[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/14
A61K 9/16

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01806649.6

[43] 公开日 2003 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 1418090A

[22] 申请日 2001.3.7 [21] 申请号 01806649.6
[30] 优先权
[32] 2000.3.17 [33] IT [31] MI2000A000560
[86] 国际申请 PCT/EP01/02538 2001.3.7
[87] 国际公布 WO01/68054 英 2001.9.20
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.16
[71] 申请人 欧兰德国际股份公司
地址 意大利米兰
[72] 发明人 I·克勒姆伯 P·帕拉杜
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 郭建新
权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 7 页

[54] 发明名称 应用压缩流体制备加速释放的制剂的方法

[57] 摘要

下列描述涉及用一种活性组分浸渍交联聚合物的方法。本方法基于具有抗溶剂效应的压缩流体(特别是 CO_2)的应用，并且涉及如下步骤，即，用一种活性组分溶液浸渍所述聚合物，添加压缩流体直至由压缩流体抗溶剂效应引起所述活性组分沉淀，除去所述溶剂和所述压缩流体。本方法能获得加速释放的药物制剂，与已知药物制剂相比，它们包含更大量的无定形的或超微晶态活性组分。

ISSN1008-4274

1. 用一种活性组分浸渍一种交联聚合物的方法，它包括在合适的反应器内进行的下列步骤:

a. 用一种活性组分在适当有机溶剂中的溶液溶胀一种交联聚合物;

b. 对反应器进料一种压缩流体直至达到或超过所述活性组分沉淀压力;

c. 除去所述有机溶剂;

d. 除去所述压缩流体。

2. 权利要求 1 的方法，其中，经历步骤 c 的聚合物被部分地溶胀。

3. 权利要求 2 的方法，其中，在步骤 b 之前部分地除去用于聚合物溶胀的有机溶剂，保持溶液中的活性组分浓度低于沉淀阈值。

4. 权利要求 2 和 3 任一项的方法，其中，通过重复步骤 a ~ d 两次而浸渍所述聚合物，而且其中，将活性组分溶液细分成两份，分别用于第一个和第二个步骤 a。

5. 权利要求 4 的方法，其中，所述两份溶液具有相等的体积。

6. 权利要求 1 ~ 5 任一项的方法，其中，通过流过反应器的压缩流体流和/或通过溶剂虹吸和排放而除去所述有机溶剂。

7. 权利要求 1 ~ 6 任一项的方法，其中:

- 所述溶液中的活性组分浓度在 1 mg/cm^3 ~ 500 mg/cm^3 范围内;
- 活性组分/干聚合物比率在 1:20 ~ 1:0.5 重量比范围内。

8. 权利要求 1 ~ 7 任一项的方法，其中，浸渍所述交联聚合物的活性组分相对于沉积在聚合物中的总活性组分来说是呈至少 85% 无定形沉积的。

9. 权利要求 1 ~ 8 任一项的方法，其中，所述活性组分是属于Ⅱ类生物药剂的药物。

10. 权利要求 9 的方法，其中，所述活性组分选自下组: 灰黄霉素、甲地孕酮、尼美舒利、吡罗昔康、卡马西平、阿昔洛韦。

11. 权利要求 1 ~ 10 任一项的方法，其中，所述压缩流体是 CO_2、丙烷或氟代烃。

12. 权利要求 1 ~ 11 任一项的方法，其中，所述有机溶剂选自：环己烷、甲苯、苯、二氯甲烷、氯仿、乙醚、二噁烷、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、甲醇、乙醇、1-丙醇、乙二醇和四甘醇。

13. 权利要求 1 ~ 12 任一项的方法，其中，所述交联聚合物选自：交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素钠盐、交联的环糊精聚合物、交联的葡聚糖、交联的羧甲基淀粉钠盐，以及疏水性聚合物，例如，交联的聚苯乙烯、交联的丙烯酸、交联的聚甲基丙烯酸甲酯钠盐。

应用压缩流体制备加速释放的制剂的方法

发明领域

本发明涉及加速释放的制剂。制备上述制剂的方法在于用一种活性组分浸渍交联的聚合物，并且基于在控制的温度和压力条件下压缩流体(特别是压缩CO_2)的应用。本方法能获得含大量无定形的或超微晶态的活性组分的加速释放的药物制剂。

现有技术

长期以来一直需要加速口服药物的作用。为此，人们提出了加速释放的药物制剂，与传统制剂相比，它们发挥更快的和更强烈的治疗作用。加速释放的药物制剂基本上含与载体组合的一种活性组分，所述载体迅速溶于胃肠道，于是加速活性组分的释放速度。所述载体通常含极易溶的物质或者含分散剂或促进药物剂型迅速溶解的其它体系。

然而，至于在胃肠道中具有低溶解度的药物，所述方法效果很小，因为尽管作出了一切努力来加速从制剂释放活性组分，但进入溶液的药物份额(即，身体可吸收的份额)低。

在这种情况下，通过改进活性组分的物理形式来加速治疗作用，特别是通过防止或限制聚集成晶形。就很多物质来说，聚集成晶形阻碍活性组分的迅速溶解，因为与相应的无定形相比，晶格的分解(见图1)涉及巨大的能量消耗。遗憾的是，很多物质自发聚集成晶形：典型实例是Ⅱ类生物药剂的药物，如下列文献中定义的药物，“工业手册：立即释放的固体口服剂型(Guidance for Industry:Immediate Release Solid Oral Dosage Forms)”，Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Ad分钟istration，1997。虽然所述药物一旦溶解就可容易地被肠道吸收，但它们的特征是几乎不

溶的晶态结构。在这样的情况下，需要通过有利于无定形的典型无规结构的形成和/或更易溶的超微晶态结构的形成的便利方法和制剂来全部地或部分地改良结晶聚集态。

某些方法通过引起活性组分沉积入聚合物基质(浸渍方法)获得小尺寸的颗粒。按该方法，将活性组分溶于溶剂，再将形成的溶液用于聚合物浸渍。在逐渐蒸发溶剂之后，活性组分沉淀并浸透聚合物。与自由形式的沉淀相比，这种沉积入聚合物网络限制了分子聚集的能力，因而能使沉淀的活性组分的超微细化作用更显著。然而，所述技术导致颗粒尺寸均匀度和沉淀的颗粒稳定性相当接近。

美国专利 5,222,192 公开了获得大部分无定形药物的方法：按本领域已知的技术进行聚合物浸渍，接着，用溶剂蒸汽处理浸渍的聚合物：然而，在蒸汽环境中的处理需要更长的生产周期并且存在活性组分的稳定性问题。

在专利 WO 99/25322 中，通过用超临界流体代替常规溶剂而部分地改良了聚合物浸渍技术。

超临界流体(SCF)表示一种低分子量流体，它具有接近室温的临界温度 Tc(Tc = 约 10 ~ 40℃)和不太高的临界压力 Pc(Pc = 40 ~ 75 巴)。形成超临界流体的典型物质是轻质烃和一些含氯氟烃。SCF 的最重要实例是二氧化碳(Pc = 72.1 巴)，它表现优异的性能，例如，不燃性、环境可接受性、无毒性、低成本(甚至在高纯度时)。

在前述专利 WO 99/25322 中，用于活性组分的溶剂是超临界 CO_2。将形成的溶液与聚合物接触，而药物则在溶液和聚合物之间分配；除去溶液，分配的活性组分保持沉积在聚合物中。然而，该方法的一个限制因素是分配现象中固有的。实际上，只有保证与聚合物高水平的分子相互作用的药物才可能保障高浸渍水平。

超临界流体还被用于在该流体本身中不溶但溶于常规溶剂的活性组分的自由形式沉淀。所述技术基于在被超临界流体饱和的反应器中喷射活性组分溶液，接着使活性组分呈细粉形式沉淀。所述技术还启示了混合的聚合物-活性组分溶液的沉淀以获得活性组分负载的聚合

物微球[生物技术与生物工程(Biotech.Bioeng.)，53，232 ~ 238，1997]。

总之，基于应用常规溶剂或超临界溶剂的本领域已知的聚合物浸渍方法都不完全令人满意：特别是，它们存在下列缺点，即，在聚合物基质中提供不均匀分散的活性组分并倾向于在聚合物表面形成低溶解性的大晶体。此外，它们不引起大致呈无定形(它是尤其对微溶的活性组分来说最易溶的形式)的活性组分沉积。

因此，深切地感觉到需要产生改良的加速释放制剂的方法。具体地说，迫切需要一种方法，它能更好地控制活性组分颗粒尺寸，并且促进稳定形成大量无定形活性组分。

概述

下列描述涉及一种用活性组分浸渍交联聚合物的方法。该方法基于具有抗溶剂效应的压缩流体(特别是 CO_2)的应用，并且涉及如下步骤，即，用一种活性组分溶液浸渍聚合物，添加压缩流体直至由压缩流体抗溶剂效应引起活性组分的沉淀，除去所述溶剂和压缩流体。上述方法能获得加速释放的药物制剂，与已知的制剂相比，它们包含更大量无定形的或超微晶态的活性组分。

对附图的描述

图 1：固相溶解的能级图：

ΔE_1 = 表面相互作用；ΔE_2 = 晶格分解

ΔE_3 = 溶剂化；ΔE_4 = 扩散；ΔE_D = 全部溶解

图 2：一个浸渍中试装置的流程图

A = 蓄积槽；FC = CO_2 滤器；K = 安全作用；P = 反应器；P CO_2 = CO_2 泵；R = 冷凝器；S = 分离器；Vm = 控制阀；W = 热交换器

图 3：通过在沉淀压力以下除去溶剂而沉淀

图 4：通过抗溶剂效应而沉淀

图 5：通过抗溶剂效应而沉淀，在沉淀前除去部分溶剂

图 6：通过抗溶剂效应而多次沉淀：

PR = 加压

ASP = 抗溶剂沉淀

H = 均化

DR = 排放，虹吸

ST = 汽提

PST = 部分汽提

DPR = 减压

图 7: 与交联聚维酮(cross-povidone)的物理混合物中灰黄霉素的比熔融焓和纯灰黄霉素％含量(100％晶态)之间的关系

对本发明的详细描述

现在发现了，可通过一种利用能对活性组分溶液起抗溶剂作用的压缩流体的方法来获得含有大量呈无定形形式沉积的活性组分的加速释放药物制剂。

本发明的一个目的是提供一种用活性组分浸渍交联聚合物的方法，它包括在合适的反应器内进行的下列步骤:

a. 用一种活性组分在适当有机溶剂中的溶液溶胀一种交联的聚合物;

b. 用一种压缩流体对反应器进料直至达到或超过所述活性组分沉淀压力;

c. 除去所述有机溶剂;

d. 除去所述压缩流体。

任何可加压的反应器都可用于实施本方法。反应器装有适合固体物质装料和卸料的开口以及流体的入口和出口。操作本方法的工厂设备是标准类型的设备。

适当恒温的反应器能在预定的和控制的温度下操作。流体入口和出口位置优选使气体在反应器内在向上或向下的物流中流动。反应器底部和顶部优选备有金属折流板，通过折流板分配抗溶剂和保留固体。

本方法通常在大约 40 ~ 120 巴的操作压力下进行; 所以，可在常规工厂中进行而不需像处理超临界流体所需那样的高度安全标准。

步骤 a. 预计用一种溶于适当有机溶剂中的活性组分溶液溶胀交联的聚合物。

任何交联的聚合物都可以用。就药物制剂来说，聚合物必须是生物相容的。

交联聚合物的实例有：亲水性聚合物，例如，交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素钠盐、交联的环糊精聚合物、交联的葡聚糖、交联的羧甲基淀粉钠盐，以及疏水性聚合物，例如，交联的聚苯乙烯、交联的丙烯酸、交联的聚甲基丙烯酸钠盐。

选定的有机溶剂必须能溶解所述活性组分但不溶解所述聚合物；此外，它必须具有对所述聚合物的溶胀性能。溶剂实例有：烷烃，例如，环己烷，甲苯和苯；卤代烃，例如，二氯甲烷和氯仿；醚，例如，乙醚和二噁烷；酮，例如，丙酮；酯，例如，乙酸乙酯；含氮化合物，例如，乙腈，N-甲基-2-吡咯烷酮和二甲基甲酰胺；硫化的化合物，例如，二甲亚砜；醇，例如，甲醇，乙醇和 1-丙醇；多元醇，例如，乙二醇和四甘醇。优选的溶剂是偶极非质子溶剂，例如，二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二甲亚砜等。特别优选的是二甲基甲酰胺。

通常，任何活性组分都可用于本方法。本方法对溶解性差的活性组分特别有意义，尤其是对倾向于形成低溶解度的晶态聚集体(相对于相应的无定形来说)的活性组分。该活性组分通常是(但不是排他性的)药物类的。一组有意义的药物活性组分包括Ⅱ类生物药剂的药物(如下列文献中定义的药物，“工业手册：立即释放的固体口服剂型”，Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Ad 分钟 istration，1997)。它们的溶解度低，但是，一旦溶解，它们在胃肠道中的可吸收性高。这类药物的实例有：灰黄霉素、甲地孕酮、尼美舒利、吡罗昔康、卡马西平、阿昔洛韦。

步骤 a 的目的是用一种活性组分溶液溶胀聚合物。添加到聚合物中的溶液体积必须足以溶胀所述聚合物，而同时必须含用预期的剂量填充聚合物所需的活性组分量。所述溶液浓度通常在 1 ~ 500 mg/cm^3、优选 10 ~ 100 mg/cm^3 范围内。

可被引入聚合物的活性组分最大量取决于应用的活性组分/溶剂/聚合物体系，并且可通过事先进行的试验确定。通常，可用在1:20～1:0.5、优选1:10～1:1重量比范围内的活性组分/干聚合物比率浸渍交联的聚合物。

按步骤a的聚合物溶胀可以是全部或部分的。平衡时，当尽管添加另外的溶剂它的尺寸也不增大时，溶胀就是全部的。当它的体积相对于最大溶胀体积在10%～80%、优选25%～75%范围内时，溶胀就是部分的。对本发明方法来说，部分溶胀是优选的。

步骤a可在常压下进行，因而，也可在反应器外进行。

步骤b利用能溶于所述溶剂中的压缩流体，于是，减小了溶于其中的物质的溶解度(抗溶剂效应)。“压缩流体”表示处于它的三相点以上的温度和压力条件(它们是这样以致包含液相和气相)下的流体。所述条件包括处于超临界状态(临界点以上的温度和压力)和次临界状态(低于临界点的温度和压力)的流体。压缩流体的实例有：CO_2、丙烷和氟代烃(例如，二氟甲烷)。特别优选的是CO_2。

在步骤b中，将压缩流体加到在操作温度下恒温的并盛有溶胀的聚合物的密闭反应器内。优选在反应器底部进行添加：升高反应器内的压力，而所述流体部分地溶于聚合物-溶胀的溶液。在一个固定的压力水平以上，每个溶质/溶剂对的特征和依赖于温度，药物与浸渍溶液分离并沉入聚合物。

对于每个溶质/溶剂对，事先可容易地测定沉淀压力。为此，使活性组分溶液经历在增大的压缩流体压力、在工厂操作温度下进行的沉淀试验。可采用相同方法来测定完全沉淀所需的时间：可在实验室规模工厂中进行试验，其中，反应器装有现场玻璃(site glass)供目视检查或仪器检查。

工厂操作温度通常在-20～80℃范围内，优选在用压缩流体对反应器加压期间保持温度恒定。

将反应器内的压力保持在等于或高于沉淀压力的值直至沉淀完全。一旦沉淀完全，在步骤c开始之前，优选使物料静置一定的时间，

按(1)(部分汽提)，在步骤 b 之前是按步骤 c 进行的除去溶剂。然而，在该情况下，只是部分地除去溶剂，而且必须将溶液中的活性组分浓度保持低于沉淀阈值。溶剂的除去优选在较低压力(60 ~ 80 巴)和温度(30 ~ 50℃)下进行最多 40 分钟。

按(2)，通过两次或多次沉淀循环浸渍聚合物：此时，含一定量需要引入聚合物的活性组分的溶液体积被细分(优选以等体积)入两个或多个步骤 a。第一个步骤 a 通常在常压下进行，而随后的步骤 a 是通过将溶液直接注入加压容器而进行的。

一旦最后的沉淀循环完成后，就回收用最后量的活性组分浸渍的聚合物。

操作(1) ~ (3)还可合并在一步操作中。

本文描述的方法不涉及任何明显的活性组分(它在聚合物内呈无定形形式沉淀)损失。利用聚合物部分溶胀的变化形式(1) ~ (3)给出这样的聚合物：它们包括大约 95% ~100% 呈无定形的活性组分和约 5% ~ 0% 超微晶体形式的活性组分，基本上不含尺寸超过 1000 纳米的晶体。

按本发明，通过压缩流体抗溶剂效应(即，高于沉淀压力)引起沉淀。下文描述的试验测试表明，通过压缩流体流引起的简单溶剂除去导致的沉淀给出的产品中，无定形物的百分含量大大低于上述那些量。

按本发明浸渍的聚合物(特别是按利用部分溶胀的变化形式获得的那些)基本上没有低溶解度大晶体沉积现象，所以，与按常规方法浸渍的聚合物不同。

可以方便地将按本发明浸渍的聚合物调配而制备提供加速活性组分释放的组合物。在所述组合物(它们通常是供治疗人和动物用的药物组合物)中，就照这样使用所述浸渍的聚合物或者将它与合适的药物赋形剂和/或稀释剂混合；在所述制剂中，聚合物还可包含调味剂、增甜剂、着色剂等。可任选用调节和/或延迟活性组分释放的膜包覆本发明的浸渍聚合物。此外，对于比晶态更难溶的无定形药物来说，所述组合物显示缓释制剂的特征。

虽然本方法主要用于药物领域，但它还可用于制备旨在液体环境

例如，15 分钟。

在步骤 c 中，从反应器中除去溶剂。该步骤是在等于或高于沉淀压力的压缩流体压力下进行的。事实上，在更低压力下，活性组分将重溶于溶剂而在溶剂除去过程中失去。

除去溶剂的优选方法在于，溶剂虹吸和在反应器底部排放和/或通过流过反应器的压缩流体而汽提溶剂。

按一种优选的方法，是这样除去溶剂的：使压缩流体在压力下在反应器内在向下的物流中流动，于是，溶剂被推向反应器底部。通过多孔钢折流板将包含沉淀的药物的聚合物保留在反应器内，而溶剂则通过抗溶剂流动汽提。

包含抗溶剂和溶剂的流体物流流出反应器，接着可对它进行分离操作来回收和再循环溶剂和抗溶剂；此时，将溶剂送到分离单元，该单元包括串联的重力分离器和旋风分离器。在分离器内，溶剂通过减压作用而与抗溶剂流分开，作为液相，而且由于惯性影响溶剂收集在容器底部供后续浸渍循环中再次应用；抗溶剂则被再循环到蓄积槽而在操作中再应用。通过所述操作，可能除去大部分溶剂。

通过优选在向上物流中的压缩流体汽提残余的溶剂。最后，可增大压缩流体压力而有利于物料干燥。将富含溶剂的压缩流体带到反应器外并送到分离单元，此处，在适当的温度和压力条件下，可分离这两种组分供后续的浸渍循环用。

步骤 d 包括反应器减压和回收负载了活性组分的聚合物。

按本方法一个优选的实施方案，当压缩流体注入时(步骤 b)聚合物还没有达到它的最大溶胀：这尤其可通过下列操作来达到：

(1)在通过压缩抗溶剂效应开始沉淀之前从溶胀的聚合物除去一些溶剂(部分汽提)；

(2)通过两次或多次浸渍循环填充聚合物，其中，溶胀溶液体积被细分入两次或多次浸渍循环；

(3)将活性组分溶于比全部聚合物溶胀所需的更小体积的溶剂中，再将所述溶液用作溶胀溶液。

中释放活性组分的固体非药物组合物，例如，洗涤剂、消毒剂、澄清剂、增甜剂、调味剂等的制品。

对本发明来说，活性组分表示单一的活性物质或其混合物。

如下实施例阐述了要求保护的本发明；决不能认为它们限制本发明的范围。

试验部分

材料和方法

用Ⅱ类生物药剂的药物样品(灰黄霉素，GF)浸渍物理交联的聚乙烯吡咯烷酮(交联聚维酮，c-PVP)。应用的压缩流体是压缩 CO_2。

浸渍是按四个不同的操作程序进行的，第一个用作比较，而其它三个则按本发明，即:

1.通过在沉淀压力以下除去溶剂而沉淀

2.通过抗溶剂效应而沉淀

3.通过抗溶剂效应而沉淀，在沉淀前除去部分溶剂

4.通过抗溶剂效应而多次沉淀

程序 2、3、4 涉及在最大溶胀极限以下的不完全聚合物溶胀。

用于试验的中试装置如图 2 所示。将检验的样品放入钢筒，在钢筒的两端装备了多孔钢制折流板以防固体被夹带和在装料时液体外流，并且有利于 CO_2 在溶胀和沉淀过程中的分布。过滤折流板的平均孔径是 20 μm。

PVP 溶胀是按常规操作进行的: 将处于 DMF 或 DMC 溶剂中的 GF 溶液(浓度为 100 mg/cm^3)倾入盛有 c-PVP 的研钵。使该体系在溶剂饱和的环境中静置 1 h。应用的溶胀溶液量达 2 cm^3/g c-PVP。

1.通过在沉淀压力以下除去溶剂而沉淀

将聚合物-药物-溶剂样品倾入恒温的反应器钢筒。从反应器底部在低于药物沉淀压力的压力下通入 CO_2。一旦达到预定的值，就让体系静置数分钟以均化溶胀的悬浮体。然后，通过在等压和等温条件下从反应器底部通入 CO_2 大约 30 分钟而从物料中汽提溶剂。在更高压力下再进行该操作 30 分钟直至完全除去有机溶剂。达到了溶质沉淀。

继续从反应器底部通入抗溶剂 CO_2。反应器内抗溶剂停留时间大约为 10 分钟。

在反应器下游的分离单元中回收溶剂，而 CO_2 被冷凝并被连续地再循环到蓄积槽。一旦 CO_2 流动停止，就将反应器隔离，在开启反应器回收样品之前减压。

用二氯甲烷和二甲基甲酰胺在 40℃和 50℃下进行了测试。至于用来试验测试的中试装置，将抗溶剂流速保持在 10 kg/h。表 1 示出了在试验测试过程中观测的操作条件。

表 1

样品	温度，℃	汽提压力，巴	洗涤压力，巴
GF-DCM01	40	52	80
GF-DCM02	50	65	100
GF-DMF01	40	70	100
GF-DMF02	50	90	120

操作步骤如图 3 中所示。

2. 通过抗溶剂效应而沉淀

将聚合物-药物-溶剂样品倾入恒温的反应器钢筒。从反应器底部通入压缩的 CO_2 直至超过药物沉淀压力。一旦达到所述值，就让体系静置数分钟。然后，引起 CO_2 流动，将液体虹吸并排放达大约 15 分钟。通过在等压和等温条件下从反应器顶部通入 CO_2、随后升高 CO_2 压力而汽提溶剂。进行该操作直至完全除去有机溶剂。在位于反应器下游的两个槽中回收溶剂，而 CO_2 被冷凝并连续地再循环到蓄积槽。一旦 CO_2 流动停止，就将反应器隔离，在开启反应器回收样品之前减压。

用二甲基甲酰胺在 12℃和 40℃下进行了测试。至于用来试验测试的中试装置，将抗溶剂流速保持在 10 kg/h。表 2 示出了在试验测试过程中观测的操作条件。

表 2

样品	温度，℃	沉淀压力，巴	洗涤压力，巴
GF-DMF03	40	90	110
GF-DMF04	12	80	110

操作步骤如图 4 中所示。

3. 通过抗溶剂效应而沉淀，在沉淀前除去部分溶剂

将聚合物-药物-溶剂样品倾入恒温的反应器钢筒。在恒定温度下从反应器底部通入压缩的 CO_2 至低于沉淀压力的预定压力值。

一旦达到预定的值(汽提压力)，就在等压和等温条件下以向上物流的方式通入 CO_2 直至除去超过聚合物溶胀极限的溶剂。

流动形态保持不变，升高 CO_2 压力至超过沉淀值。一旦达到预定值，就让体系静置数分钟；逆转 CO_2 流动，将液体虹吸并排放达 15 分钟。

一旦排放完毕，通过在等温条件下从反应器底部通入抗溶剂引起 CO_2 向上流动，并且为了最后汽提溶剂而升高 CO_2 压力。进行该操作直至完全除去有机溶剂。

在反应器下游的两个分离器中回收溶剂，而 CO_2 被冷凝并连续地再循环到蓄积槽。一旦 CO_2 流动停止，就将反应器隔离，在开启反应器回收样品之前减压。

用二甲基甲酰胺在 40℃和 50℃下进行了测试。至于用来试验测试的中试装置，将抗溶剂流速保持在 10 kg/h。表 3 示出了在试验测试过程中观测的操作条件。

表 3

样品	温度，℃	汽提压力(巴)和汽提时间	沉淀压力，巴	洗涤压力，巴
GF-DMF05	50	80，(90 分钟)	100	120
GF-DMF06	50	80，(60 分钟)	100	120
GF-DMF07	50	80，(40 分钟)	100	120
GF-DMF08	40	70，(60 分钟)	90	110
GF-DMF09	40	70，(40 分钟)	90	110

操作步骤如图 5 中所示。

4. 通过抗溶剂效应而多次沉淀

用一定量低于溶胀极限的药物-溶剂溶液在常压下部分地溶胀所述聚合物。

将样品倾入恒温的反应器钢筒。在恒定温度下从反应器底部通入

压缩的 CO_2 至低于沉淀压力的预定压力值。

一旦均化完毕，就升高 CO_2 压力直至超过药物沉淀值。让体系静置数分钟；逆转 CO_2 流动，将液体虹吸并排放达大约 15 分钟。

一旦排放完毕，通过在等温条件下从反应器底部通入抗溶剂再次逆转 CO_2 流动，而反应器压力则被降到低于沉淀值。此时，通过液体泵在压力下注射而将余下的溶胀溶液加入所述聚合物。让体系均化 15 分钟，通入新鲜的 CO_2 而限制压力的降低。后续步骤是如前述的沉淀、虹吸、排放、部分减压。一旦将全部溶胀溶液在压力下通入反应器并且排放完毕，就在等温条件下从反应器底部通入抗溶剂而逆转 CO_2 流动；升高 CO_2 压力以便最后汽提溶剂。进行该操作直至完全除去有机溶剂。

在反应器下游的两个分离器中回收溶剂，而 CO_2 被冷凝并连续地再循环到蓄积槽。一旦 CO_2 流动停止，就将反应器隔离，减压并开启而回收样品。

用二甲基甲酰胺在 40℃和 50℃下进行了测试。至于用来试验测试的中试装置，将抗溶剂流速保持在 10 kg/h。表 4 示出了在试验测试过程中观测的操作条件。

表 4

样品	温度，℃	沉淀压力，巴	洗涤压力，巴
GF-DMF 10	50	100	120
GF-DMF 11	40	90	110

操作步骤如图 6 中所示。

结果

聚合物中药物量的测定

通过用无水甲醇萃取测定了每克交联聚乙烯吡咯烷酮中的灰黄霉素含量。在药物-聚合物样品(100 mg)中添加甲醇(50 cm^3)。然后将该悬浮液进行声波处理 15 分钟，搅拌 20 分钟，过滤通过 Sartorius 18406-25 膜，用甲醇稀释。用分光光度法(Perkin Elmer Spectophotometer, Lambda 20 型)在 291.2 nm 波长处分析所得溶液的浓度。通过下列方程式计算 100 mg 分析的样品中存在的灰黄霉素量:

$$W_G = C_G * 稀释 * 50$$

其中，W_G是从样品中萃取的药物质量，C_G是通过分光光度分析测定的浓度，50则是用来萃取的甲醇cm^3数。

已知了分析的样品量(100 mg)和样品中存在的药物量(W_G)，就通过下列方程式计算了每克聚合物中灰黄霉素的%含量(T%)：

$$T(\%) = W_G/(100 - W_G) * 100$$

药物-聚合物体系中药物物理状态的表征

通过药物分子在聚合物晶格中的高分散度表征了按本发明制备的体系。

采用差示扫描量热法(DSC)，通过残余结晶度和相对于聚合物颗粒的位置的测定评定了药物分散情况。

%残余结晶度是通过测定比熔融焓并通过下列方程式而计算的：

$$\%C = (\Delta H_a * 100)/(1.084 * T(\%))$$

其中，%C是药物的%结晶度，ΔH_a是通过DSC测定的表观比熔融焓，T(%)是体系中药物的%含量，而常数1.084则是通过测定预先构成的具有已知药物含量的药物-聚合物物理混合物中的熔融焓而获得的校正直线的角度系数(见图7)。

表5中所示的至100的平衡是无定形聚合物的百分含量，所以，它是分子分散于聚合物晶格中[参见“聚合物特征对填入交联聚维酮的药物的影响”，F.Carli，I.Colombo，L.Magarotto，A.Motta和C.Torricelli，国际制药学杂志(International Journal of Pharmaceutics)，33，115，1986]。

此外，通过测定残余晶体的熔融温度和应用将熔融温度与固-液相的弯曲半径相关联的热力学模型，可确定按本发明获得的样品中存在的晶形相对于聚合物颗粒的位置(晶粒尺寸参见“交联聚合物中药物固体分散体的差示扫描量热分析”，I.Colombo，F.Carli和L.Magarotto，4th International Conference on Pharmaceutical Technology，Paris，1986年6月)：

$$T_F - T_M = 2/\Delta S_M[-\nu_S(\gamma_{SL}/R_{SL}) - (\nu_S - \nu_L)(\gamma_{LG}/R_{LG})]$$

其中，T_F是样品中药物晶体的熔融温度，T_M是这种物质原本(原料晶体)的熔融温度：对灰黄霉素来说，T_M = 219.5℃；ν_S和ν_L分别是固相和液相的摩尔体积；γ_{SL}和γ_{LG}分别是固-液和液-气界面张力；R_{LG}是液-气界面的弯曲半径(代表聚合物晶格中的分子间真正空间的平均尺寸)，而R_{SL}则是固-液界面的弯曲半径(代表晶形的平均尺寸)。

当药物残余晶体的熔融温度低于原料的熔融温度时，对晶粒生长的抑制只是由空间约束(即，单一聚合物颗粒中的大分子三维晶格)引起。此外，由于聚合物晶格中的节间距是零点几纳米的数量级(参见A.Sanner 等，Proceeding of the International Symposium on Povidone，Lexington，USA，1983)，所以，位于聚合物颗粒内的残余晶体必定具有数纳米的数量级(纳米晶体)的尺寸。

因此，晶形的熔融温度可被用于确定所述相是处于聚合物颗粒内部($T_F < T_M$)还是外部($T_F = T_M$)。对于灰黄霉素，相对于 219.5℃来说T_F愈低，晶体尺寸就愈小：晶体的高度超细化(nanonization)表明，沉淀作用主要发生在聚合物颗粒内部而不是表面。

表 5 的数据显示了，只是通过汽提(程序 1)获得的药物分散度(无定形物的％含量)极易改变并且总是低于 85％；此外，仍然存在的晶形位于载体颗粒外部($T_F = T_M$)。通过设想部分汽提、接着通过抗溶剂效应而沉淀的程序(程序 3)似乎会获得相似的结果；然而，通过在较低压力和温度下操作(60 ～ 80 巴和 30 ～ 50℃，大约 40 分钟)，有可能获得含至少 85％无定形药物的体系。仅仅通过抗溶剂效应(一次和多次 GASP)，获得了含大量无定形药物的体系：一次循环沉淀的情况下为至少 85％，而在双沉淀的情况下为至少 95％，聚合物颗粒外部的晶形减少了或完全消失了。因此，应用的方法能获得具有大％含量的非晶相药物相的颗粒聚合物体系，而颗粒外部存在的药物急剧减少了或完全消失了。

表 5

样品	方法	含量，（%）	熔融温度，℃	ΔHa，J/g	%无定形
GF-DMF 01	1	16.9	219.5	2.63	84.4
GF-DMF 02	1	15.8	219.7	7.77	52.3
GF-DCM 01	1	24.2	218.6	5.25	78.6
GF-DCM 02	1	27.1	219.3	8.97	59.4
GF-DMF 03	2	15.9	219.6	0.46	97.1
GF-DMF 04	2	14.0	219.6 (ext) 187.9 (int)	0.20 (ext) 1.78 (int)	86.2 (tot)
GF-DMF05	3	15.5	220.3	5.06	68.3
GF-DMF06	3	17.2	219.9	5.97	62.2
GF-DMF07	3	15.5	219.6	2.17	86.5
GF-DMF08	3	16.7	219.4	4.34	75.2
GF-DMF09	3	18.2	219.1	1.51	92.1
GF-DMF 10	4	16.0	219.6 (ext) 208.6 (int)	0.25 (ext) 0.22 (int)	97.2 (tot)
GF-DMF 11	4	15.9	219.6 (ext) 208.5 (int)	0.49 (ext) 0.28 (int)	95.3 (tot)

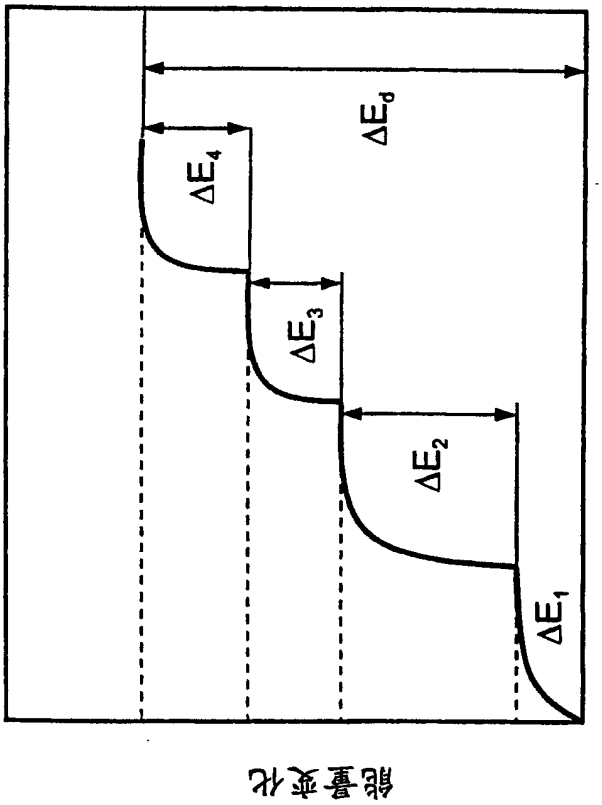


图 1

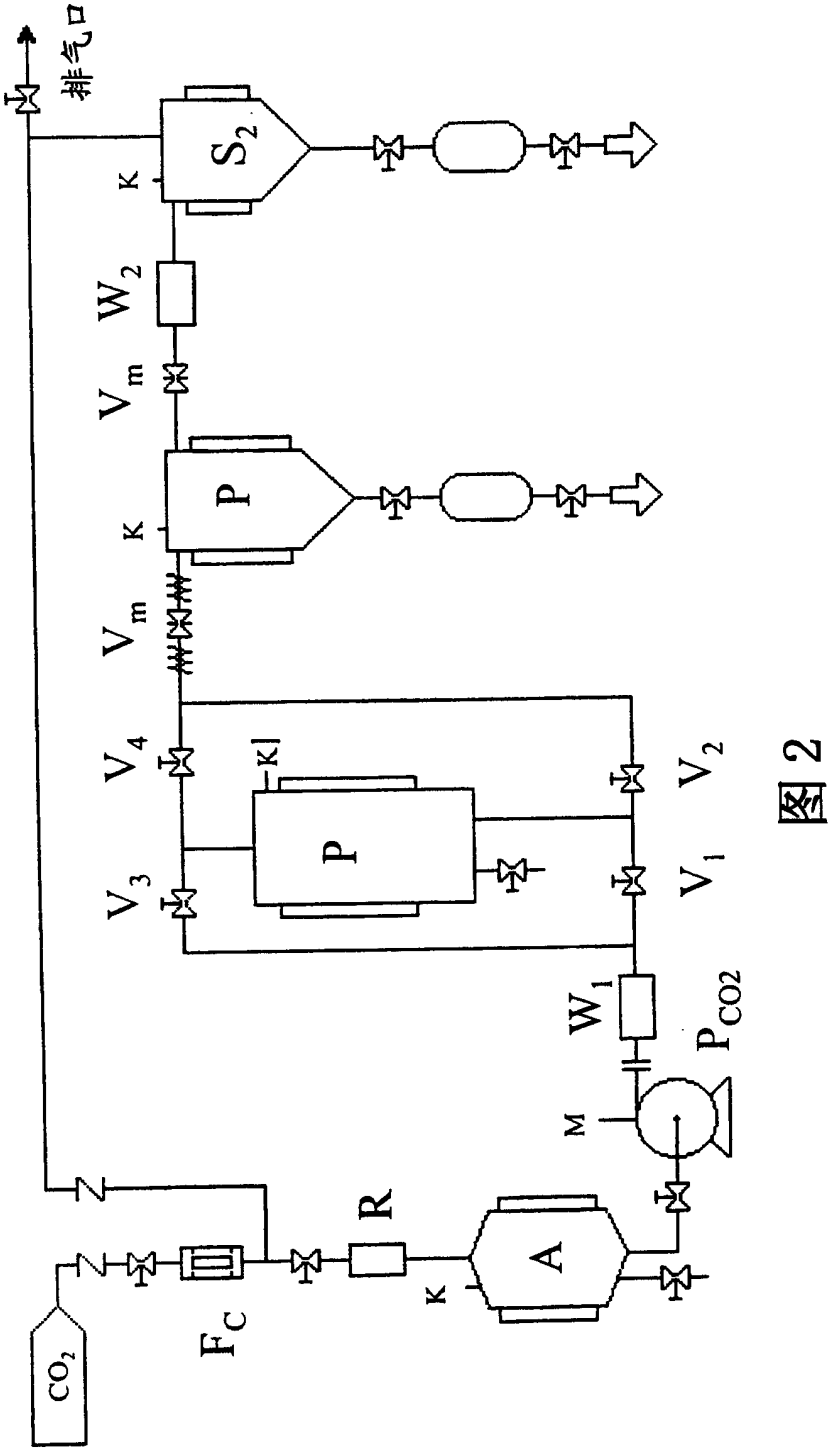


图 2

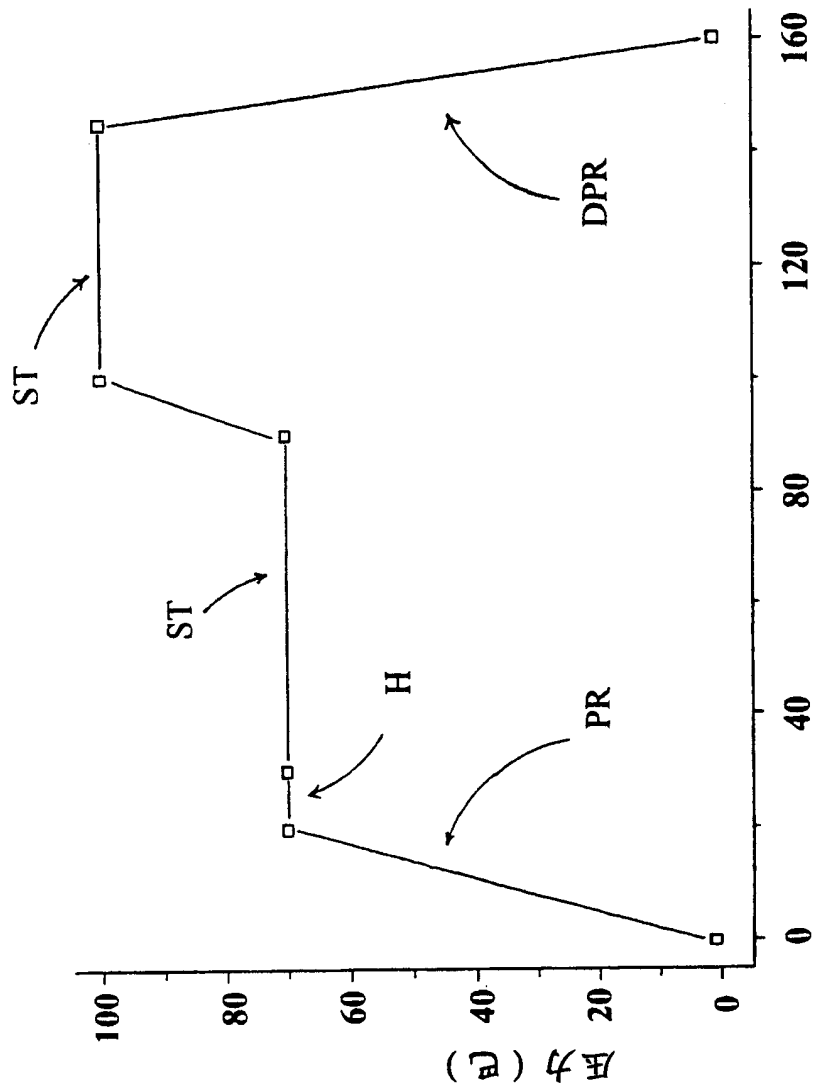


图 3

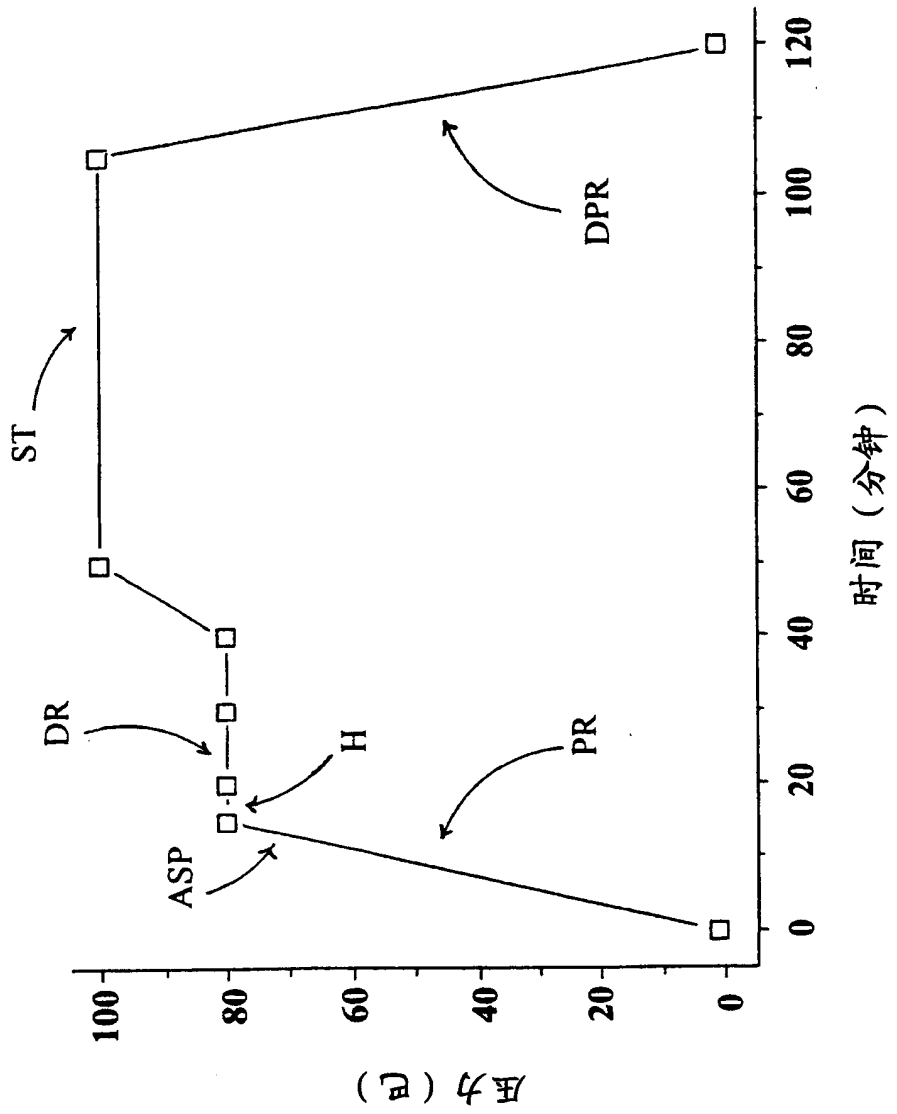


图 4

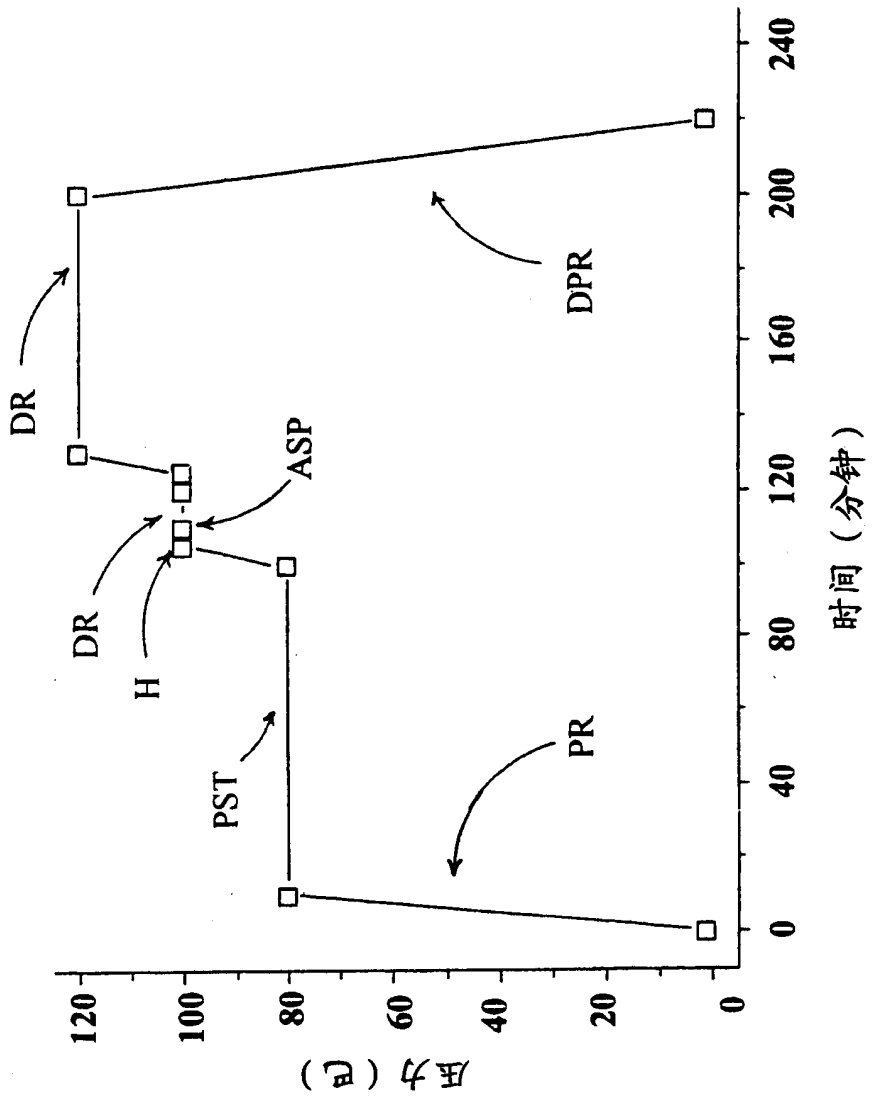

压力（巴）
120
100
80
60
40
20
0
0
40
80
120
160
200
240
时间（分钟）
DR
DR
H
ASP
PST
PR
DPR

图 5

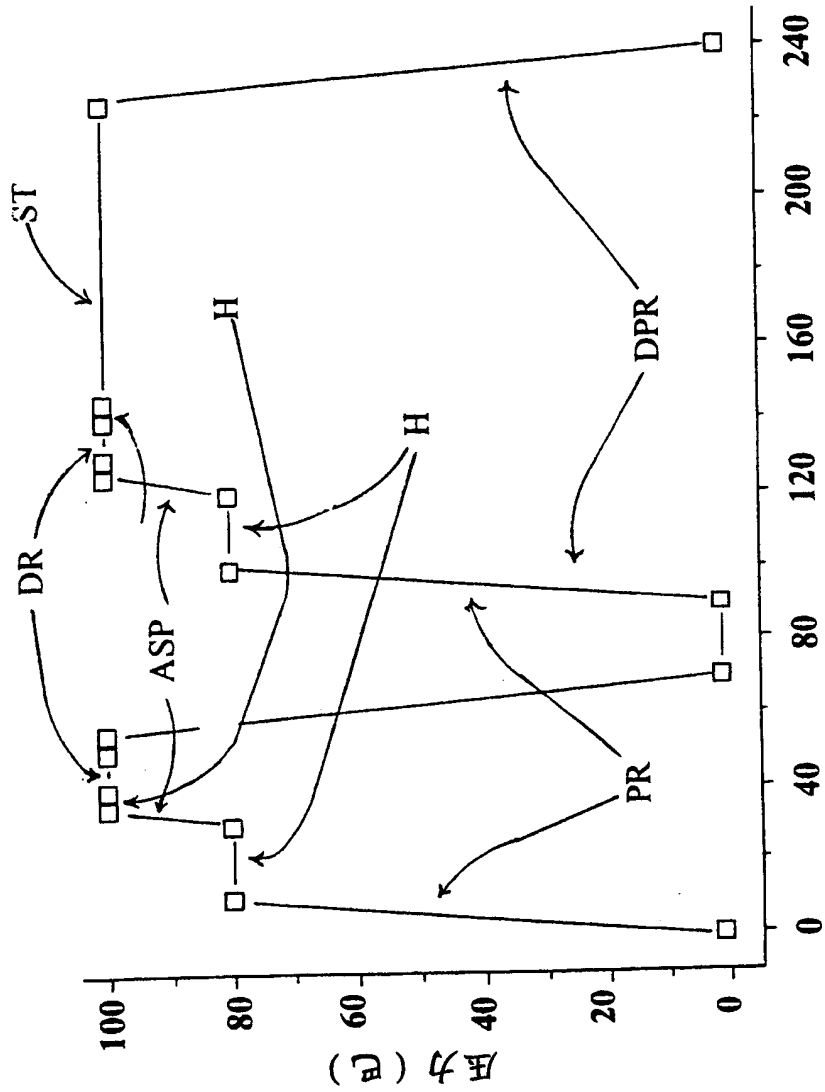

压力（巴）
100
80
60
40
20
0
0
40
80
120
160
200
240
时间（分钟）
ST
DR
ASP
H
H
DPR
PR

图 6

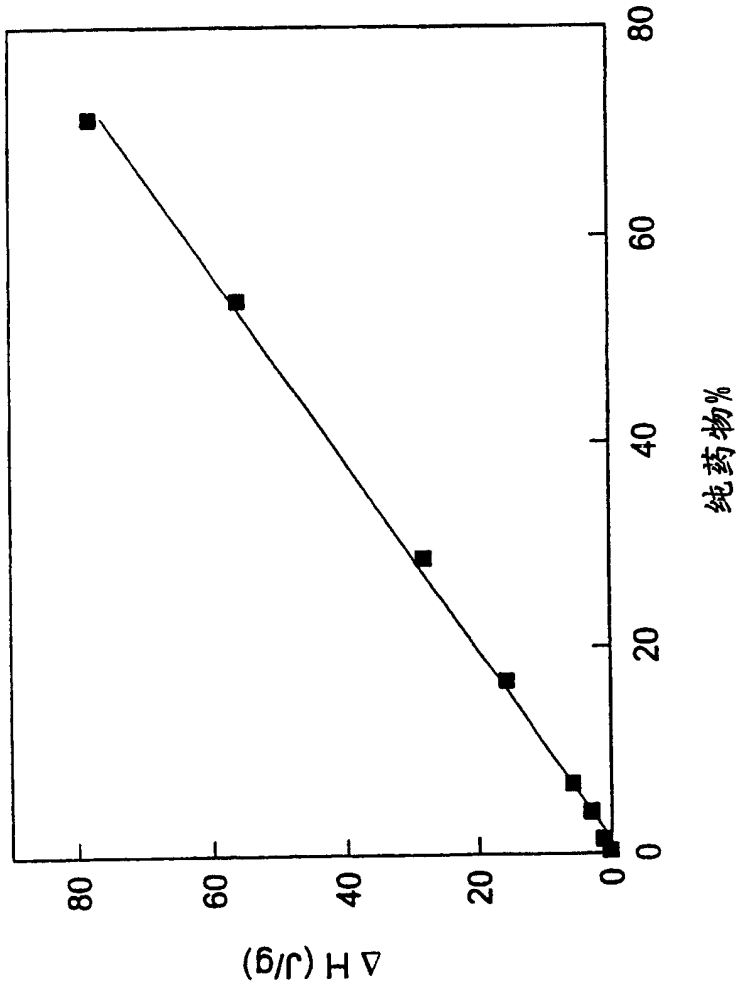


图 7