



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102123701 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 13

(21) 申请号 200980127081. 9

地址 德国阿兴

(22) 申请日 2009. 05. 08

(72) 发明人 A · 福尔 J · F · M · 沃尔斯波尔斯

(30) 优先权数据

R · J · M · 默滕斯 F · R · I · 基肯斯

08008749. 7 2008. 05. 09 EP

(74) 专利代理机构 中国专利代理 ( 香港 ) 有限公司  
72001

(85) PCT 申请进入国家阶段日

代理人 张萍 刘健

2011. 01. 07

(86) PCT 申请的申请数据

(51) Int. Cl.

PCT/EP2009/003290 2009. 05. 08

A61K 9/20 (2006. 01)

(87) PCT 申请的公布数据

A61K 9/16 (2006. 01)

W02009/135680 EN 2009. 11. 12

A61K 9/14 (2006. 01)

(71) 申请人 格吕伦塔尔有限公司

权利要求书 2 页 说明书 21 页

### (54) 发明名称

使用喷雾冻凝步骤制备中间粉末制剂以及最终固体剂型的方法

### (57) 摘要

本发明涉及制备粉末的方法,其包括下列步骤:提供至少一种第一组分,其在环境温度下是液态,尤其具有粘性液体的稠度,例如油;或在环境温度下具有蜡样稠度,尤其是在环境温度下是固体或半固体,并且在 15℃ 至 40℃ 的温度范围内开始熔融的组分,提供至少一种第二组分,其熔点或熔点范围在高于环境温度至低于所述第一组分的降解温度的范围内,尤其在高于环境温度至 120℃ 的范围内,更尤其在 > 40℃ 至 120℃ 的范围内,甚至更尤其在 50℃ 至 120℃ 的范围内,甚至更尤其在 55℃ 至 120℃ 的范围内,通过将混合物搅拌并加热至以下温度或将混合物保持在以下温度来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匀的液体混合物:高于所述第二组分的熔点或熔融范围并且低于所述第一组分的降解温度的温度范围,尤其在高于所述第二组分的熔点或熔融范围至 120℃ 的范围内,通过至少一个适合于在其传输期间使混合物保持液态的传输装置,将该液体混合物传输到至少一个喷雾冻凝装置,将所述混合物喷雾冻凝,并将喷雾冻凝所获得的粉末分离。另外,本发明涉及制备包含上述方法所得到粉末的固体剂型的方法。

1. 制备粉末的方法,其包括下列步骤:

i) 提供至少一种第一组分,其在环境温度下呈液态,或在环境温度下是固体或半固体并且在 15℃至 40℃的温度范围内开始熔融,

ii) 提供至少一种第二组分,其熔点或熔点范围在高于环境温度至低于所述第一组分的降解温度的范围内,

iii) 通过将混合物搅拌并加热至以下温度或将混合物保持在以下温度来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匀的液体混合物:在高于所述第二组分的熔点或熔点范围并且低于所述第一组分的降解温度的范围内,尤其在高于所述第二组分的熔点或熔点范围至 120℃的范围内,

iv) 通过至少一个适合在其传输期间使混合物保持液态的传输装置,将液体混合物传输至至少一个喷雾冻凝装置,

v) 将所述混合物喷雾冻凝,和

vi) 将经喷雾冻凝获得的粉末分离。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中至少一种第一组分包含或表示维生素油、卵磷脂或二甲硅油。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中至少一种第一组分包含生育酚和 / 或生育酚衍生物,尤其  $\alpha$ -生育酚,或由生育酚和 / 或生育酚衍生物,尤其  $\alpha$ -生育酚组成。

4. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中至少一种第二组分包含聚亚烷基二醇,尤其聚乙二醇,或由聚亚烷基二醇,尤其聚乙二醇组成。

5. 根据权利要求 4 的方法,其中聚乙二醇是聚乙二醇 6000 (PEG 6000)。

6. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述传输装置包含至少一个进料管线和至少一个泵,其中至少所述进料管线适合于加热。

7. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中在步骤 iii) 中形成的均匀液体混合物包含至少 50wt% 的所述至少一种第二组分和 50wt% 或更少的所述至少一种第一组分;尤其,均匀液体混合物包含至少 75wt% 的所述至少一种第二组分和 25wt% 或更少的所述至少一种第一组分;更尤其,均匀液体混合物包含至少 90wt% 的所述至少一种第二组分和 10wt% 或更少的所述至少一种第一组分;甚至更尤其,均匀液体混合物包含至少 92wt% 的所述至少一种第二组分和 8wt% 或更少的所述至少一种第一组分;甚至更尤其,均匀液体混合物包含至少 94wt% 的所述至少一种第二组分和 6wt% 或更少的所述至少一种第一组分;更尤其,均匀液体混合物包含至少 96wt% 的所述至少一种第二组分和 4wt% 或更少的所述至少一种第一组分。

8. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中在步骤 iii) 中形成的均匀液体混合物包含约 92wt% 至约 99.9wt%, 尤其约 94wt% 至约 99.5wt%, 更尤其约 94wt% 至约 98wt%, 或约 95wt% 至约 99wt%, 或约 96wt% 至约 99wt%, 或约 95wt% 至约 98wt%, 或约 96wt% 至约 98wt% 的至少一种第二组分;和约 0.1wt% 至约 8wt%, 尤其约 0.5wt% 至约 6wt%, 更尤其约 2wt% 至约 6wt%, 或约 1wt% 至约 5wt%, 或约 1wt% 至约 4wt%, 或约 2wt% 至约 5wt%, 或约 2wt% 至约 4wt% 的至少一种第一组分。

9. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中第二组分的熔点或熔点范围在高于环境温度至 120℃的范围内,更尤其在 > 40℃至 120℃的范围内,甚至更尤其在 50℃至 120℃的范

围内,甚至更尤其在 55℃至 120℃的范围内,甚至更尤其是不超过 90℃。

10. 可通过前述权利要求中任一项的方法得到的粉末。

11. 根据权利要求 10 的粉末,其包含下列组分或由下列组分组成:约 92wt%至约 99.9wt%、尤其约 94wt%至约 99.5wt%、更尤其约 94wt%至约 98wt%、或约 95wt%至约 99wt%、或约 96wt%至约 99wt%、或约 95wt%至约 98wt%、或约 96wt%至约 98wt%的聚亚烷基二醇,尤其聚乙二醇作为所述至少一种第二组分;和约 0.1wt%至约 8wt%、尤其约 0.5wt%至约 6wt%、更尤其约 2wt%至约 6wt%、或约 1wt%至约 5wt%、或约 1wt%至约 4wt%、或约 2wt%至约 5wt%、或约 2wt%至约 4wt%的生育酚,尤其  $\alpha$ -生育酚作为所述至少一种第一组分。

12. 根据权利要求 10 或 11 的粉末,其粒度分布  $d_{50}$  在约 40  $\mu\text{m}$  至约 300  $\mu\text{m}$  的范围,尤其在约 40  $\mu\text{m}$  至约 200  $\mu\text{m}$  的范围,更尤其在约 50  $\mu\text{m}$  至约 180  $\mu\text{m}$  的范围内。

13. 权利要求 10 至 12 中任一项的粉末在制备含有至少一种药物活性成分的固体剂型中的用途。

14. 根据权利要求 13 的用途,其中所述固体剂型包含至少一种药物活性成分,尤其止痛化合物,更尤其阿片剂或阿片剂衍生物;至少一种聚环氧烷,尤其聚环氧乙烷;至少一种纤维素醚衍生物,尤其羟丙基甲基纤维素;至少一种聚亚烷基二醇,尤其聚乙二醇;和至少一种维生素油,尤其生育酚。

15. 根据权利要求 14 的用途,其中基于固体剂型的总重量计,所述维生素油的存在量小于 1wt-%。

16. 制备固体剂型的方法,其包括下列步骤:

- a) 提供根据权利要求 1 至 9 中任一项方法的粉末(组分 a),
- b) 提供至少一种药物活性成分(组分 b),
- c) 提供至少一种第三组分(组分 c),
- d) 形成包含组分 a、b 和 c 的混合物,
- e) 将所述混合物转化为固体剂型。

17. 根据权利要求 16 的方法,其中所述至少一种第三组分(组分 c)选自:聚环氧烷尤其聚环氧乙烷、聚乙烯醇、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧基甲基纤维素,尤其,至少一种第三组分包含下列物质或由下列物质组成:聚环氧烷,尤其聚环氧乙烷;和纤维素衍生物,尤其羟丙基甲基纤维素。

18. 制备权利要求 16 或 17 的片剂的方法,其包括下列步骤:

- a) 提供根据权利要求 1 至 9 中任一项方法的粉末(组分 a),
- b) 提供至少一种药物活性成分(组分 b),
- c) 提供至少一种第三组分(组分 c),
- d) 形成包含组分 a、b 和 c 的混合物,
- e) 将所述混合物熔融挤出,
- f) 收集挤出的产品,和
- g) 将挤出的产品压制成片剂。

## 使用喷雾冻凝步骤制备中间粉末制剂以及最终固体剂型的方法

[0001] 本发明涉及在固体材料内均匀分布液体（尤其相对少量的液体，更尤其相对少量的油状（oily）物质），以便获得的粉末产品的方法，所述粉末产品适合在制备包含至少一种药物活性成分的药物组合物（尤其固体剂型的药物组合物，例如片剂）中使用。本发明进一步涉及制备药用固体剂型（例如片剂）的方法。

[0002] 通常，对于固体口服剂型，所有的赋形剂必须均匀地分布在其中。尽管可将典型的固体赋形剂（与它们的相对量无关）均匀混合，而不面临任何显著问题，但将液体（更尤其相对少量的油）均匀分布在固体混合物中是相当关键的。对于一些固体制剂，将小于 1wt%（甚至小于 0.5wt-%）的油（例如维生素 E）均匀掺混入（incorporate）其中甚至可以是合乎需要的。然而，将整个制剂熔融以便获得均匀的混合物，并不总是可行的。

[0003] 根据 US 4, 603, 143, 通过以下方式获得含有自由流动的维生素 E 或维生素 E 乙酯的粉末：将其量足以获得约 40 至约 60wt-% 的含量的液态维生素 E 或维生素 E 乙酯加入到含有硅的吸附剂中，所述吸附剂是基本上离散的非无定形附聚物（agglomerates）形式。至少 50% 的所述附聚物必须具有 300 微米的最小长度、宽度或长度和宽度两者。这种方法不需要任何喷雾干燥技术。已观察到，这种混合法产生一些热量，同时液体维生素吸附在吸附剂粉末的表面上，由此改进吸收过程。

[0004] 在 GB 1, 147, 210 中，在制备干燥细微（finely divided）固体状脂溶性维生素活性产品中，与喷雾干燥处理相关的问题应通过以下方式来克服：首先如下制备胶体溶液：将不溶于水的脂溶性维生素-活性组合物分散在冷水可分散的非凝胶（non-gelling）胶体物质和水中，形成第一分散体，然后将所述第一分散体分散在与水不混溶的分散介质中，由此形成第二分散体。然后，在 -10 至 0°C 的温度下，通过使用水提取剂来提取水，直到所述胶体物质固化为止，由此形成细微的固体颗粒，其含有分散在其中的所述不溶于水的脂溶性维生素-活性组合物。然后，在 -10 至 0°C 的温度下，从所述分散介质中分离固体颗粒。最后，从所述固体颗粒中除去基本上所有的残留水分。根据 GB 1, 147, 210，以维生素 E 作为脂溶性维生素-活性组分，获得具有如下粒度分布的细微产品：91.5wt-% 的产品在 -30 目至 +120 目（US 筛号）的范围内。

[0005] EP 229652 B1 中公开了可以通过形成它的乳液或浆液来获得干燥有力稳定的颗粒状自由流动的生育酚组合物基于载体和生育酚的总重量计，其含有 20 至 60wt-% 的生育酚（游离生育酚形式）和 40 至 80wt-% 的载体，基于稳定剂和生育酚总重量计，其另外必须含有 2 至 50wt-% 量的强力稳定剂。对这种乳液或浆液进行喷雾干燥。据报道，合适的强力稳定剂是抗坏血酸、抗坏血酸和半胱氨酸的混合物、以及柠檬酸和半胱氨酸的混合物。喷雾干燥产品的优选粒度在 200 至 500  $\mu\text{m}$  范围内。

[0006] 根据 US 4, 892, 889, 适用于制备直接压制的（direct-compression）维生素片剂的喷雾干燥维生素粉末通过如下方式获得：在常规喷雾干燥器中将包含脂溶性维生素、明胶（具有 30 至 300 的 bloom number）、水溶性碳水化合物和有效量的允许喷雾干燥的水的混合物喷雾干燥。最终的粉末应含有 20 至 60wt-% 脂溶性维生素、6 至 46wt-% 明胶和有效

量的防止挤出的所述碳水化合物。

[0007] US 4, 262, 017 中公开了制备高维生素 E 含量的维生素 E 干粉的方法, 该方法需要将酪蛋白酸钠或酪蛋白酸钾溶解在非常特异性的、从制备乳糖所得到的残余液中。获得的溶液必须在压力均化器中与油状维生素 E 乙酸酯混合, 形成分散体, 对其进行喷雾干燥, 形成含有乳糖、酪蛋白酸钠或酪蛋白酸钾和维生素 E 乙酸酯的粉末。最终的粉末产品必须含有 10 至 60wt-% 的维生素 E 乙酸酯。

[0008] 在 WO 96/03979 A1 中, 表现出控制释放活性成分的固体剂型可以通过喷雾干燥或喷雾冻凝来获得, 如果采用雾化装置, 该装置利用共振 (resonant) 金属元件或喷嘴的机械振动。根据优选实施方案, 共振金属元件包括适当形状的超 (sonotrode) 声焊极。用根据 WO 96/03979 A1 的方法, 可以使获得控制释放的固体剂型所必需的设备的总尺寸最小化。

[0009] 文献 WO 98/35655 A2 公开了将至少两种不相容的活性成分掺混入固体剂型中的方法, 在这样的方式中, 这些成分不彼此接触。这是通过下列方式实现的: 首先使第一活性成分分布到具有较高熔点的脂质或类脂组分中, 随后将第二活性成分与所述粒状的较高熔点的脂质 (其含有第一活性成分) 和另一种具有较低熔点的脂质或类脂组分混合。较高熔点脂质和较低熔点脂质的重量比必须在 1 : 5 至 5 : 1 的范围内。其描述了可以通过喷雾冻凝将第一活性成分掺混入较高熔点脂质或类脂组分中。

[0010] 根据 WO 99/12864 A2, 硬脂酸蜡、脂肪酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯和月桂酸蜡在与活性药剂混合之后, 可以对其进行喷雾冻凝。类似地, WO 95/17174 A1 中公开了喷雾冻凝的混合物, 其包含选自 C<sub>14-18</sub> 脂肪、C<sub>16-20</sub> 脂肪酸和 C<sub>14-18</sub> 蜡和二辛基磺基琥珀酸盐的材料。

[0011] 对于上述确立的程序, 通常只可以采用大量的维生素 E 或其衍生物。因此, 将相当少量的油状化合物 (例如维生素 E) 均匀掺混入用于制备片剂的固体赋形剂中也是合意的。

[0012] 因此, 本发明的目的是提供用于将在环境温度下呈液态或具有蜡样稠度 (waxy consistency) 的组分 (尤其少量的此类组分, 例如蜡样物质, 尤其油状物质) 均匀掺混入固体组分 (尤其相对大量的固体组分) 中的方法。用于将液体均匀掺混入固体组分中的方法优选还是能够以工业规模大量进行处理的连续方法。然后, 如此获得的具有良好的、可接受的混合均匀性的粉末 (在所获得的粉末中, 在环境温度下呈液态或具有蜡样稠度的组分均匀分布, 优选相对标准偏差为至多 6% (见下文实施例 5)) 可用于制备固体剂型, 尤其药物用途的固体剂型, 例如片剂、胶囊剂、珠粒 (bead)、小丸。另外, 本发明的目的是提供制备固体剂型 (例如片剂) 的方法, 其包括: 使环境温度下呈液态或具有蜡样稠度的组分 (尤其相对少量的此类组分, 例如油状物质) 均匀地分布在所述固体剂型内。如此获得的固体剂型 (尤其片剂) 具有良好的、可接受的所述组分的含量均匀性。本发明的另一个目的是提供用于制备固体剂型的多用途基料 (basis), 同时保持得到最终固体剂型的各种途径, 由此提供更大的灵活性。

[0013] 根据一个方面, 通过包括下列步骤的制备粉末的方法, 已解决了本发明的根本问题:

[0014] i) 提供至少一种第一组分, 其在环境温度下呈液态, 尤其具有粘性液体稠度, 例如油; 或在环境温度下具有蜡样稠度, 尤其是在环境温度下呈固体或半固体并且在 15°C 至 40°C 的温度范围内开始熔融的组分,

[0015] ii) 提供至少一种第二组分, 其熔点或熔点范围在高于环境温度至低于所述第

一组分的降解温度的范围内,尤其在高于环境温度至 120℃ 的范围内,更尤其在 > 40℃ 至 120℃ 的范围内,甚至更尤其在 50℃ 至 120℃ 的范围内,甚至更尤其在 55℃ 至 120℃ 的范围内,

[0016] iii) 通过将混合物搅拌并加热至以下温度或将混合物保持在以下温度来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均的匀液体混合物:高于所述第二组分的熔点或熔点范围并且低于所述第一组分的降解温度的范围内,尤其在高于所述第二组分的熔点或熔点范围至 120℃ 的范围内,

[0017] iv) 通过至少一个适合于在其传输期间使混合物保持液态的传输装置,将液体混合物传输至至少一个喷雾冻凝装置,

[0018] v) 将所述混合物喷雾冻凝,和

[0019] vi) 分离经喷雾冻凝所获得的粉末。

[0020] 在本发明的含义中,可将在环境温度下具有蜡样稠度的组分定义为在环境温度下呈固体或半固体,并且在 15℃ 至 40℃ 的温度范围内开始熔融的组分。

[0021] 在本发明的含义中,在环境温度下呈液态或在环境温度下具有蜡样稠度的至少一种第一组分表示有机分子(包括寡聚物和聚合物),即,不是无机化合物。当与热量接触时,这些化合物降解(也就是说,使它们的原结构松散),例如通过使单键或双键断裂,或通过氧化和/或聚合反应。对于具体化合物,需要一定量的能量/热量,以引发降解。这是本领域技术人员所已知的,并且例如在 WO 2005/053656 A1 中得到充分反映。

[0022] 另外,在本发明的含义中,以在环境温度下呈液态或在环境温度下具有蜡样稠度的形式提供至少一种第一组分。也就是说,例如当以油形式使用时,所述第一组分具有与晶体相去甚远的内部结构。

[0023] 根据一个实施方案,均匀液体混合物包含至少 50wt% 的所述至少一种第二组分和 50wt% 或更少的所述至少一种第一组分;尤其,均匀液体混合物包含至少 75wt% 的所述至少一种第二组分和 25wt% 或更少的所述至少一种第一组分;更尤其,均匀液体混合物包含至少 90wt% 的所述至少一种第二组分和 10wt% 或更少的所述至少一种第一组分;甚至更尤其,均匀液体混合物包含至少 92wt% 的所述至少一种第二组分和 8wt% 或更少的所述至少一种第一组分;甚至更尤其,均匀液体混合物包含至少 94wt% 的所述至少一种第二组分和 6wt% 或更少的所述至少一种第一组分;更尤其,均匀液体混合物包含至少 96wt% 的所述至少一种第二组分和 4wt% 或更少的所述至少一种第一组分。根据另一个实施方案,均匀液体混合物包含约 92wt% 至约 99.9wt% (尤其约 94wt% 至约 99.5wt%, 更尤其约 94wt% 至约 98wt%, 或约 95wt% 至约 99wt%, 或约 96wt% 至约 99wt%, 或约 95wt% 至约 98wt%, 或约 96wt% 至约 98wt%) 的至少一种第二组分,和约 0.1wt% 至约 8wt% (尤其约 0.5wt% 至约 6wt%, 更尤其约 2wt% 至约 6wt%, 或约 1wt% 至约 5wt%, 或约 1wt% 至约 4wt%, 或约 2wt% 至约 5wt%, 或约 2wt% 至约 4wt%) 的至少一种第一组分。

[0024] 根据另一个实施方案,制备粉末产品的方法进一步包括:将分离的粉末保持在低于所述第二组分的熔点或熔点范围的温度下,尤其保持到在制备固体剂型中使用它为止。

[0025] 所述第一组分优选在环境温度下呈液态,尤其在环境温度下具有油状稠度。在本发明的含义中,环境温度典型地包括约 18℃ 至约 25℃ 范围内,尤其 20℃ 至 25℃ 范围内的温度。在本发明的含义中,液体第一组分还包括化合物或化合物的混合物,其在环境温度下具

有粘性,允许例如通过进料管线(feed line)传输(如需要,利用压力进行传输)。

[0026] 合适的油状或蜡样第一组分包括例如植物、动物、矿物和合成油或蜡,例如硅油或蜡;室温下呈液体的泊洛沙姆;分子量<3000的聚乙二醇;和其混合物。矿物油或蜡例如包括石蜡油或石蜡,尤其异构石蜡油(isoparaffin oil)或石蜡。合适的硅油包括二甲硅油(dimethicone)、取代的和线型的二甲硅油、西甲硅油(simethicone)、环甲硅油和其混合物。合适的植物油包括亚麻籽油、棕榈油、橄榄油、蓖麻油、菜籽油、大豆油、花生油、椰子油、葵花油或芜菁籽油或其混合物。在本发明的含义中,油进一步包括脂肪酸酯的烷基酯,其中所述烷基具有1至30个碳原子,脂肪酸具有12至28个碳原子;长链脂肪醇或脂肪酸(例如辛基十二醇、油醇、油酸)。特定的亚组是 $C_{16-18}$ 脂肪酸的 $C_{1-4}$ 烷基酯,例如棕榈酸、十七酸、肉豆蔻酸或硬脂酸的甲酯、乙酯或异丙酯。还包括脂肪酸甘油酯和脂肪酸偏甘油酯。在本发明的含义中,合适的蜡指油溶性材料,其具有蜡样稠度,并且在15°C至40°C的温度范围内开始熔融,例如卵磷脂。在一个优选实施方案中,第一组分包含或表示至少一种维生素油、卵磷脂、西甲硅油或其混合物。在进一步优选的实施方案中,第一组分包含或表示选自维生素油、卵磷脂或西甲硅油的组分。在最优选的实施方案中,第一组分包含或表示维生素油,例如生育酚和/或生育酚衍生物。生育酚包括 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -和 $\epsilon$ -生育酚(通过色原烷醇环上的甲基数目来确定),包括它的立体异构形式。还可以使用上述生育酚化合物的各种混合物。在上述组分之中,最优选 $\alpha$ -生育酚。合适的生育酚衍生物包括生育酚酯,例如dl-生育酚乙酸酯。对于通过喷雾冻凝所获得的粉末,生育酚和生育酚衍生物可以用作活性成分和/或抗氧化剂。

[0027] 优选地,所述第一组分是液体抗氧化剂,例如 $\alpha$ -生育酚。

[0028] 所述第二组分优选是熔点或熔点范围为37°C或高于37°C,但其不过高,以便降低喷雾冻凝处理期间的能量输入的组分。优选地,第二组分在短暂高于其熔点时不发生热分解。例如,第二组分的熔点或熔点范围为高于环境温度至120°C,尤其为>40°C至120°C,更尤其为50°C至120°C,甚至更尤其为55°C至120°C。优选地,第二组分的熔点或熔点范围不应超过90°C,第二组分的熔点或熔点范围优选为>40°C至90°C,更优选为45°C至90°C;甚至更优选为48°C至77°C。优选地,第二组分是迅速冷却的组分。作为第二组分使用的合适组分包括亲水性聚合物,例如聚亚烷基二醇(尤其聚乙二醇)、聚环氧烷(尤其聚环氧乙烷)、聚乙烯醇、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、和其混合物;蜡或蜡样材料(例如黄蜡或白蜡 USP)、三硬脂酸甘油酯、加洛巴蜡、氢化植物油(例如氢化蓖麻油)、鲸蜡醇、羊毛脂醇、任选与甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E 组合的单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、微晶蜡(或微蜡)、gelucire 50/13、聚氧甘油酯(polyoxylglycerides)(例如硬脂酰基聚乙二醇甘油酯(stearoyl macrogolglycerides))、山萘酸甘油酯(例如 Compritol 888 AT0<sup>®</sup>)、硬脂酸棕榈酸甘油酯(例如 Precirol AT0 5<sup>®</sup>)、维生素 E TPGS(生育酚琥珀酸甘油酯)、和/或其混合物。作为第二组分使用的优选组分包括:聚亚烷基二醇(尤其聚乙二醇)、聚环氧烷(尤其聚环氧乙烷)、蜡或蜡样材料(例如黄蜡或白蜡 USP)、三硬脂酸甘油酯、加洛巴蜡、氢化植物油(例如氢化蓖麻油)、鲸蜡醇、羊毛脂醇、任选与甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E 组合的单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、微晶蜡(或微蜡)、gelucire 50/13、聚氧甘油酯(例如硬脂酰基聚乙二醇甘油酯)、山萘酸甘油酯(例如 Compritol 888 AT0<sup>®</sup>)、硬脂酸棕榈酸甘油酯(例如 Precirol

ATO 5<sup>®</sup>)、维生素 E TPGS(生育酚琥珀酸甘油酯)、和 / 或其混合物。

[0029] 至少一种第二组分优选包含至少一种聚亚烷基二醇,尤其聚乙二醇,例如聚乙二醇 3000 至 20000,优选聚乙二醇 6000(PEG 6000)。更优选地,至少一种第二组分由聚亚烷基二醇(尤其聚乙二醇,例如聚乙二醇 3000 至 20000,优选聚乙二醇 6000(PEG 6000))组成。

[0030] 优选地,所述第二组分是对氧化敏感的组分,例如聚亚烷基二醇,尤其聚乙二醇,更尤其 PEG 6000。

[0031] 根据制备粉末的本发明方法的一个实施方案,通过将所述至少一种第一组分加入到所述至少一种第二组分中获得所述均匀液体混合物,由于加热,其以液体形式存在。

[0032] 所述均匀液体混合物优选包含下列组分或尤其由下列组分组成:生育酚(尤其 $\alpha$ -生育酚)作为第一组分,以及聚亚烷基二醇(尤其聚乙二醇,更尤其 PEG 6000)作为第二组分。

[0033] 喷雾冻凝方法本身(as such)是本领域众所周知的。在喷雾冻凝处理中,通过使用所谓的雾化气体,将熔融状态的物质或混合物喷雾到室(chamber)中,形成小的液滴。在喷雾室中,温度低于所喷雾的熔融物质或混合物的熔点温度,以便使小液滴固化,形成粉末产品。对于本发明方法,已经发现,一经将液体喷雾冻凝,可将甚至非常低量的第一组分(尤其液态组分,例如油状物质)均匀地分布在第二组分(尤其在大部分的(bulk mass of)第二组分)内,所述第二组分在环境温度下呈固态。可以用于喷雾冻凝的设备对本领域技术人员是已知的。

[0034] 在喷雾冻凝步骤中,通常加热的雾化气体(优选惰性气体,例如氮气)与喷雾冻凝装置一起使用,所述装置在喷雾喷嘴处的温度为约 60°C 至约 120°C 的范围,尤其约 80°C 至约 120°C,尤其约 95°C 至约 110°C。优选地,对于喷雾冻凝装置,采用约 20kg/h 至约 50kg/h(尤其约 25kg/h 至约 45kg/h)范围的雾化气体速率。根据制备粉末的方法的进一步方面,与喷雾冻凝装置一起使用的、用于冷却喷雾液滴的工艺气体(process gas)(例如氮气)的温度为约 0°C 至约 15°C 的范围,尤其约 2°C 至约 12°C。喷雾冻凝装置优选包含至少一个喷雾喷嘴,优选一个双流体喷嘴,所述喷雾喷嘴的直径优选为约 1mm 至约 4mm 的范围,尤其约 1.5mm 至约 3mm,更尤其约 1.5mm 至约 2mm。据认为,在技术人员的技术范围内,对喷雾冻凝方法的最适当参数的识别应该考虑所使用的仪器类型、均匀混合物的所需粘度、混合物的热稳定性、批料的规模等。

[0035] 在该方法的一个实施方案中,所述传输装置包含至少一个(尤其一个)进料管线和至少一个(尤其一个)泵,其中至少所述进料管线适合于加热。所述至少一种第二组分优选在传输装置中(尤其在进料管线中)至少部分熔融。在这种实施方案中,优选将至少一种第一组分加入到熔融的第二组分中,然后进入喷雾喷嘴,例如在进料容器或进料管线中,将至少一种第一组分加入到熔融的第二组分中。进料容器优选适合于加热。优选将进料容器和进料管线两者加热。

[0036] 因此,用本发明获得的粉末优选包含下列组分(更尤其由下列组分组成):至少 75wt% 的聚亚烷基二醇(尤其聚乙二醇,更尤其 PEG 6000)和 25wt% 或更少的生育酚(尤其 $\alpha$ -生育酚);更尤其,粉末包含下列组分(更尤其由下列组分组成):至少 90wt% 的聚亚烷基二醇(尤其聚乙二醇,更尤其 PEG 6000)和 10wt% 或更少的生育酚(尤其 $\alpha$ -生育

酚) ;甚至更尤其,粉末包含下列组分(更尤其由下列组分组成):至少 92wt% 的聚亚烷基二醇(尤其聚乙二醇,更尤其 PEG 6000) 和 8wt% 或更少的生育酚(尤其  $\alpha$ -生育酚)。根据另一个实施方案,用本发明获得的粉末优选包含下列组分(更尤其由下列组分组成):约 92wt% 至约 99.9wt% (尤其约 94wt% 至约 99.5wt%, 更尤其约 96wt% 至约 99wt%, 甚至更尤其约 96wt% 至约 98wt%) 的聚亚烷基二醇(尤其聚乙二醇,更尤其 PEG 6000) 和约 0.1wt% 至约 8wt% (尤其约 0.5wt% 至约 6wt%, 更尤其约 1wt% 至约 4wt%, 甚至更尤其约 2wt% 至约 4wt%) 的生育酚(尤其  $\alpha$ -生育酚)。根据又一个实施方案,用本发明获得的粉末优选包含下列组分(更尤其由下列组分组成):约 92wt% 至约 99.9wt% (尤其约 94wt% 至约 99.5wt%, 更尤其约 94wt% 至约 98wt%, 或约 95wt% 至约 99wt%, 或约 96wt% 至约 99wt%, 或约 95wt% 至约 98wt%, 或约 96wt% 至约 98wt%) 的至少一种第二组分和约 0.1wt% 至约 8wt% (尤其约 0.5wt% 至约 6wt%, 更尤其约 2wt% 至约 6wt%, 或约 1wt% 至约 5wt%, 或约 1wt% 至约 4wt%, 或约 2wt% 至约 5wt%, 或约 2wt% 至约 4wt%) 的至少一种第一组分。

[0037] 在另一个实施方案中,用本发明方法获得的粉末产品的粒度分布 (PSD)  $d_{50}$  优选在约 40  $\mu\text{m}$  至约 300  $\mu\text{m}$  范围内,尤其是约 40  $\mu\text{m}$  至约 200  $\mu\text{m}$ , 更尤其在约 50  $\mu\text{m}$  至约 180  $\mu\text{m}$  的范围内。在用本发明方法获得的产品颗粒在形状上基本上不是球形(的情况下),通过采取与前述不规则形状颗粒基本上相同体积的球的直径来测定此类不规则形状的颗粒的粒度。可以例如通过激光衍射技术来测定粒度。平均粒度  $d_{50}$  通常定义为其中 50 质量% 的粉末颗粒具有较大直径且其中其它 50 质量% 具有较小直径的大小或直径。

[0038] 用本发明方法获得或可获得的粉末尤其适用于制备含有至少一种药物活性成分的药物固体剂型,例如胶囊剂或片剂。因此,本发明还涉及用本发明方法获得或可获得的粉末在制备含有至少一种药物活性成分的固体剂型中的用途。

[0039] 对于根据本发明方法获得的粉末,可制备药物固体剂型,基于固体剂型的总重量计,其含有小于 1wt% (尤其小于 0.4wt%, 例如在约 0.05 至约 0.3wt% 的范围内,或在约 0.1 至约 0.15wt% 的范围内) 的所述第一组分。第一组分优选均匀地 / 均一地分布在所述固体剂型中。

[0040] 根据另一个方面,通过包括下列步骤的制备固体剂型(尤其片剂)的方法,已经解决了本发明要解决的问题:

[0041] a) 提供至少一种药物活性成分(组分 a),

[0042] b) 提供按照上述根据本发明的喷雾冻凝方法(制备)的粉末(组分 b),

[0043] c) 提供至少一种第三组分(组分 c),

[0044] d) 形成包含组分 a 和 b 和 c) 的混合物,

[0045] e) 将所述混合物转化为固体剂型。

[0046] 显然,在药物活性成分是在环境温度下呈液态或在环境温度下具有蜡样稠度的组分的情况下,可将药物活性成分掺混入根据本发明的喷雾冻凝方法的粉末中,因此,本发明还包括制备固体剂型的方法,其包括下列步骤:

[0047] a) 提供按照上述根据本发明的喷雾冻凝方法(制备)的粉末,其中第一组分(尤其第一液体组分)是药物活性成分,且其中至少一种第二组分如以上所定义(组分 a),

[0048] b) 提供至少一种第三组分(组分 b),

[0049] c) 形成包含组分 a) 和 b) 的混合物,

[0050] d) 将所述混合物转化为固体剂型。

[0051] 可以例如通过例如在流化床中混合,或通过在低或高剪切造粒机中湿法、干法或熔融造粒,或通过压缩块法(slugging)(滚筒挤压机(roller compactor))形成c)中的混合物。

[0052] 合适的药物活性成分是口服之后产生局部生理效应的那些活性成分,以及口服之后产生全身效应的那些活性成分。合适活性成分的例子包括:

[0053] 止痛和抗炎药(NSAID、芬太尼、吲哚美辛、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、对乙酰氨基酚、吡罗昔康、曲马多、他喷他朵(tapentadol)、COX-2抑制剂,例如塞来考昔和罗非考昔);

[0054] 抗心律失常药物(普鲁卡因胺、奎尼丁、维拉帕米);

[0055] 抗菌和抗原生动物药(阿莫西林、氨苄西林、苄星青霉素、青霉素、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢丙烯、头孢呋辛醋氧乙酯、头孢氨苄、氯霉素、氯喹、环丙沙星、克拉霉素、克拉维酸、克林霉素、doxyxycycline、红霉素、氟氯西林钠、卤泛群(halofantrine)、异烟肼、硫酸卡那霉素、林可霉素、甲氟喹、二甲胺四环素、萘夫西林钠、萘啶酸、新霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、苯唑西林、苯氧甲基-青霉素钾、乙胺嘧啶-磺胺多辛(sulfadoxime)、链霉素);

[0056] 抗凝血剂(华法林);

[0057] 抗抑郁药(阿米替林、阿莫沙平、布替林、氯米帕明、地昔帕明、度硫平、多塞平、氟西汀、瑞波西汀(reboxetine)、安奈普汀(amineptine)、司来吉兰、吉哌隆、丙米嗪、碳酸锂、米安色林、米那普仑、去甲替林、帕罗西汀、舍曲林;3-[2-[3,4-二氢苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-2(1H)-基]乙基]-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮);

[0058] 抗糖尿病药物(格列本脲、二甲双胍);

[0059] 抗癫痫药物(卡马西平、氯硝西洋、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪、左乙拉西坦、苯巴比通、苯妥英、扑米酮、噻加宾、托吡酯、丙戊酰胺、氨己烯酸(vigabatrin));

[0060] 抗真菌药(两性霉素、克霉唑、益康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、伊曲康唑、酮康唑、硝酸咪康唑、制霉菌素、特比萘芬、伏立康唑(voriconazole));

[0061] 抗组胺药(阿司咪唑、桂利嗪、赛庚啶、脱碳乙氧基氯雷他定(decarboethoxyloratadine)、非索非那定、氟桂利嗪、左卡巴斯汀、氯雷他定、去甲阿司咪唑(norastemizole)、奥沙米特(oxatomide)、异丙嗪、特非那定);

[0062] 抗高血压药物(卡托普利、依那普利、酮色林(ketanserin)、赖诺普利、米诺地尔、哌唑嗪、雷米普利、利血平、特拉唑嗪);

[0063] 抗毒蕈碱药剂(硫酸阿托品、东莨菪碱);

[0064] 抗肿瘤药和抗代谢药(铂化合物,例如顺铂、卡铂;紫杉烷类,例如紫杉醇、多西他赛;tecans,例如喜树碱、依立替康、托泊替康;长春花生物碱,例如长春碱、长春地辛(vindesine)、长春新碱、长春瑞宾;核苷衍生物和叶酸拮抗剂,例如5-氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、克拉屈滨、甲氨喋呤;烷化剂,例如氮芥,例如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、氮芥、异环磷酰胺(iphosphamide)、美法仑,或亚硝基脲,例如卡莫司汀、洛莫司汀,或其它烷化剂,例如白消安、达卡巴嗪、丙卡巴肼、塞替派;抗生素,例如柔红霉素、多柔比星、伊达比星、表柔比星、博来霉素、放线菌素D、丝裂霉素;HER2抗体,例如曲妥珠单抗;鬼臼毒素衍生物,例如依托泊苷、替尼泊苷;法尼基转移酶抑制剂;蒽醌衍生物,例如米

托蒽醌 (mitoxantron) ;hdm2 拮抗剂 ;HDAC 抑制剂 ;cMet 抑制剂) ;

[0065] 抗偏头痛药物 (阿尼地坦、那拉曲坦、舒马曲坦) ;

[0066] 抗帕金森氏病药物 (甲磺酸溴隐亭 (bromocryptine)、左旋多巴、司来吉兰) ;

[0067] 抗精神病、催眠和镇静药 (阿普唑仑、丁螺环酮、氯氮~~草~~、氯丙嗪、氯氮平、地西泮、氟哌噻吨 (flupenthixol)、氟奋乃静、氟西泮、9- 羟基利培酮、劳拉西泮、马扎哌汀 (mazapertine)、奥氮平、奥沙西泮、匹莫齐特、匹哌哌隆 (pipamperone)、吡拉西坦、丙嗪、利培酮、塞福太 (selfotel)、思瑞康 (seroquel)、舍吩啉 (sertindole)、舒必利、替马西泮、替沃噻吨、三唑仑、三氟哌多、齐拉西酮、唑吡坦) ;

[0068] 抗中风药 (芦贝鲁唑 (lubeluzole)、芦贝鲁唑氧化物、利鲁唑 (riluzole)、阿替加奈、依利罗地、瑞马西胺 (remacemide)) ;

[0069] 镇咳药 (右美沙芬、左羟丙哌嗪 (laevodropropizine)) ;

[0070] 抗病毒药 (阿昔洛韦、更昔洛韦、洛韦胺 (loviride)、替韦拉平 (tivirapine)、齐多夫定、拉米夫定、齐多夫定 + 拉夫米定、去羟肌苷、扎西他滨、司他夫定、阿巴卡韦、洛匹那韦、安普奈韦、内维拉平、依法韦仑、地拉韦啉、茚地那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、阿德福韦、羟基脲、依曲韦林 (etravirine)、地瑞纳韦 (darunavir)、利匹韦林 (rilpivirine)) ;

[0071]  $\beta$ - 肾上腺素能受体阻断剂 (阿替洛尔、卡维地洛、美托洛尔、奈必洛尔 (nebivolol)、普萘洛尔) ;

[0072] 心肌收缩药 (cardiac inotropic agents) (氨力农、洋地黄毒苷、地高辛、米力农) ;

[0073] 皮质类固醇 (丙酸倍氯米松、倍他米松、布地奈德、地塞米松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松、曲安西龙) ;

[0074] 消毒剂 (氯己定) ;利尿剂 (乙酰唑胺、呋塞米、氢氯噻嗪、异山梨醇) ;

[0075] 酶 ;

[0076] 精油 (茴香脑、茴香油、葛缕子、小豆蔻、桂皮油、桉叶脑、肉桂油、丁香油、芫荽油、薄荷素油 (dementholised mint oil)、莳萝油、桉叶油、丁香酚、姜、柠檬油、芥子油、橙花油、肉豆蔻油、橙油、薄荷、洋苏草、绿薄荷、萜品醇、百里香) ;

[0077] 胃 - 肠药 (西咪替丁、西沙必利、氯波必利、地芬诺酯、多潘立酮、法莫替丁、兰索拉唑、洛哌丁胺、洛哌丁胺氧化物、美沙拉嗪、甲氧氯普胺、莫沙必利 (mosapride)、尼扎替丁 (nizatidine)、去甲西沙必利 (norcisapride)、奥沙拉秦、奥美拉唑、泮托拉唑、吡帕拉唑 (perprazole)、普卢卡必利 (prucalopride)、雷贝拉唑 (rabeprazole)、雷尼替丁、利多格雷 (ridogrel)、柳氮磺吡啶 (sulphasalazine)) ;

[0078] 止血剂 (氨基己酸) ;

[0079] 脂质调节剂 (阿托伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、普罗布考、西伐他汀) ;

[0080] 局部麻醉剂 (苯佐卡因、利诺卡因) ;

[0081] 阿片类镇痛药 (丁丙诺啡、可待因、右吗拉胺、双氢可待因、氢可酮、羟考酮、吗啡) ;

[0082] 拟副交感神经药和抗痴呆药物 (ATT-082、依斯的明、加兰他敏、美曲膦酯、米拉美林 (milameline)、新斯的明、毒扁豆碱、他克林、多奈哌齐、利凡斯的明、沙可美林

(sabcomeline)、他沙利定 (talsaclidine)、咕诺美林 (xanomeline)、美金刚 (memantine)、拉扎贝胺 (lazabemide)) ;

[0083] 肽和蛋白 ( 抗体、贝卡普勒明、环孢菌素、红细胞生成素、免疫球蛋白、胰岛素 ) ;

[0084] 性激素 ( 雌激素 : 共轭雌激素、炔雌醇、美雌醇、雌二醇、雌三醇、雌酮 ; 孕激素 ; 乙酸氯地孕酮、乙酸环丙孕酮、17- 脱乙酰基诺孕酯、去氧孕烯、地诺孕素、地屈孕酮、双醋炔诺酮、孕二烯酮、3- 酮基去氧孕烯、左炔诺孕酮、利奈孕醇 (lynestrenol)、乙酸甲羟孕酮、甲地孕酮、炔诺酮 (norethindrone)、乙酸炔诺酮、炔诺酮 (norethisterone)、乙酸炔诺酮、异炔诺酮、诺孕酯、炔诺孕酮 (norgestrel)、炔诺烯酮、黄体酮、乙酸奎孕醇 ) ;

[0085] 刺激剂 ( 西地那非 ) ;

[0086] 血管舒张药 ( 氨氯地平、丁咯地尔、亚硝酸戊酯、地尔硫革、双嘧达莫、硝基甘油、硝酸异山梨酯、利多氟嗪、吗西多明、尼卡地平、硝苯地平、己酮可可碱 (oxpentifylline)、季戊四醇四硝酸酯 ) ; 它们的 N- 氧化物 ; 它们的药学上可接受的酸或碱加成盐 ; 它们的溶剂合物和它们的立体化学异构形式。

[0087] 药学上可接受的酸加成盐包括可通过用适当的有机酸和非有机酸处理活性成分的碱形式而便利地获得的酸加成盐形式。合适的酸是例如氢卤酸, 例如盐酸、氢溴酸等 ; 硫酸 ; 硝酸 ; 磷酸等 ; 或有机酸, 例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2- 羟基丙酸、2- 氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、2- 羟基 -1,2,3- 丙三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4- 甲苯磺酸、环己烷磺酸、2- 羟基苯甲酸、4- 氨基 -2- 羟基苯甲酸等酸。反之, 可以通过用碱处理将盐形式转化为游离碱形式。

[0088] 通过用适当的有机和无机碱处理, 可将含有酸性质子的活性成分转化为它们的无毒金属或胺加成盐形式。适当的碱加成盐形式包括例如铵盐 ; 碱金属盐和碱土金属盐, 例如锂、钠、钾、镁、钙盐等 ; 与有机碱的盐, 例如伯、仲和叔脂族和芳族胺 ( 例如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉、苄星、N- 甲基 -D- 葡萄糖胺、2- 氨基 -2- ( 羟甲基 ) -1,3- 丙二醇、海巴明 ) 的盐 ; 和与氨基酸 ( 例如精氨酸、赖氨酸等 ) 的盐。

[0089] 术语溶剂合物包括活性成分能够形成的水合物和溶剂加成形式, 及其盐。此类形式的例子是例如水合物、醇盐等。

[0090] 活性成分的 N- 氧化物形式包括其中一个或几个叔氮原子被氧化为所谓的 N- 氧化物的那些活性成分。

[0091] 术语“立体化学异构形式”定义了活性成分可具有的所有可能的立体异构形式。更尤其, 立构中心 (stereogenic center) 可以具有 R- 或 S- 构型或顺式或反式构型, 并且含有一个或多个双键的活性成分可以具有 E- 或 Z- 构型。

[0092] 优选地, 药物活性成分是止痛化合物, 尤其是阿片类或阿片类衍生物, 例如他喷他朵 (tapentadol) 或其药学上可接受的酸加成盐, 例如盐酸他喷他朵。

[0093] 根据本发明, 如在制备固体剂型的方法中所定义的、用于获得根据本发明喷雾冻凝方法的粉末的合适的第一组分和第二组分如上文对于喷雾冻凝粉末所定义。

[0094] 所述至少一种第三组分可包括亲水性聚合物, 尤其优选选自聚环氧乙烷、聚乙烯醇、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧基甲基纤维素。在

一个优选实施方案中,所述亲水性聚合物包括聚环氧烷(尤其聚环氧乙烷)和/或纤维素衍生物(尤其羟丙基甲基纤维素)。在另一个优选实施方案中,所述亲水性聚合物包括下列物质(尤其基本上由下列物质组成):聚环氧烷(尤其聚环氧乙烷)和纤维素衍生物(尤其羟丙基甲基纤维素)。

[0095] 所述至少一种第三组分优选是对氧化敏感的组分,例如聚环氧烷。

[0096] 所述至少一种第三组分还可以包括构成控制释放基质的一种或多种亲水性聚合物,所述基质优选逐渐地、缓慢地或连续地释放药物活性成分。给药之后,所述聚合物一经与含水流体接触就溶胀,有规律地产生粘性的药物释放调节凝胶层。聚合物的粘度优选为 150 至 100,000mPa.s(在 20℃的 2%水溶液的表观粘度)。此类聚合物的例子是:

[0097] - 烷基纤维素,例如甲基纤维素;

[0098] - 羟烷基纤维素,例如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丁基纤维素;

[0099] - 羟烷基烷基纤维素,例如羟乙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素;

[0100] - 羧烷基纤维素,例如羧甲基纤维素;

[0101] - 羧烷基纤维素的碱金属盐,例如羧甲基纤维素钠;

[0102] - 羧烷基烷基纤维素,例如羧甲基乙基纤维素;

[0103] - 羧烷基纤维素酯;

[0104] - 其它天然的、半合成的或合成的多糖,例如海藻酸、其碱金属盐和铵盐;卡拉胶;半乳甘露聚糖;黄耆胶;琼脂;阿拉伯胶;瓜尔胶;黄原胶;淀粉;果胶,例如羧甲基支链淀粉钠(sodium carboxymethylamylopectin);壳多糖衍生物,例如壳聚糖;果聚糖(polyfructans);菊粉;

[0105] - 聚丙烯酸和其盐;

[0106] - 聚甲基丙烯酸和其盐、甲基丙烯酸酯共聚物;

[0107] - 聚乙烯醇;

[0108] - 聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚物;

[0109] - 聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮的组合;

[0110] - 聚环氧烷,例如聚环氧乙烷和聚环氧丙烷;和环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物。

[0111] 亲水性聚合物优选是多糖,更尤其是纤维素衍生物,最尤其是纤维素醚衍生物。

[0112] 最优选的纤维素醚衍生物是羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素,尤其是羟丙基甲基纤维素。

[0113] 不同粘度等级的羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素是可商购的。

[0114] 羟丙基甲基纤维素优选具有约 3,500mPa.s 至约 100,000mPa.s 的粘度等级,尤其约 4,000mPa.s 至约 20,000mPa.s,最尤其约 6,500mPa.s 至约 15,000mPa.s 的粘度等级(在 20℃下,2%水溶液的表观粘度)。示例性的羟丙基甲基纤维素是例如羟丙甲纤维素 2208(DOW,Antwerp,Belgium)或羟丙甲纤维素 2910。认为技术人员有识别羟丙基甲基纤维素的适当粘度或取代等级的知识。

[0115] 优选粘度低于 1,500mPa.s(在 20℃下,2%水溶液的表观粘度)的羟丙基纤维素,尤其优选粘度在约 150 至约 700mPa.s(优选 200 至 600mPa.s)范围内的羟丙基纤维素,例如 Kluacel EF®(Hercules,Wilmington,USA)。

[0116] 构成基质的亲水性聚合物主要提供制剂的受控的（尤其是逐渐、缓慢或连续的）药物动力学释放特性 (profile)。根据制剂中聚合物的存在量，可以调节释放特性。优选地，本发明制剂中的亲水性聚合物的量为约 0.01 至约 80% (w/w)，尤其约 10% 至约 80% (w/w)，或约 20% 至约 80% (w/w)，或约 30% 至约 80% (w/w)，或约 40% 至约 80% (w/w)。另外，当使用聚合物的组合时，所述聚合物的比率也影响制剂的释放特性。例如，当使用一种或多种亲水性聚合物（优选纤维素衍生物，更尤其是羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素）时，羟丙基甲基纤维素的重量百分比 (% w/w) 优选为 0 至约 16%；羟丙基纤维素的重量百分比优选介于约 25% 和约 62% 之间。羟丙基纤维素与羟丙基甲基纤维素的比率优选为 1 : 5 至 5 : 1，更优选 1 : 1 至 5 : 1，最优选 3 : 1 至 5 : 1。

[0117] 不同聚合物的组合提供了组合不同机制的可能性，通过所述机制，活性成分从基质中释放。这种组合促进任意控制制剂的药物动力学释放特性。存在三种主要机制可将活性成分从亲水性基质中释放：溶解、侵蚀和扩散。当活性成分均匀地分散在可溶性聚合物的基质网架 (network) 中时，通过溶解机制而释放活性成分。网架逐渐溶于胃肠道中，由此逐渐释放它的填充物。基质聚合物还可以逐渐地从基质表面被侵蚀，同样及时释放活性成分。当活性成分在由不溶性聚合物组成的基质中被处理时，通过扩散来释放活性成分：胃-肠流体渗透入不溶性海绵样基质中，并与所负载的药物一起反向扩散出来 (diffuse back out)。

[0118] 通过一套组合的释放机制，将一种或多种活性成分从含有羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的基质中释放。由于羟丙基甲基纤维素的高溶解性（与羟丙基纤维素相比），羟丙基甲基纤维素将会从基质中逐渐地溶解和侵蚀，而羟丙基纤维素将更用作主要通过扩散释放活性成分的海绵样基质模板 (matrix former)。

[0119] 所述至少一种第三组分还可以包含药学上可接受的配制试剂，以便促进制剂的制备、可压缩性、外观和味道。这些配制试剂包括例如稀释剂或填料、助流剂、粘合剂、造粒剂、抗结块剂、润滑剂、调味剂、甜味剂、染料、色素和防腐剂。

[0120] 填料可以选自可溶性填料，例如蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、甘露糖醇、山梨糖醇、菊粉；和选自不溶性填料，例如磷酸二钙或磷酸三钙、碳酸二钙、滑石粉、微晶纤维素、硅酸化的 (silicified) 微晶纤维素。感兴趣的填料是乳糖，尤其乳糖一水合物。可以使用不同等级的乳糖。本发明优选使用的一类乳糖是乳糖一水合物，尤其 200 目的乳糖一水合物（例如购自 DMV, Veghel, the Netherlands）。另一种优选的乳糖一水合物类型的特征在于：98% (w/w) 的颗粒的直径小于 250  $\mu\text{m}$ 、30% (w/w) 至 60% (w/w) 的颗粒的直径为 100  $\mu\text{m}$ 、最多 15% (w/w) 的颗粒的直径小于 45  $\mu\text{m}$ 。可例如以 DCL 11 类型的乳糖一水合物形式从 DMV (Veghel, the Netherlands) 购买这种乳糖一水合物。符号 DCL 指“直接压制的乳糖”。数字 11 是生产商的参考号。另一种感兴趣的填料是甘露糖醇，例如精细等级的甘露糖醇或直接压制的甘露糖醇 (Roquette)。

[0121] 填料的重量百分比优选介于 0% 至约 54% (w/w) 之间，尤其介于约 6% 与约 54% (w/w) 之间。

[0122] 在可进一步包含在固体剂型中的配制剂之中，可以提及下列试剂：例如聚维酮；淀粉；阿拉伯胶；明胶；海藻衍生物，例如海藻酸、海藻酸钠和海藻酸钙；纤维素衍生物，例如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素，它们具有有用的粘合和造粒性能；助流剂，例如胶态二

氧化硅、淀粉或滑石粉；润滑剂，例如硬脂酸镁和 / 或棕榈酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸，聚乙二醇、液体石蜡、月桂基硫酸钠或月桂基硫酸镁；抗附着剂，例如滑石粉和玉米淀粉。

[0123] 除了上述可药用配制试剂之外，还可以包括环糊精或它们的衍生物，以改善活性成分的溶解速率。可使用的环糊精包括本领域已知的药学上可接受的未取代和取代的环糊精，更尤其是  $\alpha$ 、 $\beta$  或  $\gamma$  环糊精或它们的药学上可接受的衍生物，例如  $\beta$ -环糊精醚，例如二甲基- $\beta$ -环糊精和聚醚，例如羟基丙基  $\beta$ -环糊精和羟乙基  $\beta$ -环糊精是实例。取代的环糊精的另一种合适类型是磺丁基环糊精。本发明中也设想这种类型。

[0124] 合适的甜味剂包括蔗糖、葡萄糖、果糖或强力甜味剂（即，与蔗糖比较，具有高度甜味的试剂（例如比蔗糖至少甜 10 倍））。合适的强力甜味剂包括阿司帕坦、糖精、糖精钠或糖精钾或糖精钙、乙酰舒泛钾、三氯蔗糖、阿利坦、木糖醇、环拉酸盐、neomate、新橙皮苷二氢查耳酮或其混合物、非洲竹芋甜素、异麦芽糖醇（palatinit）、斯替维苷、莱鲍迪甙（rebaudioside）、Magnasweet<sup>®</sup>。

[0125] 合适的调味剂包括水果调味剂，例如 tutti frutti、樱桃、覆盆子、黑加仑或草莓调味剂；或更强烈的调味剂，例如焦糖巧克力调味剂、焦糖甜味剂（sweet tone）、薄荷冰凉调味剂、梦幻调味剂（Fantasy flavour）、香草、石榴汁（grenadine）、巴西可可（guarana）、掩蔽调味剂（Givaudan，尤其掩蔽调味剂 11031-31）等。还可使用组合调味剂。

[0126] 合适的染料或色素包括氧化铁或铝色淀。

[0127] 可以通过上述方法获得的固体剂型包括片剂、片剂前体（tablet precursor）、胶囊剂、小丸（pellets）、珠粒和挤出物（extrudate）。

[0128] 可通过使用本领域技术人员已知的药学上可接受的方法（例如造粒（granulation）、压片（包括直接压片）、压缩块法、胶囊填充、挤出、造粒（pelletization）等）将各组分的混合物转化为固体剂型（分别如上述方法中的 e）和 d）点所指明的）。

[0129] 因此，本发明的一个实施方案涉及制备固体剂型（尤其片剂）的方法，其包括下列步骤：

[0130] a) 提供根据上述本发明的喷雾冻凝方法（制备）的粉末（组分 a），

[0131] b) 对于所述步骤 a) 的粉末，提供至少一种第一（尤其固体）药物活性成分（组分 b）和 / 或提供至少一种第二药物活性成分（尤其以第一组分的形式），

[0132] c) 提供至少一种第三组分（组分 c），

[0133] d) 由其形成混合物，

[0134] e) 将所述混合物熔融挤出（meltextruding），

[0135] f) 收集挤出的产品，和

[0136] g) 将挤出的产品压制成固体剂型，尤其是片剂。

[0137] 优选地，在一个实施方案中，所述第一药物活性成分、所述粉末和所述第三组分在环境温度下呈固体。

[0138] 一经熔融挤出，挤出产品通常以至少一股（strand）（代表片剂前体的一种可能形式）的形式存在。或者，还可能将挤出产品（尤其所述股（strand））切成单独的片（其代表本发明含义中的片剂前体的另一种形式）。这些单独的片优选具有片剂的长度尺寸或与片剂的长度尺寸接近，片剂可以由该长度尺寸来成型。对于某些实施方案，发现在切割之前，将所述股（strand）冷却到低于 45°C、低于环境温度、尤其低于 10°C 的温度是有利的。

[0139] 制备本发明含义中的固体剂型的方法优选要求在将混合物转化为固体剂型之前（尤其在熔融挤出之前），至少组分 a）、b）和 c）中 a）和 c）分别是均匀混合的，同时优选，至少组分 a）和 b）和所述第三组分 c）中，a）和所述第三组分分别呈固态。

[0140] 对于制备固体剂型（优选挤出物）的方法，优选使用至少 5wt% 的所述药物活性成分、至少 20wt% 的所述至少一种第三组分（尤其包含聚环氧乙烷和羟丙基甲基纤维素，更尤其由聚环氧乙烷和羟丙基甲基纤维素组成）和至少 3wt% 的喷雾冻凝粉末（尤其包含下列物质（更尤其由下列物质组成）：维生素油和聚亚烷基二醇，尤其生育酚和 PEG 6000）。那些粉末尤其优选作为喷雾冻凝粉末，基于喷雾冻凝粉末的总重量计，其包含 50wt% 或更少（尤其 25wt% 或更少，更尤其 10wt% 或更少，甚至更尤其 8wt% 或更少，甚至更尤其 6wt% 或更少或 4wt% 或更少）的所述第一组分。

[0141] 根据本发明目的的另一个方面，教导了作为口服剂型进行药学应用的片剂的制备方法，其包括下列步骤：提供至少一种根据本发明方法（获得）的片剂前体，尤其根据上文所描述的本发明的熔融挤出方法获得的片剂前体，将所述片剂前体放到冲压片机（tablet punch）中，冲压（punching）步骤 / 压缩步骤之后，从冲压片机中收集片剂。根据实施所述方法的一种模式，以单独片（尤其接近最终片剂的尺寸）的形式从挤出物上切割片剂前体，将所述片转移到压片机中，进行冲压步骤 / 压缩步骤，由此，从冲压片机收集冲压的片剂。或者，将挤压的股形式的片前体转移到压片机中，并因此进行冲压步骤 / 压缩步骤，由此，从冲压片机收集冲压的片剂。在另一个实施方案中，制备片剂的方法包括当来自熔融挤出过程的片剂前体仍是热的时候，对切割成单独片形式的挤出的片剂前体或绞股形式的片剂前体进行冲压步骤 / 压缩步骤。或者，该方法包括对切割成单独片形式的片剂前体或绞股形式的片剂前体进行冲压步骤 / 压缩步骤，同时使温度高于环境温度并且低于所述片剂前体中的所述至少一种第二组分和所述至少一种第三组分的熔点或熔点范围。当然，还可能对切割成单独片形式的片剂前体或绞股形式的片剂前体进行冲压步骤 / 压缩步骤，同时使温度低于环境温度，尤其低于 15℃。

[0142] 从上可以得出，根据一个实施方案，本发明还涉及制备片剂的方法，其包括下列步骤：

[0143] a) 提供根据包括下列步骤的方法（得到）的粉末：提供至少一种第一组分，其在环境温度下呈液态，尤其具有粘性液体稠度，例如油；或在环境温度下具有蜡样稠度，尤其是在环境温度下呈固体或半固体并且在 15℃ 至 40℃ 的温度范围内开始熔融的组分；提供至少一种第二组分，其熔点或熔点范围在高于环境温度至低于所述第一组分的降解温度的范围内，尤其在高于环境温度至 120℃ 的范围内，更尤其在 > 40℃ 至 120℃ 的范围内，甚至更尤其在 50℃ 至 120℃ 的范围内，甚至更尤其在 55℃ 至 120℃ 或不超过 90℃ 的范围内，通过将混合物搅拌并且加热至以下温度或将混合物保持在以下温度来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匀液体混合物：在高于所述第二组分的熔点或熔点范围并且低于所述第一组分的降解温度的范围内，尤其在高于所述第二组分的熔点或熔点范围至 120℃ 的范围内，更优选不超过 90℃，通过至少一个适合于在传输期间使混合物保持液态的传输装置将液体混合物传输至至少一个喷雾冻凝装置，将所述混合物喷雾冻凝，并将经喷雾冻凝获得的粉末分离（组分 a），

[0144] b) 提供至少一种药物活性成分（组分 b），

- [0145] c) 提供至少一种第三组分 (组分 c),
- [0146] d) 形成包含组分 a 和 b 和 c 的混合物,
- [0147] e) 将所述混合物熔融挤出,
- [0148] f) 收集挤出的产品, 尤其作为至少一股 (strand) 的形式, 或通过切割所述至少一股所获得的单独片的形式;
- [0149] g) 将所述挤出的产品 (尤其作为至少一股形式或通过切割所述至少一股所获得的单独片的形式) 放到压片机中; 和
- [0150] h) 冲压步骤 / 压缩步骤之后, 从压片机中收集片剂。
- [0151] 在一个优选实施方案中, 所述至少一种第一组分是一种组分, 尤其是  $\alpha$  生育酚, 所述至少一种第二组分是一种组分, 尤其是聚亚烷基二醇聚亚烷基二醇 (polyalkylene glycol/polyalkylene glycol), 更尤其是聚乙二醇, 甚至更尤其是 PEG 6000。
- [0152] 本发明还涉及用上文所描述方法获得或可通过上文所描述方法获得的固体剂型, 尤其片剂。所述固体剂型还可以是片剂前体, 例如从上述熔融挤出方法得到的产品, 可以将所述片剂前体进一步压制成片剂。
- [0153] 对于本发明, 惊人地发现, 可使即使极低量的液体或蜡样化合物 (例如油) 均匀地分布于在环境温度下呈固体的材料中, 以便形成粉末产品, 其优选具有小的粒度分布, 并且适合用于制备固体剂型, 尤其药物片剂。对于本发明的方法, 目前有利的是, 有可能将甚至微小量的、在环境温度下不呈固体而呈液体或蜡样的赋形剂以均匀的方式掺混入固体剂型 (例如片剂) 中。此外, 有可能在最终制剂中精细地调节这些非常少量的、在环境温度下呈液体或蜡样的产品。例如, 有可能精细地调节维生素 E/ 生育酚在片剂制剂中的量, 基于片剂的重量计, 其量在约 0.05 至约 0.5wt-% 范围内, 可以使所述片剂的性能特性最佳化, 例如就制剂的储存稳定性和容易性而言。有利的储存稳定性特征不但有利于片剂本身, 而且有利于在片剂冲压步骤 / 压缩步骤中使用的片剂前体。也就是说, 不需要立即对挤出的片剂前体进行片剂冲压步骤 / 压缩步骤, 由此极大地扩大了片剂生产商的操作方式。例如, 甚至有可能将本发明的片剂前体从一个生产厂船运至另一个生产地点, 而不影响最终药物片剂制剂的功效。本发明的另一个益处是: 通过本发明的喷雾冻凝方法获得的粉末产品在环境温度下通常不倾向于有粘性。
- [0154] 说明书以及权利要求中公开的特征可基本上单独使用或以各种组合的形式使用, 用于实现不同实施方案中的发明。对于喷雾冻凝方法所描述的不同实施方案还适用于制备固体剂型的方法。本文使用的术语“约”表示数值  $\pm 10\%$ 。

## 实施例

- [0155] 实施例 1
- [0156] 具有下列组成的喷雾冻凝粉末的制备:
- [0157] DL- $\alpha$ -生育酚 (维生素 E) 4.00wt-%
- [0158] 聚乙二醇 6000 (PEG 6000) 96.00wt-%
- [0159] 熔融制备方法:
- [0160] 称出所需量的维生素 E 和 PEG 6000。用氮气吹扫适当大小的不锈钢进料罐 (feed tank) (带有配备 Chromalox Micro Therm 温度控制系统的混合器)。将 PEG 6000 缓慢加

入到进料罐中。一旦发生部分熔融,就用混合器搅拌,以促进熔融。一旦完全加入 PEG 6000 并熔融,就保持 80℃的熔融温度。用氮气连续吹扫罐。将维生素 E 加入到熔融的 PEG 6000 中。持续混合至少 10 分钟,然后开始进行喷雾冻凝。在整个喷雾冻凝处理中保持搅拌。

[0161] 喷雾冻凝处理:

[0162] 将进料管线的热控制器设置在 90℃,并预加热至少 30 分钟。

[0163] 开始喷雾冻凝过程:

[0164] 装置:Niro-PSD-2<sup>®</sup>(二流喷嘴,喷嘴直径 2.0mm)

[0165] 雾化气体:氮气(80℃)

[0166] 雾化气体压力:1.0 巴

[0167] 工艺气体:氮气,流速 425 CMH

[0168] 进料速度:9kg/h

[0169] 出口温度:10℃

[0170] 冷凝器温度:0℃。

[0171] 收集喷雾冻凝粉末

[0172] 从旋风分离器将喷雾冻凝粉末收集在产品桶中(用氮气吹扫最少 5 分钟,然后密封)。

[0173] 实施例 2(比较例)

[0174] 含有维生素 E 的粉末的制备

[0175] 目标是将少量的维生素 E 分散入粉末混合物中。粉末混合物由盐酸他喷他朵、聚环氧乙烷 7M、羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇 6000 组成。

[0176] a) 在固体载体上吸附维生素 E

[0177] 将少量液体(例如维生素 E)掺混入粉末中的一种方式是:首先使液体吸附到固体载体上,然后与其余的固体赋形剂混合。如果稀释是重要的,则可以按几何级增加(geometrically)来进行稀释,例如使含有维生素 E 的载体与一种或多种固体粉末混合(获得某一稀释度),并且可以用相同的固体粉末或其它固体粉末再次稀释所获得的混合物。首先尝试将维生素 E 吸附在赋形剂(即聚环氧乙烷(PEO)7M)上,该赋形剂是粉末混合物的主要组分。尝试将 1 份维生素 E 涂覆不在 9 份 PEO 上。维生素 E 到 PEO 7M 上的分布不成功。

[0178] b) 因此,引入载体,即,由于其大的表面积所具体使用的粉末,从而使需要的量尽可能少,以便不对原始制剂特性产生太多干扰。

[0179] 选择 Neusilin(合成的无定形偏硅酸铝镁)作为吸附 Vitamin E 的固体载体,这是由于它具有高的比表面和建议的化学惰性性质。使用两种可得的 Neusilin 等级(Fuji Chemical Industry Co.)(US2 和 UFL2)来筛选对维生素 E 的吸附性能。

[0180] 在 Pro-C-epT Mi-Pro 实验室规模高剪切造粒机(具有 250ml 的辊筒,没有加热夹套,不使用 Mini-Pro's 剂量注射器和封闭循环系统)中,制备维生素 E-Neusilin 混合物。将 Neusilin、维生素 E 和 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 称重,并转移入造粒辊筒中,剪切到不能再改善产品质量的点。加入 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1%浓度)作为着色剂,以视觉监控混合物的均质性。将维生素 E 加热到约 40℃,以降低粘度,并因此允许更好地称重和分布。

[0181] 维生素 E 在 Neusilin 上(1:1 w:w)

[0182] US2 类型 Neusilin 得到极差的维生素 E 分布,形成非常大的块(lump)。

[0183] 涂覆 ULF2 的初始外观是维生素成功吸附在 Neusilin ULF2 上,但是还存在一些小块。然而,随着时间的推移,混合物开始强烈地附聚。在 1 天之内,已显现效果,几天之后,附聚作用使得形成大粒度的颗粒而非涂覆的粉末。

[0184] 由于 Neusilin 等级 US2 和 UFL2 在维生素 E 分布方面具有明显的差别,所以只用 ULF2 进行制备预混合物的进一步实验和进一步稀释。

[0185] c) 预混合物(用其它赋形剂将涂覆的载体(维生素 E 在 Neusilin 上)稀释)的制备

[0186] 通过 75  $\mu\text{m}$  筛筛分维生素 E 涂覆的 Neusilin ULF2(1 : 1 w : w),首先将 1g 涂覆的载体与 24g 聚环氧乙烷(PEO)7M(作为惰性赋形剂)混合(= 1/25 稀释级)(预混合物)。其次,将 2.5g 该预混合物与 47.5g PEO 7M 再次混合(= 1/20 稀释级)(最终混合物),达到 1/500 稀释比。使用 Turbula 混合器制备混合物。

[0187] 用眼看上去,预混合物和最终混合物的外观是均匀的。超过一周之后,再次检查这些混合物,其保持稳定,而未稀释的 Neusilin-维生素 E 随着时间的推移而完全附聚(如先前所表明)。在本实验中使用非常细的筛子(75  $\mu\text{m}$  筛),其在工业规模上不具有实用性。

[0188] 维生素 E 在 Neusilin ULF2 上(1 : 2.5 w : w)

[0189] 为了改善混合物质量,必须避免 Neusilin 结块。这包括防止在造粒机中形成块,以及防止制备后的附聚倾向。因此,提高 Neusilin 的比率,以尝试使载体/维生素 E 混合物稳定。为了帮助防止形成块,用注射器(代替称重)将维生素 E 加到整体 Neusilin 上。另外,尝试在 PEO 中立即稀释涂覆的载体的方案。此外,评价了筛分的必要性。为此目的,将单批 Neusilin 进行涂覆,分成 4 个级分(fraction),其中 2 个级分不进行进一步处理,但将其中 1 个级分筛分(500  $\mu\text{m}$  筛);2 个级分用于制备预混合物,其中也将一个预混合物进行筛分(用 500  $\mu\text{m}$  筛(与 75  $\mu\text{m}$  筛相比,更适用于生产规模)将涂覆的载体筛分,然后用 PEO 稀释(1/25 稀释度))。

[0190] 发现必需加热维生素 E(40 $^{\circ}\text{C}$ ),以将粘度下调到足以使其填充注射器。通过使用注射器,极大地降低了块的形成,这是由于先前的维生素 E 可以粘附到造粒机壁上,因此在辊筒排料之后产生块。

[0191] 提高 Neusilin 的量有助于降低附聚物形成的程度,但仍不足以防止附聚物。当将获得的粉末筛分时,最初清除附聚物,但一天之后,已不再能与未筛分的载体相区别。

[0192] 可以看到,维生素 E 在预混合物中的分布局限于载体附聚物的粗分散体。随着时间的推移,在着色附聚物和接近白色的 PEO 之间的区别也略微地增加,这表明系统不稳定。

[0193] 维生素 E 在 Neusilin ULF2 上(使用 EtOH)(1 : 2.5 : 0.8 w : w):

[0194] 为了进一步改善维生素 E 在 Neusilin 上的分布,使附聚物形成达到最小,选择可与维生素 E 混溶的溶剂,以便极大地改变粘稠油状的维生素 E 的粘度。在本实验中,使 2.77g 维生素 E 与 2.22g 乙醇 96(混合,而然后填充到剂量注射器。在 Mi-Pro(使用 250ml 辊筒)中进行混合。将维生素 E/乙醇溶液注射在容纳 7.1g Neusilin UFL2 和约 100mg 氧化铁的辊筒中,滚筒中含有 7.1g Neusilin UFL2 和大约 100mg 氧化铁。正如先前的实验所表明的那样,用从一单批涂渍覆的批料制备 4 个级部分。两个级部分是未经处理的涂渍覆载体,其中只有一个级分通过 500  $\mu\text{m}$  筛进行筛分,两个级部分进一步稀释至预混合物中,同时也将一个级分筛分(用 500  $\mu\text{m}$  筛将涂渍覆的载体筛分,而然后用 PEO 稀释)。预混合物由 1 份

涂渍覆的 Neusilin 与 19 份 PEO 7M 组成,得到预混合物的 1/20 的稀释因子。将所有的级分在 30℃下、在 250 毫巴真空中干燥过夜。

[0195] 使用乙醇,不再需要加热维生素 E 以允许填充注射器,据认为这是有利的,因为维生素 E 是强抗氧化剂,最好不接触太多热量。技术上现在完全可以进行载体涂覆而不在制粒辊筒中形成块。然而,随时间的推移,不管先前是否进行筛分,未稀释的载体开始附聚。预混合物的外观在放大条件下看上去均匀。干燥后级分实际上不会在样品中形成额外的附聚物。

[0196] 进一步的实验中表明,还可以用更少的乙醇获得满意结果。

[0197] 从这些实验清楚看出,含在 Neusilin(合成的无定形偏硅酸铝镁)上的维生素 E 的载体系统本身不稳定,这是因为细粉状的 Neusilin 随着时间的推移倾向于强烈地附聚。尽管在制备过程中引入有机溶剂可能不利于安全,但使用乙醇作为溶剂有益于改善维生素 E 在粉末中的分布。总之,只有通过使用载体和作为赋形剂的溶剂才可能通过混合将维生素 E 掺混入固体粉末中。所获得的涂覆的载体粉末在物理上不稳定,需要立即用一部分构成制剂组合物的赋形剂(在上述实验中,一部分 PEO)进行稀释。

[0198] 实施例 3

[0199] 将维生素 E 和 PEG 6000 喷雾冻凝

[0200] 将 PEG 6000 称重,并在脱线加热板上熔融。仅仅略微在进行实验之前,加入适量的维生素 E,并与 PEG 6000 进行机械混合。将混合物加热至约 75 至 80℃,并通过加热的进料管线转移入 Mobile Minor 喷雾干燥器的喷雾喷嘴。

[0201] 用预先在 100℃加热的 N<sub>2</sub>,通过二流喷嘴将混合物喷雾。冷却气体也是 N<sub>2</sub>,其具有 11 至 13℃的入口温度,和 20-26℃范围内的出口温度。喷雾之后,收集喷雾干燥器的旋风分离器中的颗粒。

[0202] 用不同浓度的维生素 E(1%、2%或 4% (w/w) 的实际维生素 E 含量)进行实验。维生素 E 与 PEG 6000 的喷雾冻凝是成功的。获得细粉状的喷雾冻凝产品,没有粘性,或没有更多附聚。因为获得高产率,所以在喷雾室中的产品损失也是最小的。在颜色方面,维生素 E-PEG 的外观均匀,在粉末中或针对室壁没有斑点状的淡褐色区域(分离的维生素 E 的特征)。

[0203] 实施例 4

[0204] 稳定性试验

[0205] 将通过将维生素 E 吸附在载体上所制备的粉末或通过喷雾冻凝所制备的粉末(根据实施例 3 制备)放置在玻璃瓶中,并在不同条件(5℃和 30℃ /75%相对湿度)下保存。通过 HPLC 分析来测定“活性”维生素 E(还具有抗氧化活性的维生素 E)的浓度,目视检查粉末的外观。

[0206] 测试下列涂覆的载体混合物:

[0207] 表 1:用于 Neusilin 粉末 1 和 Neusilin 粉末 2 的组合物和计算含量

| Neusilin 粉末 1   | 材料            | 数量(g) | 百分比   |
|-----------------|---------------|-------|-------|
| 载体              | 维生素 E         | 4.0   | 30.0% |
|                 | 乙醇            | 1.3   | 10.0% |
|                 | Neusilin ULF2 | 8.0   | 60.2% |
| 预混合物            | 载体            | 12.0  | 6.7%  |
|                 | PEO 7M        | 168.0 | 93.3% |
| 计算 <sup>a</sup> | 维生素 E         | 3.60  | 2.0%  |
|                 | Neusilin ULF2 | 7.22  | 4.0%  |
|                 | PEO 7M        | 168.0 | 94.0% |

[0208]

| Neusilin 粉末 2   | 材料            | 数量(g) | 百分比   |
|-----------------|---------------|-------|-------|
| 载体              | 维生素 E         | 4.0   | 30.0% |
|                 | 乙醇            | 1.3   | 10.0% |
|                 | Neusilin ULF2 | 8.0   | 60.2% |
| 预混合物            | 载体            | 12.0  | 6.7%  |
|                 | PEO 7M        | 168.0 | 93.3% |
| 计算 <sup>b</sup> | 维生素 E         | 3.60  | 2.0%  |
|                 | 乙醇            | 1.20  | 0.7%  |
|                 | Neusilin ULF2 | 7.22  | 4.0%  |
|                 | PEO 7M        | 168.0 | 93.3% |

[0209] <sup>a</sup> 计算假定所有的 EtOH 已经从混合物中除去。

[0210] <sup>b</sup> 计算假定全部量的 EtOH 还存在于预混合物中

[0211] 如下制备混合物：

[0212] 在第一个处理步骤中，在 Mi-Pro (0.25L 辊筒，叶轮速度 200-400rpm，切碎机速度 500-650rpm，持续 45 分钟) 中，用维生素 E/EtOH 混合物涂覆所有的 Neusilin。排空辊筒之后，通过在 Pro-C-epT (250rpm 叶轮速度下 12 分钟，0.25L 辊筒中) 中将 5g 涂覆的 Neusilin 与 70g PEO 7M 混合，制备级分 1。进而将其排空时，用 4.5g 涂覆的 Neusilin 和 63.0g PEO 7M (250rpm 叶轮速度下 16 分钟，在 0.25L 辊筒中) 制备级分 2。级分 1 和 2 具有同样的相对组成，但区别在于：级分 2 (= Neusilin 粉末 1) 是在 25℃ 下、在 300 毫巴的真空下干燥 16 小时后的粉末，而级分 1 (= Neusilin 粉末 2) 不是。

[0213] 发现基于 Neusilin 的预混合物不稳定。事实上，在 30℃ /75% RH 条件下一个月之后，维生素 E 含量已降低了非常多，以致中止了对那些样品的研究。

[0214] 使如上所述制备的喷雾冻凝粉末 (参见实施例 3) 也经受同样的条件。对于每个维生素 E 浓度 (1%、2% 和 4% w/w)，测试小的和大的粒度级分。通过在喷雾冻凝处理期间修改进料速度、喷嘴直径和 / 或 N<sub>2</sub> 速度来调节粒度。

[0215] 结果收集在下表 2 中：

[0216]

|                                                        | 条件         | 时间    | 外观 | 活性维生素E<br>含量<br>(HPLC分析) |
|--------------------------------------------------------|------------|-------|----|--------------------------|
| 含有1%w/w 维生素E的喷雾<br>冻凝粉末PEG 6000: 大的粒度<br>(平均d50: 73μm) |            | 初始    | 通过 | 97.7                     |
|                                                        | 5℃         | 1个月之后 | 通过 | 97.2                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 95.1                     |
|                                                        | 30℃/75% RH | 1个月之后 | 通过 | 92.1                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 82.4                     |
| 含有1%w/w 维生素E的喷雾<br>冻凝粉末PEG 6000: 小的粒度<br>(平均d50: 40μm) |            | 初始    | 通过 | 110.8                    |
|                                                        | 5℃         | 1个月之后 | 通过 | 110.4                    |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 115.5                    |
|                                                        | 30℃/75% RH | 1个月之后 | 通过 | 103.4                    |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 85.1                     |
| 含有2%w/w 维生素E的喷雾<br>冻凝粉末PEG 6000: 大的粒度<br>(平均d50: 43μm) |            | 初始    | 通过 | 95.1                     |
|                                                        | 5℃         | 1个月之后 | 通过 | 94.7                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 100.8                    |
|                                                        | 30℃/75% RH | 1个月之后 | 通过 | 91.1                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 81.1                     |
| 含有2%w/w 维生素E的喷雾<br>冻凝粉末PEG 6000: 小的粒度<br>(平均d50: 12μm) |            | 初始    | 通过 | 82.5                     |
|                                                        | 5℃         | 1个月之后 | 通过 | 85.2                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 86.9                     |
|                                                        | 30℃/75% RH | 1个月之后 | 通过 | 81.9                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 85.0                     |
| 含有5%w/w 维生素E的喷雾<br>冻凝粉末PEG 6000: 大的粒度<br>(平均d50: 40μm) |            | 初始    | 通过 | 79.2                     |
|                                                        | 5℃         | 1个月之后 | 通过 | 78.5                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 88.3                     |
|                                                        | 30℃/75% RH | 1个月之后 | 通过 | 76.0                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 66.0                     |
| 含有5%w/w 维生素E的喷雾<br>冻凝粉末PEG 6000: 小的粒度<br>(平均d50: 16μm) |            | 初始    | 通过 | 80.2                     |
|                                                        | 5℃         | 1个月之后 | 通过 | 78.6                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 73.2                     |
|                                                        | 30℃/75% RH | 1个月之后 | 通过 | 77.2                     |
|                                                        |            | 3个月之后 | 通过 | 79.3                     |

[0217] 在 5℃下, 喷雾冻凝粉末显示出可接受的稳定性。含有 1% 维生素 E 的样品似乎比具有更高维生素 E 含量的其它样品稍不稳定一些。在 30℃ /75% RH 条件下, 喷雾冻凝粉末中的维生素 E 的损失更大, 因此冷藏可能是合适的。

[0218] 基于以上数据, 可看出, 载体系统对于制备是不实用的 (使用溶剂, 需要直接预混合, 以减轻物理不稳定性 / 分层), 并且其在化学上也不稳定 (维生素 E 经分析非常快速地降低)。在本发明的含义中, 喷雾冻凝高度促进粉末系统的可靠制备, 使少量 (尤其是) 液

体例如维生素油包含到固体第二组分中,并且看起来比在载体上吸附维生素 E 更有前途。

[0219] 实施例 5

[0220] 混合物均匀性 (BU)

[0221] 粉末混合组合物 1

[0222] 盐酸他喷他朵 58.24mg

[0223] 聚环氧乙烷 WSR 303

[0224] 羟丙基甲基纤维素

[0225] 聚乙二醇 6000

[0226] 聚乙二醇 6000 和  $\alpha$  生育酚的喷雾冻凝粉末 (4.56% 的维生素 E 在喷雾冻凝粉末中) 13.16mg

[0227] 粉末的总重量 400mg

[0228] 粉末混合组合物 2

[0229] 盐酸他喷他朵 291.20mg

[0230] 聚环氧乙烷 WSR 303

[0231] 羟丙基甲基纤维素

[0232] 聚乙二醇 6000

[0233] 聚乙二醇 6000 和  $\alpha$  生育酚的喷雾冻凝粉末 (4.56% 的维生素 E 在喷雾冻凝粉末中) 15.35mg

[0234] 粉末的总重量 700mg

[0235] 对于粉末混合组合物 1 和 2, 制备 240kg 的批料。

[0236] 根据与实施例 3 中描述方法相似的方法制备喷雾冻凝粉末。如果必需, 将混合物的各单独组分破碎块 (delumped) (使用 Sweco 分离机 (20 目) 进行筛分, 或根据被动手工方法 (使用 20 目) 进行筛分), 然后称重, 并加入到 800L IBC 容器中。在 Bohle 搅拌器 (6rpm) 上混合 20 分钟之后, 打开容器, 使用取样器从容器的 10 个不同位置取样。利用 HPLC 分析, 通过测定所收集样品的活性维生素 E 含量来测定维生素 E 混合物均匀性 (BU), 并计算 % 相对标准偏差, 其是样品中维生素 E 的均匀性的量度。

[0237] 对于混合物 1, 制备 3 批 240kg 料, 第一批料的维生素 E 含量的 % 相对标准偏差是 1.5%; 第二批料是 2.3%, 第三批料是 2.9%。

[0238] 对于混合物 2, 制备 3 批 240kg 料, 第一批料的维生素 E 含量的 % 相对标准偏差是 2.9%; 第二批料是 1.8%, 第三批料是 1.7%。

[0239] 这些结果显示良好的 BU。

[0240] 实施例 6

[0241] 片剂含量均匀性 (CU)

[0242] 粉末混合组合物 3

[0243] 盐酸他喷他朵 58.24mg

[0244] 聚环氧乙烷 WSR 303

[0245] 羟丙基甲基纤维素

[0246] 聚乙二醇 6000

[0247] 聚乙二醇 6000 和  $\alpha$  生育酚的喷雾冻凝粉末 (4% 的维生素 E 在喷雾冻凝粉末中)

15. 00mg

[0248] 粉末的总重量 400mg

[0249] 粉末混合组合物 4

[0250] 盐酸他喷他朵 291.20mg

[0251] 聚环氧乙烷 WSR 303

[0252] 羟丙基甲基纤维素

[0253] 聚乙二醇 6000

[0254] 聚乙二醇 6000 和  $\alpha$  生育酚的喷雾冻凝粉末 (4% 的维生素 E 在喷雾冻凝粉末中)

17. 50mg

[0255] 粉末的总重量 700mg

[0256] 如实施例 5 所述, 制备粉末混合物 3 和 4。如下从粉末混合组合物 3 和 4 制备片剂。在同向旋转双螺杆挤出机中挤出粉末混合物; 将所得股冷却, 并切成单独的片, 将其分别压制成 400mg 的片剂 (含有 50mg 他喷他朵)、700mg 的片剂 (含有 250mg 他喷他朵)。在穿孔型浅盘涂膜机 (perforated pan film coater) 中, 用悬浮液 (由纯化水中的 20% w/w 药物涂层粉末组成) 将收集的片剂涂膜。将涂覆悬浮液施加在片芯上, 达到 3% w/w 的水平, 之后将片剂干燥, 并对批料进行取样分析。

[0257] 通过 HPLC 分析测定制备自每种混合物的 30 个片剂中的活性维生素 E 含量, 并计算 % 相对标准偏差作为片剂中维生素 E 的含量均匀性 (CU) 的量度。

[0258] 制备自混合物 3 的 400mg 片剂的 % 相对标准偏差是 4.96%, 制备自混合物 4 的 700mg 片剂的 % 相对标准偏差是 3.87%。

[0259] 这些结果显示良好的 CU。