



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102821757 B

(45) 授权公告日 2016.01.20

(21) 申请号 201180008011.9

(56) 对比文件

(22) 申请日 2011.02.01

WO 9700673 A1, 1997.01.09,  
CN 101057849 A, 2007.10.24,  
CN 101011395 A, 2007.08.08,  
US 5965161 A, 1999.10.12,

(30) 优先权数据

10001095.8 2010.02.03 EP

审查员 艾欣

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.08.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/000432 2011.02.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/095314 EN 2011.08.11

(73) 专利权人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

(72) 发明人 M. 豪普茨

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张萍 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 9/14(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

权利要求书1页 说明书18页 附图5页

(54) 发明名称

通过挤出机制备粉末状药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及制备包含有药物辅料和药物组分的粉末状药物组合物的方法，所述方法包括在挤出机中允许所述药物辅料和所述药物组分的混合物的液态熔融物在所述挤出机中凝固并以粉末的形式离开所述挤出机挤出的温度曲线下将所述混合物挤出的步骤。

1. 一种制备包含有药物辅料和药物组分的粉末状药物组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

(b) 在挤出机中在允许所述药物辅料和所述药物组分的混合物的液态熔融物在所述挤出机中凝固并以粉末的形式离开所述挤出机的温度曲线下将所述混合物挤出的步骤,其中所述粉末是所述药物辅料和所述药物组分的均质混合物,且所述温度曲线包括温度  $T_1$  至温度  $T_2$  的温度梯度,其中  $T_1 > T_2$  且其中

- $T_1$  高于所述药物辅料和 / 或所述药物组分的熔点 / 熔程 ; 和 / 或
- $T_2$  低于所述药物辅料和 / 或所述药物组分的熔点 / 熔程,

其中所述药物辅料是聚亚烷基二醇,其中所述聚亚烷基二醇是聚乙二醇 ; 和所述药物组分是第二药物辅料,其中所述第二药物辅料是  $\alpha$  - 生育酚。

2. 如权利要求 1 所述的方法,所述方法包括在先的以下步骤:

(a) 在所述挤出机外面将所述药物辅料和所述药物组分混合,然后将得到的混合物进料到所述挤出机内;

或者

在不同的进料点将所述药物辅料和所述药物组分进料到所述挤出机内,其中相对于所述药物组分的进料点,所述药物辅料的进料点位于上游处,或反之亦然。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其中在步骤(a) 中,所述药物组分溶于熔融的药物辅料中,或反之亦然。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其包括后续的以下步骤:

- (c) 研磨所述粉末 ; 和
- (d) 任选地,将所述粉末进行分级。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中

- $T_1$  在  $25^\circ\text{C} - 115^\circ\text{C}$  的范围内 ; 和 / 或
- $T_2$  在  $-20^\circ\text{C} - 50^\circ\text{C}$  的范围内。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其不包括任意喷雾凝固步骤。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其不包括任意喷雾干燥步骤。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述粉末的平均粒径为至多  $100\mu\text{m}$ 。

9. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述聚亚烷基二醇与所述生育酚组分的相对重量比在  $1000:1$  至  $5:1$  的范围内。

10. 一种制备药物剂型的方法,其包括如权利要求 1 至 9 中任一项所述的方法。

11. 如权利要求 10 所述的方法,其中所述药物剂型的断裂强度为至少  $400\text{N}$ 。

## 通过挤出机制备粉末状药物组合物

[0001] 本发明涉及一种制备包含有药物辅料（优选第一药物辅料）和药物组分（优选第二药物辅料或药理活性物质），任选连同第三组分（优选另一药物辅料）的粉末状药物组合物的方法。所述方法包括在挤出机中在允许所述药物辅料和所述药物组分的混合物的液态熔融物在所述挤出机中凝固并以粉末的形式离开所述挤出机的温度曲线下将所述混合物挤出的步骤。所述粉末特别可用于制造包含至少一种药理活性物质的药物剂型。本发明还涉及一种制备诸如片剂之类的方法。

[0002] 多种药物剂型要求所有辅料是均匀分布的。为了保持产品质量，不仅针对稳定的药物含量，而且针对基于特定量的辅料的存在的稳定的性质，例如贮存稳定性、可加工性、崩解、释放性能等，要求辅料是均匀分布的。

[0003] 通常通过将辅料剧烈搅拌混合来实现所述辅料的均匀分布，然后通过例如随后的制粒法或直接压片形成所述剂型。在混合器中混合辅料是固体辅料的首选方法。然而如果一种或多种辅料是液体或糊状，尤其是辅料的相容性有限时，例如由于一种辅料是亲水性的而另一种辅料是疏水性的时候，混合是难以实现的。

[0004] 当要互相混合的各辅料的量彼此显著不同时，会产生特定的问题。例如，要将少量的疏水性液体，例如 0.5 wt%，均匀分散在亲水性辅料的固体混合物中是相当困难的。

[0005] 例如， $\alpha$ -生育酚（其在室温下是疏水性油状液体），作为抗氧化剂被广泛应用于药物剂型中。已知将  $\alpha$ -生育酚作为与其它药物辅料的预混合物使用，以使相对少量（例如 0.1 至 0.2 wt%）的  $\alpha$ -生育酚更好地分散于整个剂型中。疏水性  $\alpha$ -生育酚与亲水性聚乙二醇的预混合物可通过商业途径购买得到。这些产品通常可通过喷雾凝固法制备得到。用  $\alpha$ -生育酚将聚乙二醇的熔体均质化并被雾射到氮气冷却的干燥塔内，并收集凝固的颗粒。喷雾凝固法是十分费力且昂贵的。

[0006] GB-A 1,147,210 涉及一种制备干燥的、自由流动性的、细碎的、脂溶性维生素活性产物的方法，包括(1)制备冷水可分散的、非胶凝化胶体材料与水的胶体溶液；(2)将不溶于水的脂溶性维生素活性组合物分散在所述胶体溶液中，以形成第一分散体；(3)将所述第一分散体分散于与水不混溶的液体分散介质中，以形成第二分散体；(4)在 -10 至 0°C 用水萃取剂将水从所述第二分散体中萃取出来，直至第一分散体的液滴凝固形成颗粒；(5)在 -10 至 0°C 将颗粒与所述分散介质和水萃取剂分离；以及(6)除去所述固体颗粒中的残留水分。

[0007] US 4,603,143 公开了采用特定的含有硅的材料制备自由流动的稳定的维生素活性粉末，所述材料主要为实质上分散的团块的形式。

[0008] US 4,892,889 涉及采用传统的喷雾干燥器制备直接可压片的微生物粉末的方法。得到的粉末由脂溶性维生素、水溶性碳水化合物以及 bloom 值为 30-300 的的凝胶组成。

[0009] US 6,261,599 和 US 2004/0081694 公开了通过熔融挤出技术制备的包含有大量多级颗粒 (multiparticulate) 的阿片类镇痛药缓释口服剂型。挤出的材料以挤出的细条的形式离开挤出机。

[0010] DE 195 22 899 公开了一种连续烧结颗粒用于制备压缩产品的方法，尤其用于生

产制成片剂的药物制剂。没有一种组分在挤出机中熔融，且没有细条被挤出。

[0011] EP-A 0 043 254 公开了一种具有缓速释放活性材料的药物组合物，以及其制备方法。细碎形式的活性材料与细碎的高熔点脂质或类脂组分以及细碎的低熔点脂质或类脂组分一起混合，得到的混合物被加热至高于所述低熔点组分的熔点但低于所述高熔点组分和混合物的熔点温度，在所述低熔点组分熔融之后，将混合物冷却至低于所述低熔点组分的熔点温度，随后后处理，得到药物组合物成品。所述药物组合物成品具有控释性能，且是安全、易于生产，生产成本低廉。

[0012] EP-A 229 652 公开了在加工成干燥颗粒状自由流动形式时使维生素 E 化合物药效稳定的一些酸性化合物。干燥颗粒状自由流动形式的药效稳定的组合物由被包入载体内的维生素 E 组成，其药效由有效量的某种酸性化合物稳定化。所述使药效稳定的酸性化合物是羟基酸或氨基酸，例如柠檬酸、抗坏血酸、蛋氨酸和半胱氨酸。

[0013] EP-A 641 195 涉及通过挤出方法连续制备缓释药物组合物的方法。通过挤出机螺杆输送机将活性材料、低熔点和高熔点脂质或类脂组分的混合物引入到预热的挤出机中，并在约 200 至约 600 kPa (N/m<sup>2</sup>) 的压强下升温至比低熔点组分的熔点温度高至多约 4°C 的温度。团块被挤压通过喷嘴直径为约 1.2 至约 4mm 的喷嘴板，随后被冷却，且必要时，进行制粒。

[0014] WO 95/17174 公开了一种通过采用选自如下的材料对磺基琥珀酸二辛酯进行包衣从而制备可吸收的中性口味缓泻药组合物的方法：C<sub>14</sub>-<sub>18</sub>脂肪、C<sub>16</sub>-<sub>18</sub>脂肪酸、蔗糖多酯、C<sub>14</sub>-<sub>18</sub>脂肪和蜡类、pH 敏感型聚合物、可食用树胶及其组合。优选地，通过包括流化床包衣法、喷雾冷凝法、喷雾淬火或喷雾干燥的步骤将两种不同的包衣材料连续施加到所述磺基琥珀酸二辛酯。

[0015] WO 96/03979 涉及根据所述喷雾干燥法和喷雾凝固技术通过喷雾器采用谐振金属部件或喷嘴的机械振动来制备具有控制释放活性成分的固体剂型的装置及方法，以便获得具有非常短的喷雾距离的非常小的液滴。

[0016] WO 98/35655 公开了一种物理分离固体药物形式中至少两种活性物质 A 和 B 的方法，其中采用了熔融方法，且活性物质 A 与更高熔点的脂质或类脂组成成分均匀混合，由此得到的混合物进行制粒或以其它方式弄碎。

[0017] WO 2009/135680 涉及一种制备粉末的方法，其包括以下步骤：提供至少一种液体形式的或在室温具有蜡稠度的第一组分，提供至少一种熔点或或熔点 / 熔程在室温以上至所述第一组分的分解温度以下的第二组分，通过搅拌形成包含所述至少一种第一组分和所述至少一种第二组分的均质液体混合物，加热所述混合物或保持所述混合物在所述第二组分的熔点或熔点 / 熔程以上至所述第一组分的分解温度以下范围内的温度，通过至少一个转移单元将所述液体混合物转移至至少一个喷雾凝固单元，喷雾冷固所述混合物，以及在喷雾冷固后分离得到的粉末，其中所述转移单元用于在所述混合物转移过程中保持其处于液体形式。

[0018] 然而上述已有的方法不能满足所有方面。对于一些操作，通常仅可采用大量的辅料，其它操作是十分费力且需要复杂的设备。需要简单有效的方法连续均匀地将含量大大不同的不相容的药物辅料合并入药物组合物中。

[0019] 本发明的一个目的是提供制备粉末状药物组合物的方法，所述组合物包括至少两

种药物辅料的均质混合物，所述方法优于现有技术方法。所述粉末药物组合物的制备应易于通过标准设备实施，应能以连续的方式实施，且应仅包含有限数量的方法步骤。

[0020] 该目的已通过本专利权利要求的主题得以实现。

[0021] 本发明涉及一种制备粉末状药物组合物的方法，所述粉末状药物组合物包括药物辅料（优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇）和药物组分（优选第二药物辅料或药理活性物质（药物），更优选  $\alpha$ -生育酚），任选地连同第三组分（优选另一药物辅料），所述方法包括以下步骤：在挤出机中允许所述药物辅料（优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇）和所述药物组分（优选第二药物辅料或药理活性物质（药物））的混合物的液态熔融物在所述挤出机中凝固并以粉末的形式离开所述挤出机的温度曲线下将所述混合物挤出的步骤。

[0022] 已意外地发现在简单的挤出过程中可将不相容的药物辅料和药物组分互相均匀混合并转换成粉末状药物组合物，通常不需要后续的研磨离开挤出机的材料，其中所述药物辅料和药物组分各自为例如亲水性药物辅料，优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇，和疏水性药物组分，优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚。

[0023] 通过根据本发明的方法，甚至在所述辅料的含量与所述组分的含量彼此大大不同时，例如在所述药物辅料的存在量为 99 wt% 或更多时且在所述药物组分的存在量为 1wt% 或更少时，可获得均匀混合的粉末状药物组合物，两者的百分含量都针对所述粉末状药物组合物的总重量。

[0024] 本发明的第一方面涉及一种制备粉末状药物组合物的方法，所述粉末状药物组合物包括药物辅料（优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇）以及药物组分（优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚）；所述方法包括以下步骤：

[0025] (b) 在挤出机中允许所述药物辅料（优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇）和所述药物组分（优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚）的混合物的液态熔融物在所述挤出机中凝固并以粉末的形式离开所述挤出机的在温度曲线将所述混合物挤出的步骤。

[0026] 在一优选的实施方式中，所述混合物包含第三组分，优选另一种药物辅料，即额外的药物辅料。

[0027] 对于所述说明书的目的，“药物组合物”是适于向动物给药的任意组合物，通常是对人类口服给药的任意组合物。

[0028] 本发明的药物组合物包括药物辅料（优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇）和药物组分（优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚）。

[0029] 对于所述说明书的目的，所述术语“药物组分”包括药理活性物质（药物）以及药物辅料。因此，所述药物组分优选选自药理活性物质和药物辅料。

[0030] 药物辅料对于本领域技术人员而言是已知的（参看例如 R. C. Rowe 等，Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press; 第 6 版, 2009; E.-M. Hoepfner 等, Fiedler-Encyclopedia of Excipients, Editio Cantor, 第 6 版, 2008）。

[0031] 对于所述说明书的目的，“药物辅料”优选被视为通常用作为药物的活性成分的载体的任意药理非活性物质。所述药物辅料可能具有生理学效应，例如像维生素，但不具有药理作用，例如像药物。药物辅料的典型实例包括抗粘着剂、粘合剂、包衣材料、崩解剂、填充剂、稀释剂、调味剂、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸附剂、甜味剂等等。上述辅料的任意

一种可划分为亚组。例如，防腐剂可以被划分为抗氧化剂、缓冲剂、抗菌物质等；而粘合剂可被划分为溶液粘合剂和干粘合剂。一些辅料同时显示出不同的性质，使得它们可用于不同的目的。例如，聚乙二醇可用作为粘合剂、增塑剂等。

[0032] 药理活性物质对于本领域技术人员是已知的。在这方面，其可参考例如 WHO 的解剖学治疗化学(ATC) 分类系统。

[0033] 在一优选的实施方式中，所述药物组分是药理活性物质(药物)。在这些情况下，本发明的药物组合物已包括所述药理活性物质。

[0034] 在另一优选的实施方式中，所述药物组分是第二药物辅料。在这些情况下，本发明的药物组合物包括至少两种药物辅料，即上述药物辅料(=第一药物辅料)和所述药物组分(=第二药物辅料)。

[0035] 在所述药物组分是药理活性物质时，这优选选自荷尔蒙和相关的化合物，例如雌激素、孕激素、雄激素、抗雌激素类、抗孕激素类、抗雄激素类；以及镇痛药，例如阿片类物质，优选选自曲马多、他喷他多、羟考酮、羟吗啡酮、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡；以及生理学上可接受的盐。

[0036] 当所述药物组分是第二药物辅料时，本发明的药物组合物不一定必须包括药理活性物质(药物)。相反地，所述药物组合物可仅由两种或多种药物辅料组成。在这些情况下，所述药物组合物优选适于通过添加药理活性物质和任选其它药物辅料而被进一步加工成药物剂型。因此，在一优选的实施方式中，所述药物组合物可被视为制备药物剂型的中间体，然而这样的中间体不包含所述药物剂型的药理活性物质。

[0037] 当所述混合物除了所述药物辅料和所述药物组分之外还包括第三组分，所述第三组分优选是额外的药物辅料，更优选聚合物，还更优选聚亚烷基氧化物，更优选具有至少 1 Mio g/mol 的重均分子量的聚氧化乙烯，最优选具有至少 4 Mio g/mol 的重均分子量的聚氧化乙烯。已意外地发现，所述第三组分的存在可改善所述粉末状药物组合物的性质诸如自由流动性、抑制粘附等。尤其，所述第三组分的存在可导致所述药物组合物在离开所述挤出机时以自由流动的粉末的形式分散，而不具有所述粉末颗粒互相粘附并分别形成聚集物或絮状物的明显的倾向。

[0038] 在一优选的实施方式中，所述药物组合物主要由药物辅料(优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇)和药物组分(优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚)组成，但是所述药物组合物不包括任意其它的成分，即既不包含其它药物辅料也不包含药理活性物质。在另一优选的实施方式中，所述药物组合物主要由药物辅料(优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇)、药物组分(优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚)和第三组分(优选额外的药物辅料，更优选聚合物，还更优选聚氧化乙烯)组成，但是所述药物组合物不包括任意其它成分，即既不包含其它药物辅料也不包含药理活性物质。

[0039] 所述药物组合物是粉末状的。“粉末”通常被定义为在空气中分散的干燥颗粒的集合。对于本发明的目的，“粉末状”优选是指所述药物组合物是干燥松散的固体，所述干燥松散的固体由大量细微的或非常细微的、在摇动或倾斜时可自由流动的即不会胶合在一起的颗粒组成。优选地，所述结构在触感上是平滑的。在一优选的实施方式中，所述粉末是自由流动的。然而，在另一优选的实施方式中，本发明的术语“粉末状”还包括大量的比较大的颗粒，即任意颗粒材料，例如具有约 2cm 的平均直径的大量的颗粒。

[0040] 所述粉末的粒径(粒度)是不受限。在一优选的实施方式中,已离开所述挤出机的粉末的至少 90 wt% 通过筛网尺寸 4.75 mm、3.35 mm、2.81 mm、2.38 mm 或 2.00 mm;更优选 1.68 mm、1.40 mm、1.20 mm、1.00 mm 或 0.853 mm;还更优选 0.710 mm、0.599 mm、0.500 mm、0.422 mm 或 0.354 mm;还更优选 0.297 mm、0.251 mm、0.211 mm、0.178 mm 或 0.152 mm;最优选 0.125 mm、0.104 mm、0.089 mm、0.075 mm 或 0.066 mm;尤其是 0.053 mm、0.044 mm 或 0.037 mm。

[0041] 在一优选的实施方式中,所述粉末是自由流动的,且优选具有至多 100  $\mu\text{m}$  的平均粒径,更优选至多 90  $\mu\text{m}$ ,还更优选至多 80  $\mu\text{m}$ ,还更优选至多 70  $\mu\text{m}$ ,最优选至多 60  $\mu\text{m}$ ,且尤其是至多 50  $\mu\text{m}$ 。确定粉末的平均粒径的方法是本领域技术人员所已知的。适当的方法为例如激光光散射分析或筛网分析。

[0042] 根据本发明,已离开所述挤出机的粉末不需要但也可能得到进一步的研磨,使得最后的粉末状药物组合物的粒径和粒径分布与已离开所述挤出机的粉末的粒径和粒径分布不一致。

[0043] 所述粉末状药物组合物的粒径(粒度)也不受限的。在一优选的实施方式中,所述粉末状药物组合物的至少 90 wt% 通过筛网尺寸 4.75 mm、3.35 mm、2.81 mm、2.38 mm 或 2.00 mm;更优选 1.68 mm、1.40 mm、1.20 mm、1.00 mm 或 0.853 mm;还更优选 0.710 mm、0.599 mm、0.500 mm、0.422 mm 或 0.354 mm;还更优选 0.297 mm、0.251 mm、0.211 mm、0.178 mm 或 0.152 mm;最优选 0.125 mm、0.104 mm、0.089 mm、0.075 mm 或 0.066 mm;尤其是 0.053 mm、0.044 mm 或 0.037 mm。在尤其优选的实施方式中,所述粉末状药物组合物的至少 90 wt% 通过筛网尺寸 1.00 mm、0.95 mm、0.90 mm 或 0.85 mm。

[0044] 在本发明方法的步骤(b)中,所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选  $\alpha$ -生育酚)以及任选的第三组分(优选另一药物辅料)的混合物被挤出。

[0045] 通常,挤出被认为是用于产生具有固定横截面轮廓的物体的方法。材料被推挤或牵拉通过具有所期望的横截面的模具。所述方法比其它制造方法优越的两个主要的优点在于它能产生非常复杂的横截面和加工脆的材料,由于所述材料仅经历压缩力和剪切应力。其也形成具有优异的表面光洁度的成品部分。

[0046] 然而,对于本发明的目的,挤出是以非常规方式实施的,也就是使得所述产物,即挤出物为粉末。这可通过小心地调节挤压参数,例如螺杆几何形状、挤压温度、螺杆速度、泵供量、压力等,而得以实现。优选地,所述挤出机不配备有挤出模具,使得在所述挤出机内施加到所述混合物的压力是比较低的。优选地,所述挤出机既没有配备有挤出模具也没有配备接头(Y-型管)。

[0047] 对于本说明书的目的,术语“挤出物”是指离开所述挤出机的任意材料,例如挤出的细条或粉末。

[0048] 优选地,就在所述挤出机的出口(出口孔)之前的压力不超过 25 bar 或 20 bar,更优选 15 或 10 bar,还更优选 8.0 bar 或 6.0 bar,还更优选 5.0 bar 或 4.0 bar,最优选 3.0 bar 或 2.0 bar,以及尤其 1.5 bar 或 1.0 bar。就在所述挤出机的出口之前的压力可通过传统方法测量,且多种商业化的挤出机在适当的位置已配备有各自的压力计。然而,在一优选的实施方式中,根本不能检测到压力,所述挤出在赋予尽可能小的压力的条件

下实施,优选至多 1.0 bar,更优选至多 0.8 bar,还更优选至多 0.6 bar,还更优选至多 0.4 bar,最优选至多 0.2 bar,且尤其是至多 0.1 bar。

[0049] 优选地,所述螺杆元件的设计和所述挤出条件被调节至确保所述挤出物质不被压缩,尤其是在其凝固后不被压缩,或者如果压缩不能被完全避免,所述压缩的程度尽可能低。本领域技术人员熟知如何调节这种温和的挤出条件,例如通过调节螺杆速度来调节这种温和的挤出条件。

[0050] 优选地,所述挤出机的内径为 10 mm 至 100 mm,更优选 12 mm 至 90 mm,还更优选 14 mm 至 80 mm,最优选 15 mm 至 70 mm,且尤其 15 mm 至 60 mm。在一优选的实施方式中,所述挤出机的内径为 18±10 mm,更优选 18±8 mm,还更优选 18±6 mm,还更优选 18±4 mm,最优选 18±2 mm,且尤其 18±1 mm。在另一优选的实施方式中,所述挤出机的内径为 27±10 mm,更优选 27±8 mm,还更优选 27±6 mm,还更优选 27±4 mm,最优选 27±2 mm,且尤其 27±1 mm。在另一优选实施方式中,所述挤出机的内径为 50±10 mm,更优选 50±8 mm,还更优选 50±6 mm,还更优选 50±4 mm,最优选 50±2 mm,且尤其 50±1 mm。

[0051] 优选地,所述挤出机的长度为 30cm 至 250cm,更优选 40cm 至 240cm,还更优选 50cm 至 230cm,最优选 60cm 至 220cm,且尤其 70 至 210cm。

[0052] 在一优选实施方式中,以 mm 表示的挤出机长度与以 mm 表示的挤出机直径之间的比率的范围是 25±15,更优选 25±10,还更优选 25±8,还更优选 25±6,最优选 25±4,且尤其 25±2。

[0053] 在另一优选实施方式中,以 mm 表示的挤出机长度与以 mm 表示的挤出机直径之间的比率的范围是 30±15,更优选 30±10,还更优选 30±8,还更优选 30±6,最优选 30±4,且尤其 30±2。

[0054] 还在另一优选实施方式中,以 mm 表示的挤出机长度与以 mm 表示的挤出机直径之间的比率的范围是 40±15,更优选 40±10,还更优选 40±8,还更优选 40±6,最优选 40±4,且尤其 40±2。

[0055] 优选地,调节螺杆的几何结构,使得在所述挤出机内凝固的材料被施加足够的冲击,以获得离开所述挤出机的粉末状药物组合物。因此本发明方法的挤出参数优选与传统方法的挤出参数形成对比,在所述传统方法中,其通常期望制造具有平滑和优异表面光洁度的非粉末状挤出细条。

[0056] 通常,可通过改变组装所述螺杆的螺杆部件来改变所述螺杆几何结构。传统的螺杆挤出机通常配备有适于携带大量螺杆部件的挤压轴。根据挤出机设计和各个螺杆部件的设计,所述挤压轴可携带大约 10 至约 50 或以上的相同或不同的螺杆部件。在双螺杆挤出机(反向旋转或同向旋转)中,各个螺杆元件的设计必须使得围绕两个平行挤出轴的反向旋转或同向旋转是可能的。

[0057] 优选地,每一个螺杆配备有(由以下组装得到)至少 5 个、更优选至少 10 个、最优选 15 个且尤其至少 20 个相同或不同的螺杆部件。

[0058] 螺杆挤出机的制造通常使得相当大量的不同的挤出部件可商购得到,所述挤出部件根据挤出技术的各要求可应用于它们的挤出机。可商购获得的螺杆部件的实例包括螺杆输送部件、捏合部件、切料部件(blank elements)等。本领域技术人员知悉常规的螺杆部件。

[0059] 每一个螺杆部件用于特定的用途,本领域技术人员知道选择何种螺杆部件以用于特定的用途。

[0060] 例如,螺杆输送部件的主要目的在于实现位于所述挤出机内的被挤出的材料从入口至出口的输送,以及任选地在所述挤出模具的前面给予必要的压力。螺杆输送部件通常可被划分为在每标准长度的绕组(螺纹)的数量上有差别的亚类型。例如,沿着例如100mm的长度具有两个绕组(螺纹)的螺杆输送部件不同于沿着相同长度具有三个绕组(螺纹)的螺杆输送部件。

[0061] 相比之下,捏合部件的主要目的在于实现挤出的材料的各组分的充分混合,且没有任何实质的输送。捏合部件通常也可被划分成在它们的设计和捏合器的相对角度上有差别的亚类型。例如,具有对挤出轴偏移90°C的两个连续捏合器的捏合部件不同于具有对挤出轴偏移60°C的两个连续捏合器的捏合部件。

[0062] 在本发明方法中的挤出螺杆的设计不受特别限制。然而,优选地,每一个挤出螺杆配备有(由以下组装得到)多个螺杆部件。优选地每一个挤出螺杆包括至少两种不同类型的螺杆部件,更优选至少三种不同类型的螺杆部件,还更优选至少四种不同类型的螺杆部件,然而每一种类型的螺杆部件可由单个或多个螺杆部件(即相同类型的)所代表。相同类型的螺杆部件可与其它类型的螺杆分别一个接一个或交替的、规律的或不规律的顺序和次序设置。

[0063] 图1A是沿着其长度(节距)具有两个绕组(螺纹)的螺杆输送部件的示意图。图1B为沿着其长度(节距)具有两个绕组(螺纹)的螺杆输送部件的示意图。图1C为具有沿着其长度(节距)的两个绕组(螺纹)的螺杆输送部件的示意图。在图1A至1C中描绘的螺杆输送部件的长度是相同的。

[0064] 图2显示了在纵向(i)和横截面(ii)视图中的不同的螺杆部件A)、B)和C)。这些螺杆适用于同向旋转双螺杆挤出机。A)是正方形节距bilobe螺杆(bilobe screw),B)是具有带有以22.5°偏移的D/16厚度搅拌桨的相同节距的螺杆,和C)是也具有带有以45°偏移的D/8厚度搅拌桨的相同节距的螺杆。

[0065] 图3显示了不同的螺杆设计A)、B)和C),其中节距被定义为螺杆螺纹的一个旋转的轴向距离,表示为绝对距离(mm)、与螺旋直径的比率(D)或螺纹螺旋角(度)。

[0066] 在一优选实施方式中,每一个挤出螺杆包括至少一个具有在以下范围内的节距(螺杆螺纹的一个旋转的轴向距离,表示为与螺旋直径的比率(D))的螺杆部件:1.25±1.0 D,更优选1.25±0.75 D,还更优选0.5±0.4 D、1.0±0.5 D或1.75±0.5 D,还更优选0.5±0.3 D、1.0±0.4 D或1.75±0.4 D,且最优选0.5±0.25 D、1.0±0.25 D或1.75±0.25 D。

[0067] 图4显示了具有在它们的节距上有差别的不同螺杆设计A)、B)和C)的两个平行螺杆。图4A)显示高螺纹节距(≈1.5 D至2 D),图4B)显示了中等螺纹节距(≈1 D),图4C)显示了低螺纹节距(≈0.25 D至0.75 D)。高螺纹节距具有最大的体积排量、最快的输送速度、最低的充模度(degree-of-fill)、进料、排放。中等螺纹节距具有中等的体积排量和中等的传输速度。其增加了高节距螺纹的下游充模度,并导致在喂料之后发生压缩。熔融传输是介于中间的。低螺纹节距具有最低的体积排量和最慢的传输速度。其增加了中等节距螺纹的下游充模度。其可导致最大的充模度,且不产生下游压力、热传递、泵送。

[0068] 图 5 显示了通常的捏合部件(混合部件)的透视图。通常捏合部件的特征在于它们的传输方向、交错排列偏移角度、捏合盘宽度、捏合盘的数量以及螺纹的数量。

[0069] 在本发明的方法的一优选实施方式中,每一个挤出螺杆配备有(由以下组装得到)至少两种不同类型的螺杆输送部件,它们任选在它们的每标准长度的绕组(螺纹)的数量等等方面上有差别,然而在至少一部分挤出螺杆中,具有更低数量的绕组(螺纹)的那类螺杆输送部件相对于具有更高数量绕组(螺纹)的螺杆输送部件位于上游。

[0070] 在本发明的方法的另一优选实施方式中,每一个挤出螺杆配备有(由以下组装得到)至少两种不同类型的螺杆输送部件,它们任选在它们的每标准长度的腔室体积等等上有差别,然而在至少一部分挤压螺杆中,具有更小腔室体积的那类螺杆输送部件相对于具有更大腔室体积的螺杆输送部件位于上游。对于本说明书的目的,腔室体积被认为是在螺杆部件和所述挤出机壁之间的空间,即引导挤出团块通过所述挤出机的内部中空空间。

[0071] 优选地,每一个挤出螺杆配备有(由以下组装得到)至少两种不同类型的螺杆输送部件(a)和(b),然而每一种螺杆输送部件由一种或多种个体代表。在一优选的实施方式中,部件(b)的每标准长度的绕组(螺纹)的数量超过部件(a)的绕组(螺纹)的数量。在另一优选的实施方式中,部件(b)的每标准长度的腔室体积超过部件(a)的腔室体积。在另一优选的实施方式中,部件(b)的节距超过部件(a)的节距。在另一优选的实施方式中,部件(b)的输送速度超过部件(a)的输送速度。在另一优选的实施方式中,部件(b)的体积排量超过部件(a)的体积排量。优选地,独立地选自(a)类型的螺杆输送部件和(b)类型的螺杆输送部件的一系列四个连续的部件形成了挤出螺杆的一部分。在下表中概括总结了这些螺杆部件如何沿着所述部分的挤出轴从上游位置至下游位置定位的优选实施方案 A<sup>1</sup>至 A<sup>14</sup>:

[0072]

	上游	→	下游
A <sup>1</sup>	(a)	(a)	(a)
A <sup>2</sup>	(a)	(a)	(a)
A <sup>3</sup>	(a)	(a)	(a)
A <sup>4</sup>	(b)	(a)	(a)
A <sup>5</sup>	(a)	(a)	(b)
A <sup>6</sup>	(a)	(a)	(b)
A <sup>7</sup>	(a)	(a)	(a)
A <sup>8</sup>	(b)	(a)	(b)
A <sup>9</sup>	(b)	(a)	(b)
A <sup>10</sup>	(b)	(a)	(a)
A <sup>11</sup>	(b)	(b)	(a)
A <sup>12</sup>	(b)	(b)	(b)
A <sup>13</sup>	(b)	(b)	(b)
A <sup>14</sup>	(a)	(b)	(b)

[0073] 在一优选的实施方式中,所述挤出螺杆的长度与所述挤出机的长度一致,使得整个挤出螺杆由所述挤出机组块安装。在另一优选的实施方式中,所述挤出螺杆的长度使得它从所述挤出机组块凸出,通常是凸出若干厘米,例如约 2.5cm、5cm 或 7.5cm。

[0074] 本发明的方法包括在挤出机中允许将所述药物辅料和所述药物组分混合物的

液态熔融物在所述挤出机中凝固并以粉末的形式离开所述挤出机的温度曲线下将所述混合物挤出的步骤。因此，在所述挤出机是螺杆挤出机时，其挤出轴分别包括用于挤出仍未凝固的混合物的目的的上游部分和用于挤出已凝固的混合物的目的的下游部分。

[0075] 在本发明的方法的一优选的实施方式中，形成所述挤出螺杆的下游部分的螺杆部件包括向冷凝的混合物施予相对高的机械冲击以获得粉末状的药物组合物的螺杆部件。因此，就在该下游部分中的挤压部件的设计而言，挤出条件是相当苛刻的。

[0076] 优选地，与在所述挤出机中的允许所述混合物的液态熔融物在所述挤出机中凝固且以粉末的形式离开所述挤出机的温度曲线相平行，存在挤压螺杆曲线，所述挤压螺杆曲线增加了由所述挤压部件施加的机械冲击，进一步支持挤出的材料以粉末的形式离开所述挤出机。

[0077] 所述挤出机优选配备有可独立地调节至不同温度的至少两个加热部件。优选地，所述挤出机包括至少三个、更优选至少4个、还更优选至少5个、还更优选至少6个、最优选至少7个且尤其至少8个可独立地调节至不同温度的这种加热部件。

[0078] 这些加热部件允许调节在所述挤出机内的所期望的温度曲线。

[0079] 优选地，所述挤出机配备有至少四个连续的加热部件H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>和H<sub>4</sub>，所述四个加热部件分别设定在相对应的温度T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>。H<sub>1</sub>相对于H<sub>2</sub>至H<sub>4</sub>位于上游，H<sub>2</sub>相对于H<sub>3</sub>至H<sub>4</sub>位于上游，H<sub>3</sub>相对于H<sub>4</sub>位于上游。以下总结T<sub>1</sub>至T<sub>4</sub>的关系的优选实施方式：T<sub>1</sub> = T<sub>2</sub> = T<sub>3</sub> = T<sub>4</sub>；T<sub>1</sub> > T<sub>2</sub> = T<sub>3</sub> = T<sub>4</sub>；T<sub>1</sub> = T<sub>2</sub> > T<sub>3</sub> = T<sub>4</sub>；T<sub>1</sub> = T<sub>2</sub> = T<sub>3</sub> > T<sub>4</sub>；T<sub>1</sub> < T<sub>2</sub> = T<sub>3</sub> = T<sub>4</sub>；T<sub>1</sub> = T<sub>2</sub> < T<sub>3</sub> = T<sub>4</sub>；T<sub>1</sub> = T<sub>2</sub> = T<sub>3</sub> < T<sub>4</sub>；T<sub>1</sub> > T<sub>2</sub> > T<sub>3</sub> = T<sub>4</sub>；T<sub>1</sub> > T<sub>2</sub> = T<sub>3</sub> > T<sub>4</sub>；T<sub>1</sub> = T<sub>2</sub> > T<sub>3</sub> > T<sub>4</sub>；或T<sub>1</sub> < T<sub>2</sub> < T<sub>3</sub> < T<sub>4</sub>。

[0080] 优选地，在本发明的方法的步骤(b)中，通过螺杆挤出机，优选通过具有反向旋转或同向旋转螺杆的双螺杆挤出机实施挤出。也可能通过 行星齿轮式挤出机(行星式滚筒挤出机)实施挤出。适当的挤出机对于本领域技术人员而言是公知的且是可商购获得的。适当的双螺杆挤出机为例如由 Leistritz，型号 ZSE 18PH 40 D 供应的双螺杆挤出机。

[0081] 然而，本领域技术人员认识到本发明方法的主旨也可通过为了加工粘性或高粘性团块物质而通常采用的等同方式得以实现，其中加工处理通常涉及加热、混合、冷却、剪切和/或类似的加工处理。示例性的方式包括辊冷却器或桶冷却器、冷却带、制粒机、包衣机等。

[0082] 在挤出过程中，所述挤出的材料通常沿着所述挤出机的纵轴从入口(进料点)输送至排出口(出口)。通常通过螺杆的旋转和通过新的起始材料进入所述挤出机的入口来实现材料的移动。对于本说明书的目的，沿着所述挤出机的纵轴的两个位置可以适于作为相对于所述挤出的方向的“上游”和“下游”。所述上游位置比所述下游位置更靠近所述挤出机的入口，且反之亦然，所述下游位置比所述上游位置更靠近所述挤出机的出口。

[0083] 调节在所述挤出机内的温度曲线，以确保允许所述混合物的液态熔融物在其离开所述挤出机之前在所述挤出机内凝固。因此，根据本发明的方法，至少在所述挤出机内的一个上游位置，所述药物辅料(优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇)和所述药物组分(优选第二药物辅料，更优选α-生育酚)以及任选的第三组分(优选另一药物辅料)以熔融状态存在。通常通过调节所述温度曲线实现熔化，使得在所述上游位置，所述混合物(挤

出的材料)的温度是足够高的。

[0084] 这不一定意味着在所述挤出机内的在所述一个上游位置的所述混合物(挤出的材料)的温度必须均高于所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)两者以及任选存在的第三组分(优选另一药物辅料)的熔点/熔程。根据所述辅料的性质和量,所述温度高于所述两种或三种组分中的仅一种的熔点/熔程是足够的,这样这种组分形成了在其中溶解了另一种(另两种)的液态熔融物。

[0085] 然而,优选地在所述挤出机内的在所述上游位置的所述混合物(挤出的材料)的温度高于所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)两者以及任选存在的第三组分的熔点/熔程。

[0086] 通过最初将具有低于其熔点/熔程的温度的所述混合物(挤出的材料)加热至高于其熔点/熔程的温度使得形成液态熔融物,从而在所述挤出机内形成,即产生所述液态熔融物。然而,或者所述液态熔融物可以已被进料到所述挤出机中,即所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)以及任选的第三组分(优选另一药物辅料)的液态熔融物可在所述挤出机外面形成,然后供应至所述挤出机的入口,使得已经为熔融液体状态的起始材料进入所述挤出机中。优选地,在所述挤出过程中保持所述液体状态一段时间。

[0087] 在所述挤压过程中以及作为所述温度曲线的结果,所述液态熔融物允许在所述挤出机中凝固。通过冷却,将所述液态熔融物凝固,即固化成固体材料。因此,根据本发明的方法,在所述挤出机内的至少在一个下游位置,所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)以及任选的第三组分(优选另一药物辅料)以凝固状态,即固化状态存在。通常通过调节所述温度曲线,使得在所述下游位置所述混合物(挤出的材料)的温度足够低,从而实现凝固。

[0088] 这不一定意味着在所述挤出机内的在所述一个下游位置的所述混合物(挤出的材料)的温度必须低于所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)两者以及任选存在的第三组分的熔点/熔程。根据所述辅料的性质和量,所述温度低于所述两种组分中的仅一种的熔点/熔程是足够的,这样这种组分与在其中溶解的另一种组分一起固化。

[0089] 优选地,在所述凝固的混合物离开所述挤出机时,其具有在所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和/或药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)和/或任选存在的第三组分的熔点/温度以下至少5°C,优选至少10°C,更优选至少15°C,还更优选至少20°C,还更优选至少25°C,最优选至少30°C,且尤其至少35°C的温度。

[0090] 在本发明的方法的一优选实施方式中,在步骤(b)中,所述温度曲线包括温度T<sub>1</sub>至温度T<sub>2</sub>的温度梯度,其中T<sub>1</sub> > T<sub>2</sub>且其中

[0091] -T<sub>1</sub>是高于所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和/或所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)和/或任选存在的第三组分的熔点/熔程;和/或

[0092] -T<sub>2</sub>是低于所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和/或所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)和/或任选存在的第三组分的熔点/

熔程。

[0093] 优选通过所述挤出机的加热部件调节  $T_1$  和  $T_2$ 。优选地  $T_1$  和  $T_2$  对应于所述加热部件加热的温度。

[0094] 优选地，

[0095]  $-T_1$  在 25°C 至 115°C, 或 30°C 至 110°C, 更优选 35°C 至 105°C, 或 40°C 至 100°C, 还更优选 45°C 至 95°C, 或 50°C 至 90°C, 还更优选 55°C 至 85°C, 最优选 60°C 至 80°C, 且尤其 65°C 至 75°C 的范围内; 和 / 或

[0096]  $-T_2$  在 -20°C 至 50°C, 更优选 -10°C 至 40°C, 还更优选 -5°C 至 35°C, 还更优选 0°C 至 30°C, 最优选 5°C 至 25°C, 且尤其 10°C 至 20°C 的范围内。

[0097] 在一优选实施方式中,  $T_1$  比所述药物辅料 (优选第一药物辅料, 更优选聚亚烷基二醇) 和 / 或所述药物组分 (优选第二药物辅料, 更优选  $\alpha$  - 生育酚) 和 / 或任选存在的第三组分的熔点高至少 0.5°C 或至少 1.0°C, 更优选至少 1.5°C 或至少 2.0°C, 还更优选至少 2.5°C 或至少 3.0 °C, 还更优选至少 3.5°C 或至少 4.0°C, 最优选至少 4.5°C 或至少 5.0°C, 且尤其至少 5.5°C 或至少 6.0°C。

[0098] 在另一优选实施方式中,  $T_1$  比所述药物辅料 (优选第一药物辅料, 更优选聚亚烷基二醇) 和 / 或所述药物组分 (优选第二药物辅料, 更优选  $\alpha$  - 生育酚) 和 / 或任选存在的第三组分的熔点高至少 5°C 或至少 10°C, 更优选至少 15°C 或至少 20°C, 还更优选至少 25°C 或至少 30°C, 还更优选至少 35°C 或至少 40°C, 最优选至少 45°C 或至少 50°C, 且尤其至少 55°C 或至少 60°C。

[0099] 在一优选实施方式中,  $T_2$  比所述药物辅料 (优选第一药物辅料, 更优选聚亚烷基二醇) 和 / 或所述药物组分 (优选第二药物辅料, 更优选  $\alpha$  - 生育酚) 和 / 或任选存在的第三组分的熔点高至少 1.0°C 或至少 2.0°C, 更优选至少 3.0°C 或至少 4.0°C, 还更优选至少 5.0°C 或至少 6.0°C, 还更优选至少 7.0°C 或至少 8.0°C, 最优选至少 9.0°C 或至少 10°C, 且尤其至少 11°C 或至少 12°C。

[0100] 在另一优选实施方式中,  $T_2$  比所述药物辅料 (优选第一药物辅料, 更优选聚亚烷基二醇) 和 / 或所述药物组分 (优选第二药物辅料, 更优选  $\alpha$  - 生育酚) 和 / 或任选存在的第三组分的熔点低至少 2.5°C 或至少 5.0°C, 更优选至少 7.5°C 或至少 10°C, 还更优选至少 12.5°C 或至少 15°C, 还更优选低至少 17.5°C 或至少 20°C, 最优选至少 25°C 或至少 30°C, 且尤其至少 35°C 或至少 40°C。

[0101] 在一优选实施方式中, 所述药物辅料 (优选第一药物辅料, 更优选聚亚烷基二醇) 和所述药物组分 (优选第二药物辅料, 更优选  $\alpha$  - 生育酚) 以及任选存在的第三组分以具有足够高的温度的液态熔融物形式被进料到所述挤出机内, 所述温度优选在  $T_1 \pm 10^\circ\text{C}$ , 更优选  $T_1 \pm 8.0^\circ\text{C}$ , 还更优选  $T_1 \pm 6.0^\circ\text{C}$ , 还更优选  $T_1 \pm 4.0^\circ\text{C}$ , 最优选  $T_1 \pm 2.0^\circ\text{C}$ , 且尤其  $T_1 \pm 1.0^\circ\text{C}$  的范围内。

[0102] 所述凝固的混合物然后以粉末的形式离开所述挤出机。这意味着在所述挤出机中所述液态熔融物不仅凝固成固体材料, 而且被进一步粉碎成粉末, 至少至一定程度。

[0103] 已意外地发现在所述挤出机内的机械冲击, 尤其是剪切应力是足够的, 以在一个步骤中直接制备粉末。这具有的优点是有助于促进随后的(如果有的话)研磨步骤, 或甚至可完全省略该后续步骤。这是相当重要的优点, 因为研磨会产生热, 而产生的热反过来会导

致研磨的材料变得具有粘性。

[0104] 因此,在本发明方法的一优选实施方式中,离开所述挤出机挤出的材料不进行任何其它步骤,特别是不进行研磨,这样离开挤出机的材料是根据本发明的粉末状药物组合物。

[0105] 在一优选实施方式中,本发明的方法包括在先的以下步骤:

[0106] (a) 在所述挤出机外面将所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)以及任选存在的第三组分混合,然后将得到的混合物进料到所述挤出机内;或者

[0107] 在不同的进料点将所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)以及任选存在的第三组分进料到所述挤出机内,其中相对于所述药物组分的进料点,所述药物辅料的进料点位于上游处,或反之亦然。

[0108] 步骤(a)在步骤(b)之前,即,步骤(b)在步骤(a)完成之后实施。

[0109] 优选地,在步骤(a)中,所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)溶于熔融的药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和/或任选存在的第三组分中,或反之亦然。

[0110] 在另一优选实施方式中,本发明的方法包括后续的以下步骤:

[0111] (c) 研磨所述粉末;和

[0112] (d) 任选地,将所述粉末进行分级。

[0113] 可通过传统的研磨设备实现研磨方法。

[0114] 通常本发明的方法不包括任意喷雾凝固或喷雾干燥步骤。已意外地发现通过本发明的方法,可省略需要复杂设备和工艺控制的费力步骤,且不会降低产品质量。因此,在一特别优选的实施方式中,除了挤出以外,本发明的方法不包括任意单独的研磨、喷雾凝固或喷雾干燥步骤。

[0115] 在一优选的实施方式中,所述粉末是所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)和药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)以及任选存在的第三组分的均质混合物。对于本说明书的目的,“均质的”优选是指作为衡量粉末混合均匀度(BU)的标准偏差(SD)为至多5.0 SD%,更优选至多4.5 SD%,还更优选至多4.0 SD%,还更优选至多3.5 SD%,最优选至多3.0 SD%且尤其至多2.5 SD%。确定粉末的混合均匀度的方法是本领域技术人员所公知的。例如,一种适当的方法是近红外光谱(NIR),其它方法描述于the Eur. Ph. 中。

[0116] 所述药物辅料和药物组分没有受到特别的限制。

[0117] 优选地,所述药物辅料(优选第一药物辅料)是亲水性的,所述药物组分(优选第二药物辅料)是疏水性的,或反之亦然。在所述药物组合物包括第三组分时,所述第三组分优选也是亲水性的。

[0118] 本领域技术人员知悉如何将疏水性物质与亲水性物质区分开。对于本说明书的目的,亲水性物质优选在20°C在纯水中的溶解度为至少10 g/1,更优选至少50 g/1,还更优选至少100 g/1,还更优选至少200 g/1,最优选至少300 g/1,且尤其至少400 g/1。对于本说明书的目的,疏水性物质优选在20°C在纯水中的溶解度为至多1 g/1,更优选至多0.5 g/

1, 还更优选至多 1.0 g/1, 还更优选至多 0.05 g/1, 最优选至多 0.01 g/1, 且尤其至多 0.005 g/1。

[0119] 在一优选的实施方式中, 所述药物辅料(优选第一药物辅料)的熔点 / 熔程在 60±30°C, 更优选 60±25°C, 还更优选 60±20°C, 还更优选 60±15°C, 最优选 60±10°C, 且尤其 60±5.0°C 的范围内。

[0120] 在一优选的实施方式中, 所述药物组分(优选第二药物辅料)的熔点 / 熔程在 2.0±30 °C, 更优选 2.0±25 °C, 还更优选 2.0±20 °C, 还更优选 2.0±15 °C, 最优选 2.0±10 °C, 且尤其 2.0±5.0 °C 的范围内。

[0121] 在一优选的实施方式中, 所述药物组分(优选第二药物辅料)的密度(在 20°C)在 0.950±0.040 g/cm<sup>3</sup>, 更优选 0.950±0.030 g/cm<sup>3</sup>, 还更优选 0.950±0.025 g/cm<sup>3</sup>, 还更优选 0.950±0.020 g/cm<sup>3</sup>, 最优选 0.950±0.015 g/cm<sup>3</sup>, 且尤其 0.950±0.010 g/cm<sup>3</sup> 的范围内。

[0122] 在一优选的实施方式中,

[0123] - 所述药物辅料(优选第一药物辅料)是聚合物, 更优选直链聚合物, 还更优选水溶性聚合物, 还更优选聚亚烷基二醇, 最优选聚乙二醇; 和 / 或

[0124] - 所述药物组分(优选第二药物辅料)是抗氧化剂, 优选生育酚组分, 更优选 α-生育酚。

[0125] 针对本说明书的目的, 术语“聚亚烷基二醇”包括例如聚乙二醇、聚丙二醇、其混合物及其共聚物。

[0126] 针对本说明书的目的, “生育酚组分”是指 α-生育酚(维生素 E)及其衍生物, 例如生育酚醋酸酯。

[0127] 在一优选的实施方式中, 所述药物辅料(优选第一药物辅料)是聚亚烷基二醇, 优选聚乙二醇, 具有的重均分子量在 6,000±5,000 g/mol, 更优选 6,000±4,000 g/mol, 还更优选 6,000±3,000 g/mol, 还更优选 6,000±2,000 g/mol, 最优选 6,000±1,500 g/mol, 且尤其 6,000±1,000 g/mol 的范围内。

[0128] 优选地, 所述药物组合物不包括任意药理活性物质(除了所述生育酚组分以外)。

[0129] 在一优选的实施方式中, 所述药物辅料(优选第一药物辅料, 更优选聚亚烷基二醇)与所述药物组分(优选第二药物辅料, 更优选 α-生育酚)的相对重量比在 1000:1 至 1:1, 更优选 900:1 至 5:1, 还更优选 800:1 至 10:1, 还更优选 700:1 至 15:1, 最优选 600:1 至 20:1, 且尤其 500:1 至 25:1 的范围内。

[0130] 在一优选的实施方式中, 所述药物辅料(优选第一药物辅料, 更优选聚亚烷基二醇)与所述药物组分(优选第二药物辅料, 更优选 α-生育酚)的相对重量比是至多 1000:1, 更优选至多 900:1, 还更优选至多 800:1, 还更优选至多 700:1, 最优选至多 600:1, 且尤其至多 500:1。

[0131] 在另一优选的实施方式中, 所述药物辅料(优选第一药物辅料, 更优选聚亚烷基二醇)与所述药物组分(优选第二药物辅料, 更优选 α-生育酚)的相对重量比是至少 1:1, 更优选至少 5:1, 还更优选至少 10:1, 还更优选至少 20:1, 最优选至少 30:1, 且尤其至少 50:1。

[0132] 当所述药物组合物包括第三组分(优选另一药物辅料)时, 所述药物辅料(优选

第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)与所述第三组分(优选另一药物辅料,优选聚氧化乙烯)的相对重量比在99:1至1:5,更优选50:1至1:4,还更优选30:1至1:3,仍更优选20:1至1:2,最优选15:1至1:1,且尤其10:1至2:1的范围内。

[0133] 优选地,基于所述药物组合物的总重量,在所述药物组合物中所述药物辅料(优选第一药物辅料,更优选聚亚烷基二醇)的含量为至少50 wt.-%或至少55 wt.-%,更优选至少60 wt.-%或至少wt.-%,还更优选至少70 wt.-%或至少75 wt.-%,最优选至少80 wt.-%,至少82.5 wt.-%,至少85 wt.-%或至少87.5 wt.-%,且尤其至少90 wt.-%,至少91 wt.-%,至少92 wt.-%,至少93 wt.-%,至少94 wt.-%,至少95 wt.-%,至少96 wt.-%,至少97 wt.-%,至少98 wt.-%,或至少99 wt.-%。

[0134] 优选地,基于所述药物组合物的总重量,在所述药物组合物中所述任选存在的第三组分(优选另一药物辅料,更优选聚氧化乙烯)的含量为至少0.1 wt.-%,或至少0.2 wt.-%,还更优选至少0.5 wt.-%或至少1.0 wt.-%,还更优选至少2.0 wt.-%或至少5.0 wt.-%,最优选至少7.5 wt.-%,至少10 wt.-%,至少12.5 wt.-%或至少15 wt.-%,且尤其至少20 wt.-%,至少25 wt.-%,至少30 wt.-%,至少35 wt.-%,至少40 wt.-%,至少45 wt.-%,至少50 wt.-%,至少55 wt.-%,至少60 wt.-%,或至少65 wt.-%。

[0135] 优选地,基于所述药物组合物的总重量,在所述药物组合物中所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)的含量为至多50 wt.-%或至多45 wt.-%,更优选至多40 wt.-%或至多35 wt.-%,还更优选至多30 wt.-%或至多25 wt.-%,还更优选至多20 wt.-%,至多17.5 wt.-%,至多15 wt.-%或至多12.5 wt.-%,最优选10 wt.-%,至多9.0 wt.-%,至多8.0 wt.-%,至多7.0 wt.-%,或至多6.0 wt.-%,且尤其至多5.0 wt.-%,至多4.0 wt.-%,至多3.0 wt.-%,至多2.0 wt.-%,或至多1.0 wt.-%。

[0136] 在一优选实施方式中,基于药物组合物的总重量,所述药物组分(优选药理活性成分)的含量为至多10 wt.-%或至多9.0 wt.-%,更优选至多8.0 wt.-%或至多7.0 wt.-%,还更优选至多6.0 wt.-%或至多5.0 wt.-%,还更优选至多4.5 wt.-%,至多4.0 wt.-%,至多3.5 wt.-%或至多3.0 wt.-%,最优选2.5 wt.-%,至多2.0 wt.-%,至多1.5 wt.-%,至多1.0 wt.-%,或至多0.75 wt.-%,尤其至多0.5 wt.-%,至多0.25 wt.-%,至多0.1 wt.-%,至多0.05 wt.-%,至多0.01 wt.-%,至多0.005 wt.-%或至多0.001 wt.-%。

[0137] 在一优选实施方式中,基于所述药物组合物的总重量,在所述药物组合物中所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)的含量在5.0±2.5 wt.-%,更优选5.0±2.0 wt.-%,还更优选5.0±1.5 wt.-%,还更优选5.0±1.0 wt.-%,最优选5.0±0.5 wt.-%,尤其5.0±0.25 wt.-%的范围内。

[0138] 在另一优选实施方式中,基于所述药物组合物的总重量,在所述药物组合物中所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)的含量在5.0±0.25 wt.-%,更优选4.0±2.0 wt.-%,还更优选4.0±1.5 wt.-%,还更优选4.0±1.0 wt.-%,最优选4.0±0.5 wt.-%,尤其4.0±0.25 wt.-%的范围内。

[0139] 还在另一个优选实施方式中,基于所述药物组合物的总重量,在所述药物组合物中所述药物组分(优选第二药物辅料,更优选 $\alpha$ -生育酚)的含量在3.0±2.5 wt.-%,更优选3.0±2.0 wt.-%,还更优选3.0±1.5 wt.-%,仍更优选3.0±1.0 wt.-%,最优选3.0±0.5 wt.-%,尤其3.0±0.25 wt.-%的范围内。

[0140] 还在另一个优选实施方式中，基于所述药物组合物的总重量，在所述药物组合物中所述药物组分（优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚）的含量在  $2.0 \pm 1.5$  wt.-%，更优选  $2.0 \pm 1.25$  wt.-%，还更优选  $2.0 \pm 1.0$  wt.-%，还更优选  $2.0 \pm 0.75$  wt.-%，最优选  $2.0 \pm 0.5$  wt.-%，尤其  $2.0 \pm 0.25$  wt.-% 的范围内。

[0141] 在另一个优选实施方式中，基于所述药物组合物的总重量，在所述药物组合物中所述药物组分（优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚）的含量在  $1.0 \pm 0.8$  wt.-%，更优选  $1.0 \pm 0.6$  wt.-%，还更优选  $1.0 \pm 0.5$  wt.-%，还更优选  $1.0 \pm 0.4$  wt.-%，最优选  $1.0 \pm 0.3$  wt.-%，尤其  $1.0 \pm 0.2$  wt.-% 的范围内。

[0142] 本发明的方法可以分批或连续实施。

[0143] 优选地，本方法是连续实施的，且所述药物辅料（优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇）和所述药物组分（优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚）以及任选存在的第三组分的混合物自动定量地优选以熔融物的形式进料到挤出机中。首先的初步实验显示持续定量进料可以通过标准设备来实现。

[0144] 本发明的另一方面涉及制备药物剂型的方法，所述方法包括如上所述的本发明方法。优选地，所述药物剂型的断裂强度为至少 400N 的，更优选至少 500N，还更优选至少 600N，还优选至少 700N，最优选至少 800N，尤其至少 900N。在现有技术中，显示如此高的断裂强度的剂型是已知的。在这一点，可以参见例如 WO 2005/016313，WO 2005/016314，WO 2005/063214，WO 2005/102286，WO 2006/002883，WO 2006/002884，WO 2006/002886，WO 2006/082097，WO 2006/082099，WO 2008/107149 和 WO2009/092601。

[0145] 优选地，制备药物剂型的方法包括配制粉末状药物组合物的步骤，所述药物组合物包括如上所述第一药物辅料和第二药物辅料和任选存在的第三种组分，以及：

[0146] - 一种药理活性物质，优选阿片类物质，和 / 或

[0147] - 一种高分子量聚亚烷基氧化物，优选聚氧化乙烯，优选具有的重均分子量为至少 200,000 g/mol，更优选至少 500,000 g/mol，还更优选至少 750,000 g/mol，还更优选至少 1,000,000 g/mol，尤其是在 1,000,000 g/mol 至 10,000,000 g/mol 的范围内；和 / 或

[0148] - 一种纤维素醚，优选羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素。

[0149] 因此，在本发明的制备药物剂型的方法中，所述粉末状药物组合物优选被用作为中间体。

[0150] 优选地，所述粉末状药物组合物基本上没有改变药理活性物质从所述药物剂型中的释放，也就是，所述药物剂型的体外释放没有受到所述粉末状药物组合物的存在显著影响。在这一方面，“显著”优选是指 2%，更优选 1%，也就是，与不包含一所述粉末状药物组合物的药物剂型相比较，所述粉末状药物组合物的存在不会改变体外释放性能超过 2%。

[0151] 在一优选实施方式中，在所述药物剂型中所包含的（第一）药物辅料的总量源于所述粉末状药物组合物，也就是，优选在从所述粉末状药物组合物制备所述药物剂型的过程中不加入另外的（第一）药物辅料。

[0152] 在一优选实施方式中，所述药物剂型中包含的药物成分的量，使得相对于所述药物剂型的总重量，所述（第一）药物辅料的含量在 1.0 wt.-% 至 20 wt.-%，更优选 2.0 wt.-% 至 18 wt.-%，还更优选 4.0 wt.-% to 16 wt.-%，还更优选 6.0 t wt.-%o 14 wt.-%，最优选 7.0 wt.-% 至 13 wt.-%，尤其 8.0 wt.-% 至 12 wt.-% 的范围内。

[0153] 本发明的另一方面涉及制备粉末状药物组合物的方法，所述粉末状药物组合物包括药物辅料（优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇）和药物组分（优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚），其中，调整挤出机中的温度曲线以便所述组合物以粘性挤出细条的形式离开挤出机，随后所述粘性挤出细条可任选地研磨成粉末。

[0154] 根据该实施方式，所述挤出机的加热区优选设置在避免受挤出材料在所述挤出机中凝固的温度。优选，挤出操作在略高于凝固温度的温度下进行，以便在挤出之后，挤出的材料在环境空气中冷却的过程中立即凝固。优选地，挤出温度比所述药物辅料（优选第一药物辅料，更优选聚亚烷基二醇）的熔点 / 熔程高至多 10°C，更优选至多 8.0°C，还更优选至多 6.0°C，还更优选至多 4.0°C，最优选至多 2.0°C，尤其比所述药物辅料的熔点 / 熔程高至多 1.0°C。

[0155] 在一优选的实施方式中，所述药物组合物以絮状物的形式离开所述挤出机。这可以通过调整所述温度曲线和所述药物组合物中所述药物组分（优选第二药物辅料，更优选  $\alpha$ -生育酚）的含量得以实现。

[0156] 通过以下实施例更进一步举例说明了本发明，然而，以下的实施例不被解释为限制本发明的范围。

#### [0157] 实施例 1

[0158] 使 PEG 6000 (98.8%) 在 70°C 在烧杯中熔融。将  $\alpha$ -生育酚 (1.2%) 加入到熔融物中，混合直至形成均匀的熔融物。所述熔融物被进料到挤出机（德国莱斯 ZSE 18 HP PH 40-D）的加热区 3 中。为了避免在进料过程中熔融物的凝固，将所述挤出机的加热区 2 和 3 加热到 70°C。起始于加热区 4，所述挤出机的所有其他的加热区被调整至 15°C，来确保在挤出机中所述熔融物的凝固和凝固的材料的输送。

[0159]

加热区 1	25 °C
加热区 2	70 °C
加热区 3	70 °C
加热区 4	15 °C
加热区 5	15 °C
加热区 6	15 °C
加热区 7	15 °C
加热区 8	15 °C
加热区 10	15 °C
加热区 11	不加热，因为没有使用挤出模具
螺杆转速	50 rpm
螺杆配置	中等剪切螺杆
该组合物的进料点	在加热区 3 中

[0160] 由于挤出机螺杆的旋转和由此产生的剪切力使得凝固的熔融物被粉碎。在挤出机

的出口处收集产生的粉末。

[0161] 生产出的颗粒既不倾向彼此粘附也不形成附聚物。它们需借助于咖啡研磨机 (Bosch MKM 6000) 来进一步研磨。

[0162] 实施例 2

[0163] 用 6 种不同的  $\alpha$ -生育酚浓度重复如实施例 1 中所述的实验。

[0164]

系 列	熔融物中 $\alpha$ -生育 酚的含量	PEG 6000	$\alpha$ -生育酚
2-1	1.5 %	98.5 g	2.5 g
2-2	5.0 %	95.0 g	5.0 g
2-3	10.0 %	90.0 g	10.0 g
2-4	15.0 %	85.0 g	15.0 g
2-5	20.0 %	80.0 g	20.0 g
2-6	25.0 %	75.0 g	25.0 g

[0165] 测量熔融物中、离开所述挤出机的产物(挤出物)中以及利用咖啡研磨机更进一步研磨后的粉末中  $\alpha$ -生育酚的相对含量(%) (n=3)。

[0166]

相对含量百分比	熔融物	挤出物	研磨后
2-1	101.77	102.34	未确定
2-2	98.76	97.30	未确定
2-3	100.41	98.03	97.35
2-4	101.45	99.61	94.91

[0167] 在选择的实验条件下,在 PEG 6000 熔融物中  $\alpha$ -生育酚含量多达 5 wt.-%, 不需要随后的研磨和筛选。在  $\alpha$ -生育酚含量高于 5 wt.-% 且低于 15 wt.-% 时, 为了获得更细微的粒径, 随后的研磨和筛选似乎适当。在  $\alpha$ -生育酚含量高于 15 wt.-% 时, 获得具有明显的粘附趋势的粉末状颗粒。50% 聚氧化乙烯的加入 (Mw 7 Mio) 改善了在咖啡研磨机研磨后的粉末的性质。

[0168] 实施例 3

[0169] 由 PEG 600 和  $\alpha$ -生育酚 (14 wt.-%) 形成均质的熔融物。将熔融物在温度 70°C 保持 100 分钟。每 20 分钟, 将熔融物的一部分按照以上描述的方法加入到挤出机中。这产生 6 个我们进行分析研究的测试点。针对每一个测试点, 测量熔融物中、离开挤出机的产物(挤出物)中以及通过咖啡研磨机进一步研磨后的粉末中的  $\alpha$ -生育酚的相对含量(%) (n=3) :

[0170]

相对百分比	熔融物	挤出物	研磨后
3-1 (0 分钟)	98.50	98.45	97.48
3-2 (20 分钟)	98.43	98.50	99.18
3-3 (40 分钟)	98.30	97.56	98.86
3-4 (60 分钟)	98.36	98.48	98.42
3-5 (80 分钟)	99.16	98.26	98.30
3-6 (100 分钟)	98.18	98.56	98.49

[0171] 实施例 4

[0172] 在  $\alpha$ -生育酚的含量为 4 wt.-% 下重复实施例 3 的实验。

[0173]

相对百分比	熔融物	挤出物	研磨后
4-1 (0 分钟)	101.27	101.14	100.58
4-2 (20 分钟)	101.50	101.81	101.14
4-3 (40 分钟)	101.86	101.10	101.58
4-4 (60 分钟)	102.53	102.24	102.51
4-5 (80 分钟)	102.38	101.85	102.32
4-6 (100 分钟)	101.29	102.04	100.92

[0174] 以上实验证明  $\alpha$ -生育酚没有显著的降解。

[0175] 实施例 5

[0176] 使 PEG 6000 (86 wt.-%) 在 70°C 在烧杯中熔融。将  $\alpha$ -生育酚 (14 wt.-%) 加入到熔融物中, 混合直至形成均质的熔融物。熔融物被进料到挤出机 (德国莱斯 ZSE 18 HP PH 40-D) 的加热区 3 中。通过调整的温度曲线利用挤出机内的旋转螺杆输送熔融物。最终, 熔融物到达挤出机的出口, 所述出口配备有大量孔(每个孔的直径为 1 毫米)的模具。熔融物在略高于凝固温度的温度通过所述孔。将挤出机与微粒制粒机 (micropelletizer) 相连, 它的旋转叶片切割挤出的细条。收集所得的粒料, 并用咖啡研磨机 (Bosch MKM6000) 研磨。

[0177] 实施例 6

[0178] 用包含 4 wt.-% 的  $\alpha$ -生育酚的 PEG 6000/ $\alpha$ -生育酚的熔融物, 成功地重复实施例 5。

**A****B****C**

图 1

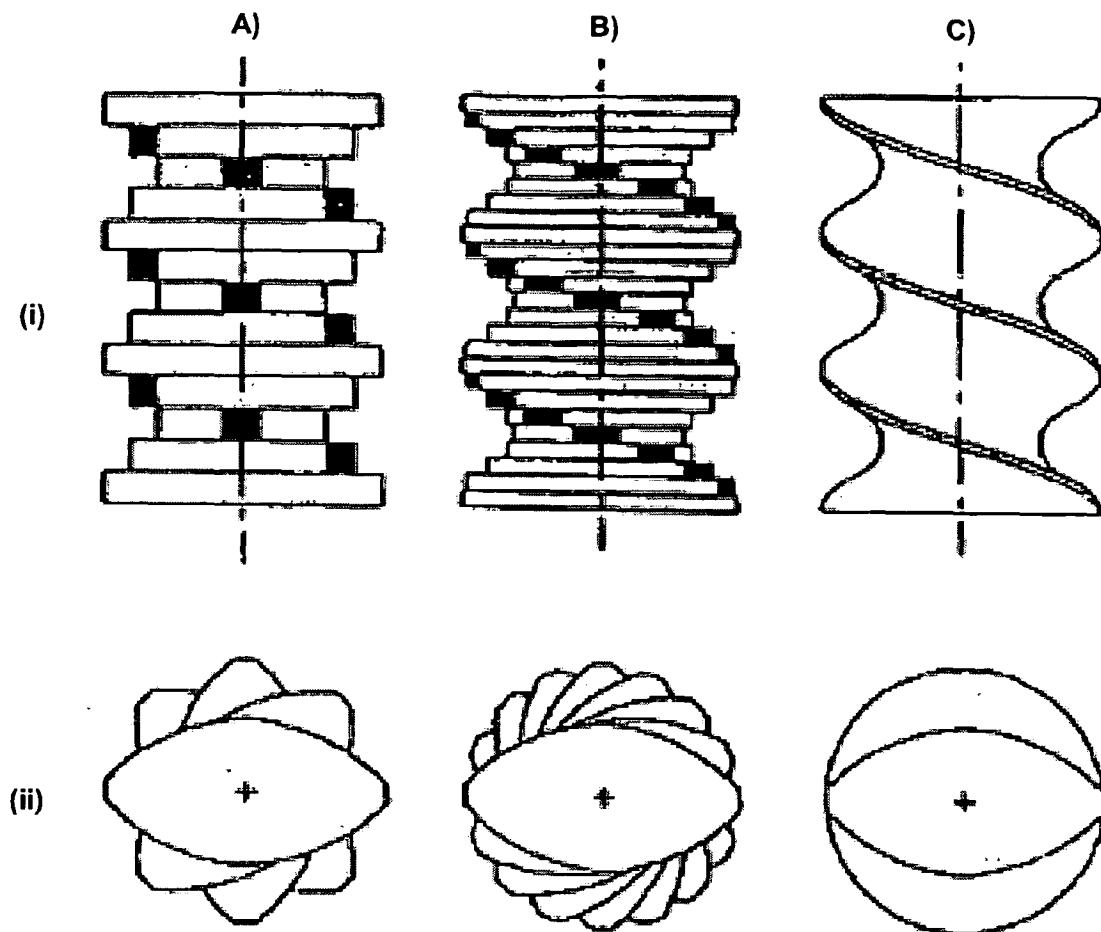


图 2

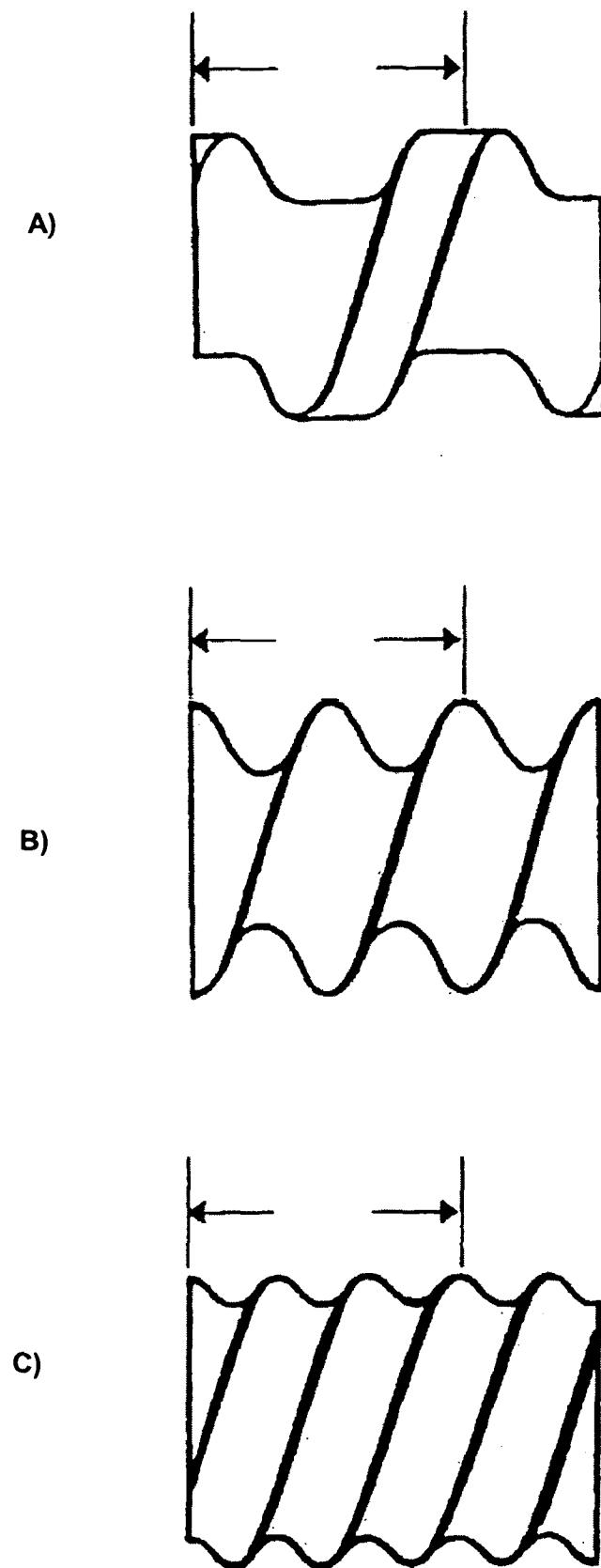


图 3

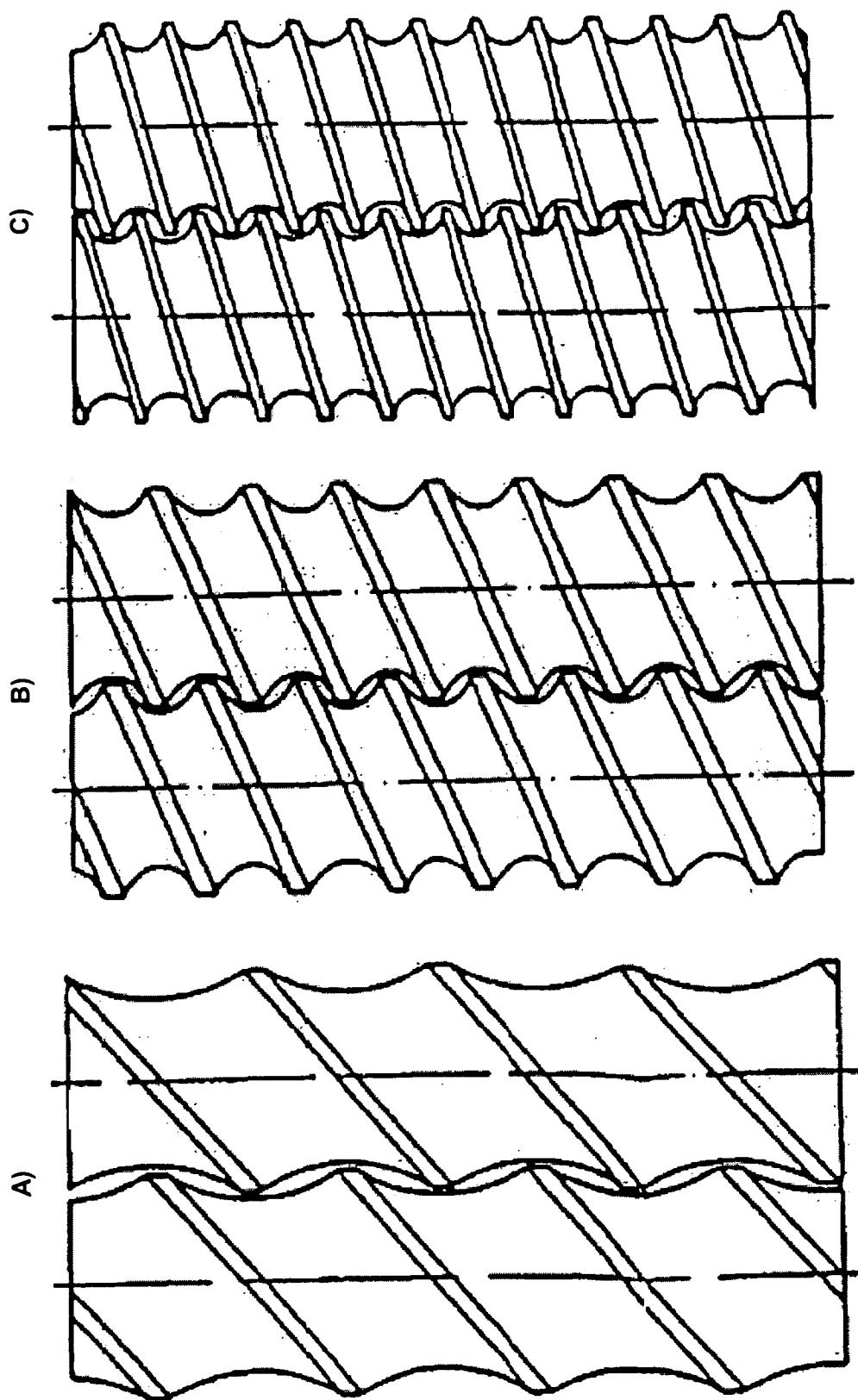


图 4

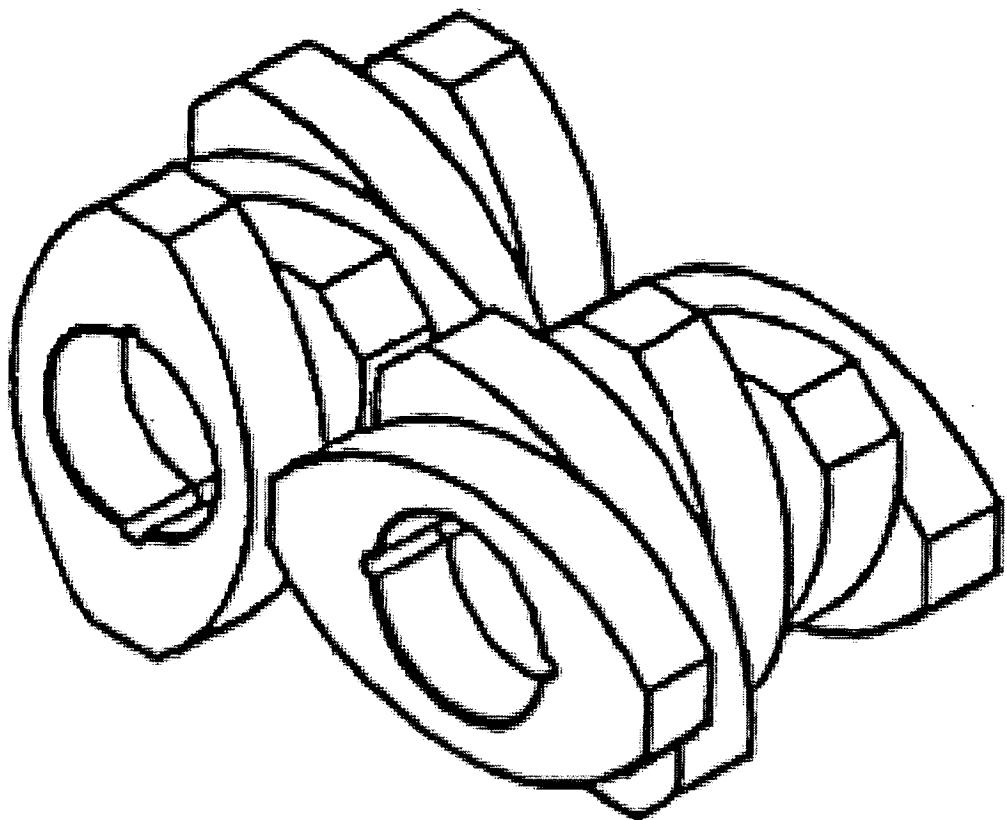


图 5