



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101166517 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 04

(21) 申请号 200680014443. X

(22) 申请日 2006. 05. 08

(30) 优先权数据

60/679, 587 2005. 05. 10 US

60/693, 155 2005. 06. 23 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 10. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/017708 2006. 05. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02006/122021 EN 2006. 11. 16

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·瓦桑塔瓦达 J·拉克什曼

W-Q·童 A·T·M·塞拉尤迪恩

Y·乔希 J·科瓦尔斯基

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 张朔

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/155(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5160680 A, 1992. 11. 03, 说明书全文.

US 5965161 A, 1999. 10. 12, 实施例 1, 2.

CN 1255877 A, 2000. 06. 07, 实施例 1-3.

US 005945127 A, 1999. 08. 31, 实施例 1, 2, 5.

WO 0228181 A1, 2002. 04. 11, 实施例 2.

KELEB EI ET AL. Extrusion Granulation and High Shear Granulation of Different Grades of Lactose and Highly Dosed Drugs :A Comparative Study. DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY 30 6. 2004, 30(6), 摘要.

审查员 陈红霞

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

制备含有可压性差的治疗性化合物的组合物的挤压方法

(57) 摘要

制备含有可压性差的治疗性化合物的固体剂型的方法。该方法例如提供了挤压机、特别是双螺杆挤压机将治疗性化合物与制粒赋形剂熔融制粒的创新性的用途。

1. 制备速释的药物组合物的方法,该方法包括如下步骤:

将可压性差的治疗性化合物盐酸二甲双胍与至少一种制粒组分合并,形成混合物,其中所述的制粒组分是具有低于所述治疗性化合物熔点的玻璃化转变温度的聚合物;

将所述的混合物在挤压机中揉捏,同时将所述的混合物加热到大于或等于所述聚合物的玻璃化转变温度并且低于所述治疗性化合物熔点的加热温度;

将所述的混合物挤压形成颗粒;并且

将所述颗粒压制形成固体口服剂型;

其中该固体口服剂型具有 15kP 至 35kP 的硬度和低于 1% 的脆碎度。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述的聚合物选自水溶性聚合物、水溶胀性聚合物和水不溶性聚合物。

3. 权利要求 1 的方法,其中所述的混合物还包含增塑剂。

4. 权利要求 1 的方法,其中所述的挤压是通过模具的。

5. 权利要求 1 的方法,其中所述的挤压机是双螺杆挤压机。

6. 改善含有可压性差的治疗性化合物盐酸二甲双胍的片剂的脆碎度的方法,该方法包括如下步骤:

将可压性差的治疗性化合物盐酸二甲双胍与至少一种制粒组分合并,形成混合物,其中所述的制粒组分是具有低于所述治疗性化合物熔点的玻璃化转变温度的聚合物;

将所述的混合物在挤压机中揉捏,同时将所述的混合物加热到大于或等于所述聚合物的玻璃化转变温度并且低于所述治疗性化合物熔点的加热温度;

将所述的混合物挤压形成颗粒;和

将所述的颗粒压制成片剂,其中该片剂具有 15kP 至 35kP 的硬度和低于 1% 的脆碎度。

7. 由权利要求 1 或 6 的方法制备的药物组合物。

8. 权利要求 7 的药物组合物,其还包含另外的治疗性化合物。

9. 权利要求 7 的药物组合物,其中所述的盐酸二甲双胍以 250mg 至 2000mg 存在。

10. 挤压机制备如权利要求 7-9 中任一项所述的药物组合物的用途。

## 制备含有可压性差的治疗性化合物的组合物的挤压方法

### 发明领域

[0001] 本发明涉及制备可压性差的和 / 或湿敏性的治疗性化合物的固体口服剂型的方法。该方法的特征是使用挤压机进行熔融制粒。

### [0002] 发明背景

[0003] 可压性差可以影响将治疗性化合物制备成固体口服剂型如片剂的能力。含有可压性差的治疗性化合物的常规片剂常缺少足够的硬度并且易碎。因此,可使用特别的制剂技术将可压性差的治疗性化合物制备成在商业上可行的固体口服剂型、特别是片剂。

[0004] 克服治疗性化合物的可压性差的一种方法是采用湿法制粒技术来制备片剂。该技术包括额外的单元操作:湿磨、干燥和干法制粒磨碎。但是,由湿法制备的片剂可显示出硬度随时间和贮存温度而增加。因此,由湿法制备的片剂可显示出可变的产品性能。此外,当某些治疗性化合物与水接触时,它们易于降解,因此,使用水进行湿法制粒可能是不理想的。

[0005] 因此,需要有制备具有足够硬度和良好重复性的可压性差的治疗性化合物的药物组合物的方法。本发明通过采用熔融制粒技术而解决了这种需要。本发明独特的创新方面是使用挤压机来提供熔融制粒配制。

[0006] 一般地,药学范围内的高温挤压机已经用于制备固体分散体和 / 或固体溶液,这些固体分散体和 / 或固体溶液已经需要治疗性化合物至少部分熔融。出人意料的是,已经发现挤压机的使用在制备熔融制粒的固体剂型而无需将治疗性化合物熔融方面是有用的。

### [0007] 发明概述

[0008] 本发明的特征是制备药物组合物的方法,该方法包括如下步骤:将可压性差的和 / 或湿敏性的治疗性化合物与至少一种制粒赋形剂合并而形成混合物;将该混合物在挤压机、例如双螺杆挤压机中混合或揉捏,同时将该混合物加热到低于治疗性化合物熔点或熔程的温度;以及将该混合物通过任选的模具(die)进行挤压而形成挤压物。

[0009] 在一个特别的方面中,可以任选将挤压物研磨成颗粒,然后使用常规方法将其压制成固体口服剂型。在本发明的另一方面中,制粒赋形剂是具有低于治疗性化合物熔点的玻璃化转变温度的聚合物。特别有用的聚合物包括水溶性、水溶胀性和水不溶性聚合物。

[0010] 本发明的创新性方法既可以用于制备速释药物组合物,也可以用于制备缓释药物组合物。

### [0011] 发明详述

[0012] 本发明涉及制备可压性差的和 / 或湿敏性的治疗性化合物的药物组合物的方法。该创新性方法的特征是使用挤压机将可压性差的治疗性化合物与制粒赋形剂进行熔融制粒。无需将治疗性化合物进行任何熔融就可完成可压性差的治疗性化合物的熔融制粒。

[0013] 如本文所用的术语“药物组合物”表示施用于哺乳动物、例如人以预防、治疗或控制侵袭哺乳动物的特定疾病或病症的含有治疗性化合物的混合物。

[0014] 如本文所用的术语“可药用”指在可靠的医学判断范围内适于与哺乳动物、特别是人的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变应性应答和与合理的收益 / 风险比率相称的其

它引起问题的并发症的那些化合物、材料、组合物和 / 或剂型。

[0015] 如本文所用的术语“治疗性化合物”表示具有治疗或药理学作用并且适于在特别适于口服施用的组合物中给哺乳动物、例如人施用的任意化合物、物质、药物、药剂或活性成分。

[0016] 如本文所用的术语“可压性差”的治疗性化合物指施力后不易结合形成片剂的化合物。当对重量约为 10 克（或至少 10 个单位）的片剂在压制后立即跌落 500 次后进行试验时，单独由重量为 1 克的治疗性化合物制备的并且在 5kN 至 25kN 范围的力下、停留时间在 30 秒内压制的片剂所提供的脆碎度将等于或大于可接受的限度 1.0% (w/w)。在压制前这些化合物可能需要另外的加工和特殊的配制，例如湿法制粒或滚筒压缩。高剂量的治疗性化合物还可能由于流动性差和可压性差而使治疗性化合物不适于直接压制。

[0017] 如本文所用的术语“湿敏性”的治疗性化合物指当治疗性化合物与水接触时例如通过至少 1% 重量的治疗性化合物水解而经受自发降解的治疗性化合物。

[0018] 治疗性化合物的治疗种类的实例包括但不限于解酸药、抗炎物质、冠状血管扩张药、脑血管扩张药、末梢血管扩张药、抗感染药、促精神药、抗躁狂药、兴奋药、抗组胺药、抗癌治疗性化合物、缓泻药、减充血剂、维生素、胃肠镇静药、止泻制剂、抗心绞痛治疗性化合物、血管扩张剂、抗心律失常药、抗高血压治疗性化合物、血管收缩剂和偏头痛治疗、抗凝血药和抗血栓形成的治疗性化合物、镇痛药、解热药、催眠药、镇静药、止吐药、止恶心药、抗惊厥药、神经肌肉治疗性化合物、升血糖药和降血糖药、甲状腺和抗甲状腺制剂、利尿剂、解痉药、子宫松弛药、矿物质和营养添加剂、抗肥胖治疗性化合物、合成代谢治疗性化合物、红细胞生成治疗性化合物、抗喘药、祛痰药、镇咳药、粘液溶解药、anti-uricemic 治疗性化合物以及局部作用于口内的治疗性化合物或物质。

[0019] 示例性的治疗性化合物包括但不限于：胃肠镇静药，例如甲氧氯普胺和溴丙胺太林；解酸药，例如三硅酸铝、氢氧化铝和西咪替丁；抗炎治疗性化合物，例如保泰松、吲哚美辛、萘普生、布洛芬、氟比洛芬、双氯芬酸、地塞米松、泼尼松和泼尼松龙；冠状血管扩张药治疗性化合物，例如硝酸甘油、硝酸异山梨酯和戊四硝酯；外周和脑血管扩张药，例如 soloctidilum、长春胺、草酸萘呋胺、甲磺酸双氢麦角碱、环扁桃酯、罂粟碱和烟酸；抗感染治疗性化合物，例如硬脂酸红霉素、头孢氨苄、萘啶酸、盐酸四环素、氨苄西林、flucolaxacillin sodium、扁桃酸乌洛托品和马尿酸乌洛托品；精神安定治疗性化合物，例如 fluazepam、地西洋、替马西洋、阿米替林、多塞平、碳酸锂、硫酸锂、氯丙嗪、硫利达嗪、三氟拉嗪、氟奋乃静、piperothiazine、氟哌啶醇、盐酸马普替林、丙米嗪和去甲丙米嗪；中枢神经兴奋剂，例如哌甲酯、麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、硫酸苯丙胺和盐酸苯丙胺；抗组胺治疗性化合物，例如苯海拉明、二苯拉林、氯苯那敏和溴苯那敏；止泻治疗性化合物，例如比沙可啶和氢氧化镁；缓泻治疗性化合物，例如多库酯钠；营养补充剂，例如抗坏血酸、 $\alpha$  生育酚、维生素 B1 和维生素 B6；解痉治疗性化合物，例如双环胺和地芬诺酯；影响心律的治疗性化合物，例如维拉帕米、硝苯地平 (nifedepine)、地尔硫草、普鲁卡因胺、丙吡胺、托西溴苄胺、硫酸奎尼丁和葡糖酸奎尼丁；用于治疗高血压的治疗性化合物，例如盐酸普萘洛尔、硫酸胍乙啶、甲基多巴、盐酸氧烯洛尔、卡托普利和肼屈嗪；用于治疗偏头痛的治疗性化合物，例如麦角胺；影响凝血的治疗性化合物，例如  $\epsilon$ -氨基己酸和硫酸鱼精蛋白；镇痛治疗性化合物，例如阿司匹林、对乙酰氨基酚、磷酸可待因、硫酸可待因、羟考酮、酒石酸二

氢可待因、oxycodone、吗啡、海洛因、纳布啡、酒石酸布托啡诺、盐酸喷他佐辛、环佐辛 (cyclazacine)、哌替啶、丁丙诺啡、东莨菪碱和甲芬那酸；抗癫痫治疗性化合物，例如苯妥英钠和丙戊酸钠；神经肌肉治疗性化合物，例如丹曲林钠；用于治疗糖尿病的治疗性化合物，例如二甲双胍、甲苯磺丁脲、diabinese、glucagon 和胰岛素；用于治疗甲状腺功能障碍的治疗性化合物，例如三碘甲腺原氨酸、甲状腺素和丙硫氧嘧啶；利尿治疗性化合物，例如呋塞米、氯噻酮、氢氯噻嗪、螺内酯和氨苯蝶啶 (triamterene)；子宫松弛治疗性化合物，例如利托君；食欲抑制剂，例如盐酸芬氟拉明、芬特明和盐酸安非拉酮；止喘治疗性化合物，例如氨茶碱、茶碱、沙丁胺醇、硫酸奥西那林和硫酸特布他林；祛痰治疗性化合物，例如愈创甘油醚；镇咳药，例如右美沙芬和诺斯卡品；粘液溶解治疗性化合物，例如羧甲司坦；消毒剂，例如西吡氯铵、短杆菌素和氯己定；减充血治疗性化合物，例如苯丙胺醇和伪麻黄碱；催眠治疗性化合物，例如氯醛比林和硝西洋；止恶心治疗性化合物，例如茶氯酸异丙嗪；造血治疗性化合物，例如硫酸亚铁、叶酸和葡萄糖酸钙；尿酸排泄治疗性化合物，例如磺吡酮、别嘌醇和丙磺舒等。

[0020] 可压性差的治疗性化合物以治疗有效量或浓度存在于本发明的药物组合物中。这种治疗有效量或浓度是本领域的普通技术人员已知的，随所使用的治疗性化合物和所解决的适应症而改变。例如，根据本发明，治疗性化合物可以以药物组合物重量的约 0.05% 至约 99% 的量存在。在一个实施方案中，治疗性化合物可以以药物组合物重量的约 10% 至约 95% 的量存在。

[0021] 如本文所用的术语“速释”指在口服后相对短的时间内、例如在 1 小时、40 分钟、30 分钟或 20 分钟内可迅速释放大部分治疗性化合物、例如大于约 50%、约 60%、约 70%、约 80% 或约 90% 的治疗性化合物。特别有用的速释条件是在口服后 30 分钟内释放至少或等于约 80% 的治疗性化合物。特定治疗性化合物的具体速释条件将是本领域的普通技术人员所认可或已知的。

[0022] 如本文所用的术语“缓释”或“释放减缓的 (modified release)”指口服后治疗性化合物的量历经相对延长的时间逐渐但连续或持续地释放。释放将持续一段时间，并且可以持续直至药物组合物到达肠和之后。缓释还可以指延迟释放，其中治疗性化合物不会在药物组合物到达胃部时立即开始释放，而是延迟一段时间，例如，直至当药物组合物到达肠时，当升高的 pH 用于引发治疗性化合物从药物组合物中释放时。

[0023] 如本文所用的术语“制粒赋形剂”指可以与可压性差的治疗性化合物进行熔融制粒的任意可药用的材料或物质，如以下进一步所述。制粒赋形剂例如可以是聚合物或非聚合物材料。

[0024] 如本文所用的术语“聚合物”指自身或在组合中具有不超过可压性差的治疗性化合物的熔点（熔程）的玻璃化转变温度、软化温度或熔化温度的聚合物或聚合物混合物。玻璃化转变温度（“T<sub>g</sub>”）是该聚合物的性质从高粘性向相对较低的粘性物质变化的温度。聚合物的类型包括但不限于水溶性、水溶胀性、水不溶性聚合物和上述的组合。

[0025] 聚合物的实例包括但不限于：

[0026] N- 乙烯基内酰胺的均聚物和共聚物，例如 N- 乙烯基吡咯烷酮的均聚物和共聚物（例如聚乙烯吡咯烷酮）、N- 乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯或丙酸乙烯酯的共聚物；

[0027] 纤维素酯和纤维素醚（例如甲基纤维素和乙基纤维素）、羟烷基纤维素（例如羟丙

基纤维素)、羟烷基纤维素(例如羟丙基甲基纤维素)、纤维素酞酸酯(例如酞酸纤维素和羟丙基甲基纤维素酞酸酯)和纤维素琥珀酸酯(例如羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯或酞酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯);

[0028] 高分子聚氧化烯烃,例如聚氧化乙烯和聚氧化丙烯以及环氧乙烷和环氧丙烷共聚物;

[0029] 聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯(例如甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸 2-二甲氨基乙基酯共聚物、聚(丙烯酸羟烷基酯)、聚(甲基丙烯酸羟烷基酯));

[0030] 聚丙烯酰胺;

[0031] 乙酸乙烯酯聚合物,例如乙酸乙烯酯和巴豆酸共聚物、部分水解的聚乙酸乙烯酯;

[0032] 聚乙烯醇;和

[0033] 寡糖和多糖,例如角叉菜胶、半乳甘露聚糖和黄原胶,或者其一种或多种的混合物。

[0034] 如本文所用的术语“增塑剂”指可以加入到药物组合物中通过增加聚合物链之间的自由体积来降低聚合物的玻璃化转变温度和熔化粘度的材料。增塑剂例如包括但不限于水、枸橼酸酯(例如枸橼酸三乙酯、三醋汀)、低分子量聚(氧化烯烃)(例如聚(乙二醇)、聚(丙二醇)、聚(乙二醇/丙二醇))、甘油、季戊四醇、甘油单乙酸酯、二乙酸酯或三乙酸酯、丙二醇、磺基丁二酸钠二乙酯和治疗性化合物本身。增塑剂可以以药物组合物重量的约 0%至 15%、例如 0.5%至 5%的浓度存在。增塑剂的实例还可以在医药添加剂手册(The Handbook of Pharmaceutical Additives)(Ash 等人, Gower 出版(2000))中找到。

[0035] 非聚合物制粒赋形剂包括但不限于酯、氢化油、油、天然蜡、合成蜡、烃、脂肪醇、脂肪酸、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯及其混合物。

[0036] 酯、例如甘油酯的实例包括但不限于单硬脂酸甘油酯如来自 Abitec 公司(Columbus, OH)的 CAPMUL GMS、硬脂酸棕榈酸甘油酯、乙酰化单硬脂酸甘油酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯如来自 Uniqema(New Castle, DE)的 ARLACEL 60 以及棕榈酸十六醇酯如来自 Cognis 公司(Düsseldorf, 德国)的 CUTINA CP、硬脂酸镁和硬脂酸钙。

[0037] 氢化油的实例包括但不限于氢化蓖麻油、氢化棉子油、氢化豆油和氢化棕榈油。油的一个实例包括芝麻油。

[0038] 蜡的实例包括但不限于巴西棕榈蜡、蜂蜡和鲸蜡。烃的实例包括但不限于微晶蜡和石蜡。脂肪醇、即具有约 14 至约 31 个碳原子的较高分子量的不挥发性醇的实例包括但不限于鲸蜡醇如来自 Croda 公司(Edison, NJ)的 CRODACOL C-70、硬脂醇如来自 Croda 公司的 CRODACOL S-95、月桂醇和肉豆蔻醇。可以具有约 10 至约 22 个碳原子的脂肪酸的实例包括但不限于硬脂酸如来自 Crompton 公司(Middlebury, CT)的 HYSTRENE 5016、癸酸、棕榈酸、月桂酸和肉豆蔻酸。

[0039] 如本文所用的术语“熔融制粒”指包括以下步骤的制备方法:

[0040] (a) 形成可压性差的治疗性化合物与至少一种制粒赋形剂的混合物;

[0041] (b) 使用挤压机将该混合物制粒,同时将该混合物加热到低于或约等于可压性差的治疗性化合物的熔点(或熔程)的温度;和

[0042] (c) 将挤压物冷却至室温,例如以受控速度冷却至室温。

[0043] 形成颗粒(即来自挤压物)内相的治疗性化合物和制粒赋形剂的加热和混合可通过使用挤压机来完成。制粒赋形剂例如可以以组合物重量的约1%至约50%的量存在。在一个实施方案中,制粒赋形剂可以以组合物重量的约3%至约25%的量存在。治疗性化合物可以以组合物重量的约50%至约99%的量存在。在一个实施方案中,治疗性化合物可以以约60%至约97%的量存在。与在湿法制粒过程中制备的颗粒不同,本发明的熔融制粒方法在制粒过程中不是必须需要制粒液体,例如水、甲醇、乙醇、异丙醇或丙酮。

[0044] 所得颗粒例如是被制粒赋形剂包被或基本上包被的治疗性化合物的颗粒,或者是被制粒赋形剂包埋或基本上包埋或者包埋或基本上包埋在制粒赋形剂中的治疗性化合物的颗粒。

[0045] 通常,挤压机包括在固定筒内的旋转螺杆,固定筒具有任选的位于筒一端的模具。沿着螺杆的全长,螺杆在筒内旋转可为材料(例如治疗性化合物、延缓释放的材料和任意其它所需赋形剂)提供分布式揉捏(distributive kneading)。概念上讲,挤压机可以分成至少三部分:进料部分、加热部分和计量部分(metering section)。在进料部分中,将原料例如从加料斗加入到挤压机中。在加热部分中,原料被加热到低于可压性差的治疗性化合物的熔化温度的温度。加热部分后是计量部分,其中所混合的材料通过任选的模具被挤压成特定的形状、例如颗粒状或条状。可特别用于本发明的挤压机的类型有任选装配有揉捏浆的单、双和多螺杆挤压机。

[0046] 得到颗粒后,就可以通过加入组成药物组合物外相的另外的常规赋形剂将颗粒配制成口服形式,例如固体口服剂型,例如片剂、丸剂、锭剂、胶囊形片剂、胶囊剂或小药囊。药物组合物的外相还可以包含另外的治疗性化合物。这些固体口服剂型例如是单位口服剂型。这些赋形剂的实例包括但不限于释放延迟剂、增塑剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂。根据固体口服剂型的具体所需性质,本领域的普通技术人员可以通过常规实验而没有任何不适当负担地来选择一种或多种上述赋形剂。所用的各赋形剂的量可以在本领域的常规范围内改变。均引入作为参考的以下参考文献公开了用于配制口服剂型的技术和赋形剂。参见“药物赋形剂手册”(The Handbook of Pharmaceutical Excipients),第4版,Rowe等人编者,美国药学会(2003);和Remington:the Science and Practice of Pharmacy,第20版,Gennaro编者,Lippincott Williams &Wilkins(2003)。

[0047] 如本文所用的术语“释放延迟剂”指当经口服用时延缓治疗性化合物从药物组合物中释放的任意材料或物质。可以通过使用释放延迟性组分来完成如本领域已知的各种缓释系统,例如扩散系统、溶出系统和/或渗透系统。释放延迟剂在性质上可以是聚合物或非聚合物的。本发明的药物组合物可以例如包括以组合物的重量计至少5%的释放延迟剂,如果需要缓释组合物的话。

[0048] 可药用崩解剂的实例包括但不限于:淀粉;粘土;纤维素;藻酸盐;树胶;交联聚合物,例如交联聚乙烯吡咯烷酮或交联维酮,例如来自International Specialty Products(Wayne, NJ)的POLYPLASDONE XL;交联羧甲基纤维素钠,例如来自FMC的AC-DI-SOL;和交联羧甲基纤维素钙;大豆多糖以及瓜尔胶。崩解剂可以以组合物重量的约0%至约10%的量存在。在一个实施方案中,崩解剂以组合物重量的约0.1%至约1.5%的

量存在。

[0049] 可药用粘合剂的实例包括但不限于：淀粉；纤维素及其衍生物，例如微晶纤维素如来自 FMC (Philadelphia, PA) 的 AVICEL PH、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素、来自 Dow 化学公司 (Midland, MI) 的 METHOCEL；蔗糖；葡萄糖；玉米糖浆；多糖和明胶。粘合剂可以以组合物重量的约 0% 至约 50%、例如 10-40% 的量存在。

[0050] 可药用润滑剂和可药用助流剂的实例包括但不限于胶体二氧化硅、三硅酸镁、淀粉、滑石粉、磷酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸钙、碳酸镁、氧化镁、聚乙二醇、粉状纤维素和微晶纤维素。润滑剂可以以组合物重量的约 0% 至约 10% 的量存在。在一个实施方案中，润滑剂可以以组合物重量的约 0.1% 至约 1.5% 的量存在。助流剂可以以约 0.1% 至约 10% 重量的量存在。

[0051] 可药用填充剂和可药用稀释剂的实例包括但不限于糖粉 (confectioner's sugar)、可压缩糖、葡萄糖结合剂、糊精、葡萄糖、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、山梨醇、蔗糖和滑石粉。填充剂和 / 或稀释剂例如可以以组合物重量的约 15% 至约 40% 的量存在。

[0052] 为了制备本发明的药物组合物，在加入到挤压机的加料斗中之前或加入时以 99 : 1 至 1 : 1 (基于干重) 范围的比例将治疗性化合物和制粒赋形剂混合。在一个示例性的实施方案中，治疗性化合物和制粒赋形剂间的该比例可以在 97 : 3 至 60 : 40 (基于干重) 的范围内。在另一个可供选择的实施方案中，该比例可以在 97 : 3 至 75 : 25 (基于干重) 的范围内。任选可以将增塑剂加入到内相中。

[0053] 混合物被加热到低于治疗性化合物熔化温度的温度。混合物被加热时，其也被挤压机的螺杆揉捏。将混合物保持在升高的温度并混合足以形成颗粒状产品的时间。混合物沿着筒的全长传送后，获得颗粒状产品 (为挤压物)，将颗粒状混合物冷却。

[0054] 冷却后，可以将挤压物研磨并随后过筛。然后，将颗粒 (构成药物组合物的内相) 与固体口服剂型赋形剂 (药物组合物的外相)、即填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等合并。可以例如通过 V 型混合器将合并的混合物进一步混合，随后将其压制或模制成片剂 (如单片片剂) 或者用胶囊包封。

[0055] 得到片剂后，可以任选用如本领域已知的功能性或非功能性包衣将它们进行包衣。包衣技术的实例包括但不限于糖包衣、薄膜包衣、微型包囊法和压制包衣。包衣的类型包括但不限于肠溶包衣、缓释包衣、控释包衣。

[0056] 本发明的所有药物组合物的功效可以在标准临床试验中在例如提供治疗性化合物的治疗有效血液水平的药物剂量的已知适应症中、例如采用对 75kg 哺乳动物如成年动物而言 2.5-1000mg 治疗性化合物 / 天的剂量和在标准动物模型中观察到。

[0057] 本发明提供了治疗患有可以用治疗性化合物治疗的疾病、病症或紊乱的受治疗者的方法，该方法包括将治疗有效量的本发明的药物组合物施用于需要该治疗的受治疗者。

[0058] 以下实施例是说明性的，而并非用于限制本文所述的发明的范围。实施例仅用于提示实践本发明的方法。

[0059] 适于本发明的治疗性化合物的一个实例是盐酸二甲双胍。盐酸二甲双胍的单位剂型、例如单个片剂或胶囊可以包含 250mg 至 2000mg 盐酸二甲双胍，例如 250mg、500mg、750mg、850mg 或 1000mg 二甲双胍。在本发明中，盐酸二甲双胍可以存在于最终固体口服剂



型的内相中。

[0060] 实施例

[0061]

成分	百分比 (w/w)	量 / 片 (mg)
内相		
盐酸二甲双胍	91%	1000
羟丙基纤维素	9%	99
外相		
硬脂酸镁	1%	11
总量		1110

[0062] 将内相成分、即盐酸二甲双胍和羟丙基纤维素（可由 Hercules 化学公司 (Wilmington, Delaware) 以 KLUCEL EXF 得到）合并，在箱式混合器中混合约 200 转。将混合物加入到双螺杆挤压机的进料部分或加料斗中。适宜的双螺杆挤压机是 PRISM 16mm 药用双螺杆挤压机（可由 Thermo Electron 公司 (Waltham, Massachusetts) 得到）。

[0063] 位于双螺杆挤压机末端的是具有约 3mm 孔径的模具。双螺杆挤压机装配有 5 个单独的筒区或部分，这些筒区或部分可以独立地调节为不同的参数。从加料斗开始到模具，筒区分别被加热到以下温度：40°C、110°C、130°C、170°C 和 185°C。加热区的温度不超过盐酸二甲双胍的熔化温度（约 232°C）。将螺杆速度设置为 150rpm，但可以高达 400rpm，将体积加料速度调为每分钟可传送约 30 至 45 克原料。生产速度可以调节为 4g/min 至 80g/min。

[0064] 然后，通过将来自挤压机的挤压物或颗粒放置约 15 至 20 分钟使其冷却至室温。随后，将冷却的颗粒过 18 目筛（即 1mm 筛孔）。

[0065] 对于外相，首先使硬脂酸镁过 18 目筛。然后，使用适宜的箱式混合器将硬脂酸镁与得到的颗粒混合约 60 转。使用常规的旋转式压片机 (ManestyBeta Press)、使用 6kN 至 25kN 范围的压力将所得的最终混合物压制成片剂。所得片剂为单片并且其硬度范围为 5kP 至 35kP。硬度范围为 15kP 至 35kP 的片剂在跌落 500 次后可产生低于 1.0% w/w 的可接受的脆碎度。此外，在 37°C、在 0.1N HCl 的盘中，这些片剂的崩解时间小于等于 20 分钟。

[0066] 与其相比，当通过湿法制粒或直接压片法将实施例 1 的处方制备成片剂时，当在 6kN 至 26kN 之间压片时，所得片剂的硬度范围为 3kP 至 7kP。此外，这些片剂在跌落 500 次后产生的脆碎度大于 1% (w/w)。因此，结果表明，熔融制粒方法提高了可压性差的治疗性化合物的可压性。

[0067] 可以理解，虽然结合其详述描述了本发明，但以上描述意欲说明而非限制本发明的范围，本发明的范围由随后的权利要求的范围来限定。其它方面、优点和变通在权利要求的范围内。