



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102647978 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 22

(21) 申请号 201080055080. 0

(22) 申请日 2010. 10. 06

(30) 优先权数据

09172391. 6 2009. 10. 07 EP

10153918. 7 2010. 02. 18 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 06. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/064916 2010. 10. 06

(87) PCT申请的公布数据

W02011/042463 EN 2011. 04. 14

(71) 申请人 力奇制药公司

地址 斯洛文尼亚卢布尔雅那

(72) 发明人 S·雷文 E·扎加尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 张朔 黄革生

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 47/34 (2006. 01)

A61K 31/64 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 27 页 附图 10 页

(54) 发明名称

包含溶解性差的活性成分和高支化聚合物的  
药物组合物

(57) 摘要

本发明属于制药工业领域, 并且涉及包含至少一种高支化聚合物和至少一种药物活性成分的药物组合物, 其中聚合物和药物活性成分以特定的重量比存在; 涉及所述药物组合物的制备方法。本发明还涉及包含特定重量比的至少一种高支化聚合物和至少一种药物活性成分的粉末或颗粒; 所述粉末或颗粒的制备方法; 和包含所述组合物、粉末或颗粒的药物剂量形式。而且, 本发明还涉及高支化聚合物和至少一种 API 的固体分散体的制备方法。而且, 本发明还涉及结晶载体在制备高支化聚合物与药物活性成分的混合物中的用途以及涉及聚酰胺酯高支化聚合物在制备药物组合物中的用途、亲水性或疏水性载体在制备所述的包含特定组的 API 的组合物中的用途以及特定的 API 和至少一种高支化聚合物在制备药物组合物中的用途。

1. 药物组合物,包含:

a) 至少一种高支化聚合物;和

b) 至少一种在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度的药物活性成分;且

其中所述的至少一种高支化聚合物:所述的至少一种活性药物成分的重量比为 99:1w/w 至 11:1w/w,或者其中重量比是 99:1w/w 至 4:1w/w,条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰胺衍生物和羟基-1,4-萘醌衍生物;或者其中重量比是 99:1w/w 至 4:1w/w,条件是高支化聚酰胺酯被用作高支化聚合物。

2. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述的高支化聚合物和所述的至少一种药物成分形成固体分散体,所述固体分散体任选还包含至少一种水可分散性或水溶性可药用载体。

3. 权利要求 1 或 2 的药物组合物,其中所述的至少一种药物活性成分选自格列美脲、格列齐特、格列吡嗪、格列本脲、匹莫苯、他达拉非、阿托伐醌和吲达帕胺,优选格列美脲、匹莫苯、他达拉非、阿托伐醌和吲达帕胺,更优选药物活性成分是格列美脲。

4. 上述权利要求任一项的药物组合物,为还包含亲水性或疏水性载体的粉末或颗粒形式。

5. 药物剂量形式,包含权利要求 1 至 4 任一项的药物组合物,其中药物剂量形式优选是固体剂量形式。

6. 上述权利要求任一项的药物组合物或药物剂量形式,其中药物组合物或药物剂量形式不含有表面活性剂。

7. 药物组合物的制备方法,该方法包括下列步骤:

a) 提供至少一种高支化聚合物和至少一种在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度的活性药物成分,其重量比为 99:1w/w 至 11:1w/w,或者其中重量比为 99:1w/w 至 4:1w/w,条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰胺衍生物和羟基-1,4-萘醌衍生物,或者其中重量比为 99:1w/w 至 4:1w/w,条件是高支化聚酰胺酯、优选具有叔胺基团的高支化聚酰胺酯被用作高支化聚合物;

b) 形成所述的至少一种高支化聚合物、所述的至少一种活性药物成分和有机溶剂的混合物;和

c) 除去有机溶剂。

8. 权利要求 7 的方法,其中所制备的药物组合物是粉末或颗粒形式,该方法还包括在步骤 b) 或步骤 c) 中将混合物与亲水性或疏水性载体、优选结晶载体合并和制备粉末或颗粒。

9. 权利要求 7 或 8 的方法,其中有机溶剂选自 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 链烷醇,例如乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇;脂族或脂环族醚,例如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、二噁烷、四氢呋喃;酮,例如丙酮、甲基乙基酮;二甲亚砜和二甲基甲酰胺;或其混合物。

10. 权利要求 7 至 9 的方法,其中步骤 c) 通过采用高剪切混合、喷雾干燥或流化床制粒进行。

11. 结晶载体在制备包含高支化聚合物和药物活性成分的药物组合物中的用途。

12. 聚酰胺酯高支化聚合物在制备包含至少一种活性药物成分的药物组合物中的用途,其中所述的高支化聚合物与所述的至少一种活性药物成分的重量比为 99:1w/w 至

11:1w/w,或者其中重量比甚至可以是 99:1w/w 至 4:1w/w,条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、优选磷酸二酯酶 III 抑制剂或磷酸二酯酶 V 抑制剂;非噻嗪磺酰胺药物;磺酰脲衍生物;和羟基-1,4-萘醌衍生物。

13. 亲水性或疏水性载体在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物包含与至少一种高支化聚合物混合的选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1,4-萘醌衍生物的药物活性成分。

14. 选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1,4-萘醌衍生物的药物活性成分在制备包含至少一种高支化聚合物的药物组合物中的用途,其中所述的至少一种药物活性成分在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度,并且其中所述的至少一种高支化聚合物与所述的至少一种活性药物成分的重量比为 99:1w/w 至 4:1w/w。

15. 权利要求 14 的用途,其中药物成分选自匹莫苯、他达拉非、吲达帕胺、格列美脲和阿托伐醌。

## 包含溶解性差的活性成分和高支化聚合物的药物组合物

### 发明领域

[0001] 本发明属于制药工业领域,并且涉及包含至少一种高支化聚合物和至少一种在水性溶剂中显示溶解性差的药物活性成分的药物组合物,其中高支化聚合物和药物活性成分(API)以特定的重量比存在;涉及所述药物组合物的制备方法。本发明还涉及包含至少一种高支化聚合物和至少一种在水性溶剂中显示溶解性差的药物活性成分的粉末或颗粒,其中聚合物和API以特定的重量比存在;涉及所述粉末或颗粒的制备方法和包含所述组合物、粉末或颗粒的药物剂量形式。本发明还涉及高支化聚合物和至少一种API的固体分散体的制备方法以及结晶载体在制备高支化聚合物与药物活性成分的混合物中的用途。此外,本发明还涉及聚酰胺酯高支化聚合物在制备药物组合物中的用途、亲水性载体在制备所述的包含特定组的API的组合物中的用途以及特定的API和至少一种高支化聚合物在制备药物组合物中的用途。

### [0002] 背景技术描述

[0003] 药物活性成分通常不会仅仅单独地施用于患者来预防或治疗,而是通常将药物活性成分配制成药物组合物如粉末或片剂、例如包衣或未包衣的单层或多层片。根据各自的给药途径,可以专门地设计药物组合物以提供预期的溶出特性。为了确保药物活性成分显示出预期的药理学活性,它必须在作用部位达到足够的浓度。这意味着药物活性成分必须显示出一定的最低溶解度,这转而通常要求改善各药物活性成分的溶解度。

[0004] 在此方面,可以利用多种增溶技术如添加助溶剂、通过表面活性剂进行胶束增溶、应用环糊精、改变pH、溶剂重结晶、喷雾干燥等以便在水性或其它预期溶剂中使不溶或溶解性差的药物增溶。

[0005] 此外,US 2009/0041813A1公开了包含至少一种略溶于水的活性物质和至少一种包含氮原子的高支化聚合物的组合物。

[0006] 专利申请WO 2004/072153公开了用作有效的药物和基因递送系统的多功能树枝状和高支化聚合物。

[0007] 然而,尽管存在上述组合物,但是对改进的包含药物活性成分的药物组合物、特别是就药物活性成分的溶解度而言改进的包含药物活性成分的药物组合物以及对改进的制备这类药物组合物的方法仍然存在需求。

### [0008] 发明概述

[0009] 本发明提供了如下方面、主题和优选的实施方案,它们分别单独或组合地对解决本发明的目的有贡献:

[0010] (1) 药物组合物,包含:

[0011] a) 至少一种高支化聚合物;和

[0012] b) 至少一种在pH6.8和37°C的水性介质中显示出小于1mg/ml的溶解度的

[0013] 药物活性成分,其中所述的至少一种高支化聚合物:所述的至少一种活性药物成分的重量比为99:1w/w至11:1w/w,或者其中重量比甚至可以是99:1w/w至4:1w/w,条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、优选磷酸二酯酶III抑制剂或磷酸二酯酶V抑制剂;

非噻嗪磺酰胺药物 (non-thiazide sulphonamides); 磺酰脲衍生物; 和羟基-1,4-萘醌衍生物; 或者其中重量比是 99:1w/w 至 4:1w/w, 条件是高支化聚酰胺酯、优选具有叔胺端基或具有羟基端基的高支化聚酰胺酯被用作高支化聚合物。优选地, 高支化聚合物和药物活性成分形成固体分散体。

[0014] 优选的磷酸二酯酶 III 抑制剂是匹莫苯, 优选的磷酸二酯酶 V 抑制剂是他达拉非; 优选的非噻嗪磺酰胺药物是吲达帕胺; 优选的磺酰脲衍生物是格列美脲; 优选的羟基-1,4-萘醌衍生物是阿托伐醌。在优选的实施方案中, 使用具有叔胺端基的高支化聚酰胺酯以提供最佳的 API 溶解度。在本发明的另一项实施方案中, 使用具有羟基端基的高支化聚酰胺酯以提供最低的药物组合物、粉末或颗粒的吸湿度。

[0015] 本发明的高支化聚合物 / 活性药物的重量比优选为 99:1 至 11:1。在优选的实施方案中, 重量比为 99:1 至 14:1, 还优选重量比为 99:1 至 17:1, 甚至还优选重量比为 99:1 至 18:1。在另一项优选的实施方案中, 重量比为 80:1 至 11:1, 还优选重量比为 55:1 至 11:1, 甚至还优选重量比为 24:1 至 11:1。在另一项实施方案中, 重量比为 80:1 至 14:1, 还优选重量比为 55:1 至 17:1, 甚至还优选重量比为 24:1 至 18:1。优选地, 例如当活性药物成分是格列美脲或吲达帕胺时, 高支化聚合物与所述活性药物成分的重量比为 80:20w/w 至 98:2w/w, 优选 88:12w/w 至 98:2w/w, 更优选 90:10w/w 至 98:2w/w, 还更优选 93:7w/w 至 98:2w/w, 特别是 98:2w/w 至 95:5w/w, 还优选 98:2w/w 至 95:2w/w。

[0016] (2) (1) 项的药物组合物, 其中高支化聚合物与药物活性成分的混合物还包含至少一种水可分散性或水溶性可药用载体。优选地, 所述的高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分形成固体分散体或固体溶液。优选地, 固体分散体在所述的高支化聚合物与所述的至少一种药物活性成分之间形成。还优选固体分散体或固体溶液通过采用已知技术 (例如高剪切混合、喷雾干燥或流化床制粒) 获得。在本发明的含义范围内, 固体分散体表示一种或多种化合物在惰性载体中的固态的分散体。术语“固体溶液”表示一种或多种溶质在溶剂中的固态溶液, 其中混合物保持为单一均匀相。

[0017] (3) (1) 或 (2) 项的药物组合物, 其中所述的至少一种高支化聚合物包含羟基、酯基、酰氨基和 / 或羧基, 优选所述的至少一种高支化聚合物包含酯或酰氨基, 优选高支化聚合物是聚酰胺酯, 如果高支化聚合物与所述活性药物成分的重量比为 11:1 或更高的话。

[0018] (4) (2)-(3) 项的药物组合物, 其中水可分散性或水溶性载体选自改性或未改性的碳水化合物, 优选单体、低聚或多聚碳水化合物, 优选改性或未改性的单体、低聚或多聚单糖或者直链或支链低聚糖或多糖; 蜡; 树胶; 有机或无机酸或碱或其盐; 表面活性剂; 合成聚合物; 改性或未改性的二氧化硅; 矿物药用赋形剂或其组合; 优选载体是结晶的。

[0019] (5) (4) 项的药物组合物, 其中有机酸是氨基酸或柠檬酸。

[0020] (6) 上述任一项的药物组合物, 其中载体是蔗糖、麦芽糖、乳糖、葡萄糖、甘露糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、赤藓糖醇、拉克替醇、麦芽糖醇、淀粉或改性淀粉如预胶化淀粉、玉蜀黍淀粉、马铃薯淀粉或玉米淀粉; 藻酸盐、明胶、角叉菜胶、葡聚糖、麦芽糖糊精 (maltodextran)、葡萄糖结合剂、糊精、聚葡萄糖或西黄蓍胶; 阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶; 纤维素如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、粉状纤维素或微晶纤维素; 聚丙烯酸、改性或未改性的藻酸盐或壳聚糖、明胶、果胶、聚乙烯、甘醇聚乙二醇 (glycolpolyethylene glycol)、

聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚氧乙烯共聚物、聚氧丙烯共聚物或聚环氧乙烷；精氨酸、葡氨酸、赖氨酸、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、丙醇胺、二丙醇胺、硫酸胺、水杨酸钠或其混合物。

[0021] (7) (6) 项的药物组合物,其中载体选自乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、赤藓糖醇、拉克替醇、麦芽糖醇、淀粉和纤维素,优选乳糖、麦芽糖、甘露醇、山梨醇、淀粉和纤维素,更优选乳糖和纤维素,还更优选载体是乳糖。

[0022] (8) 粉末或颗粒,包含

[0023] a) 至少一种高支化聚合物;

[0024] b) 至少一种在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度的

[0025] 药物活性成分;

[0026] 其中所述的至少一种高支化聚合物:所述的至少一种活性药物成分的重量比为 99:1w/w 至 11:1w/w,或者其中重量比甚至可以是 99:1w/w 至 4:1w/w,条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、优选磷酸二酯酶 III 抑制剂或磷酸二酯酶 V 抑制剂;非噻嗪磺酰胺药物;磺酰脲衍生物;和羟基-1,4-萘醌衍生物;或者其中重量比是 99:1w/w 至 4:1w/w,条件是高支化聚酰胺酯、优选具有叔胺端基或具有羟基端基的高支化聚酰胺酯被用作高支化聚合物;和

[0027] c) 亲水性或疏水性载体,优选亲水性载体,更优选载体是结晶的。

[0028] (9) (8) 项的粉末或颗粒,其中所述的高支化聚合物与所述的至少一种药物活性成分形成固体分散体或固体溶液,优选固体分散体或固体溶液和药物活性成分与固体或溶解的载体合并。优选载体是固体载体。可以通过采用混合、高剪切混合、喷雾干燥、流化床制粒或冷冻干燥将载体与固体分散体或固体溶液合并。优选将步骤 b) 的溶液喷在载体颗粒上。

[0029] 优选固体分散体在所述的高支化聚合物与所述的至少一种药物活性成分之间形成。

[0030] (10) 上述任一项的药物组合物,其中组合物中所包括的载体的量分别基于药物组合物和粉末或颗粒的重量计算为 10% 至 90%、优选 30% 至 60%、更优选 50% 至 80%、还更优选 70% 至 80%。

[0031] (11) 上述任一项的药物组合物、粉末或颗粒,其中所述的至少一种药物活性成分选自格列美脲、格列齐特、格列吡嗪、格列本脲、匹莫苯、他达拉非、阿托伐醌和吲达帕胺,优选格列美脲、匹莫苯、他达拉非、阿托伐醌和吲达帕胺,更优选药物活性成分是格列美脲。

[0032] (12) 上述任一项的药物组合物、粉末或颗粒,还包含另外的药物活性成分。优选地,所述的另外的药物活性成分选自噻唑烷二酮(thiazolidinone)类药物、双胍类药物、他汀类药物、贝特(fibrate)类药物、噻嗪类药物和阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖、奥利司他、西布曲明、利莫那班、艾塞那肽(exenatide)和普兰林肽;优选地,所述的另外的药物活性成分选自双胍类药物、噻唑烷二酮类药物和噻嗪类药物;更优选地,它选自噻唑烷二酮类药物。来自噻唑烷二酮类药物的药物活性成分例如有吡格列酮、利格列酮(rivoglitazone)、罗西格列酮、曲格列酮。优选的来自噻唑烷二酮类药物的药物活性成分有吡格列酮或罗西格列酮,更优选吡格列酮。来自双胍类药物的药物活性成分例如有苯乙双胍、丁福明或甲福明,优选甲福明。来自他汀类药物的药物活性成分例如有阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀或辛伐他汀。

优选的他汀类药物活性成分有阿托伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀或辛伐他汀,更优选罗苏伐他汀。

[0033] 在另一项优选的实施方案中,本发明的药物组合物、粉末或颗粒包含一种或多种(11)项的药物活性成分和一种或多种(12)项的药物活性成分。在另一项优选的实施方案中,本发明的药物组合物包含一种选自(11)项的药物活性成分和一种选自(12)项的药物活性成分。

[0034] (13)(2)-(11)任一项的药物组合物、粉末或颗粒,其中形成固体分散体或固体溶液的成分沉积在可药用载体上。

[0035] 优选地,所述成分形成固体分散体。

[0036] (14)上述任一项的药物组合物、粉末或颗粒,其中药物组合物、粉末或颗粒任选地与可药用赋形剂混合。优选地,赋形剂是填充剂,例如乳糖、甘露醇、纤维素衍生物和蔗糖;崩解剂,例如交联羧甲基纤维素钠、碳酸钙、羧甲基纤维素钙;粘合剂,例如聚乙烯吡咯烷酮;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸和二氧化硅;芳香剂,例如香荚兰提取物(vanilla extract);着色剂,例如二氧化钛;甜味剂,例如糖精;包衣聚合物,例如羟丙基甲基纤维素;或溶媒,例如水和有机溶剂。优选地,药物组合物、粉末或颗粒不含表面活性剂(表面活性物质)。

[0037] (15)包含前述任一项的药物组合物、粉末或颗粒的药物剂量形式,其中药物剂量形式优选是固体剂量形式,优选是丸剂、片剂、胶囊剂、小药囊的形式,优选所述剂量形式是片剂。

[0038] (16)(15)项的药物剂量形式,其中片剂是单层片、双层片、多层片和/或包衣片的形式;胶囊剂是包衣胶囊剂。

[0039] (17)(2)-(17)任一项的药物组合物、粉末、颗粒或药物剂量形式,其中可药用载体是结晶的。

[0040] (18)药物组合物的制备方法,该方法包括下列步骤:

[0041] a) 提供至少一种高支化聚合物、优选如3项中所定义的高支化聚合物和至少一种在pH6.8和37°C的水性介质中显示出小于1mg/ml的溶解度的活性药物成分、优选至少一种如(11)和/或(12)项中所定义的药物活性成分,其重量比为99:1w/w至11:1w/w,优选如1项中所定义的重量比;或者其中重量比为99:1w/w至4:1w/w,条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1,4-萘醌衍生物;或者其中重量比为99:1w/w至4:1w/w,条件是高支化聚酰胺酯、优选具有叔胺或羟基的高支化聚酰胺酯被用作高支化聚合物;

[0042] b) 形成所述的至少一种高支化聚合物、所述的至少一种活性药物成分和有机溶剂的混合物,任选地进行混合;和

[0043] c) 除去溶剂。优选地,所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分完全溶解于有机溶剂中。优选地,在第一种方法中除去有机溶剂,形成固体分散体和/或固体溶液、优选固体分散体。更优选地,通过采用混合、喷雾干燥、流化床制粒或冷冻干燥、更优选喷雾干燥和流化床制粒除去有机溶剂。

[0044] (19) 本发明的粉末或颗粒的制备方法,该方法包括下列步骤:

[0045] a) 提供至少一种高支化聚合物和至少一种在pH6.8和37°C的水性介质中显示出

小于1mg/ml的溶解度的活性药物成分,重量比为99:1w/w至11:1w/w,或者甚至是重量比为99:1w/w至4:1w/w,条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、优选磷酸二酯酶 III 抑制剂或磷酸二酯酶 V 抑制剂;非噻嗪磺酰胺药物;磺酰脲衍生物;和羟基-1,4-萘醌衍生物;或者重量比为99:1w/w至4:1w/w,条件是高支化聚酰胺酯、优选具有叔胺端基或具有羟基端基的高支化聚酰胺酯被用作高支化聚合物;

[0046] b) 形成所述的至少一种高支化聚合物、所述的至少一种活性药物成分和有机溶剂的混合物;和

[0047] c) 除去溶剂和制备粉末或颗粒,其中步骤 b) 或步骤 c) 还包括将混合物与亲水性或疏水性载体、优选亲水性载体、更优选结晶载体合并。优选地,有机溶剂被除去并有效地允许形成固体溶液和/或固体分散体、优选固体分散体。

[0048] (20) (18) 或 (19) 项的方法,其中有机溶剂选自 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 链烷醇,例如乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇;脂族或脂环族醚,例如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、二噁烷、四氢呋喃;酮,例如丙酮、甲基乙基酮;二甲亚砜和二甲基甲酰胺;或其混合物。

[0049] (21) (18)-(20) 任一项的方法,其中在步骤 b) 中加入水可分散性或水溶性可药用载体、优选如上述任一项中所定义的载体。

[0050] (22) (18)-(21) 任一项的方法,其中混合可以在步骤 b) 和/或步骤 c) 期间进行。

[0051] (23) (18)-(22) 任一项的方法,其中步骤 c) 通过采用混合、高剪切混合、喷雾干燥、流化床制粒或冷冻干燥进行。

[0052] (24) (18)-(23) 任一项的方法,还包括干燥步骤。在优选的实施方案中,干燥可以在真空烘箱中在低于 60°C、优选低于 50°C 的温度下、最优选在 40°C 或以下的温度下进行。

[0053] (25) (20)-(26) 任一项的方法,其中粉末或颗粒被压制成片剂或填充入胶囊中。

[0054] (26) (18)-(25) 任一项的方法,还包括加入另外的药物活性成分。优选地,另外的药物活性成分选自噻唑烷二酮类药物、双胍类药物、他汀类药物、贝特类药物、噻嗪类药物、阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖、奥利司他、西布曲明、利莫那班、艾塞那肽和普兰林肽,优选选自双胍类药物、噻唑烷二酮类药物和噻嗪类药物,更优选选自噻唑烷二酮类药物。

[0055] (27) 高支化聚合物和至少一种药物活性成分的固体分散体和/或固体溶液的制备方法,该方法包括下列步骤:

[0056] a) 形成所述的至少一种高支化聚合物、所述的至少一种活性药物成分和有机溶剂的混合物,优选所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分完全溶解于有机溶剂中;

[0057] b) 通过采用高剪切混合、喷雾干燥或流化床制粒提供来自步骤 a) 的分散液/溶液的固体分散体和/或固体溶液,其中步骤 a) 中的混合物或步骤 b) 的固体分散体和/或固体溶液任选地与亲水性或疏水性载体、优选亲水性载体、更优选结晶载体合并。

[0058] (28) (27) 项的方法,其中所述的至少一种高支化聚合物与所述的至少一种活性药物成分的重量比如上述项中所定义。

[0059] (29) 结晶载体在制备包含高支化聚合物和药物活性成分的药物组合物中的用途。

[0060] (30) (29) 项的用途,其中高支化聚合物和药物成分形成固体分散体。

[0061] (31) 聚酰胺酯高支化聚合物、优选具有叔胺或羟基端基的聚酯高支化聚合物在制备包含至少一种活性药物成分的药物组合物中的用途,其中所述的高支化聚合物与所



述的至少一种活性药物成分的重量比为 99:1w/w 至 11:1w/w, 或者其中重量比甚至可以是 99:1w/w 至 4:1w/w, 条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、优选磷酸二酯酶 III 抑制剂或磷酸二酯酶 V 抑制剂; 非噻嗪磺酰胺药物; 磺酰脲衍生物; 和羟基-1, 4- 萘醌衍生物。

[0062] (32) 亲水性或疏水性载体在制备药物组合物中的用途, 所述药物组合物包含与至少一种高支化聚合物混合的选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1, 4- 萘醌衍生物、优选非噻嗪磺酰胺药物的药物活性成分。

[0063] (33) 亲水性载体在制备药物组合物中的用途, 所述药物组合物包含与至少一种高支化聚合物混合的选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1, 4- 萘醌衍生物、优选非噻嗪磺酰胺药物的药物活性成分。

[0064] (34) 选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1, 4- 萘醌衍生物的药物活性成分在制备包含至少一种高支化聚合物的药物组合物中的用途, 其中所述的至少一种药物活性成分在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度, 并且其中所述的至少一种高支化聚合物与所述的至少一种活性药物成分的重量比为 99:1w/w 至 4:1w/w。

[0065] (35) (34) 项的用途, 其中药物成分选自匹莫非、他达拉非、吲达帕胺、格列美脲和阿托伐醌。

[0066] 发明详述

[0067] 现在通过优选的实施方案和实施例更详细地描述本发明, 但是, 这些实施方案和实施例仅用于解释说明的目的, 而不应理解为以任何方式限制本发明的范围。

[0068] 在药剂学中最富有挑战性的难题之一是将治疗有效量的药物活性成分 (活性药物成分, API) 递送至预期的作用部位。但是, 为了显示出预期的药理学活性, API 必须在作用部位达到足够的浓度。为了在预期的作用部位达到有效的 API 浓度, API 应当显示出允许达到有效浓度的溶解度。

[0069] 因此, 本发明的药物组合物提供了在生理环境中有效所需要的药物活性成分浓度。例如, 在口服施用包含药物活性成分的药物组合物时, 所述 API 的溶解度足够高以在靶部位如胃肠道达到所需的浓度或在吸收时达到必需的血液浓度。因此, 本发明的药物组合物不需要含有较大量的 API, 这通常是为了补偿 API 在水性溶液中溶解度差所需的。这转而导致药物组合物不显示出尺寸增加, 后者可不利地影响患者的顺从性。此外, 本发明的药物组合物以及该药物组合物的制备方法就成本而言有效的多: 基于药物组合物中存在的 API 的溶解度提高, 为了在靶部位提供预期的有效 API 浓度所需要的 API 量较少。

[0070] 此外, 通过应用本发明的方法, 可以避免负荷限制、增溶剂的毒性 (例如肾毒性)、在基于表面活性剂的增溶时维持一定临界胶束浓度的要求和在 pH 改变中选择有限。

[0071] 在本发明的上下文中, 出人意料地观察到: 溶解性差的活性药物成分的溶解度可以特别地得到增加, 条件是使用所述的高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分的特定重量比。

[0072] 对于如本文所述的特定 API 而言可以获得溶解度的特别高的相对增加 (与单独的 API 相比)。其中, 这种贡献允许应用高支化聚合物: API 的更广泛的重量比。如可以从图 3-7 所得到的那样, 本发明的 API 在溶出试验的前 5 分钟内特别提供了非常高的溶出速率, 其中所述 API 选自磷酸二酯酶抑制剂、优选磷酸二酯酶 III 抑制剂或磷酸二酯酶 V 抑制剂;

非噻嗪磺酰胺药物 ;磺酰胺衍生物 ;和羟基 -1,4- 萘醌衍生物。因此,高支化聚合物与本发明的 API 的混合物提供了快速溶出,它导致药物血浆水平在用包含该混合物的药物组合物治疗的对象中有利地快速增加。特别优选的 API 是匹莫苯,它显示出最高的溶出速率增加(对照图 7)。

[0073] 如果所述的高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分形成固体分散体,则溶解度可以得到进一步增加。还已经发现:聚酰胺酯高支化聚合物、特别是具有叔胺或羟基端基的聚酰胺酯高支化聚合物对增加 API 的溶解度是特别有利的(对照图 3 和 4)。然而,使用具有羟基端基的聚酰胺酯(例如 **Hybrane<sup>®</sup>S1200**) 在获得具有极低吸湿度的药物组合物、粉末、颗粒或药物剂量形式方面是优选的(参见图 8,其显示如果使用 **Hybrane<sup>®</sup>S1200** 作为高支化聚合物则吸水量最低)。

[0074] 还已经发现:当使用亲水性或疏水性载体、优选亲水性载体时,可以制备包含特定重量比的所述的高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分并且具有改善的特性(例如低吸湿度)的粉末或颗粒(参见图 8)。这种供选的或与 API 选择并行的技术贡献再次允许应用高支化聚合物:API 的更广泛的重量比。而且还观察到:在使用结晶载体的情况中,API 的稳定性和溶解度可以甚至增加得更多。如果药物组合物应当是粉末或颗粒或剂量形式的形式时,这是特别有利的。已经发现:采用结晶载体导致药物组合物的吸湿度下降,由此避免了粉末或颗粒液化。此外,在本发明的上下文中,已经出人意料地发现:高支化聚合物/至少一种活性药物成分之比应当至少为 11:1 或就特定 API 而言至少为 4:1,以便提供显著增加的溶解度。然而,当高支化聚合物的量过高时,溶解度下降。不希望受缚于任何理论,推定相应 API 的溶解度增加,因为以前未结合的溶解性差的活性药物成分与高支化聚合物的羟基、酯、酰氨基和/或羧基发生相互作用。在高支化聚合物:API 的重量比高于 99:1 时,可能存在当高支化聚合物自身之间的 H- 键超过活性成分与聚合物之间的分子间作用而占优势时导致聚合物闭合并且不再对增加活性成分的溶解度做出贡献的情况。另一方面,当高支化聚合物/药物活性成分之比小于 11:1 时,药物活性成分的分子间相互作用可导致药物活性成分结晶,从而降低溶解度。

[0075] 当设计药物组合物时必需满足的最重要的要点之一是所述组合物的成分是生物相容性的并且适宜在活生物体中使用。

[0076] 正如例如对于多种阳离子系统、包括具有携带阳离子电荷的表面基团的脂质体和胶束所观察到的那样,这些阳离子系统可以容易地损害细胞膜,导致细胞裂解。因此,在考虑应用它们之前,低毒性问题是高支化聚合物所相关的,正如对于任意其它有前景的药用赋形剂那样。由于高支化聚合物的生物相容性,它们适用于哺乳动物。特别地,高支化聚酰胺酯既具有酰胺、又具有酯链接,这导致两亲性和生物可降解性。高支化聚酰胺酯具有聚酰胺的优良机械特性和聚酯的生物可降解性。由于酰胺基团的极性以及它们形成氢键的能力,这些聚合物显示出良好的热和机械特性,甚至在低分子量时也是如此。另一方面,可通过水解降解的酯键为聚合物提供了生物可降解性。已经报道:聚酰胺酯的支化基本上增强了在碱性和在磷酸盐缓冲盐水溶液中的水解,特别地减轻了对活生物体的负荷。

[0077] 在下文中更详细地描述了药物组合物、粉末或颗粒。药物组合物、粉末或颗粒包含至少一种高支化聚合物、优选如本文所述的特定的高支化聚合物。

[0078] 在本发明的含义范围内,术语“高支化聚合物”通常表示已知为树枝状聚合物(dendritic polymers)、树形聚合物(dendrimers)、乔木枝形聚合物(arborol)、阶式聚合物、花菜状聚合物或星形聚合物、多分散高支化聚合物、接树枝聚合物(dendrigraft polymers)或其它高分子量聚合物的非常广泛的聚合物,它们均具有包含中心原子或分子的特定支化结构,可以是单体或聚合的,从那里发散出三条或更多条链。高支化聚合物因此区别于线性聚合物、共聚物或接枝聚合物、交联线性聚合物或梳形聚合物。

[0079] 在本发明的含义范围内的高支化聚合物的另一个显著特征是它们具有大量末端官能团。当具有大量末端基时,高支化聚合物之间的分子间相互作用主要依赖于末端官能团的类型,导致玻璃化转化温度、溶解度、成薄膜特性等显著改变。特别地,由于存在大量末端基,这种高支化聚合物具有一般的线性聚合物所不具有的特征。高支化聚合物的流体特征显著区别于具有相似的重单元化学结构和相同分子量的线性聚合物的流体特征。高支化或树枝状聚合物的最重要特征之一是它们不能使聚合物链结晶或缠绕,无论其分子量如何。利用现有的对线性聚合物规则的理解不能准确预测这些聚合物的可混性,因为支化结构影响聚合物链之间的相互作用。此外,高支化聚合物可以具有大量也沿着支链的官能团。根据本发明,优选使用包含羟基、酯基、酰氨基和/或羧基作为末端官能团(端基)的高支化聚合物。优选地,高支化聚合物包含酯基或酰氨基或它们两者,还优选高支化聚合物是聚酰胺酯,还优选具有叔胺端基的聚酰胺酯。还已经发现:当与一般的线性聚合物相比时,聚酰胺酯高支化聚合物、特别是具有叔胺或羟基端基的聚酰胺酯高支化聚合物对于增加API的溶解度是特别有利的(对照图1B和图3和4)。

[0080] 通常,可以按照本领域技术人员已知的任意适宜方法合成高支化聚合物。优选地,通过在一次或多次运行中将相同或不同的单体偶联于中心原子或分子来合成高支化聚合物,其中至少一些单体具有三个或更多个官能团,使得随后的偶联反应能够在未反应的末端官能团上进行,导致形成支链延伸。本发明含义范围内的单体是可以以化学方式与其它单体键合以形成聚合物的小分子。单体可以是合成的,例如烃;或者是天然的,例如氨基酸。上述方法可以用于产生不同程度的随机或有序高支化聚合物。此外,出于例如增加官能团数目或取代它们以及将聚合物与其它分子共价连接、即用于递送营养物、维生素或活性药物成分的原因,可以通过随后的取代或加成反应来定制高支化聚合物的末端官能团。此外,将聚乙二醇用作聚合物链允许保护高支化聚合物当施用于人或动物时免于被单核巨噬细胞系统检测到。还能够引入与受体或组织互补的可识别基团或引入有利于高支化聚合物转运穿过细胞膜的部分。

[0081] 本发明使用的优选的高支化聚合物是多分散性高支化聚合物,另外也已知属于作为亚类之一的树枝状聚合物(除此之外还有树形聚合物和接树枝聚合物)。例如,树形聚合物是末端基在每次合成产生时指数生长的单分散阶式支化大分子。为了获得单分散完美结构,在每个合成步骤后必须纯化产物,这使得合成昂贵并且限制了其在高附加值产品中的应用。树形聚合物具有低的多分散性,所以宁可它们是单分散性的。树形聚合物的 $M_w/M_n$ 之比约为1.0、优选小于1.01,它们的分子量可以通过数学方法预测。与树形聚合物相反,多分散性高支化聚合物通过随机的缩合反应得到,导致它控制了分子量并且支化仅仅是有限的。多分散性高支化聚合物具有1.1以上、优选约2的 $M_w/M_n$ 之比,但是可以甚至超过3,例如5。聚合物样品的多分散性是所述聚合物样品中分子量分布的度量。它表示为重均

分子量 (Mw) 除以数均分子量 (Mn)。多分散性的值可以等于或大于 1。就具有更均一长度的聚合物链而言更均匀的样品具有接近于单位 (1) 的多分散性值。优选的多分散性多支化聚合物的数均分子量 (Mn) 为 400 至 100000g/mol、优选 700 至 60000g/mol、更优选 1000 至 5000g/mol、特别是约 1200g/mol 或约 1600g/mol。

[0082] 本发明的优选的高支化聚合物是高支化聚亚胺、高支化聚氨酯、高支化聚酰胺、高支化聚酯胺、高支化聚酰胺酯, 特别优选高支化聚酯胺和高支化聚酰胺酯, 甚至进一步优选高支化聚酰胺酯。可以理解: 所述高支化聚合物可以在其结构中引入不同的单体, 并且末端官能团可以任选被改变。例如, 如下获得高支化聚酰胺酯、即本发明的优选的高支化聚合物: 首先通过使环酐 (例如琥珀酐、六氢邻苯二甲酸酐或邻苯二甲酸酐) 与二异丙醇胺反应生成具有一个 COOH 和两个 OH 基团的叔酰胺来提供单体, 然后在相对温和的条件下、在没有催化剂的存在下使其分批进行经由噁唑啉中间体的缩聚反应。通过改变和合并酸酐以及用数种类型的端基进行改变, 可以得到具有共存特性的大量不同结构。代表亲水性、水溶性高支化聚酰胺酯的两个实例是 Hybrane S1200 (末端羟基) 和 HA1690 (末端叔胺基团)。

[0083] 药物组合物、粉末或颗粒还包含至少一种具有低溶解度的活性药物成分。

[0084] 大量活性药物成分在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中具有小于 1mg/ml 的溶解度。本文所指的溶解度是采用 USP apparatus 2 (美国药典 32-NF27)、在 75RPM 的搅拌下、在维持在 pH6.8 和 37°C 的磷酸盐缓冲液的溶出介质中测定的。这种低的溶解度使得制备具有可接受尺寸和效力的有用的药物组合物尤其困难。

[0085] 本发明的药物组合物含有至少一种在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度的药物活性成分。在优选的实施方案中, 这与其可能具有的药理学效应或其用于预防或治疗的疾病无关。当规定根据本发明使用的活性药物成分时, 该活性药物成分的溶解度是通过仅采用所述活性药物成分来测定的, 即, 所述活性药物成分未与任何添加剂如高支化聚合物混合。在本发明的优选实施方案中, 活性药物成分在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中的溶解度在等于或小于 1mg/ml 和等于或大于 0.2mg/ml 的范围, 还优选在等于或小于 1mg/ml 和等于或大于 0.3mg/ml 的范围, 甚至还优选在等于或小于 1mg/ml 和等于或大于 0.4mg/ml 的范围。

[0086] 优选的活性药物成分选自: 磷酸二酯酶抑制剂, 优选磷酸二酯酶 III 抑制剂或磷酸二酯酶 V 抑制剂; 非噻嗪磺酰胺药物; 磺酰脲衍生物; 和羟基-1,4-萘醌衍生物。优选的磷酸二酯酶 III 抑制剂是匹莫苯, 优选的磷酸二酯酶 V 抑制剂是 tadalafil (他达拉非); 优选的非噻嗪磺酰胺药物是吡达帕胺; 作为胰岛素分泌促进剂的磺酰脲衍生物是醋磺己脲、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、格列齐特、格列本脲、格列喹酮、格列吡脲、格列美脲、格列吡特 (glixosepid)、格列咪啉 (glimidine)、格列平脲、格列己脲、格列丁唑 (glibuzole) 或格列噻唑, 更优选是格列美脲、格列齐特、格列吡嗪和格列本脲; 优选的羟基-1,4-萘醌衍生物阿托伐醌, 其具有抗原生动物活性。已经出人意料地发现: 如果使用上述 API, 特别是联合如本文所述的优选的高支化聚合物和优选的高支化聚合物/API 的重量比, 可以更多地提高相对溶解度 (相对于单独的 API 的溶解度)。

[0087] 已经出人意料地发现: 上述 API 的溶解度、优选磷酸二酯酶 III 抑制剂如匹莫苯的溶解度可以被特别强地增加, 即使高支化聚合物/API 的重量比仅为 4:1 或更高, 例如 50:1 (对照图 7)。匹莫苯和左西孟旦是用于控制心力衰竭的选择性磷酸二酯酶 III 抑制剂。

[0088] 他达拉非是磷酸二酯酶 E5 抑制剂,可用于治疗勃起功能障碍或肺动脉高压。已知阿托伐醌具有抗酵母和抗寄生虫活性。

[0089] 还已经出人意料地发现:如果将亲水性或疏水性载体、优选亲水性载体用于制备包含与至少一种高支化聚合物混合的非噻嗪磺酰胺药物的药物组合物,则非噻嗪磺酰胺药物(利尿化合物)、优选吲达帕胺的溶解度可以被特别地增加。

[0090] 各化合物在 pH 约为 7(至少格列美脲具有 pH- 依赖性的溶解度)的水性介质中的溶解度如下:格列美脲 0.001mg/ml;格列齐特 0.05mg/ml;格列吡嗪 0.037mg/ml;格列本脲 0.06mg/ml;匹莫苯 0.21mg/ml;他达拉非 0.11mg/ml;阿托伐醌 0.003mg/ml;吲达帕胺 0.7mg/ml。在本发明的优选实施方案中,所述活性成分在上述条件下在水性介质中的溶解度增加与纯 API 的溶解度相比分别为 10、50、55、100 和 140 倍。特别地,如果活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1,4-萘醌衍生物,可以达到最大的溶解度增加,当采用格列美脲、匹莫苯、他达拉非、阿托伐醌或吲达帕胺作为 API 时可以达到甚至进一步的增加。虽然不希望受缚于任何理论,但是推定这是由于在 API 的分子基团与高支化聚合物的内部羧基之间形成的分子间 H- 键。通过经红外线研究相互作用和应用衰减全反射(ATR)技术至少做出了尝试来阐明 API 与高支化聚合物之间的相互作用(图 12)。

[0091] 本发明的药物组合物、粉末或颗粒包含特定重量比的高支化聚合物/API。

[0092] 本发明的高支化聚合物/活性药物的重量比优选为 99:1 至 11:1。在优选的实施方案中,该重量比为 99:1 至 14:1,进一步优选该重量比为 99:1 至 17:1,甚至进一步优选该重量比为 99:1 至 18:1。在另一项优选的实施方案,该重量比为 80:1 至 11:1,进一步优选该重量比为 55:1 至 11:1,甚至进一步优选该重量比为 24:1 至 11:1。在另一项实施方案中,该重量比为 80:1 至 14:1,进一步优选该重量比为 55:1 至 17:1,甚至进一步优选该重量比为 24:1 至 18:1。优选地,当活性药物成分是格列美脲或吲达帕胺时,多支化聚合物与所述活性药物成分的重量比为 80:20w/w 至 98:2w/w,优选 88:12w/w 至 98:2w/w,更优选 90:10w/w 至 98:2w/w,还更优选 93:7w/w 至 98:2w/w,特别是 98:2w/w 至 95:5w/w,进一步优选 98:2w/w 至 95:2w/w。正如可以从本文所包含的实验数据中看出的那样,使用 99:1 至 11:1 的重量比提供了比使用 4:1 的重量比高的溶解度(对照图 3-7)。这些图还显示:当使用 19:1 的重量比时,可以达到最高的溶解度增加。

[0093] 通常,高支化聚合物/API 的重量比应为 11:1 或以上。然而,如上文所述,已经发现:当使用低至 4:1(或以上)的高支化聚合物/API 重量比时,选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1,4-萘醌衍生物的特定活性药物成分的溶解度也可以得到显著增加。此外,重量比可以低至 4:1(或以上),如果使用如本文所述的特定聚酰胺酯高支化聚合物的话。然而,如本文所定义的 11:1 及以上的优选重量比代表本发明的优选实施方案,不依赖于使用的成分。

[0094] 包含至少一种高支化聚合物和至少一种在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度的药物活性成分的药物组合物、粉末和颗粒可以通过以如本文所定义的特定重量比在有机溶剂中提供两种成分并除去溶剂来制备。已经发现:如果固体分散体是通过采用已知技术如高剪切混合、喷雾干燥或流化床制粒由所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种 API 在有机溶剂中的分散液/溶液提供的,则所述成分变得紧密混合,

由此能够发生最高可能数目的所述聚合物与所述活性成分之间的分子间相互作用。特别优选的是，API 完全溶于有机溶剂中。如本文所述，优选使用亲水性或疏水性载体、特别是亲水性载体，特别是如果制备包含 API 的粉末或颗粒的话。根据是溶液还是分散液、例如含有固体 API 和 / 或固体载体颗粒的分散液用于制备本发明的混合物或固体分散体，考虑了本文提供的教导的本领域技术人员可以选择适宜的制备方法。

[0095] 在本发明的含义范围内，术语“固体分散体”涉及活性药物成分（颗粒）在高支化聚合物中的均匀混合物。活性药物成分溶于或分散于聚合物中。通常，固体溶液是一种或多种溶质在溶剂中的固态溶液（在这种情况下，“溶剂”由高支化聚合物代表）。当溶剂的结构在添加溶质时保持不变时和当该混合物保持为单一均匀相时，这种混合物被视为溶液而不是复合物。因此，所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分相互接触，优选在大的表面积上相互接触。可以通过采用如本文所述的方法得到成分的固体分散体。优选地，通过采用溶剂法获得活性药物成分和高支化聚合物的固体分散体，其中活性药物成分和高支化聚合物均完全溶于有机溶剂中，其中当除去有机溶剂时得到固体分散体。允许快速除去有机溶剂的技术显示有助于在聚合物与 API 之间形成缔合和 / 或复合接触，任选地由于存在亲水性或亲水性载体、特别是由于存在亲水性载体而进一步增强。优选地，有机溶剂的除去历经数天、优选历经 24 小时、更优选在 10 小时内、最优选在 1 小时内完成。不希望受缚于任何理论，相信 API-API 缔合、API 次级颗粒形成和 API 结晶可以被如此快速的溶剂除去所抑制，否则所有这种现象都反作用于如本文所公开的预期的缔合和 / 或复合。通过采用已知技术如混合、高剪切混合、喷雾干燥、流化床制粒或冷冻干燥来有效地除去溶剂。优选使用高剪切混合、喷雾干燥或流化床制粒。当在固体载体颗粒上提供固体分散体时，优选将高支化聚合物 / API 的溶液或分散液通过采用已知技术喷到载体颗粒上。

[0096] 高支化聚合物大部分通过末端官能团是水溶性的，并且由于它们的无定形形式而是极其吸湿性的。当吸湿性高支化聚合物接触大气时，来自蒸汽的水迁移入聚合物中 / 迁移至聚合物上，并且一些水分子通过分子间力与聚合物链结合。可以通过本领域技术人员已知的方法测定高支化聚合物的吸湿度。这类方法主要包括测定少量样品的质量（即 5-10mg）作为时间的函数，同时改变环境中的受控的相对湿度和 / 或温度。在接触平均室内相对湿度时，高支化聚合物的吸湿性导致包含高支化聚合物和活性药物成分的药物组合物吸水，并且，例如当药物组合物为粉末形式时，粉末颗粒改变形状并最终导致组合物液化。但是，药物组合物（其例如是粉末形式）的特性在贮存时不改变是所期望的。

[0097] 本发明的药物组合物优选包含载体。本发明的粉末或颗粒也包含载体。

[0098] 目前已经出人意料地发现：向药物组合物中添加水可分散性或水溶性可药用载体、优选亲水性或疏水性载体、更优选亲水性载体、特别是优选结晶载体显著减少了药物组合物从大气中吸水并保持了其原始特性如粉状形式（参见例如图 11）。特别优选的是结晶亲水性载体。本发明的药物组合物的特性就适当的流动性、化学稳定性和可压性而言保持稳态，特别是当使用结晶载体时。可以通过采用本领域已知的方法如第 6 版《欧洲药典》中解释的方法测定流动性、化学稳定性或可压性。在化学稳定性方面，已经出人意料地观察到：当向本发明的药物组合物中加入水可分散性或水溶性载体、优选亲水性、优选结晶载体时，水敏感性 API 如格列美脲没有另外发生显著降解，即使由此得到的药物组合物接触 75% 的升高的相对湿度。同样的方法适宜于本发明公开的剂量形式。载体的存在也规定药物组

合物适于模制法。在粉末、颗粒、小片、丸剂、片剂、胶囊剂中使用载体、特别是结晶载体由此增加了剂量形式的贮存期限。

[0099] 在本发明的含义范围内，“水可分散性或水溶性可药用载体”解释为可分散或溶于37°C水中的固体或半固体形式的任意可药用赋形剂。

[0100] 所述载体可以例如是改性或未改性的碳水化合物，其可以是单体、低聚或多聚的；蜡；树胶；有机或无机酸或碱或其盐；表面活性剂；合成聚合物；改性或未改性的二氧化硅；矿物药用化合物如磷酸钙、硫酸钙、氯化钙、碳酸镁、氧化镁、氯化钠、硅酸镁铝、聚克立林钾、滑石粉、氢氧化铝、氧化铝或其组合。

[0101] 所述载体还可以例如是羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素、醋酸纤维素、地蜡、鲸蜡醇、壳聚糖、纤维素、乙基纤维素、明胶、葡萄糖、甘油二十二烷酸酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、酞酸羟丙甲纤维素酯、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、异麦芽酮糖醇 (isomalt)、麦芽糖醇、甘露醇、白陶土、拉克替醇、麦芽糖糊精、聚葡萄糖、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、甲基纤维素、聚葡萄糖聚 (dl- 乳酸)、聚氧化乙烯聚乙炔 (polyethylene oxidepolyvinyl)、醋酸酞酸酯 (acetate phthalate)、聚乙烯醇、虫胶、蔗糖、果糖、麦芽糖、海藻糖、蔗糖八醋酸酯、糖、乳糖、环糊精、玉米淀粉、预胶化淀粉、羟丙基淀粉、二氧化钛、蜡 (巴西棕榈蜡)、蜡 (微晶蜡)、木糖醇、玉米醇蛋白、共聚维酮 (copovidone)、西甲硅油、交聚维酮、赤藓糖醇、硬脂酸棕榈酸甘油酯、山梨醇磺丁基醚  $\beta$ - 环糊精、维生素 e 聚乙二醇琥珀酸酯、阿拉伯胶、琼脂、瓜尔胶、卡波姆、明胶、果胶、角豆胶 (ceratonia)、壳聚糖、共聚维酮、聚氧化乙烯、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮、甘油二十二烷酸酯、菊粉、西吡氯铵、单硬脂酸甘油酯、羟丙基倍他环糊精、卵磷脂、聚乙二醇 15 羟硬脂酸酯、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烷基醚、聚氧乙烷蓖麻油衍生物、聚氧乙烷山梨坦脂肪酸酯、聚氧乙烷硬脂酸酯、聚氧乙烷甘油酯 (polyoxyglycerides)、吡咯烷酮、山梨坦酯 (山梨坦脂肪酸酯)、磺丁基醚  $\beta$ - 环糊精、三辛精、三油精、维生素 e 聚乙二醇琥珀酸酯、蜡、苯扎氯铵、异亮氨酸、丙氨酸、亮氨酸、天冬酰胺、赖氨酸、天冬氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、色氨酸、甘氨酸、缬氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、硬脂酸、柠檬酸、苹果酸、喷替酸、己二酸、藻酸、硼酸、乳酸钙、磷酸钙、一水合柠檬酸、马来酸、谷氨酸一钠、柠檬酸钾、乙酸钠、藻酸钠、硼酸钠、碳酸钠、二水合柠檬酸钠、氢氧化钠、乳酸钠、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、淀粉羟乙酸钠、碳酸钙、乳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、氯化钙、碳酸镁、氧化镁、氯化钠、硅酸镁铝、聚克立林钾、滑石粉、氢氧化铝、氧化铝、磷酸铝佐剂、绿坡缕石、膨润土、硅酸钙、胶体二氧化硅、水辉石、白陶土、硅酸镁铝、碳酸镁、聚卡波非、皂石、硅酸镁铝或其混合物。

[0102] 优选载体是亲水性载体，所述亲水性载体优选选自糖和碳水化合物，优选载体选自改性或未改性的单糖、直链或支链低聚糖和直链或支链多糖或其混合物。还优选载体选自乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、赤藓糖醇、拉克替醇、麦芽糖醇、淀粉或纤维素，优选乳糖、麦芽糖、甘露醇、山梨醇、淀粉和纤维素，更优选乳糖和纤维素，还更优选乳糖。

[0103] 将可药用载体加入到药物组合物中的另一个优点是载体对粉末或颗粒的形成作出贡献。基于药物组合物的总重量计算，药物组合物中所包括的载体的量应优选为 10% 至

90%、优选 30% 至 60%、更优选 50% 至 80%、还更优选 70% 至 80%。载体防止组合物因吸收来自环境如空气中的水而重量增加。而且,载体防止组合物的颗粒的尺寸增加和使其能够基本上以随时间推移未改变的情形进行使用。有限的尺寸分布的有益效应是改善的流动性,特别是当大规模实施本发明时。

[0104] 对于粉末或颗粒形式的药物组合物而言,使用如上文所定义的亲水性载体。载体可以是颗粒形式和 / 或结晶形式。

[0105] 当使用结晶形式的载体时,可以提供特别有利的效应。在这种情况下,对组合物的保护效应最为显著,这可能是由于结晶形式的载体的吸湿度较低。已经出人意料地发现:即使本发明的固体分散体沉积在载体表面上,吸湿度也是降低的。因此,优选使固体分散体沉积在载体表面上。例如,这可以通过采用如本文所述的溶剂法达到,其中,首先将高支化聚合物和药物活性成分溶于有机溶剂中,此时将载体、优选结晶载体加入溶液中,然后除去溶剂(溶剂法)。或者,仅在已经除去溶剂或至少部分地除去溶剂后将载体加入高支化聚合物和药物活性成分中。这可以简单地通过将所得的包含高支化聚合物和药物活性成分的固体分散体与载体混合来达到。另外的选择是在将载体与上述两种成分合并时除去溶剂。这发生的一个实例是当把高支化聚合物和 API 的溶液 / 分散液喷到载体颗粒上,导致蒸发和由此除去溶剂,而载体被产生的固体分散液所涂覆。本领域技术人员将理解:可以酌情选择加入载体的步骤的次序或组合,即,可以与向有机溶剂中提供所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种药物活性成分或与除去溶剂同时或依次地加入载体。甚至可以首先将载体、优选结晶形式的载体加入到溶液 / 分散液中,然后在除去溶剂后再次加入。优选将高支化聚合物和 API 的溶液 / 分散液喷到如本文所述的载体颗粒上。

[0106] 为了测定药物组合物是否包含结晶载体,可以进行 X-射线粉末衍射分析。当 X-射线数据显示出结晶载体材料的峰时,药物组合物含有结晶载体。当 X-射线数据未显示任何峰时,药物组合物是无定形的并且不代表本发明的优选实施方案的药物组合物。结晶载体的特征峰可以容易地由本领域技术人员从公众可获得的数据库得到。还能够首先进行结晶载体自身的 X-射线粉末衍射分析以鉴定载体材料的特征峰。在分析未知的药物组合物时,当未能检测到峰时不存在结晶载体。当检测到峰时,例如,可以首先分析药物组合物以发现已经使用了哪种特定的载体材料。然后可以由文献或常规实验获得该载体材料的特征峰。

[0107] 根据本发明,可以使用另外的赋形剂。这类赋形剂可以与载体一起加入,特别是在除去溶剂(按照如本文所述的溶剂法)之前或在已经制备固体形式的高支化聚合物和 API 的混合物、优选固体分散体之后加入。当它们在除去溶剂之前被加入混合物中时,按照上述定义也代表载体的药物赋形剂将被称为载体。在这类赋形剂在制备固体分散体后使用的情况中,例如,如果赋形剂被加入片剂包衣中,则这类赋形剂不被视为是载体。另一方面,一些如上文所示的载体也适宜作为在除去溶剂后使用的药物赋形剂。

[0108] 适宜的赋形剂是任意常用的可药用赋形剂。例如,赋形剂可以是填充剂(乳糖、甘露醇、纤维素衍生物、蔗糖等)、崩解剂(交联羧甲基纤维素钠、碳酸钙、羧甲基纤维素钙等)、粘合剂(聚乙烯吡咯烷酮等)、润滑剂(硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅等)、芳香剂、着色剂(二氧化钛等)、甜味剂(糖精等)、包衣聚合物(羟丙基甲基纤维素等)或溶媒(水、有机溶剂等)。

[0109] 在另一项实施方案中,药物组合物、粉末或颗粒还包含另外的活性药物成分。可以



选择这类另外的活性成分以在提供累加效应、协同作用、互补效应、减少副作用等方面补充第一种活性药物成分如上文提到的那些的药理学活性。

[0110] 优选地,另外的活性药物成分选自噻唑烷二酮类药物、双胍类药物、他汀类药物、贝特类药物、噻嗪类药物、阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖、奥利司他、西布曲明、利莫那班、艾塞那肽和普兰林肽,优选其选自双胍类药物、噻唑烷二酮类药物和噻嗪类药物,更优选其选自噻唑烷二酮类药物。来自噻唑烷二酮类药物的活性药物成分例如有吡格列酮、利格列酮、罗西格列酮、曲格列酮。优选的来自噻唑烷二酮类药物的活性药物成分有吡格列酮或罗西格列酮,更优选吡格列酮。来自双胍类药物的活性药物成分例如有苯乙双胍、丁福明或甲福明。优选的双胍类活性药物成分是甲福明。来自他汀类药物的活性药物成分例如有阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀或辛伐他汀。优选的他汀类活性药物成分有阿托伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀或辛伐他汀,更优选罗苏伐他汀。

[0111] 来自贝特类药物的活性药物成分例如有苯扎贝特、环丙贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐或非诺贝特。优选的贝特类活性药物成分是吉非贝齐或非诺贝特,更优选非诺贝特。来自噻嗪类药物的活性药物成分例如有氯噻嗪或氢氯噻嗪,优选氢氯噻嗪。

[0112] 在本发明的优选的实施方案中,药物组合物、粉末或颗粒包含至少一种选自格列美脲、格列齐特、格列吡嗪、格列本脲、匹莫苯、他达拉非、阿托伐醌和吲达帕胺的活性药物成分和至少一种高支化聚合物,其中所述的至少一种活性药物成分和所述的高支化聚合物以如上文所示的重量比、例如以 99:1w/w 至 11:1w/w、优选 80:20w/w 至 98:2w/w、更优选 90:10w/w 至 98:2w/w、特别是 98:2w/w 至 95:2w/w 的重量比混合、优选密切混合。在另一项特定实施方案中,所述的至少一种活性药物成分是格列美脲、匹莫苯、他达拉非、阿托伐醌或吲达帕胺,优选格列美脲或匹莫苯,更优选格列美脲。在另一项更优选的实施方案中,所述药物组合物还包含水可分散性或水溶性可药用载体、优选乳糖。

[0113] 本发明的一项实施方案涉及粉末或颗粒,其包含

[0114] a) 至少一种高支化聚合物,

[0115] b) 至少一种在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度的药物活性成分,

[0116] 其中所述的至少一种高支化聚合物:所述的至少一种活性药物成分的重量比为 99:1w/w 至 11:1w/w,或者其中重量比甚至可以是 99:1w/w 至 4:1w/w,条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、优选磷酸二酯酶 III 抑制剂或磷酸二酯酶 V 抑制剂;非噻嗪磺酰胺药物;磺酰脲衍生物;和羟基-1,4-萘醌衍生物;或者其中重量比是 99:1w/w 至 4:1w/w,条件是高支化聚酰胺酯、优选具有叔胺端基或具有羟基端基的高支化聚酰胺酯被用作高支化聚合物;和

[0117] c) 亲水性或疏水性载体,优选亲水性载体,更优选载体是结晶的。

[0118] 优选地,所述的高支化聚合物和所述的至少一种药物成分形成固体分散体。可以通过采用混合、高剪切混合和/或喷雾干燥、流化床制粒或冷冻干燥来制备粉末或颗粒。优选通过采用高剪切混合和/或喷雾干燥或流化床制粒来制备。上文描述了优选的高支化聚合物、优选的 API、优选的载体和优选的高支化聚合物/API 的重量比等。

[0119] 上述提及的药物组合物、粉末和颗粒适宜于制备药剂。

[0120] 因此,本发明还涉及包含上述任一项的药物组合物、粉末或颗粒的药物剂量形式,其中药物剂量形式优选是固体剂量形式,优选小片、片剂、胶囊剂、小药囊的形式,优选剂量形式是片剂。片剂可以具有一层或者可以是双层或多层片,优选是薄膜包衣片或套包衣片(mantle coated tablet)。

[0121] 药物组合物、粉末或颗粒以及药物剂量形式优选不含表面活性剂。

[0122] 本发明还涉及本发明的药物组合物、粉末、颗粒和药物剂量形式的制备方法。

[0123] 本发明的方法可以采用如上所述的特定的高支化聚合物、API、载体、优选的高支化聚合物/API 的重量比等实施。

[0124] 通常,本发明的方法在第一步中包括将所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分加入到有机溶剂中。优选地,将所得溶液或分散液进行混合。然后任选加入至少一种载体。为了提供固体药物组合物,除去溶剂。或者可以仅在除去溶剂后或除去溶剂的同时将载体与两种成分合并。

[0125] 可以通过采用标准技术除去溶剂。优选地,应用已经足以在相对低的温度下除去溶剂的技术。除去溶剂的步骤优选在至多 60°C、更优选至多 50°C 的温度下进行。这进一步提高了组合物的稳定性。在溶剂除去过程中,药物活性成分可以固化,并且还可以至少部分地、但优选完全地与高支化聚合物形成固体溶液。溶剂除去方法使成分变成无定形,这也有助于增加溶解度,尤其是当通过适宜技术如喷雾干燥、流化床制粒或冷冻干燥、优选喷雾干燥或流化床制粒在相对短的时间期限内实施时。优选地,本发明的方法还包括干燥步骤以除去残留的水和有机溶剂。在干燥方法中使用的温度优选保持低于 60°C、优选低于 50°C。在优选的实施方案中,干燥可以在低于 60°C、优选低于 50°C、最优选在 40°C 或以下的温度下在真空干燥箱中进行。

[0126] 在本发明的所有方法中,优选将所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分完全溶于有机溶剂中。如果使用载体,则载体可以在除去溶剂之前或者在除去溶剂之后与高支化聚合物和 API 合并。另一种可能性是将所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种 API 的溶液或分散液喷到载体上,如下文所述的那样。就后一种情况而言,载体与 API/高支化聚合物的合并和溶剂的除去在同一步骤中进行。还能够如本文所述通过采用高剪切混合、喷雾干燥、流化床制粒或冷冻干燥除去步骤 c) 中的溶剂。在这种情况下,获得 API/高支化聚合物在载体上的固体分散体。如果不使用载体,则还可以如本文所述通过采用混合、高剪切混合、喷雾干燥、流化床制粒、冷冻干燥等除去步骤 c) 中的溶剂以提供所述成分的固体分散体。

[0127] 本发明的方法可以用于制备固体药物剂量形式以及凝胶或溶液。除去溶剂以提供作为固体、优选作为粉末或颗粒的混合物、优选固体分散体。当制备凝胶或溶液时,可以在除去溶剂后将获得的固体例如重新溶于可药用溶剂或缓冲溶液中。

[0128] 适于制备药物组合物的溶剂可以是至少部分地溶解两类成分(API 和高支化聚合物)的任意溶剂。优选有机溶剂选自 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 链烷醇,例如乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇;脂族或脂环族醚,例如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、二噁烷、四氢呋喃;酮,例如丙酮、甲基乙基酮;二甲亚砜和二甲基甲酰胺;或其混合物。溶剂中的成分可以任选地混合。

[0129] 在本发明的特定实施方案中,至少 50%w/w、优选 80%w/w 以上、更优选超过 90%w/w、还更优选全部两类成分溶于溶剂中。

[0130] 本发明的药物组合物的一种制备方法包括下列步骤：

[0131] a) 以如上文所定义的重量比提供至少一种高支化聚合物和至少一种在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度的活性药物成分；

[0132] b) 将所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分加入到有机溶剂中；和

[0133] c) 除去溶剂。

[0134] 本发明的粉末或颗粒的制备方法包括下列步骤：

[0135] a) 提供至少一种高支化聚合物、优选如上文所定义的特定高支化聚合物和至少一种在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度的活性药物成分、优选至少一种如上文所定义的特定药物活性成分，重量比为 99:1w/w 至 11:1w/w，或者其中重量比甚至可以是 99:1w/w 至 4:1w/w，条件是活性药物成分选自磷酸二酯酶抑制剂、优选磷酸二酯酶 III 抑制剂或磷酸二酯酶 V 抑制剂；非噻嗪磺酰胺药物；磺酰胺衍生物；和羟基-1,4-萘醌衍生物；或者其中重量比为 99:1w/w 至 4:1w/w，条件是高支化聚酰胺酯、优选具有叔胺端基或具有羟基端基的高支化聚酰胺酯被用作高支化聚合物，优选以如 1 项中所定义的重量比；

[0136] b) 将所述的至少一种高支化聚合物和所述的至少一种活性药物成分在有机溶剂中溶解和混合；和

[0137] c) 除去溶剂，其中步骤 b) 或步骤 c) 还包括将混合物与亲水性或疏水性载体、优选亲水性载体、更优选结晶载体、甚至更优选如上文所定义的载体合并。

[0138] 就方法产率和较好的最终溶解度而言，当所述的至少一种活性药物成分和所述的高支化聚合物溶于溶剂中时，本发明的方法是特别有利的。在这种情况下，并且在满足重量比要求的情况下，获得无定形形式的活性药物成分，其与高支化聚合物在大表面积上接触并且与聚合物广泛地相互作用。优选得到固体分散体。

[0139] 当制备粉末或颗粒时，在步骤 b) 中加入亲水性或疏水性载体、优选亲水性载体、更优选如上文所定义的载体。当载体是颗粒形式时，优选通过使高支化聚合物和活性药物成分沉积到载体颗粒表面上进行步骤 b)。优选通过应用技术如高剪切混合、喷雾干燥或流化床制粒等使成分沉积到载体上。例如当进行高剪切混合时，仍然优选组分在溶剂到达载体时部分地溶于溶剂中，并且在完全除去溶剂之前溶剂铺展在载体上。另一方面，选择用于喷雾干燥技术的参数原则上使溶剂在组分撞击载体颗粒前蒸发。这种条件是较不优选的。这些技术通常包括除去至少一些溶剂。然而，用于溶剂除去的另外步骤可能是必需的。

[0140] 然而，沉积所述至少一种药物活性成分和所述至少一种高支化聚合物的步骤还可以通过有机溶剂中简单混合所述成分并除去溶剂来进行，其中溶剂的除去还优选在混合下进行。

[0141] 还优选在本发明的方法过程中加入另外的如上所述的药物活性成分。根据本发明，另外的药物活性成分可以在制备高支化聚合物、药物活性成分和载体的固体分散体过程中加入。然而，另外的药物活性成分还可以在已经制备固体分散体后加入。而且，另外的药物活性成分可以加入到片剂包衣料中或者可以与含有本发明的固体分散体的粉末或颗粒混合。

[0142] 另外优选的是，在本发明的方法过程中加入另外的赋形剂。适宜的赋形剂如本文

所述。

[0143] 当使用粉末或颗粒制备药物剂量形式如片剂或胶囊剂时,优选将粉末或颗粒压制成片剂或将粉末或颗粒填充入胶囊中。

[0144] 可以通过将在方法步骤 c) 中获得的如本文所述的药物组合物、粉末或颗粒和任选的另外赋形剂直接压制成片剂来制备固体剂量形式。然而,还可以将如本文所述的药物组合物、粉末或颗粒和任选的另外赋形剂首先制粒、然后在压片机中压制以获得片剂。在压片机中可以使用双或多层模式来制备双层片或多层片。而且,压片机可以用于得到套包衣。任选地,将片剂进一步进行套包衣或膜包衣。膜包衣料可以如下进行:将适宜的包衣聚合物和如果需要的话还有增塑剂、稳定剂(抗氧化剂、酸性或碱性试剂等)等溶于或分散于溶媒中并使溶媒在剂量形式上沉积。该方法可以例如通过喷雾技术或蘸浸包衣来进行。

[0145] 所用的适宜设备的实例是包衣锅。套包衣可以通过在剂量形式周围压紧药物制剂来进行。或者,可以将本发明的药物组合物(任选地首先转化为粉末或颗粒)填充入明胶或羟丙甲纤维素胶囊中。而且,各种滚圆或挤出技术可以用于制备小片。可以将小片和胶囊剂进行进一步包衣。

[0146] 药物组合物、粉末、颗粒或药物剂量形式的干燥方法进一步增强了稳定性和可操作性。干燥方法可以应用于制备组合物、粉末、颗粒、片剂、小片、胶囊剂等中的任意步骤。

[0147] 此外,本发明涉及结晶载体在制备包含高支化聚合物和药物活性成分的药物组合物中的用途。如上文所讨论的那样,结晶载体在本发明的药物组合物中的应用提供了有利的特性。

[0148] 本发明还涉及聚酰胺酯高支化聚合物在制备包含至少一种活性药物成分的药物组合物中的用途,其中所述高支化聚合物与所述至少一种活性药物成分的重量比为 99:1w/w 至 4:1w/w。可以使用的进一步优选的聚酰胺酯高支化聚合物、API、高支化聚合物/API 的重量比等如上文所述。

[0149] 此外,本发明涉及亲水性或疏水性载体在制备包含与至少一种高支化聚合物混合的活性药物成分的药物组合物中的用途,所述药物活性成分选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1,4-萘醌衍生物,优选非噻嗪磺酰胺药物,特别优选吲达帕胺。优选的亲水性载体和优选的非噻嗪磺酰胺药物和另外的成分、重量比等如上文所述。此外,本发明涉及亲水性载体在制备如上文所定义的药物组合物中的用途。

[0150] 本发明还涉及选自磷酸二酯酶抑制剂、非噻嗪磺酰胺药物、磺酰脲衍生物和羟基-1,4-萘醌衍生物的活性药物成分在制备包含至少一种高支化聚合物的药物组合物中的用途,其中所述的至少一种药物活性成分在 pH6.8 和 37°C 的水性介质中显示出小于 1mg/ml 的溶解度,并且其中所述的至少一种高支化聚合物与所述的至少一种活性药物成分的重量比为 99:1w/w 至 4:1w/w。药物成分优选选自匹莫非、他达拉非、吲达帕胺、格列美脲和阿托伐醌。可以使用的优选的高支化聚合物、API、高支化聚合物/API 的重量比等如上文所述。

[0151] 下列实施例仅用于示例本发明,它们不应当被视为以任意方式限定本发明的范围,因为这些实施例、改变及其它等同方案对本领域技术人员而言在考虑本发明的公开内容和所附权利要求时将是显而易见的。

## 附图说明

- [0152] 图 1A 显示了表面活性成分或非活性成分对格列美脲溶解度的影响。
- [0153] 图 1B 显示了线性聚合物和无定形格列美脲对格列美脲溶解度的影响。
- [0154] 图 2 显示了高支化聚合物对格列美脲溶解度的影响。
- [0155] 图 3A 显示了对含有 **Hybrane<sup>®</sup> S1200** 的样品 ( 实施例 9-13 ) 而言格列美脲在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的对比溶出度研究。
- [0156] 图 3B 显示了对含有 **Hybrane<sup>®</sup> S1200** 的样品 ( 实施例 14 - 16 ) 而言格列美脲在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的对比溶出度研究。
- [0157] 图 4 显示了对含有 **Hybrane<sup>®</sup> HA1690** 的样品 ( 实施例 17-19 ) 而言格列美脲在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的对比溶出度研究。
- [0158] 图 5 显示了对含有 **Hybrane<sup>®</sup> S1200** 的样品而言吲达帕胺在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的对比溶出度研究。
- [0159] 图 6 显示了对含有 **Hybrane<sup>®</sup> HA1690** 的样品而言吲达帕胺在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的对比溶出度研究。
- [0160] 图 7 显示了对含有 **Hybrane<sup>®</sup> S1200** 的样品而言匹莫苯在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的对比溶出度研究。
- [0161] 图 8 显示了仅包含高支化聚合物和活性药物成分的药物组合物与还包含载体的组合物比较的吸湿度。
- [0162] 图 9 显示了药物组合物颗粒、其尺寸、形状和生长的扫描电镜图像。
- [0163] 图 10 显示了仅包含高支化聚合物和活性药物成分的药物剂量形式与还包含载体的剂量形式比较的吸湿度。
- [0164] 图 11 分别显示了仅包含高支化聚合物和药物活性成分、包含高支化聚合物、药物活性成分和结晶载体 (200 目乳糖) 和包含高支化聚合物、药物活性成分和无定形载体 (喷雾干燥乳糖) 的药物组合物的吸湿度。
- [0165] 图 12 显示了格列美脲和 Hybrane HA1690 的 ATR 谱 ( 分别是上部和中部的光谱 ) 。底部的谱代表通过扣除得到的示差谱, 归因于格列美脲与高支化聚合物之间形成 H- 键的改变用箭头标记出。
- [0166] 图 13A 显示了原始格列美脲物质 ( 底部曲线 ) 和 5/95%w/w 重量比的格列美脲与 PEG 6000 ( 中部曲线 ) 或 Gelucire 50/13 ( 上部曲线 ) 的固体分散体的 X- 射线粉末衍射图。
- [0167] 图 13B 显示了含有 2/98 (A)、5/95 (B) 和 20/80 (C) w/w 重量比的格列美脲和高支化聚合物 Hybrane S1200 的固体分散体和纯的高支化聚合物 Hybrane S1200 (D) 的 X- 射线粉末衍射图。
- [0168] 图 13C 显示了含有 7/93 (A)、10/90 (B) 和 12/88 (C) 重量比的格列美脲和高支化聚合物 Hybrane S1200 的固体分散体的 X- 射线粉末衍射图。

## 实施例

[0169] 对比实施例 1 - 8 (参见图 1A 和图 1B)

[0170] 对比实施例 1 : 格列美脲与 Texapon (月桂硫酸钠) 的简单混合物 - 9%w/w

[0171] 对比实施例 2 : 格列美脲与聚山梨酯的简单混合物 - 9%w/w

[0172] 对比实施例 3 : 包含经研磨的格列美脲、聚山梨酯和乳糖 (4/1/95%w/w) 的颗粒

[0173] 对比实施例 4 : 包含未经研磨的格列美脲、聚山梨酯和乳糖 (4/1/95%w/w) 的颗粒

[0174] 对比实施例 5 : Duetact 30/4\*

[0175] \* 格列美脲目前以名称为 Duetact (武田) 的与盐酸吡格列酮联合的联合产品出售。Originator 公司已经通过将表面活性剂掺入制品 (聚山梨酯 80) 而改善了低溶解度。

[0176] 对比实施例 6 : 格列美脲与线性聚合物聚乙二醇 6000 (PEG6000 ; 平均摩尔质量为 6000 - 7500g/mol) 的重量比为 5/95%w/w 的固体分散体。将格列美脲和 PEG6000 溶于乙醇, 得到澄清溶液。搅拌该溶液。然后在 40°C 通过真空蒸发除去溶剂。然后将干燥的固体分散体手工研磨成粉末, 通过 250 μm 孔的筛过筛。

[0177] 对比实施例 7 : 线性聚合物硬脂酸聚乙二醇甘油酯 (stearyl macroglyceride) (Gelucire 50/13 ; 熔点  $T_m=50^{\circ}\text{C}$ , 平均摩尔质量为 300 - 4000g/mol) 的重量比为 5/95%w/w 的固体分散体。如对比实施例 6 那样制得固体分散体。

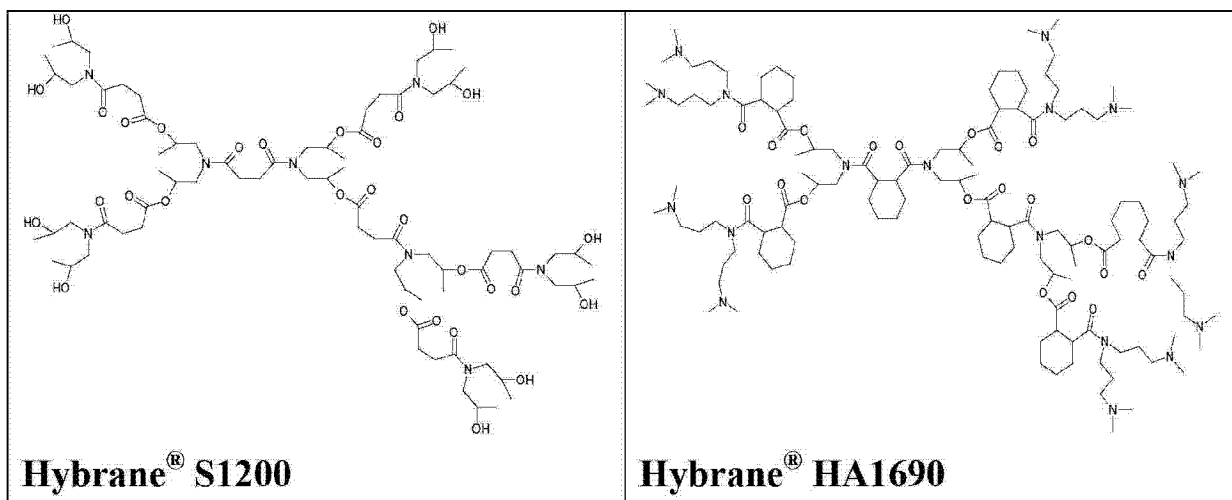
[0178] 对比实施例 8 : 通过将格列美脲溶于乙醇、随后冷冻干燥 (Lio5P, 5Pascal, 意大利) 而制得的无定形形式的格列美脲。

[0179] 由于格列美脲的低水溶性和 pH 依赖性, 测试一些可药用表面活性剂、非活性成分、线性聚合物和无定形形式以增加格列美脲的溶解度。结果在图 1A 和图 1B 中给出。由图 1A 和图 1B 的结果可以看出: 所用的非活性成分在显著改善溶解度方面无一给出令人满意的结果。在如下条件下测试 60 分钟后溶解约 50% 的活性成分 (4mg) : 37°C, 在 USP 溶出试验仪 Apparatus II (桨法) 中, 采用 900ml 磷酸盐缓冲液 (pH6.8) 作为溶出介质, 在 75rpm 的转速下。

[0180] 在如下实验中, 使用获自 DSM 的高支化聚酰胺酯 (**Hybrane<sup>®</sup>**)。所用的是:

**Hybrane<sup>®</sup> S1200** 和 **Hybrane<sup>®</sup> HA1690**。

[0181]



[0182] 聚合物的特征:

[0183]

名称	颜色	状态	溶解度 (水)	溶解度 (乙醇)	端基
<b>Hybrane® S1200</b>	白色	固体	可溶	可溶	羟基
<b>Hybrane® HA1690</b>	棕黄色	吸湿性固体	可溶	可溶	叔胺

[0184] **Hybrane® HA 1690**表示聚酰胺酯,其中结构单元是六氢苯二甲酸酐、二异丙醇胺和N,N-双-(3-二甲氨基丙基)胺,并且其中平均分子量为1.600。所述聚合物的特征描述在如下公开文献中:

[0185] 1.Froehling P.:Development of DSM's **Hybrane®** hyperbranched polyesteramides. J Polym Sci A 1.42.2004.3110-3115.

[0186] 2.Froehling P., Brackman J.:Properties and applications of poly(propylene imine)dendrimers and poly(esteramide)hyperbranched polymer. Macromol Symp. 151.2000.581-589.

[0187] 3.Dritsas G.S. 等人:Investigation of thermodynamic properties of hyperbranched poly(ester amide)by inverse gas chromatography. Journal of Polymer science. Part B:Polymer physics.2008.46:2166-2172.

[0188] 已经出人意料地发现:如果具有叔胺基团的高支化聚酰胺酯、优选**Hybrane® HA 1690**被用作高支化聚合物,则API的溶解度可以特别地得到增加。如果使用**Hybrane® S1200**,观察到相同结果。

[0189] 实施例9-19(参见图3A、图3B和图4)

[0190] 当合并粉末或颗粒中时高支化聚合物对活性药物成分溶解度的效应

[0191] 如下将格列美脲与高支化聚合物密切混合:首先制备物理混合物,然后在室温将格列美脲和所述聚合物溶于互溶剂异丙醇中,同时用磁力搅拌器连续搅拌(100rpm)1小时。所制备的溶液为透明的。然后除去溶剂(所谓的溶剂法)。在获得半固体或液体产品的情况中,使用制粒法。将聚合物和药物(即API)溶于互溶剂中,然后将溶液应用于结晶乳糖颗粒上。在乳钵中将溶液以细喷雾应用于乳糖的惰性结晶颗粒上,将形成的混合物混合以确保均匀性。在技术上,这还可以例如用流化床制粒或高剪切混合器来实现。然后在真空干燥箱中干燥潮湿的团块。确保异丙醇蒸发所需的温度为40℃。3天后,从真空干燥箱中取出样品,得到固体终产品,然后将其手工研磨成粉末,通过具有250μm孔的筛过筛。重复该工艺以制备不同聚合物/活性成分重量比的组合物。

[0192] 样品的组成如下表所示。

[0193]

成分	功能	2%w/w	5%w/w	20%w/w
格列美脲	活性成分	2mg	5mg	20mg
乳糖	非活性载体	400mg	400mg	400mg
高支化聚合物*	增溶剂	98mg	95mg	80mg

[0194] \* 高支化聚合物 : **Hybrane<sup>®</sup> S1200, Hybrane<sup>®</sup> HA1690**

[0195] 含有**Hybrane<sup>®</sup> S1200**的样品 (图 3A 和图 3B) :

[0196]

成分 :	格列美脲 [mg]	聚合物 [mg]	乳糖 [mg]
实施例 9	2	98	/
实施例 10	2	98	400
实施例 11	5	95	/
实施例 12	5	95	400
实施例 13	20	80	400
实施例 14	7	93	/
实施例 15	10	90	/
实施例 16	12	88	/

[0197] 含有**Hybrane<sup>®</sup> HA1690**的样品 (图 4) :

[0198]

成分 :	格列美脲 [mg]	聚合物 [mg]	乳糖 [mg]
实施例 17	2	98	400
实施例 18	5	95	400
实施例 19	20	80	400

[0199] 体外溶出研究:

[0200] 于 37°C 通过 USP 溶出试验仪, Apparatus II (桨法)、以 75rpm 的转速、采用 900ml 磷酸盐缓冲液 (pH6.8) 作为溶出介质评价了格列美脲的溶出。将测试样品以达到 4.4 μg/ml 格列美脲终浓度 (等于溶于 900ml 的治疗剂量) 的正确量直接加入缓冲液中。在 5、15、30、60 分钟时间间隔从溶出介质吸取各 2ml 的等分试样。样品通过注射器吸取, 经



Millipore 滤器过滤,采用 HPLC 法分析格列美脲含量。

[0201] HPLC 测定法测定:

[0202] 通过反相 HPLC(Waters Alliance)、以二进制方式、使用光电二极管阵列检测器和通讯总线模块评估了溶出的格列美脲的量。用维持在 30℃(柱加热炉)的 C18, 150x 4.6mm, 3.5 μm 柱、应用以 1.5ml/min 的流速和如下梯度递送的流动相 A(磷酸盐缓冲液, pH=2.5: 乙腈 =72:28) 和流动相 B(磷酸盐缓冲液, pH=2.5: 乙腈 =30:70) 进行了分析:

[0203]

时间 (min)	%A
0	100
6	0
6.5	100
7.5	100

[0204] 药物的保留时间为约 4min。

[0205] 于 37℃研究了药物与高支化聚合物的混合(可以表征为非共价缔合或复合)对格列美脲在磷酸盐缓冲溶液中的溶解度的效应。由图 3 和 4 显而易见:当使用本发明的高支化聚合物/药物活性成分的特定比时,格列美脲的溶解度显著增加。

[0206] 根据体外溶出测定的结果,测定了在固体分散体中与特定 HB 聚合物复合的格列美脲的负载量(参见下表)。Hybrane S1200 或 Hybrane HA 1690 聚合物的格列美脲最大负载量均为约 5%w/w,这意味着不同化学组成的 HB 聚合物、即 Hybrane S1200 或 Hybrane HA1690 未显示出任何显著性差异。含有 2% 以上、优选 2%w/w 至 12%w/w、更优选 2%w/w 至 10%w/w、至多 20%w/w API 的固体分散体显示出改善的负载量。

[0207] 表:与特定高支化聚合物复合的格列美脲的计算量(负载量)

[0208]

HB 聚合物的 类型	固体分散体中的 c (格列美脲) (%w/w)	在 t=60min 的 c (溶解的格列美 脲) ( $\mu\text{g/mL}$ )	负载量(%w/w)
<b>Hybrane</b>	<b>2</b>	<b>2.74</b>	<b>1.3</b>
<b>S1200</b>	<b>5</b>	<b>4.05</b>	<b>4.8</b>
	<b>7</b>	<b>2.91</b>	<b>4.9</b>
	<b>10</b>	<b>2.02</b>	<b>5.1</b>
	<b>12</b>	<b>1.63</b>	<b>5.2</b>
	<b>20</b>	<b>0.92</b>	<b>5.2</b>
<b>Hybrane</b>	<b>2</b>	<b>2.80</b>	<b>1.3</b>
<b>HA1690</b>	<b>5</b>	<b>4.40</b>	<b>5.0</b>
	<b>20</b>	<b>0.92</b>	<b>5.2</b>

[0209] 实施例 20 (参见图 5 和图 6)

[0210] 如实施例 9 至 16 制备吲达帕胺的样品。于 37°C 通过 USP 溶出试验仪, Apparatus II (桨法)、采用 900ml 磷酸盐缓冲液 (pH6.8) 作为溶出介质、以 75rpm 的转速评价了吲达帕胺的溶出。将测试样品以达到 15  $\mu\text{g/ml}$  吲达帕胺终浓度的量直接加入缓冲液中。在 5、15、30、60 分钟时间间隔从溶出介质吸取各 2ml 的等分试样。样品通过注射器吸取, 经 Millipore 滤器过滤, 采用 UV 分光光度法于 287nm 分析吲达帕胺。

[0211] 由图 5 显而易见, 聚酰胺酯高支化聚合物显著提高了吲达帕胺的溶解度。

[0212] 实施例 21 (参见图 7)

[0213] 如实施例 9 至 16 制备匹莫苯的样品。于 37°C 通过 USP 溶出试验仪, Apparatus II (桨法)、以 75rpm 的转速、采用 900ml 磷酸盐缓冲液 (pH6.8) 作为溶出介质评价了匹莫苯的溶出。将测试样品以达到 5.5  $\mu\text{g/ml}$  匹莫苯终浓度 (等于溶于 900ml 的治疗剂量) 的正确量直接加入缓冲液中。在 5、15、30、60 分钟时间间隔从溶出介质吸取各 2ml 的等分试样。样品通过注射器吸取, 经 Millipore 滤器过滤以分离未溶解的样品, 采用 HPLC 方法分析匹莫苯。

[0214] 已经发现: 当与匹莫苯 (2% 和 5% 的药物活性成分) 混合时, 聚酰胺酯 **Hybrane<sup>®</sup> S1200** 显著增加了活性成分的溶解度。

[0215] 实施例 22

[0216] 评价活性成分与高支化聚合物的组合对如下化合物的溶解度的效应: 他达拉非、阿托伐醌、吲达帕胺。按照实施例 9 所述的方法制备样品, 它们显示各活性成分的溶解度增加。分别增加 55- 倍、100- 倍和 140- 倍。含有 5%w/w 的样品在 pH=6.8 的磷酸盐缓冲液中的最大溶解度

[0217]

	无聚合物存在下的溶解度(mg/mL)	在 Hybrane S1200 存在下的溶解度(mg/mL)	增加(倍数)
格列美脲	0.001	0.01	10
匹莫苄	0.004	0.21	50
他达拉非	0.002	0.11	55
阿托伐醌	0.00003	0.003	100
吲达帕胺	0.005	0.7	140

[0218] 实施例 23 (参见图 8 和图 11)

[0219] 测试实施例 9、11、12 和 18 中所给出的组合物的样品的吸湿度。当于 25°C 接触 75% 的相对湿度时测定吸水量。借助保持在 25°C 的饱和氯化钠溶液保持条件。3 和 24 小时后测定相对重量增加。仅含有高支化聚合物和活性药物成分的样品的重量增加显著高于含有高支化聚合物、活性药物成分和亲水性载体乳糖的样品的重量增加。仅含有高支化聚合物和活性药物成分的样品中吸附 / 吸收的水导致样品液化, 即从固态转化成液态。样品的高吸湿性使得操作困难。观察到制粒方法显著改善了操作。吸湿性由于载体的掺入而降低。在 75% 相对湿度下达 24 小时后, 观察到重量增加仅 3%。颗粒保持为固体形式, 并且可以容易地操作。结果如图 8 所示。而且观察到: 如果使用结晶载体 (例如 200 目乳糖), 则与无定形载体 (例如喷雾干燥乳糖) 相比吸湿性主要地降低。结果如图 11 所示。

[0220] 实施例 24 (参见图 9)

[0221] 使用扫描电子显微镜检查对实施例 23 中的样品进行了研究。评价了粒度、形状、聚集、生长和液化。观察到还包含乳糖作为载体的样品保持为清晰和离散的颗粒形式, 没有粒度增加、形状改变和一般的液化, 而仅包含高支化聚合物和作为活性成分的格列美脲的样品倾向于构成聚集物、粒度生长和形状改变。因此, 图 9 显示: 使用载体材料如乳糖稳定了药物组合物并且允许在贮存过程中维持药物组合物的原始特性。

[0222] 实施例 25 (参见图 10)

[0223] 通过采用 10000N 的水压机将仅含有高支化聚合物和活性药物成分的实施例 23 中的样品 (如实施例 11 中所示的组合物的样品) 压制成药片, 将还含有亲水性载体乳糖的样品 (如实施例 12 中所示的组合物的样品) 压制成药片。

[0224] 然后使片剂如实施例 23 中那样于 25°C 接触 75% 的相对湿度。3 和 24 小时后测定相对重量增加。仅含有高支化聚合物和药物的片剂的重量增加显著高于还含有乳糖的片剂的重量增加。正如以前在粉末样品中所看到的那样, 仅含有高支化聚合物和活性药物成分的样品中所吸附 / 吸收的水导致片剂液化。结果如图 10 所示。

[0225] 实施例 26

[0226] 测定含有高支化聚合物、活性药物成分和乳糖的 500mg 片剂的化学稳定性和颗粒的化学稳定性。使样品接触升高温度 (50°C) 的应激条件达 3 天。由于非活性成分对升高温度敏感, 所以没有应用更高的温度。

[0227] 当混合药物制剂中的不同成分时, 存在各成分彼此相互作用的可能性。此外, 每种

成分可以具有不同的降解特性。这随后可导致由剂量形式中的活性药物成分的化学稳定性带来的问题。

[0228] 使用装配有维持在 30°C 柱加热炉中的 C18, 5  $\mu$  m, 150X 4.6mm 柱的 Waters 系统进行 HPLC 分析。流动相由 pH=2.5 的磷酸盐缓冲液和乙腈 (50:50V/V) 的混合物组成。流速为 1ml/min, 检测波长为 228nm。在 15 分钟内洗脱的所有杂质表示格列美脲杂质的总量。

[0229] 下表给出了样品的对比稳定性研究：

[0230]

实施例编号	起始 (%)	于 50°C 达 3 天后 的杂质总和 (%)	于 75% RH 达 24h 后的杂质总和 (%)
颗粒 - 格列美脲/Hybrane/乳糖	0.52	0.63	/
片剂 - 格列美脲/Hybrane/乳糖	/	0.56	0.51

[0231] 从上述结果可以看出, 于 50°C 的升高温度达 3 天后未出现显著的降解。作为活性药物成分的格列美脲是稳定的, 并且与所选的成分相容。

[0232] 实施例 27 (参见图 12)

[0233] IR- 光谱法

[0234] 在 Perkin Elmer System 2000 光谱仪上记录红外光谱。通常, 将 256 次扫描进行平均, 以  $2\text{cm}^{-1}$  的标称分辨率使用三角函数进行切趾 (apodized)。在室温以 ATR 和传输方式测定了光谱, 在后一种情况中, 以压制的 KBr 片形式进行。用装配有金刚石晶体的 Specac Golden Gate ATR 池中记录 ATR 谱。ATR 谱未进行额外的加工如归因于频率依赖性的穿透深度或反射所致的谱异常的校正进行使用。

[0235] ATR 谱除具有吸收信息外还具有反射所致的特征。所谓的反常色散的影响可以显著干扰谱带形状和谱带频率。这些干扰依赖于载有结晶和样品的折光指数之间以及入射角之间的比例。强度较低的谱带较不易受到反常色散的影响, 这通过比较由传输和 ATR 谱恢复的谱带频率得以证实 (参见下表)。

[0236] 表 : 以传输和 ATR 模式记录的格列美脲、Hybrane HA1690 和 Hybrane S1200 谱中强度最大的谱带的频率比较

[0237]

格列美脲			Hybrane HA1690			Hybrane S1200		
归属	ATR ( $\text{cm}^{-1}$ )	传输 ( $\text{cm}^{-1}$ )	归属	ATR ( $\text{cm}^{-1}$ )	传输 ( $\text{cm}^{-1}$ )	归属	ATR ( $\text{cm}^{-1}$ )	传输 ( $\text{cm}^{-1}$ )
vNH		3369, 3289				vOH	宽峰 3375	宽峰 3430
H-键合 的 NH	宽峰 ~2900	宽峰 ~2900						
vC=O	1703	1707	v(O)-C=O	1726	1730	v(O)-C=O	1728	1736
酰胺 I	1670	1674	v(N)-C=O	~1636	1642	v(N)-C=O	1616	1630
酰胺 II	1539	1543	$\delta$ CH	1447	1452	$\delta$ CH	1448	1453
$\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$	1344	1346	vC-O	1176	1180	vC-O	1176	1180
$\nu_{\text{s}}\text{SO}_2$	1151	1154						

[0238] 做出尝试来解释 API 与高支化聚合物之间的相互作用。注意到了传输与 ATR 谱之间的小的频率差异, 将其用于研究整个原始 ATR 谱中 API - 高支化聚合物相互作用。对全部研究样品而言光穿透深度是相差无几的, 因此, 对于应用光谱差减而言 ATR 谱是更适宜的。而且, ATR 谱不具有额外的对于通过采用 KBr (归因于水化 KBr 片的 OH 谱带) 或 nujol 作为载体记录的固体样品的光谱而言典型的谱带。

[0239] 格列美脲和 Hybrane HA1690 的 ATR 谱如图 12 所示 (分别为上部和中部光谱)。从含有 5/95%w/w 重量比的格列美脲和高支化聚合物的固体分散体的光谱中扣除纯的高支化聚合物的 ATR 谱。Hybrane HA1690 的示差谱如图 12 所示 (下部光谱)。

[0240] 因 Hybrane HA1690 与格列美脲相互作用产生的红外光谱的最显著改变是在  $\sim 2450\text{cm}^{-1}$  中心出现宽吸收以及  $\nu(\text{O})-\text{C}=\text{O}$  和  $\nu(\text{N})-\text{C}=\text{O}$  谱带红移 (图 12)。在  $1725\text{cm}^{-1}$  出现阴性带和在  $1691\text{cm}^{-1}$  出现阳性带是 Hybrane HA1690 的  $(\text{O})-\text{C}=\text{O}$  拉伸带 (stretching band) 的频率下移的结果。对于  $(\text{N})-\text{C}=\text{O}$  拉伸观察到类似的频移, 其从  $1636\text{cm}^{-1}$  移至  $1598\text{cm}^{-1}$ 。这种频移是氢键形成的特征。药物与高支化聚合物之间复合导致氢键形成的其它证据是在  $2450\text{cm}^{-1}$  附近的 NH 拉伸带的宽吸收。NH 拉伸张显著增宽和移位至较低的波数 ( $\sim 2450\text{cm}^{-1}$ ) 说明在格列美脲 / Hybrane HA1690 复合物中存在相对强的氢键。

[0241] 通过从 Hybrane S1200 与格列美脲的复合物中扣除 Hybrane S1200 的纯光谱得到类似的示差谱。 $(\text{O})-\text{C}=\text{O}$  和  $(\text{N})-\text{C}=\text{O}$  拉伸带的红移和因氢键合的 NH 基团所致的宽吸收的出现也存在于这种类型的示差谱中。在对 Hybrane S1200 官能团的羟基振动特征性的区域中, 未观察到显著改变。因此, 预计羟基不参与 H-键合。

[0242] 在红外示差谱中所观察到的改变意味着在格列美脲的 NH 基团与 Hybrane 聚合物的酯羰基  $(\text{O})-\text{C}=\text{O}$  和酰胺  $(\text{N})-\text{C}=\text{O}$  基团之间存在氢键。在药物与高支化聚合物之间的氢键形成的类型在两种 Hybrane 聚合物中是相似的。从所示的结果中我们可以得出如下结论: 高支化聚合物主要用作 API 的 NH 基团与之建立氢键的质子接受基团的来源。

[0243] 实施例 28

[0244] X-射线粉末衍射研究 (XRD)

[0245] 采用 X'Pert PRO MPD 粉末衍射计得到 X-射线图。使样品接触  $2^\circ < 2\theta > 40^\circ$  范

围的 CuK $\alpha$  射线。每步的积分时间为 50 秒。

[0246] 进行 XRD 分析以分析固体分散体内格列美脲的多晶型改变。

[0247] 原始格列美脲的 X-射线衍射图(图 13A, 下部曲线)显示其晶型为尖的强峰所示的。格列美脲的特征峰还存在于与 PEG 6000 或 Gelucire 50/13 的固体分散体中(图 13A, 分别为中部和上部曲线),表明格列美脲在与一般线性聚合物(即 PEG 6000 或 Gelucire 50/13)的固体分散体内保持为相同晶型。在固体分散体样品中所观察到的格列美脲峰强度(上部和中部曲线)比纯药物的格列美脲峰强度(下部曲线)高,这是较长的测定时间的结果(比对纯药物样品进行的常规测定长 40 倍)。

[0248] 图 13B 显示了所制备的含有不同重量比的格列美脲和高支化聚合物 Hybrane S1200 的固体分散体的 X-射线衍射图。药物含量为 2 和 5%w/w 的固体分散体显示出代表无定形聚合物的图像。仅仅在显示 20%w/w 格列美脲的图像中观察到格列美脲的特征峰。

[0249] 按照相同方式,制备了具有高支化聚合物 Hybrane S1200 与 7、10 和 12%w/w API 的固体分散体,它们的 X-射线衍射图分别如图 13C 的曲线 A、B 和 C 所示。

[0250] 仅仅在含有 12%w/w 格列美脲的固体分散体的 X-射线衍射图中清楚地观察到相应于结晶格列美脲的峰(图 13C, 曲线 C)。

[0251] 就含有 API、Hybrane HA1690 和乳糖的颗粒而言,在它们的 X-射线衍射图中仅观察到归因于非活性乳糖成分的峰,而未检测到格列美脲的峰。

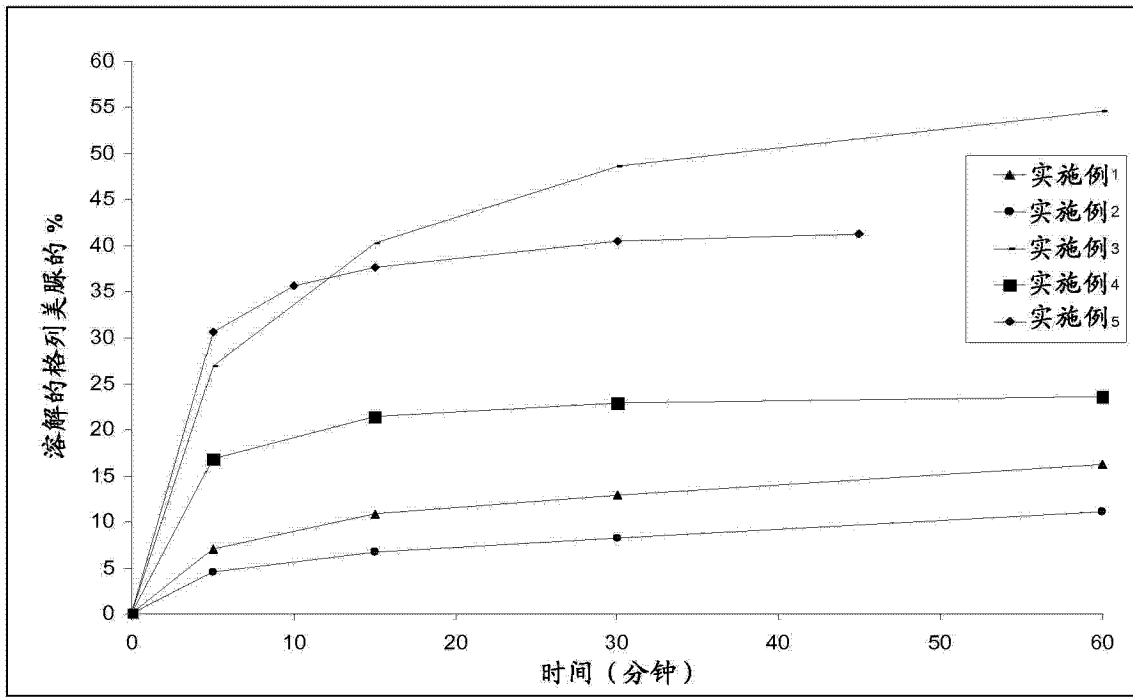


图 1A

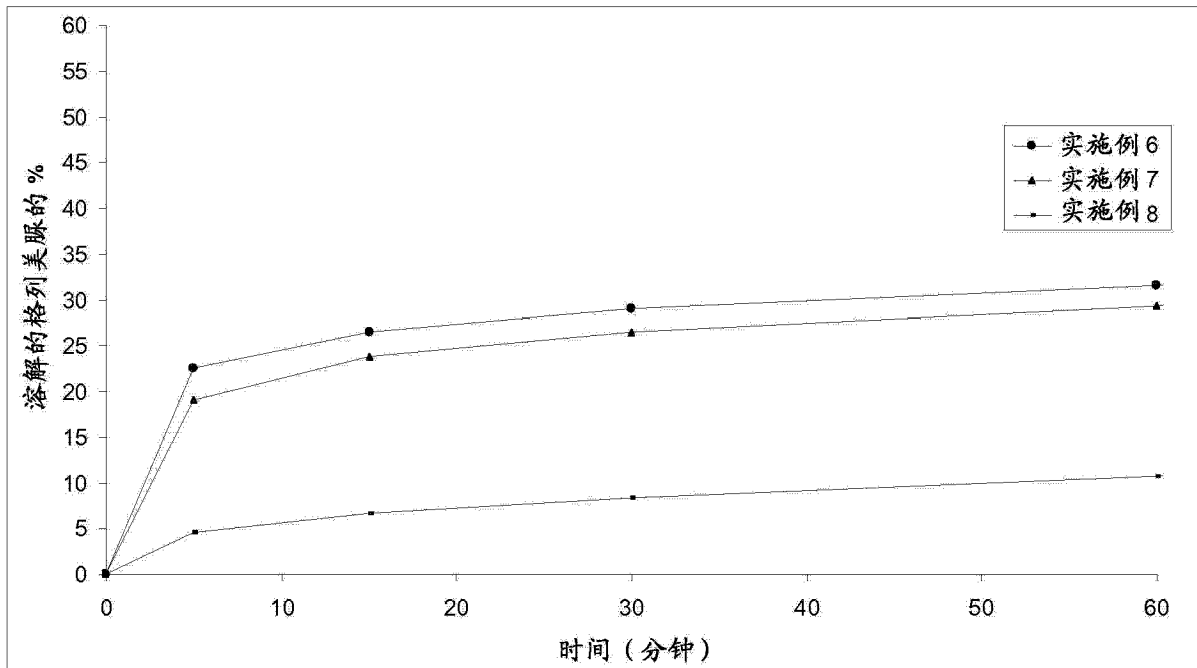


图 1B

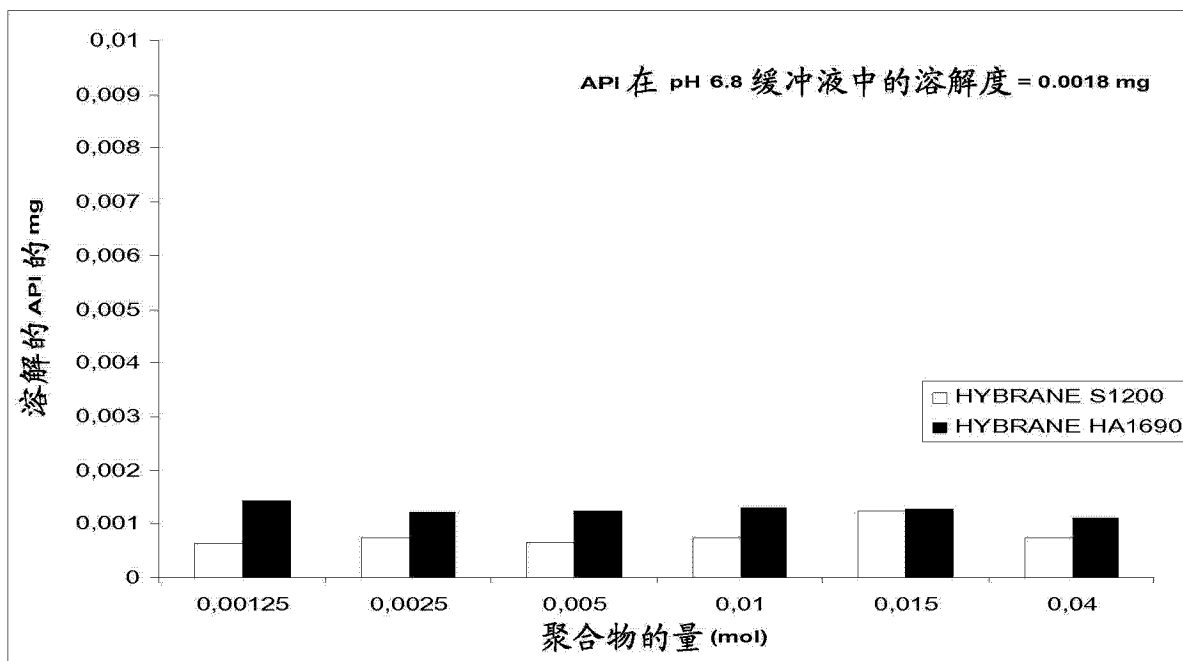


图 2

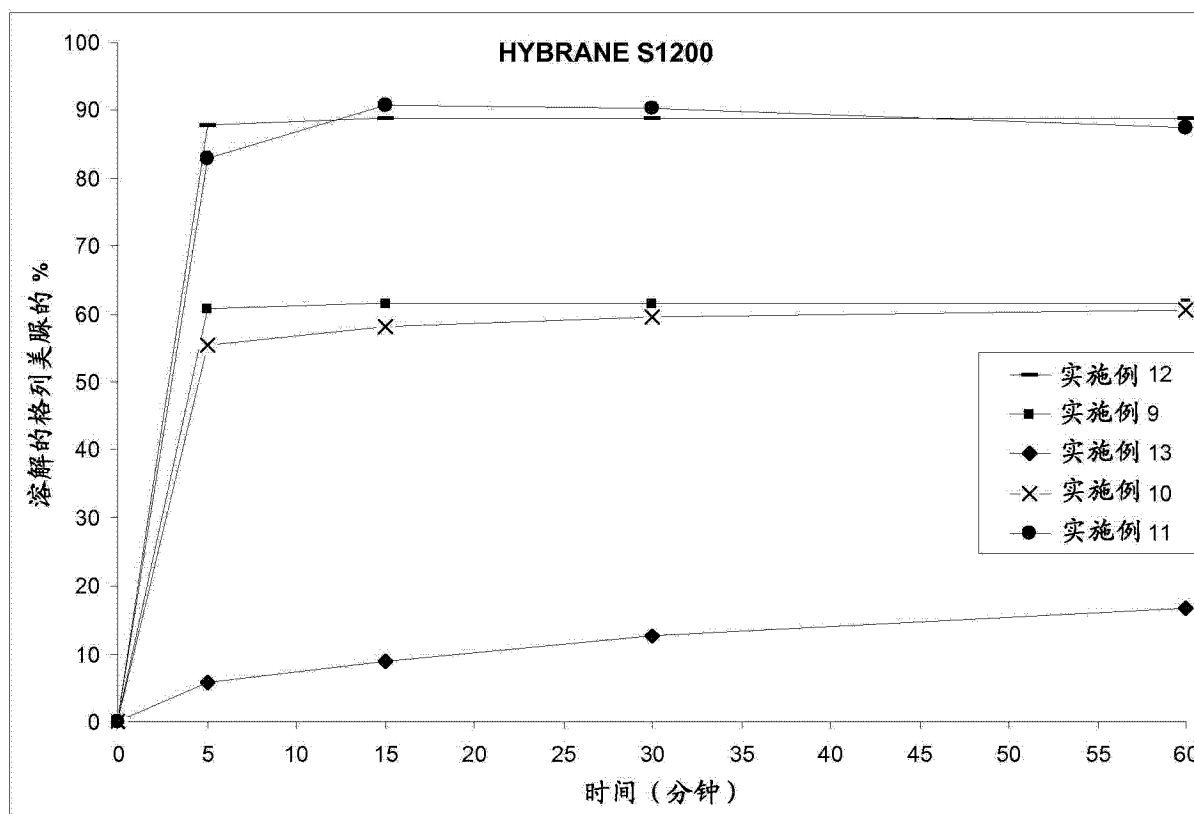


图 3A



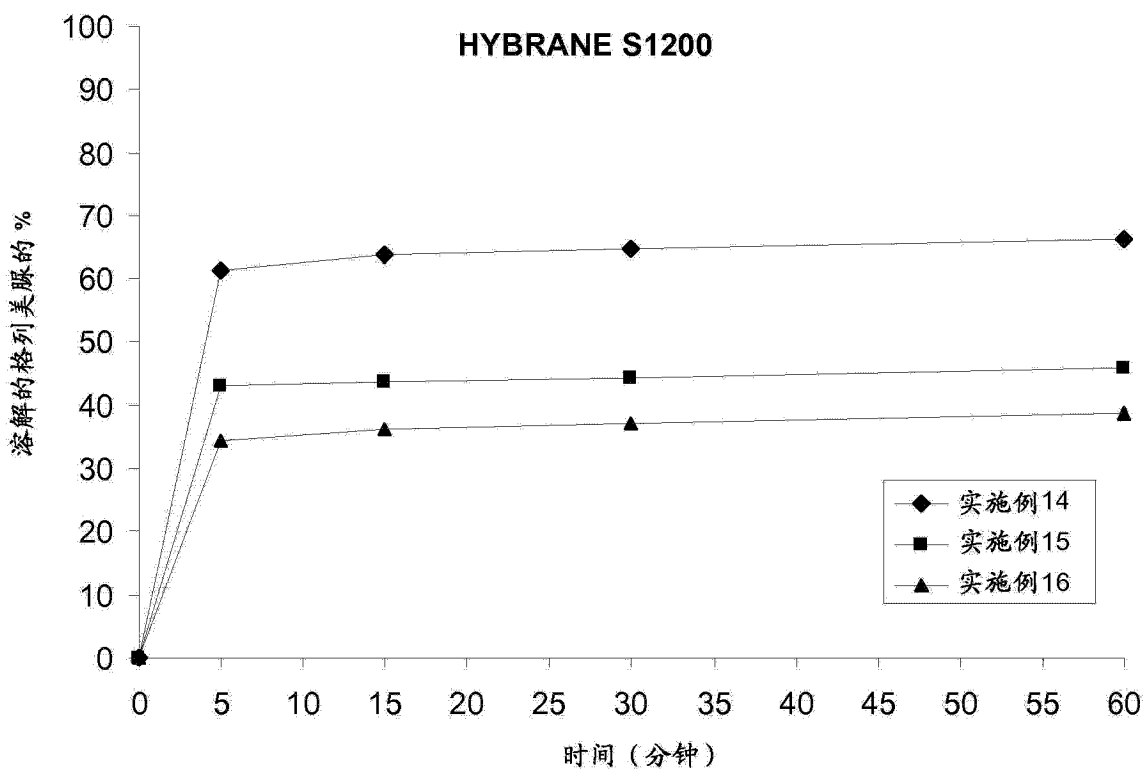


图 3B

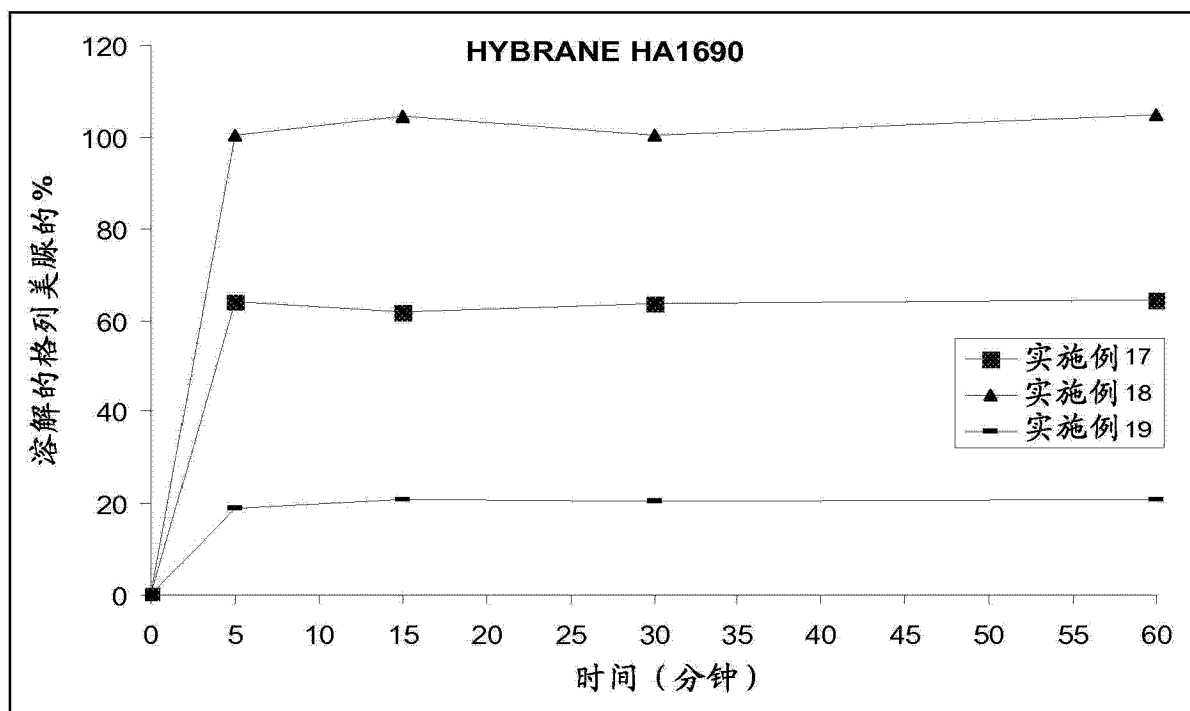


图 4

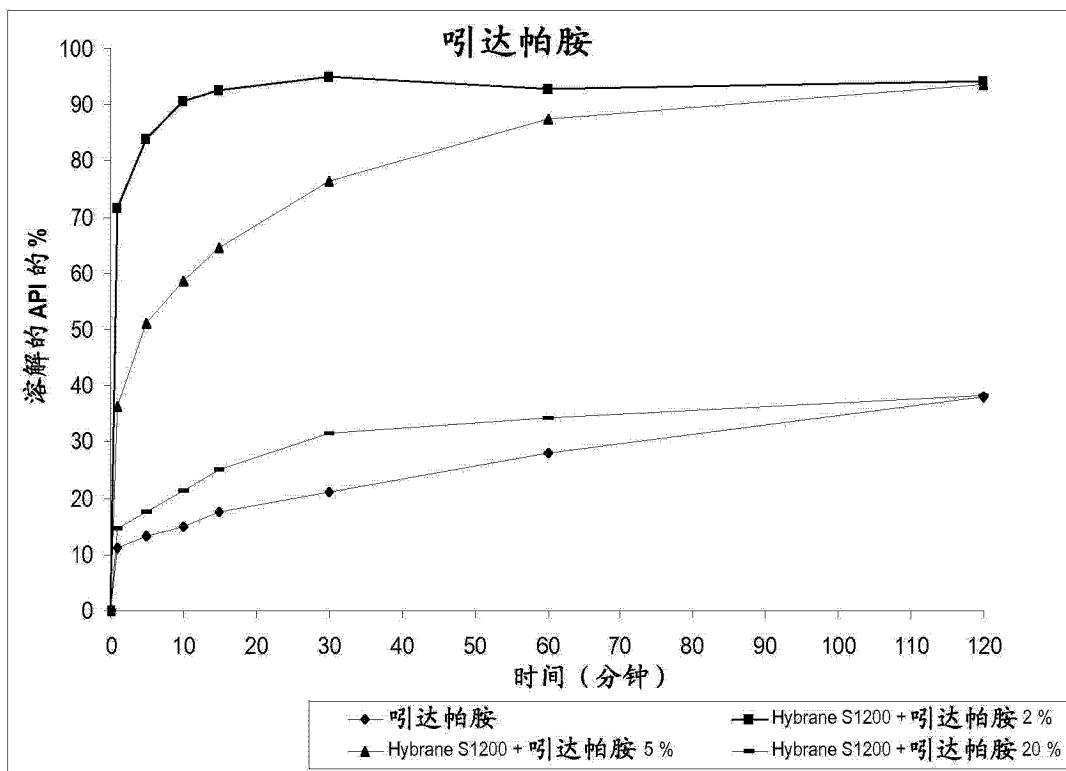


图 5

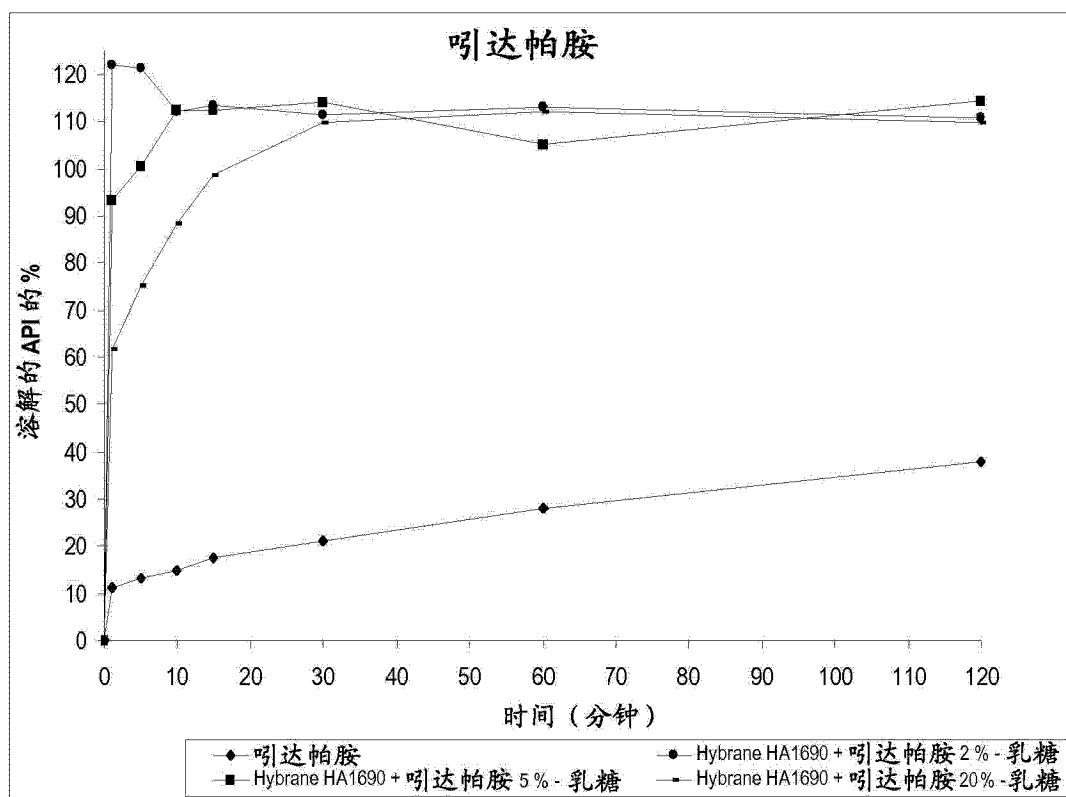


图 6

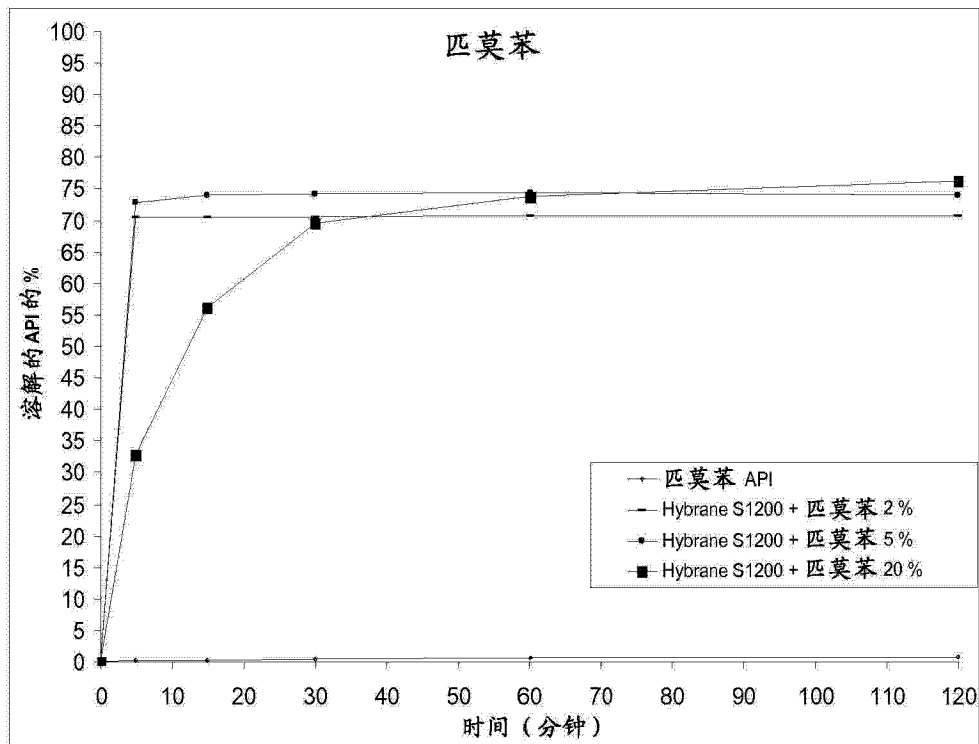


图 7

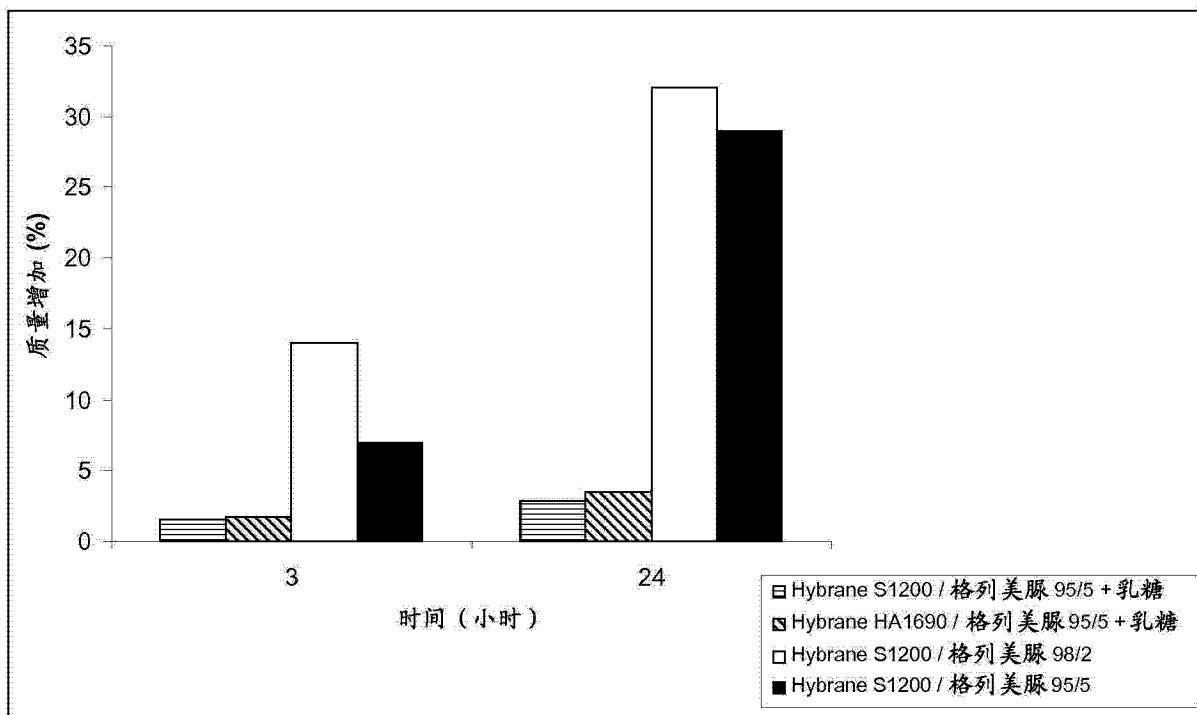


图 8

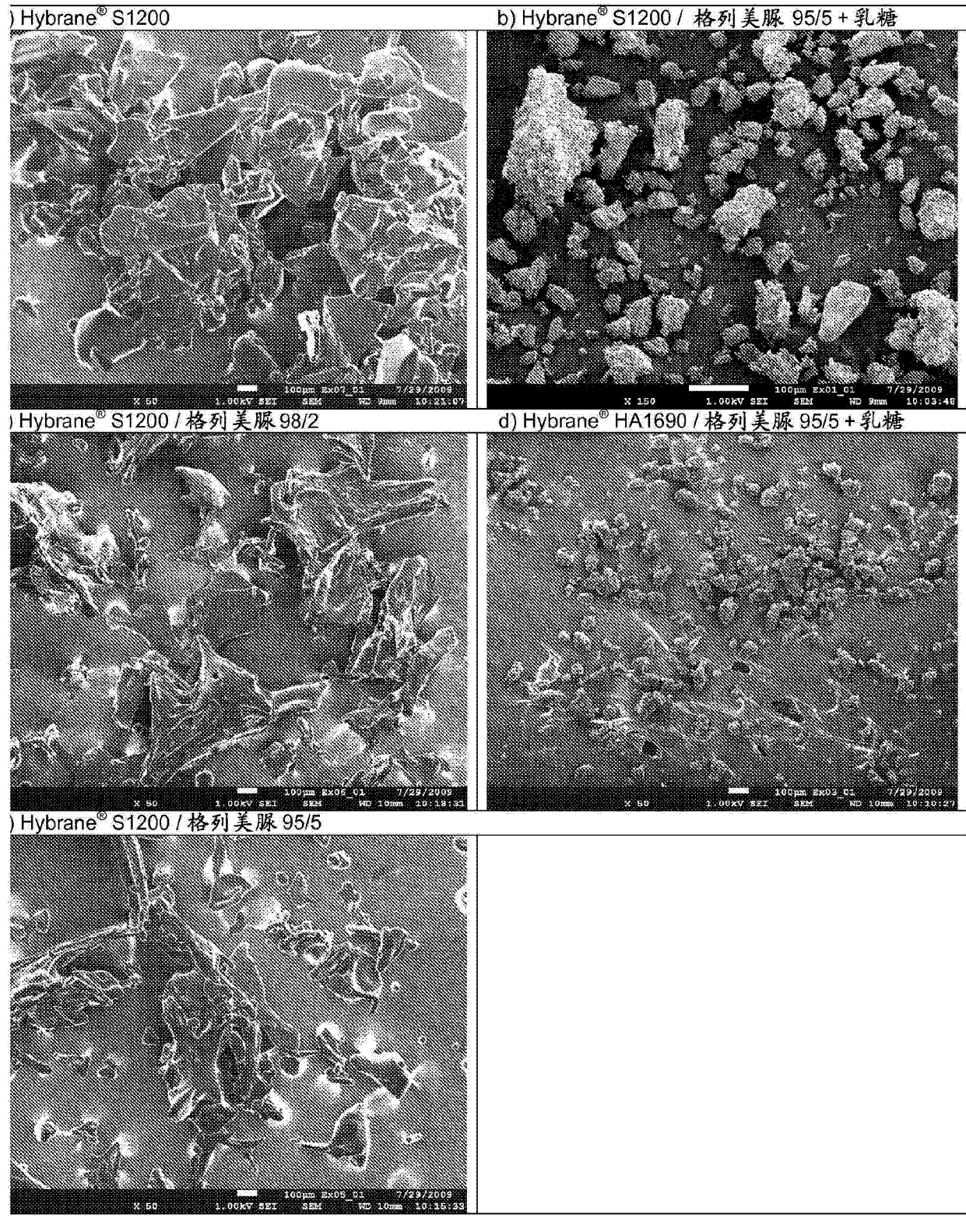


图 9a-e

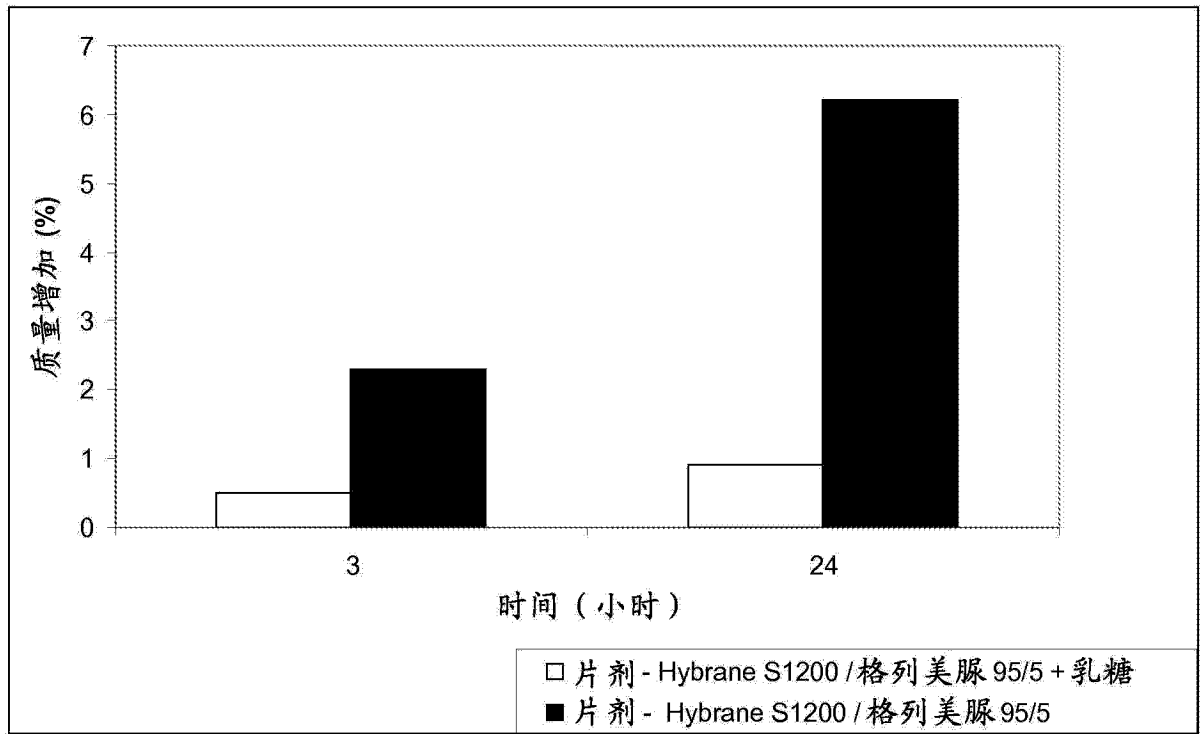


图 10

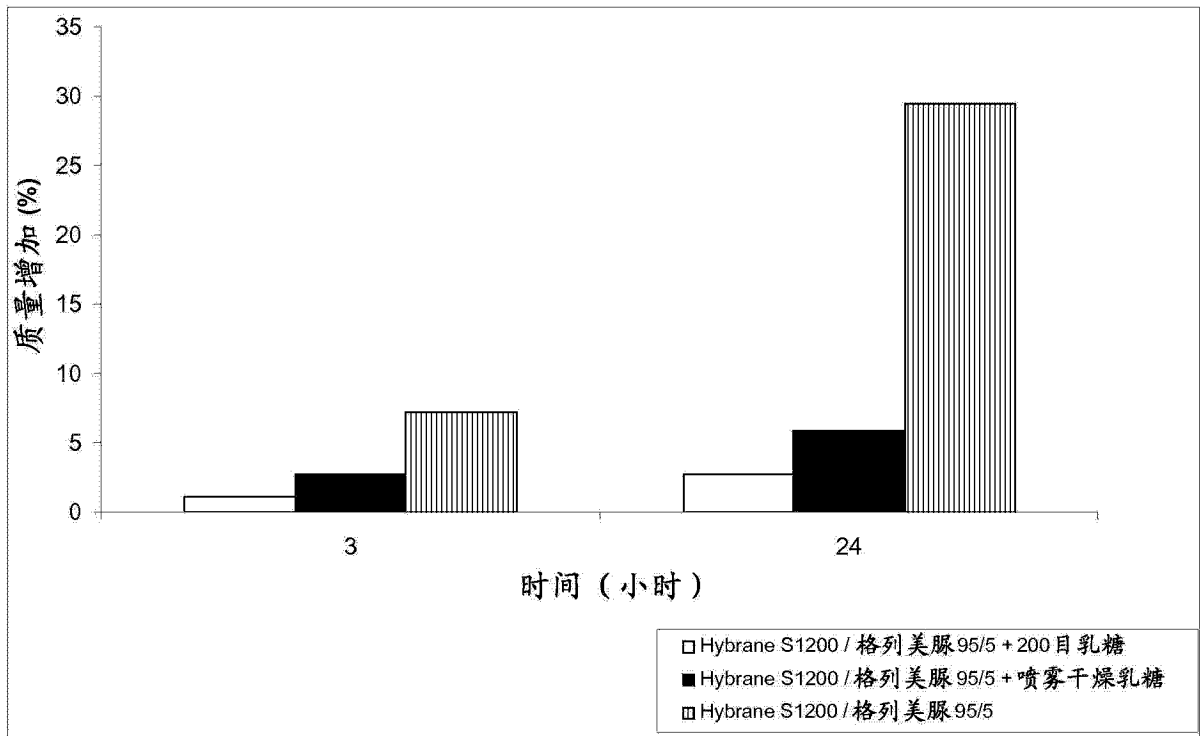


图 11

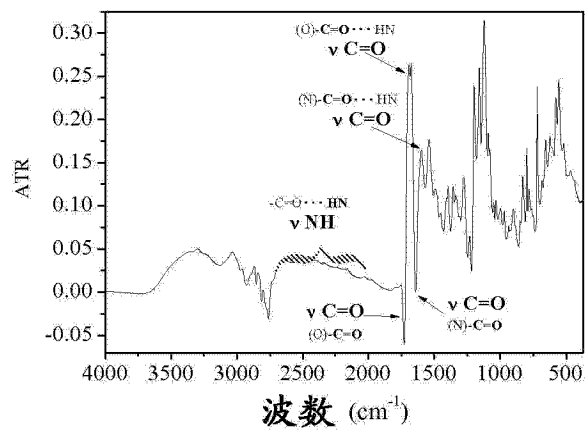
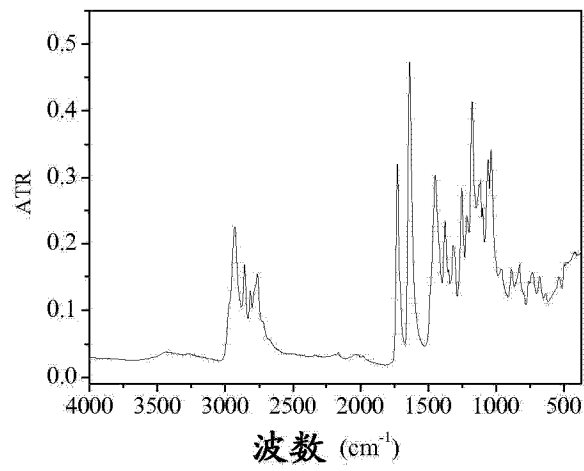
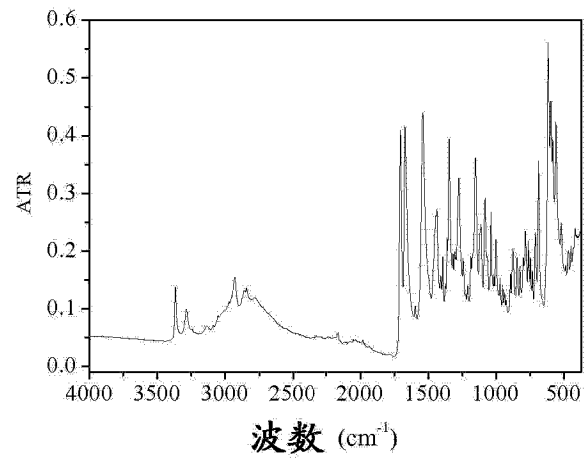


图 12

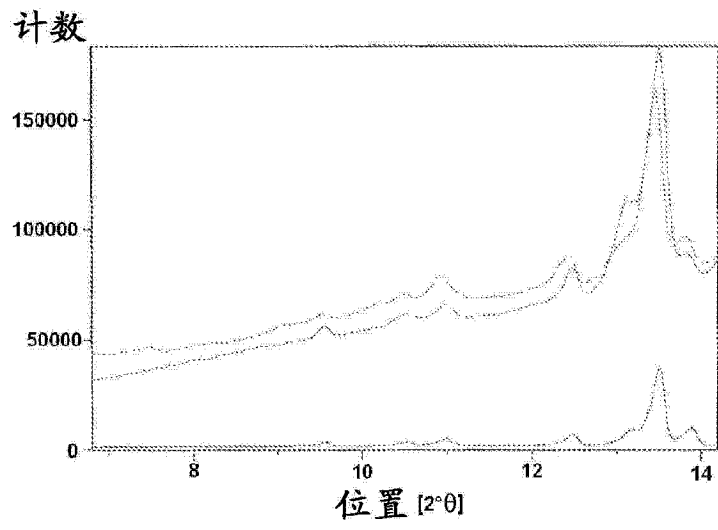


图 13A

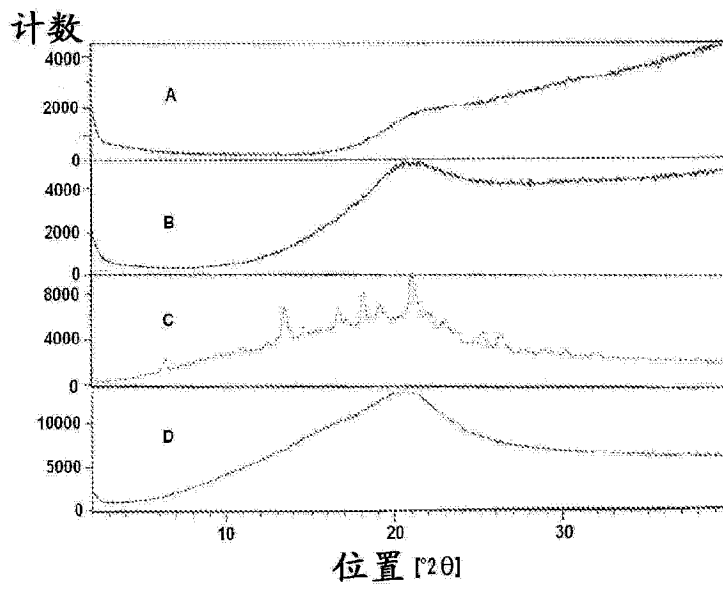


图 13B

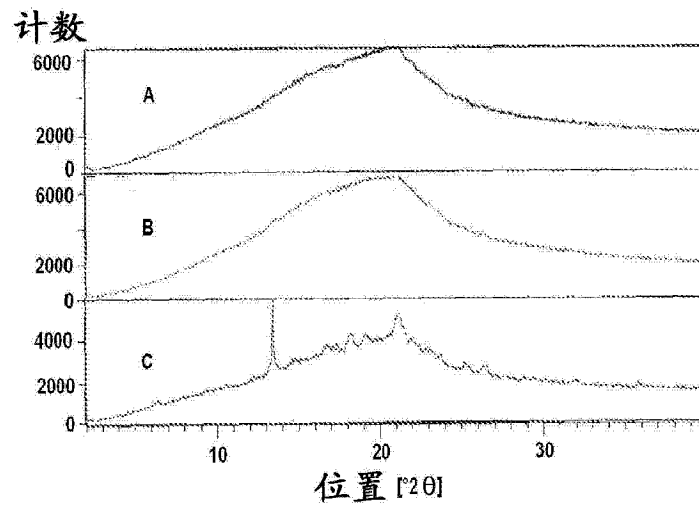


图 13C