

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780026226.7

[43] 公开日 2009年7月22日

[11] 公开号 CN 101489531A

[22] 申请日 2007.6.29

[21] 申请号 200780026226.7

[30] 优先权

[32] 2006.7.13 [33] GB [31] 0613925.7

[86] 国际申请 PCT/EP2007/056563 2007.6.29

[87] 国际公布 WO2008/006715 英 2008.1.17

[85] 进入国家阶段日期 2009.1.12

[71] 申请人 荷兰联合利华有限公司

地址 荷兰鹿特丹

[72] 发明人 D·J·邓卡尔夫 A·J·福斯特

J·隆 S·P·兰纳 王 东

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 万雪松 付 磊

权利要求书 2 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

与药物组合物相关的改进

[57] 摘要

一种生产包含不溶于水的他汀的组合物的方法，其包括步骤：a) 提供包含 i) 不溶于水的他汀、ii) 可溶于水的载体、iii) 用于他汀和该载体的每一种的溶剂的混合物，和 b) 将该混合物喷雾干燥以除去该或每种溶剂并获得基本上无溶剂的他汀在该载体中的纳米分散体。

1、一种生产包含不溶于水的他汀的组合物的方法，其包括步骤：

a)提供包含下列的混合物：

i)不溶于水的他汀，

ii)可溶于水的载体，

iii)用于他汀和该载体的每一种的溶剂，和

b)将该混合物喷雾干燥以除去该或每种溶剂并获得基本上无溶剂的他汀在该载体中的纳米分散体。

2、权利要求1的方法，其包括步骤：

a)提供包含下列的乳液：

i)抗寄生虫药在用于其的与水不混溶的溶剂中的溶液，和

ii)该载体的水溶液，和

b)将该乳液喷雾干燥以除去水和该与水不混溶的溶剂，由此获得基本上无溶剂的他汀在该载体中的纳米分散体。

3、权利要求1的方法，其包括步骤：

a)提供包含下列的单相混合物：

i)至少一种非水溶剂

ii)任选地，水，

iii)可溶于(i)和(ii)的混合物的可溶于水的载体材料，和

iv)可溶于(i)和(ii)的混合物的不溶于水的他汀，和

b)将该溶液喷雾干燥以除去水和该与水混溶的溶剂，由此获得基本上无溶剂的他汀在该载体中的纳米分散体。

4、权利要求1~3中任一项的方法，其中该喷雾干燥过程在120℃或更高的温度下进行。

5、权利要求1~4中任一项的方法，其中该载体材料包括聚合物和/或表面活性剂。

6、权利要求6的方法，其中该载体材料包括聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚(2-乙基-2-噁唑啉)、聚乙烯醇、羟丙基纤维素和羟丙基-甲基纤维素和藻酸盐中的至少一种。

7、权利要求5的方法，其中该载体材料包括烷氧基化非离子表面活性剂、醚硫酸盐表面活性剂、阳离子表面活性剂或酯表面活性剂中的至少一种。

8、权利要求 1~7 中任一项的方法，其中该非水溶剂包括二氯甲烷、氯仿、乙醇、丙酮和二甲基亚砷中的至少一种。

9、制备用于治疗或预防冠心病、心肌梗塞、中风、周围动脉病症、发炎、痴呆、肿瘤病症、核性白内障和/或肺动脉高压的药物的方法，其包括步骤：通过依据权利要求 1~8 中任一项的方法制备组合物。

与药物组合物相关的改进

发明领域

本发明涉及与药物组合物相关的改进。特别地涉及含有所谓的“他汀(statin)”的药物活性组合物和用于此的前体。

发明背景

认为他汀通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)降低血清 LDL 胆固醇水平。各种他汀是已知的,包括阿伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、Pravavastatin、罗苏伐他汀和辛伐他汀。

已提出将他汀用于治疗冠心病、心肌梗塞、中风和周围动脉病症,且他汀显示出在发炎、痴呆、肿瘤病症、核性白内障和肺动脉高压治疗方面具有有利效果。

许多他汀显示低的水溶性且实际上不溶于水。这点妨碍了它们的有效应用。

我们的共同待审国际专利申请 PCT/GB03/03226 描述了包含水溶性聚合物材料的三维开孔-晶格的固体、多孔珠粒的形成。通常存在通过从具有溶解于含水相的聚合物的高内相乳液(HIPE)中除去水和非水分散相二者形成的“模板”材料。通过将 HIPE 乳液滴入低温流体如液氮中,随后将形成的颗粒冻干以除去大多数含水相和分散相,形成该珠粒。这样留下“骨架”结构形式的聚合物。该珠粒快速溶于水且具有显著的性能,冻干之前该乳液的分散相中分散的不溶于水的组分在该珠粒的聚合物骨架溶解时也可以分散于水中。

WO 2005/011636 公开了用于在聚合物中形成药物的“固体无定形分散体”的基于非乳液的喷雾干燥方法。该方法中将聚合物和低溶解性药物溶解于溶剂中并喷雾干燥,由此形成其中药物主要以无定形形式而非结晶形式存在的分散体。

我们的共同待审申请 GB 0501835 和 GB 0613925(2006 年 7 月 13 日提交)描述了可以如何制备将在水中形成纳米分散体的材料,优选地通过喷雾干燥方法。在这些申请的第一个中,将不溶于水的材料溶解于乳液

的溶剂相。第二个中，将不溶于水的材料溶解于混合溶剂体系中并作为水溶性结构化试剂共同存在于同一相中。这两种情形下，将液体在高于环境温度下(高于 20°C)干燥，如通过喷雾干燥，由此制得结构化试剂的颗粒，作为载体，且不溶于水的材料分散于其中。将这些颗粒放到水中时它们溶解，形成不溶于水的材料的纳米分散体，且颗粒通常小于 300nm。这种尺度类似于病毒粒子，且该不溶于水的材料表现的好像其在溶液中。

WO 2003/103640 (Elan Pharma International Ltd)公开了纳米颗粒形式的他汀(特别是洛伐他汀或辛伐他汀)。公开的粒度在 2000nm-50nm。生产这些纳米颗粒的方法包括研磨、碾磨、均化、和沉淀法。

本申请中，术语“环境温度”含义为 20°C，且所有百分比是以重量计的百分比，除非相反地指出。

发明概述

我们现在已确定，该基于乳液和单相的方法可以用于生产水溶性、纳米分散形式的他汀。

由此，本发明提供了生产包含不溶于水的他汀的组合物的方法，其包括步骤：

a)提供包含下列的混合物：

i)不溶于水的他汀，

ii)可溶于水的载体，

iii)用于他汀和该载体的每一种的溶剂，和

b)将该混合物喷雾干燥以除去该或每种溶剂并获得基本上无溶剂的他汀在该载体中的纳米分散体。

用于本发明分散产物的颗粒筛分的优选方法采用动态光散射设备(Nano S, Malvern Instruments UK 制造)。具体地，Malvern Instruments Nano S 采用红色(633nm)4mW 氦-氖激光器照射含有材料悬浮体的标准光学品质 UV 池(curvette)。本申请中引用的粒度是采用标准规程通过该设备获得的那些。固体产物中的粒度是由将固体溶解于水并测量粒度获得的粒度测量值推断出的粒度。

优选地，不溶于水的他汀的峰值直径低于 800nm。更优选地，不溶于水的他汀的峰值直径低于 500nm。本发明特别优选的实施方式中，不

溶于水的他汀的峰值直径低于 200nm。

认为，最后纳米分散体中粒度的降低在改进于其它方面不溶于水的材料的利用度方面具有显著优点。认为这点在寻求改进的生物利用度时、或者在要避免材料的高局部浓度时的类似应用中是特别有利的。另外，认为具有小粒度的纳米分散体比具有更大粒度的那些更稳定。

在本发明的上下文中，应用于他汀的“不溶于水的”含义为，其在水中的溶解度低于 10g/L。优选地，不溶于水的他汀在环境温度(20°C)下水中的溶解度小于 5g/L，优选小于 1g/L，特别优选小于 150mg/L，甚至更优选小于 100mg/L。这样的溶解度水平提供了本说明书中何为不溶于水的含义的既定解释。

优选的不溶于水的他汀包括阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、Pravavastatin、罗苏伐他汀、辛伐他汀及其不溶于水的衍生物。例如，洛伐他汀、美伐他汀和辛伐他汀的溶解度范围位于 0.0013-0.0015 mg/ml 之间。

优选的载体材料选自可溶于水的无机材料、表面活性剂、聚合物及其混合物。

本发明的另一方面提供了制备包含不溶于水的他汀和可溶于水的载体的他汀组合物的方法，其包括步骤：

a)形成包含下列的乳液：

- i)他汀在用于其的与水不混溶的溶剂中的溶液，和
- ii)该载体的水溶液，和

b)将该乳液干燥以除去水和该与水不混溶的溶剂，由此获得基本上无溶剂的他汀在该载体中的纳米分散体。

为方便起见，这类方法在本文中称作“乳液”法。

本发明的另一方面提供了制备包含不溶于水的他汀和可溶于水的载体的他汀组合物的方法，其包括步骤：

a)提供包含下列的单相混合物：

- i)至少一种非水溶剂
- ii)任选地，水，
- iii)可溶于(i)和(ii)的混合物的可溶于水的载体材料，和
- iv)可溶于(i)和(ii)的混合物的不溶于水的他汀，和

b)将该溶液干燥以除去水和与水混溶的溶剂，由此获得基本上无溶

剂的他汀在该载体中的纳米分散体。

为方便起见，这类方法在本文中称作“单相”法。

本发明的上下文中，基本上无溶剂含义为，产物的游离溶剂含量小于 15wt%，优选地低于 10wt%，更优选地低于 5wt%且最优选地低于 2wt%。

本发明的上下文中，必要的是，载体材料和他汀二者在干燥步骤之前基本上完全溶解于它们各自的溶剂。本说明书范围之内并未教导淤浆的干燥。为了避免任何怀疑，由此其为这样的情形，乳液或混合物的固含量使得在干燥步骤之前溶液中存在超过 90wt%、优选超过 95%、且更优选超过 98%的可溶材料。

与上述方法相关，优选的他汀和优选的载体材料如上所述且如下更详细地阐述。类似优选的材料物理特性如上所述。

优选其中他汀和载体材料均溶解于包含至少一种其它非水溶剂(和任选的水)的相中的“单相”法。认为这点在获得纳米分散体他汀的更小粒度方面更有效。优选地，干燥步骤同时除去水和其它溶剂二者且，更优选地，通过在高于环境温度下喷雾干燥实现干燥。

可通过本发明方法方面获得的产品适合用于制备用于治疗或预防冠心病、心肌梗塞、中风、周围动脉病症、发炎、痴呆、肿瘤病症、核性白内障和/或肺动脉高压的药剂。

本发明的另一方面提供了制备用于治疗或预防冠心病、心肌梗塞、中风、周围动脉病症、发炎、痴呆、肿瘤病症、核性白内障和/或肺动脉高压的药剂的方法，其包括依据本发明制备组合物的步骤。

发明详述

下面更详细地描述本发明的各种优选特征和实施方式。

他汀

如上所示，优选的不溶于水的抗寄生虫药为不溶于水的抗疟药，选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、Pravavastatin、罗苏伐他汀、辛伐他汀及其衍生物和混合物。这些可以作为单一药物活性成分存在于依据本发明的组合物中，或者与其它药物一起以提供所谓的“组合治疗”。作为示意性实例，也可利用与依泽

替米贝组合制剂形式的辛伐他汀。

水可分散的产物形式

本发明提供了获得水可分散形式的在其它方面不溶于水的材料的方法。这点通过形成可溶于水的载体材料和不溶于水的他汀二者溶于其中的、非完全含水中间乳液或溶液来制备。除去溶剂之后，留下不可溶的他汀分散在整个可溶于水的载体材料之中。下面更详细地描述适宜的载体材料。

干燥步骤之后获得的材料的结构并未清楚理解。认为所获的干燥材料并非囊状物(encapsulate)，因为在干燥的产物中并不存在不溶于水的材料的离散宏观物体。该干燥材料也不是“干燥乳液”，因为干燥步骤之后保留很少或不保留构成乳液“油”相的挥发性溶剂。将水加到干燥产物中时并不再次形成乳液，就像“干燥乳液”那样。还认为，该组合物并非所谓的固体溶液，因为对于本发明来说可以改变存在的组分的比例，而不损失优点。另外由 X-射线和 DSC 研究来看，认为本发明的组合物并非固体溶液，但是包括纳米尺度、相分离的混合物。

优选地，干燥步骤之后制得的组合物将包含重量比为 1: 500 ~ 1: 1(他汀: 载体)、优选 1: 100 ~ 1: 1 的他汀和载体。喷雾干燥之后可以获得大概 10 ~ 30wt%不溶于水的他汀和 90 ~ 70wt%载体的典型水平。

通过本发明方法，可以将他汀材料的粒度降低到低于 100nm，且可以降低到 15nm 左右。优选的粒度范围为 40 ~ 15nm。

“乳液”制备法

依据本发明的一种优选方法中，用于不溶于水的他汀的溶剂与水不混溶。由此其在与水混合时可以形成乳液。

优选地，该非水相占该乳液的约 10% ~ 约 95%v/v，更优选地约 20% ~ 约 68%v/v。

典型地在本领域技术人员众所周知的条件下制备该乳液，例如，通过使用磁力搅拌棒、均化器、超声器或旋转机械搅拌器。该乳液无需特别稳定，前提是它们在干燥之前不会发生大量相分离。

采用高剪切混合设备的均化是制备其中含水相为连续相的乳液的特别优选的方式。认为这样避免了粗滴乳液和乳液分散相液滴尺寸的缩

小，导致干燥产物中“有效负载”材料的改进分散。

在依据本发明的优选方法中，制得平均分散相液滴尺寸(采用 Malvern 峰强度)在 500nm ~ 5000nm 之间的水连续的乳液。我们已发现，“Ultra-Turrux”T25 型实验室均化器(或等价物)在高于 10 000rpm 下操作超过 1 分钟时产生适宜的乳液。

乳液液滴尺寸与“有效负载”材料的粒度(其可以在本发明材料分散于水溶液中之后检测)之间存在直接关系。我们已确定，用于前体乳液的均化速率的增加可以降低再溶解之后的最终粒度。

认为在均化速率从 13500rpm 增加到 21500rpm 时，再溶解的粒度可以降低接近一半。也认为均化时间在控制再溶解的粒度方面发挥作用。均化时间增加时粒度再次降低，且同时粒度分布变得更宽。

超声处理也是降低乳液体系的液滴尺寸的特别优选的方式。我们已发现 Hert Systems Sonicator XL 在 10 档下操作 2 分钟是适宜的。

认为降低了抗寄生虫药与溶剂和/或载体的相对浓度的组分比例获得更小的粒度。

“单相”制备法

在依据本发明的替换方法中，载体和他汀二者可溶于非水溶剂或该溶剂与水的混合物。本说明书此时和其它地方中非水溶剂可以是非水溶剂的混合物。

这种情形下，干燥步骤的进料可以是单相材料，其中可溶于水的载体和不溶于水的他汀溶于其中。这种进料也能够是乳液，前提是载体和他汀二者溶于同一相中。

通常认为“单相”法获得粒度比乳液法更小的更好的纳米分散体。

认为降低了他汀与溶剂和/或载体的相对浓度的组分比例获得更小的粒度。

干燥

喷雾干燥是本领域技术人员众所周知的。在本发明的情形下，由于干燥的乳液中存在挥发性非水溶剂，必须特别小心。为了降低使用可燃溶剂时爆炸的风险，可以采用惰性气体例如氮气作为所谓的封闭喷雾干燥系统中的干燥介质。可以回收和再次使用该溶剂。

我们已发现' Buchi' B-290 型实验室喷雾干燥设备是适宜的。

优选地,干燥温度应在 100℃或更高、优选高于 120℃且最优选高于 140℃。已发现升高的干燥温度在再次溶解的纳米分散体材料中获得更小的颗粒。

载体材料:

载体材料是水溶性的,其包括结构化含水相的形成以及分子上单分散物质的真实离子溶液。该载体材料优选地包括无机材料、表面活性剂、聚合物,或者可以是两种或多种这些材料的混合物。

设想可以使用其它非聚合物、有机、可溶于水的材料如糖类作为载体。但是,优选本文中具体提及的载体材料。

适宜的载体材料(本文中称作“可溶于水的载体材料”)包括优选的可溶于水的聚合物、优选的可溶于水的表面活性剂和优选的可溶于水的无机材料。

优选的聚合物载体材料:

适宜的可溶于水的聚合物载体材料的实例包括:

(a)天然聚合物(例如天然存在的胶如瓜尔胶、藻酸盐、刺槐豆胶)或多糖如葡聚糖;

(b)纤维素衍生物例如黄原胶、木葡聚糖、醋酸纤维素、甲基纤维素、甲基乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基丁基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素及其盐(例如钠盐 - SCMC),或者羧甲基羟乙基纤维素及其盐(例如钠盐);

(c)由选自下列的两种或多种单体制得的均聚物或共聚物: 乙烯醇、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、丙烯酰胺甲基丙烷磺酸酯、丙烯酸氨基烷基酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、乙基吡咯烷酮、乙基咪唑、乙基胺、乙基吡啶、乙二醇和其它烷撑二醇、环氧乙烷和其它环氧烷烃、亚乙基亚胺(ethyleneimine)、苯乙烯磺酸酯、乙二醇丙烯酸酯和乙二醇甲基丙烯酸酯;

(d)环糊精,例如 β -环糊精;

(e)其混合物。

当聚合物材料是共聚物时,其可以是统计共聚物(下文中也公知为无规共聚物)、嵌段共聚物、接枝共聚物或超支化共聚物。除了上述所列的那些之外,也可以包括上面所列那些之外的共聚单体,如果它们的存在不会损坏所获聚合物材料的可溶于水或者可分散于水的本性。

适宜且优选的均聚物的实例包括聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚丙烯酰胺(如聚-N-异丙基丙烯酰胺)、聚甲基丙烯酰胺、聚丙烯胺、聚甲基丙烯胺(如聚二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯和聚-N-吗啉代乙基甲基丙烯酸酯)、聚乙烯基吡咯烷酮、聚苯乙烯磺酸酯、聚乙烯基咪唑、聚乙烯基吡啶、聚-2-乙基-噁唑啉、聚亚乙基亚胺及其乙氧基化衍生物。

聚乙二醇(PEG)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、聚(2-乙基-噁唑啉)、聚乙烯醇(PVA)、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC)和藻酸盐是优选的聚合物载体材料。

优选的表面活性剂载体材料:

载体材料为表面活性剂时,该表面活性剂可以是非离子、阴离子、阳离子、两性或两性离子的。

适宜非离子表面活性剂的实例包括乙氧基化甘油三酯、脂肪醇乙氧基化物、烷基酚乙氧基化物、脂肪酸乙氧基化物、脂肪酰胺乙氧基化物、脂肪胺乙氧基化物、山梨聚糖链烷酸酯、乙基化山梨聚糖链烷酸酯、烷基乙氧基化物、PluronicTM、烷基聚葡萄糖苷、硬脂醇(stearol)乙氧基化物、烷基聚糖苷。

适宜阴离子表面活性剂的实例包括烷基醚硫酸盐、烷基醚羧酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基醚磷酸盐、磺基琥珀酸二烷基酯、肌氨酸盐、烷基磺酸盐、皂类、烷基硫酸盐、烷基羧酸盐、烷基磷酸酯、链烷烃磺酸盐、仲(secondary)正烷烃磺酸盐、 α -烯烃磺酸盐、羟乙基磺酸盐磺酸盐。

适宜阳离子表面活性剂的实例包括脂肪胺盐、脂肪二胺盐、季铵化合物、磷鎓表面活性剂、铈表面活性剂、sulfonxonium 表面活性剂。

适宜两性离子表面活性剂的实例包括氨基酸(如甘氨酸、甜菜碱、氨基丙酸)的 N-烷基衍生物、咪唑啉表面活性剂、胺氧化物、酰氨基甜菜碱。

可以使用表面活性剂的混合物。在该混合物中可以存在为液体的各

种组分，前提是载体材料整体上为固体。

特别优选烷氧基化非离子的(尤其是 PEG/PPG Pluronic™ 材料)、酚-乙氧基化物(尤其是 TRITON™ 材料)、烷基磺酸盐(尤其是 SDS)、酯表面活性剂(优选 Span™ 和 Tween™ 类型的山梨聚糖酯)和阳离子的(尤其是鲸蜡基三甲基溴化铵 - CTAB)作为表面活性剂载体材料。

优选的无机载体材料:

载体材料也可以可溶于水的无机材料，其既不是表面活性剂也不是聚合物。已发现简单的有机盐是适宜的，特别是与如上所述的聚合物和/或表面活性剂载体材料混合时。适宜的盐包括碳酸盐、碳酸氢盐、卤化物、硫酸盐、硝酸盐和乙酸盐，特别是钠、钾和镁的可溶性盐。优选的载体包括碳酸钠、碳酸氢钠和硫酸钠。这些材料具有的优点是，它们是廉价的和生理学上可接受的。它们也是相对惰性的，且可与药物产品中发现的许多材料相容。

载体材料的混合物是有利的。优选的混合物包括表面活性剂和聚合物的组合，其包括下列的至少一种:

a) 聚乙二醇(PEG)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC)、藻酸盐，和下列的至少一种:

b) 烷氧基化非离子的(尤其是 PEG/PPG Pluronic™ 材料)、酚-乙氧基化物(尤其是 TRITON™ 材料)、烷基磺酸盐(尤其是 SDS)、酯表面活性剂(优选 Span™ 和 Tween™ 类型的山梨聚糖酯)和阳离子的(尤其是鲸蜡基三甲基溴化铵 - CTAB)。

该载体材料也可以是可溶于水的小有机材料，其既非表面活性剂、聚合物，也非无机载体材料。已发现简单的有机糖类是适宜的，特别是与如上所述的聚合物和/或表面活性剂载体材料混合时。适宜的小有机材料包括甘露醇、聚葡萄糖、木糖醇和菊糖等。

非水溶剂:

本发明的组合物包括挥发性的、第二非水溶剂。这可以是干燥之前在预混合物中与其它溶剂混溶或连同那些溶剂可以形成乳液。

本发明的一种替换形式中，采用非水溶剂，其中可以在他汀和载体的存在下与水形成单相。用于这些实施方式的优选溶剂为极性、质子或

非质子溶剂。通常优选的溶剂具有大于 1 的偶极矩和大于 4.5 的介电常数。

特别优选的溶剂选自卤仿(优选二氯甲烷、氯仿),低级(C1-C10)醇(优选甲醇、乙醇、异丙醇、异丁醇),有机酸(优选甲酸、乙酸),酰胺(优选甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺),腈(优选乙腈),酯(优选乙酸乙酯),醛和酮(优选甲乙酮、丙酮),和其它包含具有适当大的偶极的杂原子键的与水混溶的物质(优选四氢呋喃、二烷基亚砷)。

卤仿、低级醇、酮和二烷基亚砷是最优选的溶剂。

本发明的另一替换形式中,该非水溶剂是与水不混溶的且形成乳液。

乳液的非水相优选地选自下列类别挥发性有机溶剂中的一种或多种:

- 烷烃, 优选庚烷、正己烷、异辛烷、十二烷、癸烷;
- 环状烃, 优选甲苯、二甲苯、环己烷;
- 卤代烷烃, 优选二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷(氯仿)、氟代三氯甲烷和四氯乙烷;
- 酯, 优选乙酸乙酯;
- 酮, 优选 2-丁酮;
- 醚, 优选二乙醚;
- 挥发性环状硅酮, 优选含有 4~6 个硅单元的线性或是环状聚二甲基硅氧烷。适宜实例包括 DC245 和 DC345, 二者可从 Dow Corning Inc. 获得。

优选的溶剂包括二氯甲烷、氯仿、乙醇、丙酮和二甲基亚砷。

优选的非水溶剂, 无论是否混溶, 具有低于 150°C 的沸点、更优选地具有低于 100°C 的沸点, 由此有利于实际条件下的干燥、特别是喷雾干燥且不使用专用设备。优选地, 它们是不可燃的, 或者具有高于本发明方法中遇到的温度的闪点。

优选地, 该非水溶剂占形成的任意乳液的约 10%~约 95%v/v, 更优选地约 20%~约 80%v/v。单相法中溶剂水平优选为 20~100%v/v。

特别优选的溶剂为醇、特别是乙醇和卤代溶剂、更优选含氯的溶剂、最优选选自(二-或三-氯甲烷)的溶剂。

任选的助表面活性剂:

除了非水溶剂之外,在干燥步骤之前该组合物中可以采用任选的助表面活性剂。我们已确定,加入相对少量的挥发性助表面活性剂降低了制得的材料的颗粒直径。这点可以显著影响颗粒体积。例如,从 297nm 降低到 252nm 对应于粒度降低大约 40%。由此,加入少量的助表面活性剂提供了用于降低依据本发明的材料的粒度的、简单且廉价的方法,无需改变最终产物配方。

优选的助表面活性剂为短链醇或胺,沸点小于 220°C。

优选的助表面活性剂为线性醇。优选的助表面活性剂为伯醇和胺。特别优选的助表面活性剂选自 3~6 个碳原子的醇。适宜的醇助表面活性剂包括正丙醇、正丁醇、正戊醇、正己醇、己胺及其混合物。

优选地,该助表面活性剂以低于溶剂的数量(以体积计)存在,优选地溶剂与助表面活性剂之间的体积比范围为 100:40~100:2,更优选为 100:30~100:5。

优选的喷雾干燥进料:

典型的喷雾干燥进料包括:

- a)表面活性剂,
- b)至少一种低级醇,
- c)超过 0.1%的至少一种不溶于水的他汀,溶于该进料中,
- d)聚合物,和
- e)任选的水。

优选的喷雾干燥进料包括:

a)至少一种非水溶剂,选自二氯甲烷、氯仿、乙醇、丙酮、及其混合物,

b)表面活性剂,选自 PEG 共聚物非离子的表面活性剂(尤其是 PEG/PPG Pluronic™ 材料)、烷基磺酸盐(尤其是 SDS)、酯表面活性剂(优选 Span™ 和 Tween™ 类型的山梨聚糖酯)和阳离子表面活性剂(尤其是鲸蜡基三甲基溴化铵 - CTAB)及其混合物,

c)超过 0.1%的至少一种不溶于水的他汀,

d)聚合物,选自聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC)、藻酸盐及其混合

物, 和

e) 任选地水。

本发明中使用的干燥进料为乳液或是溶液, 其优选地不含任何固体物质且特别优选地不含任何未溶解的他汀。

特别优选地, 该组合物中他汀的水平应是使得干燥组合物中负载量低于 40wt%、且更优选地低于 30wt%。该组合物具有如上所讨论的小粒度和高效率的优点。

水分散形式:

在可溶于水的载体材料与水混合时, 载体溶解且不溶于水的他汀以足够细小的形式分散在整个水中, 其在许多方面表现为类似可溶材料。干燥产物中不溶于水的材料的粒度优选使得, 溶解时在水中不溶于水的材料具有小于 1 微米的粒度(通过本文中所述的 Malvern 方法测量)。认为对于他汀来说在固体形式分散于水中时不存在显著的粒度降低。

通过应用本发明, 可以使“不溶于水的”材料的显著水平达到很大程度上等同于真实溶液的状态。将干燥产品溶于水时, 能够实现包含大于 0.1%、优选大于 0.5% 且更优选地大于 1% 的不溶于水的材料的光学透明溶液。

预期该溶液形式将是适用于“原样”或是进一步稀释之后向患者给药的形式。替换地, 本发明实施方式的溶液形式可以与其它活性材料组合以获得适合用于联合治疗的药物。

实施例

为了可以进一步理解本发明并付诸实施, 下面参照非限定性实施例对其进行了进一步描述。

基于不同赋形剂、不同活性负载量、和不同工艺条件制得了一系列制剂。

赋形剂选自羟丙基纤维素(Klucel EF, Herlus)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP k30, Aldrich)、羟丙基甲基纤维素(HPMC, Mw 10k, 5cps, Aldrich)、聚乙二醇(PEG, Mw 6,000, Fluka)、吐温 80 (Aldrich)、pluronic F68 (BASF)、pluronic F127(Aldrich)、司盘 80 (Aldrich)、cremphor RH40 (BASF)、甘露醇(Aldrich)、和藻酸钠(Aldrich)。

活性负载量从 10wt%到 30wt%变化，且喷雾干燥温度从 120℃到 160℃变化。辛伐他汀粒度范围小到 100nm ~ 2 μ m。

下面列出了这些制剂的详细内容：

实施例 1: (20wt%负载量)

将 0.40g 辛伐他汀、1.00g Klucel EF、0.44g HPMC、和 0.16g Pluronic F68 全部分散于 100mL 无水乙醇中。在加入 60mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 120℃下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 217nm 的结晶透明纳米分散体。

实施例 2(20wt%负载量)

将 0.40g 辛伐他汀、1.00g Klucel EF、0.34g HPMC、0.16g Pluronic F127、和 0.10g 吐温 80 全部分散于 100mL 无水乙醇中。在加入 60mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 120℃下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 125nm 的结晶透明纳米分散体。

依据标准 USP2 试验对于制剂 # 15/39/28 进行基于 20mg 辛伐他汀剂量和 80mg 辛伐他汀剂量的两种溶解试验。下面列出了结果：

实施例 2a	溶解时间, min								
20 mg API	5	10	15	20	25	35	50	平衡	
% 溶解	25.6	66.9	71.4	85.9	83	89.3	92.5	100	
实施例 2b	溶解时间, min								
80 mg API	5	10	30	50	70	90	120	150	平衡
% 溶解	15.1	31.8	51.8	63.4	69.6	80.4	92.8	95.8	100

实施例 3(20wt%负载量)

将 0.40g 辛伐他汀、1.00g Klucel EF、和 0.60g HPMC 全部分散于 100mL 无水乙醇中。在加入 60mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 277nm 的结晶透明纳米分散体。

实施例 4(20wt%负载量)

将 0.40g 辛伐他汀、1.44g Klucel EF、和 0.16g PEG 6000 全部分散于 100mL 无水乙醇中。将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时，获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 467nm 的半透明纳米分散体。

实施例 5(20wt%负载量)

将 0.40g 辛伐他汀、1.00g Klucel EF、0.18g HPMC、0.16g PEG 6000、0.16g Pluronic F127、和 0.10g 吐温 80 全部分散于 100mL 无水乙醇中。在加入 60mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 105nm 的结晶透明纳米分散体。

实施例 6(20wt%负载量)

将 0.40g 辛伐他汀、1.34g Klucel EF、0.16g Pluronic F127、和 0.10g Cremphor RH40 全部分散于 100mL 无水乙醇中。在加入 60mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃ 下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 120nm 的结晶透明纳米分散体。

依据标准 USP2 试验对于制剂 # 15/39/41 进行基于 20mg 辛伐他汀剂量和 80mg 辛伐他汀剂量的两种溶解试验。下面列出了结果：

实施例 6a	溶解时间, min						
20 mg API	5	10	15	20	25	平衡	
% 溶解	40.6	54.3	80.8	79.8	102.8	100	
实施例 6b	溶解时间, min						
80 mg API	5	10	40	60	80	100	平衡
% 溶解	61.1	75.7	85.0	89.5	93.2	100	100

实施例 7(20wt%负载量)

将 0.40g 辛伐他汀、1.18g Klucel EF、0.16g Pluronic F68、0.16g Pluronic F127、和 0.10g 司盘 80 全部分散于 100mL 无水乙醇中。在加入 10mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃ 下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 162nm 的结晶透明纳米分散体。

实施例 8(20wt%负载量)

将 0.40g 辛伐他汀、1.40g Klucel EF、0.10g 吐温 80、和 0.10g 司盘 80 全部分散于 100mL 无水乙醇中。将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时并获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃ 下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 139nm 的结晶透明纳米分散体。

实施例 9(30wt%负载量)

将 0.30g 辛伐他汀、0.57g Klucel EF、0.05g PEG 6000、0.05g Pluronic F127、和 0.03g 吐温 80 全部分散于 50mL 无水乙醇中。在加入 30mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 202nm 的结晶透明纳米分散体。

实施例 10(30wt%负载量)

将 0.30g 辛伐他汀、0.65g Klucel EF、0.025g 吐温 80、和 0.025g 司盘 80 全部分散于 50mL 无水乙醇中。将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时并获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 328nm 的半透明纳米分散体。

实施例 11(20wt%负载量)

将 0.20g 辛伐他汀、0.40g Klucel EF、0.10g Pluronic F127、0.10g 吐温 80 和 0.20g 甘露醇全部分散于 50mL 无水乙醇中。在加入 30mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 140℃下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 151nm 的结晶透明纳米分散体。

依据标准 USP2 试验对于由实施例 11 获得的制剂进行基于 20mg 辛伐他汀剂量的溶解试验。结果显示了快速溶解制剂。

实施例 11a	溶解时间, min			
20 mg API	5	10	15	平衡
% 溶解	90.2	96.3	99.2	100

实施例 12(20wt%负载量)

将 0.20g 辛伐他汀、0.50g Klucel EF、0.10g Pluronic F127、和 0.20g 甘露醇全部分散于 50mL 无水乙醇中。在加入 30mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 140°C 下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 211nm 的结晶透明纳米分散体。

依据标准 USP2 试验对于制剂 # 15/39/77 进行基于 20mg 辛伐他汀剂量的溶解试验。结果显示了极快溶解制剂。

实施例 12a	溶解时间, min			
20 mg API	5	10	15	平衡
% 溶解	96.5	98.5	98.9	100

实施例 13(20wt%负载量)

将 0.20g 辛伐他汀、0.60g Klucel EF、0.05g Pluronic F127、0.05g 吐温 80 和 0.10g 甘露醇全部分散于 50mL 无水乙醇中。在加入 30mL 蒸馏水之前将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。获得透明溶液。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160°C 下以 2.5ml/min 的液体进料速率将溶液喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 145nm 的结晶透明纳米分散体。

实施例 14(20wt%负载量)

将 0.20g 辛伐他汀、0.60g Klucel EF、0.10g Pluronic F127、0.025g 吐温 80、和 0.025g 司盘 80 全部分散于 50mL 无水乙醇中。将乙醇悬浮液

采用磁力棒强力搅拌约半小时并形成透明乙醇溶液。将 0.05g 藻酸钠溶解到 30ml 蒸馏水中。将乙醇溶液和水溶液一起混合并获得透明混合物。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃ 下以 2.5ml/min 的液体进料速率将混合物喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 206nm 的结晶透明纳米分散体。

实施例 15(20wt%负载量)

将 0.20g 辛伐他汀、0.60g Klucel EF、0.15g Pluronic F127 全部分散于 50mL 无水乙醇中。将乙醇悬浮液采用磁力棒强力搅拌约半小时。将 0.05g 藻酸钠溶解到 30ml 蒸馏水中。将乙醇分散体和水溶液一起混合并获得透明混合物。

随后采用 BUCHI Mini B-290 喷雾干燥机在 160℃ 下以 2.5ml/min 的液体进料速率将混合物喷雾干燥。获得白色自由流动的粉末。

将 20mg 干燥粉末分散到 10ml 蒸馏水中，获得粒度为 276nm 的结晶透明纳米分散体。

依据标准 USP2 试验对于实施例 15 制剂进行基于 20mg 辛伐他汀剂量的溶解试验。结果显示了极慢溶解制剂。

实施例 15	溶解时间, min										
20mg API	5	10	20	30	40	50	60	80	100	120	平衡
% 溶解	57.1	61.8	75.8	83.5	87.6	92.5	95.5	92.7	99.8	101.3	100