



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104968332 B

(45) 授权公告日 2020.10.20

(21) 申请号 201380059171.5

(22) 申请日 2013.11.08

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104968332 A

(43) 申请公布日 2015.10.07

(30) 优先权数据
61/725,301 2012.11.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2015.05.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/069128 2013.11.08

(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/074808 EN 2014.05.15

(73) 专利权人 新泽西理工学院

地址 美国新泽西

(72) 发明人 丹尼尔·多 拉杰什·戴夫
凯瑟琳娜·尼尔科
埃杰维特·A·比尔吉利
穆罕默德·A·阿扎德

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

代理人 王朋飞 瞿卫军

(51) Int.Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

审查员 王丽

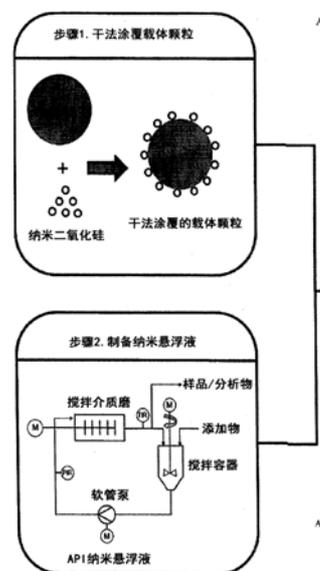
权利要求书2页 说明书35页 附图29页

(54) 发明名称

药用芯-壳复合粉末及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种复合颗粒,其包括:具有至少一种载体材料的芯,位于所述芯表面上的流化材料层,以及外层,其包含分布在至少一种基质形成材料中的可吸收物质的纳米颗粒。还公开了制备所述复合颗粒的方法,包括下述步骤:用流化材料干法涂覆载体颗粒;制备分布在基质形成材料中的可吸收物质的纳米颗粒的悬浮液;以及用所述悬浮液流化床涂覆所述载体颗粒。所述方法和产品提供了快速溶解的复合颗粒,其可用于以适合的剂型递送水难溶性可吸收物质。本发明的方法减少或阻止了复合颗粒制备过程中的颗粒团聚,使得来自剂型的可吸收物质的纳米颗粒能够递送且快速再分散。



1. 包含至少一种水难溶性药用活性成分的复合颗粒：

a) 每个复合颗粒的芯构成基于复合颗粒的总重量的68-91wt%，所述芯由选自淀粉、乳糖和它们的混合物的、中值体积粒径范围为20 μ m至50 μ m的载体材料颗粒形成；

b) 每个复合颗粒的外层由所述至少一种水难溶性药用活性成分的纳米颗粒和基于所述复合颗粒的总重量的0.5-4.0wt%的至少一种基质形成材料形成，所述纳米颗粒的尺寸为10nm至1000nm，并且以基于所述复合颗粒的总重量的0.01-50wt%存在，其中所述水难溶性药用活性成分具有小于10mg/ml的水溶解度，其中，所述至少一种基质形成材料包含基于所述复合颗粒的总重量的0.05-0.3wt%的至少一种表面活性剂；以及

c) 流化材料层位于每个复合颗粒的所述芯和所述外层之间，其中所述流化材料由基于所述流化材料和所述载体材料颗粒的总重量的0.1-10wt%的二氧化硅纳米颗粒形成，其中所述流化材料的分散表面能小于60mJ/m²且其中值体积粒径为5nm至100nm；

其中所述载体材料颗粒具有(d90-d10)/d50小于3的粒径分布，其中d90指其下存在90%的体积分布的尺寸，d50指体积尺寸分布的中值；且d10指其下存在10%的体积分布的尺寸；

并且所述复合颗粒通过包括以下步骤的方法制备：

i. 制备所述至少一种水难溶性药用成分的纳米颗粒与所述至少一种基质形成材料的悬浮液；

ii. 使用范围为0.1cfm-5cfm的流化流速将所述悬浮液流化床涂覆至所述载体材料颗粒上；以及

iii. 在流化床涂覆步骤前用流化材料干法涂覆载体材料，其中所述干法涂覆进行足以使所述载体材料的表面积覆盖率达到35%至100%的时间，其中所述载体材料颗粒上的流化材料的重量为基于干法涂覆的载体材料颗粒的总重量的0.1%至10%，

其中用于所述悬浮液的溶剂选自水、四氢呋喃、二甲亚砷、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、甲醇及它们的混合物。

2. 如权利要求1所述的复合颗粒，其中所述芯由淀粉形成。

3. 如权利要求1所述的复合颗粒，其中所述至少一种基质形成材料包含选自以下的至少一种聚合物：羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚(乙烯醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、甲基丙烯酸铵共聚物、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠盐、阿拉伯胶及它们的组合。

4. 如权利要求3所述的复合颗粒，其中所述至少一种表面活性剂选自：磺基琥珀酸二辛酯、环氧乙烷/环氧丙烷共聚物、溴化十六烷基三甲铵、聚乙烯山梨醇酯类、藻酸钠、卵磷脂、月桂醇硫酸钠、单油酸酯、单月桂酸酯、单硬脂酸酯、硬脂醇、十六醇十八醇混合物、四丁酚醛、聚乙氧基化蓖麻油及它们的混合物。

5. 根据权利要求1所述的复合颗粒，其中所述药用活性成分选自非诺贝特、灰黄霉素、布洛芬、伊曲康唑、萘普生、磺胺甲恶唑、保泰松、偶氮二甲酰胺、达那唑、阿苯达唑、硝苯地平、西洛他唑、酮康唑、丁地去炎松、洛韦胺、格列美脲、联苯基二甲基二羧酸、洋地黄毒苷、紫杉醇、强的松龙醋酸、醋酸氢化可的松及它们的任何合适的混合物。

6. 如权利要求1所述的复合颗粒，其中所述悬浮液包含5w/v%至50w/v%的所述至少一种水难溶性药用活性成分。

7. 如权利要求6所述的复合颗粒,其中用于所述悬浮液的溶剂包括水。
8. 如权利要求6所述的复合颗粒,其中所述至少一种基质形成材料包含聚合物,所述聚合物选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚(乙烯醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、甲基丙烯酸铵共聚物、乙基纤维素及它们的组合。
9. 如权利要求7所述的复合颗粒,其中所述至少一种表面活性剂为非离子表面活性剂。
10. 如权利要求8所述的复合颗粒,其中所述至少一种表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、磺基琥珀酸二辛酯、泊洛沙姆188、溴化十六烷基三甲铵、泊洛沙姆407、聚山梨醇酯、藻酸钠。
11. 如权利要求6所述的复合颗粒,其中所述悬浮液包含5w/v%-50w/v%的所述至少一种基质形成材料。
12. 如权利要求1所述的复合颗粒,其中所述流化床涂覆步骤使用范围为1cm/s-10cm/s的流化速度。
13. 如权利要求1所述的复合颗粒,其中所述流化床涂覆步骤使用范围为5psig-35psig的雾化压力来雾化所述悬浮液。
14. 如权利要求1所述的复合颗粒,其中在所述流化床涂覆步骤中,用于涂覆所述载体材料颗粒的悬浮液为液滴形式,所述液滴具有7 μ m至12 μ m的粒径和(d₉₀-d₁₀)/d₅₀小于2的粒径分布,其中d₉₀指其下存在90%的体积分布的尺寸,d₅₀指体积尺寸分布的中值;且d₁₀指其下存在10%的体积分布的尺寸。

药用芯-壳复合粉末及其制备方法

[0001] 发明背景

1. 技术领域

[0002] 本发明涉及用于口服递送水难溶性材料的递送组合物。特别是,本发明涉及由各个非团聚的复合颗粒组成的颗粒组合物,其使用细载体颗粒以口服剂型递送纳米尺寸的药物或活性物质,以及其制备方法。

[0003] 2. 相关技术的描述

[0004] 水难溶性药用活性成分的生物可利用性低,这导致在施用至患者后仅有少量的药物可被目标组织利用。生物可利用性差是研发药物组合物中遇到的重大问题。水难溶性药物即水溶解度小于约10mg/ml的药物,倾向于在被吸收进循环前从胃肠道排除。

[0005] 已知颗粒药物成分的溶出率随表面积的增加即颗粒尺寸的降低而增加。因此,已对制备细粒药物组合物的方法进行研究并努力控制药物组合物中颗粒的尺寸和尺寸范围。例如,已使用干磨技术来减小颗粒尺寸并因此影响药物吸收。虽然湿磨法在进一步减小颗粒尺寸中也是有益的,但是聚集/团聚或絮凝常常将小颗粒尺寸限制至约10微米(10,000nm)。

[0006] 用于制备药物组合物的其他技术包括例如在乳化聚合过程中将药物负载至脂质体或聚合物中。然而,这类技术存在问题和局限。例如,在制备适合的脂质体时常常需要脂质体可溶性药物。而且,不能接受的是常常需要大量的脂质体或聚合物来制备单位药物剂量。此外,制备这种药物组合物的技术趋于复杂。乳化聚合遭遇的主要技术困难是在制备工艺结束时除去可能有毒的污染物如未反应的单体或引发剂。

[0007] 还需要制备含有纳米药物颗粒的干式剂型。简单的喷雾干燥、冷冻干燥或冻干法可能导致流动差、体积密度低的产品。可替换的方法是形成芯-壳复合颗粒,优选更细的载体颗粒。然而,更细的颗粒流动并不良好,且其流化必然也不良好。因此,需要改善其流动和流化性的方法。

[0008] Yang et al.公开了用不同尺寸的二氧化硅颗粒涂覆粘着玉米淀粉粉末的几种干法处理技术(Yang, J., Sliva, A., Banerjee, A., Dave, R.N., and Pfeffer, R., "Dry particle coating for improving the flowability of cohesive powders (用于改善粘着粉末的流动性的干颗粒涂覆)," Powder Technology, vol.158 (2005) 21-22)。在一些情况下,通过使用纳米尺寸的二氧化硅涂覆来影响涂覆的玉米淀粉的流动性。

[0009] Chen et al., "Fluidization of Coated Group C Powders (涂覆的C组粉末的流化)," AIChE Journal, vol.54 (2008) 104-121公开了用非常少量的纳米尺寸的颗粒干法涂覆粘着Geldart C组粉末的方法。据说干法涂覆能改善粉末的流化性。

[0010] Chen et al., "Fluidized bed film coating of cohesive Geldart group C powders (粘着Geldart C组粉末的流化床涂膜法)," Powder Technology, vol.189 (2009) 466-480公开了干法涂覆粘着Geldart C组粉末的方法,以降低粒间作用力并改善细粉末的流化行为。在市售的喷动流化床(MiniGlatt)中在这些预涂覆的细粉末上完成单个颗粒水

平的聚合物涂膜。

[0011] U.S. 专利号7276249公开了将纳米悬浮液喷涂至大载体颗粒的方法。据说涂覆的贝特类组合物具有改善的药代动力学性质和降低的供给/排空 (fasted) 可变性。贝特类组合物颗粒的有效平均粒径接近约2000nm。然而,这些大的载体颗粒的每单位重量产品具有相对低的表面积,这不允许足够的药物负载,使得较厚的涂层成为必需,这会降低活性成分的溶出率。

[0012] 现有技术方法的重大问题是常常由差的干燥方法引起的涂覆药物颗粒的不可逆团聚,这通常会导致颗粒尺寸远大于100 μm 。本发明提供了一种生产药用活性成分 (API) 复合粉末的方法,其使不可逆团聚和颗粒生长最小化并适当地获得提高水难溶性API溶出的可再分散纳米颗粒。

[0013] 发明概述

[0014] 第一方面,本发明涉及复合颗粒,其包括具有至少一种载体材料的芯,和包含待使用颗粒如药用活性成分纳米颗粒递送的物质如活性物质和基质形成剂的外层。

[0015] 本发明的另一方面涉及制备药用复合颗粒的方法,其包括以下步骤:1) 用纳米颗粒材料干法涂覆细载体颗粒,以提高其流化,所述纳米颗粒材料通常是非活性成分;2) 制备含活性成分的纳米颗粒的稳定纳米悬浮液;以及3) 在用包括包含在所述纳米悬浮液中的含活性成分的纳米颗粒的组合物的方法中涂覆所述载体颗粒。

附图说明

[0016] 图1是本发明方法的一个实施方案的示意图。

[0017] 图2是可用于本发明的湿法搅拌介质研磨法的示意图。

[0018] 图3是可用于本发明的液体耐溶剂沉淀法的示意图。

[0019] 图4是可用于本发明的熔融乳化法的示意图。

[0020] 图5描绘了可用于本发明的流化床涂覆法。

[0021] 图6是本发明的复合颗粒的示意图。

[0022] 图7显示实施例1所用的几种载体颗粒的粒径分布。

[0023] 图8A-8B是用1%纳米二氧化硅M5P(图8A)和0.17%纳米二氧化硅M5P(图8B)干法涂覆后载体颗粒表面的扫描电子显微 (SEM) 图像,如实施例7所实施的。

[0024] 图9显示中值粒径作为用于根据实施例10乳化非诺贝特的基质形成稳定剂的量的函数。

[0025] 图10显示纳米悬浮液中非诺贝特纳米颗粒的中值粒径作为用于根据实施例10乳化非诺贝特的药物负载的函数。

[0026] 图11显示根据实施例12制备的PS-70马铃薯淀粉的复合颗粒的SEM图像。

[0027] 图12A-12B显示根据实施例12制备的L-89乳糖的复合颗粒的SEM图像。

[0028] 图13是根据实施例13制备的复合颗粒的团聚比例和基质形成聚合物负载之间的关系图。

[0029] 图14显示在根据实施例15制备非诺贝特纳米悬浮液中,在加入十二烷基硫酸钠后流化床涂覆该颗粒的纳米悬浮液前,非诺贝特纳米颗粒的中值粒径随时间的变化。

[0030] 图15显示对于根据实施例16将药物递送至动物使用的三个不同递送系统,动物中

API的血浆浓度作为时间的函数。

[0031] 图16是根据实施例17的溶出试验中不同搅拌速度 (paddle speed) 下市售的非诺贝特TriCore片和PS-70复合片的溶出曲线图。

[0032] 图17显示在根据实施例18的溶出试验中复合颗粒中两种不同的基质形成聚合物对复合颗粒的溶出曲线的影响。

[0033] 图18显示在根据实施例19的溶出试验中尺寸对片剂的溶出曲线的影响。

[0034] 图19是在根据实施例20的溶出试验中含灰黄霉素和布洛芬的复合颗粒的溶出曲线图。

[0035] 图20显示在根据实施例21的溶出试验中载体颗粒和其结块形成 (cake formation) 对复合颗粒的溶出曲线的影响。

[0036] 图21显示在根据实施例22的溶出试验中复合颗粒中两种不同的干涂材料对复合颗粒的溶出曲线的影响。

[0037] 图22显示在根据实施例23的溶出试验中背景媒介对复合颗粒的溶出曲线的影响。

[0038] 图23显示在根据实施例24的溶出试验中复合颗粒中的聚合物负载对复合颗粒的溶出曲线的影响。

[0039] 图24显示在根据实施例25的溶出试验中在复合颗粒制备过程中添加甘露醇对复合颗粒的溶出曲线的影响。

[0040] 图25显示在根据实施例26的溶出试验中载体颗粒尺寸对复合颗粒的溶出曲线的影响。

[0041] 图26显示根据实施例27筛分确定的L-89复合颗粒的粗细粒级的粒径分布。

[0042] 图27显示在根据实施例27的溶出试验中L-89复合颗粒的粗细粒级的溶出曲线。

[0043] 图28显示根据实施例28分散试验后,从复合颗粒再分散后的非诺贝特的粒径分布。

[0044] 图29A-29B显示根据实施例28的步骤在水中再分散后L-87 (29A) 和PS-75 (29B) 的复合颗粒的SEM图像。

[0045] 图30显示在根据实施例29的溶出试验中压成片的各种复合颗粒的溶出曲线。

[0046] 图31显示在根据实施例34的溶出试验中具有不同载体颗粒的两种复合颗粒的溶出曲线。

[0047] 图32显示在根据实施例35的溶出试验中加入甘露醇的复合颗粒的溶出曲线。

[0048] 图33显示在根据实施例36的溶出试验中复合颗粒PS-72和L-86的溶出曲线。

[0049] 图34显示在根据实施例37的溶出试验中加入不同物质的复合颗粒的溶出曲线。

[0050] 图35显示在根据实施例38的溶出试验中含不同基质形成材料的复合颗粒的溶出曲线。

[0051] 图36显示载体颗粒在用于确定团聚比例的流化床涂覆前和涂覆后的尺寸分布曲线。

[0052] 图37显示在根据实施例41进行的溶出试验中不同复合粉末的片剂的溶出比较。

[0053] 图38A显示L-87b&L-89样品的复合粉末和片剂的溶出曲线比较,图38B显示SDS介质中的L-87b&L-89样品复合粉末的片剂与Tricor片的溶出曲线比较,如根据实施例42所实施的。

[0054] 图39显示如根据实施例43所实施的样品L-87b、CS-96和Tricor片在含10mM SDS溶液的缓冲溶液中的溶出比较。

[0055] 图40显示样品L-87b复合物的片剂的溶出曲线。在储存几个不同的时间段后测定片剂溶出率,以研究根据实施例45制备的片剂的降解。

[0056] 图41显示具有根据实施例46制备的样品L-87b复合物的胶囊的溶出曲线比较。

[0057] 优选实施方案的详述

[0058] 为了说明的目的,通过参考多个示例性实施方案对本发明的原理进行描述。虽然本发明的某些实施方案在本文中进行了具体描述,但本领域技术人员将容易认识到,同样的原理同样适用于并且可以在其它系统和方法中采用。在详细说明本发明的公开的实施方案之前,应理解本发明并不将其应用限于所示的任何特定的实施方案的细节。此外,本文使用的术语是用于说明的目的而非限制。而且,尽管某些方法是以参照本文所提供的一定顺序的步骤进行描述,但在许多情况下,这些步骤可以以本领域技术人员可以理解的任何顺序进行。因此,新方法并不限于本文所公开的步骤的特定布置。

[0059] 必须指出,除非上下文另有明确规定,本文和所附权利要求书中所使用的单数形式“一(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数个指示物。此外,术语“一”(或“一个”),“一个或多个”和“至少一个”在本文中可以互换使用。术语“包括(comprising)”,“包含(including)”,“具有(having)”和“由……构成(constructed from)”也可以互换使用。

[0060] 在第一方面,本发明涉及制备含有待以口服剂型递送的成分的复合颗粒的方法。该方法通常包括以下步骤:1) 制备待递送成分的纳米悬浮液;和2) 用包括待使用所述纳米悬浮液递送的物质的组合物涂覆载体颗粒,以生产复合颗粒。图1描述了本发明方法的示例性实施方案。

[0061] 在图1的方法的步骤1中,载体颗粒是根据需要用涂覆材料干法涂覆的,目的是改善载体颗粒的流动性和/或降低载体颗粒团聚倾向。

[0062] 载体颗粒可以由对人或动物摄取安全的任何材料制成,并通常由药学上可接受的材料制成。这类材料通常是药学上惰性的,成本低,且可以是结晶或无定形的。载体颗粒通常由惰性材料制成,惰性材料优选是亲水的,且更优选可溶的或可溶胀的。优选地,载体颗粒包括FDA GRAS(一般认为是安全的)列表上且准许用于内部和/或药物用途的一种或多种材料,且通常见于常用赋形剂的列表中。可用于载体颗粒的材料综合列表公开于美国专利6475523,其全部内容通过引用并入。用作载体颗粒的适合材料的实例包括淀粉、改性淀粉、乳糖、蔗糖、多元醇、纤维素、纤维素衍生物如纤维素醚类及其混合物,所述纤维素衍生物至少包括乙基纤维素、甲基纤维素和羧甲基纤维素;或者它们也可以是一类GRAS无机材料,例如磷酸二钙。适合的载体材料的具体实例包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、小麦淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、山梨醇和其它类似材料。

[0063] 载体颗粒的中值粒径范围通常为约20 μm 至约200 μm ,或约20 μm 至约50 μm 。在一些实施方案中,所述载体颗粒可由多个具有窄粒径分布的颗粒组成,因为具有较宽尺寸分布且同时包含粗细颗粒的载体颗粒在混合和涂覆过程中更容易团聚。就在涂层中能够提供足够的载药量方面而言,较细载体颗粒可提供最大利益。

[0064] 可基于粒径分布的宽度选择可接受的尺寸范围,该宽度可在跨度上进行规定,定义为 $(d_{90}-d_{10})/d_{50}$ 。此处, d_{90} 指其下存在90%的体积分布的尺寸;同样, d_{50} 指体积尺寸分

布的中值；且d10指其下存在10%的体积分布的尺寸。该跨度应小于约3，更优选小于约2。高达4的跨度也是可接受的，条件是细粒级或粗粒级没有非常长的长尾分布。优选d90粒径小于300 μm ，且d10粒径大于5 μm ；特别是，当d50较小时。

[0065] 在图1的示例性实施方案中，涂覆载体材料以形成涂覆的载体颗粒所采用的流化材料可以是例如二氧化硅纳米颗粒。该涂覆材料用来提高载体颗粒的流动性，从而促进例如在随后的涂覆步骤中的流化，同时确保经储存、处理和深加工步骤后将会发生的载体颗粒的团聚最小化。也可以采用其它纳米颗粒材料，包括，例如具有相对低的分散表面能如小于60mJ/m²或小于40mJ/m²和例如具有5nm至100nm的中值粒径的材料。优选地，所述纳米颗粒包含在美国食品药品监督管理局的GRAS（通常被认为是安全的）材料列表上且准许用于内部和/或药物用途的一种或多种材料。用于涂覆载体颗粒的合适的纳米颗粒的材料实例包括二氧化硅、氧化铝、二氧化钛、炭黑、铝硅酸钙、硅酸钙、硅酸镁、硅酸钾、硅酸钠、铝硅酸钠、铝硅酸钠钙、硅酸三钙、二氧化硅气凝胶、滑石、氧化铁、其它金属氧化物及其混合物的纳米颗粒。

[0066] 本发明中使用的二氧化硅纳米颗粒可以是任何类型，如疏水处理的二氧化硅或煅制二氧化硅。适合的二氧化硅的例子包括气相二氧化硅R972二氧化硅（赢创（Evonik））、CAB-O-SIL EH-5二氧化硅（Cabot）、CAB-O-SIL M-5P二氧化硅（Cabot）、CAB-O-SIL M-5DP二氧化硅（Cabot）、AEROSIL®200制药公司（赢创）、AEROSIL®200VV制药公司（赢创）、AEROPERL®300制药公司（赢创）、OX-50二氧化硅（赢创）、COSM055（催化剂和化学工业有限公司（日本））、P-500亲水性二氧化硅（催化剂和化学工业有限公司（日本））和TS530二氧化硅（Cabot）。一般情况下，优选比表面积大于约100m²/g的煅制无定形二氧化硅。通常，这些煅制无定形二氧化硅是通过气相合成产生并进行表面改性以改变其疏水性。在一些实施方案中，可以组合使用一种以上类型的二氧化硅。例如，二氧化硅TS5和二氧化硅R972可一起使用，只要它们对于预期的药物应用是可接受的。

[0067] 亲水性二氧化硅可通过疏水化处理使二氧化硅疏水而得到。在一个实施方案中，所述亲水性二氧化硅的疏水处理可通过用二氯二甲醇硅烷处理亲水性二氧化硅来实现。可以使用本领域技术人员已知的能够将二氧化硅改性为疏水性二氧化硅的任何其他合适的方法。除了改善流动和流化性能之外，疏水性二氧化硅还可有助于延缓涂覆的API的润湿和延缓其初始释放。

[0068] 载体颗粒上的纳米颗粒材料的重量含量范围为干法涂覆的载体颗粒的总重量的0.1%至10%重量。可选地，可使用从0.1%至1.5%或1%至5%重量的纳米颗粒材料。据认为，可使用高浓度的纳米颗粒材料（即远远大于100%表面积覆盖率（SAC））干法涂覆载体颗粒，并且还留下在流化床涂覆过程中可用的二氧化硅颗粒。该过量的纳米颗粒材料可从干法涂覆的载体颗粒强行去除并在随后的流化床涂覆过程中干法涂覆药物复合粉末。

[0069] 涂覆在载体颗粒上的纳米颗粒材料导致载体颗粒的粘着力降低。这种细载体颗粒通常是粘着的且不能流化。尽管测试载体颗粒是否可以流化的最可靠的方法是通过实际尝试使其流化，但流化性得到改善的间接指标也可以通过休止角减小（AOR）或流动函数系数（FFC）增大来收集。经历流化气时充分减小AOR或增大FFC且随后显示涂覆颗粒流化改善的任何GRAS纳米颗粒材料作为本发明的涂覆材料都是可接受的。用纳米颗粒涂覆可改变粉末的流动性，且AOR预计小于45度，更优选小于40度或甚至更低，而FFC可能增加至6或甚至更

高,例如大于8。

[0070] 图1的方法的步骤1优选作为干法涂覆步骤进行。进行图1的步骤1的干法涂覆步骤的装置可以是本领域技术人员已知的任何适合的装置。适合的装置包括但不限于:Comil (U3 Quadro Comil of Quadro Pennsylvania,U.S.)、LabRAM (Resodyne Minnesota, U.S.)、磁辅助碰撞涂布机 (MAIC,Aveka Minnesota,U.S.)、声混机和流能磨 (FEM, Sturtevant Massachusetts U.S.的Qualification Micronizer (超微粉粉碎机))。干法涂覆设备的其他实例包括杂合器 (Hybridizer) 或Omnitex (Nara Machinery, Tokyo, Japan)、机械融合或最新版本如Nobilta和Nanocular (Hosokawa Micron Powder Systems, Osaka, Japan)、 θ 设计品 (Theta composer, Tokuju Corporation, Tokyo, Japan), 以及在一定程度上,任何高强度混合器例如带有搅拌棒的V型搅拌机 (PK Blend **Master**[®] Lab Blender, Patterson-Kelly, East Stroudsburg, PA) 和 (Cyclomix, Hosokawa Micron Powder Systems, Osaka, Japan)。

[0071] 载体颗粒的干法涂覆可以在被设计为进行干法涂覆的装置中在相对短的时间内完成。相比之下,可使用一些低强度混合器,但其需要较长的处理时间。在所有的情况下,较大规模的设备将提供更大的生产速率,而不会显著改变处理时间。本领域技术人员将能够开发出适合的规模化策略。

[0072] 本领域技术人员可通过考虑例如颗粒团聚和为涂覆的载体颗粒提供减小的休止角 (AOR) 值来确立干法涂覆的操作条件。颗粒团聚度可通过测定SEM图像中涂覆的颗粒尺寸来确定。团聚度也可以使用分散压力滴定用罗得和海洛斯系统 (Rodos and Helos, Sympatec, Lawrenceville, NJ, USA) 估计。压力滴定的讨论可见于Han, X., Ghoroi, C, To, D., Chen, Y., Davé, R., “Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles (同时微粉化和表面改性用于改善药物颗粒的流动和溶出) (2011)。”国际药剂学期刊415卷第185-195页,其全部内容通过引用并入。可使用ASTM D6393-99的程序测定AOR, “Bulk Solids Characterization by CARR Indices (通过CARR指数的散体颗粒表征)”。例如,当使用Comil时,可优化叶轮速度来减少团聚 (图3), 因为较高叶轮速度会增加用于干法涂覆的载体颗粒的团聚物尺寸。

[0073] 干法涂覆后的产品包括图1示意性地描绘的涂覆的载体颗粒。表面上的颗粒是几个颗粒厚。API-二氧化硅复合颗粒的表面上的纳米颗粒材料有助于通过引入改进的表面性能 (形式为纳米尺寸的表面粗糙度和改进的表面能) 使团聚最少化。虽然载体颗粒往往是粘着的,但涂覆的载体颗粒具有良好的流动性且可流化。

[0074] 具有纳米颗粒材料的载体颗粒的表面积覆盖率 (SAC) 可通过干法涂覆的载体颗粒的SEM图像的图像分析来估计。在一些实施方案中,干法涂覆的载体颗粒的SAC的范围是15%至100%, 25%至100%, 或35%至100%。在一些实施方案中,所述SAC可以近似于100%。

[0075] 其他情况不可流化的载体颗粒的流化是由于基于干法涂覆的表面改性降低了粘着力所致。一般而言,存在两个因素促成颗粒间的吸引力以及这种粉末的粘着力。第一个因素是通常由材料表面能或由哈梅克常数表示的材料的表面特性。一般而言,在其他条件相同的情况下,表面能的哈梅克常数较低或分散分量较低将导致颗粒间的吸引力降低,从而减小了粘着力。

[0076] 第二个因素也是表面特性,且它是两个颗粒间接触面的粗糙度。在所有其他条件相同的情况下,要么非常粗糙,即100nm量级或更高的粗糙度,要么非常光滑,即原子平滑度或粗糙度小于几纳米例如5nm,这两种情况具有比那些可被称为纳米粗糙更高的颗粒间吸引力;即例如使用原子力显微镜测定的表面粗糙度在5至100纳米之间。更优选,采用7-30纳米之间的表面粗糙度。用粒径为5-100纳米,更优选10-50纳米,且最优选20-50nm的纳米颗粒材料进行干法涂覆会由于赋予的纳米级表面粗糙度而导致粘着降低。如果纳米颗粒的表面能的分散分量通常较低($<60\text{mJ}/\text{m}^2$, 优选 $<40\text{mJ}/\text{m}^2$),或小于原始药物粉末,则可能存在粘着降低的附加效果。

[0077] 由于上述列出的一种或两种因素导致可能发生粘着降低,还可使用经混合后具有片状性质和涂片(smear)的较软的可变形材料,来代替使用纳米颗粒进行涂覆。这种涂层也导致涂覆产品的低分散表面能。因此涂覆也可以通过下述材料完成,如硬脂酸镁、硬脂酸、亮氨酸、氨基酸以及通常用在吸入应用中以通过疏水和/或低粘附材料赋予分散的其他材料;参见例如美国专利号6475523,其中包含表面活性分子的综合列表,其公开内容通过引用并入。因此,这类材料将用可变形/片状材料代替二氧化硅或纳米尺寸的离散颗粒。粘着下降的发生是由于较低分散表面能导致,且还可能是由于表面粗糙度降低导致,表面粗糙度降低是由于较软材料填充在粗糙表面的空隙产生更光滑表面所致。

[0078] 干法涂覆的载体颗粒的流动性可通过抗剪试验用FT4粉末流变仪(Freeman Technology, Tewkesbury, UK)和休止角(AOR)测定(Powder tester, Hosokawa Micron, Ltd., mm)进行评估。流函数系数(FFC)用作粉末流动性的指标,且被定义为主应力与无约束屈服强度的比值。已经使用3千帕的正应力在此工作中获得FFC。根据舒尔茨,可将FFC值分成不同的等级(regime):即 $\text{FFC}<1$,不流动; $1<\text{FFC}<2$,非常粘着; $2<\text{FFC}<4$,粘着; $4<\text{FFC}<10$,易流动;以及 $\text{FFC}>10$,自由流动。

[0079] 参考图1的步骤2,可用于本发明方法的另一步骤涉及制备含有待递送成分的稳定纳米悬浮液。步骤2中起始材料可包括待递送物质、溶剂和一种或多种基质形成材料。基质形成材料在本文中有时被称为“稳定剂”,因为在悬浮液中包含基质形成材料倾向于稳定待递送物质的纳米悬浮液,以确保液体中物质的纳米悬浮液在悬浮液中保持足够稳定,用于储存和在随后的涂覆工艺中使用。在这个意义上来说,稳定的纳米悬浮液是指在储存和使用期间没有经历悬浮物质的显著沉淀和/或悬浮物质的显著团聚的纳米悬浮液。

[0080] 待递送材料通常是水难溶性的颗粒材料。在一些实施方案中,本发明可使用这些材料中的一种或多种。根据特定材料的需要,步骤2可包括多个步骤。例如,在一些情况下,可能有必要在形成纳米悬浮液之前减小待递送物质的粒径。步骤2总是包括将待递送物质悬浮在适合的液体材料中以形成纳米悬浮液的步骤,因此步骤2的产物是稳定的纳米悬浮液,其中含有待递送物质的颗粒悬浮在液体材料中。

[0081] 待递送的任何物质都可适合于本发明,只要它可以以纳米颗粒的形式提供即可。本发明对于水溶性小于 $10\text{mg}/\text{ml}$ 或小于 $5\text{mg}/\text{ml}$ 的材料特别有益。选择待递送物质的量以提供这样的纳米颗粒,即,基于所述纳米悬浮液的体积,其含有的待递送物质的量为约 $5\text{w}/\text{v}\%$ 至约 $50\text{w}/\text{v}\%$,或约 $15\text{w}/\text{v}\%$ 至约 $40\text{w}/\text{v}\%$,或约 $10\text{w}/\text{v}\%$ 至约 $30\text{w}/\text{v}\%$ 。待递送物质在本文中也称为活性物质,并且可以包括,例如药用活性成分(API)或本文其它地方所述的其他适合的材料。

[0082] 在一些实施方案中,在悬浮步骤之前可能需要对待递送物质进行预研磨或者另外适合的颗粒减小处理。例如,该物质的初始粒径对于悬浮步骤可能太大,即在数毫米或更大的范围。

[0083] 预研磨步骤的一个实例采用喷磨机。在示例性实施方案中,用流能磨(Micronizer,Sturtevant,Hanover,MA)预研磨供应的非诺贝特(FNB),以减小处于毫米级的初始粒径。在流能磨中,通过压缩气流来加速FNB颗粒。由于颗粒-颗粒和颗粒-研磨室壁的碰撞,FNB颗粒被破碎为更细的碎片。将研磨压力和供应压力分别设定为40psi和45psi。通过螺旋加料器以约12g/min的速度将FNB颗粒供应至所述流能磨。预研磨后,将FNB粒径减小至11 μ m的中值尺寸(d50)和34 μ m的90%通过尺寸(d90)(Rodas/Helos系统,Sympatec,NJ,USA,分散法:0.1巴)。

[0084] 悬浮步骤中所用的溶剂可以是水性溶剂,如水、去离子水(DI)或蒸馏水,且当药物材料几乎不溶于水时,这类水性溶剂是适合的。在一些实施方案中,有机溶剂如丙酮或乙醇可适用于制备本发明的悬浮液,只要药物在所用的溶剂中不具有可观的溶解性即可。特别有利的溶剂是当摄入时是安全的和/或经批准供人和/或动物消耗的物质。可使用的溶剂的其他实例包括:叔丁醇(TBA)、四氢呋喃(THF)、二甲亚砜(DMSO)、二氯甲烷、二甲基甲酰胺(DMF)、甲醇及其混合物。

[0085] 本发明的基质形成材料用于稳定纳米悬浮液的目的。所述基质形成材料可包括聚合物以及任选地表面活性剂。合适的基质形成聚合物的一些实例包括各种等级的羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚(乙烯醇)(PVA)、聚(乙烯吡咯烷酮)(PVP)、PVP-K360、PVP-K30、甲基丙烯酸铵共聚物、乙基纤维素、聚维酮S630、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素钠盐、聚维酮K15、阿拉伯树胶及其组合。

[0086] 合适的表面活性剂的实例包括十二烷基硫酸钠(SDS)、磺基琥珀酸二辛酯(DOSS)、非离子环氧乙烷/环氧丙烷共聚物、普朗尼克F-68(PF-68,泊洛沙姆188)、溴化十六烷基三甲铵(CTAB)、普朗尼克F-127(PF-127,泊洛沙姆407)、吐温80(T-80,聚乙烯山梨糖醇酯)、藻酸钠(SA)、吐温20、卵磷脂、十二醇硫酸钠、单油酸酯、单月桂酸酯、单硬脂酸酯、硬脂醇(stearic alcohol)、十六醇十八醇混合物、四丁酚醛、聚乙氧基蓖麻油如聚氧乙烯蓖麻油及其混合物。纳米悬浮液中所用的表面活性剂优选非离子表面活性剂。

[0087] 一种或多种表面活性剂和一种或多种基质形成聚合物的组合易于导致悬浮液表面张力降低和粘度增加。表面张力降低会增大成核率,并因此使得粒径减小。同样,粘度增加会减少碰撞次数,并因此降低了从溶液至生长的固-液界面的质量传递(mass transfer)速率。这倾向于减少团聚,但也可能会增加沉淀时间。聚合物和表面活性剂在生长的固体界面的吸附降低了界面的表面能并抑制颗粒生长。因此,溶液中适当的基质形成材料的存在防止大量的颗粒生长,这使得悬浮液中纳米颗粒稳定,从而对抗团聚。

[0088] 步骤2中基质形成材料的量将导致包含的所述基质形成材料的范围为所述纳米悬浮液总体积的5w/v%-50w/v%或10w/v%-35w/v%或15w/v%-30w/v%。在一些实施方案中,基质形成材料还可包含基质增强材料,如甘露醇乳糖、蔗糖、海藻糖、艾维素PH101、Inutec SP1、微晶纤维素,山梨醇、右旋糖、Pharmatose、麦芽糊精葡萄糖(maltodextrose)、木糖醇、糖类和其它聚醇类。

[0089] 基质增强材料的作用是增强基质的形成,以使API纳米颗粒结合至载体颗粒表面

上的层。加入甘露糖醇还导致溶解开始时API纳米颗粒从复合颗粒更快地溶出,从而使得结块开始形成之前释放更多药物。

[0090] 在图1的示例性实施方案中,步骤2包括搅拌介质研磨的子步骤,也称为湿法搅拌介质研磨。图2描绘了适合的搅拌介质研磨工艺的示意图。在图2的实施方案中,用于搅拌介质研磨的装置是再循环磨粉机MicroCer (Netzsch,Exton,PA,USA),其配备有销转子。研磨室的体积为80ml,其内衬有氧化锆。研磨室和搅拌容器都连接至外部冷却设备(M1-.25A-11HFX,Advantage,Greenwood,IN,USA),以消散研磨处理过程中产生的热量。预悬浮液是这样制备的,即通过添加所需量的基质形成材料至去离子水溶液,并且混合直至预悬浮液均匀,然后将待递送物质添加至预悬浮液中同时搅拌。在搅拌介质研磨过程中,悬浮液在介质研磨机和搅拌容器之间循环。在研磨室出口处采样。对于搅拌介质研磨合适的条件是:研磨室的介质填充比为62.5% (v/v),悬浮液流速为120ml/min (毫升/分钟),研磨中转子的旋转速度为3200rpm,这相当于11.8m/s (米/秒)的最大搅拌桨尖速度。

[0091] 可通过对颗粒尺寸采样来监控搅拌介质研磨的进展。可从研磨室的样本出口取回小样本。将样品用去离子水稀释用于粒径测定。用激光衍射装置LS 13 320 (Coulter Beckman,Brea,CA) 测定粒径分布。可以使用极化强度差散射 (PIDS) 遮蔽水光学模型。可使用米氏散射理论用软件通过采用适当的折射指数 (RI) 值,例如对于非诺贝特颗粒的1.55和对于测定介质(水)的1.33来计算粒径分布。

[0092] 在一些实施方案中,图1的步骤2还可以通过超声波驱动的T型混合器中使用液体耐溶剂沉淀法 (LASP) 来完成。除T型混合器外,其它装置也可用于LASP子过程。实例包括混合室、Y型混合器、静态混合器和旋转填充床。所述LASP可以提供一些优点,例如相对快速、能耗少和有成本效益。此外,该沉淀途径通过使用基质形成材料操控溶液和耐溶剂相的物理化学性质为控制颗粒大小和分布提供了灵活性。

[0093] 在图3描述的实施方案中,T型混合器可以增强微观混合。在T型混合器中,API悬浮液流和耐溶剂流在混合区碰撞,在短时间内,在所述混合器中就达到高过饱和。高过饱和的产生可以通过采用超声波处理得到进一步改善。假设由超声处理产生的空化使得由于以下多个原因导致形成纳米颗粒:(i) 在体系内部建立确保有效混合的湍流条件;(ii) 在添加至稳定剂水溶剂过程中将药物的有机溶液雾化成极细的液滴;和(iii) 减少新形成的颗粒的团聚。

[0094] 本实施方案中所用的T型混合器是具有2英寸ID(内径)×2英寸长的圆柱形迭尔林(delrin) (来自McMaster Carr,Santa Fe Springs,CA,USA)。钻出两个OD(外径)为0.0787英寸的侧孔,使其成为用于耐溶剂(溶解于DI水中的基质形成材料)和有机溶液(丙酮中的API)的入口。还钻出0.1875英寸外径的T型混合器出口,用于使耐溶剂和溶液的流排出。钻出超声袋(pocket)用于引入超声波探头(Omni-ruptor250,Omni International Inc.,USA),其具有0.5英寸的内径。使用无特殊密封的超声波来容纳流体。T型混合器开口设计为适配超声波探头,以确保最佳的流体-喷嘴接触。使用HPLC泵(Model CP,Laballiance,PA,USA)通过不锈钢喷嘴(0.01英寸ID)将溶剂和耐溶剂溶液分别以16.5-17和55.1ml/min的流速泵送至T型混合器。参见图3。

[0095] T混合过程中将耐溶剂的温度保持在1℃。将API溶液保持在室温。批量为80ml。在80ml悬浮液中,有10ml API溶液和70ml耐溶剂。沉淀前,将20ml耐溶剂放入收集室用于淬

冷,并在T混合过程中抽出剩下的50ml。将收集室保持在超声浴(VWR-B2500A-MTH,超声波清洗器,International,West Chester,PA)中并在T-混合子过程期间继续超声波处理。然后,用25 μ m筛过滤悬浮液以弃去沉淀后观察到的可能的块。

[0096] 在一些其他实施方案中,图1的步骤2也可以使用熔融乳化子工艺来完成,其示意图描绘于图4。熔融乳化子工艺可以包括以下步骤。首先,将微粉化颗粒与基质形成材料分散在水中,并将悬浮液加热到待递送物质的熔点以上的温度。为确保完全熔融并降低熔融物的粘度,应达到高于待递送物质的熔点至少10 $^{\circ}$ C的温度。在加热过程中用磁搅拌器进行温和搅拌。第二,用超声波探头(Vibra Cell VC 750,Sonics&Materials,Inc.,Newtown,CT)以适合的强度乳化适当的时间。在乳化步骤中,将悬浮液保持在高温下(10-15 $^{\circ}$ C+T_m)以避免熔融物固化。第三,将热乳剂在4 $^{\circ}$ C的恒温槽(NESLAB TRE 10,Thermo Electron Corporation,Newington,NH)中快速冷却,直到API悬浮液达到低于10 $^{\circ}$ C的温度。

[0097] 基质形成材料(通常为聚合物以及任选地表面活性剂)的选择对纳米悬浮液的稳定性是重要的。可使用超声浴来为待递送的特定物质选择有效的聚合物和/或表面活性剂以及其浓度。在超声处理过程中,将待递送物质溶解于丙酮以形成清澈溶液。通过磁搅拌使基质形成材料溶解于DI水。在超声浴(VWR-B2500A-MTH,超声波清洗器,VWR International,West Chester,PA)的超声处理过程中将待递送物质的溶液快速添加至基质形成材料的水溶液中。超声处理的持续时间可为1分钟,其包括初始溶剂的添加时间。然后,用25 μ m筛过滤悬浮液以弃去可能的块。将悬浮液在室温下保存2天。对2天后仍悬浮的那些悬浮液进行粒径分析。在粒径分析前,使用涡旋混合器或磁搅拌器将悬浮液适当地混合1分钟。可用激光衍射尺寸分析仪Beckmann Coulter LS 13-320(Miami,FL,USA)来测定尺寸。导致最少颗粒生长和沉淀的基质形成材料和浓度可用于本发明。

[0098] 可通过激光衍射装置如LS 13320(Coulter Beckman,Inc.,Brea,CA)来监测悬浮液中的颗粒尺寸。此外,可通过扫描电子显微镜(LEO1530SVMP,Carl Zeiss,Peabody,MA)进行颗粒形态学评价。使用Inlens检测器在2千伏的加速电压下可获得数字图像。可通过在去离子水中稀释悬浮液并随后将稀释的样品展开到清洁的硅晶片来制备SEM样品。然后,无尘条件下在干燥器中干燥该晶片,并在BAL-TEC MED 020(BAL-TEC AG,Balzers,Switzerland)中用碳涂覆,以减少成像期间的电荷效应。

[0099] 图1的步骤2的产物是含有待递送物质的悬浮液,其通过基质形成材料而稳定。稳定的悬浮液被认为是经历最少颗粒团聚的悬浮液。通过在室温下将该悬浮液储存2天来评价悬浮液的稳定性。2天储存期之前和之后对颗粒取样。如果没有明显的粒径增长,则该悬浮液被认为是稳定的。

[0100] 在图1的步骤3中,例如使用流化床涂覆法将步骤2的悬浮液用于涂覆步骤1的载体颗粒。合适的流化床涂覆法的更详细的示意图示于图5中。在图5的方法中,将涂覆的载体颗粒供应至流化床涂覆室。向该室吹入加热的空气以使该室内的颗粒循环。然后将包含待递送物质的悬浮液泵送至喷嘴,该喷嘴将雾化悬浮液喷入流化床涂覆室。流化床涂覆可通过顶部喷涂、底部喷涂、切向喷涂或任何其它合适的方法来完成。由美国新泽西州的Glatt制造的Mini-Glatt9550可用作流化床涂覆法的适合装置。Mini-Glatt9550示于图2,配置为顶喷流化床涂覆。

[0101] 在悬浮液雾化后为细液滴后,将其喷入流化床涂覆室。溶剂从悬浮液蒸发后,细液

滴附着在载体颗粒表面,并形成包含待递送物质和基质形成材料的颗粒的层。

[0102] 在一些实施方案中,将少量的二氧化硅(其可以是稳定的二氧化硅)混入流化床涂覆室是适合的,在某些情况下可以周期性间隔混入。二氧化硅可起到减少或防止流化床涂覆过程中团聚的作用。适用于该目的的二氧化硅的中值粒径范围可以为100nm至500nm,并且无定形胶体二氧化硅是优选的。可使用公知的 **Stöber** 方法(参见例如“Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range(微米大小范围内单分散二氧化硅微球的受控生长),”*Journal of Colloid and Interface Science*,26卷,第1版,1968年1月,62-69页,Werner **Stöber**,Arthur Fink,Ernst Bohn doi:10.1016/0021-9797(68)90272-5)制备直径为180nm或更大的二氧化硅颗粒。该步骤使用的二氧化硅不同于用于涂覆载体颗粒的二氧化硅,其具有更小的中值粒径。该步骤中使用的二氧化硅优选是稳定的,从而对抗团聚。常规技术可用于稳定二氧化硅颗粒,包括用NaOH或通过调节二氧化硅溶液的pH增加离子强度。

[0103] 可用于与API纳米悬浮液的喷雾混合的二氧化硅可以选自气相二氧化硅R972P(或药品级R972P),且其他的例子包括CAB-0-SIL EH-5二氧化硅(Cabot)、CAB-0-SIL M-5P二氧化硅(Cabot)、CAB-0-SIL M-5DP二氧化硅(Cabot)、**AEROSIL®200**制药(赢创)、**AEROSIL®200VV**制药(赢创)、**AEROPERL®300**制药(赢创)。

[0104] 喷雾悬浮液的液滴尺寸对于流化床涂覆性能和最终的复合颗粒的质量很重要。较大的液滴尺寸可能为干燥带来了困难,以及随后导致不希望的团聚物的形成。另一方面,较小的液滴尺寸可能会由于液滴到达干法涂覆的载体颗粒表面之前溶剂的快速蒸发而导致待递送物质损失。可使用Malvern Spraytec系统(Malvern Instrument Inc.,UK)在喷嘴测定喷雾悬浮液的液滴尺寸,该喷嘴有0.5mm的孔口,位于距离激光束15cm且距离聚焦镜15cm的位置。

[0105] 喷雾悬浮液的液滴尺寸可受到悬浮液中聚合物浓度的影响。平均液滴尺寸随聚合物浓度非线性增大,因为含有高聚合物浓度的悬浮液易于形成高粘性材料并且为了雾化成细液滴而需要更多的能量。因此,悬浮液中高聚合物浓度(因而高粘度的悬浮液)可能要求更高的能量输入来雾化该溶液,以产生足够小的液滴。

[0106] 优选的液滴尺寸小于载体颗粒的尺寸。在一些实施方案中,优选液滴尺寸的范围是5 μ m至15 μ m,或7 μ m至12 μ m。此外,在一些实施方案中,确保喷雾悬浮液的液滴具有窄的液滴尺寸分布以促进均匀颗粒层的形成是有利的。优选d90-d10和d50的比率等于或小于2。较宽的分布会导致细粒部分的喷雾干燥,而粗粒部分会促进团聚。

[0107] 喷涂API纳米悬浮液的喷涂速率也会能影响流化床涂覆性能。API纳米悬浮液中较低的聚合物浓度可允许使用较高的喷涂速率。但是喷涂速率必须与流化速率平衡。可选择流化速率,使得粉末可被充分流化。高喷涂速率会导致可引起团聚的潮湿条件,而低喷雾速率会导致可引起喷雾干燥的干燥条件。喷雾速率可能与液滴尺寸分布有关,而液滴尺寸分布通常随喷涂速率线性变化并且与压力的平方成反比。

[0108] 在Mini-Glatt装置中用于减少流化床涂覆过程中团聚的合适的流化速度为1cm/s-10cm/s或优选3-7cm/s。应控制喷涂速率,使得流化床内部的环境条件处于25-40%RH和25-30 $^{\circ}$ C的范围内。

[0109] 根据流化床的规模,可以控制流化的流速(表面风速和床截面积的乘积)、喷涂速率和雾化压力,以保持表面风速和液滴尺寸分布在期望的范围内,同时仍保持床内的环境条件在期望的限度内。

[0110] 较小尺寸的载体颗粒比大的载体颗粒可能需要较低的流化速度。这降低了流化床涂覆期间可使用的流化流速。此外,必须降低喷涂速率以补偿气流速度的变化。这最终会导致显著更长的处理时间。

[0111] 在一些实施方案中,可以采用间歇喷涂技术来完成悬浮液的喷涂。间歇喷涂是通过定期喷洒聚合物溶液一定的时间,然后停止喷洒一定的时间来实现,其中停止喷洒期间会发生一些干燥。一个适合的间歇喷涂周期可采用120秒喷涂期和120秒非喷射期。其它适合的喷涂期范围可为20秒至3分钟以及同样20秒至3分钟的非喷射期,不需要喷涂期和非喷涂期相同。

[0112] 干涂覆的载体颗粒表面上的悬浮液液滴经溶剂蒸发后即形成待递送物质和基质形成材料的层。本发明方法的最终产物是复合颗粒,如图6所示。复合颗粒具有由载体颗粒衍生的芯。载体颗粒表面上存在材料的部分或完整的层以改善载体颗粒例如二氧化硅的流动性。在该层的外部,存在由待递送物质和基质形成材料的颗粒的组合形成的层。

[0113] 外部材料层不需要覆盖载体颗粒的整个表面。具有外层的涂覆的载体颗粒的表面积覆盖率(SAC)可以在15%到100%的范围内,在25%到100%的范围内,或在35%至100%的范围内。在一些实施方案中,SAC可以接近100%,并且为了提供待递送物质的最大负载,通常更高的SAC会是适合的。外层的厚度范围为约1 μm 至约10 μm ,或约2 μm 至约7 μm ,或约2 μm 至约5 μm 。待递送物质可以是任何适合的材料。在一些实施方案中,待递送物质是表现出水难溶性的物质。示例性的物质是药用活性成分(API's)、营养补充剂、维生素、矿物质或其它可吸收物质。示例性的API包括非诺贝特、灰黄霉素、布洛芬、伊曲康唑、萘普生、磺胺甲恶唑、保泰松、偶氮二甲酰胺、达那唑、阿苯达唑、硝苯地平、西洛他唑、酮康唑、丁地去炎松(Budenoside)、洛韦胺、格列美脲、联苯基二甲基二羧酸、洋地黄毒苷、紫杉醇、强的松龙醋酸、醋酸氢化可的松及其任何合适的混合物。

[0114] 本发明可以包括用于保护、减小颗粒粘着和/或受控释放的任选层进一步涂覆复合颗粒的任选步骤。如果需要的话,在本发明中任何常规的方法和/或材料可用于用该任选层涂覆复合颗粒。任选层的厚度范围为1 μm 至5 μm ,或1 μm 至3 μm 。

[0115] 复合颗粒可以从所述颗粒迅速释放待递送物质。可以通过对分散在溶剂中的颗粒进行尺寸测量来评价复合颗粒的分散。例如,将100mg复合颗粒加入小瓶中8ml DI水中。手摇30秒使小瓶慢慢混合。然后使小瓶保持静止2分钟。通过激光衍射测定溶液中的颗粒的尺寸分布。该复合颗粒可在10分钟内、优选5分钟内、最优选2分钟内释放至少90%的含待递送物质的颗粒。

[0116] 本发明的复合颗粒设计用来递送可吸收物质,例如药用活性成分(API)的、营养补充剂、维生素或其它可吸收物质及其混合物。复合颗粒可这样使用,或者可以配制成任何适合的剂型,例如片剂、硬胶囊、软胶囊、咀嚼片、药袋或小袋、口服崩解片剂或锭剂、胶片(wafer)和丸剂。也可以将复合颗粒掺入其它可吸收物质例如凝胶或口香糖中。

[0117] 可用多种药物物质来实施本发明。药物物质优选以基本上纯的形式存在。药物可以是难溶的,但必须可溶于至少一种液体介质。“难溶(poorly soluble)”指该药物在水性

介质中的溶解度小于约10mg/ml,优选小于约1mg/ml。

[0118] 合适的药物物质可以选自己知的各类药物,包括:例如镇痛药、消炎药、驱虫药、抗心律不齐药、抗生素(包括青霉素类)、抗凝血药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗组胺药、抗高血压药、抗毒蕈碱剂、抗分支杆菌药、抗肿瘤药、免疫抑制剂、抗甲状腺剂、抗病毒剂、抗焦虑镇静剂(安眠药和安定药)、收敛剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂、血液制品和替代物、心脏正性肌力药、造影剂、皮质类固醇、镇咳药(祛痰和粘液溶解药)、诊断剂、诊断成像剂、利尿药、多巴胺能药(抗帕金森病剂)、止血剂、免疫剂、脂质调节剂、肌肉松弛剂、拟副交感神经药、甲状旁腺降钙素和双膦酸盐、前列腺素、放射性药、性激素(包括类固醇)、抗过敏剂、兴奋剂和减食欲剂、拟交感神经药、甲状腺剂、血管扩张剂和黄嘌呤。优选的药物物质包括用于口服给药的那些。这类药物的描述和每一类内的各种的列表可见于马丁代尔特殊药典(Martindale, the extra Pharmacopoeia, 第二十九版, 医药出版社, 伦敦, 1989), 其公开内容以其全文通过引用并入本文。所述药物物质可商购和/或可通过本领域已知的技术来制备。

[0119] 复合颗粒可含有例如约0.01-50wt%或者0.1-40wt%的活性物质或待递送物质, 约0.5-4wt%的基质形成材料, 约0.05-约0.3wt%的表面活性剂, 约1.0-3.0wt%的流化材料, 和约68-91wt%的载体材料。

实施例

[0120] 实施例1

[0121] 用二氧化硅纳米颗粒(CAB-O-SIL®M5P亲水性二氧化硅和Aerosil R972P-疏水性二氧化硅)干法涂覆马铃薯淀粉(PS)。在0.5bar的分散压下通过激光衍射(Helos, Sympathec)测定载体材料的粒径分布。图7示出了载体颗粒的粒径分布。表1中列出了在本实施例以及以下实施例中使用的起始材料。

[0122] 表1-干法涂覆材料

材料	商标名	制造商	索特平均直径
马铃薯淀粉(PS)	-	Bob's Red Mill	28 μm
玉米淀粉(CS)	-	Argo	14 μm
[0123] 乳糖	GranuLac 200, GranuLac 230	Meggle	20 μm , 14 μm
煅制二氧化硅(亲水的)	CAB-O-SIL® M5P	Cabot Corporation	~ 15 nm
煅制二氧化硅(疏水的)	Aerosil R972P	Evonik	~ 25 nm

[0124] 的)

[0125] 在V型搅拌机(Patterson Kelley的Blend Master)中将马铃薯淀粉粉末与二氧化硅纳米颗粒混匀。在约40%的填充水平下以27rpm的速度运行V型搅拌机5分钟。以磁辅助碰撞涂覆(MAIC)方法或Comil进行干法涂覆。用于MAIC的装置是发明人自制的。将30g马铃薯淀粉和二氧化硅纳米颗粒加入装置中, 磁铁与粉末比为2:1, 电压约为60V, 36Hz, 进行10分钟。

[0126] 关于Comil, 其为筛号457 μm 的U3 QUADRO COMIL(Quadro)。叶轮以转速2600rpm环

行。以20g/min的加料速率用螺旋加料器将30g马铃薯淀粉和二氧化硅纳米颗粒加入Comil中。用Comil的干法涂覆仅用于一次处理。

[0127] 测定干法涂覆的载体颗粒的流动性质。通过Freeman Technology的粉末流动性测试仪 (Powder Rheometer) FT4测定流动功能系数 (FFC)。通过Hosokawa的粉末性能测试仪测定休止角 (AoR)。确定马铃薯淀粉上的0.17%M5P与100%理论表面积覆盖率 (SAC) 相关。表2中给出了干法涂覆的马铃薯淀粉的流动性质。

[0128] 表2-干法涂覆的载体颗粒的流动性质

二氧化硅 MSP 含量(%)	涂覆方法	体积密度 (g/cc)	FFC	休止角 (°)
0	--	0.63	3	--
0.1	Comil	0.87	>10	29.2
0.17		0.85	>10	29.1
1		0.73	8	32.3
0.1	MAIC	0.89	>10	28.3
0.17		0.89	>10	28.8
1		0.81	>10	29.2

[0130] 对于马铃薯淀粉,MAIC和Comil均产生优异的流动性质。用纳米二氧化硅均匀覆盖PS的表面(图8A-8B)。较高二氧化硅含量带来较好的PS表面覆盖率(图8A,具有1%M5P相对于图8B,具有0.17%二氧化硅)

[0131] 实施例2

[0132] 用二氧化硅纳米颗粒 (CAB-0-SIL® M5P-亲水性二氧化硅) 干法涂覆玉米淀粉 (CS)。表1中给出了载体粒径和纳米二氧化硅粒径。

[0133] 在V型搅拌机 (Patterson Kelley的Blend Master) 中将玉米淀粉粉末与二氧化硅纳米颗粒混匀。在约40%的填充水平下以27rpm的速度运行V型搅拌机5分钟。在Comil中进行干法涂覆。Comil为筛号457 μ m和152 μ m的U3 QUADRO COMIL (Quadro)。叶轮以转速1300rpm环行。以5g/min或10g/min的加料速率用螺旋加料器将玉米淀粉和二氧化硅纳米颗粒的混合物加入Comil中。用Comil的干法涂覆进行一次处理或两次处理。表3中给出了干法涂覆的玉米淀粉的流动性质。

[0134] 表3-干法涂覆的载体颗粒的流动性质

二氧化硅 M5P 含量	叶轮速 度	筛号	加料速率	次数 (Pass) #	AoR* [°]
未涂覆的玉米淀粉					66.5
0.1 %	1300 rpm	457 μm	~10 g/min	2 次	52.4
0.56 %	1300 rpm	457 μm	~10 g/min	2 次	41.4
1.12 %	1300 rpm	457 μm	~10 g/min	2 次	40.5
0.56 %	1300 rpm	152 μm	~5 g/min	1 次	41.1
0.56 %	1300 rpm	152 μm	~5 g/min	2 次	40.7
1.12 %	1300 rpm	152 μm	~5 g/min	1 次	42.8
1.12 %	1300 rpm	152 μm	~5 g/min	2 次	41.1

[0135] 实施例3

[0137] 用二氧化硅纳米颗粒 (CAB-0-SIL® M5P, 亲水性二氧化硅) 干法涂覆玉米淀粉 (CS)。表1中给出了载体粒径和纳米二氧化硅粒径。

[0138] 在V型搅拌机 (Patterson Kelley的Blend Master) 中将玉米淀粉粉末与二氧化硅纳米颗粒混匀。在约40%的填充水平下以27rpm的速度运行V型搅拌机5分钟。在LabRam (Resodyn Acoustic Mixers, Inc) 中进行干法涂覆。用载体颗粒与二氧化硅纳米颗粒的50g混合物在罐容量为50ml的LabRam中进行用LabRam的干法涂覆。填充水平约为15%。表4和表5中给出了干法涂覆的玉米淀粉的LabRam运行条件和流动性质。

[0139] 表4-玉米淀粉的干法涂覆

二氧化硅 M5P 含量	强度	加速度 [G's]	时间	AoR [°]	体积密度	FFC
0.1 %	70 %	72	5 min	48.6		
0.25 %	70 %	72	5 min	42.1		
0.56%	70 %	72	5 min	40.8		
1.12 %	70 %	72	5 min	41.6		
0.56%	70 %	72	5 min	40.8	0.705 g/cm ³	>10
0.56%	50 %	55	5 min	42.3		
0.56%	100 %	102	5 min	37.9		
0.56 %	70 %	72	10 min	41.2		

[0140] 批量大小和LabRam的强度 (在同一加速度下) 可影响AoR。观察到两者的提高均导致AoR减小 (流动性更好)。参见表5, 较高的强度导致主颗粒 (host particle) 和客颗粒 (guest particle) 之间更强的碰撞/更高的剪应力, 这改善了涂覆质量。使用较大的批量大小可以提高流动性, 因为在同一时间中, 将会有更大的颗粒与颗粒的碰撞。

[0141] 表5-玉米淀粉的干法涂覆

批量大小	填充水平	强度	加速度 [G's]	时间	AoR [°]
50 g	15 %	70 %	72	10 min	41.2
150 g*	45 %	100 %	71	10 min	34.5

[0144] 实施例4

[0145] 用二氧化硅纳米颗粒 (CAB-0-SIL®M5P, 亲水性二氧化硅) 干法涂覆乳糖 (GranuLac 200) 即载体材料。表1中给出了载体粒径和纳米二氧化硅粒径。

[0146] 在V型搅拌机 (Patterson Kelley的Blend Master) 中将乳糖粉末与二氧化硅纳米颗粒混匀。在约40%的填充水平下以27rpm的速度运行V型搅拌机5分钟。在LabRam (Resodyn Acoustic Mixers, Inc) 中进行干法涂覆。用载体颗粒与二氧化硅纳米颗粒的150g混合物在LabRam中进行用LabRam的干法涂覆。表6中给出了干法涂覆的玉米淀粉的LabRam运行条件和流动性质。

[0147] 表6-玉米淀粉的干法涂覆

乳糖	二氧化硅 M5P 含量	时间	强度/加速度	FFC	可流化?
GranuLac 200	-	-	-	2.5	否
[0148] GranuLac 200	1 %	10 min	100% / 68 G's	5.2	是
GranuLac 200	1.5 %	10 min	100% / 68 G's	6.0	是
GranuLac 230	1 %	10 min	100% / 68 G's	4.7	否

[0149] 实施例5

[0150] 在流能磨 (超微粉粉碎机, Sturtevant, Hanover, MA) 中对收到的非诺贝特材料预研磨, 以降低用于湿介质研磨的原始API粒径。在流能磨中, 通过压缩气流并且由于颗粒对颗粒的撞击以及与研磨室壁的碰撞对颗粒加速, 颗粒破碎成较细的碎片。在实验中, 将研磨压力设置成40psi, 使用螺旋加料器实现约12g/min的加料速率。流能研磨后, 非诺贝特粒径降至 $d_{50}=16\mu\text{m}$ 和 $d_{90}=29\mu\text{m}$ 。表7列出了在本实施例以及以下实施例中使用的一些材料。

[0151] 表7-用于湿搅拌介质研磨的材料

材料	简称	功能	制造商
非诺贝特	FNB	API	Jai Radhe Sales, Ahmedabad, India
[0152] 去离子水	DI 水	分散介质	-
羟丙甲纤维素 E3	HPMC E3	聚合物稳定剂	Dow Chemicals
十二烷基硫酸钠	SDS	表面活性剂稳定剂, 润湿剂	Fisher Scientific
[0153] D-甘露醇	-	基质形成剂	Acros Organics

[0154] 实施例6

[0155] 在配备销转子 (pin rotor) 的再循环磨MicroCer (Netzsch, Exton, PA) 中进行非诺贝特的湿搅拌介质研磨。研磨室的容积为80ml, 内衬有氧化锆。研磨室和搅拌容器都与外部

冷却设备 (M1-.25A-11HFX, Advantage, Greenwood, IN) 连接, 以驱散研磨过程中产生的热量。用起到研磨介质功能作用的钇来稳定氧化锆。研磨介质尺寸为400 μm , 且体积为50mL。搅拌器的转速为3200rpm ($\sim 11.4\text{m/s}$)。运行温度小于35 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0156] 为制备研磨悬浮液, 将所有基质形成材料溶于DI水, 然后在强剪切混合下加入API粉末。剪切混合持续15分钟, 以完全润湿并均质化样品。根据形成泡沫的量, 将样品放入冰箱一段时间, 以减少泡沫。在介质磨 (media mill) 中研磨并再搅拌10分钟, 直到完全溶解后, 将甘露醇加入API悬浮液中。

[0157] 在两个时间点: 即刚刚研磨后, 和室温下将悬浮液静置2天 (2-d) 后, 用DI水稀释样品, 之后, 用激光衍射 (LS 13 320, Coulter Beckman) 测定API纳米颗粒尺寸。

[0158] 表8-湿搅拌介质研磨后的API纳米颗粒尺寸

FNB (w/v)	HPMC -E3 [相对于 FNB]	SDS [相对于 FNB]	甘露醇 [相对于 FNB]	研磨 时间	粒径 (研磨后)		粒径 (处于环境下 2 天 后)	
					d50	d90	d50	d90
30%	5%	0.75%	-	6 min	827 nm	2524 nm	891 nm	2452 nm
20%	5%	0.75%	-	10 min	497 nm	1602 nm	N/A	N/A
[0159] 10%	25%	0.75%	-	2 h	157 nm	235 nm	158 nm	326 nm
10%	10%	0.75%	-	2 h	163 nm	351 nm	159 nm	385 nm
20%	5%	0.75%	-	2 h	163 nm	352 nm	186 nm	423 nm
20%	5% PVP	0.75%	-	2 h	263 nm	745 nm	754 nm	1843 nm
20%	25%	5%	-	2.5 h	163 nm	260 nm	268 nm	645 nm
20%	5%	0.75%	50%	2 h	166 nm	347 nm	168 nm	330 nm
30%	5%	0.75%	50%	2 h	171 nm	382 nm	171 nm	369 nm

[0160]

30%	10%	0.75%	-	2 h	160 nm	248 nm	173 nm	401 nm
-----	-----	-------	---	-----	--------	--------	--------	--------

[0161] 实施例7

[0162] 本实施例示出了鉴定合适的基质形成材料及其浓度的方法。在室温下进行所有沉淀试验。将FNB溶于丙酮或Et-OH中, 以形成清澈溶液。通过搅拌将基质形成材料溶于DI水。聚合物或表面活性剂的浓度在相对于FNV的10、25和50% (w/w) 之间变化。在超声处理期间将药物溶液快速加入水相。超声处理时间为1分钟, 包括最初的溶剂加入时间。沉淀后, 将悬浮液在室温下储存2天。将2天后沉降的悬浮液弃去, 并制备仍悬浮的悬浮液用于尺寸分析。在粒径分析 (sizing) 前, 在旋涡混合器或磁搅拌器中将悬浮液混合1分钟。在激光衍射尺寸分析仪LS 13-320中测定尺寸。悬浮液中的最终药物浓度为0.32% (w/v)。

[0163] 实施例8

[0164] 本实施例证使用T型混合制备API纳米悬浮液。表9中列出了本实施例以及以下一些实施例中使用的一些材料。

[0165] 表9-T型混合使用的材料

材料	简称	功能	制造商
非诺贝特	FNB	API	Jai Radhe Sales, Ahmedabad, India
去离子水	DI 水	耐溶剂	-
丙酮	Ace	溶剂	Sigma Aldrich
乙醇	Et-OH	溶剂	Sigma Aldrich
羟丙甲纤维素 E3 (甲基纤维素 E3 premium LV)	HPMC E3	聚合物稳定剂	Dow Chemicals
羟丙基纤维素 SL	HPC-SL	聚合物稳定剂	Nisso America Inc.
[0166] 十二烷基硫酸钠	SDS	表面活性剂, 润湿剂	Sigma Aldrich
普朗尼克 F-68	P-68	聚合物表面活性剂稳定剂	Sigma Aldrich
普朗尼克 F-127	P-127	聚合物表面活性剂稳定剂	Sigma Aldrich
聚山梨醇酯-80	吐温-80	非离子表面活性剂	Sigma Aldrich
溴化十六烷基三甲铵	CTAB	阳离子型表面活性剂	Sigma Aldrich
[0167] 海藻酸钠(食品级)	Na-Alg	阴离子多糖	N/A

[0168] T型混合器由2英寸ID(内径)乘以2英寸长的迭尔林(delrin)圆筒制成。迭尔林圆筒购自McMaster Carr (Santa Fe Springs, CA)。在圆筒侧面钻两个孔, 以使其成为耐溶剂流和溶剂流的输入口。两个入口的OD(外径)为0.0787英寸。也钻出0.1875英寸OD的T型混合器输出口, 用于沉淀悬浮液的输出流。在T型混合器的顶部钻出0.5英寸直径的另一个孔, 用于超声波探头。使用无特殊密封的超声波探头。T型混合器的开口设计为与适配超声波探头相符, 以确保最优的流体-喷嘴接触。

[0169] 使用HPLC泵(Laballiance Model CP), 分别以16.5~17和55.1~52ml/min将有机溶液和耐溶剂溶液泵入T型混合器。图5描绘了流动方向。将耐溶剂温度保持在1°C, 有机溶液为室温。根据文献发现, 耐溶剂温度的降低使药物在溶液中的平衡溶解度下降, 这提高了过饱和量。随着过饱和的增加, 成核率提高, 且粒径增大。总批量大小为80ml。在80ml悬浮液中, 10ml是溶剂, 70ml是耐溶剂。沉淀前, 将20ml耐溶剂放入收集室中用于淬冷, 将其余50ml泵出T型混合器。将收集室保持在超声浴中, 在T型混合实验期间持续超声处理。沉淀后, 用25 μ m过滤器过滤悬浮液, 以除去沉淀期间观察到的大块。将悬浮液在室温下储存2天, 并通过激光衍射测粒径。悬浮液中的最终药物浓度为0.32%, 包括固体损失。

[0170] 使用T型混合器产生的FNB悬浮液可分为三组: 完全稳定的悬浮液、中度稳定的悬浮液和不稳定的悬浮液。完全稳定的悬浮液在室温下储存2天后不显示任何的粒径增长。中度稳定的悬浮液在形成后的头10分钟内显示FNB的粒径增长。不稳定的悬浮液立即团聚。

[0171] 表10-完全稳定的API纳米悬浮液

[0172]	溶剂和制剂	形成后			2天后 (室温)		
		d10	d50	d90	d10	d50	d90
	丙酮; HPMC,25% +	0.310	0.800	2.345	0.313	0.844	2.41
	SDS, 25%						
	丙酮; HPMC,25% + P-68, 50%	0.335	1.016	2.40	0.334	1.015	2.32
[0173]	EtOH; HPC-SL,25% + Na-Alg, 50%	0.335	1.206	3.36	0.344	1.273	3.97

[0174] 表11-中度稳定的API纳米悬浮液

[0175]	溶剂和制剂	形成后			10分钟后			2天后 (室温)		
		D10	D50	D90	D10	D50	D90	D10	D50	D90
	丙酮 ; HPMC,25% +Na-Alg, 50%	0.495	1.61	3.85	1.50	2.53	5.0	1.48	2.54	5.33
	EtOH; HPC-SL,25% + P-68, 10%	0.199	0.393	2.73	0.310	3.407	6.70	0.274	3.08	5.52

[0176] 实施例9

[0177] 在本实施例中,在T型混合中,悬浮液中的药物负载(FNB)从0.32% (w/v)变为4% (w/v),从而证明对悬浮液稳定性的作用。将悬浮液(在T型混合的10分钟和2天后)在Sorvall RC28S离心机(Dupont Instruments-Sorvall Miami,FL)以20000rpm离心0.5小时,或以10000rpm离心1小时,以从悬浮液中除去有机溶剂。弃去大体积的上清液。在剩余上清液中,用移液器通过轻轻混合重悬浮固体。以这种方式,FNB的浓度从1%~4%增加至10~27% (w/v)。

[0178] 表12给出了悬浮液的稳定性结果。

[0179] 表12-药物负载和API纳米悬浮液稳定性

[0180]	药物负载	聚合物	表面活性剂	总固体含量	固体损失 %, 相对于 TS	PSD t~10m		PSD t~2d	
						d50	d90	d50	d90
	0.32%	HPMC-2 5%	SDS-10 %	0.35 g	3.73	1.27 5	2.60	1.28	2.83
[0181]	1%	HPMC-2 5%	SDS-10 %	1.08 g	18.24	0.80 3	3.55 8	1.08 9	5.14 5
	0.32%	HPMC-2 5%	P-68-50 %	0.35 g	1.14	0.45 7	1.85 5	0.44 5	1.70 5
	1%	HPMC-2 5%	P-68-50 %	1.4 g	6.50	1.19 2	3.01 5	1.21 1	3.29 9
	2%	HPMC-2 5%	P-68-50 %	2.8 g	5.07	0.66 9	1.83 3	0.64 0	1.82 6
	4%	HPMC-2 5%	P-68-50 %	5.6 g	9.66	2.40 3	10.0 7	2.51 1	10.8 4

[0182] 由该实施例获得了几个有意义的观察结果。可使用HPMC和P-68作为基质形成材料以及丙酮作为溶剂在T型混合器中产生高达4%的药物负载。然而,药物负载的增加导致API纳米颗粒尺寸增大,因为较浓的悬浮液更难于稳定(较高的碰撞频率)。另外,较高的药物负载需要较高浓度的基质形成材料,这导致耐溶剂的粘度增大。可通过离心和重悬浮将药物负载提高至高达27%,而粒径没有任何显著变化。

[0183] 实施例10

[0184] 在本实施例中,使用熔融乳化方法产生悬浮液。图4示出了熔融乳化方法,其涉及以下步骤:

[0185] 1) 将微粉化药物颗粒和稳定剂分散于水中,并将悬浮液加热至药物熔点以上的温度。为确保完全融化并降低熔融物的粘度,使用高于药物熔点至少10°C的温度。在加热过程中,用磁搅拌器轻轻搅拌。

[0186] 2) 用超声波探头(Vibra Cell VC 750, Sonics&Materials, Inc., Newtown, CT)以和不同强度乳化不同的时间。在乳化步骤中,将样品保持在升高的温度(10-15°C+T_m)下,以避免熔融物的固化。

[0187] 3) 在4°C的恒温槽(NESLAB TRE 10, Thermo Electron Corporation, Newington, NH)中将热乳液快速冷却至10°C以下的温度,导致药物颗粒固化。最终获得FNB纳米悬浮液。冷却后,通过激光衍射(LS-13320, Coulter Beckman)测定粒径分布。该实施例使用50ml的悬浮液,超声处理的波幅在100% (~95W)。

[0188] 表13-熔融乳化所用的材料

所用的稳定剂	简称	功能	制造商
普朗尼克 F-68	P68	聚合物表面活性剂	Sigma Aldrich
普朗尼克 F-127	P127	聚合物表面活性剂	Sigma Aldrich
聚山梨醇酯-80	吐温 80	非离子表面活性剂	Sigma Aldrich
聚乙烯醇	PVA	聚合物	Sigma Aldrich
聚乙烯吡咯烷酮 K30	PVP-K30	聚合物	Sigma Aldrich
聚乙烯吡咯烷酮 K360	PVP-K360	聚合物	Sigma Aldrich

[0190] 基于形成后的粒径研究并评价不同的稳定剂和稳定剂浓度。对抗液滴聚结和颗粒团聚的稳定需要获得期望尺寸范围内的药物颗粒。图9示出了API纳米颗粒尺寸。

[0191] 图10显示了当提高悬浮液的药物负载时,其对中值粒径的影响,如在表面活性剂P-127存在时测定的。

[0192] 实施例11

[0193] 在本实施例中,使用流化床涂覆(FCB)来用API纳米悬浮液涂覆载体颗粒。用于本实施例的装置为带顶部喷嘴的MiniGlatt 9550。雾化压力为0.8-1.0bar。对于PS,流速为1.4-1.6cfm;对于CS和GranuLac 200,流速为0.8-1.2cfm;对于Pharmatose,流速为3.4-3.6cfm。喷涂率为0.25-1.5ml/min。将入口温度保持在68℃。对于PS/CS,最大床湿度为<40%,对于乳糖为<25%。使用的床质量为150g。

[0194] 实施例12

[0195] 在本实施例中,将一定量的甘露醇(相对于FNB为50%)和SDS(相对于FNB为5%)加入API纳米悬浮液中,随后进行流化床涂覆。为了提高API纳米悬浮液的稳定性,在低SDS浓度(相对于FNB为0.75%SDS)下进行研磨步骤。就在将API纳米悬浮液放入FBC之前,将其他的较大部分的SDS和甘露醇加入API纳米悬浮液。在剪切混合下均质化API纳米悬浮液,直到两种赋形剂完全溶解于分散介质。

[0196] 干法涂覆的载体颗粒在流化床涂覆期间可能会团聚。本发明使用团聚比(AR)定量流化床涂覆(FCB)期间载体颗粒的团聚程度。其定义为减去在流化床涂覆步骤前测定的同一颗粒的粒径分布曲线下的面积后的流化床涂覆颗粒的粒径分布曲线下的面积。团聚比可例如由图36中的面积A表示。

[0197] 表14给出了使用这类API纳米悬浮液的结果。表14最左边一栏给出了后面的实施例所用的参考物。

[0198] 表14-使用加SDS/甘露醇的API纳米悬浮液进行的流化床涂覆

实验	流化床悬浮液					AR	含量	备注
	FNB	HPMC	SDS	甘露醇	~d50			
PS-70	20%	5%	0.75%	-	165 nm	5.7 %	13.5%	用于第 1 次动物研究
PS-72	20%	5%	0.75%	50%	165 nm	83%	11.9%	含甘露醇
PS-74	10%	-	20% P-68	-	740 nm	62%	8.2%	来自熔融乳化
PS-75	20%	5%	0.75%	-	165 nm	37%	13.1%	与 PS-70 相同
PS-76	20%	5%	0.75%	-	500 nm	6%	13.5%	粒径较大
PS-77	30%	5%	0.75%	-	830 nm	9.8%	17.6%	粒径较大
[0199] PS-80	20%	5%	0.75%	-	165 nm	50.9%	13%	湿度较高(高达~67%)
PS-82	20%	5% PVP	0.75%	-	~ 300 nm	5.3%	14.5%	含聚合物 PVP
CS-83	20%	5%	0.75%	-	165 nm	63.3%	29.6%	药物负载最高
CS-84	20%	5%	0.75%	50%	165 nm	39.2%	11.2%	
L-85	20%	5%	0.75%	50%	165 nm	22.7%	15.6%	用 R972P 干法涂覆
L-86	20%	5%	0.75%	50%	165 nm	28.4%	13.3%	
L-87	30%	5%	0.75%	50%	170 nm	26.9%	14.3%	
L-88	20%	25%	5%	-	~ 200 nm	37%	15.3%	完全再分散
					nm			
L-89	30%	10%	5%	50%	165 nm	25.6%	14.2%	完全再分散, 快速溶出
L-91	30%	10%	5%	50%	170 nm	31.8%	14.7%	较大载体颗粒*
[0200] L-92	~10%	25%	50% P-68	-	~ 1.1 μm	12.4%	5.8%	来自含 P-68 的 LASP 的悬浮液
L-93	30%	10%	5%	-	210 nm	24.5%	15.6%	
L-94	14.8%	20%	8%	50%	~3 μm	7.2%	11.6%	来自含 SDS 的 LASP 的悬浮液

[0201] *对于L-91,使用了较大的载体颗粒。图27中给出了初始载体材料(pharmatose)的

尺寸分布。在为干法涂覆的情况下流化颗粒。

[0202] 图11和图12A-12B给出了两种不同复合粉末的SEM图像。在图11中,示出了涂覆的马铃薯淀粉(PS)颗粒。用包埋在聚合物基质中的API颗粒层覆盖PS的表面。PS颗粒可作为单独颗粒使用,其与测得的仅5.7%的团聚比很好地符合。除PS颗粒外,在一些样品中可见一些较细球形喷雾干燥颗粒。

[0203] 在图12A-12B中,显示了涂覆的乳糖颗粒。在图12A中,给出样品的形貌概览。乳糖的宽尺寸分布和不规则形状清楚可见。样品中也可见到载体颗粒的团聚物。图12B是流化床涂覆后乳糖表面的更近的视图。由纳米尺寸的FNB颗粒组成的均匀涂覆层包围乳糖颗粒。FNB颗粒的尺寸与在纳米悬浮液中测得的尺寸良好符合,这证明在流化床中喷涂期间未发生明显的颗粒生长。

[0204] 实施例13

[0205] 在本实施例中,证明了聚合物负载对流化床涂覆(FBC)的影响。FBC期间,可能发生载体颗粒的团聚。在图13中,给出了作为聚合物负载(这里是来自研磨悬浮液的HPMC)的函数的团聚比。即使在没有载体颗粒团聚的情况下,也存在约5%的最小团聚比,这是由于通过FBC装置的过滤器的细颗粒损失引起的,从而将尺寸分布转变为较大尺寸。

[0206] 在限制性聚合物负载以上,发生载体颗粒的团聚。在团聚比和聚合物负载之间似乎存在线性依赖性,只要API纳米悬浮液具有相同浓度即可。

[0207] 实施例14

[0208] 在本实施例中,测试了长期储存后的API纳米悬浮液的稳定性。将API纳米悬浮液样品储存在冷冻条件($\sim 8^{\circ}\text{C}$)下。仅用移液器轻轻混合,以在粒径分析前均质化样品。表15中列出了粒径变化。

[0209] 表15-API纳米悬浮液的长期稳定性

制剂	储存时间前的粒径		储存时间	储存时间后的粒径	
	d50	d90		d50	d90
[0210] 20% FNB, 5% HPMC, 0.75% SDS, 50% 甘露醇	166 nm	398 nm	8 周	165 nm	364 nm
30% FNB, 10% HPMC, 0.75% SDS	160 nm	248 nm	4 周	196 nm	472 nm

[0211] 实施例15

[0212] 在本实施例中,测试了加入甘露醇和SDS后的API纳米悬浮液的稳定性。研磨后的API纳米悬浮液具有30%FNB、10%HPMC和0.75%SDS。在刚研磨后,将4.25%SDS和50%甘露醇加入API纳米悬浮液。如图14所示,粒径略微增长,这可能是由于SDS含量使FNB溶解性提高所致,这利于奥斯特瓦尔德成熟以及随后的粒径增长。

[0213] 实施例16

[0214] 用制剂PS-70(散粉和压缩片)进行狗的动物研究。使用带工具NATOLI-12-02-3750的Catalent press ENTERPAC,型号:MTCM-1制备制剂PS-70的片剂。药片直径为0.375英寸。将压力设为2500psi,进行约2秒,以将复合粉末压成药片。药片质量为355mg,这相当于48mg的FNB含量。图15中示出在6只狗中的一只中FNB等离子体浓度的演变。本研究的三个组为:

1) TriCore片剂(48mg,市售非诺贝特片剂),2) PS-70片剂,3) 散粉。在所有狗中,所观察到的趋势相同。

[0215] TriCore片剂显示比微粉化FNB高6倍的生物利用度,制剂PS-70显示仅两倍的生物利用度,这也较小程度地依赖于剂型(片剂或散粉)。

[0216] 实施例17

[0217] 在溶出试验中显示出API从API复合颗粒快速释放。使用Distek 2100C系列,USP II(桨板法)进行溶出试验。溶出试验条件为:背景介质为25mM SDS溶液;容器容量为900mL;温度37°C;搅拌速度从0-100rpm变化;样品尺寸为~48mg;总是满足漏槽条件(溶解度FNB/cFNB>3)。使用注射器通过手动取样采集在溶出测试期间和之后的样品,并立即进行样品的过滤(过滤器尺寸0.45μm)。通过分光光度仪在290nm的波长测定样品中的药物含量。该溶出试验步骤也用于实施例18-26。

[0218] 本实施例及其他实施例中使用的一些简称:PS-马铃薯淀粉,Bi-玉米淀粉,L-乳糖,LP-散粉,T-片剂。

[0219] 以马铃薯淀粉作为载体的API复合颗粒显示出如图16所示的溶出曲线。PS-70-T在较高搅拌速度(100rpm)时显示出快速溶出,在50rpm性能较差。

[0220] 实施例18

[0221] 本实施例证明了涂覆聚合物对溶出试验的影响。如图17所示。含PVP的复合粉末比含HPMC的复合粉末的溶出速率稍慢。原因是,与HPMC制剂相比,研磨悬浮液中的纳米颗粒并不是很稳定。因此,FNB颗粒发生团聚并减慢溶出速率。

[0222] 实施例19

[0223] 本实施例证明了API纳米颗粒的尺寸对片剂溶出度的影响。片剂是由包含不同尺寸的FNB纳米颗粒的不同FNB复合粉末压片制得。片剂的压缩压力为108MPa,保压时间为3分钟。片剂的直径为1/2英寸,质量为~220mg。溶出实验中的搅拌速率设定为100rpm以消除结块影响。

[0224] 溶出结果示于图18中。较小的API纳米颗粒尺寸导致更快溶出。

[0225] 实施例20

[0226] 本实施例比较了灰黄霉素(GF)和布洛芬(Ibu)复合颗粒的溶出曲线。本发明的该步骤用于生成GF复合颗粒和Ibu复合颗粒。更具体而言,GF复合颗粒使用以下条件制得:GF纳米悬浮液含有20%GF、5%HPMC和0.75%SDS。研磨时间为1小时,产生具有d50=219nm和d90=460nm的纳米颗粒。载体颗粒是用M5P干法涂覆的马铃薯淀粉。API纳米颗粒的团聚率为8%。溶出介质是18.7mM SDS溶液。

[0227] Ibu复合颗粒使用以下条件制得:Ibu纳米悬浮液含有20%GF、5%HPMC和0.75%SDS。研磨时间为2小时,产生具有d50=303nm和d90=484nm的纳米颗粒。载体颗粒是用M5P干法涂覆的马铃薯淀粉。API纳米颗粒的团聚率为10.2%。溶出介质是pH 7.2的磷酸盐缓冲液。

[0228] 对于这两种情况,搅拌速率为100rpm,且粉末质量为~220mg。溶出曲线示于图19中,其中溶出曲线标准化至100%。

[0229] 实施例21

[0230] 本实施例比较了使用PS或CS作为载体颗粒的FNB复合颗粒的溶出曲线。搅拌速率

为50rpm。该溶出曲线在图20中。具有玉米淀粉的API复合颗粒具有分散在溶出容器中的较大的纳米颗粒。这是由于CS相比PS更小的粒径和更低的密度所致,这降低了重力对颗粒的影响。因此,结块小得多并且降低了“俘获”药物的影响,但是没有完全消除。

[0231] 实施例22

[0232] 本实施例比较了使用不同干法涂覆材料M5P (1.2%,亲水的,L-86)和R972P (1.85%,疏水的,L-85)的FNB复合颗粒的溶出曲线。搅拌速率为50rpm。该溶出曲线在图21中给出。干法涂覆材料的性质不会显著地影响溶出曲线。虽然当涂覆有疏水性二氧化硅时乳糖的溶出会慢很多,但外面的API-聚合物层不受影响,且显示出与其他干法涂覆材料相似的溶出行为。

[0233] 实施例23

[0234] 本实施例比较了使用不同溶出介质25mM SDS溶液和有25mM SDS的0.01M HCl溶液 (PH~2)的FNB复合颗粒的溶出曲线。溶出曲线在图22中给出。PH值的减小不影响溶出行为。该结果由于FNB是非离子化合物因而是可预料到的。第一取样点在1分钟后波动,因为粉末还没有均匀分布在溶出容器中。

[0235] 实施例24

[0236] 本实施例比较了使用不同浓度的聚合物10%和25%HPMC作为基质形成材料的FNB复合颗粒的溶出曲线。此处FNB复合颗粒L-88使用喷雾悬浮液:25%HPMC、5%SDS;并且FNB复合颗粒L-93使用喷雾悬浮液:10%HPMC、5%SDS。溶出曲线在图23中给出。较高的聚合物负载减慢了溶出速率。需要较长时间来溶出较厚的聚合物膜并释放API纳米颗粒。

[0237] 实施例25

[0238] 本实施例证明了甘露醇对FNB复合颗粒的溶出曲线的影响。溶出曲线在图24中给出。有甘露醇或无甘露醇的溶出曲线是相似的。然而,这可能是由于无甘露醇的制剂(L-93)由于其高SDS含量(5%)和低聚合物含量(10%)已显示出瞬间溶出。

[0239] 实施例26

[0240] 本实施例证明了载体颗粒尺寸对FNB复合颗粒的溶出曲线的影响。两种类型的载体颗粒是:Pharmatose:d10=43.7 μ m,d50=112.0 μ m,d90=198.1 μ m;和GranuLac 200:d10=4.2 μ m,d50=28.9 μ m,d90=99.3 μ m。溶出曲线示于图25中。大的和细小的载体颗粒之间的溶出曲线是相似的。然而,具有细小的载体颗粒尺寸的API复合颗粒显示出更好的再分散性能。

[0241] 实施例27

[0242] 本实施例证明了API复合颗粒(L-89)的均匀性。将L-89复合颗粒分成两种粒级:细粒级: $x < 45\mu$ m;粗粒级: $x > 90\mu$ m。细粒级和粗粒级L-89复合颗粒的粒径分布示于图26中。细粒级分布为: $x_{10}=9.2\mu$ m, $x_{50}=30.9\mu$ m, $x_{90}=59.7\mu$ m。粗粒级分布为: $x_{10}=63.5\mu$ m, $x_{50}=117.3\mu$ m, $x_{90}=172.1\mu$ m。细粒级和粗粒级的溶出曲线均示于图27中。

[0243] 实施例28

[0244] 本实施例证明了来自API复合颗粒的API纳米颗粒的再分散行为。本实施例使用的载体颗粒为乳糖基,因为其为水溶性的。将100mg API复合颗粒分散在8ml DI水中。通过手摇动30秒对小瓶轻轻地搅拌。然后将小瓶静置2分钟。通过激光衍射测量颗粒的尺寸。分散结果示于表16中。

[0245] 表16-API复合颗粒的分散

样品编号	喷雾制剂 [相对于 FNB]			备注	是否完全再分散
	HPMC	SDS	甘露醇		
PS-70	5%	0.75%	-		否
L-87	5%	0.75%	50%		否
[0246] L-88	25%	5%	-		是
L-89	10%	5%	50%		是
L-91	10%	5%	50%	大载体颗粒	否
L-92	25%	50% P-68	-	来自 LASP	否
L-93	10%	5%	-		否
[0247] L-94	20%	8%	50%	来自 LASP	是

[0248] 用于溶出试验的SDS背景溶液中的再分散性要好得多。实现纳米颗粒的完全再分散需要高水平的SDS和较高的HPMC或甘露醇含量。另外,较大的载体颗粒显示出较差的再分散性。从API复合颗粒分配后的FNB粒径分布示于图28中。分散颗粒的SEM图像示于图29A-29B中。

[0249] 实施例29

[0250] 将一些API复合粉末(颗粒)压制成片剂。用卡弗(Carver)液压机(型号:3851-0, Carver Inc.)来压片。药片形状为表面平整的圆柱形;药片直径为1/2英寸。药片的崩解试验通过将药片放置在细筛(筛号2mm)中进行,其中细筛放置在装满水的烧杯的顶部。将烧杯放置在磁搅拌器上,测出直到最后一部分药片穿过筛的时间。

[0251] 使API复合颗粒L-89与不同的赋形剂如交联聚维酮(CP)、微晶纤维素(MCC)和硬脂酸镁(MgSt)手动混合。片剂大小为~310mg。这些片剂的分散时间示于表17中。

[0252] 表17-FNB片剂的分散时间

编号	CP [相对于 复合颗 粒]	MCC [相对于 复合颗 粒]	MgSt [相对于 复合颗 粒]	压力 [MPa]		崩解时间	
[0253]	1	-	-	-	58	10:55 分钟	
	2	5%	-	-	58	11:38 分钟	
	3	-	5%	-	58	9:54 分钟	
	4	5%	5%	-	58	11:06 分钟	
	5	10%	10%	-	58	10:55 分钟	
	6	15%	15%	-	58	9:40 分钟	
	7	15%	15%	0.2%	58	10:30 分钟	
	8	15%	15%	0.2%	39	12:28 分钟	
	9	15%	15%	0.2%	39	LabRam 1 分 钟, 60 G's	11:13 分钟
[0254]	10	15%	15%	0.2%	39	+ 1% MSP, LabRam 1 分钟, 60 G's	5:35 分钟

[0255] 研究不同API复合粉末的崩解和溶出行为。压片条件是:77.4MPa(负载:1t)的压缩压力,保压时间2秒,且片剂质量为~310mg。结果在表18中给出。

[0256] 表18-不同API复合粉末的崩解和溶出行为

实验	流化床悬浮液					AR	含量	崩解时间	备注
	FNB	HPM C	SDS	甘露醇	~d50				
								77.4 MPa, 2 秒	
L-87	30%	5%	0.75 %	50%	170 nm	26.9%	14.3 %	~7 分钟	
L-88	20%	25%	5%	-	~ 200 nm	37%	15.3 %	~29 分钟	完全再分 散
L-89	30%	10%	5%	50%	165 nm	25.6%	14.2 %	~12 分钟	完全再分 散, 快速溶 解
L-91	30%	10%	5%	50%	170 nm	31.8%	14.7 %	~10 分钟	较大的载 体颗粒
L-93	30%	10%	5%	-	210 nm	24.5%	15.6 %	~29 分钟	
PS-7	20%	5%	0.75	-	165 nm	5.7 %	13.5	16 秒	
[0258]	0		%				%		

[0259] 这些API复合颗粒的溶出曲线示于图30中。

[0260] 实施例30

[0261] 在本实施例中,比较了不同的干法涂覆方法。研究干法涂覆载体颗粒以确定他们是否可流化。结果在表19中给出。

[0262] 表19-流化性提高的干法涂覆的载体颗粒

载体类型	(d50) mm	二氧化硅 类型	二氧化 硅负载	涂覆 方法	FFC	可流化?
玉米淀粉	15	--	--	--	--	否
		M5P	0.56	LabRAM	>10	是
马铃薯淀粉	34	--	--	--	3	否
		M5P	0.17	Comil	>10	是
乳糖 Granulac 230	18	--	--	--	--	否
		M5p	1.00	LabRAM	4.7	否
乳糖 Granulac 200	28	--	--	--	2.5	否
		M5p	1.00	LabRAM	5.2	是

[0264] 实施例31

[0265] 在本实施例中,研究了流化床涂覆后载体颗粒的尺寸变化。用非诺贝特纳米悬浮液对于法涂覆的玉米淀粉、马铃薯淀粉和乳糖进行流化床涂覆,非诺贝特纳米悬浮液是在含20%或30%FNB、相对于API的5%HPMC、相对于API的0.75%SLS的搅拌介质研磨中制得。结果示于表20中。

[0266] 表20-流化床涂覆后的粒径变化

样品	载体	粒径		含量 (%)
		初始 d_{10}, d_{50}, d_{90}	最终 d_{10}, d_{50}, d_{90}	
PS-70	PS	17,36,60	20,37,58	13.5
CS-83	CS	8, 15,23	10, 28,72	29.6
L-85	乳糖	4,30,98	32,64,114	15.6

[0268] 实施例32

[0269] 在本实施例中,研究了流化床涂覆后的载体颗粒的尺寸变化。用非诺贝特纳米悬

浮液对干法涂覆的玉米淀粉、马铃薯淀粉和乳糖进行流化床涂覆,非诺贝特纳米悬浮液在含20%FNB、相对于API的5%HPMC、相对于API的0.75%SLS的搅拌介质研磨中制备。结果示于在表21中。

[0270] 尺寸结果显示,乳糖可以用20%和30%非诺贝特纳米悬浮液喷涂,而在团聚尺寸上无明显变化。这些高浓度表明可喷涂高载药量而无不良影响,这会导致研磨和流化床涂覆的处理时间大幅缩短。

[0271] 表21-流化床涂覆后的粒径变化

样品	FNB 浓度 (%)	粒径		含量 (%)
		初始 d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀	最终 d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀	
L-85	20	4,30,98	32,64,114	15.6
L-87	30	4,30,98	31,65,105	14.3

[0273] 实施例33

[0274] 在本实施例中,用非诺贝特纳米悬浮液对干涂覆的乳糖、马铃薯淀粉和玉米淀粉进行流化床涂覆。在丙酮中分析流化床涂覆的粉末样品,以表征与各种不同载体颗粒相关的含量均匀度。结果示于表22中。可以观察到流化床涂覆的复合颗粒具有良好的含量均匀度。

[0275] 表22-流化床涂覆后的粒径变化

载体	初始 d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀	实验 #	最终 d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀	平均含量 (%)	RSD (%)	样品 数量
马铃薯淀粉	17,36,60	PS-75	--	13.1	3.8	8
玉米淀粉	8, 15,23	CS-84	11, 22, 41	9.75	2.0	3
乳糖, Granulac 200	4,30,98	L-89	18, 69, 123	14.2	1.6	7

[0277] 实施例34

[0278] 在本实施例中,测试有不同的载体颗粒PS和CS的API复合颗粒的溶出曲线,结果示于图31中。相比马铃薯淀粉的情况,玉米淀粉颗粒的小尺寸和高表面积允许非诺贝特颗粒更快地溶出。

[0279] 实施例35

[0280] 在本实施例中,在流化床涂覆前将甘露醇加入API纳米悬浮液中。甘露醇作为基质形成剂能改善非诺贝特的初始溶出并防止不完全溶出。API复合颗粒的溶出曲线示于图32中。当玉米淀粉和马铃薯淀粉都用作载体颗粒时,甘露醇的存在会显著改善复合颗粒的溶出。在甘露醇存在下从玉米淀粉载体颗粒中溶出非诺贝特允许非诺贝特在不到1分钟内完全溶出。

[0281] 实施例36

[0282] 在本实施例中,将含甘露醇的非诺贝特纳米悬浮液通过流化床涂覆到乳糖和马铃薯淀粉颗粒上,以观察通过使用细小、可溶的载体颗粒是否可以改善溶出性。涂覆条件在表23中列出。

[0283] 表23-使用不同载体颗粒的流化床涂覆

实验	流化床悬浮液				载体尺寸	含量
	FNB	HPMC	SDS	甘露醇		
[0284]					d50	
PS-72	20%	5%	0.75%	50%	34	11.9%
L-86	20%	5%	0.75%	50%	28	13.3%

[0285] 溶出结果表明水溶性载体的确能够改善非诺贝特从复合颗粒的溶出。图33。乳糖(28mm)和马铃薯淀粉(35mm)颗粒在早期显示相当的溶出曲线。水溶性乳糖颗粒在溶出容器底部没有结块,并且得以完全溶出。

[0286] 实施例37

[0287] 在本实施例中,比较通过不同方法制备的非诺贝特纳米悬浮液,以确定它们对用FNB悬浮液流化床涂覆的乳糖的溶出曲线的影响,所述FNB悬浮液通过以下制备:

[0288] 搅拌介质磨:L-88:20%FNB,25%HPMC,5%SDS~160nm;

[0289] 搅拌介质磨:L-89:30%FNB,10%HPMC,5%SDS,50%甘露醇~160nm;

[0290] LASP:L-94:14.8%FNB,19.2%HPMC,7.7%SDS,50%甘露醇;d50~3 μ m。

[0291] 获得的FNB复合颗粒的溶出曲线示于图34中。溶出结果表明即使在LASP(1-94,3mm)工艺中生产的非诺贝特颗粒远大于通过搅拌介质研磨(1-88/1-89,0.16mm)产生的非诺贝特颗粒,85%的非诺贝特仍然在不到5分钟内溶出。溶出结果表明LASP所需的高聚合物浓度限制了非诺贝特的溶出。

[0292] 实施例38

[0293] 在本实施例中,研究了LASP制剂对FNB复合颗粒(乳糖载体)溶出的影响。使用了两种LASP制剂:

[0294] 制剂1:L-92:9.3%FNB,25%HPMC,50%P-68;d50~1.1 μ m;

[0295] 制剂2:14.8%FNB,19.2%HPMC,7.7%SDS,50%甘露醇;d50~3 μ m。

[0296] API复合颗粒的溶出曲线示于图35中。即使使用P-68导致明显更小的颗粒,该聚合物表面活性剂仍会显著减缓非诺贝特在API复合颗粒中的溶出。

[0297] 实施例39

[0298] 在本实施例中,乳糖颗粒(GranuLac200)的干法涂覆在共振混合仪LabRAM中进行。将主颗粒和客颗粒装填入混合室中而不进行任何预混合。在混合仪中加工总批量大小为

150g的粉末。该质量使在500ml搅拌罐中的填充水平约为50%。表24中总结了不同二氧化硅负载下的工艺条件和所得的FFC。

[0299] 表24-干法涂覆前后GranuLac 200的流动性

	二氧化硅含量(%)	时间(分钟)	强度(%)	加速度(G's)	FFC
[0300]	0	-	-	-	2.5
	1	10	100	68	5.2
	1.5	10	100	68	6.0

[0301] 观察到随二氧化硅含量的增加流动性得到改善。用1%和1.5%M5P的涂覆允许乳糖颗粒的流化。在1%含量的M5P下,理论上可达到350%的SAC;并且在1.5%M5P下,理论上可达到530%的SAC。GranuLac 200的不规则形状和宽尺寸分布限制了流动性的改善。

[0302] 实施例40

[0303] 在本实施例中,使用TGA/DSC1即有氮气吹扫的Star^o系统(Mettler-Toledo, Columbus, OH)通过热重量分析测定复合物的水含量。以10°C/分钟的恒定速率将样品加热至110°C。随后计算出由于水分蒸发的重量损失百分比,并将其定义为含水量。表25中总结了流化床涂覆的复合物的含水量。

[0304] 表25-流化床涂覆的复合物的含水量

	复合物编号	制剂	含水量(%)
	PS-70	20% FNB, 5% HPMC, 0.75% SDS	10.91
[0305]	PS-72	20% FNB, 5% HPMC, 0.75% SDS, 50% Mann	8.05
	CS-84	20% FNB, 5% HPMC, 0.75% SDS, 50% Mann	5.54
	L-89	30% FNB, 10% HPMC, 5% SDS, 50% Mann	1.61
	L-87b	30% FNB, 5% HPMC, 0.75% SDS, 50% Mann	0.41

[0306] 相比于其他复合物,有乳糖载体的复合物的含水量低。具有导致较低含水量的方法和材料是有利的。药品的质量、硬度、压实度和保存期限很大程度上取决于含水量。高含水量会引起粘着、流动性和稳定性差的问题。如果复合物的含水量高,则由该复合物制得的片剂的含水量同样会高。在水分存在下,固体剂型可能会失去其颜色或物理完整性。有时,如果片剂的含水量高,则片剂中的赋形剂可充当微生物生长的营养培养基。如果含水量太低,则可能引起帽化/分层和/或片剂粗糙。

[0307] 实施例41

[0308] 在本实施例中,片剂由无额外的赋形剂的复合物制得。本实施例说明了由利用要求保护的方法形成的复合材料容易形成片剂;并阐述它们的示例性性能。使用卡弗液压机

(型号:3851-0,Carver Inc.)压片。药片形状为表面平整的圆柱形;药片直径为1/2英寸。保压时间为2秒。使用两种不同的负载(77.4MPa和38.7MPa)。测定崩解时间并进行溶出。药片的崩解试验通过将药片放置在细筛(筛号2mm)中进行,其中细筛放置在装有600ml去离子(DI)水的烧杯的顶部。将该烧杯放置在磁搅拌器上,测出直到最后一部分药片穿过筛的时间。测出不同复合物的片剂的崩解时间,并在表26中给出。在USP II中进行药片的溶出,并将SDS溶液用作溶出介质。所用的过滤器的尺寸为0.45 μ m。由不同复合粉末制得的片剂的溶出比较示于图37中。

[0309] 表26-由不同载体的流化床涂覆的复合物制得的片剂的崩解时间

复合物 编号	FNB	HPMC	SDS	甘露醇	负载 [MPa]	崩解时间
L-89	30%	10%	5%	50%	77.4	10:55分钟
L-89	30%	10%	5%	50%	38.7	6:50分钟
CS-84	20%	5%	0.75%	50%	38.7	2:5分钟
PS-72	20%	5%	0.75%	50%	38.7	44秒
PS-70	20%	5%	0.75%	-	38.7	14秒

[0311] 可以进一步改善乳糖片剂的崩解时间,以使它们与形成片剂前初始复合粉末的溶出性相当。PS&CS在第一个十分钟期间的短崩解时间优于乳糖(图37)。然而,在此之后,从复合物中更快释放纳米颗粒占主导地位。额外的表面活性剂导致更快的药物颗粒释放(相对于CS&PS复合物的0.75%,样品L-89有5%的表面活性剂)。此外,在水溶性载体如乳糖中,样品L-89没有结块问题,但在PS&CS的情况中发生结块。

[0312] 实施例42

[0313] 在本实施例中,片剂由乳糖复合物制得。使用额外的颗粒状的超级崩解剂粉末来改善崩解时间。使用的超级崩解剂浓度或超级崩解剂的量为最优的。在USP II中进行片剂溶出,并将SDS溶液用作溶出介质。不同复合粉末的片剂的溶出比较示于图38A中。比较由复合物(样品L-87b&L-89)制得的片剂的溶出曲线与现有的市售Tricor片剂的溶出曲线。该比较示于图38B中。

[0314] 由含CCS(1%)的L-87b复合物制得的片剂比由L-89复合物制得的片剂具有更好的溶出性。对于L-87b复合物制得的片剂,约80%的药物在不到10分钟的时间溶出。使用CCS由L-89复合物制得的片剂的溶出性没有得到改善。由含1%CCS的L-87b复合物制得的片剂与Tricor片剂的溶出性相当。

[0315] 实施例43

[0316] 在本实施例中,片剂由L-87b和CS-96复合物制得。使用含1%CCS和6.25%SDS(相对于FNB)的复合物制得片剂。额外的SDS没有包括在复合物中,而是在制成片剂前将其加入到混合物中。额外的SDS使总SDS浓度为7%(相对于FNB),其与Tricor片剂相同。比较该片剂与市售Tricor片剂的溶出。溶出介质为含10mM SDS的0.01M磷酸钠缓冲液。比较所有三种片剂的溶出曲线并示于图39中。由L-87b复合物制得的片剂和Tricor片剂的溶出性相当。特别

是,由L-87b复合物制得的片剂在20分钟溶出时间后的溶出率更有利。

[0317] 实施例44

[0318] 在本实施例中,测定由复合物制得的片剂的硬度。在第一批中,片剂由不添加任何赋形剂的纳米复合粉末制得。片剂重量在328-418mg (~48mg FNB) 的范围内。使用卡弗压力机制备片剂。保压时间为2秒。使用Dr. Schleuniger (Model-6D) 硬度试验机进行测试。测试结果总结在表27中。在第二批中,通过将1%Mg-St和1%CCS加入纳米复合粉末制备片剂。压片过程中施加的负载为38.7MPa。这些测试结果总结在表28中。

[0319] 表27-无额外赋形剂的不同复合物制得的片剂的硬度

复合物编号	硬度 (Kp)		
	压片过程施加的负载 (MPa)		
	77.4	38.7	19.35
L-87b	5.63	3.03	2.30
L-89	4.8	3.80	2.25
CS-84	3.7	2.25	0.90
PS-72	3.0	1.63	0.75
PS-70	2.2	0.55	0.40

[0321] 表28-由有赋形剂的复合物制得的片剂的硬度

复合物编号	硬度(Kp)	
	无赋形剂	有赋形剂
L-89	3.80	2.95
L-87b	3.03	3.5
CS-84	2.25	1.85
PS-72	1.63	1.2

[0323] 从表27中的数据可以观察到,较低的压缩负荷导致片剂的硬度较小。对于所有复合物,发现类似的观察结果。PS复合物具有最低的片剂硬度。在崩解试验中同样观察到该效果。PS片剂具有最短的崩解时间。向复合物中添加赋形剂进一步降低了片剂硬度,除了由L-87b复合物制得的片剂(表28)。

[0324] 实施例45

[0325] 在本实施例中,为了检验储存期间纳米复合物可能经历的降解程度,测试由L-87b复合物制得的片剂的降解。测试由L-87b复合物制得的片剂在室温下储存一段时间的降解。这些片剂同样也是使用卡弗压力机制得的。压片和溶出条件与实施例44相同。溶出介质为25mM SDS溶液。与初始溶出曲线相比,根据对储存后溶出曲线的变化的检验来评估片剂的

降解,并将这些结果示于图40中。如图所示,没有观察到10天和55天后的溶出行为的差别。因此,这些纳米复合粉末在片剂中没有表现出任何降解。

[0326] 实施例46

[0327] 在本实施例中,检测装填乳糖复合物的胶囊的溶出性。将“0”规格的明胶胶囊用于此目的。胶囊装有的复合粉末相当于48mg FNB剂量。每个胶囊手工装填。在USP II中完成溶出试验。胶囊溶出使用有适配器的40目篮。搅拌速度维持在50rpm(与片剂溶出试验相当)和100rpm(在文献中普遍)。所用的溶出介质为25mM SDS溶液。其他操作条件与上述片剂溶出试验保持一致。溶出曲线示于图41中。

[0328] 当使用50rpm的搅拌速度时,发现获得的胶囊溶出比片剂溶出慢。然而,当使用100rpm的搅拌速度时,胶囊溶出相对于片剂溶出得到改善。观察到胶壳碎片卡在适配器的底表面,由此阻止了粉末溶出,从而干扰了纳米复合粉末的潜在溶出。

[0329] 应理解,虽然本发明的许多特征和优势连同本发明的结构和功能细节已在上文描述,但这些披露仅是说明性的,并且在随附权利要求表达的术语的广义所指示的完整程度的本发明的原理内,可对细节特别是在部件的形状、尺寸和布置方面进行改变。

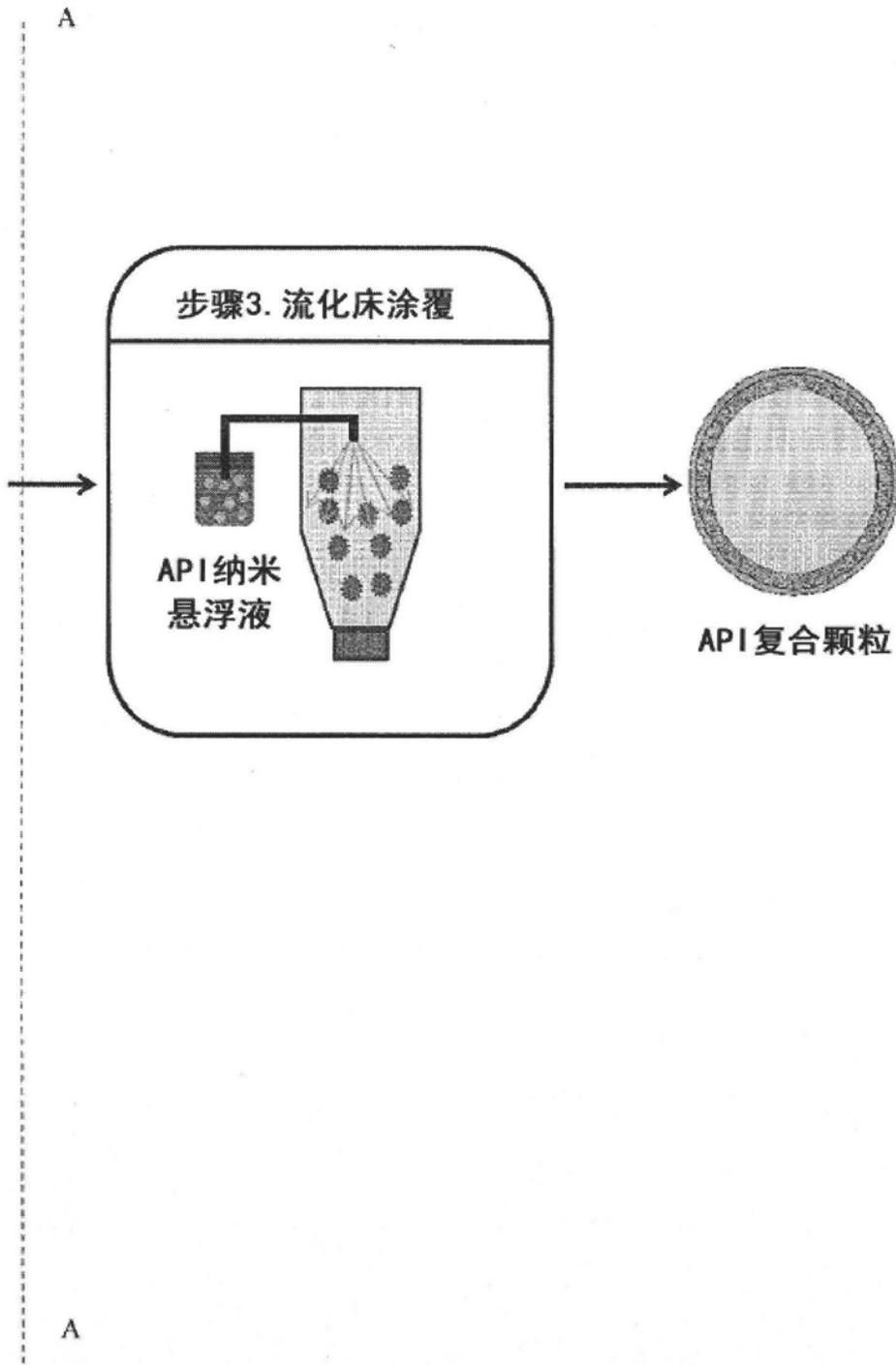


图1 (续)

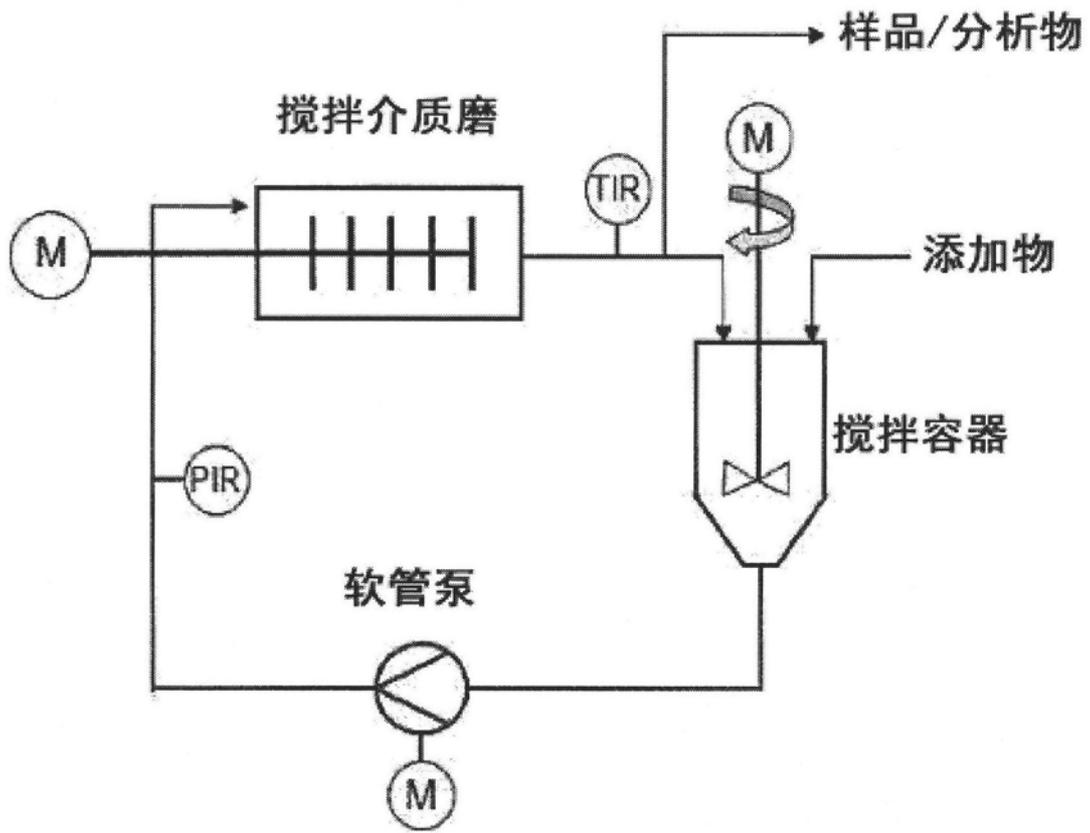


图2

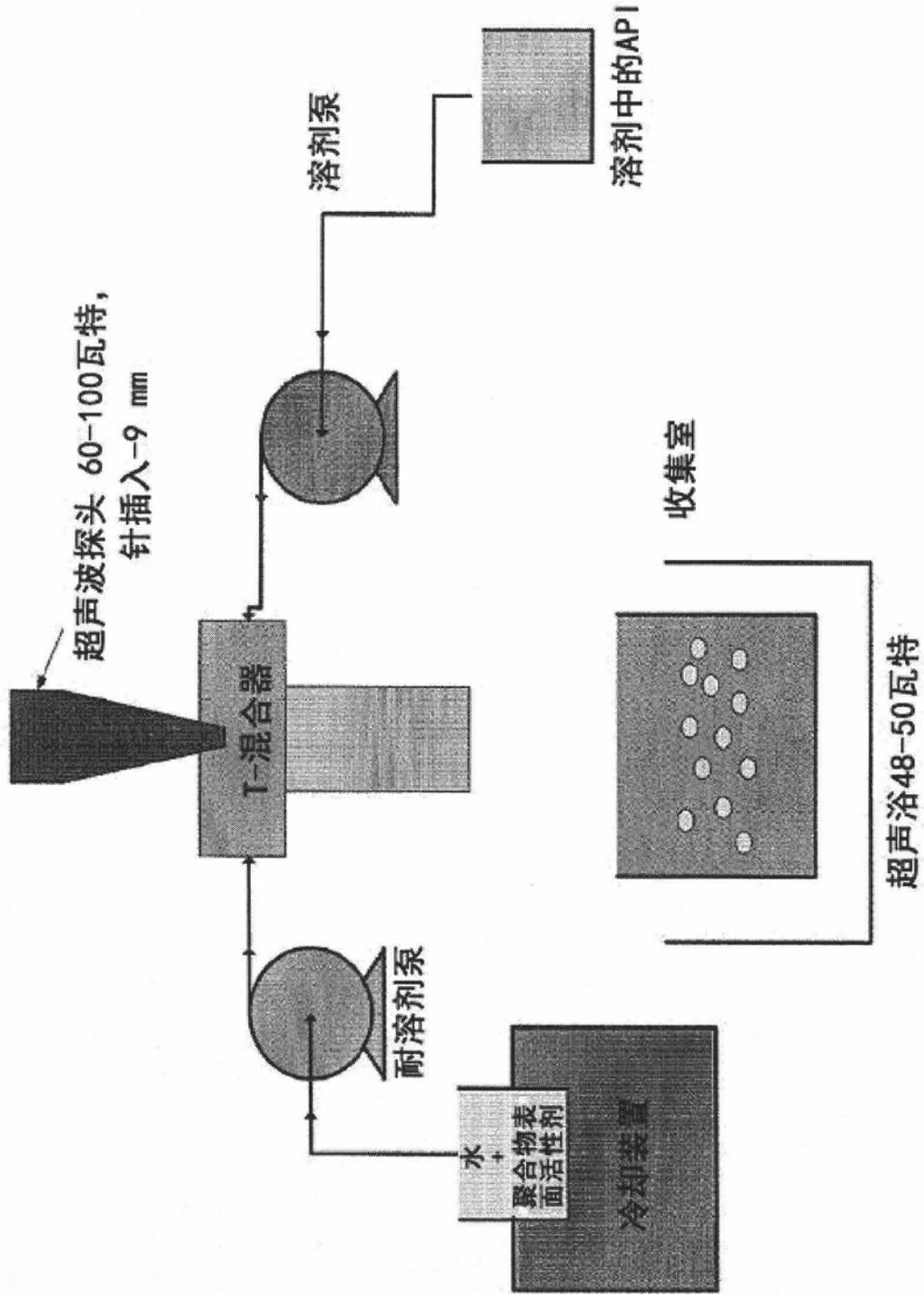


图3

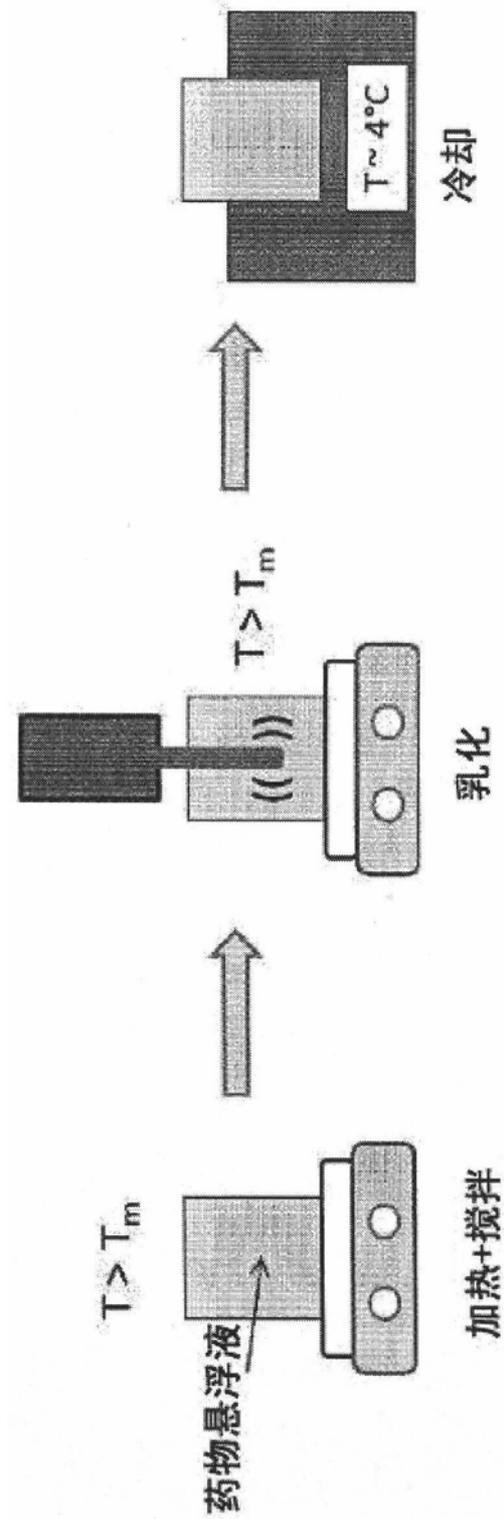


图4

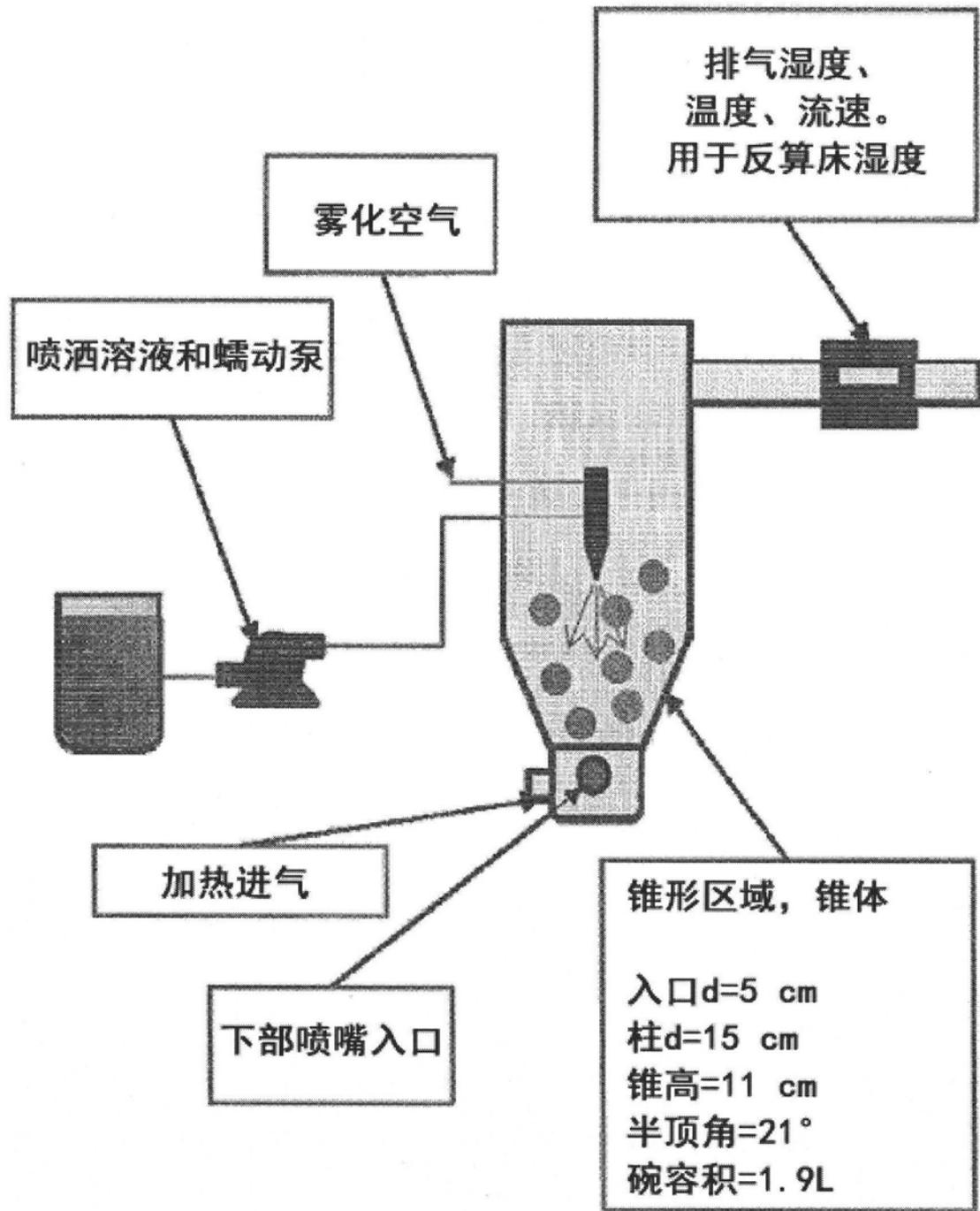


图5

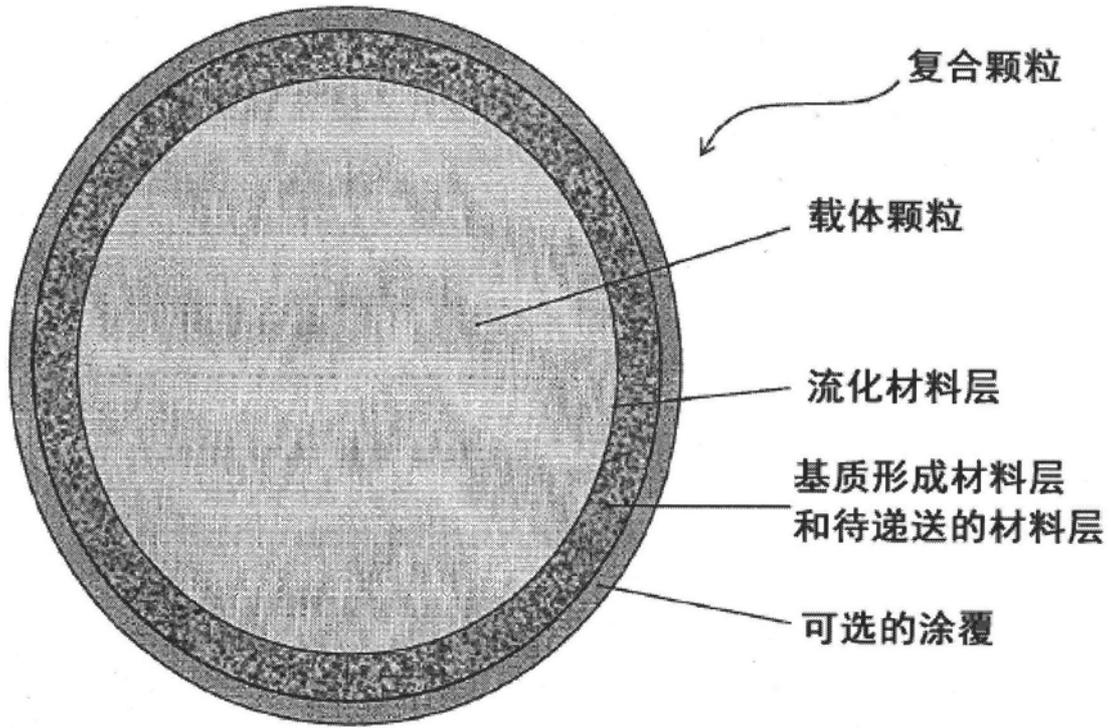


图6

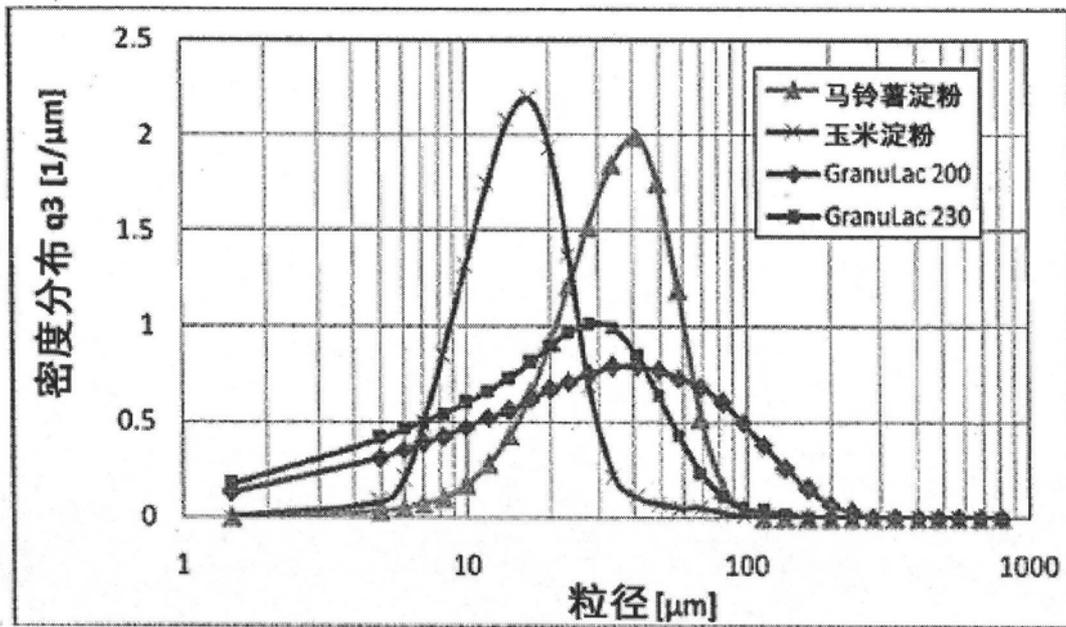


图7

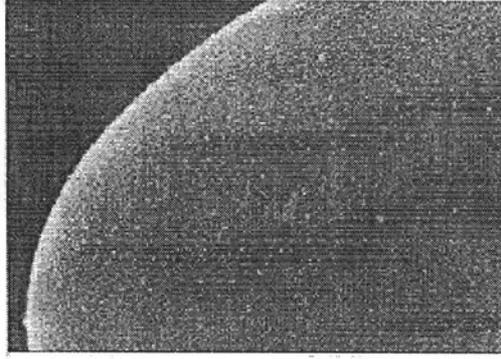


图8A

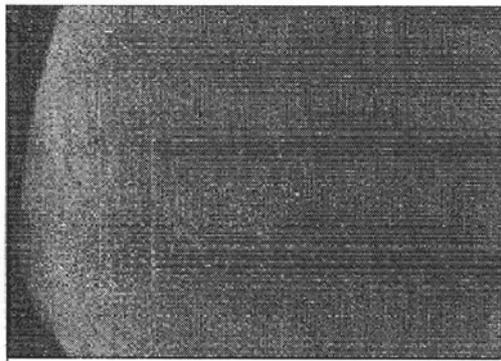


图8B

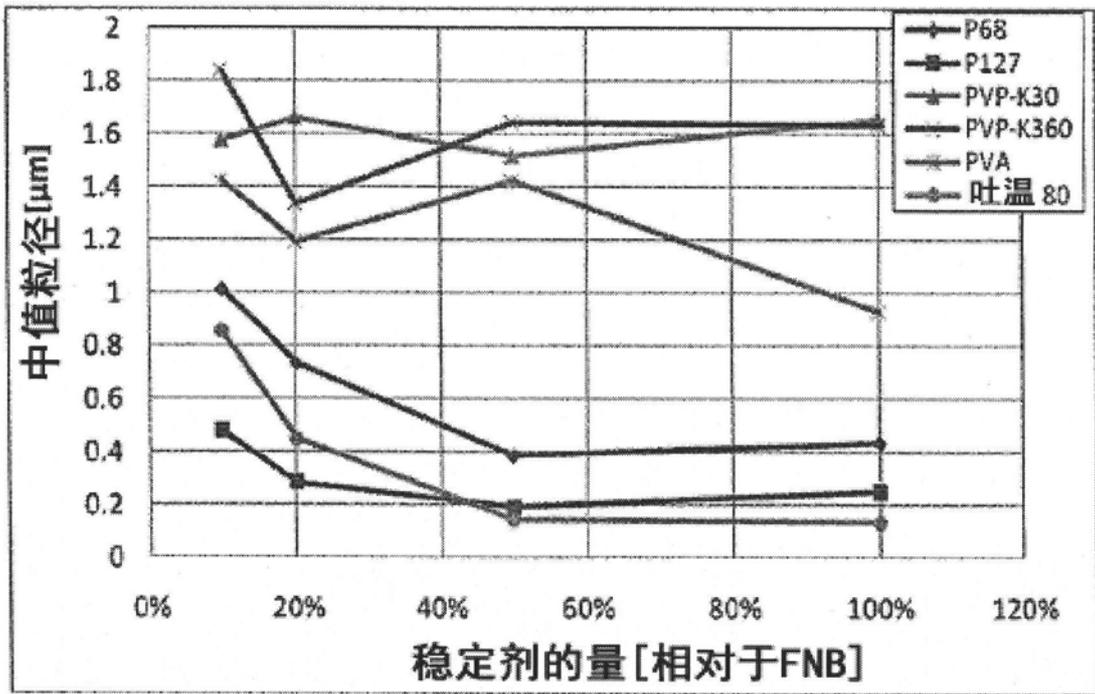


图9

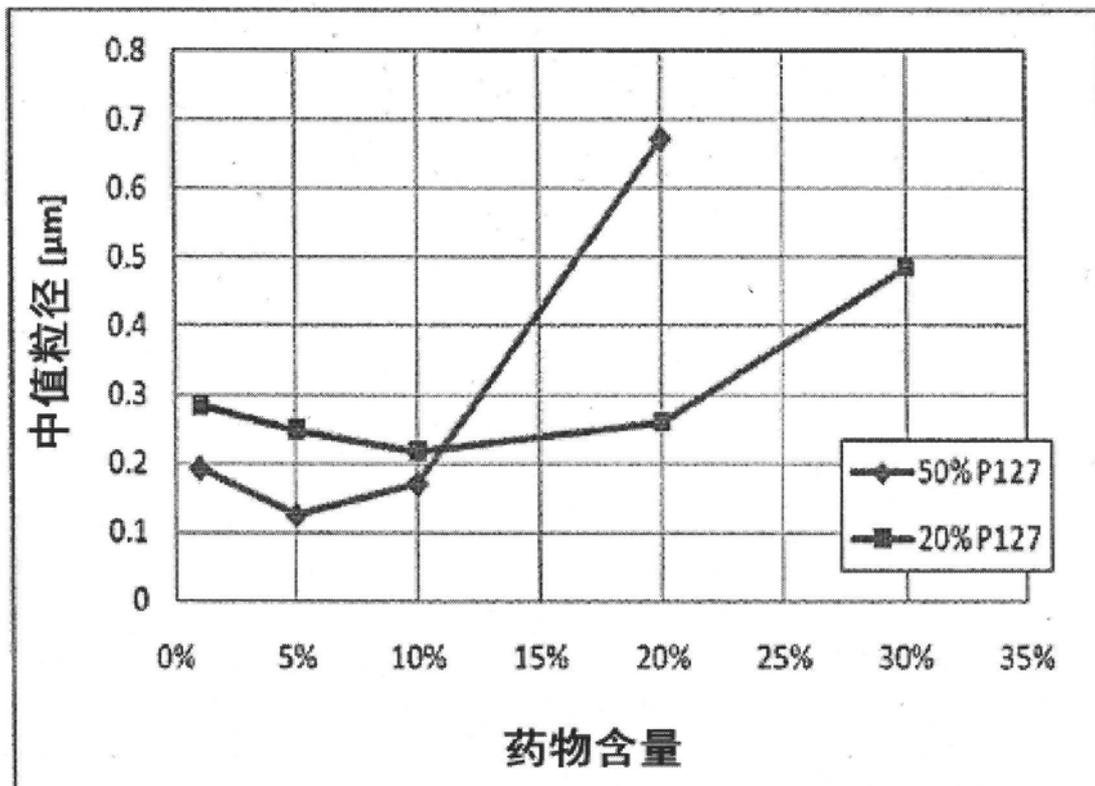


图10

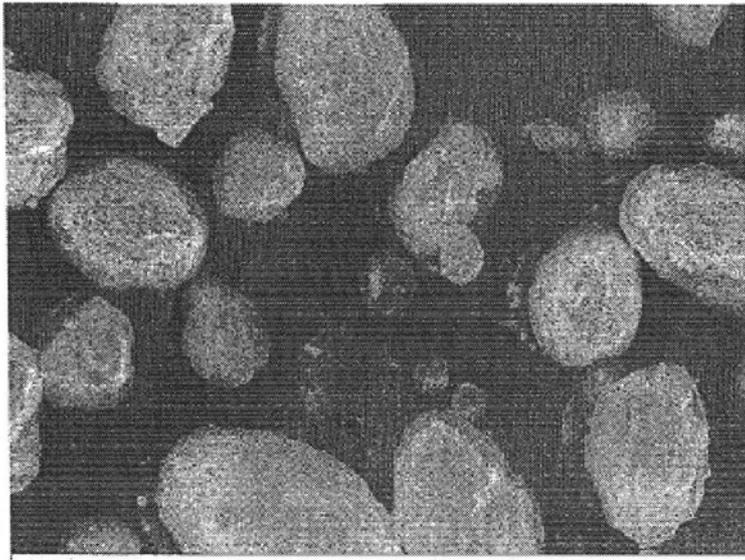


图11

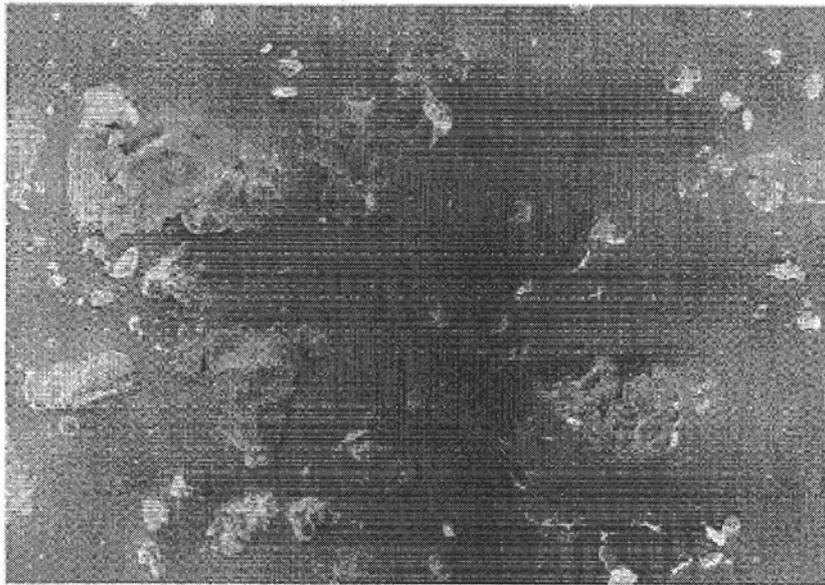


图12A

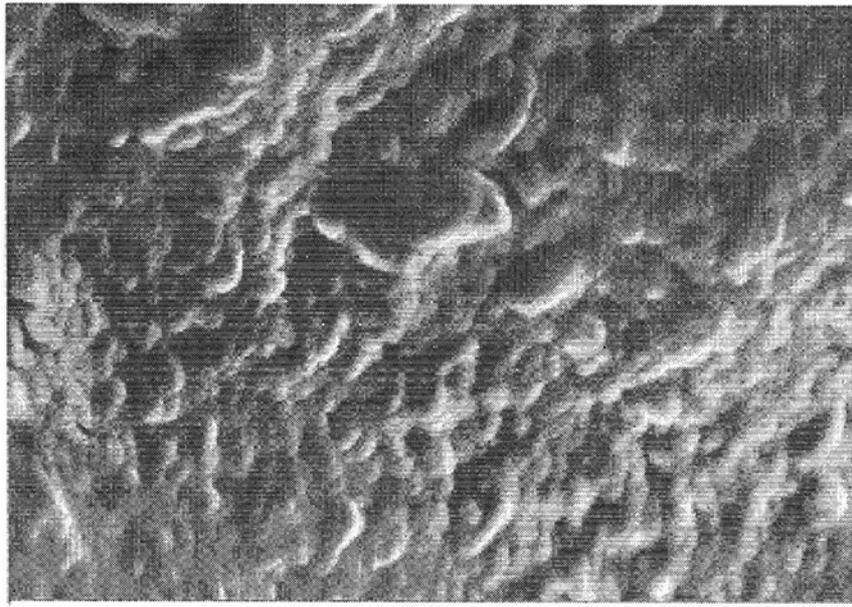


图12B

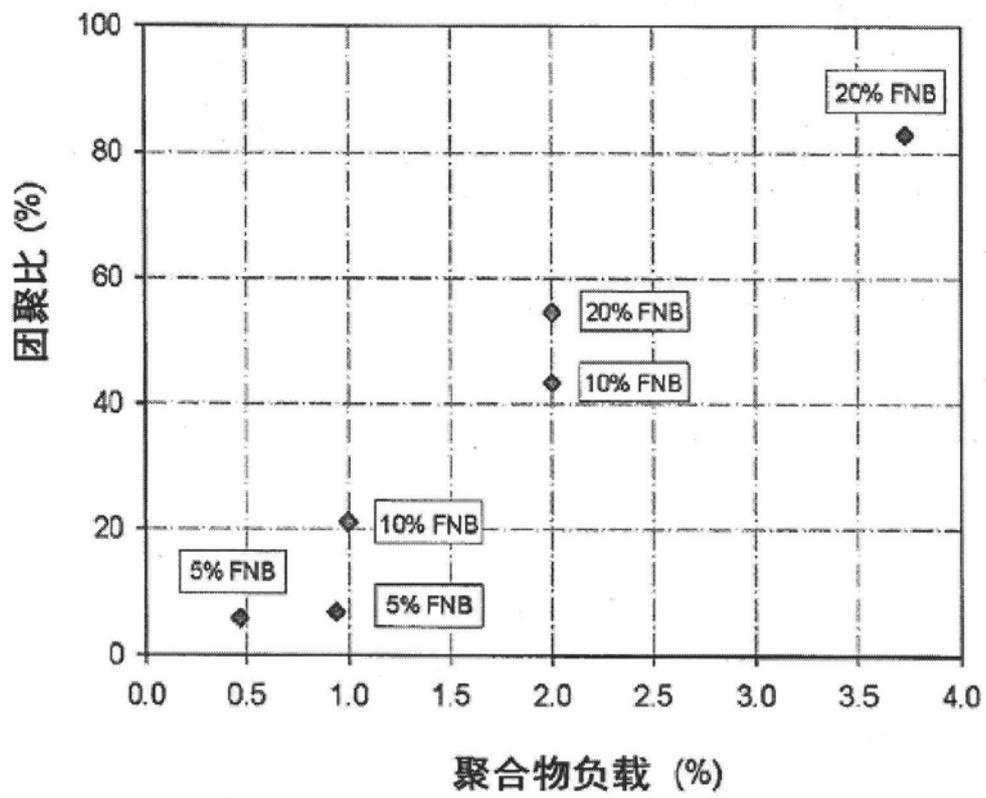


图13

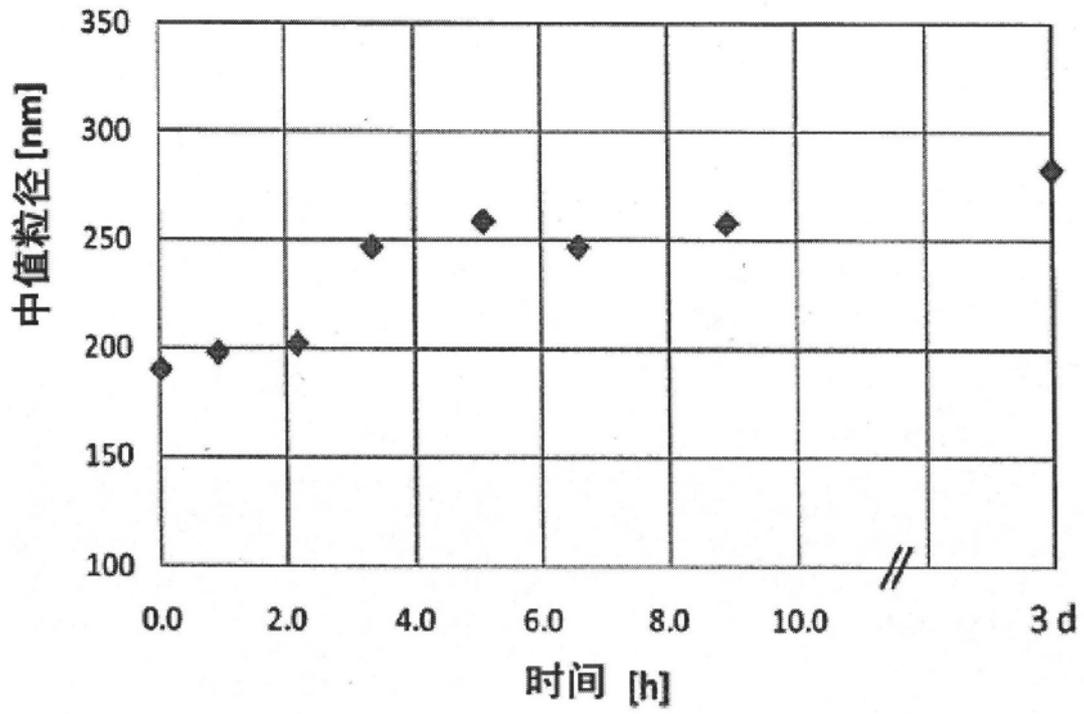


图14

研究 SAJ-1105022 (1119-11166): 非诺贝特等离子体浓度

个体⁴

蓝色: TriCore (48 mg) 片剂
绿色: PS-70 (48 mg) 散粉-无赋形剂
红色: PS-70 (48 mg) 片剂-无赋形剂

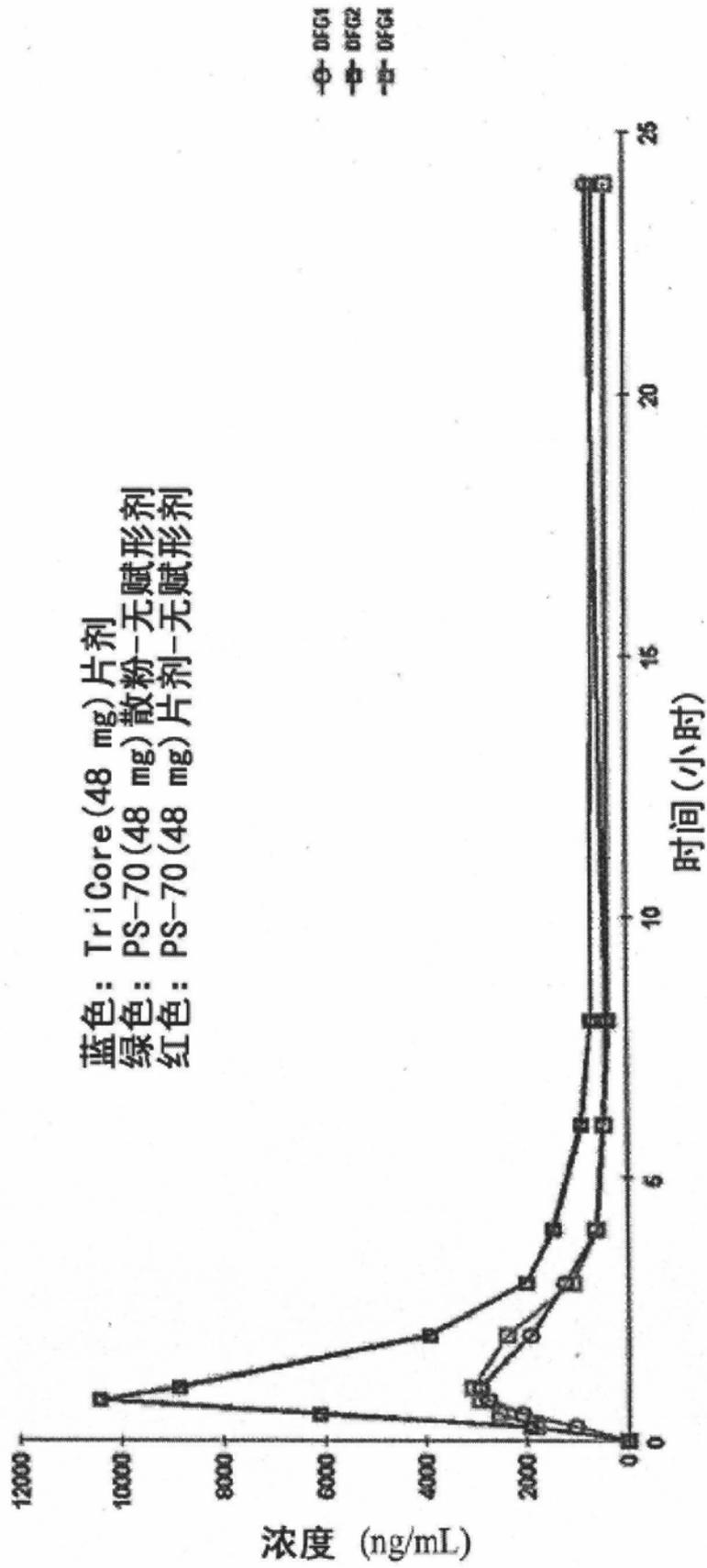


图15

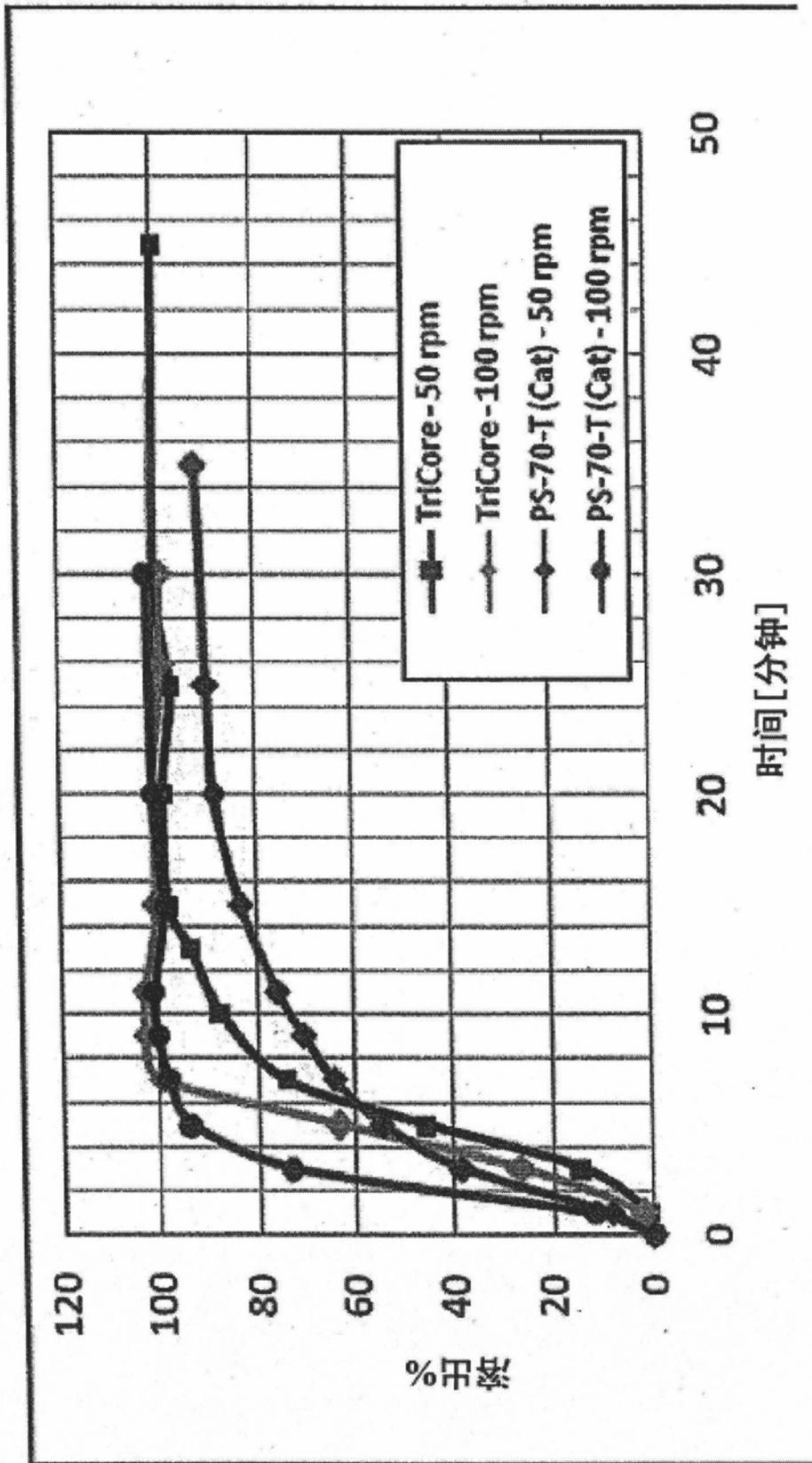


图16

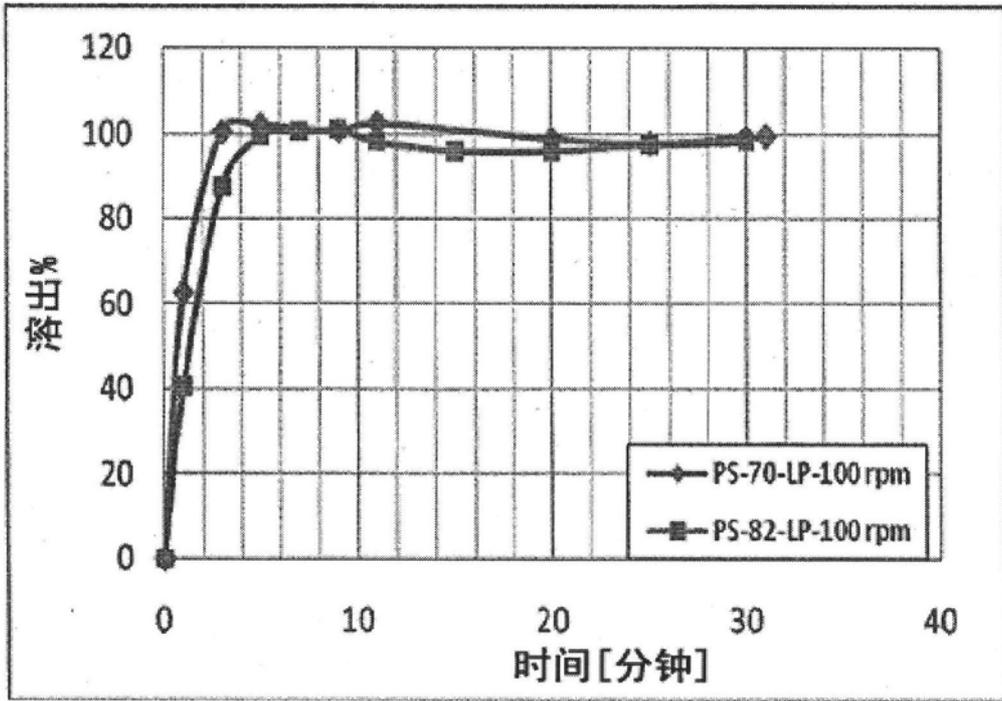


图17

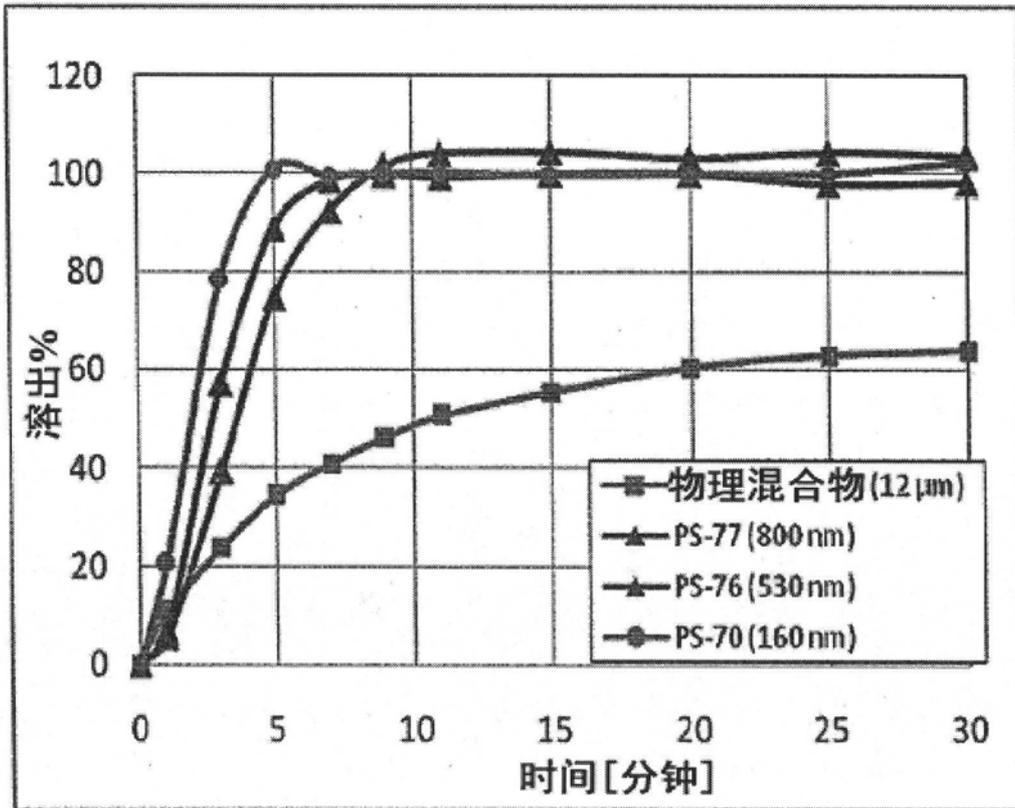


图18

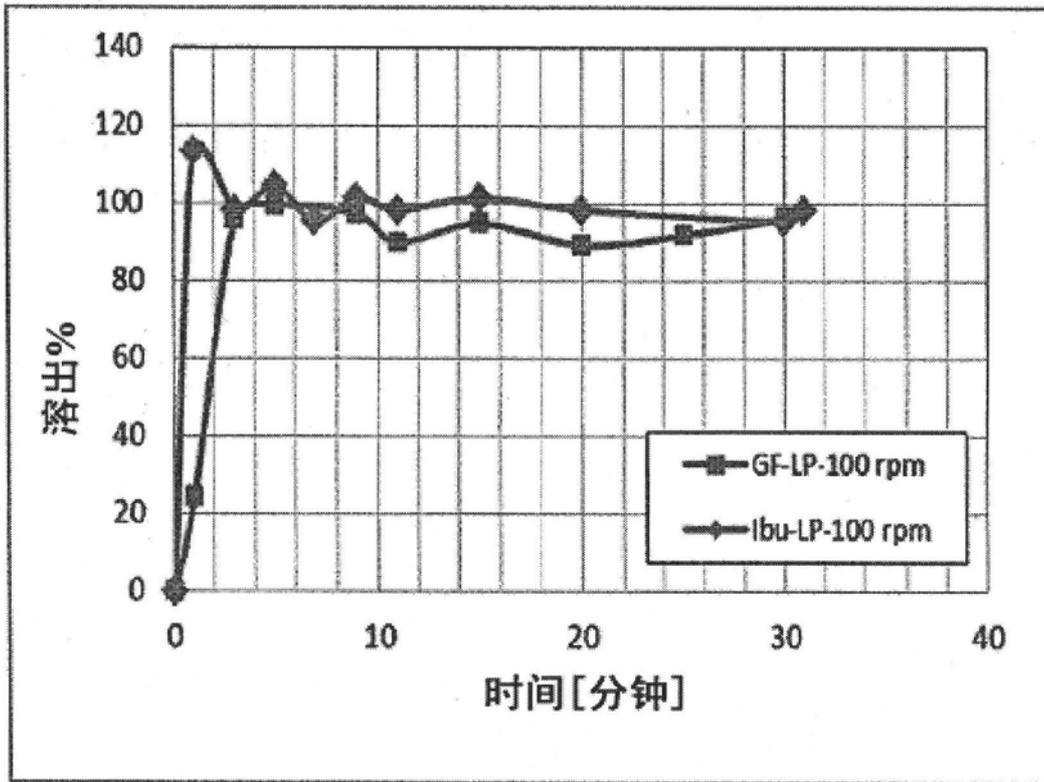


图19

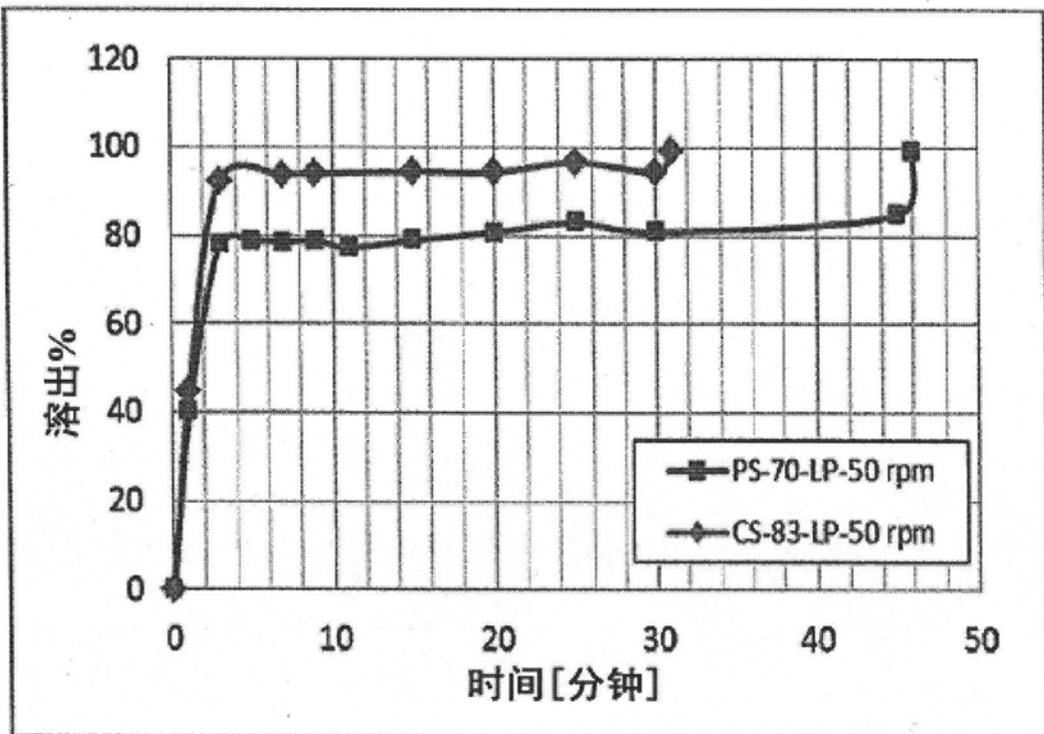


图20

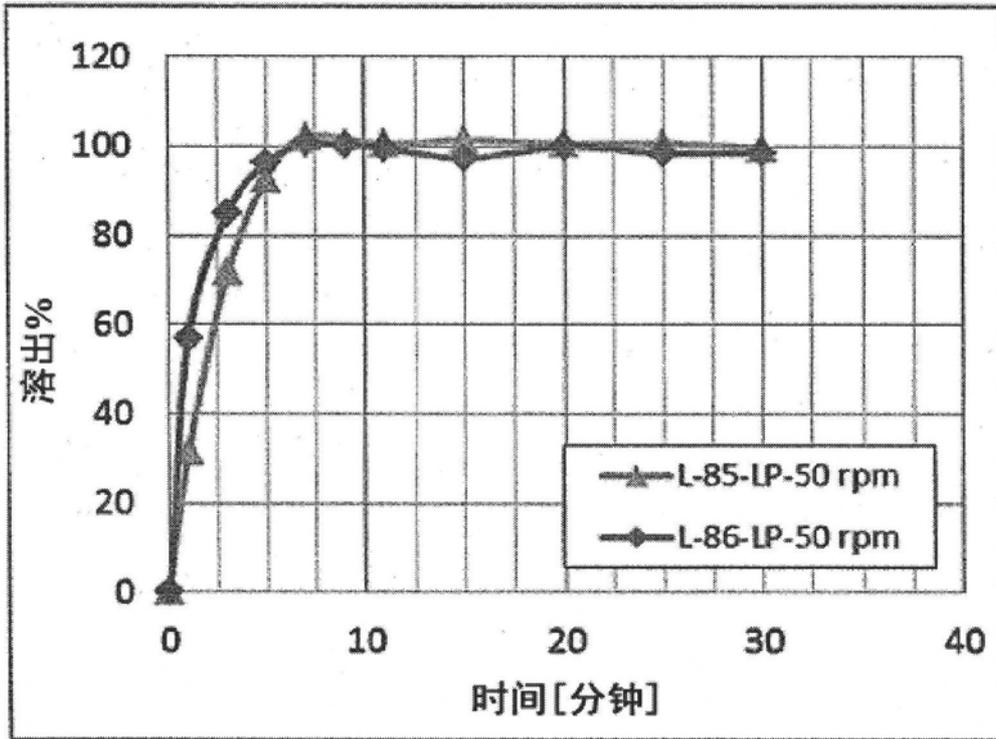


图21

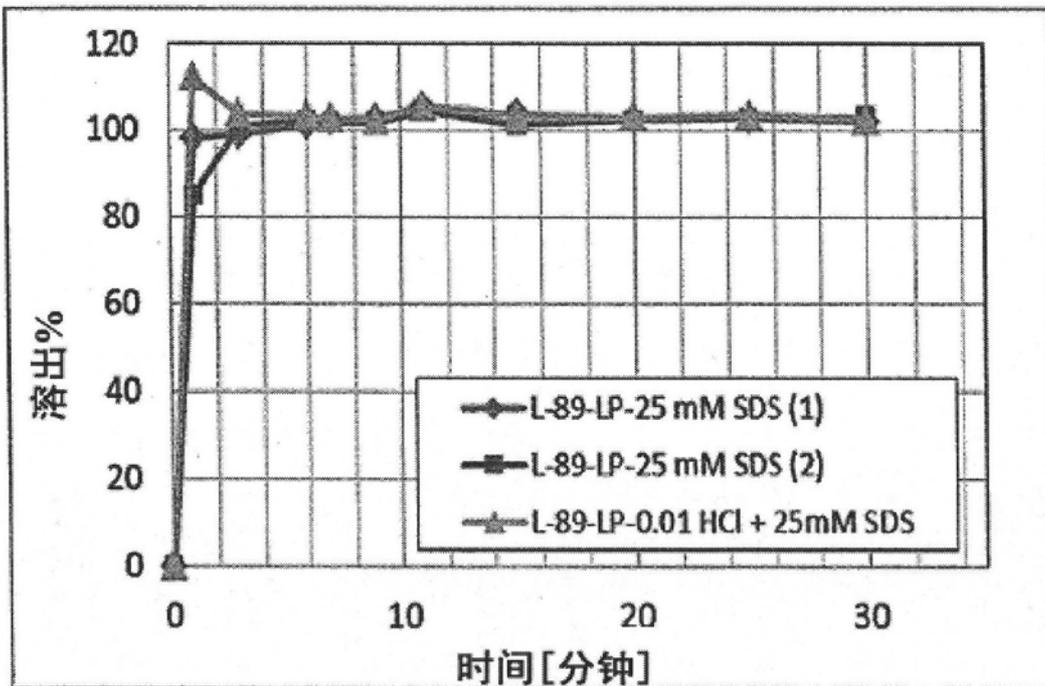


图22

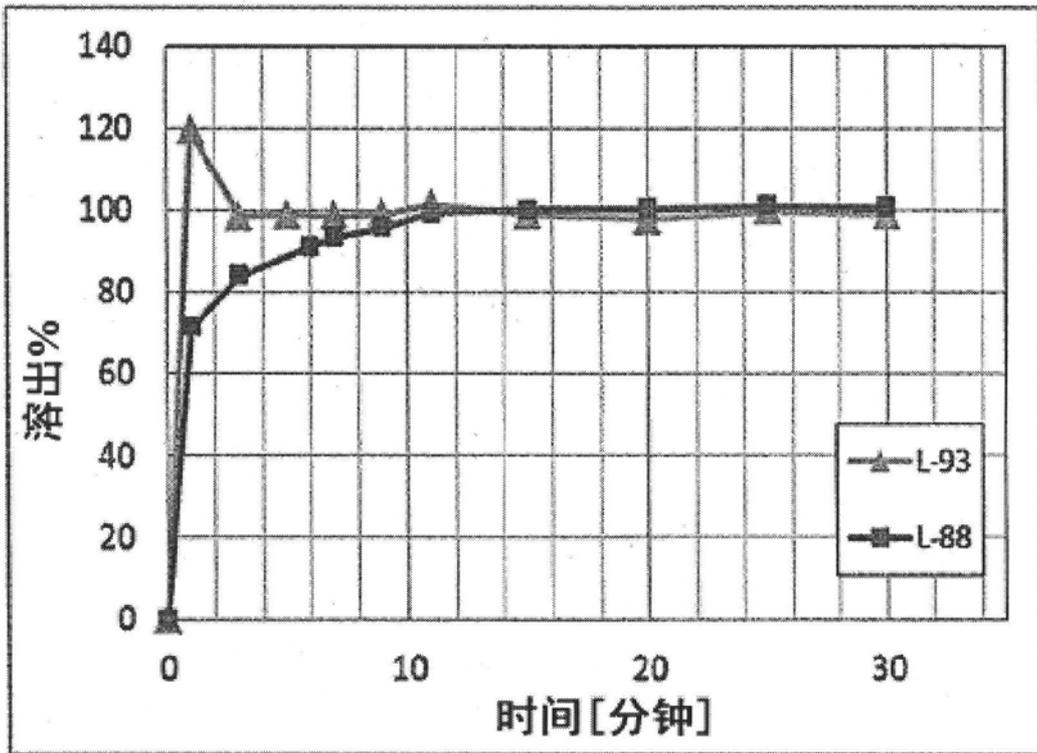


图23

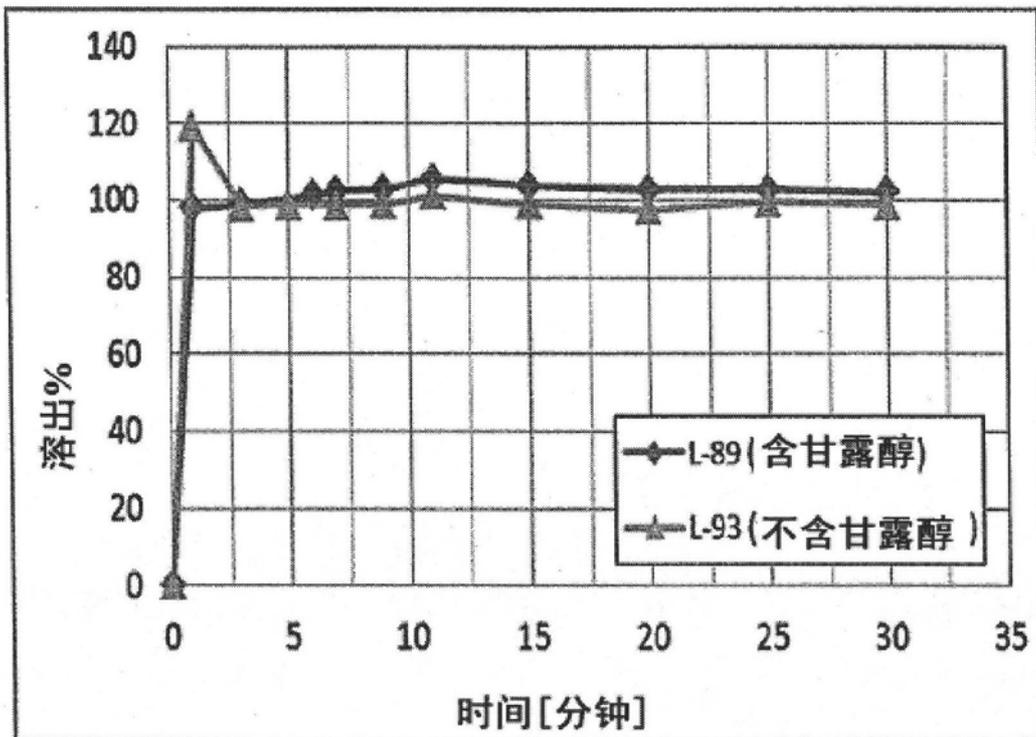


图24

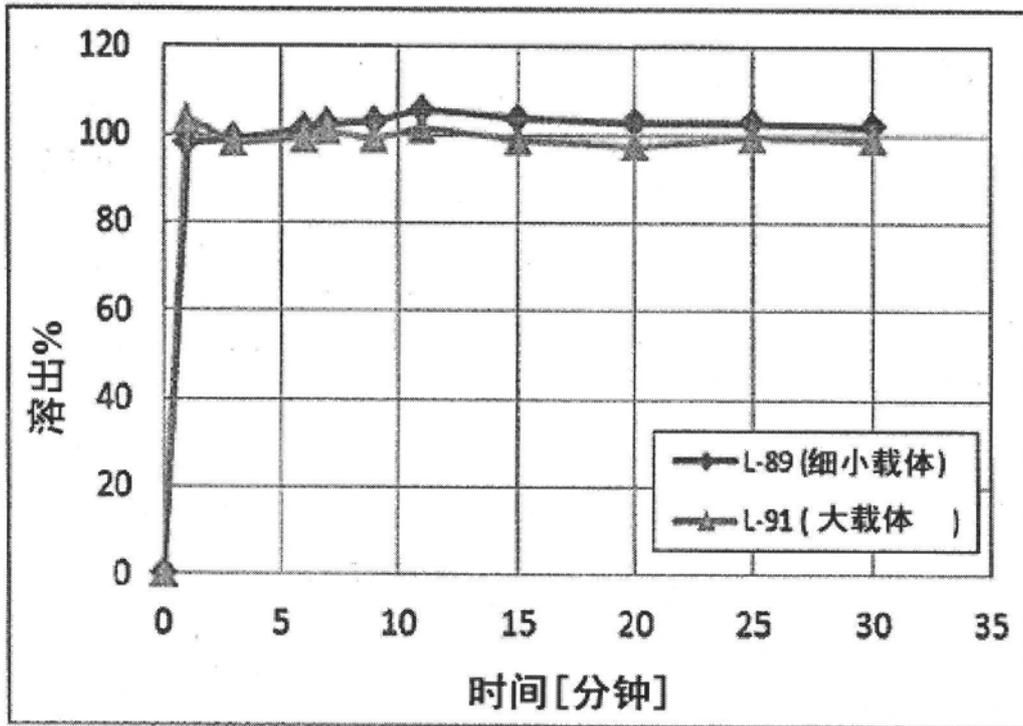


图25

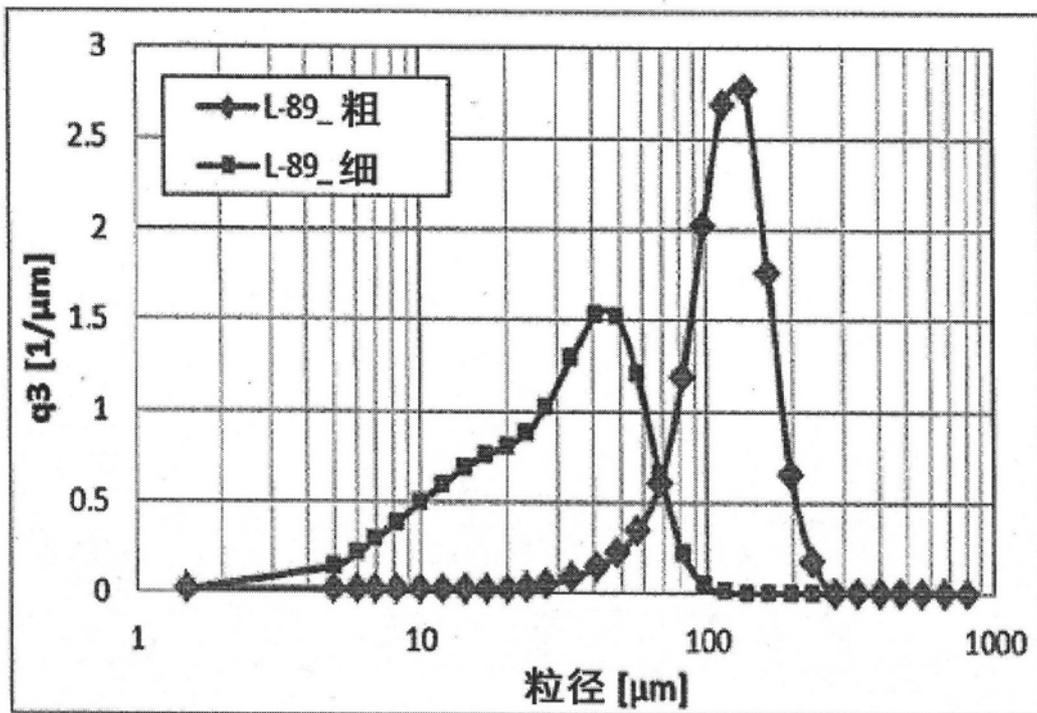


图26

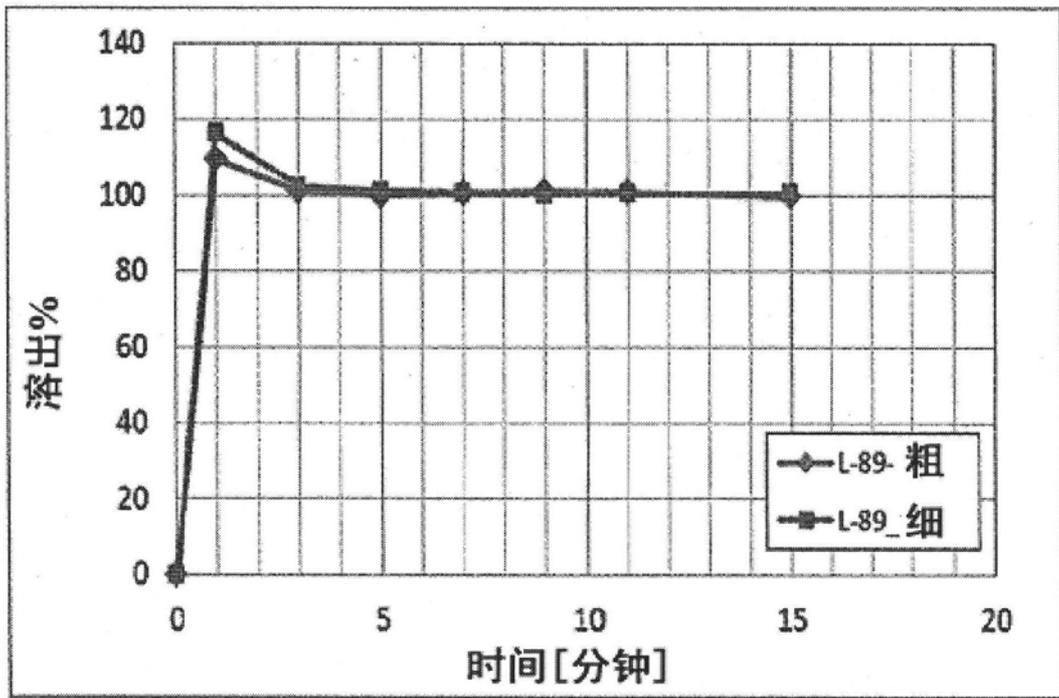


图27

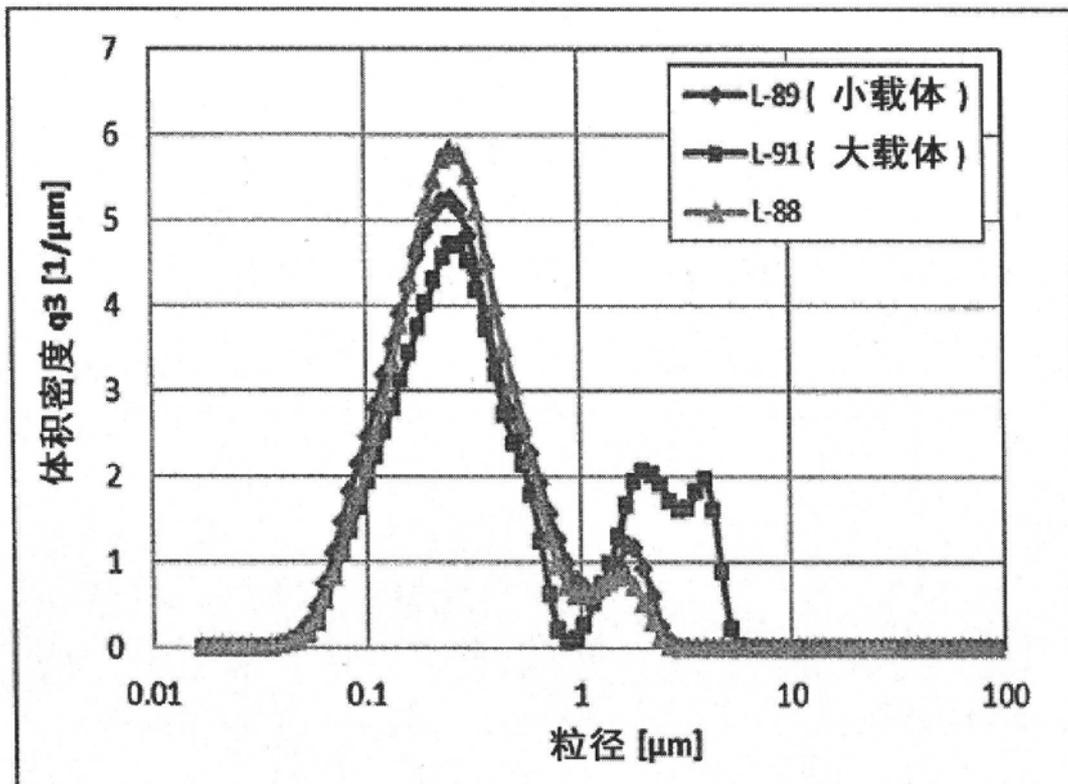


图28

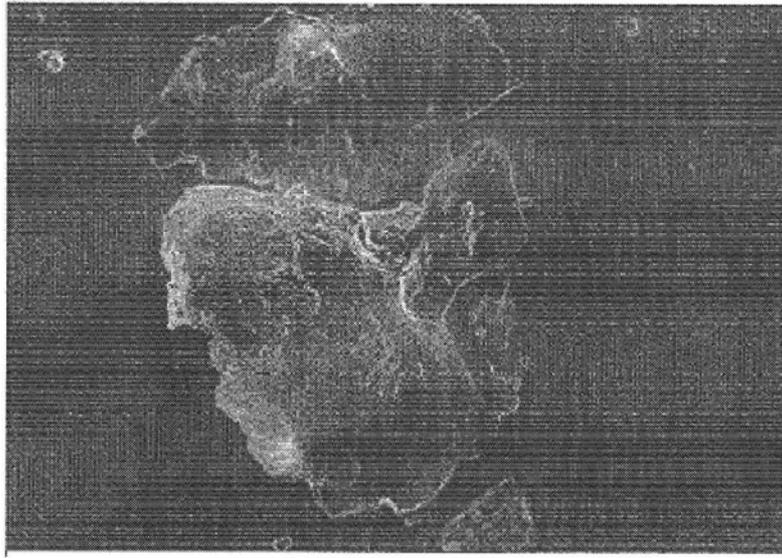


图29A

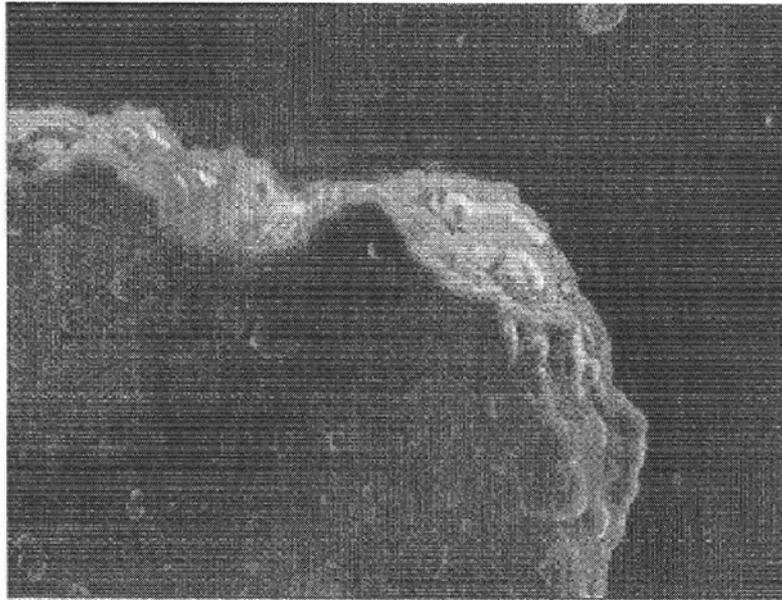


图29B

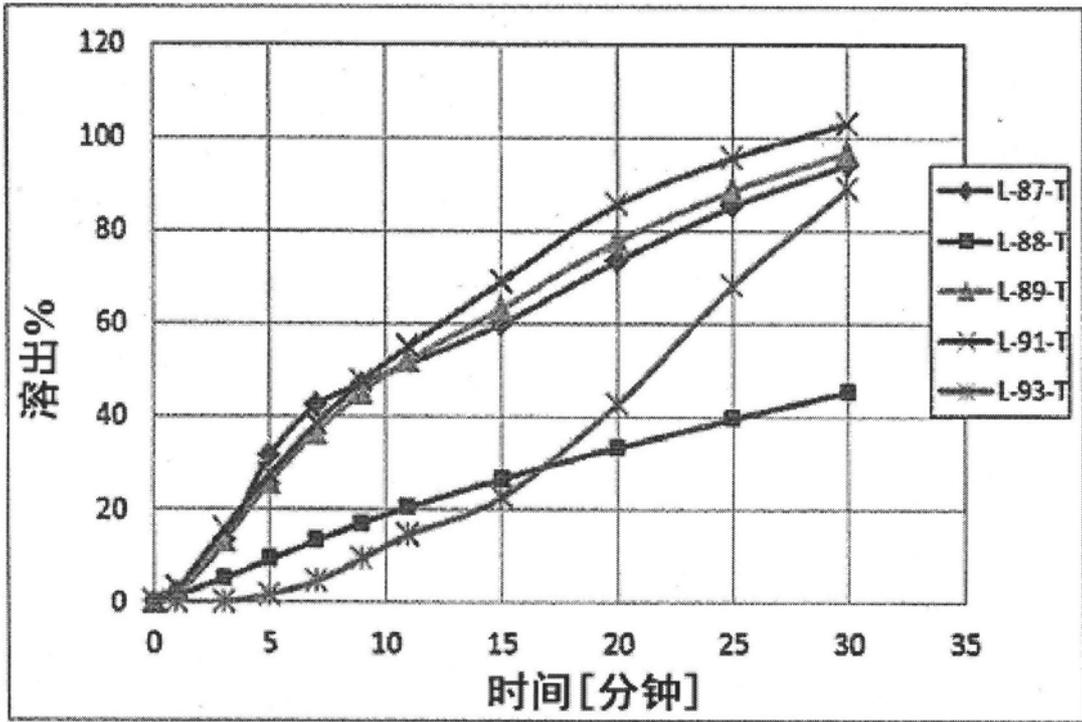


图30

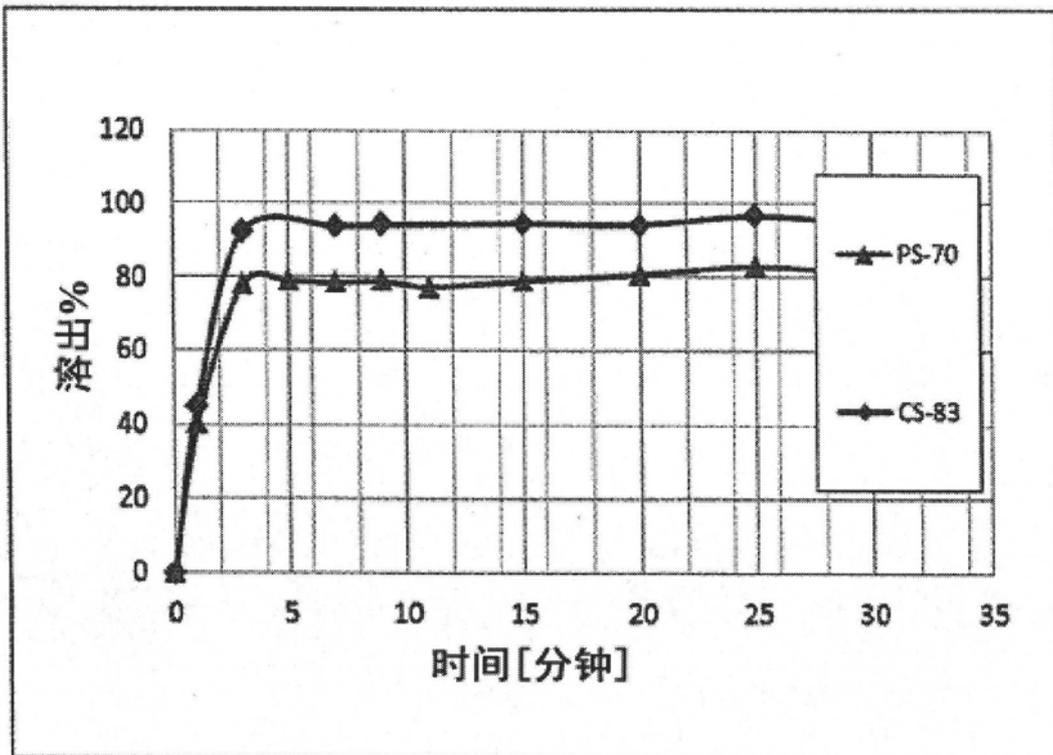


图31

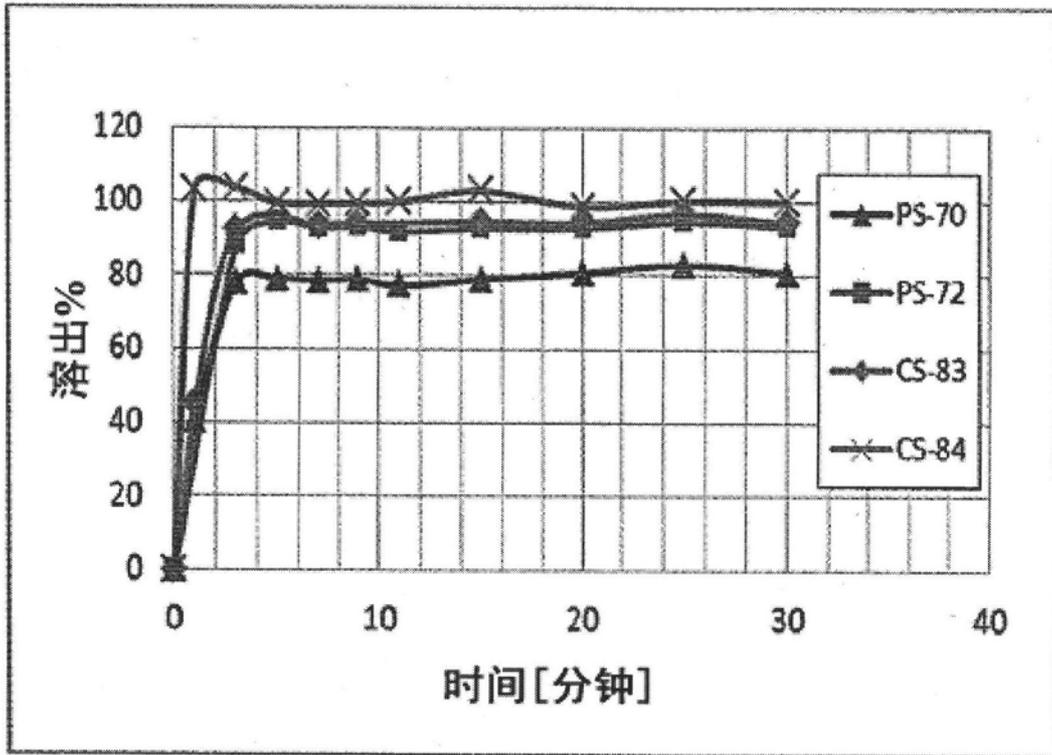


图32

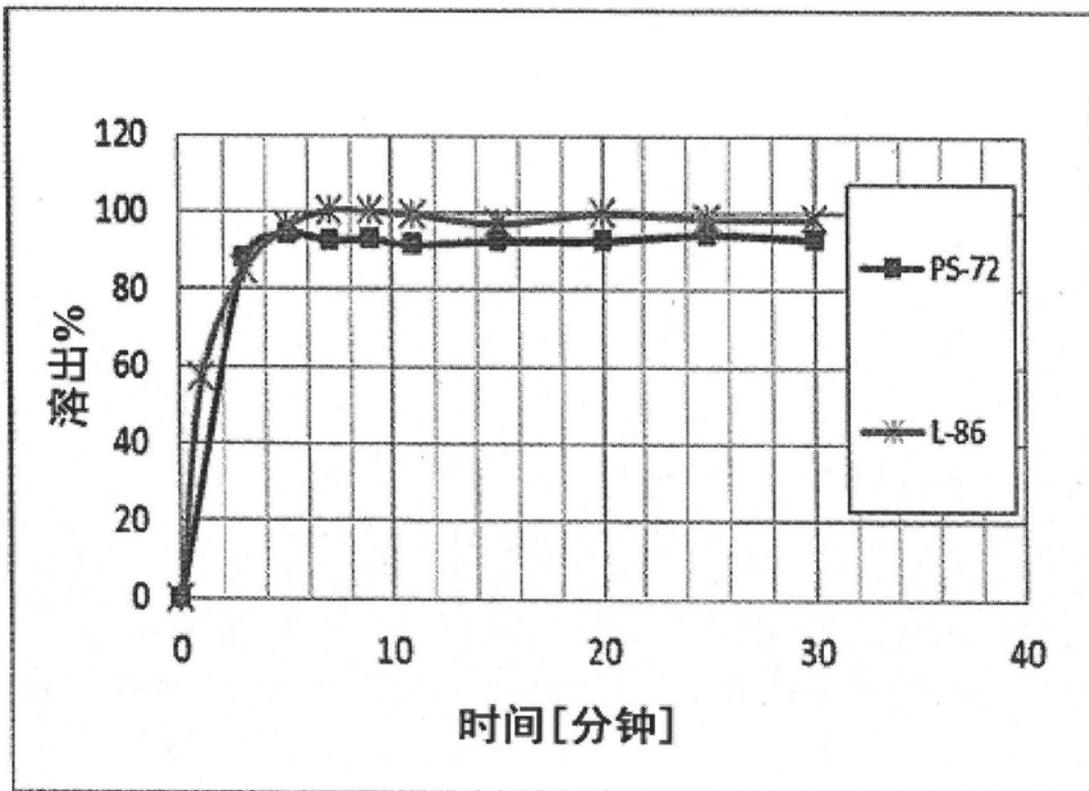


图33

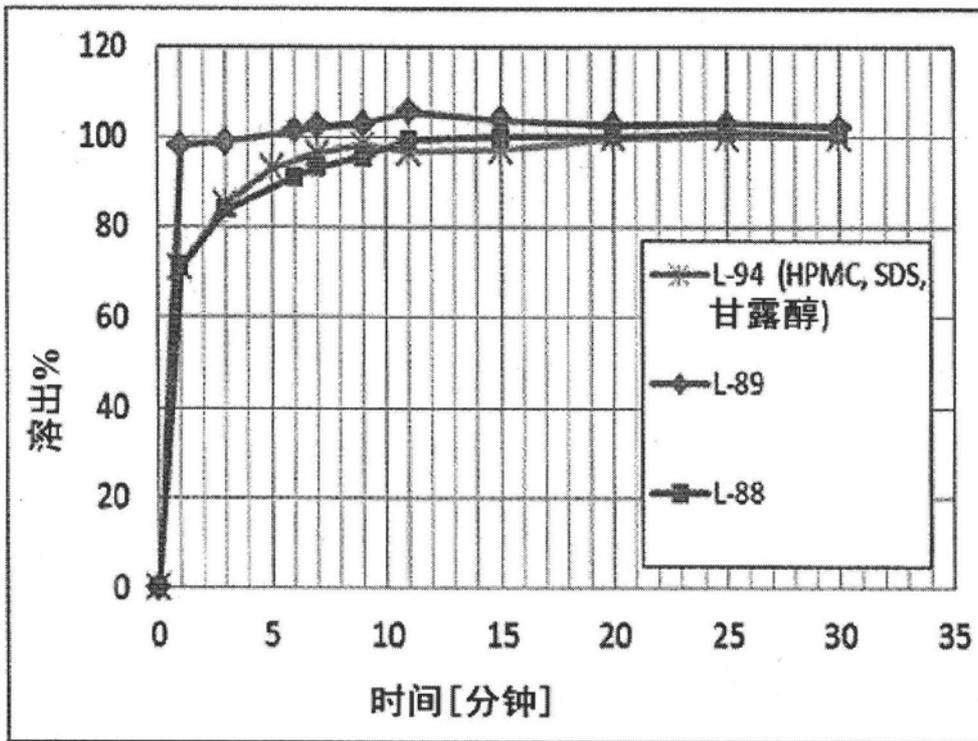


图34

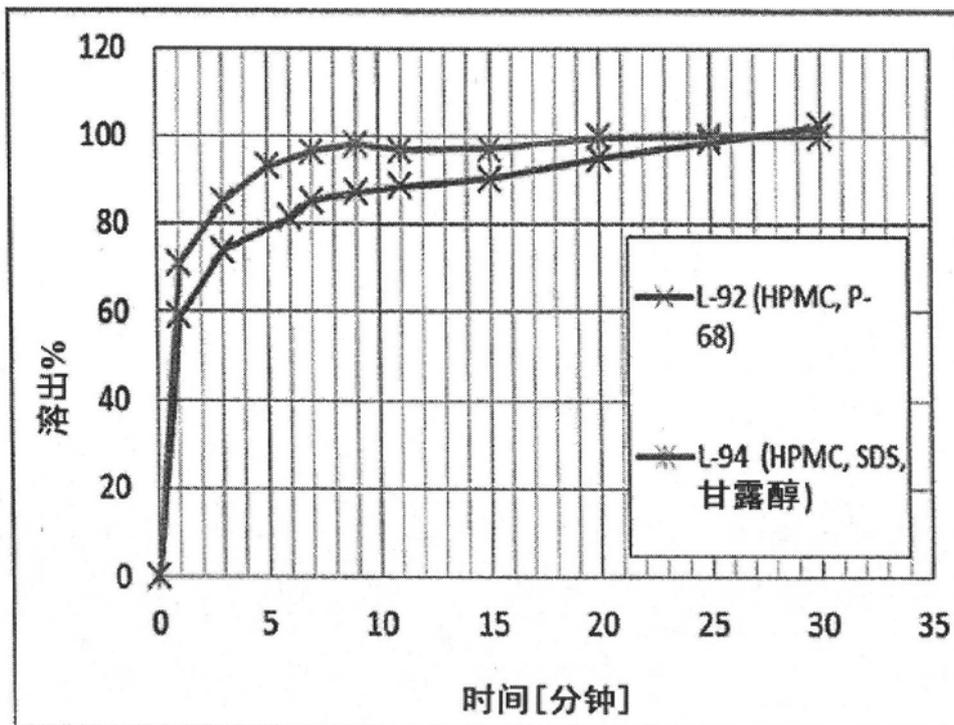


图35

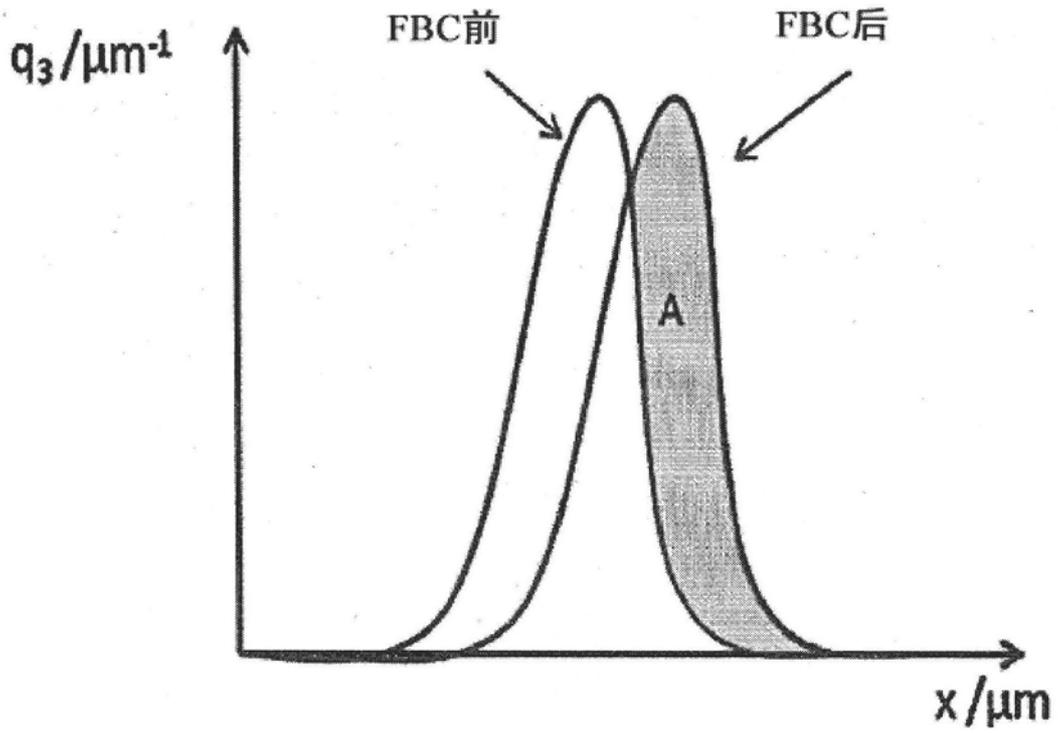


图36

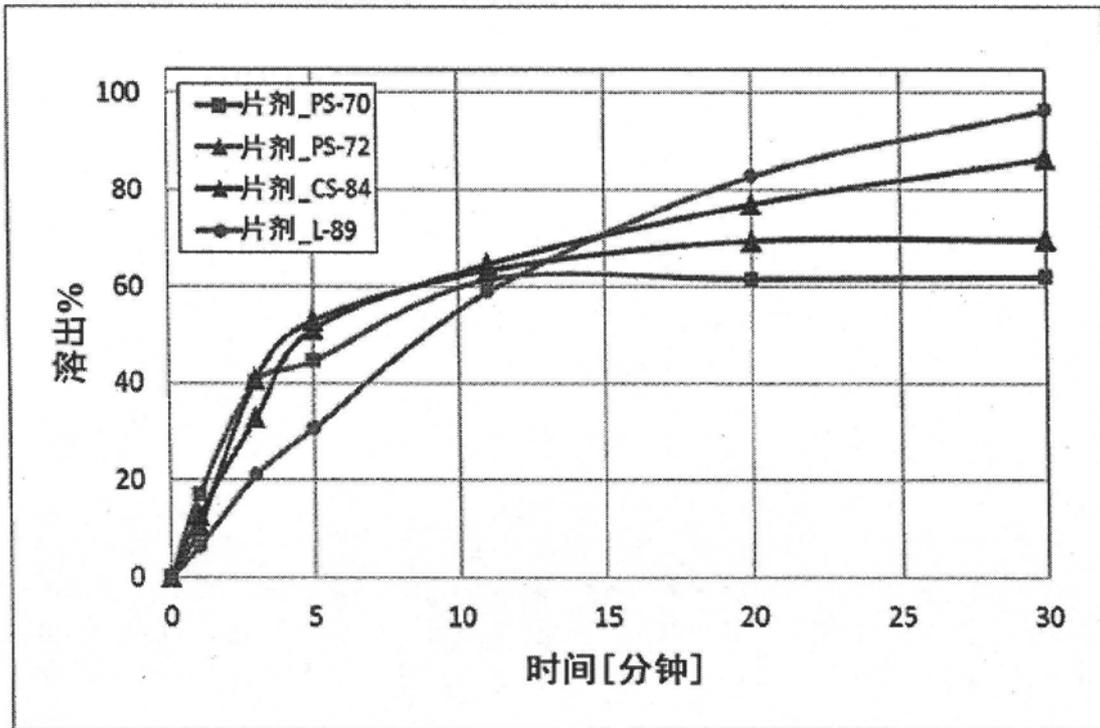


图37

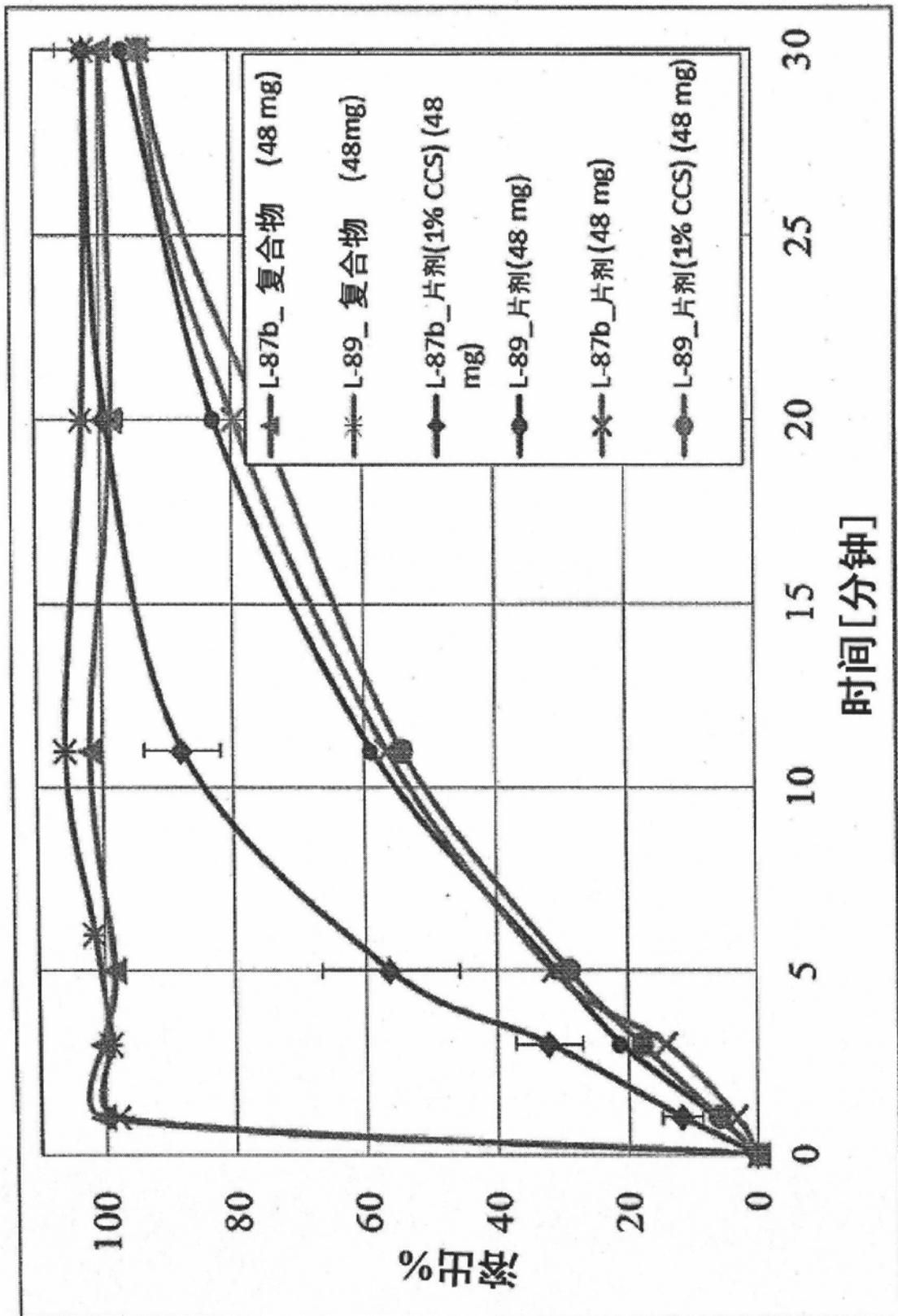


图38A

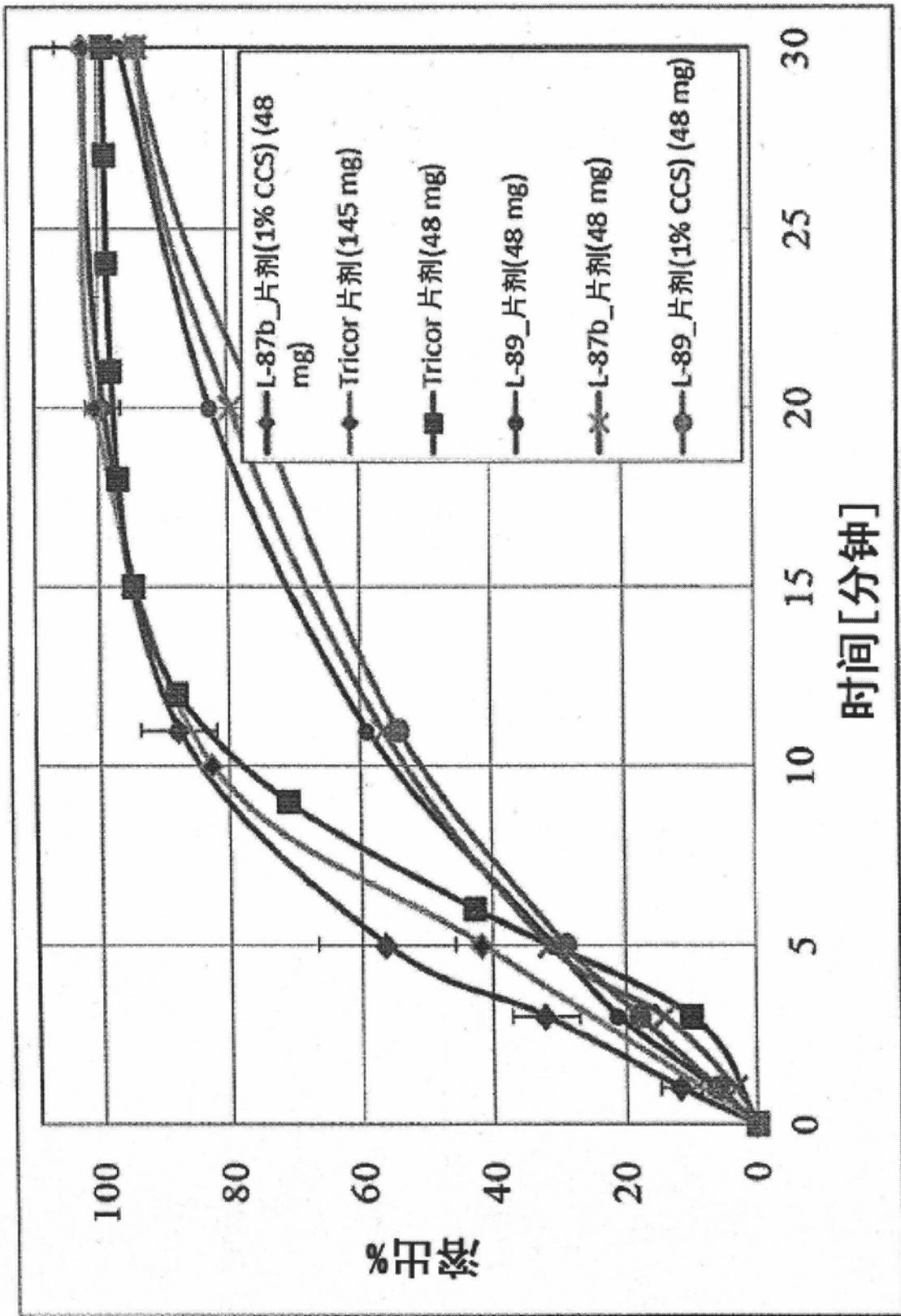


图38B

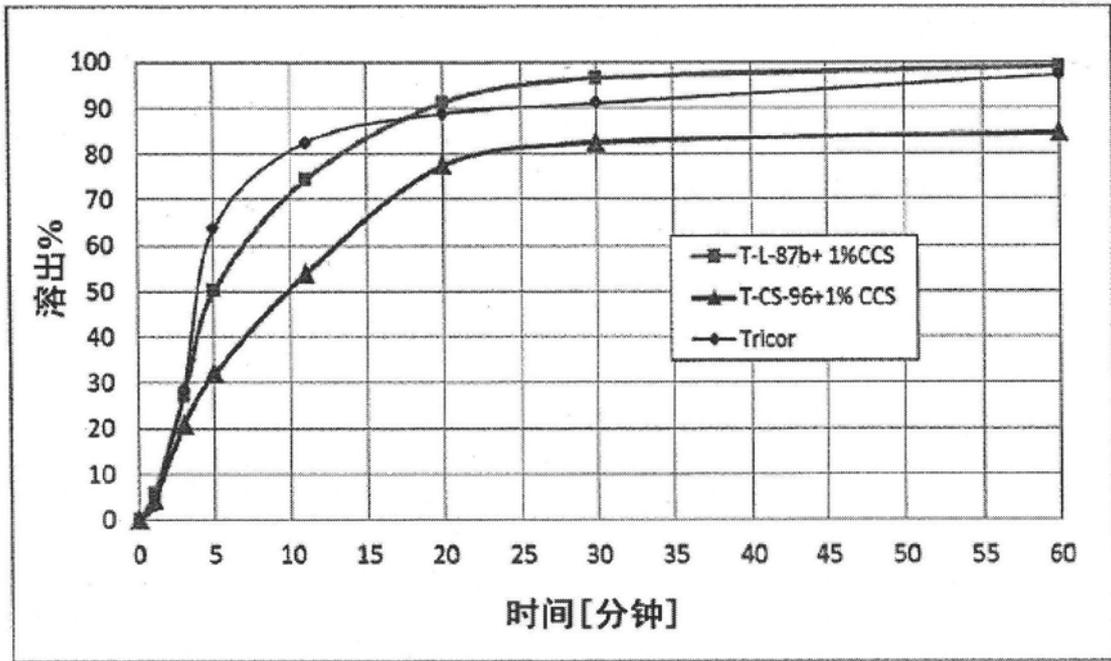


图39

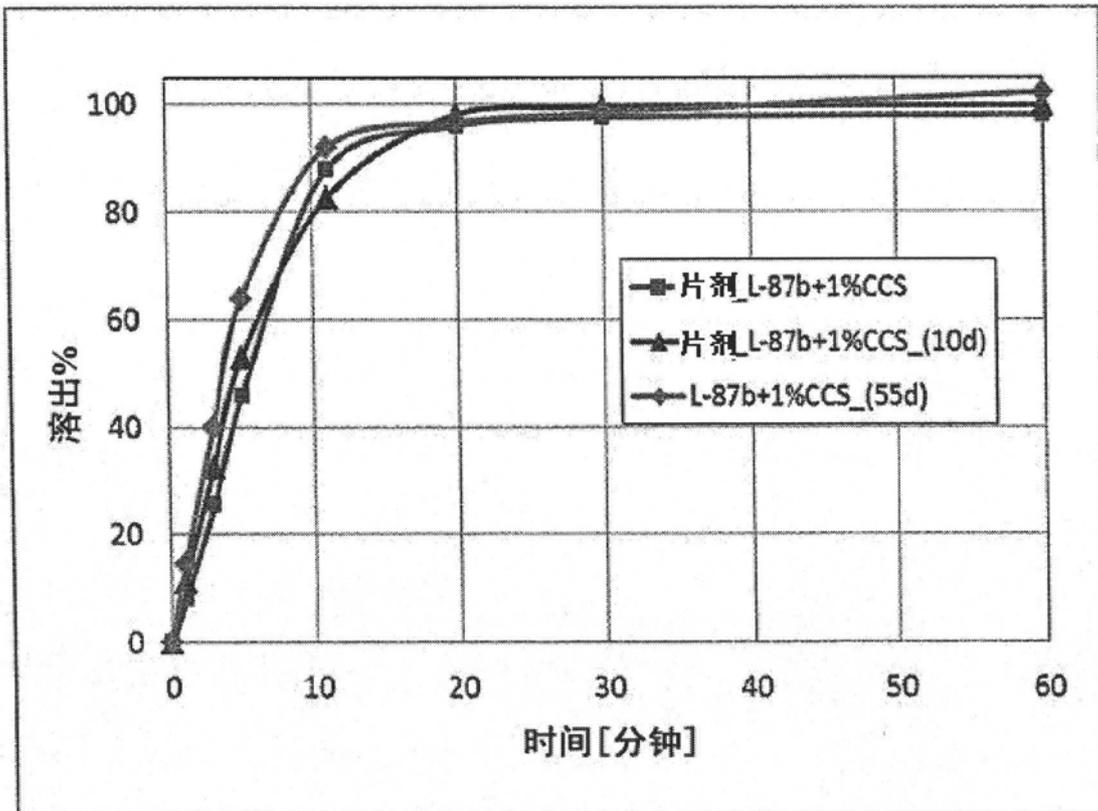


图40

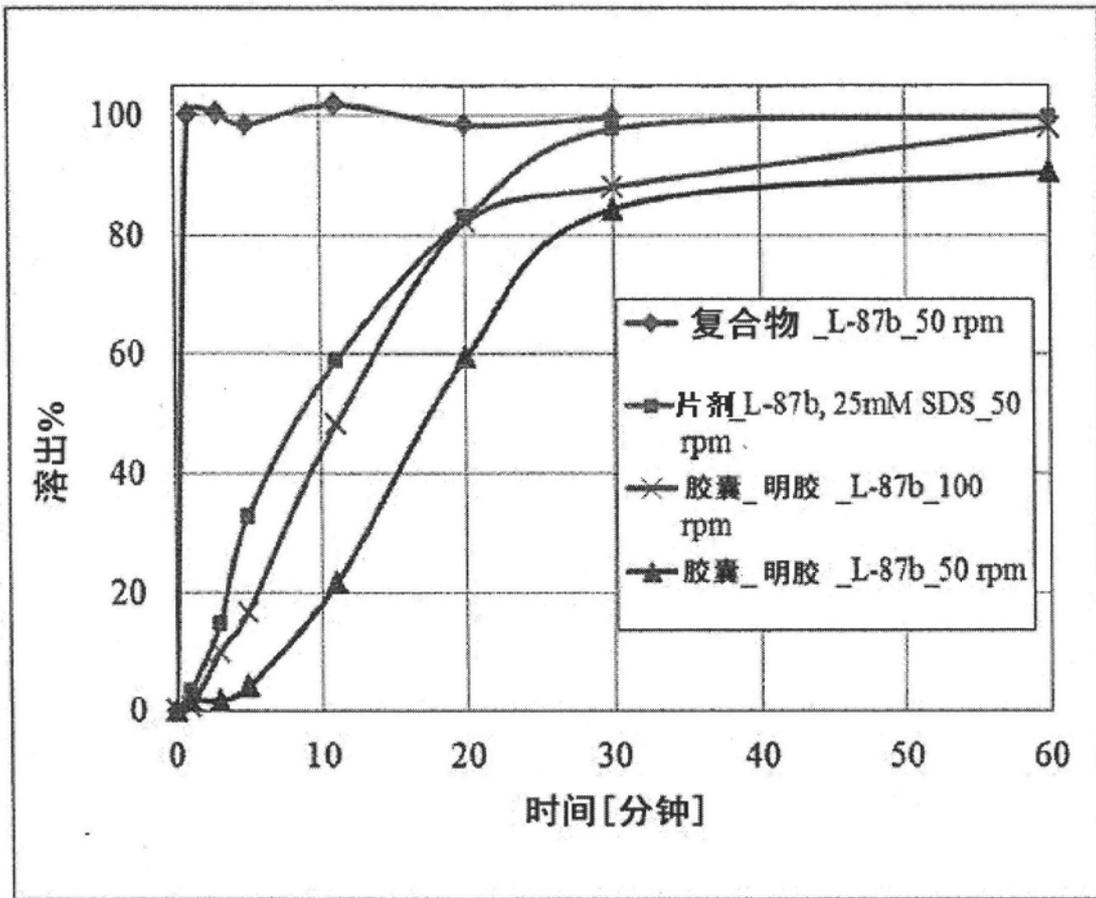


图41