氢铵作为造孔剂，PEG3350 和 PLURONIC™ F127 作为湿润剂，聚乙烯吡咯烷酮作为填充剂，乙醇作为溶剂生产多孔硝苯吡啶基质

20 将 0.76g 硝苯吡啶，0.28g PEG3350 和 2.72g 聚乙烯吡咯烷酮 K-15 溶解在 170mL 乙醇中获得含有硝苯吡啶的有机溶液。将含有 1.62g 碳酸氢铵和 3mg PLURONIC™ F127 的 30mL 去离子水溶液组成的水溶液加入乙醇溶液中并混合。使用下列操作条件将所获得的溶液喷雾干燥：溶液流速 20mL/min，干燥气体速率 100kg/hr，出口温度 36℃。

实施例 11：多孔药物基质的体外溶解

将实施例 1-10 所得粉末的体外溶解速率与相应的松散药剂的溶解速率对比。

25

分析方法

30 所有的溶解度研究均在室温下的 PBS(磷酸盐缓冲盐水)中，使用上部搅拌在玻璃烧杯中进行。所使用的搅拌器是 IKARW16 Basic Mixer，其 R1342 叶轮轴以搅拌速率 5 运转。通过移液管移取样品，滤过 0.22 微米 CA 注射过滤器，过滤然后分析。在惠普 8453 型仪器

上进行紫外-可见光谱分析。以完全溶解的比例绘制溶解度曲线。

对于灰黄霉素，将 PBS(600mL)加入适量测试中的物质中，使试样中含有 2.4mg 灰黄霉素。在 291nm 下进行紫外分析。

5

对于萘普生，将 PBS(600mL)加入适量测试中的物质中，使试样中含有 100mg 萘普生。所有含有萘普生固体或溶液的容器均避光。在 332nm 下进行紫外分析。

10

对于硝苯吡啶，将 PBS(600mL)加入适量测试中的物质中，使试样中含有 2.4mg 硝苯吡啶。所有含有硝苯吡啶固体或溶液的容器均避光。在 237nm 下进行紫外分析。

15

对于强的松，将 PBS(250mL)加入适量测试中的物质中，使试样中含有 5mg 强的松。在 244nm 下进行紫外分析。

20

对于紫杉醇，在含有 0.08%TWEENTM 80 的 PBS(T80/PBS)中进行研究。将 T80/PBS(10mL)加入适量测试中的物质中，使装在 15mL 聚丙烯锥形瓶中的试样中含有 5mg 紫杉醇，将悬浮液涡旋 3-4 分钟。然后将悬浮液(0.25mL)加入 600mL 玻璃烧瓶中的 250mLT80/PBS 中用于溶解分析。使用实施例 13 所描述的紫杉醇高效液相色谱(HPLC)方法对滤出的水溶液直接进行 HPLC 分析。

结果

25

实施例 1-10 所制备的多孔药物基质的体外溶解速率在图 1-6 中表示。将多孔药物基质的体外溶解与相应的松散药物对比。在所有情况下，溶解 80%的多孔药物基质所需时间均比溶解 80%松散药物所需的时间短 4-50 倍。在近似等于曲线斜率的溶解速率的对比中，实施例 1-10 的多孔药物基质比相应的松散药物高 10-1400 倍。

30

实施例 12：多孔药物基质的密度

实施例 1-7 所制备的干粉密度列于表 1 中。用一台使用 8 牛顿压实力的 Micromeritics Geopac1360 仪器，通过跨轴压力(Transaxial Pressure)(“TAP”)测量密度。在所有情况下，基质的密度均低于起始的松散药物，表明多孔药物基质比市场上可购买的松散药物具有更多的孔。

表 1：颗粒密度分析

物质	密度(克/毫升)
强的松松散药剂	0.68
实施例 1	0.48
实施例 2	0.55
实施例 3	0.51
实施例 4	0.49
灰黄霉素松散药剂	0.80
实施例 5	0.55
硝苯吡啶松散药剂	1.01
实施例 6	0.56
萘普生松散药剂	0.69
实施例 7	0.58

实施例 13：多孔药物基质中的药物完整性

分析方法

使用高压液相色谱法(“HPLC”)(惠普系列 1100HPLC)分析加工后药物的完整性。对强的松、萘普生、硝苯吡啶和灰黄霉素使用美国药典(USP)的色谱分析条件。含有萘普生或硝苯吡啶溶液的容器和管形瓶避光保存。对于紫杉醇，色谱分析条件包括 Nucleosil 柱(5：m，C18，100A，250x4.6mm)，流动相为 2mM H₃PO₄/乙腈(2：3)，流速为 1.5mL/min，在 227nm 进行紫外检测，工作时间为 25 分钟。

结果

实施例 1-9 中，加工完成后药物的完整性以纯度的形式列于表 2。
将药物形成多孔基质的加工过程看起来并没有改变药品的纯度。

5

表 2：药物完整性分析

物质	纯度(%)
强的松粉末	100
实施例 1	99.8
实施例 2	99.8
实施例 3	99.8
实施例 4	99.8
灰黄霉素松散药剂	95.7
实施例 5	95.7
硝苯吡啶松散药剂	100
实施例 6	100
实施例 9	100
实施例 10	100
萘普生松散药剂	100
实施例 7	100
紫杉醇 松散药剂	100
实施例 8	100

实施例 14：处于浸湿的多孔药物基质中的药物粒子的粒子尺寸分析和
表面积分析

分析方法

10

用 50 微米孔径的 Coulter Multisizer II 以虹吸的方式进行粒子尺寸分析。使用相应的药物使电解液预饱和，在加入批量用于分析前滤过 0.22 微米的过滤器，以确保在该批次中没有药物在分析过程中溶解。

结果

当实施例 1-7 中所制备的多孔药物基质在含水介质中重构时所获得的药物粒子的平均粒子尺寸和总表面积列于表 3 中。

5 表 3：粒子尺寸和总表面积分析

物质	尺寸(微米)	表面积(平方米/毫升微粒)
强的松粉末	2.07	1.43
实施例 1	1.58	1.66
实施例 2	1.39	2.53
实施例 3	1.39	3.02
实施例 4	1.24	3.36
灰黄霉素松散药剂	2.42	0.88
实施例 5	2.16	1.28
硝苯吡啶松散药剂	2.64	0.57
实施例 6	1.78	1.98
蔡普生松散药剂	2.89	0.66
实施例 7	1.34	2.79

在所有情况下，由浸湿的多孔药物基质所获得的药物粒子的粒子尺寸相对于起始松散药剂降低 10-54%，粒子的总表面积相对于起始松散药剂增加约 16-320%。

10

实施例 15：使用和不使用造孔剂制备的含有湿润剂的硝苯吡啶药物基质

15 将 2.0g 硝苯吡啶，8.0g PEG3350 和 8mg 卵磷脂溶于 200mL 二氯甲烷(实施例 15A)中制备硝苯吡啶/PEG 溶液。制备同样的第二份含有硝苯吡啶的有机溶液。将由 1.8g 碳酸氢铵在 20mL 去离子水中组成的水溶液加入第一份硝苯吡啶有机溶液(相比为 1：10)中。在 16,000 转/分的转速下均化混合物 5 分钟。使用下列操作条件分别将硝苯吡啶溶液(实施例 15A)和硝苯吡啶乳液(实施例 15B)喷雾干燥：溶液流速

20mL/min，干燥空气速率 60kg/hr，出口温度 21℃。

实施例 16：使用和不使用造孔剂制备的含有湿润剂的灰黄霉素药物基质

5 将 5.0g 灰黄霉素，11.2g PEG3350，11mgTWEEN™80 和 11mg 卵磷脂溶于 200mL 二氯甲烷(实施例 16A)中制备灰黄霉素/PEG 溶液。制备同样的第二份含有灰黄霉素的有机溶液。将由 1.8g 碳酸氢铵在 20mL 去离子水中组成的水溶液加入第一份有机溶液(相比为 1：10)中。在 16,000 转/分的转速下均化混合物 5 分钟。使用下列操作条件在长
10 台面工作台上分别将灰黄霉素溶液(实施例 16A)和灰黄霉素乳液(实施例 16B)喷雾干燥：溶液流速 20mL/min，干燥空气速率 80kg/hr，出口温度 13℃。

实施例 17：使用和不使用造孔剂制备的含有湿润剂的多孔药物基质的
15 内表面积

使用氮 BET 方法分析实施例 15 和 16 中制备的药物基质的内表面积。以氮作为气体使用多点表面积分析进行 BET 比表面积分析。分析前，在 20℃下将样品除气至 20 微米真空。示于表 4 的结果表明使用造孔剂使所获得的药物基质的内表面积提高 2.3 至 3.5 倍。

20 表 4：药物基质的内表面积

基质(实施例编号)	表面积(m ² /g 基质)
使用湿润剂的硝苯吡啶(15A)	0.40
使用湿润剂和碳酸氢铵的硝苯吡啶(15B)	1.4
使用湿润剂的灰黄霉素(16A)	0.41
使用湿润剂和碳酸氢铵的灰黄霉素(16B)	0.95

实施例 18：不使用造孔剂或湿润剂制备的硝苯吡啶药物基质

25 将 10.0g 硝苯吡啶溶于 200mL 二氯甲烷中制备 5%的硝苯吡啶溶液。使用下列操作条件在一台长工作台面喷雾干燥机上将溶液喷雾干

燥：溶液流速 20mL/min，干燥空气速率 60kg/hr，出口温度 22℃。

实施例 19：不使用造孔剂或湿润剂制备的灰黄霉素药物基质

5 将 16.2g 灰黄霉素溶于 200mL 二氯甲烷中制备 8.1%的灰黄霉素溶液。使用下列操作条件在一台长工作台面喷雾干燥机上将溶液喷雾干燥：溶液流速 20mL/min，干燥空气速率 80kg/hr，出口温度 13℃。

实施例 20：使用/不使用造孔剂和湿润剂制备的硝苯吡啶药物基质的体外溶解

10 实施例 15 和 18 所制备的硝苯吡啶基质的体外溶解速率示于图 6。与仅由药物所制备的药物基质相比，使用湿润剂或同时使用湿润剂和造孔剂所制备的药物基质在体外的溶解速率提高。同时使用湿润剂和造孔剂所制备的基质具有最高的溶解速率。

15 实施例 21：使用/不使用造孔剂和湿润剂制备的灰黄霉素药物基质的体外溶解

实施例 16 和 19 所制备的灰黄霉素基质的体外溶解速率示于图 7。与仅由药物所制备的药物基质相比，使用湿润剂或同时使用湿润剂和造孔剂所制备的药物基质在体外的溶解速率提高。同时使用湿润剂和
20 造孔剂所制备的基质具有最高的溶解速率。

实施例 22：以静脉药丸的形式对狗给用多孔药物基质

25 将 9.09g PEG3350，2.27g 硝苯吡啶和 0.009g 卵磷脂溶解在 182mL 二氯甲烷中制备含有硝苯吡啶的有机溶液。将 3.27g 碳酸氢铵和 0.91g PEG3350 溶于 18.2mL 去离子水中制备水溶液。按照实施例 1 的描述均化水溶液和有机溶液，使用下列操作条件将所获得的乳液喷雾干燥：溶液流速 20mL/min，干燥气体速率 60kg/hr，出口温度 20℃。

30 在 5%的葡萄糖溶液中制备浓度为 2.5m 克/毫升的多孔硝苯吡啶药物基质的悬浮液。将悬浮液(2mL)以药丸的形式向四只体重在 8-10kg

的小猎兔犬给药。采集 1 分钟至 24 小时之间的时间点的血样。将样品加工成血浆，冷冻保存并直到在进行液相色谱-质谱分析之前避光保存。所有动物均可耐受以药丸的形式给用悬浮液。静脉给药悬浮液的平均血浆水平示于图 8 中。

5

实施例 23：使用 PEG 化的磷脂，1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[聚(乙二醇)-5000]制备多孔硝苯吡啶基质

10 将 2.0g 硝苯吡啶，30.0g PEG3350，4mg 卵磷脂和 4mg 1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[聚(乙二醇)-5000](PEG 5000 PE)溶于 202mL 二氯甲烷中制备含有硝苯吡啶的有机溶液。将由 1.8g 碳酸氢铵在 20mL 去离子水中组成的水溶液加入有机溶液(相比为 1: 10)中。在 16,000 转/分的转速下均化混合物 5 分钟。使用下列操作条件将所获得的乳液喷雾干燥：溶液流速 20mL/min，干燥空气速率 60kg/hr，出口温度 21°C。

15

实施例 24：使用 PEG 化的磷脂，1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[聚(乙二醇)-2000]制备多孔硝苯吡啶基质

20 将 2.0g 硝苯吡啶，30.0g PEG3350，4mg 卵磷脂和 4mg 1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[聚(乙二醇)-2000](PEG 2000 PE)溶于 202mL 二氯甲烷中制备含有硝苯吡啶的有机溶液。将由 1.8g 碳酸氢铵在 20mL 去离子水中组成的水溶液加入有机溶液(相比为 1: 10)中。在 16,000 转/分的转速下均化混合物 5 分钟。使用下列操作条件将所获得的乳液喷雾干燥：溶液流速 20mL/min，干燥空气速率 60kg/hr，出口温度 21°C。

25

对上文中的详细描述进行改进和变更得到本发明的改进和变更方案对本领域中的普通技术人员是显而易见的。此类改进和变更也在所附权利要求的保护范围内。

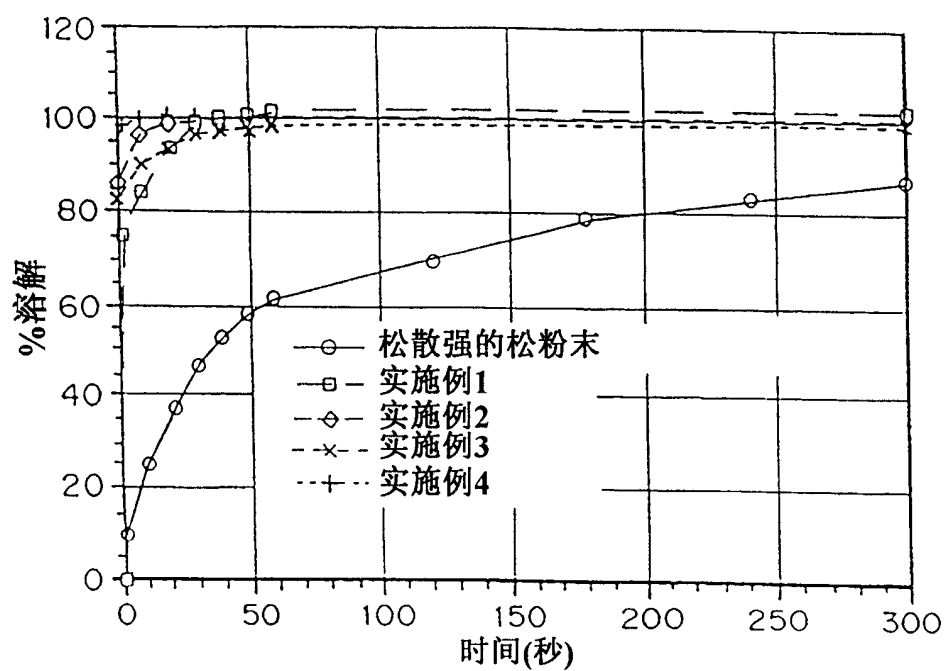


图1

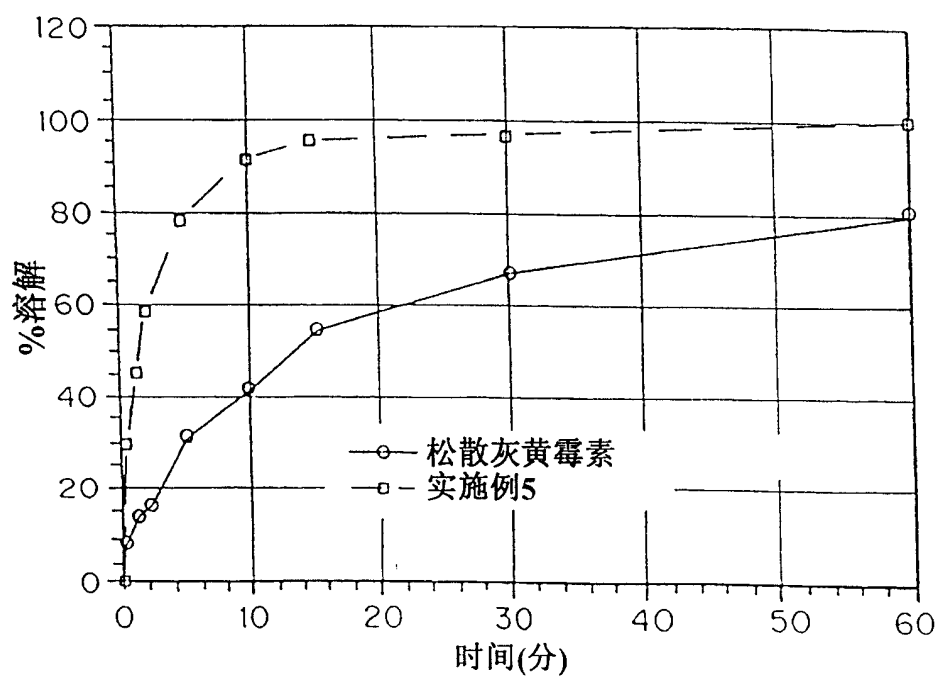


图2

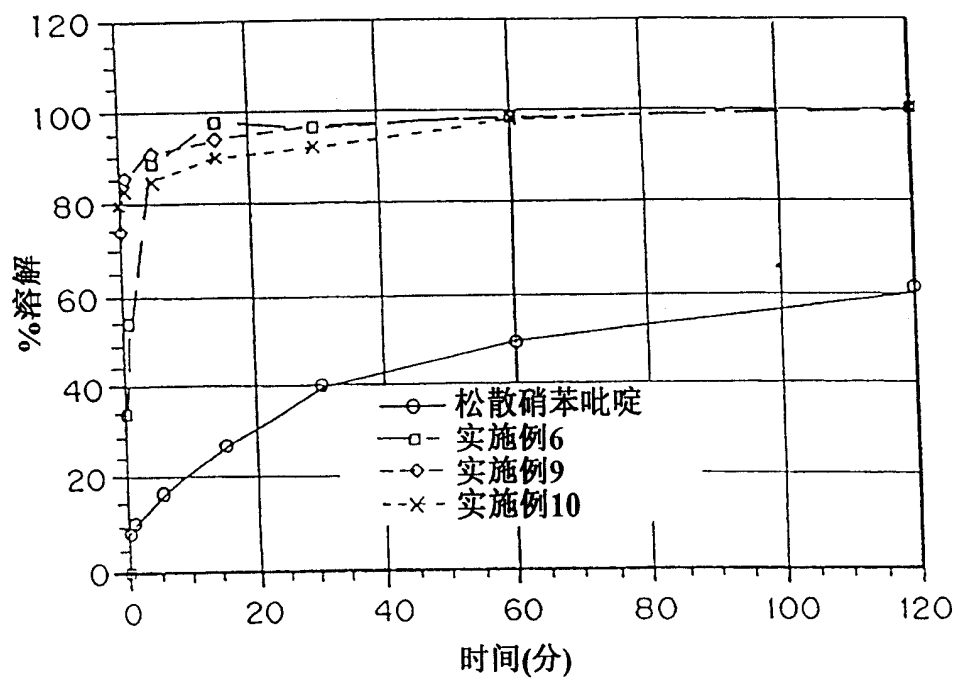


图3

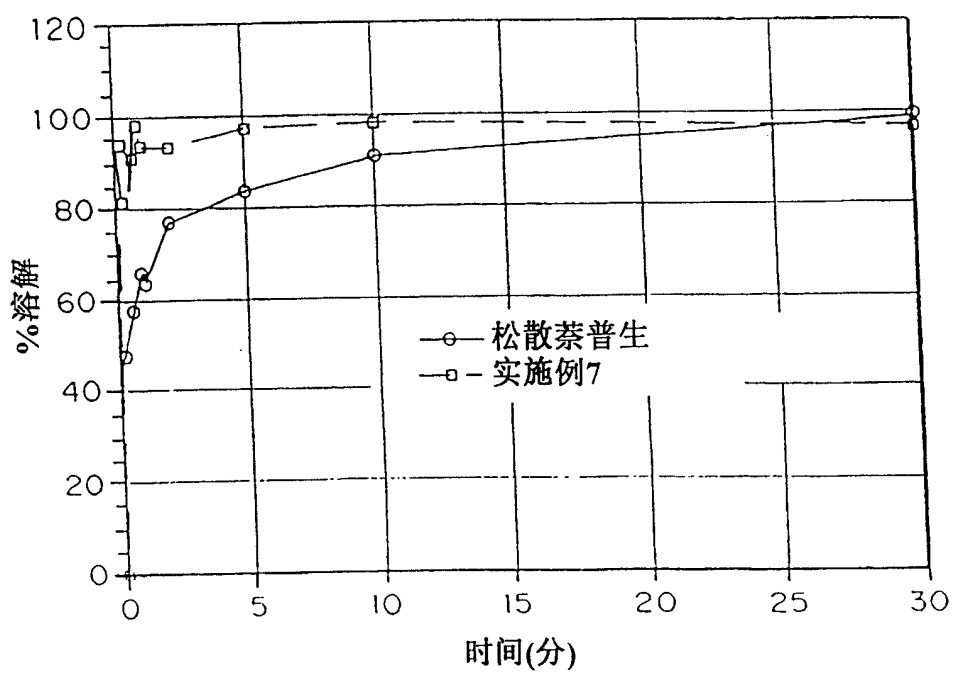


图4

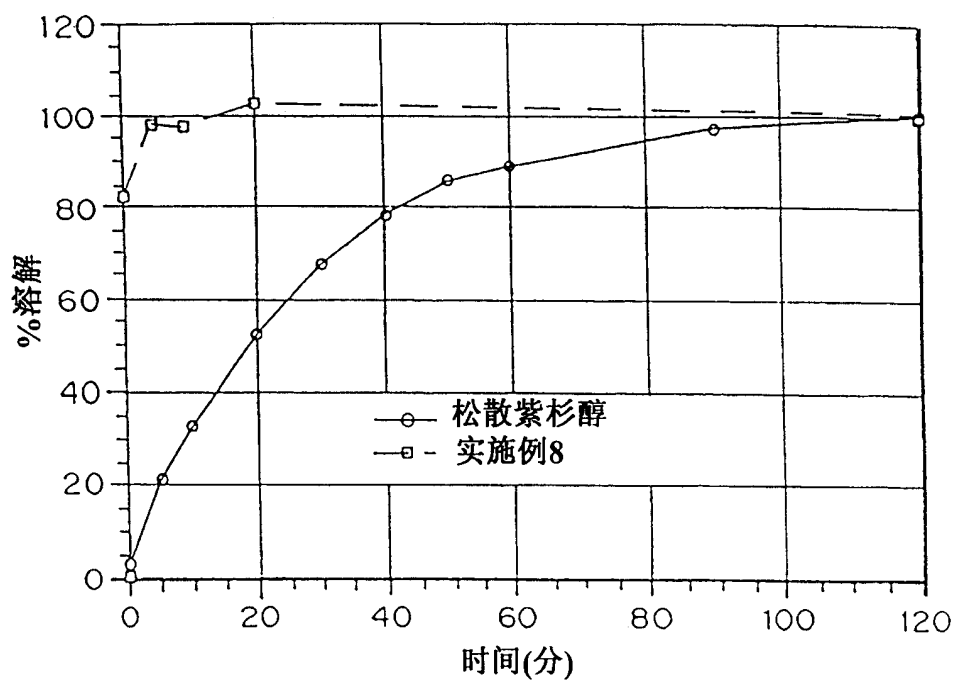


图5

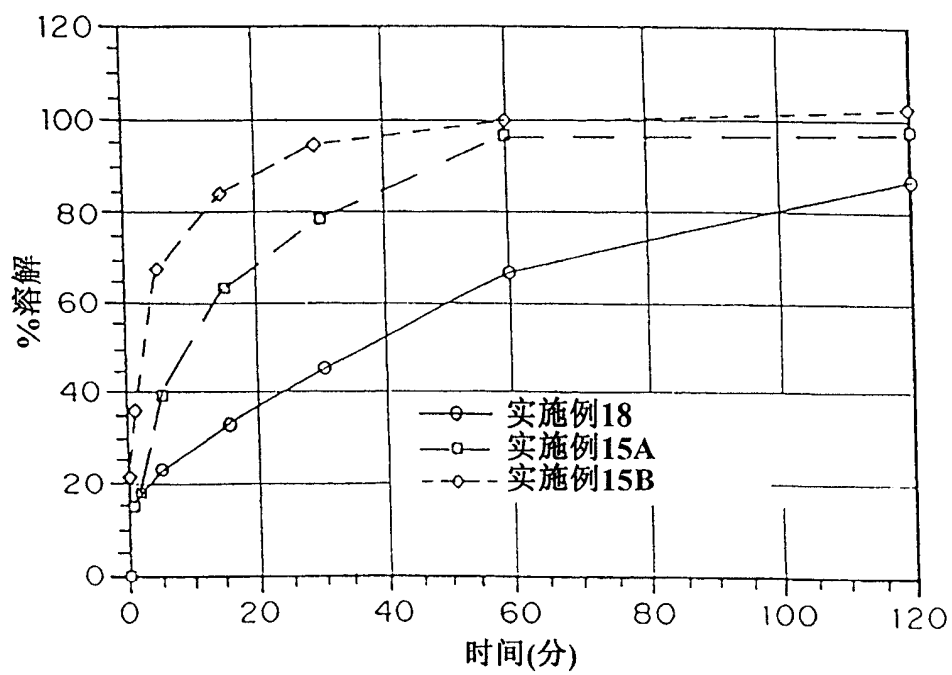


图6

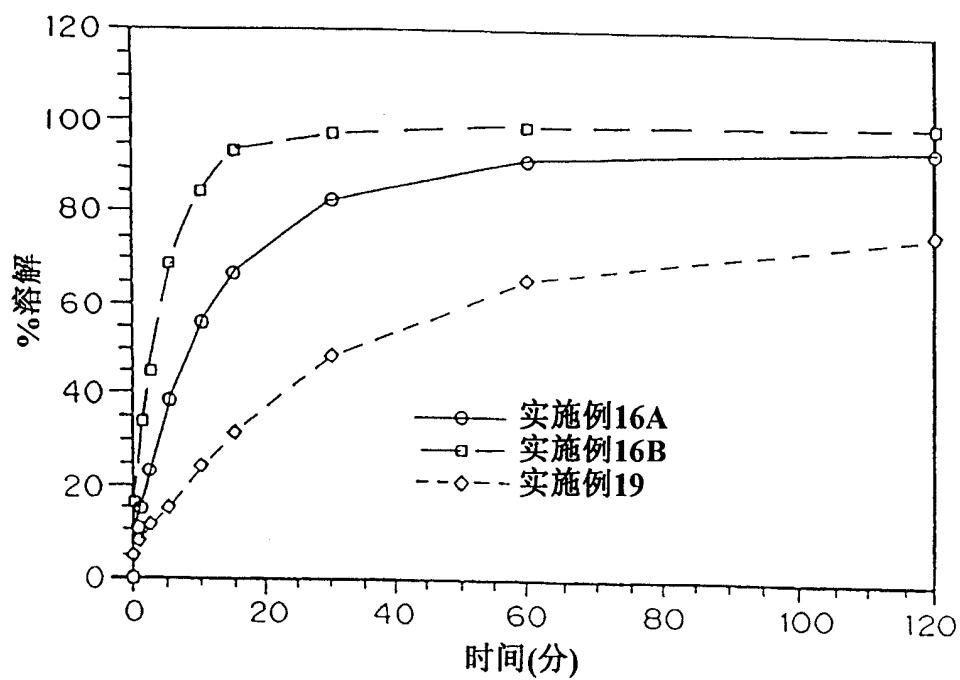


图7

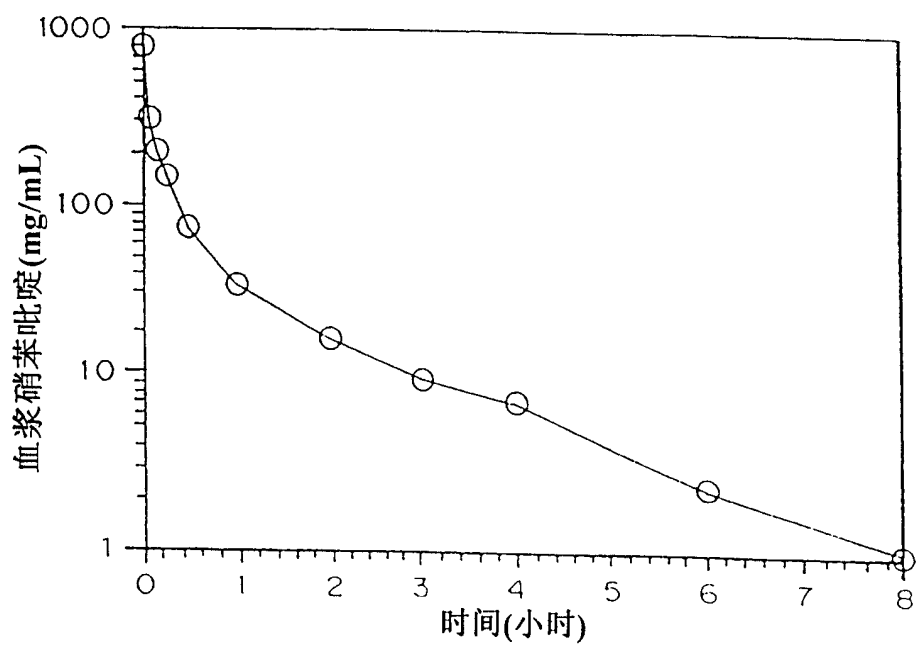
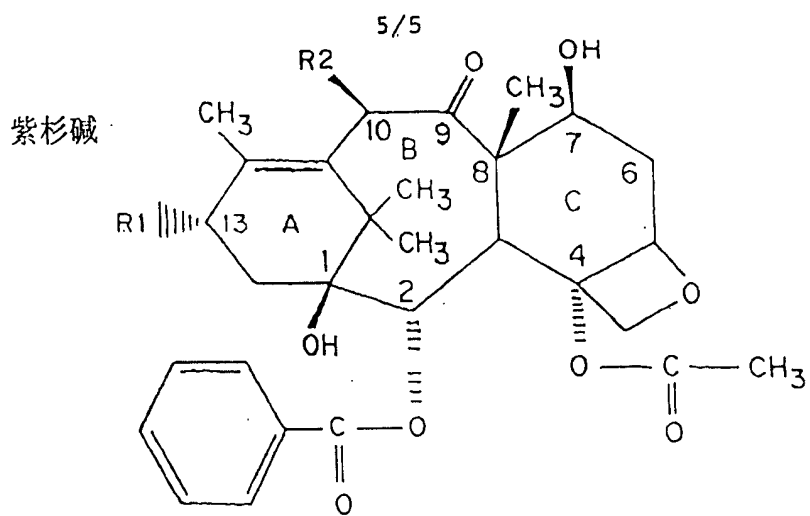
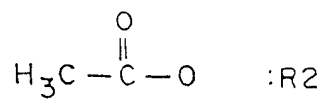
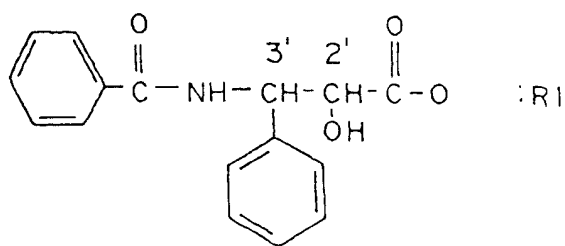


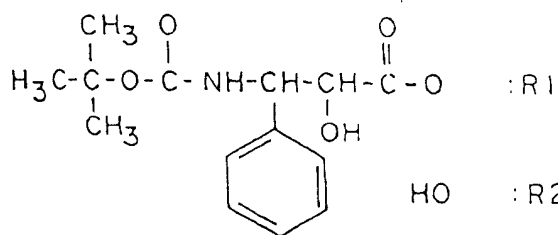
图8



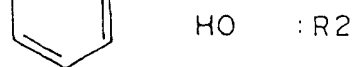
紫杉醇:



紫杉萜:



10-脱乙酰基浆果赤霉素III:



头曼胺(cephalomannine):

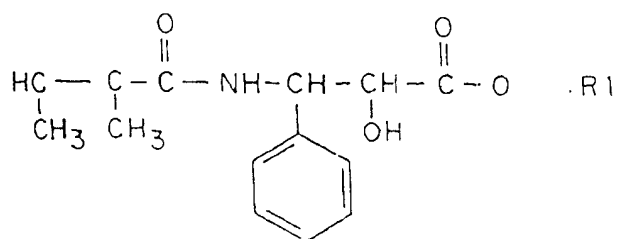


图9

