

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99815645.0

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1287769C

[22] 申请日 1999.11.19 [21] 申请号 99815645.0

[30] 优先权

[32] 1998.11.20 [33] US [31] 60/109,202

[86] 国际申请 PCT/US1999/027436 1999.11.19

[87] 国际公布 WO2000/030616 英 2000.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.16

[73] 专利权人 斯凯伊药品加拿大公司

地址 加拿大魁北克省

[72] 发明人 I·帕里克 A·K·米斯拉

R·敦加 M·G·瓦雄

审查员 俞可嘉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其灏

权利要求书 5 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

可分散的磷脂稳定的微粒

[57] 摘要

一种包含以纳米或微米粒状固体存在的水不溶性化合物的快速分散固体干燥治疗剂型，所述粒状固体依靠至少存在一种磷脂进行表面稳定，所述粒状固体分散遍布于一种填充基质中。当所述剂型导入到含水环境中时，所述填充基质在不到 2 分钟内基本上完全溶解，由此释放出不聚集和/或不附聚状态的水不溶性粒状固体物。所述基质包括水不溶性物质或用于治疗的水不溶性或难溶于水的化合物、磷脂和任选还包括至少一种非离子、阴离子、阳离子或两亲型表面活性剂连同一种基质或填充剂，需要时还包括释放剂。所述水不溶性颗粒的容重平均粒径为 5 微米或以下。

1. 一种包含以纳米或微米粒状固体存在的水不溶性化合物的快速分散干燥的固体治疗剂型，所述粒状固体用一种或多种表面改性剂
5 进行表面稳定，所述表面改性剂的至少一种可为磷脂；其中所述粒状固体分散遍布于选自糖类、多糖、润湿剂、天然或合成聚合物、无机添加剂和纤维素基聚合物及其混合物的具有多于一种组分的填充/释放基质中；其中当所述治疗剂型导入到含水环境中时所述填充/释放基质在不到2分钟内崩解，由此释放出不聚集和/或不附聚状态的水不溶
10 性粒状固体。

2. 权利要求1的快速分散干燥的固体剂型，其中所述水不溶性粒状固体组分主要由包括用于治疗的水不溶性或难溶于水的化合物的颗粒的水不溶性物质的组合物、磷脂和任选还有至少一种非离子、阴离子、阳离子或两亲型表面活性剂组成，其中所述水不溶性颗粒的容
15 重平均粒径为5微米或以下。

3. 权利要求1的快速分散干燥的固体剂型，其中进一步含有一种pH缓冲盐。

4. 权利要求1的快速分散干燥的固体剂型，其中所述糖类或多糖为甘露糖醇、海藻糖、乳糖、蔗糖、山梨糖醇麦芽糖，或其组合。

20 5. 权利要求1的快速分散干燥的固体剂型，其中所述糖类或多糖为右旋糖、蔗糖、乳糖，或其组合。

6. 权利要求5的快速分散干燥的固体剂型，其中所述右旋糖是麦芽右旋糖。

25 7. 权利要求4的快速分散干燥的固体剂型，其中所述糖类或多糖进一步包括右旋糖。

8. 权利要求7的快速分散干燥的固体剂型，其中所述右旋糖是麦芽右旋糖。

9. 权利要求4、5、6、7或8的快速分散干燥的固体剂型，其中

进一步含有一种 pH 缓冲盐。

10. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中所述润湿剂是甘油、丙二醇或聚乙二醇。

11. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中所述天然或合成聚合物是明胶、葡聚糖、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚羟体或丙烯酸酯。

12. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中所述无机添加剂为胶态硅石或三代磷酸钙。

13. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中所述纤维素基聚合物为微晶纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素或甲基纤维素，或其混合物。

14. 权利要求 13 的快速分散干燥的固体剂型，其中进一步含有一种 pH 缓冲盐。

15. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中在含水介质中的崩解时间少于 2 分钟。

16. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中在含水介质中的崩解时间少于 60 秒。

17. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中在含水介质中的崩解时间少于 30 秒。

20 18. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中在含水介质中的崩解时间少于 10 秒。

19. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，还含有泡腾剂、粘合剂、调味品、在所述剂型外表面的聚合物涂层、着色剂或其组合。

25 20. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中固化的悬浮体被粗磨成为粉末。

21. 权利要求 2 的快速分散干燥的固体剂型，其中所述粉末在明胶包囊中。

22. 权利要求 1 的快速分散干燥的固体剂型，其中固化的悬浮体被粗磨并与一种或多种药学上可接受的赋形剂共混而成为粉末。

23.权利要求 4、5、6、7 或 8 的快速分散干燥的固体剂型，其中该剂型以包囊或片剂的形式存在。

24.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中所述填充/释放基质组分所存在的含量为 0.1-90%重量。

5 25.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中所述填充/释放基质组分所存在的含量为 0.5-50%重量。

26.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中水不溶性化合物是一种水不溶性药物，该药物选自防真菌剂、免疫抑制剂、免疫活性剂、抗病毒剂、抗癌剂、镇痛剂、消炎剂、抗生素、抗癫痫药、麻醉剂、
10 安眠药、镇静剂、抗紧张剂、神经弛缓药、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗惊厥剂、拮抗剂、神经元阻断剂、抗胆碱能药和拟胆碱药、抗毒蕈碱剂和毒蕈碱剂、肾上腺素能阻断剂和抗心律不齐药、抗高血压药、激素和营养素。

27.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中药物选自非诺贝特、
15 伊曲康唑和环孢菌素。

28.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中药物所存在的含量为 0.1-60%重量。

29.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中药物所存在的含量为 5-30%重量。

20 30.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中磷脂选自卵磷脂、大豆磷脂以及这些物质的组合。

31.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中磷脂选自氢化磷脂、部分氢化磷脂以及这些物质的组合。

32.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中磷脂选自磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、磷脂
25 酸、溶血磷脂以及这些物质的组合。

33.权利要求 1 的快速分散干燥的剂型，其中表面改性剂选自药学上可接受的非离子表面活性剂、药学上可接受的阴离子表面活性剂和药学上可接受的阳离子表面活性剂。

34.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中表面改性剂选自酪蛋白、明胶、西黄蓍胶、阿拉伯胶以及这些物质的组合。

35.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中表面改性剂选自药
5 学上可接受的聚氧乙烯脂肪醇醚、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚羧体、泊洛胺以及这些物质的组合。

36.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中表面改性剂选自聚乙二醇、鲸蜡醇、十六醇十八醇混合物、十八醇以及这些物质的组合。

37.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中表面改性剂选自月桂酸钾、硬脂酸三乙醇胺、月桂基硫酸钠、烷基聚氧乙烯硫酸盐、藻
10 酸钠、脱氧胆酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、负电荷磷脂、负电荷甘油酯、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙以及这些物质的组合。

38.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中表面改性剂选自苯扎氯铵、十六基三甲基溴化铵、月桂基二甲基苄基氯化铵以及这些物质的组合。

15 39.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中表面改性剂所存在的含量为0.5-50%重量。

40.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中表面改性剂所存在的含量为1-20%重量。

41.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中固化的悬浮体通过
20 喷雾干燥、喷涂或冷冻干燥来干燥。

42.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中微化的初级颗粒颗粒在选自声裂法、碾磨、均化、微流化、和反溶剂和溶剂沉淀的颗粒破碎方法中制备。

43.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中药学上可接受的赋
25 形剂是用于压制的制片助剂、硬明胶胶囊的助流剂、泡腾崩解剂、用于干粉吸入剂的分散剂或者这些物质的组合。

44.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中所述剂型是片剂、明胶胶囊或粉末。

45.权利要求1的快速分散干燥的剂型，其中进一步含有泡腾剂、

粘合剂、调味品、在所述剂型外表面的聚合物涂层、着色剂或者这些物质的组合。

可分散的磷脂稳定的微粒

5 发明领域

本发明涉及包含约 0.05-10 微米尺寸的水不溶性或难溶性药物颗粒的组合物，所述药物颗粒具有吸附在其表面的表面改性剂或各种试剂(其至少一种是磷脂)的组合。所述组合物包括基质形成剂(matrix-forming agent)，其以足以可冷冻干燥和随后在与含水环境接触时释放出表面涂覆的药物颗粒的量存在。小的表面涂覆颗粒有时称为微晶(在美国专利 5,091,187 和 5,091,188 号)、微粒(WO 98/07414)、毫微粒(美国专利 5,145,684 和 5,302,401 和美国专利 5,145,684 号)。

本发明还提供制备这种表面和基质形成剂上吸附了表面改性剂或各种试剂(其至少一种是磷脂)的组的水不溶性或难溶性药物颗粒的干燥组合物的方法。所述基质形成剂以足以可冷冻干燥(诸如低压冻干法)和随后在与含水环境接触时释放出表面涂覆的药物颗粒的量存在。所述方法包括将所述磷脂涂覆的颗粒与基质形成剂接触一定时间并在足以让磷脂涂覆的药物颗粒冷冻干燥的条件下进行。

20 发明背景

水不溶性化合物的不良的生物利用度长期以来一直是制药和诊断业的一个问题。虽然认为具有大于 1%(w/v)的水溶解性的化合物就不会出现溶出度相关的生物利用度和吸收的问题，但是，许多新化学品展现出比该值低得多的水溶解性(参见 Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, 第一卷, 13 页, H. Lieberman 编, Marcel Dekker, Inc, 1980)。由于不良的水溶性，许多高度有用的化合物不能得到有效开发或以其它不符合需要的方式配制。许多这种化合物在水介质中不稳定，一些需要在油中溶解。使得其剂型经常以时令人不愉快的摄

入形式或甚至是使用起来痛苦的非经肠方式给药。这可导致不良的病人顺应性以及潜在的由于不必要的医治处理带来的总治疗费用的上升。所以需要开发这些水不溶性化合物的可以最简单的可能形式给药的剂型：快速分散的固体剂型。

5 制备快速分散的固体剂型药物已有许多方法。解决该问题的传统方法包括使用混合技术和/或制粒技术将生物活性成分分散于药学上可接受的赋形剂中。可使用具体为本领域人们所熟悉的功能赋形剂来辅助释放出药物，例如美国专利 5,178,878 中所述的泡腾崩解剂。

10 正如美国专利 4,371,516、4,758,598、5,272,137 中的所述，冷冻干燥技术先前一直作为一种改善固体剂型的崩解从而释放药物的方法使用。另外，喷雾干燥技术一直以如同美国专利 5,776,491 的类似目的使用，所述专利描述了聚合物组分、加溶组分和填充剂(bulking agent)作为在喷雾干燥中的基质形成组分的用途。这种颗粒基质在导入到含水环境时快速崩解释放出药物。虽然这些方法产生快速释放药物的剂型，但是它们具有许多缺点，水不溶性或难溶于水的药物尤其如此。在这种情况下，水不溶性化合物的悬浮液可能在完成冷冻干燥或喷雾干燥处理前沉降而导致颗粒聚集和潜在不均匀的干燥剂型。另外，当用作基质形成剂时以葡聚糖为代表的多糖大分子与重新溶解的(reconstituted)冷冻干燥的脂质体的悬浮液的聚集倾向有关

15 (Miyajima, 1997)。所以，糖类基质形成剂的适当选择和使用难以确定，我们相信这与所考虑的水不溶性颗粒的表面物理化学性质有关。

20 另外，水不溶性化合物的悬浮液由于奥氏催熟法而产生不想要的颗粒尺寸生长。为了缩短这个过程，这些悬浮在水环境中的微粒化材料的稳定可使用本领域技术人员熟知的各种药学上可接受的赋形剂的组合物来获得。这种方法可参见例如共同授权的美国专利

25 5,631,023 和 5,302,401 号和 EP0193208。

 例如美国专利 5,631,023 公开了使用最大为 0.05%(重量)的黄原胶作为悬浮和絮凝剂与明胶(分散水不溶性药物颗粒)制备快速溶解片

剂(10 秒钟)的方法。甘露糖醇被用作优选的抗冻剂。将所述悬浮液在模中冷冻干燥而形成固体剂型。

在美国专利 5,302,401 中, 描述了在低压冻干时降低粒径生长的方法。其公开了含有具有吸附在表面的表面改性剂的颗粒与抗冻剂的组合物, 抗冻剂存在的量足以形成毫微粒-抗冻剂组合物。一种优选的表面改性剂是聚乙烯基吡咯烷酮, 优选的抗冻剂是碳水化合物如蔗糖。还公开了制备具有吸附在表面的表面改性剂以及相伴的抗冻剂的颗粒的方法。该专利具体以 5%Danazol 与 1.5%PVP 和蔗糖(2%)或甘露糖醇(2%)作为抗冻剂。这样虽然各种抗冻剂均适用并且足以在低压冻干时起到保护活性剂的作用, 但是得到的固体产物常常难以在水介质中重新分散。

EP0193208 描述了低压冻干试剂涂覆的胶乳颗粒而可在没有聚集的情况下重新溶解(reconstitution)的方法, 并且讨论了混入两性离子缓冲剂诸如氨基酸、稳定剂诸如 PVP 或牛血清清蛋白(bovine albumin)和抗冻剂诸如 Dextran T10 或其它多糖的需要。

本发明简述

本发明涉及通过具体选择为恢复初级颗粒所需的赋形剂和方法改善微化颗粒的分散性。该方法的本质是产生水不溶性或难溶于水的化合物的微粒和亚微粒的稳定水悬浮液的能力。在本发明的实施中所需的这些颗粒可按照美国专利 5,091,187 和 5,091,188 以及 WO98/07414 公开的方法制备, 这些专利的公开通过引用并入本文。简要地说, 水不溶性或难溶于水的化合物在表面改性剂或各种试剂(其至少一种为吸附在所述颗粒表面的磷脂)的组合物存在下分散在水介质中。当前述悬浮液使用本领域人们熟悉的各种方法处理施加应力时发生颗粒破碎, 所述方法包括但不限于声裂法、碾磨、均化、微流化、和反溶剂和溶剂沉淀。这样制备的颗粒称为微粒, 在此将其定义为具有从纳米到微米的标称直径的不规则、非球形或球形的

固体颗粒，在其上面吸附了至少一种表面改性剂并且其中一种为磷脂。

根据本发明，这样制备的微粒悬浮液与表面改性剂和/或基质形成剂进一步混合，所述试剂的量足以容许进行冷冻干燥和随后在水环境接触时释放出表面涂覆的药物颗粒。这些组分的选择用于最大程度地降低微粒在干燥时集聚的倾向。由于这种聚集体具有非常高的表面积而使接触的程度达到使颗粒相互作用形成不可逆晶格，因而这种聚集体极难重新分散。

为了最大程度增加表面积、生物利用度和溶出度，在药剂开发中通常需要具有小粒径的药物。在上述方法中适合的介质形成剂的导入用于在冷冻干燥处理时和在通过抑制任何颗粒附聚或颗粒生长的倾向得到的冷冻干燥产物中稳定磷脂涂覆的药物颗粒。

本发明的描述

本发明提供用于水不溶性化合物的快速崩解固体剂型，其释放出用一种或多种表面改性剂(包括但不限于磷脂)稳定的初级粒子。一些优选的水不溶性药物的例子包括防真菌剂、免疫抑制剂和免疫活性剂、抗病毒剂、抗癌剂、镇痛剂和消炎剂、抗生素、抗癫痫药、麻醉剂、安眠药、镇静剂、抗紧张剂、神经弛缓药、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗惊厥剂、拮抗剂、神经元阻断剂、抗胆碱能药和拟胆碱药、抗毒蕈碱剂和毒蕈碱剂、肾上腺素能阻断剂和抗心律不齐药(antarrhythmics)、抗高血压药、激素和营养素。这些药物的详细说明可参见1990年Mack Publishing Co., PA 18版的Remington's Pharmaceutical Sciences。在水悬浮液中所述水不溶性成分的浓度可为0.1-60%(重量)，优选为5-30%(重量)。

首先将水不溶性化合物在一种或多种表面稳定剂的存在下制备成水悬浮液，其中至少一种表面稳定剂是磷脂。所述磷脂可以是天然磷脂或合成磷脂，包括但不限于磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷

脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、磷脂酸、溶血磷脂、卵磷脂或大豆磷脂或其组合。所述磷脂可以成盐、脱盐、氢化或部分氢化或可以是天然、半合成或合成的。在水悬浮液中磷脂成分的浓度可在 0.1-90%(重量)、优选 0.5-50%(重量)和更优选 1-20%(重量)范围内。

一些适用的第二和附加表面改性剂的例子包括：(a) 天然表面活性剂诸如酪蛋白、明胶、天然磷脂、西黄蓍胶、蜡、微囊树脂(enteric resins)、石蜡、阿拉伯胶、明胶和胆固醇，(b) 非离子表面活性剂诸如聚氧乙烯脂肪醇醚、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、脱水山梨醇酯、甘油单硬脂酸酯、聚乙二醇、鲸蜡醇、十六醇十八醇混合物、十八醇、聚羟体、polaxamines、甲基纤维素、羟基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、非结晶纤维素和合成磷脂；(c) 阴离子表面活性剂诸如月桂酸钾、硬脂酸三乙醇胺、月桂基硫酸钠、烷基聚氧乙烯硫酸盐、藻酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、负电荷磷脂(磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酸和它们的盐)、和负电荷甘油酯、羧甲基纤维素钠和羧甲基纤维素钙；(d) 阳离子表面活性剂诸如季铵化合物、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、十六基三甲基溴化铵和月桂基二甲基苄基氯化铵；(e) 胶态粘土诸如膨润土和 V 字胶。这些表面活性剂的详细说明可参见 1990 年 Mack Publishing Co., PA 18 版的 Remington's Pharmaceutical Sciences 和 1986 年 Lachman 等人的 Theory and Practice of Industrial Pharmacy。在水悬浮液中附加表面活性剂的浓度为 0.1-90%(重量)、优选 0.5-50%(重量)并更优选 1-20%(重量)。这些表面活性剂根据表面活性剂的性质、浓度和数目可在配料初加入或在冷冻干燥前的后处理加入或结合两种情况加入。

得到的粗分散体基本上易于使用包括剪切、挤压、搅拌和/或空化的传统的混合方法将表面活性剂分散于整个水介质中。对本发明公开来说，所述粗分散体被称为预混合物。

然后将所述预混合物进行促使颗粒粉碎的处理, 所述处理包括但不仅限于声裂法、碾磨、均化、微流化和反溶剂和溶剂沉淀。磨碎时间可不同并且取决于药物的物理化学性质、表面活性剂的物理化学性质和所选的磨碎方法。例如, 可使用以使用设备如 APV Gaulin E15, Avestin C50 或 MFIC 微流化器 M110EH 为代表的高压均化方法。在该方法中, 在没有显著牺牲药物和/或表面活性剂稳定性的压力和温度下, 预混合物中的颗粒尺寸得到了降低。适合的处理压力为约 2000-30,000 psi, 优选约 5,000-20,000 psi, 更优选约 10,000-18,000 psi, 适合的操作温度为约 2-65℃, 更优选 10-45℃。处理的流体循环通过均化室, 在这种方式下以确保整个流体掺和物分散均化而得到微米或亚微米颗粒的均匀悬浮液。使用基于激光衍射的仪器 Malvern Mastersizer Microplus 测得所得到的悬浮治疗剂的平均容重粒径为 0.05-10 微米, 优选为 0.2-5 微米。

然后将得到的通过一种或多种表面改性剂稳定的微粒的均匀悬浮液与基质形成填充剂和/或释放剂(干燥或水溶液形式)混合并然后干燥。所述填充剂或基质形成剂提供了药物颗粒包埋或保留在其中的物质。释放剂有助于与水介质接触时基质的崩解。选择填充剂/释放剂以便形成载体基质, 其干燥后形成可快速分散的片剂, 在水介质中重新溶解时释放出原级颗粒。基质形成剂/释放剂的例子包括(a) 糖类和多糖诸如甘露糖醇、海藻糖、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、麦芽糖; (b) 润湿剂诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇; (c) 天然或合成聚合物诸如明胶、葡聚糖、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚羟体、丙烯酸酯; (d) 无机添加剂诸如胶态硅石、三代磷酸钙和; (e) 纤维素基聚合物诸如微晶纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素。基质形成剂可在产生治疗剂的微化颗粒(配制)前加入或在冷冻干燥前的微粒均匀悬浮液形成前加入。在水悬浮液中基质形成剂的浓度可在 0.1-90%(重量)、优选 0.5-50%(重量)并更优选在 1-20%(重量)之间变化。

所制备的水悬浮液可使用本领域人们熟悉的几种方法干燥。喷

雾干燥、喷涂和冷冻干燥是最常用的方法。表 1 中引用的例子均使用冷冻干燥作为干燥方法，但并无意只限于使用冷冻干燥法。优选的冷冻干燥法涉及减压下从水悬浮液介质升华掉冷冻水的低压冻干法。这种悬浮液的低压冻干可在适合的容器诸如玻璃瓶、敞口盘、单位剂型模(unit dosage form molds)中进行或者原位喷雾在载体上。5 低压冻干处理的一个例子是将所制备的含基质形成剂的微粒悬浮液分布于不锈钢托盘上，而所述托盘置于在压力分级的密封室中温度保持在 5℃ 的预平衡架上。然后将制备的悬浮液以 5 到 50℃/分钟的速率降温直到所有悬浮液介质完全固化。由于不同界面(架-托盘-液体)之间的能耗，这种方法只使用中等温度梯度。一般情况下，通常在-50℃ 下冷冻 1 厘米的稀水悬浮液的时间为 40-90 分钟。10 低压冻干室外的冷冻也可如下进行：(a) 在冷却的板上冷冻，例如在盘上冷冻或者在冷却转鼓上以小颗粒的形式冷冻，(b) 滴加于液氮或一些其它的冷却液体中，(c) 与液体 CO₂ 或液氮共喷雾，或(d)用循环冷空气冷冻。

15 对于进行连续冷冻干燥需要单独冷却。通过将溶液滴加到液氮中产生小颗粒的设备商品如 Cryopel® process (Buchmuller and Weyermanns, 1990)。如果产物需要在无菌条件下处理(如在制备可注射的干燥制剂的情况)，在冻干室内直接冷冻是有益的。

20 将这样获得的固化制备的悬浮液在这种温度下保持 2 小时的时间以确保全部结晶完全。在室内的压力降低到约 5 mm Hg、并优选约 0.1 mm Hg 的压力。冷冻水的升华通过将低压冻干器的架温度提高到约-30 到-10℃ 并将材料在该温度下保持约 20 小时直到完成初步干燥阶段来达到。干燥时间取决于许多因素，其中一些因素相当恒定并且大致为如冰的升华热、冷冻悬浮液的导热性和传质系数。其它因素如室内的温度和压力则可有大的差异。可进一步提高架的温25 度将来进行按照样品的组成所必需的第二步干燥。

当室的条件回到周围条件时，从低压冷冻循环收获材料。所收

获的干燥材料可通过粗磨操作来便于处理或进一步与其它赋形剂的共混，而这种处理或共混是得到所需固体剂型所必需的。所述赋形剂可包括用于压制的制片助剂、硬明胶胶囊的助流剂和用于干粉吸入剂的分散剂。

5 用于本发明的基质形成剂必须在与含水环境接触时能溶解或分散并释出磷脂涂覆的治疗剂颗粒。一旦重新溶解生，产物变成具有与预干燥悬浮液相同分散程度的悬浮体，优选聚集的初级颗粒不多于20%(重量)并更优选不多于10%(重量)，理想下少于1%(重量)(通过本领域人们熟悉的粒度分析和显微方法来揭示)。令人惊异的是，
10 按照本发明制备的冷冻干燥悬浮液可在延长的时间下存贮(甚至在高温和高湿下)，而在重新溶解时不会有这种再分散性性能的损失并因此基本没有颗粒聚集。按照此中的实施例6-10的组成制备的冷冻干燥悬浮液可在室温下存贮至少60天，表明可与药剂适用期一致的时间内长期存贮。

15 将按照本发明制备的固体剂型材料定义为拥有快速分散的性能。这种性能等同于源于本发明的冷冻干燥饼在置于含水介质中(相当于药剂给药于体内系统的情况)完成崩解所需的时间。崩解时间可通过体外试验如观察在37℃水中的崩解时间来测量。将药剂材料浸没于水中，没有强加的搅拌，记录所观察到的材料基本分散所需的时间。
20 在本文中定义的“快速”是指崩解时间少于2分钟，优选少于30秒钟并最优选少于10秒钟。

 活性成分的溶出速度或释放速率也可受到药剂性能和微粒组成的影响，从而使药剂成为快释(5-60秒钟)、中释(15分钟崩解大约75%)或缓释。

25 在某些情况下，目视显微观察或扫描电子显微照片可能显示有颗粒聚集体的存在，但是这些颗粒是小粒径颗粒并且包括初始预冷冻干燥悬浮液颗粒的聚集体。这些聚集体易于被低水平能量如短时间的声裂法或物理搅拌分散并因此显示了本发明的关键特征，即防

止粒径的增长和不可逆聚集和/或附聚。

实施例

5 通过表 1 所归纳的实施例举例说明了本发明的快速分散的固体药剂。在该表中所示的组成均以干燥产物的重量百分数计。应理解可在均化步骤或干燥步骤前将填充剂加入悬浮体中。

表 1. 组成(%(重量))和固体剂型实施例的属性

制剂 编号	磷脂		附加表面活性剂			活性成分				填充剂				性质		
	E80	P100 H	Myrj 52	PVP 17	NaD eox	吐温 80	CyA	ITR	FEN	类型	量	类型	量	崩解 时间 (sec)	低压冻干 前粒径 (微米)	低压冻干 后粒径(微 米)
1	-	-	-	-	-	-	33	-	-	LAC	67	-	-	5	10.6	13.3
2	-	-	-	-	-	-	62.5	-	-	PVP17	37.5	-	-	5	10.2	17.4
3	-	-	4.6	-	1.1	-	23	-	-	MAN	5.5	LAC	46	60	0.66	48.9
4	23.1	-	-	-	-	-	-	-	76.9	-	-	-	-	>2 min	0.91	85.50
5	-	5.6	-	-	-	5.6	-	-	27.8	MAN	61.0	-	-	10	0.97	6.73
6	9.1	-	-	-	-	-	-	-	33.3	SUC	45.5	SOR	15.1	5	0.97	0.98
7	11.1	-	-	-	-	-	-	27.8	-	TRE	33.3	LAC	27.8	5	1.15	1.15
8	15.4	-	-	-	-	-	-	38.4	-	TRE	46.2	-	-	5	1.15	1.12
9	-	8.4	4.2	-	1.0	-	21.1	-	-	MAN	23.2	LAC	42.1	15	0.92	1.33
10	-	11.9	6.0	17.9	1.5	-	29.9	-	-	MAN	32.8	-	-	5	0.91	1.08

符号和注释:

CyA = 环孢菌素; E80 = 脂质体 E80; FEN = 非诺贝特; ITR = 伊曲康唑; MAN = 甘露糖醇; NaDeox = 脱氧胆酸钠; P100H = Phospholipon 100H; PVP17 = 聚乙烯吡咯烷酮; SOR = 山梨糖醇; SUC = 蔗糖; TRE = 海藻糖

上表所示的制剂 1 和 2 说明从这些组成合物获得可重新溶解的颗粒, 表明颗粒的较大尺寸(约 10 微米)很少带来聚集方面的问题。这些较大的颗粒易于通过传统的颗粒破碎技术获得。但是, 为了明显影响生物利用度, 需要尺寸上小一数量级的颗粒。这些颗粒使用
5 美国专利 5,091,187 号和 5,091,188 号所描述的生产微晶的方法、WO 98/07414 号所描述的生产微粒的方法和美国专利 5,145,684、5,302,401 和 5,145,684 号所描述的生产毫微晶体的方法来获得。为了恢复初始的悬浮体颗粒, 源于这些组合物的颗粒需要具体选择赋形剂和操作条件。实施例 3 到 5 说明当如美国专利 5,302,401 中所述的那样使用
10 常规的冷冻干燥抗冻剂诸如乳糖或 PVP17 时某些微粒组合物并不适当地重新溶解。对于这些实施例来说, 形成了包括黏附的初级颗粒的大聚集体。

实施例 6 到 10 说明初始悬浮体颗粒在干燥粉末重新溶解时容易快速地恢复而无需额外搅拌。这些实施例需要小心选择也可用作抗
15 冻剂以及润湿剂的填充剂, 诸如制剂 8 中的海藻糖和制剂 10 中的甘露糖醇。

或者, 当单种基质形成填充剂并不适合时(如在蔗糖的情况下), 所述组合物可包括选自药学上可接受的试剂诸如蔗糖、海藻糖、甘露糖醇、山梨糖醇或乳糖的填充剂的混合物。实施例制剂 6、7 和 9
20 中说明了这种类型的组合物。在图 6 和 7 各自显示了非诺贝特制剂 6 在低压冻干/重新溶解步骤前后的容重粒径分布轮廓。该实施例证明在低压冻干和重新溶解后粒径分布没有变化的理想方案。

无意提出任何具体理论解释, 可猜测填充剂混合物的组分可同时用于抑制由于包括抗冻、润湿剂作用、可分散性和其它的一种或
25 多种机制而在低压冻干/重新溶解时的粒径增加。

当试图在干燥剂型 (其包括作为表面稳定剂之一的磷脂)的重新溶解后恢复未聚集的颗粒悬浮体时, 这些标准是非常重要的考虑因素。

除了上面提及的实施例组合物外，本发明的制剂可另外包括适量的 pH 缓冲盐和 pH 调节剂诸如氢氧化钠和/或药学可接受的酸。磷脂化学领域技术人员熟知在低于 4 和高于 10 的 pH 下磷脂分子出现普遍的水解。所以，在均化前通常调节悬浮体的 pH 到该范围内。如果需要，可在干燥步骤前调节 pH。

虽然已结合目前认为最实用和优选的实施方案描述了本发明和实施例，但是应该理解本发明并不限于所公开的实施方案，相反，本发明将覆盖在下面权利要求书的宗旨和范围内的各种修改和等同方案。