



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104208713 B

(45)授权公告日 2018.04.27

(21)申请号 201410242677.6

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.06.03

A61K 47/38(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

审查员 孙镜沂

申请公布号 CN 104208713 A

(43)申请公布日 2014.12.17

(30)优先权数据

2013-116836 2013.06.03 JP

2013-246178 2013.11.28 JP

(73)专利权人 信越化学工业株式会社

地址 日本东京

(72)发明人 藁品彰吾 草木史枝 菊池一辉

尾原荣 丸山直亮

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 安佳宁

权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

用于热熔挤出的组合物以及用其制备热熔挤出产品的方法

(57)摘要

提供了可以在较常规温度更低的温度下热熔挤出并因此不存在热引发的药物失活的用于热熔挤出的组合物;以及较喷雾干燥方法更简单的用于制备热熔挤出产品的方法。详言之,提供了用于热熔挤出的组合物,其包含药物和羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。还提供了用于制备热熔挤出产品的方法,其包括以下步骤:在热熔温度下热熔挤出包含药物和羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的用于热熔挤出的组合物,所述热熔温度为该醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的熔融温度或更高,或者等于或高于该醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和该药物均熔融的温度。

1. 用于热熔挤出的组合物,其包含药物和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯具有0.40以上的羟基丙氧基摩尔取代、0.70至2.90的甲氧基摩尔取代、0.10至2.50的乙酰基摩尔取代和0.10至2.50的琥珀酰基摩尔取代,其中所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的乙酰基与琥珀酰基的摩尔比为1.6至4.0。

2. 根据权利要求1所述的用于热熔挤出的组合物,其中所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的玻璃化转变温度(Tg)为115℃以下。

3. 根据权利要求1或2所述的用于热熔挤出的组合物,其中所述药物是水溶性不良的。

4. 用于制备热熔挤出产品的方法,其包括以下步骤:在热熔温度下热熔挤出包含药物和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的用于热熔挤出的组合物,所述热熔温度为所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的熔融温度或更高,或者等于或高于所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和所述药物均熔融的温度,所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯具有0.40以上的羟基丙氧基摩尔取代、0.70至2.90的甲氧基摩尔取代、0.10至2.50的乙酰基摩尔取代和0.10至2.50的琥珀酰基摩尔取代,其中所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的乙酰基与琥珀酰基的摩尔比为1.6至4.0。

5. 根据权利要求4所述的用于制备热熔挤出产品的方法,其中所述热熔温度为50℃至250℃。

6. 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯在制造用于热熔挤出的组合物中的用途,其中所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯具有0.40以上的羟基丙氧基摩尔取代、0.70至2.90的甲氧基摩尔取代、0.10至2.50的乙酰基摩尔取代和0.10至2.50的琥珀酰基摩尔取代,其中所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的乙酰基与琥珀酰基的摩尔比为1.6至4.0。

用于热熔挤出的组合物以及用其制备热熔挤出产品的方法

[0001] 发明背景

[0002] 1. 发明领域

[0003] 本发明涉及用于热熔挤出的组合物以及使用该组合物制备热熔挤出产品的方法。

[0004] 2. 相关技术描述

[0005] 用于通过在加热下熔融挤出药物和聚合物的混合物来生产制剂的方法近来已经受到关注。

[0006] 例如,由通过热熔挤出固化水溶性不良的药物和聚合物所获得的固体分散体改善了药物的生物利用度,这是因为药物以分子形式分散在非晶型的聚合物载体中并且药物的表观溶解性表现出明显的增加。此外,热熔挤出可以避免使用溶剂,从而其具有多种优点。例如,热熔挤出可以用于在水中不稳定的药物,由于不需要回收溶剂,热熔挤出安全并且环境友好,可以节约用于溶剂回收的能量,并提供了安全得到改善的工作环境。此外,与常规分批生产不同,该方法允许连续生产,因此从每小时的生产率和能源消耗的角度来看它也已受到关注。

[0007] 用于热熔挤出的聚合物的一个实例为醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(可以在下文中称为“HPMCAS”),其是通过在纤维素骨架上引入四个取代基而获得的,更具体地,引入用于形成醚结构的两个取代基,即甲氧基(-OCH₃)和羟基丙氧基(-OC₃H₆OH),和用于形成酯结构的两个取代基,即乙酰基(-COCH₃)和琥珀酰基(-COC₂H₄COOH)。

[0008] 以下具体列出了在Japanese Pharmacopoeia 16th Edition中列出的HPMCAS的各个取代基的含量(Japanese Pharmacopoeia 16th Edition, Supplement I, Official Monographs, “Hyromellose Acetate Succinate”)。

[0009] 表1

[0010]

	含量(wt%)	摩尔取代(MS)*1
甲氧基	12.0至28.0	0.73至2.83
羟基丙氧基	4.0至23.0	0.10至1.90
乙酰基	2.0至16.0	0.09至2.30
琥珀酰基	4.0至28.0	0.08至1.78

[0011] *1:术语“摩尔取代”意为在纤维素的每个葡萄糖环单元上添加的各基团的摩尔平均数。

[0012] 作为包含HPMCAS的固体分散体,有报道关于例如通过热熔挤出向HPMCAS(摩尔取代为0.16至0.35的市售AS-LF)加入水而获得的初步化合物所获得的固体分散体组合物,其中水的加入降低了HPMCAS或水溶性不良的药物的玻璃化转变温度或软化温度(WO2003/077827)。

[0013] 此外,提出了用于通过水溶性不良的药物泊沙康唑和HPMCAS(各自摩尔取代为0.15至0.34的市售AS-MF和AS-MG)的热熔挤出来制备制剂的方法(WO2009/129300的第2011-516612T号日本国家阶段公开);以及用于通过水溶性不良的脂质抑制剂CETP(胆固醇

酯转移蛋白)抑制剂和HPMCAS(摩尔取代为0.15至0.34的市售AS-MF)的热熔挤出制备制剂的方法(WO2003/063832的第2005-523895T号日本国家阶段公开)。

[0014] 此外,提出了用于喷雾干燥包含水溶性不良的药物和羟基丙氧基摩尔取代为0.25、琥珀酰基摩尔取代为0.02以上、乙酰基摩尔取代为0.65以上、乙酰基和琥珀酰基的总摩尔取代为0.85以上且玻璃化转变温度为131℃至146℃(在湿度为0%RH下)的HPMCAS的固体分散体组合物的方法(WO2005/115330的第2008-501009T号日本国家阶段公开)。还提出了用于喷雾干燥包含水溶性不良的药物和羟基丙氧基摩尔取代不多于0.21、甲氧基摩尔取代不多于1.45且乙酰基和琥珀酰基的总摩尔取代不少于1.25的HPMCAS的固体分散体组合物的方法(WO2011/159626)。

[0015] 发明概述

[0016] 近些年,亟需更方便的用于制备固体分散体的方法,因此在热熔挤出过程中更低的热熔温度已成为必要的。

[0017] 然而,WO2003/077827中所述的方法在某些情况下产生问题,这是因为水是水溶性不良的药物的不良溶剂。例如,水可以增强药物的结晶度,由此阻止药物成为非晶的;在高温处理过程中热或湿度使水溶性不良的药物失活;或者在潮湿的环境中由于热和水的影响药物或载体容易水解并且失活。

[0018] 另一方面,在WO2009/129300的第2011-516612T号日本国家阶段公开和WO2003/063832的第2005-523895T号日本国家阶段公开中所述的方法中,热熔温度高于HPMCAS的玻璃化转变温度(Tg),因此认为水溶性不良的药物和HPMCAS均热分解并且失活。

[0019] 在WO2011/159626中和在WO2005/115330的第2008-501009T号日本国家阶段公开中所述的方法中,高温热熔挤出引起问题,例如HPMCAS热分解产生的游离酸导致水溶性不良的药物失活,或者水溶性不良药物热分解。在常规已知作为制备固体分散体的方法的喷雾干燥方法或喷涂方法中,用作载体的聚合物的玻璃化转变温度降低可以引起HPMCAS附着于喷雾设备的壁表面或者使由此获得的固体分散体粉末熔融粘结,因此一直没有研究降低玻璃化转变温度的方法。

[0020] 基于此类情形,得到本发明。根据本发明,提供了用于热熔挤出的组合物,该组合物可以在低于常规温度的温度下热熔挤出并且因此没有由于热等导致的药物失活并且具有高过饱和保持能力;以及用于制备热熔挤出产品的方法,该方法可以较喷雾干燥方法更方便地制备热熔挤出产品。

[0021] 为了克服以上提到的问题,本发明人进行了广泛的研究。由此,发现通过调节羟基丙氧基(在HPMCAS的四种取代基中)的摩尔取代使其落在预设的范围内,所获得的HPMCAS的玻璃化转变温度(Tg)较常规HPMCAS更低,并且可以在更低的热熔挤出温度获得热熔挤出产品;以及通过调节乙酰基与琥珀酰基的摩尔比使其落入预设范围内,所获得的产品具有更高的过饱和保持能力,由此完成本发明。

[0022] 根据本发明,提供了用于热熔挤出的组合物,其包含药物和羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上且优选乙酰基与琥珀酰基的摩尔比为1.6至4.0的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。根据本发明,还提供了用于制备热熔挤出产品的方法,其包括步骤:在热熔温度下热熔挤出包含药物和羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上且优选乙酰基与琥珀酰基的摩尔比为1.6至4.0的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的用于热熔挤出的组合物,所述热熔温度为该

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的熔融温度或更高,或者等于或高于该醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和该药物均熔融的温度。

[0023] 根据本发明,可以在低于常规方法温度的温度下进行热熔挤出,因此没有由于热等导致的药物失活,可以通过较喷雾干燥等更方便的方法获得热熔挤出产品。另外,该热熔挤出产品可以有比常规方法获得的产品更高的过饱和保持能力。

[0024] 根据本发明,还提供了醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯在制造用于热熔挤出的组合物中的用途。

[0025] 优选实施方案详述

[0026] 下文更详细地描述了本发明。

[0027] HPMCAS的羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上,优选为0.40至1.50,更优选为0.40至1.0,还更优选为0.40至0.90。当羟基丙氧基摩尔取代小于0.40时,热熔挤出温度变高并且由于醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的热分解而发生水解。随后从纤维素骨架释放一些酯基以形成醋酸和琥珀酸,其通过与药物反应而使药物失活。

[0028] 通过在Japanese Pharmacopoeia 16th Edition, Supplement I, Official Monographs, "Hypromellose Acetate Succinate" 中所述的方法可以测定包含羟基丙氧基的HPMCAS的取代基的含量。

[0029] HPMCAS的玻璃化转变温度(Tg) 优选为115℃以下,更优选为60℃至115℃,还更优选为70℃至100℃。当玻璃化转变点高于115℃时,热熔挤出温度也变高并且可能发生以上提到的热分解。

[0030] 玻璃化转变温度(Tg) 一般由以下方式通过使用差示扫描量热仪(DSC) 测量。详言之,当将10mg的HPMCAS从室温以10℃/min的加热速率加热至150℃、以10℃/min的冷却速率冷却至25℃、随后以10℃/min的加热速率再次加热至230℃时,观察到了拐点,该拐点被定为玻璃化转变温度。由于样品中水含量对Tg值的测量值有影响,因此在绝对干燥状态下测量玻璃化转变温度。

[0031] 甲氧基的摩尔取代(其是HPMCAS除羟基丙氧基以外的一种取代基) 不受特别限制。其优选为0.70至2.90,更优选为1.00至2.40,还更优选为1.4至1.9。

[0032] HPMCAS的乙酰基摩尔取代也不受特别限制。其优选为0.10至2.50,更优选为0.10至1.00,还更优选为0.40至0.95。

[0033] HPMCAS的琥珀酰基摩尔取代也不受特别限制。其优选为0.10至2.50,更优选为0.10至1.00,还更优选为0.10至0.60。

[0034] 从尽可能长久保持药物的过饱和状态的角度,乙酰基与琥珀酰基的摩尔比优选地为1.6至4.0,更优选为1.8至3.8。

[0035] 在20℃下2wt%的HPMCAS于稀氢氧化钠水溶液(氢氧化钠浓度为0.1mol/L) 的粘度优选为1.1至20mPa·s,更优选为1.5至3.6mPa·s。当该粘度小于1.1mPa·s时,由于在热熔挤出过程中熔融粘度过低而不能施加足够的剪切力,这可导致活塞或螺杆的空转,或从出口挤出的困难。当粘度超过20mPa·s时,用于热熔挤出的组合物的粘度可能变得过高,因此施加于活塞或螺杆的扭矩可能变得过大,这可导致活塞或螺杆的不转或者机器的安全停止。使用在Japanese Pharmacopoeia 16th Edition, General Test of HPMCAS中所述的方法可以测量粘度。

[0036] 例如使用在JP54-061282A中所述的方法可以制备HPMCAS。详言之,将用作原料的羟丙甲纤维素(另一个名称为:羟丙基甲基纤维素,以下可以称为“HPMC”)溶解在冰醋酸中。将作为酯化试剂的醋酸酐和琥珀酸酐以及作为反应催化剂的醋酸钠加入其中,并且使所获得的混合物在加热下反应。在反应完成后,将大量水加入反应混合物以沉淀HPMCAS。将所获得的沉淀物用水洗涤并且随后干燥。当使用羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上的HPMC时,因此所制备的HPMCAS具有0.40以上的羟基丙氧基摩尔取代。

[0037] 药物不受特别限制,只要其可口服给药。这类药物的实例包括中枢神经系统药物,循环系统药物,呼吸系统药物,消化系统药物,抗生素,镇咳祛痰药,抗组织胺药,退热、镇痛和抗炎药,利尿药,植物神经药物,抗疟药,抗腹泻药,精神药物和维生素及其衍生物。

[0038] 中枢神经系统药物的实例包括地西洋、艾地苯醌、阿司匹林、布洛芬、对乙酰氨基酚、萘普生、吡罗昔康、双氯芬酸、吲哚美辛、舒林酸(sunlindac)、劳拉西洋、硝西洋、苯妥英、乙酰氨基酚、乙柳酰胺、酮洛芬和利眠宁。

[0039] 循环系统药物的实例包括吗多明、长春西汀、普萘洛尔、甲基多巴、双噻达莫、呋塞米、氨苯蝶啶、硝苯啶、阿替洛尔、螺内酯、美托洛尔、吲哚洛尔、卡托普利、硝酸异山梨醇酯(isosorbide nitrate)、盐酸地拉普利、盐酸甲氯芬酯、盐酸地尔硫卓、盐酸乙苯福林、洋地黄毒苷、盐酸普萘洛尔和盐酸心得舒。

[0040] 呼吸系统药物的实例包括氨来咕诺、右美沙芬、茶碱、伪麻黄碱、沙丁胺醇和愈创甘油醚。

[0041] 消化系统药物的实例包括诸如2-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基亚磺酰基]苯并咪唑和5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]苯并咪唑的具有抗溃疡作用的苯并咪唑类药物,西米替丁,雷尼替丁,盐酸哌仑西平,胰酶制剂,比沙可啶以及5-氨基水杨酸。

[0042] 抗生素的实例包括盐酸酞氨西林、盐酸巴氨西林、头孢克洛和红霉素。

[0043] 镇咳祛痰药的实例包括盐酸诺斯卡品、柠檬酸咳必清、氢溴酸右美沙芬、柠檬酸异米尼尔和磷酸二甲啡烷。

[0044] 抗组织胺药的实例包括扑尔敏、盐酸苯海拉明和盐酸异丙嗪。

[0045] 退热、镇痛和抗炎药的实例包括布洛芬、双氯芬酸钠、氟灭酸、安乃近、阿司匹林和酮洛芬。

[0046] 利尿药的实例包括咖啡因。

[0047] 植物神经药物的实例包括磷酸双氢可待因、d1-盐酸甲基麻黄碱、盐酸普萘洛尔、硫酸阿托品、氯化乙酰胆碱和新斯的明。

[0048] 抗疟药的实例包括盐酸奎宁。

[0049] 抗腹泻药的实例包括盐酸洛哌丁胺。

[0050] 精神药物的实例包括氯丙嗪。

[0051] 维生素及其衍生物的实例包括维生素A、维生素B1、呋喃硫胺、维生素B2、维生素B6、维生素B12、维生素C、维生素D、维生素E、维生素K、泛酸钙和氨甲环酸。

[0052] 具体地,通过将本发明的HPMCAS用作水溶性不良药物的固体分散体的载体,水溶性不良的药物可以具有改善的溶解性。术语“水溶性不良的药物”意为根据Japanese Pharmacopoeial 6th Edition表达为“微溶”、“极微溶”或“几乎不溶或不溶”于水的药物。这

些术语意为当1g或1mL的固体药物在烧杯中经历添加水且在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下每间隔五分钟剧烈震动30秒时的溶解度。术语“微溶”意为在30分钟内溶解其所需要的水的体积为100mL至小于1000mL。术语“极微溶”意为在30分钟内溶解其所需要的水的体积为1000mL至小于10000mL。术语“几乎不溶或不溶”意为在30分钟内溶解其所需要的水的体积为10000mL以上。

[0053] 在上述药物试验中,术语“水溶性不良的药物是可溶的”意为该药物在溶剂中是可溶的或可混溶的并且从所获得的溶液中不会观察到纤维或者即使可以观察到也是痕量的纤维。

[0054] 水溶性不良的药物的具体实例包括诸如伊曲康唑、酮康唑、氟康唑和mitoconazole的吡咯类化合物,诸如硝苯地平、尼群地平、氨氯地平、尼卡地平、尼伐地平、非洛地平和依福地平的二氢吡啶类化合物,诸如布洛芬、酮洛芬和萘普生的丙酸类化合物,以及诸如吡哌美辛和阿西美辛的吡哌乙酸类化合物。额外的实例包括灰黄霉素、苯妥英、卡马西平和双嘧达莫。

[0055] HPMCAS与药物的重量比不受特别限。从非晶型的储存稳定性角度,HPMCAS与药物的重量比优选为1:0.01至1:100,更优选为1:0.1至1:10,还更优选为1:0.2至1:5。

[0056] 此外,根据本发明,用于热熔挤出的组合物可以包含添加剂。添加剂包括在热熔挤出过程中用于改善挤出性能的增塑剂和表面活性剂。

[0057] 增塑剂的实例包括诸如丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、十六烷醇和十八烷醇的高级醇,诸如甘露醇、山梨醇和甘油的多元醇,蜂蜡,柠檬酸三乙酯,诸如聚乙二醇和丙二醇的亚烷基二醇,三醋精,癸二酸二丁酯,单硬脂酸甘油酯以及醋酸单甘油酯。

[0058] 表面活性剂的实例包括诸如十二烷基硫酸钠的阴离子表面活性剂,诸如甘油二酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯(Tween20、60和80)、甘油脂肪酸酯和丙二醇脂肪酸酯的非离子表面活性剂,以及诸如卵磷脂和牛磺胆酸钠的天然表面活性剂。从储存稳定性角度,增塑剂的量基于HPMCAS优选为30wt%以下,并且表面活性剂的量基于HPMCAS优选为10wt%以下。

[0059] 热熔挤出产品可以任选地与诸如赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂和防聚集剂的本领域典型且常规使用的一种或多种不同添加剂组合以用作诸如片剂、颗粒剂、细粒剂和胶囊的口服固体制剂或口腔膜剂配制物。

[0060] 赋形剂的实例包括诸如蔗糖、乳糖、甘露醇和葡萄糖的糖,淀粉以及结晶纤维素。

[0061] 粘合剂的实例包括聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇、阿拉伯树胶、明胶和淀粉。

[0062] 崩解剂的实例包括低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素或其盐、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交聚维酮、结晶纤维素和结晶纤维素·羧甲基纤维素钠。

[0063] 润滑剂和防聚集剂的实例包括滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、胶体二氧化硅、硬脂酸、蜡、氢化油、聚乙二醇和苯甲酸钠。

[0064] 由此获得的口服固体制剂可以为用诸如甲基纤维素或羟丙甲基纤维素的水溶性包被剂膜包被的,或者为用诸如醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素或甲基丙烯酸酯-丙烯酸酯共聚物的肠溶包被剂包被的。

[0065] 以下描述了用于制备热熔挤出产品的方法。

[0066] 首先,通过将药物、羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上的HPMCAS以及任选的组分混合来制备用于热熔挤出的组合物。将由此制备的用于热熔挤出的组合物通过热熔挤出机挤压成诸如环形或方形以及柱状或膜状的所需形状,从而获得挤出产品。

[0067] 热熔挤出机不受特别限制,只要其是具有以下结构的挤出机,即,该结构当加热以熔融和捏合时用活塞或螺杆能够对HPMCAS、药物和任选组分施用剪切力且随后通过模具挤出。从更均匀的挤出产品的角度,优选双螺杆挤出机。具体实例包括Toyo Seiki Seisaku-sho生产的“Capilograph”(单轴活塞挤出机)、Leistritz生产的“Nano-16”(双螺杆挤出机)以及Thermo Fisher Scientific生产的“MiniLab”(双螺杆挤出机)和“PharmaLab”(双螺杆挤出机)。

[0068] 热熔温度不受特别限制。优选在使用用于热熔挤出的组合物熔融且平稳挤出、同时尽量避免药物和聚合物热分解的温度范围内。换言之,当不制备固体分散体时,热熔温度优选等于或高于HPMCAS的熔融温度;当制备固体分散体时,热熔温度优选等于或高于HPMCAS和药物均熔融的温度。以同样方式,当药物的加入降低了HPMCAS的熔点时,热熔温度优选等于或高于HPMCAS和药物均熔融的温度。更具体地,热熔温度优选为50℃至250℃,更优选为60℃至200℃,还优选为90℃至190℃。当热熔温度小于50℃,不完全熔融可能阻碍挤出。当热熔温度大于250℃,可能由于HPMCAS或药物降解而降低分子量并且由于取代基水解而失活。

[0069] 挤出条件不受特别限制,只要其允许在热熔挤出过程中挤出粘度优选为1至100000Pa·s的用于热熔挤出的组合物。当使用单轴活塞挤出机时,挤出速率优选为1至1000mm/min,更优选为10至500mm/min。当使用双螺杆挤出机时,螺杆转数优选为1至1000rpm,更优选为10至500rpm。当挤出速率小于1mm/min或螺杆转数小于1rpm时,在挤出机中的停留时间变长,这可能引起热分解。当挤出速率大于1000mm/min或螺杆转数大于1000rpm时,在捏合过程中热熔过程可变得不足,这可以导致在热熔挤出产品中药物和聚合物的非均匀熔融状态。

[0070] 挤出后,热熔挤出产品在模具出口排出后在室温(1至30℃)自然冷却或通过吹入冷气而冷却。期望将热熔挤出产品快速冷却至优选不高于50℃的温度,更优选不高于室温(不高于30℃)的温度,以最小化药物的热分解并且阻止非晶型形式药物的重结晶。

[0071] 冷却后的热熔挤出产品可以使用切割机(cutter)任选地造粒为0.1至5mm的粒料,或者任选地粉碎以调节粒径直到其变成粒状或粉状。对于粉碎,优选诸如喷射式粉碎机(jet mill)、切碎机(knife mill)和针磨机(pin mill)的冲击粉碎机,这是因为其结构防止了其中产品的温度升高。当切割机或粉碎机内部的温度变高时,HPMCAS将被热软化并且颗粒彼此粘附,因此优选边吹冷气边粉碎挤出产品。

[0072] 此外,根据本发明,还提供了醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯在制造用于热熔挤出的组合物中的用途。特别地,该用途中的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯为本文所述的羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上,优选为0.40至1.50,更优选为0.40至1.0,还更优选为0.40至0.90的HPMCAS。任选地,该HPMCAS的玻璃化转变温度(T_g)优选为115℃以下,更优选为60℃至115℃,还更优选为70℃至100℃。还任选地,在该HPMCAS中,乙酰基与琥珀酰基的摩尔比优选地为1.6至4.0,更优选为1.8至3.8。

实施例

[0073] 在下文中将通过实施例和比较例详细描述本发明。然而，不应理解为本发明限于这些实例或受其限制。

[0074] <HPMCAS-1的合成>

[0075] 在50-L的捏合机(kneader)中,将6kg的羟基丙氧基摩尔取代为0.97且甲氧基摩尔取代为1.67的羟丙甲纤维素(HPMC)加入至12kg的冰醋酸中,并且将其溶解。此外,将3.7kg的醋酸酐、2.0kg的琥珀酸酐和4.8kg的醋酸钠加入其中,并且使所获得的混合物在85℃下反应5小时。加入6.7kg的纯水并且搅拌后,再向所获得的混合物中加入纯水以使HPMCAS以颗粒形式沉淀,并且经过滤来收集HPMCAS粗产物。将HPMCAS粗产物用纯水洗涤,干燥并且随后经过10目网(开孔:1700 μ m)筛选以获得最终水含量为1.2wt%的HPMCAS-1。

[0076] 使用Japanese Pharmacopoeia 16th edition, Supplement I中描述的方法测量由此获得的HPMCAS-1的各个取代基的含量。由此,羟基丙氧基的含量为24.1wt% (1.00的摩尔取代),甲氧基的含量为16.7wt% (1.67的摩尔取代),乙酰基的含量为5.6wt% (0.40的摩尔取代)以及琥珀酰基含量为16.4wt% (0.50的摩尔取代)。

[0077] <HPMCAS-2至HPMCAS-11的合成>

[0078] 表2示出的多种HPMCAS-2至HPMCAS-11由与合成HPMCAS-1相同的方式通过使用取代基含量不同的原料HPMC并且改变醋酸酐和琥珀酸酐的量而获得。

[0079] 表2

[0080]

	摩尔取代				摩尔比例
	羟基 丙氧基	甲氧基	乙酰基	琥珀酰基	乙酰基与琥珀酰基的比例
HPMCAS-1	1.00	1.67	0.40	0.50	0.80
HPMCAS-2	0.84	1.58	0.64	0.43	1.49
HPMCAS-3	0.66	1.77	0.53	0.24	2.21
HPMCAS-4	0.63	1.83	0.54	0.28	1.93
HPMCAS-5	0.58	1.56	0.81	0.22	3.68
HPMCAS-6	0.58	1.55	0.60	0.43	1.40
HPMCAS-7	0.45	1.91	0.65	0.22	2.95
HPMCAS-8	0.40	1.59	0.58	0.40	1.45
HPMCAS-9	0.35	1.46	0.65	0.47	1.38
HPMCAS-10	0.25	1.89	0.48	0.39	1.23
HPMCAS-11	0.16	1.78	0.48	0.35	1.37

[0081] <HPMCAS的玻璃化转变温度的测量>

[0082] 使用差示扫描量热仪(“DSC3200SA”, Bruker的产品)测量了HPMCAS-1至HPMCAS-11中每一个的玻璃化转变温度(Tg)。详言之,当在氮气氛下将10mg的每一HPMCAS从室温以10℃/min的加热速率加热至150℃、以10℃/min的冷却速率冷却至25℃、随后以10℃/min的加热速率再次加热至230℃时,观察到吸热放热曲线中的拐点温度。换言之,第二次加热时测得的拐点温度被定为玻璃化转变温度。

[0083] <实施例1至8和比较例1至3>

[0084] 在从真空挤出机(单轴活塞热熔挤出机:Toyo Seiki Seisaku-sho生产的“Capilograph”)的模具出口挤出时,测量已经预先干燥以将样品含水量降至小于1wt%的HPMCAS-1至HPMCAS-11中每一个的最低挤出温度,条件如下:模具直径:1mm,模具高度:10mm;且挤出速率:50mm/min。结果在表3中示出。

[0085] 表3

[0086]

	HPMCAS	玻璃化转变温度(℃)	最低挤出温度(℃)
实施例1	HPMCAS-1	70	110
实施例2	HPMCAS-2	86	140
实施例3	HPMCAS-3	104	140
实施例4	HPMCAS-4	96	140

实施例5	HPMCAS-5	103	140
实施例6	HPMCAS-6	101	140
实施例7	HPMCAS-7	111	150
实施例8	HPMCAS-8	112	150
比较例1	HPMCAS-9	123	160
比较例2	HPMCAS-10	129	180
比较例3	HPMCAS-11	134	不能挤出

[0087] 使用羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上的HPMCAS的实施例1至8,与使用羟基丙氧基摩尔取代小于0.40的HPMCAS的比较例1至3相比,玻璃化转变温度低且最低挤出温度也低。这些结果表明由于用于热熔挤出的组合物可以在更低的温度下挤出,因此可以获得挤出产物而不使药物失活,否则这些药物失活会通过热分解而发生。

[0088] <实施例9至16和比较例4至5>

[0089] 将除在比较例3中不能挤出的HPMCAS-11之外的各个HPMCAS和水溶性不良的药硝苯地平(熔点:172℃)以HPMCAS与硝苯地平1:0.5的重量比在研钵中混合以制备用于热熔挤出的组合物。

[0090] 通过具有同向旋转型双螺杆(直径:5/14mm,长度:109.5mm,螺杆转数:100rpm且停留时间:5分钟)的热熔挤出机(Thermo Fisher Scientific生产的“HAAKE MiniLab”)将混合物粉末在180℃下挤出。用粉碎机(OSAKA CHEMICAL Co.,Ltd.生产的“Wonder Blender WB-1”)将所获得的热熔挤出产品以2000rpm粉碎,并且通过目径为30目(开孔500μm)的网来筛选。使所获得的粉末进行Japanese Pharmacopoeia16th Edition中描述的溶出试验。

[0091] 使用900mL的Japanese Pharmacopoeia16th Edition的用于崩解试验的第二液体(pH6.8)以及Japanese Pharmacopoeia溶出测试仪(TOYAMA SANGO Co.,Ltd.生产的“NTR-6100A”)以100rpm的桨叶转速来测量硝苯地平从270mg粉状组合物(含90mg硝苯地平)的溶出百分数(wt%)。通过用波长为325nm且光程长为10mm的UV光度计获得硝苯地平的吸光度,随后通过使用基于已知浓度的吸光度值而预先制作的吸光度转化线,测定硝苯地平的量。结果在表4中示出。

[0092] 表4

[0093]

	HPMCAS	硝苯地平的溶出百分数(wt%)*1				
		0 min	15 min	60 min	120 min	180 min
实施例 9	HPMCAS-1	0	86.3	43.6	39.2	37.5
实施例 10	HPMCAS-2	0	79.4	41.0	34.9	34.1
实施例 11	HPMCAS-3	0	78.5	95.1	96.8	90.7
实施例 12	HPMCAS-4	0	101.2	95.9	91.6	88.5
实施例 13	HPMCAS-5	0	87.2	88.1	89.0	88.6
实施例 14	HPMCAS-6	0	93.3	48.8	37.5	35.5

[0094]

实施例 15	HPMCAS-7	0	73.3	94.2	98.5	93.3
实施例 16	HPMCAS-8	0	96.8	68.0	46.2	42.3
比较例 4	HPMCAS-9	0	99.4	53.2	41.0	38.9
比较例 5	HPMCAS-10	0	74.4	53.8	43.2	40.1

[0095] *1:示出各个溶出测试时间(min)的硝苯地平溶出百分数。

[0096] 在使用羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上的HPMCAS的实施例9至16中以及在比较例4和5中的试验开始后15分钟内获得了高达73wt%以上的溶出百分数。在乙酰基与琥珀酰基的摩尔比为1.6以上的实施例11、12、13和15中的试验开始后60分钟、120分钟、甚至180分钟内保持了高达88wt%以上的溶出百分数。很长一段时间内保持高的溶出百分数,推测是因为乙酰基与琥珀酰基的摩尔比的增加改善了与水溶性不良的药物的亲和性,由此阻止了水溶性不良的药物的重结晶。

[0097] 用小型粉碎机(desk-size grinder) (OSAKA CHEMICAL Co.,Ltd.生产的“Wonder Blender WB-1”)将热熔挤出产品以20000rpm粉碎,并且通过目径为30目(开孔500 μ m)的网来筛选。将由此获得的粉末进行X-射线衍射图谱的测量。由此,没有观察到硝苯地平的结晶峰。这证明了因为溶出百分数明显地高,所以由热熔挤出的组合物形成了具有非晶硝苯地平分散在HPMCAS中的固体分散体。

[0098] <实施例17至24和比较例6至7>

[0099] 正如在实施例9中,使用抗坏血酸作为水可溶药物制备了用于热熔挤出的组合物。抗坏血酸的热分解温度为176 $^{\circ}$ C并且其是在热熔挤出过程中可以推定由于热分解而失活的模型药物。

[0100] 通过将除在比较例3中不能挤出的HPMCAS-11之外的各个HPMCAS和抗坏血酸粉末以HPMCAS与抗坏血酸1:0.5的重量比在研钵中混合来制备用于热熔挤出的组合物。

[0101] 然后,通过具有同向旋转型双螺杆(直径:5/14mm,长度:109.5mm,螺杆转数:100rpm且停留时间:5分钟)的热熔挤出机(Thermo Fisher Scientific生产的“HAAKE MiniLab”)来使以上获得的粉末混合物在130 $^{\circ}$ C或更高温度下热熔挤出。以与实施例1相同的方式测量热熔挤出产品的最低挤出温度。用粉碎机(OSAKA CHEMICAL Co.,Ltd.生产的“Wonder Blender WB-1”)将所获得的热熔挤出产品以2000rpm粉碎,并且通过目径为30目(开孔500 μ m)的网来筛选。用SM彩色计算机(Suga Test Instruments Co.,Ltd.生产的“SM-T”),使在热熔挤出之前的所获得的粉末和用于热熔挤出的组合物进行黄度指数(YI)测量。结果在表5中示出。

[0102] 表5

[0103]

	使用的 HPMCAS	黄度指数(YI)		最低挤出温 度(°C)
		挤出之前	挤出之后	
实施例 17	HPMCAS-1	16.8	17.2	130
实施例 18	HPMCAS-2	16.8	18.7	145
实施例 19	HPMCAS-3	16.8	18.9	150
实施例 20	HPMCAS-4	16.8	18.8	150
实施例 21	HPMCAS-5	16.8	18.9	150
实施例 22	HPMCAS-6	16.8	19.0	150
实施例 23	HPMCAS-7	16.8	19.0	150
实施例 24	HPMCAS-8	16.8	19.1	150
比较例 6	HPMCAS-9	16.8	27.8	160
比较例 7	HPMCAS-10	16.8	32.8	160

[0104] 在使用羟基丙氧基摩尔取代为0.40以上的HPMCAS的实施例17至24中,与抗坏血酸的热分解温度(176°C)相比,最低挤出温度低了至少26°C,并且所获得的热熔挤出产品保持白色外观,并且黄度指数为20以下,这与挤出前的粉末的16.8的黄度指数基本相同。另一方面,在使用上表所示的HPMCAS的比较例6和7中,最低挤出温度为160°C,其比实施例17至24的最低挤出温度更高,并且所获得的热熔挤出产品的外观从起始粉末混合物的白色变成了棕色,并且黄度指数远超过20,这表明热熔挤出导致了抗坏血酸的热分解和失活。