



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115803017 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 14

(21) 申请号 202180043490.1

(22) 申请日 2021.06.17

(30) 优先权数据

63/040,780 2020.06.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/037830 2021.06.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/257832 EN 2021.12.23

(71) 申请人 凯瑞康宁生物工程有限公司

地址 开曼群岛大开曼

(72) 发明人 向家宁 萨米·卡拉博尼

威廉·W·向

丹尼尔·M·卡纳法克斯

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 11204

专利代理师 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

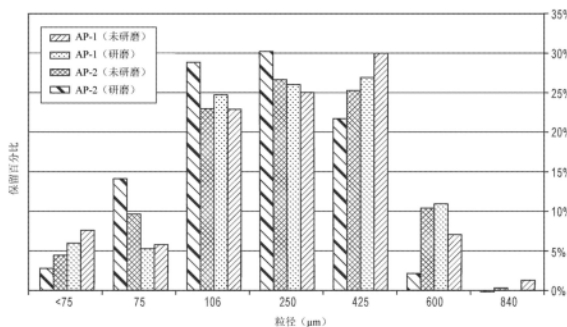
权利要求书5页 说明书29页 附图28页

(54) 发明名称

水溶性活性药物成分的药物造粒物

(57) 摘要

本文公开具有颗粒的造粒物,所述颗粒具有高负载的活性药物成分。活性药物成分具有高水溶性。所述颗粒具有窄粒径分布及平滑外表面。



1. 一种包含多个颗粒的造粒物,其中
所述颗粒包含大于95wt%的活性药物成分(API),其中wt%是基于所述造粒物的总重量;及
所述活性药物成分包含大于100mg/mL的水溶性。
2. 根据权利要求1所述的造粒物,其中所述活性药物成分的特征在于粒径分布以低于30 μ m的D90为特征。
3. 根据权利要求1至2中任一权利要求所述的造粒物,其中所述活性药物成分的特征在于比表面积为200m²/kg至1200m²/kg,其中所述比表面积使用激光衍射来测定。
4. 根据权利要求1至3中任一权利要求所述的造粒物,其中所述活性药物成分的特征在于堆积密度为0.1g/mL至0.4g/mL,其中所述堆积密度根据USP 616,方法I来测定。
5. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的造粒物,其中所述活性药物成分具有0.15g/mL至0.35g/mL的堆积密度,其中所述堆积密度使用USP 616,方法I来测定。
6. 根据权利要求1至5中任一权利要求所述的造粒物,其中所述活性药物成分具有100mg/mL至1,000mg/mL的水溶性。
7. 根据权利要求1至6中任一权利要求所述的造粒物,其中所述颗粒包含96wt%至99.5wt%的所述活性药物成分,其中wt%是基于所述颗粒的总重量。
8. 根据权利要求1至7中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物的特征在于粒径分布(PSD)以150 μ m至500 μ m的D50为特征,其中所述粒径分布通过激光衍射或通过筛分析来测定。
9. 根据权利要求1至7中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物的特征在于粒径分布D50为200 μ m至400 μ m,其中所述粒径分布通过激光衍射或通过筛分析来测定。
10. 根据权利要求1至7中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物的特征在于:
粒径分布D10为50 μ m至250 μ m;及
粒径分布D90为400 μ m至750 μ m,
其中所述粒径分布通过激光衍射或通过筛分析来测定。
11. 根据权利要求1至7中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物的特征在于:
粒径分布D10为80 μ m至120 μ m;及
粒径分布D90为510 μ m至650 μ m,
其中所述粒径分布通过激光衍射或通过筛分析来测定。
12. 根据权利要求1至11中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物具有0.50g/mL至1.20g/mL的堆积密度,其中堆积密度根据USP 616,方法I来测定。
13. 根据权利要求1至12中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物具有0.40g/mL至0.80g/mL的堆积密度,其中堆积密度根据USP 616,方法I来测定。
14. 根据权利要求1至13中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物的特征在于干燥失重(LOD)为0.05wt%至1.5wt%,其中wt%是基于干燥后所述造粒物的重量。
15. 根据权利要求1至13中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物的特征在于干燥失重(LOD)为0.2wt%至1.2wt%,其中wt%是基于干燥后所述造粒物的重量。
16. 根据权利要求1至15中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物的特征在于脆度小于2wt%,其中wt%是基于所述造粒物的总重量,且所述脆度根据实例中所描述的方法

使用摇筛机来测定。

17. 根据权利要求1至15中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物的特征在于脆度小于1.10wt%,其中wt%是基于所述造粒物的总重量,且所述脆度根据实例中所描述的方法使用摇筛机来测定。

18. 根据权利要求1至15中任一权利要求所述的造粒物,其中所述造粒物的特征在于脆度小于1.02wt%,其中wt%是基于所述造粒物的总重量,且所述脆度根据实例中所描述的方法使用摇筛机来测定。

19. 根据权利要求1至18中任一权利要求所述的造粒物,其中所述颗粒的特征在于球形度为0.90至1.00,其中球形度通过动态图像分析来测定。

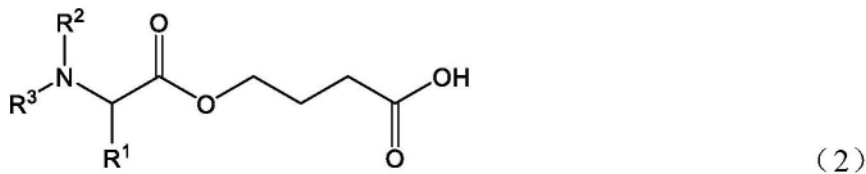
20. 根据权利要求1至19中任一权利要求所述的造粒物,其中所述颗粒的特征在于如图9B-9E中大体上展示的表面粗糙度。

21. 根据权利要求1至19中任一权利要求所述的造粒物,其中所述颗粒的特征在于如图19-20中大体上展示的表面粗糙度。

22. 根据权利要求1至21中任一权利要求所述的造粒物,其中所述活性药物成分包含 γ -羟基丁酸或其药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求1至21中任一权利要求所述的造粒物,其中所述活性药物成分包含 γ -羟基丁酸的衍生物或其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求1至21中任一权利要求所述的造粒物,其中所述活性药物成分包含式(2)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中,

R^1 选自氢及 C_{1-6} 烷基;及

R^2 及 R^3 中的每一者独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基及 C_{3-6} 环烷氧基羰基。

25. 根据权利要求1至21中任一权利要求所述的造粒物,其中所述活性药物成分选自:

4-(((叔丁氧基羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

4-(甘氨酸基)氧基)丁酸;

4-(D-缬氨酸基)氧基)丁酸;

4-(L-丙氨酸基)氧基)丁酸;

4-((乙氧羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

4-(((异丙氧基羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

4-(((环己氧基)羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

4-((乙氧羰基)-D-缬氨酸基)氧基)丁酸;

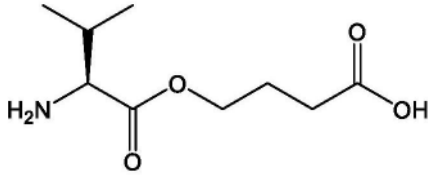
4-(L-缬氨酸基)氧基)丁酸;

前述任一者的药学上可接受的盐;及

前述任一者的组合。

26. 根据权利要求1至21中任一权利要求所述的造粒物,其中所述活性药物成分是4-

(L-缬氨酰基)氧基)丁酸(2a)或其药学上可接受的盐:



(2a)。

27. 根据权利要求1至26中任一权利要求所述的造粒物,其中所述颗粒进一步包含:
粘合剂;及
抗静电剂。

28. 根据权利要求27所述的造粒物,其中所述颗粒包含不超过2wt%的所述粘合剂,其中wt%是基于所述颗粒的总重量。

29. 根据权利要求27至28中任一权利要求所述的造粒物,其中所述颗粒包含不超过1.5wt%的所述抗静电剂,其中wt%是基于所述颗粒的总重量。

30. 根据权利要求27至29中任一权利要求所述的造粒物,其中所述颗粒包含:
98wt%至99wt%的所述活性药物成分;
0.25wt%至0.75wt%的所述粘合剂;及
0.5wt%至1.5wt%的所述抗静电剂,
其中wt%是基于所述颗粒的总重量。

31. 根据权利要求27至29中任一权利要求所述的造粒物,其中所述颗粒包含:
大于98.5wt%的所述活性药物成分;
小于或等于0.5wt%的所述粘合剂;及
小于或等于1.0wt%的所述抗静电剂,
其中wt%是基于所述颗粒的总重量。

32. 根据权利要求27至31中任一权利要求所述的造粒物,其中所述粘合剂包含羟丙基纤维素。

33. 根据权利要求32所述的造粒物,其中所述羟丙基纤维素包含以10 μ m至35 μ m的D10、45 μ m至90 μ m的D50及100 μ m至300 μ m的D90为特征的粒径分布。

34. 根据权利要求32至33中任一权利要求所述的造粒物,其中所述羟丙基纤维素包含50,000道尔顿至110,000道尔顿的重均分子量。

35. 根据权利要求32至34中任一权利要求所述的造粒物,其中所述羟丙基纤维素包含300mPa \times sec至600mPa \times sec的粘度,如使用布洛克菲尔德粘度计(Brookfield viscometer)在25 $^{\circ}$ C下测定的。

36. 根据权利要求30至35中任一权利要求所述的造粒物,其中所述抗静电剂包含亲水性气相二氧化硅。

37. 根据权利要求36所述的造粒物,其中基于点燃材料,所述亲水性气相二氧化硅具有大于99.8%的SiO₂含量。

38. 根据权利要求36至37中任一权利要求所述的造粒物,其中所述亲水性气相二氧化硅具有175m²/g至225m²/g的比表面积(BET)。

39. 根据权利要求36至37中任一权利要求所述的造粒物,其中所述亲水性气相二氧化硅在4%水性分散液中具有3.7至4.5的pH值。

40. 根据权利要求36至37中任一权利要求所述的造粒物,其中所述亲水性气相二氧化硅具有小于1.5wt%的LOD。

41. 根据权利要求36至37中任一权利要求所述的造粒物,其中所述亲水性气相二氧化硅具有30g/L至70g/L的振实密度。

42. 根据权利要求1至41中任一权利要求所述的造粒物,其中所述颗粒包含包衣。

43. 根据权利要求42所述的造粒物,其中所述颗粒包含1wt%至10wt%的所述包衣,其中wt%是基于所述颗粒的总重量。

44. 根据权利要求42至43中任一权利要求所述的造粒物,其中所述包衣包含密封包衣、控制释放包衣或其组合。

45. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至44中任一权利要求所述的造粒物。

46. 根据权利要求45所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含口服制剂。

47. 根据权利要求45至46中任一权利要求所述的药物组合物,其中所述口服制剂包含口服混悬剂。

48. 根据权利要求45至47中任一权利要求所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含立即释放制剂。

49. 根据权利要求45至48中任一权利要求所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含控制释放制剂。

50. 一种用于制备根据权利要求1至44中任一权利要求所述的造粒物的方法,其包含:

将所述活性药物成分、粘合剂及抗静电剂组合以形成干燥混合物;

将所述干燥混合物湿式造粒以得到湿润造粒物;

将所述湿润造粒物湿式块化以得到湿润的块状造粒物;及

将所述湿润的块状造粒物干燥以得到所述造粒物。

51. 根据权利要求50所述的方法,其中将所述干燥混合物湿式造粒包含湿式造粒5分钟至10分钟。

52. 根据权利要求50至51中任一权利要求所述的方法,其中湿式造粒包含添加总共5wt%至20wt%的水,其中wt%是基于所述活性药物成分的总重量。

53. 根据权利要求50至52中任一权利要求所述的方法,其中在湿式造粒期间,所述湿润造粒物的温度为20°C至25°C的温度。

54. 根据权利要求50至53中任一权利要求所述的方法,其中将所述湿润造粒物湿式块化包含湿式块化30分钟至60分钟。

55. 根据权利要求50至54中任一权利要求所述的方法,其中所述方法包含在干燥步骤之前重复湿式造粒步骤及湿式块化步骤一次或多次。

56. 根据权利要求50至55中任一权利要求所述的方法,其中所述方法包含在干燥步骤之前重复湿式造粒步骤及湿式块化步骤一次或多次,直至所述造粒物的比密度不显著增加。

57. 根据权利要求50至56中任一权利要求所述的方法,其中湿式造粒包含:

在800rpm至900rpm的混合器速度及3200rpm至4000rpm的切碎机速度下将所述干燥混合物造粒5分钟至15分钟;

以0.0025wt%/min至0.0075wt%/min的速率添加水,其中wt%是基于所述干燥混合物

的总重量;及

在湿式造粒期间将所述湿润造粒物的温度保持在20℃至25℃的温度。

58. 根据权利要求50至57中任一权利要求所述的方法,其中湿式造粒包含:

在850rpm的混合器速度及3600rpm的切碎机速度下造粒5分钟至60分钟;

以0.005wt%/min的速率添加水,其中wt%是基于所述混合物的总重量;及

将所述湿润造粒物的温度保持在20℃至25℃。

59. 根据权利要求50至58中任一权利要求所述的方法,其中湿式块化包含:

在550rpm的混合器速度及1,500rpm至2,100rpm的切碎机速度下湿式块化30分钟至60分钟;及

将所述湿润造粒物的温度保持在15℃至25℃的温度。

60. 根据权利要求50至58中任一权利要求所述的方法,其中湿式块化包含:

在500rpm至600rpm的混合器速度及1800rpm的切碎机速度下湿式块化30分钟至60分钟;及

将所述湿润造粒物的温度保持在20℃至25℃。

61. 根据权利要求50至58中任一权利要求所述的方法,其中所述粘合剂包含羟丙基纤维素。

62. 根据权利要求50至58中任一权利要求所述的方法,其中所述抗静电剂包含亲水性气相二氧化硅。

63. 根据权利要求50至58中任一权利要求所述的方法,其中所述混合物包含:

大于95wt%的所述活性药物成分;

大于0.25wt%的粘合剂;及

大于0.5wt%的抗静电剂,其中wt%是基于所述混合物的总重量。

64. 根据权利要求50至58中任一权利要求所述的方法,其中所述混合物包含:

98wt%至99wt%的所述活性药物成分;

0.25wt%至0.75wt%的粘合剂;及

0.5wt%至1.5wt%的抗静电剂,

其中wt%是基于所述混合物的总重量。

65. 根据权利要求50至58中任一权利要求所述的方法,其中所述混合物包含:

98.2wt%至98.8wt%的所述活性药物成分;

0.3wt%至0.7wt%的粘合剂;及

0.8wt%至1.2wt%的抗静电剂,

其中wt%是基于所述混合物的总重量。

66. 根据权利要求50至65中任一权利要求所述的方法,其中在干燥之后,所述湿润造粒物包含0.025wt%至0.075wt%的水,其中wt%是基于所述湿润造粒物的总重量。

67. 根据权利要求50至66中任一权利要求所述的方法,其中在干燥之后,所述湿润造粒物包含0.05wt%的水,其中wt%是基于所述湿润造粒物的总重量。

水溶性活性药物成分的药物造粒物

[0001] 本申请案根据35 U.S.C. §119 (e) 要求保护2020年6月18日申请的美国临时申请案第63/040,780号的优先权,其以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0002] 本发明涉及药物造粒物,其含有具有高负载的活性药物成分的颗粒,所述活性药物成分的特征在于高水溶性。颗粒具有窄粒径分布及平滑外表面。

背景技术

[0003] 在某些治疗方法中,必须施用高剂量的活性药物成分。为了最小化在这些治疗中施用患者的药物制剂的量,需要药物组合物含有高含量的活性药物成分且将药物赋形剂的量最小化。

[0004] 口服控制释放剂型可含有涂有包衣的颗粒,包衣提供所需的胃肠道释放曲线。为了有助于实现所需口服控制释放特征曲线,口服控制释放剂型可包含造粒物,造粒物包含具有控制释放包衣的颗粒。

[0005] 为了提高口服药物悬浮液的适口性,含有活性药物成分的粒子的尺寸需要小于500 μm 。

[0006] 需要具有高堆积密度的活性药物成分(API)、粒径小于500 μm 且具有适于包衣的表面的药物造粒物。

发明内容

[0007] 根据本发明,造粒物包含多个颗粒,其中颗粒包含大于95wt%的活性药物成分(API),其中wt%是基于造粒物的总重量;且活性药物成分包含大于100mg/mL的水溶性。

[0008] 根据本发明,药物组合物包含根据本发明的造粒物。

[0009] 根据本发明,用于制备根据本发明的造粒物的方法包含:将活性药物成分、粘合剂及抗静电剂组合以形成干燥混合物;对所述干燥混合物进行湿式造粒以提供湿润造粒物;对所述湿润造粒物进行湿式块化以得到湿润的块状造粒物;及将所述湿润的块状造粒物干燥以得到造粒物。

附图说明

[0010] 熟习所属领域者将理解,本文所述的图式仅为达成说明的目的。图式并不打算限制本发明的范围。

[0011] 图1A展示使用不同湿式块化时间制备的药物造粒物(1)的粒径分布。

[0012] 图1B及1C展示药物造粒物(1)在两种不同放大率下的SEM图像。

[0013] 图2A展示使用不同湿式块化时间制备的药物造粒物(2)的粒径分布。

[0014] 图2B及2C展示药物造粒物(2)在两种不同放大率下的SEM图像。

[0015] 图3A展示使用不同湿式块化时间制备的药物造粒物(3)的粒径分布。

- [0016] 图3B及3C展示药物造粒物(3)在两种不同放大率下的SEM图像。
- [0017] 图4A展示使用不同湿式块化时间制备的药物造粒物(4)的粒径分布。
- [0018] 图4B及4C展示药物造粒物(4)在两种不同放大率下的SEM图像。
- [0019] 图5A展示使用不同湿式块化时间制备的药物造粒物(5)的粒径分布。
- [0020] 图5B及5C展示药物造粒物(5)在两种不同放大率下的SEM图像。
- [0021] 图6A展示使用不同湿式块化时间制备的药物造粒物(6)的粒径分布。
- [0022] 图6B及6C展示药物造粒物(6)在两种不同放大率下的SEM图像。
- [0023] 图7A展示使用不同湿式块化时间制备的药物造粒物(7)的粒径分布。
- [0024] 图7B及7C展示药物造粒物(7)在两种不同放大率下的SEM图像。
- [0025] 图8A展示使用不同湿式块化时间制备的药物造粒物(8)的粒径分布。
- [0026] 图8B及8C展示药物造粒物(8)在两种不同放大率下的SEM图像。
- [0027] 图9A展示使用不同湿式块化时间制备的药物造粒物(9)的粒径分布。
- [0028] 图9A-9E展示药物造粒物(9)在两种不同放大率下的SEM图像。
- [0029] 图9F展示用于形成药物造粒物(9)的粒子的粒径分布。
- [0030] 图10A及10B展示在喷射研磨之前及之后的活性药物成分粒径分布。
- [0031] 图11是概述实例1-9的造粒物及湿式块化加工条件的图表。
- [0032] 图12是概述实例1-9的造粒物的特性的图表。
- [0033] 图13展示实例13的结晶态活性药物成分在700X放大率下的SEM图像。
- [0034] 图14展示实例13的结晶态活性药物成分在喷射研磨后在700X放大率下的SEM图像。
- [0035] 图15展示实例13中所描述的结晶态活性药物成分的粒径分布。
- [0036] 图16展示实例13中所描述的活性药物成分在喷射研磨后的粒径分布。
- [0037] 图17展示如实例13中所描述而制备的颗粒在100X放大率下的SEM图像。
- [0038] 图18展示如实例13中所描述而制备的颗粒在240X放大率下的SEM图像。

具体实施方式

[0039] 出于以下详细描述的目的,应理解,除非明确相反地指定,否则由本发明提供的实施例可采用各种替代性变化形式及步骤顺序。此外,除在任何操作实例中或以其它方式指示以外,说明书及权利要求书中用于表示例如成分的数量数的所有数值应理解为在所有情况下由术语“约”修饰。因此,除非相反地指示,否则以下说明及随附权利要求书中所阐述的数值参数为近似值,其可视为由本发明获得的所需特性而变化。绝非且不试图限制权利要求书的范围的等效物原则的应用,各数值参数应至少根据所报道的有效数字的数目且通过应用普通舍位技术来解释。

[0040] 尽管阐述本发明的广泛范围的数值范围及参数为近似值,但特定实例中所阐述的数值尽可能精确地报道。然而,任何数值均固有地含有某些必然由其对应测试测量法中所存在的标准差造成的误差。

[0041] 此外,应理解本文中所述的任何数值范围打算包括其中包含的所有子范围。例如,范围“1至10”打算包括所述最小值1与所述最小值10之间所有子范围且包含所述最小值1及所述最大值10,即,具有等于或大于1的最小值及等于或小于10的最大值。

[0042] “立即释放”是指药物成分在口服给药后小于1小时内将大体上所有有效药物成分释放至患者的胃肠道中,例如口服给药后小于50分钟、小于40分钟、小于30分钟、小于20分钟或小于10分钟。例如,立即释放剂型可在口服给药后小于1小时内,例如小于50分钟、小于40分钟、小于30分钟、小于20分钟或小于10分钟内将药物组合物中的大于90%、大于95%或大于98%的活性药物成分释放至胃肠道中。立即释放药物组合物可适用于自胃肠道的上部吸收进入体循环的活性药物成分。

[0043] “控制释放”药物组合物包括调节释放制剂、延迟释放制剂、延长释放及持续释放制剂。这些制剂打算在患者口服给药后和/或在胃肠道的某一位置或某些位置以所需速率和/或在所需时间从药物组合物释放活性药物成分。美国药典(United States Pharmacopeia)定义一种调节释放系统,即,其中选择药物释放的时程或位置或其两者,以实现立即释放剂型无法实现的治疗有效性或便利性的目标。更特定言之,调节释放(MR)固态口服剂型包括延长释放(ER)及延迟释放(DR)产品。延迟释放产品是指在给药后不会立即释放全部药物的产品。调节释放制剂可包括使用肠溶包衣的延迟释放制剂、定点或定时释放制剂(例如用于结肠递送,延长释放),包括例如能够提供零阶、一阶或双相释放曲线及程控释放(例如脉动式及延迟延长释放)的制剂。

[0044] “烷氧基”是指基团-OR,其中R为烷基。烷氧基的实例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。烷氧基可以是例如C₁₋₆烷氧基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₃烷氧基、乙氧基或甲氧基。

[0045] “烷基”是指通过自母烷烃的单个碳原子去除一个氢原子而获得到的饱和、分支或直链一价烃基。例如,烷基可以是C₁₋₆烷基、C₁₋₅烷基、C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷基。烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。

[0046] “环烷基”是指饱和环状烷基。环烷基可以是例如C₃₋₆环烷基、C₃₋₅环烷基、C₅₋₆环烷基、环丙基、环戊基或环己基。例如,环烷基可选自环丙基、环丁基、环戊基及环己基。

[0047] “烷氧羰基”是指基团-C(=O)-O-R,其中R可以是C₁₋₆烷基,例如C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷基。例如,R可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基及叔丁基。

[0048] “环烷氧羰基”是指基团-C(=O)-O-R,其中R可以是C₃₋₈环烷基,例如C₄₋₇环烷基或C₄₋₆环烷基。例如,R可选自环丙基、环丁基、环戊基及环己基。

[0049] “患者”是指哺乳动物,例如人类。

[0050] “药学上可接受”是指已由或可由联邦管制机构或州政府批准,或在美国药典(U.S.Pharmacopeia)或其它公认的药典中列出以用于动物且更特定言之,人类。

[0051] “药学上可接受的盐”是指化合物的盐,其具有母化合物的所需药理学活性。此类盐包括由无机酸及母化合物中的一个或多个可质子化官能团(例如一级、二级或三级胺)形成的酸加成盐。适合的无机酸的实例包含氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其类似物。盐可由例如以下的有机酸形成:乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸(glucoheptonic acid)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麸氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸(muconic acid)及其类似物。盐可在母化合物中

存在的一个或多个酸性质子由金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子或其组合)置换或与有机碱(例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及其类似物)配位时形成。药学上可接受的盐可以是盐酸盐。药学上可接受的盐可以是钠盐。在具有两个或更多个可离子化基团的化合物中,药学上可接受的盐可包含一个或多个相对离子,例如双盐,例如二盐酸盐。

[0052] 术语“药学上可接受的盐”包括水合物及其它溶剂合物,以及呈结晶或非结晶形式的盐。当公开一种特定的药学上可接受的盐时,应理解,特定盐(例如盐酸盐)是盐的实例,且可使用熟习所属领域者已知的技术形成其它盐。此外,熟习所属领域者将能够使用所属领域中通常已知的技术,将药学上可接受的盐转化为相应的化合物、游离碱和/或游离酸。

[0053] “前药”是指需要在体内转化以释放活性药物的药物分子的衍生物。前药通常,但未必,在转化为母药之前为药理学上惰性的。前药可通过将前部分(本文所定义)通常经由官能团结合至药物来获得。

[0054] 堆积密度可根据USP 616,方法1来测定。

[0055] 振实堆积密度可根据USP 616来测定。

[0056] 比表面积可通过激光衍射来测定。

[0057] 豪斯纳比率(Hausner Ratio)可根据USP 1174来测定。

[0058] 参数D90是指样品的尺寸分布中的点,90%的样品中的材料的总体积至多为且包括所述点。例如,对于400 μm 的D90,90%的样品体积具有小于或等于400 μm 的尺寸。D50为50%的样品中的材料的总体积的最大尺寸。类似地,D10是指10%的样品中的材料的总体积的最大尺寸。样品的体积分布可通过激光衍射或筛分析来测定。

[0059] 现参考药物造粒物、包含药物造粒物的组合物及用于制备药物造粒物的方法。所公开的药物造粒物、包含药物造粒物的组合物及用于制备药物造粒物的方法不打算限制权利要求书。相反,权利要求书打算涵盖所有替代物、修改及等效物。

[0060] 由本发明提供的造粒物包含多个颗粒,其中颗粒包含大于95wt%,例如大于98wt%或大于99wt%的活性药物成分,其中wt%是基于颗粒的总重量;且造粒物的特征在于粒径分布(D50,中值直径)为例如150 μm 至400 μm 、150 μm 至350 μm 或150 μm 至300 μm 。造粒物的特征可在于D50例如小于450 μm 、小于400 μm 、小于350 μm 、小于300 μm 、小于250 μm 或小于200 μm 。

[0061] 颗粒可包含高负载的活性药物成分或高负载的活性药物成分的组合。例如,颗粒可包含大于95wt%、大于96wt%、大于97wt%、大于98wt%或大于99wt%的活性药物成分,其中wt%是基于颗粒的总重量。颗粒可包含例如95wt%至99.5wt%的活性药物成分、96wt%至99.5wt%的活性药物成分、96wt%至99wt%、97wt%至99wt%或98wt%至99wt%的活性药物成分,其中wt%是基于颗粒的总重量。

[0062] 颗粒可包含具有高水溶性的活性药物成分。

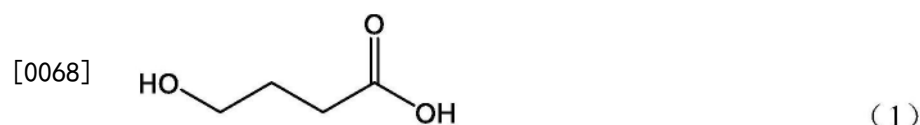
[0063] 例如,活性药物成分可具有大于100mg/mL、大于150mg/mL、大于200mg/mL、大于250mg/mL、大于300mg/mL、大于350mg/mL、大于400mg/mL、大于500mg/mL、大于600mg/mL的水溶性。活性药物成分可具有例如100mg/mL至600mg/mL、200mg/mL至500mg/mL或250mg/mL至450mg/mL的水溶性。

[0064] 水溶性通过高压液相色谱(HPLC)来测定。

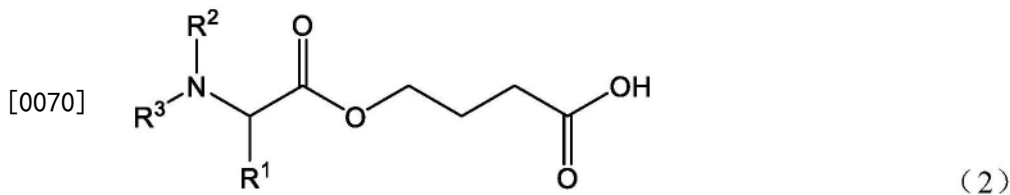
[0065] 具有大于100mg/mL的水溶性的活性药物成分的实例包括乙异羟肟酸、阿利吉仑(aliskiren)、阿米福汀(amifostine)、氨基己酸、氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid)、胺茶碱、抗坏血酸、苯乙铵(benzethonium)、苄非他明(benzphetamine)、倍他唑(betazole)、一乙基二甲氨酸(bretylium)、溴茶碱(bromotheophylline)、溴苯那敏(brompheniramine)、溴硝丙二醇(bronopol)、盐酸安非他酮(bupropion hydrochloride)、亚叶酸(folinic acid)、卡托普利(captopril)、胺甲酰胆碱(carbamoylcholine)、水合三氯乙醛、西多福韦(cidofovir)、瓜氨酸、克拉维酸(clavulanic acid)、克林达霉素(clindamycin)、磷酸可待因(codeine phosphate)、环丝氨酸(cycloserine)、半胱胺(cysteamine)、阿糖胞苷(cytarabine)、d-葡萄糖、地诺前列素缓血酸胺(dinoprost tromethamine)、d-丝氨酸、二羟丙基茶碱(dyphylline)、依地酸(edetic acid)、安卓西他宾(emtricitabine)、盐酸艾斯氯胺酮(esketamine hydrochloride)、盐酸氯胺酮(arketamine hydrochloride)、盐酸乙胺丁醇(ethambutol hydrochloride)、甘氨酸亚铁(ferrous bisglycinate)、氟基安定(flurazepam)、甲吡唑(fomepizole)、新霉素B(framycetin)、加巴喷丁(gabapentin)、 γ -氨基丁酸、吉米沙星(gemifloxacin)、庆大霉素(gentamicin)、葡萄糖酸、葡萄糖酸内酯、葡萄糖胺、谷胱甘肽、伊班膦酸盐(ibandronate)、伊布利特(ibutilide)、异烟酸酐(isoniazid)、酮咯酸(ketorolac)、乳糖醇、乳糖、乳酮糖、盐酸左旋咪唑(levamisole hydrochloride)、左乙拉西坦(levetiracetam)、左旋肉碱(levocarnitine)、氨酸赖氨酸安非他明(lisdexamfetamine)、甘露醇、盐酸二甲双胍(metformin hydrochloride)、六亚甲四胺(methenamine)、甲巯基咪唑(methimazole)、氨基乙酰丙酸甲酯(methyl aminolevulinate)、盐酸米加司他(migalastat hydrochloride)、美格鲁特(miglustat)、盐酸纳美芬(nalmefene hydrochloride)、盐酸纳曲酮(naltrexone hydrochloride)、溴化新斯地明(neostigmine bromide)、奈替霉素(netilmicin)、烟碱酰胺、烟碱、呋喃西林(nitrofurazone)、诺氟沙星(norfloxacin)、鸟氨酸、羟考酮(oxycodone)、青霉胺(penicillamine)、喷托维林(pentoxyverine)、苯乙双胍(phenformin)、苯肾上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺、氧脯氨酸(pidolic acid)、哌嗪、吡拉西坦(piracetam)、普瑞巴林(pregabalin)、盐酸甲基苄肼(procarbazine hydrochloride)、盐酸异丙嗪(promethazine hydrochloride)、吡哆醇、丙酮酸、盐酸雷尼替定(ranitidine hydrochloride)、罗利环素(rolitetracycline)、罗匹尼洛(ropinirole)、莨菪碱(scopolamine)、硒甲硫氨酸(selenomethionine)、抗坏血酸钠、羟丁酸钠(sodium oxybate)、特布他林(terbutaline)、盐酸噻胺、托普霉素(tobramycin)、胺甲环酸(tranexamic acid)、缓血酸胺盐、伐昔洛韦(valacyclovir)及盐酸文拉法辛(venlafaxine hydrochloride)或前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0066] 具有大于100mg/mL的水溶性的活性药物成分包括具有大于100mg/mL的水溶性的盐形式、水合物和/或溶剂合物,其中母活性药物成分的水溶性小于100mg/mL。

[0067] 活性药物成分可包含 γ -羟基丁酸或 γ -羟基丁酸的衍生物。 γ -羟基丁酸具有式(1)的结构:



[0069] γ -羟基丁酸之前药衍生物可具有式(2)的结构:



[0071] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0072] R^1 可选自氢及 C_{1-6} 烷基;及

[0073] R^2 及 R^3 中的每一者可独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基及 C_{3-8} 环烷氧羰基。

[0074] 在式(2)化合物中, R^1 可选自氢及 C_{1-3} 烷基。

[0075] 在式(2)化合物中, R^1 可选自氢、甲基、乙基、正丙基及异丙基。

[0076] 在式(2)化合物中, R^1 可以是异丙基。

[0077] 在式(2)化合物中, R^2 及 R^3 中的至少一者可选自氢及 C_{1-3} 烷基。

[0078] 在式(2)化合物中, R^2 及 R^3 中的每一者可独立地选自氢及 C_{1-3} 烷基。

[0079] 在式(2)化合物中, R^2 及 R^3 中的每一者可以是氢。

[0080] 在式(2)化合物中, R^1 可选自氢及 C_{1-3} 烷基;且 R^2 可选自 C_{1-6} 烷氧羰基及 C_{5-6} 环烷氧羰基。

[0081] 在式(2)化合物中, R^2 及 R^3 中的每一者可以是氢;且 R^1 可选自氢及 C_{1-3} 烷基。

[0082] 在式(2)化合物中, R^2 及 R^3 中的每一者可以是氢;且 R^1 可选自甲基、乙基、正丙基及异丙基。

[0083] 在式(2)化合物中, R^2 及 R^3 中的每一者可以是氢;且 R^1 可以是异丙基。

[0084] 在式(2)化合物中,与 R^1 键结的碳原子可以是(R)-配置。

[0085] 在式(2)化合物中,与 R^1 键结的碳原子可以是(S)-配置。

[0086] 式(2)化合物可选自:

[0087] 4-(((叔丁氧基羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

[0088] 4-(甘氨酸氧基)丁酸;

[0089] 4-(D-缬氨酸基)氧基)丁酸;

[0090] 4-(L-丙氨酸基)氧基)丁酸;

[0091] 4-(((乙氧羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

[0092] 4-(((异丙氧基羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

[0093] 4-(((环己氧基)羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

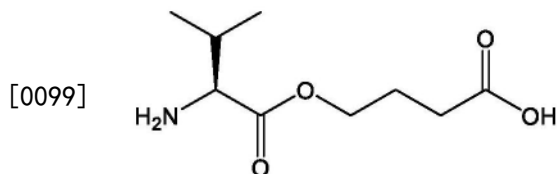
[0094] 4-(((乙氧羰基)-D-缬氨酸基)氧基)丁酸;

[0095] 4-(L-缬氨酸基)氧基)丁酸;

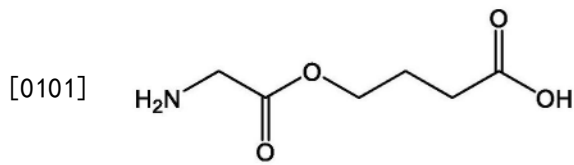
[0096] 前述中的任一者的药学上可接受的盐;及

[0097] 前述中的任一者的组合。

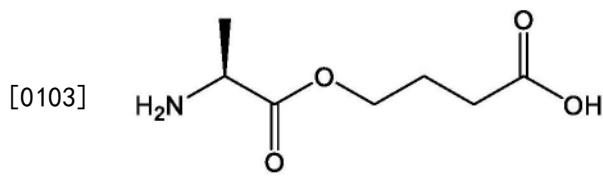
[0098] 式(2)化合物可以是4-(L-缬氨酸基)氧基)丁酸(2a)或其药学上可接受的盐:



[0100] 式(2)化合物可以是4-(甘氨酸酰氧基)丁酸(2b)或其药学上可接受的盐:



[0102] 式(2)化合物可以是4-((L-丙氨酸酰基)氧基)丁酸(2c)或其药学上可接受的盐:



[0104] 式(2)-(2c)的化合物为 γ -羟基丁酸之前药,其在口服给药时在患者血液中提供 γ -羟基丁酸。式(2)-(2c)的化合物在患者中呈现大于10%F、大于20%F、大于30%F、大于40%F、大于50%F或大于60%F的 γ -羟基丁酸的相对口服生物可用性。

[0105] 在并入颗粒之前,活性药物成分可具有高堆积密度。

[0106] 活性药物成分可具有例如小于0.20g/mL、小于0.30g/mL、小于0.40g/mL或小于0.50g/mL的堆积密度。

[0107] 活性药物成分可具有例如0.15g/mL至0.33g/mL、0.16g/mL至0.32g/mL、0.17g/mL至0.31g/mL、0.18g/mL至0.30g/mL、0.19g/mL至0.29g/mL或0.20g/mL至0.28g/mL的堆积密度。

[0108] 活性药物成分可具有例如0.15g/mL至0.50g/mL、0.20g/mL至0.45g/mL、0.25g/mL至0.40g/mL或0.30g/mL至0.40g/mL的振实堆积密度。

[0109] 活性药物成分可具有特征在于例如D10为1 μ m至3 μ m、D50为6.5 μ m至8.5 μ m及D90为15 μ m至17 μ m的粒径分布。

[0110] 活性药物成分可具有例如大体上如图9F中所示的粒径分布。

[0111] 活性药物成分可经喷射研磨以减小粒径。

[0112] 活性药物成分可具有例如0.10g/mL至0.30g/mL、0.12g/mL至0.28g/mL、0.14g/mL至0.26g/mL、0.16g/mL至0.24g/mL或0.18g/mL至0.22g/mL的堆积密度。

[0113] 活性药物成分可具有例如0.15g/mL至1g/mL、0.15g/mL至0.8g/mL、0.15g/mL至6g/mL、0.25g/mL至0.50g/mL、0.27g/mL至0.48g/mL、0.29g/mL至0.46g/mL、0.31g/mL至0.44g/mL或0.33g/mL至0.42g/mL的振实堆积密度。

[0114] 活性药物成分可具有例如200m²/kg至1200m²/kg,例如400m²/kg至1000m²/kg或400m²/kg至800m²/kg的比表面积,其中比表面积使用激光衍射来测定。活性药物成分可具有例如大于200m²/kg、大于400m²/kg、大于600m²/kg、大于800m²/kg或大于1,000m²/kg的比表面积。

[0115] 活性药物成分可具有特征在于例如D10为10 μ m至14 μ m、D50为32 μ m至36 μ m及D90为

65 μm 至80 μm 的粒径分布。

[0116] 例如,活性药物成分可具有例如大体上如图16中所示的粒径分布。

[0117] 经喷射研磨的活性药物成分可具有例如小于0.20g/mL、小于0.30g/mL、小于0.40g/mL或小于0.50g/mL的振实堆积密度。

[0118] 经喷射研磨的活性药物成分可具有例如0.10g/mL至0.30g/mL、0.12g/mL至0.28g/mL、0.14g/mL至0.26g/mL、0.16g/mL至0.24g/mL或0.18g/mL至0.22g/mL的振实堆积密度。

[0119] 经喷射研磨的活性药物成分可具有特征在于例如D10为6 μm 至10 μm 、D50为14 μm 至18 μm 及D90为24 μm 至32 μm 的粒径分布。

[0120] 经喷射研磨的活性药物成分可具有例如大体上如图16中所示的粒径分布。

[0121] 由本发明提供的药物组合物可包含活性药物成分、粘合剂及抗静电剂。

[0122] 颗粒可包含粘合剂或粘合剂的组合。颗粒可包含例如小于1wt%的粘合剂、小于0.8wt%、小于0.6wt%、小于0.4wt%或小于0.2wt%的粘合剂,其中wt%是基于颗粒的总重量。颗粒可包含例如0.1wt%至1.0wt%的粘合剂、0.2wt%至0.9wt%、0.2wt%至0.8wt%、0.25wt%至0.75wt%或0.3wt%至0.7wt%的粘合剂,其中wt%是基于颗粒的总重量。

[0123] 颗粒可包含例如小于1.5wt%的粘合剂、小于1.2wt%、小于1.0wt%、小于0.8wt%或小于0.6wt%的粘合剂,其中wt%是基于颗粒的总重量。

[0124] 颗粒可包含合适的粘合剂。合适的粘合剂的实例包括天然粘合剂,例如淀粉、预糊化淀粉、海藻酸钠及明胶;合成粘合剂,例如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠及聚乙二醇;及醚,例如经改质的纤维素、羟丙基纤维素、山梨醇、木糖醇及甘露醇。

[0125] 其它合适的粘合剂的实例包括阿拉伯胶(acacia)、共聚维酮(copovidone)、卡波姆(carbomer)、玉米淀粉、预糊化淀粉、羧甲基纤维素钙、羟乙酸纤维素钙、羧甲基纤维素钙(carmellosum calcium)、羧基甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠(carmellose sodium)、长角豆属、聚葡萄糖胺糖盐酸盐、葡萄糖结合剂(dextrates)、糊精、乙基纤维素、液体葡萄糖、胶豆半乳甘露聚糖(guar galatomannan)、瓜尔胶(guar gum)、羟乙基纤维素、微晶纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、经低取代的羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素(hypromellose)/羟丙基甲基纤维素、Methocel®、菊糖、硅酸镁铝、麦芽糊精、甲基纤维素、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚维酮、海藻酸钠、淀粉、预糊化淀粉、蔗糖、可压缩糖、玉米蛋白、明胶、聚甲基丙烯酸酯、山梨醇、葡萄糖及海藻酸钠。

[0126] 颗粒可包含抗静电剂或抗静电剂的组合。

[0127] 颗粒可包含例如小于2wt%的抗静电剂、小于1.25wt%、小于1wt%、小于0.75wt%、小于0.5wt%或小于0.25wt%的抗静电剂,其中wt%是基于颗粒的总重量。颗粒可包含例如0.1wt%至2.0wt%的抗静电剂、0.2wt%至1.8wt%、0.5wt%至1.50wt%或0.75wt%至1.25wt%的抗静电剂,其中wt%是基于颗粒的总重量。

[0128] 颗粒可包含合适的抗静电剂。

[0129] 合适的抗静电剂的实例包括二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酰反丁烯二酸钠及前述中的任一者的组合。

[0130] 抗静电剂可包含二氧化硅,例如亲水性二氧化硅,例如亲水性气相二氧化硅。

[0131] 抗静电剂可包含例如亲水性气相二氧化硅,例如来自Evonik Industries的

Aerosil® 气相二氧化硅、来自 Cabot Corporation 的 Cab-o-sil® 气相二氧化硅或来自 Brenntag Solutions Group 的 HDK® 气相二氧化硅。

[0132] 抗静电剂可包含可自 Evonik Industries 购得的 Aerosil®200。

[0133] 亲水性气相二氧化硅的比表面积 (BET) 可以是 $100\text{m}^2/\text{g}$ 至 $300\text{m}^2/\text{g}$, 例如 $175\text{m}^2/\text{g}$ 至 $225\text{m}^2/\text{g}$, 在 4% 水性分散液中的 pH 值为 3.7 至 4.5, 在 105°C 下在 2 小时内的干燥失重小于或等于 1.5%, 振实密度为约 40g/L 至 60g/L 且基于点燃材料的 SiO_2 含量大于 99.8%。

[0134] 在某些造粒物中, 抗静电剂包含滑石。药物级滑石可自例如 Imerys Talc 及 Elementis PLC 获得。在某些造粒物中, 抗静电剂不包含滑石。

[0135] 造粒物或颗粒可包含例如 95.0wt% 至 99.5wt% 的活性药物成分、0.1wt% 至 1.0wt% 的粘合剂及 0.1wt% 至 2.0wt% 的抗静电剂, 其中 wt% 是基于造粒物或颗粒的总重量。

[0136] 造粒物或颗粒可包含例如 98wt% 至 99wt% 的活性药物成分、0.25wt% 至 0.75wt% 的粘合剂及 0.5wt% 至 1.5wt% 的抗静电剂, 其中 wt% 是基于造粒物或颗粒的总重量。

[0137] 造粒物或颗粒可包含例如 98.25wt% 至 98.75wt% 的活性药物成分、0.33wt% 至 0.65wt% 的粘合剂及 0.74wt% 至 1.25wt% 的抗静电剂, 其中 wt% 是基于造粒物或颗粒的总重量。

[0138] 除活性药物成分、粘合剂及抗静电剂以外, 颗粒可包含一种或多种赋形剂, 例如流动控制剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、压缩助剂、表面活性剂、稀释剂、着色剂、缓冲剂、助流剂及前述中的任一者的组合。

[0139] 颗粒可包含例如小于 3wt% 的一种或多种赋形剂、小于 2wt%、小于 1wt% 或小于 0.5wt% 的一种或多种赋形剂, 其中 wt% 是基于颗粒的总重量。颗粒可包含例如 0wt% 至 3% 的一种或多种赋形剂、0.1wt% 至 3wt%、0.5wt% 至 2wt% 或 1wt% 至 2wt% 的一种或多种赋形剂, 其中 wt% 是基于颗粒的总重量。

[0140] 合适的流动控制剂或助流剂的实例包括硬脂酸镁、气相二氧化硅 (胶态二氧化硅)、淀粉、滑石及前述中的任一者的组合。

[0141] 合适的润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、氢化蓖麻油、氢化植物油、轻质矿物油、硬脂酸镁、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、硬脂酰反丁烯二酸钠、硬脂酸锌及前述中的任一者的组合。

[0142] 合适的崩解剂的实例包括柠檬酸交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、交联聚维酮 (crospovidone)、羟基乙酸淀粉钠、微晶纤维素、预糊化淀粉及前述中的任一者的组合。

[0143] 表面活性剂可包含离子表面活性剂或非离子表面活性剂。合适的离子表面活性剂的实例包括多库酯钠 (docusate sodium) (磺基丁二酸二辛酯钠盐)、月桂基硫酸钠及前述中的任一者的组合。合适的非离子表面活性剂的实例包括聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙姆 (poloxamers)、聚山梨醇酯、脱水山梨糖醇酯、单油酸甘油酯及前述中的任一者的组合。

[0144] 合适的填充剂及压缩助剂的实例包括乳糖、碳酸钙、硫酸钙、可压缩糖、葡萄糖结合剂 (dextrates)、糊精、右旋糖、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糊精、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、蔗糖及前述中的任一者的组合。

[0145] 造粒物或颗粒可由活性药物成分、粘合剂及抗静电剂组成。除活性药物成分以外,

造粒物可由由羟丙基纤维素组成的粘合剂和/或由亲水性气相二氧化硅组成的抗静电剂组成。造粒物或颗粒可由选自式(2)化合物的活性药物成分、粘合剂(其中粘合剂由羟丙基纤维素组成)及抗静电剂组成,其中抗静电剂由亲水性气相二氧化硅组成。造粒物可具有微量水。在某些造粒物中,活性药物成分不包括4-(L-缬氨酰基)氧基)丁酸(2a)或其药学上可接受的盐,粘合剂不包括羟丙基甲基纤维素,和/或抗静电剂不包括滑石。

[0146] 本发明提供的颗粒的特征在于球形度为例如0.90至1,例如0.91至0.99或0.92至0.98,其中球形度使用潮湿分散液粒子形状法或通过动态图像分析来测定。由本发明提供的造粒物的特征可在于平均球形度例如大于0.90、大于0.91、大于0.92、大于0.93、大于0.94或大于0.95。由本发明提供的造粒物可包含多个颗粒,其特征可在于平均球形度例如大于0.94、大于0.95、大于0.96、大于0.97、大于0.98或大于0.99。

[0147] 由本发明提供的颗粒为固体且特征在于整个颗粒的大体上均匀组成。

[0148] 对于高剂量的活性药物成分,尤其在给药前在悬浮液中复原时,为改进适口性,具有小平均直径的颗粒可以是有用的。

[0149] 由本发明提供的造粒物的特征可在于例如粒径分布D50例如为150 μm 至500 μm 、150 μm 至450 μm 、150 μm 至400 μm 、225 μm 至400 μm 、150 μm 至350 μm ,例如175 μm 至325 μm 、200 μm 至300 μm 或225 μm 至275 μm 。造粒物的特征可在于粒径分布D50例如小于500 μm 、小于450 μm 、小于400 μm 、小于350 μm 、小于300 μm 、小于250 μm 或小于200 μm 。

[0150] 造粒物的特征可在于例如粒径分布D10为50 μm 至150 μm 、60 μm 至140 μm 、70 μm 至120 μm 或80 μm 至110 μm 。造粒物的特征可在于例如粒径分布D10小于200 μm 、小于180 μm 、小于160 μm 或小于140 μm 。

[0151] 造粒物的特征可在于例如粒径分布D90为450 μm 至750 μm 、475 μm 至725 μm 、500 μm 至700 μm 、525 μm 至675 μm 或550 μm 至650 μm 。造粒物的特征可在于例如粒径分布小于800 μm 、小于700 μm 、小于600 μm 或小于500 μm 。

[0152] 造粒物的特征可在于例如粒径分布D10为50 μm 至150 μm 、粒径分布D50为220 μm 至320 μm 及粒径分布D90为480 μm 至560 μm 。

[0153] 造粒物的特征可在于例如粒径分布D10为60 μm 至140 μm 、粒径分布D50为230 μm 至310 μm 及粒径分布D90为490 μm 至550 μm 。

[0154] 造粒物的特征可在于例如粒径分布D10为70 μm 至130 μm 、粒径分布D50为240 μm 至300 μm 及粒径分布D90为500 μm 至540 μm 。

[0155] 造粒物的特征可在于例如粒径分布D10为70 μm 至230 μm 及粒径分布D90为400 μm 至750 μm 。

[0156] 造粒物的特征可在于例如粒径分布D10为80 μm 至120 μm 及粒径分布D90为510 μm 至650 μm 。

[0157] 由本发明提供的造粒物的粒径分布的实例展示于图9A中。

[0158] 粒径分布可通过激光衍射或筛分析来测定。

[0159] 造粒物可具有例如大于0.40g/mL、大于0.50g/mL、大于0.60g/mL、大于0.90g/mL、大于1.10g/mL、大于1.30g/mL或大于1.50g/mL的堆积密度。

[0160] 造粒物可具有例如0.40g/mL至1.60g/mL、0.40g/mL至1.20g/mL、0.40g/mL至0.80g/mL、0.50g/mL至1.60g/mL、0.50g/mL至1.40g/mL、0.50g/mL至1.20g/mL、0.60g/mL至

1.60g/mL、0.70g/mL至1.50g/mL、0.80g/mL至1.40g/mL或1.00g/mL至1.20g/mL的堆积密度。造粒物可具有例如0.5g/mL至0.8g/mL、0.55g/mL至0.75g/mL或0.6g/mL至0.7g/mL的堆积密度。

[0161] 堆积密度可使用堆积密度圆柱来测定。

[0162] 由本发明提供的颗粒的实例的扫描电子显微照片 (SEM) 展示于图9B-9C中, 其中放大率分别为110X、220X、1,000X及2,000X。图9B-9E中所示的颗粒的特征在于大体上平滑表面。

[0163] 平滑颗粒表面促进用具有大体上均匀的厚度的薄的连续包衣涂覆颗粒的能力。包衣的质量对于控制释放制剂而言可以是重要的。例如, 粗糙和/或多孔表面倾向于需要显著更高的包衣量以实现与平滑表面类似的释放曲线。此外, 粗糙和/或多孔表面的包衣可引起不同溶解或释放曲线。

[0164] 由本发明提供的造粒物在干燥时的特征可在于干燥失重 (LOD) 为例如0.05wt%至1.5wt%、0.1wt%至1.4wt%、0.2wt%至1.2wt%、0.2wt%至1.3wt%、0.3wt%至1.2wt%、0.7wt%至1.1wt%、0.92wt%至0.98wt%、0.93wt%至0.97wt%或0.94wt%至0.96wt%, 其中wt%是基于造粒物的总重量。由本发明提供的造粒物在干燥时的特征可在于例如干燥失重 (LOD) 小于1.5wt%、小于1.3wt%、小于1.1wt%、小于0.9wt%、小于0.7wt%、小于0.5wt%或小于0.1wt%, 其中wt%是基于造粒物的总重量。LOD表示在造粒物的制备期间及干燥后, 并入颗粒的水的去除。

[0165] LOD通过热解重量分析来测定。

[0166] 由本发明提供的造粒物的特征可在于脆度值为例如0wt%至2wt%, 例如小于2wt%、小于1.5wt%、小于1wt%或小于0.5wt%, 其中wt%是基于造粒物的总重量。由本发明提供的造粒物的特征可在于脆度值为例如0.1wt%至2wt%、0.2wt%至1.8wt%、0.2wt%至1.6wt%、0.4wt%至1.2wt%或0.6wt%至1.2wt%, 其中wt%是基于造粒物的总重量。具有低脆度的颗粒比具有高脆度的颗粒更易于包衣。脆度定义为通过将造粒物置于在振幅为8 (对应于每分钟3,600个音波能量脉冲) 的情况下操作的音波筛分机中至少2分钟而产生的直径小于75 μ m的颗粒的量 (wt%)。

[0167] 由本发明提供的造粒物可具有例如小于1.02%的脆度, 其中脆度使用音波筛分机来测定。

[0168] 由本发明提供的造粒物可通过将活性药物成分及一种或多种赋形剂组合以形成干燥混合物, 将干燥混合物湿式造粒以提供湿润造粒物, 及将湿润造粒物湿式块化以得到造粒物来制备。湿式造粒及湿式块化的步骤可重复一次或多次, 例如1至6次, 例如1、2、3、4、5、6次或更多次。

[0169] 干燥混合物可包含例如活性药物成分、粘合剂及抗静电剂。

[0170] 干燥混合物可包含活性药物成分或活性药物成分的组合。干燥混合物可包含大于95wt%的活性药物成分、大于96wt%、大于97wt%、大于98wt%或大于99wt%的活性药物成分, 其中wt%是基于干燥混合物的总重量。干燥混合物可包含例如95wt%至99.5wt%的活性药物成分、96wt%至99wt%、97wt%至99wt%或98wt%至99wt%的活性药物成分, 其中wt%是基于干燥混合物的总重量。

[0171] 干燥混合物可包含粘合剂或粘合剂的组合。干燥混合物可包含例如小于3wt%、小

于2.5wt%、小于2wt%、小于1.5wt%、小于1wt%的粘合剂、小于0.8wt%、小于0.6wt%、小于0.4wt%或小于0.2wt%的粘合剂,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。干燥混合物可包含例如0.1wt%至3.0wt%的粘合剂、0.1wt%至2.0wt%、0.1wt%至1.5wt%、0.2wt%至0.9wt%、0.2wt%至0.8wt%、0.25wt%至0.75wt%或0.3wt%至0.7wt%的粘合剂,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。

[0172] 干燥混合物可包含例如小于3wt%的抗静电剂、小于2wt%、小于1.25wt%、小于1wt%、小于0.75wt%、小于0.5wt%或小于0.25wt%的抗静电剂,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。干燥混合物可包含例如0.1wt%至2.0wt%的抗静电剂、0.2wt%至1.75wt%、0.5wt%至1.50wt%或0.75wt%至1.25wt%的抗静电剂,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。

[0173] 干燥混合物可包含例如95.0wt%至99.5wt%的活性药物成分、0.1wt%至1.0wt%的粘合剂及0.1wt%至2.0wt%的抗静电剂,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。

[0174] 干燥混合物可包含例如98wt%至99wt%的活性药物成分、0.25wt%至0.75wt%的粘合剂及0.5wt%至1.5wt%的抗静电剂,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。

[0175] 干燥混合物可包含例如98.25wt%至98.75wt%的活性药物成分、0.33wt%至0.65wt%的粘合剂及0.74wt%至1.25wt%的抗静电剂,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。

[0176] 活性药物成分可在添加至干燥混合物中之前经筛选、去结块、共同研磨、菲茨研磨(Fitz-milled)、针磨或喷射研磨。

[0177] 活性药物成分可具有特征在于D90例如小于30 μm 、小于25 μm 、小于20 μm 或小于15 μm 的粒径分布。活性药物成分可具有特征在于D90例如10 μm 至30 μm 、11 μm 至25 μm 或10 μm 至20 μm 的粒径分布。可将结晶态活性药物成分喷射研磨以得到合适的粒径分布。

[0178] 干燥混合物可在碗中混合例如0.5分钟至5分钟以获得均匀的干燥混合物。

[0179] 造粒可包含以下步骤:(a)将干燥混合物造粒以得到干燥造粒物;及(b)向干燥造粒物中添加水且造粒以得到湿润造粒物。

[0180] 将干燥混合物造粒可包含例如在700rpm至1000rpm,例如800rpm至900rpm的混合器速度下且在例如3,000rpm至4200rpm,例如3,200rpm至4,000rpm或3,400rpm至3,800rpm的切碎机速度下造粒5分钟至20分钟,例如5分钟至15分钟或5分钟至10分钟。

[0181] 步骤(a)中所得的干燥造粒物可经湿式造粒。

[0182] 在湿式造粒期间,可将水以例如0.0025wt%/min至0.0075wt%/min的速率添加至干燥造粒物中,其中wt%是基于干燥造粒物的总重量。可将湿润造粒物造粒例如5分钟至20分钟,例如5分钟至15分钟或5分钟至10分钟。在湿式造粒期间,混合器速度可以是例如700rpm至1000rpm,例如800rpm至900rpm;且切碎机速度可以是例如3,000rpm至4200rpm,例如3,200rpm至4,000rpm或3,400rpm至3,800rpm。

[0183] 在过程结束时,湿润造粒物可含有例如3wt%至7wt%的水,例如3.5wt%至6.5wt%或4wt%至6wt%的水,其中wt%是基于湿润造粒物的总重量。

[0184] 所添加的水的量通过将并入造粒物中/由造粒物消耗的水的量称重来测定。

[0185] 在湿式造粒期间,可保持湿润造粒物的温度例如20 $^{\circ}\text{C}$ 至25 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0186] 湿润造粒物随后可经湿式块化以形成平滑及高密度颗粒。

[0187] 例如,湿式块化可在400rpm至700rpm,例如500rpm至600rpm的混合器速度下及例如1300rpm至2300rpm,例如1500rpm至2100rpm的切碎机速度下进行20分钟至100分钟,例如30分钟至90分钟、30分钟至80分钟或30分钟至60分钟。

[0188] 在湿式块化期间,湿润造粒物的温度可保持为例如20℃至25℃,例如22℃至25℃的温度。可通过将含有造粒物的混合碗浸入温度受控的溶液中来保持湿润造粒物的温度。

[0189] 湿式块化可例如使用造粒碗,在525rpm至575rpm的混合器速度及1700rpm至1900rpm的切碎机速度下,在22℃至24℃的温度下进行20分钟至80分钟,例如25分钟至70分钟、30分钟至60分钟或35分钟至55分钟。

[0190] 在湿式块化期间,湿润造粒物可包含例如0.01wt%至0.1wt%的水、0.02wt%至0.085wt%、0.025wt%至0.075wt%或0.035wt%至0.065wt%的水,其中wt%是基于湿润造粒物的总重量。

[0191] 在湿式块化之后,可将造粒物干燥。

[0192] 可将造粒物在烘箱或流化床干燥器中干燥直至干燥失重小于1.0w/wt%。

[0193] 通过本发明所提供的方法制备的造粒物的特征可在于在100 μ m至425 μ m的粒径范围内的产率为55wt%至70wt%;在100 μ m至425 μ m的粒径范围内的产率为63wt%;在200 μ m至350 μ m的粒径范围内的产率为30wt%至40wt%;及在200 μ m至350 μ m的粒径范围内的产率为36wt%,其中粒径范围通过筛分析来测定且wt%是基于造粒物的总重量。

[0194] 在由本发明提供的用于制备造粒物的某些方法中,活性药物成分可具有例如小于30 μ m、小于25 μ m或小于20 μ m的粒径分布D50。活性药物成分可具有例如200m²/kg至1200m²/kg的比重。

[0195] 在一个或多个造粒步骤期间,造粒物的温度可保持为例如20℃至25℃的温度。可能需要以尽可能低的速率,例如以小于2g/min的速率将水添加至造粒物中。缓慢地添加水可将结块降至最低程度。在一个或多个造粒步骤期间,可总共添加约5wt%至25wt%,例如10wt%至20wt%的水,其中wt%是基于活性药物成分的总重量。在一个或多个造粒步骤中的任一者期间,宜保持混合器速度尽可能高,例如大于600rpm、大于700rpm、大于800rpm或大于1000rpm。

[0196] 在一个或多个湿式块化步骤期间,可将造粒物的温度保持为例如15℃至25℃的温度。在一个或多个湿式块化步骤中的任一者期间,宜保持混合器速度尽可能高,例如大于600rpm、大于700rpm、大于800rpm或大于1000rpm。

[0197] 进行造粒及湿式块化步骤直至造粒物呈现所需堆积密度和/或直至造粒物的堆积密度不显著增加。例如,当在最后一个湿式块化步骤之后造粒物的堆积密度增加小于10%或小于5%时,可认为造粒完成。可重复造粒及湿式块化步骤,直至在最后一个湿式块化步骤之后床高度不显著降低。

[0198] 由本发明提供的颗粒可包含一个或多个包衣。

[0199] 包衣可具有例如小于300 μ m、小于200 μ m、小于150 μ m、小于100 μ m、小于50 μ m或小于25 μ m的平均厚度。

[0200] 包衣颗粒可包含例如小于50wt%的包衣、小于40wt%、小于30wt%、小于20wt%或小于10wt%的包衣,其中wt%是基于包衣颗粒的总重量。含有高水溶性活性药物成分的剂型需要厚包衣以降低活性药物成分的释放速率。

[0201] 包衣可包含药学上可接受的聚合物、塑化剂、抗粘剂、着色剂或颜料、助流剂及粘度调节剂。

[0202] 例如,包衣可包含立即释放包衣或控制释放包衣。控制释放包衣可包含例如延迟释放包衣、pH释放包衣、持续释放包衣或改进释放包衣。延迟释放药物递送系统设计以在给药后的指定时间或一段时间内递送药物。

[0203] 包衣可包含水溶性包衣且可包括聚合物,例如聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、聚乙二醇、羟乙基纤维素及前述中的任一者的组合。

[0204] 包衣可包含水不溶性包衣或抗水性包衣,以保护剂型避免在存储期间吸收水。合适的水不溶性或抗水性包衣的实例可包括聚合物,例如乙基纤维素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯及前述中的任一者的组合。

[0205] 包衣可提供例如时间依赖性释放、pH依赖性释放或持续释放。

[0206] 可通过任何合适的方法将包衣涂覆至由本发明提供的颗粒,例如通过在流体化床设备中将包衣的溶液、悬浮液或分散液喷涂至颗粒上。

[0207] 由本发明提供的药物组合物可包含由本发明提供的造粒物。

[0208] 药物组合物可包含任何适用于口服给药的剂型。

[0209] 合适的口服剂型的实例包括片剂、胶囊、胶囊型片剂、药囊、瓶子、棒状包装及悬浮液。

[0210] 口服剂型可包含例如0.1克至10克的活性药物成分、0.2克至8克、0.5克至5克、1克至4.5克或1.5克至4克活性药物成分。口服剂型可包含例如大于0.5克、大于1克、大于2克、大于3克、大于4克、大于6克或大于8克活性药物成分。

[0211] 由本发明提供的口服制剂可包含口服片剂制剂。

[0212] 由本发明提供的口服制剂可包含口服混悬剂。

[0213] 本发明的方面

[0214] 通过以下方面进一步定义本发明。

[0215] 方面1.一种包含多个颗粒的造粒物,其中颗粒的特征在于活性药物成分(API)为大于95wt%,其中,造粒物的特征在于粒径分布(PSD)(D50)为150 μ m至300 μ m;且wt%是基于造粒物的总重量。

[0216] 方面2.如方面1的造粒物,其中造粒物包含98wt%至99wt%的活性药物成分,其中wt%是基于造粒物的总重量。

[0217] 方面3.如方面1至2中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于PSD(D50)为225 μ m至275 μ m。

[0218] 方面4.如方面1至3中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于脆度小于2wt%,其中wt%是基于造粒物的总重量。

[0219] 方面5.如方面1至4中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于:PSD(D10)为50 μ m至150 μ m;及PSD(D90)为450 μ m至750 μ m,其中PSD通过筛分析来测定。

[0220] 方面6.如方面1至4中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于:PSD(D10)为80 μ m至120 μ m;及PSD(D90)为510 μ m至650 μ m,其中PSD通过筛分析来测定。

[0221] 方面7.如方面1至4中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于PSD(D10)为106 μ m、

PSD (D50) 为267 μm 及PSD (D90) 为533 μm ,其中PSD通过筛分析来测定。

[0222] 方面8.如方面1至7中任一项的造粒物,其中造粒物具有0.150g/mL至0.320g/mL的活性药物成分堆积密度,其中堆积密度使用USP 616,方法I来测定。

[0223] 方面9.如方面1至2中任一项的造粒物,其中造粒物具有0.250g/mL至0.280g/mL的活性药物成分堆积密度,其中堆积密度使用USP 616,方法I来测定。

[0224] 方面10.如方面1至7中任一项的造粒物,其中造粒物具有0.70g/mL至1.70g/mL的堆积密度,其中堆积密度使用USP 616,方法I来测定。

[0225] 方面11.如方面1至10中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于干燥失重 (LOD) 为0wt%至1.5wt%,其中wt%是基于干燥后造粒物的重量。

[0226] 方面12.如方面1至10中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于干燥失重 (LOD) 为0.2wt%至1.2wt%,其中wt%是基于干燥后造粒物的重量。

[0227] 方面13.如方面1至12中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于脆度为0.95%至1.10%,其中脆度如实例中所描述使用摇筛机来测定。

[0228] 方面14.如方面1至12中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于脆度为1.02%,其中脆度如实例中所描述使用摇筛机来测定。

[0229] 方面15.如方面1至14中任一项的造粒物,其中颗粒的特征在于球形度为0.90至1.00,其中球形度通过动态图像分析来测定。

[0230] 方面16.如方面1至14中任一项的造粒物,其中颗粒的特征在于如图9B-9E中大体上展示的表面粗糙度。

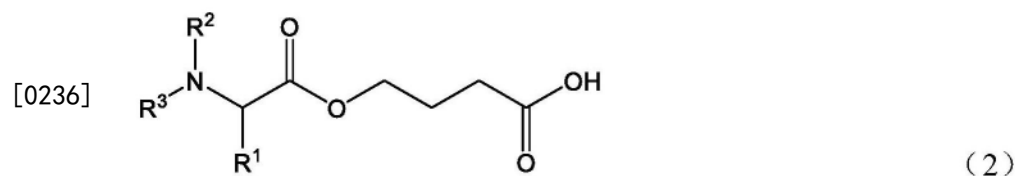
[0231] 方面17.如方面1至15中任一项的造粒物,其中活性药物成分具有大于100mg/mL的水溶性。

[0232] 方面18.如方面1至15中任一项的造粒物,其中活性药物成分具有100mg/mL至1,000mg/mL的水溶性。

[0233] 方面19.如方面1至18中任一项的造粒物,其中活性药物成分包含 γ -羟基丁酸或其药学上可接受的盐。

[0234] 方面20.如方面1至18中任一项的造粒物,其中活性药物成分包含 γ -羟基丁酸、 γ -羟基丁酸的衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0235] 方面21.如方面1至18中任一项的造粒物,其中活性药物成分包含式(2)的化合物:



[0237] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0238] R^1 选自氢及 C_{1-6} 烷基;及

[0239] R^2 及 R^3 中的每一者独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基及 C_{3-6} 环烷氧基羰基。

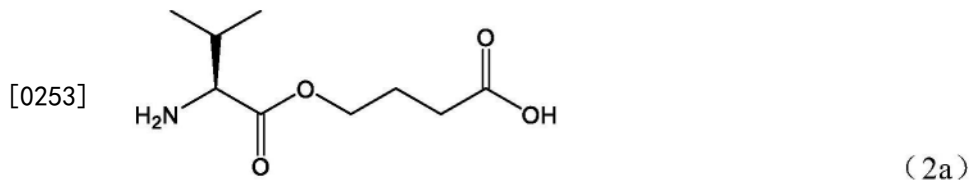
[0240] 方面22.如方面21的造粒物,其中活性药物成分选自:

[0241] 4-((叔丁氧基羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

[0242] 4-(甘氨酸氧基)丁酸;

[0243] 4-(D-缬氨酸基)氧基)丁酸;

- [0244] 4-((L-丙氨酰基)氧基)丁酸;
- [0245] 4-(((乙氧羰基)甘氨酰基)氧基)丁酸;
- [0246] 4-(((异丙氧基羰基)甘氨酰基)氧基)丁酸;
- [0247] 4-(((环己氧基)羰基)甘氨酰基)氧基)丁酸;
- [0248] 4-(((乙氧羰基)-D-缬氨酰基)氧基)丁酸;
- [0249] 4-((L-缬氨酰基)氧基)丁酸;
- [0250] 前述中的任一者的药学上可接受的盐;及
- [0251] 前述中的任一者的组合。
- [0252] 方面23.如方面21的造粒物,其中活性药物成分为4-((L-缬氨酰基)氧基)丁酸(2a)或其药学上可接受的盐:



- [0254] 方面24.如方面1至23中任一项的造粒物,其中造粒物进一步包含:粘合剂及抗静电剂。
- [0255] 方面25.如方面24的造粒物,其中造粒物包含:98wt%至99wt%的活性药物成分、0.25wt%至0.75wt%的粘合剂及0.5wt%至1.5wt%的抗静电剂,其中wt%是基于造粒物的总重量。
- [0256] 方面26.如方面24的造粒物,其中造粒物包含:98.5wt%的活性药物成分、0.5wt%的粘合剂及1.0wt%的抗静电剂,其中wt%是基于造粒物的总重量。
- [0257] 方面27.如方面24至26中任一项的造粒物,其中粘合剂包含羟丙基纤维素。
- [0258] 方面28.如方面24至27中任一项的造粒物,其中抗静电剂包含亲水性气相二氧化硅。
- [0259] 方面29.如方面1至28中任一项的造粒物,其中颗粒包含包衣。
- [0260] 方面30.如方面29的造粒物,其中造粒物包含小于2wt%的包衣,其中wt%是基于造粒物的总重量。
- [0261] 方面31.如方面29至30中任一项的造粒物,其中包衣颗粒包含大于95wt%的活性药物成分,其中wt%是基于颗粒的总重量。
- [0262] 方面32.如方面29至31中任一项的造粒物,其中包衣包含控制释放包衣。
- [0263] 方面33.一种药物组合物,其包含如方面1至32中任一项的造粒物。
- [0264] 方面34.如方面33的药物组合物,其中药物组合物包含口服制剂。
- [0265] 方面35.如方面33至34中任一项的药物组合物,其中药物组合物包含立即释放制剂。
- [0266] 方面36.如方面33至34中任一项的药物组合物,其中药物组合物包含控制释放制剂。
- [0267] 方面37.一种用于制备如方面1至32中任一项的造粒物的方法,其包含:将活性药物成分、粘合剂及抗静电剂混合以形成干燥混合物;将干燥混合物湿式造粒5分钟至10分钟以得到湿润造粒物;将湿润造粒物湿式块化30分钟至60分钟以得到湿润造粒物;及将湿润

造颗粒物干燥以得到造颗粒物。

[0268] 方面38.如方面37的方法,其中湿式造粒包含:将干燥混合物在800rpm至900rpm的混合器速度及3200rpm至4000rpm的切碎机速度下造粒5分钟至15分钟;以0.0025wt%/min至0.0075wt%/min的速率加水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量;及在湿式造粒期间将湿润造粒物的温度保持为20℃至25℃的温度。

[0269] 方面39.如方面37的方法,其中湿式造粒包含:在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒5分钟至60分钟;以0.005wt%/min的速率添加水,其中wt%是基于混合物的总重量;及将湿润造粒物的温度保持为22℃至24℃。

[0270] 方面40.如方面37至39中任一项的方法,其中湿式块化包含:在550rpm的混合器速度及1,500rpm至2,100rpm的切碎机速度下湿式块化30分钟至60分钟;及将湿润造粒物的温度保持为20℃至25℃的温度。

[0271] 方面41.如方面37至39中任一项的方法,其中湿式块化包含:在500rpm至600rpm的混合器速度及1800rpm的切碎机速度下湿式块化30分钟至60分钟;及将湿润造粒物的温度保持为22℃至24℃。

[0272] 方面42.如方面37至41中任一项的方法,其中混合物包含:98wt%至99wt%的活性药物成分、0.25wt%至0.75wt%的粘合剂及0.5wt%至1.5wt%的抗静电剂,其中wt%是基于混合物的总重量。

[0273] 方面43.如方面37至41中任一项的方法,其中混合物包含:98.5wt%的活性药物成分、0.5wt%的粘合剂及1.0wt%的抗静电剂,其中wt%是基于混合物的总重量。

[0274] 方面44.如方面37至43中任一项的方法,其中造粒物的特征在于在100μm至425μm的粒径范围内的产率为55wt%至70wt%,其中粒径范围通过激光衍射来测定且wt%是基于造粒物的总重量。

[0275] 方面45.如方面37至44中任一项的方法,其中造粒物的特征在于在100μm至425μm的粒径范围内的产率为63wt%,其中粒径范围通过激光衍射来测定且wt%是基于造粒物的总重量。

[0276] 方面46.如方面37至45中任一项的方法,其中造粒物的特征在于在200μm至350μm的粒径范围内的产率为30wt%至40wt%,其中粒径范围通过激光衍射来测定且wt%是基于造粒物的总重量。

[0277] 方面47.如方面37至46中任一项的方法,其中造粒物的特征在于在200μm至350μm的粒径范围内的产率为36wt%,其中粒径范围通过激光衍射来测定且wt%是基于造粒物的总重量。

[0278] 方面48.如方面37至47中任一项的方法,其中湿润造粒物包含0.025wt%至0.075wt%的水,其中wt%是基于湿润造粒物的总重量。

[0279] 方面49.如方面37至47中任一项的方法,其中湿润造粒物包含0.05wt%的水,其中wt%是基于湿润造粒物的总重量。

[0280] 方面1A.一种造粒物,其包含多个颗粒,其中颗粒包含大于95wt%的活性药物成分(API),其中wt%是基于造粒物的总重量;且活性药物成分的水溶性大于100mg/mL。

[0281] 方面2A.如方面1A的造粒物,其中活性药物成分的特征在于粒径分布,所述粒径分布的特征在于D90小于30μm。

[0282] 方面3A.如方面1A至2A中任一项的造粒物,其中活性药物成分的特征在于比表面积为 $200\text{m}^2/\text{kg}$ 至 $1200\text{m}^2/\text{kg}$,其中比表面积使用激光衍射来测定。

[0283] 方面4A.如方面1A至3A中任一项的造粒物,其中活性药物成分的特征在于堆积密度为 $0.1\text{g}/\text{mL}$ 至 $0.4\text{g}/\text{mL}$,其中堆积密度根据USP 616,方法1来测定。

[0284] 方面5A.如方面1A至4A中任一项的造粒物,其中活性药物成分具有 $0.15\text{g}/\text{mL}$ 至 $0.35\text{g}/\text{mL}$ 的堆积密度,其中堆积密度使用USP 616,方法I来测定。

[0285] 方面6A.如方面1A至5A中任一项的造粒物,其中活性药物成分具有 $100\text{mg}/\text{mL}$ 至 $1,000\text{mg}/\text{mL}$ 的水溶性。

[0286] 方面7A.如方面1A至6A中任一项的造粒物,其中颗粒包含 $96\text{wt}\%$ 至 $99.5\text{wt}\%$ 的活性药物成分,其中 $\text{wt}\%$ 是基于颗粒的总重量。

[0287] 方面8A.如方面1A至7A中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于粒径分布(PSD),所述粒径分布的特征在于 D_{50} 为 $150\mu\text{m}$ 至 $500\mu\text{m}$,其中粒径分布通过激光衍射或筛分析来测定。

[0288] 方面9A.如方面1A至7A中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于粒径分布 D_{50} 为 $200\mu\text{m}$ 至 $400\mu\text{m}$,其中粒径分布通过激光衍射或筛分析来测定。

[0289] 方面10A.如方面1A至7A中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于:粒径分布 D_{10} 为 $50\mu\text{m}$ 至 $250\mu\text{m}$;及粒径分布 D_{90} 为 $400\mu\text{m}$ 至 $750\mu\text{m}$,其中粒径分布通过激光衍射或筛分析来测定。

[0290] 方面11A.如方面1A至7A中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于粒径分布 D_{10} 为 $80\mu\text{m}$ 至 $120\mu\text{m}$;及粒径分布 D_{90} 为 $510\mu\text{m}$ 至 $650\mu\text{m}$,其中粒径分布通过激光衍射或筛分析来测定。

[0291] 方面12A.如方面1A至11A中任一项的造粒物,其中造粒物具有 $0.50\text{g}/\text{mL}$ 至 $1.20\text{g}/\text{mL}$ 的堆积密度,其中堆积密度使用USP 616,方法I来测定。

[0292] 方面13A.如方面1A至12A中任一项的造粒物,其中造粒物具有 $0.40\text{g}/\text{mL}$ 至 $0.80\text{g}/\text{mL}$ 的堆积密度,其中堆积密度使用USP 616,方法I来测定。

[0293] 方面14A.如方面1A至13A中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于干燥失重(LOD)为 $0.05\text{wt}\%$ 至 $1.5\text{wt}\%$,其中 $\text{wt}\%$ 是基于干燥后造粒物的重量。

[0294] 方面15A.如方面1A至13A中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于干燥失重(LOD)为 $0.2\text{wt}\%$ 至 $1.2\text{wt}\%$,其中 $\text{wt}\%$ 是基于干燥后造粒物的重量。

[0295] 方面16A.如方面1A至15A中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于脆度小于 $2\text{wt}\%$,其中 $\text{wt}\%$ 是基于造粒物的总重量,且脆度根据实例中所描述的方法使用摇筛机来测定。

[0296] 方面17A.如方面1A至15A中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于脆度小于 $1.10\text{wt}\%$,其中 $\text{wt}\%$ 是基于造粒物的总重量,且脆度根据实例中所描述的方法使用摇筛机来测定。

[0297] 方面18A.如方面1A至15A中任一项的造粒物,其中造粒物的特征在于脆度小于 $1.02\text{wt}\%$,其中 $\text{wt}\%$ 是基于造粒物的总重量,且脆度根据实例中所描述的方法使用摇筛机来测定。

[0298] 方面19A.如方面1A至18A中任一项的造粒物,其中颗粒的特征在于球形度为 0.90

至1.00,其中球形度通过动态图像分析来测定。

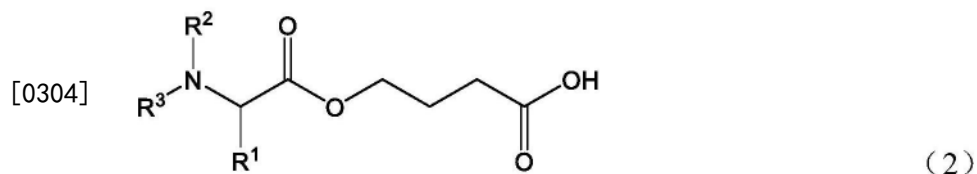
[0299] 方面20A.如方面1A至19A中任一项的造粒物,其中颗粒的特征在于如图9B-9E中大体上展示的表面粗糙度。

[0300] 方面21A.如方面1A至19A中任一项的造粒物,其中颗粒的特征在于如图19-20中大体上展示的表面粗糙度。

[0301] 方面22A.如方面1A至21A中任一项的造粒物,其中活性药物成分包含 γ -羟基丁酸或其药学上可接受的盐。

[0302] 方面23A.如方面1A至21A中任一项的造粒物,其中活性药物成分包含 γ -羟基丁酸的衍生物或其药学上可接受的盐。

[0303] 方面24A.如方面1A至21A中任一项的造粒物,其中活性药物成分包含式(2)的化合物:



[0305] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0306] R^1 选自氢及 C_{1-6} 烷基;及

[0307] R^2 及 R^3 中的每一者独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基及 C_{3-6} 环烷氧基羰基。

[0308] 方面25A.如方面1A至21A中任一项的造粒物,其中活性药物成分选自:

[0309] 4-(((叔丁氧基羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

[0310] 4-(甘氨酸氧基)丁酸;

[0311] 4-(D-缬氨酸基)氧基)丁酸;

[0312] 4-(L-丙氨酸基)氧基)丁酸;

[0313] 4-(((乙氧羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

[0314] 4-(((异丙氧基羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

[0315] 4-((((环己氧基)羰基)甘氨酸基)氧基)丁酸;

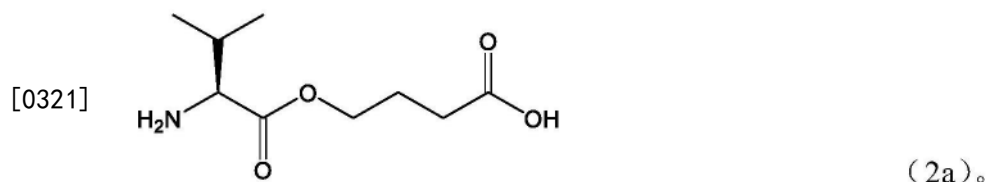
[0316] 4-(((乙氧羰基)-D-缬氨酸基)氧基)丁酸;

[0317] 4-(L-缬氨酸基)氧基)丁酸;

[0318] 前述中的任一者的药学上可接受的盐;及

[0319] 前述中的任一者的组合。

[0320] 方面26A.如方面1A至21A中任一项的造粒物,其中活性药物成分是4-(L-缬氨酸基)氧基)丁酸(2a)或其药学上可接受的盐:



[0322] 方面27A.如方面1A至26A中任一项的造粒物,其中颗粒进一步包含:粘合剂及抗静电剂。

[0323] 方面28A.如方面27A的造粒物,其中颗粒包含不超过2wt%的粘合剂,其中wt%是

基于颗粒的总重量。

[0324] 方面29A.如方面27A至28A中任一项的造粒物,其中颗粒包含不超过1.5wt%的抗静电剂,其中wt%是基于颗粒的总重量。

[0325] 方面30A.如方面27A至29A中任一项的造粒物,其中颗粒包含:98wt%至99wt%的活性药物成分、0.25wt%至0.75wt%的粘合剂及0.5wt%至1.5wt%的抗静电剂,其中wt%是基于颗粒的总重量。

[0326] 方面31A.如方面27A至29A中任一项的造粒物,其中颗粒包含:大于98.5wt%的活性药物成分、小于或等于0.5wt%的粘合剂及小于或等于1.0wt%的抗静电剂,其中wt%是基于颗粒的总重量。

[0327] 方面32A.如方面27A至31A中任一项的造粒物,其中粘合剂包含羟丙基纤维素。

[0328] 方面33A.如方面32A的造粒物,其中羟丙基纤维素的粒径分布的特征在于D10为10 μm 至35 μm ;D50为45 μm 至90 μm ;及D90为100 μm 至300 μm 。

[0329] 方面34A.如方面32A至33A中任一项的造粒物,其中羟丙基纤维素包含50,000道尔顿至110,000道尔顿的重均分子量。

[0330] 方面35A.如方面32A至34A中任一项的造粒物,其中羟丙基纤维素的粘度为300mPa \times sec至600mPa \times sec ss,如使用布洛克菲尔德粘度计(Brookfield viscometer)在25 $^{\circ}\text{C}$ 下测定。

[0331] 方面36A.如方面30A至35A中任一项的造粒物,其中抗静电剂包含亲水性气相二氧化硅。

[0332] 方面37A.如方面36A的造粒物,其中基于点燃材料,亲水性气相二氧化硅具有大于99.8%的SiO₂含量。

[0333] 方面38A.如方面36A至37A中任一项的造粒物,其中亲水性气相二氧化硅具有175m²/g至225m²/g的比表面积(BET)。

[0334] 方面39A.如方面36A至37A中任一项的造粒物,其中亲水性气相二氧化硅在4%水性分散液中具有3.7至4.5的pH值。

[0335] 方面40A.如方面36A至37A中任一项的造粒物,其中亲水性气相二氧化硅具有小于1.5wt%的LOD。

[0336] 方面41A.如方面36A至37A中任一项的造粒物,其中亲水性气相二氧化硅具有30g/L至70g/L的振实密度。

[0337] 方面42A.如方面1A至41A中任一项的造粒物,其中颗粒包含包衣。

[0338] 方面43A.如方面42A的造粒物,其中颗粒包含1wt%至10wt%的包衣,其中wt%是基于颗粒的总重量。

[0339] 方面44A.如方面42A至43A中任一项的造粒物,其中包衣包含密包衣、控制释放包衣或其组合。

[0340] 方面45A.一种药物组合物,其包含如方面1A至44A中任一项的造粒物。

[0341] 方面46A.如方面45A的药物组合物,其中药物组合物包含口服制剂。

[0342] 方面47A.如方面45A至46A中任一项的药物组合物,其中口服制剂包含口服混悬剂。

[0343] 方面48A.如方面45A至47A中任一项的药物组合物,其中药物组合物包含立即释放

制剂。

[0344] 方面49A.如方面45A至48A中任一项的药物组合物,其中药物组合物包含控制释放制剂。

[0345] 方面50A.一种用于制备如方面1A至44A中任一项的造粒物的方法,其包含:将活性药物成分、粘合剂及抗静电剂组合以形成干燥混合物;将干燥混合物湿式造粒以得到湿润造粒物;将湿润造粒物湿式块化以得到湿润的块状造粒物;及将湿润的块状造粒物干燥以得到造粒物。

[0346] 方面51A.如方面50A的方法,其中将干燥混合物湿式造粒包含湿式造粒5分钟至10分钟。

[0347] 方面52A.如方面50A至51A中任一项的方法,其中湿式造粒包含添加总共5wt%至20wt%的水,其中wt%是基于活性药物成分的总重量。

[0348] 方面53A.如方面50A至52A中任一项的方法,其中在湿式造粒期间,湿润造粒物的温度为20℃至25℃的温度。

[0349] 方面54A.如方面50A至53A中任一项的方法,其中将湿润造粒物湿式块化包含湿式块化30分钟至60分钟。

[0350] 方面55A.如方面50A至54A中任一项的方法,其中所述方法包含在干燥步骤之前重复湿式造粒步骤及湿式块化步骤一次或多次。

[0351] 方面56A.如方面50A至55A中任一项的方法,其中所述方法包含在干燥步骤之前重复湿式造粒步骤及湿式块化步骤一次或多次,直至造粒物的比密度不显著增加。

[0352] 方面57A.如方面50A至56A中任一项的方法,其中湿式造粒包含:在800rpm至900rpm的混合器速度及3200rpm至4000rpm的切碎机速度下将干燥混合物造粒5分钟至15分钟;以0.0025wt%/min至0.0075wt%/min的速率添加水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量;及在湿式造粒期间将湿润造粒物的温度保持为20℃至25℃的温度。

[0353] 方面58A.如方面50A至57A中任一项的方法,其中湿式造粒包含:在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒5分钟至60分钟;以0.005wt%/min的速率添加水,其中wt%是基于混合物的总重量;及将湿润造粒物的温度保持为20℃至25℃。

[0354] 方面59A.如方面50A至58A中任一项的方法,其中湿式块化包含:在550rpm的混合器速度及1,500rpm至2,100rpm的切碎机速度下湿式块化30分钟至60分钟;及将湿润造粒物的温度保持为15℃至25℃的温度。

[0355] 方面60A.如方面50A至58A中任一项的方法,其中湿式块化包含:在500rpm至600rpm的混合器速度及1800rpm的切碎机速度下湿式块化30分钟至60分钟;及将湿润造粒物的温度保持为20℃至25℃。

[0356] 方面61A.如方面50A至58A中任一项的方法,其中粘合剂包含羟丙基纤维素。

[0357] 方面62A.如方面50A至58A中任一项的方法,其中抗静电剂包含亲水性气相二氧化硅。

[0358] 方面63A.如方面50A至58A中任一项的方法,其中混合物包含:大于95wt%的活性药物成分、大于0.25wt%的粘合剂及大于0.5wt%的抗静电剂,其中wt%是基于混合物的总重量。

[0359] 方面64A.如方面50A至58A中任一项的方法,其中混合物包含98wt%至99wt%的活

性药物成分、0.25wt%至0.75wt%的粘合剂及0.5wt%至1.5wt%的抗静电剂,其中wt%是基于混合物的总重量。

[0360] 方面65A.如方面50A至58A中任一项的方法,其中混合物包含:98.2wt%至98.8wt%的活性药物成分、0.3wt%至0.7wt%的粘合剂及0.8wt%至1.2wt%的抗静电剂,其中wt%是基于混合物的总重量。

[0361] 方面66A.如方面50A至65A中任一项的方法,其中在干燥之后,湿润造粒物包含0.025wt%至0.075wt%的水,其中wt%是基于湿润造粒物的总重量。

[0362] 方面67A.如方面50A至66A中任一项的方法,其中在干燥之后,湿润造粒物包含0.05wt%的水,其中wt%是基于湿润造粒物的总重量。

[0363] 实例

[0364] 参考以下实例进一步说明由本发明提供的实施例,所述实例描述由本发明提供的造粒物、颗粒、口服剂型制剂及用于制备造粒物的方法。熟习所属领域者将显而易见,在不偏离本发明的范围的情况下,可对材料及方法作出许多修改。

[0365] 在实例中使用以下材料。活性药物成分为式(2a)化合物,即4-((L-缬氨酰基)氧基)丁酸。粘合剂为Pharmacoat®606HPMC(羟丙基甲基纤维素)(Shin-Etsu Chemical Company,Ltd.)(实例1)或Klucel®EXF HPC(羟丙基纤维素)(Ashland)(实例2-9)。抗静电剂是Aerosil®200(亲水性气相二氧化硅,BWT SA 200m²/g)(Evonik Industries)。使用Comil®(Quadro Engineering)进行研磨。

[0366] 各实例的干燥混合物的成分提供于表1中。

[0367] 表1.干燥混合物成分。

实例	干燥混合物 (wt%)		
	API	粘合剂	抗静电剂
1	96.0	3.0	1.0
2	98.6	0.4	1.0
3	98.5	0.5	1.0
4	98.0	1.0	1.0
5	98.5	0.5	1.0
6	98.5	0.5	1.0
7	98.5	0.5	1.0
8	98.5	0.5	1.0
9	98.5	0.5	1.0

[0369] 实例1-9中的每一者的过程条件概述于图11中且造粒物的特性概述于图12中。

[0370] 实例1

[0371] 药物造粒物(1)

[0372] 干燥混合物的成分(以wt%计)提供于表1中。

[0373] 在湿式造粒期间总共添加3.76wt%的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。添加水直至床高度降低约两倍,此表明堆积密度的显著增加。在800rpm的混合器速度及2,000rpm的切碎机速度下将湿润造粒物造粒7分钟,其中湿润造粒物的平均温度为25.2°C。

[0374] 将湿润造粒物湿式块化30分钟。

[0375] 药物造粒物(1)的某些特性展示于图12中。

[0376] 在湿式块化期间的颗粒粒径分布展示于图1A中且所得颗粒的SEM图像分别以34X

及100X的放大率展示于图1B及1C中。

[0377] 实例2

[0378] 药物造粒物 (2)

[0379] 干燥混合物的成分(以wt%计)提供于表1中。

[0380] 在湿式造粒期间总共添加3.69wt%的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。将湿润造粒物在800rpm的混合器速度及2,000rpm的斩波器速度下造粒6分钟,其中湿润造粒物的平均温度为25.4℃。

[0381] 将湿润造粒物在1,200rpm的混合器速度及2,000rpm的切碎机速度下湿式块化45分钟,同时将湿润造粒物的温度保持为32.1℃的温度。

[0382] 药物造粒物(2)的某些特性展示于图12中。

[0383] 在湿式块化期间的颗粒粒径分布展示于图2A中且所得颗粒的SEM图像分别以34X及100X的放大率展示于图2B及2C中。

[0384] 实例3

[0385] 药物造粒物 (3)

[0386] 干燥混合物的成分(以wt%计)提供于表1中。

[0387] 在湿式造粒期间总共添加3.75wt%的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒6分钟,其中湿润造粒物的平均温度为32℃。

[0388] 在初始造粒后,将子批料合并到加套的碗中以进行湿式块化。在湿式块化20分钟后,造粒物未发生可见的变化。

[0389] 在850RPM的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下继续进行湿式造粒额外24分钟。在湿式造粒期间添加额外的8.0wt%的量的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。

[0390] 将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化36分钟,同时湿润造粒物的温度是在16℃与33℃之间。在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下继续进行湿式造粒额外24分钟。在湿式造粒期间添加额外的8.0wt%的量的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。

[0391] 药物造粒物(3)的某些特性展示于图12中。

[0392] 在湿式块化期间的颗粒粒径分布展示于图3A中且所得颗粒的SEM图像分别以40X及220X的放大率展示于图3B及3C中。

[0393] 实例4

[0394] 药物造粒物 (4)

[0395] 干燥混合物的成分(以wt%计)提供于表1中。活性药物成分在添加至干燥混合物中之前通过配备有0.045英寸筛网的Comil®。活性药物成分未经喷射研磨。

[0396] 在湿式造粒期间总共添加5.0wt%的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。使用注射器及2流体型喷嘴添加水,其中雾化空气设定为4psi。将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒10分钟。

[0397] 在整个加工期间使用加套的4L碗。在湿式块化期间,使用所连接的冷却器来防止产物过热。在初始造粒后,将子批料合并到加套的碗中以进行额外造粒,随后进行湿式块化。

[0398] 继续湿式造粒额外14分钟。在此第二阶段的造粒期间添加额外的5.1wt%的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。

[0399] 将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化50分钟,同时将湿润造粒物的温度保持在22.9℃与25.4℃之间。

[0400] 药物造粒物(4)的某些特性展示于图12中。

[0401] 在历时20分钟的湿式块化之前及之后的颗粒粒径分布展示于图4A中且所得颗粒的SEM图像分别以110X及340X的放大率展示于图4B及4C中。

[0402] 实例5

[0403] 药物造粒物(5)

[0404] 干燥混合物的成分(以wt%计)提供于表1中。活性药物成分在添加至干燥混合物中之前通过配备有0.045英寸筛网的Comil®。活性药物成分未经喷射研磨。

[0405] 在湿式造粒期间总共添加5.0wt%的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。使用注射器及2流体型喷嘴添加水,其中雾化空气设定为4psi。将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒10分钟。

[0406] 在初始造粒后,将子批料合并到加套的碗中以进行第一湿式块化。将初始造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化20分钟。在湿式块化期间,使用连接至加套的4L碗的水冷却器将温度保持在21℃与22℃之间。

[0407] 在湿式块化后,进行第二湿式造粒。在第二湿式造粒期间,在547rpm的混合器速度及1800rpm的切碎机速度下添加额外的6.5wt%的量的水。

[0408] 在第二湿式造粒后,进行第二湿式块化。将第二湿润造粒物在547rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化40分钟。将碗温度保持在24℃与31℃之间。

[0409] 药物造粒物(5)的某些特性展示于图12中。

[0410] 在湿式块化期间的颗粒粒径分布展示于图5A中且所得颗粒的SEM图像分别以110X及340X的放大率展示于图5B及5C中。

[0411] 实例6

[0412] 药物造粒物(6)

[0413] 干燥混合物的成分(以wt%计)提供于表1中。活性药物成分在添加至干燥混合物中之前通过配备有0.045英寸筛网的Comil®。活性药物成分未经喷射研磨。

[0414] 在湿式造粒期间总共添加5.0wt%的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。使用注射器及2流体型喷嘴添加水,其中雾化空气设定为4psi。将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒10分钟。

[0415] 在初始造粒后,将两个子批料合并到加套的碗中以进行第一湿式块化。将初始造粒物在547rpm的混合器速度及1,800rpm的切碎机速度下湿式块化20分钟。在湿式块化期间,使用连接至加套的4L碗的水冷却器将温度保持在21℃与22℃之间。

[0416] 在湿式块化后,进行第二湿式造粒。在第二湿式造粒期间,在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下添加额外的3.0wt%的量的水。

[0417] 在第二湿式造粒后,进行第二湿式块化。将第二湿润造粒物在547rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化额外30分钟。在第二湿式块化期间,将碗温度保持在18℃与21℃之间。

[0418] 药物造粒物 (6) 的某些特性展示于图12中。

[0419] 在湿式块化期间的颗粒粒径分布展示于图6A中且所得颗粒的SEM图像分别以110X及340X的放大率展示于图6B及6C中。

[0420] 实例7

[0421] 药物造粒物 (7)

[0422] 干燥混合物的成分 (以wt%计) 提供于表1中。使用不同批次的活性药物成分进行此造粒。活性药物成分与实例1-6中使用的活性药物成分相比聚集较少。活性药物成分在添加至干燥混合物中之前通过配备有0.045英寸筛网的Comil®。活性药物成分未经研磨。

[0423] 在湿式造粒期间总共添加5.0wt%的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。使用注射器及2流体型喷嘴添加水,其中雾化空气设定为4psi。将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒9.7分钟。

[0424] 将湿润造粒物在547rpm的混合器速度及1,800rpm的切碎机速度下湿式块化至多20分钟,同时保持温度为21°C。

[0425] 药物造粒物 (7) 的某些特性展示于图12中。

[0426] 在湿式块化期间的颗粒粒径分布展示于图7A中且所得颗粒的SEM图像分别以110X及340X的放大率展示于图7B及7C中。

[0427] 实例8

[0428] 药物造粒物 (8)

[0429] 干燥混合物的成分 (以wt%计) 提供于表1中。实例8中使用的活性药物成分与实例7及9中使用的活性药物成分相同。

[0430] 在湿式造粒期间总共添加4.8wt%的水,其中wt%是基于干燥混合物的总重量。使用注射器及2流体型喷嘴添加水,其中雾化空气设定为4psi。将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒11.5分钟。

[0431] 将湿润造粒物在547rpm的混合器速度及1,800rpm的切碎机速度下湿式块化至多60分钟,同时将湿润造粒物的温度保持在21°C与23.5°C之间。

[0432] 药物造粒物 (8) 的某些特性展示于图12中。

[0433] 在湿式块化期间的颗粒粒径分布展示于图8A中且所得颗粒的SEM图像分别以34X及110X的放大率展示于图8B及8C中。

[0434] 实例9

[0435] 药物造粒物 (9)

[0436] 使堆积密度为0.263g/mL的活性药物成分通过配备有0.056英寸筛网的Comil®。在共研磨之前,将活性药物成分存储于干燥环境中。

[0437] 干燥混合物的成分 (以wt%计) 提供于表1中。

[0438] 使用泵及2流体型喷嘴将蒸馏水 (4.7wt%) 添加至干燥混合物中,其中雾化空气设定为4psi。

[0439] 在整个加工过程中,造粒物保留在加套4升碗中。

[0440] 将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒9.7分钟。

[0441] 将湿润造粒物在547rpm的混合器速度及1,800rpm的切碎机速度下湿式块化至多60分钟,同时湿润造粒物的温度是在23.1°C与23.6°C之间。在湿式块化期间,将冷却器连接

至碗以保持温度低于25℃。

[0442] 在湿式块化期间的条件展示于表2中。

[0443] 表2. 湿式块化条件

时间 (分钟)	功率 (kW)	碗温度 (°C)	浴液温度 (°C)	床高度 (cm)	混合器/切碎机 (rpm)
10	0.44	-	21.0	4.0	547/1800
20	0.40	23.1	21.0	4.0	
40	0.43	23.2	21.0	3.5	
60	0.40	23.6	21.0	3.5	

[0445] 在湿式块化期间的PSD的演化展示于图9A中。在湿式块化期间, 细粒及大型粒子的数量继续减少。

[0446] 如使用激光衍射测定的在湿式块化60分钟后的造粒物的更详细的PSD展示于图9F中。

[0447] 颗粒的SEM图像分别以110X、220X、1,000X及2,000X的放大率展示于图9B至9E中。

[0448] 实例10

[0449] 活性药物成分特征

[0450] 图10A及10B分别展示由未经研磨的活性药物成分及经研磨的活性药物成分制备的颗粒的粒径分布。活性药物成分与实例7-9中所使用相同及其纯度为99.3%。

[0451] 实例1-6中所使用的活性药物成分具有0.15g/mL的堆积密度。

[0452] 实例12及13中所使用的活性药物成分具有特征通常在于较大晶体尺寸的不同形态(图13-18)。结晶态活性药物成分经喷射研磨以将晶体尺寸减小至小于约20 μm 。

[0453] 图13展示结晶态活性药物成分在700X放大率下的SEM图像。

[0454] 图14展示经喷射研磨的活性药物成分在700X放大率下的SEM图像。

[0455] 图15及16分别展示如通过激光衍射测定的结晶态活性药物成分及经喷射研磨的活性药物成分的粒径分布。结晶态活性药物成分的PSD的特征在于D10为11.8 μm 、D50为34.0 μm 及D90为72.3 μm 。经喷射研磨的活性药物成分的PSD的特征在于D10为7.8 μm 、D50为16.1 μm 及D90为21.5 μm 。

[0456] 通过激光衍射测定结晶态活性药物成分及经喷射研磨的活性药物成分的比表面积分布。结晶态活性药物成分的比表面积为291 m^2/kg 且经喷射研磨的活性药物成分的比表面积为478 m^2/kg 。在其它样品中, 经喷射研磨的活性药物成分的特征在于比表面积为1174 m^2/kg 。

[0457] 实例13中所使用的活性药物成分的某些特性提供于表3中。

[0458] 表3. 活性药物成分特性

特性	单位	结晶态	经喷射研磨
API堆积密度	g/mL	0.20	0.12
API振实密度	g/mL	0.38	0.20
豪斯纳比率	-	1.85	1.700
PSD (D10)	μm	12	8
PSD (D50)	μm	34	16
PSD (D90)	μm	71	28

比表面积	(m ² /kg)	291	478
------	----------------------	-----	-----

[0460] 实例11[0461] 脆度测量

[0462] 使用45目及70目筛网分离在200 μ m至350 μ m之间的颗粒。将经筛分的造粒物置于音波筛分机中的200目筛网上且接着暴露于对应于每分钟3,600个音波能量脉冲的极高振幅2分钟,所述极高振幅为8。在暴露于音波振动之前及之后称重造粒物。约1.02wt%的材料通过200目筛网。将此材料视为由颗粒的磨擦产生的细粒且定义为脆度。

[0463] 实例12[0464] 药物造粒物(12)

[0465] 通过将98.5wt%的活性药物成分(394.0g)、0.5wt%的粘合剂(2.0g)及1.0wt%的抗静电剂(4.0g)组合来制备造粒组合物(800.0g),其中wt%是基于混合物的总重量。活性药物成分是式(2a)化合物,即4-(L-缬氨酰基)氧基)丁酸,且经喷射研磨。粘合剂是 Klucel®EXF HPC(羟丙基纤维素)(Ashland)。抗静电剂是 Aerosil®200(亲水性气相二氧化硅,BWT SA 200m²/g)(Evonik Industries)。使用Comil®(Quadro Engineering)进行研磨。

[0466] 用具有正方形叶轮和0.175英寸间隔物的32R筛网在1349.8rpm下研磨活性药物成分。

[0467] 将组合物分成两个400g批料进行造粒。使用3.0psi的雾化空气压力在约1.8g/min的流速下,在添加12.1g水的情况下将各子批料造粒约6.75分钟。床高度为4.0cm。混合器速度为850rpm且切碎机速度为3,600rpm。

[0468] 合并两个子批料以进行湿式块化。

[0469] 将组合物在24.7°C的最终温度及8.0cm的床高度下且在547rpm的混合器速度及1800rpm的切碎机速度下湿式块化10分钟。

[0470] 在湿式块化后,使用32R的筛网尺寸、正方形叶轮及0.175英寸隔离物在3000rpm的速度下湿式研磨组合物。

[0471] 接着在以1.8g/min的流速添加41g(10.25wt%)水且雾化空气压力为3psi的情况下,将经湿式研磨的组合物造粒22分钟。床高度为6.0cm。混合器速度为850rpm且切碎机速度为3,600rpm。

[0472] 将粒状组合物在24.7°C至30.9°C的温度及5.2cm的最终床高度下且在547rpm的混合器速度及1800rpm的切碎机速度下湿式块化40分钟。

[0473] 将颗粒在40°C下烘干20小时。

[0474] 经干燥的颗粒的堆积密度为0.41g/mL、豪斯纳比率为1.38且表面积为1174m²/kg。

[0475] 实例13[0476] 药物造粒物(13)

[0477] 通过将98.5wt%的活性药物成分(394.0g)、0.5wt%的粘合剂(2.0g)及1.0wt%的抗静电剂(4.0g)组合来制备制剂(400.0g),其中wt%是基于制剂的总重量。活性药物成分是式(2a)化合物,即4-(L-缬氨酰基)氧基)丁酸,且经喷射研磨。粘合剂是 Klucel®EXF HPC(羟丙基纤维素)(Ashland)。抗静电剂是 Aerosil®200(亲水性气相二氧化硅,BWT SA 200m²/g)(Evonik Industries)。使用Comil®(Quadro Engineering)进行研磨。

[0478] 制剂使用GMX Granumeist®高剪切造粒机 (Freund-Vector Corporation) 以及配备有叶轮及切碎机的4L加套碗来造粒。

[0479] 将干燥制剂分成两个400g子批料以进行湿式造粒。

[0480] 在第一湿式造粒步骤中,在湿式造粒期间添加总共9.0wt% (18.1g) 的水,其中wt%是相对于干燥制剂子批料的总重量。通过以约2.0g/min的流速滴至混合碗中來添加水。将湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒约9.3分钟,其中湿润造粒物的平均温度为约25°C。床高度自7.0cm降低至4.0cm,降低约40%)。

[0481] 在第一湿式块化步骤中,将经湿式造粒的子批料合并且在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化20分钟,其中湿润造粒物的平均温度为20.0°C至23.4°C。床高度自7.0cm降低至5.0cm,降低约30%。

[0482] 在第二造粒步骤中,将第一湿式块化步骤的产物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒26.7分钟,其中湿润造粒物的平均温度为25.2°C。通过使用4.0psi的雾化空气压力在距造粒床4.19cm的距离处喷雾來添加水 (53.6g)。床高度自5.0cm降低至4.0cm。

[0483] 在第二湿式块化步骤中,将第二湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化40分钟,其中湿润造粒物的温度为约30°C至40°C。床高度自4.0cm降低至3.5cm,降低约12%。

[0484] 在第三造粒步骤中,将第二湿式块化步骤的产物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒8.4分钟,其中湿润造粒物的平均温度为25.2°C。通过使用4.0psi的雾化空气压力在距造粒床5.69cm的距离处喷雾來添加水 (17.3g)。床高度保持不变,为约3.5cm。

[0485] 在第三湿式块化步骤中,将第三湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化20分钟,其中湿润造粒物的温度为约30°C至40°C。床高度自3.5cm降低至3.0cm,降低约14%。

[0486] 在第四造粒步骤中,将第三湿式块化步骤的产物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下造粒8.3分钟,其中湿润造粒物的平均温度为25.2°C。通过使用4.0psi的雾化空气压力在距造粒床5.9cm的距离处喷雾來添加水 (17.3g)。床高度自3.0cm降低至2.8cm。

[0487] 在第四湿式块化步骤中,将第三湿润造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化20分钟,其中湿润造粒物的温度为约19°C至20°C。床高度保持不变,为约3.0cm。

[0488] 接着,使用配备有032R筛网的Comil®在3005rpm的研磨速度下,用正方形叶轮及0.150英寸隔离物湿式研磨第四湿式块化步骤的产物。

[0489] 在第五湿式块化步骤中,将经湿式研磨的造粒物在850rpm的混合器速度及3,600rpm的切碎机速度下湿式块化20分钟,其中湿润造粒物的温度为15°C至25°C。床高度自3.0cm降低至2.4cm。

[0490] 将第五湿式块化步骤的产物在40°C下干燥19小时。

[0491] 用于制备药物造粒物 (13) 的加工条件的概述提供于表4中。

[0492] 表4. 加工条件

步骤	造粒条件						湿式块化条件			
	时间 (min)	水 (g)	流速 (g/min)	雾化空气 (psi)	开始床 高度 (cm)	结束床 高度 (cm)	时间 (min)	开始床 高度 (cm)	结束床 高度 (cm)	温度 (°C)
第一造粒 子批料 1	9.4	18.1	1.9	N/A	7.0	4.0				
第一造粒 子批料 2	9.2	18.2	2.0	N/A	7.0	4.0				
第一湿式 块化							20.0	7.0	5.0	20-25
[0493] 第二造粒	26.7	53.6	1.9-2.1	4.0	5.0	4.0				
第二湿式 块化							40.0	4.0	3.5	30-40
第三造粒	8.4	17.3	2.1	4.0	3.5	3.5				
第三湿式 块化							20.0	3.5	3.0	35-37
第四造粒	8.3	17.3	2.1	4.0	3.0	2.8				
第四湿式 块化							20.0	3.0	3.0	19-20
¹ 湿式研磨										
第五湿式 块化	-	-	-	-	-	-	20	3.0	2.4	18-24

[0494] ¹使用0.32R筛网在3005的研磨速度下且使用正方形叶轮及0.150隔离物进行湿式研磨。

[0495] 约35%的颗粒具有大于500 μm 的粒径,53%的颗粒具有210 μm 至500 μm 的粒径,且28%的颗粒具有小于210 μm 的粒径,其中粒径通过筛分析来测定。

[0496] 药物造粒物(13)的某些特性展示于表5中。

[0497] 表5药物造粒物(13)特性

特性	单位	实例 13
API 堆积密度	g/mL	0.12 喷射研磨
堆积密度	g/mL	0.638
1 35-70 目堆积密度	g/mL	0.600
¹ 35-70 目批料产率	%	53
² >35 目批料产率	%	19
³ <70 目批料产率	%	28

[0499] ¹ 212 μm 至500 μm 。

[0500] ² .>212 μm 。

[0501] ³ <500 μm 。

[0502] 图19及20分别展示颗粒在100X及240X放大率下的照片。

[0503] 应注意,存在用于实施本文中所公开的实施例的替代性方式。因此,本发明的实施例应视为说明性而非限制性的。此外,权利要求书不限于本文中提供的详细说明且涵盖其全部范围及其等效物。

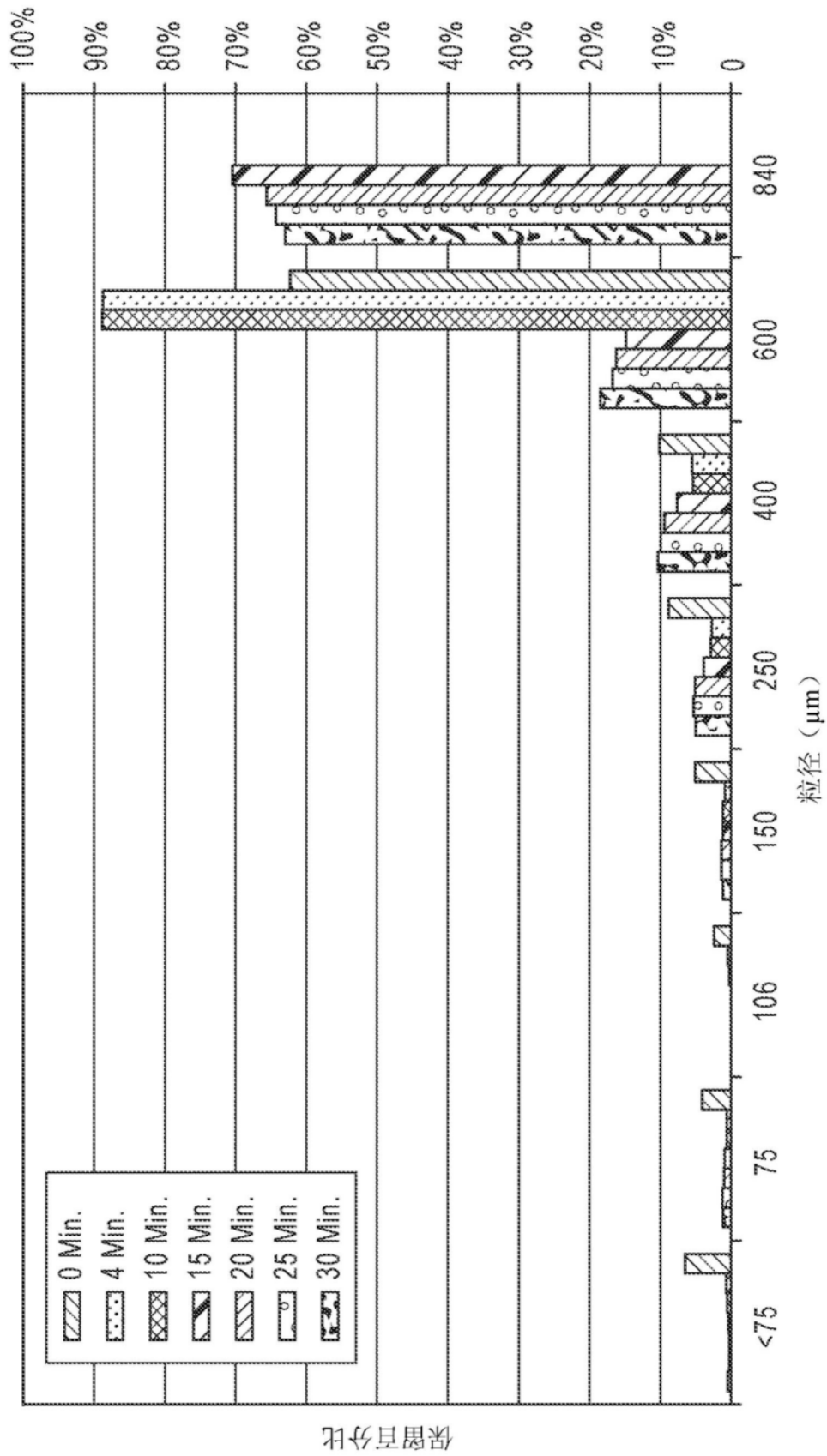


图1A

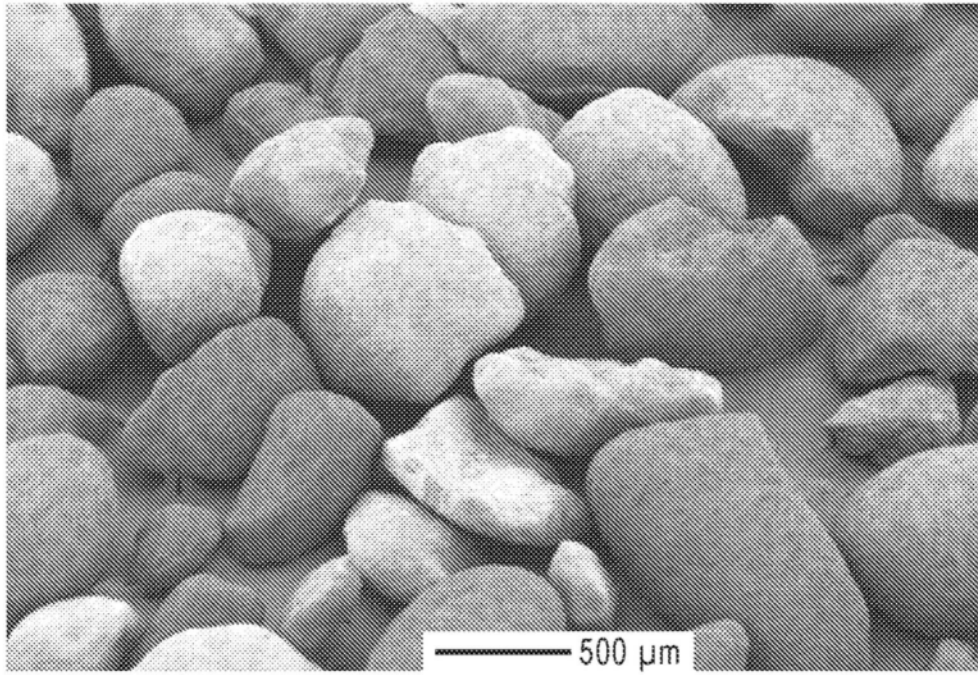


图1B

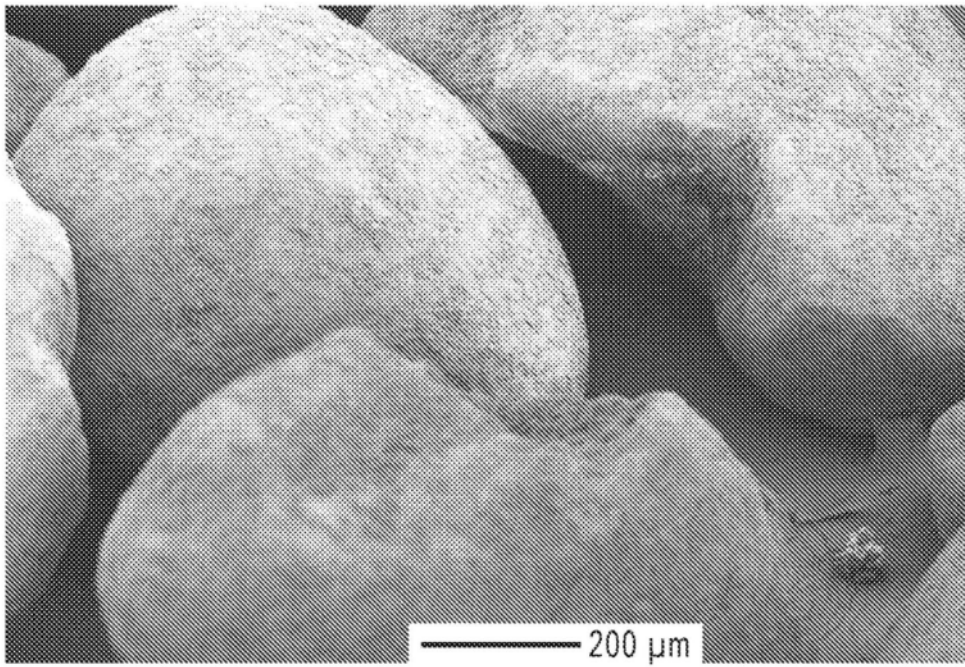


图1C

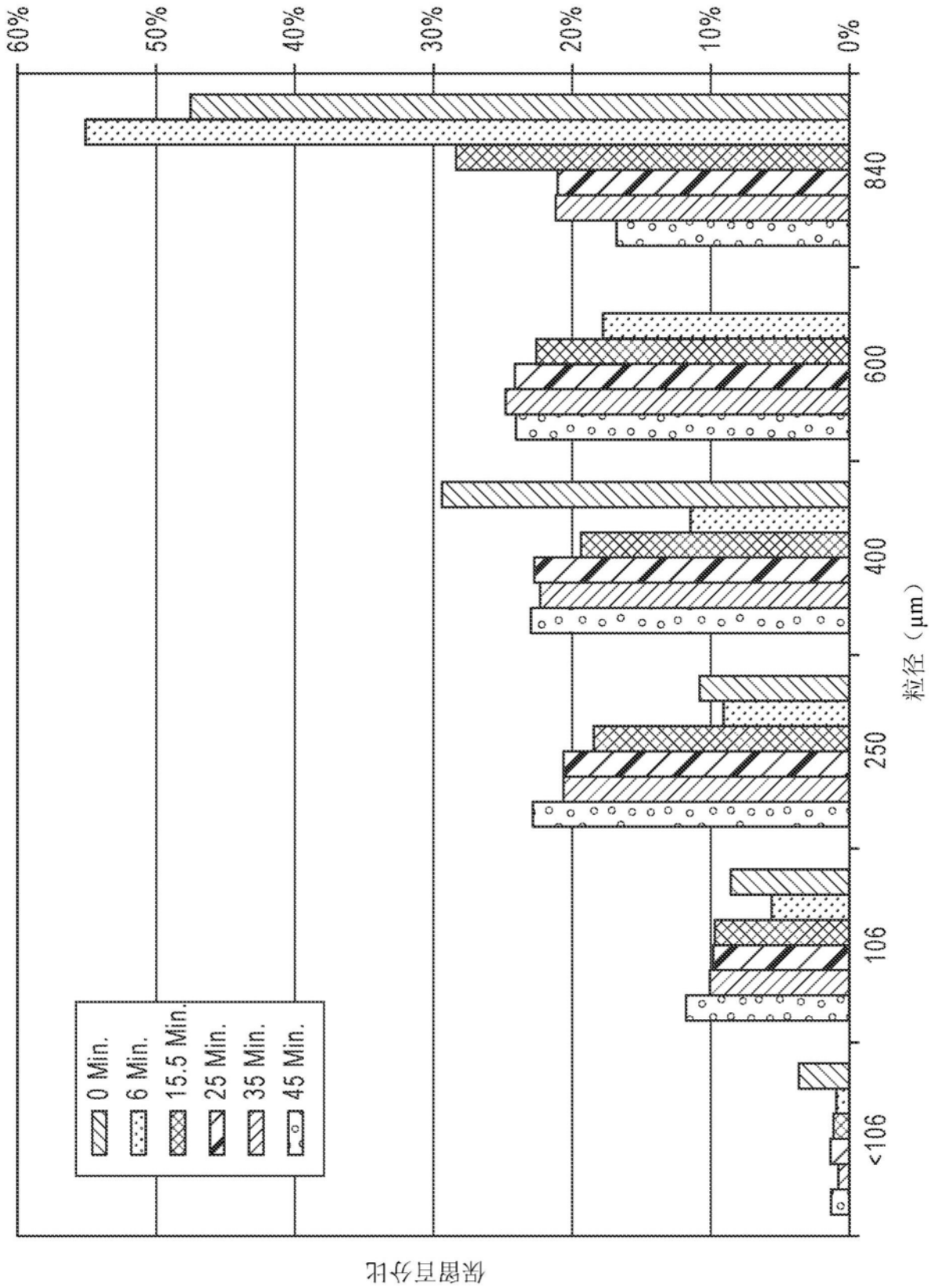


图2A

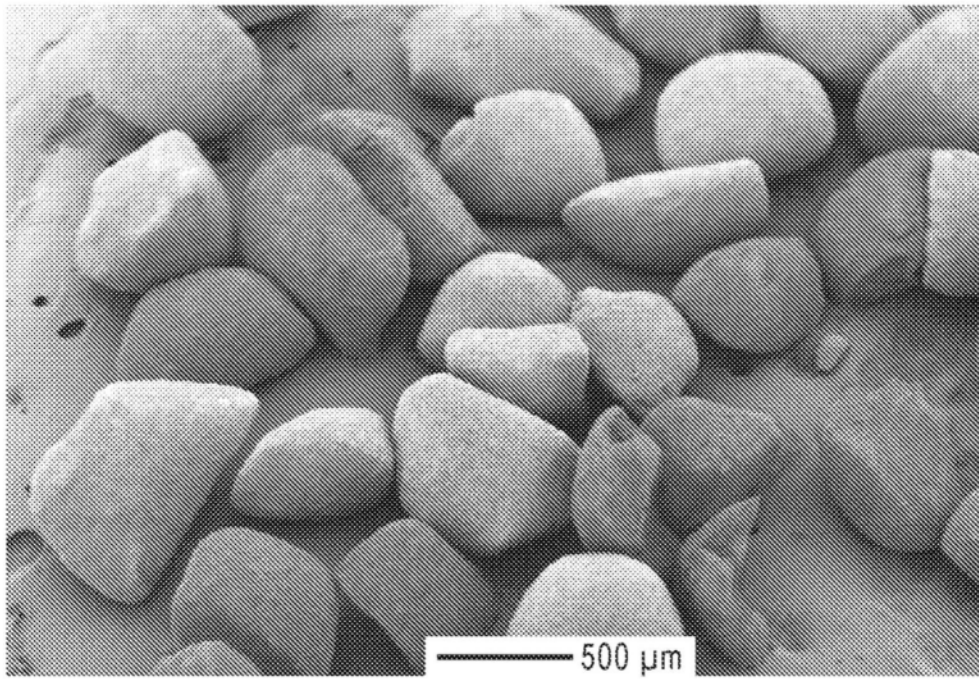


图2B

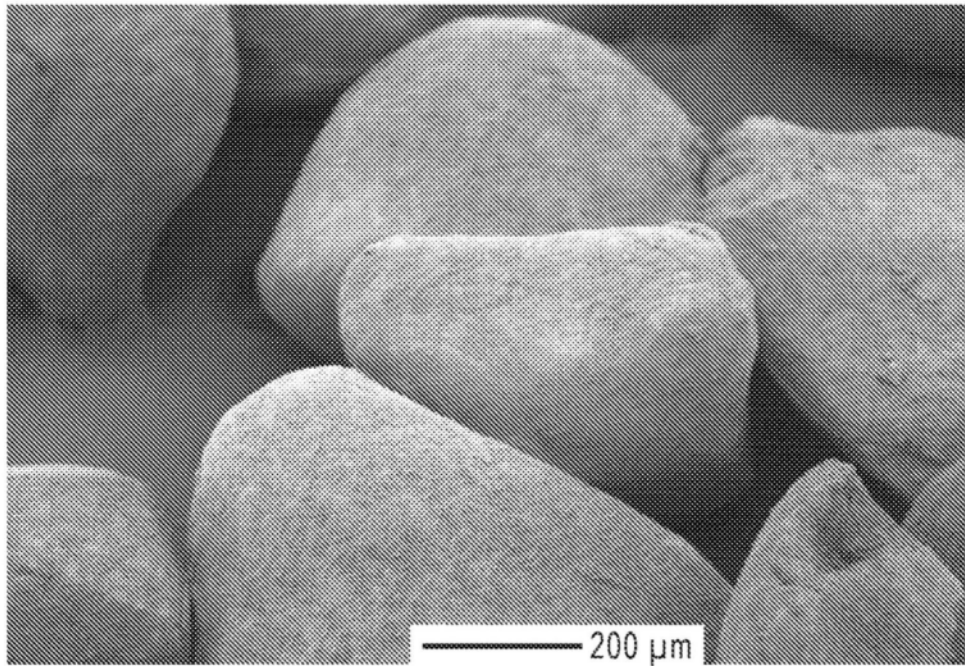


图2C

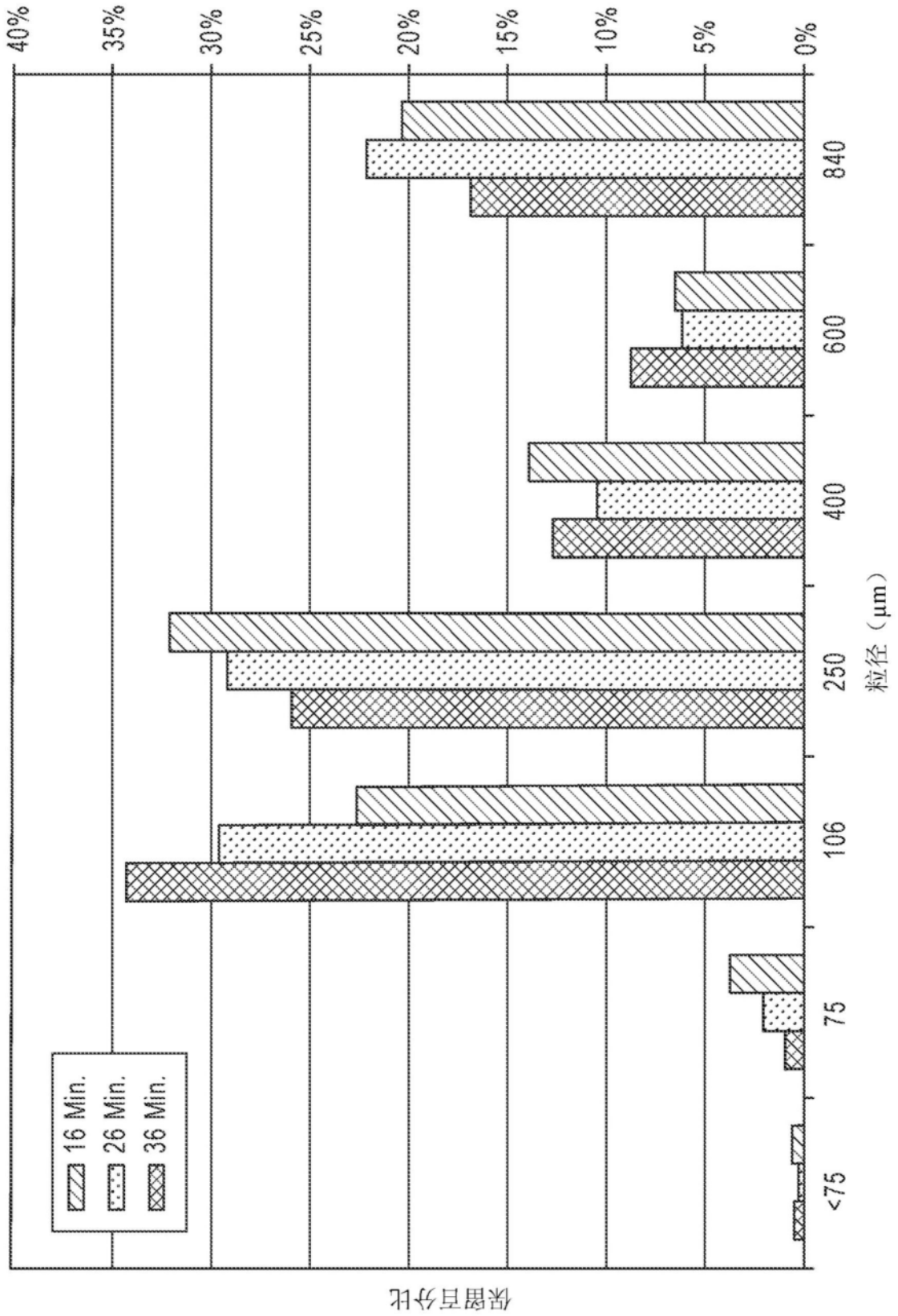


图3A

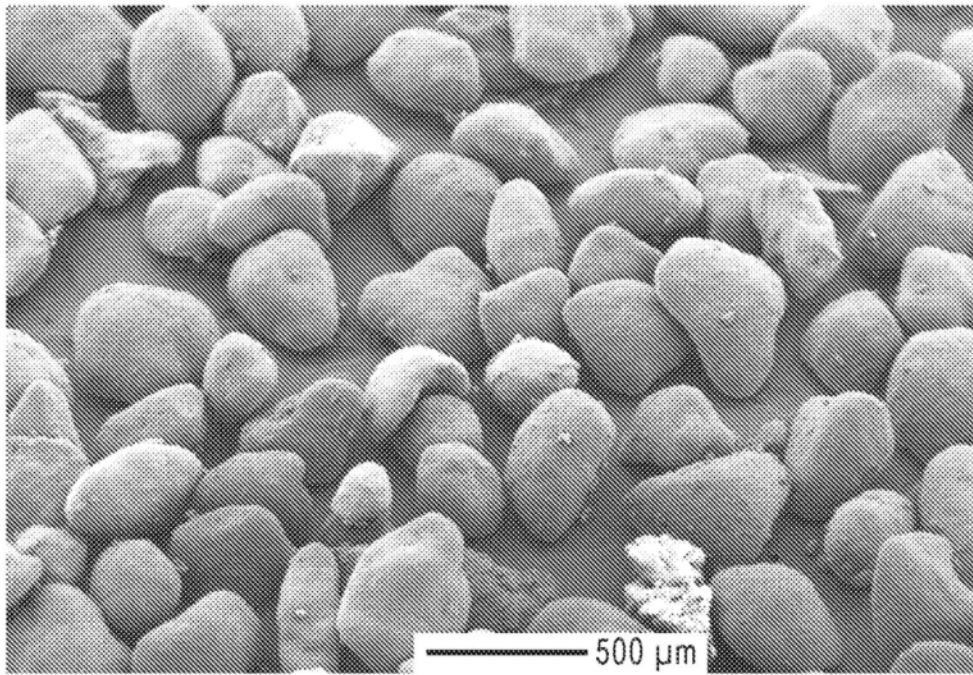


图3B

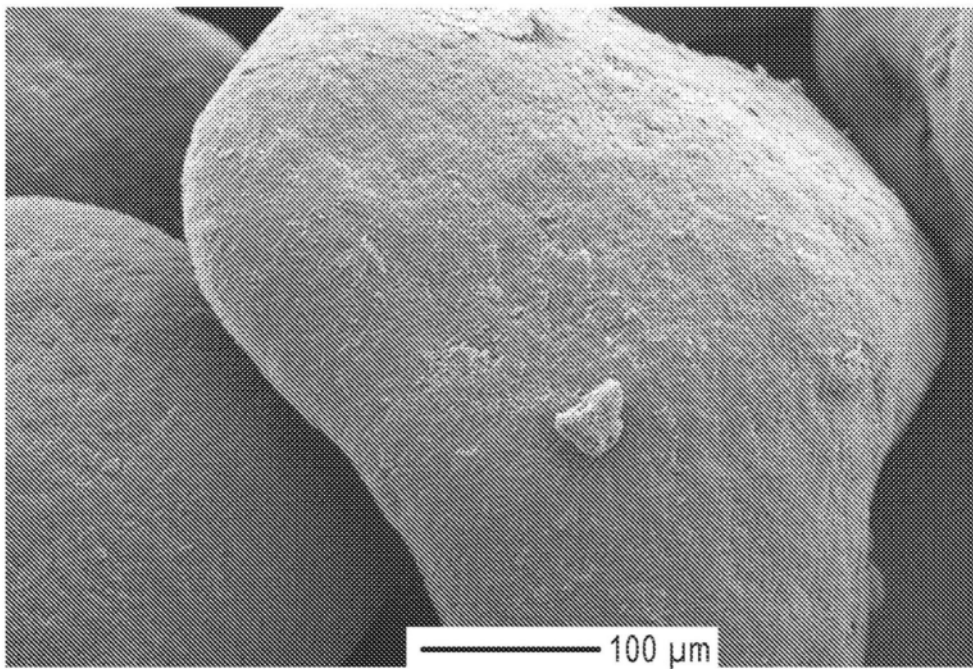


图3C

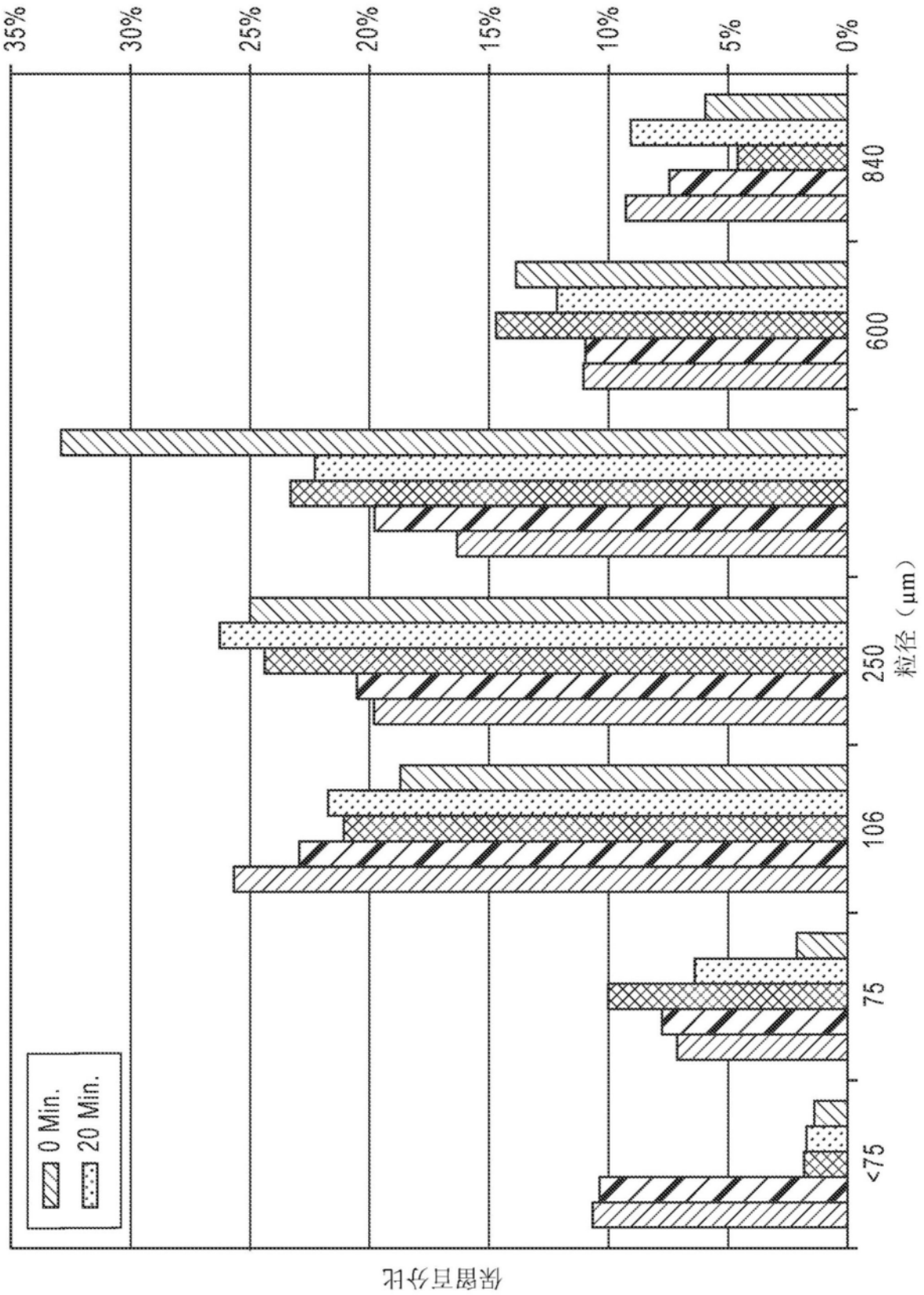


图4A

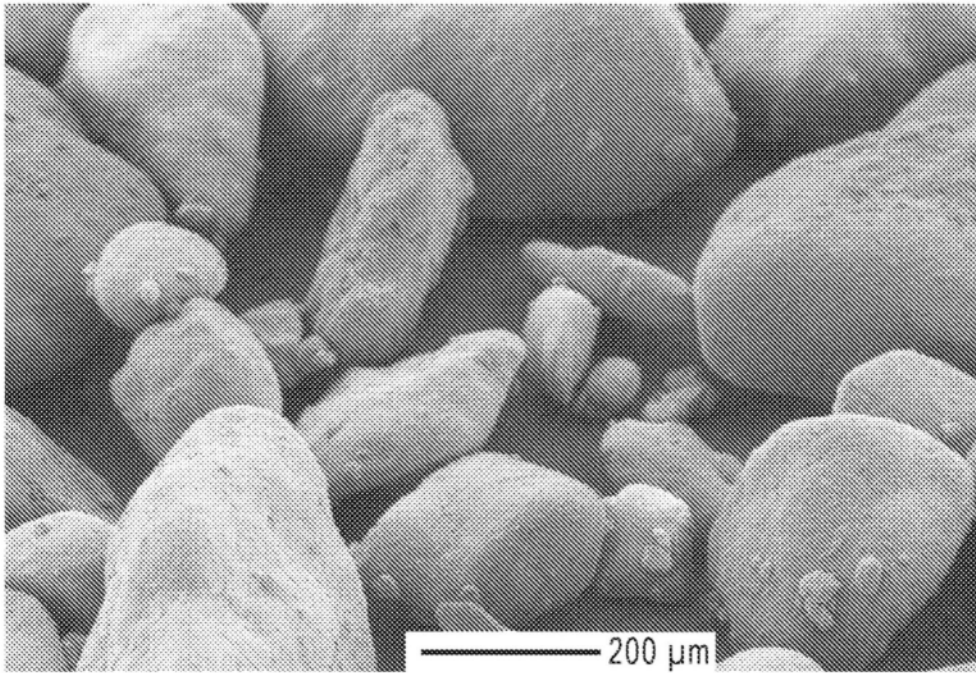


图4B

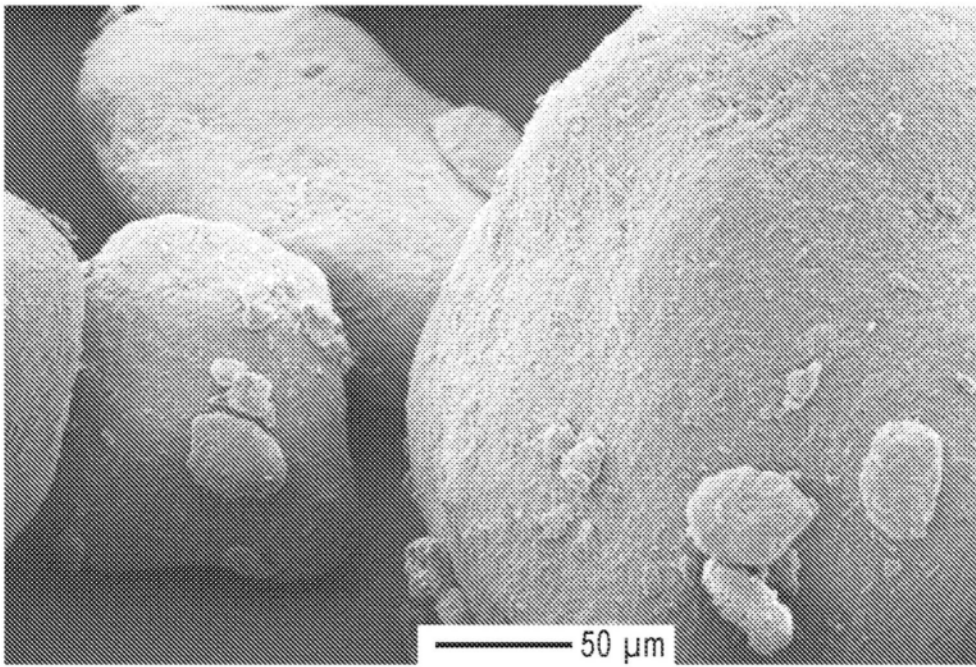


图4C

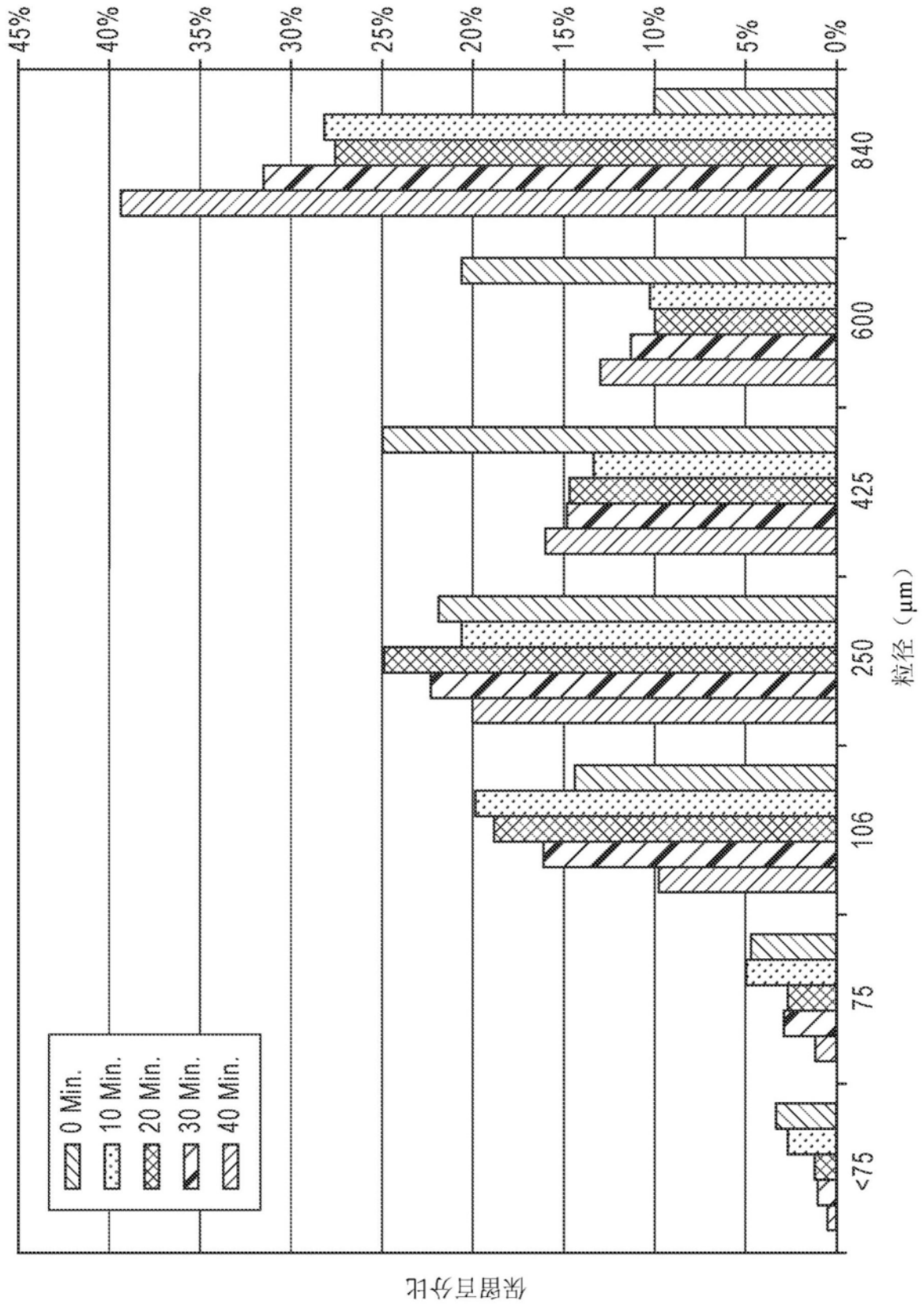


图5A

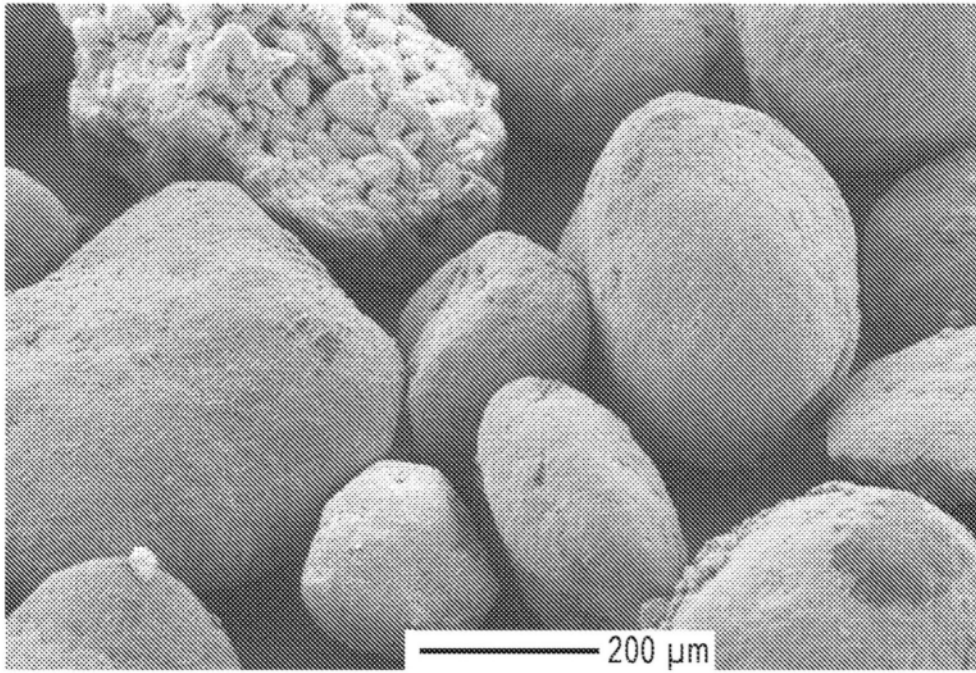


图5B

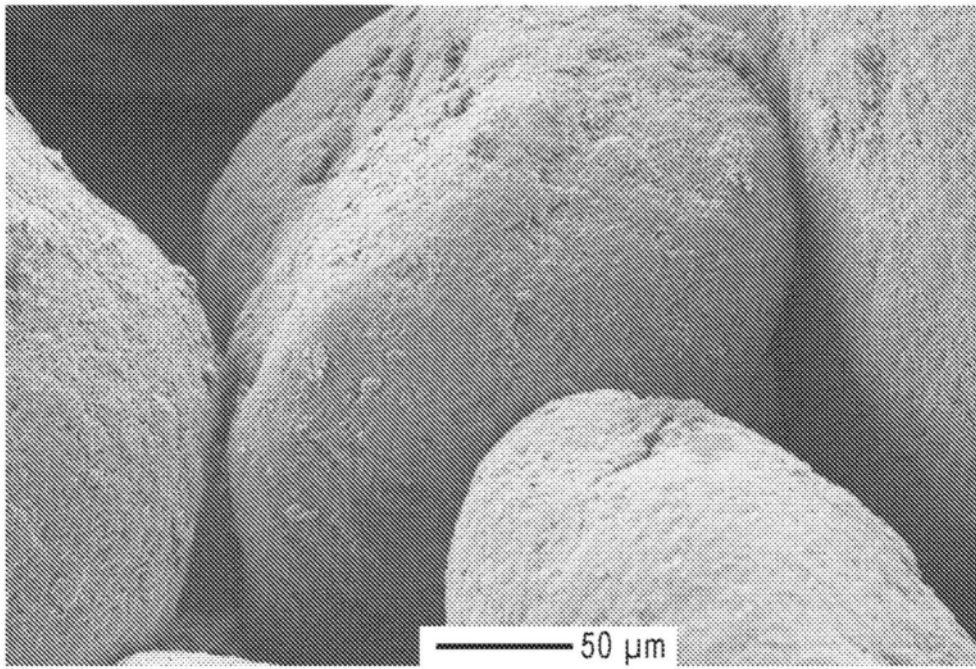


图5C

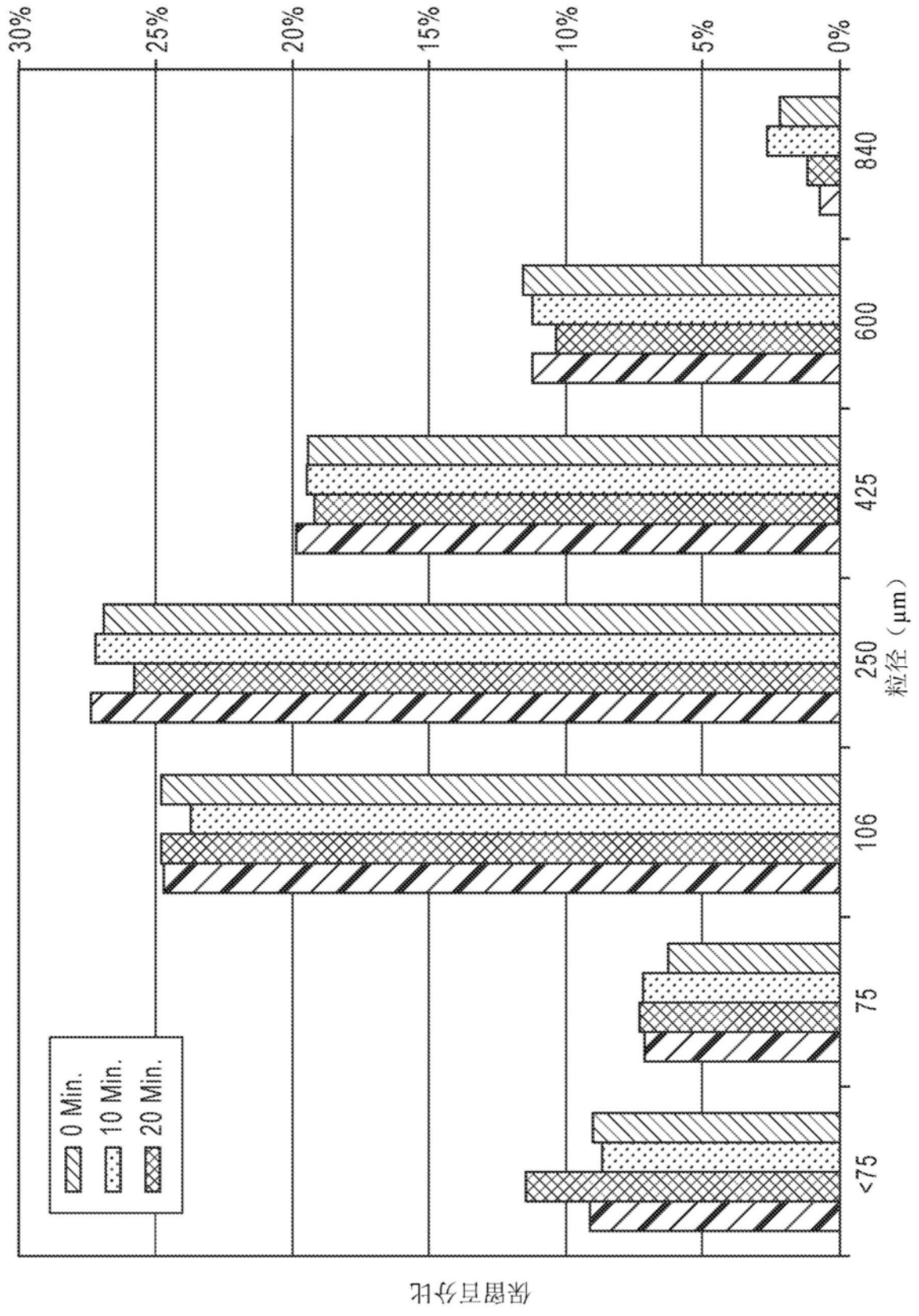


图6A

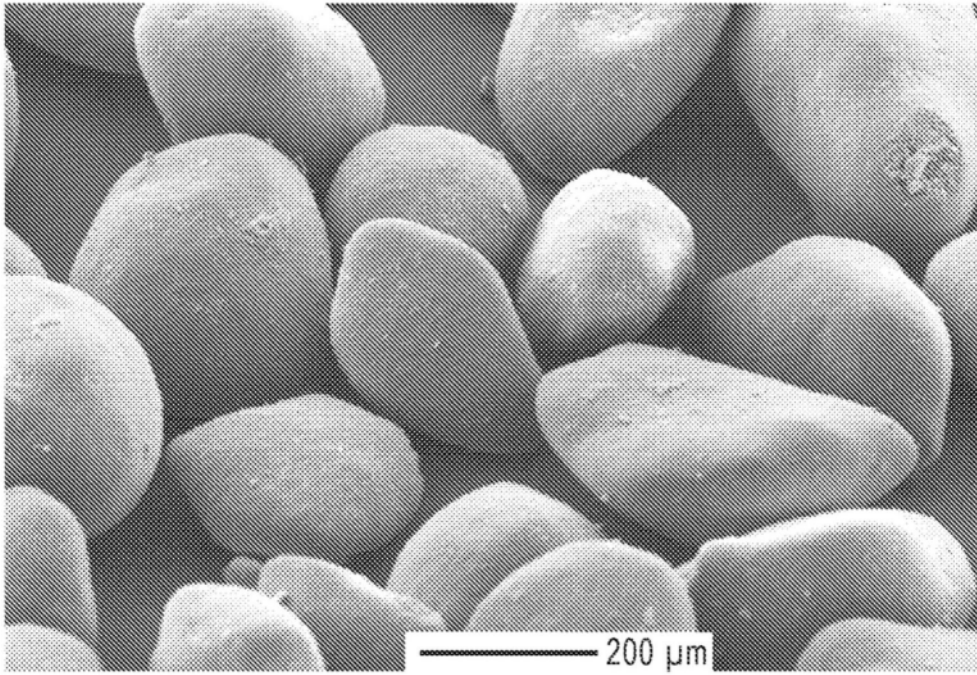


图6B

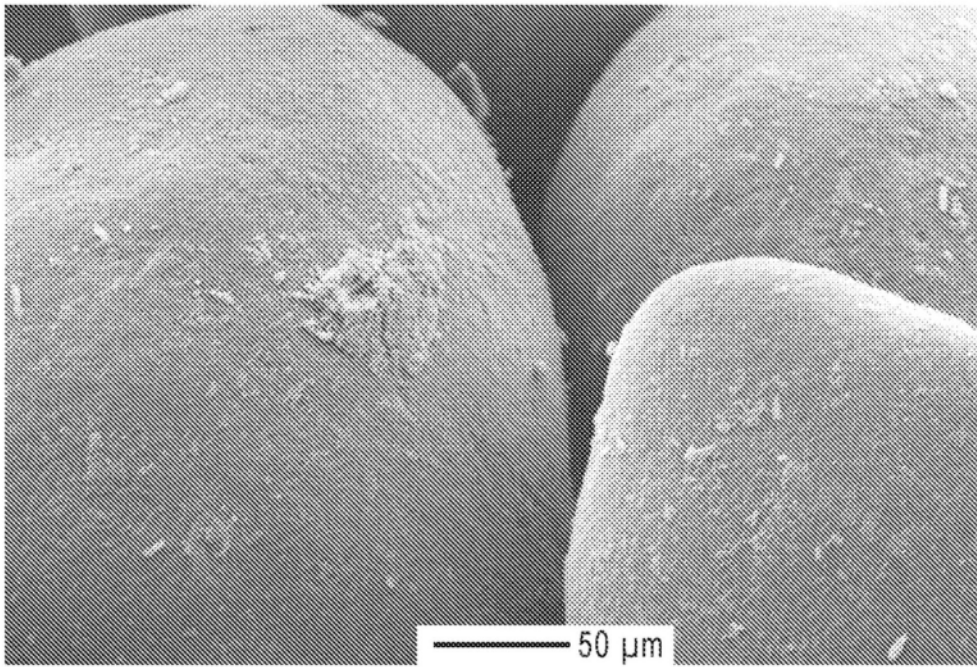


图6C

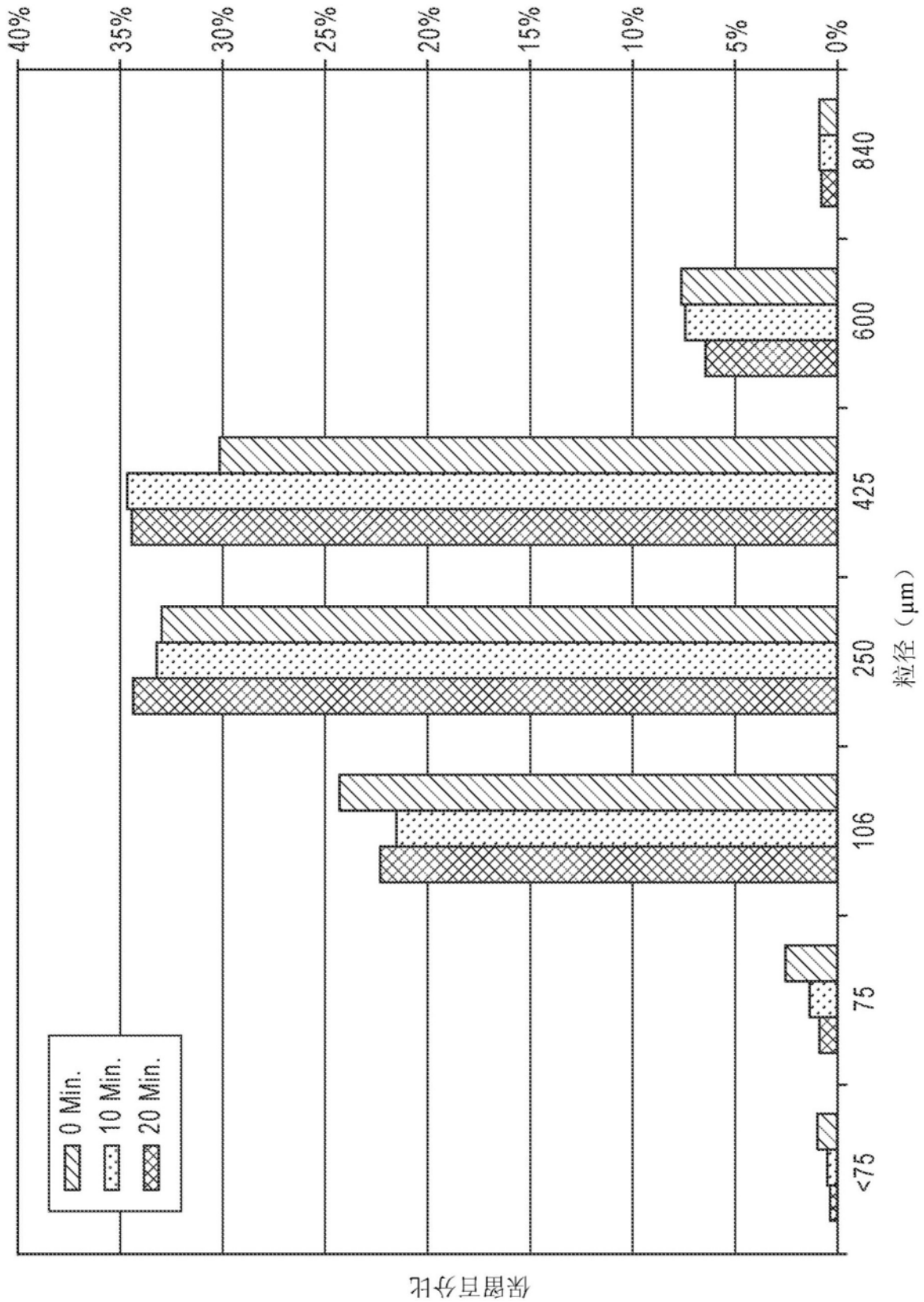


图7A

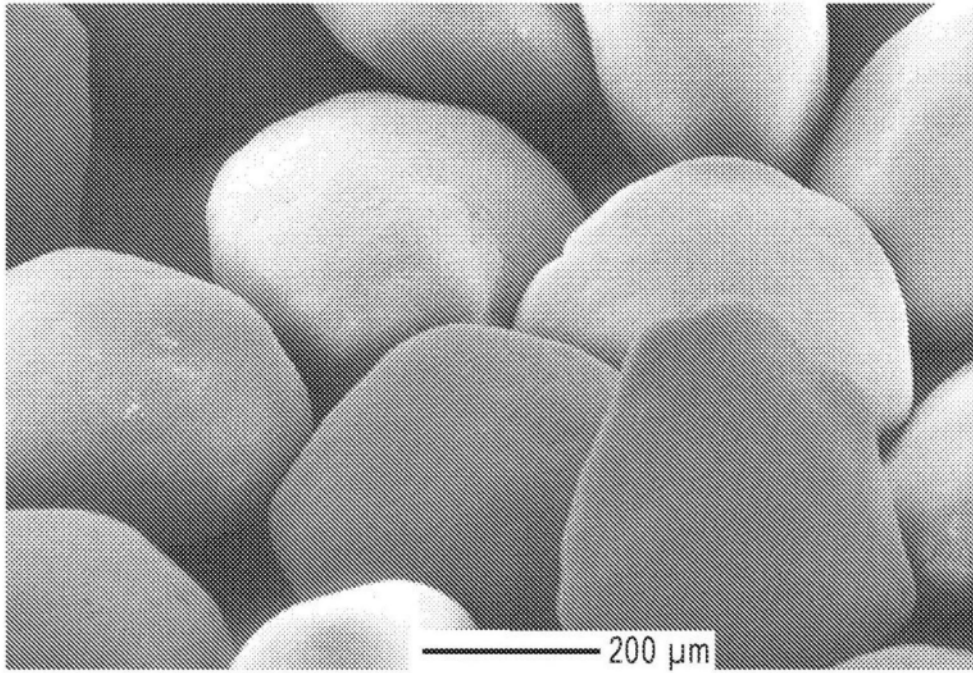


图7B

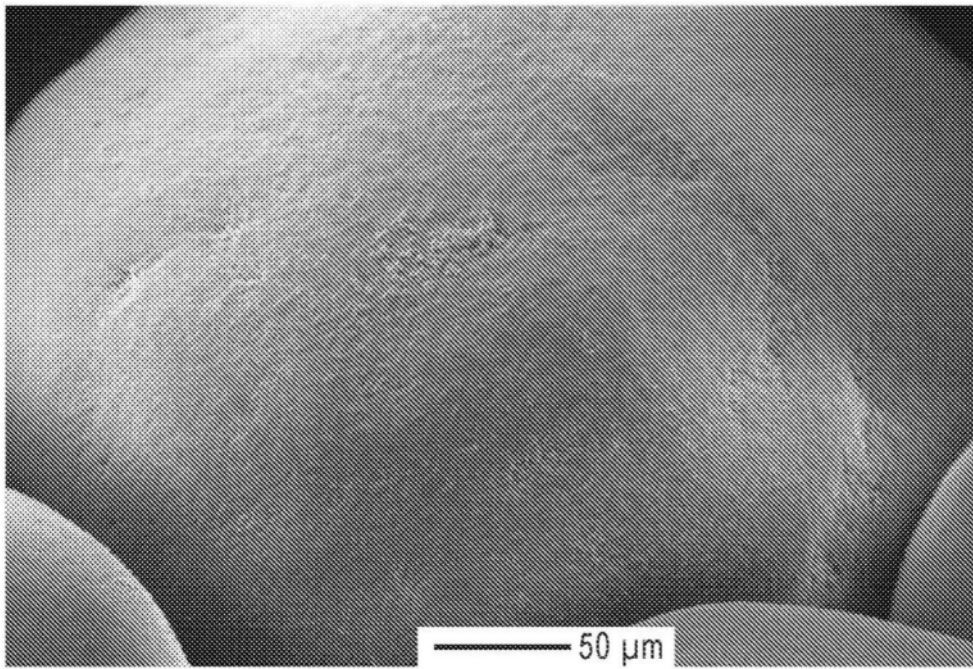


图7C

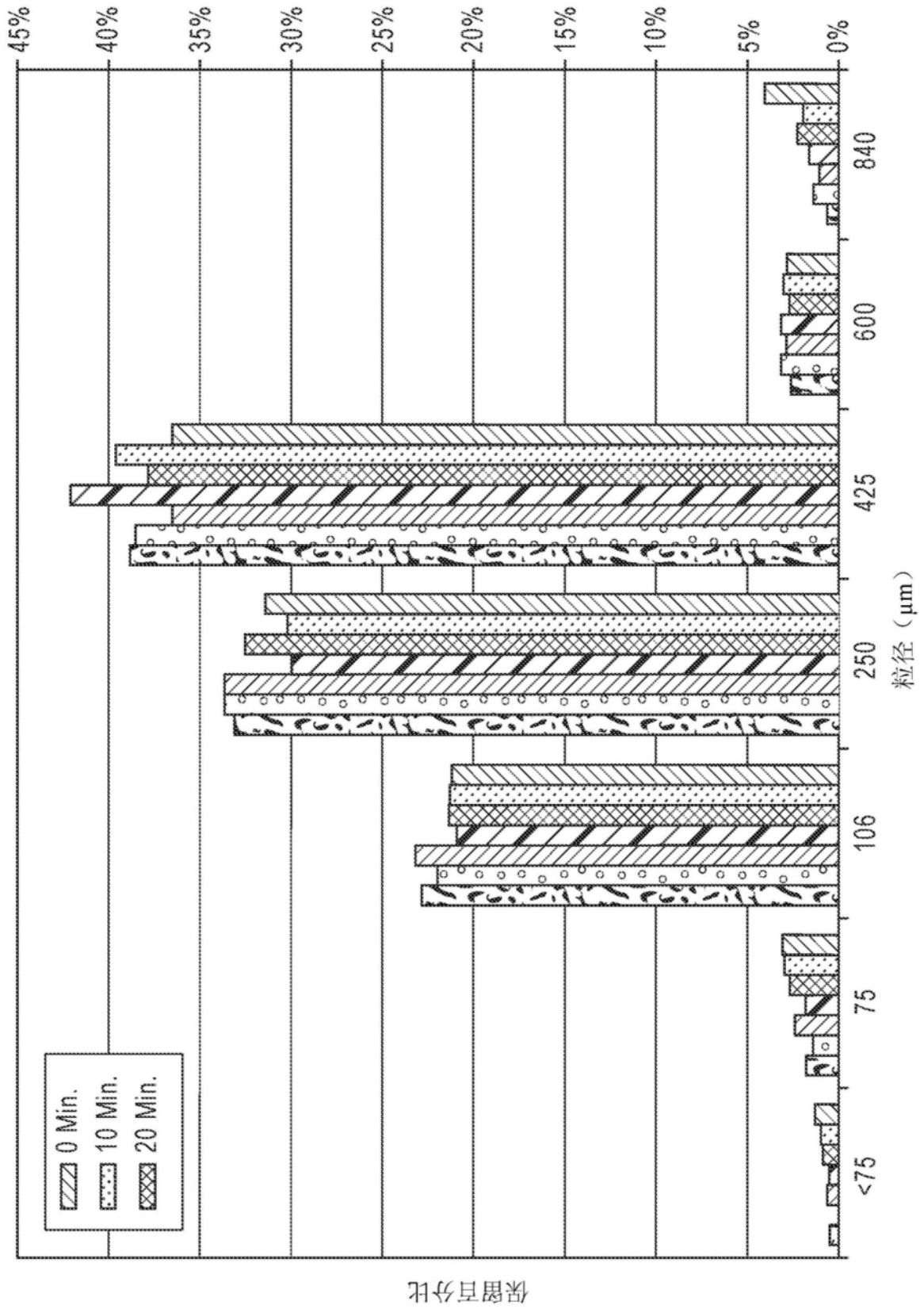


图8A

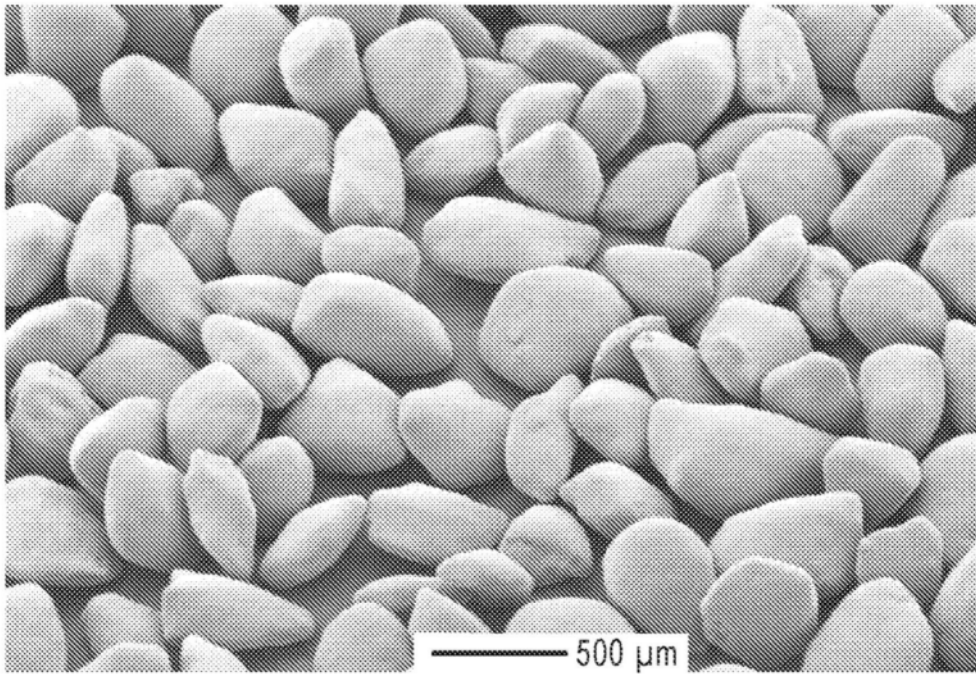


图8B

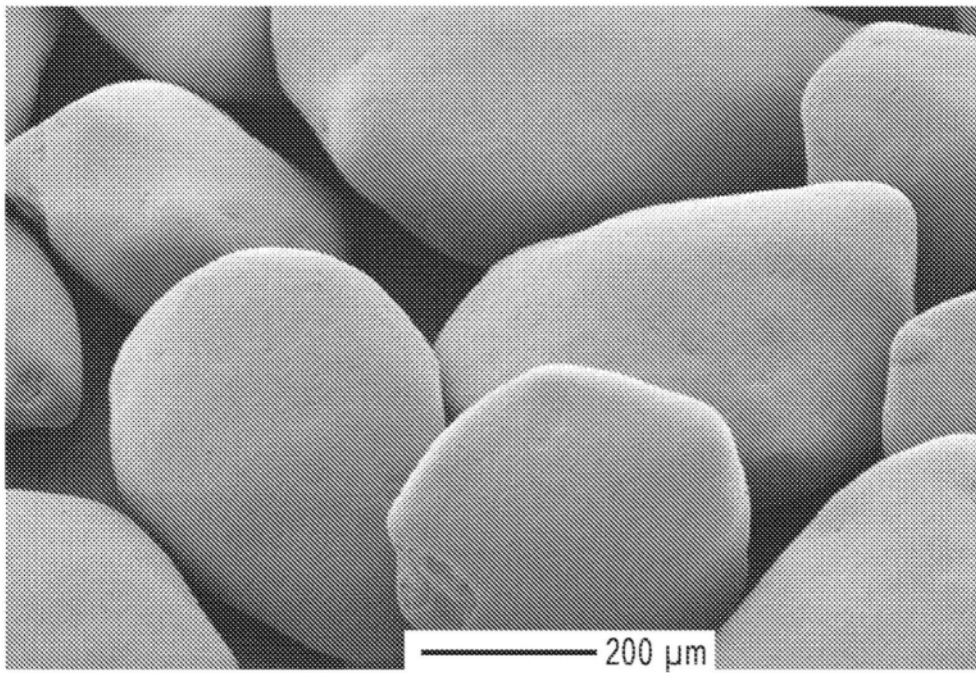


图8C

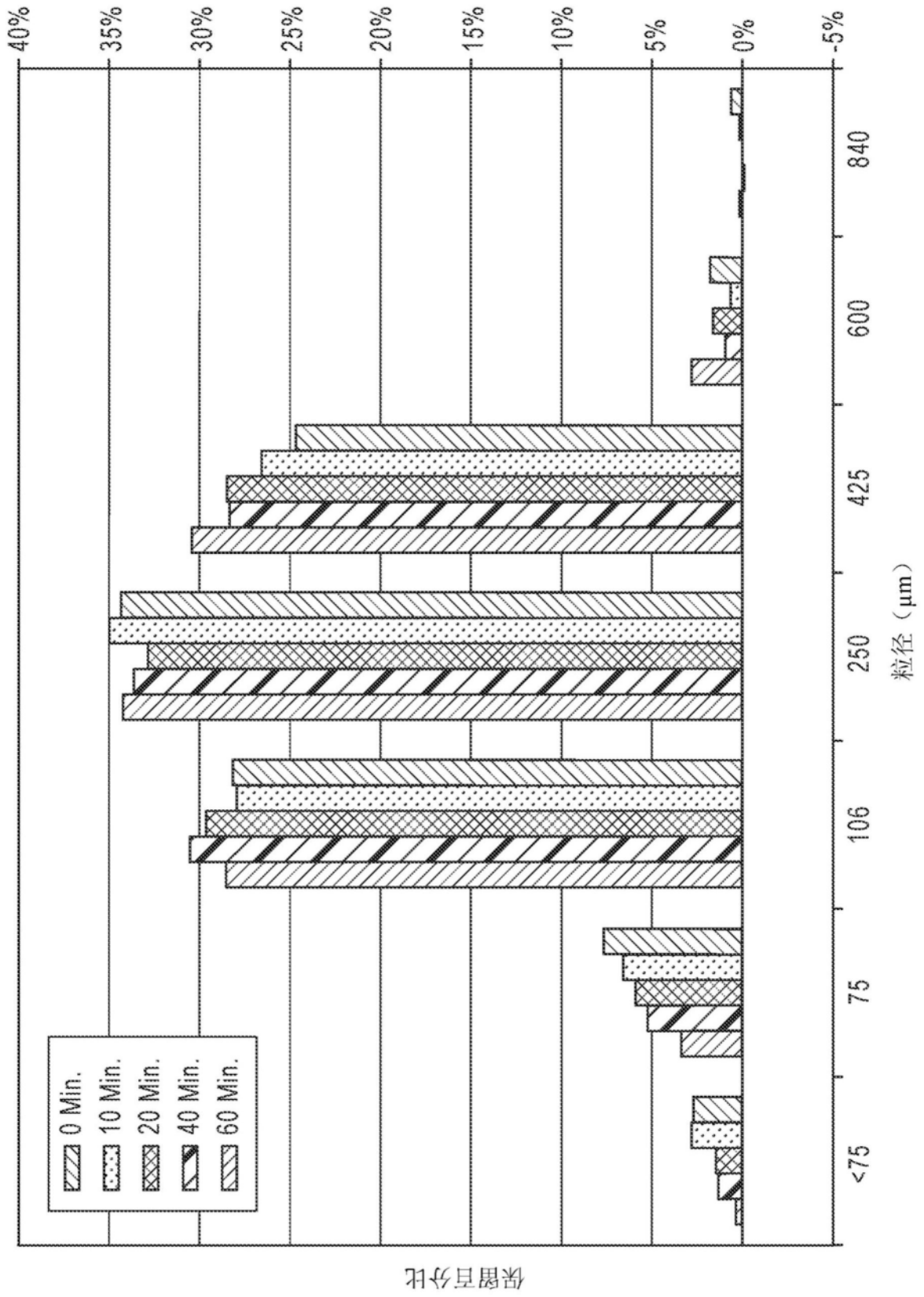


图9A

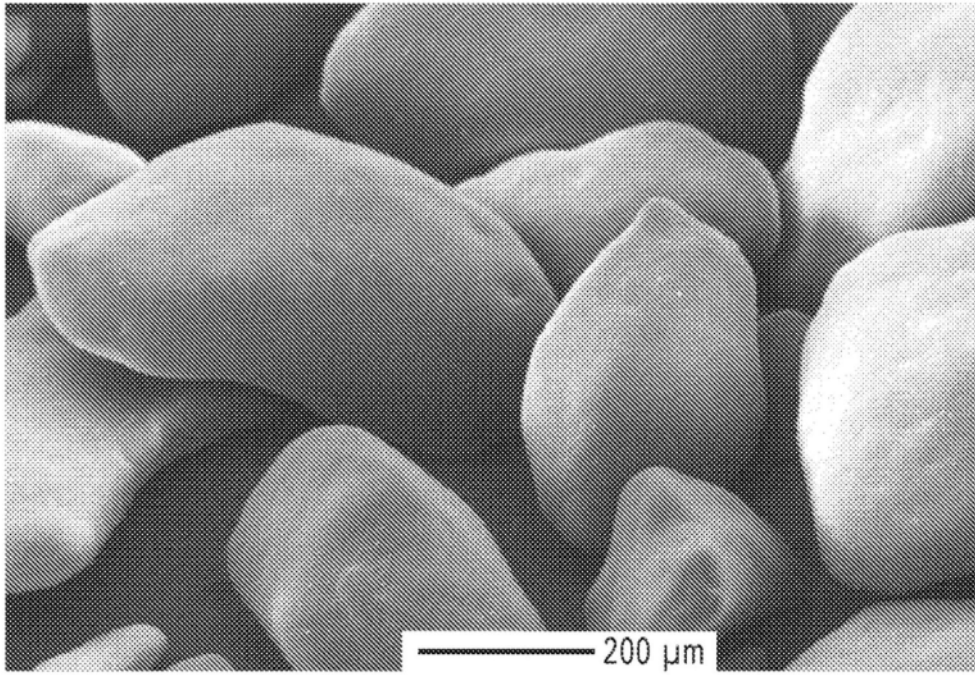


图9B

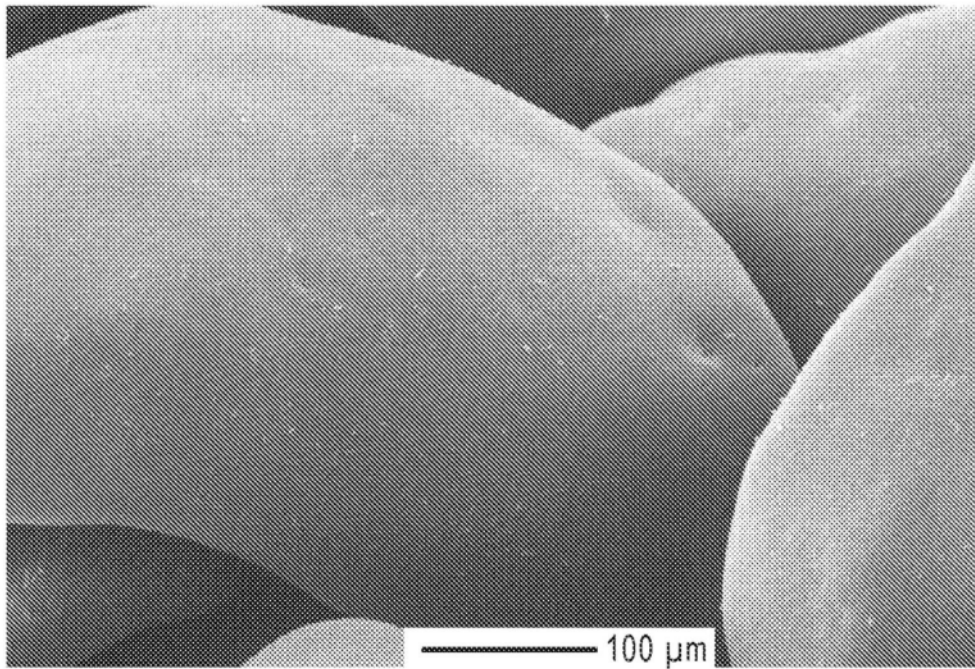


图9C

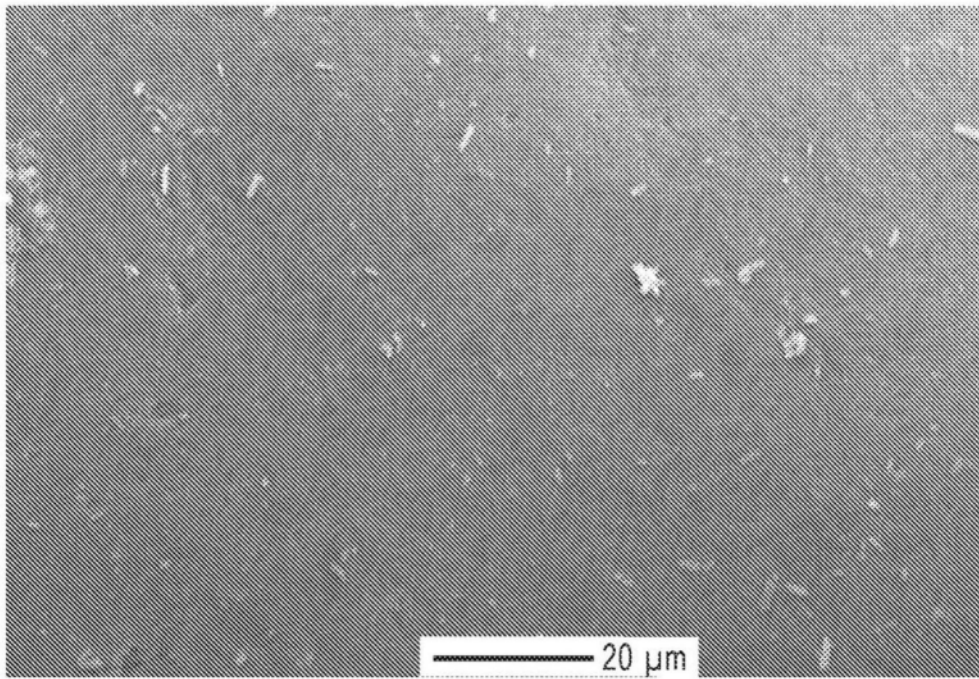


图9D

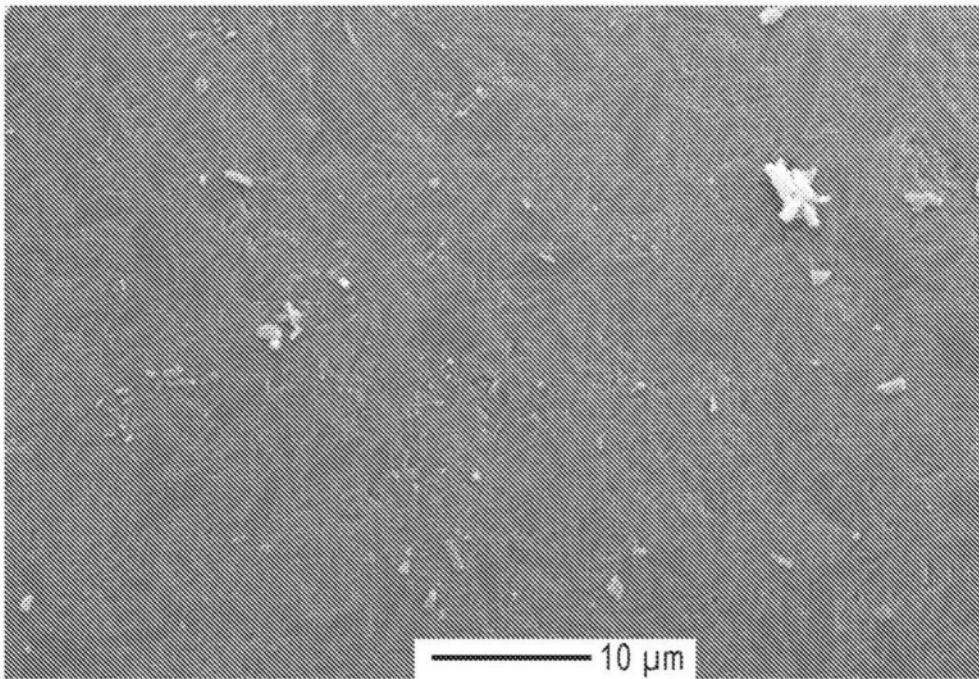


图9E

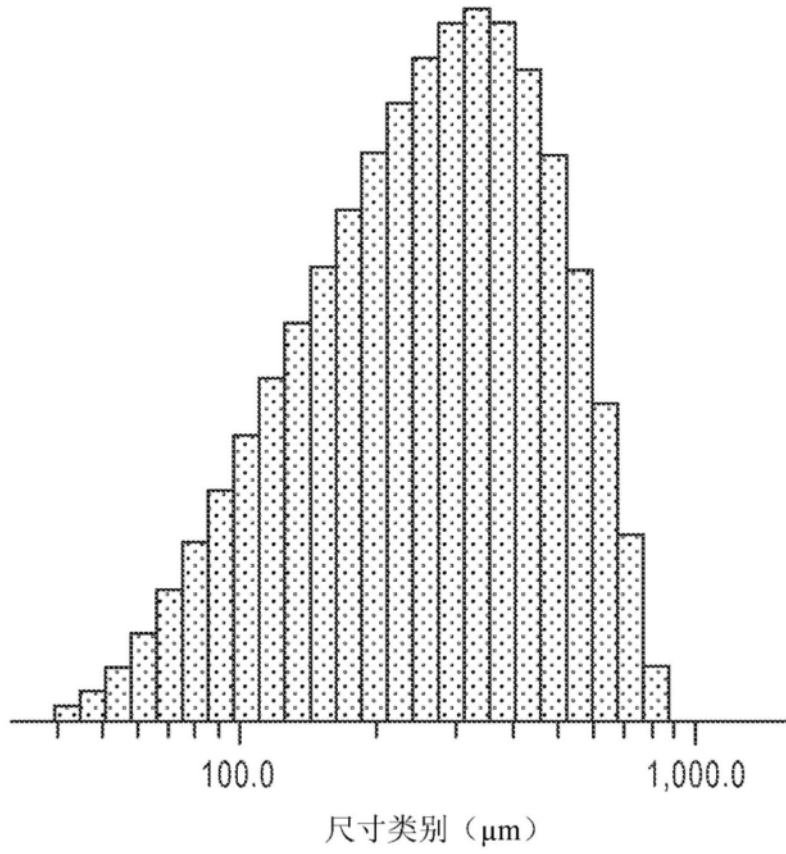


图9F

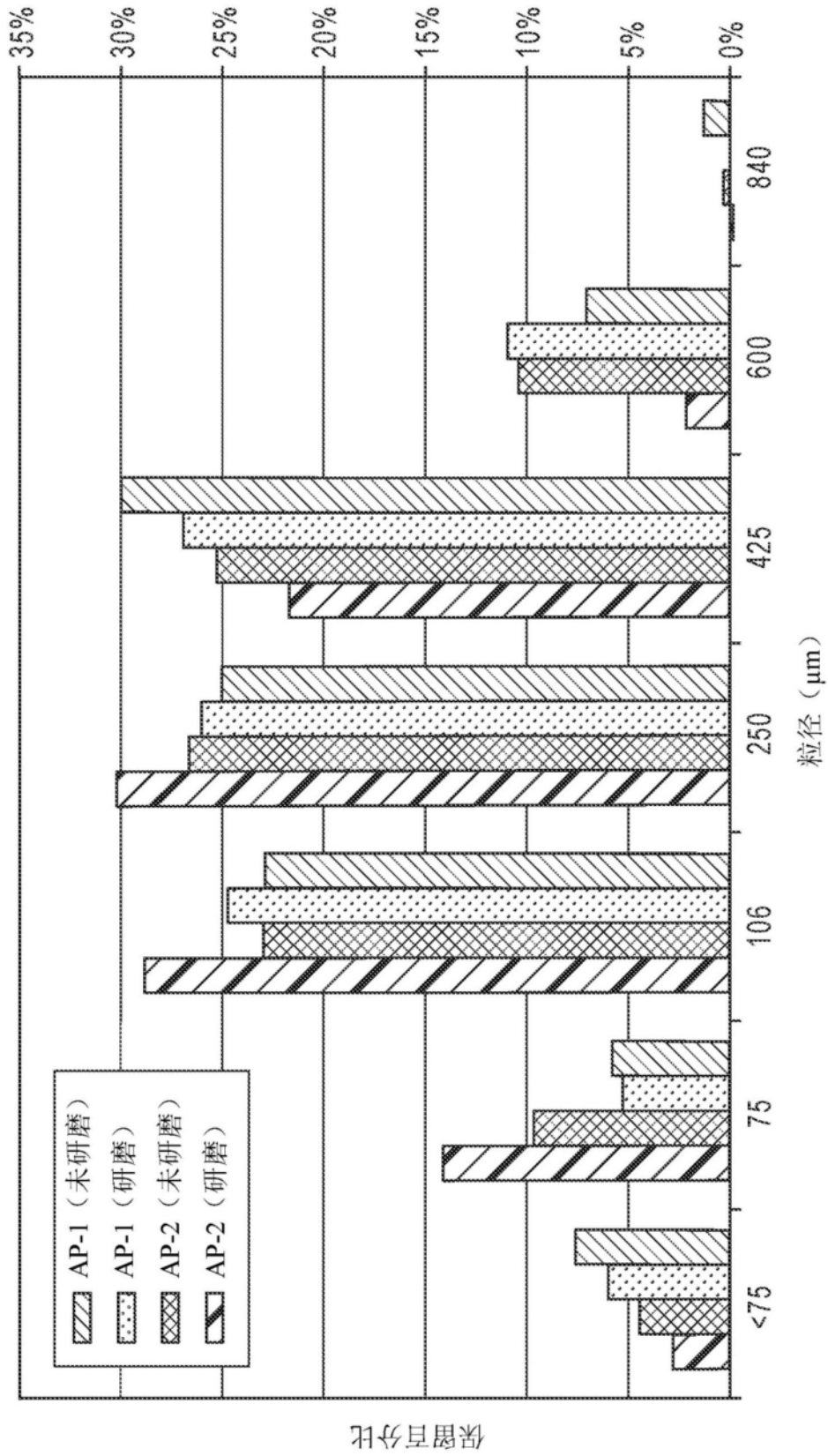


图10A

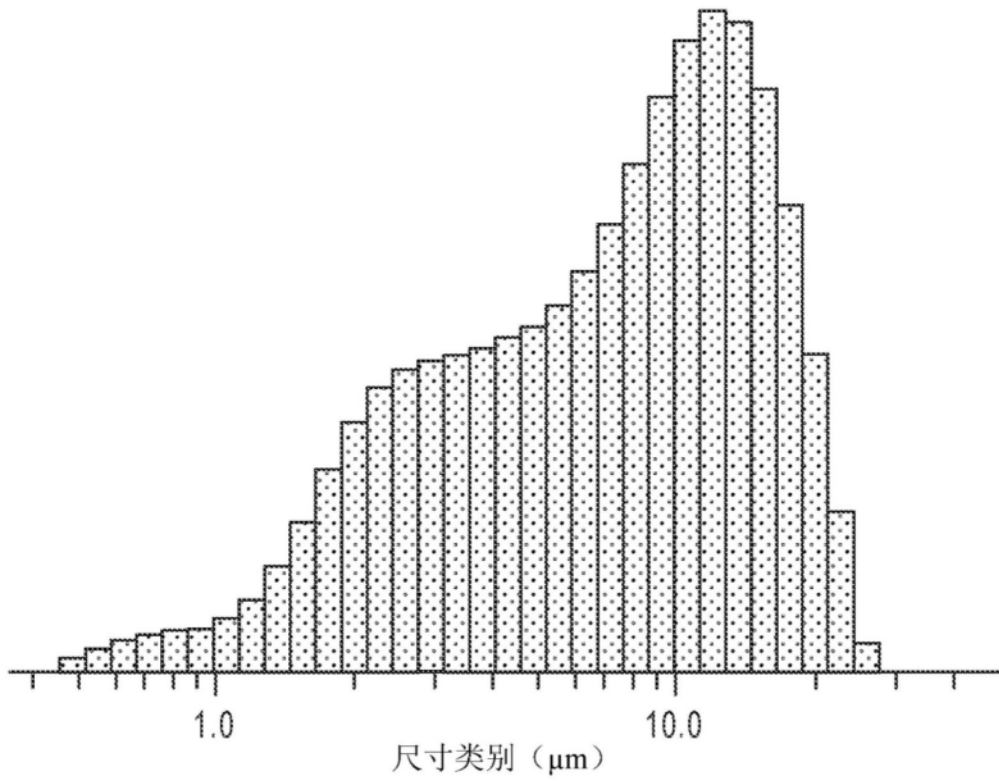


图10B

实例	第一造粒		第一湿式块化				第二造粒		第二湿式块化			
	水 (wt%)	时间 (min)	时间 (min)	温度 (°C)	混合器 (rpm)	切碎机 (rpm)	水 (wt%)	时间 (min)	时间 (min)	温度 (°C)	混合器 (rpm)	切碎机 (rpm)
1	3.76	7	30	3 ⁿ /m	n/m	n/m	-	-	-	-	-	-
2	3.69	6	46	30-36	800-1200	2000	-	-	-	-	-	-
3	8.75	30	36	17-33	850	3600	-	-	-	-	-	-
4	10	24	50	23-25	850	3600	4.5	12	25-29	850	3600	3600
5	5.0	10	20	21-22	850	3600	6.6	26	25-31	850 547	3600 1800	1800
6	5.0	10	20	21-22	547	1800	3.0	12	26-31	547	1800	1800
7	5.0	10	20	23	547	1800	-	-	-	-	-	-
8	4.8	12	60	21-24	547	1800	-	-	-	-	-	-
9	4.7	10	60	23-24	547	1800	-	-	-	-	-	-

图11

特性	单位	实例1	实例2	实例3	实例4	实例5	实例6	实例7	实例8	实例9
API		(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ²	(2a) ²	(2a) ³
API 容 积 密 度	g/mL	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.341	0.341	0.263
颗 粒 容 积 密 度	g/mL	- ⁵	-	0.640	0.652	0.636	0.600	0.680	0.691	0.714
PSD (D10)	μm	-	-	-	-	-	-	-	-	106
PSD (D50)	μm	-	-	-	-	-	-	-	-	267
PSD (D90)	μm	-	-	-	-	-	-	-	-	533
产 率 (100-425 μm)	%w/w	6	35	60	46	30	52	57	56	63
产 率 (200-350 μm)	%w/w	-	-	-	31	16	29	31	38	36
LOD	%	-	-	0.6	7.38	6.62 ³ 6.21 ⁴	0.61	0.72	1.46	0.95
球 形 度	0<x<1.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脆 度	% < 75 μm	-	-	-	-	-	-	-	-	1.02

图12

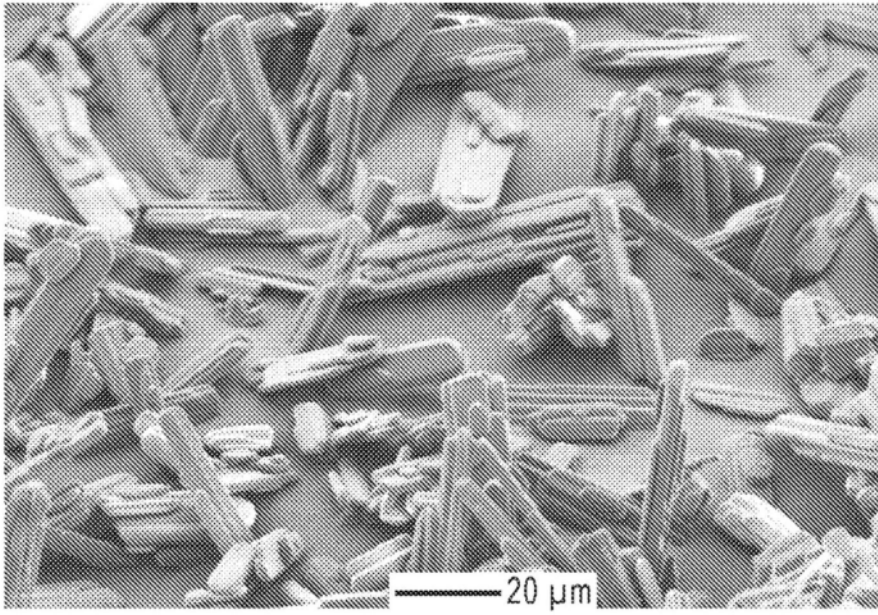


图13

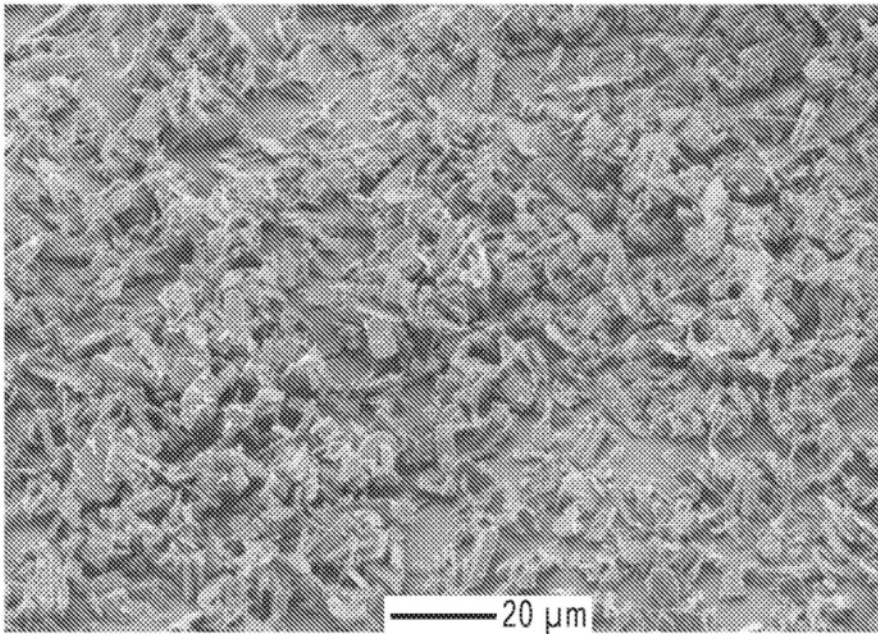


图14

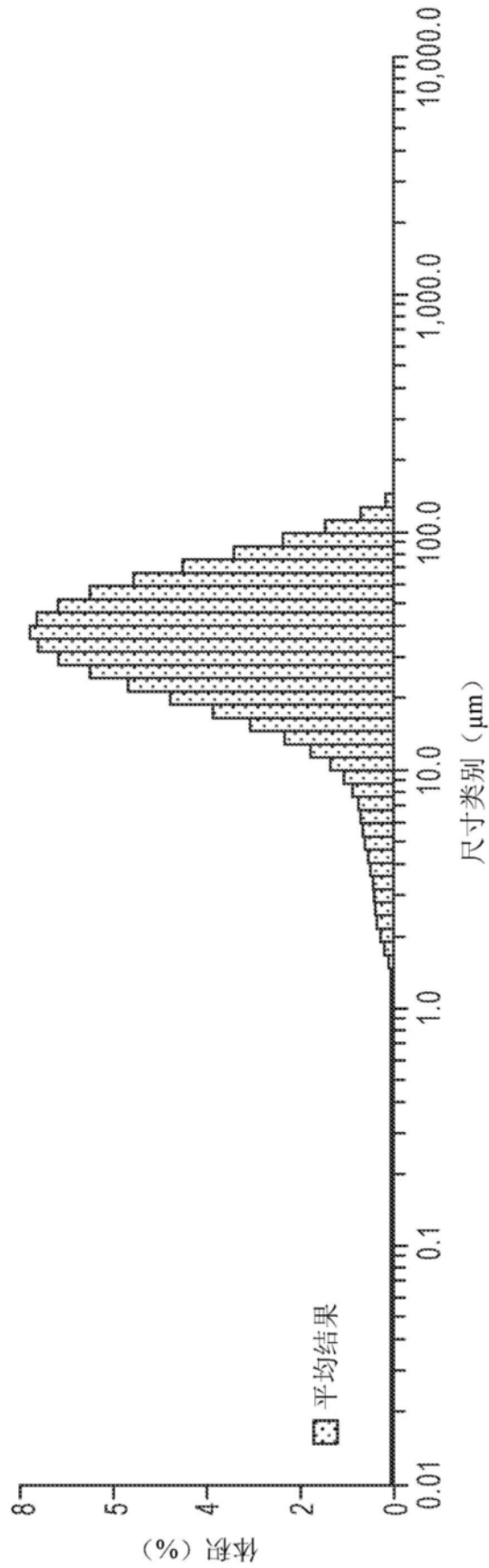


图15

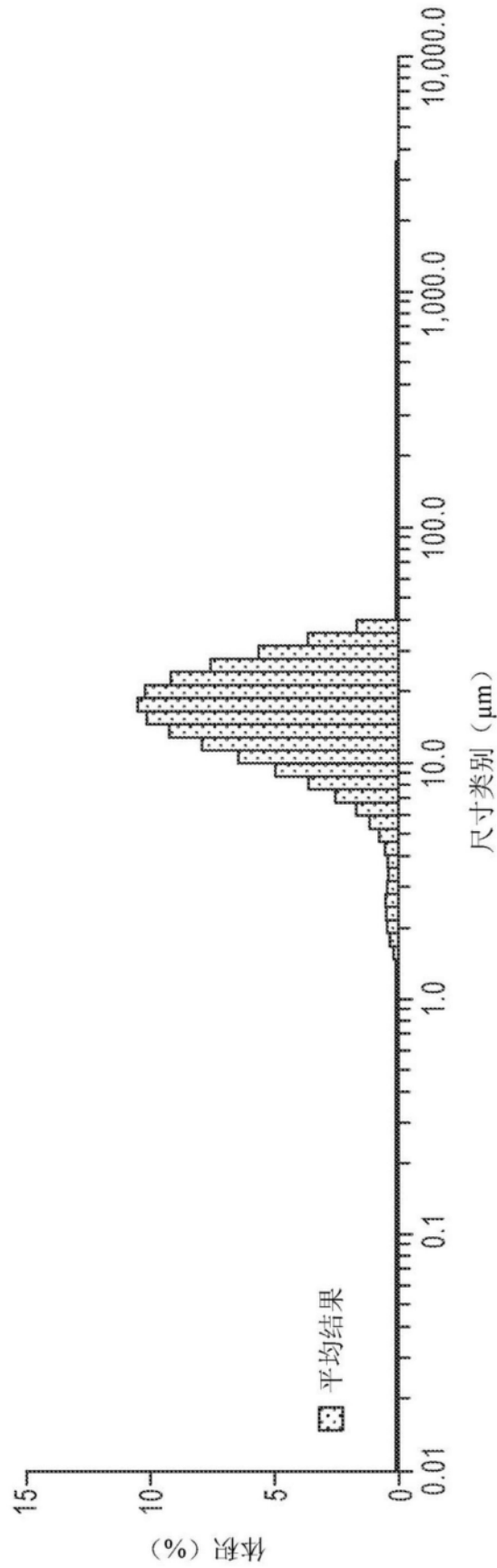
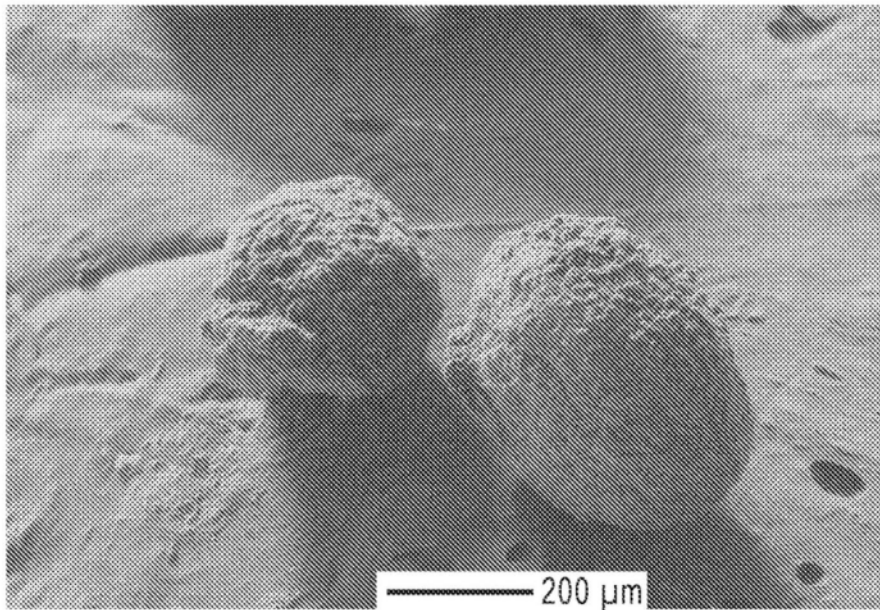
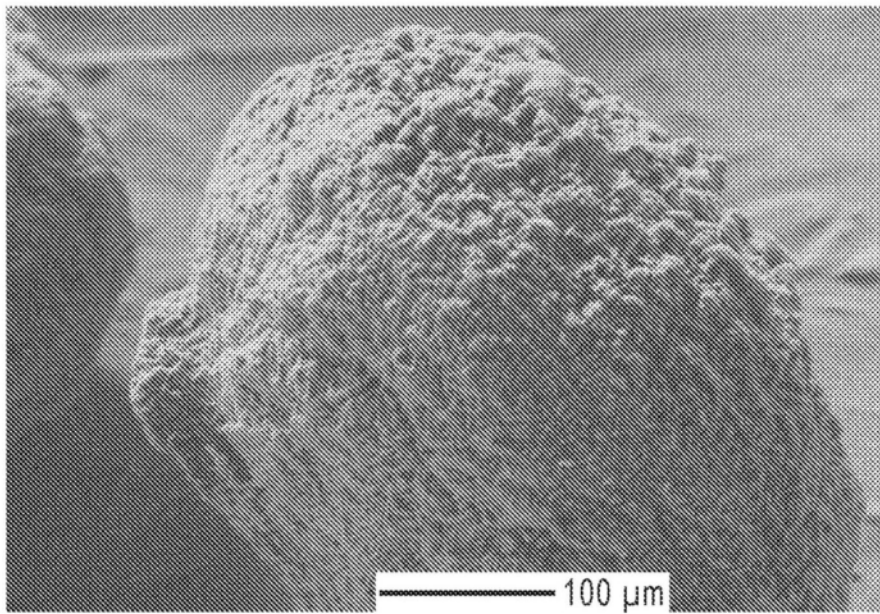


图16



X100

图17



X240

图18