



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109414409 A

(43)申请公布日 2019.03.01

(21)申请号 201780041970.8

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2017.07.06

代理人 张宇腾 周齐宏

(30)优先权数据

1611920.8 2016.07.08 GB

(51)Int.Cl.

A61K 9/16(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/201(2006.01)

2019.01.04

A61K 31/202(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/066983 2017.07.06

A61K 36/48(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/015175 EN 2018.01.25

(71)申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 C.冯科斯万特 R.博尔德斯

S.P.M.耶尔姆约纳松

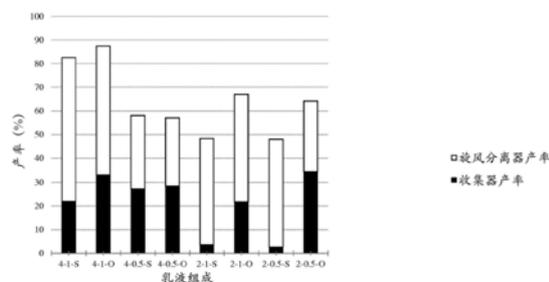
权利要求书2页 说明书22页 附图5页

(54)发明名称

药物组合物

(57)摘要

本申请涉及固体药物组合物和含有这些固体药物组合物的固体剂型,这些固体药物组合物和固体剂型包含油作为它们的活性药物成分。描述了这些组合物的制备方法及其用途。



具有不同组成的八个批次的喷雾干燥过程的产率。

1. 一种固体药物组合物,其包含
  - i) 包含分散在固体基质中的活性药物成分的粉末,该活性药物成分在至少15°C与35°C之间以油的形式存在,所述固体基质包含纤维素纳米晶体、至少一种纤维素衍生物、任选地药学上可接受的多价金属阳离子的盐;和
    - ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。
2. 一种固体药物组合物,其包含
  - i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含至少一种纤维素衍生物、水、纤维素纳米晶体、在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分,并且任选地含有药学上可接受的多价金属阳离子的盐;和
    - ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。
3. 一种固体药物组合物,其包含
  - i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,该乳液由步骤a至d形成:
    - a) 将至少一种纤维素衍生物溶解在水中;
    - b) 将纤维素纳米晶体分散在所得溶液中;
    - c) 任选地添加药学上可接受的多价金属阳离子的盐;
    - d) 添加在至少15°C与35°C之间为油的活性药物成分;和
    - e) 对所得混合物进行乳化;以及
      - ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中该纤维素衍生物选自HPMC、HEC、CMC和EHEC或任何这些物质的混合物。
5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其中该纤维素衍生物是HPMC。
6. 根据任一项前述权利要求所述的药物组合物,其中该药学上可接受的多价金属阳离子的盐是可溶性的药学上可接受的钙盐。
7. 根据任一项前述权利要求所述的药物组合物,其中该药学上可接受的多价金属阳离子的盐是氯化钙。
8. 根据任一项前述权利要求所述的药物组合物,其中该活性成分包含至少一种多不饱和脂肪酸。
9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中该活性成分包含至少一种 $\omega$ -3多不饱和酸。
10. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中该活性成分包含EPA和/或DHA。
11. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中该活性成分包含大豆油或油酸。
12. 根据任一项前述权利要求所述的药物组合物,其中该粉末包含约70wt%至约90wt%的该活性成分。
13. 根据任一项前述权利要求所述的药物组合物,其中这些赋形剂包含比率为2:1的甘露糖醇和微晶纤维素。
14. 一种固体剂型,包含如权利要求1至13中任一项所述的组合物。
15. 根据权利要求14所述的固体剂型,该固体剂型是片剂。
16. 根据权利要求14或权利要求15所述的固体剂型,该固体剂含有20wt%至60wt%的该活性成分。

17. 如权利要求2或权利要求3所述的组合物,其中该药学上可接受的多价金属阳离子的盐在该乳液中以2mM至5mM的浓度存在。

18. 如权利要求1至13中任一项所述的组合物,其中该纤维素衍生物在该乳液中以2wt%至4wt%的浓度存在。

19. 如权利要求1至13中任一项所述的组合物,其中这些纤维素纳米晶体在该乳液中以0.5wt%至1wt%的浓度存在。

## 药物组合物

[0001] 本申请涉及固体药物组合物和含有这些固体药物组合物的固体剂型,这些固体药物组合物和固体剂型包含油作为它们的活性药物成分。描述了这些组合物的制备方法及其用途。

[0002] 用于制备在室温下(例如在15°C与35°C之间)为油的活性成分的药物制剂的选项受到严格限制。例如,为多种临床适应症而开发的富含多不饱和脂肪酸(PUFA)例如 $\omega$ -3PUFA的药物组合物通常以充油明胶胶囊的形式提供。这些胶囊的尺寸可能非常大,因为剂量可能很大(例如,治疗高甘油三酯血症而需要多达4粒1g的胶囊)。 $\omega$ -3PUFA也可以方便地制备成组合产品的一部分,特别是用于治疗患者可能需要许多不同药物的心血管病症。然而,在明胶胶囊中提供PUFA限制了可用于配制固定剂量组合的方法的数量。

[0003] 将方便地制备含有活性成分的片剂剂型,这些活性成分作为唯一活性成分存在、与其他药物活性剂组合或可能充当另一种活性成分的载体的油,例如 $\omega$ -3PUFA。

[0004] 乳液是两种不混溶液体的体系,其中一种液体通过添加乳化剂而分散在另一种液体中。乳液可以是油分散在连续水相中的水包油(o/w)乳液,或相反地是油为连续相的油包水乳液。乳化剂通常是表面活性分子,但颗粒也可用作乳化剂以产生稳定的乳液。皮克林(Pickering)水包油乳液与其他水包油乳液的区别在于在油-水界面处存在固体颗粒。

[0005] 已经描述了皮克林乳液,其中固体颗粒由与水溶性聚合物如纤维素衍生物(例如羟丙基甲基纤维素(HPMC))结合的纤维素纳米晶体构成。

[0006] Cranston等人(ACS Sustainable Chem Eng[美国化学学会可持续化学和工程],2015,3,1023-1031)描述了水溶性聚合物和纤维素纳米晶体(CNC)对乳液和乳液凝胶的协同稳定。Cranston等人(ACS Macro Lett[美国化学学会高分子期刊],2016,5,185-189)描述了含有单宁酸的干燥且可再分散的纤维素纳米晶体皮克林乳液。

[0007] 令人惊讶的是,我们发现由CNC稳定的脂肪酸油相与例如一种或多种聚合纤维素衍生物的水溶性聚合物制成的皮克林乳液可以被喷雾干燥成稳定的粉末,其中CNC和一种或多种纤维素衍生物形成油在其中保持分散的固体基质。所得粉末可以被包封或提供在小袋中或以颗粒剂的形式提供,但令人惊讶的是,所得粉末可以被替代性地压成片剂剂型,而在压片过程中油未显著地逸出或损失。这可潜在地提供对患者友好的油(例如 $\omega$ -3 PUFA)片剂,以及通过如下方式形成与其他活性成分的固定剂量组合:将组合物在压片之前进行混合或用含有第二活性成分的包衣液对经压片的含油片剂进行喷雾包衣。有利地,喷雾干燥的粉末在水中分散重新形成液滴尺寸与其原始尺寸类似的乳液,这表明喷雾干燥过程没有引起体系的显著变化。此外,经压片的粉末的再分散似乎也不会引起体系的显著变化。

[0008] 因此,在第一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0009] i) 包含分散在固体基质中的活性药物成分的粉末,该活性药物成分在至少15°C与35°C之间以油的形式存在,所述固体基质包含纤维素纳米晶体和至少一种纤维素衍生物;  
和

[0010] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0011] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0012] i) 包含分散在固体基质中的活性药物成分的粉末,该活性药物成分在至少15°C与35°C之间以油的形式存在,所述固体基质包含纤维素纳米晶体、至少一种纤维素衍生物以及药学上可接受的多价金属阳离子的盐;和

[0013] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0014] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0015] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含至少一种纤维素衍生物、水、纤维素纳米晶体、药学上可接受的多价金属阳离子的盐以及在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分;和

[0016] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0017] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0018] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,该乳液由步骤a至e形成:

[0019] a) 将至少一种纤维素衍生物溶解在水中;

[0020] b) 将纤维素纳米晶体分散在所得溶液中;

[0021] c) 任选地添加药学上可接受的多价金属阳离子的盐;

[0022] d) 添加在至少15°C与35°C之间为油的活性药物成分;

[0023] 以及

[0024] e) 对所得混合物进行乳化;和

[0025] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0026] 合适地,药学上可接受的多价金属阳离子的盐是可溶性的药学上可接受的钙盐,例如氯化钙。

[0027] 合适地,纤维素衍生物选自HPMC(羟丙基甲基纤维素)、CMC(羧甲基纤维素)、EHEC(乙基羟乙基纤维素)和HEC(羟乙基纤维素)例如HPMC、或任何这些物质的混合物。

[0028] 合适地,活性成分包含至少一种多不饱和脂肪酸,例如至少一种 $\omega$ -3多不饱和酸,例如至少EPA和/或DHA,例如呈游离脂肪酸形式。合适的活性成分还包括大豆油或油酸。

[0029] 合适地,喷雾干燥的粉末包含约70wt%至约90wt%的活性成分。

[0030] 合适地,稀释剂或载体包含比率为2:1的甘露糖醇和微晶纤维素。

[0031] 合适地,使用粉末和稀释剂或载体的混合物来制备固体剂型,例如片剂、小袋、颗粒剂或胶囊,例如含有20wt%至60wt%活性成分的片剂。

[0032] 合适地,氯化钙在乳液中以2mM至5mM的浓度存在。

[0033] 合适地,一种或多种纤维素衍生物在乳液中以2wt%至4wt%的浓度存在。

[0034] 合适地,纤维素纳米晶体在乳液中以0.5wt%至1wt%的浓度存在。

## 附图说明

[0035] 图1:具有不同组成的八个批次的喷雾干燥过程的产率(%)

[0036] 图2. 经压片的喷雾干燥的乳液:赋形剂的硬度与冲头间隔的关系

[0037] 图3. 经压片的喷雾干燥的乳液:赋形剂的相对厚度增加

[0038] 图4. 再分散片剂的粒度分布。

[0039] 图5:在压片机模拟器上进行压片实验期间使用的冲压曲线。

[0040] 形成乳液

[0041] 聚合纤维素衍生物

[0042] 通常,根据本披露内容,通过首先将至少一种聚合纤维素衍生物(在本文中称为“纤维素衍生物”,例如HPMC)溶解在水中来形成合适的乳液。应当理解,所谓“水”是指基本上含水的体系,该体系中可存在非常少量的杂质(例如其他水混溶性溶剂)。

[0043] 在一些替代性方面,可以使用替代性水溶性聚合物来代替聚合纤维素衍生物。合适的替代性水溶性聚合物包括合成聚合物以及源自天然材料的聚合物。合适的替代性水溶性聚合物的一个实例是聚乙烯醇(PVA)。这些替代性聚合物的合适性质可以是下面针对纤维素衍生物所描述的那些。

[0044] 可以合适地使用各种纤维素衍生物,例如HPMC、EHEC、CMC和HEC、或任何这些物质的混合物,然而HPMC和EHEC具有较高的表面活性(较低的表面张力),这被认为有助于乳化过程。

[0045] 合适地,聚合纤维素衍生物在水中的表面张力小于60,例如小于55mN/m。

[0046] 聚合纤维素衍生物溶液(在水中)的表面张力的示例性值如下所示(纯水具有约72mN/m的表面张力):

	聚合物	表面张力 (mN/m)
	0.3% CMC	68.3 ± 0.1
[0047]	0.3% HEC	63.5 ± 0.1
	0.3% EHEC	50.3 ± 0.1
	0.3% HPMC	47.3 ± 0.3

[0048] HPMC可能是另外有利的,因为它在较低粘度等级下可用;较低的粘度可用于抵消CNC的增粘效果。应当理解,如果混合物太粘稠,则不能被有效地乳化和/或喷雾干燥。

[0049] 如实例中所述,使用适当足够的聚合纤维素衍生物,使得对于含有约20wt%油的乳液而言,最终乳液含有在2wt%与4wt%之间的聚合纤维素衍生物。应当理解,一些粘稠聚合物需要稀释以形成有效的乳液。在这种情况下,可以方便地使用约10wt%的油和2wt%的聚合纤维素衍生物。

[0050] 纤维素纳米晶体

[0051] 然后将纤维素纳米晶体(CNC)在水中的悬浮液添加到聚合物溶液中。

[0052] 通常通过对纤维素进行酸提取来分离CNC,在此过程中纤维素链的无序无定形区域被差异化地溶解,从而在居间区域后面留下通常为几纳米宽且最多达数百纳米长的结晶材料。对于从微晶纤维素(MCC)分离的CNC,长度和宽度的范围分别是35nm至265nm和3nm至48nm,而例如从棉中分离的晶体具有70nm至300nm的长度和5nm至15nm的宽度。可以借助于原子力显微镜法(AFM)来测量CNC纤维的长度。

[0053] 这种纳米晶体可从例如赛鲁弗斯公司(CelluForce)商购获得,赛鲁弗斯公司销售源自从木材获得的纤维素的CelluForce NCC™。这些CNC具有150nm的标称平均长度和7.5nm的标称平均直径。

[0054] 如实例中所述,添加适当足够的CNC,使乳液含有0.5wt%至1wt%的CNC。

[0055] 多价金属离子盐

[0056] 任选地,添加药学上可接受的含有多价金属阳离子的盐。

- [0057] 在一个方面,添加药学上可接受的含有多价金属阳离子的盐。
- [0058] 在另一方面,不添加药学上可接受的含有多价金属阳离子的盐。
- [0059] 在本文上下文中,术语“药学上可接受的盐”是指该盐应通常被视为(例如,被授权批准新药的监管机构如美国食品和药物管理局视为)可以本文披露的组合物中要使用的量而安全地用于人类药物中。这可能会限制例如可以使用的金属。
- [0060] 金属盐应当由金属阳离子形成,该金属阳离子的化合价 $>1$ ,即是“多价的”。
- [0061] 适用于盐的金属包括但不限于钙和镁。
- [0062] 所选择的金属盐也必须是充分可溶的,使得该金属盐可被溶解而在乳液中产生约2至5mM的浓度。
- [0063] 这些金属盐的合适实例包括氯化钙,如实例中所示。
- [0064] 盐可以作为水溶液添加,例如氯化钙可以作为0.1M水溶液添加。
- [0065] 氯化钙的添加会增加乳液的粘度,氯化钙使CNC预絮凝并在配制后提供具有连接结构的乳液液滴。这在喷雾干燥之前提供了乳液的均质性和稳定性。在乳液中可适当地使用至少1mM、例如1至2mM、例如约2mM的钙离子、例如2mM至5mM的钙离子。
- [0066] 活性药物成分(API)
- [0067] 然后将API作为油相添加到含有其他成分的水相之上。理论上,本文所述的方法可以应用于任何在室温下(例如在15°C与35°C之间)为油的API。油相API的具体实例是富含通常源自天然来源的多不饱和脂肪酸(PUFA)的那些。
- [0068] 本文的实例包括大豆油(该大豆油富含甘油三酯形式的PUFA,特别是亚油酸( $\omega-6$ )和油酸( $\omega-9$ ))和油酸。
- [0069] 合适地,乳液含有约20wt%、例如19.5wt%至20.5wt%、例如19wt%至21wt%、例如18wt%至22wt%、例如15wt%至25wt%的油。在其他实施例中,合适地,乳液含有约10%的油,或甚至约5%的油,特别是在如本文所讨论的需要更稀的乳液来降低粘度的情况下。
- [0070] 富含 $\omega-3$ 的油(通常源自鱼类)已被认为是多种适应症的潜在治疗物,但目前被批准用于治疗高甘油三酯血症。实例包括Lovaza™(呈乙酯形式的PUFA混合物,特别是 $\omega-3$ PUFA二十碳五烯酸(EPA;20:5 n-3)和二十二碳六烯酸(DHA;22:6 n-3)的混合物)、Vascepa™(呈乙酯形式的纯化EPA)和Epanova™(呈游离脂肪酸形式的PUFA混合物,其中最富含EPA、DHA和二十二碳五烯酸(DPA,22:5 n-3))。
- [0071] 合适的API是富含PUFA,特别是富含 $\omega-3$ 和/或 $\omega-6$ 脂肪酸的油。在一个方面,API是富含 $\omega-3$ 的油,例如源自鱼油的油。在一个实施例中,API是富含EPA和/或DHA的油。
- [0072] 在一个方面,API是含有呈乙酯形式的PUFA的油。在该方面的一个实施例中,API是Lovaza™中的油。在该方面的另一个实施例中,API是Vascepa™中的油。
- [0073] 另一方面,这些油含有呈游离脂肪酸形式的PUFA。在该方面的一个实施例中,API是Epanova™中的油(USAN  $\omega-3$ 羧酸)。Epanova™中使用的油组合物在美国专利US9050309和相关专利/申请中有描述和举例说明,参见例如WO2013/103902的表10。当在实例中提及 $\omega-3$ 羧酸时,应被理解为是指Epanova™中的活性成分。
- [0074] 在另一个实施例中,油包含:
- [0075] 50%至60%重量百分比量的EPA;
- [0076] 15%至25%重量百分比量的DHA;

- [0077] 1%至8%重量百分比量的DPA;
- [0078] 其中组合物中的至少90重量%,例如至少95重量%的PUFA以游离脂肪酸形式存在。
- [0079] 在另一个实施例中,油包含:
- [0080] 50%至60%重量百分比量的EPA;
- [0081] 17%至23%重量百分比量的DHA;
- [0082] 1%至8%重量百分比量的DPA;
- [0083] 其中组合物中的至少90重量%,例如至少95重量%的PUFA以游离脂肪酸形式存在。
- [0084] 形成乳液
- [0085] 通过使用13000rpm的速度均化3至5分钟来形成乳液。优选地,均化器的轴最初定位在油/水界面处。可以根据油的选择来使用更高的速度;摩擦可能会潜在地使油层劣化。
- [0086] 喷雾干燥过程
- [0087] 可以使用诸如小型喷雾干燥器B-290 (Buchi) 的常规设备来对乳液进行喷雾干燥。可以使用5.5ml/min至7.5ml/min的供料速率。可以使用114°C至120°C的入口温度和75°C至84°C的出口温度。进一步详细的条件可以在下文的实例中找到。
- [0088] 赋形剂
- [0089] 在压成片剂之前,喷雾干燥的乳液可以与如下一种或多种赋形剂混合,例如一种或多种稀释剂、载体、粘结剂或崩解剂。如实例中所阐述,赋形剂的使用改善了粉末流动性并有助于稳定片剂以防止压片期间的油损失。
- [0090] 适当地,可以使用甘露糖醇和/或微晶纤维素(MCC)的混合物,例如甘露糖醇与MCC的1:2共混物。
- [0091] 适当地,使用喷雾干燥的乳液与赋形剂的混合物,使得混合物预压片的含油量为20%至60%。
- [0092] 压片
- [0093] 可通常使用常规设备将粉末压成片剂,但实例是在压片模拟器中实施。
- [0094] 应当理解,在压片期间对粉末施加过大的力可能导致不希望的油API释放。
- [0095] 技术人员将能够调整压片过程以确保任何特定API的稳定性。如实例中所示,冲头间隔(即,正在压片剂的冲头的两个半部之间的最小距离)需要随着API负载的百分比的增加而增加,例如在某些体系中从约2.8mm至3.0mm(对于50%负载)增加到3.2mm(对于70%负载)。这反映了粉末的柔软度由于含油量的增加而提高。
- [0096] 还可以改变压片速率(对应于冲头与固体之间的接触时间)以确保最少的油释放和/或避免所得片剂的分层。
- [0097] 在一些实施例中,接触时间可合适地小于0.1秒。在其他实施例中,接触时间可以合适地大于0.1秒,例如0.1秒至0.2秒,例如约0.5秒。在其他实施例中,接触时间可以合适地大于0.5秒,例如大于1秒、例如大于2秒、例如大于3秒、例如3秒至6秒、例如4秒至6秒。应当理解,这种变化可能是API和/或赋形剂性质所导致的。
- [0098] 然而,技术人员将理解,油、纤维素衍生物和赋形剂的变化将对所需的压片速率和冲头间隔产生影响,所需的压片速率和冲头间隔可以根据具体情况容易地确定。

[0099] 包衣

[0100] 为了确保片剂的稳定性,可方便地用一个或多个层对这些片剂进行包衣。这种包衣可以提供物理稳定性和潜在的化学稳定性(例如通过防止API与水、空气和/或光接触)。常规包衣是可以使用的并且可以是无色的,或包括添加剂以获得有色饰面。

[0101] 应当理解,本文所述的实例已在实验室规模上实施。技术人员将能够将本文所述的方法调整为在更大规模上实施。

[0102] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0103] i) 包含分散在固体基质中的活性药物成分的粉末,该活性药物成分在至少15°C与35°C之间以油的形式存在,所述固体基质包含纤维素纳米晶体、至少一种纤维素衍生物、可溶性钙盐;和

[0104] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0105] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0106] i) 包含分散在固体基质中的活性药物成分的粉末,该活性药物成分在至少15°C与35°C之间以油的形式存在,所述固体基质包含纤维素纳米晶体、至少一种纤维素衍生物、氯化钙;和

[0107] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0108] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0109] i) 包含分散在固体基质中的活性药物成分的粉末,该活性药物成分在至少15°C与35°C之间以油的形式存在,所述固体基质包含纤维素纳米晶体、HPMC、可溶性钙盐;和

[0110] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0111] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0112] i) 包含分散在固体基质中的包含至少一种PUFA的活性药物成分的粉末,所述固体基质包含纤维素纳米晶体、至少一种纤维素衍生物、可溶性钙盐;和

[0113] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0114] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0115] i) 包含分散在固体基质中的包含至少一种PUFA的活性药物成分的粉末,所述固体基质包含纤维素纳米晶体、HPMC、可溶性钙盐;和

[0116] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0117] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0118] i) 包含分散在固体基质中的包含至少一种PUFA的活性药物成分的粉末,所述固体基质包含纤维素纳米晶体、HPMC和氯化钙;和

[0119] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0120] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0121] i) 包含分散在固体基质中的包含至少一种PUFA的活性药物成分的粉末,所述固体基质包含纤维素纳米晶体、HPMC和氯化钙;和

[0122] ii) 甘露糖醇和微晶纤维素。

[0123] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0124] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含至少一种纤维素衍生物、水、纤维素纳米晶体、药学上可接受的可溶性钙盐以及在至少15°C与35°C之间以油的形

式存在的活性药物成分;和

[0125] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0126] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0127] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含至少一种纤维素衍生物、水、纤维素纳米晶体、氯化钙以及在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分;和

[0128] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0129] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0130] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含HPMC、水、纤维素纳米晶体、氯化钙以及在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分;和

[0131] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0132] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0133] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含HPMC、水、纤维素纳米晶体、氯化钙以及在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分;和

[0134] ii) 甘露糖醇和微晶纤维素。

[0135] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0136] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含HPMC、水、纤维素纳米晶体、氯化钙以及包含至少一种PUFA的活性药物成分;和

[0137] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0138] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0139] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含HPMC、水、纤维素纳米晶体、氯化钙以及包含至少一种PUFA的活性药物成分;和

[0140] ii) 甘露糖醇和微晶纤维素。

[0141] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0142] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,该乳液由步骤a至e形成:

[0143] a) 将HPMC溶解在水中;

[0144] b) 将纤维素纳米晶体分散在所得溶液中;

[0145] c) 添加药学上可接受的可溶性钙盐;

[0146] d) 添加在至少15°C与35°C之间为油的活性药物成分;

[0147] 和

[0148] e) 对所得混合物进行乳化;以及

[0149] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0150] 在另一方面,提供了一种固体药物组合物,该固体药物组合物包含

[0151] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,该乳液由步骤a至e形成:

[0152] a) 将HPMC溶解在水中;

[0153] b) 将纤维素纳米晶体分散在所得溶液中;

[0154] c) 添加氯化钙;

[0155] d) 添加在至少15°C与35°C之间为油的活性药物成分;

[0156] 和

- [0157] e) 对所得混合物进行乳化;以及
- [0158] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [0159] 在一个方面,API包含至少一种PUFA,并且纤维素衍生物是HPMC。
- [0160] 在另一方面,API包含至少一种游离脂肪酸形式的PUFA,并且纤维素衍生物是HPMC。
- [0161] 在另一方面,API包含 $\omega$ -3羧酸,并且纤维素衍生物是HPMC。
- [0162] 在一个方面,将固体药物组合物压成片剂剂型。
- [0163] 在一个实施例中,API包含至少一种PUFA,纤维素衍生物是HPMC,并且在压片之前将喷雾干燥的乳液与甘露糖醇和微晶纤维素混合。
- [0164] 在另一个实施例中,API包含至少一种游离脂肪酸形式的PUFA,纤维素衍生物是HPMC,并且在压片之前将喷雾干燥的乳液与甘露糖醇和微晶纤维素混合。
- [0165] 在另一个实施例中,API包含 $\omega$ -3羧酸,纤维素衍生物是HPMC,并且在压片之前将喷雾干燥的乳液与甘露糖醇和微晶纤维素混合。
- [0166] 在一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和18wt%至22wt%的在室温下为油的API。
- [0167] 在一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和约20wt%的在室温下为油的API。
- [0168] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和18wt%至22wt%的包含至少一种PUFA的API。
- [0169] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和约20wt%的包含至少一种PUFA的API。
- [0170] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和18wt%至22wt%的大豆油。
- [0171] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和约20wt%的大豆油。
- [0172] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和18wt%至22wt%的油酸。
- [0173] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和约20wt%的油酸。
- [0174] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和18wt%至22wt%的 $\omega$ -3羧酸。
- [0175] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC和约20wt%的 $\omega$ -3羧酸。
- [0176] 在一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC、18wt%至22wt%的在室温下为油的API,并且还包含2mM至5mM氯化钙。
- [0177] 在一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC、约20wt%的在室温下为油的API,并且还包含2mM至5mM氯化钙。
- [0178] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、

0.5wt%至1wt%的CNC、18wt%至22wt%的包含至少一种PUFA的API,并且还包含2mM至5mM氯化钙。

[0179] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC、约20wt%的包含至少一种PUFA的API,并且还包含2mM至5mM氯化钙。

[0180] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC、18wt%至22wt%的大豆油,并且还包含2mM至5mM氯化钙。

[0181] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC、约20wt%的大豆油,并且还包含2mM至5mM氯化钙。

[0182] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC、18wt%至22wt%的油酸,并且还包含2mM至5mM氯化钙。

[0183] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC、约20wt%的油酸,并且还包含2mM至5mM氯化钙。

[0184] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC、18wt%至22wt%的 $\omega$ -3羧酸,并且还包含2mM至5mM氯化钙。

[0185] 在另一个实施例中,乳液包含2wt%至4wt%的聚合纤维素衍生物(例如HPMC)、0.5wt%至1wt%的CNC、约20wt%的 $\omega$ -3羧酸,并且还包含2mM至5mM氯化钙。

[0186] 另外的方面包括通过对任何上述实施例进行喷雾干燥而形成的粉末,以及通过对任何上述实施例进行喷雾干燥而形成的粉末进行压片所形成的片剂。

[0187] 治疗用途

[0188] 本文所述的固体剂型可用于治疗人类。

[0189] 在一个方面,提供了用作药物的固体药物组合物,所述固体药物组合物包含

[0190] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含至少一种纤维素衍生物、水、纤维素纳米晶体、药学上可接受的多价金属阳离子的盐以及在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分;和

[0191] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0192] 在另一方面,提供了用作药物的固体药物组合物,所述固体药物组合物包含

[0193] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,该乳液由步骤a至e形成:

[0194] a) 将至少一种纤维素衍生物溶解在水中;

[0195] b) 将纤维素纳米晶体分散在所得溶液中;

[0196] c) 添加药学上可接受的多价金属阳离子的盐;

[0197] d) 添加在至少15°C与35°C之间为油的活性药物成分;

[0198] 和

[0199] e) 对所得混合物进行乳化;以及

[0200] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0201] 例如,在API是富含 $\omega$ -3脂肪酸例如 $\omega$ -3羧酸的PUFA组合物的情况下,固体剂型可以例如用于治疗高甘油三酯血症和/或混合性血脂异常。

[0202] 在一个方面,提供了一种用作用于治疗血浆甘油三酯水平高于约500mg/dL的受试者的高甘油三酯血症的药物的固体药物组合物,所述固体药物组合物包含

[0203] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含至少一种纤维素衍生

物、水、纤维素纳米晶体、药学上可接受的多价金属阳离子的盐以及在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分；和

[0204] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0205] 在另一方面，提供了一种用作用于治疗血浆甘油三酯水平高于约500mg/dL的受试者的高甘油三酯血症的药物的固体药物组合物，所述固体药物组合物包含

[0206] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末，该乳液由步骤a至e形成：

[0207] a) 将至少一种纤维素衍生物溶解在水中；

[0208] b) 将纤维素纳米晶体分散在所得溶液中；

[0209] c) 添加药学上可接受的多价金属阳离子的盐；

[0210] d) 添加在至少15°C与35°C之间为油的活性药物成分；

[0211] 和

[0212] e) 对所得混合物进行乳化；以及

[0213] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0214] 在一个方面，提供了一种用作用于治疗混合性血脂异常的药物的固体药物组合物，所述固体药物组合物包含

[0215] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末，所述乳液包含至少一种纤维素衍生物、水、纤维素纳米晶体、药学上可接受的多价金属阳离子的盐以及在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分；和

[0216] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0217] 在另一方面，提供了一种用作用于治疗混合性血脂异常的药物的固体药物组合物，所述固体药物组合物包含

[0218] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末，该乳液由步骤a至e形成：

[0219] a) 将至少一种纤维素衍生物溶解在水中；

[0220] b) 将纤维素纳米晶体分散在所得溶液中；

[0221] c) 添加药学上可接受的多价金属阳离子的盐；

[0222] d) 添加在至少15°C与35°C之间为油的活性药物成分；

[0223] 和

[0224] e) 对所得混合物进行乳化；以及

[0225] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0226] 在一个方面，提供了一种治疗血浆甘油三酯水平高于约500mg/dL的受试者的高甘油三酯血症的方法，所述方法包括：施用固体药物组合物，所述组合物包含：

[0227] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末，所述乳液包含至少一种纤维素衍生物、水、纤维素纳米晶体、药学上可接受的多价金属阳离子的盐以及在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分；和

[0228] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0229] 在另一方面，提供了一种治疗血浆甘油三酯水平高于约500mg/dL的受试者的高甘油三酯血症的方法，所述方法包括：施用固体药物组合物，所述固体药物组合物包含：

[0230] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末，该乳液由步骤a至e形成：

[0231] a) 将至少一种纤维素衍生物溶解在水中；

- [0232] b) 将纤维素纳米晶体分散在所得溶液中;
- [0233] c) 添加药学上可接受的多价金属阳离子的盐;
- [0234] d) 添加在至少15°C与35°C之间为油的活性药物成分;
- [0235] 和
- [0236] e) 对所得混合物进行乳化;以及
- [0237] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [0238] 在一个方面,提供了一种治疗血浆甘油三酯水平高于约500mg/dL的受试者的混合性血脂异常的方法,所述方法包括:施用固体药物组合物,所述组合物包含:
- [0239] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,所述乳液包含至少一种纤维素衍生物、水、纤维素纳米晶体、药学上可接受的多价金属阳离子的盐以及在至少15°C与35°C之间以油的形式存在的活性药物成分;和
- [0240] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [0241] 在另一方面,提供了一种治疗血浆甘油三酯水平高于约500mg/dL的受试者的混合性血脂异常的方法,所述方法包括:施用固体药物组合物,所述固体药物组合物包含:
- [0242] i) 通过对乳液进行喷雾干燥而形成的粉末,该乳液由步骤a至e形成:
- [0243] a) 将至少一种纤维素衍生物溶解在水中;
- [0244] b) 将纤维素纳米晶体分散在所得溶液中;
- [0245] c) 添加药学上可接受的多价金属阳离子的盐;
- [0246] d) 添加在至少15°C与35°C之间为油的活性药物成分;
- [0247] 和
- [0248] e) 对所得混合物进行乳化;以及
- [0249] ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [0250] 合适地,药学上可接受的多价金属阳离子的盐是可溶性的药学上可接受的钙盐,例如氯化钙。
- [0251] 合适的纤维素衍生物是HPMC。
- [0252] 其他合适的条件和/或组分的量已在上文中描述或如实例中所阐述。
- [0253] 为避免疑问,尽管可以将乳液喷雾干燥到惰性(例如微晶纤维素或糖)芯上,但这些实施例不是优选的。
- [0254] 固定剂量组合
- [0255] 如上所述,本文披露的组合物可以用作单一治疗物或与一种或多种另外的活性药物成分组合使用。
- [0256] 方便地,这些另外的药物成分可用于治疗心血管疾病,特别是治疗高脂血症和/或高甘油三酯血症。
- [0257] 在一个方面,一种或多种另外的活性药物成分选自脂质减少剂,例如他汀类、贝特类/纤维酸衍生物。
- [0258] 在一个方面,合适的另外的活性成分方便地选自罗苏伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀和洛伐他汀的他汀类。
- [0259] 在一个方面,在压成片剂或掺入胶囊中之前,将另外的活性成分(例如他汀类)与本文披露的药物组合物混合。在另一方面,将另外的活性成分(例如他汀类)喷雾包衣到掺

有本文披露的药物组合物的固体剂型(例如片剂或胶囊)的外部。

[0260] **实例**

[0261] **实例1-乳液制备**

[0262] **储备溶液的制备:**

[0263] 通过在500mL玻璃容器中将27g羟丙基甲基纤维素(HPMC,粘度等级6cP和50cP,信越化学公司(Shin-Etsu))添加到273g水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ )中来制备9wt%的HPMC的含水储备溶液。将混合物在室温下搅拌(磁力搅拌器,艾卡-昆克公司(IKA-Kunkel))至少12小时,直至所有HPMC溶解。

[0264] 通过将14.4g纤维素纳米晶体(CNC,赛鲁弗斯公司(CelluForce))与285.6g水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ )在500mL玻璃瓶中混合来制备4.8wt%的CNC的含水储备悬浮液。将悬浮液在室温下搅拌至少4小时(磁力搅拌器,艾卡-昆克公司),以确保所有CNC颗粒完全润湿。然后使用超声探头(型号CV334,化学仪器AB公司(Cheical Instruments AB))以最大效应的20%将悬浮液超声处理3 $\times$ 3分钟,暂停1分钟。

[0265] 通过在200mL玻璃瓶中将1.46g氯化钙二水合物(西格玛公司(Sigma))添加到98.5g水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ )中来制备0.1M氯化钙二水合物的含水储备溶液。用手摇动玻璃瓶直至所有氯化钙二水合物溶解。

[0266] **乳液的制备:**

[0267] 将根据表1a的量的HPMC的储备溶液、CNC的储备溶液和氯化钙的储备溶液(按此顺序)添加到250mL玻璃瓶中。添加表1a的附加水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ ),得到80g水相。在水相之上添加20g大豆油(大豆,西格玛公司)或油酸(通用级,飞世尔公司(Fisher))。将制剂在13000rpm下均化3至5分钟(diach 900均化器,海道夫仪器公司(Heidolph Instruments)),其中均化器的轴最初定位在油/水界面处。制备100g每种乳液。

[0268] 表1b中示出所制备的乳液的组成。

[0269] 表1a.用于制备100g乳液的储备溶液的量。

[0270]

样品	HPMC (9 wt%) g	CNC (4.8 wt%) g	CaCl <sub>2</sub> (0.1 M) g	水 g
4-1-O	44.4	20.8	5.0	9.8
4-0.5-O	44.4	10.4	5.0	20.2
2-1-O	22.2	20.8	5.0	32.0
2-0.5-O	22.2	10.4	5.0	42.4
4-1-S	44.4	20.8	5.0	9.8
4-0.5-S	44.4	10.4	5.0	20.2
4-0.5-S(50cP) <sup>1</sup>	44.4	10.4	5.0	20.2
2-1-S	22.2	20.8	5.0	32.0
2-0.5-S	22.2	10.4	5.0	42.4

[0271] <sup>1</sup>用HPMC(粘度等级50cP)制备乳液4-0.5-S(50cP)。所有其他乳液均采用HMP(粘度等级6cP)制备

[0272] 样品根据其组成命名,如表1b中所示。

[0273] 表1b.所制备的乳液的组成。

[0274]

样品名称	HPMC 重量 %	CNC 重量 %	油的类型	油重量 %
4-1-O	4	1	油酸	20
4-0.5-O	4	0.5	油酸	20

[0275]

2-1-O	2	1	油酸	20
2-0.5-O	2	0.5	油酸	20
4-1-S	4	1	大豆油	20
4-0.5-S	4	0.5	大豆油	20
4-0.5-S(50cP) <sup>2</sup>	4	0.5	大豆油	20
2-1-S	2	1	大豆油	20
2-0.5-S	2	0.5	大豆油	20

[0276] <sup>2</sup>用HPMC(粘度等级50cP) 制备乳液4-0.5-S(50cP)。所有其他乳液均采用HPMC(粘度等级6cP) 制备

[0277] 实例2-乳液的喷雾干燥

[0278] 将实例1的乳液4-0.5-0、2-1-0、2-0.5-0、4-0.5-S、2-1-S和2-0.5-S按制备原样进行喷雾干燥。在喷雾干燥之前,用水(milli-Q,18.2M $\Omega$ )将乳液4-1-S和4-1-0稀释1.33倍(基于重量)。使用两个液体喷嘴以氮气作为雾化气体,以5.5ml/min至7.5ml/min的供料速率对乳液进行喷雾干燥(小型喷雾干燥器B-290,步琦公司(Buchi))。下表2描述了喷雾干燥的乳液的工艺条件。从收集器和旋风分离器收集粉末。

[0279] 表2.九种喷雾干燥的乳液的工艺条件。

[0280]

样品	喷雾质量 (g)	入口温度 (°C) <sup>2</sup>	出口温度 (°C) <sup>2</sup>	抽吸 (%)	泵送 (%)	Q <sub>flow</sub>
4-1-S	89.2	120-114	81-74	100	25	40-45
4-1-O	90.7	114-114	79-75	100	25	40-45
4-0.5-S	90.0	120-114	82-79	100	25	40-45
4-0.5-S(50cP)	90	90	50-60	100	10-15	40-45
4-0.5-O	90.2	120-114	81-74	100	25	40-45
2-1-S	83.8	120-114	82-76	100	25	40-45
2-1-O	79.8	120-119	84-78	100	25	40-45
2-0.5-S	84.4	120-114	82-76	100	25	40-45
2-0.5-O	92.1	120-114	81-75	100	25	40-45

[0281] <sup>2</sup>进口温度和出口温度在给定的间隔内变化。

[0282] Q<sub>flow</sub>=雾化气体流量设置

[0283] 与乳液4-0.5-S和4-0.5-0相比,乳液4-1-S和4-1-0具有显著提高的产率,参见图

1.除了乳液4-0.5-S和4-0.5-O的产率相似之外,油酸基乳液(4-1-O、2-1-O和2-0.5-O)的产率通常高于其大豆油对应部分(4-1-S、2-1-S和2-0.5-S)。在上述乳液中没有相分离的迹象。

[0284] 实例3-乳液的流化床干燥

[0285] 将微晶纤维素(MCC,PH102批号300017-01)芯流化,然后缓慢添加乳液4-1-O(20%重量)以对芯进行包衣(最终产品表示为批次20%4-1-O FB)。该过程进行得非常缓慢以避免在较高速率下观察到的颗粒凝聚。

[0286] 实例4-固体乳液粉末的压片

[0287] 喷雾干燥的乳液的压片

[0288] 使用压片机模拟器(ESH测试,菲尼克斯服务有限公司(Phoenix Services Ltd))进行压片。冲头是平面的,直径为10mm。冲压曲线在图5中示出。所有样品均以300mg的片剂质量制备。将具有组成4-0.5-S(50cP)的喷雾干燥的乳液最初随时间和应变的变化进行压片,以找到合适的条件。在压片之前用刮刀对喷雾干燥的乳液粉末(来自实例2)进行手动预压片,以确保所有粉末都低于冲模的表面。针对喷雾干燥的乳液所测试的最小冲头间隔距离、接触时间和时间设置在表3中示出。

[0289] 表3.喷雾干燥的乳液压片的样品组成和工艺条件。

样品	最小冲头间隔距离 (mm)	接触时间 (s)	时间设置 (s)
[0290] 4-0.5-S(50cP)	3.0	0.1	1
[0290] 4-0.5-S(50cP)	3.0	33.3	300
[0290] 4-0.5-S(50cP)	3.0	1.5	10
[0290] 4-0.5-S(50cP)	3.0	3.9	25
[0290] 4-0.5-S(50cP)	2.5	4.3	25
[0291] 4-0.5-S(50cP)	3.5	3.1	25
[0291] 4-1-S	3.5	2.9	25
[0291] 4-1-O	3.5	2.8	25
[0291] 4-0.5-S	3.5	2.8	25
[0291] 4-0.5-O	3.5	2.8	25
[0291] 2-1-S	3.5	2.5	25
[0291] 2-1-O	3.5	2.6	25
[0291] 2-0.5-S	3.5	2.2	25
[0291] 2-0.5-O	3.5	2.7	25
[0291] 4-1-O	3.0	3.6	25
[0291] 4-0.5-O	3.0	3.8	25
[0291] 4-1-S	3.0	3.5	25

[0292] 在喷雾干燥的乳液压片期间,观察到粉末通过冲模腔逸出,从而导致不完全的压片。

[0293] 喷雾干燥的乳液:赋形剂共混物的压片

[0294] 对于这些压片,将微晶纤维素(PH102批号300017-01):甘露糖醇(Partech M200批号M608919)的2:1共混物添加到粉末中,负载为50重量%或30重量%。使用压片机模拟器(ESH测试,菲尼克斯服务有限公司)进行压片。冲头是平面的,直径为10mm。冲压曲线在图5中示出。制备的所有样品的质量为300mg。添加喷雾干燥的乳液:赋形剂共混物以填充整个腔体。将最小冲头间隔距离经过优化以提供最小量的油渗漏和最大程度的压片。喷雾干燥的乳液:赋形剂共混物组成以及所测试的冲头间隔和接触时间在表4中示出。

[0295] 表4. 涉及固体乳液:赋形剂混合物的压片的样品组成和工艺条件。

[0296]

喷雾干燥的乳液:赋形剂共混物的表示	共混物中的喷雾干燥的乳液样品的种类(identity)	共混物中的喷雾干燥的乳液样品的重量%	共混物中的2:1微晶纤维素:甘露糖醇的重量%	冲头间隔(mm)	接触时间(s)
50% 4-1-O	4-1-O	50	50	3.0	4.54
50% 4-1-O	4-1-O	50	50	3.2	0.05
50% 4-1-O	4-1-O	50	50	3.0	0.05
50% 4-1-O	4-1-O	50	50	3.2	5.34

[0297]

50% 4-1-O	4-1-O	50	50	3.2	5.49
50% 4-1-O	4-1-O	50	50	3.0	4.43
50% 4-1-O	4-1-O	50	50	2.9	3.49
50% 4-1-O	4-1-O	50	50	2.9	3.45
50% 4-1-O	4-1-O	50	50	3.1	4.37
50% 4-1-S	4-1-S	50	50	3.2	5.72
50% 4-1-S	4-1-S	50	50	3.2	5.73
50% 4-1-S	4-1-S	50	50	3.0	4.35
50% 4-1-S	4-1-S	50	50	3.0	4.55
50% 4-1-S	4-1-S	50	50	2.9	3.46
50% 4-1-S	4-1-S	50	50	2.9	3.34
50% 4-1-S	4-1-S	50	50	3.2	0.06
0% (纯 MCC)	-	-	100%微晶纤维素	2.3	0.10
0% (纯 MCC)	-	-	100%微晶纤维素	2.4	0.09
20% 4-1-O FB <sup>4</sup>	4-1-O	20	微晶纤维素芯	2.3	0.07
20% 4-1-O FB <sup>4</sup>	4-1-O	20	微晶纤维素芯	2.3	5.30
100% 4-1-O	4-1-O	100	0	3.0	7.36
100% 4-1-O	4-1-O	100	0	3.0	13.82
70% 4-1-O	4-1-O	70	30	3.2	2.69
70% 4-1-O	4-1-O	70	30	3.4	3.39

[0298] <sup>4</sup>来自实例3的样品(已用20重量%的4-1-0乳液包衣的微晶纤维素芯)。

[0299] 用负载为50重量%和70重量%的喷雾干燥的乳液所制备的片剂导致成功的压片过程,而没有任何粉末从冲模中逸出。表5示出在对不同喷雾干燥的乳液:赋形剂共混物压片之后的片剂尺寸和重量。对于等于或短于60ms的接触时间(表4中的第2行、第3行和第17行),基于大豆油的片剂(第17行)在压片之后分层,但基于油酸的片剂(第2行和第3行)未分层。

[0300] 表5.喷雾干燥的乳液:赋形剂共混物的压片结果。呈现的数据是冲头间隔、冲头和粉末之间的接触时间、最终片剂的厚度和直径、片剂的硬度和最终重量。

[0301]

喷雾干燥的乳液：赋形剂共混物的表示	间隔 (mm)	接触 时间(s)	厚度 (mm)	直径 (mm)	硬度 (N)	重量 (mg)
50% 4-1-O	3.0	4.54	3.63	10.12	2.5	291.9
50% 4-1-O	3.2	0.05	3.97	10.06	1.4	298.2
50% 4-1-O	3.0	0.05	3.8	10.07	1.4	291
50% 4-1-O	3.2	5.34	3.79	10.13	1.6	300.7
50% 4-1-O	3.2	5.49	3.88	10.14	1.8	298
50% 4-1-O	3.0	4.43	3.6	10.14	2.2	293.6
50% 4-1-O	2.9	3.49	3.49	10.13	2.4	288.4
50% 4-1-O	2.9	3.45	3.51	10.15	2.1	289.1
50% 4-1-O	3.1	4.37	3.77	10.11		295.5
50% 4-1-S	3.2	5.72	3.62	10.1	3.6	297.5
50% 4-1-S	3.2	5.73	3.6	10.08	3.6	297.8
50% 4-1-S	3.0	4.35	3.43	10.08	5.5	292.4
50% 4-1-S	3.0	4.55	3.35	10.09	4.7	290.9
50% 4-1-S	2.9	3.46	3.26	10.11	5.5	282.9
50% 4-1-S	2.9	3.34	3.23	10.11	5.4	285.1
50% 4-1-S	3.2	0.06				
0% (纯 MCC)	2.3	0.10	2.7	10.07	3.4	299.9
0% (纯 MCC)	2.4	0.09	3.01	10.07		304.9
20% 4-1-O FB	2.3	0.07				
20% 4-1-O FB	2.3	5.30				281.9
100% 4-1-O	3.0	7.36				
100% 4-1-O	3.0	13.82				
70% 4-1-O	3.2	2.69	3.87	9.98	1.1	289.5
70% 4-1-O	3.4	3.39	4.05	10	1.2	298.7

[0302] 发现对于用50重量%的喷雾干燥的乳液：赋形剂所制备的片剂而言临界冲头间隔出现在2.9mm至3.0mm，而对于70重量%的喷雾干燥的乳液：赋形剂所制备的片剂而言临界冲头间隔出现在3.2mm。在临界冲头间隔处，大量的油与片剂材料分离，这是可见的并且可进行重量分析。粉末在添加赋形剂的情况下逃离腔体是没有问题的。在压片之后对经压片的固体乳液粉末：赋形剂共混物进行可视检查，获得了完全完整压片共混物。

[0303] 对于一些压片的制剂，通过常规片剂硬度测试仪(C50片剂硬度测试仪，华兰德公司(Holland))来测量片剂硬度。片剂的硬度与冲头间隔的关系在表5和图2中示出。图3示出

压片片剂的相对厚度增加(比较片剂厚度与间隔距离)。厚度增加越大,样品的弹性越大。图3示出基于油酸的片剂与大豆片剂相比具有更大的弹性。

[0304] 乳液包衣的微晶纤维素芯(样品20%4-1-0 FB)的压片产生不良的材料,在这种情况下既不能实现压片也不能保持含油量。

[0305] 实例5-喷雾干燥的乳液粉末和片剂的再分散

[0306] 通过在水(Milli-Q)之上添加来自实例2的喷雾干燥的粉末(终浓度为20mg/mL)来制备喷雾干燥的乳液粉末的再分散体。通过将片剂(300mg)添加到水(MilliQ,15mL)中来使实例4的片剂再分散。几小时后,将小瓶轻轻摇动以使粉末均匀分散,从而制备用于光散射的样品。

[0307] 再分散期间的观察

[0308] 将片剂50%4-1-0、50%4-1-S和70%4-1-0(来自实例4)再分散在水中。

[0309] 通常,含有50%重量的喷雾干燥的乳液的片剂在片剂沉入小瓶底部后1分钟迅速崩解,而含有70%重量的喷雾干燥的乳液的片剂在小瓶中漂浮更长时间并具有不同的分散行为。

[0310] 实例6-对新制备的乳液、来自再分散的喷雾干燥乳液的乳液和来自再分散的片剂的乳液中的乳液液滴的粒度分析

[0311] 使用Malvern Mastersizer 2000进行粒度分析。所有测量的分散类型都是液体。在分析前3至6小时制备新乳液,以便观察液滴的初始尺寸。按照实例5的方法将实例2的喷雾干燥的乳液粉末再分散。按照实例5的工序将实例4的片剂再分散。在取样之前搅拌不含赋形剂的分散体(例如,来自实例2的喷雾干燥的乳液和表3中描述的片剂)以便获得更具代表性的粒度分析。使含有微晶纤维素的样品(例如,表4中描述的片剂)沉淀10至20分钟,以避免检测到大量的微晶纤维素颗粒。所有样品均大致从液位中部取出,以避免从液体顶层抽出可能相分离的油。

[0312] 表6示出所测试样品的激光衍射数据,图4示出三种片剂(来自实例4的50%4-1-S(表4第18行)、50%4-1-0(表4第4行)和70%4-1-0(表4第21行))的激光衍射数据

[0313] 表6.4-1乳液的激光衍射数据,数据涵盖新制备的乳液(新)、再分散的喷雾干燥乳液(SD乳液)和再分散的片剂(片剂)

样品	d(0.1)[ $\mu\text{m}$ ]	d (0.5) [ $\mu\text{m}$ ]	d (0.9) [ $\mu\text{m}$ ]
4-1-S (新)	2.67	6.03	11.40
4-1-S (SD 乳液)	2.23	5.39	11.55
50% 4-1-S (片剂)	2.17	5.78	15.07
[0314] 4-1-O (新)	1.57	2.22	3.28
4-1-O (SD 乳液)	1.87	3.95	10.63
50% 4-1-O (片剂)	1.92	5.52	21.00
70% 4-1-O (片剂)	2.22	5.66	12.26

[0315] 针对再分散的大豆喷雾干燥乳液和新大豆乳液所获得的激光衍射数据之间的差异不大,这表明在喷雾干燥期间乳液稳定性得以保持,其中假设新乳液代表经喷雾干燥的批次。

[0316] 再分散的片剂相对于其(在压片之前)喷雾干燥的乳液形式显示出更大的粒度分布。应该注意的是,虽然不溶性MCC颗粒作为赋形剂存在,但也可以使粒度分布发生偏差。无论潜在的偏差如何,可以看出来自分散片剂的液滴尺寸小到足以产生稳定的乳液体系,并且压片不会以灾难性的方式破坏分散的体系。

[0317] 表7在下面示出新乳液样品的激光衍射结果,其中可以看出所有样品中的累积的大部分液滴小于 $8\mu\text{m}$ 。

[0318] 表7.新乳液的激光衍射数据,对应于经喷雾干燥的乳液的相同组成。

[0319]

样品	d (0.1) [ $\mu\text{m}$ ]	d (0.5) [ $\mu\text{m}$ ]	d (0.9) [ $\mu\text{m}$ ]
2-0.5-S	1.99	4.85	13.04
2-1-S	3.52	6.71	10.34
4-0.5-S	3.40	7.70	13.67
4-1-S	2.67	6.03	11.40
2-0.5-0	1.87	3.68	7.85
2-1-0	1.75	4.34	12.81
4-0.5-0	1.64	3.04	5.69
4-1-0	1.57	2.22	3.28

[0320] 乳液随时间的储存(新制备的乳液和/或来自喷雾干燥的乳液的再分散乳液,或由喷雾干燥的乳液制备的片剂)可随着时间的推移而使液滴尺寸劣化。

[0321] 实例7-喷雾干燥的乳液中含油量的估算

[0322] 将0.25g喷雾干燥的4-0.5-S(50cP)粉末与己烷(20mL)混合,以浸出包封的油。将混合物剧烈摇动5分钟,然后离心(thermoscientific heraeus labofuge 200,4000rpm,15

分钟)。用移液管小心地除去上清液,使固体留在小瓶中。将该过程重复两次,然后将固体在烘箱中干燥(在100℃下几小时)。己烷作为浸出剂的选择基于以下事实:HPMC不溶于己烷,而大豆油可溶于己烷。结果是82.5wt%的油。

[0323] 实例8:  $\omega$ -3-PUFA乳液制备和压片

[0324] 储备溶液的制备:

[0325] 通过在500mL玻璃容器中将27g羟丙基甲基纤维素(HPMC,粘度等级和6cP,信越化学公司)添加到273g水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ )中来制备9wt%的HPMC的含水储备溶液。将混合物在室温下搅拌(磁力搅拌器,艾卡-昆克公司)至少12小时,直至所有HPMC溶解。

[0326] 通过在500mL玻璃容器中将12g羧甲基纤维素(CMC,分子量9000g/mol,批号MKBT6160V,西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich))的含水储备溶液添加到288g水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ )中来制备4wt%的CMC的含水储备溶液。将混合物在室温下搅拌(磁力搅拌器,艾卡-昆克公司)至少12小时,直至所有CMC溶解。

[0327] 通过在500mL玻璃容器中将12g羟乙基纤维素水(HEC,样品批号#A-0028,赫克力士亚跨龙公司(Hercules Aqualon))添加到288g水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ )中来制备4wt%的HEC的含水储备溶液。将混合物在室温下搅拌(磁力搅拌器,艾卡-昆克公司)至少12小时,直至所有HEC溶解。

[0328] 通过将14.4g纤维素纳米晶体(CNC,赛鲁弗斯公司(CelluForce))与285.6g水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ )在500mL玻璃瓶中混合来制备4.8wt%的CNC的含水储备悬浮液。将悬浮液在室温下搅拌至少4小时(磁力搅拌器,艾卡-昆克公司),以确保所有CNC颗粒完全润湿。然后使用超声探头(型号CV334,化学仪器AB公司)以最大效应的20%将悬浮液超声处理3 $\times$ 3分钟,暂停1分钟。

[0329] 通过在200mL玻璃瓶中将1.46g氯化钙二水合物(西格玛公司)添加到98.5g水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ )中来制备0.1M氯化钙二水合物的含水储备溶液。用手摇动玻璃瓶直至所有氯化钙二水合物溶解。

[0330] 乳液的制备:

[0331] 将根据表8a的量的聚合物的储备溶液、CNC的储备溶液和氯化钙的储备溶液(按此顺序)添加到250mL玻璃瓶中。添加表8a的附加水(Milli-Q,18.2M $\Omega$ ),得到水相。将根据表8a的量的 $\omega$ -3羧酸(批号#38306)添加在水相之上。将制剂在13000rpm下均化3至5分钟(diavax 900均化器,海道夫仪器公司),其中均化器的轴最初定位在油/水界面处。制备150g每种乳液。

[0332] 表8b中示出所制备的乳液的组成。

[0333] 表8a用于制备150g乳液的储备溶液、附加水和 $\omega$ -3羧酸(在下表中标记为PUFA)的量。

样品	聚合物	聚合物储备溶液 g	CNC (4.8 wt%) g	CaCl <sub>2</sub> (0.1 M) g	水 g	PUFA g
[0334] 4-1-PUFA HPMC	HPMC	66.67	31.25	7.5	44.58	30
4-1-PUFA HPMC 无 CaCl <sub>2</sub>	HPMC	66.67	31.25	0	52.08	30
4-1 PUFA CMC	CMC	75	15.63	3.75	40.62	15
4-1-PUFA HEC	HEC	37.5	7.81	1.88	95.31	7.5

[0335] 表8b. 使用 $\omega$ -3PUFA作为油所制备的乳液的组成

[0336]

样品	聚合物重量%	聚合物类型	CNC重量%	油重量%	水重量%
4-1-PUFA HPMC	4	HPMC 6 cP	1	20	75
4-1-PUFA HPMC 无 CaCl <sub>2</sub>	4	HPMC 6 cP	1	20	75
4-1 PUFA CMC	2	CMC	0.5	10	87.5
4-1-PUFA HEC	1	HEC	0.25	5	93.75

[0337]  $\omega$ -3PUFA乳液:赋形剂共混物的喷雾干燥

[0338] 根据实例2中描述的工序,将表8a和8b的乳液喷雾干燥。喷雾干燥的粉末用于随后的压片实验。

[0339] 喷雾干燥的 $\omega$ -3PUFA乳液:赋形剂共混物的压片

[0340] 对表8a和8b中的所有喷雾干燥的乳液进行压片实验。对于这些压片,将微晶纤维素(PH102批号300017-01):甘露糖醇(Partech M200批号M608919)的2:1共混物添加到粉末中,负载为50重量%。使用压片机模拟器(ESH测试,菲尼克斯服务有限公司)进行压片。冲头是平面的,直径为10mm。冲压曲线在图5中示出。制备的所有样品的质量为300mg。添加喷雾干燥的乳液:赋形剂共混物以填充整个腔体。冲头间隔距离设定为3.2mm,曲线持续时间设定为25s或0.32s。根据欧洲药典方法,最终片剂通过片剂重量、片剂厚度、片剂直径、片剂硬度和崩解性来表征。数据在表9中示出。

[0341] 表9. 喷雾干燥的 $\omega$ -3PUFA乳液:赋形剂共混物的压片结果

[0342]

喷雾干燥的乳液：赋形剂共混物的表示	重量 (mg)	厚度 (mm)	直径 (mm)	硬度 (N)	崩解时间 (s)	接触时间 (s)
4-1-PUFA HPMC <sup>a</sup>	291,5	3,90	10,14	0,8		5.3
4-1-PUFA HPMC <sup>a</sup>	294,4	3,87	10,14	1,2		5.3
4-1-PUFA HPMC <sup>a</sup>	292,6	3,93	ND	< 1		5.3
4-1-PUFA HPMC <sup>a</sup>	300,7	3,96	10,10	0,9		0.07
4-1-PUFA HPMC	298,1	3,75	10,10	2,9		0.07
4-1-PUFA HPMC	308,4	3,85	10,14	2,8		0.07
4-1-PUFA HPMC	285,8	3,73	10,12	2,2		0.07
4-1-PUFA HPMC	275,3					0.07
4-1-PUFA HPMC	280,7				80	0.07
4-1-PUFA HPMC	294,0				75	0.07
4-1-PUFA HPMC	294,3				45	0.07
4-1-PUFA HPMC	302,9					0.07
4-1-PUFA HPMC	301,7					0.07
4-1-PUFA HPMC 无 CaCl <sub>2</sub>	288,9	3,55	10,07	3,3		0.07
4-1-PUFA HPMC 无 CaCl <sub>2</sub>	289,3	3,55	10,02	3,7		0.07
4-1-PUFA HPMC 无 CaCl <sub>2</sub>	288,7	3,56	10,05	3,7		0.07

[0343]

4-1-PUFA HPMC 无 CaCl <sub>2</sub>	286,6				> 3000 <sup>c</sup>	0.07
4-1-PUFA HPMC 无 CaCl <sub>2</sub>	295,2				> 3000 <sup>c</sup>	0.07
4-1-PUFA HPMC 无 CaCl <sub>2</sub>	283,1					0.07
4-1 PUFA CMC <sup>b</sup>						0.07
4-1-PUFA HEC <sup>b</sup>						0.07

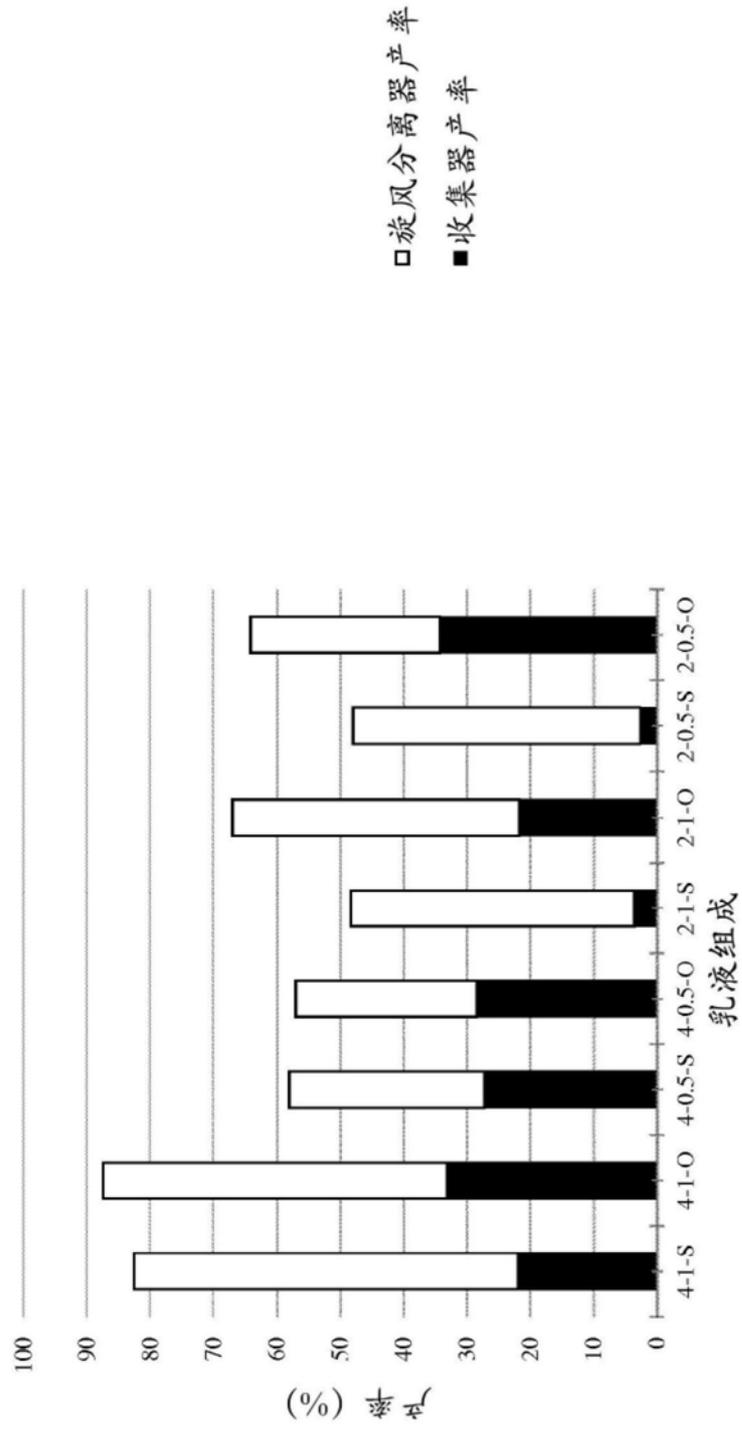
[0344] a) 曲线持续时间:25s (所有其他各项都采用0.32s曲线持续时间进行压片,以模拟典型的大规模制造过程)

[0345] b) 未压成片剂

[0346] c) 片剂形状完整

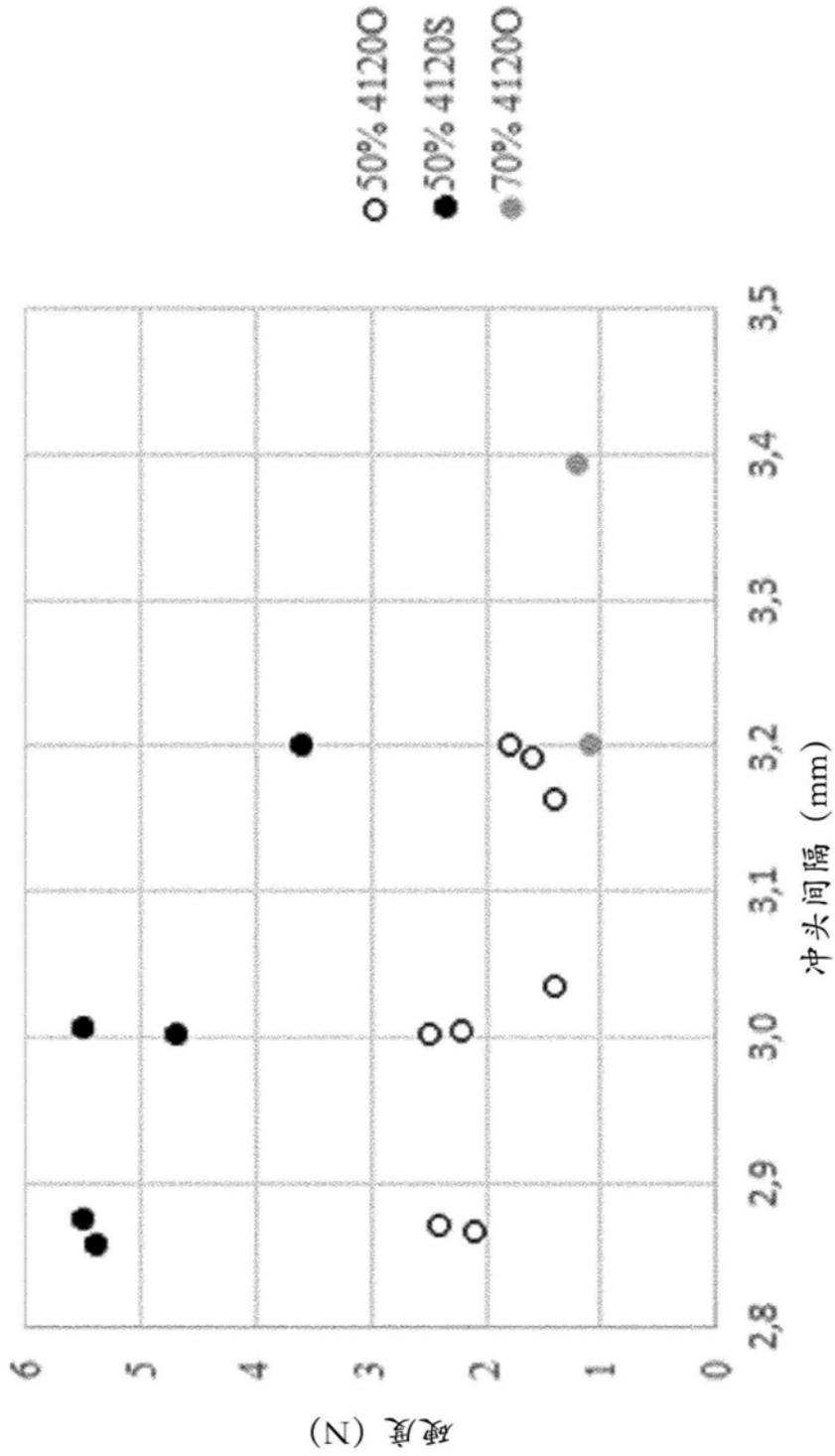
[0347] 汇总

[0348] 由含有 $\omega$ -3羧酸油和赋形剂HPMC(含由或不含CaCl<sub>2</sub>)的喷雾干燥的乳液成功制备得到固体制剂(片剂)并进行分析。此外,制备使用CMC和HEC的乳液。具有不同组成的片剂表现出不同的崩解行为。



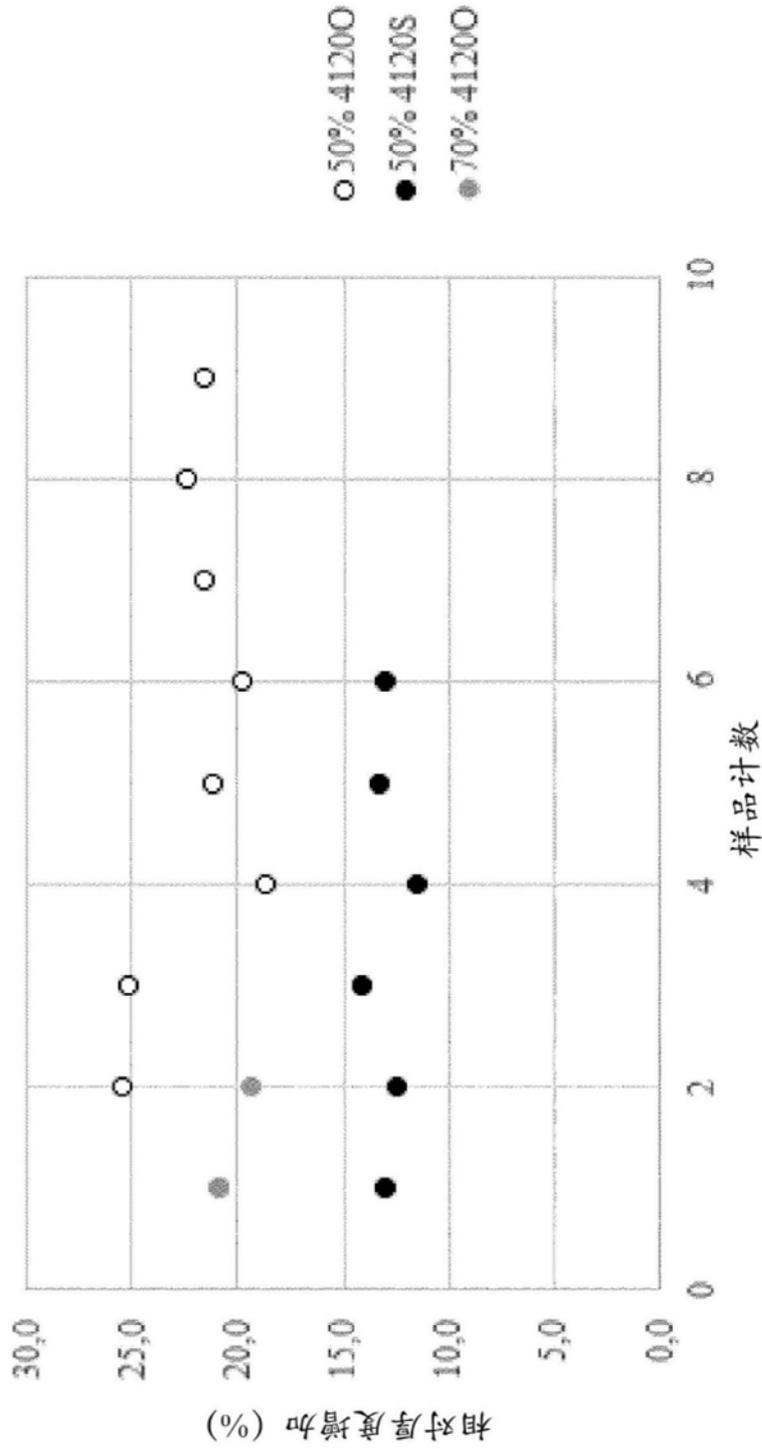
具有不同组成的八个批次的喷雾干燥过程的产率。

图1



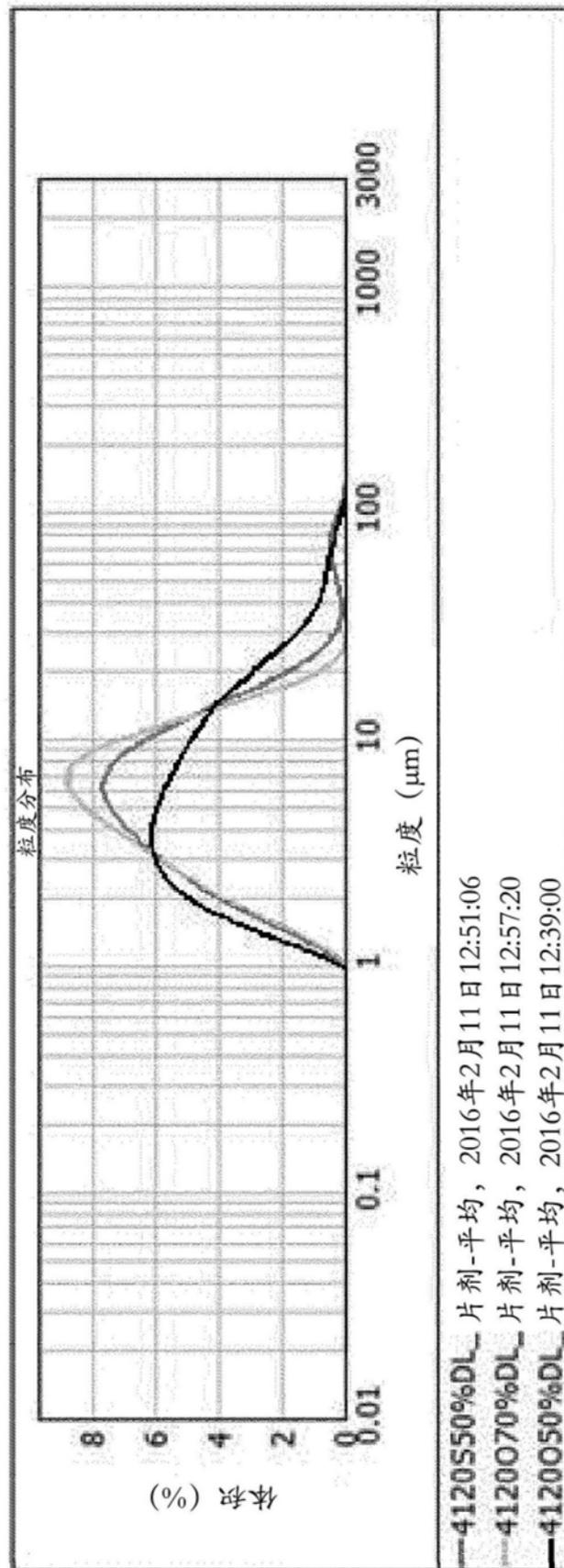
经压片的喷雾干燥的乳液：赋形剂的硬度与冲头间隔 (50% 4-1-O、50% 4-1-S和70% 4-1-O)。

图2



经压片的喷雾干燥的乳液：赋形剂的相对厚度增加（50% 4-1-O、50% 4-1-S和70% 4-1-O）。

图3



再分散片剂的粒度分布

图4

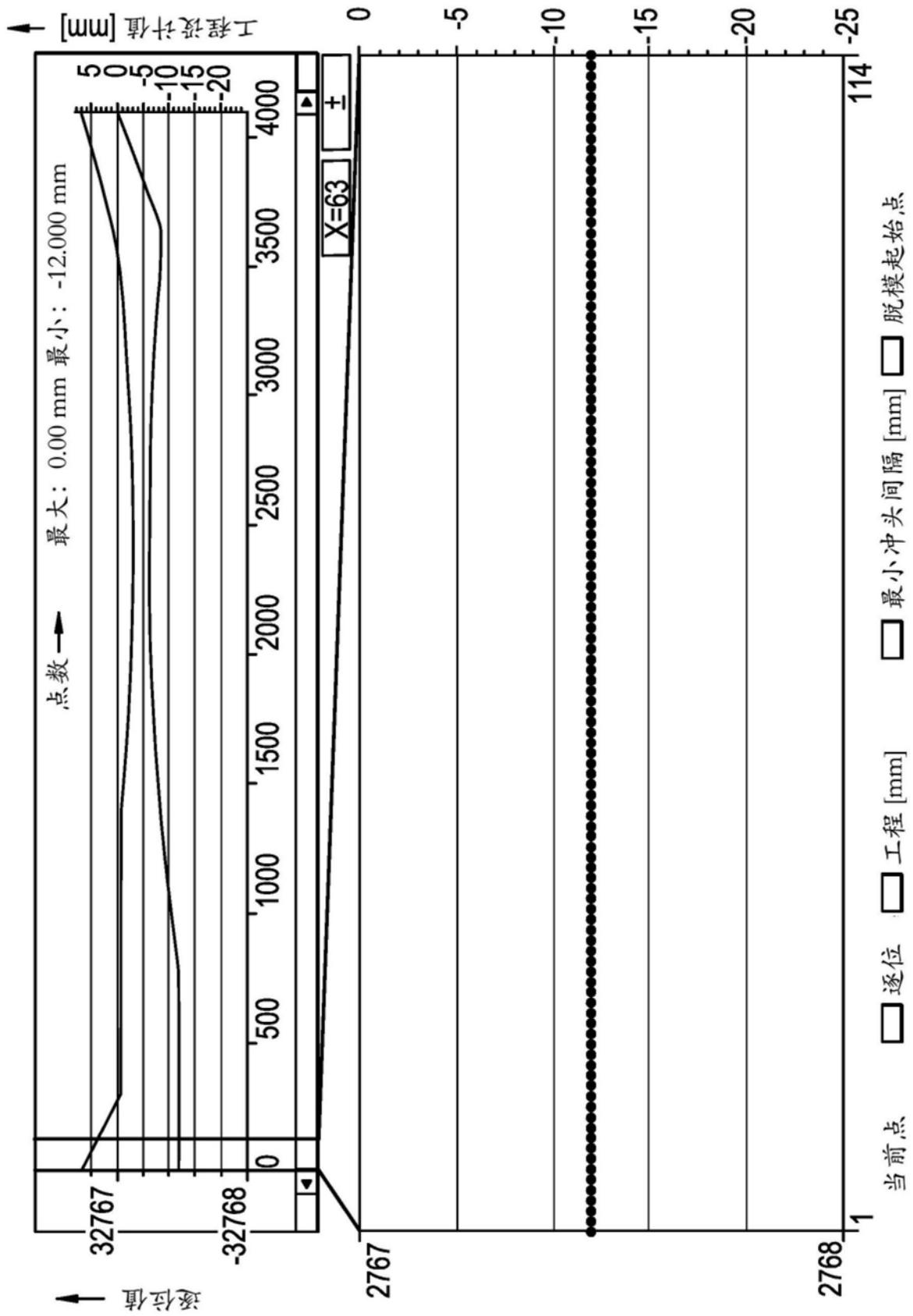


图5