



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101400341 B

(45) 授权公告日 2012.04.25

(21) 申请号 200780008462.6

B29C 47/38(2006.01)

(22) 申请日 2007.03.12

B29C 47/40(2006.01)

(30) 优先权数据

B29C 47/64(2006.01)

06004999.6 2006.03.10 EP

B29C 47/76(2006.01)

60/781,398 2006.03.10 US

B29C 47/82(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2008.09.09

US 2005/0024986 A1, 2005.02.03, 说明书第 2-54 段, 图 8-10.

(86) PCT申请的申请数据

US 6499984 B1, 2002.12.31, 说明书第 1 栏第 1-21 行, 第 4 栏第 41 行至第 5 栏第 36 行, 图 2-3.

PCT/EP2007/052314 2007.03.12

(87) PCT申请的公布数据

CN 1255877 A, 2000.06.07, 摘要, 说明书第 1 页第 1 段至第 4 页第 3 段.

W02007/104747 EN 2007.09.20

(73) 专利权人 阿伯特有限及两合公司

US 5318358 A, 1994.06.07, 说明书第 1 栏第 1 段, 图 2-4.

地址 德国威斯巴登

(72) 发明人 T·凯斯勒 J·布艾恩芭克

WO 98/18610 A1, 1998.05.07, 说明书第 1 页第 1 段, 第 29 页第 14 行至第 34 页第 9 行, 图 1-3.

C·施密特 M·德根哈特

WO 98/18610 A1, 1998.05.07, 说明书第 1 页第 1 段, 第 29 页第 14 行至第 34 页第 9 行, 图 1-3.

J·罗森波格 H·克拉尔

WO 03/077827 A1, 2003.09.25, 摘要, 图 1.

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

WO 2006/024881 A2, 2006.03.09, 说明书第 1 页第 1-2 段, 第 4 页第 4 段至第 5 页第 1 段, 第 16 页第 2 段至第 30 页第 6 段.

11247

代理人 刘金辉 林柏楠

DE 10338180 B3, 2005.04.28, 说明书第 1-42 段, 图 5.

(51) Int. Cl.

审查员 郑少君

A61K 9/20(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 6 页

B29C 47/00(2006.01)

B29C 47/60(2006.01)

B29C 31/00(2006.01)

B29C 47/10(2006.01)

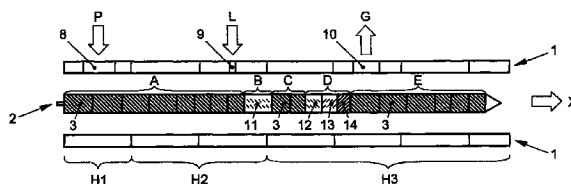
(54) 发明名称

元件 (11、12、13) (图 2)。

生产活性成分的固体分散体的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种生产活性成分的固体分散体的方法,其包括将活性成分和基质形成剂供入挤出机并形成均匀的挤出物,其中所述挤出机包括至少两个旋转轴(2),其中每个轴(2)带有多个沿轴向一个在另一个之后放置的加工元件,加工元件限定如下区:(i) 进料和输送区(A), (ii) 至少一个混合区(B),和 (iii) 排出区(E),其中限定混合区(B)的加工元件包括源自螺杆型元件的混合



CN 101400341 B

1. 一种生产活性成分的固体分散体的方法,其包括将活性成分和基质形成剂供入挤出机并形成均匀的挤出物,其中所述挤出机包括至少两个旋转轴(2),其中每个轴(2)带有多个沿轴向一个在另一个之后放置的加工元件,加工元件限定如下区:

- (i) 进料和输送区(A),
- (ii) 至少一个混合区(B),和
- (iii) 排出区(E),

其中限定混合区(B)的加工元件包括源自螺杆型元件的混合元件(11、12、13),其中所述混合元件(11、12、13)具有多个通过将凹槽转变为螺杆型元件而形成的同心环部分(16; 25),混合元件具有连续的螺纹,其仅被转变为环部分的凹槽所间隔。

2. 根据权利要求1的方法,其中所述混合元件(11、12、13)具有在螺杆型元件的螺纹中形成的凹口。

3. 根据权利要求1的方法,其中所述混合元件不具有法线与总的输送方向平行且相对的平面表面区域。

4. 根据权利要求2的方法,其中所述混合元件不具有法线与总的输送方向平行且相对的平面表面区域。

5. 根据权利要求1-4中任一项的方法,其中所述混合元件(11、12、13)不具有垂直于总的输送方向的面。

6. 根据权利要求1-4中任一项的方法,其中所述混合元件(11、12、13)不具有垂直于总的输送方向的邻接面。

7. 根据权利要求5的方法,其中所述混合元件(11、12、13)不具有垂直于总的输送方向的邻接面。

8. 根据权利要求1-4中任一项的方法,其中所述加工元件额外包括至少一个背压元件(14)。

9. 根据权利要求8的方法,其中所述背压元件(14)位于混合区(B)的下游。

10. 根据权利要求1-4中任一项的方法,其中所述轴(2)为同步旋转的。

11. 根据权利要求1-4中任一项的方法,其中所述轴(2)为反向旋转的。

12. 根据权利要求1-4中任一项的方法,其中所述加工元件限定如下区:

- (i) 进料和输送区(A),
- (ii) 第一混合区(B),
- (iii) 中间输送区(C),
- (iv) 第二混合区(D),和
- (v) 排出区(E)。

13. 根据权利要求12的方法,其中所述加工元件额外包括位于下游且邻近第二混合区(D)的背压元件(14)。

14. 根据权利要求1的方法,其中将至少部分基质形成剂供入挤出机的加料斗且通过位于混合区(B)上游或混合区(B)中的挤出机机筒(1)的开口(8)将至少一种选自如下的组分引入挤出机中:

- (i) 基质形成剂的剩余物,
- (ii) 活性成分,

- (iii) 添加剂, 和
- (iv) 其组合。

15. 根据权利要求 14 的方法, 其中在位于或接近进料和输送区和混合区 (B) 的接点的位置将所述至少一种组分引入挤出机中。

16. 根据权利要求 14 的方法, 其中所述至少一种组分为液体或液化的。

17. 根据权利要求 15 的方法, 其中所述至少一种组分为液体或液化的。

18. 根据权利要求 14-17 中任一项的方法, 其中所述至少一种组分包括可药用的表面活性剂。

19. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中将所述活性成分以固溶液态分散在聚合物中。

20. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中所述基质形成剂包括可药用的聚合物。

21. 根据权利要求 20 的方法, 其中所述可药用的聚合物选自如下物质:

N- 乙烯基内酰胺的均聚物,

N- 乙烯基内酰胺和一种或多种选自含氮单体和含氧单体的共聚单体的共聚物,

纤维素酯和纤维素醚,

高分子量的聚氧化烯,

聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯,

低聚糖和多糖,

聚羧酸或其混合物。

22. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中所述基质形成剂包含选自多元醇、蜡和类脂的成员。

23. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中额外包括将选自如下的至少一种添加剂供入挤出机: 流动调节剂; 润滑剂、填料、崩解剂、增塑剂、稳定剂或防腐剂。

24. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中将所述挤出物直接成型为剂型。

25. 根据权利要求 24 的方法, 其中成型通过压延、注塑或型材挤出而进行。

26. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中额外包括研磨固化的挤出物。

27. 根据权利要求 26 的方法, 其中额外包括将所述固体分散体产物压片或将所述固体分散体产物填充入胶囊壳中。

28. 根据权利要求 27 的方法, 其中额外包括将膜包衣施加至片上。

## 生产活性成分的固体分散体的方法

[0001] 本发明涉及一种生产活性成分的固体分散体的方法,其包括将活性成分和基质形成剂供入挤出机并形成均匀的挤出物。

[0002] 一段时间以来,生产包括固溶液产物在内的固体药物剂型的连续方法是已知的且包括通过注塑或挤出,随后成型而将含有活性成分的聚合物粘合剂熔体转化为所需的药物剂型(例如参见 EP-A-240904, EP-A-240906 和 EP-A-337256)。当活性成分具有低熔点和/或在熔融的聚合物粘合剂中的高溶解度时,在方法中获得令人满意的结果。具有低熔点的活性成分在接触聚合物粘合剂熔体时液化,且液化的活性成分可轻易地分散在聚合物粘合剂熔体中。或者,在熔融的聚合物粘合剂中具有高溶解度的活性成分轻易地溶解在聚合物粘合剂熔体中。

[0003] 当活性成分具有高熔点和/或在熔融的聚合物粘合剂中的有限溶解时,出现了问题。活性成分的充分分散可能需要挤出机机筒的高温、较长的混合时间和/或高剪切,以产生活性成分与聚合物粘合剂熔体的充分混合。尤其是当使用对剪切和温度敏感的活性成分时,这可导致局部过热和对产品的损害。必需的挤出机机筒高温的另一缺点为高的能量成本。

[0004] 此外, EP 0 580 860 B2 描述了一种生产溶解在聚合物中的药物的固体分散体的方法,其中使用配有浆叶工具或捏合段的双螺杆挤出机。这类捏合段例如由以螺旋阶梯方式偏移放置的盘式凸轮组成。挤压物质通过盘形凸轮和挤出机外罩间窄的锥形间隙。因此在通过挤出机的过程中,使材料经受高的局部剪切力,这可导致活性成分和/或聚合物的过度降解。剪切还可引起挤出设备的过度磨损。

[0005] 本发明的目的为提供一种生产活性成分在基质形成剂,尤其是在聚合物中的固体分散体的方法,其避免了高温或高的局部剪切力的必要性。

[0006] 本发明的另一目的为提供一种生产活性成分在基质形成剂,尤其是在聚合物中的固体分散体的方法,其中使活性成分和/或基质形成剂和/或辅助物质的降解最小化。

[0007] 本发明提供了一种生产活性成分的固体分散体的方法,其包括将活性成分和基质形成剂供入挤出机并形成均匀的挤出物。挤出机包括至少两个旋转轴,其中每个轴带有多个沿轴向一个在另一个之后放置的加工元件。加工元件限定如下区:(i) 进料和输送区,(ii) 至少一个混合区,以及 (iii) 排出区。进料和输送区位于最远的上游,接近挤出机的加料斗,所述至少一个混合区位于进料和输送区的下游,且排出区位于最远的下游,接近挤出机的排出开口。此处所用的术语“下游”指其中将材料在挤出机中输送的方向。

[0008] 加工元件可分开形成。它们可一个在另一个之后成串排列在挤出机的轴上。然而,加工元件还可整体形成。在该情况下,元件的表面结构形成了所述加工元件。

[0009] 根据本发明,限定混合区的加工元件包括源自螺杆型元件的混合元件。“源自螺杆型元件”的混合元件意欲指其基本形状为螺杆元件形状,但已经以使得其除了输送效果外,还显示配混或混合效果的方式而改变的元件。所述螺杆型元件为强制进料(或“右旋”)的螺杆元件。应理解的是通过本发明混合元件所显示的混合模式主要为分布的,而不是分散的混合。

[0010] 目前为止,浆叶工具或捏合段通常用于捏合和塑化的药物混合物中。这些捏合段由在外周方向上角度互相偏移的凸轮盘组成。凸轮盘具有垂直于挤出机中总的输送方向的邻接面。而这些捏合段提供了有效的捏合和均化,在凸轮盘边缘处产生高的局部剪切。应理解的是,该局部剪切对活性成分或其它组分有害。

[0011] 优选的混合元件不具有法线与总的输送方向平行且相对的平面表面区域。混合元件尤其可不具有垂直于总的输送方向的面。

[0012] 本发明使用的混合元件不具有垂直于总的输送方向的邻接面。通常而言,本发明所用混合元件具有在螺杆型元件的螺纹中形成的凹口。这类混合元件是本身已知的且例如描述在 W02004/009326A1、US5, 318, 358 和 US6, 106, 142 中。

[0013] 优选的混合元件具有多个通过将凹槽转变为螺杆型元件而形成的同心环部分。为此,混合元件具有连续的螺纹,其仅被转变为环部分的凹槽所间隔。

[0014] 令人惊讶的是,已经发现,与使用浆叶工具或捏合段的常规方法相比,这些混合元件使得能够充分混合或均化且较少降解活性成分或形成其它成分。此外,可选择较低温度的挤出机机筒而仍获得同样质量的挤出物。额外惊人地发现,本发明混合元件提供了较好的自洁效果。该自洁效果防止挤出材料的残留物经长时间而仍保留在挤出机内。

[0015] 挤出机包括至少两个轴向平行的轴且在优选实施方案中为双螺杆挤出机。轴可为同步旋转的或反向旋转的,但优选为同步旋转的。挤出机可包括超过两个,例如至多六个轴。配置在相邻轴上的加工元件接近相互啮合。

[0016] 进料和输送区以及排出区允许供入挤出机的材料从进料端至挤出机排出端的光滑通过。用于进料和输送区或排出区的加工元件通常呈蜗杆元件,即特征在于基本连续的螺纹元件的形式。

[0017] 在优选实施方案中,加工元件额外包括至少一个背压元件。通常而言,背压元件位于混合区的下游。背压元件用于产生足够的背压以允许所需程度的混合和 / 或均化。设计背压元件以装载在挤出机中输送的材料。相对于输送元件,它们可源自具有降低的螺距的螺杆型元件。或者,它们可源自反向螺纹的螺杆,以使它们在与挤出机的总的输送方向相反的方向上输送材料。背压元件可与混合元件分开形成或与混合元件整体形成。

[0018] 根据本发明的有利方面,加工元件限定如下区:

[0019] (i) 进料和输送区,

[0020] (ii) 位于进料和输送区下游的第一混合区,和

[0021] (iii) 位于第一混合区下游的中间输送区,

[0022] (iv) 位于中间输送区下游的第二混合区,和

[0023] (v) 排出区。

[0024] 优选,加工元件额外包括位于第二混合区下游且与之邻近的背压元件。

[0025] 合适选择进料和输送区的长度,以使当供入挤出机的材料进入(第一)混合区时,材料经受显著软化或接近熔融。进料和输送区优选对应于轴全长的约 20% 至约 40%。排出区优选对应于轴全长的约 15% 至约 30%。

[0026] 根据本发明的有利方面,使用双螺杆挤出机。其具有至少两个平行的同步旋转轴。在混合区中,轴配有互相啮合的混合元件。混合元件面受对应于混合元件的外螺杆直径、螺杆内径和至多中心距离的圆弧的限制。轴受平行于轴的挤出机外罩的圆形段引导。

[0027] 有利的是,混合元件包括在首先引起迫使物质通过挤出机外罩间的环形间隙的蓄压的环部分和具有剪切作用和延伸的环部分之间的螺杆部分;然后压力又降低。混合元件上的剪切间隙通道的循环顺序、蓄压、剪切间隙通道等在物质上造成限定应力和因此均匀的应力,而尤其没有过度压迫活性成分。

[0028] 混合元件的环部分间的螺杆部分可具有相同的螺距。然而,这些螺杆部分的螺距也可以是不同的。根据本发明的有利实施方案,在每个轴上的至少一个混合元件的螺杆部分具有部分正螺纹和部分反向螺纹。

[0029] 环部分和挤出机外罩的凹的圆形段之间的环形和/或剪切间隙可具有不同高度,以产生活性成分在基质形成剂中的充分混合效果。为此,环部分可仅对应于螺杆轴心径。环形间隙还可具有 10-90% 的螺杆螺纹深度的高度。此外,环部分的直径可大约对应于两个相邻轴的中心距离。

[0030] 在物质通过环形或剪切间隙的过程中压迫物质之前,必须通过螺杆部分将其运输一定输送距离,以建立所需压力。为此,位于两个邻近环部分之间的螺杆部分通常具有至少 1/10,优选至少 1/5 的螺杆直径的长度。所转变的环部分的凹槽优选具有例如 1/2 或更少的螺纹深度的深度。转变的凹槽的侧面的角度例如可为 30-90 度。倾斜凹槽尤其优选以与轴心线成约 60 度的角度转变。

[0031] 通过切削螺杆顶部和侧面,混合元件可配有其它部分。因此,具有显著中性输送作用的混合区尤其可通过切削提供。

[0032] 在环形间隙之后,螺纹可持续在相同的螺距角 (pitch angle)。即除了在环部分区域中的转变的间隔以外,混合元件的螺杆部分可形成连续螺纹。

[0033] 环部分允许获得额外的分散表面。此外,如果将环部分间的螺杆部分以相同的旋转方向逐渐相互角度偏移地,例如以螺纹角度的一半角度偏移地放置,则可获得分散表面的显著增大。角度偏移螺杆部分形成以逐步方式角度偏移的面作为额外的分散表面。

[0034] 根据本发明的一个实施方案,用在双螺杆挤出机的轴上的混合元件描述在作为参考在此引入的 W02004/009326A1 中。W02004/009326A1 的图 2 和 5 显示了本发明所用的优选混合元件。在下文中参考附图描述了其它实例。

[0035] 本发明方法制备的固体分散体含有一种或多种活性成分和任选添加剂。添加剂可用于对固体分散体赋予所需性能或便于其制备。尽管可在方法的任何合适段内将活性成分和添加剂掺入挤出混合物中,还可优选将部分或全部活性成分或添加剂与基质形成剂和/或其它组分分开地引入挤出机中。

[0036] 为此,在本发明方法的实施方案中,将至少部分基质形成剂供入挤出机的加料斗且通过位于混合区上游或混合区中的挤出机机筒的开口将至少一种选自如下的组分引入挤出机中:

[0037] (i) 基质形成剂的剩余物,

[0038] (ii) 活性成分,

[0039] (iii) 添加剂,和

[0040] (iv) 其组合。

[0041] 优选在位于或接近进料和输送区和混合区的接点的位置将所述至少一种组分引入挤出机中。组分可为固体,例如粉状的,但优选为液体或液化的。

[0042] 所述至少一种组分最优选包括可药用的表面活性剂。

[0043] 将供入挤出机的物质熔融以均化熔体并将活性成分有效地分散或溶解在聚合物中。“熔融”指转变为其中一种组分可均匀地嵌入另一种组分的液态或橡胶态。熔融通常包括加热至聚合物的软化点以上。通常而言,最大熔融温度为 70-250℃,优选 80-180℃,最优选 100-140℃。

[0044] 加热挤出机外罩,以由供入挤出机的物质形成熔体。应理解的是工作温度还要通过挤出机种类或所用挤出机内的构造的种类决定。在挤出机中熔融、混合和溶解组分的部分能量可由加热元件提供,而挤出机中材料的摩擦和剪切还可为混合物提供显著量的能量并有助于形成组分的均匀熔体。

[0045] 为获得活性成分的均匀分布和充分分散,将含有活性成分的熔体保存在熔体挤出机的加热机筒内足够长时间。

[0046] 根据本发明的另一方面,挤出机机筒包括数个加热区。优选将第一混合元件上游的机筒部分维持在比第一混合元件下游的机筒部分低的温度。已经发现该温度分布导致均匀、光滑和透明的挤出物,该挤出物尤其受对活性成分太高的温度所损害。

[0047] 在根据本发明生产的挤出物中,将一种或多种活性成分均匀分散在整个聚合物中。这包括在聚合物相中具有通常直径小于 1 μm 的活性成分小颗粒的体系。这些体系不含有任何显著量的呈其晶体或微晶态的活性成分,这通过热分析法 (DSC) 或 X-射线衍射分析 (WAXS) 证明。通常而言,至少 98 重量%活性成分总量以无定形态存在。

[0048] 当挤出物在化学或物理上均一或整体均匀或由一个相组成(如热力学所定义)时,分散体被称为“固溶液”。活性成分的固溶液优选为物理体系。

[0049] 聚合物不含有显著量的挥发性溶剂。术语“挥发性溶剂”意欲包括水和任何在环境温度下为液体且挥发性比水高的化合物。通常而言,基质含有小于 25 重量%,优选小于 6 重量%,最优选小于 3 重量%挥发性溶剂。

[0050] 优选的由本发明方法形成的挤出物包含如下物质:

[0051] 约 8-99.9 重量%(优选 40-85 重量%,最优选 50-70 重量%)基质形成剂(或这类基质形成剂的任何组合),

[0052] 约 0.1-49 重量%(优选 1-30 重量%)活性成分或活性成分的组合,

[0053] 0-25 重量%(优选 2-15 重量%)至少一种可药用的表面活性剂,和

[0054] 0-25 重量%(优选 0-15 重量%)添加剂。

[0055] 基质形成剂可为任何能够从液态如熔融态沉降或凝胶以形成连续基质的试剂。当然可使用基质形成剂的混合物。

[0056] 有用的基质形成剂选自多元醇(即糖醇、糖醇衍生物或麦芽糖糊精)、蜡和类脂。

[0057] 合适的糖醇包括甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇;糖醇衍生物包括异麦芽糖或氢化的浓帕拉金糖 (palatinose)(如 DE-A10262005 中所述);其它的基质形成剂为麦芽糖糊精。

[0058] 基质形成剂优选包括可药用的聚合物或可药用聚合物的混合物。通常而言,可药用聚合物为水溶性的或至少为水分散性的。

[0059] 通常而言,本发明中所用的可药用聚合物的 Tg 为至少约 +10℃,优选至少约 +25℃,最优选约 40℃至 180℃。“Tg”指玻璃化转变温度。测定有机聚合物 Tg 值的方法描述在 John Wiley&Sons, Inc., 在 1992 年出版的 L. H. Sperling 的 "Introduction to

Physical Polymer Science " 第二版中。Tg 值可以计算为源自组成聚合物的每个单独的单体 i 的均聚物的 Tg 值的加权和,即  $T_g = \sum W_i X_i$ , 其中 W 为有机聚合物中单体 i 的重量百分数, X 为源自单体 i 的均聚物的 Tg 值。均聚物的 Tg 值在 J. Brandrup 和 E. H. Immergut 编辑, John Wiley&Sons, Inc. 在 1975 年出版的 " Polymer Handbook " 第二版中说明。

[0060] 具有上述 Tg 的可药用聚合物允许制备机械稳定且在正常温度范围内对温度足够稳定的固体分散体,以使所述固体分散体可用作不需进一步加工的剂型或可仅用少量压片助剂压片。剂型例如为片、胶囊、植入物、薄膜、泡沫、栓剂。

[0061] 包含在组合物中的可药用聚合物为如下聚合物:当将其在 20℃ 下以 2% (w/v) 溶解在水溶液中时,其优选具有 1-50000mPa. s,更优选 1-10000mPa. s,最优选 5-100mPa. s 的表现粘度。例如,优选的可药用聚合物可选自如下物质:

[0062] N- 乙烯基内酰胺的均聚物,尤其是聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP),

[0063] N- 乙烯基内酰胺和一种或多种可与其共聚的共聚单体的共聚物,其中共聚单体选自含氮单体和含氧单体;尤其是 N- 乙烯基吡咯烷酮和羧酸乙烯酯的共聚物,其中优选的实例为 N- 乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物或 N- 乙烯基吡咯烷酮和丙酸乙烯酯的共聚物;

[0064] 纤维素酯和纤维素醚,尤其是甲基纤维素和乙基纤维素,羟烷基纤维素,尤其是羟丙基纤维素,羟烷基纤维素,尤其是羟丙基甲基纤维素,邻苯二甲酸或琥珀酸纤维素,尤其是邻苯二甲酸乙酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素或琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素;

[0065] 聚乙烯醇-聚乙二醇-接枝共聚物(可以 **Kollicoat®** IR 从德国 BASF AG, Ludwigshafen 购得);

[0066] 高分子量的聚氧化烯,例如聚氧化乙烯和聚氧化丙烯以及氧化乙烯和氧化丙烯的共聚物;

[0067] 聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯,例如甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸 2- 二甲基氨基乙基酯共聚物、聚(丙烯酸羟烷基酯)和聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、聚(乙基丙烯酸酯-甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸三甲基氨基乙基酯氯化物);

[0068] 聚丙烯酰胺;

[0069] 乙酸乙烯酯聚合物,例如乙酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物、部分水解的聚乙酸乙烯酯(也称作部分皂化的“聚乙烯醇”);

[0070] 聚乙烯醇;

[0071] 聚羧基酸,例如聚乳酸、聚羟基乙酸、丙交酯-乙交酯共聚物、聚(3-羟基丁酸酯)和 3-羟基丁酸酯-3-羟基戊酸酯共聚物;

[0072] 或其一种或多种的混合物。

[0073] 其中,优选 N- 乙烯基吡咯烷酮的均聚物或共聚物,尤其是 N- 乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物。特别优选的聚合物为 60 重量% N- 乙烯基吡咯烷酮共聚物和 40 重量% 乙酸乙烯酯共聚物的共聚物。

[0074] 羟丙基纤维素为特别优选聚合物的另一实例。

[0075] 在本发明方法中所用的活性成分为生物活性剂且包括在口服给药之后显示局部

生理效果的那些,以及显示全身作用的那些。本发明特别用于不溶于水或水溶性差(或“亲油性”)的化合物。当化合物在 25°C 下在水中的溶解度小于 1g/100ml 时,认为化合物为不溶于水或水溶性差。

[0076] 合适的活性物质的实例包括但不限于如下物质:

[0077] 止痛和消炎药如芬太尼(fentanyl)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxene)、双氯芬酸(diclofenac)、双氯芬酸钠(diclofenac sodium)、非诺洛芬(fenoprofen)、乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid)、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮(nabumetone)、扑热息痛(paracetamol)、吡罗昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、曲马朵(tramadol),和 COX-2 抑制剂如塞来考昔(celecoxib)和(rofecoxib);

[0078] 抗心律失常药如普鲁卡因胺(procainamide)、奎尼丁(quinidine)和维拉帕米(verapamil);

[0079] 抗菌剂和抗原虫药如阿莫西林(amoxicillin)、氨苄西林(ampicillin)、苄星青霉素(benzathine penicillin)、苄基青霉素(benzylpenicillin)、头孢克洛(cefaclor)、头孢羟氨苄(cefadroxil)、头孢丙烯(cefprozil)、头孢呋辛酯(cefuroxime axetil)、头孢氨苄(cephalexin)、氯霉素(chloramphenicol)、氯喹(chloroquine)、环丙沙星(ciprofloxacin)、克拉霉素(clarithromycin)、棒酸(clavulanic acid)、克林霉素(clindamycin)、强力霉素(doxycycline)、红霉素(erythromycin)、氟氯青霉素钠(flucloxacillin sodium)、卤泛群(halofantrine)、异烟肼(isoniazid)、硫酸卡那霉素(kanamycin sulphate)、林可霉素(lincomycin)、甲氟喹(mefloquine)、米诺环素(minocycline)、萘夫西林钠(nafcillin sodium)、萘啶酸(nalidixic acid)、新霉素(neomycin)、nortloxacin、氧氟沙星(ofloxacin)、苯唑西林(oxacillin)、苯氧甲基青霉素钾(phenoxymethyl-penicillin potassium)、乙胺嘧啶(pyrimethamine-sulfadoxime)和链霉素(streptomycin);

[0080] 抗凝血药如华法林(warfarin);

[0081] 抗抑郁剂如阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、度硫平(dothiepin)、多塞平(doxepin)、氟西汀(flouxetine)、瑞波西汀(reboxetine)、安咪奈丁(amineptine)、司立吉林(selegiline)、吉哌隆(gepirone)、丙咪嗪(imipramine)、碳酸锂、米安色林(mianserin)、米那普仑(milnacipran)、去甲替林(nortriptyline)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)和 3-[2-[3,4-二氢苯并苯并呋喃[3,2-c]吡啶-2(1H)-基]乙基]-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮;

[0082] 抗糖尿病药如优降糖(glibenclamide)和二甲双胍(metformin);

[0083] 抗癫痫药如卡马西平(carbamazepine)、氯硝西洋(clonazepam)、乙琥胺(ethosuximide)、加巴喷丁(gabapentin)、拉莫三嗪(lamotrigine)、左乙拉西坦(levetiracetam)、苯巴比通(phenobarbitone)、苯妥英(phenytoin)、扑米酮(primidone)、噻加宾(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、丙戊酰胺(valpromide)和氨己烯酸(vigabatrin);

[0084] 抗真菌药如两性霉素(amphotericin)、克霉唑(clotrimazole)、益康

唑 (econazole)、氟康唑 (fluconazole)、氟胞嘧啶 (flucytosine)、灰黄霉素 (griseofulvin)、伊曲康唑 (itraconazole)、酮康唑 (ketoconazole)、硝酸咪康唑 (miconazole nitrate)、制霉菌素 (nystatin)、特比萘芬 (terbinafine) 和伏立康唑 (voriconazole) ;

[0085] 伏立康唑如阿司咪唑 (astemizole)、桂利嗪 (cinnarizine)、桂利嗪 (cyproheptadine)、decarboethoxylopratadine、非索非那定 (fexofenadine)、氟桂利嗪 (flunarizine)、左卡巴斯汀 (levocabastine)、氯雷他定 (loratadine)、诺阿司米唑 (norastemizole)、奥沙米特 (oxatomide)、异丙嗪 (promethazine) 和特非那定 (terfenadine) ;

[0086] 抗高血压药如卡托普利 (captopril)、依那普利 (enalapril)、酮色林 (ketanserin)、赖诺普利 (lisinopril)、米诺地尔 (minoxidil)、哌唑嗪 (prazosin)、雷米普利 (ramipril)、利血平 (reserpine)、特拉唑嗪 (terazosin) 和替米沙坦 (telmisartan) ;

[0087] 抗毒蕈碱药如硫酸阿托品 (atropine sulphate) 和东莨菪碱 (hyoscine) ;

[0088] 抗肿瘤药和抗代谢药如铂化合物如顺铂 (cisplatin) 和卡铂 (carboplatin) ; 紫杉烷类 (taxane) 如紫杉酚 (paclitaxel) 和多西紫杉醇 (docetaxel) ; 替康类 (tecans) 如喜树碱 (camptothecin)、伊立替康 (irinotecan) 和托泊替坎 (topotecan) ; 长春花生物碱类 (vinca alkaloid) 如长春碱 (vinblastine)、vindesine、长春新碱 (vincristine) 和长春瑞滨 (vinorelbine) ; 核苷衍生物和叶酸拮抗剂如 5- 氟尿嘧啶、卡培他滨 (capecitabine)、吉西他滨 (gemcitabine)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、巯鸟嘌呤 (thioguanine)、克拉屈滨 (cladribine) 和甲氨蝶呤 (methotrexate) ; 烷化剂如氮芥 (nitrogenmustard) 如环磷酰胺 (cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、chiormethine、异环磷酰胺 (iphosphamide)、美法仑 (melphalan) 或亚硝基脲如卡莫司汀 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine) 或其它烷化剂如白消安 (busulphan)、达卡巴嗪 (dacarbazine)、丙卡巴肼 (procarbazine)、噻替派 (thiotepa) ; 抗生素类如柔红霉素 (daunorubicin)、多柔比星 (doxorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、表柔比星 (epirubicin)、博来霉素 (bleomycin)、更生霉素 (dactinomycin) 和丝裂霉素 (mitomycin) ; HER2 抗体如曲妥珠单抗 (trastuzumab) ; 鬼臼毒素衍生物 (podophyllotoxin derivative) 如依托泊甙 (etoposide) 和替尼泊甙 (teniposide) ; 法呢基 (farnesyl) 转移酶抑制剂 ; 蒽醌 (anthraquinone) 衍生物如米托蒽醌 (mitoxantron) ;

[0089] 抗偏头痛药如阿尼地坦 (alniditan)、那拉曲坦 (naratriptan) 和舒马普坦 (sumatriptan) ;

[0090] 抗帕金森症药如甲磺酸溴隐定 (bromocryptine mesylate)、左旋多巴 (levodopa) 和司立吉林 (selegiline) ;

[0091] 抗紧张剂、安眠药和镇静药如阿普唑仑 (alprazolam)、丁螺环酮 (buspirone)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、氯氮平 (clozapine)、地西洋 (diazepam)、氟哌噻吨 (flupenthixol)、氟奋乃静 (fluphenazine)、氟西洋 (flurazepam)、9- 羟利培酮 (9-hydroxyrisperidone)、劳拉西洋 (lorazepam)、马扎哌汀 (mazapertine)、奥氮平 (olanzapine)、奥沙西洋 (oxazepam)、匹莫齐特 (pimozide)、匹洋

哌隆 (pipamperone)、吡拉西坦 (piracetam)、丙嗪 (promazine)、利培酮 (risperidone)、塞福太 (selfotel)、思瑞康 (seroquel)、舍吡啉 (sertindole)、舒必利 (sulpiride)、替马西洋 (temazepam)、氨硃噻吨 (thiothixene)、三唑仑 (triazolam)、三氟哌丁苯 (trifluoperidol)、齐拉西酮 (ziprasidone) 和唑吡坦 (zolpidem) ;

[0092] 抗中风药如芦贝鲁唑 (lubeluzole)、氧化芦贝鲁唑 (lubeluzole oxide)、利芦噻唑 (riluzole)、阿替加奈 (aptiganel)、依利罗地 (eliprotil) 和瑞马西胺 (remacemide) ;

[0093] 镇咳药如右美沙芬 (dextromethorphan) 和 laevodropropizine ;

[0094] 抗病毒剂如阿昔洛韦 (acyclovir)、更昔洛韦 (ganciclovir)、洛韦胺 (loviride)、替韦拉平 (tivicapine)、齐多夫定 (zidovudine)、拉米夫定 (lamivudine)、齐多夫定 / 拉米夫定、去羟肌苷 (didanosine)、扎昔他宾 (zalcitabine)、司他夫定 (stavudine)、阿巴卡韦 (abacavir)、洛匹那韦 (lopinavir)、氨普那韦 (amprenavir)、奈韦拉平 (nevirapine)、依法韦仑 (efavirenz)、地拉韦定 (delavirdine)、英地纳韦 (indinavir)、奈芬纳韦 (nelfinavir)、利托纳韦 (ritonavir)、沙奎那韦 (saquinavir)、阿德福韦 (adefovir) 和羟基脲 ;

[0095]  $\beta$ -肾上腺受体阻断剂如阿替洛尔 (atenolol)、卡维地洛 (carvedilol)、美托洛尔 (metoprolol)、奈必洛尔 (nebivolol) 和心得安 (propranolol) ;

[0096] 心肌收缩药 (cardiac inotropic agent) 如氨力农 (amrinone)、洋地黄毒甙 (digitoxin)、地高辛 (digoxin) 和米力农 (milrinone) ;

[0097] 皮质类固醇如丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate)、倍他米松 (betamethasone)、布地奈德 (budesonide)、地塞米松 (dexamethasone)、氢化可的松 (hydrocortisone)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、泼尼松龙 (prednisolone)、泼尼松 (prednisone) 和曲安西龙 (triamcinolone) ;

[0098] 消毒剂如氯己定 (chlorhexidine) ;

[0099] 利尿药如乙酰唑胺 (acetazolamide)、呋塞米 (furosemide)、氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide) 和异山梨醇 (isosorbide) ;

[0100] 酶 ;

[0101] 精油如茴香脑、茴香油、页蒿、小豆蔻、桂油、桉油素、肉桂油、丁香油、芫荽油、薄荷油、莳萝油、桉叶油、丁香酚、生姜、柠檬油、芥子油、橙花油、肉豆蔻油、橙油、薄荷、红根草、绿薄荷、萜品醇和百里香 ;

[0102] 胃肠病用药如西咪替丁 (cimetidine)、西沙必利 (cisapride)、氯波必利 (clebopride)、地芬诺酯 (diphenoxylate)、多潘立酮 (domperidone)、法莫替丁 (famotidine)、兰索拉唑 (lansoprazole)、洛哌丁胺 (loperamide)、氧洛哌丁胺 (loperamide oxide)、美沙拉嗪 (mesalazine)、甲氧氯普胺 (metoclopramide)、莫沙必利 (mosapride)、尼扎替丁 (nizatidine)、西沙比得 (norcisapride)、奥沙拉秦 (olsalazine)、奥美拉唑 (omeprazole)、泮托拉唑 (pantoprazole)、吡帕拉唑 (perprazole)、普卢卡必利 (prucalopride)、雷贝拉唑 (rabeprazole)、雷尼替丁 (ranitidine)、利多格雷 (ridogrel) 和柳氮磺吡啶 (sulphasalazine) ;

[0103] 止血剂如氨基己酸 ;

[0104] 调血脂药如阿托伐他汀 (atorvastatin)、非诺贝特 (fenofibrate)、非诺贝

特 (fenofibric acid)、洛伐他汀 (lovastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、普罗布可 (probucol) 和辛伐他汀 (simvastatin) ;

[0105] 局麻药如苯佐卡因 (benzocaine) 和苯佐卡因 (lignocaine) ;

[0106] 阿片类镇痛药如丁丙诺啡 (buprenorphine)、可待因 (codeine)、右吗拉胺 (dextromoramide)、双氢可待因 (dihydrocodeine)、氢可酮 (hydrocodone)、羟可酮 (oxycodone) 和吗啡 (morphine) ;

[0107] 拟副交感神经药和抗痴呆药如 AIT-082、依斯的明 (eptastigmine)、加兰他敏 (galanthamine)、美曲膦酯 (metrifonate)、米拉美林 (milameline)、新斯的明 (neostigmine)、毒扁豆碱 (physostigmine)、他克林 (tacrine)、多奈哌齐 (donepezil)、利斯的明 (rivastigmine)、沙可美林 (sabcomeline)、他沙利定 (talsaclidine)、咕诺美林 (xanomeline)、美金刚 (memantine) 和拉扎贝胺 (lazabemide) ;

[0108] 肽类和蛋白质类如抗体、贝卡普勒明 (becaplermin)、环孢菌素 (cyclosporine)、他罗利姆 (tacrolimus)、他罗利姆 (erythropoietin)、免疫球蛋白类和胰岛素 (insuline) ;

[0109] 性激素如雌激素: 共轭雌激素 (conjugated oestrogen)、炔雌醇 (ethinyloestradiol)、美雌醇 (mestranol)、雌二醇 (oestradiol)、雌固三醇 (oestriol)、雌固酮 (oestrone) ; 孕激素类 (progestogens) ; 醋酸氯地孕酮 (chlormadinone acetate)、醋酸环丙孕酮 (cyproterone acetate)、诺孕酯 (17-deacetyl norgestimate)、去氧孕烯 (desogestrel)、地诺孕素 (dienogest)、地屈孕酮 (dydrogesterone)、双醋酸炔诺醇 (ethynodiol diacetate)、孕二烯酮 (gestodene)、3-酮基去氧孕烯 (3-keto desogestrel)、左炔诺孕酮 (levonorgestrel)、利奈孕醇 (lynestrenol)、甲孕酮 (medroxy-progesteroneacetate)、甲地孕酮 (megestrol)、炔诺酮 (norethindrone)、醋酸炔诺酮 (norethindrone acetate)、炔诺酮 (norethisterone)、醋酸炔诺酮 (norethisteroneacetate)、异炔诺酮 (norethynodrel)、诺孕酯 (norgestimate)、甲基炔诺酮 (norgestrel)、诺孕烯酮 (norgestrienone)、孕酮 (progesterone) 和醋酸奎孕醇 (quingestanol acetate) ;

[0110] 刺激剂如西地那非 (sildenafil)、西地那非 (vardenafil) ;

[0111] 血管扩张剂如氨氯地平 (amlodipine)、丁咯地尔 (buflomedil)、亚硝酸异戊酯、地尔硫卓 (diltiazem)、双嘧达莫 (dipyridamole)、三硝酸甘油酯、硝酸异山梨酯 (isosorbide dinitrate)、利多氟嗪 (lidoflazine)、吗多明 (molsidomine)、尼卡地平 (nicardipine)、硝苯地平 (nifedipine)、己酮可可碱 (oxpentifylline) 和戊四硝酸酯 (pentaerythritol tetranitrate) ;

[0112] 它们的 N-氧化物, 它们的可药用的酸或碱加成盐及其立体化学异构的形式。

[0113] 可药用的酸加成盐包括常规可通过用合适的有机和无机酸处理活性成分的碱形式而获得的酸加成盐形式。

[0114] 可通过用合适的有机和无机碱处理而将含有酸性质子的活性成分转化为其无毒金属或胺加成盐形式。

[0115] 术语加成盐还包括活性成分能够形成的水合物和溶剂加合物形式。这类形式的实例为水合物、醇化物等。

[0116] 活性成分的N-氧化物形式包括其中一个或数个氮原子被氧化为所谓的N-氧化物的那些活性成分。

[0117] 术语“立体化学异构的形式”定义了活性成分可具有的所有可能的立体异构形式。立构中心尤其可具有R-或S-构型且含有一个或多个双键的活性成分可具有E-或Z-构型。

[0118] 在此使用的术语“可药用的表面活性剂”指可药用的离子或非离子表面活性剂。表面活性剂的掺入尤其优选用于含有水溶性差的活性成分的基质。表面活性剂可实现释放自剂型的活性成分的自发乳化和/或防止活性成分在胃肠道的含水液体中的沉淀。

[0119] 优选的表面活性剂选自如下物质：

[0120] 聚氧化乙烯烷基醚，例如聚氧化乙烯(3)月桂基醚、聚氧化乙烯(5)鲸蜡基醚、聚氧化乙烯(2)硬脂基醚、聚氧化乙烯(5)硬脂基醚；聚氧化乙烯烷基芳基醚，例如聚氧化乙烯(2)壬基苯基醚、聚氧化乙烯(3)壬基苯基醚、聚氧化乙烯(4)壬基苯基醚或聚氧化乙烯(3)辛基苯基醚；

[0121] 聚乙二醇脂肪酸酯，例如单月桂酸聚乙二醇(200)酯、二月桂酸聚乙二醇(200)酯、二月桂酸聚乙二醇(300)酯、聚二月桂酸乙二醇(400)酯、二硬脂酸聚乙二醇(300)酯或二油酸聚乙二醇(300)酯；

[0122] 亚烷基二醇脂肪酸单酯，例如丙二醇单月桂酸酯(**Lauroglycol®**)；

[0123] 蔗糖脂肪酸酯，例如蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯或蔗糖二月桂酸酯；

[0124] 失水山梨醇脂肪酸单酯，例如失水山梨醇单月桂酸酯(**Span®** 20)、失水山梨醇单油酸酯、失水山梨醇单棕榈酸酯(**Span®** 40)或失水山梨醇硬脂酸酯，

[0125] 聚氧化乙烯蓖麻油衍生物，例如聚氧化乙烯甘油三蓖麻油酸酯或聚羟基 35 蓖麻油(**Cremophor®** EL ;BASF, corp.)或聚氧化乙烯甘油氧化硬脂酸酯如聚乙二醇 40 氢化蓖麻油(**Cremophor®** RH40 ;BASF, corp.)或聚乙二醇 60 氢化蓖麻油(**Cremophor®** RH60 ;BASF, corp.)；或

[0126] 氧化乙烯和氧化丙烯的嵌段共聚物，也已知为聚氧化乙烯聚氧化丙烯嵌段共聚物或聚氧化乙烯聚丙二醇如**Poloxamer®** 124、**Poloxamer®** 188、**Poloxamer®** 237、**Poloxamer®** 388 或**Poloxamer®** 407 (BASF Corp.)；或

[0127] 聚氧化乙烯(20)失水山梨醇的单脂肪酸酯，例如聚氧化乙烯(20)失水山梨醇单油酸酯(**Tween®** 80)、聚氧化乙烯(20)失水山梨醇单硬脂酸酯(**Tween®** 60)、聚氧化乙烯(20)失水山梨醇单棕榈酸酯(**Tween®** 40)、聚氧化乙烯(20)失水山梨醇单月桂酸酯(**Tween®** 20)或其一种或多种的混合物。

[0128] 熔体中可包含各种添加剂，例如流动调节剂如胶态二氧化硅；润滑剂、填料、崩解剂或增塑剂、稳定剂或防腐剂。

[0129] 可使用各种其它添加剂，例如染料如偶氮染料，有机或无机颜料如铁氧化物或二氧化钛，或天然源的染料；稳定剂如抗氧化剂、光稳定剂、自由基捕捉剂和抗微生物侵袭的稳定剂。

[0130] 可在方法的任何合适阶段将这些添加剂掺入活性成分和聚合物的混合物中。然

而,为了方便处理,方便的是使这类添加剂包含在供入挤出机的基质形成剂和活性成分的粉状混合物中。

[0131] 从挤出机排出的挤出物从浆糊状到粘性。在使挤出物固化之前,可使挤出物直接成型为实际上所需的任何形状。方便的是,挤出物成型可通过具有两个反向旋转的滚筒的压延机进行,其中滚筒表面上具有相互匹配的凹陷(depression)。宽范围的片剂可通过使用具有不同形式凹陷的滚筒获得。如果滚筒表面上不具有凹陷,则可获得薄膜。或者,通过注塑将挤出物模塑成所需形状。或者,在固化之前(热切)或之后(冷切)使挤出物经受型材挤出并切成片。

[0132] 另外,如果挤出物含有推进剂,例如气体如二氧化碳,或挥发性化合物如低分子量的烃,或可热降解为气体的化合物,则可形成泡沫。使推进剂在较高的压力条件下溶解在挤出机内的挤出物中,且当挤出物从挤出机模具中出现时,压力突然释放。因此,推进剂的溶解能力降低和/或推进剂汽化,从而形成泡沫。

[0133] 任选将所得固体分散体产物研磨成颗粒。然后可压实颗粒。压实指其中使包含颗粒的粉状物质在高压下凝聚,以获得孔隙度低的压块如片的方法。压缩粉状物质通常在压片机中,更具体而言在两个移动冲头之间的钢模中完成。

[0134] 优选将至少一种选自流动调节剂、崩解剂、填充剂(填料)和润滑剂的添加剂用于压实颗粒。崩解剂促进压块在胃中的快速崩解并使释放的颗粒相互分离。合适的崩解剂为交联聚合物如交联的聚乙烯基吡咯烷酮和交联的羧甲基纤维素钠。合适的填充剂(也称作“填料”)选自乳糖、磷酸氢钙、微晶纤维素(**Avicel®**)、硅酸盐,尤其是二氧化硅、滑石、土豆或玉米淀粉和异麦芽糖。

[0135] 合适的流动调节剂选自高分散的硅石(**Aerosil®**)以及动物或植物脂肪或蜡。

[0136] 润滑剂优选用于压实颗粒。合适的润滑剂选自聚乙二醇(例如具有1000-6000的Mw)、硬脂酸镁和硬脂酸钙、富马酸硬脂酰钠等。

[0137] 如下实施例将用于进一步阐述本发明而不限制本发明:

[0138] 图1用示意图显示了用于对比例的包含螺杆的挤出机的剖视图,其中螺杆包括浆叶工具或捏合段;

[0139] 图2用示意图显示了用于本发明方法实施例的挤出机的剖视图;

[0140] 图3A和图3B显示了本发明混合元件的一个优选实施方案;

[0141] 图4A和图4B显示了本发明混合元件的另一优选实施方案;和

[0142] 图5A和图5B显示了本发明混合元件的另一优选实施方案。

[0143] 由于显示在图1和2中的挤出机通常是相似的,挤出机的通常配置参考图2描述。

[0144] 挤出机是本身已知的。已经将其用于生产活性成分在基质形成剂中的固体分散体。挤出机包括在纵向上被分为数个区的外罩或机筒1。在挤出机的上游侧,配置开口8用于供入活性成分和基质形成剂的粉末P。通常而言,将加料斗放置在该开口上,以使粉末P可容易地供入挤出机的机筒1。在挤出机的输送方向X,即开口8的下游,配有用于定量给料另一组分L如表面活性剂的另一开口9。这里将表面活性剂以液体或液化形式泵入或以固体形式定量给料至机筒1的内部。甚至在另一下游,配置另一开口10以将气体G从机筒1的内部吸至机筒1的外部。机筒1在输送方向X上以模具为结束,其中取出分散体。

[0145] 此外,将挤出机的机筒1分成三个加热区H1、H2和H3。可控制机筒在这些加热区

H1、H2 和 H3 中的温度,以控制活性成分和基质形成剂的分散体的熔融。

[0146] 在挤出机的机筒 1 中,排列了两个平行轴 2,其中一个显示在图 1 和 2 的剖视图中。轴 2 优选反向旋转。轴 2 配有在轴向上一个在另一个之后放置的加工元件。将加工元件排列在挤出机机筒 1 内,以使加工元件的径向最外围部分邻近机筒 1 的内壁。在加工元件的最外围部分和机筒 1 的内壁之间仅形成非常小的间隙。由于图 1 和 2 仅为显示挤出机在纵向上的不同区的示意图,具有加工元件的轴 2 和挤出机机筒 1 以相互分开显示。

[0147] 将具有加工元件的轴 2 分为数个区。上游最远处的区为进料和输送区 A。该区 A 的上游侧邻近用于将粉末 P 供入机筒 1 的开口 8。在区 A 的下游侧,配置机筒 1 的开口 9 以将表面活性剂供入机筒 1 的内部。进料和输送区 A 的加工元件通过螺杆型元件 3 形成,其形成了具有进料方向 X 和均匀的螺距的蜗杆。因此,在区 A 中,将粉末 P 供入挤出机 1 并使其沿下游方向 X 输送。控制挤出机 1 的加热区 H1 和 H2,以使机筒 1 内的物质在进料和输送区 A 的末端开始熔融。

[0148] 在区 A 下游配置混合区 B。已经发现,混合区 B 中加工元件的选择是随后挤出物质量的主要因素。这里,显示常规配置的图 1 的挤出机不同于用于本发明方法的图 2 的挤出机。

[0149] 如图 1 示意图所示,在常规挤出机中,轴 2 配有所谓的浆叶工具或由盘式凸轮组成的捏合段 4。

[0150] 如图 2 示意图所示,在本发明实施方案中所用的挤出机中,轴 2 配有特定的混合元件 11,在下文中参考图 3-5 更详细地描述所述混合元件。

[0151] 在混合区 B 的下游侧,形成中间输送区 C。中间区 C 的加工元件为用于进料和输送区 A 的相同螺杆型元件 3。因此,中间输送区 C 仅将来自混合区 B 的熔体输送至下一区。

[0152] 在中间输送区 C 的下游,配置第二混合区 D。显示在图 1 中的用于常规挤出机的该第二混合区 D 的加工元件又不同于显示在图 2 中的用于本发明挤出机的加工元件。中间输送区 C 和第二混合区 D 是任选的。

[0153] 如图 1 示意图所示,在常规挤出机中,轴 2 配有浆叶工具或捏合段 5 和 6。在捏合段 6 的下游侧,放置背压元件 7。背压元件 7 用于产生足够的背压,以允许所需程度的混合和 / 或均化。其将材料积聚入混合区 B 和 D。背压元件 7 源自具有反向螺距的螺杆型元件,这使得其以与挤出机的总的输送方向 X 相反的方向输送熔体。

[0154] 应提及的是,用于图 1 显示的常规挤出机的背压元件 7 对应于用于图 2 显示的本发明挤出机的背压元件 14。然而,对图 1 显示的挤出机的配置而言,使用这种背压元件 7 本身并不已知。背压元件 7 已经用于常规挤出机中,因此其中使用常规挤出机的方法的结果与其中使用本发明挤出机的方法的结果相当。

[0155] 如图 2 示意图所示,在本发明挤出机的第二混合区 D 中,轴配有特定的混合元件 12、13,在下文中参考图 3-5 对其又更详细地描述。混合元件 12、13 可与第一混合区 B 的混合元件 11 相同。然而,在图 2 所示的实施方案中,将混合元件分为部分 12 和 13,其中部分 12 具有强制进料方向且部分 13 具有负进料方向或反向螺纹。

[0156] 在混合元件 12、13 的下游,配置背压元件 14,其对应于上述背压元件 7。

[0157] 应注意的是,捏合段 4 的长度对应于混合元件 11 的长度,捏合段 5、6 的长度对应于混合元件 12、13 的长度。

[0158] 在第二混合区 D 的下游,配置排出区 E。本发明挤出机的轴 2 以及常规挤出机的轴 2 配有螺杆型元件 3,其与 A 和 C 区所用元件相同。在排出区 E 中,仅将熔体供给挤出机的模具。

[0159] 在实践中通过开口 8 将聚合物和基质形成剂供至机筒 1 的内部。通过螺杆元件 3 将基质形成剂和活性成分输送至混合元件 11。将加热区 H1 和 H2 加热至使得聚合物和基质形成剂恰好在混合元件 11 前开始熔融的温度。这里同样通过开口 9 将表面活性剂供至机筒 1 的内部。然后使熔体通过混合元件 11 并经由中间输送区 C 的螺杆元件 3 输送至包括混合元件 12、13 和随后的背压元件 14 的第二混合区 D。这里,完成了主要混合和熔融作用。随后,通过排出区 E 的螺杆元件 3 将均匀的挤出物输送至挤出机的模具。

[0160] 在下文中,参考图 3-5 描述可用于混合区 B 和 D 的混合元件的实例。

[0161] 通常而言,显示在图 3-5 中且可用作两个轴 2 上的混合元件 11-13 的混合元件 15、20 和 24 具有由三个圆弧组成的横断面 23。一个圆弧具有对应于外螺杆直径的直径,另一个圆弧具有对应于螺杆芯直径的直径,又一个圆弧具有其半径对应于两个混合元件中心距离的直径(参见 EP-B-0002131)。

[0162] 此外,混合元件 15、20 和 24 包括钻孔 22,所述钻孔具有用于与轴 2 的凹槽啮合的凸起,因此混合元件 15、20 和 24 可与轴 2 一起旋转。

[0163] 从图 3A 和 3B 可看出,混合元件 15 具有与轴心线同心且相互间隔一定距离放置的 5 个环部分 16。环部分 16 通过转变为混合元件 15 的凹槽获得。凹槽的侧面 18 与轴心线的角度为约 60 度。环部分 16 与挤出机机筒 1 的内壁之间的环形间隙 19 的高度约为螺纹深度,即螺杆芯直径和外径差。因此,环部分 8 的直径对应于螺杆芯直径。

[0164] 在混合元件 15 中可形成连续的螺纹,其仅被转变为环部分 16 的凹槽所间隔。与此相反,环部分 16 间的混合元件 15 的螺杆部分还可以在相同旋转方向上逐步相互角度偏移地放置。

[0165] 在图 3A 和 3B 中显示的实施方案中,混合元件 15 的环部分 16 间的螺杆区 17a、17b、17c、17d 具有相同的螺距。在图 3A 和 3B 中显示的混合元件 15 尤其可用作图 2 所示混合区 B 中的混合元件 11。

[0166] 混合元件 20 的另一实施例显示在图 4A 和 4B 中。混合元件 20 不同于环部分 16 间的螺杆区 21a、21b、21c、21d 中的混合元件 15。螺杆区 21a 和 21b 可对应于混合元件 15 的 17a 和 17b。然而,混合元件 20 的螺杆区 21c 和 21d 不同于混合元件 15 的螺杆区 17c 和 17d。即,螺杆区 21c 和 21d 具有反向螺纹,因此这些区 21c 和 21d 以与挤出机的总的输送方向 X 和螺杆区 21a 和 21b 的输送方向相反的方向输送熔体。

[0167] 如图 4A 和 4B 所示,螺杆区 21a 和 21b 可与螺杆区 21c 和 21d 整体形成。然而,还可配有两个混合元件,其中一个包括螺杆区 21a 和 21b,另一个包括螺杆区 21c 和 21d。混合元件 20 可对应于图 2 所示的第二混合区 D 的混合元件 12、13。

[0168] 混合元件 24 的另一实施例显示在图 5A 和 5B 中。至于螺杆区 26a、26b、26c 和 26d,混合元件 24 类似于图 4A 和 4B 所示的混合元件 20。螺杆区 26a 和 26b 具有正螺纹,螺杆区 26c 和 26d 具有负螺纹或反向螺纹。

[0169] 此外,混合元件 24 不同于环部分 25 和挤出机机筒 1 之间的环形间隙 27 中的混合元件 20 和 15。在混合元件 24 的实施例中,环形间隙 27 的高度约为螺纹深度的一半,即螺

杆芯直径和外径差的一半。因此,环部分 8 的直径约对应于两个轴相互间的中心距离。与混合元件 20 和 15 的环部分 16 的直径相比,环部分 25 的较大直径为熔体提供了阻挡层。发现如果混合元件 24 用作图 2 所示的第二混合区 D 中的混合元件 12、13,则这种阻挡层是有利的。该阻挡层在挤出机内提供了压实区,其中提高了挤出物对物质供应侧的压力。

[0170] 下文提供了其中活性成分在聚合物中的相同固体分散体已经通过如下设备生产的实施例:首先是具有图 1 所示螺杆配置的挤出机,作为对比例;其次,具有图 2 所示螺杆配置的挤出机。

[0171] 实施例 1(对比例):

[0172] 挤出物由表 1 所示成分制备。

[0173] 表 1:挤出物的组成

[0174]

	配制剂 1	配制剂 2
洛匹那韦(活性成分)	24.00%	23.49%
利托那韦(活性成分)	6.00%	5.87%
共聚维酮(Copovidone(聚合物))	63.00%	61.66%
乳化剂混合物	6.0%	8.0%
Aerosil200(助流剂)	1.00%	0.98%

[0175] 使活性成分、聚合物和助流剂完全混合并将所得粉末供入双螺杆挤出机(ZSK-40,德国 Werner&Pfleiderer 制造)。除了输送元件之外,螺杆构造还包括捏合段且显示在图 1 中。借助液体计量泵将乳化剂供入挤出机中。在紧邻挤出机中材料到达第一捏合段区之前的位置加入乳化剂。在挤出过程中,使液体乳化剂与粉末共混并熔融混合物。对挤出机最后三分之一段中的混合物施用真空。工艺参数详细列在表 2 中。在挤出步骤之后,在压延机上成形并冷却材料,显示扁豆型挤出物带。

[0176] 表 2:工艺参数

[0177]

	配制剂 1	配制剂 2
进料速率 粉末 [g/h] 液体 [g/h]	15.71.0	15.71.36
螺杆速率 [rpm]	100	120
真空 [毫巴]	350	200
温度		
机筒 1[°C]	20	20
机筒 2+3[°C]	80	80
机筒 4-6[°C]	100	100
模头 [°C]	125	125
模具 [°C]	125	125
扭矩 [发动机功率%]	35	35
挤出物外观	光滑,透明	光滑,透明
挤出物温度 [°C]	125	127-128

[0178] 挤出物的分析测试结果列在表 3 中。洛匹那韦/利托那韦含量和利托那韦主要降解产物的含量通过 HPLC 测定。水含量通过 Karl-Fischer 滴定而测定,结晶度的测试通过 DSC 进行。

[0179] 表 3:挤出物的分析结果

[0180]

	配制剂 1	配制剂 2
结晶度	无	无
洛匹那韦	102.3%	101.5%
利托那韦	97.5%	97.0%
利托那韦降解产物	0.28%	0.37%
相对量的利托那韦降解产物 / 利托那韦	0.287%	0.381%
水含量	1.1%	0.8%

[0181] 实施例 2：

[0182] 重复实施例 1。然而，螺杆设计得有区别：代替捏合段，其包括混合元件。该螺杆的构造描述在图 2 中。在螺杆 ZSK40-54(图 1) 中的捏合段被具有两个长度相当的混合区的混合元件替换。混合区 B 包括图 3 的混合元件 15；混合区 D 包括图 4 的混合元件 20。工艺参数列在表 4 中，分析结果列在表 5 中。

[0183] 表 4：工艺参数

[0184]

	配制剂 1	配制剂 2
进料速率粉末 [g/h] 液体 [g/h]	15.71.0	15.71.36
螺杆速率 [rpm]	100	120
真空 [毫巴]	350	200
温度机筒 1[°C] 机筒 2+3[°C] 机筒 4-6[°C] 模头 [°C] 模具 [°C]	2080100125125	2080100125125
扭矩 [发动机功率 %]	36	33
挤出物外观	光滑, 透明	光滑, 透明
挤出物温度 [°C]	123-124	124

[0185] 表 5：挤出物的分析结果

[0186]

	配制剂 1	配制剂 2
结晶度	无	无
洛匹那韦	102.7%	102.1%
利托那韦	99.4%	99.7%
利托那韦降解产物	0.27%	0.36%
相对量的利托那韦降解产物 / 利托那韦	0.272%	0.361%
水含量	1.3%	0.9%

[0187] 从表 3 和表 5 的结果来看，显而易见的是，在带有捏合段的螺杆的挤出过程中的降解比含有混合元件的螺杆运行过程中的降解更明显。

[0188] 与配制剂 1 相比，所观察到的配制剂 2 的较高降解可归因于工艺参数。为使较高乳化剂量均匀混合入粉末共混物中，螺杆速率和挤出温度需要增加（表 2 和 4）。较高的能量输入不仅导致所需的均匀挤出物，而且导致降解增加。因为螺杆速率的增加通常伴随挤出物中空气的夹带，对配制剂 2 增加真空度。增加的真空度反过来增加了能量输入，从而有助于增强混合。另一后果为较低的产物水含量。

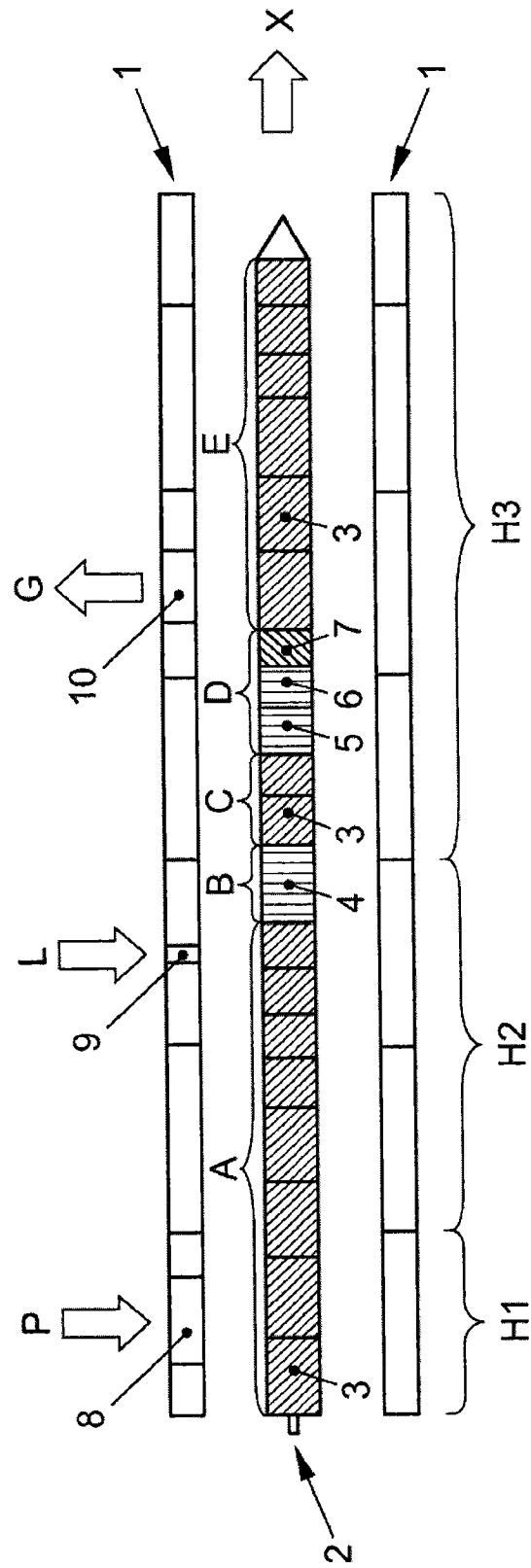


图 1

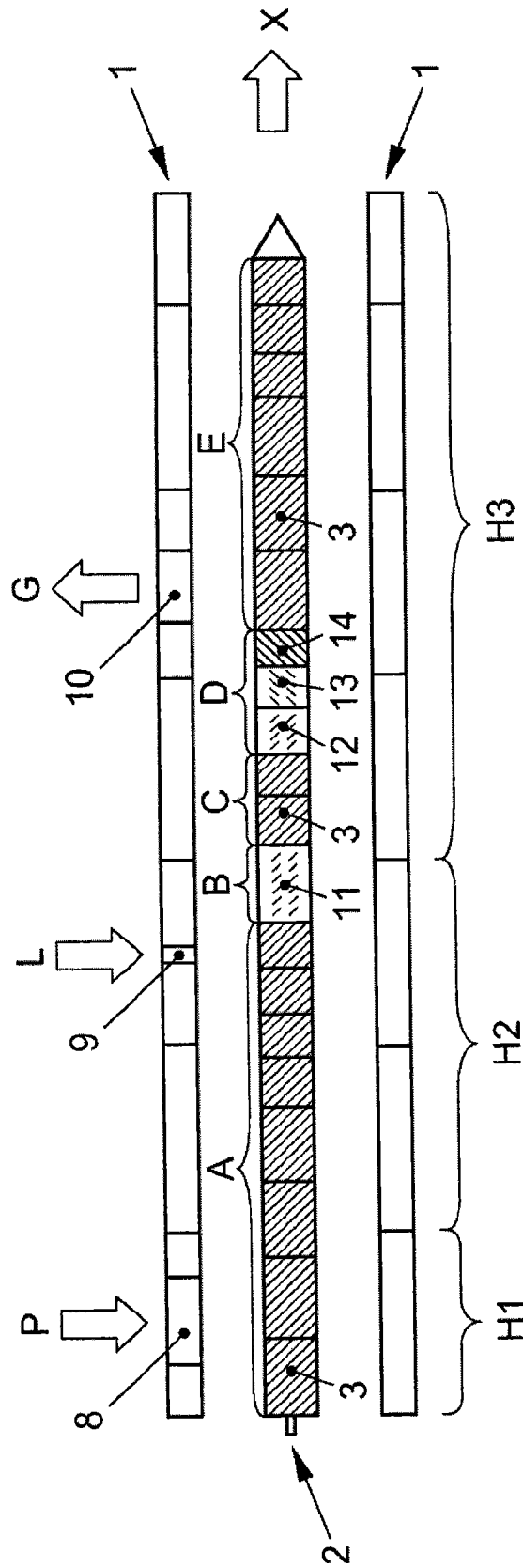


图 2

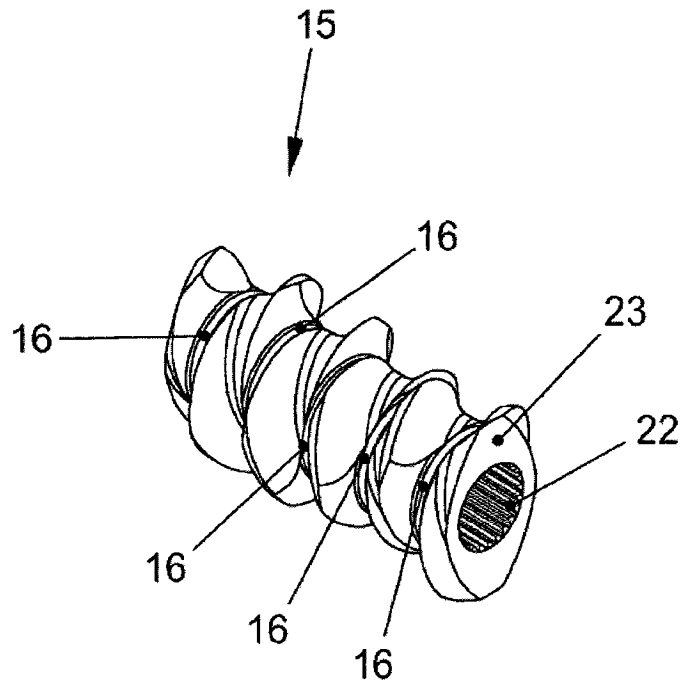


图 3B

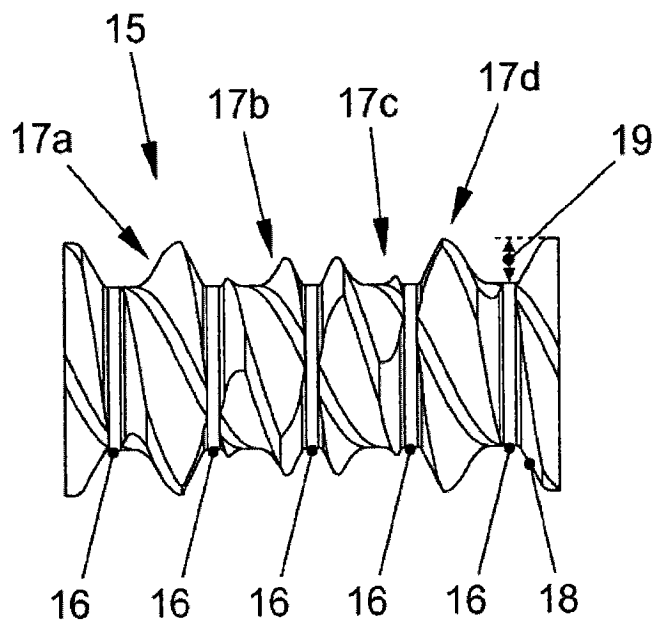


图 3A

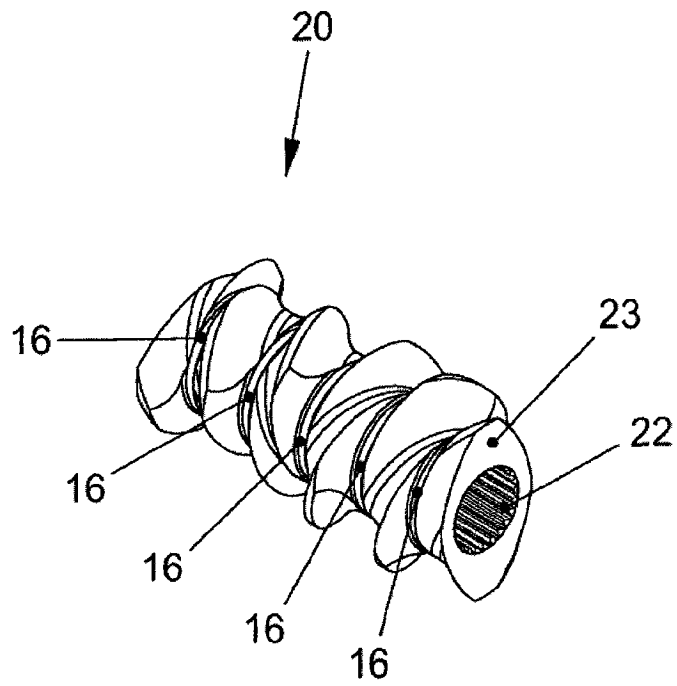


图 4B

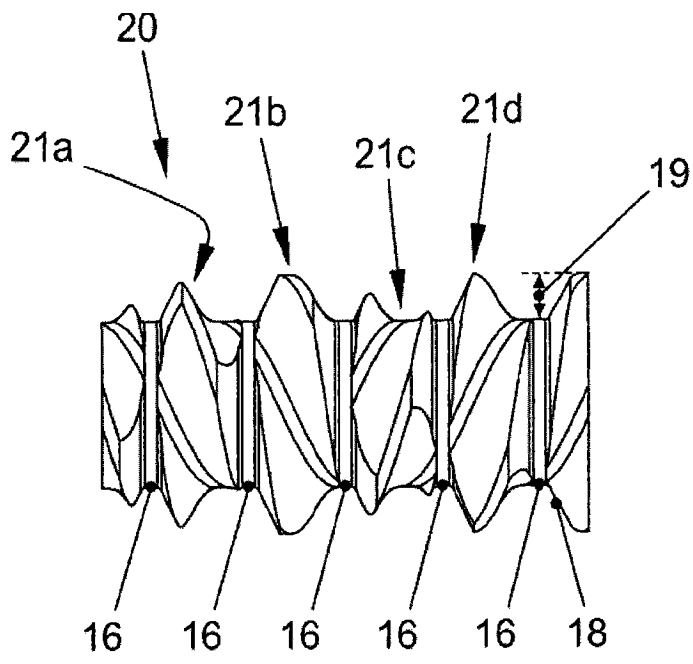


图 4A

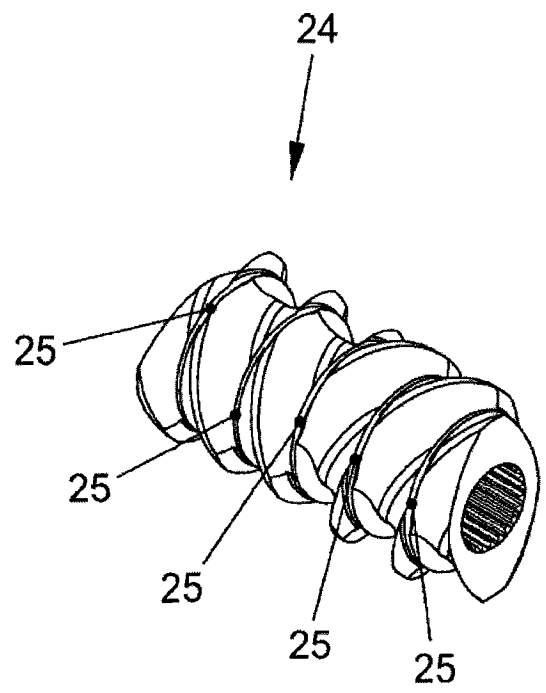


图 5B

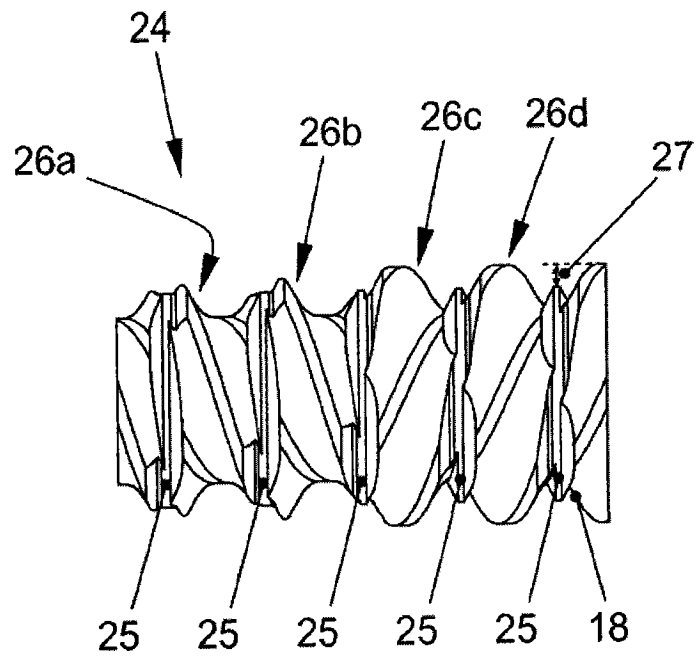


图 5A