

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101835492 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 21

(21) 申请号 200880112353. 3

(22) 申请日 2008. 08. 21

(30) 优先权数据

60/957, 044 2007. 08. 21 US

61/050, 922 2008. 05. 06 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 04. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/073913 2008. 08. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02009/026461 EN 2009. 02. 26

(73) 专利权人 德克萨斯州立大学董事会

地址 美国德克萨斯州

专利权人 集合复合材料公司

(72) 发明人 C·布拉夫 J·W·麦吉尼提

D·A·米勒 J·C·迪农齐奥

R·O·威廉姆斯三世

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

代理人 曹津燕

(51) Int. Cl.

A61K 47/00(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 9/24(2006. 01)

(56) 对比文件

JP 2007161588 A, 2007. 06. 28, 摘要.

WO 2004010976 A, 2004. 02. 05, 权利要求
1, 2, 4, 7, 8, 12.

WO 2006049433 A, 2006. 05. 11, 权利要求
1 - 9.

审查员 刘启明

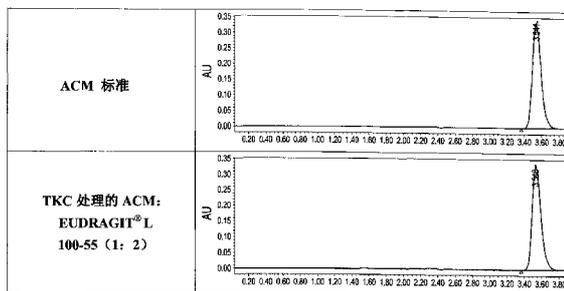
权利要求书 2 页 说明书 31 页 附图 14 页

(54) 发明名称

用于制药应用的热动力学混合

(57) 摘要

一种用于制备药物剂型的组合物和方法, 包括通过热动力学混合被制成复合材料的包含一种或多种活性药物成分 (API) 和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。一种预处理包含一种或多种 API 和一种或多种赋形剂的复合材料的组合物和方法, 包括将 API 和赋形剂通过包括热动力学处理的热动力学混合成复合材料, 其中该复合材料可以进一步通过本领域已知的常规方法, 诸如热熔融挤出、熔体造粒、压缩模塑、压片、胶囊填充、涂膜或注射成型来处理。



1. 一种通过热动力学混合来制备包含一种或多种活性药物成分与一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的方法,该方法包括将所述一种或多种活性药物成分与所述一种或多种药学上可接受的赋形剂进行热动力学处理,直到熔体混合成复合材料。

2. 权利要求 1 所述的方法,其中所述热动力学混合是直到熔体混合的热动力学混合。

3. 权利要求 1 所述的方法,其中所述热动力学混合是在团聚之前的热动力学混合。

4. 权利要求 1 所述的方法,其中所述复合材料是均质、非均质或不同种类的均质复合材料。

5. 权利要求 1 所述的方法,其中所述一种或多种活性药物成分中的至少一种的水溶性是难溶的。

6. 权利要求 1 所述的方法,其中所述热动力学处理包括处理剂。

7. 权利要求 6 所述的方法,其中所述处理剂选自增塑剂、热润滑剂、有机溶剂、促进熔体混合的试剂和促进下游处理的试剂。

8. 权利要求 1 所述的方法,还包括包含高熔融粘度的聚合物的载体。

9. 权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物被配制用于立即释放、延迟释放或改良释放。

10. 权利要求 1 所述的方法,其中将所述一种或多种活性药物成分的颗粒尺寸减小至平均大小为 1000 μm 、100 μm 、10 μm 至 1 μm 。

11. 权利要求 1 所述的方法,其中所述一种或多种活性药物成分的平均颗粒尺寸小于 1 μm 。

12. 权利要求 1 所述的方法,其中所述一种或多种活性药物成分包括小有机分子、蛋白质、肽或多核酸。

13. 权利要求 1 所述的方法,其中所述一种或多种赋形剂选自药学上可接受的聚合物、热不稳定的高分子赋形剂和非高分子赋形剂。

14. 权利要求 1 所述的方法,其中所述一种或多种赋形剂选自乳糖、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸、水、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、凝胶溶液、虫胶、聚乙烯吡咯烷酮、干淀粉、藻酸钠、粉状琼脂、羧甲基纤维素钙、淀粉和乳糖的混和物、蔗糖、黄油、氢化油、季铵碱和十二烷基硫酸钠的混合物、甘油和淀粉、乳糖、膨润土、胶体硅酸、滑石、硬脂酸盐、和聚乙二醇、山梨糖醇酐酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐酯、聚氧乙烯烷基醚、泊洛沙姆、蔗糖酯、十二烷基硫酸钠、油酸、月桂酸、维生素 E TPGS、聚氧乙基乙二醇甘油酯、二棕榈酰磷脂酰胆碱、乙醇酸及其盐、脱氧胆酸及其盐、夫西地酸钠、环糊精、聚乙二醇、聚乙二醇甘油酯、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、磷脂酰胆碱衍生物、纤维素衍生物、选自聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)及其共混物、组合和共聚物的生物相容性聚合物。

15. 权利要求 1 所述的方法,包括通过热熔融挤出、熔体造粒、压缩模塑、压片、胶囊填充、涂膜或注射成型进一步处理所述复合材料。

16. 一种通过热动力学混合将聚合物与一种或多种选自以下的增塑剂混合来增塑一种或多种药物组合物的方法:低聚物、共聚物、油、有机分子、具有脂肪族羟基的多元醇、酯型增塑剂、二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、单嵌段聚合物、聚(环氧乙烷)、磷酸酯、邻苯二甲酸酯、酰胺、矿物油、脂肪酸及其与聚乙二醇、甘油或糖的酯、脂肪醇及其与聚乙二醇、

甘油或糖的醚和植物油,该方法包括将所述一种或多种聚合物与所述一种或多种增塑剂热动力学处理成复合材料。

17. 权利要求 16 所述的方法,还包括通过热熔融挤出、熔体造粒、压缩模塑、压片、胶囊填充、涂膜或注射成型处理带有一种或多种活性药物成分的复合材料。

18. 权利要求 16 所述的方法,还包括将所述聚合物和增塑剂与一种或多种赋形剂一起预塑化。

19. 权利要求 18 所述的方法,其中所述一种或多种赋形剂选自药学上可接受的聚合物、热不稳定的高分子赋形剂和非高分子赋形剂。

20. 一种通过热动力学混合使结晶或半结晶药物组合物长期保持无定形态的方法。

21. 权利要求 20 所述的方法,其中当在环境条件下储存时,聚合物保持无定形态至少 2 年。

22. 权利要求 14 所述的方法,其中所述一种或多种赋形剂为羧基甲基纤维素。

23. 权利要求 14 所述的方法,其中所述一种或多种赋形剂为甲基纤维素。

24. 权利要求 14 所述的方法,其中所述一种或多种泊洛沙姆为聚乙二醇-聚丙二醇嵌段共聚物。

用于制药应用的热动力学混合

发明领域

[0001] 本发明通常涉及制药领域,更具体地涉及用于生产新剂型的活性药物成分(API)的热动力学混合(thermokinetic compounding)。

[0002] 发明背景

[0003] 制药工业所使用的现代高通量分子筛选方法已经导致新发现的水溶性差的分子实体的比例大量增加(1-3)。通常,这些分子中的许多的治疗潜能没有被完全了解,这是因为分子在开发期间由于不良的药代动力学特征或者因为不理想的产品性能而被抛弃。此外,近年来,由于盐的形成和中性或弱酸性/弱碱性药物的化学修饰的实际限制,制药工业已经开始更强烈地依赖于用于改进药物溶解度的配制方法(formulational method)(4)。因此,旨在提高水溶性差的药物的溶解性的高级配制技术对现代给药变得愈加重要。

[0004] 授予 Gupta 的美国专利 4,789,597 涉及将化学反应剂掺入树脂颗粒。简单地说,在没有完全熔化树脂的情况下,将化学反应剂固定至合适的合成树脂颗粒。在没有早期反应发生的情况下,获得高质量的中间产物,该中间产物适用于更进一步的技术。该方法包括以下步骤:在封闭的混合室中,剧烈地混合并以热动力学方法加热一批细粒树脂颗粒与化学反应剂,所述封闭的混合室有多个叶片,该叶片连接至绕该室内中心轴旋转的臂,且具有至少大约每秒钟 18 米的叶尖速度;混合该批物质直到化学反应剂固定至树脂颗粒;确保该批物质的温度恰好维持在反应剂的分解温度以下和树脂颗粒的熔化温度以下;从混合室中将该批物质卸出并冷却所卸出的物质,以避免树脂颗粒团聚。

[0005] 授予 Good 的美国专利 5,895,790 涉及热固化大量聚合物共混物,简单地说,能够回收大量聚合物共混物和多余的热固性材料。一种热固化大量聚合物共混物的方法形成均质和可适用的第一方法材料。该材料的熔融指数为零,且具有相对可预测的密度。可以将极大量的纤维状非聚合物添加到该第一方法材料。

[0006] 授予 Little 的美国专利 6,709,146 涉及热动力学混合器及其使用方法。简单地说,热动力学混合器具有混合室,该混合室具有至少部分可移动且无需将突出物从轴切除就可替换的轴突出物(shaft projection)。在另一个实施方案中,仅这种突出物的顶端是可移动的且无需这种切除就可替换。在另一个实施方案中,插入混合室中的轴突出物包括具有基本为网状面的齿,其形成挠曲面(deflecting surface)使得基本上所有的经该齿撞击的混合室颗粒以基本上侧向的入射角偏离挠曲面。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明涉及热动力学混合(TKC)方法在制药领域中的应用,其提供多种优点,诸如短的处理时间、低的处理温度、高的剪切速率和将不相容的材料热混合成更均质的复合材料的能力。以这些独特的特征,TKC 提供较传统制药处理操作更有效的生产药物组合物的方法,且在某些情况下,容许生产不能够通过传统方法获得的组合物。因而,TKC 应用于制药在处理效率、组分性能以及高级配方设计(advanced formulation design)的剂型,例如固体分散物的商业可行性方面表现出实质的进步。此外,TKC 是全新的制药方法。

[0009] 本发明的实施方案涉及一种通过热动力学混合将一种或多种活性药物成分(API)

与一种或多种药学上可接受的赋形剂热动力学处理成复合材料来制备药物组合物的方法，该药物组合物包括一种或多种 API 和一种或多种药学上可接受的赋形剂。通过 TKC 制备的新型药物组合物或复合材料可根据本领域技术人员熟知的方法进一步处理成最终产品，这些方法包括但不限于，热熔融挤出、熔体造粒、压缩模塑、压片、胶囊填充、涂膜或注射成型。在某些实施方案中，通过 TKC 制备的复合材料是最终产品。

[0010] 一方面，复合材料是均质、非均质或不同种类的均质复合材料或无定形复合材料。另一方面，热动力学处理可在有处理剂或没有处理剂的情况下操作。处理剂的实例包括增塑剂、热润滑剂、有机溶剂、促进熔体混合的制剂、促进下游处理的制剂（例如，卵磷脂）。热动力学处理可以在热动力学室中进行。热动力学室是封闭的容器或室，TKC 可在其中发生。一方面，在处理期间，室内部的平均温度缓慢上升至预定的最终温度，以将一种或多种 API 和一种或多种药学上可接受的赋形剂通过最佳热动力学混合成复合材料。在热动力学混合期间，处理和暴露于升高的温度的时间长短通常将低于 API、赋形剂或二者的热敏性阈值。复合材料也可以包括载体，例如具有高熔融粘度的聚合物。另一方面，一种或多种 API 的释放率分布通过组合物的一种或多种赋形剂来确定。因而，组合物可配制成用于立即释放、混合释放、延时释放或其组合。

[0011] 另一方面，减小赋形剂 / 载体体系中一种或多种 API 的颗粒尺寸，在该体系中 API 是不可混合、不可相容的，或者是不可混和或不可相容的。一方面，一种或多种 API 与赋形剂、载体或者赋形剂和载体是纳米复合材料。另一方面，在一种或多种 API 或赋形剂的熔点处或以下的平均温度处进行热动力学处理；在一种或多种 API 或赋形剂的玻璃化转变温度处或以下的平均温度处进行热动力学处理；或者在一种或多种 API 或赋形剂的熔融转变点处或以下的平均温度处进行热动力学处理。

[0012] 另一方面，API 可以是有机小分子、蛋白质、肽或多核酸。API 的水溶性可以较差。任何本领域技术人员已知的药学上可接受的赋形剂可以用来生产本文所披露的复合材料和组合物。与本发明一起使用的赋形剂的实例包括但不限于，例如药学上可接受的聚合物、热不稳定的高分子赋形剂或非高分子赋形剂。其他非限制性赋形剂的实例包括乳糖、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸、水、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、凝胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、干淀粉、藻酸钠、粉状琼脂、羧甲基纤维素钙 (calcium carmelose)、淀粉和乳糖的混和物、蔗糖、黄油、氢化油、季胺碱和十二烷基硫酸钠的混合物、甘油和淀粉、乳糖、膨润土、胶体硅酸、滑石、硬脂酸盐、和聚乙二醇、山梨糖醇酯、聚氧乙烯山梨糖醇酯脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、泊洛沙姆（聚乙稀聚丙烯乙二醇嵌段共聚物）、蔗糖酯、十二烷基硫酸钠、油酸、月桂酸、维生素 E TPGS、聚氧乙基乙二醇甘油酯、二棕榈酰磷脂酰胆碱、乙醇酸及其盐、脱氧胆酸及其盐、夫西地酸钠、环糊精、聚乙二醇、聚乙二醇甘油酯、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、磷脂酰胆碱脂衍生物、纤维素衍生物、选自聚（丙交酯）、聚（乙交酯）、聚（丙交酯-共-乙交酯）、聚（乳酸）、聚（乙醇酸）、聚（乳酸-共-乙醇酸）及其共混物、组合和共聚物的生物相容性聚合物。

[0013] 另一方面，本发明的方法、组合物和复合材料可适合口服给药、直肠给药、阴道给药、局部给药、尿道给药、经耳给药、经眼给药或经皮给药。根据本发明的一个优点，热动力学处理基本上消除了 API 和赋形剂的降解。例如，在某些实施方案中，热动力学处理可以产

生每种 API 的降解产物低于约 1.0%、0.75%、0.5%、0.1%、0.05% 或 0.01% 的组合物和复合材料。该优点对在热处理期间通常发生显著降解的热不稳定的 API 以及发生氧化的 API 是重要的。在其他实施方案中,对于每种 API,热动力学处理可以产生最小药效为至少大约 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 99.9% 的组合物。例如,热动力学处理可以进行少于 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、75、100、120、150、180、240 和 300 秒的时间。通常,热动力学处理可以进行 5 至 120 秒、7 至 180 秒、10 至 60 秒、15 至 45 秒和 20 至 30 秒的时间。一方面,API 具有无定形、晶体或中间形态。

[0014] 本发明的另一个实施方案包括一种通过热动力学混合处理复合材料的方法,该复合材料具有一种或多种活性药物成分 (API) 与一种或多种药学上可接受的赋形剂,通过热动力学处理一种或多种 API 和一种或多种药学上可接受的赋形剂形成复合材料。本发明的另一个实施方案包括一种通过热动力学混合预处理成复合材料的方法,该复合材料具有一种或多种 API 与一种或多种药学上可接受的赋形剂,通过热动力学处理一种或多种活性药物成分 API 和一种或多种药学上可接受的赋形剂形成复合材料。该方法还可包括通过热熔融挤出、熔体造粒、压缩模塑、压片、胶囊填充、涂膜或注射成型来处理复合材料。一方面,热动力学处理步骤不包括处理剂。处理剂的实例包括选自增塑剂、热润滑剂、有机溶剂、促进熔融混合的制剂和促进下游处理的制剂中的那些。热动力学处理可以进行短于 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、75、100、120、150、180、240 和 300 秒以及其中的任何范围的时间。本发明的又一个实施方案包括一种在团聚之前通过热动力学混合将聚合物与一种或多种选自以下的增塑剂混合、通过将一种或多种聚合物与一种或多种增塑剂热动力学处理成复合材料来预塑化一种或多种药物聚合物的方法:低聚物、共聚物、油、有机分子、具有脂肪族羟基的多元醇、酯型增塑剂、乙二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、单嵌段聚合物、聚(环氧乙烷)、磷酸酯、酞酸酯、酰胺、矿物油、脂肪酸及其与聚乙二醇、甘油或糖的酯、脂肪醇及其与聚乙二醇、甘油或糖的醚和植物油。该方法还可包括通过热熔融挤出、熔体造粒、压缩模塑、压片、胶囊填充、涂膜或注射成型来处理复合材料的步骤。一方面,该方法还可包括以一种或多种赋形剂预塑化聚合物和增塑剂。

[0015] 在本发明的又一个实施方案中,提供一种用于通过热动力学混合来干磨一种或多种 API 以减小 API 块状材料的颗粒尺寸的方法。在某些方面,API 是晶体。例如,通过使用该方法,可以将颗粒尺寸减小至低于 1000 μm 、100 μm 、10 μm 或 1 μm 。如上文所述,热动力学混合短于 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、75、100、120、150、180、240 和 300 秒以及其中的任何范围的时间。

[0016] 在本发明的又一个变形中,可以通过热动力学混合处理一种或多种 API、一种或多种任选的功能性赋形剂和一种或多种不互溶的载体材料的组合来原位生产纳米复合材料。可以根据处理速度和周期,在热转变温度以上、该处或以下处理 5 至 1000 秒的时间。也可以进行额外的处理以获得具有纳米复合材料结构的最终产品。可用于生产纳米复合材料的材料包括但不限于硅石、滑石、硬脂酸镁、胶质二氧化硅、粘土、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸等。可以使用热动力学混合来改进如下的药物组合物的物理性质以获得纳米限域效应 (nanoconfinement):

[0017] (a) 控制药物释放的药物产品:利用纳米限域效应可以通过协助控制扩散路径并且因此控制药物释放速率经由剂型例如控释剂型来显著提高 API 的曲率 (tortuosity)。

[0018] (b) 水分运输性质提高的药物膜：预期利用纳米限域效应来调节组合物的物理性质，以协助控制水分吸收，从而产生具有更理想处理性能的组合物。

[0019] (c) 下游处理特征增强的药物材料：使用纳米限域效应可以提供提高的机械性能，诸如改变弹性模量，以促进用于压片、成囊和其他本领域技术人员已知的药学上可接受剂型的形成技术，例如注射成型、压缩成型、膜压、造粒、热熔融挤出、熔体造粒、压片、胶囊填充和涂膜的下游性质。

[0020] (d) 药物装置的提高的机械性能：使用纳米限域效应能够提供提高的机械性能，例如基于减少的弛豫事件，尤其是在生理温度附近，其可以使得由于机械问题不适合装置应用的聚合物被应用在这些应用中，这些应用的范围从透皮贴剂到含药牙线到植入式装置。这些提高的机械性能也可以使得这种装置具有较长的寿命，并因而导致投料频率减少。本发明也涉及使用热动力学混合，例如热动力学混合直到熔体混合，来生产两种或多种通过任何本领域技术人员已知的其他处理方法不能混合的药学上可接受的赋形剂的复合材料。一方面，复合材料是不同种类的均质复合材料或无定形复合材料。

[0021] 本发明也包括一种通过热动力学混合，例如热动力学混合直到熔体混合，以使结晶或半结晶药物聚合物长期保持无定形状态的方法。根据本发明的一个方面，当储存在例如环境条件或 API 的典型储存条件下时，聚合物保持无定形状态长于 2 个月、6 个月、1 年或 2 年的时间。

[0022] 本发明也涉及药物组合物，该药物组合物包括一种或多种活性药物成分和一种或多种药学上可接受的赋形剂，其中该组合物是均质、非均质或不同种类的均质复合材料，其中玻璃化转变温度显著高于使用增塑剂或者未使用增塑剂经热处理的同样活性药物成分和药学上可接受的赋形剂的同样配方的玻璃化转变温度。在其他实施方案中，组合物具有单一玻璃化转变温度，其中经热处理的同样配方具有两个或多个玻璃化转变温度。在又一个实施方案中，药物组合物具有单一玻璃化转变温度，该玻璃化转变温度高于经热处理的同样配方的最低玻璃化转变温度至少大约 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%。组合物可以通过热动力学混合来处理，同样的配方可以根据本领域技术人员已知的方法来热处理，这些本领域技术人员已知的方法包括但不限于热熔融挤出、熔体造粒、压缩成型、压片、胶囊填充、涂膜或注射成型。

[0023] 附图的简要说明

[0024] 为了更加完整地理解本发明的特点和优点，现在参考本发明的详细说明以及所附的附图，其中：

[0025] 图 1：与 ACM 标准注射液相比较的经 TKC 处理的 ACM：**EUDRAGIT**[®] L100-55(1 : 2) 材料的 HPLC 分析；

[0026] 图 2：与单独的 KTZ 标准注射液和 **Kollidon**[®] 30 聚合物相比较的经 TKC 处理的 KTZ：**Kollidon**[®] 30(1 : 2) 材料的 HPLC 分析；

[0027] 图 3：在 170°C 和 300RPM 下，(a) **Methocel**[™] E50，(b) 无定形 KTZ，(c) 经 TKC 处理的 KTZ：**Methocel**[™] E50(1 : 2) 和 (d) 经 HME 处理的 KTZ：**Methocel**[™] E50(1 : 2) 的调制 DSC 分析；

[0028] 图 4：在 170°C 和 300RPM 下，(a) **Kollidon**[®] 30，(b) 无定形 KTZ，(c) 经 TKC 处理的 KTZ：**Kollidon**[®] 30(1 : 2) 和 (d) 经 HME 处理的 KTZ：**Kollidon**[®] 30(1 : 2) 的调制

DSC 分析；

[0029] 图 5:在 50RPM 下通过 USP 29 设备 II 方法 (USP 29Apparatus II Method) 测定的 900mL pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (37 ± 0.2) 中 TKC 处理的 KTZ :Methocel™ E50 和 KTZ :**Kollidon®** 30 的过饱和溶解状况 ;向每个溶出杯 ($n = 3$) 中加入 300mg 每种组合物 (相当于 100mg KTZ),形成 $111 \mu\text{g/mL}$ KTZ 的理论完全溶解浓度。该浓度是中性 pH 介质 ($5.98 \mu\text{g/mL}$) 中 KTZ 平衡溶解度的 18.6 倍 (42),KTZ : **Kollidon®** (1 : 2) 配方的标准偏差由于 C/C_{eq} 刻度的量级太小而无法在图上观察到 ;

[0030] 图 6 :TKC 处理的 KTZ : **EUDRAGIT®** L 100-55(1 : 4) 和 (1 : 2) 的 DSC 分析 ;

[0031] 图 7 :TKC 处理的 IND : **EUDRAGIT®** L 100-55(1 : 4) 和 (1 : 2) 的 DSC 分析 ;

[0032] 图 8 :通过 TKC 和通过 HME 处理的灰黄霉素 :PVP K30 的溶出分析 ;

[0033] 图 9 :通过 TKC 和通过 HME 处理的灰黄霉素 :PVP K30 的 pXRD 分析 ;

[0034] 图 10 :通过 TKC 和通过 HME 处理的灰黄霉素 :PVP K30 的 DSC 分析 ;

[0035] 图 11 :通过 TKC 和通过 HME 处理的伊曲康唑 :HPMC E5 的溶出分析 ;

[0036] 图 12 :通过 TKC 和通过 HME 处理的伊曲康唑 :HPMC E5 的 pXRD 分析 ;

[0037] 图 13 :通过 TKC 和通过 HME 处理的伊曲康唑 :HPMC E5 的 DSC 分析 ;

[0038] 图 14 :通过 TKC 和通过 HME 处理的伊曲康唑 :L 100-55 的溶出分析 ;

[0039] 图 15 :通过 TKC 和通过 HME 处理的伊曲康唑 :L 100-55 的沉淀率的计算 ;

[0040] 图 16 :通过 TKC 处理的伊曲康唑 :L 100-55 的 XRD 分析 ;

[0041] 图 17 :通过 TKC 和通过 HME 以附加增塑剂 (TEC) 处理的伊曲康唑 :L 100-55 的 DSC 分析 ;

[0042] 图 18 :通过 HME 和 TKC 处理的组合物处理的卡波姆 974P、伊曲康唑 :L 100-55 复合材料和伊曲康唑 : **Eudragit®** L100-55 :卡波姆 974P 复合材料的 mDSC 热流分布 ;

[0043] 图 19 :示出图 18 的复合材料的 mDSC 可逆热流分布 ;

[0044] 图 20 :与无 Aerosil R972 的复合材料相比较的含 Aerosil R972 的经 TKC 处理的复合材料的热流分布 ;

[0045] 图 21 :示出图 20 的复合材料的可逆热流分布。

[0046] 发明详述

[0047] 尽管以下详细讨论了本发明各种实施方案的形成和使用,但是应该理解本发明提供了许多可包含在各种具体情况中的可适用的发明构思。本文所讨论的具体实施方案对形成和使用本发明的具体方式仅仅是说明性的,并不限制本发明的范围。

[0048] 为了便于理解本发明,以下定义了许多术语。本文所限定的术语具有本发明相关领域的普通技术人员通常理解的意思。术语诸如“一个 (a)”、“一个 (an)”和“该 (the)”并非仅意指单个实体,而是包括可用具体实例说明的大类。本文的术语用来描述本发明的具体实施方案,但是它们的使用并未限制本发明,权利要求书中所列的除外。本文所使用的术语“热动力学混合”或“TKC”是指热动力学混合直到熔体混合的方法。TKC 也可以被描述为热动力学混合过程,其中,处理在团聚之前的某点结束。

[0049] 本文所使用的短语“均质、非均质或不同种类的均质复合材料或无定形复合材料”是指能够使用 TKC 方法制备的各种组合物。

[0050] 本文所使用的术语“不同种类的均质复合材料”是指具有至少两种均匀且均一分

布在整个容积 (volume) 中的不同材料材料组合物。

[0051] 无论组合物是均质、非均质或不同种类的均质复合材料,无定形复合材料或其组合,TKC 处理条件均可以生产具有以下玻璃化转变温度的组合物:高于例如使用增塑剂或者不使用增塑剂热处理的同样活性药物成分(API)和药学上可接受的赋形剂的同样配方的玻璃化转变温度。TKC 处理条件也能够生产具有单一玻璃化转变温度的组合物,其中,经热处理的同样活性药物成分和药学上可接受的赋形剂的同样配方具有两个或多个玻璃化转变温度。在另一个实例中,本发明的药物组合物具有单一玻璃化转变温度,该玻璃化转变温度高于经热处理的同样配方的最低玻璃化转变温度至少大约 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%。供选择地,对于各自 API,利用热力学处理制备的组合物可以产生最小药效为至少大约 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 99.9%的组合物。

[0052] 本文所使用的术语“热动力学室”是指封闭的容器或室,TKC 方法用来在其中制备本发明的新型组合物。在 TKC 室中,在处理期间,室内部的平均温度缓慢上升至预定的最终温度,以将一种或多种 API 和一种或多种药学上可接受的赋形剂热动力学混合成复合材料。在热动力学混合期间,处理和暴露于升高的温度的时间长短通常将低于 API、赋形剂或二者的热敏性阈值。选择预定的最终温度以减小在处理期间一种或多种 API、赋形剂和/或处理剂被降解或它们的功能被削弱的可能性。通常,将选择预定的最终温度、压力、处理时间和其他环境条件(例如,pH、湿度、缓冲剂、离子强度、O₂),以基本上消除 API、赋形剂和/或处理剂的降解。

[0053] 本文所使用的“生物利用度”是意指药物给予机体之后变成为靶组织可以利用的程度的术语。不良的生物利用度是在药物组合物,尤其是含有不易溶的活性成分的那些药物组合物开发中所遇到的重大问题。在某些实施方案诸如蛋白质配方中,蛋白质可以是水溶性的、难溶的、不易溶的或不溶的。熟练的技术人员将认识到各种方法可以用来提高蛋白质的溶解性,例如使用不同的溶剂、赋形剂、载体、形成融合蛋白、氨基酸序列的靶向操作、糖基化、脂化、降解、与一种或多种盐结合以及添加各种盐。

[0054] 本文所使用的词语“药学上可接受的”是指分子实体、组合物、材料、赋形剂、载体等通常在给予人体时不产生过敏或类似的不良反应。

[0055] 本文所使用的“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的材料”包括任何以及全部溶剂、分散介质、涂料、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延缓剂等。这种介质和试剂用于药物活性物质是本领域已知的。除与活性成分不相容的任何常规介质或试剂之外,本申请涵盖了其在本文所公开的药物组合物和复合材料中的使用。补充活性成分也可以被加入组合物和复合材料中。

[0056] 活性药物成分(API)的实例包括但不限于,抗生素、止痛剂、疫苗、抗惊厥药物、抗糖尿病药物、抗真菌剂、抗肿瘤药物、抗帕金森病药物、食欲抑制剂、生物反应调节剂、心血管药物、中枢神经系统刺激剂、避孕药物、饮食补充剂、维生素、矿物质、脂质、糖类、金属、氨基酸(和前体)、核酸和前体、造影剂、诊断剂、多巴胺受体激动剂、勃起功能障碍药物、致育药物、胃肠用药、激素、免疫调节剂、抗高血钙药物、肥大细胞稳定剂、肌肉松弛剂、营养剂、眼部用药、骨质疏松药物、心理治疗剂、拟副交感神经药、副交感神经阻断药、呼吸用药、镇静催眠剂、皮肤和粘膜用药、戒烟药物、类固醇、交感神经阻断药、尿路用药、子宫松弛药、

阴道用药、血管扩张剂、抗高血压药、甲亢药、抗甲亢药、抗哮喘药和眩晕剂。在某些实施方案中, API 是难溶于水的药物或者具有高熔点的药物。

[0057] 发现 API 可以以一种或多种药学上可接受的盐、酯、衍生物、类似物、前药及其溶剂化物的形式存在。本文所使用的“药学上可接受的盐”被理解为意指通过酸和碱的相互作用、使酸的氢原子被碱的阳离子所取代而形成的化合物。药学上可接受的盐的非限制性实例包括硫酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐 (gentisinate)、延胡索酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐 (glucaronate)、糖酸盐、甲酸盐、安息香酸盐、谷氨酸盐、甲基磺酸盐、乙基磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐。另一种用于确定离子盐的方法可以是酸性官能团, 诸如羧基酸性官能团, 和药学上可接受的无机或有机碱。碱的非限制性实例包括但不限于, 碱金属诸如钠、钾和锂的氢氧化物; 钙和镁的氢氧化物; 其他金属, 诸如铝和锌的氢氧化物; 氨; 和有机胺, 诸如未经取代或者经羟基取代的一、二或三烷基胺; 二环己基胺; 三丁基胺; 嘧啶; N- 甲基 -N- 乙胺; 二乙胺; 三乙胺; 一、二或三 (2- 羟基 - 低烷基胺), 诸如一、二或三 (2- 羟乙基) 胺或三 (2- 羟乙基) 胺; N- 甲基 -D- 葡糖胺; 和氨基酸, 诸如精氨酸、赖氨酸等。

[0058] 本文所使用的“难溶的”是指具有使得所给予的剂量不能溶解在 250ml pH 为 1 至 7.5 的水性介质中的溶解度, 具有缓慢溶解速率的药物和具有低平衡溶解度的药物, 例如会导致生物利用度下降或投送治疗剂的药理效应降低。

[0059] 本文所使用的“衍生物”是指仍然保持原始 API 的理想功效或性能的化学修饰抑制剂或刺激剂。这种衍生物可以通过母体分子上的一个或多个化学部分的加成、消除或取代来衍生。这种部分可以包括但不限于, 元素诸如氢 或卤素, 或者分子基团诸如甲基。这样的衍生物可以通过任何本领域技术人员已知的方法来制备。这种衍生物的性质可以通过任何本领域技术人员已知的手段来测定, 以获得它们的理想性质。本文所使用的“类似物”包括结构等同物或模拟物 (mimetics)。

[0060] 多种给药途径可用来将 API 递送给需要的患者。所选择的特定途径将依赖于所选择的特定药物、患者的体重和年龄以及治疗效果所要求的剂量。药物组合物可以方便地以单剂量形式存在。适合根据本发明使用的 API 和它们药学上可接受的盐、衍生物、类似物、前药及其溶剂化物能够被单独给予, 但是通常将根据计划给予的途径和标准药学实践与所选择的合适的药物赋形剂、稀释剂或载体相混合来给予。

[0061] API 可以以各种应用形式使用, 包括作为片剂、胶囊或混悬剂口服给药; 肺部和鼻腔给药; 作为乳液、软膏剂或乳膏剂局部给药; 经皮给药; 和作为混悬剂、微乳剂或储库型制剂 (depot) 肠胃外给药。本文所使用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉、或输注途径给药。

[0062] 溶液中使用的溶剂可以是水性的, 诸如水、一种或多种有机溶剂或其组合。当使用时, 有机溶剂可以是与水混溶的或者与水不混溶的。合适的有机溶剂包括但不限于, 乙醇、甲醇、四氢呋喃、乙腈、丙酮、叔丁醇、二甲亚砜、N,N- 二甲基甲酰胺、二乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸丙酯、甲苯、己烷、庚烷、戊烷及其组合。可以用在本发明所公开的组合物和复合材料中、同时本身潜在地具有一些活性的赋形剂和佐剂, 例如抗氧

化剂,通常在本申请中被限定为提高有效成分的效率和/或功效的化合物。因为在给定溶液中也有一种以上的有效成分,因此所形成的颗粒包含一种以上的有效成分。

[0063] 如所述的,赋形剂和佐剂可以用来提高 API 的功效和效率。可以包含在溶液中的化合物的非限制性实例为低温防护剂、冻干保护剂、表面活性剂、填充剂、稳定剂、聚合物、蛋白酶抑制剂、抗氧化剂和吸收促进剂。可以选择赋形剂以通过改进流动或生物利用度来改变有效成分的预计功能,或控制或延缓 API 的释放。具体的非限制性实例包括:蔗糖、海藻糖、斯盘-80、吐温-80、Brij 35、Brij 98、普流尼克(Pluronic)、蔗糖酯 7、蔗糖酯 11、蔗糖酯 15、十二烷基硫酸钠、油酸、月桂醇聚醚-9、月桂醇聚醚-8、月桂酸、维生素 E TPGS、Gelucire 50/13、Gelucire 53/10、Labrafil、二棕榈酰磷脂酰胆碱、乙醇酸及盐、脱氧胆酸及盐、夫西地酸钠、环糊精、聚乙二醇、labrasol、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和四丁酚醇。使用本发明的方法能够改进有效成分的形貌,形成多孔微颗粒物和纳米颗粒物。

[0064] 可以用在本发明公开的组合物和复合材料中的示例性热粘合剂包括但不限于,聚氧乙烯;聚氧丙烯;聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯;丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物;聚乙烯;聚己内酯;聚乙烯-共-聚丙烯;烷基纤维素,诸如甲基纤维素;羟烷基纤维素,诸如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丁基纤维素;羟烷基纤维素,诸如羟乙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素;淀粉、胶质;多聚糖,诸如黄芪胶、阿拉伯胶、瓜尔胶和黄原胶。该粘合剂的一个实施方案是聚氧乙烯(PEO),其可以商购自诸如 Dow Chemical Company 的公司,该公司以 POLY OX™ 商品名称销售 PEO,其示例性等级包括平均分子量为大约 200,000;1,000,000 和 2,000,000 的 WSR N80。

[0065] 合适等级的 PEO 也可以通过含有固定浓度 PEO 的溶液的粘度来表征,诸如,例如:

[0066]

POLYOX 水溶性树脂 NF	25°C, 水溶液的粘度范围, mPa·s
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR N-10	30-50(5%溶液)
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR N-80	55-90(5%溶液)
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR N-750	600-1,200(5%溶液)
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR-205	4,500-8,800(5%溶液)
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR-1105	8,800-17,600(5%溶液)
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR N-12K	400-800(2%溶液)
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR N-60K	2,000-4,000(2%溶液)
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR-301	1,650-5,500(1%溶液)
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR 凝结剂	5,500-7,500(1%溶液)
POLYOX 水溶性树脂 NF WSR-303	7,500-10,000(1%溶液)

[0067] 可以需要或者可以不需要增塑剂的合适的热粘合剂包括,例如, Eudragit™ RS PO、Eudragit™ S100、Kollidon SR(聚(醋酸乙烯酯)-共-聚(乙烯吡咯烷酮)共聚物)、Ethocel™(乙基纤维素)、HPC(羟丙基纤维素)、乙酸丁酸纤维素、聚(乙烯吡咯烷酮)(PVP)、聚(乙二醇)(PEG)、聚(氧乙烯)(PEO)、聚(乙烯醇)(PVA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、羟乙基纤维素(HEC)、羧甲基纤维素钠(CMC)、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(GA-MMA)、C-5 或 60SH-50(Shin-Etsu Chemical Corp.)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、醋酸偏苯三酸纤维素(cellulose acetate trimellitate, CAT)、邻苯二甲酸聚醋酸乙烯酯(PVAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚(甲基丙烯酸酯-乙基丙烯酸酯)(1:1)共聚物(MA-EA)、聚(甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯)(1:1)共聚物(MA-MMA)、聚(甲基丙

烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯)(1 : 2) 共聚物、Eudragit L-30-D™(MA-EA, 1 : 1)、Eudragit L-100-55™(MA-EA, 1 : 1)、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMCAS)、Coateric™(PVAP)、Aquateric™(CAP) 和 AQUACOAT™(HPMCAS)、聚己酸内酯、淀粉、胶质、多聚糖, 诸如黄芪胶、阿拉伯胶、瓜尔胶和黄原胶。

[0068] 稳定且不增溶载体也可以含有各种功能性赋形剂, 诸如: 亲水性聚合物, 抗氧化剂, 超崩解剂, 包含两亲分子的表面活性剂, 润湿剂、稳定剂, 延缓剂, 类似功能性赋形剂或其组合, 和包含柠檬酸酯、聚乙二醇、PG、三醋精、邻苯二甲酸二乙酯、蓖麻油的增塑剂以及本领域技术人员或者普通技术人员已知的其他物质。挤出材料也可以包括酸化剂、吸附剂、碱化剂、缓冲剂、着色剂、香料、甜味剂、稀释剂、遮光剂、络合剂、香味剂、防腐剂或其组合。

[0069] 可以作为包含在本文所公开的复合材料或组合物中的初级或次级聚合物载体的示例性亲水性聚合物包括聚(乙烯醇)(PVA)、聚乙二醇-聚丙二醇(例如, POLOXAMER™)、卡波姆、聚卡波菲或壳聚糖。与本发明一起使用的亲水性聚合物也包括羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、天然树胶, 诸如瓜尔胶、阿拉伯胶、黄耆胶或黄原胶, 和聚维酮中的一种或多种。亲水性聚合物也包括聚环氧乙烷、羧甲基纤维素钠、羟乙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚羧乙烯、聚乙二醇、褐藻酸、凝胶、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酰胺、聚磷腈、聚噁唑烷酮、聚(羟烷基羧酸)、藻酸角叉菜胶(carrageenane alginates)、卡波姆、藻酸铵、藻酸钠或其混合物。

[0070] 通过“立即释放”意指一旦释放开始, 活性成分在几秒钟至不超过约 30 分钟期间释放至环境中, 并且释放在给药后不超过约 2 分钟内开始。立即释放在药物释放中不出现显著延迟。

[0071] 通过“迅速释放”意指一旦释放开始, 活性成分在 1-59 分钟或 1 分钟至三小时期间释放至环境中, 并且释放可以在给药后或给药后延迟期(迟滞时间)满后几分钟内开始。

[0072] 本文所使用的术语“延时释放(extended release)”方式采用为药物科学领域所广泛认可的定义。延时释放剂型将以基本恒定的速率长时间释放药物(即, 活性剂或 API)或者长时间渐增地释放基本恒定量的药物。当与以传统剂型(例如, 溶液或迅速释放的传统固体剂型)存在的药物相比较时, 延时释放片剂在给药频率方面通常下降至少两倍。

[0073] 通过“控制释放”意指活性成分经过大约 8 小时到大约 12 小时、16 小时、18 小时、20 小时、一天或一天以上的时间期间释放至环境中。

[0074] 通过“持续释放”意指延时释放活性成分以维持所给予患者的血液或靶组织中恒定的药物水平。

[0075] 当以下术语用在药物科学中时, 对于药物释放而言, 术语“控制释放”包括术语“延时释放”、“延长释放(prolonged release)”“持续释放”或“缓慢释放”。控制释放可以在给药后或给药后延迟期(迟滞时间)满后几分钟内开始。

[0076] 缓释剂型是可以提供缓慢的药物释放速率, 使得药物被缓慢释放且大约连续地释放例如 3 小时、6 小时、12 小时、18 小时、一天、2 天或 2 天以上、一周、两周或两周以上的剂型。

[0077] 本文所使用的术语“混合释放”是指包括两个或多个释放方式的一种或多种活性药物成分的药剂。例如, 混合释放可以包括立即释放部分和延时释放部分, 其中各部分可以是相同的 API, 或者各部分可以是不同的 API。定时释放剂型是在初始暴露于使用环境瞬间

所测量的预定时间之后开始释放药物的剂型。

[0078] 靶向释放剂型通常是指设计成将药物递送至患者胃肠道特定部分的口服剂型。示例性的靶向剂型是将药物递送至患者的中、下部肠道而非胃部和口腔的肠用剂型。其他的靶向剂型可以递送至胃肠道的其他部分,诸如胃部、空肠、回肠、十二指肠、盲肠、大肠、小肠、结肠或直肠。

[0079] 通过“延迟释放 (delayed release)”意指药物的初始释放发生在接近延迟期(迟滞期)满之后。例如,如果从延时释放组合物释放的药物延迟两个小时,那么在向患者给予组合物或剂型之后约两小时药物开始释放。通常,延迟释放与立即释放相对,立即释放中药物在给药后不超过几分钟后开始释放。因此,特定组合物的药物释放方式可以是延迟-延时释放或延迟-迅速释放。“延迟-延时”释放方式是其中药物的延时释放在初始延迟期满后开始的方式。“延迟-迅速”释放方式是其中药物的迅速释放在初始延迟期满后开始的方式。

[0080] 脉冲释放剂型是提供间杂有低浓度波谷(trough)的高浓度活性成分的脉冲的剂型。含有两个峰的脉冲方式可称为“双模式”。两个以上峰的脉冲方式可称为多模式。

[0081] 准一级释放方式是近似于一级释放方式的方式。一级释放方式表征每单位时间释放固定百分率的初始负载药物的剂型的释放方式。

[0082] 准零级释放方式是近似于零级释放方式的方式。零级释放方式表征每单位时间释放固定量药物的剂型的释放方式。

[0083] 本文所公开的复合材料或组合物也可以配制成使得经配制难溶于水药物具有高溶解速率。

[0084] 具有稳定释放方式的组合物或配方的实例如下。制备具有相同配方的两个片剂。将第一片剂在第一组条件下储存一天,第二片剂在相同的第一组条件下储存四个月。储存一天之后确定第一片剂的释放方式,储存四个月之后确定第二片剂的释放方式。如果第一片剂的释放方式与第二片剂的释放方式几乎相同,那么认为片剂/膜制剂具有稳定的释放方式。

[0085] 具有稳定释放方式的复合物或配方的另一个实例如下。制备各自包含根据本发明制备的组合物的片剂 A 和 B。制备各自包含不根据本发明制备的组合物的片剂 C 和 D。片剂 A 和 C 在第一组条件下各储存一天,且片剂 B 和 D 在相同的第一组条件下各储存三个月。储存一天之后确定片剂 A 和 C 中每片的释放方式,并分别表示为释放方式 A 和 C。储存三个月之后确定片剂 B 和 D 中每片的释放方式,并分别表示为释放方式 B 和 D。量化释放方式 A 和 B 之差,同时量化释放方式 C 和 D 之差。如果释放方式 A 和 B 之差小于释放方式 C 和 D 之差,那么认为片剂 A 和 B 提供稳定的或者更稳定的释放方式。

[0086] 具体地,TKC 方法可以用于一种或多种以下药物应用。

[0087] 将一种或多种 API(其中,API 是小有有机分子、蛋白质、肽或多核酸)分散在高分子和/或非高分子的药学上可接受的材料中,目的是将 API 经由口、肺、肠胃外、阴道、直肠、尿道、经皮或局部给药途径递送给患者。

[0088] 将一种或多种 API(其中,API 是小有有机分子、蛋白质、肽或多核酸)分散在高分子和/或非高分子的药学上可接受的材料中,目的是通过改进 API 的生物利用度、延长 API 的释放、将 API 靶向释放至胃肠道的特定位点、延迟 API 的释放或形成 API 脉冲释放体系来改

善 API 的口服给药。

[0089] 将一种或多种 API (其中, API 是小有有机分子、蛋白质、肽或多核酸) 分散在高分子和 / 或非高分子的药学上可接受的材料中, 目的是形成生物可蚀的、生物可降解的或控释植入式递送装置。

[0090] 通过在低温下处理极短的时间来生产热不稳定 API 的固体分散物。

[0091] 通过在低温下处理极短的时间来生产热不稳定的聚合物和赋形剂中 API 的固体分散物。

[0092] 使小的有机 API 保持无定形态, 同时将其分散在高分子、非高分子或者复合赋形剂载体体系中。

[0093] 干磨结晶 API, 以减小块状材料的颗粒尺寸。

[0094] 湿磨结晶 API 和药学上可接受的溶剂, 以减小块状材料的颗粒尺寸。

[0095] 熔融碾磨结晶 API 和一种或多种与结晶 API 具有极限溶混性的熔融药物赋形剂, 以减小块状材料的颗粒尺寸。

[0096] 在分子或非高分子赋形剂存在下, 磨碎结晶 API 以形成有序混合物, 在该混合物中, 细药物颗粒粘附于赋形剂颗粒表面, 和 / 或赋形剂颗粒粘附于细药物颗粒表面。生产具有两种或多种药物赋形剂的不同种类的均质复合材料或无定形复合材料用于后处理, 例如磨碎和筛分, 其随后用在本领域技术人员已知的二次药物操作中, 例如涂膜、压片、湿法造粒和干法造粒、碾压、热熔融挤出、熔体造粒、压缩模塑、胶囊填充和注射成型。

[0097] 生产以前认为不能混合来用在二次处理步骤, 例如熔融挤出、涂膜、压片和造粒中的具有两种或多种药物材料的单相、可混复合材料。

[0098] 预塑化高分子材料随后用在涂膜或熔融挤出操作中。

[0099] 使结晶或半结晶药物聚合物保持无定形, 其可以用作 API 的载体, 其中无定形特征改进了 API- 聚合物复合材料的溶解速率、API- 聚合物复合材料的稳定性、和 / 或 API 和聚合物可混合性。

[0100] 在不改变工程处理的颗粒 (engineered particle) 性质的情况下, 将工程处理的颗粒解聚 (Deaggregate) 并将其分散在分子载体中。

[0101] 将粉末形式的 API 与一种或多种药物赋形剂简单混合。

[0102] 在不使用处理剂的情况下, 生产包括一种或多种高熔点 API 和一种或多种热不稳定聚合物的复合材料。

[0103] 将着色剂或乳浊剂均匀地分散在分子载体或赋形剂混合物内。

[0104] 实施例 1

[0105] 本研究研究了将新型制造方法——热动力学混合 (TKC) 应用于生产无定形固体分散体系。TKC 方法提供了许多特征, 这些特征与已经使热熔融挤出 (HME) 成为制备固体分散制剂的优选方法的特征相同。然而, TKC 有一些非常独特的性能, 其使该方法与 HME 相区分, 并且在各种制药的创新应用方面显示出巨大的潜能。具体地, TKC 提供以下优点: 非常短的处理时间、低的处理温度、无滞流的情况下熔融混合以及与典型双螺杆挤出机相比明显更高的剪切速率。本研究的目的是研究使用 TKC 生产无定形药物固体分散体系, 以评估其作为 HME 的替代技术的潜能。通过 TKC 用不同模式的药物 (醋氨酚 (ACM)、酮康唑 (KTZ) 和吲哚美辛 (IND)) 和不同分子载体 (Methocel™ E50、Kollidon® 30 和 EUDRAGIT®

L 100-55) 生产各种固体分散体系。ACM 和 KTZ 固体分散物的色谱分析显示通过 TKC 处理这些活性剂没有明显降解。差示扫描量热法 (DSC) 显示通过 TKC 处理在 Methocel™ E50 和 **Kollidon® 30** 二者中均获得无定形 KTZ 复合材料, 且这些组合物与通过 HME 处理的相同配方具有相似的特征。溶解研究表明 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中大量 KTZ 的过饱和源于通过 TKC 生产的 Methocel™E50 (1 : 2) 中 KTZ 的无定形分散物。DSC 显示在不添加处理剂的情况下通过 TKC 处理可生产热不稳定聚合物 **EUDRAGIT® L 100-55** 中高熔点活性物 (KTZ 和 IND) 的基本无定形组合物。该研究结果将 TKC 确立为生产无定形药物固体分散体系的新型技术。TKC 的独特特征提供了扩大的制造能力, 其为无定形固体分散物提供了创新配方的可能。

[0106] Noyes-Whitney 方程 (方程 1) (5) 对固体溶解速率的检查显示通过该方法难溶于水的药物颗粒的溶解性可以用下式来提高:

$$[0107] \quad \frac{dC}{dt} = \frac{DA(C_s - C_t)}{h} \quad (1)$$

[0108] dC/dt - 溶质的溶解速率

[0109] D- 扩散系数

[0110] A- 有效表面积

[0111] C_s - 饱和浓度

[0112] C_t - 时间 t 处的药物浓度

[0113] h- 停滞扩散层的宽度

[0114] 经由配制方法通过减小药物颗粒尺寸来增加总溶质表面积 (理论药物表面积)。增加总溶质面积可通过从干磨药物晶体到在赋形剂载体中形成固溶体药物的各种技术之一来完成。形成固溶体代表颗粒尺寸减小的界限, 这是因为药物颗粒被分开并作为单个分子被分散。增加有效表面积 (其是与溶剂密切接触的总表面积的一部分) 是通过将药物颗粒 / 分子封装在亲水性赋形剂中来完成的。亲水性封装减小了水性介质和疏水性药物颗粒之间的表面张力, 从而改进了可润湿性, 并提高了药物溶质的溶剂表面覆盖度 (6)。此外, 将颗粒封装亲水性赋形剂中降低了水性介质中药物颗粒之间的疏水性相互作用, 并因而减小了团聚。从方程式 1 可以看出, 增加有效表面积 (A) 的全部结果是药物颗粒溶解速率 (dC/dt) 的成比例增加。

[0115] 将药物颗粒的形态 (morphology) 从热动力学上最稳定的晶型改变为较高的能量构象 (多形态), 通过增加药物在水性介质中的表观饱和浓度 (C_s) 而加速溶解。返回方程式 1, 较大的 C_s 值增加了溶液饱和浓度梯度 ($C_s - C_t$), 从而为溶解提供了较大的驱动力。无定形药物配方中的高分子载体能够对过饱和 ITZ 溶液起到稳定化作用, 因此进一步提高了药物的表观溶解度, 并从而提高了总的溶解速率。因而, 采用聚合物作为过饱和溶液的稳定剂是改进难溶于水药物分子的溶解性的另一种方法。

[0116] 固体分散技术是普遍使用的用来改进难溶于水的药物的溶解特征的配制技术。以上提及的改进难溶于水的药物的溶解性的各种方式可以在生产固体分散制剂的同时完成。对于极端不溶的药物物质, 由于晶格结构的热动力学稳定性, 无定形固体分散体系通常是唯一用来显著提高溶解速率的选项 (7)。科技文献中已经报道了许多生产固体分散物的方法; 然而, 所有的这些方法均是对溶剂或者热处理方法的变形。溶剂技术不仅包括诸如溶剂

蒸发 (8)、共沉淀 (9, 10) 和喷雾干燥 (11) 的普通方法, 而且也包括更新披露的技术, 如低温和超临界技术 (12, 13)。尽管这些方法的加工细节十分不同, 但是出发点是相同的: 药物和稳定化赋形剂必须溶解在普通溶剂体系中。每种方法的终点也是相同的: 固体必须经由移除溶剂来回收。这两个共性是溶剂型固体分散方法的重大缺点。使用的溶剂是昂贵的, 对人类和环境是有毒的, 而且要求药物和赋形剂在溶剂体系中具有一般溶解性, 这对可以用在配方中的赋形剂的限制很大 (4, 14, 15)。此外, 移除溶剂是冗长的过程, 其降低了制造效率。正是因为这些原因, 生产固体分散体系的热方法优于溶剂方法。

[0117] 早期分批加热法包括在搅拌条件下将活性物和载体赋形剂在容器中加热至使药物或稳定化赋形剂或二者保持熔化的点处 (16-20)。由于低效率的混合和加热以及产物冗长的热暴露, 这些早期分批方法不是大规模生产固体分散体系的切实可行的方法。随着热熔挤出 (HME) 应用于生产固体分散体系, 低效率的加热和混合的问题得到解决, 而且该方法的连续性也改进了制造效率 (14, 21)。

[0118] 药学文献中已经公开许多关于使用 HME 生产固体分散体系的报道, 该方法不仅可以改进难溶于水的化合物的溶解性, 而且可以形成持续性释放骨架体系 (22-23)。尽管在药物文献中有报道, 并且要求保护将 HME 用于药物应用的专利可以追溯到几十年前, 但是 HME 的商业使用已经受到限制 (4, 15)。然而, 近年来, 应用 HME 生产商业固体分散体系似乎越来越多。例如, Soliqs, Abbott GmbH 和 Co. KG 的附属机构正积极销售被称为 Meltrex™ 的 HME 型给药技术平台。该 Meltrex™ 系统是用于生产新型 **Kaletra**® (洛匹那韦 / 利托那韦) 片剂的底层技术, 其通过提供更简单、更方便的抗 HIV 药物治疗来取代以前的软凝胶胶囊制剂 (34)。普遍使用的避孕药 **NuvaRing**® 是近期通过 HME 生产的商品化固体分散制剂的另一实例。**NuvaRing**® 是持续释放型依托孕烯 / 乙炔雌二醇环形阴道插入剂, 其由于与更多传统片剂避孕品相比具有更方便的给药时间而正在快速普及。2006 年 **Kaltera**® 和 **NuvaRing**® 在美国销售额分别达 360 百万和 170 百万 (USD) (35)。这些销售数字表明这些产品对它们各自的患者人群是有影响的, 且转而表示 HME 的出现成为生产固体分散制剂的切实可行的商业制造方法。

[0119] 尽管 HME 可以是生产固体分散制剂的最切实可行的方法之一, 但是该方法不是没有一些关键限制的。首先, 药物物质和载体赋形剂的热不相容性是以 HME 处理药物配方过程中遇到的普遍问题 (14)。在这种情况下, 热不相容性是指该配方成分中的一种在另一成分的熔融转变温度, 即玻璃化转变温度 (T_g) 或熔点 (T_m) 以下开始热降解。当需要 ITZ 在 **EUDRAGIT**® L 100-55 和 HP-55 中的无定形组合物时, 这些聚合物在药物熔点以下开始降解, 且太接近于 T_g 以致于不能在不使用配方添加剂的情况下通过 HME 来处理它们。与该实例相反, 药物物质在理想载体赋形剂的 T_m 或 T_g 以下开始降解对将 HME 应用在制药中也是相当大的障碍 (36)。当遇到这些热降解问题时, 最常见的解决办法是通过降低载体赋形剂发生熔融转变时的温度来降低处理温度。这通过向配方中添加增塑添加剂来完成。在另一个实例中, 将 20% 的 柠檬酸三乙酯 (TEC) 加入 **EUDRAGIT**® L 100-55、HP-55 和 **EUDRAGIT**® L100-55/Carbopol 974P 载体体系中, 使得 HME 处理能够在这些聚合物热降解温度以下开始。如果热降解不是问题, 那么为了减小载体赋形剂的熔融粘度以促进挤出机筒体内部的制剂熔体流动, 增塑剂或热润滑剂仍然是必需的。特别是对于高分子聚合物,

熔融粘度在驱动马达上产生过负荷,在没有加入添加剂来促进熔体流动的情况下无法进行处理。

[0120] 玻璃化转变温度对于药物固体的长期稳定性的重要性是众所周知的。在文献中已经大量记载无定形组合物体外实现改进的溶解速率,体内达到提高的生物利用度,然而这些组合物是热动力学不稳定的,且玻璃化转变温度已经被表示为能够获得固态稳定组合物的指标。由于体系的热动力学不稳定性,这些组合物在给定的时间期间将转变为结晶态,时间长短依赖于体系内部的分子迁移率。随着组合物储存温度的增加,在接近玻璃化转变温度时,分子迁移率增加,因而建议在比储存条件温度高得多的玻璃化转变温度下形成组合物,以防止再结晶(15)。尽管增塑剂在熔融挤出期间改进了处理,但是它们也显著降低了玻璃化转变温度,这可以降低无定形组合物的固态稳定性。在没有增塑剂的协助下,使用 TKC 生产使得组合物具有相当高的玻璃化转变温度,这能够提供提高的固态稳定性。

[0121] 本发明人认识到高分子载体的增塑相关的问题在于无定形固体分散体系和复合材料 T_g 的降低。向高分子载体中添加增塑剂降低了基质的 T_g ,提高了载体的分子迁移率,并因而使分散在内部的无定形药物再结晶(37)。最终的结果是产品在储存时具有动力学药物释放方式。药物释放随储存时间而变化,降低了药物产品的安全性和功效,并因而排除了导致这种不稳定的制剂的可销售性。

[0122] HME 处理药物固体分散体系的这些限制推动了目前的研究,在该研究中,将新型方法——热动力学混合(TKC)评估为生产药物固体分散体系的方法。TKC 是热动力学混合(thermokinetic mixing, TKM)的衍生方法,该热动力学混合(thermokinetic mixing)是已经建立、但在聚合物工艺中很少知道的方法。其用于将添加剂,如着色剂、纤维素、石墨、粘土、化学剂(如发泡剂或耐火剂)和橡胶混入聚合物中(38-40)。该方法是灵活的,能够在团聚或不团聚(使聚合物熔化)下不同程度地混合材料。该灵活性在将添加剂分散在热敏聚合物内时尤其有用,在热敏聚合物中热降解是显著的问题。该灵活性是优于其主要竞争方法——双螺旋挤出混合的首要优点,双螺旋挤出混合要求聚合物熔化。在 TKM 用于团聚的情况中,其具有另一个优于双螺旋挤出的优点在于材料暴露于热环境中的时间非常短。此外,已经预计 TKM 会产生远大于双螺旋挤出的剪切速率(39)。当团聚是必需时,与双螺旋挤出相比,TKM 具有较高的处理成本,因此聚合物工业仅将其用在非常有限的应用中。

[0123] TKC 是唯一的 TKM 的专有变形(proprietary variation)。本文所使用的术语热动力学混合是指用于熔体混合的热动力学混合。TKS 也是指在团聚之前终止的热动力学混合。本发明的一种新型组合物和方法是使热敏处理改造为主动热强化处理(aggressive heat intensive process)。该新型方法的结果是其大大兼容了不同的聚合物,例如热固性(非熔融)聚合物与热塑性(熔融)聚合物,以及结晶热塑性塑料与高无定形热塑性塑料。这些组合物不是简单地通过该方法来混合,而是两种材料变得结合。此外,具有截然不同熔化温度的聚合物能够在不降解更多热敏性聚合物的情况下一起处理。TKC 处理时间短(例如,不到一分钟),使混和材料的热暴露最小化。采用 TKC 使得高分子材料通过机械产生的动能熔化,而不是通过添加外热来熔化,因而熔融处理能够在高分子材料的 T_g 或 T_m 以下完成。该方法不包括大规模流动的熔融材料,因而由高聚合物熔融粘度导致的驱动马达超负荷没有像 HME 一样显著的问题。这些 TKC 特征在制药应用中提供了优于 HME 的实质性利益。

[0124] 在制药方面,TKC 提供了所有与 HME 相同的优点,例如非溶剂化处理、提供了熔融

状态材料的均匀混合以及高效、大规模的制造。然而, TKC 具有一些非常独特的特征, 这些特征可以为制药提供额外利益, 诸如高的剪切速率, 短的处理时间 (其将处理材料的热暴露限制到仅几秒钟), 以及能够在它们的典型熔融转变温度以下的温度处理它们的熔融状态材料。在它们的熔融转变温度以下的温度处理熔融聚合物可以使固体分散体系能够由热不兼容材料来生产。因为熔体流动在 TKC 处理期间不发生, 因此可以不需要处理添加剂, 诸如增塑剂和热润滑剂, 这是优于本领域已知的其他制造方法的另一个优点。

[0125] 基于目前的发现, TKC 处理对于制药有实质应用。TKC 处理用来生产难溶于水的药物在各种高分子载体中的无定形固体分散制剂, 因为据信 TKC 的特征特别适合于这方面的制药。首先, 如本文所证实的, 对于生产酮康唑 (KTZ) 和热稳定聚合物的无定形固体分散体系, TKC 能够达到与熔融挤出相同的结果。其次, 如本文所证实的, TKC 在不添加增塑剂或其他处理助剂的情况下, 通过生产高熔点药物在热不稳定 **EUDRAGIT® L 100-55** 聚合物中的无定形固体分散物来提供优于 HME 的某些优点。

[0126] 材料和方法。酮康唑, USP (KTZ) 购自 Hawkins, Inc. (Minneapolis, MN)。醋酐, USP (ACM) 购自 Fisher Scientific Co. (Houston, TX)。茛甲新 USP (IND) 购自 Spectrum Chemical Mfg. Corp. (Gardena, CA)。 **Kollidon® 30PF** (Povidone K 30 USP) 由 BASF (Ludwigshafen, Germany) 提供。Methocel™E50 Premium LV (羟丙基甲基纤维素 291050cPs) 由 Dow Chemical Company (Midland, Michigan) 提供。 **EUDRAGIT® L 100-55** 购自 Degussa GmbH (Linden, NJ)。HPLC 级乙腈购自 EMD chemicals (Darmstadt, Germany)。本研究中所使用的所有其他化学品均为 ACS 级。

[0127] 热动力学混合。热动力学混合器的一个实例具有高马力的马达, 该马达驱动带有齿状突出物的水平轴状物旋转, 该齿状突出物沿法线向外延伸至该轴状物的旋转轴。含有突出物的轴状物部分包含在发生混合操作的封闭容器, 即热动力学室内。轴状物的高旋转速度与轴突出物的设计相配合将动能传递至经处理的材料上。每处理批次包含 1 : 2 (w/w) 的 API 和聚合物, 总批量大小为 1.36kg。用在本研究中的混合器的批量大小是 3 至 4kg ; 然而, 由于材料成本, 使用了更小的批量大小。精确称取药物和聚合物粉末, 在袋中预混和, 并将其装入进料管作为混合粉末。混合器由数字控制系统来操作, 其允许在混合操作之前设置运转参数, 即每分钟的旋转数 (RPM) 和喷出温度。温度分析器测量该混合容器内部的平均温度, 在这种小批量大小的情况中, 由于容器内较大的空隙体积, 温度输出为 20 至 40°C, 低于处理材料表皮温度。TKC 机能够以自动模式运转, 其中一旦容器内部达到设置温度, 数字控制系统就会喷出材料。对于本研究, 材料喷出是由手动控制的, 且喷出瞬间的温度由数字输出来记录。混合之后立即使用 Fluke 61 IR 温度计 (Everett, WA) 测量材料的表皮温度。表 1 提供了本研究中各混合批次的运转参数和表皮温度。

[0128] 表 1 各处理批次的热动力学混合过程的运转参数。

[0129]

组合物	RPM	喷出温度* (℃)	表皮温度 (℃)
ACM: EUDRAGIT [®] L100-55 (1: 2)	1950	66.1	88-93
KTZ: Methocel [™] E50 (1: 2)	2000	95.6	150
KTZ: Kollidon [®] 30 (1: 2)	2000	77.2	140-150
KTZ: EUDRAGIT [®] L100-55 (1: 2)	1600	71.1	125
KTZ: EUDRAGIT [®] L100-55 (1: 4)	1600	71.1	90
IND: EUDRAGIT [®] L100-55 (1: 2)	1950	68.3	140
IND: EUDRAGIT [®] L100-55 (1: 4)	1600	< 65.6	60

[0131] *喷出温度是由 IR 传感器测量,为整个容器体积的平均值。由于小的批量大小,该喷出温度低于实际产品的温度。

[0132] HPLC 分析。本研究中所有的 HPLC 分析使用装配有光电二极管阵列检测器 (型号 996) 和自动采样器 (型号 717Plus) 的 Waters (Milford, MA) 高效液相 (HPLC) 色谱系统来进行。使用 Empower[®] 5.0 版本软件收集色谱数据并积分。使用的柱是 Phenomenex[®] Luna 5 μm C18 (2) 100A, 150mmx4.6mm (Phenomenex[®], Torrance, CA)。ACM 的流动相由 15 : 85(v/v) 的乙腈 : 去离子水组成。ACM 的保留时间为大约 3.5 分钟,流速为 1mL/min。在 244nm 下获得色谱图。对于 KTZ,流动相由 50 : 50(v/v) 乙腈 : pH 6.8 磷酸盐缓冲液组成。KTZ 的保留时间为大约 6.1 分钟,流速为 1.2mL/min。在 225nm 下获得色谱图。

[0133] 热熔融挤出 (HME)。TKC 处理的 KTZ : Methocel[™] E50 (1 : 2) 和 KTZ : Kollidon[®] (1 : 2) 样品的 DSC 分析中的热熔融挤出组合物以装配有双同向锥形螺杆 (5/14mm 直径) 的 HAAKE Minilab II 微混合器 (Thermo Electron Corporation, Newington, NH) 来生产。将所有的粉末混合物经由 Minilab 手动投料装置投入挤出机筒体中。挤出机筒体出口处没有使用外用染料,因而挤出材料被迫穿过 1.0x4.0mm 的矩形排出口。所述的两种组合物的运转参数是 170℃和 300RPM。处理之后,将挤出材料放在刀式研磨器 (Capresso Inc., Closter, NJ) 中研磨两分钟。生成的磨碎产品然后通过 60 目的筛网。将通过该筛网的材料在瓷研钵和槌中手动研磨 1 分钟,形成细粉末。然后,对该细磨粉进行 DSC 分析。

[0134] 差示扫描量热仪 (DSC)。使用装配有机械制冷系统的 2920DSC 型 TA 仪器 (New Castle, DE) 进行 DSC 分析。称取 15±5mg 的样品,放入波纹铝盘 (crimped pan) (Kit 0219-0041, Perkin-Elmer Instruments, Norwalk, CT) 中。对于 Methocel[™] E50 和 Kollidon[®] 30 中的 KTZ 分散物,以 10℃ /min 的上升速率将样品从 5℃加热至 215℃,所有研究中调制温度的幅度为 0.5℃,调制周期为 40 秒。对于 EUDRAGIT[®] L 100-55 中的 IND 和 KTZ 分散物,通过常规的、非调制式 DSC 以 10℃ /min 的上升速率将样品从 5℃加热至 215℃来分析样品。流速为 40mL/min 的超高纯氮用作净化气。使用 TAUuniversalAnalysis 2000 软件来进行所有的数据分析。初始加热至 215℃之后,快速冷却 (20℃ /min) 至 5℃之后,二次加热结晶 KTZ 时获得无定形 KTZ 的温度记录图,该无定形 KTZ 用在 Methocel[™] E50 和 Kollidon[®] 30 中 KTZ 的固体分散配方的 DSC 分析中。在将聚合物粉末在 MF-50 型水分

分析器 (ANDCompany Ltd. Encino, CA) 中预热至 90°C 达 15 分钟, 以去除吸收的水分之后, 通过首轮 DSC 获得 Methocel™ E50 和 **Kollidon®** 30 的温度记录图。

[0135] 溶出测试。根据 USP 29 设备 2 指南 (桨法), 以 50rpm, 在装配有 VK 8000 型自动采样器的 Vankel 7000 溶出测试仪 (Vankel TechnologyGroup, Cary, NC) 中对 TKC 处理的 KTZ/Methocel™ E50 和 KTZ/ **Kollidon®** 30 配方进行溶出测试。使用之前对介质 (900mL pH 6.8 磷酸盐缓冲液) 进行脱气, 并且在测试期间维持介质在 37±0.5°C。将含量相当于 100mgKTZ (~饱和溶解度的 18 倍) 的各测试配方添加至各溶出容器 (n = 3)。在 10、20、30、60、120、180、240、360 和 1,440 分钟时取部分溶出介质 (5mL)。使用 **Acrodisc®** CR 13mm 针筒过滤器和 0.2 μm 的 PTFE 膜 (Pall Life Sciences, East Hills, NY) 过滤所有的溶出介质。过滤后的部分接着以 KTZ HPLC 流动相 (如上所述) 1 : 1 来稀释。取出的溶出介质通过以前描述的 KTZ HPLC 方法来分析药物含量。使用线性梯形法计算溶出曲线下的面积 (AUDC)。

[0136] 分析经 TKC 处理的组合物中的药物降解。为了研究 TKC 方法的破坏性 (aggressive nature) 和其对药物分子化学稳定性的影响, 对 TKC 处理的 ACM : **EUDRAGIT®** L 100-55 (1 : 2) 和 KTZ : **Kollidon®** 30 (1 : 2) 组合物进行 HPLC, 以识别这些药物分子在处理期间可能已经发生的显著降解。为了进行该分析。通过 HPLC 评估六个 TKC 处理的 ACM 和 KTZ 组合物的独立样品, 并与纯的标准药物相比较。图 1 示出对 ACM : **EUDRAGIT®** L 100-55 (1 : 2) 配方进行这样分析的结果。因为对 TKC 材料进行 HPLC 分析的各种谱图是一致的, 所以图 1 仅提供了单个代表性色谱图。从该图可以看出, TKC 处理的样品的代表性色谱图与 ACM 标准一致。保留时间为 3.54 分钟轮廓分明的单峰代表从柱中洗脱的 ACM, 该峰在色谱图中代表经 TKC 处理的样品。每次样品注射评估 8 分钟; 然而, 所报道的附图在大约 4 分钟处被截断, 这是因为没有吸收峰远于主 ACM 峰。ACM 的降解通过主 ACM 标准峰上出现附加峰或者保留时间的改变或者 ACM 峰形的改变来识别。因为这些特征均没有被观察到, 因此推断在 TKC 处理期间 ACM 没有显著降解。

[0137] 图 2 示出了 KTZ : **Kollidon®** 30 (1 : 2) 组合物的类似结果。该图所示的 TKC 处理的样品的代表性色谱图与 KTZ 标准一致, 出现在大约 1.2 分钟处的单峰除外。该次峰是 **Kollidon®** 30 聚合物的结果, 因为该峰在图 2 最后一排所示的聚合物峰中可以看到。保留时间为约 6.1 分钟的轮廓分明的峰代表从柱中洗脱的 KTZ, 该峰在色谱图中代表经 TKC 处理的样品。每次样品注射评估 10 分钟; 然而, 所报道的附图在大约 6.5 分钟处被截断, 这是因为没有吸收峰远于主 KTZ 峰。通过色谱分析没有观察到大的未知峰或主 KTZ 峰的明显变化, 因此推断 TKC 处理没有导致 KTZ 降解。

[0138] 经 TKC 处理的具有热稳定性聚合物的组合物的 DSC 分析。为了证实 TKC 在生产无定形固体分散剂中的应用, 以两种热稳定性聚合物 Methocel™ E50 和 **Kollidon®** 30 处理 KTZ。刚处理之后, KTZ :Methocel™E50 组合物外表像大烧结块, 表皮温度为 150°C (采用 IR 测温仪确定的), 且具有类似橡胶的坚固性。排出 (150°C) 时混合产品的表皮温度是混合材料在处理期间温度不超过 KTZ 熔点 (151°C) 以上几度的良好指标。此外, 处理时间接近于 10 秒钟, 且因为材料温度随处理时间而增加, 所以混合物仅瞬间经历升高的温度。

[0139] 对 KTZ :Methocel™ E50 (1 : 2)TKC 处理的组合物进行 DSC 分析, 以确定复合材料

中KTZ的分布以及其在聚合物中的分散状态。也分析了未经Methocel™ E50处理的聚合物、无定形KTZ和KTZ :Methocel™ E50(1 : 2)HME处理的组合物(170°C /300RPM)以用于对比。从图3能够看出,Methocel™ E50是完全无定性聚合物,具有非常小的熔融转变,该熔融转变似乎在大约140°C开始。该转变非常微小,所使用DSC体系样品大小的限制阻碍了该事件达到足够的分辨率(41)。在该图中看到无定形KTZ具有约45°C的 T_g 。没有热事件表明再结晶或熔化,这显示无定形态KTZ的稳定性。TKC处理的KTZ :Methocel™ E50(1 : 2)组合物看起来是单相体系,其由在约45°C处具有中点的单宽 T_g 所表示;然而,该 T_g 等于无定形KTZ的 T_g ,这表明该转变是分散在Methocel™ E50基质中KTZ的无定形区域(amorphous domain)的结果。如果获得Methocel™ E50中KTZ的分子分散物,那么可以预期复合材料的 T_g 在KTZ和聚合物的 T_g 之间。KTZ的宽 T_g 是在DSC实验期间,加热时无定形药物区域与聚合物混合作用的结果。Six等人报道了HME处理之后羟丙甲基纤维素中伊曲康唑的相似分布,其中组合物包含单独的药物和富含聚合物相(41)。

[0140] 经HME处理的KTZ :Methocel™ E50(1 : 2)样品的DSC分析表明,与TKC相比,采用HME会产生更多的非均质分散物。在大约40°C和66°C处看到两个截然不同的低温转变,这表示出现了KTZ的无定形区域以及Methocel™ E50(66°C)中分子分散的KTZ区域。此外,看起来吸热(最低在~150)之后接着放热(峰在~145°C)可以进一步表明DSC实验期间少量的KTZ与聚合物基质发生相位分离。

[0141] 总之,该DSC分析结果表明通过TKC生产的Methocel™ E50中KTZ区域的完全无定性分散物与以前研究人员报道的那些由HME生产的相似体系具有相似的分散性能。此外,结果表明,与HME处理相比,TKC处理获得更为均质分散的体系。

[0142] KTZ : **Kollidon**® 30(1 : 2)配方的TKC处理时间大约为10秒,测得的熔融材料的表皮温度在140至150°C范围内。如前所述,所处理的材料经历KTZ熔点附近的温度仅为极短的时间。在从混合器中排出时,KTZ : **Kollidon**® 30(1 : 2)配方外表为均匀熔融体,颜色由白至黄。对该经TKC处理的复合材料以及未经**Kollidon**® 30处理的聚合物和无定形KTZ进行DSC分析,以确定KTZ在聚合物中的分布和分散状态。此外,该分析中包含了经KTZ : **Kollidon**® 30(1 : 2)HME处理的组合物(170°C /300RPM),用于两种方法的对比评估。DSC分析结果如图4所示。

[0143] 与Methocel™相似,**Kollidon**® 30聚合物具有极微小的热转变,仅有逐渐向下的斜坡来指示聚合物的热容量随着温度增加而稳定上升。在150至160°C范围内,下坡似乎略微上升,随后短平台表示聚合物的熔融转变完成。此外,该图中示出无定形KTZ的玻璃化转变温度在45°C,从而能够比较经TKC和HME处理的样品的 T_g 。经TKC和HME处理的KTZ : **Kollidon**® 30(1 : 2)组合物的温度记录图显示相同的一般特征,即它们二者均表明具有范围在50和80°C之间宽 T_g 的完全无定形KTZ。与无定形KTZ相比,KTZ : **Kollidon**®复合材料的 T_g 较大,表明因为它们的分子间相互作用,药物在聚合物中的可混和性使得在对无定形KTZ具有相反影响的同时使**Kollidon**®增塑。将该结果与以前的KTZ :Methocel™ E50组合物相比较,很清楚KTZ实质上较羟丙甲纤维素与聚维酮更易混和。

[0144] 尽管经TKC和HME处理的KTZ : **Kollidon**® 30(1 : 2)组合物的温度记录图看起来相似,但是更近的评估显示了KTZ在聚合物中的分布差别。对经TKC和HME处理的样

品均进行观测,计算出宽 T_g 的中值分别为 61°C 和 67°C 。经 TKC 处理的样品较低的中值表明分析样品的区域更富含 KTZ 会造成 T_g 向纯无定形 KTZ 迁移。经 TKC 处理的样品也显示在 160°C 附近开始明显的二次热转变,其可以代表样品富含聚合物区。这种转变不像经 HME 处理的组合物那样明显。综合考虑这些事件,与 HME 样品相比较,似乎经 TKC 处理的 KTZ : **Kollidon**[®] 30(1 : 2) 配方是有些非均质的,这是因为似乎极少量的处理样品内存在富含药和富含聚合物区。该结果可归因于用在该研究中的 TKC 机器的大小和处理性能。该研究中使用的 TKC 机器被设计用于激烈混和,以通过在材料上施加高的摩擦力和剪切力来混合不同的废塑料 (waste plastics)。因而,该特定机械对熔融混和的能力远超出本研究的要求。因此,该机器在相对于正常运转非常低的 RPM 下运转,且运行时间极短。此外,如前所述,本研究使用的批量大小比理想批量低 2 至 3 倍。所有这些因素造成机器内非理想的混和分布,其可能产生 KTZ : **Kollidon**[®] 30(1 : 2) 配方中看到的两相组合物。没有对 Methocel[™] 配方进行 DSC 分析来检测微观非均质性,这是因为该组合物没有达到产生 T_g 迁移的分子混和。KTZ 和 **Kollidon**[®] 30 的均相混合将通过增加处理时间来改进;然而,考虑到本发明中所用的 TKC 机器的处理性能,不可能达到 20 至 30 秒的更理想的处理时间,因为这会导致聚合物降解。TKC 用于药物应用将来的发展将包括改变机器设计以调节混和的激烈性来适应许多不同的药物应用,和延长处理时间以确保复合材料的均质性。

[0145] 经 TKC 处理的 METHOCEL[™] E50 和 **KOLLIDON**[®] 30 中 KTZ 的溶出测试。在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中对经 TKC 处理的 KTZ :Methocel[™] E50(1 : 2) 和 KTZ : **Kollidon**[®] 30(1 : 2) 样品进行过饱和溶出测试,以评估这两种配方中 KTZ 达到过饱和的程度。该研究结果如图 5 所示。每个时间点处,溶液中 KTZ 的浓度通过中性 pH 介质 ($5.98 \mu\text{g/mL}$ (42)) 中 KTZ 的饱和溶解度来归一化,以便提供更直接的过饱和表示。在图 5 中可以看出,KTZ : Methocel[™] E50(1 : 2) 和 KTZ : **Kollidon**[®] 30(1 : 2) 配方显示快速的溶解速率,在前 10 分钟内达到各自最大浓度的 87% 和 82%。然而,与 KTZ : **Kollidon**[®] 30(1 : 2) 配方 (最大 C/C_{eq} 值仅为 1.4) 相比较,KTZ :Methocel[™]E50(1 : 2) 配方 (最大 C/C_{eq} 值为 7.6) 产生更大的过饱和度。发现 KTZ :Methocel[™] E50(1 : 2) 配方的过饱和持续时间也远超过 KTZ : **Kollidon**[®] 30(1 : 2) 配方,24 小时各自 C/C_{eq} 值分别为 4.9 和 1.2。确定 KTZ : Methocel[™] E50(1 : 2) 和 KTZ : **Kollidon**[®] 30(1 : 2) 配方溶解曲线下的总面积分别为 852 和 $177 \mu\text{g-hr/mL}$ 。这些 AUC 值是 Methocel[™] E50 所提供的 KTZ 过饱和浓缩物具有优于 **Kollidon**[®] 30 的较好稳定性的清楚指示。伊曲康唑 (ITZ) 的过饱和浓缩物会达到相同的结果。这是由于 Methocel[™] 上存在使 ITZ 在溶液中稳定的自由羟基 (氢连接位点) 而使 ITZ 和 Methocel[™] 之间比与 **Kollidon** 具有更强的分子间相互作用。因为 ITZ 也是弱碱,且分子上非常接近于 ITZ,该稳定机制可能是本研究调查的两个配方之间观察到过饱和度差别的原因。这些体外结果和体内对应结果的互相关联表示 KTZ 在肠胃中具有更大的过饱和度和,且因而 Methocel[™] E50 配方会达到高于 **Kollidon**[®] 30 配方的吸收。这些结果因而显示 TKC 对于改进利用难溶性药物进行口服药物治疗方面的潜在作用。

[0146] 通过 TKC 生产具有热不稳定的聚合物载体的固体分散体系。如以前所讨论的,TKC 具有在刚性到熔融的转变温度以下处理熔融态聚合物的能力。以上也讨论了,当热降解和 / 或熔体流动限制处理时, HME 处理要求使用添加剂的实质限制。因此,本研究的目标是证实,在不使用处理剂,诸如增塑剂或热润滑剂的情况下,使用 TKC 来生产 KTZ 和茚甲新 (IND)

在热不稳定的聚合物 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 中的无定形固体分散体系。这些组合物的成功生产表明 TKC 处理优于 HME 处理的实质利益。

[0147] 通过 TKC 处理具有不同药物:聚合物比例 (1 : 2) 和 (1 : 4) 的两批 KTZ : **EUDRAGIT**[®] L 100-55。排出混合器的材料的材质类似于以前所描述的样品,即橡胶类团聚块。测得的 KTZ : **EUDRAGIT**[®] L 100-55 (1 : 2) 和 (1 : 4) 批次的两种混合批次的表皮温度分别是 125°C 和 90°C。这些温度是重要的,因为它们低于 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 (127°C) 的 T_g 、低于 KTZ 的熔点 (151°C) 且低于 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 开始降解的温度 (~ 150°C (43))。如前所述,处理时间短 (~ 10 秒),且处理材料仅瞬间暴露于提高的温度。此外,用在本研究中的混合器的大小和处理性能限制了加在混合材料上的能量,结果,部分处理批次显示出明显的聚合物降解迹象。未来的研究将使用具有更灵活运转参数的较小规模机器,以便提供更精确地处理控制,从而使批次间的变化最小化。

[0148] 图 6 示出了经 TKC 处理的 KTZ : **EUDRAGIT**[®] L 100-55 的两种批次与未经处理的聚合物、药物:聚合物简单混合物和用于对照的散装 KTZ 的 DSC 温度记录图。KTZ : **EUDRAGIT**[®] L 100-55 (1 : 4) 批次的温度记录图表明通过 TKC 处理的配方中的 KTZ 完全呈无定形态,如在相应的简单混合物中所看到的,这通过晶型 KTZ 在大约 151°C 没有熔融吸热来表示。KTZ : **EUDRAGIT**[®] L 100-55 (1 : 2) 批次中检测到极少量的结晶 KTZ,这通过在与简单混合物中结晶 KTZ 的熔融事件相同的范围中发生的极弱和宽的吸热来表示。尽管检测到该批次的弱结晶性,但是当与相应的简单混合物比较时,该组合物的 KTZ 晶体显著下降。

[0149] 在 KTZ 熔点以下充分处理 KTZ : **EUDRAGIT**[®] L 100-55 的两种批次,TKC 处理仍能够将药物从其固有的结晶结构转化为无定形。此外,无需使用增塑剂或其他处理剂,就可以将 KTZ 分散在 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 中。以前,发现由于未增塑的 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 的温度限制和超熔融粘度,添加 20% 的柠檬酸三乙酯要求连续处理 ITZ : **EUDRAGIT**[®] L 100-55 (1 : 2) 配方。在固体分散体系中存在大量增塑剂的缺点是:其能降低体系的稳定性,并能改变药物释放分布。因此,在不使用处理剂的情况下,就生产无定形固体分散体系而言,TKC 由热不相容材料(高熔点的药物和热不稳定的聚合物)生产无定形组合物的能力表明 TKC 具有优于 HME 的大量优点。

[0150] 也通过 TKC 处理 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 中 IND 组合物来研究对不同药物分子的影响。IND 的熔点是 161°C,因此,通过热方法生产 IND 与 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 的无定形分散物也受到前述的聚合物降解问题的限制。与以前 KTZ 配方一样,处理药物和聚合物比例为 (1 : 4) 和 (1 : 2) 的两种 IND 批次。两种产品以淡黄色熔融团聚块排出混合器。IND : **EUDRAGIT**[®] L100-55 为 (1 : 4) 和 (1 : 2) 的批次的表皮温度分别是 60 和 140°C。

[0151] 图 7 示出了 IND : **EUDRAGIT**[®] L100-55 批次与未经处理的 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 聚合物、简单混合物和用于对照的散装 IND 的温度记录图。由该图可以看出,经 TKC 处理的两种批次含有基本上无定形的 IND。IND : **EUDRAGIT**[®] L100-55 (1 : 4) 批次似乎具有略多于 IND : **EUDRAGIT**[®] L100-55 (1 : 4) 批次的晶体药物含量,其在大约 161°C 时急剧熔融吸热是明显的。这可以归因于两种批次处理条件的差别;即 1 : 4 批次与 1 : 2

批次相比,有减小的 RPM(1600 对 1950) 和较低的表皮温度 (60°C 对 140°C)。然而,尽管在非常“冷”的条件下处理,但是通过 TKC 处理 IND: **EUDRAGIT**[®] L100-55 (1 : 4) 批次的药物基本保持无定形态。在两种情况中,材料的温度基本上低于 IND 的熔点,这表示 IND 在 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 中的无定形分散物可以在不使用处理剂的情况下,通过 TKC 在药物熔点以下来生产。

[0152] 此外,这两种 IND: **EUDRAGIT**[®] L100-55 批次观察到的弱结晶性归因于相对小的批次大小使用了大的混合器。要求在不降解 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 的情况下,精确控制来使聚合物为熔融态,使药物为无定形态。然而,对于大的混合器,这样的控制是不可能的,因而保守地处理该批次,以便不降解聚合物。混合器保守运转的结果是两种处理批次中的弱 IND 结晶性。

[0153] 总之,本研究结果表明 TKC 处理能够从热不相容材料,例如热不稳定的聚合物和高熔点药物形成无定形组合物。因为大部分难溶于水的药物具有高熔融温度,所以 TKC 处理应用于生产无定形固体分散体系将使配方更灵活,这是因为热不稳定的聚合物,诸如 **EUDRAGIT**[®] L 100-55 可以不需要处理剂而用作载体。此外,通过排除使用处理剂,诸如增塑剂和 / 或热润滑剂,TKC 处理能够用来生产更稳定的固体分散制剂以及具有不受添加剂影响的药物释放特征的制剂。因此,通过使熔融处理能够在载体和活性材料的熔点和玻璃化转变温度以下的温度进行,TKC 处理在制造固体分散体系技术中表现出长足的进步。

[0154] 实施例 2

[0155] 进一步研究表明,可以使用新型高能量制造技术——热动力学混合 (TKC) 在基本上降低处理时间的情况下来生产难溶于水的无定形固体药物分散物,该分散物与热熔挤出 (HME) 生产的组合物具有等效的性质。

[0156] 使用新型高能量制造方法来生产难溶于水的固体药物分散物——亲水性载体 (药物: 载体的比例为 1 : 2) 羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮中的伊曲康唑 (ITZ) 和灰黄霉素 (GRIS),并将其与由 HME 处理的相同配方进行比较。使用调制差示扫描量热仪 (mDSC) 和 X-射线衍射仪 (XRD) 来评估组合物的无定形性。通过添加相当于 10 倍平衡溶解度的药物来进行过饱和溶出测试,以评价过饱和程度和过饱和范围。通过在合适溶剂中溶解已知量的药物产品以及测量药物的浓度来进行效能测试。通过 HPLC 来分析化验和溶解的样品。

[0157] 基于 USP XXIX 设备 II 溶出检验,使用 VK 7010 溶出度仪 (Varian, Inc., Palo Alto, CA) 和 VK 8000 自动取样器 (Varian, Inc., Palo Alto, CA) 进行过饱和溶出测试。称取相当于具有 10x 0.1N HCl 介质平衡溶解度的量,并加到含有 900mL 0.1N HCl 介质的溶出杯中。在测试期间,5、10、15、30、45 和 60min 后,以不补足的方式从溶出杯移出 5mL 样品。样品立即过滤,以 1 : 1 的比例用流动相稀释,涡流混合并转入 1mL 的小瓶 (VWR International, West Chester, PA) 用于分析。

[0158] 在 293.4nm 波长下,使用由双 Waters 515 注射泵、Waters 717 自动取样器和 Waters 996 光电二极管阵列组成的 Waters (Waters Corporation, Milford, MA) 高效液相色谱 (HPLC) 系统分析灰黄霉素溶出样品。使用由 60 : 35 : 5 的水 : 乙腈 : 四氢呋喃组成的流动相和 Phenomenex Luna CN 100A, 250mm x 4.6mm (**Phenomenex**[®], Torrance, CA) HPLC 柱,在 1mL/min 等流速条件下运行该系统。使用 **Empower**[®] 5.0 版本软件收集并分

析数据。

[0159] 图 8 示出了通过 TKC 和通过 HME 制备的灰黄霉素 :PVP 过饱和溶出测试结果。组合物呈现比未经处理的药物更快的溶解速率。此外,TKC 处理的组合物呈现使介质过饱和的能力,为提高生物利用度提供了可能。

[0160] 使用 Philips 1710 型 X 射线衍射仪 (Philips Electronic Instruments Inc., Mahwah, NJ) 进行 pXRD 测试。将粉末样品放入带凹槽的平台 (channeledstage) 中,使用 0.05° 的 2θ 步长和 3s 的停留时间测量 5° 到 50° 的衍射分布。图 8 示出了经 TKC 和经 HME 处理的灰黄霉素 :PVP K30 的 pXRD 测试结果。也示出了粉末状混合物和灰黄霉素的结果,用于对照。

[0161] pXRD 测试用来评估材料的晶体结构。未经处理的灰黄霉素出现若干指示其结晶性的特征峰,该峰也存在于灰黄霉素和 PVP 的物理状态混合物中。在经 TKC 和 HME 处理的灰黄霉素和 PVP 的组合物中不存在这些峰,这表示以这两种形式处理的材料是无定形的。

[0162] 使用 2920DSC 型 TA 仪器 (New Castle, DE) 对灰黄霉素产品进行调制差示扫描量热测试,并使用 TA Universal Analysis 2000 软件进行分析。在铝波纹盘中精确称取 $15 \pm 2\text{mg}$ 样品。在 $40\text{mL}/\text{min}$ 流速氮气吹扫条件下,使用 0.5°C 的调制温度幅度和 40s 的调制周期,以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的上升速率从 5 至 275°C 进行测试。将无药物的组合物加热到玻璃化转变温度以上最少 50°C 。

[0163] 使用 mDSC 测试能够评价组合物的结晶性和玻璃转化。图 10 示出了 mDSC 测试结果。热流分布的考察显示灰黄霉素在 222°C 出现熔融吸热。通过对第一轮样品进行淬火冷却所形成的无定形组合物在 90°C 出现特征性灰黄霉素玻璃化转变。随后与再结晶和熔融相关的下游事件也可以在温度记录图中看出。PVP K30 组合物的热流分布以及灰黄霉素 :PVP K30 组合物的热流分布不出现熔融吸热,这证实了 pXRD 测试中看到的无定形结果。检查可逆热流分布以确定材料的玻璃化转变值。PVP K30 的玻璃化转变温度出现在 180°C ,而无定形灰黄霉素的玻璃化转变温度被证实在 90°C 。经 HME 和 TKC 处理的灰黄霉素 :PVP K30 组合物仅在大约 127°C - 130°C 出现单一玻璃化转变相,这表示两种组合物仅作为单相存在。

[0164] 因而,通过 TKC 制备固体分散物的处理时间低于一分钟,而相当的 HME 组合物需要十分钟以上的处理时间。通过 TKC 和 HME 生产的固体分散物的 XRD 测试在衍射图谱中未出现晶体峰,这表示为无定形组合物。所有组合物的 mDSC 测试表明不存在药物熔融吸热,这支持了药物产品的无定形性。此外,经 TKC 处理的组合物仅观察到单一玻璃化转变温度,这表示材料以分子水平分散。经 TKC 生产的 ITZ 和 GRIS 固体分散物也呈现出优异的产品性能,其值为理论值的 95.0% - 105.0% 。溶出测试结果显示无定形组合物较晶体药物相比具有显著高的溶解速率,这表示改进生物利用度的可能。

[0165] 因而,与通过 HME 生产的组合物相比,经 TKC 处理的材料具有相似的物理和化学性质,且显著缩短了处理时间。这些结果表明 TKC 是生产药学上可接受的固体分散物的切实有效的方法,该方法较传统的 HME 方法提供了更高的生产能力。

[0166] 实施例 3

[0167] 发明人也已经证实,伊曲康唑 (ITZ) 和 Eudragit® L 100-55 的固体分散物可以在没有增塑剂协助的情况下使用融化方法来生产,以达到与使用传统制备技术生产的材料相比更优异的固态特征。

[0168] 在本研究中,使用 TKC 生产 ITZ 和 **Eudragit®** L100-55 (1 : 2) 的固体分散物,并与通过热熔挤 (HME) 处理的相同配方相比较。HME 处理的材料在没有增塑剂协助的情况下不能生产。柠檬酸三乙酯 (TEC) 用作增塑剂,其为干聚合物的 20% w/w。调制差示扫描量热仪 (mDSC) 和 X 射线衍射仪 (XRD) 用来评估组合物的无定形性。基于 USP 方法 A 肠道测试,通过添加相当于 10 倍酸式相平衡溶解度的药物进行过饱和溶出测试,以评价过饱和的程度和范围。通过将已知量的药物产品溶解在合适的溶剂中来进行性能测试。通过 HPLC 分析性能和溶解样品。

[0169] 基于 USP XXIX 设备 II 溶出检验,使用 VK 7010 溶出度仪 (Varian, Inc., Palo Alto, CA) 和 VK 8000 自动取样器 (Varian, Inc., Palo Alto, CA) 进行过饱和溶出测试。称取相当于具有 10x 0.1N HCl 介质平衡溶解度的量,并加到含有 900mL 0.1N HCl 介质的溶出杯中。在测试期间,5、10、15、30、45 和 60min 后,以不补足的方式从溶出杯移出 5mL 样品。立即过滤样品,以 1 : 1 的比例用流动相稀释,涡流混合并转入 1mL 的小瓶 (VWR International, West Chester, PA) 用于分析。

[0170] 在 263nm 波长下,使用由双 Waters 515 注射泵、Waters 717 自动取样器和 Waters 996 光电二极管阵列组成的 Waters (Waters Corporation, Milford, MA) 高效液相色谱 (HPLC) 系统分析溶出样品。使用由 70 : 30 : 0.05 的乙腈 : 水 : 二乙醇胺组成的流动相和 Phenomenex Luna 5mem C 18(2)100A, 150mm x4.6mm (**Phenomenex®**, Torrance, CA) HPLC 柱,在 1mL/min 等流速条件下运行该系统。使用 **Empower®** 5.0 版本软件收集并分析数据。

[0171] 图 11 示出了溶出测试结果。通过 TKC 和 HME 生产的伊曲康唑 :HPMC 固体分散物显示极高的溶解速率,具有过饱和能力。此外,制造方法之间没有显著的区别。这表明通过 HME 或 TKC 生产的组合物在体内应该提供相当的生物利用度。

[0172] 使用 Philips 1710 型 X 射线衍射仪 (Philips Electronic Instruments Inc., Mahwah, NJ) 对通过 TKC 和 HME 处理的伊曲康唑 :HPMC E5 进行 XRD 测试。将粉末样品放入带凹槽的平台中,使用 0.05° 的 2θ 步长和 3s 的停留时间测量 5° 到 50° 的衍射分布。图 12 示出了 XRD 测试结果。XRD 测试用来评价材料的晶体结构。未经处理的伊曲康唑显示若干特征峰,表示其结晶性。这些峰在经 TKC 和 HME 处理的伊曲康唑和 HPMC 组合物中不出现,这表示以两种形式处理的材料是无定形的。

[0173] 使用 2920DSC 型 TA 仪器 (New Castle, DE) 对经 TKC 和经 HME 处理的伊曲康唑 :HPMC E5 进行调制差示扫描量热测试,并使用 TA UniversalAnalysis 2000 软件进行分析。在铝波纹盘中精确称取 15±2mg 样品。在 40mL/min 流速氮气吹扫的条件下,使用 0.5°C 的调制温度幅度和 40s 的调制周期,以 10°C /min 的上升速率从 5 至 215°C 进行测试。将无药物的组合物加热到玻璃化转变温度以上最少 50°C。结果如图 13 所示。

[0174] 考察热流分布用来评价组合物的结晶性。伊曲康唑在 171°C 处出现特征性熔融吸热,该特征性熔融吸热在无定形材料中不出现。此外,在所有经处理的组合物中不存在该熔融吸热,这支持了由 pXRD 分析观察到的无定形性。检查可逆热流分布以确定组合物的玻璃化转变温度。由 HME 和 TKC 生产的 ITZ :HPMC E5 组合物均显示大约 115°C 的玻璃化转变温度,这证实了药物以相等的水平地分散在组合物内。

[0175] 也测试了经 TKC 和 HME 处理的伊曲康唑 :L 100-55。基于 USP XXIX 方法 A 肠道

溶出测试,使用 VK 7010 溶出度仪 (Varian, Inc., Palo Alto, CA) 和 VK 8000 自动取样器 (Varian, Inc., Palo Alto, CA) 进行过饱和溶出测试。称取相当于具有 10x 0.1N HCl 介质平衡溶解度的量,并加到含有 750mL 0.1N HCl 介质的溶出杯中。两小时后,向溶出杯中添加 250mL 0.2M Na_3PO_4 溶液,以达到大约 6.8 的 pH 值。在测试期间,120、125、130、135、150、180 和 240min 后,以不补足方式从溶出杯移出 5mL 样品。立即过滤样品,以 1 : 1 的比例用流动相稀释,涡流混合并转入 1mL 的小瓶 (VWR International, West Chester, PA) 用于分析。

[0176] 在 263nm 波长下,使用由双 Waters 515 注射泵、Waters 717 自动取样器和 Waters 996 光电二极管阵列组成的 Waters (Waters Corporation, Milford, MA) 高效液相色谱 (HPLC) 系统分析灰黄霉素溶出样品。使用由 70 : 30 : 0.05 的乙腈 : 水 : 二乙醇胺组成的流动相和 Phenomenex Luna 5mem C 18(2)100A, 150mmx4.6mm (Phenomenex®, Torrance, CA) HPLC 柱,在 1mL/min 等流速条件下运行该系统。收集 0.1N HCl 介质中的样品并在测试期间分别注射 200mL 体积的中性介质。使用 Empower® 5.0 版本软件收集并分析数据。伊曲康唑 :L 100-55 样品的结果如图 14 所示。

[0177] 伊曲康唑是弱碱性药物,在酸性介质中较中性介质具有更高的溶解性,但其仍然是难溶于水的药物。以前的研究已经表明,pH 变化过饱和测试是评价体内组合物性能最典型的体外测试。过饱和溶出测试用来评价无定形组合物达到的过饱和溶解速率和强度。测试结果表明,两种组合物显示相似的全溶解分布,观察到 TKC 处理的材料有较长的 t_{max} 。尽管观察到 TKC 处理的材料具有稍慢的释放速率,但是也观察到较长时间、较大程度的过饱和,这表示该组合物可能提供高的生物利用度。这些性能的差别可能是由于 TKC 处理的材料中不含增塑剂。

[0178] 通过确定达到的最大浓度 (C_{max}) 和对数据进行对数变换来评估过饱和溶出分布可以计算沉淀率。转换数据的斜率与半衰期相关,计算出的较小的 k 值对应于较长的过饱和和半衰期。数据分析 (图 15) 结果表明,与 HME 生产的组合物相比较,TKC 生产的组合物产生较长半衰期的过饱和溶液 (131 分钟对 44 分钟),这归因于配方中不含增塑剂。该性能可能造成体内较高的生物利用度。

[0179] 使用 Philips 1710 型 X 射线衍射仪 (Philips Electronic Instruments Inc., Mahwah, NJ) 对 TKC 处理的伊曲康唑 :L 100-55 进行 XRD 测试。将粉末样品放入带凹槽的平台中,使用 0.05° 的 2θ 步长和 3s 的停留时间测量 5° 到 50° 的衍射分布。图 16 示出了结果。

[0180] XRD 测试用来评价材料的晶体结构。未经处理的伊曲康唑出现若干指示其结晶性的特征峰。在经 TKC 处理的伊曲康唑和 L 100-55 的组合物中不存在这些峰,这表示以这两种形式处理的材料是无定形的。

[0181] 对经 TKC 处理的伊曲康唑 :L100-55 进行调制差示扫描量热测试,并与经 HME 处理的添加有增塑剂 (TEC) 的伊曲康唑 :L100-55 进行比较。该测试在 2920DSC 型 TA 仪器 (New Castle, DE) 上执行,并使用 TA UniversalAnalysis 2000 软件来分析。在铝波纹盘中精确称取 $15 \pm 2\text{mg}$ 样品。在 40mL/min 流速氮气吹扫的条件下,使用 0.5°C 的调制温度幅度和 40s 的调制周期,以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的上升速率从 5 至 215°C 进行测试。无药物的组合物被加热到玻璃化转变温度以上最少 50°C 。结果如图 17。

[0182] 考察可逆热流分布可用来评估组合物的玻璃化转变温度。结果表明, L100-55 的玻璃化转变温度是 127°C, 与以前所公开的结果很好地吻合。20% w/w TEC 的增塑将温度减小至 63°C。经 HME 处理的含有 TEC 的组合物的玻璃化转变温度为 53°C, 而经 TKC 处理的没有增塑剂的组合物的玻璃化转变温度为 101°C。这种玻璃化转变温度的区别极有利于提供长期稳定的无定形组合物。

[0183] 该实施例表明, 使用 TKC 成功地生产了 ITZ :L100-55 的固体分散物, 观察到处理时间在一分钟以下, 性能在 $\pm 5\%$ 的目标值之内。经 TKC 处理的材料的 XRD 测试显示无定形分布, 这由 mDSC 分析中不存在晶型药物熔融吸热来证实。这结合所观察到的单一玻璃化转变显示了组合物的无定形固溶体性。使用 mDSC 确定玻璃化转变温度 (T_g)。使用 TKC 方法在没有增塑剂的情况下生产的组合物 T_g 值为 100.7°C, 而包含 TEC 的 HME 组合物产生 53.2 的 T_g 值。过饱和溶出试验表明, 体外达到的最大浓度之间没有显著的差别 (TKC : $15.4 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$, HME : $17.1 \pm 5.5 \mu\text{g/ml}$), 而 TKC 生产的组合物在中性介质中呈现显著下降的沉淀率。

[0184] 总之, 在没有增塑剂帮助的情况下, 经 TKC 处理的组合物呈现更高的 T_g 和下降的体外沉淀率, 这表示与使用传统处理技术相比较, TKC 处理可以提供高的固态性能并可能改进高级固体分散配方的生物利用度。

[0185] 实施例 4

[0186] 本研究调查了 TKC 制造过程中热不稳定 API 的稳定性。氢化可的松是已经显示在热药物处理过程中出现降解的药物。因为已知其他热药物处理技术可以产生氢化可的松组合物, 例如 Repka 等人 (44), 本研究的目的是检测是否 TKC 也可以产生具有热不稳定 API 的组合物。Repka 等人发现氢化可的松降解量与以 HME 处理的持续时间成比例。

[0187] 通过 TKC 制备氢化可的松药物组合物, 该组合物具有大约 160°C 的顶出温度, 且将其与未经处理的药物相比较, 以评价通过处理所诱发的降解产物的形成。通过 TKC 处理的氢化可的松配方如表 2 所示。

[0188] 表 2. 用于处理的热不稳定组合物的配方

[0189]

材料	% w/w
氢化可的松, USP (色谱纯化学品)	10
Kollidon VA 64 (BASF Corp.)	90

[0190] 使用 Phenomenex C18 柱和 1ml/min 的 65 : 35 甲醇 : 水流动相, 采用 HPLC 对经 TKC 处理的氢化可的松配方进行分析测试。确定降解产物, 并以该方法测得的它们的保留时间来表示。

[0191] 表 3 经 TKC 处理的材料的降解产物

[0192]

描述	氢化可的松, USP	经 TKC 处理的材料
杂质 -3.2	0.20%	0.20%
杂质 -3.9	0.26%	0.27%
杂质 -4.9	0.20%	0.20%
杂质 -5.5	0.62%	0.64%
降解产物 -7.8	ND	0.05%
杂质 -8.7	0.13%	0.10%

[0193] 分析测试结果显示, 只有微弱的降解发生, 这表示 TKC 处理在处理期间具有十分低的 API 降解。例如, 在杂质水平不变时, 7.8 分钟时仅可以检测到 0.05% 的氢化可的松降

解。该降解水平实际上低于报道降解产物的 ICH 指导原则 (45)。此外,质量平衡测试显示,TKC 处理的组合物有 100.6% 的理论性能,进一步显示了该方法在处理期间使 API 降解最小化的能力。该结果显示,例如由于较短的处理时间,当与 HME 比较时,TKC 在处理期间大大降低了 API 降解水平。如 Repka 等人所指出的,HME 导致显著的降解水平,产物性能在大约 70% 至几乎 94% 范围内变化。因而,TKC 产生较低的降解,这意味着组合物中较高比例的 API 和较高水平的产物性能。

[0194] 实施例 5

[0195] 本研究致力于混合改进的三元固体分散物。通过双螺杆熔融挤出生产的伊曲康唑、Eudragit® L 100-55 和卡波姆 974P 的多组分固体分散物已经显示会出现两种不连续的相,这是由于 L 100-55 主相和卡波姆主相的存在。伊曲康唑、Eudragit® L 100-55 和卡波姆 974P 的组合物通过双螺杆挤出和 TKC 来处理,该复合材料的固态特征由调制差示扫描量热仪 (mDSC) 来表征。以 1 : 2 的比例来处理伊曲康唑 : Eudragit® L 100-55 的组合物。含有卡波姆的组合物使用 20% 的卡波姆聚合物来生产。对于通过双螺杆热熔融挤出处理的组合物,20% 的 TEC 用作增塑剂。

[0196] 通过称取大约 15mg 的样品,并以 10°C /min 的上升速率和 0.5°C 的幅度从 5°C 加热至 215°C 来进行测试。图 18 示出通过 TKC 和 HME 处理的卡波姆 974P、伊曲康唑 : L 100-55 复合材料和通过 TKC 和 HME 处理的伊曲康唑 : Eudragit® L 100-55 :卡波姆 974P 复合材料的总热熔流分布。结果显示,当与双螺杆热熔融挤出相比较时,经 TKC 处理的伊曲康唑 : Eudragit® L 100-55 :卡波姆 974P 复合材料起始弛豫温度显著不同。图 19 示出了这些组合物的可逆热流分布。如图 19 所示,经 TKC 处理的伊曲康唑 : Eudragit® L 100-55 :卡波姆 974P 配方出现单相,而经双螺杆热熔融挤出生产的组合物出现两个不连续的相,其对应于 Eudragit® L 100-55 主相和卡波姆 974P 主相。

[0197] 本研究显示,与 HME 相比较,TKC 使 API 与药学上可接受的赋形剂更密切地混合。因而,当 HME 产生具有两个或多个玻璃化转变温度的组合物时,TKC 使用相同的 API 和赋形剂的组合能够产生具有单一玻璃化转变温度的组合物。TKC 也能够调节包括各种 API 和赋形剂 (包含已知组合物的混合物) 的组合物的释放性质和稳定性。这样 TKC 处理的组合物与第一组合物的较低的两个或多个玻璃化转变温度相比,将具有较高的单一玻璃化转变温度。这将产生更稳定的组合物,该组合物可能具有较长的保存期。因而,保存期短的药物组合物可以通过 TKC 来处理,这会形成改进的稳定性和保存期。

[0198] 实施例 6

[0199] 本实施例涉及用于纳米限域的功能性添加剂的应用。基于聚合物基质的纳米复合材料提供改进药物组合物性质的能力,例如影响材料弛豫、玻璃化转变温度、稳定性、药物释放速率、水分吸收等。为了研究该潜在应用,将 Aerosil R972、疏水性气相二氧化硅结合到由 TKC 制备的伊曲康唑和 Eudragit® L 100-55 的药物组合物中,并且与不含气相二氧化硅的组合物相比较。通过 mDSC 评价这些组合物,以评估玻璃化转变的改变。通过称取大约 15mg 的样品,并以 10°C /min 的上升速率和 0.5°C 的幅度从 5°C 加热至 215°C 来进行测试。图 20 示出总热熔流分布,结果显示,与不含 Aerosil R972 的组合物相比较,含有 Aerosil R972 的组合物显示出较弱的弛豫事件。含有 Aerosil R972 的组合物也具有可见的玻璃化

转变事件。图 21 示出可逆热熔分布,其清楚地示出在玻璃化转变事件中温度略微下降。这些结果与 Paul 和 Robeson 文献综述中所描述的结果相一致 (46),该文献综述讨论了由于限域效应物理性质发生改变。

[0200] 本发明因而将 TKC 确立为生产药物固体分散体系的新型和改进的技术。作为无溶剂、高效和可调的制备方法,TKC 拥有许多使 HME 成为优选药物制备方法的特征。对于在热稳定性聚合物载体中生产无定形固体分散体系,本发明证实两种方法之间十分相似。然而,TKC 独特的性质,即非常短的处理时间、低的处理温度和无流熔融处理,将 TKC 区分为优于 HME 的技术,尤其是在处理热不稳定的材料以及高 T_g/T_m / 熔融粘度材料中。通过在不使用处理剂的情况下,成功地在热不稳定的聚合物中生产无定形高熔点药物组合物,本发明证实了 TKC 是值得考虑的先进的固体分散物制造技术。尽管本发明致力于使用 TKC 生产无定形固体分散体系,但是相信 TKC、TKM 和它们中的各种变形对制药有许多多样性应用。

[0201] 预期说明书中讨论的任何实施方案可以采用任何本发明的 API、赋形剂、载体方法、试剂盒、试剂或组合物来实施,反之亦然。此外,本发明的组合物也可以用来实现本发明的方法。

[0202] 要理解的是,本文所述的具体实施方案是通过阐释而不是限制本发明的方法来展示的。本发明的主要特征可以在不脱离本发明范围的情况下用于各种实施方案中。本领域技术人员将认识到,或者仅仅利用常规的实验能够确定,本文所述的具体步骤的许多等同物。这样的等同物被认为是在本发明的范围内,且被权利要求所涵盖。

[0203] 本说明书中提到的所有出版物和专利申请显示了本发明所涉及领域的技术人员的水平。所有的出版物和专利申请均引入本文作为参考,其引入的程度如同各个独立的出版物或专利申请具体并独立地被指明引入作为参考。

[0204] 词语“一个 (a)”或“一个 (an)”当与权利要求和 / 或说明书中的术语“包含”结合使用时,可以指“一个”,但其也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多个”的意思相一致。在权利要求中所使用的术语“或者”是指“和 / 或”,除非明确指明仅仅是指供选择物,或供选择物为相互排斥的,尽管公开内容支持仅仅指供选择物及“和 / 或”的定义。在整个本申请中,术语“大约”用来说明这样的值,其包括装置和用来测定所述值的方法误差的固有变化,或者研究对象之间存在的变化。

[0205] 如在本说明书和权利要求书中所使用的,词语“包含 (comprising)”(以及任何形式的“包含 (comprising)”,如“包含 (comprise)”和“包含 (comprises)”),“具有 (having)”(以及任何形式的“具有 (having)”,如“具有 (have)”和“具有 (has)”),“包括 (including)”(以及任何形式的“包括 (including)”,如“包括 (includes)”和“包括 (include)”)或“含有 (containing)”(以及任何形式的“含有 (containing)”,如“含有 (contains)”和“含有 (contain)”)是包括的或开放式的,且不排除额外的,未述及的元素或方法步骤。

[0206] 本文所使用的术语“或其组合”是指在该术语之前所列举项目的全部排列和组合。例如,“A、B、C 或其组合”意在包括 A、B、C、AB、AC、BC 或 ABC 中的至少一种,并且如果在特定的上下文中顺序是重要的,那么还包括 BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC 或 CAB。继续这个例子,明显包括的是包含一种或多种项目或术语重复的组合,如 BB、AAA、MB、BBC、AAABCCCC、CBBAAB、CABABB 等等。本领域技术人员将理解的是,通常对任何组合中的项目或术语的数

目没有限制,除非另外从上下文中明显可见的。

[0207] 根据本发明的公开内容,无需过度的实验就可以制备和实施本文所公开和要求保护的全部组合物和 / 或方法。尽管已就优选的实施方案描述了本发明的组合物和方法,但是对于本领域技术人员来说明显的是,在不脱离本发明的概念、精神和范围的情况下,可以改变本文所述的组合物和 / 或方法以及方法的步骤或方法的步骤的顺序。所有这样类似的对本领域技术人员而言明显的取代和修饰被认为是在所附的权利要求限定的本发明的精神、范围和概念内。

[0208] 参考文献

[0209] 1. Lipinski, C. A. Avoiding investment in doomed drugs, is poor solubility an industry wide problem? *Current Drug Discovery* 2001 ;17-9.

[0210] 2. Lipinski, C. A. , Lombardo, F. , Dominy, B. W. , Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1997 ; 23(1-3) :3-25.

[0211] 3. Lipinski, C. A. Poor Aqueous Solubility—an Industry Wide Problem in Drug Delivery. *American Pharmaceutical Review* 2002 ;5 :82-5.

[0212] 4. Serajuddin, A. T. M. Solid Dispersions of Poorly Water-Soluble Drugs ; Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999 ;88(10) :1058-66.

[0213] 5. Noyes, A. A. , Whitney, W. R. The rate of dissolution of solid substances in their own solutions. *Journal of the American Chemical Society* 1897 ;19 :930-4.

[0214] 6. Sinswat, P. , Gao, X. , Yacaman, M. J. , Williams Iii, R. O. , Johnston, K. P. Stabilizer choice for rapid dissolving high potency itraconazole particles formed by evaporative precipitation into aqueous solution. *International Journal of Pharmaceutics* 2005 ;302(1-2) :113-24.

[0215] 7. Brittain, H. G. , Grant, D. J. W. Effects of Polymorphism and Solid-State Solvation on Solubility and Dissolution Rate. In : Brittain, H. G. , ed. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Boca Raton, FL : Informa Health Care ; 1999 :279-330.

[0216] 8. Chowdary, K. P. R. , Babu, K. V. V. S. Dissolution, bioavailability and ulcerogenic studies on solid dispersions of indomethacin in water-soluble cellulose polymers. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1994 ; 20(5) :799-813.

[0217] 9. Chen, X. , Young, T. J. , Sarkari, M. , Williams, L, Robert O. , Johnston, K. P. Preparation of cyclosporine A nanoparticles by evaporative precipitation into aqueous solution. *International Journal of Pharmaceutics* 2002 ;242(1-2) : 3-14.

[0218] 10. Sekikawa, H. , Arita, T. , Nakano, M. Dissolution behaviors and gastrointestinal absorption of phenytoin in phenytoin-polyvinylpyrrolidone

oprecipitate. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 1978 ;26 :118-26.

[0219] 11. Jung, J. -Y. , Yoo, S. D. , Lee, S. -H. , Kim, K. -H. , Yoon, D. -S. , Lee, K. -H. Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique. International Journal of Pharmaceutics 1999 ;187(2) :209-18.

[0220] 12. Rogers, T. L. , Johnston, K. P. , Williams III, R. O. Solution-Based Particle Formation of Pharmaceutical Powders by Supercritical or Compressed Fluid CO₂ and Cryogenic Spray-Freezing Technologies. Drug Development and Industrial Pharmacy 2001 ;27(10) :1003-15.

[0221] 13. Hu, J. , Johnston, K. P. , Williams III, R. O. Nanoparticle Engineering Processes for Enhancing the Dissolution Rates of Poorly Water Soluble Drugs. Drug Development and Industrial Pharmacy 2004 ;30(3) :233-45.

[0222] 14. Leuner, C, Dressman, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2000 ;50(1) :47-60.

[0223] 15. Breitenbach, J. Melt extrusion :from process to drug delivery technology. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2002 ;54(2) :107-17.

[0224] 16. Goldberg, A. H. , Gibaldi, M. , Kanig, J. L. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II. Experimental evaluation of eutectic mixture :urea-acetaminophen system. Journal of Pharmaceutical Sciences 1966 ;55 :482-7.

[0225] 17. Goldberg, A. H. , Gibaldi, M. , Kanig, J. L. , Mayersohn, M. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid dispersion in eutectic mixtures IV. Chloramphenicol-urea system. Journal of Pharmaceutical Sciences 1966 ;55 :581-3.

[0226] 18. Chiou, W. L. , Riegelman, S. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin. Journal of Pharmaceutical Sciences 1969 ;58 :1505-9.

[0227] 19. Summers, M. P. , Enever, R. P. Preparation and properties of solid dispersion system containing citric acid and primidone. Journal of Pharmaceutical Sciences 1976 ;65 :1613-161.

[0228] 20. Goldberg, A. H. , Gibaldi, M. , Kanig, J. L. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I. Theoretical considerations and discussion of the literature. Journal of Pharmaceutical Sciences 1965 ;54 :1145-8.

[0229] 21. Repka, M. , Koleng, J. , Zhang, F. , McGinity, J. W. Hot-Melt Extrusion Technology. In :Swarbrick, J. , Boylan, J. , eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2nd ed. New York :Marcel Dekker, Inc ;2002.

[0230] 22. Aitken-Nichol, C, Zhang, F. , McGinity, J. W. Hot Melt Extrusion of Acrylic

Films. *Pharmaceutical Research* 1996 ;13(5) :804-8.

[0231] 23. Zhang, F., McGinity, J.W. Properties of Sustained-Release Tablets Prepared by Hot-Melt Extrusion. *Pharmaceutical Development and Technology* 1999 ;4(2) :241-50.

[0232] 24. Zhang, F., McGinity, J.W. Properties of Hot-Melt Extruded Theophylline Tablets Containing Poly(Vinyl Acetate). *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000 ;26(9) :931-42.

[0233] 25. Repka, M.A., McGinity, J.W. Hot-melt extruded films for transmucosal & transdermal drug delivery applications. *Drug Delivery Technology* 2004 ;4(7) :40, 2, 4-7.

[0234] 26. Rambali, B., Verreck, G., Baert, L., Massart, D.L. Itraconazole Formulation Studies of the Melt-Extrusion Process with Mixture Design. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2003 ;29(6) :641-52.

[0235] 27. Hulsmann, S., Backensfeld, T., Keitel, S., Bodmeier, R. Melt extrusion-an alternative method for enhancing the dissolution rate of 17[beta]-estradiol hemihydrate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2000 ;49(3) :237-42.

[0236] 28. de Brabander, C., Vervaet, C., Remon, J.P. Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion. *Journal of Controlled Release* 2003 ;89(2) :235-47.

[0237] 29. Crowley, M.M., Fredersdorf, A., Schroeder, B., Kucera, S., Prodduturi, S., Repka, M.A., McGinity, J.W. The influence of guaifenesin and ketoprofen on the properties of hot-melt extruded polyethylene oxide films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2004 ;22(5) :409-18.

[0238] 30. Six, K., Leuner, C., Dressman, J., Verreck, G., Peeters, J., Bleton, N., Augustijns, P., Kinget, R., Van den Mooter, G. Thermal Properties of Hot-Stage Extrudates of Itraconazole and Eudragit E100. Phase separation and polymorphism. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2002 ;68(2) :591-601.

[0239] 31. Six, K., Verreck, G., Peeters, J., Brewster, M.E., Van den Mooter, G. Increased physical stability and improved dissolution properties of itraconazole, a class II drug, by solid dispersions that combine fast- and slow-dissolving polymers. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2004 ;93(1) :124-31.

[0240] 32. Verreck, G., Six, K., Van den Mooter, G., Baert, L., Peeters, J., Brewster, M.E. Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion-part I. *International Journal of Pharmaceutics* 2003 ;251(1-2) :165-74.

[0241] 33. Forster, A., Hempenstall, J., Tucker, L., Rades, T. Selection of

excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis. *International Journal of Pharmaceutics* 2001 ;226(1-2) :147-61.

[0242] 34. Breitenbach, J. Melt extrusion can bring new benefits to HIV therapy : the example of Kaletra tablets. *American Journal of Drug Delivery* 2006 ;4(2) :61-4.

[0243] 35. Top 200 Drugs for 2006 by Sales. *Drugs.com*, 2007. (Accessed August 6, 2007, 2007, at www.drugs.com/top200.html.)

[0244] 36. Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H., Osterwald, H. Hot spin mixing—a new technology to manufacture solid dispersions. Part 1 : Testosterone. *Pharmazie* 1995 ;50(3) :225-6. 37. Hamaura, T., Newton, M. N. Interaction between Water and Poly(vinylpyrrolidone) Containing Polyethylene Glycol. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999 ;88(11) :1228-33.

[0245] 38. Park, B. D., Balatinecz, J. J. A comparison of compounding processes for wood-fiber/thermoplastic composites. *Polymer Composites* 1997 ;18(3) :425-31.

[0246] 39. Gopakumar, T., Page, D. J. Y. S. Compounding of nanocomposites by thermokinetic mixing. *Journal of Applied Polymer Science* 2005 ;96(5) :1557-63.

[0247] 40. Gopakumar, T., Page, D. J. Y. S. Polypropylene/graphite nanocomposites by thermo-kinetic mixing. *Polymer Engineering and Science* 2004 ;44(6) :1162-9.

[0248] 41. Six, K., Berghmans, H., Leuner, C., Dressman, J., Van Werde, K., Mullens, J., Benoist, L., Thimon, M., Meublat, L., Verreck, G., Peeters, J., Brewster, M., Van den Mooter, G. Characterization of Solid Dispersions of Itraconazole and Hydroxypropylmethylcellulose Prepared by Melt Extrusion, Part II. *Pharmaceutical Research* 2003 ;20(7) :1047-54.

[0249] 42. Glomme, A., Marz, J., Dressman, J. Comparison of a miniaturized shake-flask solubility method with automated potentiometric acid/base titrations and calculated solubilities. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005 ;94(1) :1-16. 43. Petereit, H.-U., Weisbrod, W. Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1999 ;47(1) :15-25.

[0250] 44. Repka, A., Gerding, T., Repka, S., McGinity, J. Influence of plasticizers and drugs on the physical-mechanical properties of hydroxypropylcellulose films prepared by hot melt extrusion. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1999 ;25(5) :625-33.

[0251] 45. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Impurities in New Drug Products Q3B(R2) ; Current Step 4 version, dated June 2, 2006.

[0252] 46. Paul, D. R., Robeson, L. M. Polymer nanotechnology : Nanocomposites. *Polymer* 2008 ;49 :3187-3204.

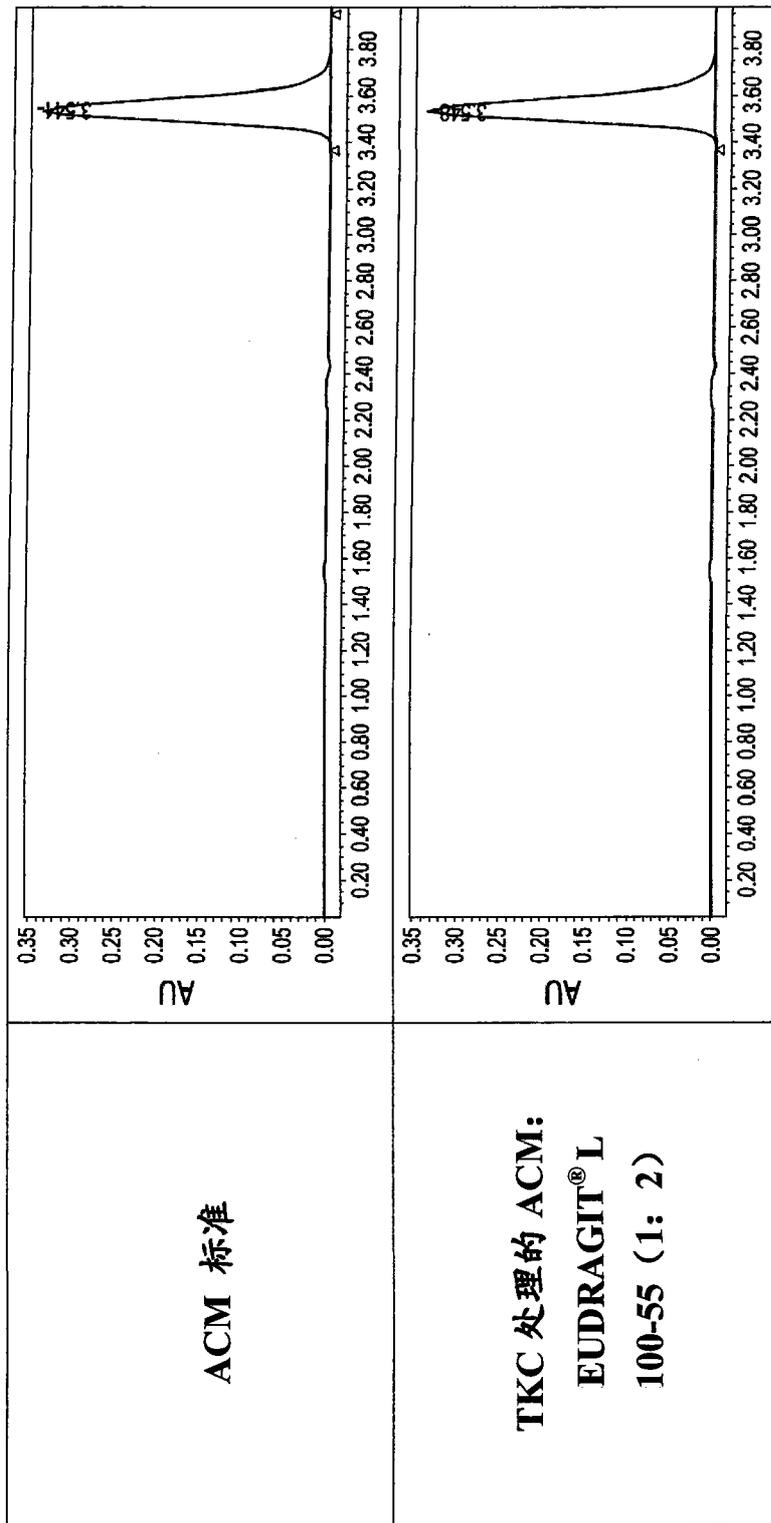


图 1

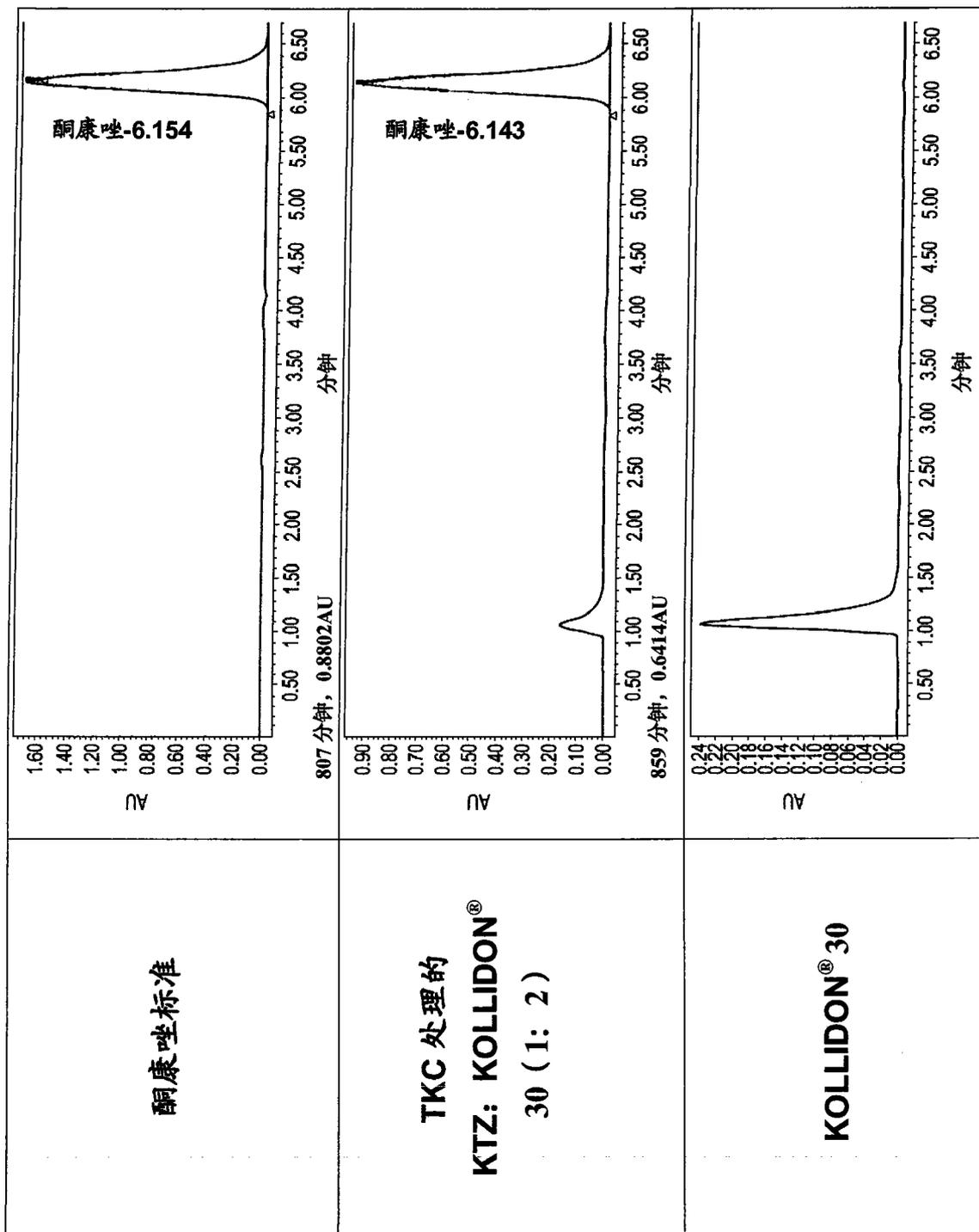


图 2

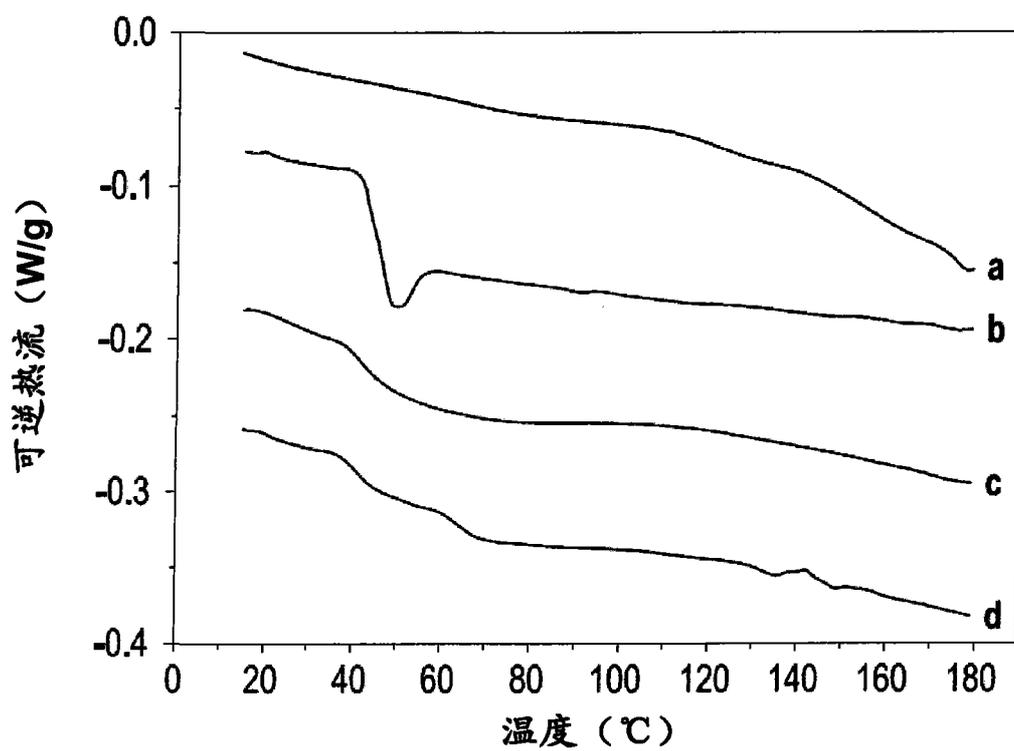


图 3

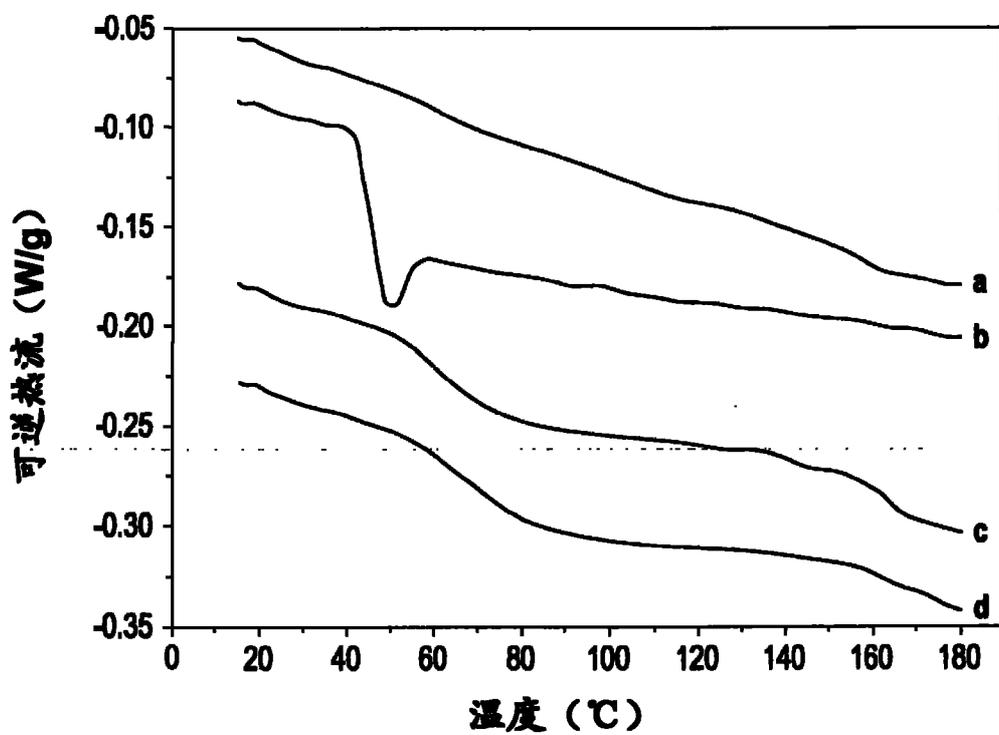


图 4

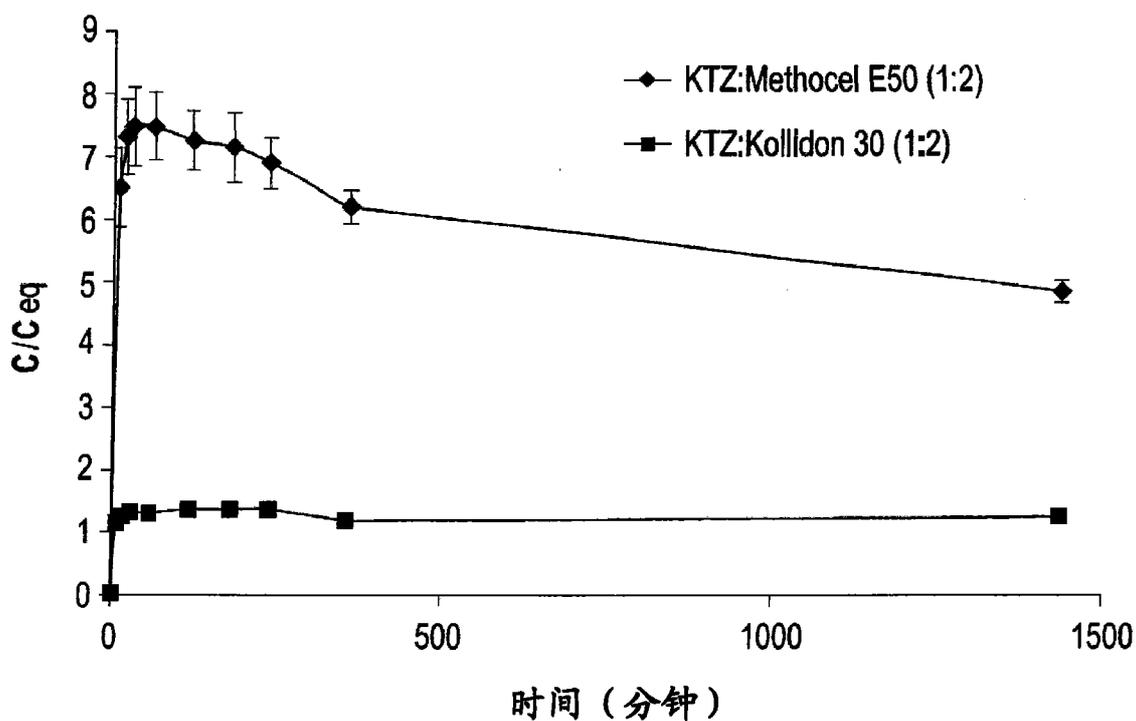


图 5

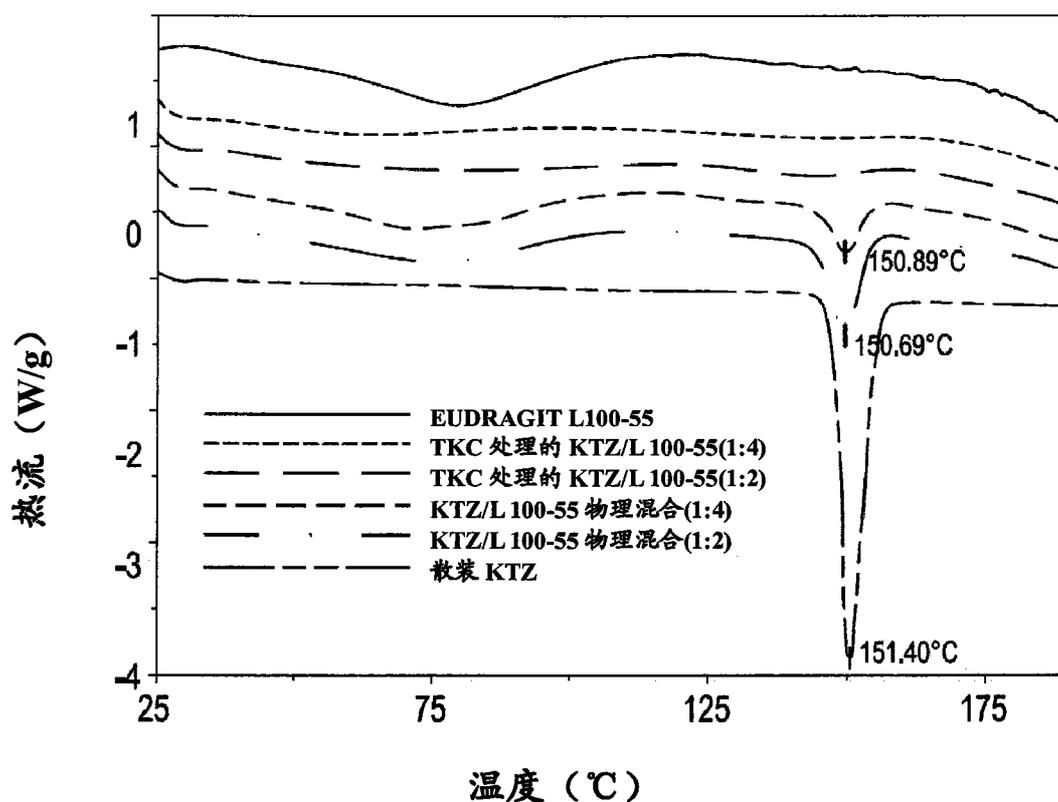


图 6

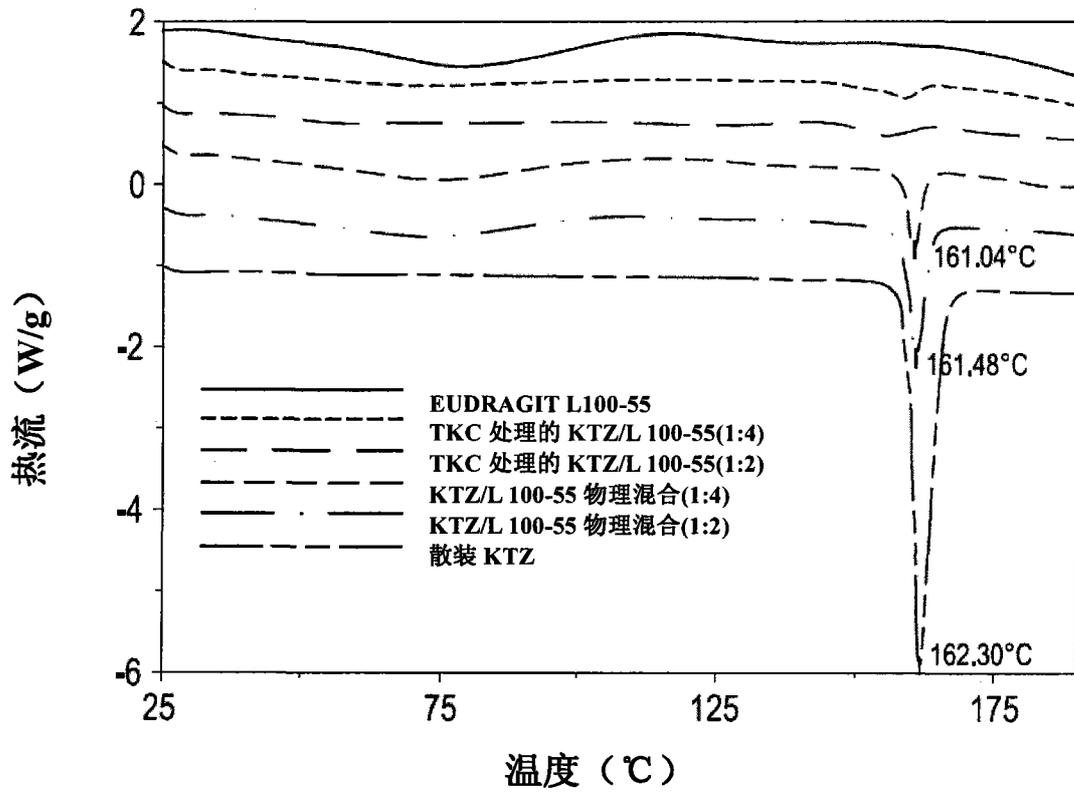


图 7

溶解结果---灰黄霉素

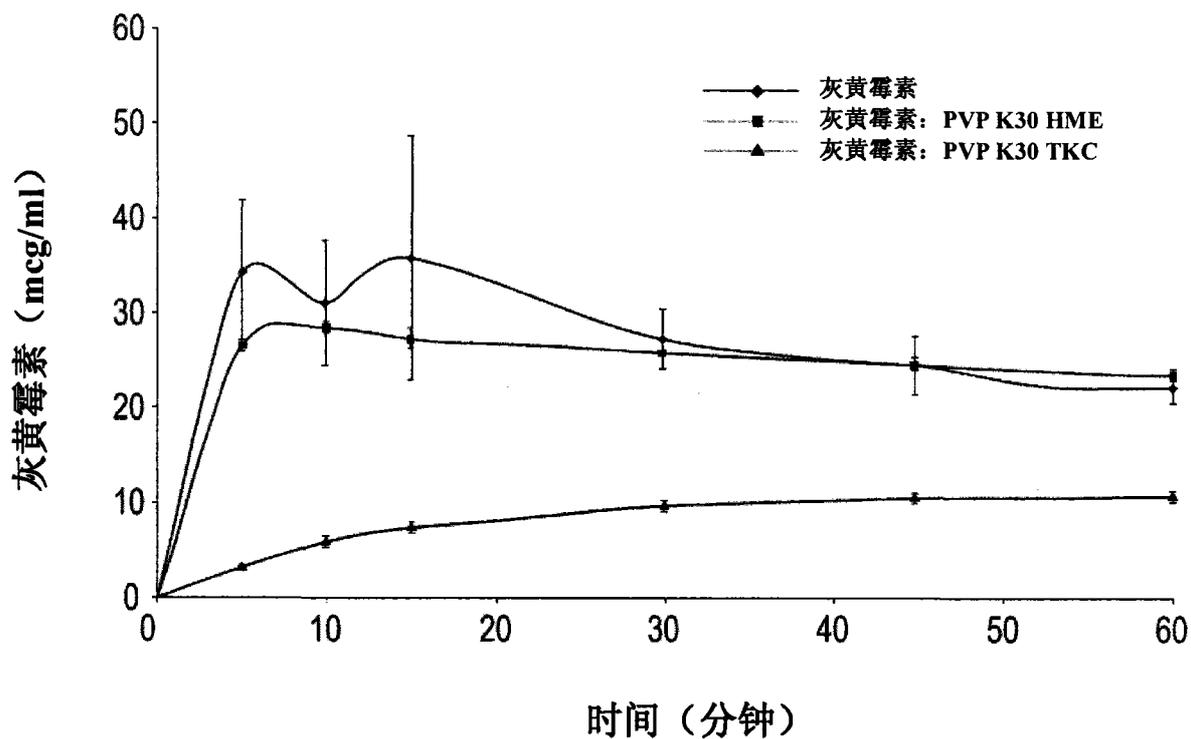


图 8

pXRD-灰黄霉素

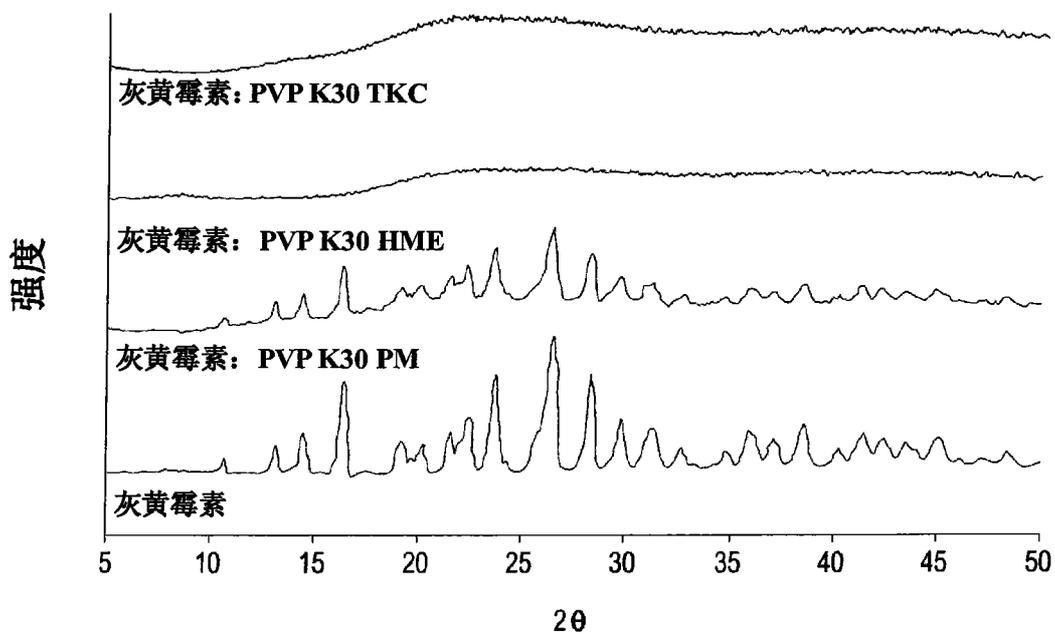


图 9

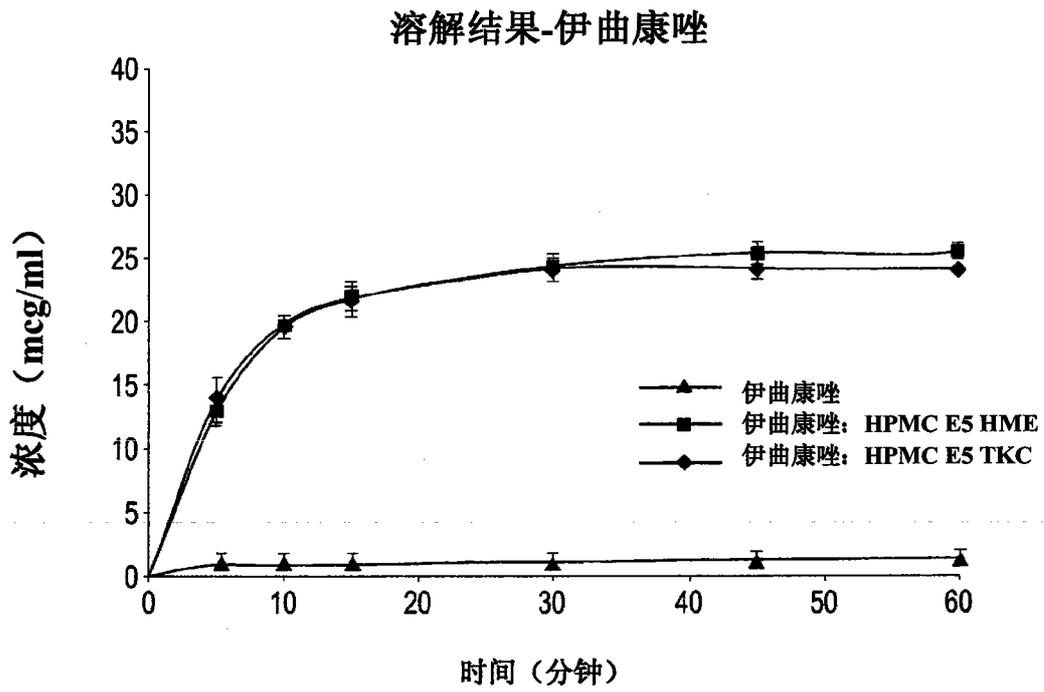


图 11

mDSC 结果-灰黄霉素

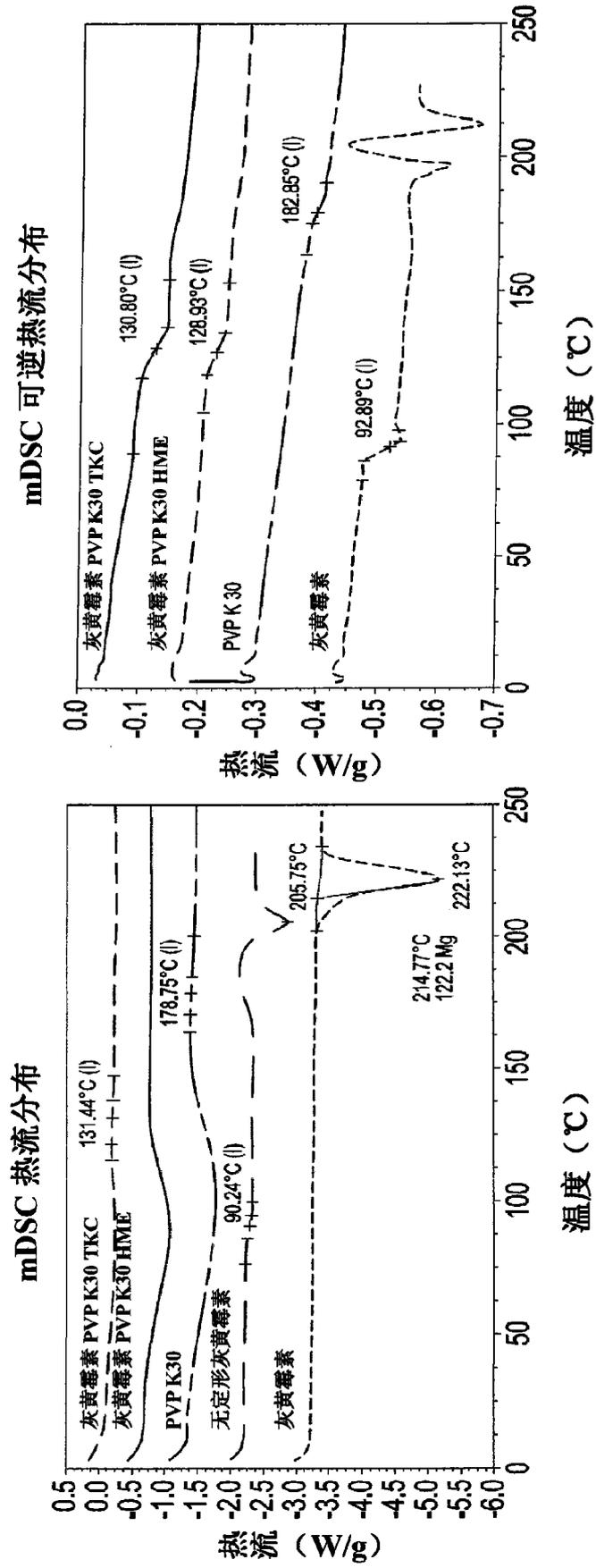


图 10

pXRD 结果-伊曲康唑

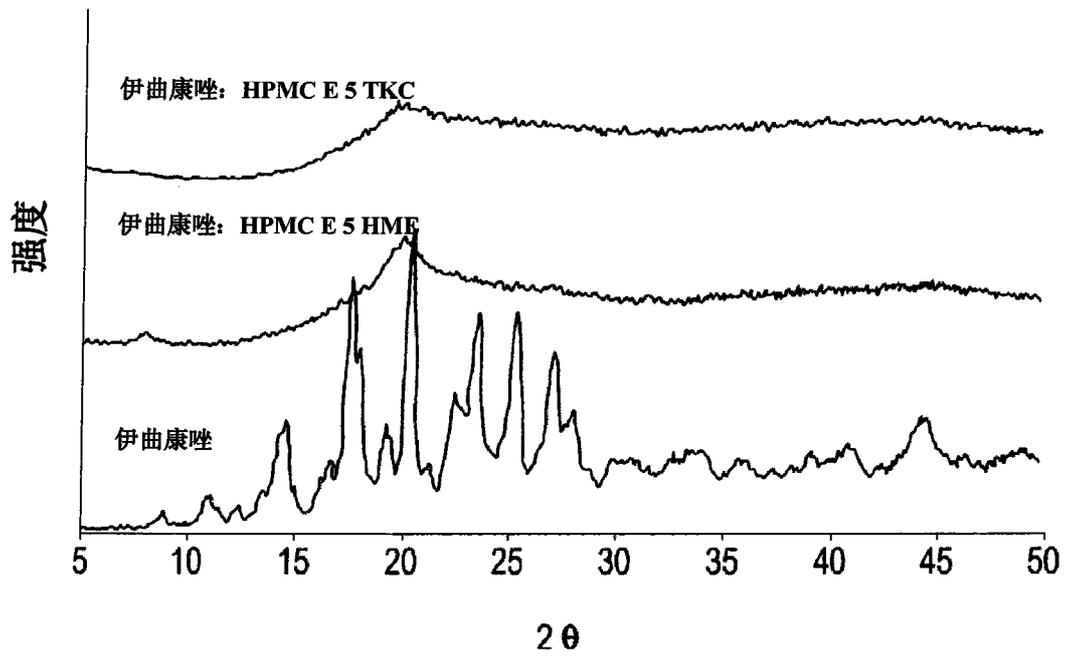


图 12

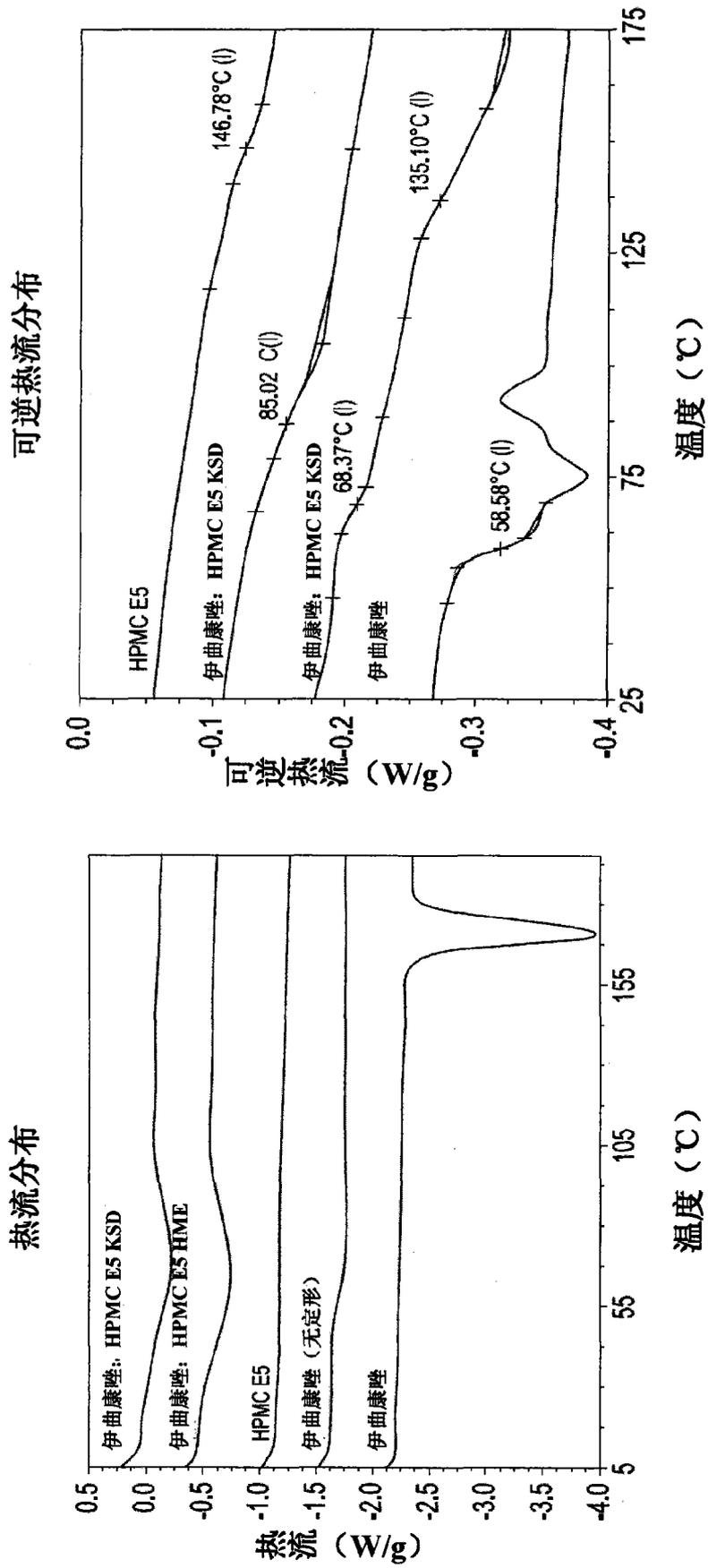


图 13

溶解结果-伊曲康唑: L100-55

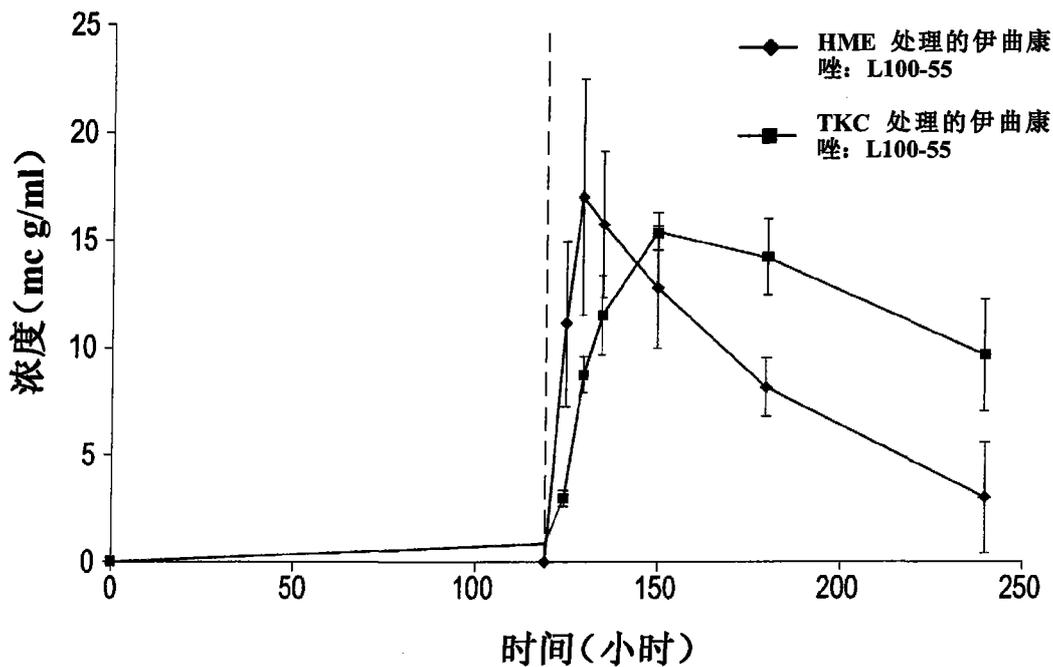


图 14

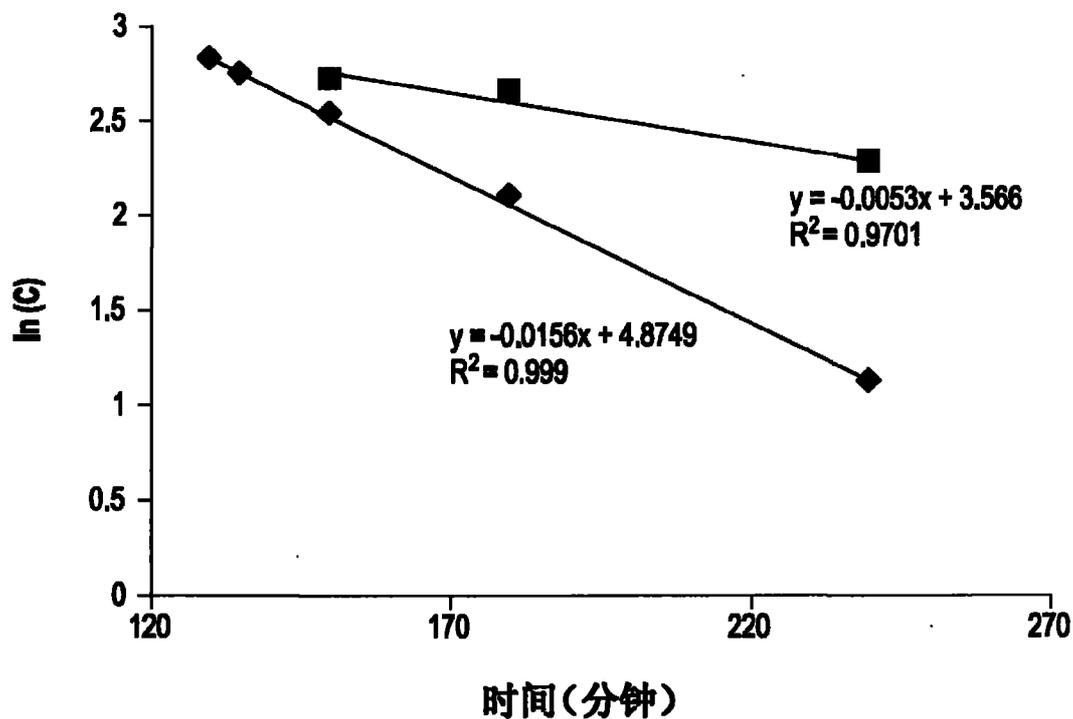


图 15

pXRD 结果-伊曲康唑:L100-55

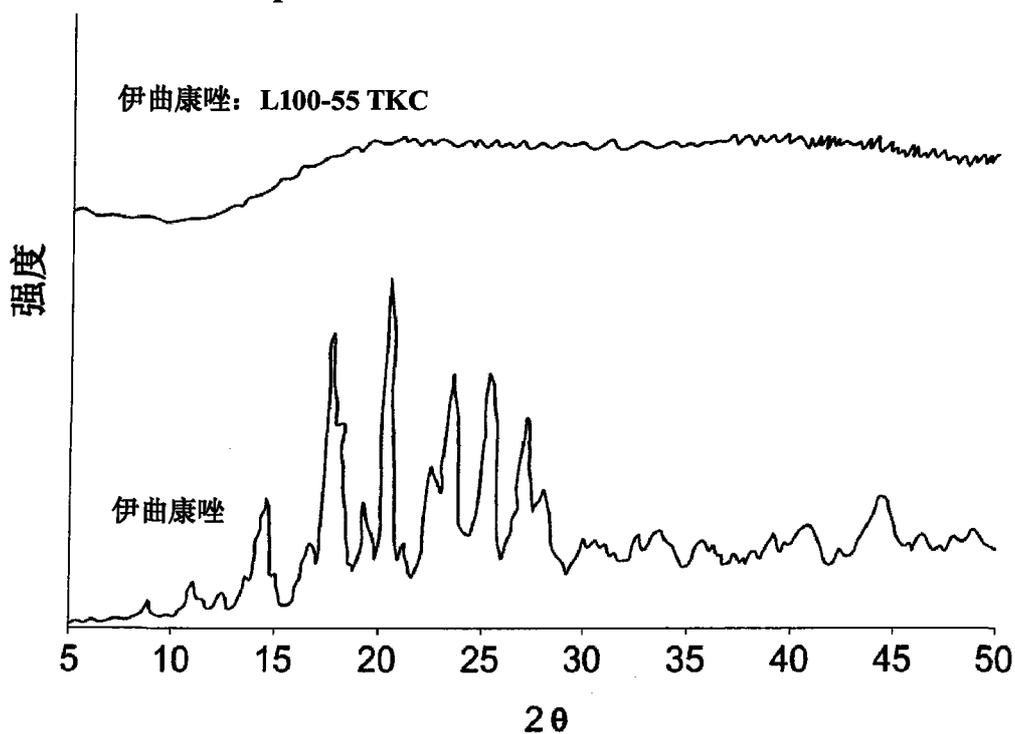


图 16

mDSC 结果-伊曲康唑:L100-55

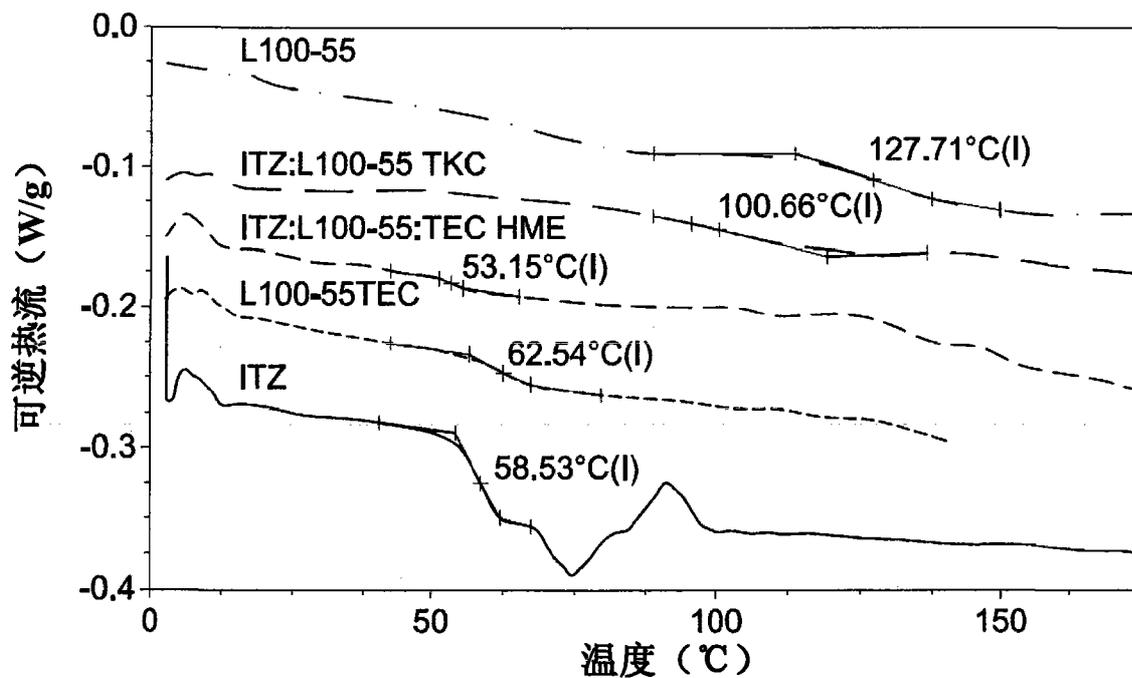


图 17

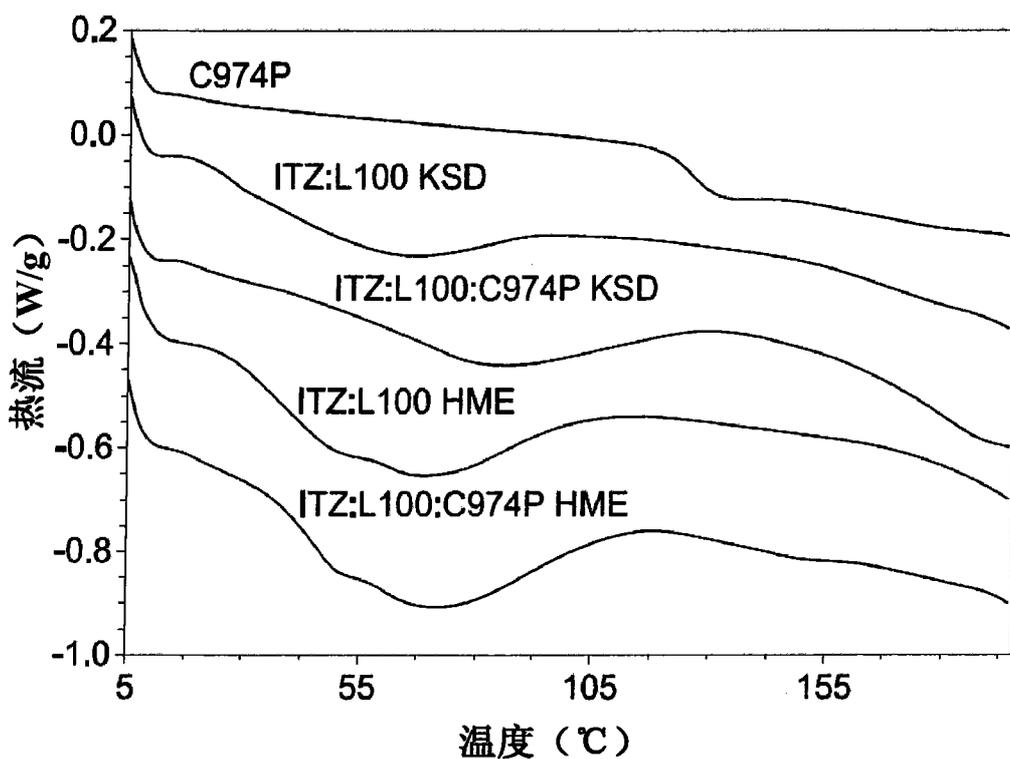


图 18

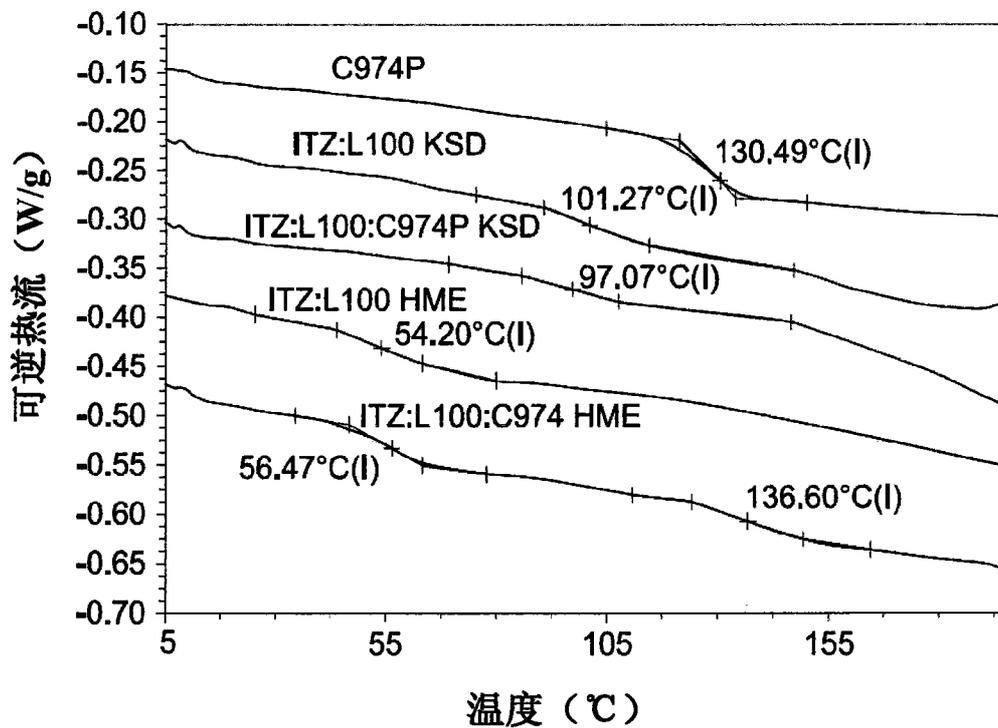


图 19

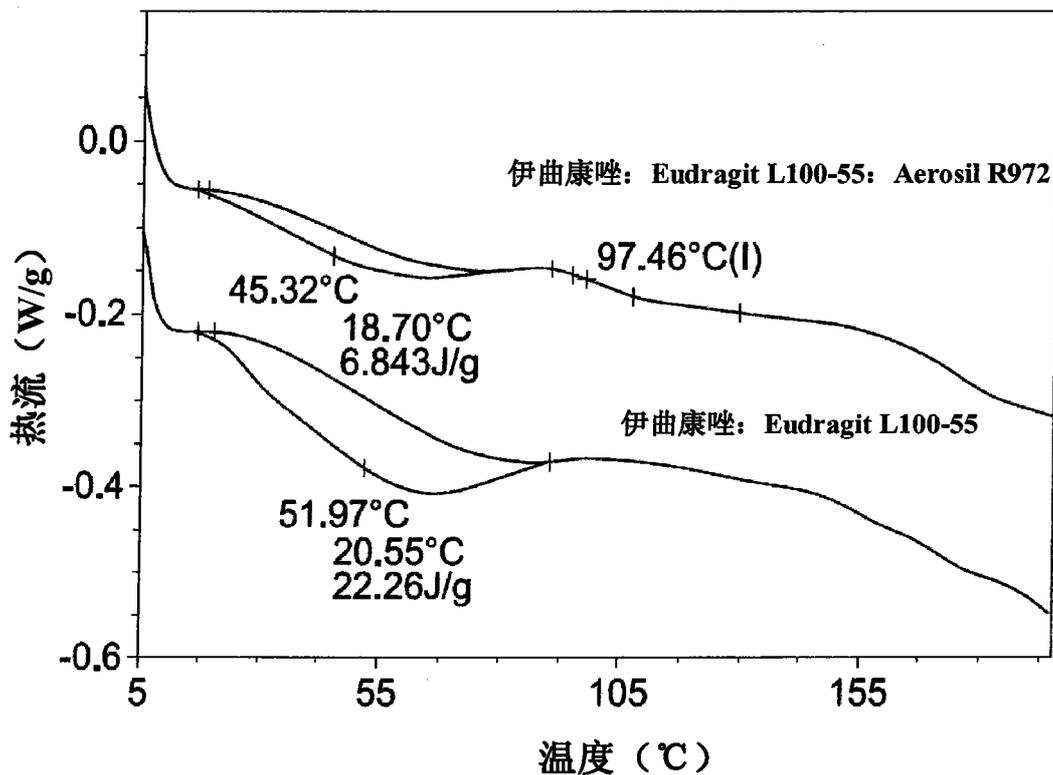


图 20

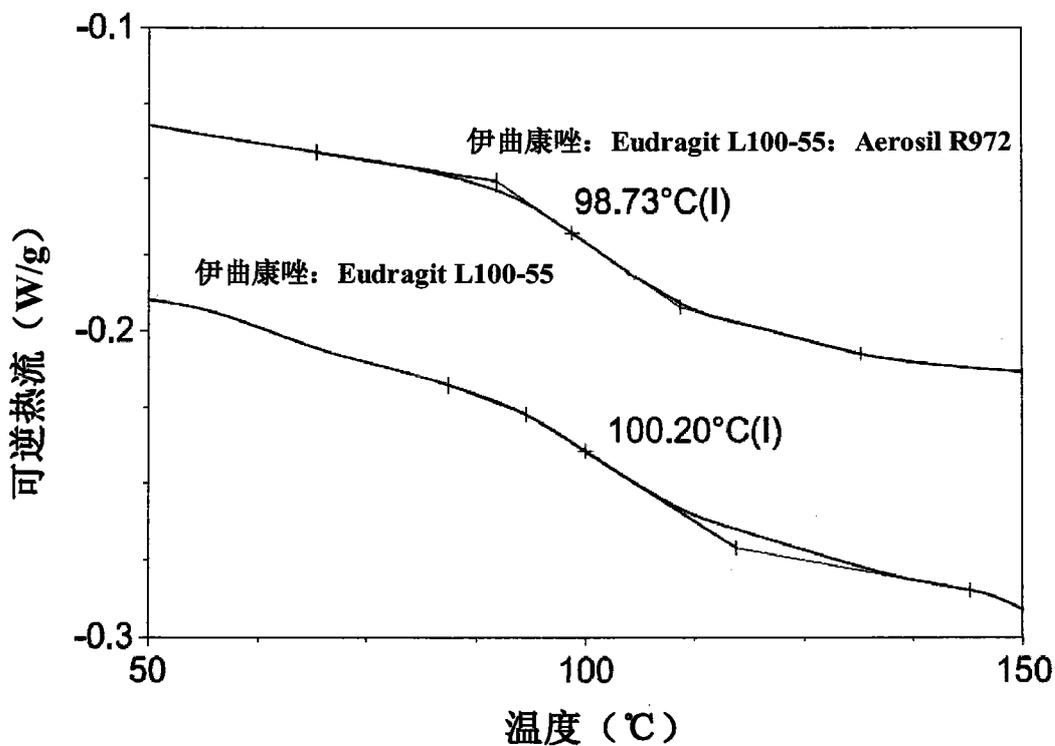


图 21